



HAL
open science

Développement de nouvelles réactions décarboxylantes par catalyse organométallique

Etienne Crochet

► **To cite this version:**

Etienne Crochet. Développement de nouvelles réactions décarboxylantes par catalyse organométallique. Chimie organique. Université Paris-Saclay, 2022. Français. NNT : 2022UPASF077 . tel-03941825

HAL Id: tel-03941825

<https://theses.hal.science/tel-03941825v1>

Submitted on 16 Jan 2023

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.

Développement de nouvelles réactions décarboxylantes par catalyse organométallique

Development of new catalytic decarboxylative reactions

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n°571, sciences chimiques : molécules, matériaux,
instrumentation et biosystèmes (2MIB)
Spécialité de doctorat : Chimie
Graduate School : Chimie. Référent : Faculté des sciences d'Orsay

Thèse préparée dans l'unité de recherche **NIMBE** (Université Paris-Saclay, CEA, CNRS),
sous la direction de **Thibault CANTAT** directeur de recherche au CEA-Saclay, le
co-encadrement de **Lucile ANTHORE-DALION**, chargée de recherche CNRS

Thèse soutenue à Paris-Saclay, le 08 décembre 2022, par

Etienne CROCHET

Composition du Jury

Véronique MICHELET Professeure, Université Côte d'Azur	Présidente
Cédric FISCHMEISTER Ingénieur de recherche (HDR), Université de Rennes 1	Rapporteur & Examineur
Julie OBLE Maîtresse de conférence (HDR), Sorbonne Université	Rapporteuse & Examinatrice
Jérôme HANNEDOUCHE Directeur de recherche, Université Paris-Saclay	Examineur
Thibault CANTAT Directeur de recherche, CEA Saclay	Directeur de thèse

Titre : Développement de nouvelles réactions décarboxylantes par catalyse organométallique

Mots clés : catalyse, CO₂, formiate, réactions de transfert, SO₂

Résumé : Afin de développer une alternative aux composés pétrosourcés dans la chimie de synthèse, les molécules présentes dans la biomasse font l'objet d'étude croissante ces dernières années. Les acides carboxyliques ont été particulièrement étudiés dans le cadre de réactions décarboxylantes. En effet, l'extrusion d'une molécule de dioxyde de carbone (CO₂) dans les acides carboxyliques, ou dérivés, permet la formation de fragment très réactif. Avec cette approche, nous nous sommes intéressés à la réactivité des formiates d'alkyles notamment dans le cadre de réactions d'hydroalkylation par transfert par catalyse organométallique de composés présentant des insaturations comme les alcènes, dérivés carbonylés ou bien les imines. Nous avons également exploré la réactivité d'acides carboxyliques pour réaliser des échanges dynamiques entre du CO₂ et du dioxyde de soufre (SO₂) pour synthétiser des sulfones directement à partir de ce dernier

Title : Development of new catalytic decarboxylative reactions

Keywords : catalysis, CO₂, formate, transfer reactions, SO₂

Abstract : In order to develop an alternative to petroleum-based compounds in synthetic chemistry, the molecules present in biomass have been the subject of increasing study in recent years. Carboxylic acids have been particularly studied in the context of decarboxylating reactions. Indeed, the extrusion of a carbon dioxide (CO₂) molecule into carboxylic acids, or derivatives, allows the formation of a highly reactive fragment. With this approach, we have been interested in the reactivity of alkyl formates in particular in the context of hydroalkylation reactions by organometallic catalysis of compounds with unsaturations such as alkenes, carbonyl derivatives or imines. We have also explored the reactivity of carboxylic acids to perform dynamic exchanges between CO₂ and sulphur dioxide (SO₂) to synthesise sulphones directly from the latter.

Remerciements

Je voudrais en premier lieu remercier Mme Véronique Michelet pour m'avoir fait l'honneur de présider mon jury, Mme Julie Oble et M. Cédric Fischmeister pour avoir accepté d'être les rapporteurs de cette thèse et pour l'attention qu'ils ont pu porter à mon manuscrit ainsi que M. Jérôme Hannedouche qui a bien voulu en être l'examineur. Je les remercie sincèrement pour l'ensemble de la discussion ayant eu lieu au cours de ma soutenance, pour leurs remarques et suggestions.

Je tiens également à remercier mon directeur de thèse, Thibault Cantat, pour l'opportunité qu'il m'a offerte de découvrir le monde de la recherche, pour l'écoute dont il a pu faire preuve et ce que cette expérience m'a appris sur moi-même et ce que je souhaite comme carrière et milieu professionnel. Je remercie également Lucile Anthore-Dalion pour son encadrement, son soutien en particulier pour faire de la chimie organique (et les purifications de produits) et ses yeux de lynx pour repérer mes innombrables fautes.

J'ai de plus eu la chance de profiter de la diversité des membres permanents du laboratoire et de leurs expertises respectives. Je souhaite remercier Emmanuel Nicolas pour nos longs échanges, notamment sur l'utilisation de la RMN pour faire mes cinétiques, Caroline Genre pour sa disponibilité, Jean-Claude pour sa bonne humeur et ses blagues plus que borderline et enfin Alexis Mifleur pour m'avoir fait aimer la bière et briser le silence dans notre bureau.

De même, je remercie tous les membres non permanents du laboratoire, pour leur soutien, la franche camaraderie et les bons moments passés ensemble. Merci à celles et ceux qui m'ont précédé : les triplés originels, Lidie, Louise et Aurélien pour leur accueil, Gabriel pour sa gentillesse infinie et Clément pour son excentricité et ses anecdotes improbables. Je remercie et souhaite du courage à celles et ceux qui m'ont suivi. Merci à Marie-Hélène pour nos échanges si enrichissants que ce soit sur la politique, l'écologie, ou nos différences de goûts respectifs (et pour les mots-croisés avec notre cher Philippe Dupuis) et à Kieu pour sa joie de vivre et son appétit insatiable. Merci à Nathan pour sa tranquillité d'esprit et à Guilhem pour son rire, ses analyses fines et nos moments de rage. Je remercie également Neethu et Uros. Merci et bonne chance aux petits nouveaux, Félix et Alexandre qui j'en suis sûr seront les Tic et Tac de cette génération mais aussi à Xin qui devra les supporter. Merci aux stagiaires qui ont traversés ce laboratoire, Lucas, Alexis et Frederique, pour l'énergie et la légèreté qu'ils ont pu apporter. Merci également aux post-doctorants Nicolas, Martin, Idir, Jompol, Liam, Kajetan (Dr. Kacheton pour les intimes) et Laurent pour les connaissances chimiques comme culturelles qu'ils ont pu me partager. Pour terminer, je tiens à adresser un merci infini à mes deux triplées, Marianne et sa légendaire maladresse si attachante, Marie et son énergie positive débordante, sans qui cette thèse n'aurait pas eu la même saveur.

Enfin ma reconnaissance va à mes amis qui m'ont soutenu pendant ces 3 ans, en particulier lorsque ça n'allait pas et à ma famille qui m'auront permis de faire des études longues.

Avant-propos

Les travaux présentés dans ce manuscrit ont été effectués dans le Laboratoire de Chimie Moléculaire et Catalyse pour l'Energie (LCMCE) du Commissariat de l'Energie Atomique et aux Energies Alternatives (CEA) sous la direction du Dr. Thibault Cantat et grâce à l'encadrement du Dr. Lucile Anthore-Dalio, du Dr. Jean-Claude Berthet, du Dr. Caroline Genre, du Dr. Emmanuel Nicolas et du Dr. Alexis Mifleur.

Ce manuscrit se décompose en six parties. La première, à but introductif, vise à présenter le contexte de ces projets de thèse et en mettant l'accent sur les réactions décarboxylantes et la réactivité de l'acide formique. La deuxième présentera le développement d'une réaction d'hydroalkylation d'imine par transfert qui comporte trois chapitres (introduction du projet, développement de la réaction et étude mécanistique). Dans une troisième partie nous verrons l'extension envisagée à des transferts sur d'autres substrats, d'une part les dérivés carbonylés, d'autre part sur les alcènes. La quatrième partie présentera les travaux réalisés sur le développement de réactions de sulfonation décarboxylante par échange dynamique entre CO_2 et SO_2 . Les deux dernières parties correspondent à la conclusion générale et à la partie expérimentale.

La numérotation des figures et des tableaux suit cette décomposition en parties et est constituée d'un indicateur désignant la partie, suivi d'un chiffre arabe correspondant à leur ordre d'apparition dans le texte. Les molécules utilisées lors de ces travaux de thèse sont notées en chiffres arabes selon leur ordre d'apparition, de manière indépendante selon chaque partie. Les références bibliographiques sont elles aussi données par partie et rassemblées à la fin de chacune d'elles.

Enfin, pour des raisons de praticité par rapport aux publications dans des journaux internationaux, la partie expérimentale est rédigée en anglais.

Liste des abréviations

Liste des acronymes et notations

A.O	addition oxydante	MS	spéctrométrie de masse (<i>mass spectroscopy</i>)
BV	Orbitale la plus Basse Vacante	Nu	nucléophile
cat.	catalyseur	OMS	Organisation Mondiale de la Santé
DFT	Théorie de la fonctionnelle de la densité (<i>Density Functional Theory</i>)	SET	Transfert monoélectronique (<i>single electron transfer</i>)
E	électrophile	t.a	température ambiante
E.R	élimination réductrice	tep	tonne équivalent pétrole
FAO	Food and Agriculture Organization	TOF	turn-over frequency
GC	Chromatographie en phase gaz (<i>gas chromatography</i>)	UPLC	Chromatographie en phase liquide à ultra performance (<i>Ultra Performance Liquid Chromatography</i>)
GEA	groupe électroattracteur	UV	ultraviolet
GED	groupe électrodonneur	Δ	chauffage
GES	gaz à effet de serre	δ	déplacement chimique
GIEC	Groupe d'experts Intergouvernemental sur l'évolution du climat		
HO	Orbitale la plus haute occupée		
h ν	photon		
IEA	Agence Internationale de l'Énergie (<i>Internation Energy Agency</i>)		
IFPEN	Institut français du pétrole et des énergies nouvelles		
J	constante de couplage		
LED	Diode électroluminescente (<i>light-emitting diode</i>)		
LOHC	<i>liquid organic hydrogen carrier</i>		

De manière générale, pour toutes les formules topologiques, un groupement « R » (ou « Rⁿ ») représente une chaîne carbonée (éventuellement substituée). Lorsque ce groupement « R » est porté par un aryle, un hétéroaryle ou un alcényle, il représente alors un groupement électro-attracteur ou électro-donneur. De même, « X » représente un (pseudo)halogène et « M » un métal ou un sel métallique.

Liste des composés chimiques

Ac	acétate	glyme	diméthoxyéthane
acac	acétylacétone	<i>i</i> Bu	<i>iso</i> -butyle
AF	acide formique	IPr	1,3-Bis(2,6-diisopropylphenyl)-1,3-dihydro-2H-imidazol-2-ylidene
AIBN	Azobisisobutyronitrile	<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -propyle
Alk	alkyle	Me	méthyle
APTS	acide <i>p</i> -toluènesulfonique	Mes	mésitylène
Ar	aryle	MS	molecular sieves (tamis moléculaire)
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle	NFSI	N-Fluorobenzenesulfonimide
Bn	benzyle	NMP	N-Méthyl-2-pyrrolidone
Boc	tert-butoxycarbonyle	Ph	phényle
bpy	2,2'-bipyridyl	phen	phénantroline
Bu	butyle	PMMA	polyméthacrylate
Cbz	carboxybenzyle	RMN	résonance magnétique nucléaire
cin	cinnamyl	salen	2,2'-éthylènebis(nitrilométhylidène)diphénol
Cp*	1,2,3,4,5-pentaméthylcyclopentadiène	TBAB	bromure de tétrabutylammonium
DABCO	4-diazabicyclo[2.2.2]octane	TBAF	Fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
DABSO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane bis(sulfur dioxide) adduct	TBHP	hydroperoxyde de tert-butyle
DCC	<i>N,N'</i> -Dicyclohexylcarbodiimide	<i>i</i> Bu	tert-butyle
DCE	dichloroéthane	Tf	triflate
DIPEA	diisopropylamine	TFA	acide trifluoroacétique
DMA	<i>N,N</i> -diméthylacétamide	THF	tétrahydrofurane
DMAP	4-diméthylaminopyridine	TM	tamis moléculaire
DME	diméthoxyéthane	TMDS	tétraméthyledisiloxane
dmeda	1,2-Diméthyléthylènediamine	TMEDA	Tétraméthyléthylènediamine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide	TMG	1,1,3,3-tetramethylguanidine
dmpe	1,2-Bis(diméthylphosphino)éthane	tol	tolyle
DMSO	diméthylsulfoxyde	TPP	Tétraphénylporphyrine
DPEN	1,2-diphényl-1,2-éthylènediamine	Ts	tosyle
dppe	1,6-Bis(diphénylphosphino)éthane	TS	transition state
dpph	1,6-Bis(diphénylphosphino)hexane		
dppp	1,3-Bis(diphénylphosphino)propane		
dtbpy	4,4'-di-tert-butyl-2,2'-bipyridine		
Et	éthyle		

Table des matières

Remerciements	3
Avant-propos	5
Liste des abréviations.....	6
Table des matières.....	8
Partie I – Introduction générale	11
Chapitre 1 – La chimie, une industrie essentiellement fossile	12
Chapitre 2 – Généralités sur les groupements carboxyles et les réactions de décarboxylations.....	18
Objectifs du projet	34
Partie II – Hydroalkylation par transfert d’imines par des formiates de benzyle	43
Chapitre 3 – Contexte et intérêt de l’étude.....	44
Chapitre 4 – Développement de la réaction d’hydroalkylation par transfert des imines.....	54
Chapitre 5 – Etude du mécanisme de l’hydroalkylation des imines par transfert.....	67
Conclusions et perspectives.....	83
Références	84
Partie III – Vers de nouvelles réactions de transfert.....	89
Chapitre 6 – Réactivité des formiates de benzyle sur des dérivés carbonylés	90
Chapitre 7 – Réactivité des formiates de benzyle sur le styrène.....	100
Conclusions et perspectives.....	108
Références	110
Partie IV – Développement de réaction de décarboxylation/sulfonylation.....	113
Chapitre 8 – Contexte de l’étude	114
Chapitre 9 – Réaction de décarboxylation sulfonylante cupro-catalysée	128
Chapitre 10 – Réaction de décarboxylation sulfonylante sans catalyseur	136
Conclusions et Perspectives.....	141
Références	143
Partie V – Conclusion générale	146
Partie VI – Partie expérimentale	155

Partie I – Introduction générale

Table des matières

Table des matières.....	11
Chapitre 1 – Généralités sur la chimie de synthèse.....	12
1 La chimie, une industrie essentiellement fossile.....	12
1.1. Contexte de l'étude : un cycle du carbone perturbé.....	12
1.2. Consommation et émission de l'industrie chimique.....	13
2 Changement de stratégie de synthèse.....	14
2.1. La biomasse, une bibliothèque de composés.....	14
2.2. De l'oxydation à la réduction.....	16
Chapitre 2 – Généralités sur les groupements carboxyles et les réactions de décarboxylations.....	18
1 Les acides carboxyliques, composés essentiels de la chimie de synthèse.....	18
2 L'acide formique comme donneur d'hydrure vert.....	20
2.1. Production.....	20
2.1.1 Procédés industriels actuels.....	20
2.1.2 Développements récents.....	20
2.2. Utilisation et intérêt de l'acide formique.....	22
3 Les réactions de décarboxylation.....	25
3.1. Réactions historiques.....	25
3.2. Développements récents des réactions décarboxylantes.....	27
3.2.1 Couplage croisé décarboxylant.....	27
3.2.2 Couplage croisé oxydant décarboxylant.....	29
3.2.3 Décarboxylation photocatalysée.....	31
Objectifs du projet de thèse.....	34
Références.....	36

Chapitre 1 – Généralités sur la chimie de synthèse

1 La chimie, une industrie essentiellement fossile

1.1. Contexte de l'étude : un cycle du carbone perturbé

Commencées dans les années 70 par le Club de Rome (Rapport Meadows ou Les limites à la croissance), les alertes sur l'état de l'environnement ne font que se multiplier depuis plusieurs décennies. Point d'orgue de ces études environnementales et climatiques, les rapports du GIEC (Groupe d'experts Intergouvernemental sur l'Évolution du Climat) ont bien mis en avant la responsabilité humaine dans le réchauffement climatique actuelle (Figure I-1)^[1] En effet, sans influence humaine, du fait des équilibres naturelles du dioxyde de carbone (CO₂) sur Terre (photosynthèse, sédimentation, solubilisation dans l'océan, etc.), le climat est dans un état de relatif stabilité et ce depuis la fin de la dernière glaciation (12 000 ans). On observe depuis le siècle dernier une élévation de la température moyenne à la surface du globe qui atteint aujourd'hui environ 1,3 °C.

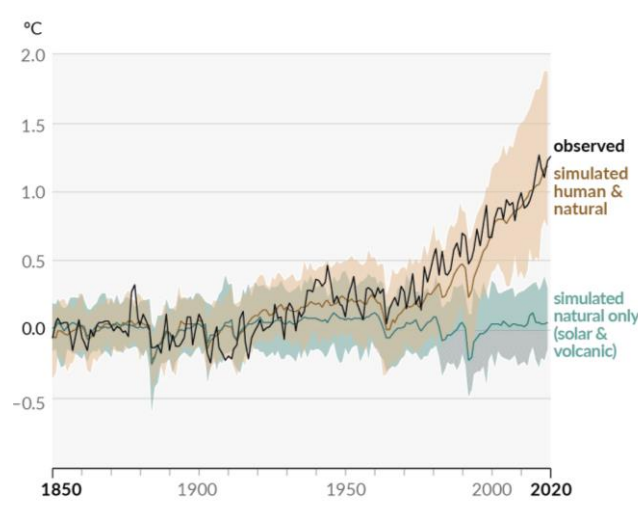


Figure I-1 : Changement de la température de surface mondiale observée (en noire) et simulée avec (jaune) ou sans (vert) influence humaine.

Ce phénomène de réchauffement climatique est essentiellement dû à la combustion de ressources fossiles (charbon, gaz et pétrole) qui émet d'importantes quantités de dioxyde de carbone. Seul 50% des émissions humaines de CO₂ sont absorbées par le cycle de l'hydrosphère et celui de la biosphère tandis que le reste s'accumule dans l'atmosphère et accroît l'effet de serre, processus naturel qui explique la température terrestre. Du fait des conséquences létales du changement climatique (sécheresse, canicule, inondation, 6^e extinction de masse, etc.) sur les sociétés humaines comme sur les non-humains, il est donc urgent de réduire l'utilisation des ressources fossiles.

1.2. Consommation et émission de l'industrie chimique

Au niveau mondial, l'industrie représente 29 % de la consommation d'énergie primaire et 24 % des émissions de gaz à effet de serre (GES).^[2,3] À elle seule, l'industrie chimique représente 3 % des émissions totales de GES (3^e industrie la plus émettrice après la sidérurgie et la cimenterie). L'industrie chimique présente la particularité de ne pas utiliser les ressources fossiles uniquement pour son aspect énergétique (production de chaleur en général) mais également comme matière première à plus de 50 % de sa consommation énergétique totale (Figure I-2). On peut citer par exemple les productions à haut tonnage du méthanol ou de l'ammoniaque à partir de gaz naturel mais également la production croissante de plastiques à partir de produits pétroliers. Les ressources fossiles représentent une large librairie de briques de base utilisées ensuite pour la synthèse de molécules complexes : engrais chimiques, pesticides, polymères, médicaments, etc...

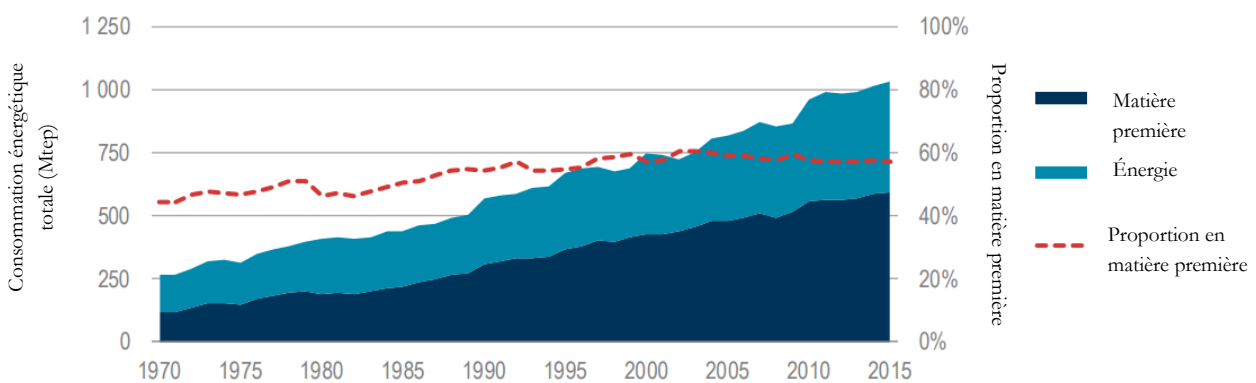


Figure I-2 : Consommation mondiale en énergie de l'industrie chimique (Source : IEA (2017), *World Energy Balances*)

Autant la production de certaines molécules pourra et devra diminuer, on peut penser aux engrais et aux pesticides responsables du déclin de la biodiversité, d'autres vont continuer à être nécessaires comme les médicaments ou les matériaux pour la rénovation des bâtiments. Du fait de cette utilisation, bien que première consommatrice d'énergie fossile, elle n'est que troisième en termes d'émissions directes de gaz à effet de serre. En effet, les produits chimiques vont plutôt libérer des gaz à effet de serre lors de leurs usages ou après, par décomposition par exemple. À cela peut s'ajouter l'émission de protoxyde d'azote, un autre GES, issu des engrais azotés ou bien d'autres polluants comme les microplastiques issus des déchets, cosmétiques et fibres synthétiques.^[4,5]

2 Changement de stratégie de synthèse

2.1. La biomasse, une bibliothèque de composés

Nous avons donc vu dans la partie précédente la nécessité de repenser intégralement l'industrie. Si des changements de mode de consommation permettront de se passer de certains produits chimiques (engrais, pesticides, plastiques, etc.), d'autres resteront indispensables (médicaments en particulier) et leurs voies de synthèse devront être repensées pour ne plus dépendre de produits pétroliers. Ainsi, depuis quelques années une chimie biosourcée, ou chimie du végétal, émerge afin de substituer les synthons pétrosourcés par des synthons issus de la biomasse (Figure I-3). En effet, cette dernière regorge de molécules avec une très grande variété. De plus, cette grande diversité ouvre la voie à la synthèse et la découverte de nouveaux composés complexes élargissant ainsi le spectre des molécules utilisées pour tout type d'application. Bien qu'en plein essor, sa part dans la production industrielle reste très marginale. Sur les 400 millions de tonnes produit par an, tout au plus 2 millions de tonnes de produits chimiques sont biosourcés.^[6] Toutefois cela pourrait être amené à changer dans les années à venir. La Commission Européenne estime une croissance de 20 % par an de ce secteur avec environ 15 millions de tonnes de dérivés biosourcés produits en 2030.^[6]

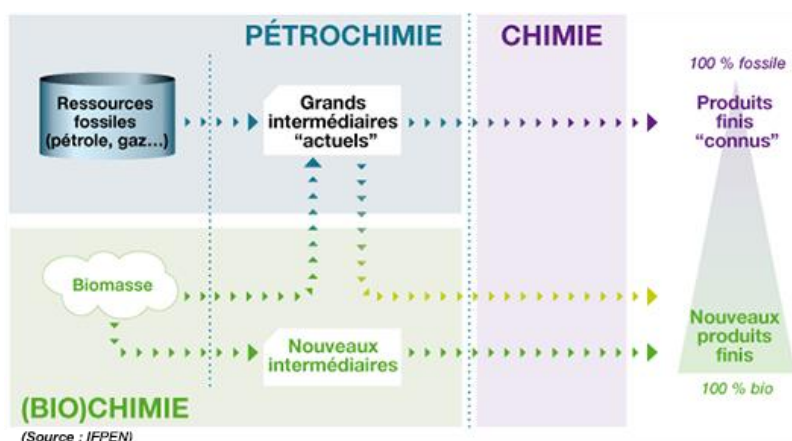


Figure I-3 : Substitution de la chimie par de la chimie du végétal

Différentes ressources végétales sont utilisables pour produire des molécules de base pour la chimie : plantes amidonnières (blé, maïs), sucrières (canne à sucre, betterave), oléagineuse (colza, tournesol), lignocellulosique (bois, paille, chanvre), résineux (pin) et contenant des substances actives. Des processus ont été développés pour valoriser ces matières premières notamment par dépolymérisation^[7-9] ou fermentation. Ainsi des composés essentiels comportant des fonctions chimiques diverses (alcools, carbonyles, alcènes, carboxyles) peuvent être isolés pour servir comme briques élémentaires à la chimie de synthèse (Figure I-4).^[10] Le potentiel de la biomasse ne s'arrête pas seulement à la synthèse de produits à haute valeur ajoutée. On peut mentionner le développement de biosolvants afin de remplacer les solvants organiques très toxiques aujourd'hui utilisés.^[11] De nouveaux excipients pharmaceutiques biosourcés sont également explorés^[12] ou encore le développement de biopolymères à partir de polysaccharides (cellulose, chitosan, amidon), protéines (kératine, caséine) et même polynucléotides.^[13]

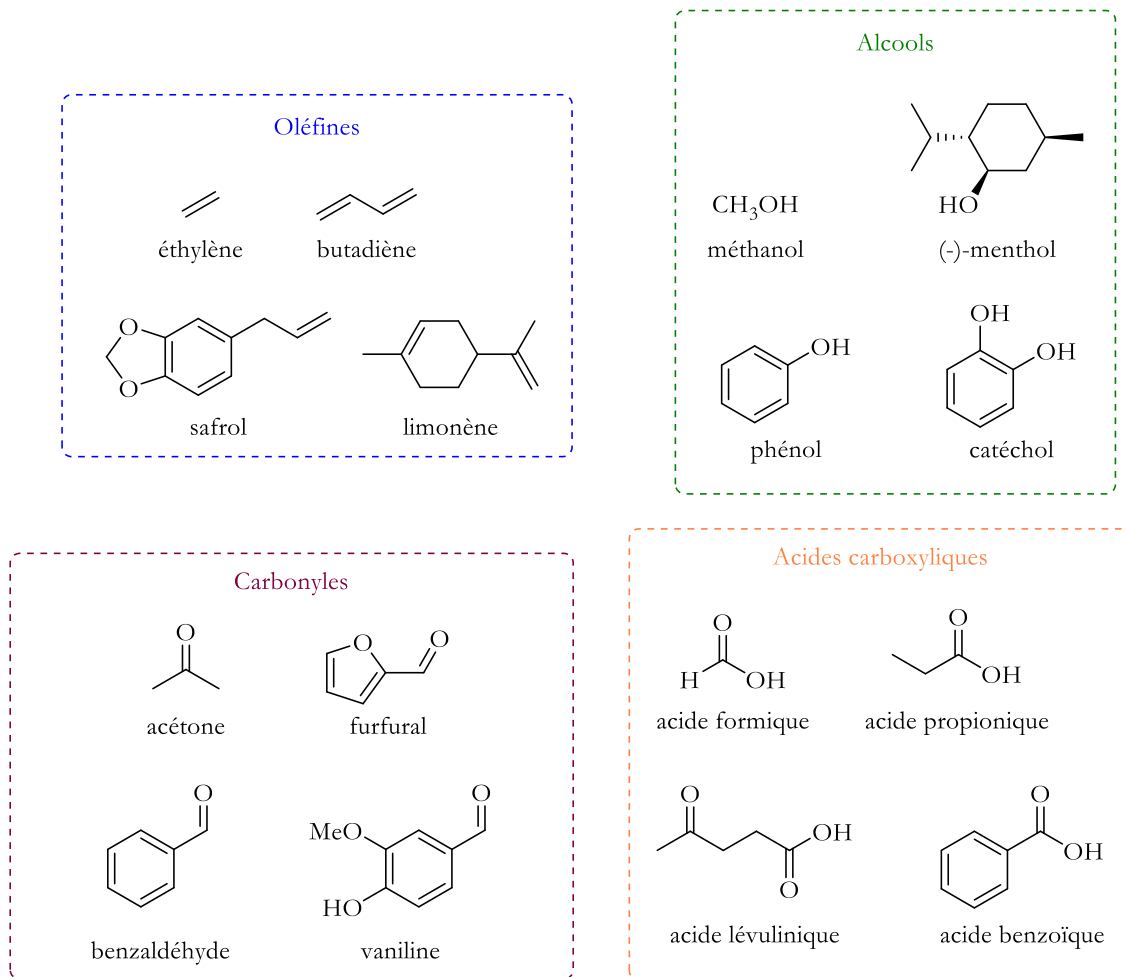


Figure I-4 : Exemples de synthons pouvant être issus de la biomasse

Il faut toutefois souligner que le développement d'une chimie biosourcée à grande échelle nécessite un débat ouvert sur les besoins en produits chimiques. En effet, l'utilisation de biomasse comme source de briques élémentaires pour la chimie peut rentrer en compétition avec la production de denrées alimentaires et également accroître la déforestation pour gagner en surface cultivable au détriment de la biodiversité. On peut prendre l'exemple de la culture de maïs destinée à la production de bio-éthanol. L'essor d'une chimie végétale ne doit pas être une manière de perpétuer une surconsommation tandis que la sous-nutrition reste le quotidien de plusieurs centaines de millions de personnes sur Terre. L'Organisation des Nations Unis pour l'alimentation et l'agriculture (FAO, *Food and Agriculture Organization*) estiment dans son rapport 2021 entre 720 et 811 millions de personnes souffrant de la faim dans le monde, principalement en Afrique et en Asie.^[14]

2.2. De l'oxydation à la réduction

Historiquement, le développement de la chimie de synthèse s'est fait avec le développement de l'exploitation des ressources fossiles, en particulier pétrolières. Par des procédés industriels de raffinage, plusieurs molécules sont à la base de la majeure partie de la chimie que l'on connaît aujourd'hui : les aromatiques avec le benzène, toluène et les xylènes ; les oléfines avec l'éthylène, le propylène et le butadiène ; et enfin le gaz de synthèse majoritairement composé de monoxyde de carbone et de dihydrogène avec parfois du méthane et du dioxyde de carbone en fonction de la qualité du gaz produit (Figure I-5).

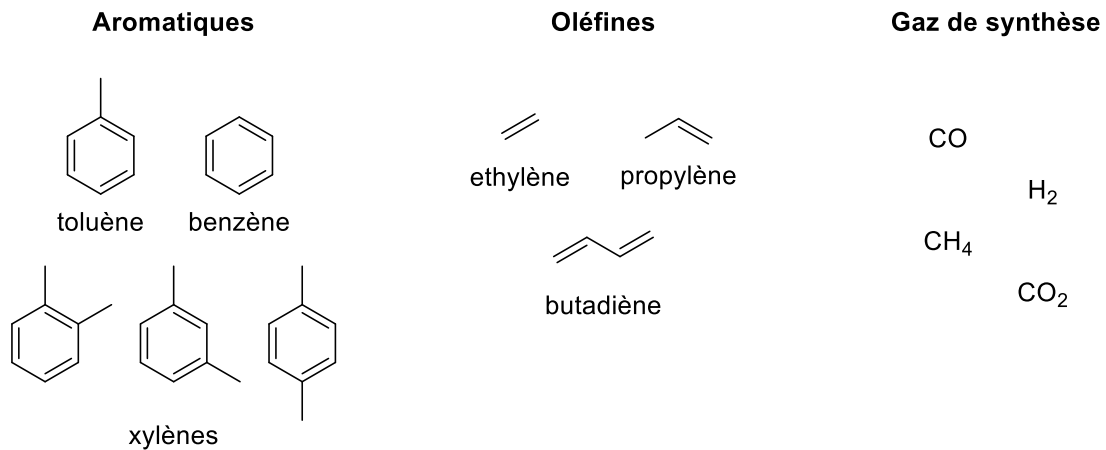


Figure I-5 : Composés primaires issus des ressources fossiles

On peut voir ainsi que les molécules issues de la pétrochimie sont à des degrés d'oxydation très faibles. Par exemple, le degré d'oxydation moyen du carbone du toluène, de l'éthylène ou du méthane est respectivement de -1,14, -2 et -4. La chimie s'est donc construite sur le développement de méthodes d'oxydations sélectives et efficaces. On peut par exemple citer la synthèse d'époxyde par oxydation de l'éthylène (Schéma I-1-A), le procédé au cumène pour la production d'acétone et de phénol (Schéma I-1-B), l'oxydation de toluène en benzaldéhyde (Schéma I-1-C), ou encore la production de cyclohexanone par oxydation catalytique du cyclohexane (Schéma I-1-D)^[15]

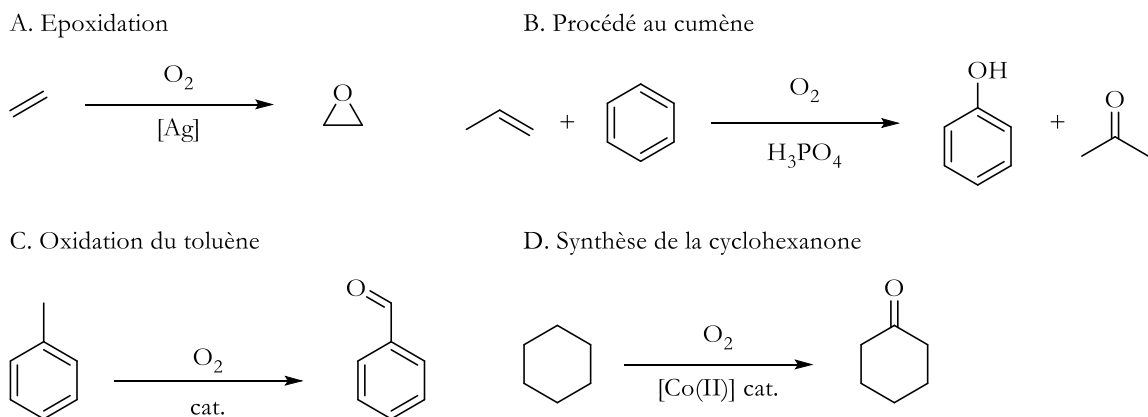


Schéma I-1 : Quelques exemples de procédés industriels d'oxydation d'hydrocarbures

Or si l'on observe les molécules naturellement présentes dans la biomasse (voir Figure I-4) pour quelques exemples), on observe au contraire des degrés d'oxydation moyen du carbone élevés. Si l'on prend par exemple l'acétone, le furfural et l'acide formique, on observe des degrés d'oxydation moyen du carbone respectivement de -1,33, 0 et +2. Pour utiliser ces composés, il va donc falloir développer des méthodes de réduction sélectives et efficaces pour obtenir les briques élémentaires. La chimie du végétal amène à un renversement du paradigme en chimie de synthèse (Figure I-6).

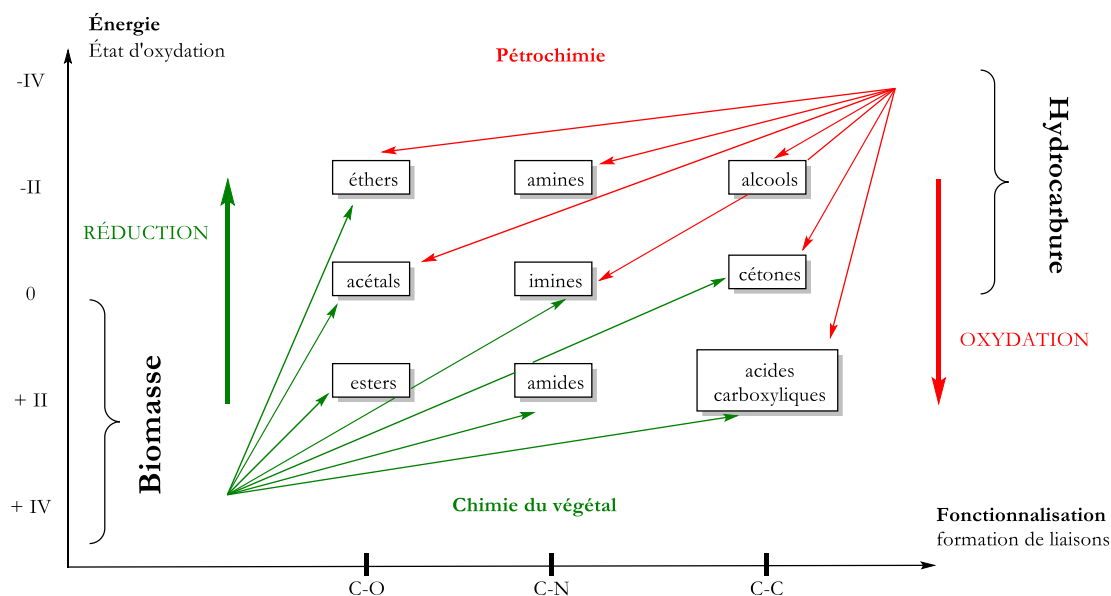


Figure I-6 : Passage d'une chimie oxydative à une chimie réductive

Le passage à une chimie réductive nécessite le développement de donneurs d'hydrure. Les hydrosilanes ont par exemple été beaucoup utilisés,^[16-20] mais ces derniers pèchent concernant leur recyclabilité bien que des progrès aient été réalisés. En effet après réduction, l'hydrolyse du milieu donne des siloxanes en quantité stœchiométrique comme sous-produit de réaction. Désormais ces derniers sont transformés en chlorosilanes par déshydratation^[21,22]. Plus récemment, des méthodes de réduction des chlorosilanes en hydrosilanes par catalyse ont été développées.^[23-26] Un composé a particulièrement attiré notre attention : l'acide formique. La liaison C-H, légèrement polarisée et plus faible que la liaison H-H du dihydrogène (96,1 vs 104,2 kcal/mol),^[27] peut-être activée par un catalyseur et servir d'hydrure. Ce rôle de donneur d'hydrure était déjà utilisé pour les réactions de Leuckart ou d'Eschweiler-Clarke.^[28-30] Ce dernier pourrait à l'avenir jouer le rôle de donneur d'hydrure vert en chimie de synthèse mais également d'un point de vue énergétique servir au stockage de l'hydrogène. L'utilisation de ce composé nécessite de nous intéresser aux réactions de décarboxylation qui sera l'objet du chapitre suivant.

Chapitre 2 – Généralités sur les groupements carboxyles et les réactions de décarboxylations

1 Les acides carboxyliques, composés essentiels de la chimie de synthèse

Les acides carboxyliques sont utilisés pour des réactions variées^[31] en particulier de réduction ou de substitution nucléophile. Ils sont à l'origine d'un ensemble de fonctions dérivées qui regroupent les esters, les amides, les anhydrides d'acide et les chlorures d'acyles (Schéma I-2). Ceux-ci sont généralement obtenus par substitution nucléophile sur l'acide correspondant ou alors à partir du chlorure d'acyle, fonction la plus réactive des dérivés des carboxyles. Les acides carboxyliques sont également utilisés pour la préparation d'alcools par réduction avec du LiAlH_4 ou par hydrogénation catalytique. Dans le cas des acides carboxyliques aliphatiques primaires ou secondaire, le proton acide en position α est parfois utilisé mais à bien moindre mesure qu'en α d'un carbonyle (cétone ou aldéhyde). Enfin, les acides carboxyliques peuvent dans certaines conditions, notamment par catalyse organométallique, subir une décarboxylation. L'étude de ces réactions sera l'objet de la dernière partie de ce chapitre.

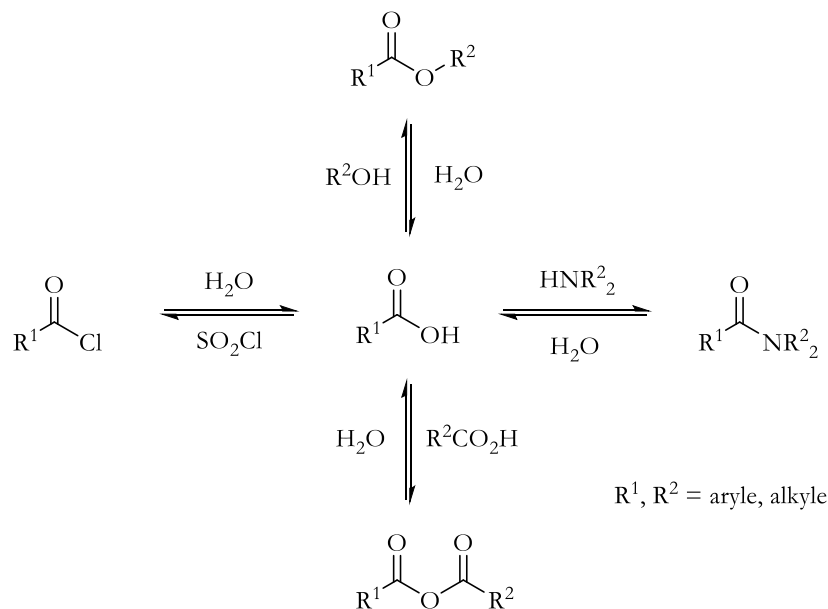


Schéma I-2 : Les dérivés de l'acide carboxylique

Les acides et leurs dérivés ont de très nombreuses applications : production de polymères, solvants, composés pharmaceutiques et agrochimiques,^[32] arômes, parfums, additifs alimentaires, produits d'hygiène. Ils sont particulièrement présents dans l'industrie pharmaceutique du fait de leurs fonctions biologiques mais sont également recherchés pour leur polarité qui permet une meilleure solubilité en milieu aqueux. De nombreux acides sont présents dans la liste de l'OMS des médicaments essentiels^[33] (Schéma I-3) à la santé humaine où on y retrouve, pour ne citer que les plus connus, l'acide folique (vitamine B9) ou l'acide acétylsalicylique (aspirine).

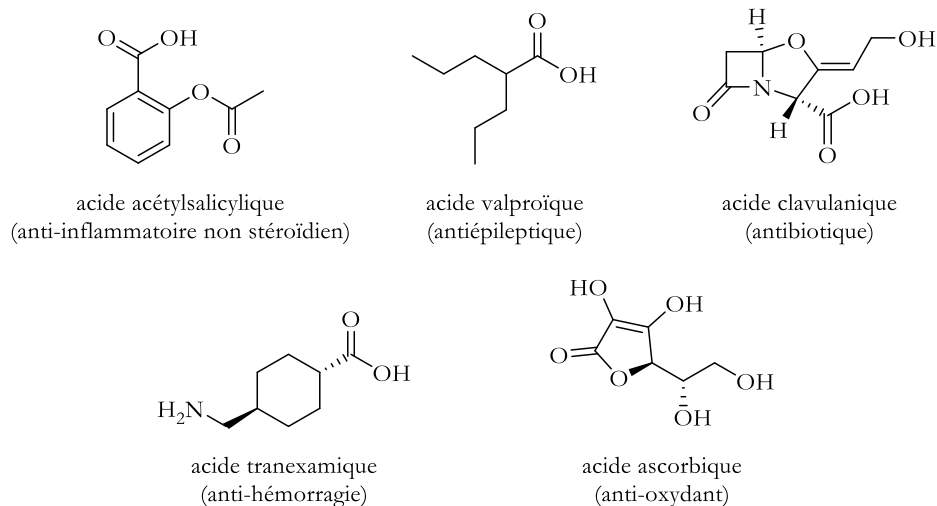


Schéma I-3 : Exemples d'acides carboxyliques utilisés en médecine

On peut également mentionner comme exemple d'application la production de nombreux polymères à partir d'acide méthacrylique : les polyméthacrylates (PMMA).^[34] Ces polymères sont très utilisés comme revêtement, liant ou adhésifs dans diverses industries comme l'industrie papetière, textile, du cuir, des peintures ou encore des cosmétiques.

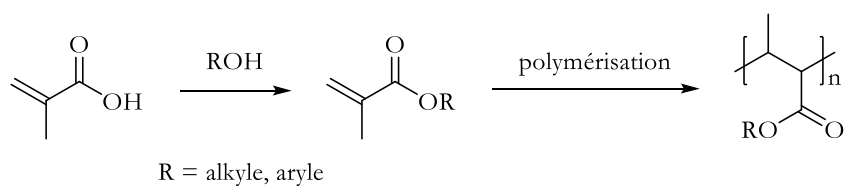


Schéma I-4 : Synthèse de polyméthacrylate à partir d'acide méthacrylique

2 L'acide formique comme donneur d'hydrure vert

2.1. Production

2.1.1 Procédés industriels actuels

Au niveau industriel, la production d'acide formique est dominée par l'hydrolyse du formiate de méthyle. Cette voie représente en 2014 à elle seule 81 % de la production d'acide formique avec 770 000 tonnes par an. En théorie, l'acide formique peut être formé par simple réaction entre le monoxyde de carbone et de l'eau. Cependant, la réaction est très lente à température ambiante et l'équilibre thermodynamique est atteint rapidement même à 150 °C, ce qui aboutit à de faibles rendements en acide formique. Pour obtenir des rendements acceptables, il est nécessaire d'augmenter considérablement la pression en CO (85,8 MPa à 100 °C pour obtenir 50 % de concentration en acide formique) ce qui rend le procédé moins intéressant industriellement et économiquement.^[35] Le passage par l'intermédiaire formiate de méthyle permet d'éviter ce problème (Schéma I-5). La carbonylation du méthanol est catalysée par du méthanolate de sodium ou potassium pour produire le formiate de méthyle. Ce dernier est alors hydrolysé pour donner l'acide formique désiré ainsi que du méthanol qui est recyclé dans la réaction de carbonylation. Pour cette deuxième étape, défavorable thermodynamiquement, il est généralement utilisé un additif, une amine tertiaire par exemple, afin de former un adduit ce qui déplace l'équilibre de la réaction. L'acide formique est ensuite séparé de l'adduit par distillation.^[36]

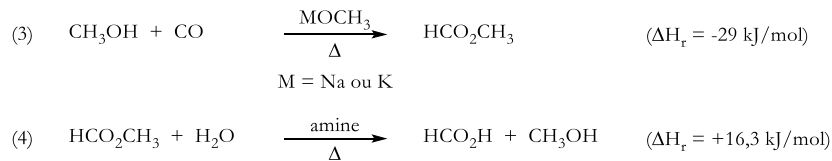


Schéma I-5 : Synthèse de l'acide formique par hydrolyse du formiate de méthyle

Un autre procédé, plus ancien encore, utilisant des sels de formiates est toujours d'actualité avec une production de 180 000 tonnes/an (soit 19 % de la capacité installée). La mise en présence du sel avec un acide fort (en général l'acide sulfurique) permet la formation de l'acide formique souhaité (Schéma I-6). Les sels de formiates peuvent être obtenus comme sous-produit de synthèse des polyols ou par réaction entre du monoxyde de carbone et une base comme NaOH ou KOH.

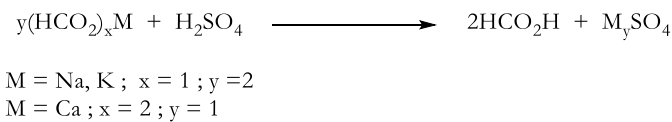


Schéma I-6 : Production d'acide formique par réaction acido-basique sur des sels de formiate

2.1.2 Développements récents

Du fait du potentiel de l'acide formique pour le stockage, de nouvelles méthodes de production d'acide formique se sont développées ces dernières années avec d'une part la réduction directe de CO₂ par électrochimie^[37] ou photochimie^[38,39] et d'autre part la décomposition oxydante de la biomasse^[40].

Dans la démarche de la chimie du végétal, l'utilisation de biomasse comme matière première nous intéresse particulièrement. Nous pouvons prendre l'exemple de la méthode développée par Wasserscheid en 2012 pour produire de l'acide formique à partir de biomasse (Schéma I-7).^[41] Il a utilisé pour cela le polyoxométallate HPA-2 de formule $H_5PV_2Mo_{10}O_{40}$ comme catalyseur et de l'oxygène (sous pression) comme oxydant, le tout en milieu aqueux. Il a également pu montrer l'effet important de l'ajout d'additifs, en particulier l'acide *paratoluènesulfonique* (APTS) sur la cinétique de la réaction.

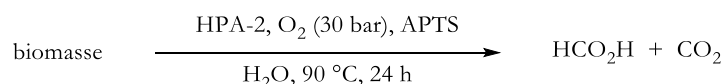


Schéma I-7 : Décomposition oxydante de biomasse en acide formique et dioxyde de carbone

L'essor des métaux de transition a également permis de développer des réactions d'hydrogénation du dioxyde de carbone. Pour ne citer que le plus efficace, on peut mentionner le catalyseur développé par Nozaki en 2009 (Schéma I-8).^[42] Ce complexe trihydrure d'iridium avec un ligand pince de type PNP (2,6-bis(diisopropylphosphinométhyl)pyridine) a permis d'atteindre un TOF de $150\,000\text{ h}^{-1}$. Cette réaction nécessite toutefois une température de réaction très élevée ($200\text{ }^\circ\text{C}$). D'autres réactions d'hydrogénation catalytiques ont été également décrites avec notamment des complexes de ruthénium(II),^[43] de manganèse(I),^[44,45] de fer(II),^[46,47] de cuivre(I),^[48,49] de nickel(II)^[50] ou de cobalt(II).^[51,52]

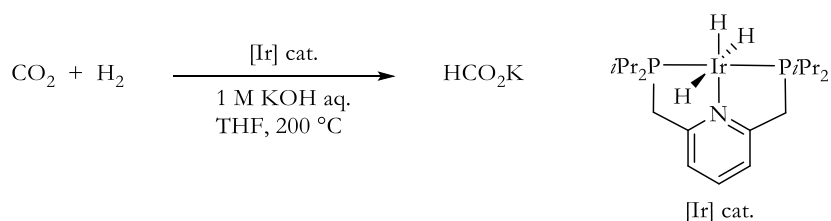
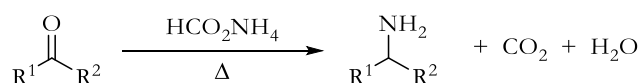


Schéma I-8 : Hydrogénation du CO_2 en formiate de potassium par catalyse à l'iridium

2.2. Utilisation et intérêt de l'acide formique

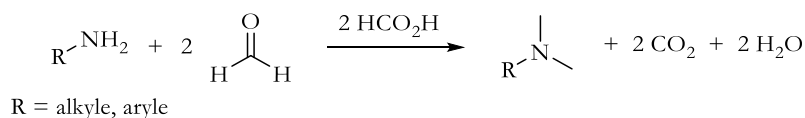
L'acide formique a de multiples usages. Il est utilisé pour la préservation des denrées alimentaires, le traitement et la production de cuir, la production de produits pharmaceutiques (notamment l'insuline), dans l'industrie textile, la production de latex ou encore le stockage de l'hydrogène.^[53] L'utilisation d'acide formique comme source d'hydrogène nous intéresse particulièrement dans notre démarche d'une chimie plus verte et renouvelable. Ce rôle est connu depuis le XIX^e siècle avec la réaction de Leuckart (Schéma I-9) pour la synthèse d'amine par amination réductrice avec un formiate d'ammonium. Le mécanisme s'appuie notamment sur la capacité de l'acide formique à se déshydrogéner à haute température.^[28]



R¹, R² = alkyle, aryle

Schéma I-9 : Réaction de Leuckart

De manière analogue, l'acide formique est utilisé pour la réaction d'Eschweiler-Clarke développée au début du XX^e siècle.^[29,30] En plus de son rôle d'acide (protonation de l'imine en iminium), l'acide est une source d'hydrure pour réduire l'iminium formé *in situ*. Par ailleurs, la libération de dioxyde de carbone sert de force motrice à la réaction comme le confirme la valeur du potentiel standard du couple CO₂/AF de -0,199 V (Schéma I-10).^[54]



R = alkyle, aryle

Schéma I-10 : Réaction d'Eschweiler-Clarke

Ainsi l'acide formique (ou les formiates) est un réducteur potentiellement renouvelable. Plus récemment, il a été fréquemment employé pour réaliser des hydrogénations par transfert de carbonyles. On peut citer par exemple le groupe de Noyori, qui a réalisé l'hydrogénation de cétones avec l'acide formique comme réducteur (Schéma I-11).^[55] Ils ont pour cela utilisé un complexe de ruthénium supporté par un ligand diamine chiral (TsDPEN, DPEN = 1,2-diphényl-1,2-éthylènediamine ; Ts = tosylo, CH₃C₆H₄SO₂) permettant ainsi l'hydrogénation stéréosélective de cétones prochirales. Habituellement défavorable, le transfert direct d'hydrogène est ici facilité par rapport à la déshydrogénation grâce au ligand. Ce dernier permet de stabiliser l'état de transition **TS2** par liaison hydrogène avec le carbonyle (Schéma I-11).^[56]

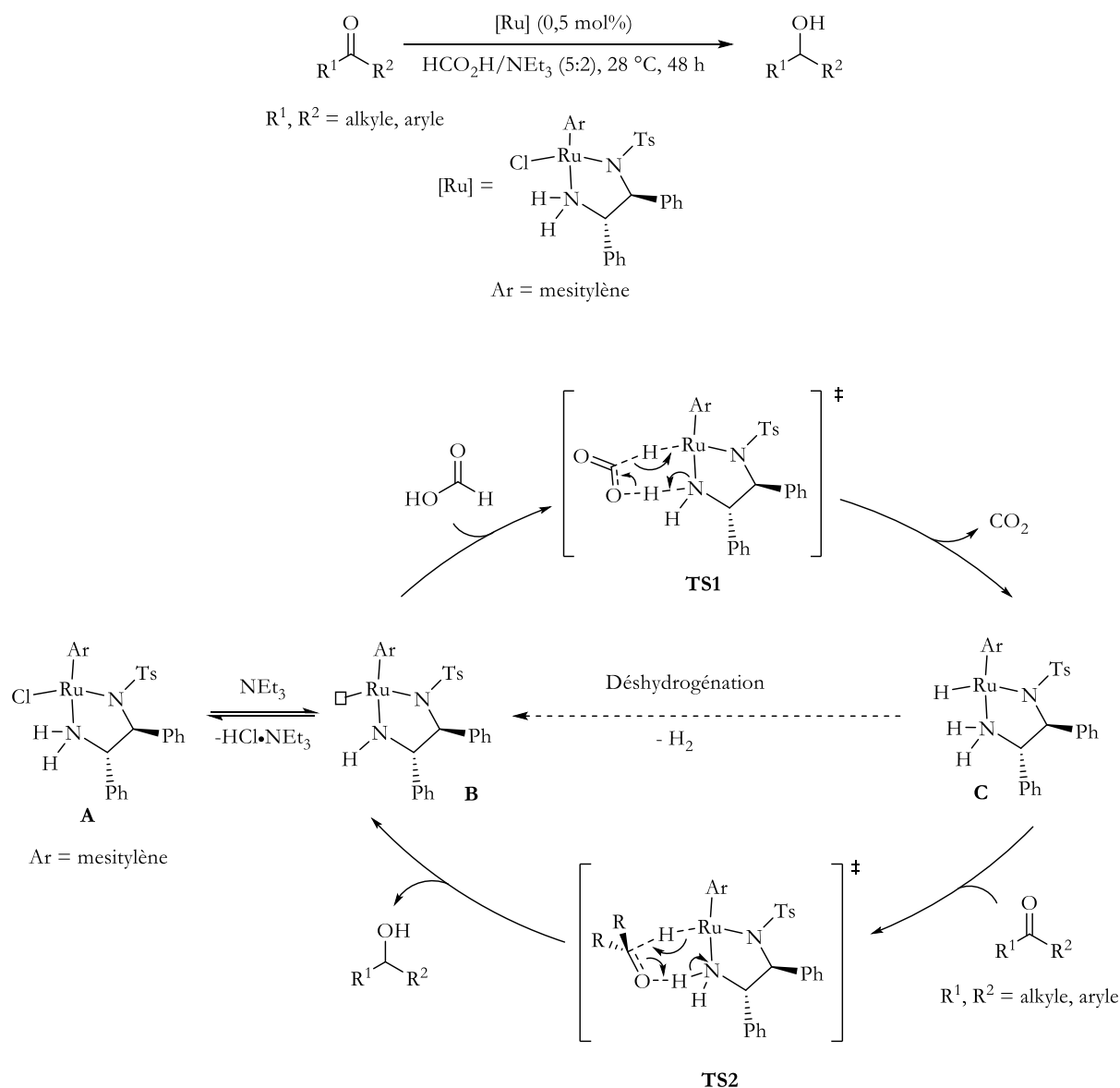


Schéma I-11 : Hydrogénation par transfert développée par Noyori et son mécanisme

Une autre avancée remarquable sur l'hydrogénation par transfert fut réalisée par Shvo *et al.* en utilisant un complexe dimérique au ruthénium supporté par un ligand cyclopentadiène ($\{[\text{Ph}_4(\eta^5\text{-C}_4\text{CO})_2\text{H}]\}_2\text{Ru}_2(\text{CO})_4(\mu\text{-H})$) à 100°C dans de l'acide formique pur.^[57] À nouveau, le ligand joue un rôle crucial dans la catalyse en formant une liaison hydrogène avec le substrat carbonyle permettant alors l'hydrogénation par transfert de l'hydrure porté par le ruthénium et de l'hydrogène porté par le ligand (Schéma I-12).^[58] Par la suite, nombre de complexes bifonctionnels avec des ligands participatifs ont été développés et utilisés pour des réactions d'hydrogénation par transfert.^[59]

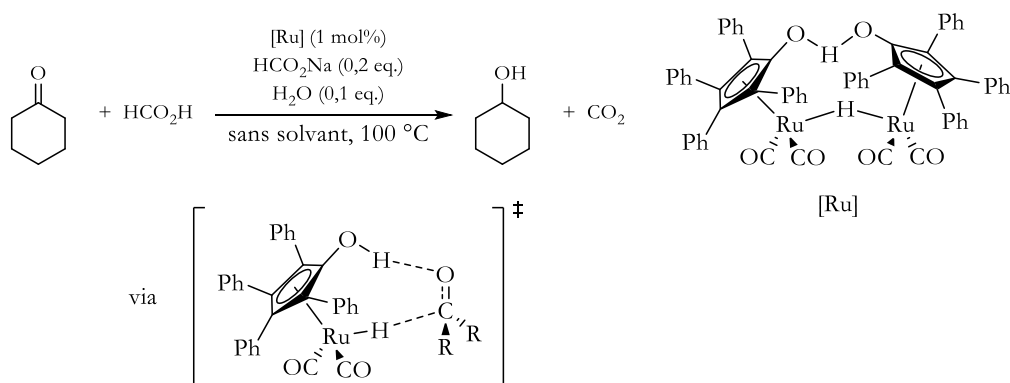


Schéma I-12 : Hydrogénation par transfert catalysée par le complexe de Shvo

Enfin, récemment l'acide formique a été étudié comme intermédiaire de stockage et de transport de l'hydrogène (LOHC, *liquid organic hydrogen carrier*). Ce concept de batterie à hydrogène a été imaginé dans les années 70 par Bloom^[60] puis poursuivi par Beller.^[61] On a dans un premier temps hydrogénation du dioxyde de carbone à partir de dihydrogène (dans l'idéal à partir d'énergie renouvelable), c'est la « charge » de la batterie. Dans un deuxième temps, l'acide formique est déshydrogéné pour libérer l'hydrogène qui peut ensuite être utilisé comme source d'énergie, c'est la « décharge » de la batterie. Des catalyseurs ont été développés pour réaliser ces transformations.^[62-64]

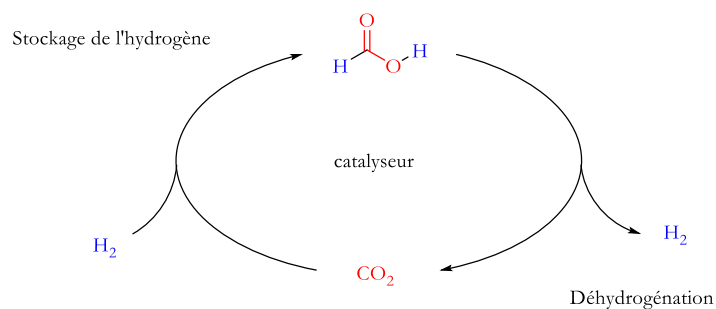


Schéma I-13 : Principe de la batterie à hydrogène

3 Les réactions de décarboxylation

3.1. Réactions historiques

La première observation de réaction de décarboxylation a été réalisée en 1848 par le chercheur allemand Hermann Kolbe.^[65,66] Il soumit une solution aqueuse de sels de carboxylate à un courant électrique. Il observa alors un dégagement gazeux de dioxyde de carbone et la formation d'un dimère correspondant à un homocouplage issu de l'acide (Schéma I-14). L'électrolyse de la solution permet la formation de radicaux par décarboxylation qui par la suite se recombinent pour donner l'hydrocarbure correspondant. Cette réaction fut par la suite largement étudiée et développée au cours du XX^e siècle.^[67]

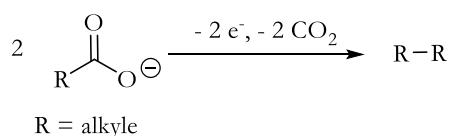


Schéma I-14 : Électrolyse de Kolbe

En 1861, Alexandre Borodin rapporta la formation de bromure de méthyle par décarboxylation de l'acétate d'argent en présence de dibrome.^[68] C'est toutefois Cläre Hunsdiecker et son mari Heinz qui élaborèrent une méthode générale de décarboxylation de sels d'argent en leurs dérivés halogénés dans les années 1930 donnant ainsi leur nom à cette réaction.^[69] Cette réaction a depuis fait l'objet d'études pour comprendre son mécanisme et étendre son utilisation.^[70,71] Elle fut ainsi très utilisée pour la synthèse d'halogénures que ce soient aliphatiques ou aryliques. Récemment une version catalytique de cette réaction a même été développée par Li en 2012.^[72]

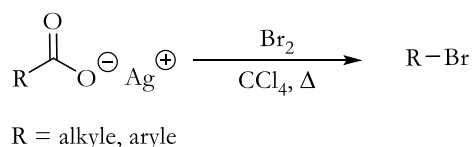


Schéma I-15 : Réaction d'Hunsdiecker

La réaction de Kochi développée en 1965 dérive directement de cette réaction.^[73] Il a montré que des acides carboxyliques pouvaient être transformés en dérivés chlorés en présence de chlorure de lithium et d'acétate de plomb (IV) par décarboxylation radicalaire (Schéma I-16). Des rendements plus faibles ont été obtenus lorsque LiBr ou KI ont été utilisés.

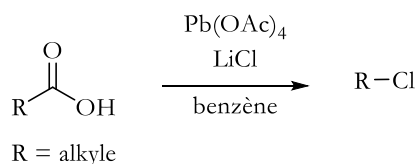


Schéma I-16 : Réaction de Kochi

A. Paul Krapcho travailla dans les années 1970 à la décarboxylation d'esters activés^[74,75] jusqu'à aboutir à la réaction nommée « décarboxylation de Krapcho » en 1978.^[76] Cette dernière permet la décarboxylation d'esters par substitution nucléophile avec du chlorure de lithium à 150 °C (Schéma

I-17). Cette réaction est principalement utilisée pour la décarboxylation d'ester malonique de manière sélective.

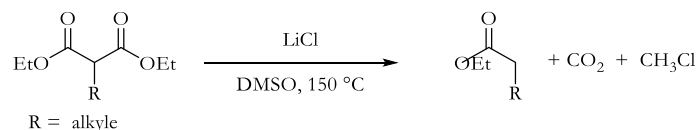


Schéma I-17 : Décarboxylation de Krapcho

Pionnier dans les réactions radicalaires, Sir Derek Barton proposa la décarboxylation radicalaire d'acides carboxyliques en 1983 (Schéma I-18).^[77] Pour ce faire, il activa les acides par estérification avec le *N*-oxy-2-pyridine-thiol. Ce dernier, du fait de la sensibilité de la liaison C=S aux radicaux, permet la rupture homolytique de la liaison N–O. Le radical RCOO• peut alors rapidement subir une décarboxylation radicalaire formant le radical R• pouvant arracher l'hydrogène de l'hydrure d'étain et ainsi propager la réaction radicalaire (Schéma I-18). Il appliqua cette même méthode à la synthèse de dérivés halogénés avec CCl₄ ou CBrCl₃ comme source d'halogène.^[78]

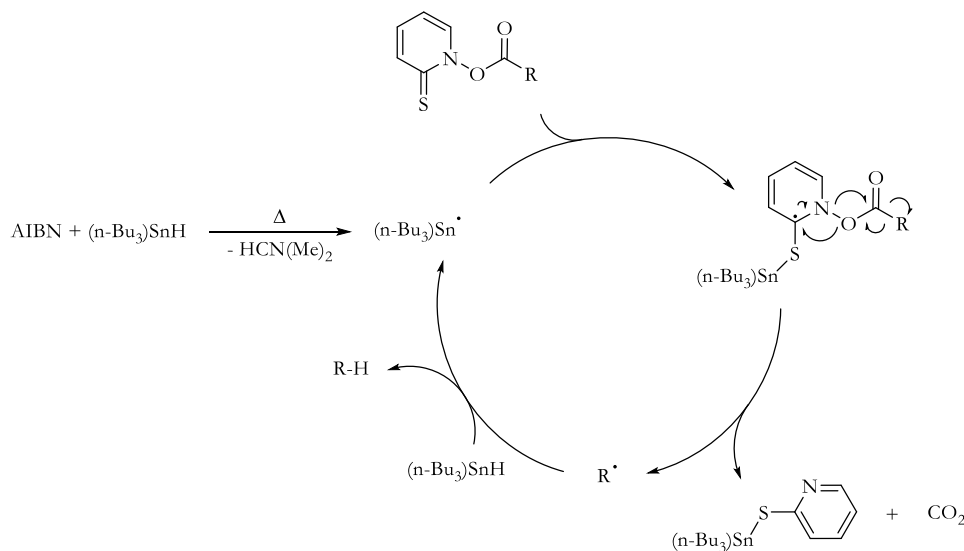
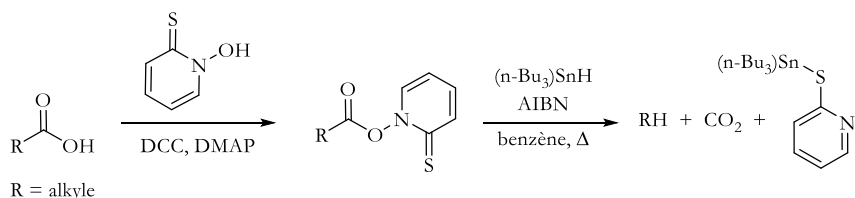


Schéma I-18 : Décarboxylation de Barton et son mécanisme

Bien qu'efficaces, toutes les réactions présentées jusque-là souffrent d'une faible tolérance, notamment pour les fonctions sensibles aux radicaux (les alcènes, les cétones ou les halogènes par exemple), et par l'utilisation de composés très toxiques (organostannique, plomb, dibrome, etc.) en quantité stœchiométrique. Depuis deux décennies, la volonté de se passer des ressources fossiles a renouvelé l'étude des acides carboxyliques et de leurs décarboxylations pour en faire des briques élémentaires.

3.2. Développements récents des réactions décarboxylantes

Depuis 30 ans, notamment avec l'essor des métaux de transition en catalyse, les réactions de décarboxylations ont été abondamment étudiées offrant aujourd'hui un large panel de possibilités. Nous tâcherons dans la suite de présenter, de manière non exhaustive, la diversité de ces réactions.

3.2.1 Couplage croisé décarboxylant

Intensément utilisés, les couplages croisés sont aujourd'hui au cœur de la chimie de synthèse, en particulier avec les couplages de Suzuki-Miyaura ou d'Hiyama où les nucléophiles utilisés sont respectivement des acides boroniques ou des silanes. La perspective de remplacer ces nucléophiles par des carboxylates apparaît comme particulièrement alléchante au vu du coût comparé de ces composés (Tableau I-1)^[79] et de la possibilité de les biosourcer. Les couplages croisés décarboxylants font ainsi l'objet de nombreux travaux de recherche depuis deux décennies.^[80–82]

Réactif (R-M)	Prix (€/g)	Prix (€/mol)
PhMgCl (2 M dans THF)	4,65	636
PhZnBr (0.5 M dans THF)	45,86	10200
PhSnBu ₃	22,60	8297
PhB(OH) ₂	3,80	463
PhSiMe ₃	2,85	429
PhCO₂Na	0,13	18,2

Tableau I-1 : Coût comparatif de partenaires nucléophiles de couplage

Le groupe de Goossen a ouvert la voie en 2006 en développant pour la première fois une réaction de couplage à partir d'acides carboxyliques afin de former des biaryles.^[83] Il a utilisé pour cela un système catalytique bimétallique Cu/Pd (Schéma I-19). Le cuivre, déjà utilisé par le passé comme promoteur de décarboxylation,^[84–89] permet dans un premier temps la décarboxylation du substrat, puis le complexe de palladium formé par transmétallation induit la réaction de couplage. Novatrice, cette réaction reste limitée à des aryles avec un groupement nitro en position *ortho*. En effet, ils ont montré que la présence de bromure réduisait drastiquement la réactivité. Ceci est dû à une coordination plus favorable sur le cuivre du bromure que du carboxylate, bloquant la décarboxylation.^[90] Seul l'acide 2-nitrobenzoïque semble contrebalancer ce phénomène. Malgré cela une température élevée est nécessaire (160 °C) pour déclencher le processus de décarboxylation. Par la suite cette réaction a été étendue à des électrophiles organochlorés,^[91] triflates^[92,93] ou tosylates^[94] en s'appuyant notamment sur des ligands phosphines pour le palladium. L'utilisation de micro-ondes a montré également son potentiel pour accélérer considérablement ces réactions.^[95]

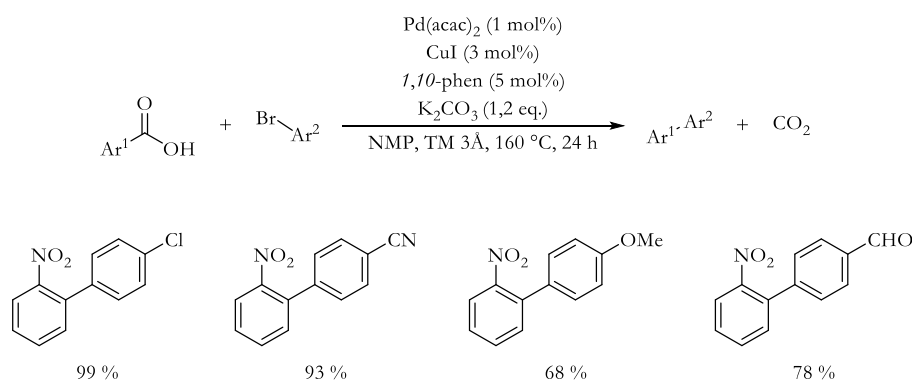


Schéma I-19 : Synthèse de biaryles par couplage croisé décarboxylant

Un système analogue a été utilisé pour la préparation de cétones aryliques à partir de 2-oxoacides.^[96] C'est à nouveau un système bimétallique Cu/Pd qui permet la décarboxylation suivie d'un couplage avec un organobromé (Schéma I-20).

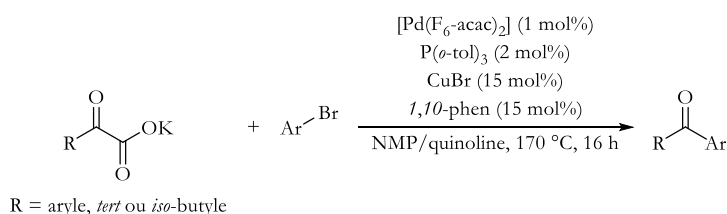


Schéma I-20 : Préparation de cétones aryliques par couplage croisé décarboxylant

L'utilisation d'un catalyseur d'argent plutôt que de cuivre a permis de réduire la température nécessaire à la décarboxylation à 130 °C (Schéma I-21). Cependant cette réaction se limite aux dérivés triflates car l'utilisation de dérivés halogénés engendrerait la formation de sels d'argent trop stables pour permettre la décarboxylation.^[97]

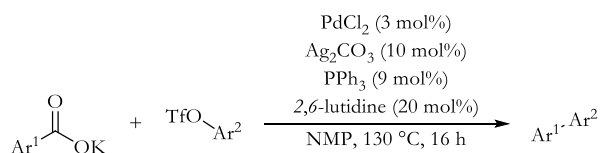


Schéma I-21 : Utilisation d'un système Ag/Pd

Plus facile à décarboxyler que des acides aryliques, les dérivés d'acide phénylacétique furent abondamment étudiés. Au départ limité à des dérivés activés (nitrophényle ou hétéroaromatique)^[98-102], la réaction a été étendue par le groupe de Lundgren en utilisant un complexe de palladium (II) et le ligand Xantphos dans le DMF.^[103]

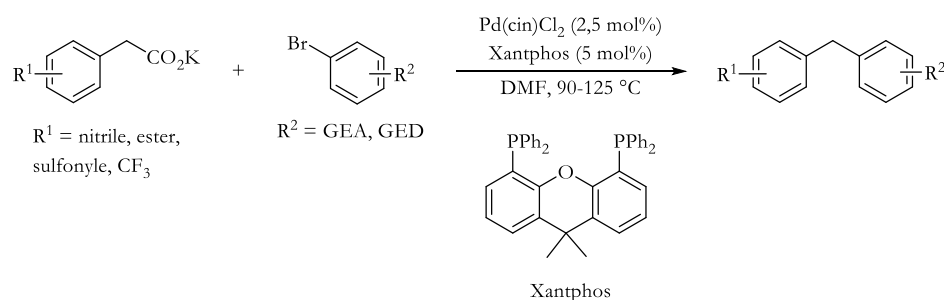


Schéma I-22 : Réaction de couplage décarboxylant à partir de phénylacétates

3.2.2 Couplage croisé oxydant décarboxylant

Pour la première fois, une réaction de type Heck utilisant des acides carboxyliques comme électrophiles a été décrite par Myers en 2002.^[104,105] Ils ont pour ce faire utilisé un complexe de palladium (II) et un excès de sels d'argent (Schéma I-23). Ce dernier, après une transmétallation avec le carboxylate, est capable d'éliminer le CO_2 pour former un complexe arylique de palladium (II). Le reste du mécanisme consiste en les étapes classiques de la réaction de Heck : insertion de l'alcène et bêta-élimination. C'est l'excès de sels d'argent qui permet la réoxydation du palladium (0) en palladium (II).^[106] Au vu du coût important du Ag_2CO_3 , des alternatives ont été développées avec de la p-benzoquinone^[107] ou un sel de cuivre^[108] comme agent oxydant. Toutefois, ces réactions restent limitées à des aryles très pauvres en électron. En effet, une étude théorique a été réalisée par l'équipe de Liu en 2010 soulignant le caractère cinétiquement limitant de l'étape de décarboxylation avec le palladium et donc l'importance dans le choix du substrat.^[109]

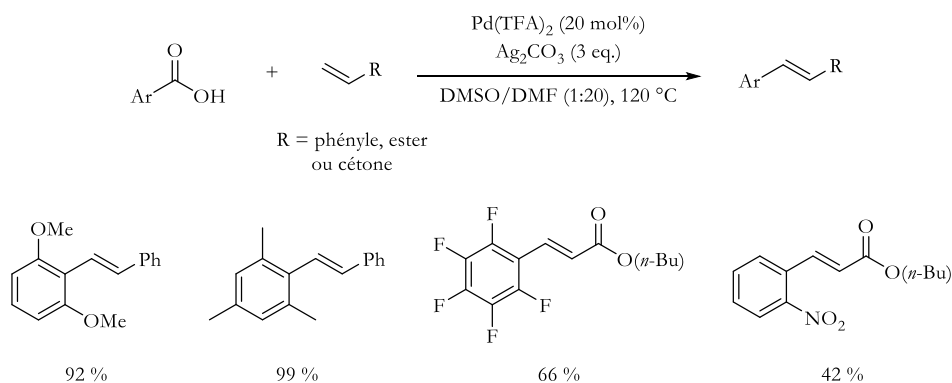


Schéma I-23 : Premier couplage oxydant décarboxylant réalisé par Myers

On peut également mentionner le développement de réaction de couplage oxydant à partir d'acides aminés. En 2009, le groupe de Li proposa le couplage cupro-catalysé entre des acides aminés et différents nucléophiles : alcynes, indoles et pipéridines (Schéma I-24).^[110] Cette fois-ci c'est un peroxyde qui joue le rôle d'oxydant. Une version catalysée au fer (II) a par ailleurs également été développée par Li.^[111]

Parti I – Introduction générale

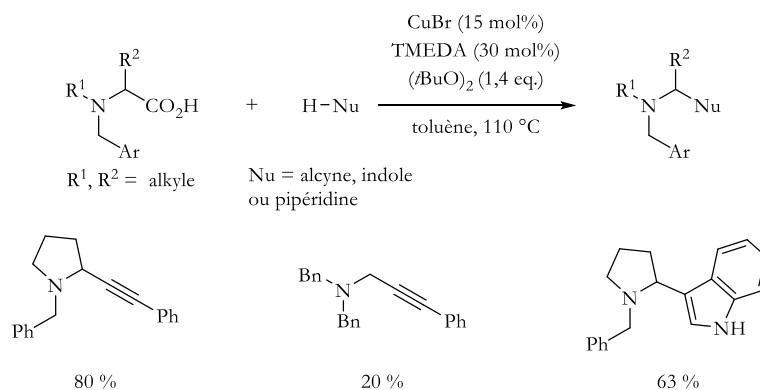


Schéma I-24 : Couplage oxydant cupro-catalysé à partir d'acide aminé

Plus récemment, le groupe de Lundgren a développé une réaction d'amination oxydante à partir d'acide phénylacétique.^[112] Ils ont pour cela utilisé un sel de cuivre (I) et du MnO₂ comme oxydant (Schéma I-25). Ce dernier s'est révélé nécessaire, les auteurs ayant relevé une baisse importante du rendement lors de l'utilisation de l'air comme oxydant (92 vs 50 %). Ces conditions ont permis d'utiliser une large gamme de substrats, notamment des acides modérément activés (nitrile, cétone, sulfonyle, pyridine). Ils ont même pu utiliser leur méthode pour alkyler de manière sélective des produits pharmaceutiques complexes comme par exemple le Crizotinib où seule la pipéridine est alkylée.

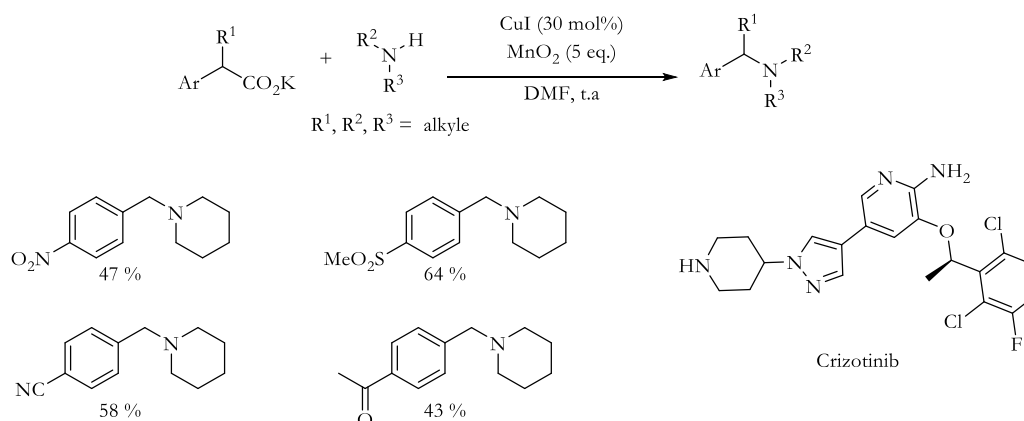
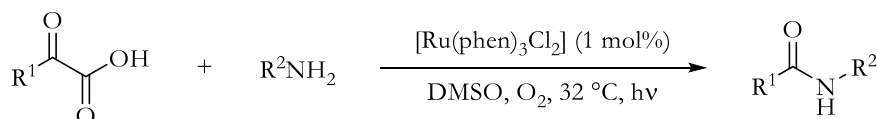


Schéma I-25 : Réaction d'amination oxydante à partir de phénylacétate

3.2.3 Décarboxylation photocatalysée

On a vu récemment se développer de nouvelles réactions décarboxylantes par le biais de la photocatalyse.^[113] Le premier exemple décrit est celui de Lei en 2014 et leur amidation d' α -céto-acide par photocatalyse en utilisant une simple ampoule de maison.^[114] Ils ont pour cela utilisé un photocatalyseur à base de ruthénium ainsi que du dioxygène comme oxydant (Schéma I-26). Cette méthodologie a pu être appliquée avec succès à des dérivés variés et même, plus intéressant encore, à la synthèse d'hétéroaromatique (benzimidazole, benzothiazole, benzoxazole) à partir d'anilines *ortho*-substituées.



R¹ = (hetero)aryle, alkyle

R² = aryle, alkyle

Schéma I-26 : Réaction d'amidation décarboxylante photocatalyséeⁱ

Une avancée majeure a été réalisée ensuite par MacMillan et Doyle en 2014 avec une première réaction combinant photocatalyse et catalyse au nickel.^[115] Ils ont pu par cette méthode réaliser le couplage d'acides aminés avec des halogénures aryliques (Schéma I-27). Le photocatalyseur d'iridium permet, après photoactivation, la décarboxylation du substrat et formation d'un radical. En parallèle, l'addition oxydante du nickel (0) sur le dérivé halogéné permet la formation d'un complexe de nickel (II) pouvant rapidement réagir avec le radical précédemment formé. Une étape d'élimination réductrice permet de réaliser la formation de la liaison C–C désirée. Un transfert monoélectronique permet de clore les deux cycles catalytiques et de régénérer le nickel (0) et l'iridium (II) (Schéma I-27). Cette réaction fut par la suite étendue par le groupe de MacMillan aux dérivés α -céto-acides pour la formation de cétones^[116] ou bien aux halogénures vinyliques.^[117]

ⁱ Le symbole « $h\nu$ » sera utilisé dans cette partie lorsqu'une simple ampoule est utilisée et que donc aucune longueur d'onde précise n'est mentionnée.

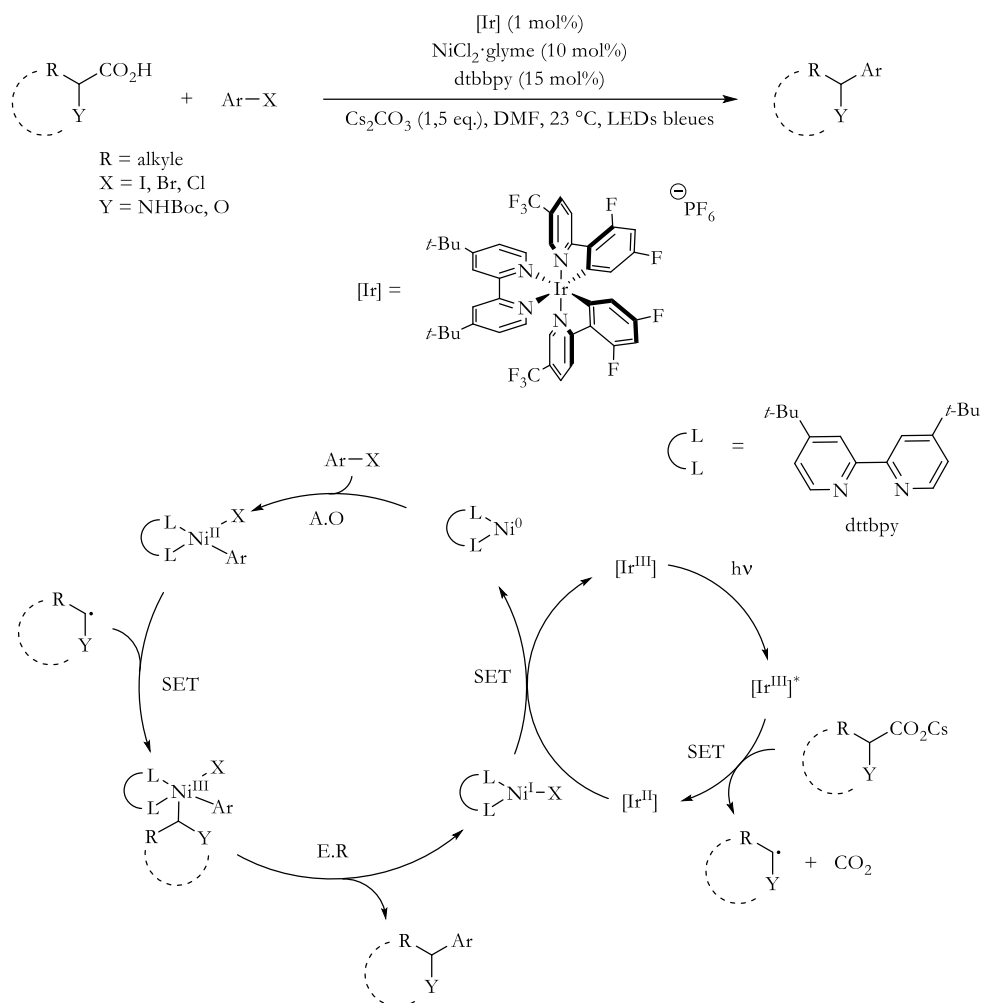


Schéma I-27 : Réaction de couplage décarboxylant combinant photocatalyse et catalyse au nickel

Le groupe de MacMillan a également développé une réaction d'addition décarboxylante photocatalysée en 2014 sur des sulfones vinyliques qui jouent ici le rôle d'accepteur radicalaire (Schéma I-28).^[118] Un fois encore, c'est un catalyseur d'iridium qui a été utilisé. Cette réaction présente l'avantage d'une bonne tolérance fonctionnelle ainsi que d'une excellente régiosélectivité et stéréosélectivité (produit *E* majoritaire).

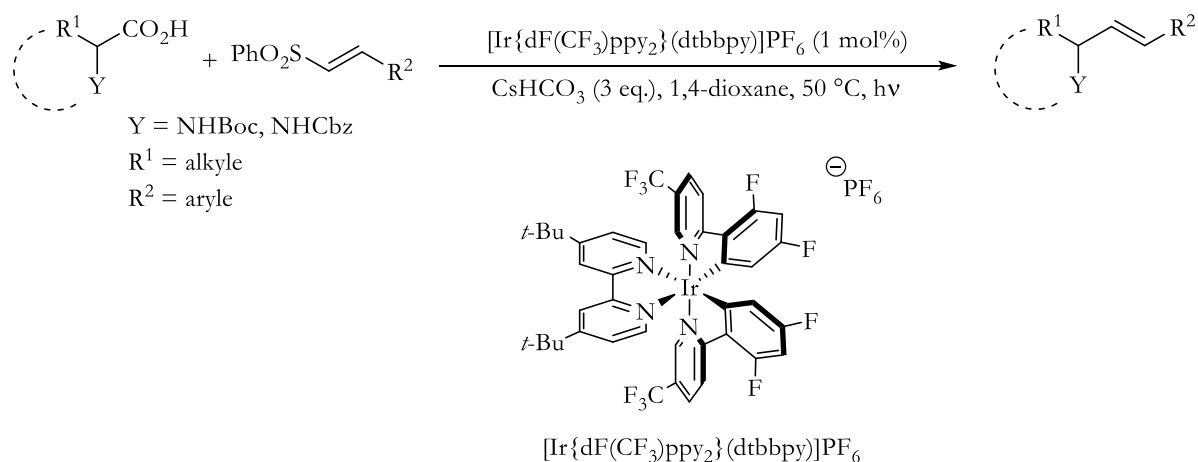


Schéma I-28 : Réaction d'addition radicalaire décarboxylante photocatalysée

Plus récemment le même groupe a décrit une réaction d'hydroalkylation d'alcynes avec à nouveau une combinaison entre photocatalyse et catalyse au nickel. Ils ont pu appliquer cette méthode à des alcynes terminales comme internes (Schéma I-29).^[119]

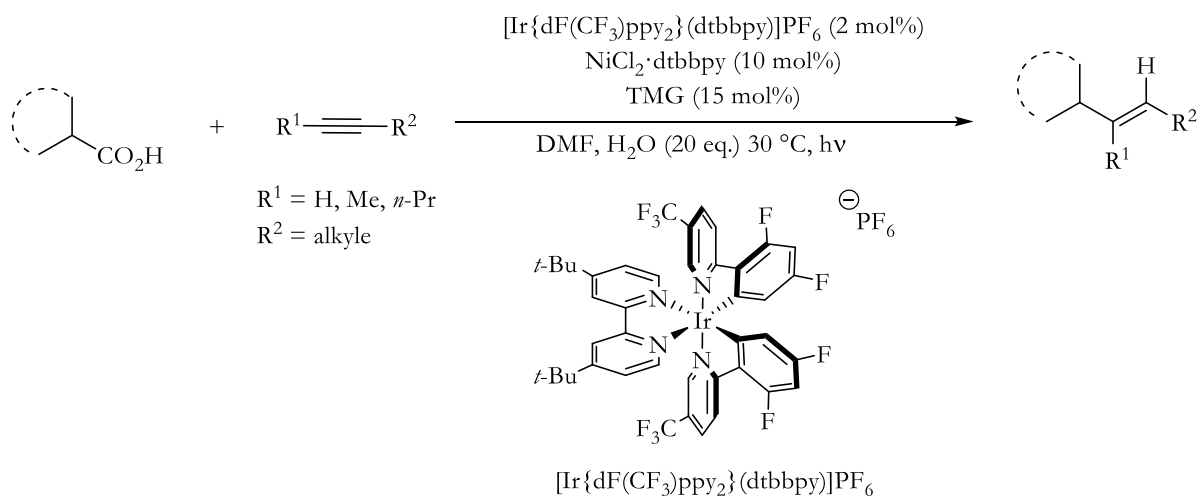


Schéma I-29 : Hydroalkylation décarboxylante d'alcynes par catalyse double photoredox/nickel

Objectifs du projet de thèse

Nous avons donc vu dans cette partie l'intérêt croissant pour les acides carboxyliques comme plateforme de synthèse. Nous envisageons au sein du laboratoire plusieurs réactions à partir de ces substrats : addition sur des insaturations, couplage, insertion de petites molécules comme le monoxyde de carbone ou le dioxyde de soufre (Schéma I-30). Nous nous sommes ainsi attelés dans ces travaux de thèses à développer des réactions décarboxylantes sélectives et efficaces par catalyse.

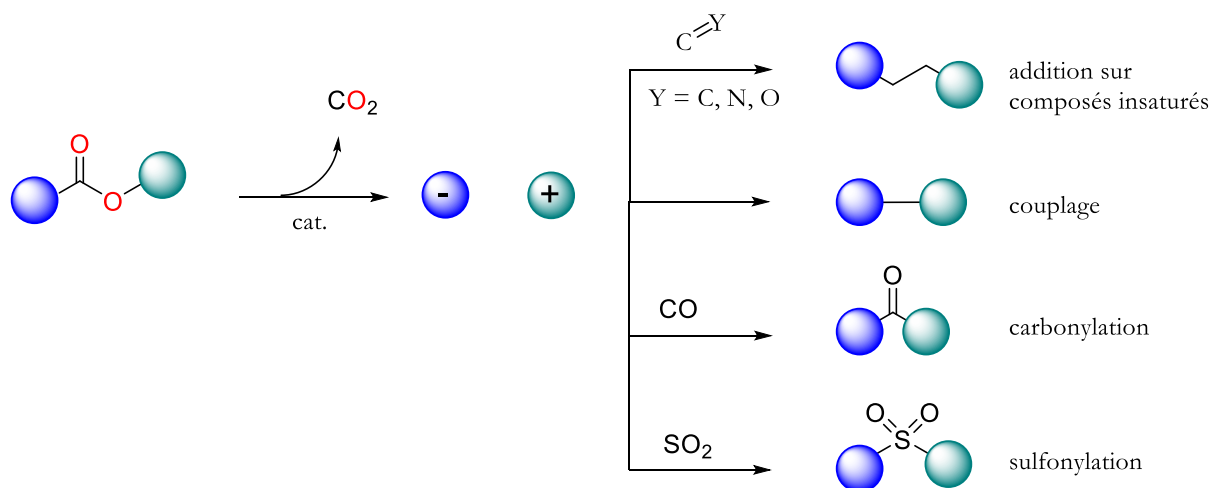


Schéma I-30 : Réactions possibles imaginées à partir de dérivés carboxyliques

La première partie de ce manuscrit sera consacrée au développement d'une réaction d'hydroalkylation par transfert d'imines avec des formiates d'alkyles comme nouveaux agents de transfert (Schéma I-31). Potentiellement biosourcés, facilement synthétisables par estérification, stables et non toxiques, les formiates d'alkyles représentent une nouvelle classe de réactifs pour ce type de réaction par transfert. À travers une étude mécanistique, nous aborderons par ailleurs les défis que posent leur activation.

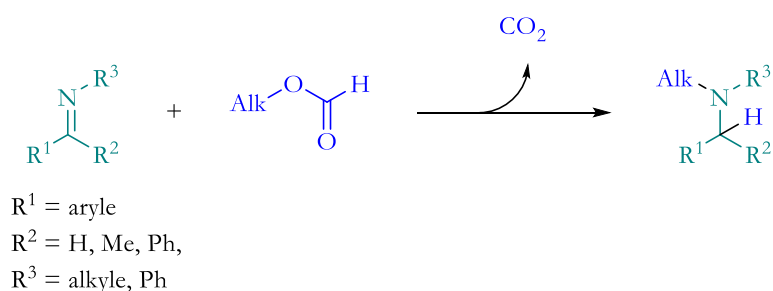
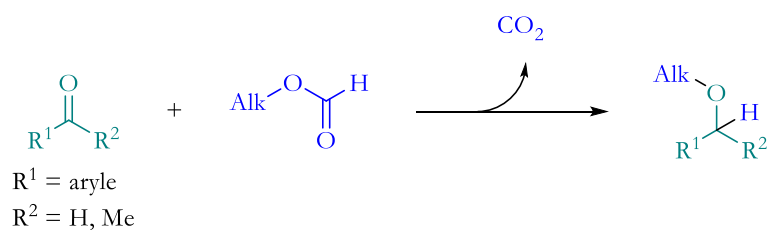


Schéma I-31 : Objectif de la partie II

La deuxième partie sera consacrée dans un premier temps aux tentatives d'élargir l'utilisation des formiates d'alkyles à des carbonyles pour la synthèse d'éthers. Les carbonyles, plus facilement réduits du fait de leur forte polarisation, représentent un défi pour ce qui est de leur hydroalkylation étant donné la plus faible nucléophilie des alcoolates par rapport aux amidures. Dans un deuxième temps, nous verrons les résultats préliminaires dans le cadre d'une réaction de couplage de type Heck sur des alcènes avec des formiates d'alkyles comme partenaires de couplage (Schéma I-32).

Partie III - Chapitre 6



Partie III - Chapitre 7

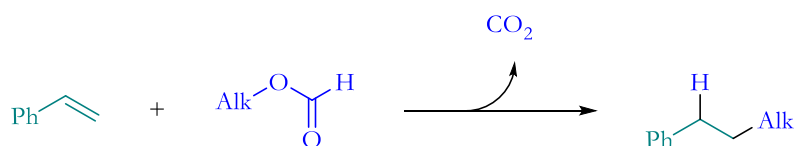


Schéma I-32 : Objectifs de la partie III

Enfin dans la dernière partie, nous verrons les premiers essais réalisés dans le cadre du développement de réactions de sulfonylations décarboxylantes à partir d'acides carboxyliques et de dioxyde de soufre. La nécessaire réduction et valorisation du dioxyde de soufre rend particulièrement attrayante la synthèse directe de sulfones à partir de ce gaz. Les acides carboxyliques en formant des espèces réactives par décarboxylation pourraient réagir avec du SO₂ et ainsi donner des sulfonates, ces derniers pouvant aisément réagir avec un électrophile pour former des sulfones (Schéma I-33).

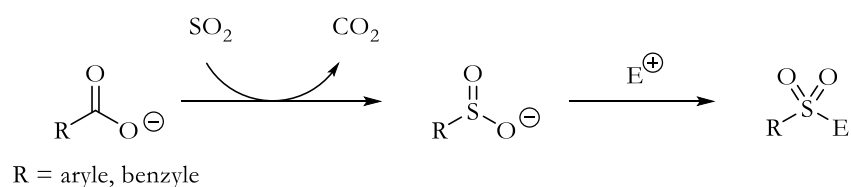


Schéma I-33 : Objectif de la partie IV

Références

- [1] V. Masson-Delmotte, P. Zhai, A. Pirani, S. L. Connors, C. Péan, S. Berger, N. Caud, Y. Chen, L. Goldfarb, M. I. Gomis, M. Huang, K. Leitzell, E. Lonnoy, J. B. R. Matthews, T. K. Maycock, T. Waterfield, O. Yelekçi, R. Yu, B. Zhou, *2021: Summary for Policymakers. In: Climate Change 2021: The Physical Science Basis. Contribution of Working Group I to the Sixth Assessment Report of the Intergovernmental Panel on Climate Change*, IPCC, Cambridge, UK and New York, USA, **2021**.
- [2] IEA, *Energy Statistics Data Browser*, **2022**.
- [3] IEA, *Tracking Industry*, **2020**.
- [4] P. Levi, A. Fernandez Pales, *From Energy to Chemicals*, **2018**.
- [5] IEA, *Tracking Chemicals*, **2020**.
- [6] “Chimie Biosourcée,” consulté le **06/09/2022** à l’adresse suivante : <https://www.ifpenergiesnouvelles.fr/enjeux-et-prospective/decryptages/energies-renouvelables/chimie-biosourcee>
- [7] B. M. Upton, A. M. Kasko, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 2275–2306.
- [8] L. Monsigny, E. Feghali, J.-C. Berthet, T. Cantat, *Green Chem.* **2018**, *20*, 1981–1986.
- [9] E. Feghali, G. Carrot, P. Thuéry, C. Genre, T. Cantat, *Energy Environ. Sci.* **2015**, *8*, 2734–2743.
- [10] J. Groß, C. Grundke, J. Rocker, A. J. Arduengo, T. Opatz, *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 9979–9994.
- [11] P. De Caro, S. Thiebaud Roux, *Tech. Ing.* **2015**, DOI 10.51257/a-v1-chv4020.
- [12] S. Girod Fullana, A. Aubert-Pouessel, *Tech. Ing.* **2019**, DOI 10.51257/a-v1-chv4024.
- [13] “Les biopolymères : différentes familles, propriétés et applications,” consulté le **06/09/2022** à l’adresse suivante : <https://www.techniques-ingenieur.fr/base-documentaire/procedes-chimie-bio-agro-th2/chimie-du-vegetal-et-produits-biosources-42570210/les-biopolymeres-differentes-familles-proprietes-et-applications-am3580/>
- [14] *L’état de La Sécurité Alimentaire et de La Nutrition Dans Le Monde*, FAO, **2021**.
- [15] J. H. Teles, I. Hermans, G. Franz, R. A. Sheldon, in *Ullmanns Encycl. Ind. Chem.*, John Wiley & Sons, Ltd, **2015**, pp. 1–103.
- [16] H. Gilman, D. Wittenberg, *J. Org. Chem.* **1958**, *23*, 501–502.
- [17] B. Marciniak, Ed. , *Hydrosilylation: A Comprehensive Review on Recent Advances*, Springer, Berlin?, **2010**.
- [18] I. Ojima, T. Kogure, Y. Nagai, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 1889–1892.
- [19] S. Bower, K. A. Kreutzer, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1515–1516.
- [20] M. Yasuda, Y. Onishi, M. Ueba, T. Miyai, A. Baba, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7741–7744.
- [21] U. Scheim, R. Lehnert, A. Porzel, K. Rühlmann, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *356*, 141–149.
- [22] J. M. Roberts, D. V. Eldred, D. E. Katsoulis, *Ind. Eng. Chem. Res.* **2016**, *55*, 1813–1818.
- [23] G. Durin, J.-C. Berthet, E. Nicolas, T. Cantat, *ACS Catal.* **2021**, *11*, 10855–10861.
- [24] G. Durin, A. Fontaine, J.-C. Berthet, E. Nicolas, P. Thuéry, T. Cantat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202200911.
- [25] G. Durin, J.-C. Berthet, E. Nicolas, P. Thuéry, T. Cantat, *Organometallics* **2022**, *41*, 1786–1796.

- [26] G. Durin, Nouvelles Voies de Synthèse Catalytique d'hydrosilanes à Partir de Réducteurs Renouvelables, Theses, Université Paris-Saclay, **2021**.
- [27] S. J. Blanksby, G. B. Ellison, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 255–263.
- [28] R. Leuckart, M. Schmidt, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1885**, *18*, 2338–2341.
- [29] W. Eschweiler, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, *38*, 880–882.
- [30] H. T. Clarke, H. B. Gillespie, S. Z. Weisshaus, *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 4571–4587.
- [31] S. Patai, Ed. , *Carboxylic Acids and Esters (1969)*, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, UK, **1969**.
- [32] C. Lamberth, J. Dinges, Eds. , *Bioactive Carboxylic Compound Classes: Pharmaceuticals and Agrochemicals: Pharmaceuticals and Agrochemicals*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2016**.
- [33] “WHO model list of essential medicines - 22nd list, 2021,” **2021**.
- [34] E. Penzel, in *Ullmanns Encycl. Ind. Chem.*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany, **2000**, p. 121-157.
- [35] W. C. Arsem, *Process for the Production of Formic Acid*, **1926**, US1606394 (A).
- [36] O. Jogunola, T. Salmi, J.-P. Mikkola, *J. Mol. Liq.* **2014**, *196*, 334–339.
- [37] X. Lu, D. Y. C. Leung, H. Wang, M. K. H. Leung, J. Xuan, *ChemElectroChem* **2014**, *1*, 836–849.
- [38] B. Kumar, M. Llorente, J. Froehlich, T. Dang, A. Sathrum, C. P. Kubiak, *Annu. Rev. Phys. Chem.* **2012**, *63*, 541–569.
- [39] H. Pan, M. D. Heagy, *Nanomaterials* **2020**, *10*, 2422.
- [40] P. K. Sahoo, T. Zhang, S. Das, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 1331–1343.
- [41] J. Albert, R. Wölfel, A. Bösmann, P. Wasserscheid, *Energy Environ. Sci.* **2012**, *5*, 7956–7962.
- [42] R. Tanaka, M. Yamashita, K. Nozaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14168–14169.
- [43] S. Moret, P. J. Dyson, G. Laurency, *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 4017.
- [44] A. Dubey, L. Nencini, R. R. Fayzullin, C. Nervi, J. R. Khusnutdinova, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 3864–3868.
- [45] A. Kumar, P. Daw, N. Angel Espinosa-Jalapa, G. Leitus, L. J. W. Shimon, Y. Ben-David, D. Milstein, *Dalton Trans.* **2019**, *48*, 14580–14584.
- [46] Y. Zhang, A. D. MacIntosh, J. L. Wong, E. A. Bielinski, P. G. Williard, B. Q. Mercado, N. Hazari, W. H. Bernskoetter, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 4291–4299.
- [47] C. Federsel, A. Boddien, R. Jackstell, R. Jennerjahn, P. J. Dyson, R. Scopelliti, G. Laurency, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9777–9780.
- [48] C. M. Zall, J. C. Linehan, A. M. Appel, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9968–9977.
- [49] C. M. Zall, J. C. Linehan, A. M. Appel, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 5301–5305.
- [50] S. A. Burgess, A. J. Kendall, D. R. Tyler, J. C. Linehan, A. M. Appel, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 3089–3096.
- [51] M. S. Jeletic, M. T. Mock, A. M. Appel, J. C. Linehan, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11533–11536.
- [52] A. Z. Spentzos, C. L. Barnes, W. H. Bernskoetter, *Inorg. Chem.* **2016**, *55*, 8225–8233.
- [53] S. N. Bizzari, M. Blagoev, in *Chem. Econ. Handb.*, IHS Chemical, **2013**.

- [54] W. M. Haynes, D. R. Lide, T. J. Bruno, *CRC Handbook of Chemistry and Physics: A Ready Reference Book of Chemical and Physical Data*, CRC, Boca Raton, **2012**.
- [55] A. Fujii, S. Hashiguchi, N. Uematsu, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521–2522.
- [56] J. S. M. Samec, J.-E. Bäckvall, P. G. Andersson, P. Brandt, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 237–248.
- [57] N. Menashe, E. Salant, Y. Shvo, *J. Organomet. Chem.* **1996**, *514*, 97–102.
- [58] B. L. Conley, M. K. Pennington-Boggio, E. Boz, T. J. Williams, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2294–2312.
- [59] J. R. Khusnutdinova, D. Milstein, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12236–12273.
- [60] B. D. Solomon, K. Krishna, *Energy Policy* **2011**, *39*, 7422–7431.
- [61] J.-P. Llored, Ed. , *The Philosophy of Chemistry: Practices, Methodologies, and Concepts*, Cambridge Scholars Publishing, Newcastle upon Tyne, UK, **2013**.
- [62] M. Grasmann, G. Laurenczy, *Energy Environ. Sci.* **2012**, *5*, 8171.
- [63] D. Mellmann, P. Sponholz, H. Junge, M. Beller, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 3954–3988.
- [64] K. Sordakis, C. Tang, L. K. Vogt, H. Junge, P. J. Dyson, M. Beller, G. Laurenczy, *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 372–433.
- [65] *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1848**, *64*, 339–341.
- [66] H. Kolbe, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1849**, *69*, 257–294.
- [67] A. K. Vijh, B. E. Conway, *Chem. Rev.* **1967**, *67*, 623–664.
- [68] A. Borodine, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1861**, *119*, 121–123.
- [69] H. Hunsdiecker, Cl. Hunsdiecker, *Berichte Dtsch. Chem. Ges. B Ser.* **1942**, *75*, 291–297.
- [70] R. G. Johnson, R. K. Ingham, *Chem. Rev.* **1956**, *56*, 219–269.
- [71] C. v. Wilson, in *Org. React.*, John Wiley & Sons, Ltd, **2011**, pp. 332–387.
- [72] Z. Wang, L. Zhu, F. Yin, Z. Su, Z. Li, C. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4258–4263.
- [73] J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 2500–2502.
- [74] A. P. Krapcho, G. A. Glynn, B. J. Grenon, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 215–217.
- [75] A. P. Krapcho, E. G. E. Jahngen, A. J. Lovey, F. W. Short, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 1091–1094.
- [76] A. P. Krapcho, J. F. Weimaster, J. M. Eldridge, E. G. E. Jahngen, A. J. Lovey, W. P. Stephens, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 138–147.
- [77] D. H. R. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 939–941.
- [78] D. H. R. Barton, D. Crich, W. B. Motherwell, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 4979–4982.
- [79] “Sigma Aldrich,” can be found under <https://www.sigmaaldrich.com/FR/fr>, **n.d.**
- [80] L. J. Goossen, F. Collet, K. Goossen, *Isr. J. Chem.* **2010**, *50*, 617–629.
- [81] N. Rodríguez, L. J. Goossen, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5030–5048.
- [82] P. J. Moon, R. J. Lundgren, *ACS Catal.* **2020**, *10*, 1742–1753.
- [83] L. J. Gooßen, G. Deng, L. M. Levy, *Science* **2006**, *313*, 662–664.
- [84] A. F. Shepard, N. R. Winslow, J. R. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1930**, *52*, 2083–2090.
- [85] M. Nilsson, E. Kulonen, S. Sunner, V. Frank, J. Brunvoll, E. Bunnenberg, C. Djerassi, R. Records, *Acta Chem. Scand.* **1966**, *20*, 423–426.

- [86] M. Nilsson, C. Ullenius, U.-Å. Blom, N. A. Zaidi, *Acta Chem. Scand.* **1968**, *22*, 1998–2002.
- [87] A. Cairncross, J. R. Roland, R. M. Henderson, W. A. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3187–3189.
- [88] T. Cohen, R. A. Schambach, *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 3189–3190.
- [89] A. Kolarovič, Z. Fáberová, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7199–7202.
- [90] L. J. Goossen, N. Rodríguez, B. Melzer, C. Linder, G. Deng, L. M. Levy, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4824–4833.
- [91] L. J. Goossen, B. Zimmermann, T. Knauber, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7103–7106.
- [92] L. J. Goossen, N. Rodríguez, C. Linder, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 15248–15249.
- [93] L. J. Goossen, C. Linder, N. Rodríguez, P. P. Lange, *Chem. – Eur. J.* **2009**, *15*, 9336–9349.
- [94] L. J. Goossen, N. Rodríguez, P. P. Lange, C. Linder, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1111–1114.
- [95] L. J. Goossen, B. Zimmermann, C. Linder, N. Rodríguez, P. P. Lange, J. Hartung, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2667–2674.
- [96] L. J. Goossen, F. Rudolphi, C. Oppel, N. Rodríguez, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 3043–3045.
- [97] L. J. Goossen, P. P. Lange, N. Rodríguez, C. Linder, *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 3906–3909.
- [98] K. Gao, K. Yamamoto, K. Nogi, H. Yorimitsu, *Synlett* **2017**, *28*, 2956–2960.
- [99] J.-I. Inoh, T. Satoh, S. Pivsa-Art, M. Miura, M. Nomura, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4673–4676.
- [100] R. Shang, Z.-W. Yang, Y. Wang, S.-L. Zhang, L. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14391–14393.
- [101] P. M. Burton, J. A. Morris, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 5359–5361.
- [102] R. Shang, Z. Huang, L. Chu, Y. Fu, L. Liu, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4240–4243.
- [103] D. Kong, P. J. Moon, W. Qian, R. J. Lundgren, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 6835–6838.
- [104] A. G. Myers, D. Tanaka, M. R. Mannion, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 11250–11251.
- [105] D. Tanaka, A. G. Myers, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 433–436.
- [106] D. Tanaka, S. P. Romeril, A. G. Myers, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10323–10333.
- [107] P. Hu, J. Kan, W. Su, M. Hong, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2341–2344.
- [108] L. J. Goossen, B. Zimmermann, T. Knauber, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 43.
- [109] S.-L. Zhang, Y. Fu, R. Shang, Q.-X. Guo, L. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 638–646.
- [110] H.-P. Bi, L. Zhao, Y.-M. Liang, C.-J. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 792–795.
- [111] H.-P. Bi, W.-W. Chen, Y.-M. Liang, C.-J. Li, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3246–3249.
- [112] D. Kong, P. J. Moon, O. Bsharat, R. J. Lundgren, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 1313–1319.
- [113] J. Xuan, Z.-G. Zhang, W.-J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15632–15641.
- [114] J. Liu, Q. Liu, H. Yi, C. Qin, R. Bai, X. Qi, Y. Lan, A. Lei, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 502–506.
- [115] Z. Zuo, D. T. Ahneman, L. Chu, J. A. Terrett, A. G. Doyle, D. W. C. MacMillan, *Science* **2014**, *345*, 437–440.
- [116] L. Chu, J. M. Lipshultz, D. W. C. MacMillan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7929–7933.

- [117] A. Noble, S. J. McCarver, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 624–627.
- [118] A. Noble, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11602–11605.
- [119] N. A. Till, R. T. Smith, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5701–5705.

Partie II – Hydroalkylation par transfert d'imines par des formiates de benzyle

*Les résultats obtenus dans cette partie ont fait l'objet d'une publication dans Angewandte Chemie International
Edition : Angew. Chem. Int. Ed. 2022, e202214069*

Table des matières

Partie II – Hydroalkylation par transfert d'imines par des formiates de benzyle	43
Table des matières	43
Chapitre 3 – Contexte et intérêt de l'étude.....	44
1 Hydroalkylation directe	44
2 Hydroalkylation par transfert	48
3 Les formiates, une nouvelle classe d'agent de transfert.....	51
4 Stratégie adoptée	53
Chapitre 4 – Développement de la réaction d'hydroalkylation des imines	54
1 Première approche	54
2 Optimisation de la réaction d'hydroalkylation des imines	58
3 Etendue de la réaction d'hydroalkylation des imines.....	62
Chapitre 5 – Etude du mécanisme de l'hydroalkylation des imines par transfert.....	67
1 Hypothèse de départ.....	67
2 Expériences de contrôle.....	68
3 Etudes cinétiques	75
4 Cinétique de la première étape élémentaire.....	79
Conclusions et perspectives.....	83
Références	84

Chapitre 3 – Contexte et intérêt de l'étude

1 Hydroalkylation directe

1.1. Concept théorique

L'hydrofonctionnalisation de molécules comportant des insaturations, comme les composés carbonylés, les imines, les alcènes et les alcynes, présente l'avantage d'offrir un accès rapide à une large palette de molécules fonctionnalisées avec, en théorie, une excellente économie d'atome.^[1-3] (Schéma II-1) Ces réactions sont en général catalysées par des complexes de coordination avec des métaux de transition.^[4,5] L'essor de la photochimie ces dernières années a permis également l'accès à de nouvelles méthodes de préparation.^[6]

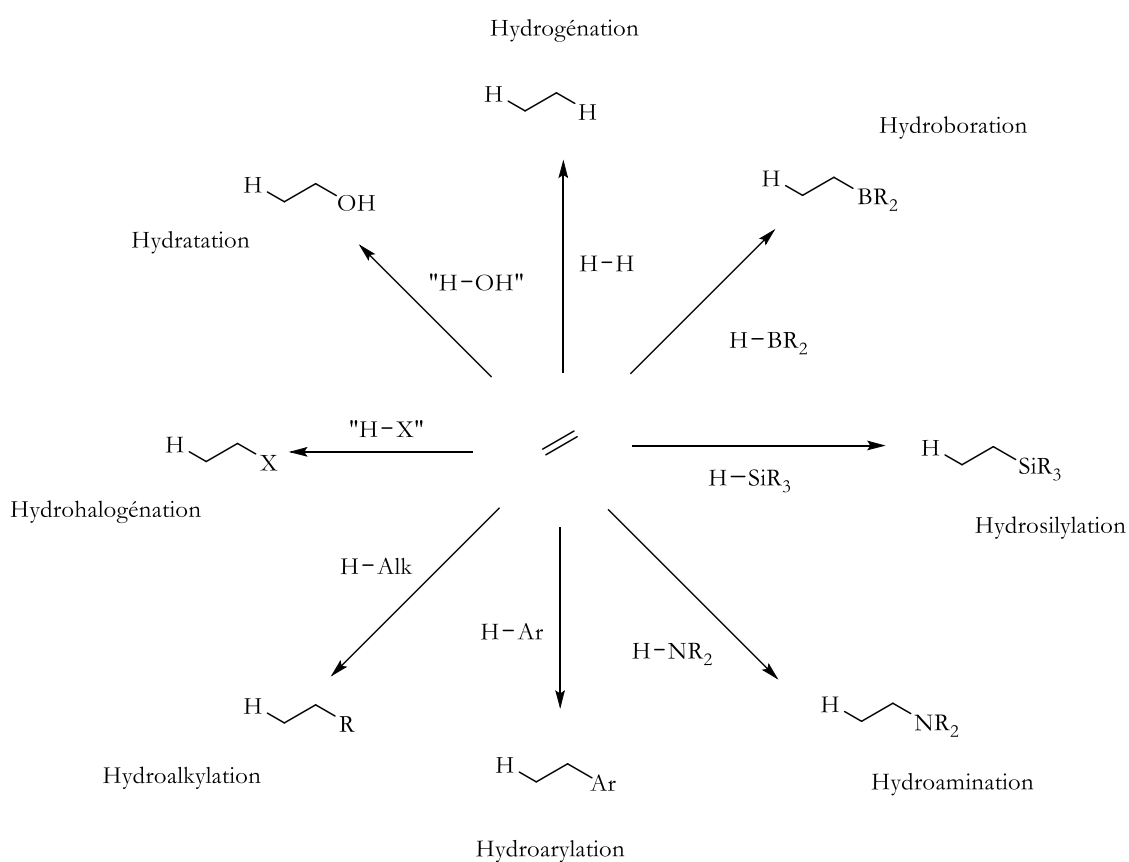


Schéma II-1 : Exemples d'hydrofonctionnalisations possibles sur les alcènes

Parmi cette large famille de procédés, l'hydroalkylation, qui consiste formellement à ajouter un alcane R-H sur une double liaison C=C, C=O ou C=N, est une réaction particulièrement intéressante du fait de son économie d'atome parfaite et de la présence d'insaturations dans les molécules naturelles.^[7] (Schéma II-2)

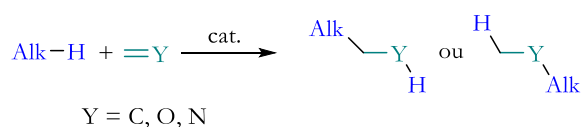


Schéma II-2 : Principe de l'hydroalkylation directe

1.2. Une limitation à des substrats spécifiques

L'un des exemples de ce type de réaction a été publié par Windenhoefer en 2001.^[8] Il développa une réaction catalytique de cyclisation intramoléculaire d'alcènes non activés avec des dicétones avec un simple sel de palladium(II). (Schéma II-3)

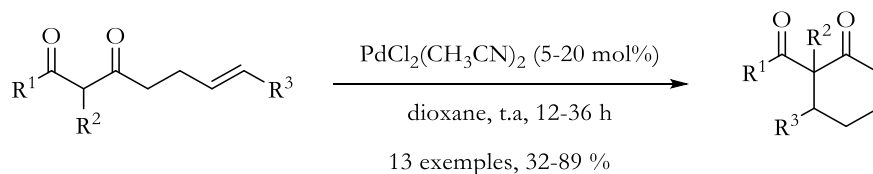


Schéma II-3 : Cyclisation intramoléculaire par hydroalkylation directe

Par la suite, de nombreuses réactions d'hydroalkylation directes ont été développées, catalysées par des complexes de palladium (II),^[9-13] de platine (II),^[14] d'or (I),^[15-18] de fer (III)^[19,20] ou, plus rarement, de bismuth (III).^[21] Récemment, de nouvelles catalyses d'hydroalkylation ont été développées avec des complexes à l'iridium(III)^[22,23] et notamment par photocatalyse.^[24] (Schéma II-4)

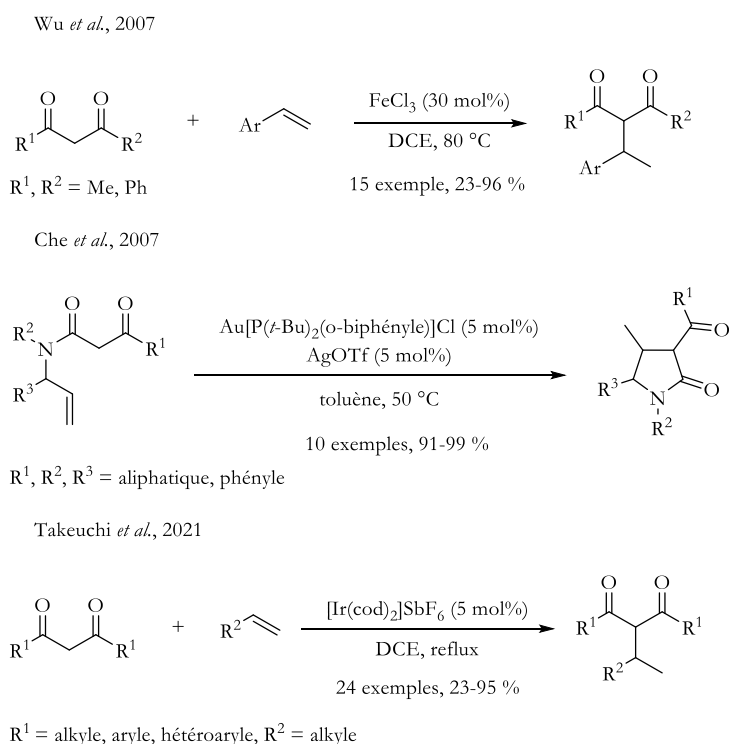


Schéma II-4 : Exemples d'hydroalkylation d'alcènes non activés par activation de liaison C-H

L'hydroaminoalkylation découverte en 1980 par Maspero a également ouvert la voie à l'utilisation d'alkylamines pour réaliser l'hydroalkylation d'alcènes.^[25] (Schéma II-5) Bien que novatrice, cette méthode nécessite des températures très élevées et conduit aux amines avec de faibles rendements (entre 10 et 38 %).

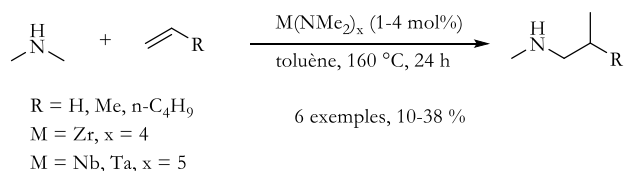


Schéma II-5 : Réaction d'hydroaminoalkylation développée par Maspero

Par la suite, d'autres réactions d'hydroaminoalkylation ont été développées notamment en utilisant des éléments des groupes 3, 4 ou 5.^[26,27] (Schéma II-6) Il est notable que seuls les éléments du groupe 3 sont capables de catalyser cette réaction avec des amines tertiaires comme le montre la réaction développée par Hou en 2016.^[28] Les complexes amidures des groupes 4 et 5 (Ti, Ta) présentent une bonne activité avec une variété de substrats. On notera toutefois des températures et des temps de réaction plus élevés comparés à ceux de la réaction de Hou catalysée au scandium(III).^[29,30]

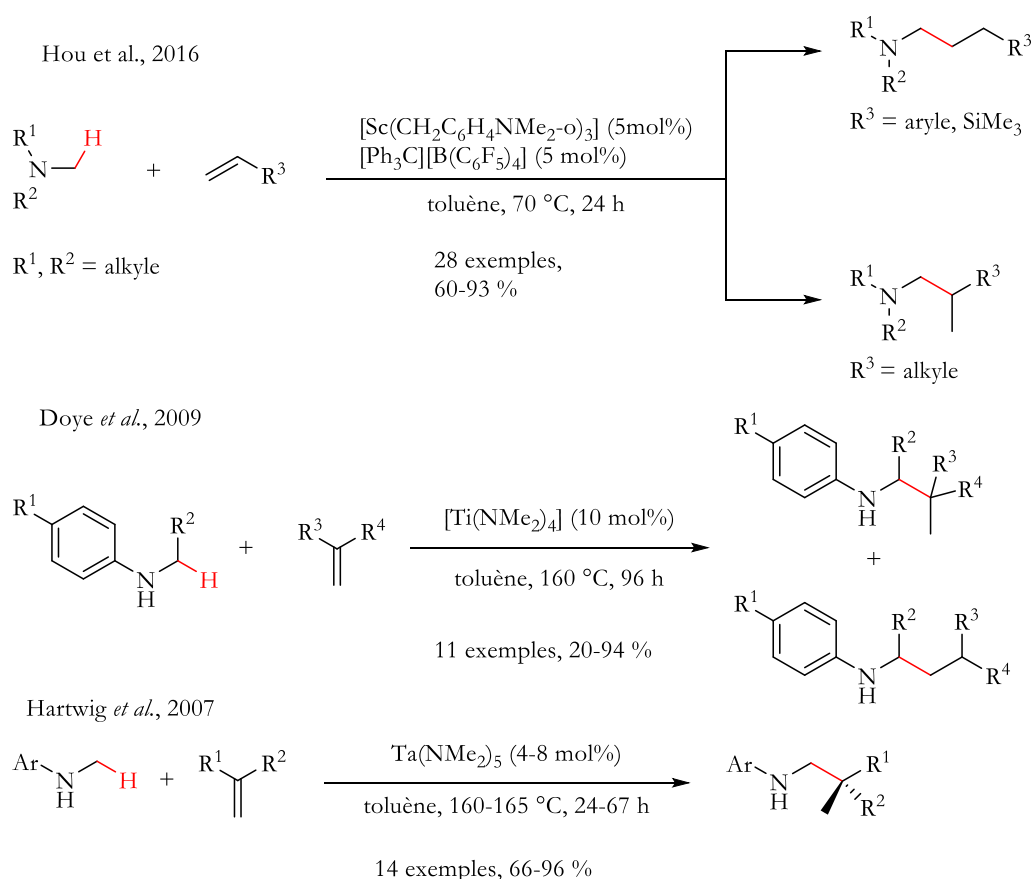
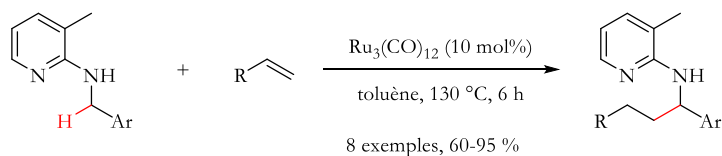


Schéma II-6 : Exemples d'hydroaminoalkylation catalysée par des éléments des groupes 3, 4 et 5

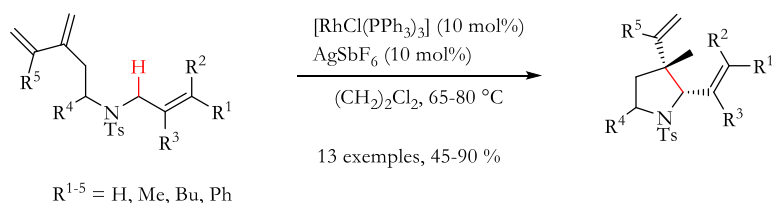
Plus récemment, des complexes de ruthénium(II), iridium(III) ou rhodium(I) ont été utilisés pour catalyser ces réactions.^[31] Toutefois, comme le montrent les exemples développés par les équipes

de Jun en 1998,^[32] de Yu en 2010^[33] ou bien de Shibata en 2011,^[34] la présence d'un groupe directeur sur l'amine (telle que la pyridine) est nécessaire pour activer la liaison C–H, limitant ainsi l'étendue de l'application de ces réactions (Schéma II-7).

Jun *et al.*, 1998



Yu *et al.*, 2010



Shibata *et al.*, 2011

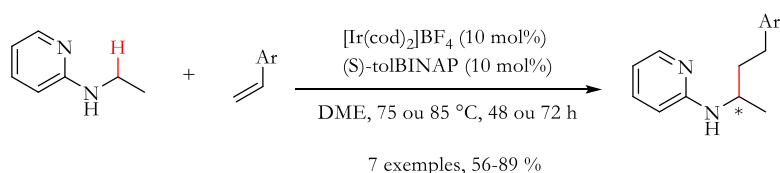


Schéma II-7 : Exemples de réactions d'hydroaminoalkylations catalysées au Ru, Rh ou Ir

Bien que très variées dans leurs méthodologies, ces réactions d'hydroalkylations se limitent essentiellement à des dérivés dicarbonyles ou alkylamines qui permettent d'activer suffisamment la liaison forte C–H pour une utilisation ciblée. Pour générer des molécules différentes, il convient d'utiliser et de développer d'autres stratégies.

2 Hydroalkylation par transfert

2.1. Concept

Afin de surmonter les difficultés liées à l'activation de la liaison C–H forte du réactif saturé, la méthode d'hydroalkylation par transfert connaît depuis quelques années un certain essor. Elle est basée sur le même principe que les voies d'hydrogénation par transfert^[35] où le fragment alkyle transféré provient d'une molécule pouvant libérer ce groupe alkyle.^[36–38] Ce procédé utilise des réactifs bifonctionnels (au sens de Glorius)^[39] où l'atome d'hydrogène et le fragment alkyle, connectés par un fragment organique, peuvent être délivrés à un substrat organique insaturé. Si l'économie d'atome est nécessairement moindre qu'une hydroalkylation directe, cette technique gagne en efficacité et en versatilité et permet de synthétiser une plus grande variété de molécules qu'auparavant. La nature du connecteur joue un rôle crucial dans la réactivité de l'agent d'hydroalkylation car c'est dans son élimination que réside la force motrice de la réaction.

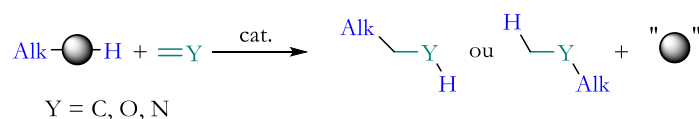


Schéma II-8 : Principe de l'hydroalkylation par transfert

2.2. Connecteurs organiques non gazeux

Le premier exemple connu d'hydroalkylation par transfert est la réaction d'allylation par transfert développé par le groupe d'Oshima en 2006 avec un catalyseur de rhodium(I).^[40] Cette voie procède par une coupure C–C sélective de l'alcool. Le ligand phosphine apporte une sélectivité vers l'alcool attendu (chemin B) ou vers une cétone après une étape d'isomérisation (chemin A). (Schéma II-9)

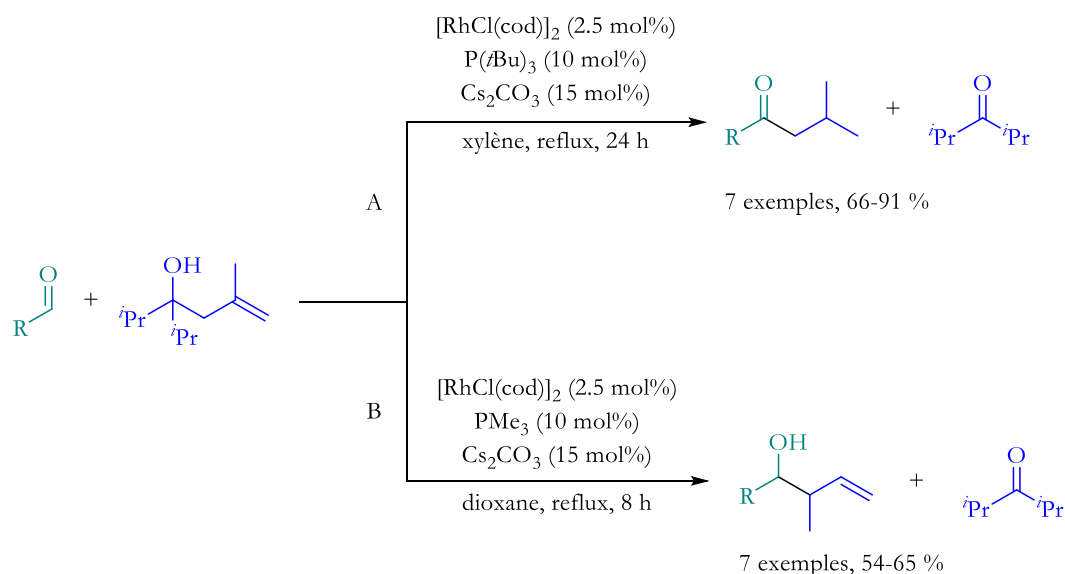
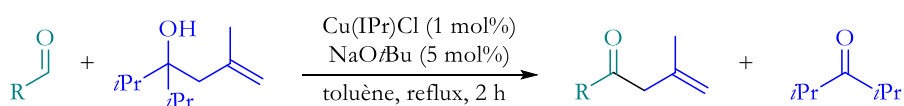


Schéma II-9 : Réaction d'allylation par transfert catalysé au rhodium

Quelques années plus tard, le même groupe a remplacé le rhodium par un catalyseur de cuivre(I) coordonné par un ligand carbène N-hétérocycle. Celui-ci est par ailleurs capable de réaliser une allenylation/cyclisation sur des imines permettant la synthèse de 3-pyrrolines. (Schéma II-10)^[41]

Partie II – Hydroalkylation par transfert d'imines par des formiates de benzyle

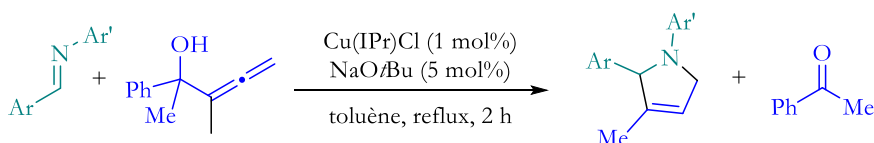
a) allylation



R = (Het)Ar, vinyl

12 exemples, 63-99 %

b) allenylation/cyclisation

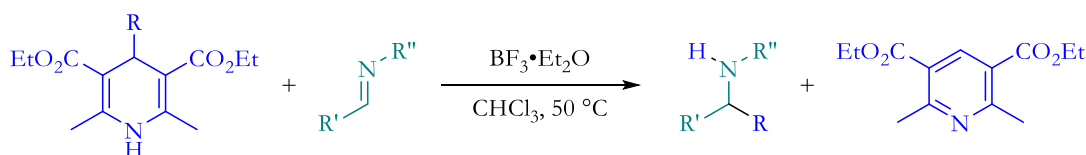


10 exemples, 68-97 %

Schéma II-10 : Réaction par transfert de a) allylation d'aldehydes b) allenylation/cyclisation d'imines

Inspiré par l'hydrogénation par transfert et par les processus biologiques, le groupe de Tang a ensuite développé deux agents de transfert basés respectivement sur les esters de Hantzsch et les benzothiazoles.^[42] (Schéma II-11) La force motrice de la réaction provient de la réaromatisation de l'agent de transfert. Ces réactifs, très efficaces, ont pu être utilisés pour l'hydroalkylation de substrats très variés comme les aldéhydes, les imines, les alcynes, les alcènes activés ou des dérivés azotés^[43] lors d'activations thermiques^[44] ou photochimiques.^[45-49] L'utilisation de ces agents de transfert génère malheureusement des déchets organiques en quantité stœchiométrique.

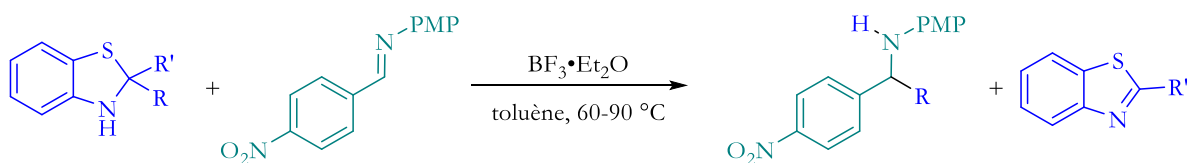
a) ester de Hantzsch



R = alkyle, benzyle, R', R'' = aryle

28 exemples, 70-90 %

b) benzothiazole



R = Bn, *i*Pr, *t*Bu
R' = H, Me

3 exemples, 75-85 %

Schéma II-11 : Réaction d'hydroalkylation par transfert d'imines à partir d'esters de Hantzsch ou de benzothiazoles

2.3. Connecteurs gazeux (CO₂, N₂)

Afin d'éviter de limiter la perte en atomes lors de la libération du connecteur organique, en 2017 le groupe de Li utilisa, en présence d'un catalyseur de ruthénium(II), des hydrazones comme agent de transfert pour l'hydroalkylation d'imines (Schéma II-12).^[50] Cette réaction fonctionne également avec différents substrats insaturés comme les dérivés carbonyles,^[51] des alcènes activés^[52] ou des alcynes.^[53] La libération de diazote gazeux est une force motrice très puissante, qui permet une excellente économie d'atome et qui évite également des étapes de purification des produits formés. Cependant la synthèse des hydrazones à partir d'hydrazines hautement toxiques rend compliquée une montée en échelle de cette réaction.

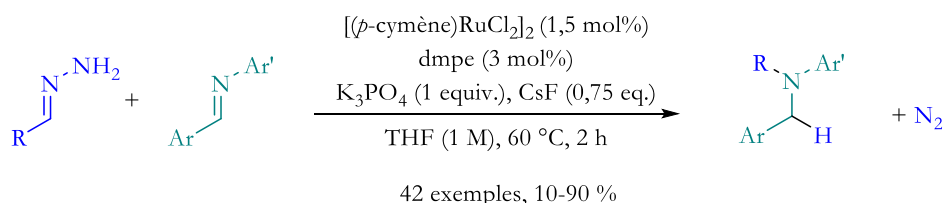


Schéma II-12 : Utilisation d'hydrazones comme agent de transfert

En 2009, Shibasaki utilisa des acides carboxyliques afin de réaliser l'hydroalkylation d'imines.^[54] La catalyse par un complexe de cuivre(I) permet de décarboxyler facilement le substrat. Toutefois, la réaction n'est pas générale et se limite à des acides activés par une fonction cyano en position *ipso*. De même, seuls des *N*-phosphinoylimines peuvent être réduites par cette méthode. (Schéma II-13)

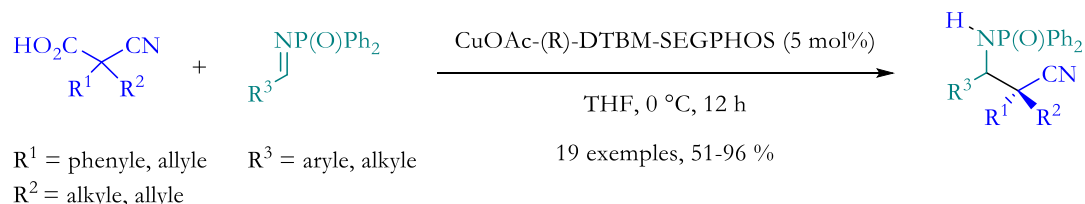


Schéma II-13 : Hydroalkylation par transfert à partir d'acides carboxyliques

En 2010, Wu rapporte une réaction similaire avec des acides carboxyliques aromatiques pour réduire des aldéhydes ou des imines.^[55] La réaction est catalysée par un système bimétallique comportant des sels de palladium(II) et d'argent(I), ces derniers étant connus pour promouvoir les réactions de décarboxylations.^[56-59] Selon ce procédé, un nombre varié de composés biaryles ont été obtenus avec de bons rendements. Il faut néanmoins souligner que la charge catalytique élevée nécessaire au bon fonctionnement de la réaction limite une possible montée en échelle.

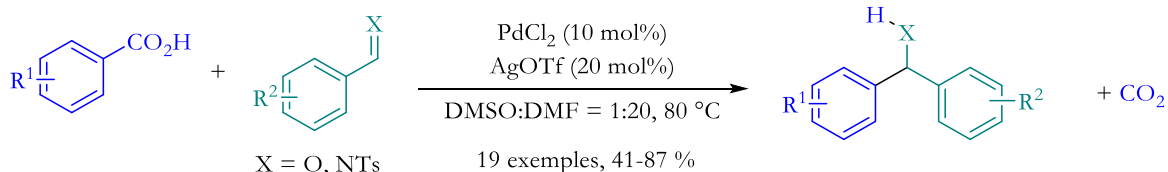


Schéma II-14 : Hydroalkylation d'aldéhydes et d'imines par transfert à partir d'acides carboxyliques

3 Les formiates, une nouvelle classe d'agent de transfert

3.1. Utilisation pour l'hydrogénation de substrats

Inspiré par les travaux présentés ci-dessus, nous avons envisagé l'utilisation des formiates (HCO_2R), très en vogue ces dernières années,^[60] comme éventuels agents d'hydroalkylation par transfert. Dans ce cas, le connecteur sera la molécule de CO_2 dont la stabilité thermodynamique devrait favoriser la réaction. Un autre avantage des formiates est leur formation facile par estérification de l'acide formique HCO_2H qui, avec les alcools, peut être issu de la biomasse^[7,61] ou bien généré à partir de CO_2 par électroréduction^[62] ou par photocatalyse.^[63] Le recyclage du CO_2 libéré lors de l'hydroalkylation par transfert pour générer les réactifs formiate rentre dans un cadre d'économie circulaire de la matière. De plus, les sels de formiate sont des réducteurs couramment utilisés pour les hydrogénations par transfert.^[64] Par exemple en 2006, le groupe de Yu développa une réaction d'hydrogénation asymétrique d'imine par transfert utilisant un catalyseur de ruthénium(II) et du formiate de sodium (HCO_2Na) comme source réductrice.^[65] L'utilisation de formiate de sodium permet d'ailleurs de réaliser cette réaction en milieu aqueux. (Schéma II-15) De nombreux autres groupes de recherche développèrent ensuite des réactions de transfert similaires utilisant HCO_2Na pour réduire des composés carbonyles ou des imines.^[65-71]

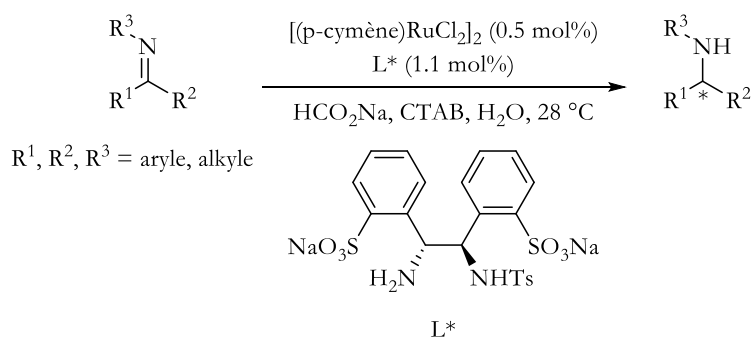


Schéma II-15 : Hydrogénation par transfert d'imine avec $\text{HCO}_2\text{Na}/\text{H}_2\text{O}$ comme réducteur

3.2. Exemple des formiates silylés

S'appuyant sur ces découvertes récentes, notre laboratoire a exploré la réactivité des formiates silylés (HCO_2SiR_3) comme agent d'hydrosilylation par transfert. En 2016, Clément Chauvier mis au point la première réaction d'hydrosilylation d'aldéhydes en alcools silylés à partir de formiates silylés avec un catalyseur de ruthénium(II). (Schéma II-16)

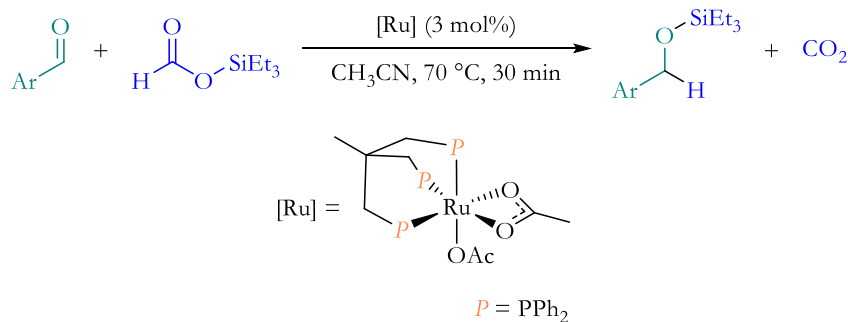


Schéma II-16 : Réaction d'hydrosilylation par transfert d'aldéhydes catalysée au ruthénium

Cette réaction a par la suite été étendue aux cétones en jouant sur la nature du ligand coordonné au Ru(II), en l'occurrence le composé pinceur PN^HP (PN^HP=HN(CH₂CH₂PPh₂)₂).^[72] Le ligand joue un rôle participatif, notamment par sa liaison N–H qui permettrait d'assister la réduction de la cétone, chose qui n'était pas possible avec le ligand Triphos (Triphos = MeP(CH₂PPh₂)₃). Grâce à ce nouveau catalyseur, l'hydrosilylation s'avère efficace sur 23 substrats aux fonctionnalités diverses avec des rendements compris entre 33 et 99 %, démontrant ainsi l'efficacité et la robustesse de cette catalyse. (Schéma II-18)

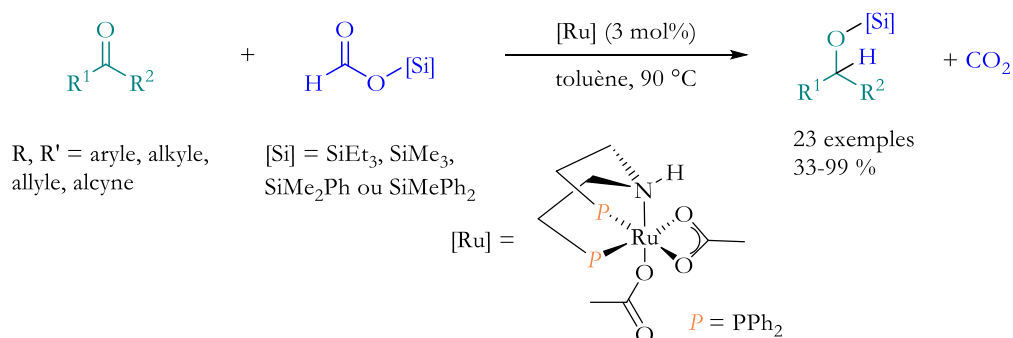


Schéma II-17 : Réaction d'hydrosilylation par transfert de cétones catalysée au ruthénium

Timothé Godou a montré ensuite la possibilité d'une catalyse au Fer(II) pour générer ces alcool silylés (ROSiR₃) en réalisant l'hydrosilylation directe des alcools avec des formiates silylés (Schéma II-18).^[73]

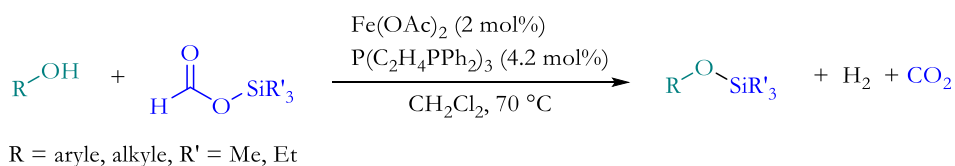


Schéma II-18 : Réaction de silylation par transfert d'alcools catalysée au fer(II)

4 Stratégie adoptée

Nous avons vu l'intérêt des réactions d'hydroalkylation par transfert, plus efficace et plus économe en atome, par rapport à des réactions d'hydroalkylation directes. Ce domaine est encore peu développé, et pour prendre de l'essor nécessite la mise au point de nouveaux agents de transfert, économes en atome du point de vue du connecteur et ce dernier devant être facilement recyclable. Nous proposons donc, dans la continuité des travaux du laboratoire sur les formiates silylés (HCO_2SiR_3), d'utiliser cette fois des formiates d'alkyles (HCO_2R , R = alkyle) comme agents de transfert de R–H. L'utilisation d'un catalyseur organométallique adéquat devrait permettre de réaliser la décarboxylation et le transfert désiré. Afin d'établir une preuve de concept du potentiel des formiates d'alkyles comme agent de transfert, nous devons choisir un substrat insaturé comme modèle. Bien que plus intéressant d'un point de vue synthétique, les alcènes comme les composés carbonyles sont des substrats particulièrement difficiles à utiliser au vu du design de la réaction. En effet, les alcènes, avec leur liaison apolaire, sont difficiles à hydrogéner. À l'inverse, si l'hydrogénation de composés carbonyles est aisée (étant donné la très forte polarisation de la liaison $\text{C}=\text{O}$), des résultats préliminaires suggéraient des difficultés pour réaliser la O-alkylation. Les liaisons $\text{C}=\text{N}$ des imines sont suffisamment polarisées pour permettre une hydrogénation efficace et a priori une meilleure N-alkylation par l'amidure formé *in situ*. Nous avons donc décidé d'utiliser des imines comme substrats modèles.

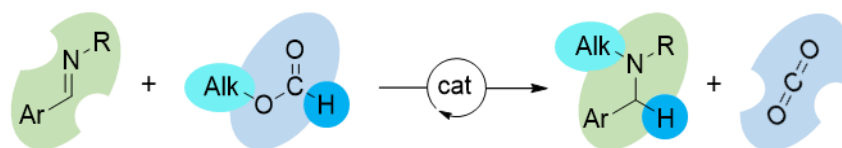


Schéma II-19 : Réaction d'hydroalkylation par transfert développée dans cette partie

Chapitre 4 – Développement de la réaction d'hydroalkylation des imines

1 Première approche

1.1. La décarboxylation des formiates d'alkyles

Au cœur de cette réaction de transfert, la décarboxylation de formiates d'alkyles a été pour la première fois décrite en 1970 par Hall.^[74] Quand il est chauffé à température élevée (200 °C) en présence de palladium(0) sur charbon, le formiate de benzyle se trouve majoritairement réduit en toluène avec libération de CO₂. Toutefois dans les mêmes conditions, le formiate d'octyle subit principalement une décarbonylation pour donner l'alcool correspondant. Cette différence de réactivité est relative à la légère différence de stabilité entre les deux liaisons C–O présentes au sein d'un formiate. Dans le formiate de benzyle, la liaison B a une énergie de liaison plus faible de 17 kcal/mol que la liaison A (83,1 vs 100,4 kcal/mol) alors que c'est une différence de seulement 7 kcal/mol pour le formiate d'octyle (95,4 vs 102,2 kcal/mol). Cela explique une meilleure sélectivité vers la décarboxylation pour le formiate de benzyle.^[75,76]

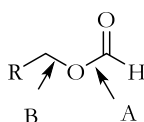


Schéma II-20 : Présentation d'un formiate d'alkyle

Watanabe a mis à profit la décarboxylation possible du formiate de benzyle pour réaliser la benzylation d'arènes catalysée par [Ru₃(CO)₂]₁₂ à 200 °C.^[77] Plus récemment, Fleischer utilisa ce processus pour réaliser, en une étape, la réduction d'alcools par une catalyse au palladium(0). La formation *in situ* d'un intermédiaire formiate permet ensuite la décarboxylation rapide par le palladium (Schéma II-21).^[78]

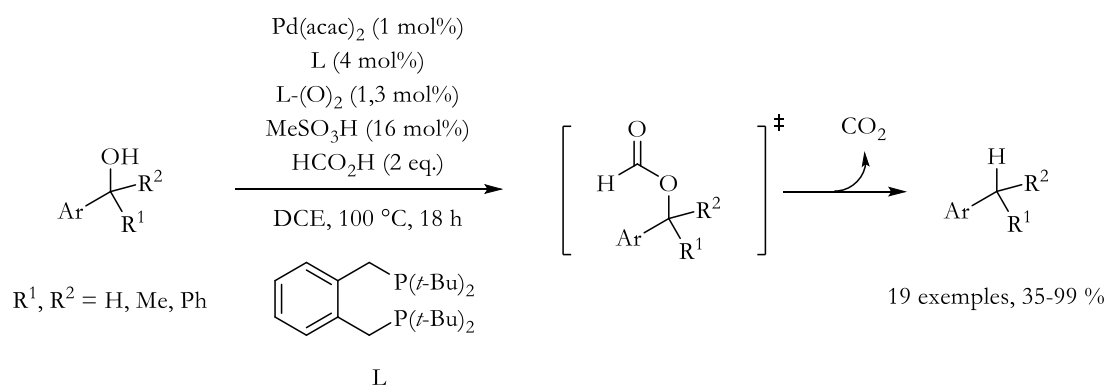


Schéma II-21 : Réaction de réduction d'alcool benzylique par estérification et décarboxylation successives

Du fait de la faible différence d'énergie de liaison entre les 2 liaisons C–O des formiates d'alkyles, la sélectivité sur ces substrats est plus difficile à atteindre. Jenner en 1995 utilisa de l'iodure de lithium afin d'activer la liaison CH₃–O du formiate de méthyle. A 200 °C en présence de LiI, la coupure assistée de la liaison CH₃–O permet la formation *in situ* d'iodure de méthyle et du formiate

de lithium. Sous pression de CO et avec un catalyseur de ruthénium(0), le groupe de Jenner rapporte ainsi la carbonylation de HCO₂Me en anhydride MeCO–O–COH après les étapes de carbonylation de MeI et la recombinaison de MeCOI avec l'ion formiate. La décomposition thermique de l'anhydride permet de générer l'acide acétique, ce qui au global revient à réaliser l'isomérisation du formiate de méthyle en acide acétique.^[79]

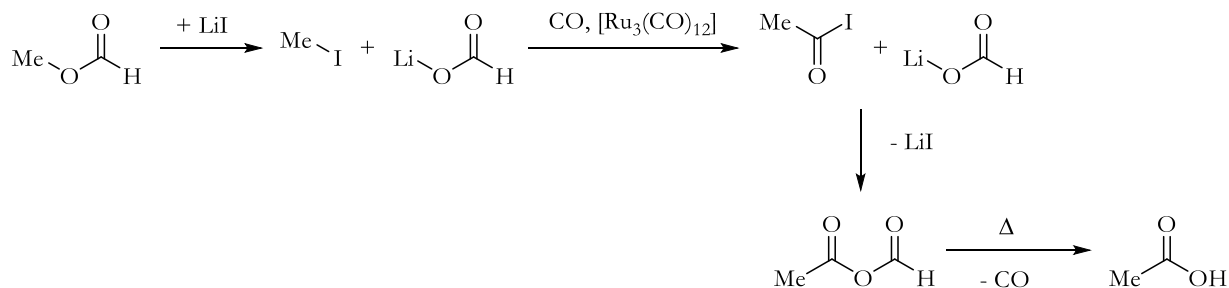


Schéma II-22 : Réaction d'isomérisation du formiate de méthyle en acide acétique

Inspiré par ces travaux, Arnaud Imberdis a développé, au laboratoire, la réduction du méthanol en méthane. Le formiate de méthyle (HCO₂Me), ester le plus simple dérivé du méthanol, traité à 160 °C, en présence d'une charge catalytique de LiI (20%) et d'une faible quantité de catalyseur (3%) de ruthénium(II) ou de cobalt(II), libère alors du méthane (et du CO₂) de manière sélective et quantitative (Schéma II-23).^[80]

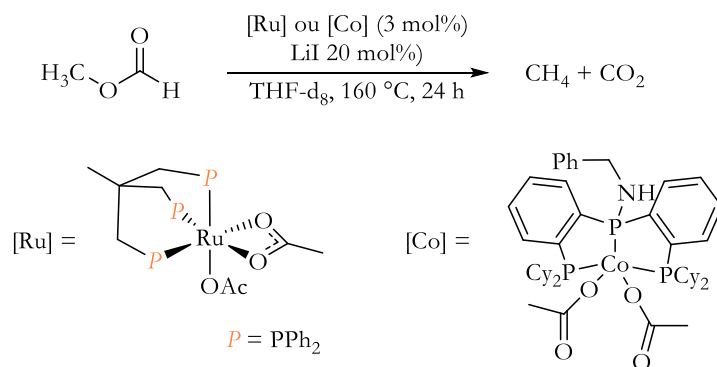


Schéma II-23 : Réduction du formiate de méthyle en méthane par décarboxylation

En accord avec les travaux préliminaires de Jenner,^[79] le mécanisme passerait par une première étape de coupure de la liaison CH₃–O (induite par LiI) pour donner MeI et HCO₂Li puis d'une transmétallation avec le complexe de ruthénium pour former un complexe instable [Ru](O₂CH). Le formiate de ruthénium ainsi formé décarboxyle pour donner un hydruide de ruthénium capable de réduire MeI en méthane. (Schéma II-24)

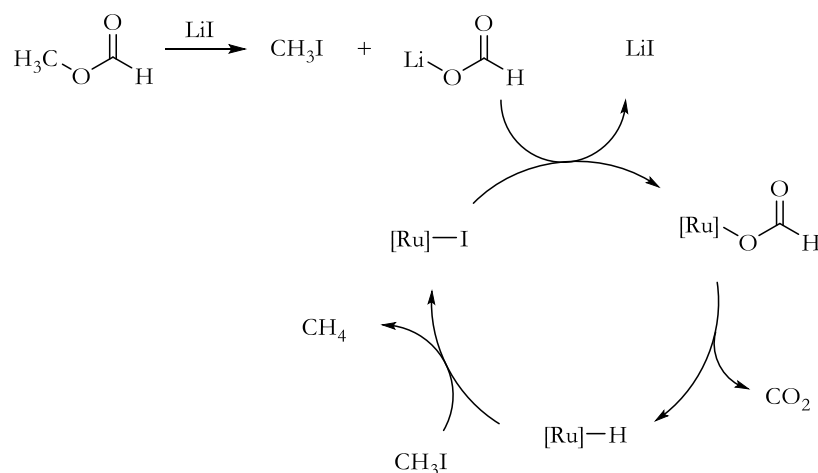


Schéma II-24 : Mécanisme proposé pour la réduction de formiate de méthyle en méthane

1.2. Premiers essais avec du formiate de méthyle

Au vu du mécanisme précédent (Schéma II-24), nous avons postulé que l'espèce [Ru]-H pouvait réagir préférentiellement avec une molécule insaturée plutôt que le MeI. Des hydruures de ruthénium sont d'ailleurs connus pour réagir avec des alcènes.^[81-83] Suite à la réduction, l'électrophile MeI pourrait alors réagir avec le ligand alkyle pour donner le produit d'hydrométhylation de l'alcène. Afin d'apporter une preuve de concept pour cette réaction, comme nous l'avons dit plus haut, nous avons choisi des substrats imines comme substrats modèles.

Nous avons dans un premier temps choisi les mêmes conditions que celles utilisées par A. Imberdis pour la réduction du méthanol en méthane (voir Schéma II-23),^[80] dans le milieu réactionnel contenant l'imine *N*-méthylbenzylidène **1a**. Malheureusement, seuls le méthanol et le méthane sont détectés (Schéma II-25) même en opérant à des températures plus basses (120 ou même 100 °C) que 160°C.

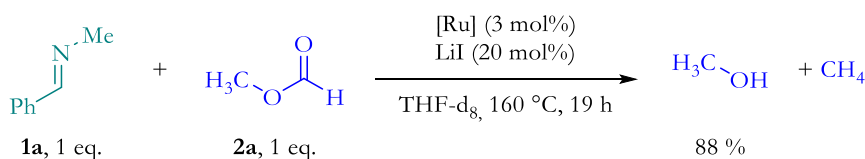


Schéma II-25 : Première essai d'hydroalkylation d'imine par transfert

Le système étant optimisé pour la réduction du formiate de méthyle en méthane, il ne nous a pas semblé pertinent de conserver le même catalyseur de ruthénium (II). En effet, notre catalyseur doit être capable de décarboxyler efficacement et favoriser un transfert d'hydruure. Les catalyseurs de type Noyori sont connus pour leur grande efficacité dans le transfert d'hydrogène,^[84-87] notamment sur les imines.^[88,89] et leur capacité de décarboxyler l'acide formique a été rapporté en 2009. Ce type de catalyseurs devaient être efficaces pour notre réaction.^[90] Un catalyseur de rhodium a donc été considéré par la suite et la réduction-alkylation du *N*-éthylbenzylidène marche effectivement. Néanmoins, la réactivité est faible puisqu'il faut attendre près de dix jours pour obtenir une conversion correcte (30%). La sélectivité est également mauvaise et nous tenterons de l'expliquer dans la partie suivante. (Schéma II-26)

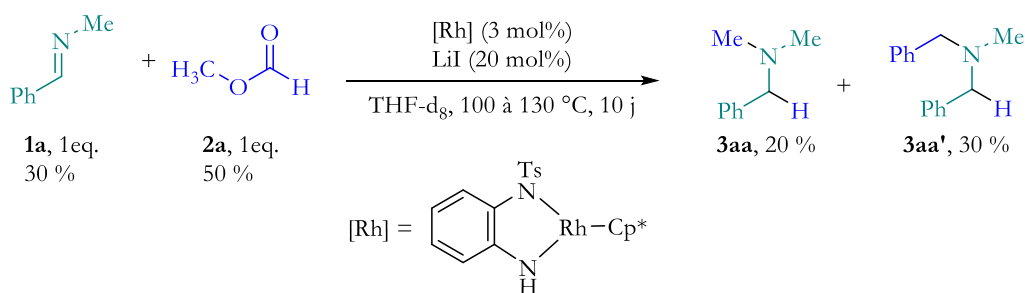


Schéma II-26 : Réduction-alkylation du N-éthylbenzylidène par le formiate de méthyle

1.3. Réduction par le formiate de benzyle

Afin de palier à la faible réactivité du formiate de méthyle, nous avons décidé d'utiliser le formiate de benzyle. Du fait de la position benzylique, la liaison (Aryle)CH₂-O a une énergie de liaison plus faible que CH₃-O (83,1 vs 94,4 kcal/mol).^[75,76] Ainsi, la coupure de cette liaison devrait être facilitée pour une plus grande réactivité. Nous avons choisi d'utiliser le formiate d'anisyle afin de pouvoir suivre l'évolution de la réaction plus facilement par RMN grâce au groupement OMe, et éviter ainsi le trop plein de H aromatiques (sur l'imine). La réaction de ce formiate avec le N-méthylbenzylidène dans les conditions similaires à celles précédentes mène cette fois à une conversion totale des réactifs en trois jours. Trois produits sont observés en fin de réaction avec une distribution statistique entre les trois. (Schéma II-27)

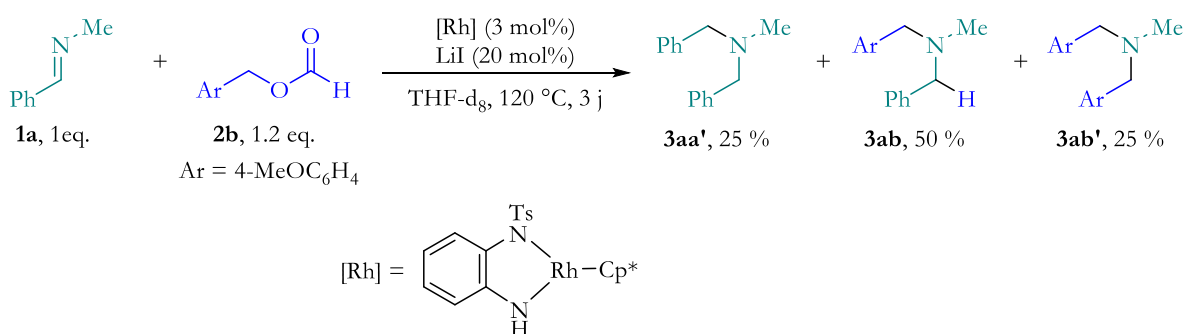


Schéma II-27 : Réaction de réduction-alkylation d'imine avec un formiate d'anisyle

Cette redistribution des substituants sur l'atome d'azote peut s'expliquer par un effet de l'iodure de benzyle dans le milieu réactionnel. En effet, on peut envisager l'alkylation d'Hoffman des amines par l'iodure d'aryle avec la formation réversible d'un iodure d'ammonium qui peut ensuite éliminer un autre substituant aboutissant à la redistribution observée (Schéma II-28). Toutes ces transformations étant équilibrées et partant d'un mélange stœchiométrique, il est cohérent d'avoir une telle distribution qui correspond simplement aux probabilités d'occurrence de chaque produit.

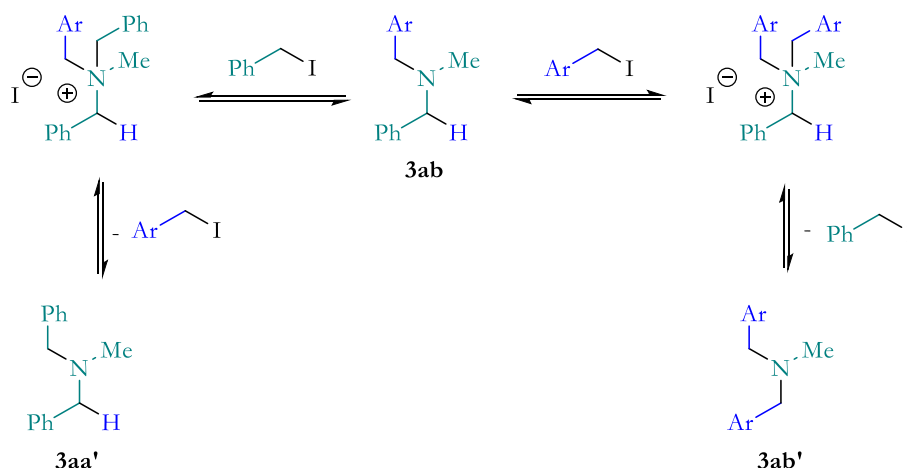


Schéma II-28 : Redistribution des substituants via un intermédiaire ammonium

1.4. Choix de l'imine

Selon ce réarrangement, nous avons postulé qu'un encombrement stérique plus important de l'amine initialement formée pourrait éviter la formation d'un sel d'ammonium. Nous avons donc utilisé des imines différemment substituées sur l'atome d'azote et observé par RMN les produits de réaction. De manière surprenante, le simple remplacement du groupe méthyle par l'éthyle s'est avéré suffisant pour bloquer le réarrangement et obtenir 62 % de rendement de l'amine attendue après 48 h à 100°C. De même, un encombrement plus important évite la redistribution sans pour autant nuire à la réactivité puisque 50 % et 80 % de rendement furent obtenus avec les groupements isopropyle et isobutyle sur l'atome d'azote (Schéma II-29). Pour la suite, nous avons utilisé le groupement le plus simple capable d'éviter le réarrangement, c'est-à-dire le groupement éthyle. Malgré une meilleure sélectivité, la réactivité reste faible et après 48 h seule une conversion partielle (65 %) est observée. Nous avons donc essayé d'autres catalyseurs pour accélérer la réaction.

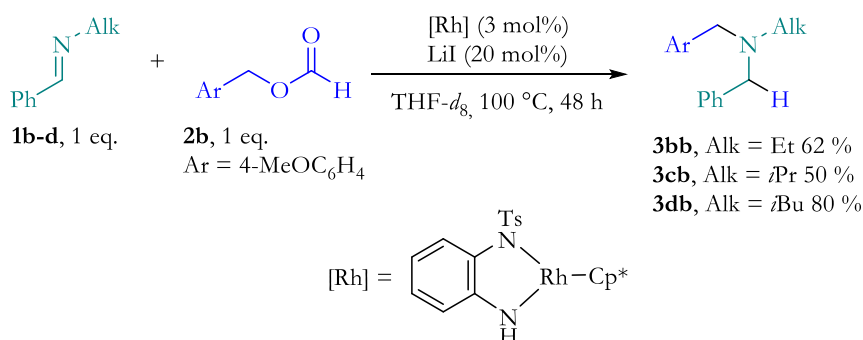


Schéma II-29 : Changement du substituant azoté pour des groupements plus encombrants

2 Optimisation de la réaction d'hydroalkylation des imines

2.1. Optimisation du catalyseur

Un bon catalyseur doit être capable de réaliser deux étapes cruciales : la décarboxylation et le transfert d'hydrure. Les ligands diamines, de la même famille que ceux utilisés pour l'hydrogénation asymétrique de Noyori décrite précédemment, sont connus pour réaliser la déshydrogénation de l'acide formique de manière performante.^[91] Différents ligands de ce type ont donc été utilisés avec

des précurseurs de ruthénium(II), rhodium(III) ou iridium(III), ces trois métaux ayant en général un comportement très proche. Chaque complexe décrit a été synthétisé et purifié avant de l'engager dans la catalyse. Ils ont été préparés en mélangeant le précurseur correspondant avec le ligand désiré en présence d'une base (NEt₃, KOH, *t*-BuOK) (Schéma II-30).^[85,91,92]

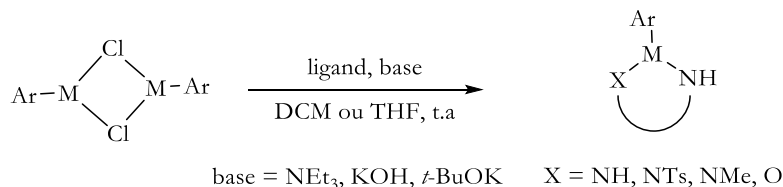
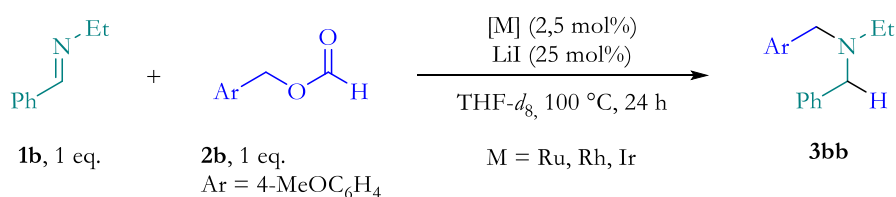


Schéma II-30 : Synthèse des catalyseurs

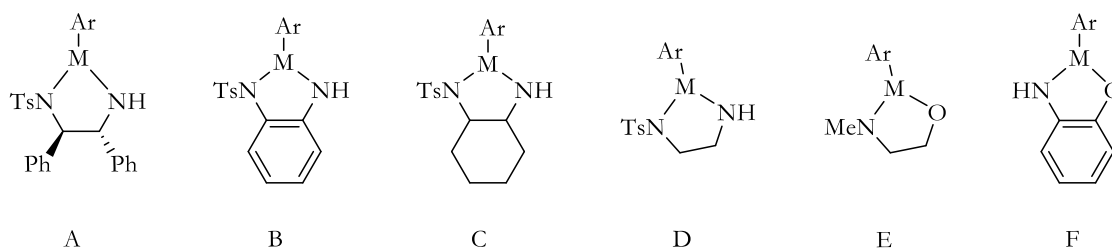
L'ajout de ligand ne semble pas améliorer significativement la catalyse (entrées 5, 6, 13 & 14) et montre même un effet délétère (entrées 4, 7-12). Les précurseurs de rhodium et ruthénium se révèlent finalement plus efficaces. Le ruthénium étant un métal légèrement plus abondant et moins coûteux que le rhodium, nous avons alors utilisé le précurseur [(*p*-cymène)RuCl₂]₂ sans ajout de ligand.



Entrée	Complexe	Rendement (%) ^a
1	[(<i>p</i> -cymène)RuCl ₂] ₂ ∅	80
2	[Cp*RhCl ₂] ₂	84
3	[Cp*IrCl ₂] ₂	66
4	A-Ru	65
5	A-Rh	80
6	A-Ir	70
7	B-Rh	40
8	B-Ir	60
9	C-Rh	0
10	C-Ir	50
11	D-Rh	15
12	D-Ir	40
13	E-Ru	80 ^b
14	F-Ru	80 ^b

Dans un tube *J. Young* : **1a** (0,20 mmol), **2a** (0,24 mmol), LiI (50 μmol), catalyseur (5 μmol), THF-*d*₈ (0,50 mL). ^aRendements déterminés par RMN ¹H (étalon interne : mésitylène)
^bRendement après 48 h

Tableau II-1 : Optimisation du catalyseur



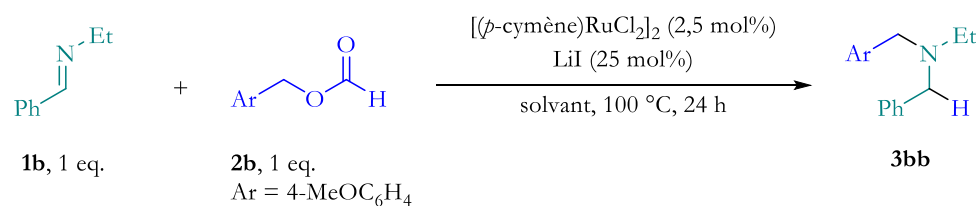
M = Ru, Ar = *p*-cymène
M = Rh, Ir ; Ar = Cp*

Tableau II-2 : Complexes utilisés

2.2. Optimisation des autres paramètres

2.2.1 Choix du solvant

Dans un premier temps, nous avons testé différents solvants. Comparé au THF, l'acétonitrile conduit à une baisse notable de rendement (25 %) en relation probable avec sa plus grande polarité. Un solvant apolaire, comme le toluène inhibe toute réactivité. Cela peut-être dû aux faibles solubilités du LiI et du catalyseur [(*p*-cymène)RuCl₂]₂ même en présence des réactifs coordinants. De même, aucune réaction n'a lieu dans le chlorobenzène, vraisemblablement pour des raisons de solubilité. Nous avons donc conservé le THF qui donne les meilleurs résultats.



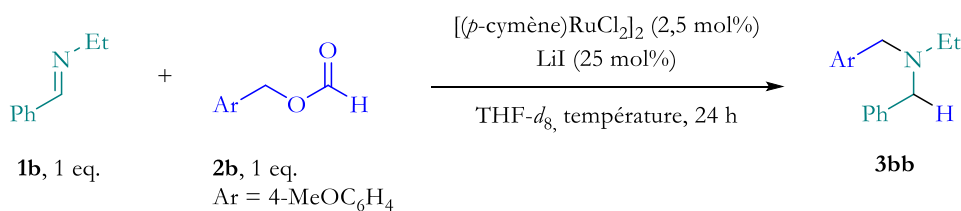
Entrée	Solvant	Rendement ^a
1	THF- <i>d</i> ₈	80 %
2	CD ₃ CN	25 %
3	Tol- <i>d</i> ₈	0 %
4	Chlorobenzene- <i>d</i> ₅	0 %

Dans un tube *J. Young* : **1a** (0,20 mmol), **2a** (0,24 mmol), LiI (50 μmol), [Ru] (5 μmol), solvant (0,50 mL). ^aRendements déterminés par RMN ¹H (étalon interne : mésitylène)

Tableau II-3 : Variation du solvant

2.2.2 Influence de la température

Nous avons jusqu'à présent testé l'hydroalkylation des imines à la température de 100°C. Le tableau montre clairement que la température joue un rôle capital. Les rendements évoluent de manière ascendante quand on passe de 80°C à 100°C puis à 120°C pour atteindre 90%. Cette température semble être optimale car une température trop élevée (150 °C) fait chuter le rendement en amine **3bb** du fait de la formation des produits secondaires 4-méthoxytoluène et bis(4-méthoxyphényle)éthane, issus respectivement de la protodécarboxylation et d'un homocouplage de radicaux pouvant être formés à partir du formiate. Nous avons donc choisi 120 °C comme température optimale pour respecter un compromis entre réactivité et sélectivité.



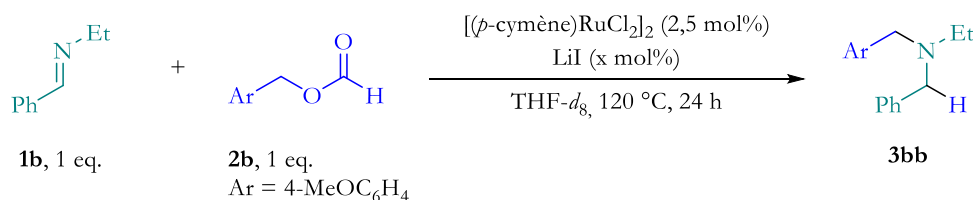
Entrée	Température	Rendement ^a
1	80 °C	15 %
2	100 °C	80 %
3	120 °C	90 %
4	150 °C	65 %

Dans un tube *J. Young* : **1a** (0,20 mmol), **2a** (0,24 mmol), LiI (50 μmol), [Ru] (5 μmol), THF-*d*₈ (0,50 mL). ^aRendements déterminés par RMN ¹H (étalon interne : mésitylène)

Tableau II-4 : Effets de la température sur la catalyse

2.2.3 Influence du LiI

La quantité de LiI dans le milieu est également importante. Sans LiI, il n'y a pas de réaction et les réactifs sont récupérés intacts. En présence de 5 mol% de LiI, la réaction est excessivement lente, et seules des traces de produits sont détectées après 24 h. Pour une quantité de LiI de 25 mol%, le rendement obtenu est excellent (90 %). Celui-ci peut-être encore augmenté jusqu'à atteindre 95 % pour des quantités de sel supérieures à 50 mol%, et la réaction est accélérée puisque qu'une conversion totale est obtenue en respectivement 5 h (pour 50 mol%) et 2 h (pour 100 mol% de LiI). Ce résultat met en évidence le rôle crucial du LiI dans l'activation des réactifs. Pour économiser la matière et rester dans des conditions (pseudo)catalytiques, un taux de 25 mol% de LiI a été considéré par la suite.



Entrée	Quantité de LiI (mol%)	Rendement ^a
1	0	0
2	5	traces
3	25	90 %
4	50	>95 % ^b
5	100	>95 % ^c

Dans un tube *J. Young* : **1a** (0,20 mmol), **2a** (0,24 mmol), LiI (x mol%), [Ru] (5 μmol), THF-*d*₈ (0,50 mL).

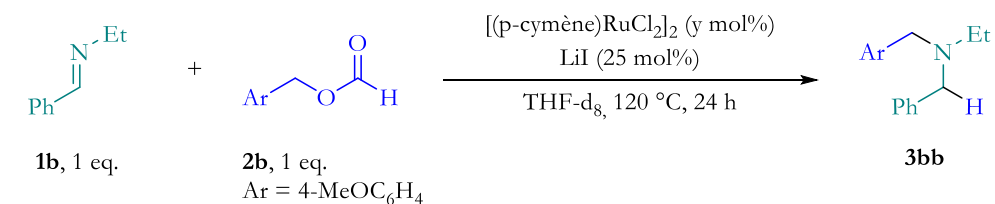
^aRendements déterminés par RMN ¹H (étalon interne : mésitylène) ^bRéaction complète en 5 h ^c Réaction complète en 2 h

Tableau II-5 : Variation de la quantité en LiI

2.2.4 Charge en catalyseur [(p-cymène)RuCl₂]₂

Nous avons regardé à quel point la charge catalytique en ruthénium pouvait être réduite dans le THF. Aucune baisse de la réactivité n'est observée en passant d'une charge de 2.5mol% à 1.5 mol% et 1 mol%. Il est probablement possible de diminuer encore la charge, cependant les quantités

deviennent alors trop faibles pour être pesées sans trop d'erreurs. En l'absence de catalyseur la réaction n'a pas lieu. Nous avons donc considéré une charge optimale de 1 mol% pour la suite.



Entrée	Quantité de [Ru] (mol%)	Rendement ^a
1	0	0 %
2	1	>95 %
3	1.5	>95 %
4	2.5	90 %

Dans un tube J. Young : **1a** (0,20 mmol), **2a** (0,24 mmol), LiI (50 μmol), [Ru] (y mol%), THF-*d*₈ (0,50 mL). ^aRendements déterminés par RMN ¹H (étalon interne : mésitylène)

Tableau II-6 : Variation de la quantité en [Ru]

3 Etendue de la réaction d'hydroalkylation des imines

Avec les conditions optimales définies ci-dessus (THF, 120°C, 25mol% de LiI et 1mol% de Ru(II)), nous avons exploré les potentialités de cette réaction avec des variations sur les imines d'une part, divisées en dérivés d'aldéhyde et de cétones, et sur les formiates d'autre part (formiate de benzyle et formiate d'alkyles).

3.1. Aldimines (dérivés d'aldéhydes)

L'influence du substituant sur l'atome d'azote a été étudiée après 24h de réaction. Avec l'imine *N*-méthyle **1a**, l'amine **3ab** correspondante est obtenue avec un rendement moyen de 52 %. Ceci est dû à la redistribution des substituants de l'azote décrite précédemment donnant deux sous-produits représentant les 48 % restants (Schéma II-28). Les rendements augmentent avec l'accroissement de l'encombrement stérique (Et, *t*Bu) et les amines **3bb** et **3eb** sont formées quasi quantitativement. Ce point souligne que l'encombrement stérique de ce substituant n'est pas pénalisant et que l'effet donneur plus grand de ces groupes favorise la réaction. Avec un groupe attracteur phényle, le rendement diminue (**3fb**, 77 %) en accord avec la plus faible nucléophilie de l'imine qui réagit plus lentement avec l'iodure benzylique formé in situ.

Concernant les imines (*p*-X-C₆H₄)-CH=NR comportant un phényle substitué en position para par des groupes électroattracteurs (CN et NO₂) et électrodonneurs (Me₂N, MeO), on ne voit aucune influence électronique : les amines **3gb-3jb** sont obtenues avec d'excellents rendements (88-91%). Les fonctions réactives, comme le nitrile (**1i**) et le groupe nitro (**1j**), ne sont pas touchées lors de la réaction. Avec les substituants halogénés (X = F, Cl, Br, I), les amines **3mb-3pb** sont également obtenues mais avec des rendements plus faibles (75 % et 85 %). Bien que plus encombrée avec un méthyle en position ortho, l'amine **3kb** est obtenue avec un bon rendement (88 %). Dans les mêmes conditions, la 3,4-hydroisoquinoline conduit à la tétrahydroisoquinoline alkylée **3ib** avec un

rendement de 50 %. Ainsi, il est possible d'envisager de futures fonctionnalisations par réaction de couplage croisée.

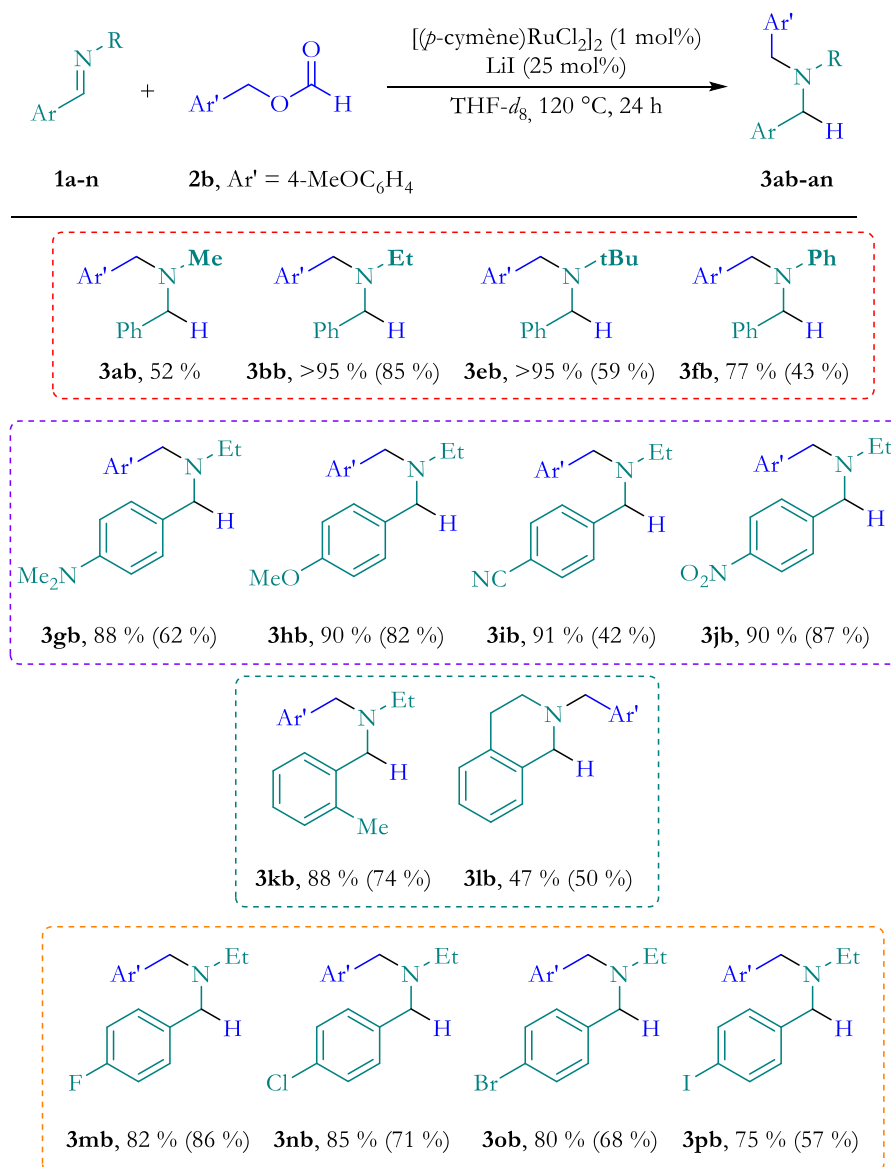


Schéma II-31 : Synthèse d'alkylamines à partir de diverses aldimines et de 4-méthoxybenzyle formiate. Rendements déterminés par RMN ¹H (échelle 0,2 mmol) et rendements isolés entre parenthèses (échelle 1 mmol)

3.2. Cétimines (dérivés de cétones)

A la place des aldimines, les cétimines ($\text{ArRCH}=\text{N}-\text{R}'$ et $(\text{Ar})_2\text{CH}=\text{N}-\text{R}'$; R = alkyle, R' = aryle, alkyle) ont également été considérées. Elles peuvent être également réduites par le 4-méthoxybenzyle formiate. Ainsi, dans les mêmes conditions réactionnelles qu'avec les aldimines, l'amine trisubstituée **5ab** est obtenue avec un bon rendement (71 %). Les cétimines avec un substituant (Me, F) en position ortho sur le noyau aromatique porté par l'atome de carbone de la fonction C=N mènent aux amines **5bb** et **5cb** avec un rendement plus faible (50 %). Là encore, il semble que le substituant attracteur ou donneur n'ait pas une influence capitale sur la réaction puisque ces amines **5bb** et **5cb** sont obtenues dans les mêmes quantités. Cependant, dans le cas de l'imine **5cb**, on note la présence du sous-produit hydrogéné $\text{ArMeCH}-\text{HN}-i\text{Pr}$, qui explique le plus faible

rendement. La cétimine $\text{Ph}_2\text{C}=\text{NCH}_2\text{Ph}$ (**4d**) très encombrée, dérivée de la benzophénone, est également réduite en l'amine correspondante (74 %). À l'inverse, l'utilisation de diphénylméthanimine **4e** a entraîné une chute de rendement, soulignant l'importance du substituant azoté dans cette réaction.

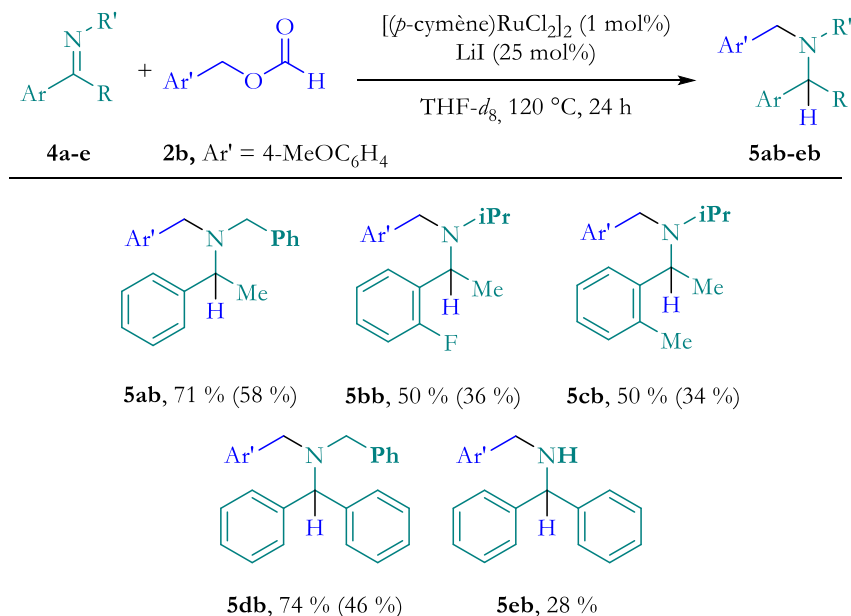


Schéma II-32 : Synthèse d'alkylamines à partir de divers cétimines et de 4-méthoxybenzyle formiate. Rendements déterminés par RMN ¹H (échelle 0,2 mmol) et rendements isolés entre parenthèses (échelle 1 mmol)

3.3. Variation sur les réducteurs formiates

Pour observer l'influence des effets stéréoélectroniques du formiate d'alkyle dans l'hydroalkylation des imines par transfert, nous avons examiné la réactivité d'une variété de formiates d'alkyles. Nous verrons dans un premier temps les dérivés benzylés et hétéroaromatiques ($\text{HCO}_2\text{CH}_2\text{Ar}$) puis dans un deuxième temps les formiates d'alkyle (HCO_2R) et le défi qu'ils représentent.

3.3.1 Formiates de benzyle et de dérivés hétéroaromatiques

Les formiates de benzyle électroniquement riches ou pauvres **2c-2f**, ont été utilisés dans nos conditions réactionnelles habituelles (Schéma II-33). La réduction de l'imine **1b** par ces formiates marche bien en donnant les amines attendues avec une excellente sélectivité et de bons rendements (85 %-95 %). À noter à nouveau la tolérance de cette réduction vis-à-vis de la fonction NO_2 qui n'est pas touchée, favorisant ainsi la sélectivité. Concernant les composés hétéroaromatiques thiophényles **2g** et furanyles **2h**, les amines sont également produites avec des rendements plus faibles, 72 % et 88 % respectivement, mais qui restent conséquents. La réaction du formiate de furanyle **2h** est particulièrement intéressante car c'est une molécule bio-sourcée issue de l'estérification entre l'alcool de furanyle et l'acide formique. Le formiate de pyridyle (**2i**) quant à lui ne montre aucune réactivité intéressante dans ces conditions et on obtient un mélange de sous-produits (protodécarboxylation, imine réduite en amine secondaire, amide). Ce comportement particulier peut s'expliquer par une coordination de la pyridine sur le Li^+ réduisant son efficacité pour activer la liaison C–O. On peut également imaginer la formation d'une liaison hydrogène entre l'azote de la pyridine et le H terminal stabilisant la molécule. Cela a contraint à une augmentation

de la température réactionnelle portée à 150 °C pour amorcer une réaction qui engendre nombre de sous-réactions.

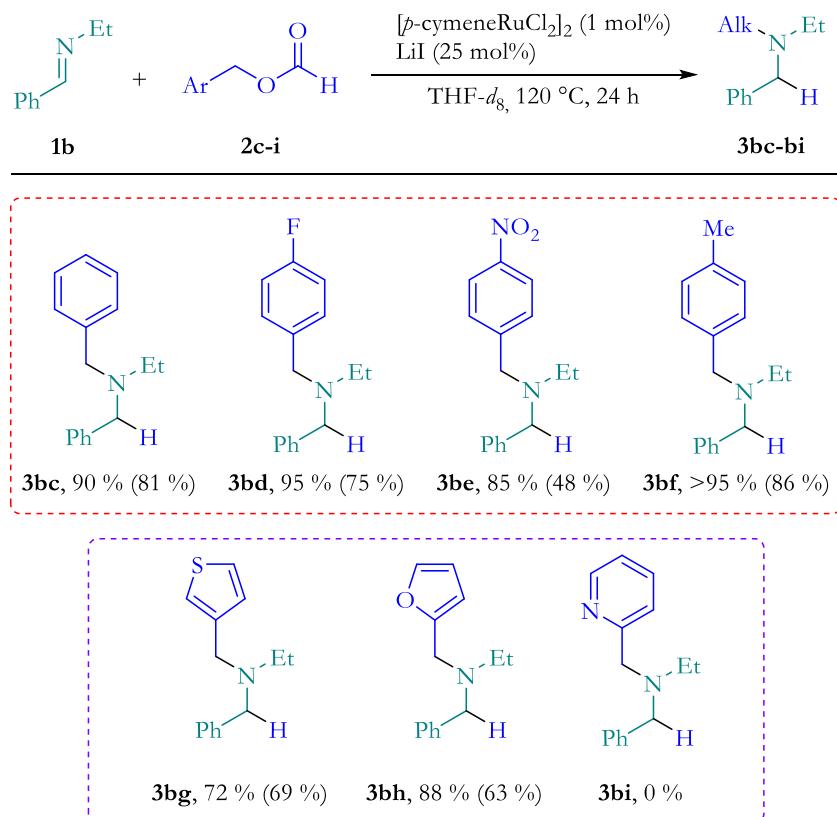


Schéma II-34 : Synthèse d'alkylamines à partir de N-éthylbenzylidène et de différents formiates de benzyle. Rendements déterminés par RMN ^1H (échelle 0,2 mmol) et rendements isolés entre parenthèses (échelle 1 mmol)

3.3.2 Formiate d'alkyle

La réduction sélective de l'imine **1b** en amine $\text{PhCH}_2\text{-NREt}$ par les formiates d'alkyle (HCO_2R , R = Me, Et, iPr et allyle) ne marche pas dans les conditions de réactions habituelles (Schéma II-34). Dans chaque cas, le produit désiré n'est pas détecté, pour des raisons différentes. Avec le formiate de méthyle (**2a**), le produit majoritaire est le N,N-dibenzyléthanamine **3bc** issue de la redistribution des substituants sur l'atome d'azote. En effet, comme nous l'avons vu précédemment (cf Schéma II-35), l'encombrement stérique global n'est pas du tout suffisant pour empêcher la formation d'un ammonium et la redistribution des groupements alkyle/phényle. Il en est de même avec le formiate d'éthyle (**2j**), pour qui le produit de réarrangement est également l'espèce majoritaire. Le formiate d'isopropyle (**2k**) quant à lui s'avère totalement inerte. Cette différence de réactivité par rapport aux formiates benzylques peut s'expliquer par la liaison (alkyle)C–O plus forte et difficile à rompre. Même en chauffant à 150 °C et en mettant une quantité stœchiométrique de LiI l'activation de la liaison et la libération de RI n'a pas lieu avec le formiate d'isopropyle. Enfin, le formiate d'allyle (**2l**) plus réactif du fait de la position allylique, génère de nombreux sous-produits avec notamment une hydrogénation de l'alcène du groupe allyle. L'utilisation de formiate d'allyle nécessitera une optimisation spécifique pour avoir une bonne sélectivité.

Partie II – Hydroalkylation par transfert d'imines par des formiates de benzyle

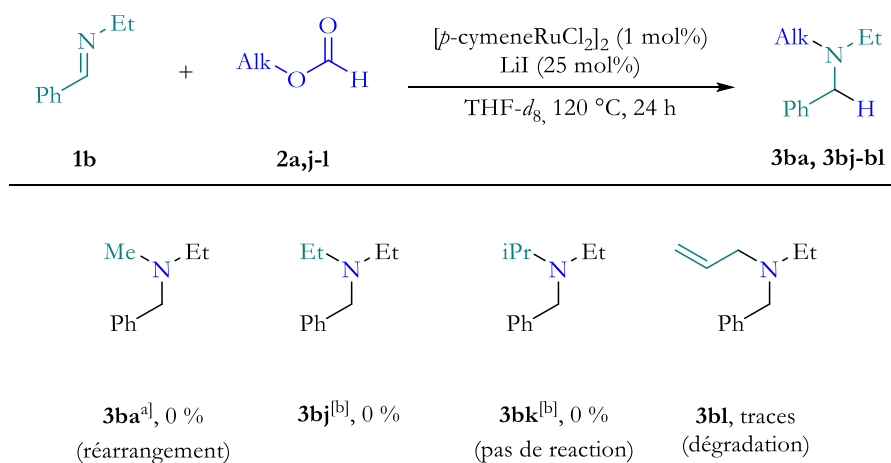


Schéma II-36 : Synthèse d'alkylamines à partir de N-éthylbenzylidène et de différents formiates d'alkyles.

Chapitre 5 – Etude du mécanisme de l'hydroalkylation des imines par transfert

1 Hypothèse de départ

Nous nous proposons dans cette partie de rationaliser les réactivités observées au cours de notre étude. Notre hypothèse de départ s'appuie sur les résultats et le mécanisme précédemment proposé par Arnaud Imberdis pour la transformation du formiate de méthyle en méthane (voir Chapitre 4 – 1.1) Avec la présence d'une imine dans le milieu réactionnel, nous envisagerons dans un premier temps le mécanisme probable présenté ci-dessous (Schéma II-37). L'utilisation de LiI comme acide de Lewis permet d'activer et de couper la liaison C–O du formiate de benzyle par substitution nucléophile afin de générer *in situ* un iodure de benzyle ainsi que du formiate de lithium. Ce dernier peut alors rentrer dans le cycle catalytique du ruthénium par transmétallation formant le formiate de ruthénium (**I**). Instable, ce dernier subit une décarboxylation pour donner l'hydruide de ruthénium (**II**) capable alors de réduire l'imine présente dans le milieu réactionnel. Deux choix s'offrent alors à l'amidure de ruthénium (**III**) : soit réagir avec l'iodure de benzyle (**6**) précédemment formé *in situ* donnant ainsi l'amine désirée, soit réagir directement avec le formiate **2b** présent dans le milieu, fermant ainsi le cycle catalytique en régénérant le catalyseur **I**. Dans le premier cas, le complexe iodure de ruthénium (**IV**) peut réagir avec LiCO₂CH pour redonner le formiate de ruthénium (**I**). Afin de confirmer, ou infirmer, ce mécanisme des expériences de contrôle ainsi qu'une étude cinétique complète ont été réalisées. Nous nous sommes particulièrement intéressés à observer les coupures des liaisons C–O et C–H envisagées puis la formation des nouvelles liaisons C–H et C–N désirées.

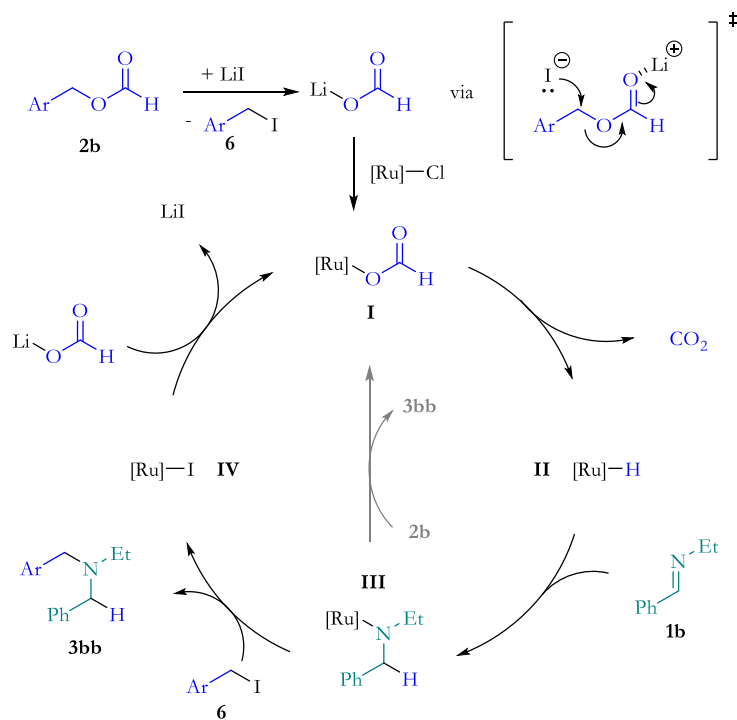


Schéma II-37 : Mécanisme supposé de la réaction d'hydroalkylation des imines par transfert

2 Expériences de contrôle

2.1. Coupure de la liaison C–O

Afin de mettre en évidence le rôle du LiI dans la coupure de la liaison C–O, la réaction stœchiométrique entre le formiate d'anisyle et le LiI a été réalisée. Après 16 h à 120 °C, nous avons pu observer une conversion complète en iodure d'anisyle. À titre de comparaison, avec NaI, seules des traces d'iodure d'anisyle sont détectées (

Figure II-1). Ce résultat confirme l'importance du lithium dont l'acidité de Lewis plus importante que celle de Na⁺ semble favoriser l'activation de la liaison C–O.

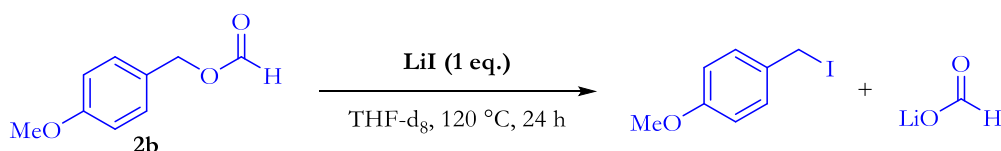


Schéma II-38 : Réaction stœchiométrique entre le formiate **2b** et le LiI

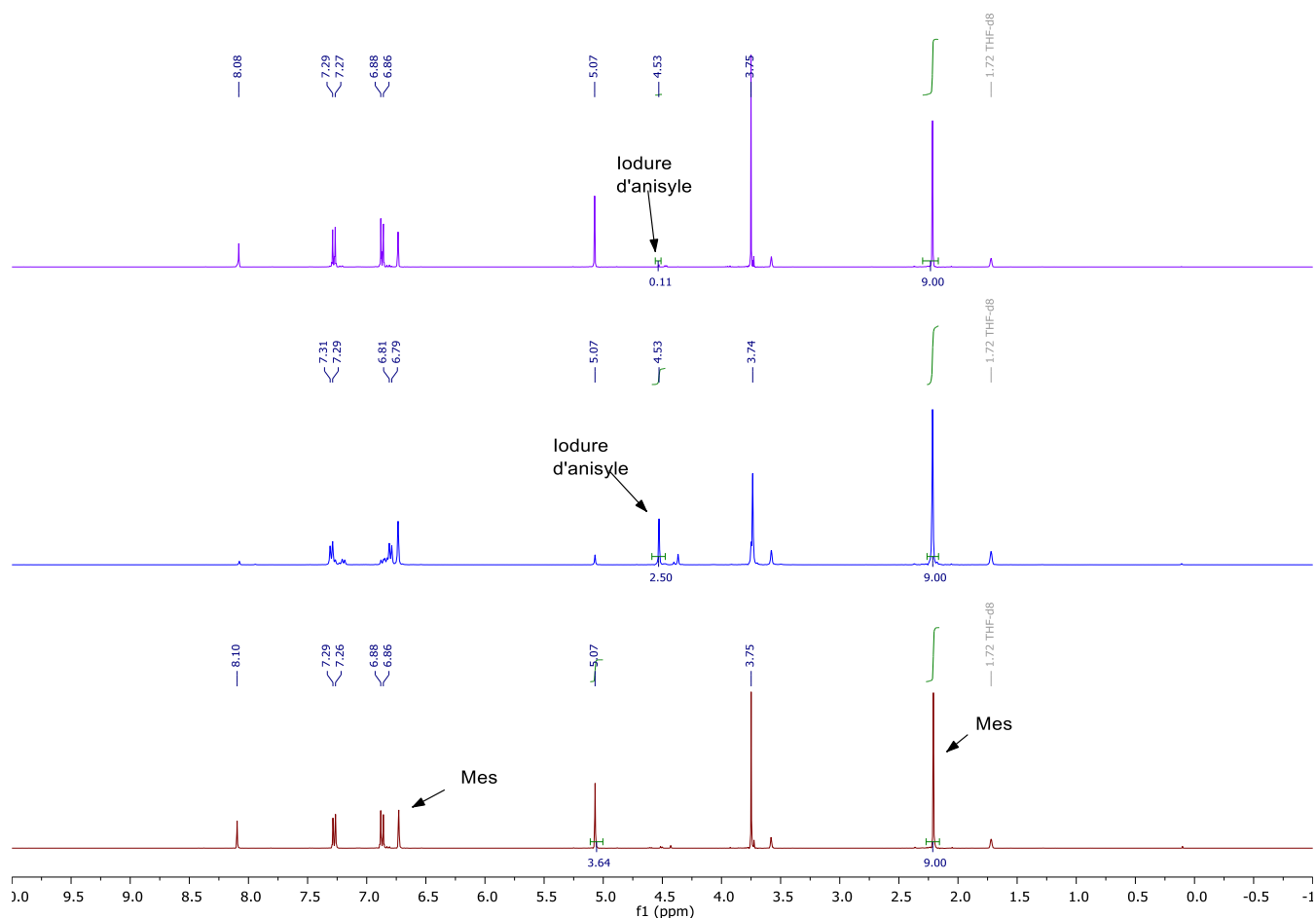


Figure II-1 : Spectres RMN ¹H des expériences stœchiométriques entre le formiate et l'iodure alcalin. En rouge sans additifs à t = 0, en bleu avec LiI après 16 h et en violet avec NaI après 24 h

Pour nous assurer que NaI est un sel peu efficace pour favoriser l'hydroalkylation des imines par transfert, nous avons réalisé la réaction de l'imine PhCH=NEt (**1b**) et le formiate **2b** dans nos conditions habituelles en substituant LiI par NaI. Nous avons observé une faible conversion en

l'amine désirée et une cinétique considérablement ralentie, seulement 10 % de produit étant détecté au bout de 24 h. (Figure II-2)

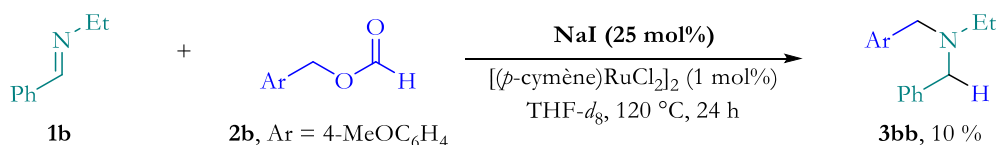


Schéma II-39 : Hydroalkylation par transfert de l'imine **1b** avec NaI comme additif

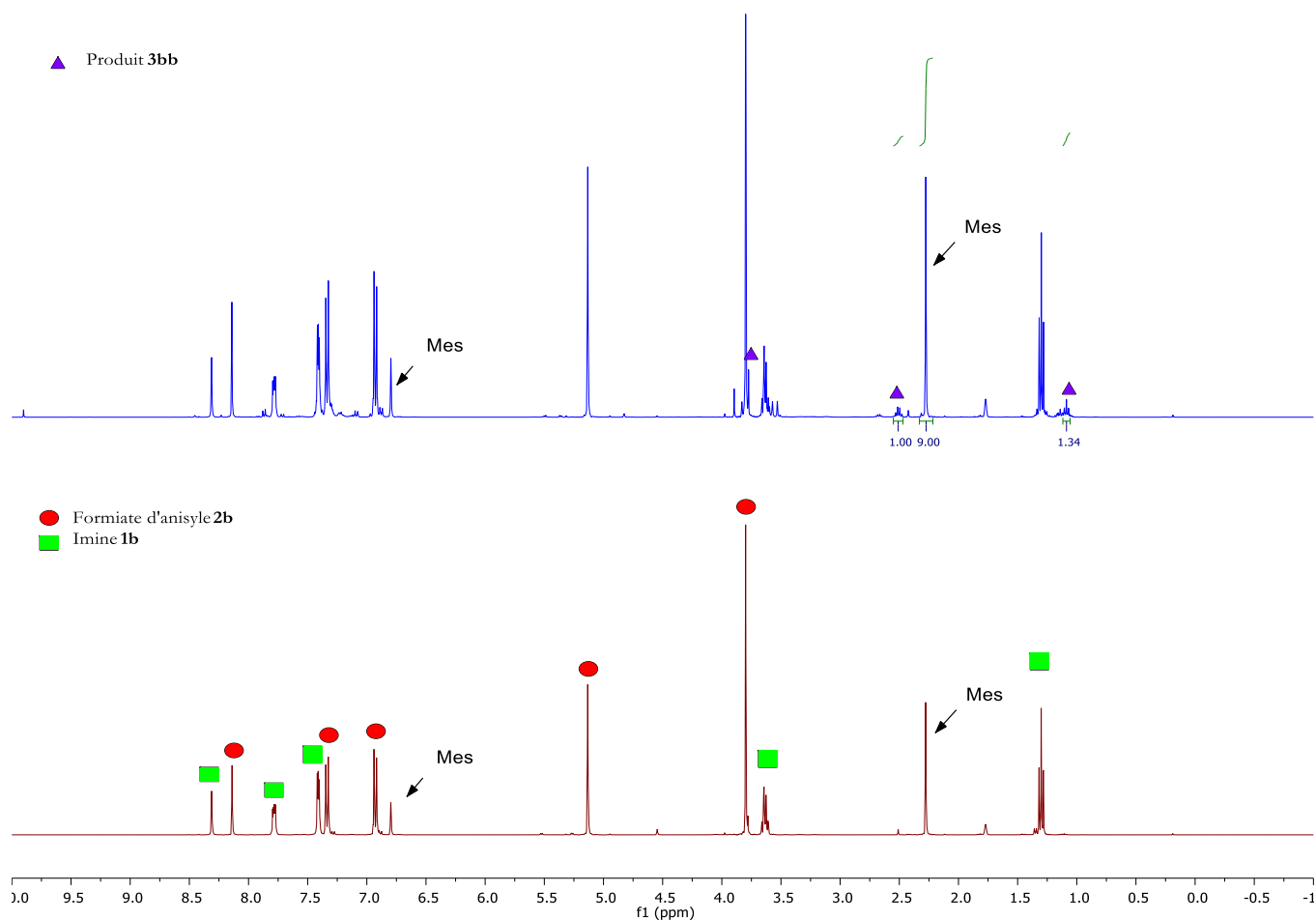


Figure II-2 : Spectres RMN ^1H de la réaction de **1b** et **2b** avec NaI comme additif. À $t = 0$ (rouge), à $t = 24$ h (bleu)

2.2. Étape de décarboxylation du formiate

Nous nous sommes ensuite intéressés à la deuxième étape qui consiste en la décarboxylation du formiate et la rupture concomitante de sa liaison C–H. Pour confirmer cette hypothèse, nous avons réalisé une analyse de la phase gaz du milieu réactionnel par chromatographie en phase gaz (pour la réaction entre l'imine PhCH=NEt (**1b**) et le formiate **2b** en présence de LiI et de [(*p*-cymène)RuCl₂]₂ dans le THF). Le chromatogramme obtenu nous montre de manière qualitative la production de CO₂, confirmant ainsi le processus de décarboxylation intervenant dans la réaction. L'absence de CO nous assure également de la bonne sélectivité de la réaction. La détection

de H₂ peut s'expliquer par l'importante sensibilité de la GC à ce gaz, allant jusqu'à détecter la moindre trace comme dans ce cas-ci. (Figure II-3)

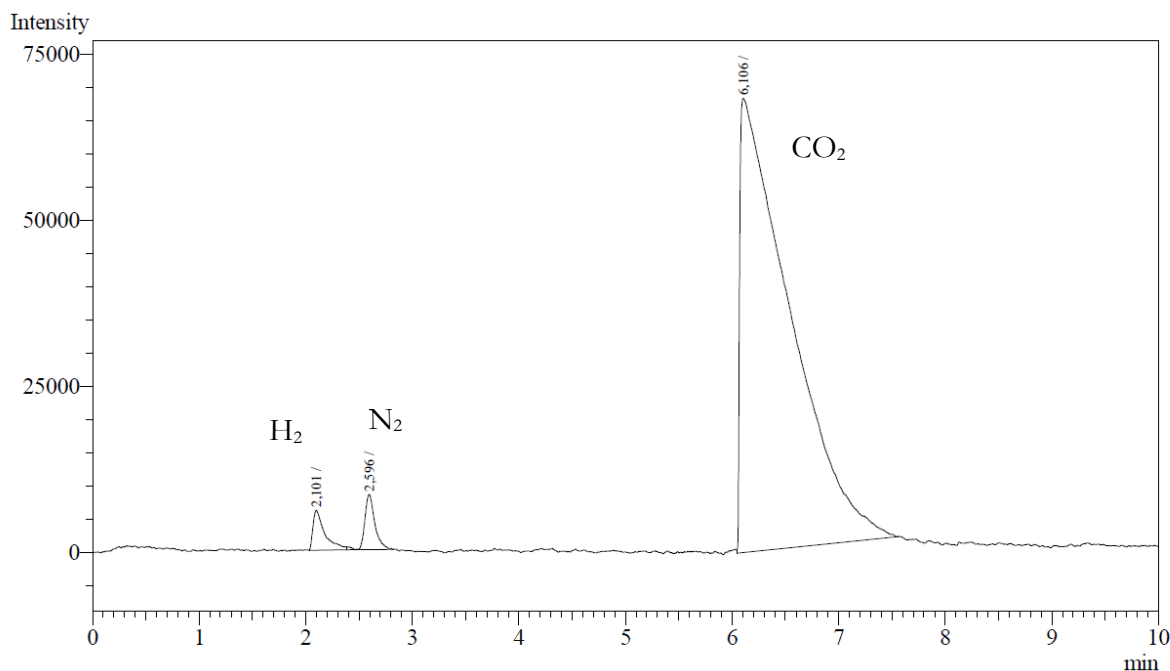


Figure II-3 : Analyse GC de la phase gazeuse à la fin de la réaction entre l'imine PhCH=NEt (**1b**) et le formiate **2b**

2.3. Formation de la liaison C–H sur l'imine

Une fois l'hydruure de ruthénium formé, celui-ci peut réduire l'imine présente dans le milieu formant ainsi la liaison C–H désirée sur l'imine. Afin de confirmer que l'hydruure provient bien du formiate initial, nous avons réalisé un marquage isotopique en remplaçant l'hydrogène au pied du carbonyle par un deutérium. Un dérivé deutéré du formiate **2d** a été synthétisé à partir d'acide formique deutéré. Le formiate ainsi marqué fut mis en présence de l'imine **1b** dans les conditions standards de réaction. (Schéma II-40) L'analyse du spectre RMN ¹H (Figure II-4) permet de voir une intégration de 3H pour le signal des deux CH₂ en position benzylique à 3.52 ppm signalant la présence d'un atome de deutérium. De même, on observe dans le spectre RMN ²H (Figure II-5) un singulet à 3.12 ppm correspondant à un deutérium en position benzylique. Cela confirme bien que le formiate est la source d'hydruure dans la réduction des imines.

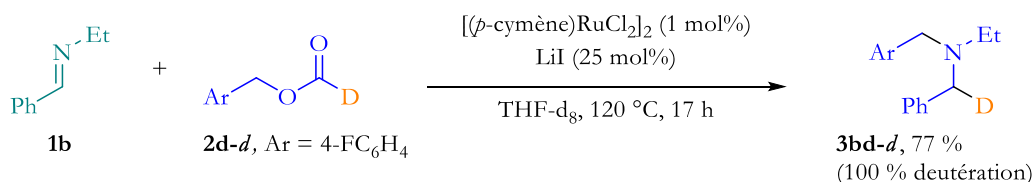


Schéma II-40 : Expérience de marquage isotopique

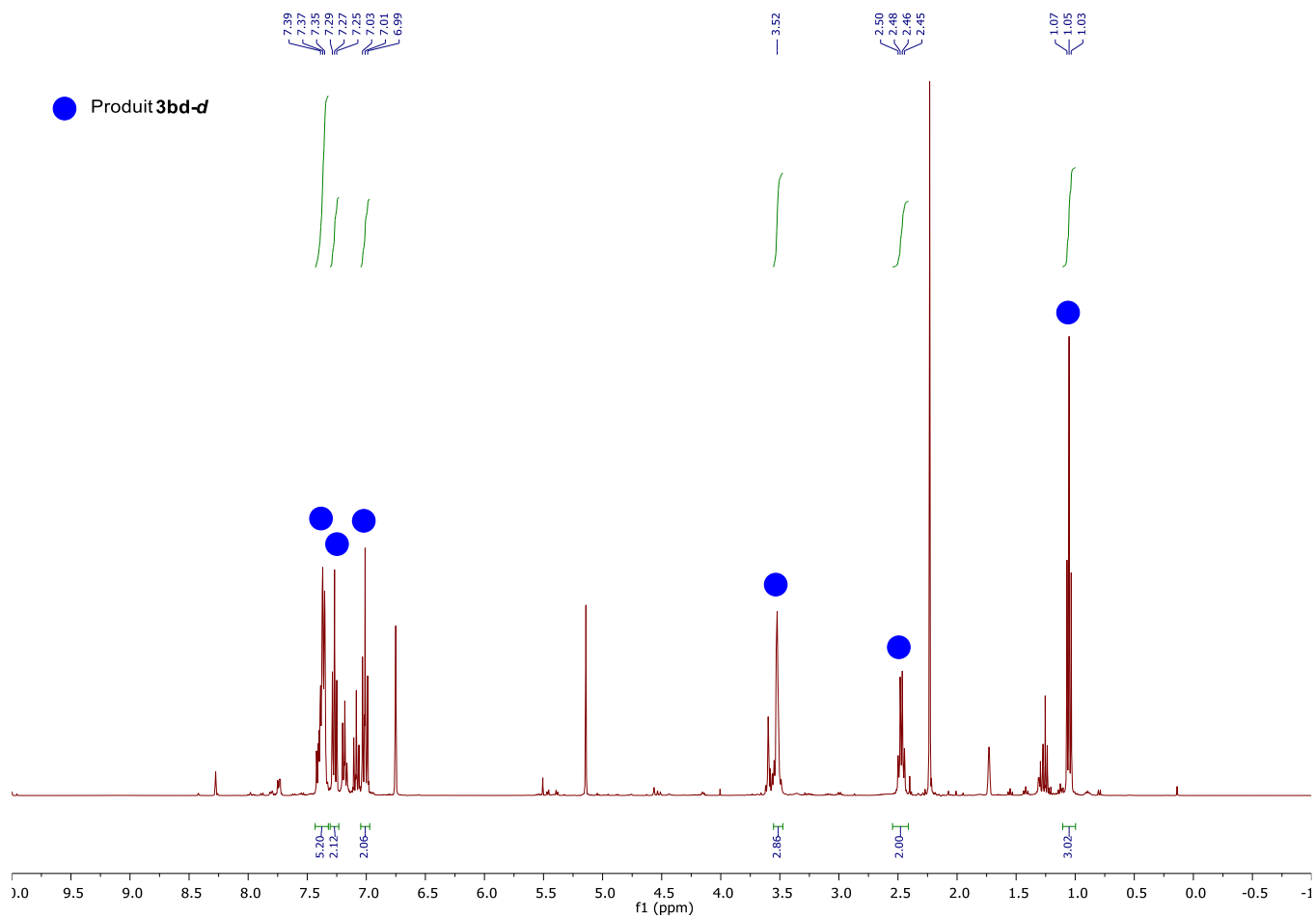


Figure II-4 : Spectre RMN ^1H post-réaction entre l'imine **1b** et le formiate deutéré **2d-d**

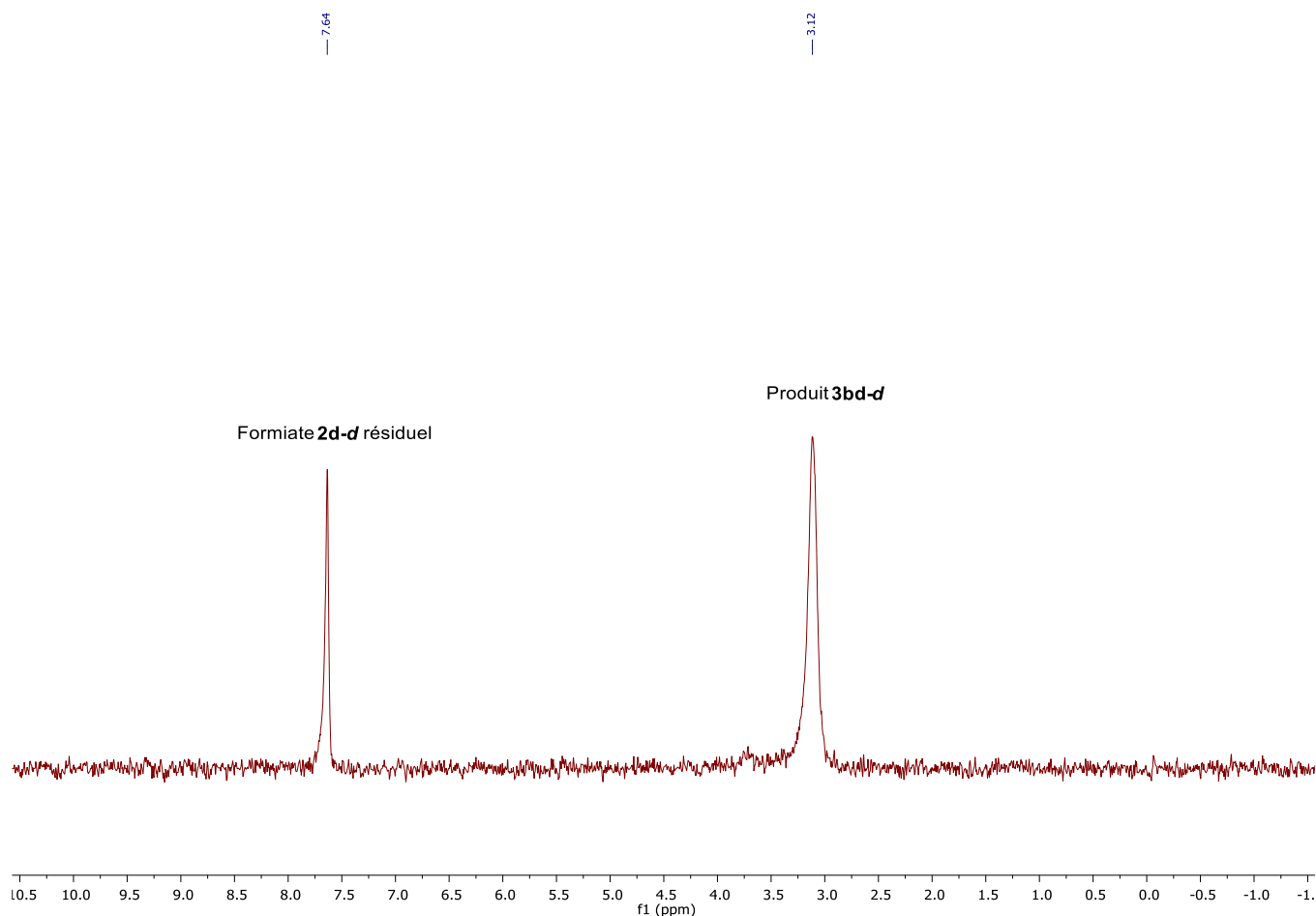


Figure II-5 : Spectre RMN ^2H post-réaction entre l'imine **1b** et le formiate deutéré **2d-d**

2.4. Formation de la liaison C-N

Le mécanisme de formation de la liaison C-N a également été considéré. Deux voies sont possibles pour former cette liaison. Une fois réduit, l'amidure de ruthénium (ou de lithium) réalise une substitution nucléophile directement sur le formiate de benzyle. (Schéma II-41 Chemin A) Ainsi, l'amine désirée est obtenue et le cycle catalytique est fermé puisque le formiate de ruthénium est régénéré. Cependant, en considérant ce chemin réactionnel, LiI n'a qu'un rôle d'initiateur et non pas de catalyseur (pour générer l'iodure benzylique). On peut envisager une seconde voie où l'amidure de ruthénium réagit avec l'iodure de benzyle formé *in situ*. (Schéma II-41 Chemin B)

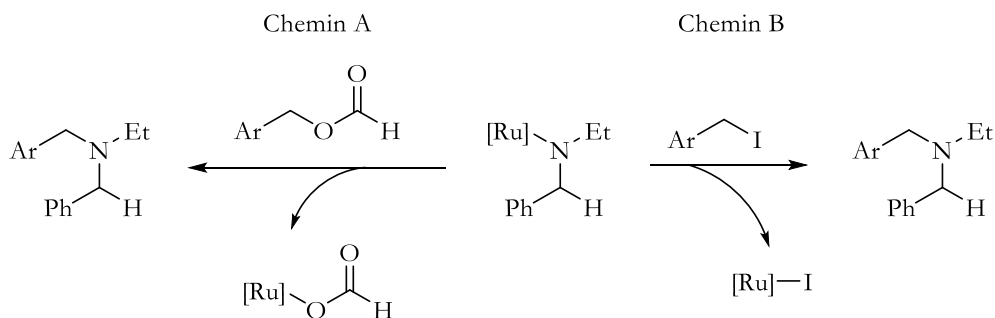


Schéma II-41 : Chemins réactionnels envisagés pour l'étape d'alkylation

Afin de pouvoir discriminer entre ces deux chemins, la réaction d'hydroalkylation de **1b** par le formiate **2b** été réalisée non plus avec du LiI mais avec du formiate de lithium afin de générer l'hydrure [Ru]-H sans formation préalable d'iodure benzylique. (Schéma II-42) Dans ces conditions, la catalyse marche mais bien plus lentement. Le rendement en amine atteint 24 % après 24 h (Figure II-6) au lieu de 95 % avec le LiI. Ce résultat suggère que le chemin B est prépondérant dans les conditions usuelles avec LiI. Ce dernier catalyse la formation de l'iodure de benzyle qui du fait d'une électrophilie plus prononcée que le formiate, réagit beaucoup plus vite avec l'amidure de ruthénium.

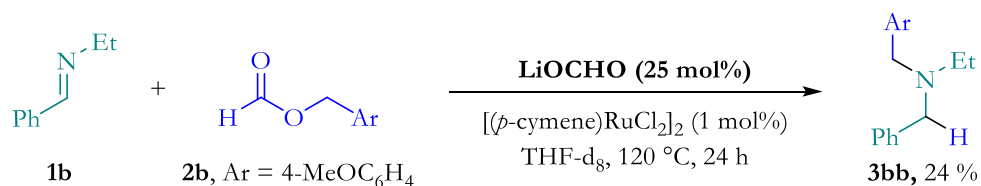


Schéma II-42 : Réaction d'hydroalkylation d'imine par transfert avec du formiate de lithium comme additif

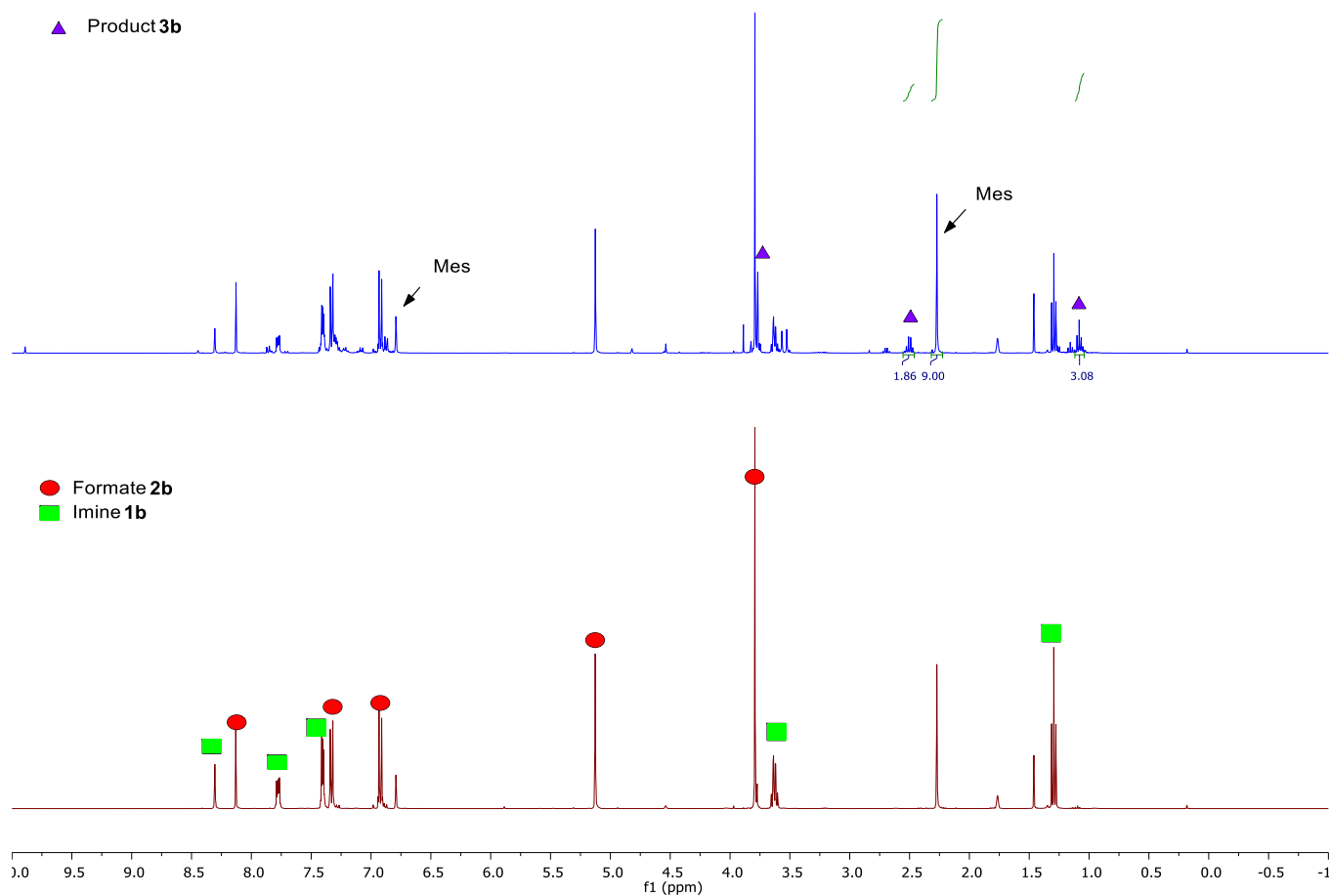


Figure II-6 : Spectre RMN ¹H de la réaction avec LiOCHO comme additif

2.5. Possible redistribution des substituants

Nous nous sommes également assurés que la redistribution des substituants sur l'amine (cf Chapitre 4 – 1.3), observées dans certains cas, survenait après la formation de l'amine via un sel d'ammonium et non lors de la réaction selon une voie encore inconnue. Nous avons soumis l'amine isolée **3ab** aux conditions habituelles en l'absence du complexe de ruthénium. (Schéma II-43) Au bout de 16 h, en plus de l'amine initiale deux nouvelles amines aux structures très proches de **3ab** sont clairement identifiées par RMN (Figure II-7). Ces 3 amines se retrouvent avec la distribution statistique attendue.

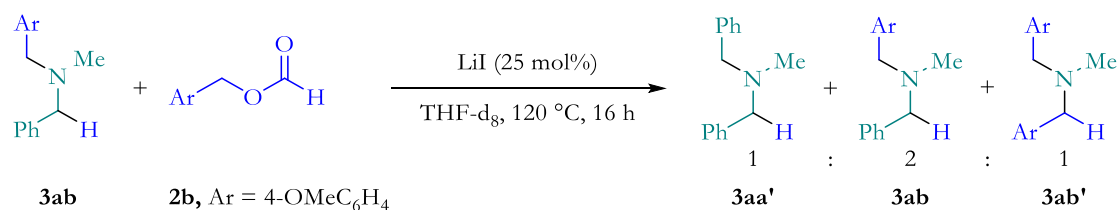
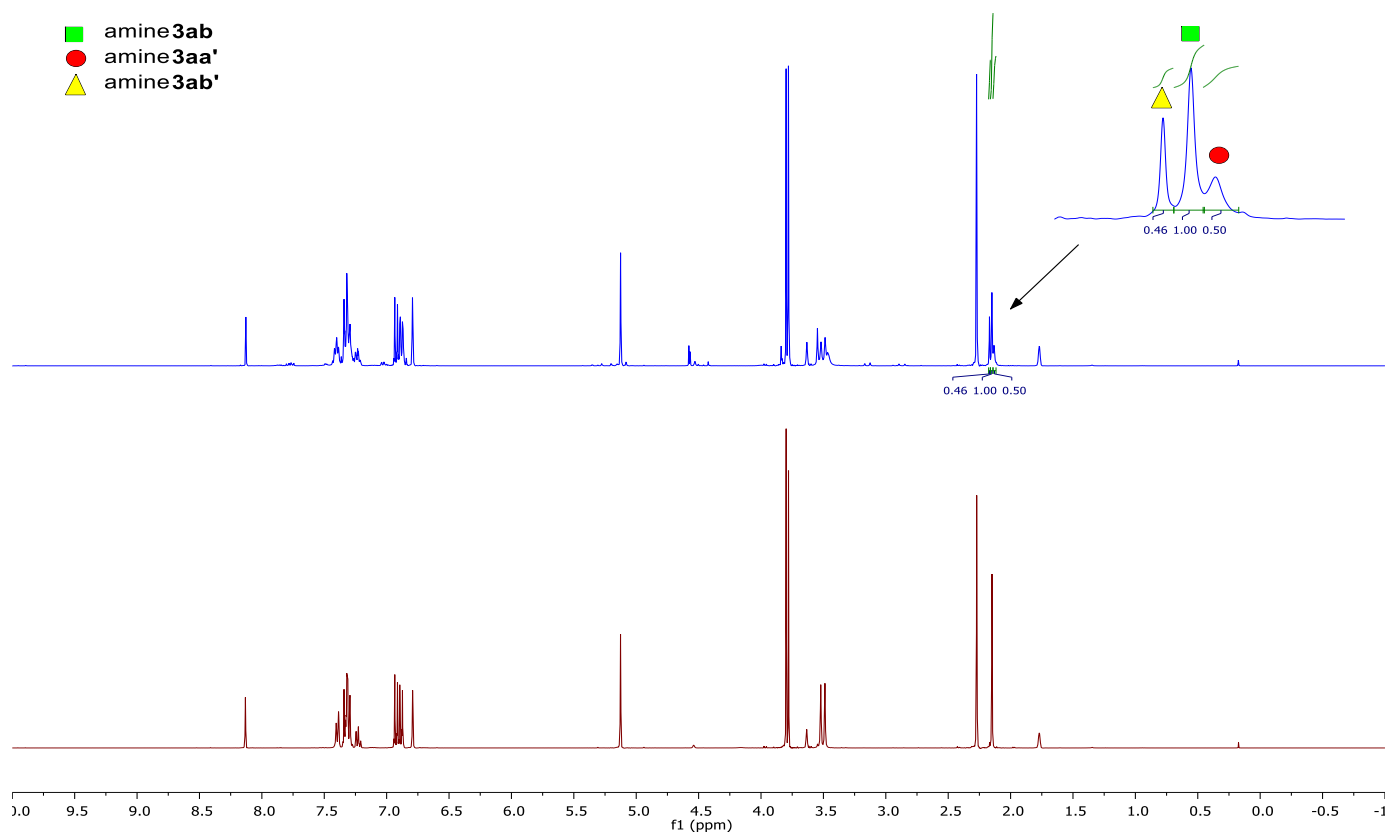


Schéma II-43 : Réaction de contrôle de la redistribution des substituants

Figure II-7 : Spectres RMN ¹H à t = 0 (rouge) et t = 16 h de la réaction de contrôle

3 Etudes cinétiques

Afin d'en apprendre plus sur le mécanisme, notamment sur l'étape cinétiquement déterminante, une étude cinétique complète de la réaction a été réalisée. Au vu de l'absence d'effets électroniques ou stériques significatifs lors des modifications apportées aux imines (Schéma II-31), on peut supposer que l'imine a peu d'influence sur la cinétique de la réaction. La faible influence de la quantité de ruthénium semble étayer l'hypothèse d'un rôle cinétique mineur. A contrario, la quantité de LiI, qui a un impact majeur sur les rendements et sur la vitesse de la réaction (Tableau II-1) suggère que la première étape de coupure du formiate est cruciale dans la cinétique globale de la catalyse. Les études cinétiques de cette partie vont permettre de confirmer ou d'infirmer ces hypothèses.

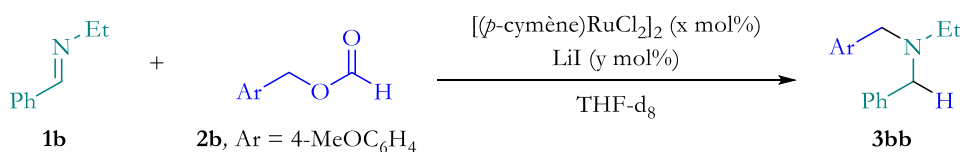


Schéma II-44 : Réaction modèle utilisée pour l'étude cinétique

3.1. Ordre partiel en ruthénium

Pour déterminer l'ordre partiel en ruthénium, nous avons utilisé la méthode développée par J. Burés en 2016.^[93] Les ordres partiels sont déterminés à partir des profils de concentrations, à l'aide d'une méthode graphique par échelle de temps normalisée. Pour l'ordre du catalyseur, la concentration en produit P est tracée en fonction du temps (t) et de la concentration en catalyseur [cat] à la puissance n : $[P] = f(t[\text{cat}]^n)$ où n est l'ordre partiel. Plusieurs expériences à différentes charges catalytiques sont nécessaires. L'ordre n est supposé et, lorsque les courbes se superposent au mieux, celui-ci est validé. En appliquant cette méthode au catalyseur de ruthénium (II), nous obtenons un ordre complexe d'environ 0,3. (Figure II-8) Comme supposé, ce dernier a donc une faible influence sur la cinétique de la réaction sans pour autant être nulle. Bien que suffisant pour obtenir l'ordre de grandeur que nous recherchions, au vu des courbes obtenues, la méthode de J. Burés nous a semblé peu adaptée pour notre réaction. En effet, cette méthode se révèle plus efficace lorsqu'il est possible de suivre l'intégralité de la réaction et que celle-ci est plus lente, or du fait de contraintes techniques (température de réaction, utilisation de la RMN pour le suivi) il nous était impossible de réaliser un suivi plus long.

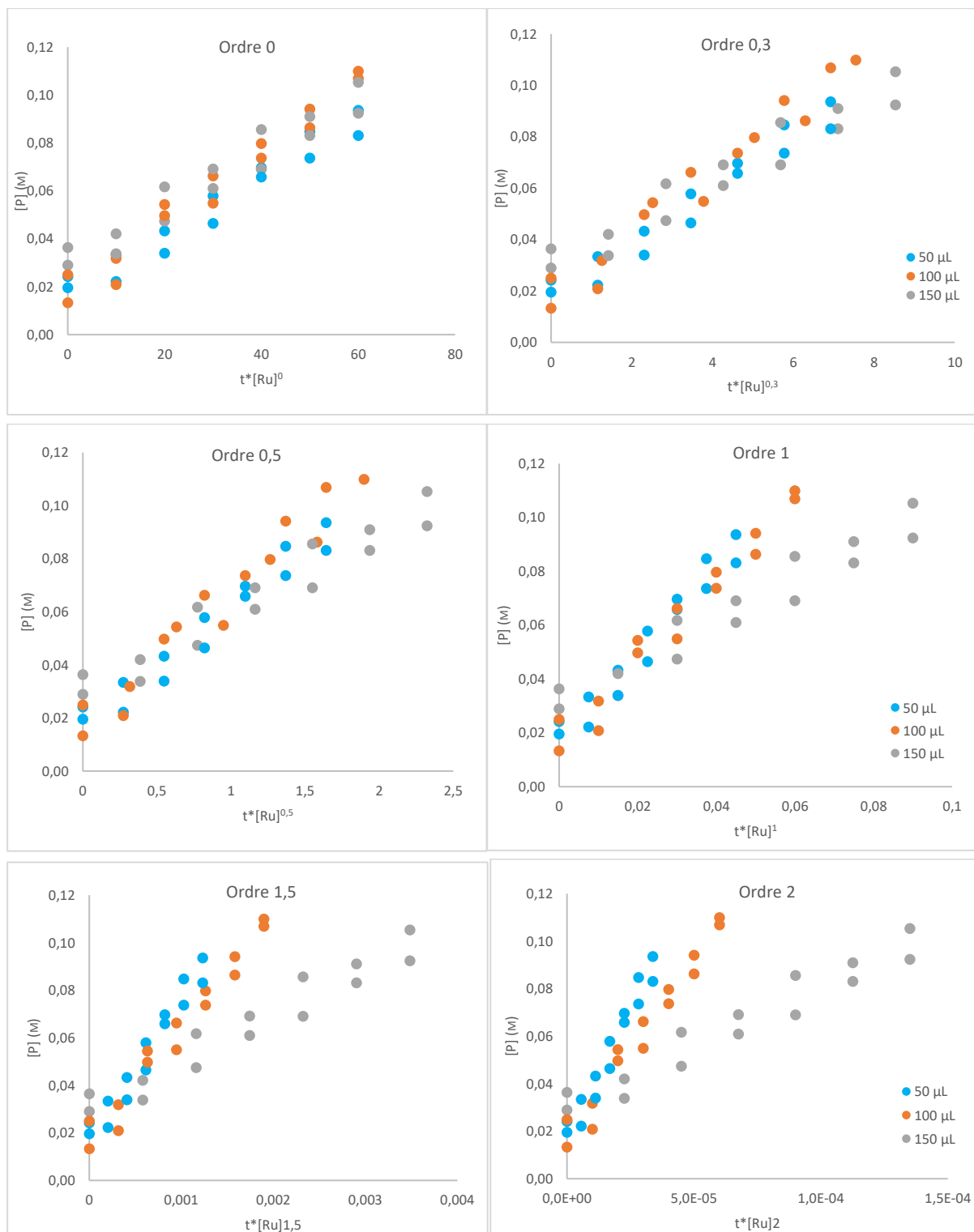


Figure II-8 : Détermination de l'ordre partiel en $[Ru]$ par la méthode de Burés

3.2. Ordre partiel en LiI

Étant donné la faible pertinence de la méthode de J. Burés pour notre réaction, comme mentionné plus haut, nous avons adopté la méthode plus classique des vitesses initiales pour déterminer l'ordre partiel en LiI. Pour différentes quantités de LiI, nous avons tracé l'évolution de la concentration en réactif en fonction du temps (valable au début de la réaction avec moins de 20 % de conversion) en suivant la réaction par RMN à la température de 55 °C. La variation des coefficients directeurs nous permet de déterminer l'ordre partiel. Pour LiI, nous avons trouvé un ordre partiel de 1.

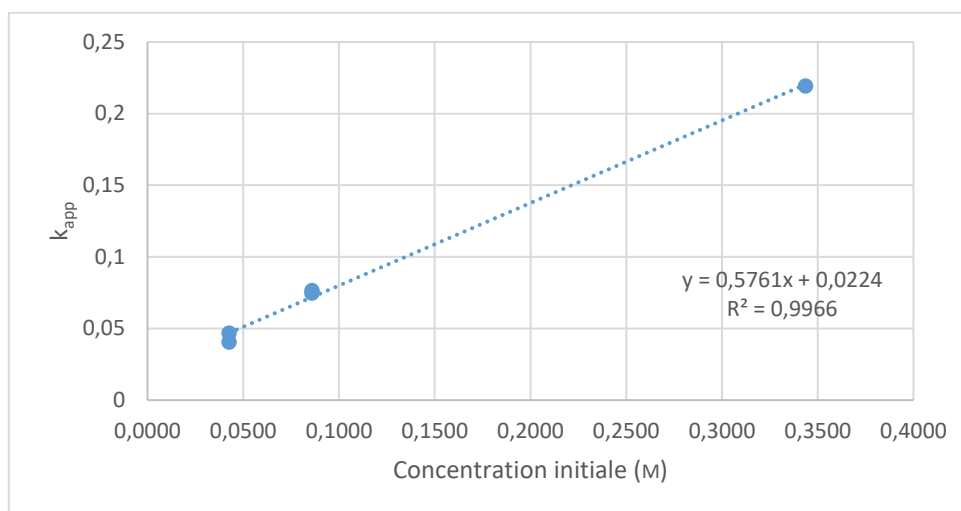


Figure II-9 : Tracé des k_{app} en fonction de la concentration initiale en LiI

3.3. Ordre partiel en formiate

De même, pour déterminer l'ordre partiel en formiate, nous avons tracé l'évolution de la concentration en formiate **2b** au cours du temps pour différentes quantités initiales. De manière prévisible, l'ordre partiel en formiate est également de 1. Cela est dû au fait que le formiate et le LiI réagissent ensemble pour initier la réaction (coupure de la liaison C–O).

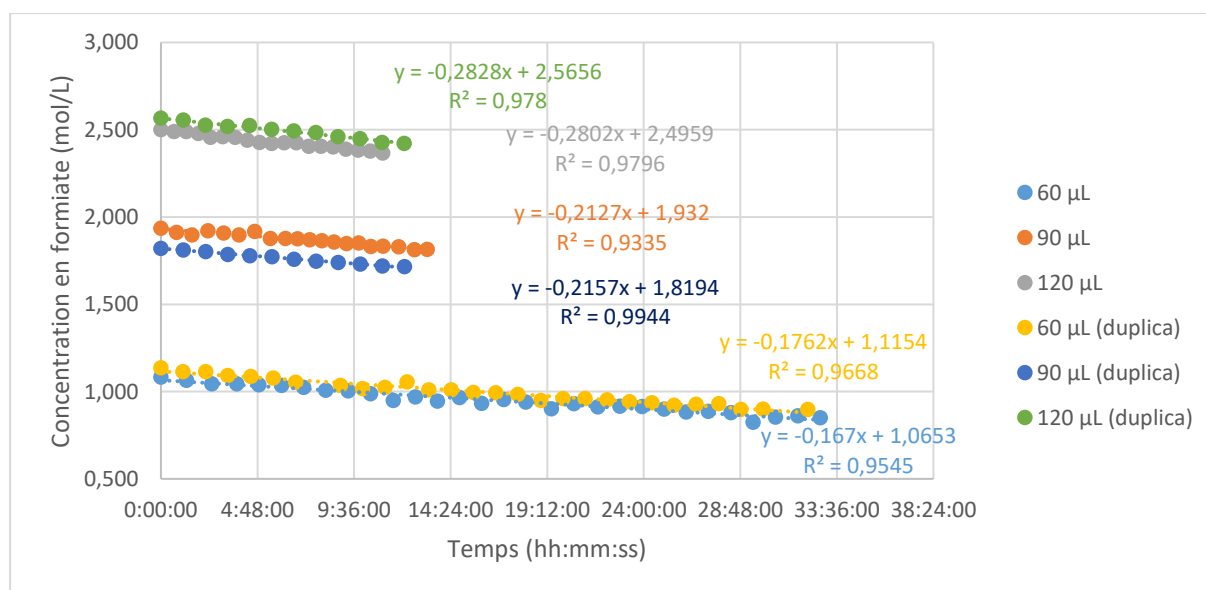


Figure II-10 : Évolution de la concentration en formiate en fonction du temps pour différentes concentrations

3.4. Ordre partiel en imine

Le tracé des profils de concentration en imine ne met pas en évidence des variations des constantes de vitesse apparentes (coefficients directeurs). L'imine a donc un ordre partiel de 0. Comme supposé, ce substrat n'a pas d'influence sur la cinétique de la réaction.

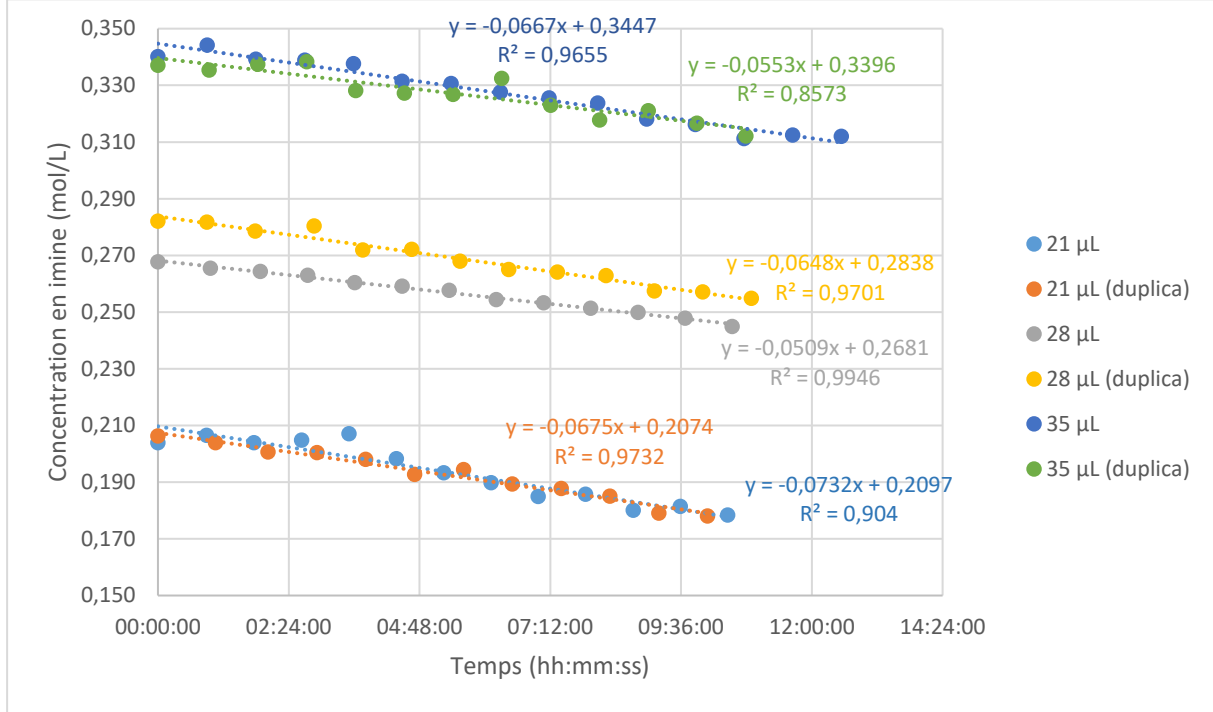


Figure II-11 : Évolution de la concentration en imine en fonction du temps pour différentes concentrations

3.5. Détermination de la constante de vitesse k_1 de la réaction

La constante de vitesse est déterminée à partir des variations en concentration du formiate.

$$v = -\frac{d[F]}{dt} = k_1[F]^1[LiI]^1[Ru]^{0.3}$$

Or comme on se place en début de réaction (conversion <20 %), on suppose l'évolution de la réaction linéaire et donc on peut faire l'approximation que $\frac{d[F]}{dt} = k_{app}$ où les k_{app} correspondent aux coefficients directeurs des profils de concentration (Figure II-10). En traçant $k_{app} = f([F])$ on aura donc une pente égale à $k_1[LiI]_0^1[Ru]_0^{0.3}$ (avec $[LiI]_0$ et $[Ru]_0$ les concentrations initiales en catalyseurs) ce qui nous permet de déterminer la constante de vitesse k_1 de la réaction.

$$k_1 = \frac{\text{pente}}{[LiI]_0 * [Ru]_0^{0.3}} = \frac{0.0759}{0.278 * 0.258} = 1,058 \text{ L}^{1.3} \cdot \text{mol}^{-1.3} \cdot \text{s}^{-1}$$

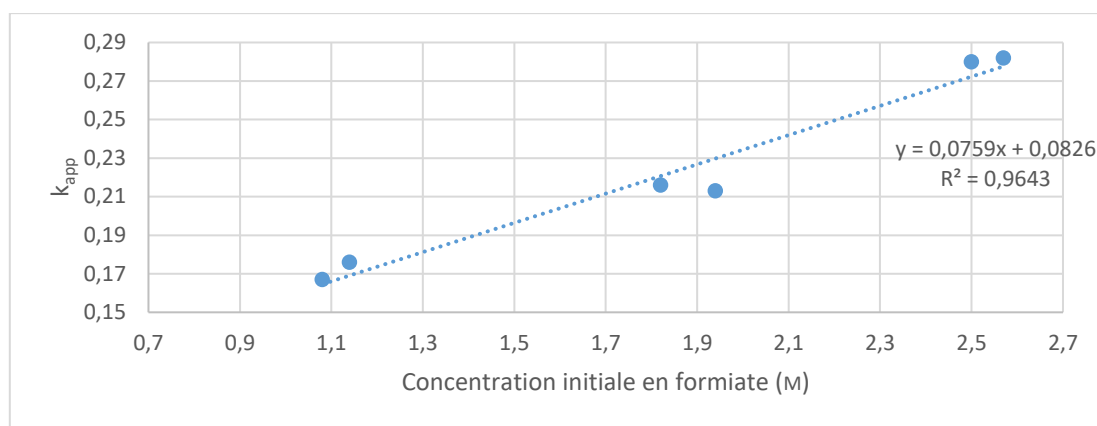


Figure II-12 : Tracé des constantes de vitesse apparentes en fonction de la concentration initiale en formiate

4 Cinétique de la première étape élémentaire

Pour avoir une preuve supplémentaire de la cinétique limitante de la première étape (coupure de la liaison C–O par LiI), nous avons fait l'étude cinétique de la simple réaction entre LiI et le formiate **2b**. Si celle-ci est bien l'étape cinétiquement déterminante, alors nous devons obtenir une constante de vitesse proche de celle de la réaction globale.

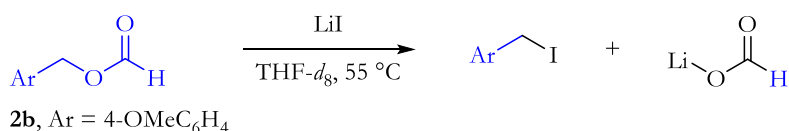


Schéma II-45 : Modèle de la première étape d'activation et coupure de la liaison C–O du formiate

4.1. Ordre partiel en formiate

Dans un premier temps, nous avons étudié le comportement du formiate **2b** en mettant un large excès de LiI (méthode de dégénérescence de l'ordre). Nous avons suivi la réaction par RMN à la température de 55 °C. Le sel de formiate n'étant pas observable en RMN nous avons suivi la formation du produit iodé et tracé les profils de concentration en conséquence (Figure II-13). Nous avons ensuite tracé les coefficients directeurs en fonction de la concentration initiale en formiate. En effet, au début de la réaction (<20 % de conversion) on peut supposer être encore dans le domaine de linéarité de la réaction et donc approximer le coefficient directeur à la constante de vitesse apparente k_{app} de la réaction (Figure II-14). On observe ainsi une évolution linéaire de la constante de vitesse (doublement de la constante lorsque qu'on double la concentration en formiate) ce qui permet de conclure à un ordre partiel de 1 en formiate ; ce qui est cohérent avec le mécanisme supposé.

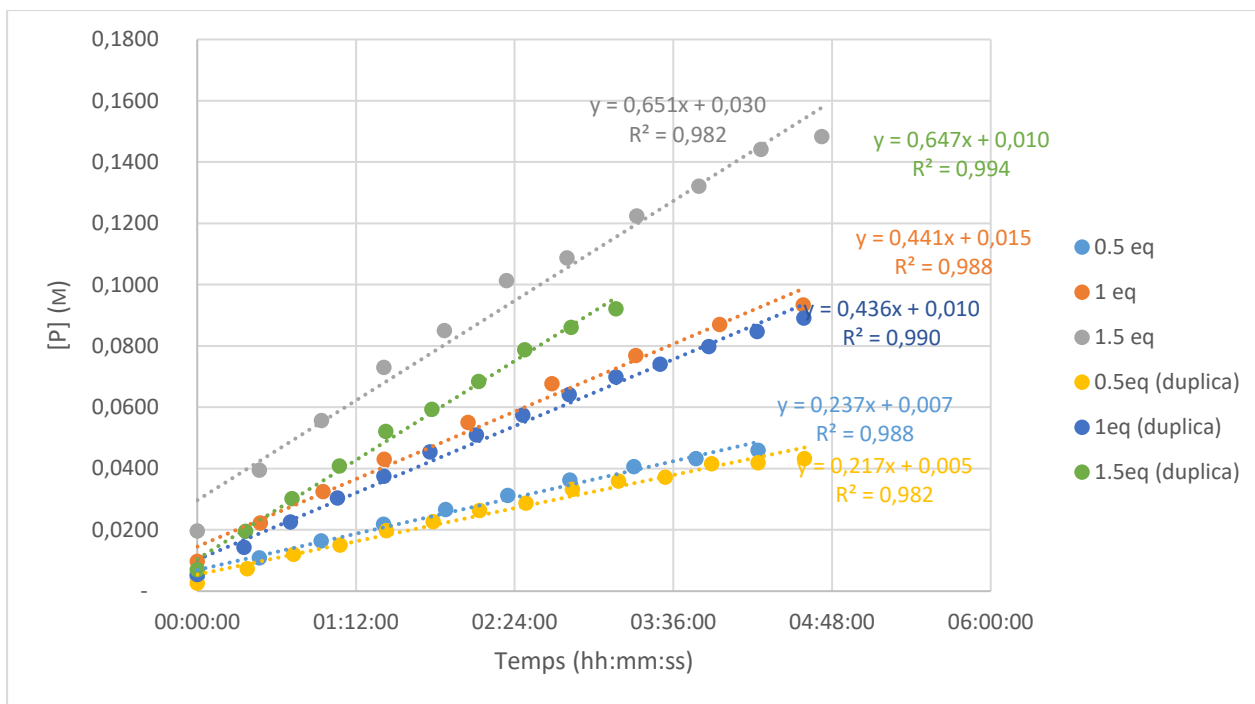


Figure II-13 : Évolution de la concentration en amine en fonction du temps pour différentes concentrations initiales de formiate

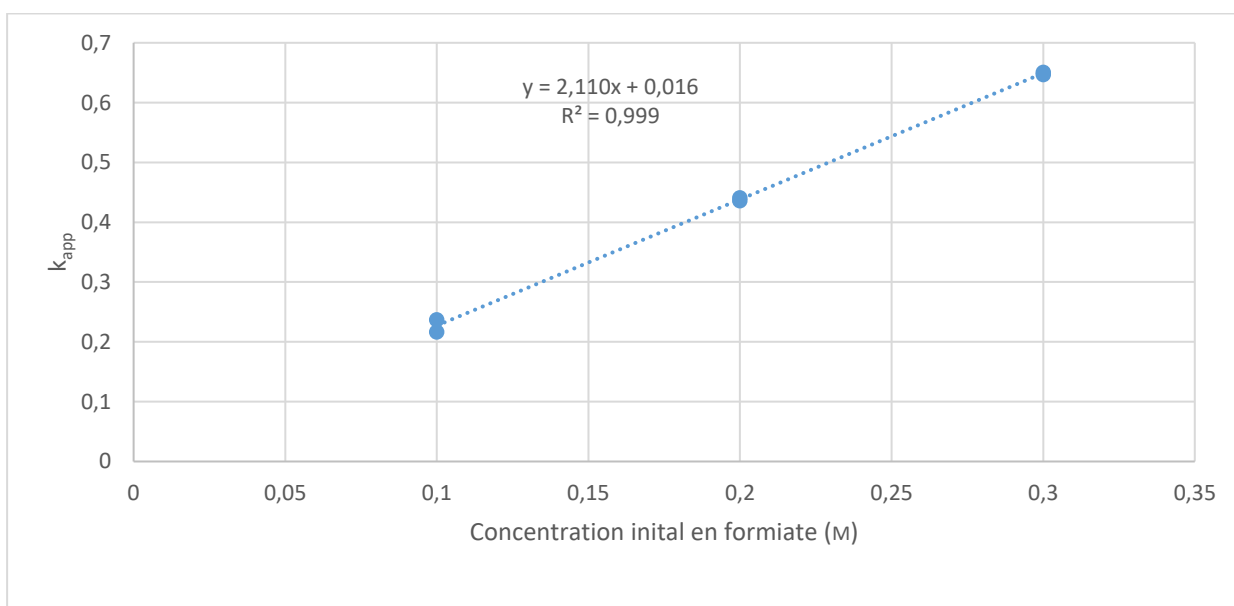


Figure II-14 : Tracé des constantes de vitesse apparentes en fonction de la concentration initiale en formiate

4.2. Ordre partiel en LiI

Avec la même méthode mais en mettant un large excès cette fois-ci de formiate, l'ordre partiel en LiI a pu être déterminé. Nous avons en premier tracé les profils de concentration du produit iodé formé (Figure II-15) puis les coefficients directeurs (équivalents aux constantes de vitesse) en fonction des concentrations initiales utilisées (Figure II-16). Nous avons observé à nouveau un ordre partiel de 1.

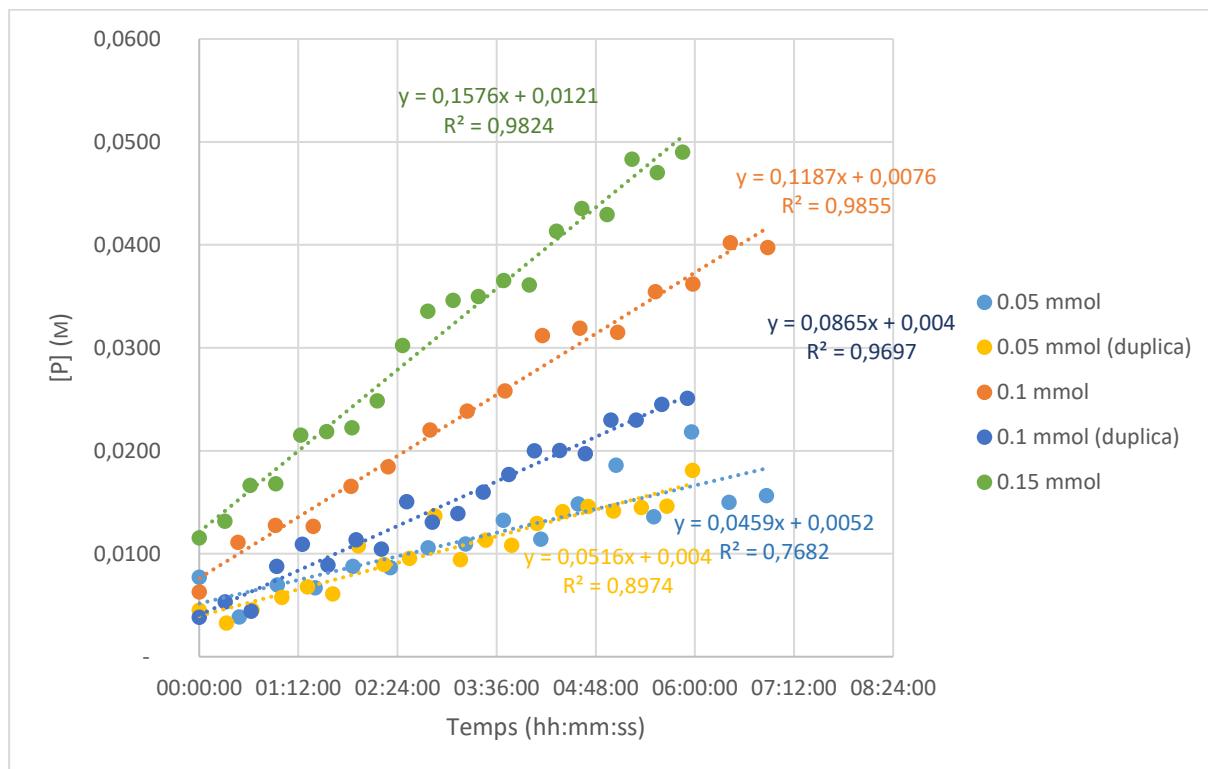


Figure II-15 : Évolution de la concentration en produit en fonction du temps pour différentes concentrations initiales de formiate

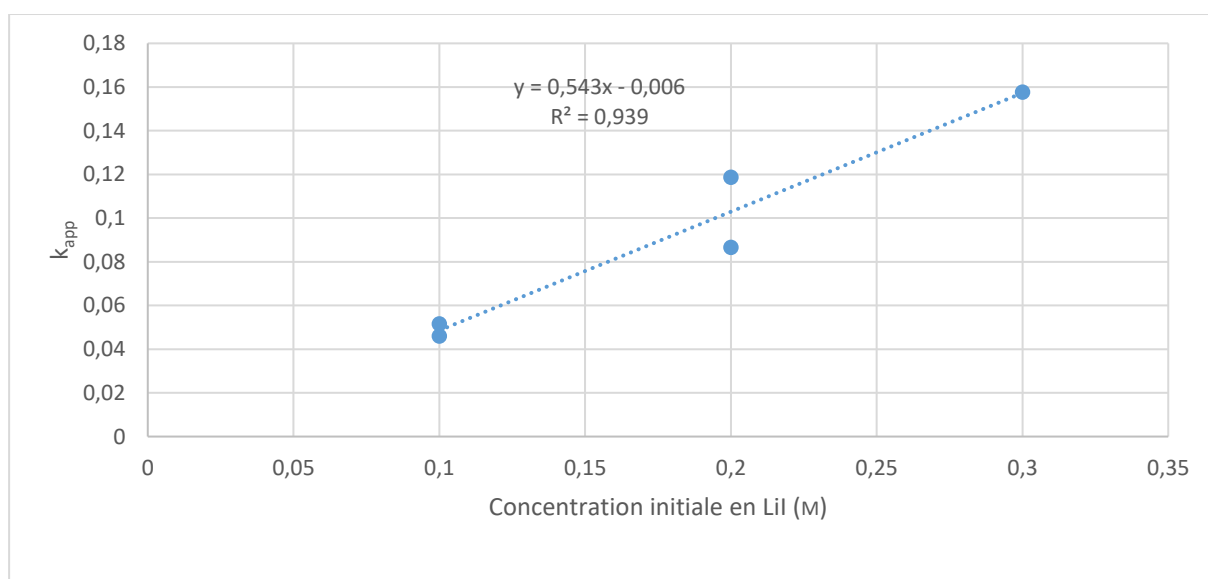


Figure II-16 : Tracé des constantes de vitesse apparentes en fonction de la concentration initiale en LiI

4.3. Détermination de la constante de vitesse

La même méthode que précédemment a été appliquée pour déterminer la constante de vitesse (Partie II – Chapitre 5 – 3.5).

$$k_2 = \frac{\text{pente}}{[LiI]} = \frac{2.110}{2} = 1.055 \text{ L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$$

Afin de comparer les deux constantes, celles-ci doivent être dans la même unité. Nous proposons donc de corriger le k_1 en le multipliant par la concentration en ruthénium ce qui nous donne :

$$k'_1 = k_1 * [Ru]^{0.3} = 0.217 \text{ L}^{1.3} \cdot \text{mol}^{-1.3} \cdot \text{s}^{-1}$$

Notons tout d'abord que k'_1 et k_2 sont du même ordre de grandeur, toutefois avec des valeurs relativement éloignées. Cela semble confirmer l'étape de coupure de la liaison C–O comme cinétiquement déterminante mais confirme également l'influence non négligeable du ruthénium dans la réaction. En effet, en théorie, si le ruthénium n'avait pas d'influence, les constantes de vitesse auraient été plus proches l'une de l'autre.

Conclusions et perspectives

En conclusion, nous avons dans cette partie montré le potentiel des alkyle/aryle formiates comme agent d'hydroalkylation par transfert en appliquant ce procédé à une variété d'imines. La réaction marche bien, est relativement générale, et donne les amines avec une excellente sélectivité même lorsque l'imine renferme des fonctions susceptibles d'être réduites (cyano, nitro). 25 alkylamines ont ainsi pu être synthétisées avec des rendements variant de 28 à >95 %. Dans certains cas, la perte de sélectivité en amine s'observe lorsque les substituants sont faiblement encombrés. L'amine peut alors réagir avec l'alkyle iodure pour donner un sel d'ammonium qui favorise la redistribution des fragments alkyle/aryle sur l'atome d'azote et la formation de plusieurs amines.

L'étude mécanistique met en évidence le rôle crucial de l'iodure de lithium. L'acidité de Lewis de l'ion Li^+ est capable de suffisamment polariser la liaison C–O du formiate de benzyle permettant sa coupure lors de la substitution nucléophile de l'ion iodure sur l'atome de carbone.

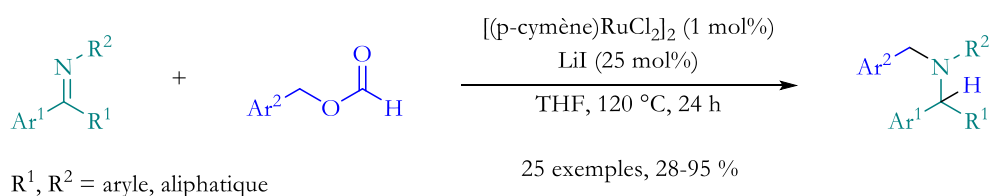


Schéma II-46 : Réaction d'hydroalkylation d'imine par transfert développée dans cette partie

Toutefois le mécanisme n'est pas complètement élucidé, en particulier concernant le complexe de ruthénium. La structure même du complexe de coordination reste indéterminée dans les conditions de la catalyse. Des tentatives de cristallisations par Diffraction des Rayons X sur monocristaux ainsi que des expériences en quantité stœchiométrique pourraient nous en apprendre davantage sur le complexe réellement actif.

Enfin, une perspective intéressante pour la suite de ce travail serait de développer une alternative asymétrique à cette réaction. On peut envisager l'utilisation d'un ligand chiral sur le catalyseur de Ru (II), afin d'induire une stéréosélectivité lors de l'utilisation de cétimines prochirales. En particulier, le ligand TsDPEN utilisé notamment par Noyori pour des transferts d'hydrogène asymétriques semble pertinent pour favoriser une hydroalkylation asymétrique d'imine.

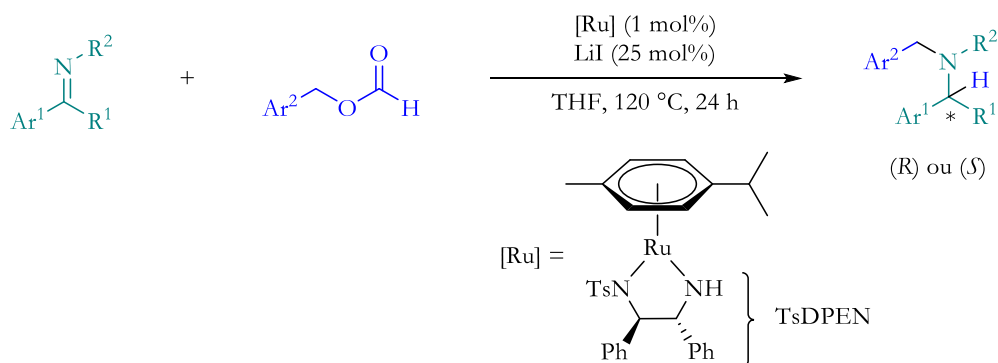


Schéma II-47 : Réaction d'hydroalkylation stéréosélective envisagée

Références

- [1] V. P. Ananikov, M. Tanaka, Eds., *Hydrofunctionalization*, Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, **2013**.
- [2] S. W. M. Crossley, C. Obradors, R. M. Martinez, R. A. Shenvi, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8912–9000.
- [3] J. Chen, Z. Lu, *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 260–272.
- [4] C. Liu, C. F. Bender, X. Han, R. A. Widenhoefer, *Chem. Commun.* **2007**, 3607–3618.
- [5] A. M. Suess, G. Lalic, *Synlett* **2016**, *27*, 1165–1174.
- [6] K. A. Margrey, D. A. Nicewicz, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1997–2006.
- [7] J. Groß, C. Grundke, J. Rucker, A. J. Arduengo, T. Opatz, *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 9979–9994.
- [8] T. Pei, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 11290–11291.
- [9] T. Pei, R. A. Widenhoefer, *Chem. Commun.* **2002**, 650–651.
- [10] X. Wang, T. Pei, X. Han, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2699–2701.
- [11] H. Qian, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2056–2057.
- [12] X. Han, X. Wang, T. Pei, R. A. Widenhoefer, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 6333–6342.
- [13] H. Qian, T. Pei, R. A. Widenhoefer, *Organometallics* **2005**, *24*, 287–301.
- [14] C. Liu, R. A. Widenhoefer, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 285–287.
- [15] X. Yao, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 6884–6885.
- [16] C.-Y. Zhou, C.-M. Che, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 5828–5829.
- [17] A. Guérinot, W. Fang, M. Sircoglou, C. Bour, S. Bezzenine-Lafollée, V. Gandon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5848–5852.
- [18] W. Fang, M. Pisset, A. Guérinot, C. Bour, S. Bezzenine-Lafollée, V. Gandon, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 608–613.
- [19] Z. Duan, X. Xuan, Y. Wu, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 5157–5159.
- [20] J. Kischel, D. Michalik, A. Zapf, M. Beller, *Chem. - Asian J.* **2007**, *2*, 909–914.
- [21] M. Rueping, B. J. Nachtsheim, A. Kuenkel, *Synlett* **2007**, *2007*, 1391–1394.
- [22] R. Takeuchi, J. Sagawa, M. Fujii, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 741–744.
- [23] T. Sawano, K. Ogihara, J. Sagawa, M. Ono, R. Takeuchi, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6187–6191.
- [24] G. Lei, M. Xu, R. Chang, I. Funes-Ardoiz, J. Ye, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 11251–11261.
- [25] M. G. Clerici, F. Maspero, *Synthesis* **1980**, *1980*, 305–306.
- [26] P. M. Edwards, L. L. Schafer, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 12543–12560.
- [27] J. Hannedouche, E. Schulz, *Organometallics* **2018**, *37*, 4313–4326.
- [28] A. E. Nako, J. Oyamada, M. Nishiura, Z. Hou, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 6429–6434.
- [29] R. Kubiak, I. Prochnow, S. Doye, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1153–1156.
- [30] S. B. Herzon, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6690–6691.
- [31] L. Gonnard, A. Guérinot, J. Cossy, *Tetrahedron* **2019**, *75*, 145–163.
- [32] C.-H. Jun, *Chem. Commun.* **1998**, 1405–1406.
- [33] Q. Li, Z.-X. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4542–4543.
- [34] S. Pan, K. Endo, T. Shibata, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4692–4695.
- [35] D. Wang, D. Astruc, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 6621–6686.

- [36] J. S. M. Samec, J.-E. Bäckvall, P. G. Andersson, P. Brandt, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 237–248.
- [37] O. Saidi, J. M. J. Williams, in *Iridium Catalysis* (Ed.: P.G. Andersson), Springer, Berlin, Heidelberg, **2011**, pp. 77–106.
- [38] M. Yoshimura, M. Kitamura, in *Organic Reactions* (Ed.: John Wiley & Sons, Inc.), Wiley, **2019**, pp. 329–382.
- [39] H.-M. Huang, P. Bellotti, J. Ma, T. Dalton, F. Glorius, *Nat Rev Chem* **2021**, *5*, 301–321.
- [40] Y. Takada, S. Hayashi, K. Hirano, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2515–2517.
- [41] M. Sai, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3294–3298.
- [42] G. Li, R. Chen, L. Wu, Q. Fu, X. Zhang, Z. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8432–8436.
- [43] K. Nakajima, Y. Zhang, Y. Nishibayashi, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4642–4645.
- [44] P.-Z. Wang, J.-R. Chen, W.-J. Xiao, *Org. Biomol. Chem.* **2019**, *17*, 6936–6951.
- [45] F. F. de Assis, X. Huang, M. Akiyama, R. A. Pilli, E. Meggers, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 10922–10932.
- [46] T. van Leeuwen, L. Buzzetti, L. A. Perego, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 4953–4957.
- [47] G. Goti, B. Bieszczad, A. Vega-Peñaloza, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1213–1217.
- [48] T. Uchikura, K. Moriyama, M. Toda, T. Mouri, I. Ibáñez, T. Akiyama, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 11171–11174.
- [49] T. Uchikura, M. Toda, T. Mouri, T. Fujii, K. Moriyama, I. Ibáñez, T. Akiyama, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 12715–12723.
- [50] N. Chen, X.-J. Dai, H. Wang, C.-J. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 6260–6263.
- [51] H. Wang, X.-J. Dai, C.-J. Li, *Nature Chem* **2017**, *9*, 374–378.
- [52] X.-J. Dai, H. Wang, C.-J. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 6302–6306.
- [53] L. Yu, L. Lv, Z. Qiu, Z. Chen, Z. Tan, Y.-F. Liang, C.-J. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 14009–14013.
- [54] L. Yin, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9610–9611.
- [55] Y. Luo, J. Wu, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3785–3787.
- [56] J. Cornella, C. Sanchez, D. Banawa, I. Larrosa, *Chem. Commun.* **2009**, 7176–7178.
- [57] L. J. Gooßen, C. Linder, N. Rodríguez, P. P. Lange, A. Fromm, *Chem. Commun.* **2009**, 7173–7175.
- [58] L. J. Gooßen, N. Rodríguez, C. Linder, P. P. Lange, A. Fromm, *ChemCatChem* **2010**, *2*, 430–442.
- [59] M. Rudzki, A. Alcalde-Aragonés, W. I. Dzik, N. Rodríguez, L. J. Gooßen, *Synthesis* **2012**, *44*, 184–193.
- [60] O. Yishai, S. N. Lindner, J. Gonzalez de la Cruz, H. Tenenboim, A. Bar-Even, *Current Opinion in Chemical Biology* **2016**, *35*, 1–9.
- [61] P. K. Sahoo, T. Zhang, S. Das, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 1331–1343.
- [62] P. Duarah, D. Haldar, V. Yadav, M. K. Purkait, *J. Environ. Chem. Eng.* **2021**, *9*, 106394.

- [63] H. Pan, M. D. Heagy, *Nanomaterials* **2020**, *10*, 2422.
- [64] K. Nomura, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **1998**, *130*, 1–28.
- [65] J. Wu, F. Wang, Y. Ma, X. Cui, L. Cun, J. Zhu, J. Deng, B. Yu, *Chem. Commun.* **2006**, 1766–1768.
- [66] Y. Himeda, N. Onozawa-Komatsuzaki, H. Sugihara, H. Arakawa, K. Kasuga, *Journal of Molecular Catalysis A: Chemical* **2003**, *195*, 95–100.
- [67] J. Canivet, G. Labat, H. Stoeckli-Evans, G. Süss-Fink, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2005**, *2005*, 4493–4500.
- [68] J. Canivet, G. Süss-Fink, *Green Chem.* **2007**, *9*, 391–397.
- [69] X. Wu, J. Xiao, *Chem. Commun.* **2007**, 2449–2466.
- [70] Y. Xing, J.-S. Chen, Z.-R. Dong, Y.-Y. Li, J.-X. Gao, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4501–4503.
- [71] D. S. Matharu, D. J. Morris, G. J. Clarkson, M. Wills, *Chem. Commun.* **2006**, 3232–3234.
- [72] R. M. Romero, N. Thyagarajan, N. Hellou, C. Chauvier, T. Godou, L. Anthore-Dalio, T. Cantat, *Chem. Commun.* **2022**, DOI 10.1039/D2CC00666A.
- [73] T. Godou, C. Chauvier, P. Thuéry, T. Cantat, *Synlett* **2017**, *28*, 2473–2477.
- [74] J. S. Matthews, D. C. Ketter, R. F. Hall, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1694–1695.
- [75] P. C. St. John, Y. Guan, Y. Kim, S. Kim, R. S. Paton, *Nat Commun* **2020**, *11*, 2328.
- [76] P. C. St. John, Y. Guan, Y. Kim, B. D. Etz, S. Kim, R. S. Paton, *Sci Data* **2020**, *7*, 244.
- [77] T. Kondo, S. Tantayanon, Y. Tsuji, Y. Watanabe, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4137–4140.
- [78] B. Ciszek, I. Fleischer, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 12259–12263.
- [79] G. Jenner, *Applied Catalysis A: General* **1995**, *121*, 25–44.
- [80] A. Imberdis, Réactions d'interconversion catalytiques entre composés C1 : CO₂, CO, acide formique, méthanol, méthane et dérivés, phdthesis, Université Paris Saclay (COMUE), **2019**.
- [81] C. S. Yi, Z. He, D. W. Lee, *Organometallics* **2001**, *20*, 802–804.
- [82] J. R. Clark, J. R. Griffiths, S. T. Diver, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3327–3330.
- [83] Z. Lv, Z. Chen, Y. Hu, W. Zheng, H. Wang, W. Mo, G. Yin, *ChemCatChem* **2017**, *9*, 3849–3859.
- [84] S. Hashiguchi, A. Fujii, J. Takehara, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 7562–7563.
- [85] A. Fujii, S. Hashiguchi, N. Uematsu, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 2521–2522.
- [86] P. A. Dub, J. C. Gordon, *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 6756–6781.
- [87] C. Wang, X. Wu, J. Xiao, *Chem. - Asian J.* **2008**, *3*, 1750–1770.
- [88] N. Uematsu, A. Fujii, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 4916–4917.
- [89] M. Wills, *Top Curr Chem (Z)* **2016**, *374*, 14.
- [90] A. J. Blacker, E. Clot, S. B. Duckett, O. Eisenstein, J. Grace, A. Nova, R. N. Perutz, D. J. Taylor, A. C. Whitwood, *Chem. Commun.* **2009**, 6801.
- [91] C. Fink, G. Laurenczy, *Dalton Trans.* **2017**, *46*, 1670–1676.

- [92] A. J. Blacker, E. Clot, S. B. Duckett, O. Eisenstein, J. Grace, A. Nova, R. N. Perutz, D. J. Taylor, A. C. Whitwood, *Chem. Commun.* **2009**, 6801.
- [93] J. Burés, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2028–2031.

Partie III – Vers de nouvelles réactions de transfert

Table des matières

Chapitre 6 – Réactivité des formiates de benzyle sur des dérivés carbonylés	90
1 Intérêt d'une étherification réductrice à partir de formiates	90
2 Stratégie envisagée.....	93
3 Résultats et discussion	93
3.1. Utilisation des conditions optimisées de la partie II	93
3.2. Criblage de catalyseurs.....	95
3.3. Tentatives de substitution du LiI	96
4 Conclusions et perspectives.....	99
Chapitre 7 – Réactivité des formiates de benzyle sur le styrène.....	100
1 Les alcènes comme substrats d'hydroalkylation	100
2 Stratégie adoptée	103
3 Résultats et discussion	104
4 Conclusions et perspectives.....	107
Conclusions et perspectives.....	108
Références	110

Chapitre 6 – Réactivité des formiates de benzyle sur des dérivés carbonylés

1 Intérêt d'une étherification réductrice à partir de formiates

Parmi les différentes familles de molécules que l'on peut trouver directement (ou par des procédés simples de décomposition de la biomasse) dans la nature se trouvent les dérivés carbonylés : aldéhyde et cétones (Figure III-1).^[1,2] De nombreux composés aujourd'hui largement utilisés en chimie peuvent en être extraits comme le benzaldéhyde^[3,4] ou le cinnamaldéhyde.^[5,6] Ceux-ci peuvent être obtenus par traitement de la biomasse, comme par exemple par dépolymérisation de lignine ou par des procédés de fermentation. On peut prendre l'exemple du furfural. Il est aujourd'hui essentiellement produit à partir de déchets agricoles ou forestiers. En 2018, la production de furfural était de l'ordre de 370 000 tonnes/an.^[7] Le procédé repose sur une déshydratation de xylose par catalyse acide à haute température.^[8] D'autres molécules pourraient également être issues de la biomasse, comme la vaniline, le 2-butanone ou l'acétone, mais cela n'est encore pour l'instant qu'à l'état de recherche en laboratoire ou à échelle pilote, notamment du fait du bas coût des ressources fossiles qui a repoussé les investissements dans ces secteurs.

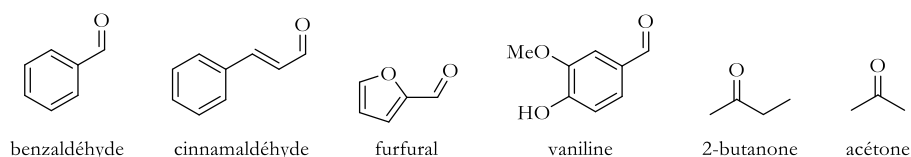


Figure III-1 : Quelques exemples d'aldéhydes et cétones bio-sourçables

Quant aux éthers, ils représentent une classe de composés organiques majeure en chimie organique,^[9,10] notamment en tant que solvants^[11-13] ou comme groupe protecteur d'alcools.^[14] Plusieurs méthodes ont été développées par le passé pour la synthèse d'éthers notamment via la synthèse de Williamson^[15] ou la déshydratation d'alcools.^[16] On peut également mentionner la condensation d'Ullmann^[17,18] principalement utilisée pour la synthèse d'éthers aryliques. Bien que très efficaces et largement utilisées, ces réactions nécessitent généralement l'utilisation d'acides ou bases forte produisant des quantités stœchiométriques de déchets à traiter. De plus ces réactions utilisent toujours des alcools comme substrats de départ. Comme décrit précédemment, de nombreuses cétones ou aldéhydes sont également disponibles facilement à partir de la biomasse, une alternative intéressante serait donc de réaliser l'étherification réductrice de dérivés carbonylés de manière analogue à l'amination réductrice. L'un des premiers à avoir développé une réaction simple et efficace de ce type est Yoon en 1999 qui a utilisé du décaborane ($B_{10}H_{14}$) pour réduire des aldéhydes dans le méthanol ou l'éthanol (Schéma III-1).^[19]

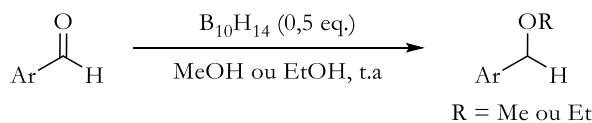


Schéma III-1 : Étherification réductrice d'aldéhydes par le décaborane

Au cours des années 2000, le groupe d'Oriyama a réalisé l'éthérisation réductrice d'aldéhyde puis de cétone en utilisant des silanes comme donneurs d'hydrures et des éthers silylés. La réaction est catalysée par un acide de Lewis, FeCl₃, et se déroule dans le nitrométhane à basse température (-20 °C) (Schéma III-2).^[20-22] Réducteurs doux et sélectifs, les silanes ont toutefois le défaut de produire des siloxanes en quantité stœchiométrique comme sous-produits de réaction qui nécessitent d'être recyclés, pour l'instant par des procédés énergivores pour être réemployés. Des avancées récentes ouvrent toutefois des perspectives de pouvoir recycler efficacement ces déchets.^[23-26]

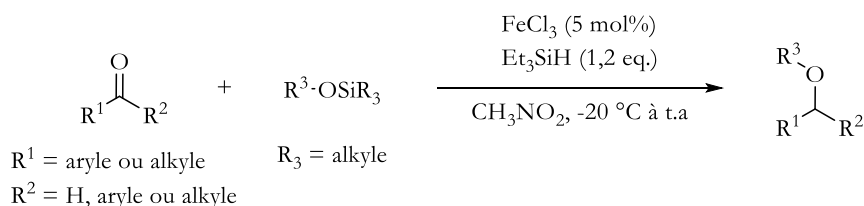


Schéma III-2 : Éthérisation réductrice par des silanes et éthers silylés catalysée par FeCl₃

En 2006, Goossen a utilisé quant à lui du dihydrogène comme source d'hydrure en utilisant du platine sur charbon comme catalyseur hétérogène. Cette réaction est réalisée dans l'acétonitrile en présence de tamis moléculaire 4 Å avec un chauffage léger (50 °C). Ces conditions ont permis de réaliser l'éthérisation réductrice entre des cétones aliphatiques, cycliques ou non, et des alcools aliphatiques avec des rendements compris entre 73 et 92 % (Schéma III-3). L'avantage de cette réaction est que le seul sous-produit de réaction ici est de l'eau directement captée par le tamis moléculaire ce qui par ailleurs permet de déplacer l'équilibre de la réaction.^[27]

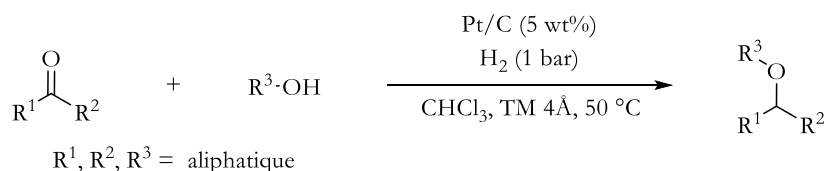


Schéma III-3 : Éthérisation réductrice de cétone par des alcools et du H₂ en catalyse hétérogène

En 2015, Yi a développé une réaction analogue capable d'être réalisée en milieu aqueux.^[28] Il a utilisé pour cela un complexe de ruthénium hydrure cationique capable de catalyser la réaction entre des aldéhydes ou cétones et des alcools en présence de dihydrogène (Schéma III-4). Il a par ailleurs pu appliquer cette méthode à des molécules bioactives complexes comme des dérivés stéroïdiens avec d'excellents rendements.

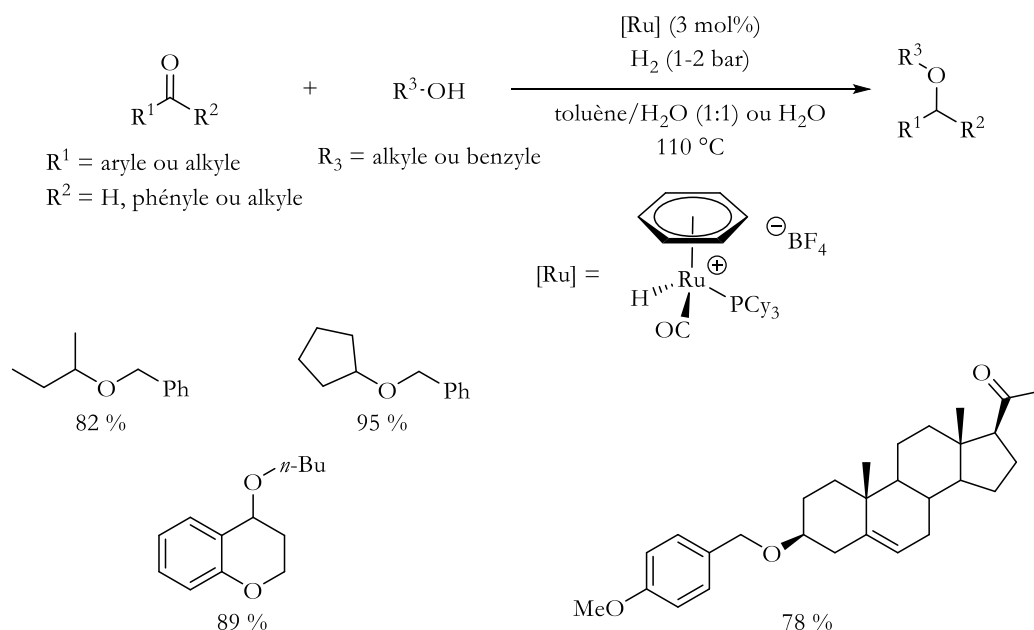


Schéma III-4 : Éthérisation réductrice par un catalyseur cationique de ruthénium – Exemples choisis

Enfin, en 2017, Seidel a décrit l'éthérisation réductrice de dérivés carbonyles par organocatalyse une thiourée, et HCl comme acide de Bronsted (Schéma III-5).^[29] La présence d'ions H⁺ permet dans un premier temps d'activer le carbonyle, augmentant son électrophilie, et permettre ainsi l'addition de l'alcool pour former le cation oxocarbénium. La formation de ce dernier est facilitée par la stabilisation de son contre-ion par la thiourée, ce qui accroît également l'électrophilie du cation oxocarbénium et favorise sa réduction par rapport à la réduction de l'aldéhyde (ou cétone) initiale. De plus, l'atome de soufre de la thiourée peut interagir en tant que base de Lewis avec le silane.^[30]

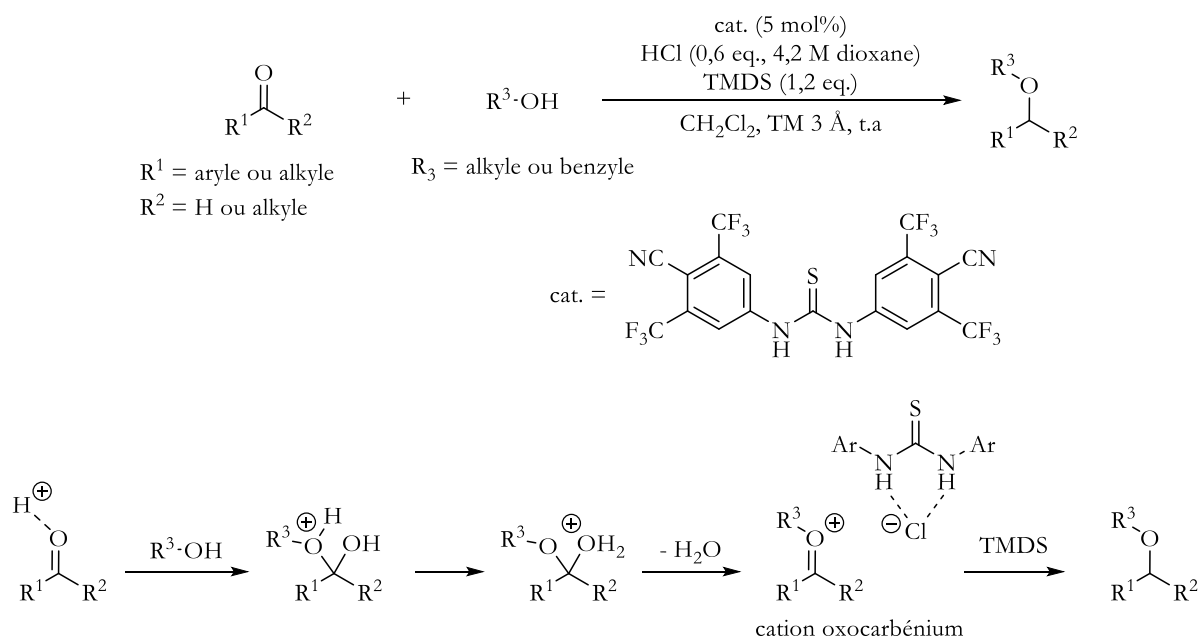


Schéma III-5 : Éthérisation réductrice par organocatalyse

2 Stratégie envisagée

Du fait de leur réactivité, le développement de méthodes sélectives et efficaces d'éthérisation réductrice sur les aldéhydes et cétones reste un enjeu majeur pour la chimie, d'autant plus que leur abondance naturelle rend ces composés particulièrement intéressants. Dans la continuité de nos résultats précédents sur les imines, nous avons ainsi envisagé d'utiliser des formiates d'alkyles comme agent de transfert pour réaliser l'éthérisation réductrice (ou hydroalkylation) d'aldéhydes ou de cétones. Cette réaction offrirait une alternative aux réactions d'éthérisation réductrice mentionnées ci-dessus dont le principal avantage serait que le seul sous-produit de réaction serait alors du CO₂ gazeux. Une telle réaction serait très utile, par exemple pour réaliser la réduction du carbonyle et la protection de l'alcool résultant en une seule étape.

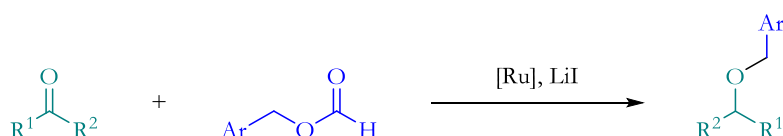


Schéma III-6 : Réaction envisagée d'éthérisation réductrice de substrats carbonyles

Cependant, si la réduction de la liaison C=O ne devrait poser aucun problème au vu de la polarisation de la liaison, la liaison O–Li, plus forte que la liaison N–Li,^[31] pourrait défavoriser l'alkylation de l'alcoolate formé *in situ*. Dans ce cas, il nous faudra chercher un autre système catalytique qui permettra de favoriser la formation de la liaison C–O.

3 Résultats et discussion

3.1. Utilisation des conditions optimisées de la partie II

Nous avons donc, dans un premier temps, mis en présence la 4-fluoroacétophénone **1** et le formiate d'anisyle **2** avec [(*p*-cymène)RuCl₂]₂ et LiI comme système catalytique (Schéma III-7). Après 15 h à 120 °C, on a pu observer une conversion presque quantitative du formiate **2** (91 %). En revanche, une faible conversion de la cétone a été observée (15 %). Nous avons pu voir par analyse RMN ainsi que GC-MS que le formiate a principalement été réduit en *p*-méthoxytoluène **3** (70 %). Nous avons aussi observé 10 % de l'aldéhyde **4** et 6 % du produit d'homocouplage **5** du formiate. De faibles proportions d'alcool **6** ont été observées (8 %) ainsi que du produit de transestérification **7** (7 %). Ce résultat peut s'expliquer par la meilleur électrophilie de l'iodure formé *in situ* comparé à la cétone, conduisant à une réduction plus lente de cette dernière. De plus, on peut voir qu'une fois réduit en alcoolate, ce dernier ne réagit pas avec l'iodure d'anisyle présent dans le milieu restant alors au stade de l'alcool ou pouvant réagir directement avec le formiate par transestérification.

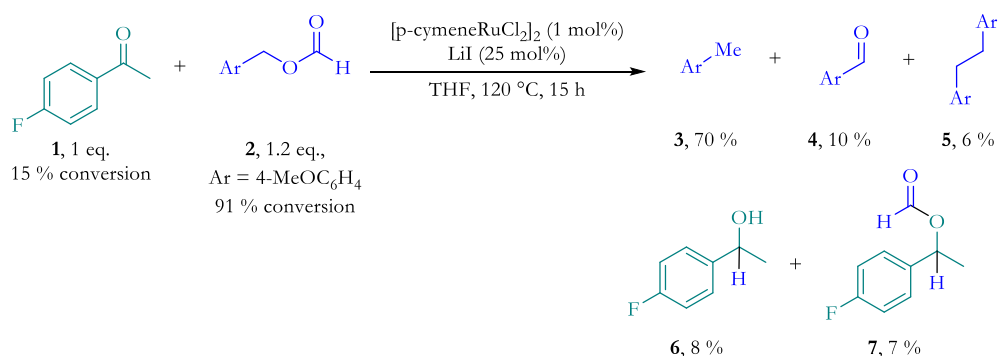


Schéma III-7 : Réaction entre le formiate d'anisyle et le 4-fluoroacétophénone (rendements déterminés par RMN ^1H avec le mésitylène comme étalon interne)

Nous avons donc changé de substrat pour utiliser cette fois le 4-fluorobenzaldéhyde **8**, plus réactif que la cétone correspondante (Schéma III-8). Nous avons ainsi pu observer une conversion bien plus importante avec près de 73 % de l'aldéhyde consommé. Quant au formiate **2**, celui-ci a été intégralement converti. Cependant on observe à nouveau une part importante de *p*-méthoxytoluène **3** (50 %) ainsi que de *p*-méthoxybenzaldéhyde **4** (46 %). Seul 2 % de produit d'homocouplage **5** a été observé cette fois-ci. Du côté de l'aldéhyde **8**, de manière inattendue, c'est principalement en *p*-fluorotoluène **9** qu'il a été transformé (44 %). Ceci peut s'expliquer par la transestérification observée aboutissant à la formation du formiate **11**. Ce dernier peut alors subir la même décarboxylation/protonation que notre formiate de départ **2**.

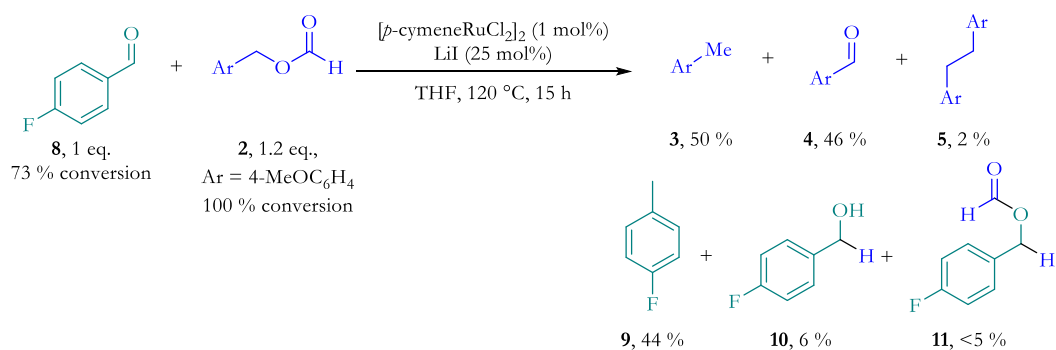
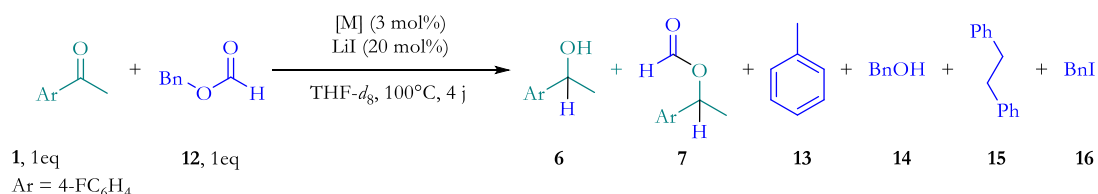


Schéma III-8 : Réaction entre le formiate d'anisyle et le 4-fluorobenzaldéhyde (rendements déterminés par RMN ^1H avec le mésitylène comme étalon interne)

Comme prévu, les alcoolates de lithium étant de moins bons nucléophiles que les amidures, ces conditions ne permettent pas l'alkylation de ce dernier, laissant le champ libre à une réduction directe en dérivé du toluène (que ce soit pour le formiate de départ ou celui pouvant se former par transestérification)

3.2. Criblage de catalyseurs

Nous avons donc cherché à utiliser d'autres catalyseurs déjà employés par le passé pour des réactions de transfert ou de décarboxylation (Schéma III-9). Les résultats de ce criblage sont donnés dans le Tableau III-1. Nous avons essayé le complexe **I**, catalyseur de type Noyori, qui a permis une réduction de la cétone (32 % de conversion) sans pour autant observer d'alkylation puisque respectivement 23 et 11 % d'alcool et de produit de transestérification ont été détectés. Le formiate a en majorité soit été réduit en toluène (26 %) soit subi un homocouplage (16 %). L'utilisation du complexe non tosylé **II** ou du complexe d'iridium **III** n'a pas montré de changement significatif de la réactivité et de la répartition des produits, à l'exception de la détection d'alcool benzylique (respectivement 14 et 19 %). Les complexes de fer **IV** et **V** n'ont montré aucune réactivité et ne semble donc pas adaptés à la décarboxylation du formiate puisque que seul de l'iodure de benzyle a été détecté, issu de l'activation du formiate par LiI. L'utilisation du complexe de cobalt **VI** semble, quant à lui, favoriser un mécanisme radicalaire puisque le produit d'homocouplage a principalement été observé (14 %). Nous avons également utilisé le complexe de cobalt **VII** développé au laboratoire pour la déshydrogénation de l'acide formique.^[32] Une conversion du formiate à hauteur de 60 % a été observé, essentiellement en toluène **13** (24 %) et en produit d'homocouplage **15** (10 %). Le complexe d'iridium (II) **VIII** semble quant à lui permettre la réduction du formiate en toluène et l'homocouplage avec respectivement 37 et 12 %. La cétone **1** a également été réduite en alcool **6** avec 17 % de rendement.



Entrée	Complexe	Conversion cétone (%)	Conversion formiate (%)	6 (%)	7 (%)	13 (%)	14 (%)	15 (%)	16 (%)
1	I	32	80	23	11	26	traces	16	11
2	II	32	80	16	18	22	14	13	8
3	III	0	20	0	0	0	0	0	20
4	IV	0	20	0	0	0	0	0	20
5	V	0	33	0	0	0	4	10	5
6	VI	2	65	traces	traces	traces	7	14	16
7	VII	5	60	traces	3	24	11	10	15
8	VIII	28	87	17	7	37	19	12	traces

Dans un tube *J. Young* : **1** (0,10 mmol), **12** (0,10 mmol), LiI (20 μmol), complexe (3,0 μmmol), THF-*d*₈ (0,50 mL).

Rendements déterminés par RMN ¹H (étalon interne : mésitylène)

Tableau III-1 : Criblage de complexe pour réaliser l'hydroalkylation par transfert de cétone.

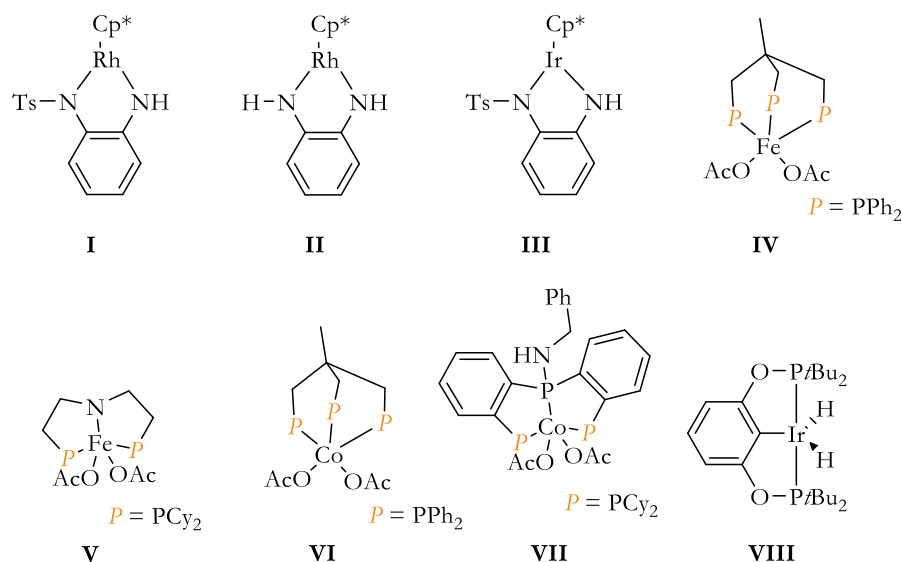
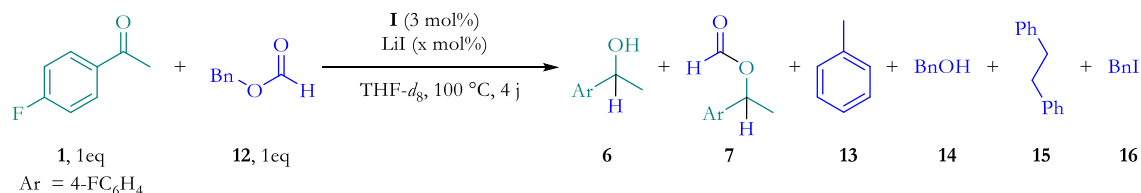


Schéma III-9 : Complexes utilisés pour le criblage

N'ayant pas trouvé de catalyseur adéquat pour notre réaction, nous avons voulu étudier l'influence de la quantité de LiI. Une quantité plus importante de LiI et donc de l'iodure d'anisyle pourrait en effet augmenter la réactivité entre celui-ci et l'alcoolate. Malheureusement, l'augmentation de la quantité de LiI semble principalement favoriser la réduction du formiate en toluène comme on peut le voir dans le Tableau III-2. On peut noter également que l'on observe ainsi moins de transestérification. Le formiate étant majoritairement converti en dérivé iodé, celui-ci ne peut plus réagir avec l'alcoolate par transestérification.



Entrée	LiI (mol%)	Conversion cétone (%)	Conversion formiate (%)	6	7	13	14	15	16
				(%)	(%)	(%)	(%)	(%)	(%)
1	5	34	85	19	13	19	16	28	traces
2	20	34	97	21	11	29	15	38	traces
3	100	29	100	25	3	50	traces	25	traces

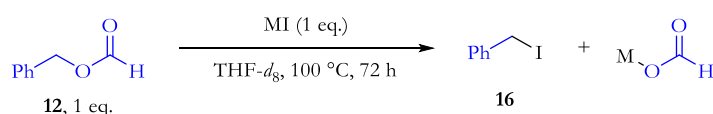
Dans un tube J. Young : **1** (0,10 mmol), **12** (0,1 mmol), LiI (x μmol), **I** (3,0 μmol), THF-*d*₈ (0,50 mL). Rendements déterminés par RMN ¹H (étalon interne : mésitylène)

Tableau III-2 : Influence de la quantité de LiI

3.3. Tentatives de substitution du LiI

Il nous a donc semblé que pour pouvoir réaliser l'alkylation de l'alcoolate formé après le transfert d'hydrure, il était nécessaire de trouver une alternative aux sels de lithium pour activer le formiate. En effet, l'alcoolate de lithium est un mauvais nucléophile, notamment du fait d'une liaison O-Li

plutôt forte, ce qui empêche toute alkylation. Nous avons donc cherché à substituer l'iodure de lithium par d'autres sels d'iodure. Pour ce faire nous avons mis en présence un équivalent de formiate de benzyle et de sels d'iodure dans le THF à 100 °C. Les résultats sont présentés dans le Tableau III-3. On peut voir que la capacité à activer le formiate chute drastiquement dès que l'on change de contre-ion. Seul 3 % d'iodure de benzyle correspondant a pu être observé avec de l'iodure de sodium (Entrée 2) tandis qu'aucune conversion n'a été observée avec de l'iodure de potassium (Entrée 3) ou de césium (Entrée 4). De la même manière, aucune réactivité n'a été observée avec de l'iodure de cuivre (Entrée 5). Connus pour leur affinité avec l'oxygène, nous avons utilisé un métal du bloc f de la famille des lanthanides, ici un triiodure de néodyme (Entrée 6). Nous avons pu cette fois-ci observer la coupure de la liaison C–O pour former l'iodure de benzyle et le formiate correspondant.



Entrée	Sels d'iodure	Conversion (%)	Benzyle iodure (%)
1	LiI	65	64
2	NaI	3	3
3	KI	0	0
4	CsI	0	0
5	CuI	0	0
6	NdI ₃ (20 mol%)	45	43

Dans un tube J. Young : **12** (0,1 mmol), LiI (0,1 mmol), THF-*d*₈ (0,50 mL). Rendements déterminés par RMN ¹H (étalon interne : mésitylène)

Tableau III-3 : Changement de sels d'iodure pour l'activation de formiate de benzyle

Fort de ce résultat prometteur, nous avons donc utilisé le triiodure de néodyme en conditions réelles (Schéma III-10). Malheureusement, si l'activation de liaison C–O a bien eu lieu (22 % d'iodure de benzyle détecté), aucune décarboxylation du formiate n'a été observée. L'explication la plus probable est qu'au vu de l'affinité entre le néodyme et l'oxygène, la transmétallation avec le complexe de Rh (I) ne peut alors plus avoir lieu, bloquant la suite de la réaction. Même en augmentant la température jusqu'à 160 °C, aucune décarboxylation n'a été observée.

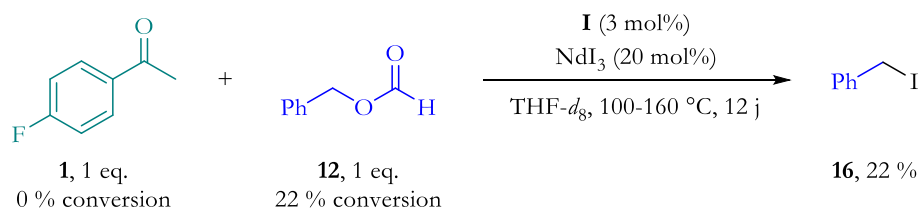


Schéma III-10 : Utilisation de NdI₃ comme additif pour l'hydroalkylation de cétone

Étant donné que l'iodure de potassium a pu activer le formiate, malgré une conversion très faible, nous avons voulu également l'utiliser en présence d'un aldéhyde. Nous avons repris les conditions de départ (120 °C et [(*p*-cymène)RuCl₂] comme catalyseur) étant données qu'elles ont permis la meilleure conversion des substrats des imines jusqu'à maintenant (Schéma III-11). À notre grande

surprise nous avons pu observer une conversion importante des substrats, 50 % pour l'aldéhyde et 85 % pour le formiate. Si le formiate a été essentiellement réduit en *p*-méthoxytoluène **3**, nous avons pu pour la première fois observer en GC-MS des traces de l'éther **17** désiré. Si ce résultat nous confirme la possibilité de réaliser l'hydroalkylation par transfert de carbonyles à partir de formiates, cela nous confirme également que le principal frein à son développement est le sel d'iodure utilisé. Il est nécessaire de trouver un acide de Lewis capable d'activer la liaison C–O sans pour autant bloquer l'alkylation par l'alcoolate. À noter que nous observons également une perte de masse concernant l'aldéhyde pour laquelle nous n'avons pas encore d'explications.

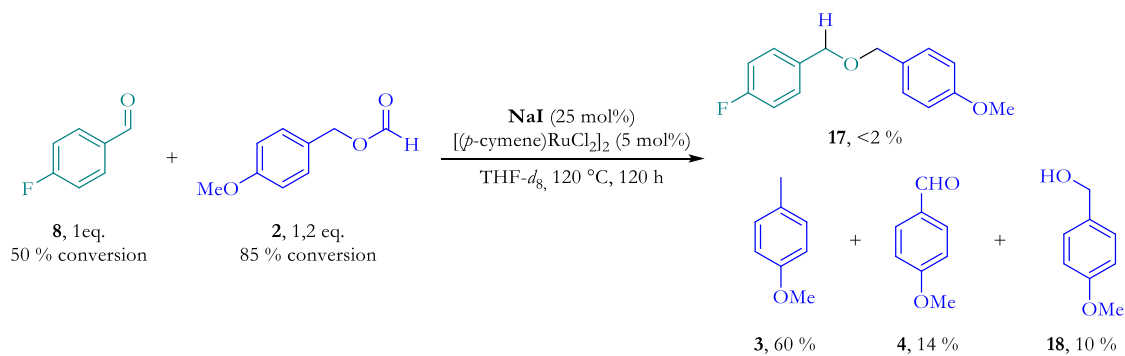


Schéma III-11 : Utilisation de NaI comme additif

4 Conclusions et perspectives

Nous avons donc, dans cette partie, cherché à développer une méthode de synthèse d'éthers par hydroalkylation de carbonyles en utilisant à nouveau les formiates comme agent de transfert. Nous avons réussi à observer des traces de l'éther désiré à une seule reprise en utilisant de l'iodure de sodium comme acide de Lewis pour permettre la coupure de liaison C–O du formiate (Schéma III-12). En utilisant d'autres conditions nous avons principalement observé la formation de l'alcoolate résultant de la réduction du carbonyle. La *O*-alkylation semble le principal obstacle pour cette réaction. En effet, les alcoolates de lithium sont particulièrement stables du fait d'une liaison O–Li relativement forte et donc peu adaptée à des *O*-alkylations. Malgré nos tentatives de trouver un substitut à l'iodure de lithium nous n'avons pas pour l'instant réussi à trouver une alternative capable de couper le formiate efficacement.

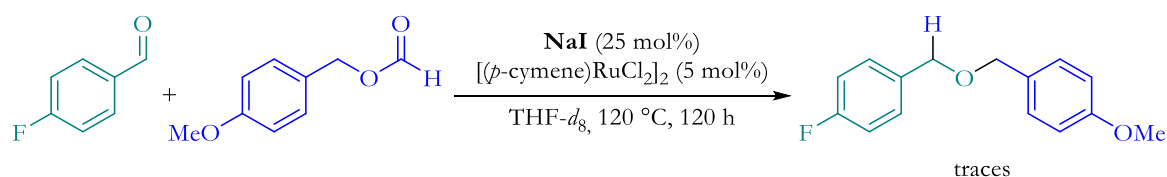


Schéma III-12 : Preuve de concept de l'hydroalkylation de carbonyle avec un formiate comme agent de transfert

Nous envisageons pour la suite d'utiliser des sels d'iodure d'alcalino-terreux comme le calcium (CaI_2) ou le magnésium (MgI_2). En effet, il a été démontré l'impact important du contre-ion pour ces réactions. On peut par exemple prendre l'étude sur la dé-alkylation d'esters phosphiniques réalisée en 2000.^[33] Celle-ci montre que la réaction est près de dix fois plus rapide avec du CaI_2 qu'avec du LiI . Pour notre cas, la formation d'un alcoolate de calcium dont la liaison O–Ca est bien plus longue qu'avec un lithium pourrait permettre une plus grande nucléophilie et donc l'alkylation désirée. Si cela n'est toujours pas le cas, nous pourrions envisager d'ajouter dans le milieu un éther couronne pour réduire encore la force de liaison O–M (M = alcalin, alcalino-terreux). En revanche, la stabilisation du cation pourrait empêcher l'activation du formiate.

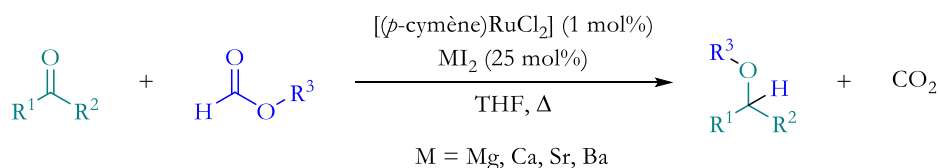


Schéma III-13 : Utilisation de sels d'alcalino-terreux envisagée

Chapitre 7 – Réactivité des formiates de benzyle sur le styrène

1 Les alcènes comme substrats d'hydroalkylation

Les alcènes sont naturellement peu abondants et sont donc généralement produits par craquage du pétrole. On peut toutefois noter leur présence dans certaines molécules naturelles^[2] notamment dans la famille des terpènes où on retrouve par exemple le limonène, le pinène ou encore le camphène (Figure III-2). Ce sont généralement des molécules que l'on retrouve dans les huiles essentielles. Autrement, ils peuvent être préparés simplement par déshydratation d'alcools, déshydrohalogénéation^[34] ou bien par des réactions d'oléfination comme la réaction de Wittig,^[35,36] d'Horner–Wadsworth–Emmons^[37] ou de Julia-Lythgoe.^[38]

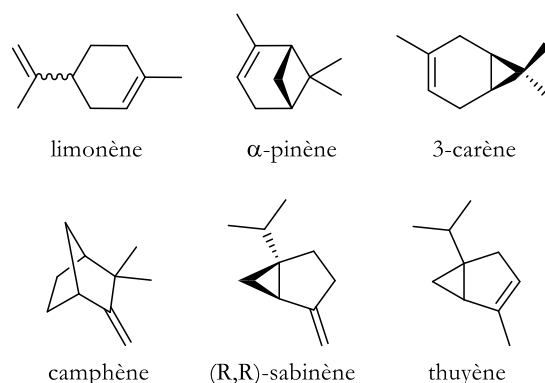


Figure III-2 : Exemples d'alcènes présents dans la nature

Dans la continuité de l'hydroalkylation par transfert des imines que nous avons développé et les essais sur les dérivés carbonylés, les alcènes constituent une autre famille de composés insaturés pertinente à étudier. Cette méthode nous a en particulier intéressé pour son excellente économie d'atome (Schéma III-14).

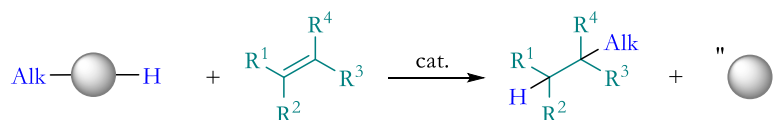
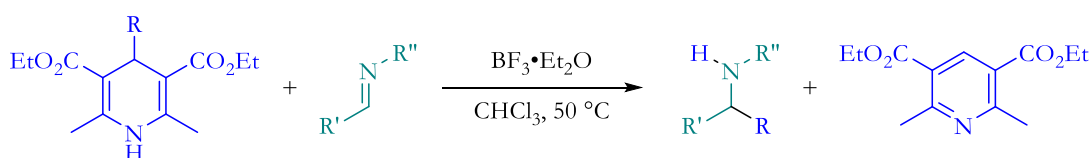


Schéma III-14 : Principe de l'hydroalkylation par transfert d'alcènes

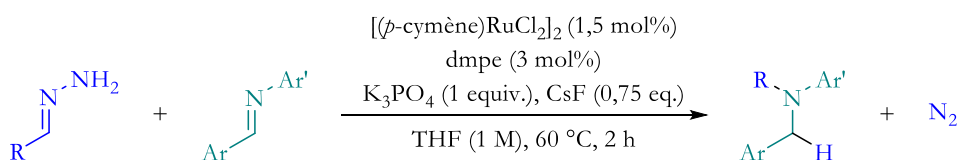
Les réactions d'hydroalkylation par transfert ont plutôt été utilisées sur des dérivés carbonylés ou des imines, comme par exemple les méthodes développées par Tang^[39] ou Li,^[40] bien que de telles réactions sur des alcènes activés ont également été décrites (Schéma III-15).^[41,42] Ces réactions souffrent toutefois soit d'une faible économie d'atome ou de la préparation des agents de transfert (hydrazone). Pour une étude plus détaillée de l'hydroalkylation par transfert, le lecteur pourra se référer au Chapitre 3 de la Partie II.

a) Tang, 2013



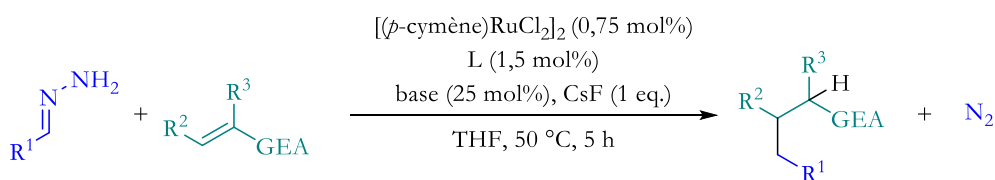
R = alkyle, benzyle, R', R'' = aryle 28 exemples, 70-90 %

b) Li, 2017



42 exemples, 10-90 %

c) Li, 2017



R¹ = aryle, alkyle

R², R³ = H, alkyle

GEA = ester, sulfone,
phosphine, cétone, amide

27 exemples, 23-98 %

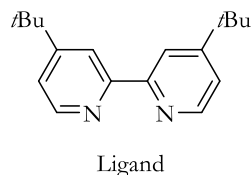
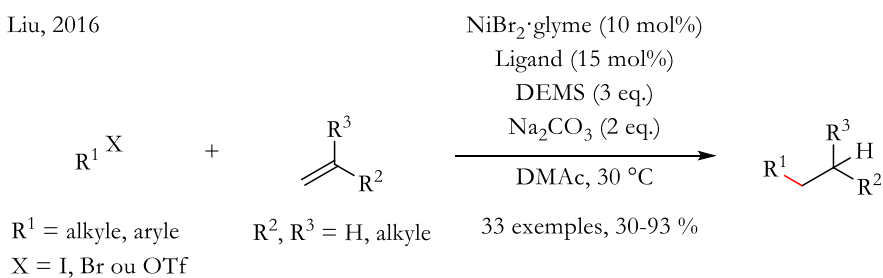
L = dmpe, depe ou dppp
base = K₃PO₄ ou KO_yBu

Schéma III-15 : Hydroalkylation par transfert développé par a) Tang sur des imines, b) Li sur des imines c) Li sur des alcènes activés

Plutôt que par transfert, l'hydroalkylation des alcènes a été étudiée en utilisant un donneur d'hydrure annexe, en général un hydrosilane.^[43] On peut prendre l'exemple décrit par Liu en 2016 où en utilisant un catalyseur de nickel (II) et du DEMS (diethoxyméthylsilane, HSiMe(OEt)₂) il a réalisé ainsi le couplage entre des dérivés halogénés et des alcènes avec de bons rendements compris entre 30 et 93 % (Schéma III-16).^[44] Le groupe de Fu a développé quant à lui une réaction d'hydroalkylation stéréosélective en 2018 à partir de bromures d'alkyle et d'alcènes non activés. L'utilisation d'un complexe de nickel avec un ligand chiral très encombré a permis d'atteindre une énantiosélectivité supérieure à 90 % sur une large gamme de substrat (Schéma III-16).^[45]

Partie III – Vers de nouvelles réactions de transfert

Liu, 2016



Fu, 2018

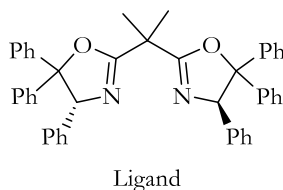
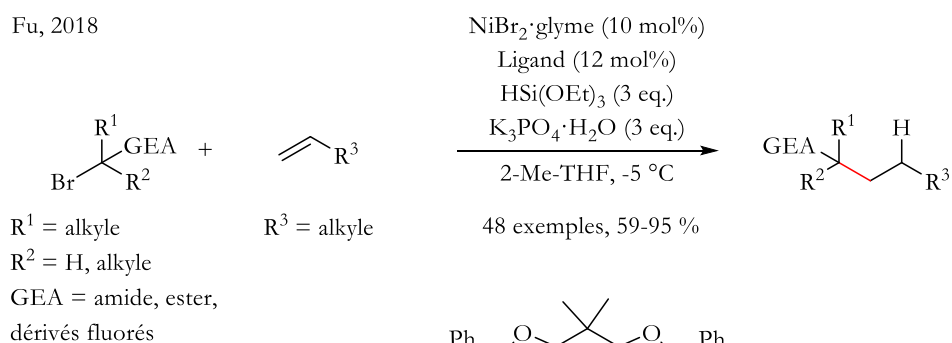


Schéma III-16 : Hydroalkylation d'alcènes par catalyse au nickel (I) avec des hydrosilanes comme donneurs d'hydrure

Nous avons déjà mentionné au cours de cette thèse les problèmes que posent l'utilisation d'hydrosilanes en terme de recyclabilité. Le développement de nouvelles réactions de transfert sur des alcènes permettrait de dépasser ces blocages.

2 Stratégie adoptée

Lors de son étude de la protodécarboxylation de formiates d'alkyle (en particulier le formiate de méthyle), au sein du laboratoire, Arnaud Imberdis a remarqué qu'en utilisant le catalyseur au cobalt **VII**, le formiate de benzyle était sujet à réaction d'homocouplage (Schéma III-17). Il a montré ainsi sur quelques substrats que des diphenyléthanes pouvaient ainsi être obtenus en plus du dérivé du toluène (obtenu par réduction du formiate) et ce de manière parfois majoritaire.^[46]

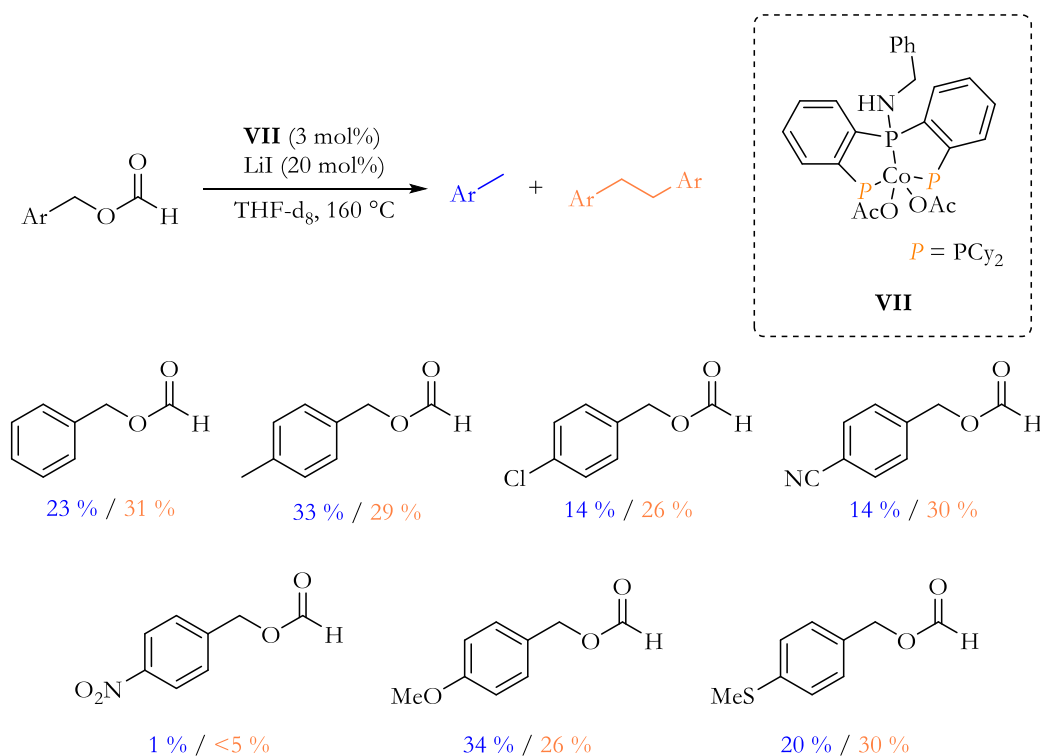


Schéma III-17 : Réaction d'homocouplage étudiée précédemment par Arnaud Imberdis

Il a été supposé que la formation de ces produits survenait via un mécanisme radicalaire. En effet, Hall avait déjà mentionné la formation de radicaux libres lors de la thermolyse du formiate de benzyle à (200 °C) .^[47] La présence d'un complexe de cobalt peut par ailleurs faciliter la formation de radicaux benzyles par transfert monoélectronique. Une fois ceux-ci formés, une recombinaison radicalaire peut donner le diphenyléthane observé (Schéma III-18).

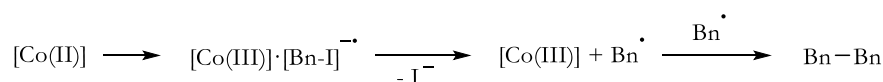


Schéma III-18 : Mécanisme radicalaire envisagé pour l'homocouplage de formiate de benzyle par catalyse au cobalt

Partant de cette hypothèse de mécanisme radicalaire, nous avons alors envisagé la possibilité de capturer le radical par du styrène (ou dérivé), les alcènes étant particulièrement sensibles aux additions radicalaires. Par abstraction d'hydrogène, le produit d'hydroalkylation pourrait alors être obtenu. Nous pouvons également envisager une recombinaison avec le complexe de cobalt suivi d'une $\beta\text{-H}$ élimination aboutissant alors à un produit de type couplage de Heck (Schéma III-19).

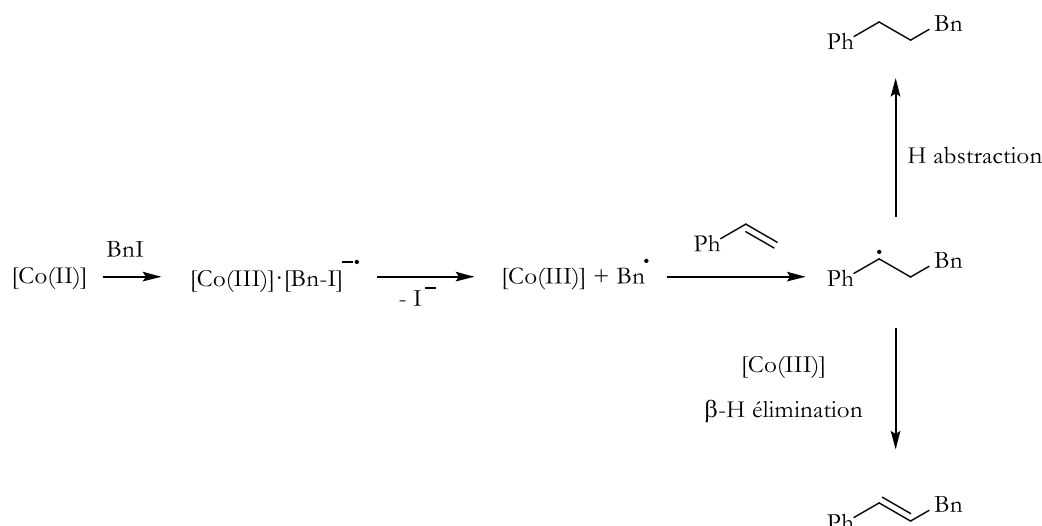
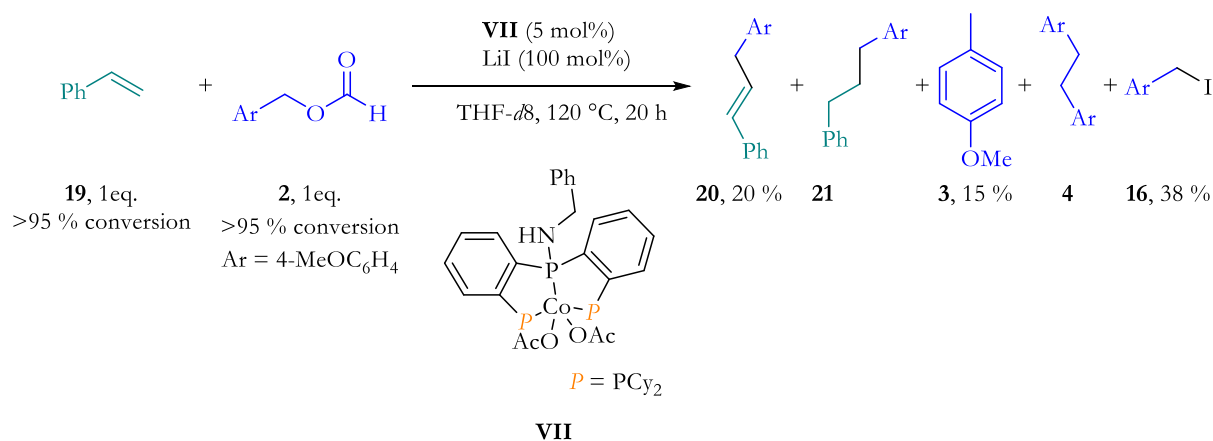


Schéma III-19 : Hydroalkylation radicalaire ou couplage de type Heck envisagée à partir de formiate de benzyle

3 Résultats et discussion

Nous avons donc dans un premier temps fait réagir du formiate d'anisyle en présence de styrène avec 5 mol% du catalyseur de cobalt **VII** et 100 mol% de LiI dans le THF-*d*₈ (Schéma III-20). Après 20 h à 120 °C, nous avons pu observer une conversion presque quantitative du formiate comme du styrène. Nous avons ainsi pu obtenir 20 % de l'alcène **20**. Par GC-MS nous avons également pu détecter l'alcane **21** mais sans pouvoir le quantifier par RMN. Cependant, le styrène semble avoir été sujet à de la polymérisation tandis que le formiate a été en parti (15 %) réduit en *p*-méthoxytoluène **3**. À noter que 38 % d'iodure d'anisyle **16** n'avait visiblement pas encore réagi.

Schéma III-20 : Réaction du styrène et du formiate d'anisyle en présence du cobalt **VII**

Inspiré par le couplage de Heck réalisé par Oshima en 2002^[48] nous avons changé de ligand et utilisé cette fois de la 1,6-Bis(diphénylphosphino)hexane (dpph). Avec 5 et 25 mol% de LiI, aucune réactivité n'a été observé. En revanche, avec 100 mol% de LiI nous avons obtenu 28 % de l'alcène **20** désiré. Cette fois-ci nous n'avons pas détecté d'alcane correspondant cependant le produit d'oligomérisation **22** a pu être détecté par GC-MS. Ceci est prévisible du fait de la sensibilité du styrène à la présence de radicaux et à la polymérisation. Cela a été confirmé visuellement par la présence d'un dépôt dans le tube RMN.

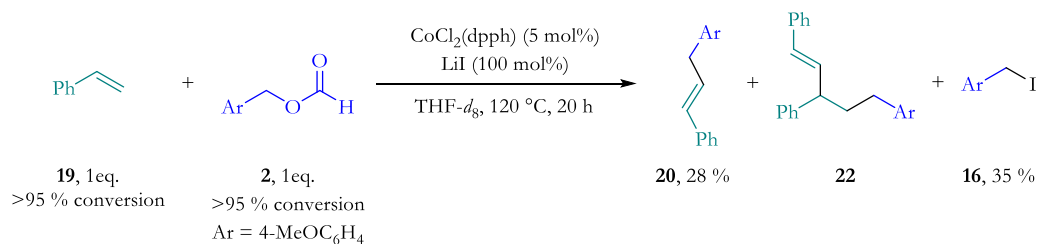


Schéma III-21 : Réaction du styrène et du formiate d'anisyle en présence de CoCl₂(dpph)

Utilisé comme réducteur dans certaines réactions de couplage de Heck, ^[49,50] nous avons ajouté 2 équivalents de zinc (0) métallique dans la réaction. Dans ce cas, aucun produit d'hydroalkylation n'a été observé, seuls le *p*-méthoxytoluène **3** et le diphényléthane **5** ont été obtenus respectivement avec 54 et 23 % de rendement.

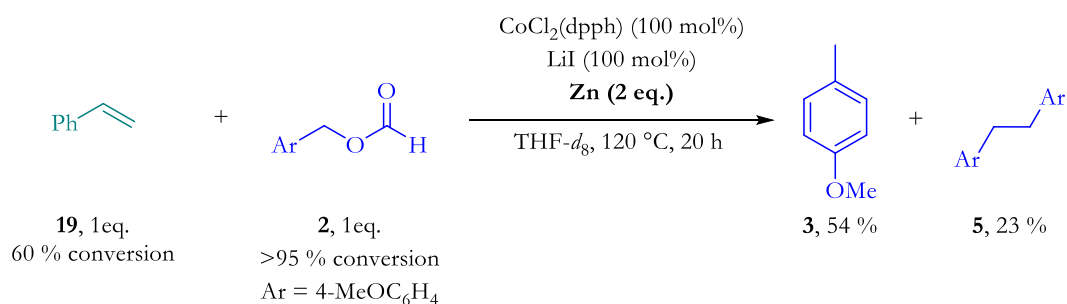


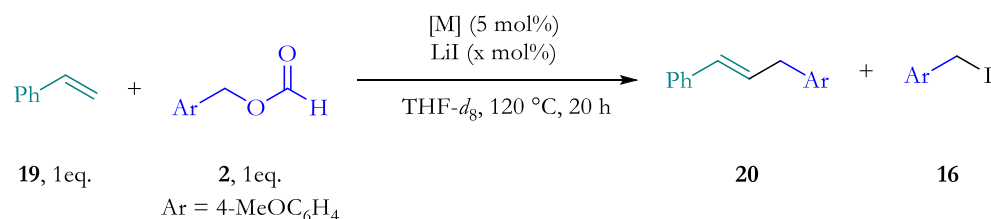
Schéma III-22 : Ajout de zinc métallique comme réducteur

Au vu de ces résultats prometteurs, nous avons alors réalisé un criblage de ligands de différentes familles. Nous avons également changé de source de cobalt et avons utilisé du Co(OAc)₂. Avec ce dernier, les échanges acétate/formiate peuvent en effet être facilités ce qui pourraient permettre une meilleure décarboxylation. Les résultats de ce criblage sont présentés dans le Tableau III-4.

Nous avons dans un premier temps utilisé le 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane (dppe) à la chaîne bien plus courte que le dpph précédemment utilisé. Cela a toutefois complètement bloqué la réaction puisqu'aucune conversion du styrène n'a été observée, seul le formiate ayant été partiellement converti en l'iodure correspondant (10 %, entrée 1). Nous avons également essayé les ligands monophosphines comme triphénylphosphine (PPh₃) et tricyclohexylphosphine (PCy₃). Dans le premier cas (entrée 2), le styrène a seulement subi une polymérisation visible par un dépôt important en fin de réaction tandis qu'aucune conversion n'a été observée dans le deuxième cas (entrée 3). À nouveau le formiate a simplement été converti partiellement en l'iodure d'anisyle. Un résultat similaire a été observé avec le ligand 1,1,1-Tris(diphénylphosphinométhyl)éthane (Triphos) (entrée 4). Nous avons ensuite changé de famille de ligand et utilisé de la 2,2'-Bipyridyl (bpy). Malheureusement seules des traces de produits ont pu être observées, la conversion du styrène étant négligeable (entrée 5).

Nous avons alors choisi d'utiliser des complexes de cobalt connus pour leur mécanisme radicalaire.^[51-53] Nous avons utilisé le Co(salen) avec 25 mol% de LiI (entrée 6). Le styrène a été intégralement converti tandis que 82 % du formiate a été consommé. Cette fois-ci 10 % du produit

désiré **20** a été formé, le reste du styrène ayant été vraisemblablement polymérisé. En revanche, les produits de réduction **3** et d'homocouplage **5** du formiate ont également été détectés. Au vu de l'influence de la quantité de LiI sur la réaction, nous avons réitéré l'expérience avec un équivalent de ce dernier (entrée 7). Dans ce cas-là, jusqu'à 30 % de produit a été détecté. Nous avons ensuite utilisé un complexe de cobalt-porphyrine, ce qui a permis de former 14 % de produit **20** (entrée 8). Il est particulièrement intéressant de noter que contrairement au Co(salen), le CoTPP semble présenter une meilleure sélectivité puisque ni le p-méthoxytoluène **3** ni le diphényléthane **5** n'ont été formés.



Entrée	Catalyseur	LiI (mol%)	Conv. styrène (%)	Conv. formiate (%)	20 (%)	16 (%)
1	Co(OAc) ₂ (dppe)	25	0	10	0	10
2	Co(OAc) ₂ (PPh ₃) ₂	25	80	12	0	12
3	Co(OAc) ₂ (PCy ₃) ₂	25	0	15	0	15
4	Co(OAc) ₂ (Triphos)	25	80	10	0	10
5	Co(OAc) ₂ (bpy)	25	<5 %	15	0	15
6	Co(salen)·H ₂ O	25	100	82	10	9
7	Co(salen)·H ₂ O	100	62	100	30	18
8	Co(TPP)	25	45	30	14	17

Tableau III-4 : Criblage de différents ligands

Ce rapide criblage de ligand a permis tout d'abord de souligner un problème récurrent de polymérisation, ou tout du moins d'oligomérisation, du styrène dégradant la qualité des analyses et la quantification des produits. Nous avons également pu voir que seul le complexe CoTPP présente une bonne sélectivité qui permet d'envisager de futures optimisations avec ce dernier. Les autres complexes se sont montrés moins sélectifs ou non réactifs.

4 Conclusions et perspectives

Nous avons donc dans ce chapitre montré la possibilité de développer une réaction qui aboutit à un produit de type Heck à partir de formiate de benzyle (Schéma III-23). Plusieurs complexes de cobalt ont pu être utilisés toutefois aucun n'a montré une sélectivité ou une efficacité satisfaisante. Le meilleur catalyseur est pour l'instant le CoTPP qui a montré la meilleure sélectivité mais une faible réactivité. Une optimisation à partir de ce complexe sera pertinente.

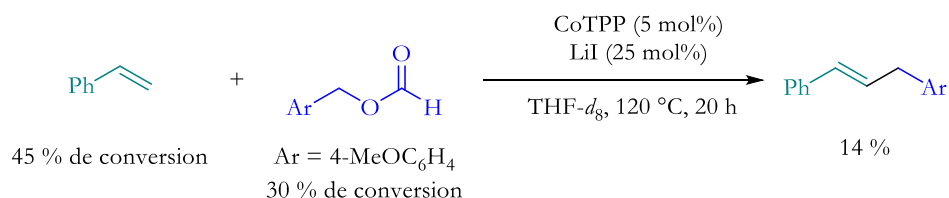


Schéma III-23 : Preuve de concept d'un couplage de Heck à partir de formiate de benzyle

Il serait évidemment pertinent d'utiliser un autre substrat que le styrène et de le remplacer par de l' α -méthylstyrène. En effet, le styrène est très sensible à la présence de radicaux et polymérise aisément comme le confirme la détection d'oligomères en GC-MS tout comme le dépôt, parfois très important, visible en fin de réaction. Cela pose d'ailleurs problème pour réaliser un suivi RMN de la réaction, les spectres étant alors rendus peu lisibles par les oligomères. Dans certains cas, l'acquisition d'un spectre a parfois même été rendue impossible par la présence trop importante de solide dans la solution. L'utilisation d'un autre substrat pourrait permettre des analyses de meilleure qualité tout comme une meilleure sélectivité. Toutefois, l'utilisation d'un substrat plus encombré le rend moins réactif ce qui pourrait entraîner une chute importante de la réactivité.

Nous envisageons également de réaliser une ou plusieurs expérimentations à haut débit en collaboration avec la Dr. Eugénie Romero-Laboureur du Laboratoire de Chimie Bioorganique (Service de Chimie Bioorganique et de Marquage, SCBM, CEA Saclay). Cette technique consiste en la réalisation d'expériences en parallèle (plaque de 96 puits) à une échelle de 10 μ mol. Cela nous permettrait d'explorer une large gamme de conditions (métal, ligand, solvant, additif, etc.) ainsi que de réaliser l'optimisation de la réaction très rapidement. Le suivi de la réaction peut être réalisé par UPLC UV-MS dans le cas où les molécules absorbent dans l'UV (ce qui devrait être le cas ici étant donné la présence de noyau aromatique). Dans le cas contraire, nous pourrions réaliser les habituelles analyses RMN et GC-MS.

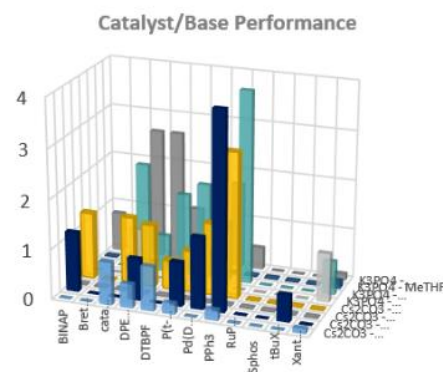


Figure III-3 : À gauche, une plaque standard de 96 puits utilisée pour de l'expérience à haut débit, à droite un exemple de résultat d'optimisation pouvant être obtenu

Conclusions et perspectives

Nous avons donc vu dans cette partie que le potentiel des formiates comme agent de transfert reste encore à explorer. Pour ce qui est de l'hydroalkylation de composés carbonylés (cétones et aldéhydes), nous avons pu voir la relative difficulté à alkyler l'alcoolate formé. En changeant de sels d'iodure, et donc de contre-ion, nous avons pu observer des traces d'éther désiré. Le changement de sel d'iodure et l'ajout éventuel d'éther couronne pourra accroître la réactivité de l'alcoolate.

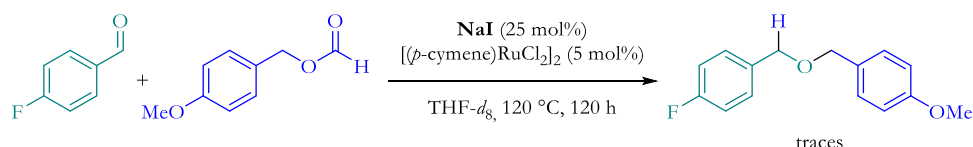


Schéma III-24 : Preuve de concept de l'hydroalkylation de carbonylé avec un formiate comme agent de transfert

Concernant l'hydroalkylation d'alcène nous avons pu observer qu'elle n'était pas réalisable avec les catalyseurs au cobalt pour l'instant utilisés. En revanche, nous avons pu voir qu'il était possible de réaliser un couplage de type Heck à partir de ces formiates d'alkyles. Prometteuse, cette réaction nécessite cependant une optimisation intensive pour notamment accroître une sélectivité qui fait pour l'instant défaut à cette réaction (polymérisation, réduction du formiate, homocouplage).

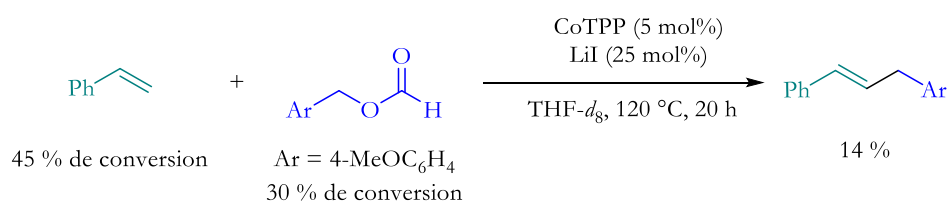


Schéma III-25 : Preuve de concept d'un couplage de Heck à partir de formiate de benzyle

Si au vu des premiers résultats, nous nous sommes orientés vers une réaction de type Heck, le développement d'une réaction d'hydroalkylation par transfert d'alcène n'a pas été approfondi. Or cela reste notre objectif premier, dont nous avons la preuve de sa faisabilité étant donné l'observation de l'alcane voulu lorsque nous avons utilisé le complexe de cobalt **VII** (Schéma III-20). Cependant, les autres complexes employés ont systématiquement favorisé le produit de type Heck. Une meilleure compréhension du mécanisme pourrait par ailleurs nous permettre d'orienter la réaction dans un sens ou dans l'autre. À défaut, il nous faudra envisager un système catalytique différent.

Une autre perspective intéressante serait d'utiliser des formiates de bore. En effet, ces derniers peuvent être directement synthétisés à partir de dioxyde de carbone en présence d'un catalyseur. Cela permettrait donc de valoriser le CO₂. Nous avons déjà commencé au sein du laboratoire à étudier la réactivité des formiates de bore. Celui-ci a été essentiellement étudié pour sa réactivité avec l'acide formique (déshydrogénation ou dismutation).^[54-56] Toutefois, une réaction d'hydroboration par transfert sur des dérivés carbonylés avec un catalyseur de ruthénium a pu être développée par Timothé Godou au sein du laboratoire.^[57] Une autre application intéressante des formiates de bore pourrait être l'hydroboration d'alcyne (Schéma III-26). Dans le cas où nous

arriverions à correctement contrôler la réaction, nous pourrions ainsi former des alcènes borylés qui pourraient être par la suite engagés pour des couplages de Suzuki, ou tout simplement hydrolysé pour former le carbonyle correspondant.

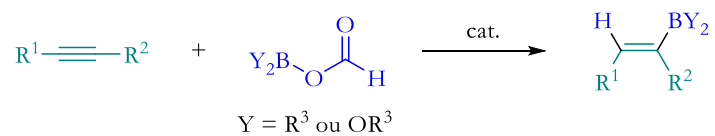


Schéma III-26 : Hydroborylation par transfert d'alcyne par des formiates de bore

Références

- [1] F. H. Isikgor, C. R. Becer, *Polym. Chem.* **2015**, *6*, 4497–4559.
- [2] J. Groß, C. Grundke, J. Rucker, A. J. Arduengo, T. Opatz, *Chem. Commun.* **2021**, *57*, 9979–9994.
- [3] G. Feron, P. Bonnarne, A. Durand, *Trends Food Sci. Technol.* **1996**, *7*, 285–293.
- [4] R. S. Verma, R. C. Padalia, V. R. Singh, P. Goswami, A. Chauhan, B. Bhukya, *Int. J. Food Prop.* **2017**, *20*, 1259–1263.
- [5] Y.C.Wong, M. Y. Ahmad-Mudzaqqir, W. A. Wan-Nurdiyana, *Orient. J. Chem.* **2014**, *30*, 37–47.
- [6] M. T. Tunç, İ. Koca, *J. Food Process Eng.* **2021**, *44*, e13635.
- [7] K. Dalvand, J. Rubin, S. Gunukula, M. Clayton Wheeler, G. Hunt, *Biomass Bioenergy* **2018**, *115*, 56–63.
- [8] M. Dashtban, *J.-J. Sci. Technol. For. Prod. Process.* **2012**, *2*, 44–53.
- [9] M. Sakuth, T. Mensing, J. Schuler, W. Heitmann, G. Strehlke, D. Mayer, in *Ullmanns Encycl. Ind. Chem.*, John Wiley & Sons, Ltd, **2010**.
- [10] S. Patai, Ed. , *The Ether Linkage (1967)*, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, UK, **1967**.
- [11] K. S. Surprenant, in *Ullmanns Encycl. Ind. Chem.*, John Wiley & Sons, Ltd, **2000**.
- [12] H. Müller, in *Ullmanns Encycl. Ind. Chem.*, John Wiley & Sons, Ltd, **2011**.
- [13] M. Müller, U. Hübsch, in *Ullmanns Encycl. Ind. Chem.*, John Wiley & Sons, Ltd, **2000**.
- [14] P. G. M. Wuts, T. W. Greene, T. W. Greene, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, Wiley, Hoboken, New Jersey, **2014**.
- [15] A. Williamson, *Lond. Edinb. Dublin Philos. Mag. J. Sci.* **1850**, *37*, 350–356.
- [16] J. Clayden, Ed. , *Organic Chemistry*, Oxford University Press, Oxford ; New York, **2001**.
- [17] F. Ullmann, P. Sponagel, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1905**, *38*, 2211–2212.
- [18] F. Monnier, M. Taillefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954–6971.
- [19] S. H. Lee, Y. J. Park, C. M. Yoon, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6049–6050.
- [20] T. Watahiki, Y. Akabane, S. Mori, T. Oriyama, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3045–3048.
- [21] K. Iwanami, H. Seo, Y. Tobita, T. Oriyama, *Synthesis* **2005**, *2005*, 183–186.
- [22] K. Iwanami, K. Yano, T. Oriyama, *Synthesis* **2005**, *2005*, 2669–2672.
- [23] G. Durin, Nouvelles Voies de Synthèse Catalytique d'hydrosilanes à Partir de Réducteurs Renouvelables, These de doctorat, université Paris-Saclay, **2021**.
- [24] G. Durin, J.-C. Berthet, E. Nicolas, P. Thuéry, T. Cantat, *Organometallics* **2022**, *41*, 1786–1796.
- [25] G. Durin, A. Fontaine, J.-C. Berthet, E. Nicolas, P. Thuéry, T. Cantat, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202200911.
- [26] G. Durin, J.-C. Berthet, E. Nicolas, T. Cantat, *ACS Catal.* **2021**, *11*, 10855–10861.
- [27] L. J. Gooßen, C. Linder, *Synlett* **2006**, *2006*, 3489–3491.
- [28] N. Kalutharage, C. S. Yi, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1778–1781.
- [29] C. Zhao, C. A. Sojda, W. Myint, D. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 10224–10227.
- [30] Y. Park, C. S. Schindler, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14848–14851.
- [31] A. B. Sannigrahi, T. Kar, B. G. Niyogi, P. Hobza, P. v. R. Schleyer, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 1061–1076.
- [32] N. Lentz, A. Aloisi, P. Thuéry, E. Nicolas, T. Cantat, *Organometallics* **2021**, *40*, 565–569.
- [33] D. Albanese, D. Landini, A. Maia, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3249–3252.
- [34] S. Patai, Ed. , *The Alkenes: Vol. 1 (1964)*, John Wiley & Sons, Ltd., Chichester, UK, **1964**.
- [35] G. Wittig, U. Schöllkopf, *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1318–1330.
- [36] G. Wittig, W. Haag, *Chem. Ber.* **1955**, *88*, 1654–1666.
- [37] W. S. Wadsworth Jr., in *Org. React.*, John Wiley & Sons, Ltd, **2005**, pp. 73–253.
- [38] M. Julia, J.-M. Paris, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 4833–4836.

- [39] G. Li, R. Chen, L. Wu, Q. Fu, X. Zhang, Z. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8432–8436.
- [40] N. Chen, X.-J. Dai, H. Wang, C.-J. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 6260–6263.
- [41] X.-J. Dai, H. Wang, C.-J. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 6302–6306.
- [42] P. van Leeuwen, L. Buzzetti, L. A. Perego, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 4953–4957.
- [43] X.-X. Wang, X. Lu, Y. Li, J.-W. Wang, Y. Fu, *Sci. China Chem.* **2020**, *63*, 1586–1600.
- [44] X. Lu, B. Xiao, Z. Zhang, T. Gong, W. Su, J. Yi, Y. Fu, L. Liu, *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 11129.
- [45] Z. Wang, H. Yin, G. C. Fu, *Nature* **2018**, *563*, 379–383.
- [46] A. Imberdis, Réactions d’interconversion catalytiques entre composés C1 : CO₂, CO, acide formique, méthanol, méthane et dérivés, phdthesis, Université Paris Saclay (COMUE), **2019**.
- [47] J. S. Matthews, D. C. Ketter, R. F. Hall, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1694–1695.
- [48] Y. Ikeda, T. Nakamura, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6514–6515.
- [49] M. Jeganmohan, C.-H. Cheng, *Chem. – Eur. J.* **2008**, *14*, 10876–10886.
- [50] Q. Qian, Z. Zang, Y. Chen, W. Tong, H. Gong, *Mini-Rev. Med. Chem.* **n.d.**, *13*, 802–813.
- [51] M. P. Doyle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 850–852.
- [52] G. F. Manbeck, E. Fujita, *J. Porphyr. Phthalocyanines* **2015**, *19*, 45–64.
- [53] S. H. Kyne, G. Lefèvre, C. Ollivier, M. Petit, V.-A. R. Cladera, L. Fensterbank, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 8501–8542.
- [54] C. Chauvier, A. Tlili, C. D. N. Gomes, P. Thuéry, T. Cantat, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2938–2942.
- [55] C. Chauvier, P. Thuéry, T. Cantat, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 5680–5685.
- [56] C. Chauvier, Nouvelles Réactions d’hydroboration et d’hydrosilylation Par Transfert Avec Des Réducteurs Renouvelables à Base d’acide Formique, These de doctorat, Université Paris-Saclay (ComUE), **2017**.
- [57] T. Godou, Mimer La Chimie Des Hydrosilanes et Hydroboranes Par l’activation Catalytique de Dérivés Silylés et Borés de l’acide Formique, These de doctorat, Université Paris-Saclay (ComUE), **2019**.

Partie IV – Développement de réactions de décarboxylation sulfonylante

Table des matières

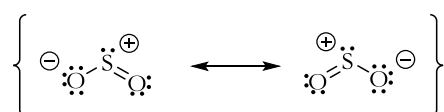
Table des matières.....	113
Chapitre 8 – Contexte de l'étude	114
1 Propriétés électroniques du SO ₂	114
2 Sources et impacts du dioxyde de soufre.....	116
3 Rôle dans la chimie fine	118
4 Marquage isotopique de carbone par échange dynamique.....	123
5 Objectif de l'étude.....	127
Chapitre 9 – Réaction de décarboxylation sulfonylante cupro-catalysée	128
1 Présentation de la stratégie envisagée.....	128
2 Sources de SO ₂ utilisées	130
3 Résultats et discussion	133
4 Conclusions et perspectives.....	135
Chapitre 10 – Réaction de décarboxylation sulfonylante sans catalyseur	136
1 Présentation de la stratégie envisagée.....	136
2 Résultats et discussion	137
3 Conclusions et perspectives.....	140
Conclusions et perspectives.....	141
Références	143

Chapitre 8 – Contexte de l'étude

1 Propriétés électroniques du SO₂

1.1. Structure électronique

Si par convention on représente généralement le dioxyde de soufre (SO₂) avec deux liaisons doubles S=O, cette formule de Lewis ne respecte pas la règle de l'octet (10 électrons sur l'atome de soufre). Cette représentation suppose une valence étendue incluant les orbitales 3d de l'atome, or aucun calcul théorique n'a pu montrer la participation des orbitales 3d dans les liaisons σ ni de rétro-donation $p_{\pi}-d_{\pi}$ de l'oxygène au soufre. Peut-être le niveau de modélisation choisi pour les orbitales s, p et d, le résultat s'est révélé le même.^[1] La représentation la plus fidèle du dioxyde de soufre est donc celle faisant apparaître des charges formelles sur l'atome de soufre et sur un des oxygènes (avec la forme mésomère symétrique) (Schéma IV-1).

Schéma IV-1 : Représentation de Lewis de la molécule de SO₂

Concernant ses orbitales moléculaires, on peut noter que ses orbitales frontières sont principalement constituées des orbitales p des atomes de soufre et d'oxygène. L'orbitale moléculaire la plus basse vacante (BV) est formée par l'orbitale atomique p_z de l'atome de soufre avec la participation anti-liante des orbitales p_z des atomes d'oxygène. Cette orbitale se retrouve donc orthogonale au plan défini par la molécule de SO₂. L'orbitale la plus haute occupée (HO) est également centrée sur l'atome de soufre. Du fait de la symétrie de la molécule, l'atome de soufre présente une contribution notable de son orbitale s. Les orbitales de type sp^x du soufre et les orbitales p des oxygènes forment ainsi la HO (Figure IV-1).^[2-4]

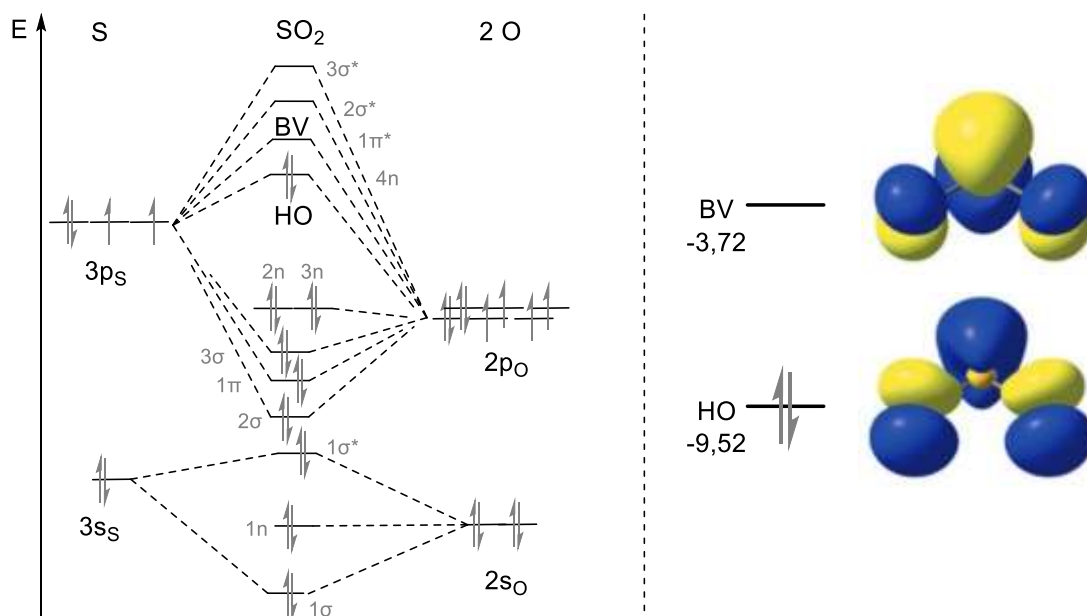


Figure IV-1 : Diagramme orbitalaire et orbitales frontières de SO₂. Énergies en eV (PBE0/TZVP/ZORA) (adapté de *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2015**, 17,198)^[2]

1.2. Comparaisons SO_2/CO_2 et SO_2/CO 1.2.1 SO_2/CO_2

Des similitudes peuvent être identifiées entre les molécules de dioxyde de soufre et de dioxyde de carbone. En effet, ces deux petites molécules ont un double caractère d'accepteur et de donneur d'électrons bien que plus faible dans le cas du CO_2 . Ces deux molécules se différencient par leurs orbitales les plus hautes occupées car dans le cas du SO_2 , la HO est développée sur l'atome de soufre contrairement au CO_2 (Figure IV-2). Leurs géométries sont également différentes puisque la molécule de SO_2 est coudée tandis que celle de CO_2 est linéaire. Celle-ci est également répartie sur les atomes d'oxygène. De plus, les niveaux respectivement plus élevé et plus bas de la HO et de la BV donnent au dioxyde de soufre un caractère plus nucléophile et plus électrophile.

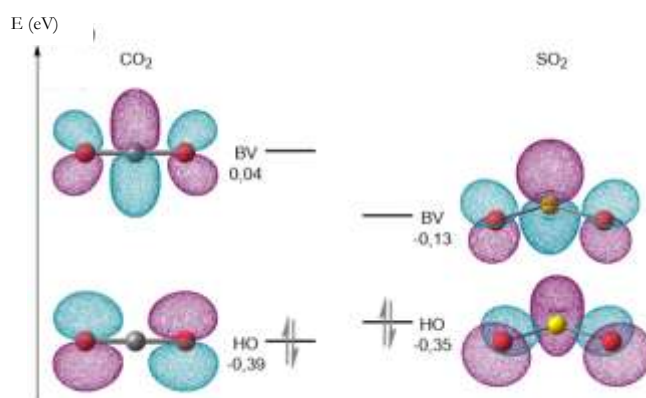


Figure IV-2 : Comparaison des orbitales moléculaires frontières du CO_2 (gauche) et du SO_2 (droite) (B3LYP/6-311++G*/PCM=THF)^[5]

1.2.2 SO_2/CO

De la même manière, une similarité existe entre les orbitales du monoxyde de carbone et du dioxyde de soufre. Leurs orbitales frontières sont de même symétrie et sont toutes les deux centrées sur un seul atome (carbone pour CO , soufre pour SO_2), leur octroyant un caractère « carbénique » (Figure IV-3). Par ailleurs, le dioxyde de soufre est à la fois plus électrophile (BV plus basse) et plus nucléophile (HO plus haute) que le monoxyde de carbone. Cette observation permet de prévoir la capacité du dioxyde de soufre à s'insérer dans des liaisons métal-carbone de manière analogue à CO dans les réactions carbonylantes.

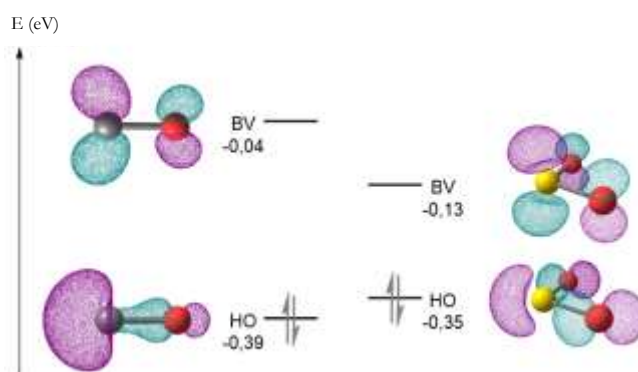


Figure IV-3 : Comparaison des orbitales moléculaires frontières du CO et du SO_2 (B3LYP/6-311++G*/PCM=THF)^[5]

2 Sources et impacts du dioxyde de soufre

2.1.1 Sources d'émissions

Les émissions humaines de dioxyde de soufre surpassent aujourd'hui les sources naturelles, principalement d'origine volcanique. Cela est principalement dû à la combustion de ressources fossiles (charbon, pétrole et gaz) qui comprennent naturellement des impuretés soufrées à l'origine des émissions de SO₂. Les grandes installations de production d'énergie comme par exemple les centrales à charbon ou à gaz sont des sources majeures de SO₂ tout comme les raffineries de pétrole qui lors de son traitement émettent de larges quantités de dioxyde de soufre. Enfin le raffinage de minerais sulfurés est également source de SO₂. Si des procédés de désulfuration ont été développés afin de réduire ces émissions,^[6,7] en 2015 près de 72,88 Mt de dioxyde de soufre ont encore été émises au niveau mondial d'après l'Agence Internationale de l'Energie (IEA, *International Energy Agency*) (Figure IV-4). Pour plus de la moitié, ces émissions proviennent de l'industrie ou de la production d'énergie.^[8] S'il n'est pas envisageable de récupérer le SO₂ émis par le secteur du transport, la concentration des émissions au niveau des sites industriels offrent la possibilité de plus facilement capter les vapeurs de SO₂. Ce dernier pourrait faire alors l'objet d'une valorisation pour produire des molécules soufrées à haute valeur ajoutée.

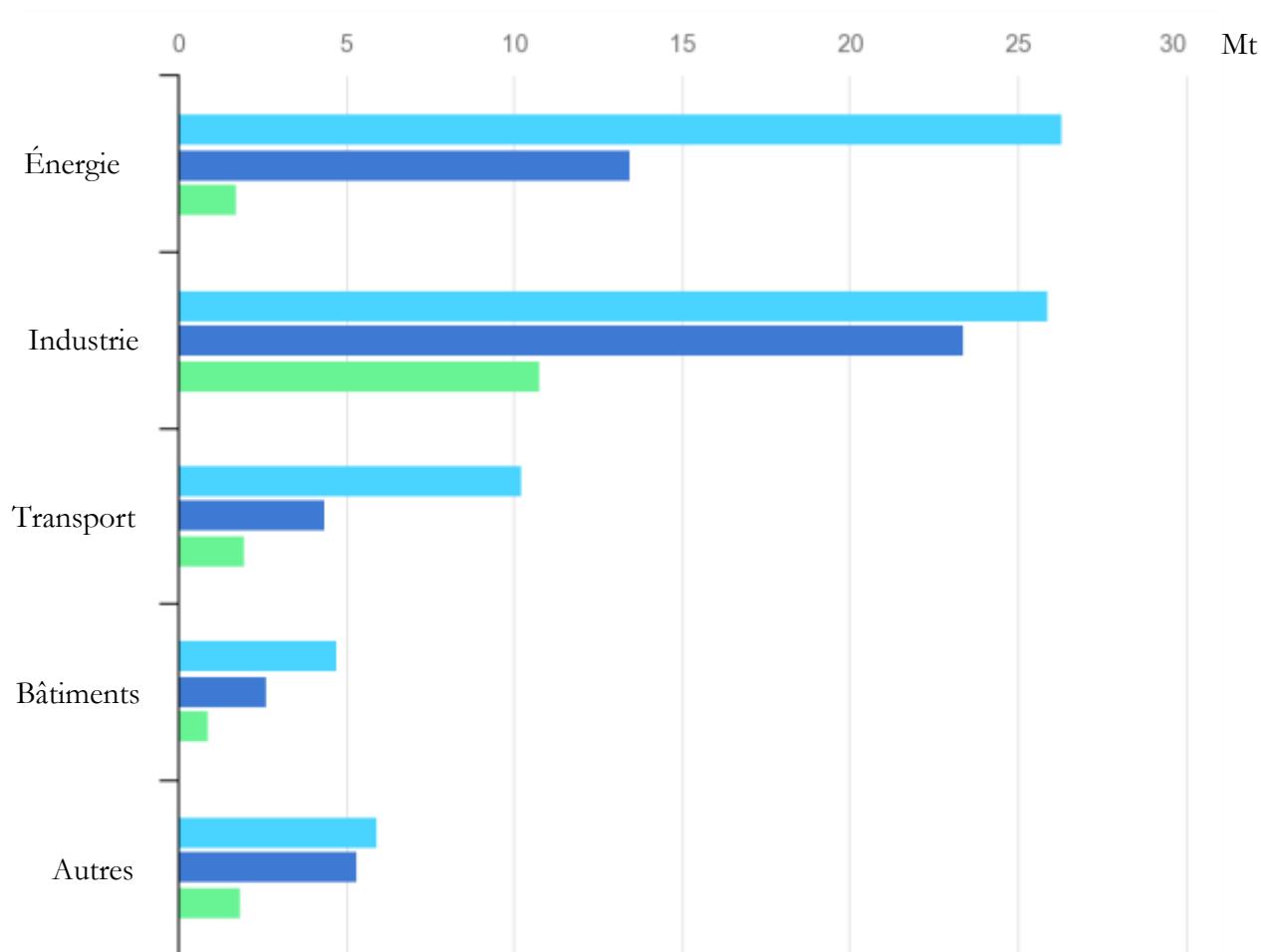


Figure IV-4 : Répartition des émissions mondiales (bleu clair) en 2015 et projection pour 2040 (bleu foncé scénario faible réduction, vert scénario forte réduction) en Mt de SO₂ par secteur (source IEA)^[8]

2.1.2 Effets sur la santé et l'environnement

De par ses propriétés corrosives et toxiques, le SO₂ a plusieurs effets néfastes sur l'environnement. Une fois dans l'atmosphère, le SO₂ peut être partiellement oxydé en acide sulfurique causant par la suite des pluies acides, celles-ci pouvant atteindre un pH inférieur à 3. Ces pluies ont différents effets sur la faune comme sur la flore. L'acidification des lacs entraîne par exemple la solubilisation de sels d'aluminium piégés dans la vase et toxiques pour la biodiversité marine. Concernant la flore, l'acide sulfurique peut pénétrer à l'intérieur des feuilles, inactivant alors certaines enzymes et détruisant chlorophylle, plasma et même noyau cellulaire. Enfin, les pluies acides accroissent le lessivage des sols, notamment ceux avec une faible teneur en calcaire, affectant les racines et pouvant fragiliser ou entraîner le dépérissement des forêts.

La toxicité du SO₂ provient de la formation d'acide sulfureux (H₂SO₃) qui provoque l'irritation des muqueuses chez les humains comme chez les animaux. Alors que le seuil de détection olfactif chez l'humain est de 0,3 à 2,5 ppm, on observe chez la plupart des gens une irritation de la trachée dès 5 à 10 ppm. Avec des concentrations plus importantes peuvent advenir des problèmes pulmonaires majeurs, en particulier chez les personnes asthmatiques. Le dioxyde de soufre devient létal à partir de 400 ppm s'il est inhalé pendant plusieurs minutes. Les symptômes caractéristiques d'une intoxication sont la toux, une respiration sifflante, une gêne respiratoire ainsi que des serremments de poitrine. Une exposition chronique peut engendrer une bronchopneumonie voire dans les cas les plus graves un œdème pulmonaire. Dans ce cas, les symptômes observés sont une perte d'appétit, constipation, perte du goût, convulsion, inflammation oculaire et sécrétions de mucus nasal et bronchial.^[9-11] L'exemple le plus connu est le « Grand Smog de Londres » en 1952 (« smog » est un mot-valise construit avec « smoke » (fumée) et « fog » (brouillard) et désigne une brume résultant de polluants atmosphériques. Ce sont donc des phénomènes nocifs pour la santé et l'environnement) dont le bilan est estimé à environ 12 000 morts prématurées et environ 100 000 malades.^[12] Cet évènement, tristement célèbre, a été notamment déclenché par d'importantes émissions de SO₂.

A l'inverse du dioxyde de carbone, de l'eau ou du protoxyde d'azote, le dioxyde de soufre n'est pas un gaz à effet de serre mais au contraire participe à la formation d'aérosols dans l'atmosphère. Ces aérosols ont un fort pouvoir réfléchissant (effet d'albédo) et vont donc refroidir la planète. Un exemple marquant récent est l'éruption du Pinatubo aux Philippines en 1991. Suite à la libération de larges quantités de SO₂, une baisse de température moyenne au sol entre 0,5 et 0,6 °C a été estimée pour les années 1992-1993 dans l'hémisphère Nord.^[13]

3 Rôle dans la chimie fine

3.1. La sulfone, fonction chimique de première importance

Parmi les différents composés organosoufrés existants, le groupement sulfonyle retient particulièrement l'attention de la chimie fine.^[14] Cette fonction possède une activité biologique remarquable du fait de sa spécificité électronique et structurale.^[15,16] Elle est notamment à l'origine d'une famille d'antibiotique, les sulfamidés, consacrée notamment lors de la remise du prix Nobel de médecine en 1939 à Gerhard Domagk pour sa découverte du Prontosil.^[17] La Dapsone (un antibiotique), quant à elle, fait même partie de la liste des « médicaments essentiels » établie par l'Organisation Mondiale de la Santé.^[18] Les composés sulfonylés ont également trouvé nombre d'autres applications : antimigraineux (Eletriptan), anti-inflammatoire (Rofecoxib), herbicide (Mesotrione), fongicide (Oxycarboxin), etc. (Figure IV-5). Les sulfones sont aussi utilisées dans l'industrie des polymères, l'exemple le plus courant est l'utilisation de bisphénol S en remplacement du bisphénol A.

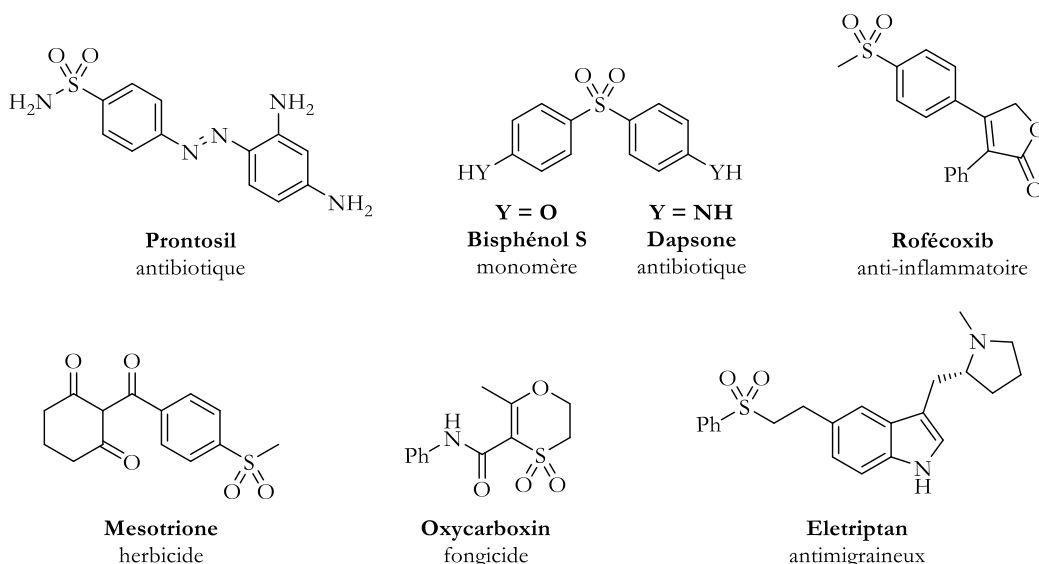


Figure IV-5 : Exemples de composés d'intérêt sulfonylés

3.2. Synthèse de sulfones par décarboxylation

De par leurs propriétés spécifiques et leurs utilités synthétiques, de nombreuses méthodologies ont été développées pour préparer des composés sulfonylés (Schéma IV-2). Traditionnellement, les sulfones sont obtenues par oxydation des thioéthers correspondants, par substitution nucléophile avec des sels de sulfinate ou bien par utilisation de chlorure de sulfonyle comme puissant électrophile.^[19-22] Ces méthodes classiques bien qu'efficaces nécessitent l'utilisation de forts oxydants ou génèrent des déchets importants qu'il est nécessaire de traiter. Par la suite le développement de méthodes catalytiques à partir des métaux de transitions a permis la synthèse de sulfones par activation de liaisons C-H^[23,24] mais également par insertion directe de dioxyde de soufre.^[25,26] Ces réactions catalytiques permettent des synthèses plus durables mais également plus sélectives de composés sulfonylés.

Approches historiques

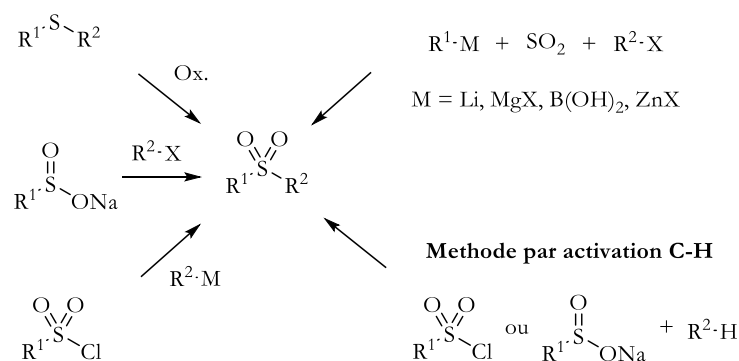


Schéma IV-2 : Différents procédés développés pour la synthèse de sulfone

Un nouveau type de méthodologie développé depuis quelques années a particulièrement attiré notre attention : l'utilisation d'acides carboxyliques activés par décarboxylation pouvant par la suite réagir avec un partenaire sulfonylé. Le premier exemple d'une telle réaction a été publié en 2014 par le groupe de Prabhu (Schéma IV-3).^[27] Cette réaction s'appuie sur un mécanisme radicalaire initié par l'hydroperoxyde de *tert*-butyle (TBHP) pour former un radical $ArSO_2\cdot$. Un cycle catalytique au cuivre prend alors le relais afin de permettre l'addition radicalaire et la décarboxylation. Ces conditions ont permis de synthétiser 22 exemples de sulfones avec de bons rendements mais limitées à des fonctions peu sensibles portées par l'aryle (Me, OMe, Halogène).

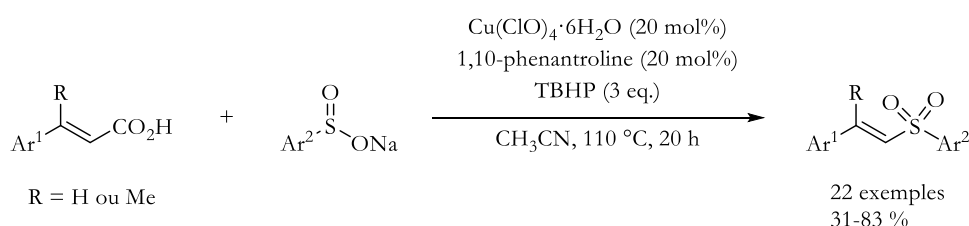


Schéma IV-3 : Réaction de décarboxylation sulfonylante par catalyse au cuivre

De manière analogue, Weng a utilisé un photocatalyseur (éosine Y) sur des sulfonylhydrazides afin de générer également un radical $ArSO_2\cdot$ capable de s'additionner sur un acide vinylique (Schéma IV-4).^[28] Avec cette méthode, ils ont pu synthétiser des sulfones vinyliques (21 exemples) avec des rendements pouvant aller jusqu'à 90 %. Les conditions plus douces offertes par la photochimie ont permis l'utilisation de substrats portant des fonctions bien plus sensibles (NO_2 , CN, $COCF_3$) que pour la réaction de Prabhu.

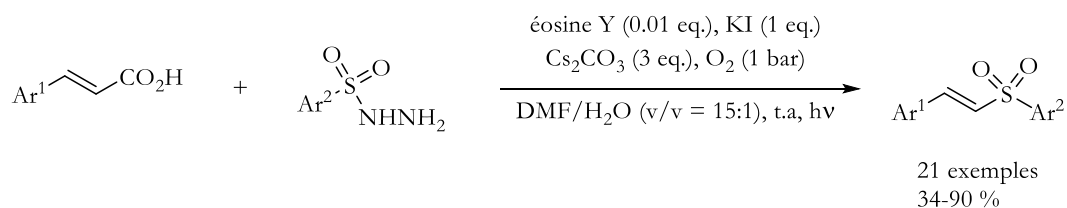


Schéma IV-4 : Synthèse de sulfones vinyliques par photocatalyse

Le groupe de Huang a également été capable de réaliser, en 2017, la décarboxylation sulfonylante de sulfones vinyliques par électrochimie (Schéma IV-5).^[29] A l'aide d'électrode de platine, ils ont pu, à partir de sulfonylhydrazides, générer des radicaux ArSO_2^\bullet qui peuvent par la suite réagir avec l'acide vinylique. L'utilisation de l'électrochimie permet de réaliser la réaction à température ambiante sous air. 29 sulfones vinyliques ont pu être préparées dans ces conditions avec de bons rendements compris entre 30 et 83 %.

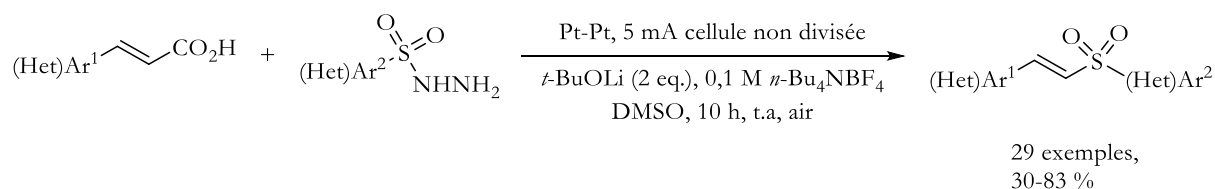


Schéma IV-5 : Utilisation de l'électrochimie pour la synthèse de sulfones vinyliques

En utilisant cette fois un ester sulfonique comme partenaire de réaction, le groupe de Xuan a développé en 2019 une réaction de décarboxylation sulfonylante et ce sans photocatalyseur ou oxydant (Schéma IV-6).^[30] Pour cela il s'appuie sur la capacité des esters sulfoniques aryliques à former avec le *N,N*-diméthylacétamide (DMA, utilisé comme solvant ici) des complexes accepteur-donneur d'électron (EDA, *electron donor-acceptor*). Ces derniers une fois irradiés peuvent par transfert électronique produire des radicaux sulfonyles nécessaires à l'addition sur l'alcène (Schéma IV-7). Ainsi 23 sulfones vinyliques ont pu être préparées avec des rendements pouvant aller jusqu'à 92 %.

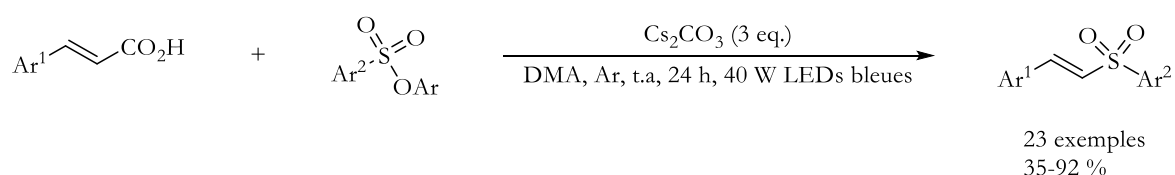


Schéma IV-6 : Synthèse de sulfones à partir d'acides vinyliques et d'esters de sulfonate

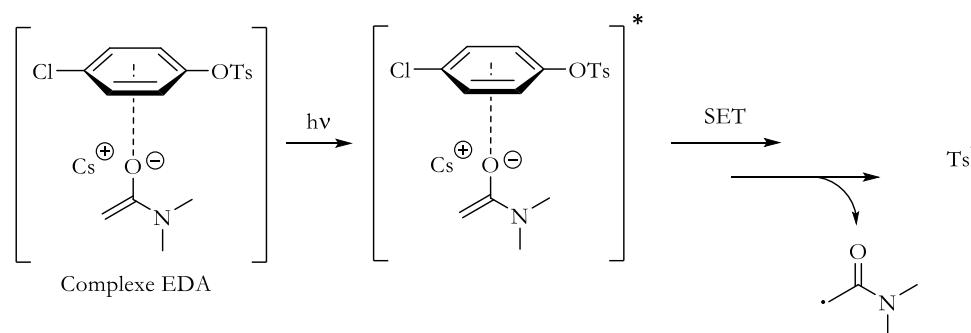


Schéma IV-7 : Génération de radicaux sulfonyle via un complexe EDA

Pour la première fois en 2019, le groupe de Zhu a été capable de synthétiser des sulfones à partir d'acides carboxyliques aryliques.^[31] Pour ce faire, ils ont utilisé un sel d'argent afin de promouvoir la décarboxylation du carboxyle (ainsi que la génération de radical sulfonyle) et la formation de la sulfone désiré par élimination réductrice (Schéma IV-8). Malgré la large palette de substrats (31 exemples) et de bons rendements (36 à 83 %), il est à noter que la réaction nécessite des

températures élevées (160 °C) et un excès de sel d'argent. Il serait intéressant d'explorer la possibilité de réaliser de manière catalytique cette réaction.

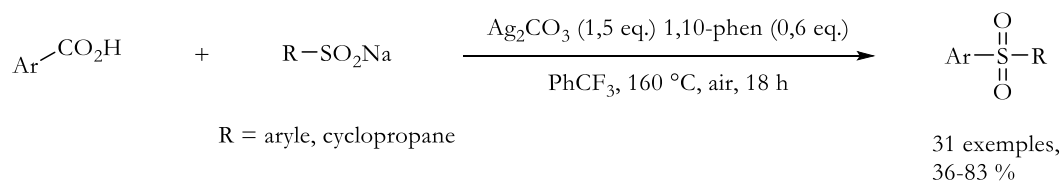


Schéma IV-8 : Synthèse de sulfone aryle par décarboxylation assistée au sel d'argent.

De manière similaire, Tang a réalisé la décarboxylation sulfonylante d'acides benzyliques en utilisant cette fois-ci un sel de cuivre afin de promouvoir l'étape de décarboxylation (Schéma IV-9).^[32] Cependant, deux équivalents de cuivre sont nécessaires pour faire fonctionner la réaction, quantité non envisageable pour une montée en échelle de la méthode, et ce malgré les bons rendements obtenus sur 27 exemples. Cette réaction se limite par ailleurs à des acides benzyliques primaires ce qui restreint l'étendue de la réaction.

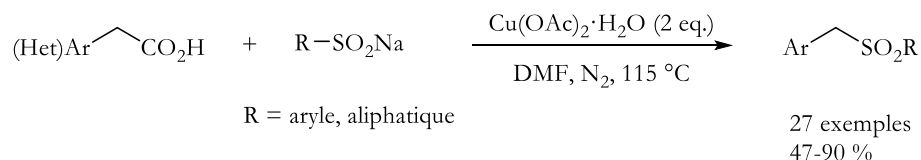


Schéma IV-9 : Synthèse de sulfones aryliques par décarboxylation assistée au sel de cuivre

En 2020, le groupe de Jiang a développé une nouvelle réaction de décarboxylation sulfonylante.^[33] Pour ce faire, ils ont utilisé du dithionite de sodium qui est capable de générer deux radicaux SO_2^\bullet l'un permettant par transfert électronique de décarboxyler des *N*-(acyloxy)phtalimide et générer un radical alkyle pouvant se recombinaison au deuxième radical SO_2^\bullet précédemment généré. Une sulfone tertiaire est produite *in fine* par réaction avec un électrophile présent dans le milieu (Schéma IV-10). Cette réaction nécessite toutefois des quantités importantes d'additifs ainsi que la pré-activation du carboxyle en *N*-(acyloxy)phtalimide. La réaction présente cependant une très bonne robustesse au vu de l'étendue de la réaction. De plus, les auteurs ont pu appliquer leur méthode à des molécules complexes issues de la biomasse ou à la synthèse de produits pharmaceutiques, démontrant son potentiel.

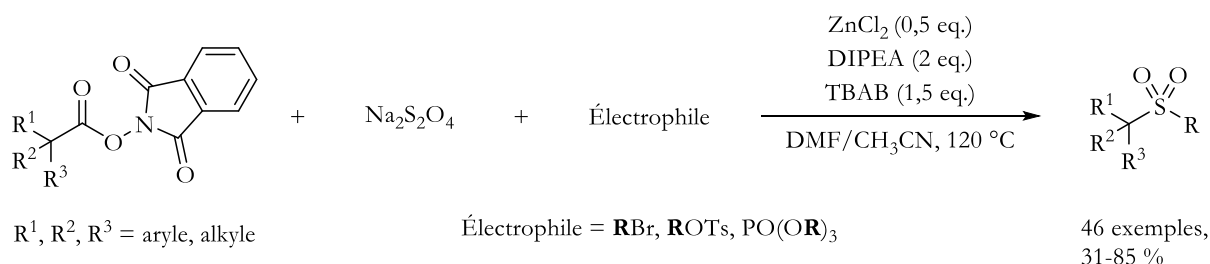


Schéma IV-10 : Utilisation de dithionite de sodium pour une réaction de décarboxylation sulfonylante

Enfin, Li a utilisé un photocatalyseur organique, le CzIPN, pour le développement d'une réaction de décarboxylation sulfonylante.^[34] Celui-ci permet de générer un radical R^\bullet , à partir de *N*-(acyloxy)phtalimides, pouvant réagir avec un sulfinate de cuivre formé grâce à la présence catalytique d'un sel de cuivre (II). Ces conditions ont permis la synthèse de 35 exemples de sulfones bi-aryliques, y compris à partir de médicaments ou de molécules naturelles complexes, avec des rendements pouvant atteindre 98 %. Cette méthode nécessite toutefois à nouveau de pré-activer le carboxyle (Schéma IV-11).

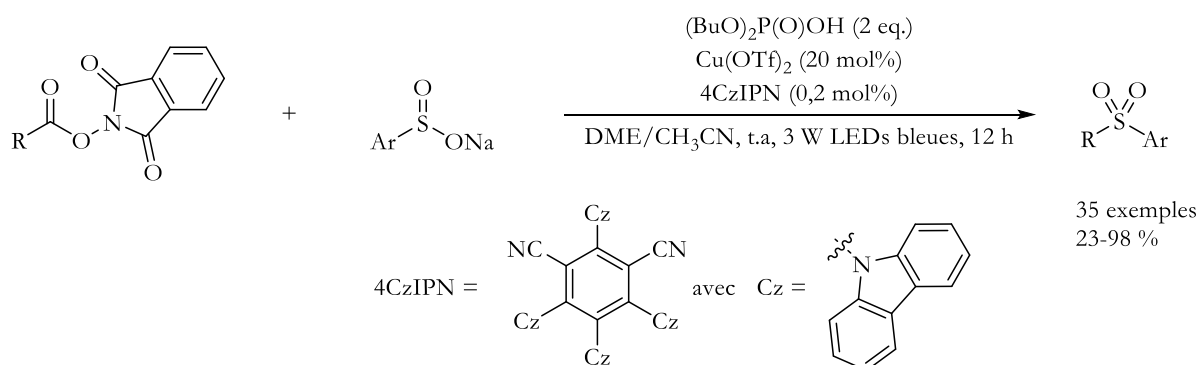


Schéma IV-11 : Synthèse de sulfones bi-aryles par photocatalyse

4 Marquage isotopique de carbone par échange dynamique

Nous avons donc vu qu'il était possible de synthétiser des sulfones à partir d'acides carboxyliques ou dérivés. Cependant, ce sont des sels de sulfinates qui sont utilisés comme partenaire de couplage or ceux-ci sont synthétisés le plus souvent à partir de chlorure de sulfonyle dont la préparation utilise des conditions relativement dures. Les dérivés aryliques sont par exemple obtenus par une réaction de type Friedel-Crafts avec de l'acide chlorosulfinique.^[35] Cette réaction est peu sélective et a une faible tolérance à d'autres groupements. Elle pose également des problèmes de sécurité pour l'échelle industrielle. Les dérivés alkyliques sont quant à eux obtenus par la réaction de Reed qui utilise du SO₂ et du dichlore.^[36,37] Elle souffre des mêmes problèmes que pour les dérivés aryliques (sécurité, tolérance). Réaliser un échange dynamique entre le CO₂ et le SO₂ sur des acides carboxyliques (ou sels de carboxylates) pourraient donc être une alternative plus douce. Ce concept d'échange dynamique a été récemment développé pour des réactions de marquage isotopique et peut donc nous inspirer pour le développement de nos réactions de décarboxylation sulfonylante. Ces réactions d'échange isotopique seront donc l'objet d'étude de cette partie.

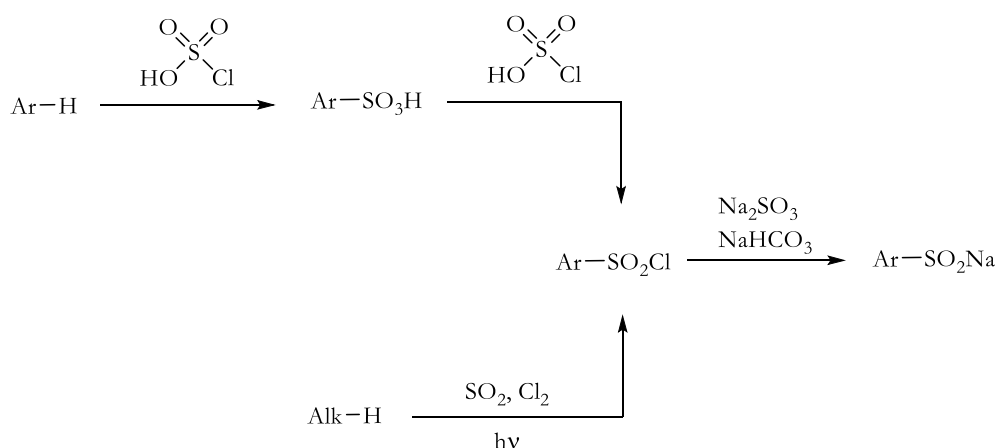


Schéma IV-12 : Préparation de chlorures de sulfonyle pour la synthèse de sulfinates

Lors du développement d'un nouveau composé pharmaceutique, un marquage isotopique du composé est classiquement réalisé afin de suivre et observer son comportement au sein du métabolisme. Pour cela, des méthodes variées de marquage par deutérium (²H) ou tritium (³H) ont été développées : échange par catalyse acido-basique, par catalyse hétérogène ou homogène.^[38-40] Les échanges isotopiques d'hydrogène (HIE, *hydrogen isotopic exchange*) ont été particulièrement marqués par l'essor de l'utilisation des métaux de transitions, notamment pour permettre l'activation de liaisons C-H et ainsi le marquage isotopique.^[41,42] Le marquage de molécules par des atomes de tritium (ou deutérium) présente cependant l'inconvénient d'être sujet à des dégradations enzymatiques en milieu biologique. Il a également été observé la perte du marquage ³H dû à des échanges isotopiques en milieu aqueux. Le marquage au carbone 14 est alors rapidement apparu comme complémentaire puisque en marquant le squelette des molécules, il peut être bien plus facile de suivre ces dernières *in vivo* ainsi que leur potentielle dégradation métabolique. Bien que variées, les méthodes de synthèse de molécules marquées au carbone 14 se sont généralement montrées coûteuses et productrices de déchets radioactifs dont le traitement spécifique vient s'ajouter au coût

de la synthèse.^[43–48] Ces coûts élevés sont notamment dus au choix restreint de source de carbone 14 pour les étapes préliminaires de radio-synthèse multi-étapes. Inspirés par les échanges isotopiques d'hydrogène, différents groupes de recherche ont développé très récemment des échanges isotopiques de carbone 14 (CIE, *carbon isotopic exchange*) afin de pouvoir marquer la molécule lors des dernières étapes de la radio-synthèse.^[49]

Le tout premier exemple de marquage par CIE a été publié par Gauthier en 2018.^[50] Ce dernier a été capable de réaliser le marquage au carbone 13ⁱ sur 34 composés, y compris des molécules bio-actives connues (Ibuprofène par exemple). Pour ce faire, un système à double chambre a été utilisé afin de générer dans l'une d'elle du monoxyde de carbone marqué (méthode de génération *ex situ* développée par Skrydstrup^[51–53]) qui pourra ensuite réagir dans la deuxième chambre sur un chlorure d'acyle formé *in situ* en présence d'un catalyseur de palladium (Schéma IV-13). Bien qu'efficace, avec une large étendue de molécules marquables, cette méthode souffre de la nécessaire utilisation de chlorure d'acyle pour réagir ainsi que l'utilisation de ^{13/14}COgen (voir structure Schéma IV-13) comme source de carbone marqué. Cependant, cette méthode présente l'avantage d'avoir un contrôle précis de la quantité de CO marqué injecté.

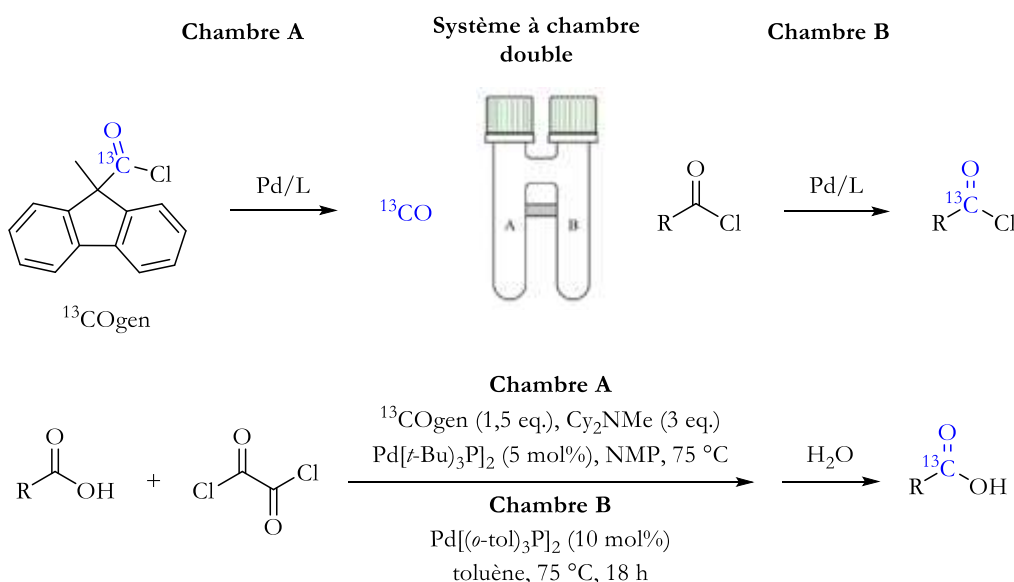


Schéma IV-13 : Première réaction d'échange isotopique de CO marquéⁱⁱ

Par la suite, l'équipe de Baran a proposé, en 2019, une nouvelle réaction de marquage à partir de dioxyde de carbone marqué (Schéma IV-14). Ils ont utilisé pour cela un système bimétallique Ni/Mn. Bien que novateur, cette réaction présente un certain nombre de limitations. La nécessaire activation des acides carboxyliques par la formation préalable de *N*-(acyloxy)phtalimides, ajoute une étape au marquage de la molécule. L'utilisation de quantités stœchiométriques de métaux ne permet pas la montée en échelle de la réaction, une alternative catalytique serait alors nécessaire.

ⁱ A noter que pour des raisons de coûts, en radiochimie, il est d'usage d'utiliser du carbone 13 (isotope stable et non radioactif) pour développer la méthode de marquage avant d'utiliser du carbone 14 qui nécessite des infrastructures et des précautions particulières (radioactivité).

ⁱⁱ Le rendement de marquage est donné dans toute cette partie entre parenthèses et en couleur bleue

Enfin, l'étendue de la réaction est également plutôt restreinte comparée à la réaction précédemment présentée. En revanche, il est à noter que la réaction se fait à température ambiante ce qui peut être un avantage pour certains composés sensibles.

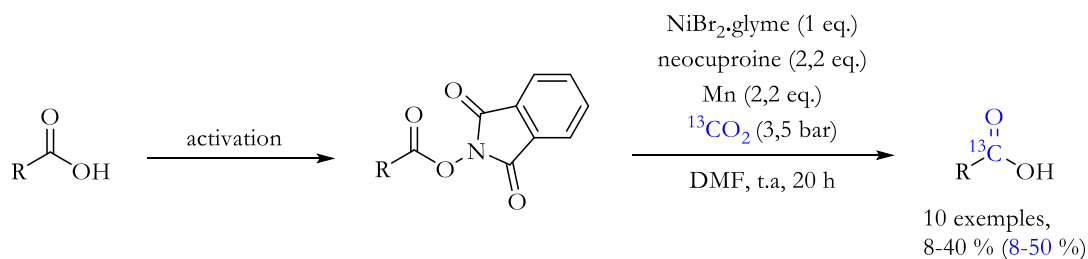


Schéma IV-14 : Première réaction de CIE utilisant du CO_2 marqué

Au sein du laboratoire, en cotutelle avec Davide Audisio, Gianluca Destro a développé la première réaction de marquage par échange dynamique en utilisant directement des carboxylates aryliques (Schéma IV-15).^[54] Pour ce faire, la méthode s'appuie sur la capacité des catalyseurs de cuivre à promouvoir la décarboxylation de ces derniers.^[55] Avec cette méthode, jusqu'à 28 exemples d'acides ont pu être marqués avec un enrichissement isotopique pouvant monter jusqu'à 75 %. Par ce procédé, plusieurs molécules bio-actives ont pu être marquées au carbone 14, démontrant son intérêt et sa viabilité pour une application industrielle. Le principal défaut de cette réaction réside dans la présence nécessaire de groupements électroattracteurs sur le noyau aromatique (généralement une fonction nitro) afin de faciliter la décarboxylation. On peut voir par ailleurs que cela n'est pas suffisant puisque des températures élevées (150 °C) sont nécessaires.

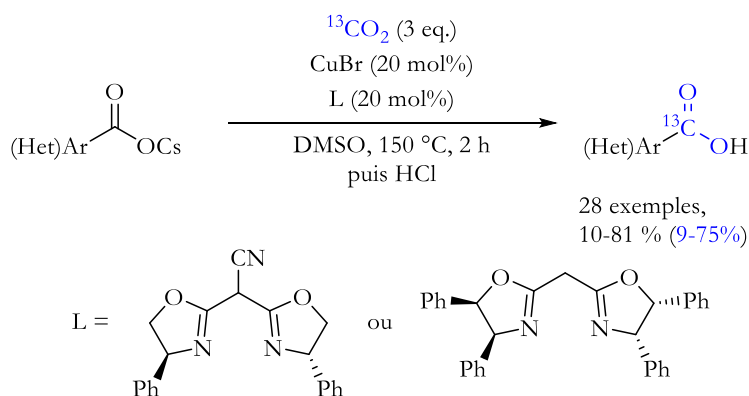
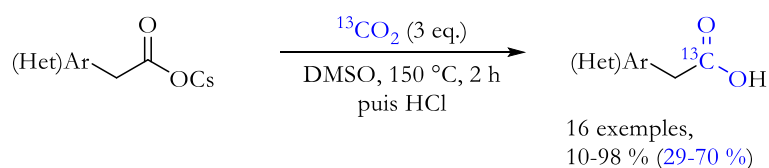


Schéma IV-15 : CIE de dérivés aromatiques catalysé au cuivre

Les groupes de Lundgren et d'Audisio ont développé en parallèle en 2020 une réaction de marquage par échange dynamique sur des dérivés benzyliques.^[56,57] Cette fois-ci, la position activée du carboxylate permet la décarboxylation sans catalyseur organométallique (Schéma IV-16). L'absence de métal est un atout indéniable de cette réaction et ce sans obérer l'étendue de la réaction qui est particulièrement importante pour la méthode développée par Lundgren.

Audisio, Cantat *et al.*, 2020



Lundgren *et al.*, 2020

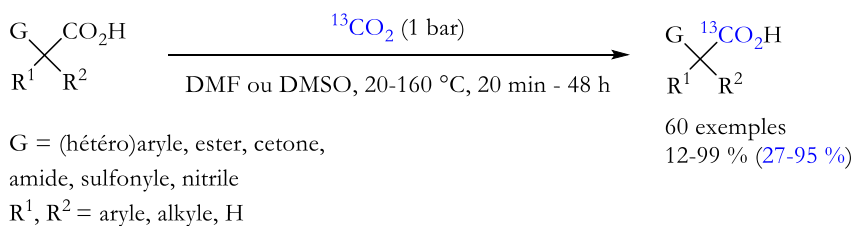


Schéma IV-16 : CIE sans catalyseur d'acides benzéliques

Enfin, le groupe de Lundgren a publié en 2021 une nouvelle réaction de marquage en utilisant cette fois-ci un photocatalyseur permettant la décarboxylation radicalaire d'acides carboxyliques.^[58] En utilisant les photocatalyseurs organiques 4CzIPN ou 4CzBnBN, composés photosensibles au développement récent,^[59-61] cette méthode a permis le marquage de 53 exemples avec des enrichissements pouvant aller jusqu'à 93 % (Schéma IV-17). Les conditions particulièrement douces de cette réaction sont un atout indéniable dans le développement des CIE.

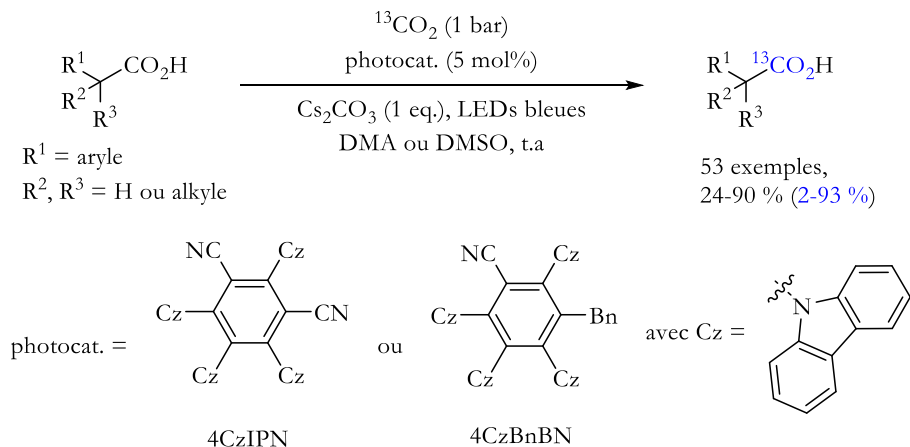
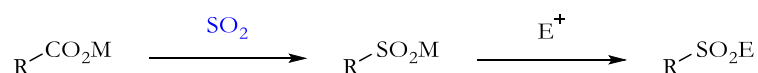


Schéma IV-17 : CIE par photocatalyse

5 Objectif de l'étude

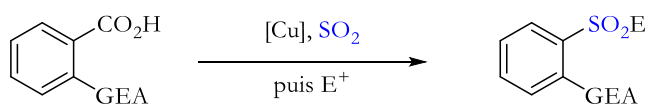
Nous avons donc vu dans la partie précédente, le potentiel naissant des réactions de décarboxylation sulfonylantes pour la synthèse de sulfones. Toutefois, jusqu'à maintenant, du SO₂ gazeux n'a pas encore été directement utilisé dans ce type de réaction. En parallèle, les échanges dynamiques avec des petites molécules gazeuses (CO₂ et CO dans les exemples ci-dessus) pour le marquage isotopique de molécules avec une fonction carboxyle a également commencé à se développer depuis quelques années. Etant donné les similarités observables entre les molécules de CO/CO₂ d'une part et de dioxyde de soufre d'autre part (voir Partie IV – Chapitre 8 – 1.2.), nous avons émis l'hypothèse que par décarboxylation d'un acide carboxylique (ou carboxylate correspondant), nous pourrions réaliser la sulfonylation du substrat par échange avec du dioxyde de soufre gazeux présent dans le milieu. (Schéma IV-18) Le sulfiniate formé réagirait alors aisément avec un électrophile (halogénure d'alkyle par exemple) pour obtenir alors la sulfone correspondante.

Schéma IV-18 : Synthèse envisagée de sulfone par échange dynamique CO₂/SO₂ à partir de carboxylates

Une telle méthode présenterait plusieurs avantages. Tout d'abord, elle permettrait de valoriser le SO₂ produit dans l'industrie pour la synthèse de produits à haute valeur ajoutée (médicaments par exemple). Ensuite, cette synthèse s'appuie sur des substrats potentiellement bio-sourcés (acides carboxyliques), ce qui permet d'avancer dans le sens d'une chimie plus indépendante des hydrocarbures. Enfin, ce procédé présenterait, en théorie, un haut niveau d'économie d'atome puisque nous aurions comme seul déchet de réaction du dioxyde de carbone (lui-même désormais de plus en plus valorisable).

Nous allons donc présenter dans cette partie l'exploration de deux réactions potentielles de sulfonylation par échange dynamique. Dans un premier temps, la tentative de développement d'une réaction catalysée au cuivre dans la continuité des travaux de Gianluca Destro et de Aurélien Adenot. Puis dans un deuxième temps, les essais de sulfonylation réalisés sur des acides benzyliques, inspirés par les travaux de Gianluca Destro d'une part et de Ryan J. Lundgren d'autre part.

Chapitre 9



Chapitre 10

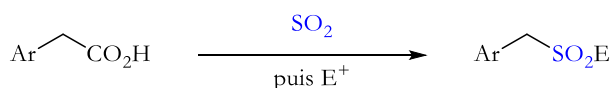


Schéma IV-19 : Réactions de sulfonylation explorées dans cette partie

Chapitre 9 – Réaction de décarboxylation sulfonylante cupro-catalysée

1 Présentation de la stratégie envisagée

Comme présenté dans la partie précédente, en collaboration avec le laboratoire de D. Audisio, notre laboratoire a développé une méthode de marquage isotopique par échange dynamique sur des acides aryliques. Ce procédé s'appuie sur la capacité du cuivre à réaliser la décarboxylation de l'acide pour former un organocuprate arylique, ce dernier pouvant réagir avec le dioxyde de carbone marqué présent dans le milieu (Schéma IV-20).^[54]

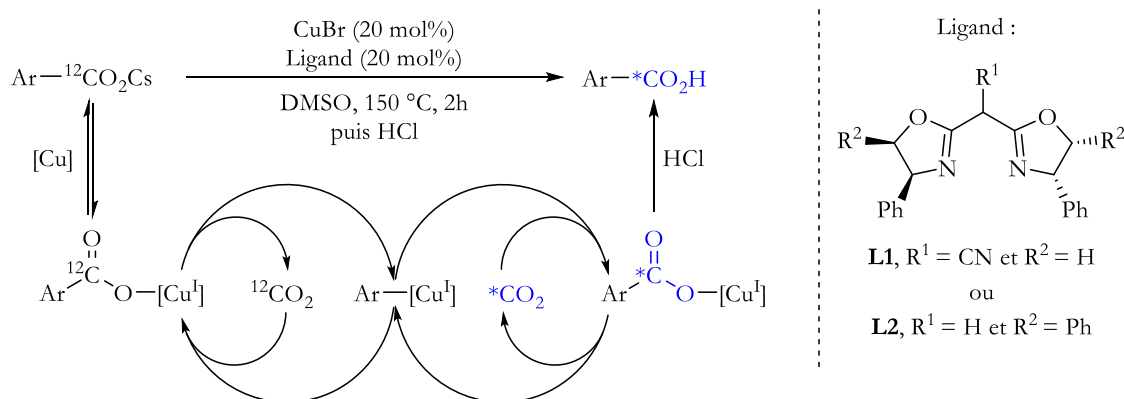


Schéma IV-20 : Réaction de marquage par échange dynamique développée par G. Destro

En parallèle a été développée, également au sein du laboratoire, une réaction de couplage d'Hiyama sulfonylant par A. Adenot (Schéma IV-21). À l'aide d'expériences de contrôle ainsi que d'une modélisation DFT complète, il a proposé le mécanisme décrit au Schéma IV-22. Ce qui nous intéresse dans notre cas est la formation, une fois encore, d'un organocuprate arylique (étape B). Ce dernier peut permettre l'insertion de dioxyde de soufre formant ainsi un sulfinate de cuivre (étape C). La succession d'une étape d'addition oxydante (étape D) de l'électrophile puis d'une élimination réductrice (étape E) permet la formation du produit de couplage et de clore le cycle catalytique.^[62]

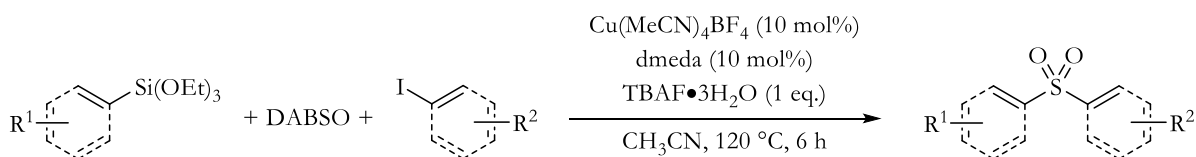


Schéma IV-21 : Couplage d'Hiyama sulfonylant catalysé au cuivre

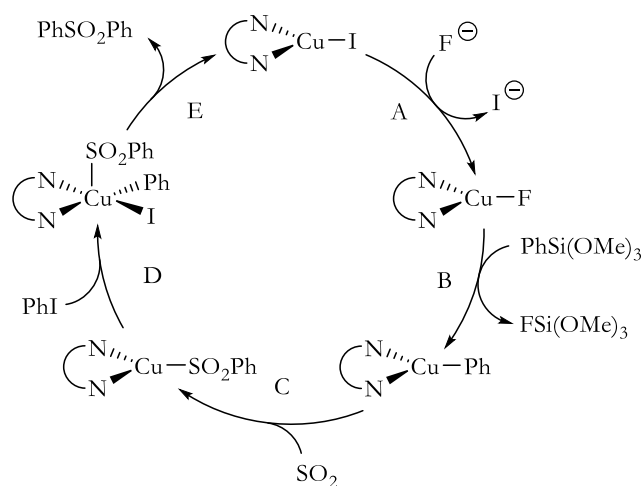


Schéma IV-22 : Mécanisme proposé pour la réaction de couplage d'Hyama sulfonylante

On peut observer des conditions, en particulier concernant le système catalytique, relativement proches entre la réaction d'échange dynamique et la réaction de couplage sulfonylante. De plus nous avons calculé par DFT le bilan thermodynamique associé à l'échange entre CO₂ et SO₂ (Schéma IV-23). Celui-ci apparaît comme favorable à la formation d'un sulfinate, plus stable que le carboxylate correspondant (réaction exothermique).

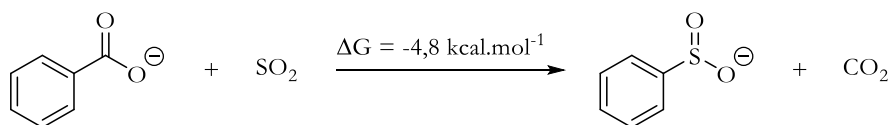


Schéma IV-23 : Bilan thermodynamique associé à l'échange CO₂-SO₂ calculé par A. Adenot (B3LYP-D3/6-311+G(d)/PCM=DMSO)

Au vu de ces informations, nous avons émis l'hypothèse que nous pourrions développer une réaction de décarboxylation sulfonylante par un échange dynamique catalysé au cuivre (Schéma IV-24), la plus grande stabilité du sulfinate permettant l'accumulation de ce dernier au détriment du carboxylate. L'ajout d'un électrophile, un halogénure d'alkyle par exemple, en fin de réaction permettrait de former la sulfone désirée.

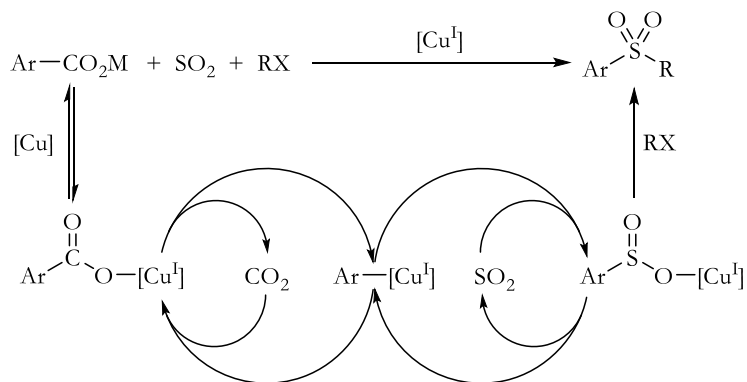


Schéma IV-24 : Réaction de décarboxylation sulfonylante envisagée

2 Sources de SO₂ utilisées

Afin d'introduire du dioxyde de soufre, 3 méthodes différentes ont été utilisées dans toute cette partie : la dégradation thermique de K₂S₂O₅, l'adduit DABSO ou directement une bouteille sous pression de SO₂.

2.1.1 Génération de SO₂ par dégradation thermique de K₂S₂O₅

Les disulfites, ou métabisulfites (M₂S₂O₅, M = Na ou K), soumis à des très hautes températures (supérieures à 200 °C) se décomposent et génèrent du dioxyde de soufre (Schéma IV-25).^[63,64] Cette méthode présente l'avantage de ne pas avoir à utiliser du SO₂ gazeux.

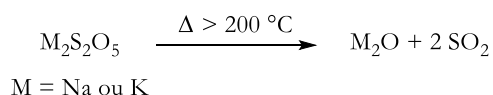


Schéma IV-25 : Décomposition thermique des disulfites

Expérimentalement, un système à double chambre est utilisé pour générer et introduire le dioxyde de soufre dans la réaction. Dans une chambre est placé un disulfite, du K₂S₂O₅ dans notre cas, puis le système est mis sous vide statique. Le disulfite est alors chauffé à l'aide d'un décapeur thermique à environ 500-600 °C pour générer du SO₂ par la suite condensé dans le tube RMN avec de l'azote liquide (Figure IV-6).

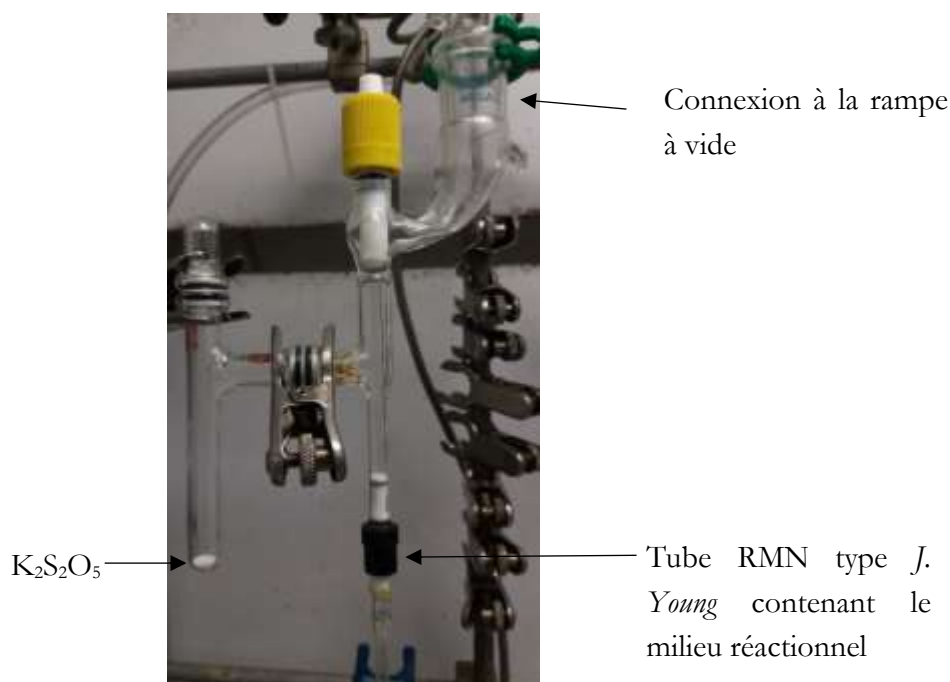


Figure IV-6 : Montage double chambre pour l'utilisation de K₂S₂O₅

2.1.2 Le DABSO, un adduit simple d'usage

Plus récemment, un adduit de SO₂ a été popularisé par le groupe de Willis en utilisant du 4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO). L'adduit DABCO·(SO₂)₂ (communément appelé DABSO) ainsi formé présente l'avantage d'être sous forme solide, stable à l'air et facilement synthétisable (aujourd'hui commercialisé). De plus, de cette manière il est possible de contrôler précisément la quantité de SO₂.^[65–67]

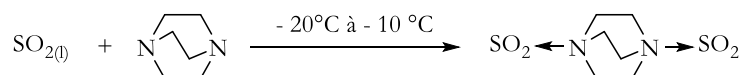


Schéma IV-26 : Synthèse du DABSO

Depuis, le groupe de Willis a démontré à de nombreuses reprises le potentiel du DABSO pour des réactions sulfonylantes que ce soit pour la synthèse de sulfones ou de sulfonamides.^[67–70] On peut par exemple mentionner la synthèse d'aminosulfonamides par une catalyse au palladium en 2010 (Schéma IV-27-A)^[65] ou bien la préparation de sulfonamides par catalyse au cuivre en 2018 (Schéma IV-27-B).^[69] Plus récemment encore, ils ont pu développer une méthode de synthèse de sulfones fluorées en utilisant du DABSO, un complexe de palladium et un donneur de fluorure (Schéma IV-27-C).^[70]

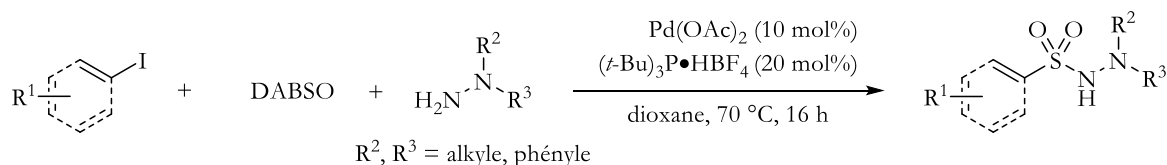
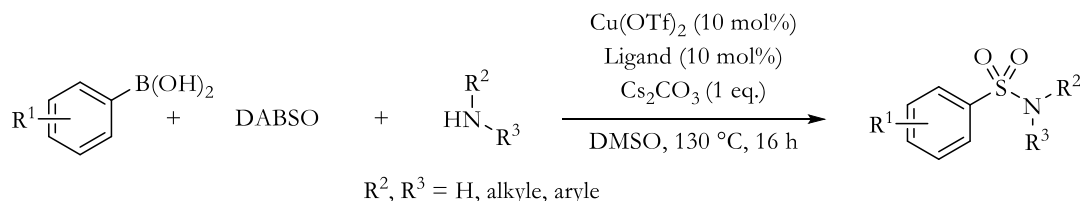
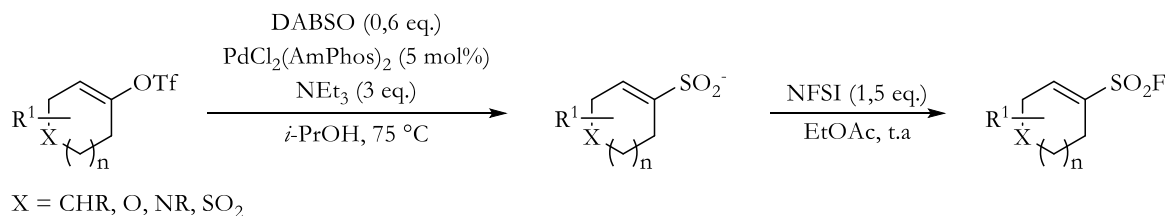
A - Willis *et al.*, 2010B - Willis *et al.*, 2018C - Willis *et al.*, 2019

Schéma IV-27 : Exemples d'utilisation du DABSO

2.1.3 Utilisation d'une bouteille de SO₂ sur rampe à vide

Enfin, il est possible d'utiliser directement du dioxyde de soufre gazeux stocké en bouteille sous pression. Nous avons donc installé une bouteille de SO₂ sur une rampe à vide simple. Cela nous permet alors de réaliser des ajouts de dioxyde de soufre dans des tubes RMN de type *J. Young* ou bien des fioles de type *J. Young* (Figure IV-7). Le principal avantage de cette méthode est le contrôle accru de la pureté du SO₂ ainsi que son caractère rigoureusement anhydre. En revanche, étant donné que la pression de vapeur saturante du SO₂ est faible (3,3 bar à 20 °C), ce dernier est sous état liquide dans la bouteille ce qui restreint la pression en réaction à 1 bar. On peut également envisager de condenser (avec de l'azote liquide) une quantité plus importante de SO₂ ce qui augmentera légèrement la pression (3,3 bar au maximum) ou donnera du SO₂ liquide en solution.

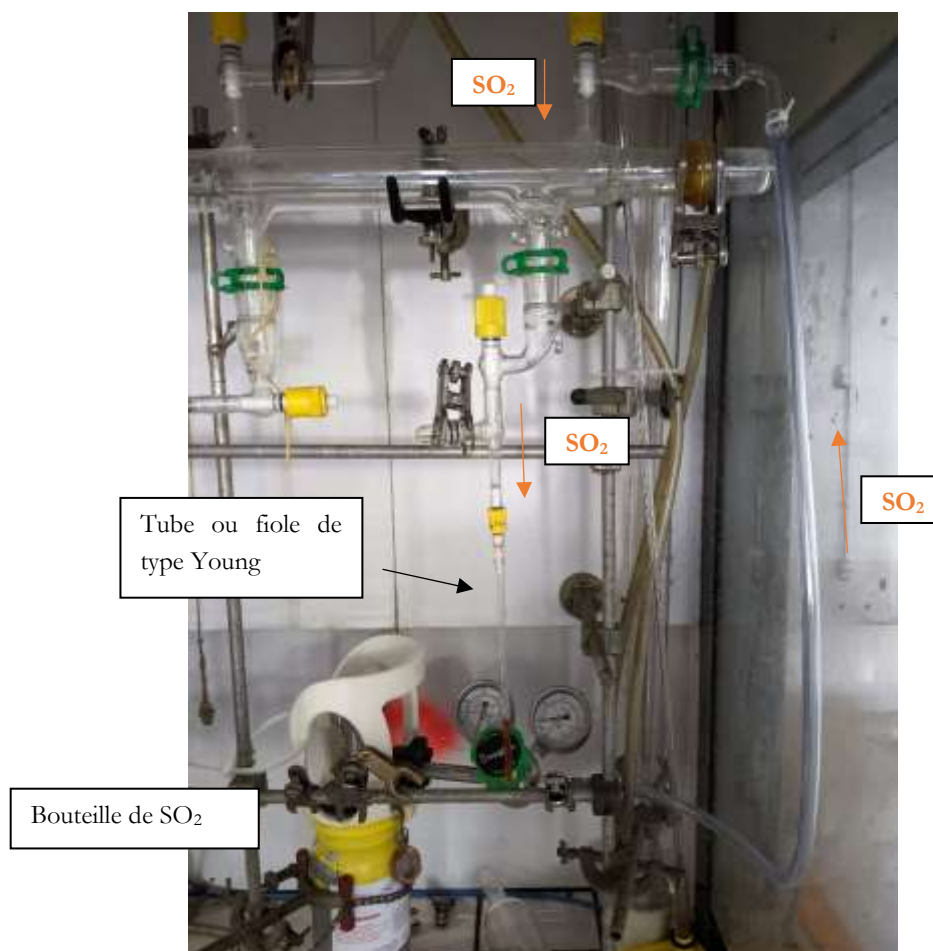


Figure IV-7 : Montage d'utilisation de la bouteille de SO₂ sous pression

3 Résultats et discussion

3.1. Essais préliminaires

Nous avons donc dans un premier temps soumis le carboxylate de césium **1** aux mêmes conditions que pour l'échange dynamique décrit par G. Destro^[54] en ajoutant cette fois-ci du DABSO dans le milieu réactionnel. Après une heure à 150 °C, 1,5 équivalents de MeI ont été ajoutés pour arrêter la réaction (Schéma IV-28). L'analyse RMN ¹H comme celle de GC-MS nous a malheureusement montré la seule formation de nitrobenzène **2** issu de la protodécarboxylation. L'utilisation d'acétonitrile plutôt que du DMSO n'a pas changé l'issue de la réaction. De même, en utilisant de la TMEDA (*N,N,N',N'*-tétraméthyléthylènediamine) comme ligand, nous avons également obtenu seulement du nitrobenzène par protodécarboxylation. Ce premier résultat confirme toutefois la capacité du système catalytique à décarboxyler le carboxylate de césium mais l'insertion de dioxyde de soufre ne semble pas advenir.

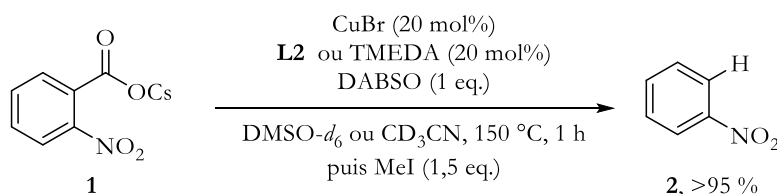


Schéma IV-28 : Ajout de DABSO aux conditions d'échange dynamique (rendement déterminé par RMN ¹H avec le mésitylène comme étalon interne)

Afin d'observer si le DABSO pourrait être la source d'hydrogène (présence d'eau ou par abstraction), nous avons réalisé la même réaction mais cette fois-ci en générant le dioxyde de soufre par décomposition thermique de K₂S₂O₅.ⁱ Cependant, à nouveau nous avons observé du nitrobenzène ainsi que l'ester **3** correspondant à du carboxylate n'ayant pas réagi dont les rendements ont pu être déterminés par RMN (Schéma IV-29). On peut noter par ailleurs que le DABCO pourrait avoir un effet bénéfique sur la réactivité comme observé par A. Adenot pour sa réaction de couplage d'Hiyama.^[62]

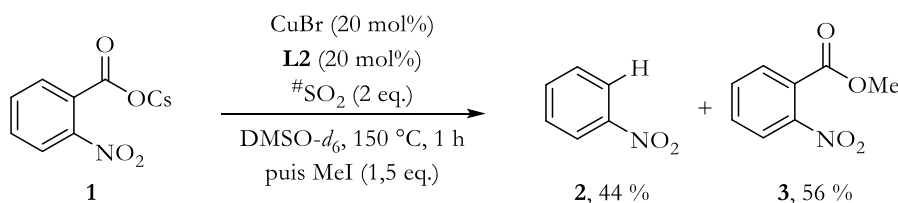


Schéma IV-29 : Utilisation de K₂S₂O₅ pour générer le SO₂ (Rendements déterminés par RMN ¹H avec le mésitylène comme étalon interne)

3.2. Utilisation de la 1,10-phénantroline comme ligand

Nous avons alors fait le choix d'utiliser un autre ligand couramment utilisé dans les réactions de couplage par décarboxylation, la 1,10-phénantroline (Schéma IV-30). À notre surprise, nous avons cette fois détecté par GC-MS le produit d'homocouplage **4**, du 2,2'-dinitrobiphényle. Lors de

ⁱ Dans toute cette partie, nous noterons #SO₂ le dioxyde de soufre généré par décomposition du K₂S₂O₅ afin de le différencier du SO₂ issu de l'utilisation d'une bouteille sous pression.

l'utilisation de DMF comme solvant de réaction, nous avons même pu observer la formation du bromure arylique **5**. La formation de ce bromure peut expliquer l'homocouplage observé.

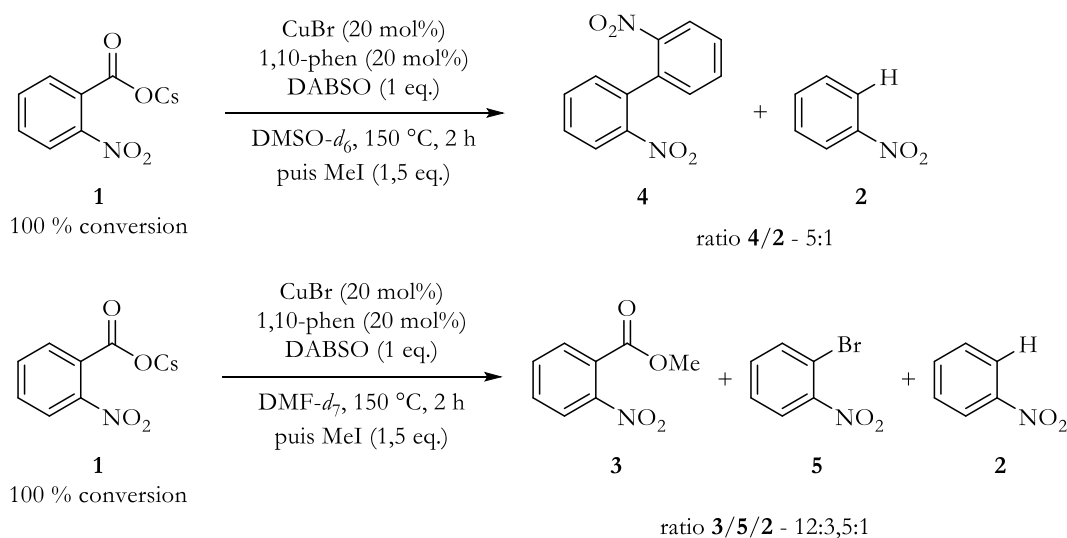


Schéma IV-30 : Utilisation de 1,10-phénantroline comme ligand (ratios non corrigés déterminés par GC-MS)

L'utilisation de dioxyde de soufre directement depuis une bouteille sous pression n'a pas changé le résultat de la réaction puisqu'à nouveau du 2,2'-dinitrobiphényle a été obtenu en fin de réaction. La présence de DABCO ne semble donc pas changer l'issue de la réaction, c'est au contraire plutôt les systèmes catalytiques utilisés qui semblent ne pas être capable de réaliser l'insertion de SO₂.

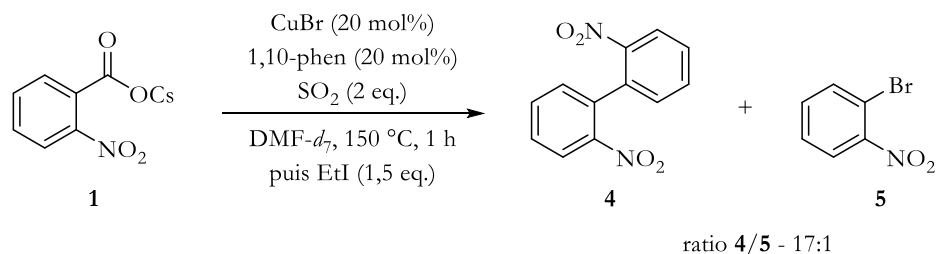


Schéma IV-31 : Utilisation de SO₂ issu d'une bouteille sous pression (ratio non corrigé déterminé par GC-MS)

4 Conclusions et perspectives

Lors de ce chapitre nous avons cherché à développer une nouvelle réaction de synthèse de sulfones en utilisant des carboxylates aryliques activés par décarboxylation cupro-catalysée et du dioxyde de soufre gazeux ou sous forme d'adduit. Au vu de nos résultats, le système catalytique semble parfaitement capable de réaliser l'étape de décarboxylation initiale. En revanche, l'insertion du dioxyde de soufre apparaît comme problématique. En effet, la formation des sous-produits issus d'une proto-décarboxylation ou d'un homocouplage semble plus favorable. Il pourrait être intéressant de déterminer si ces produits sont favorisés par la cinétique ou par la thermodynamique de la réaction.

Nous envisageons pour l'instant plusieurs étapes pour continuer l'exploration et le développement d'une réaction de sulfonylation décarboxylante. Dans un premier temps, il serait intéressant de réaliser un criblage plus large des ligands possibles ainsi que du solvant de réaction. Utiliser d'autres contre-anions (Li, Na et K) serait également pertinent pour observer un éventuel changement de réactivité.

Dans le cas où aucun résultat probant ne serait obtenu il serait alors pertinent de changer complètement de système catalytique et de se tourner vers des systèmes capables de réaliser des réactions de décarboxylation carbonylante. En effet comme mentionné Chapitre 8 – 1.2. , le monoxyde de carbone et le dioxyde de soufre ont des structures électroniques proches et pourraient donc montrer une réactivité similaire. On peut penser à la réaction développée par le groupe de Wu en 2018 où en utilisant un complexe de palladium (II), ils ont pu réaliser la synthèse d'esters aryliques par décarboxylation carbonylante de dérivés carbonates (Schéma IV-32).^[71] Il serait intéressant de reproduire cette réaction mais cette fois-ci avec du dioxyde de soufre et observer s'il est possible d'obtenir un sulfonate de cette manière.

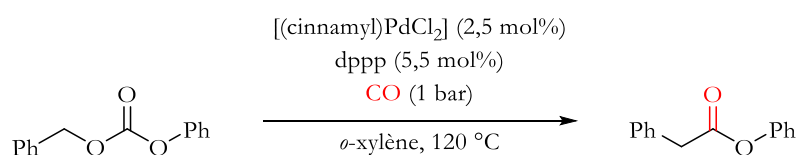


Schéma IV-32 : Réaction de décarboxylation carbonylante pallado-catalysée

De la même manière, on peut également penser au système utilisé par Lee en 2011 pour réaliser le couplage carbonylant entre un acide alcyinique et un iodure d'aryle par décarboxylation avec un catalyseur au palladium.^[72] Nous pouvons envisager de reproduire cette réaction avec du dioxyde de soufre mais également appliquer ces conditions à des acides aryliques pour observer leurs réactivités.

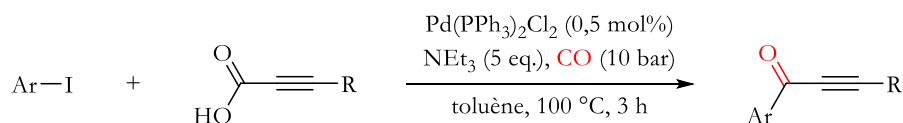


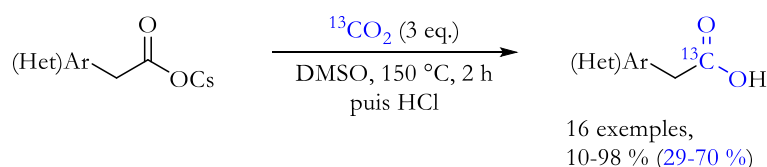
Schéma IV-33 : Réaction de couplage carbonylant par décarboxylation pallado-catalysée

Chapitre 10 – Réaction de décarboxylation sulfonylante sans catalyseur

1 Présentation de la stratégie envisagée

Comme vu au Chapitre 8, en 2020, l'équipe d'Audisio (en collaboration avec notre laboratoire) et l'équipe de Lundgren ont développé en parallèle une réaction de marquage au carbone par échange dynamique isotopique sur des carboxylates (Schéma IV-34). Pour ce qui est de la réaction développée par Audisio, ils ont utilisé des carboxylates de césium en position benzylique. Lundgren à l'inverse s'est servi de carboxylates de potassium mais a pu l'étendre à d'autres carboxylates activés. Le DMSO ou DMF sont classiquement employés comme solvant pour des réactions de décarboxylation du fait de leurs fortes polarités qui stabilisent et favorisent la formation d'anions.^[73-75] Des températures élevées (150 °C) sont généralement requises pour permettre la décarboxylation du substrat mais il est à noter toutefois la capacité de certains substrats utilisés par l'équipe de Lundgren à décarboxyler à basse température (50-80 °C), voire à température ambiante.

Audisio, Cantat *et al.*, 2020



Lundgren *et al.*, 2020

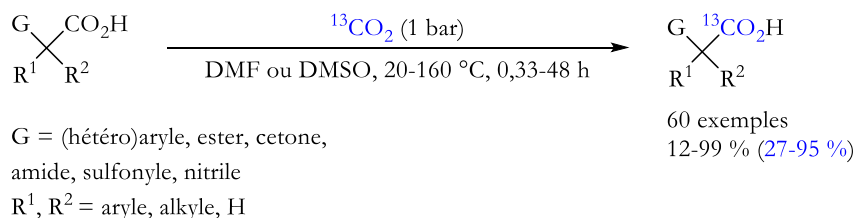


Schéma IV-34 : Réaction de marquage par échange dynamique sur des carboxylates sans catalyse métallique

Un mécanisme a été proposé pour cette réaction par le groupe d'Audisio (Schéma IV-35).^[56] Ce dernier s'appuie sur la capacité du carboxylate à spontanément se décarboxyler à haute température, formant le carbanion **I** (en petite quantité), très réactif. Celui-ci peut soit directement être à nouveau carboxylé par le ¹³CO₂ présent dans le milieu, soit initier un cycle catalytique en déprotonant la position benzylique du substrat de départ **1**. L'énolate **II** alors formé peut alors réaliser une addition nucléophile sur le dioxyde de carbone marqué formant un dicarboxylate **III**. L'étape étant équilibrée, une nouvelle décarboxylation peut advenir. Dans le cas désiré, c'est le CO₂ non marqué qui est éliminé permettant la formation de l'énolate marqué **IV**. Ce dernier peut enfin fermer le cycle en déprotonant le substrat de départ **1** tout en offrant son homologue marqué au carbone 13 (ou 14).

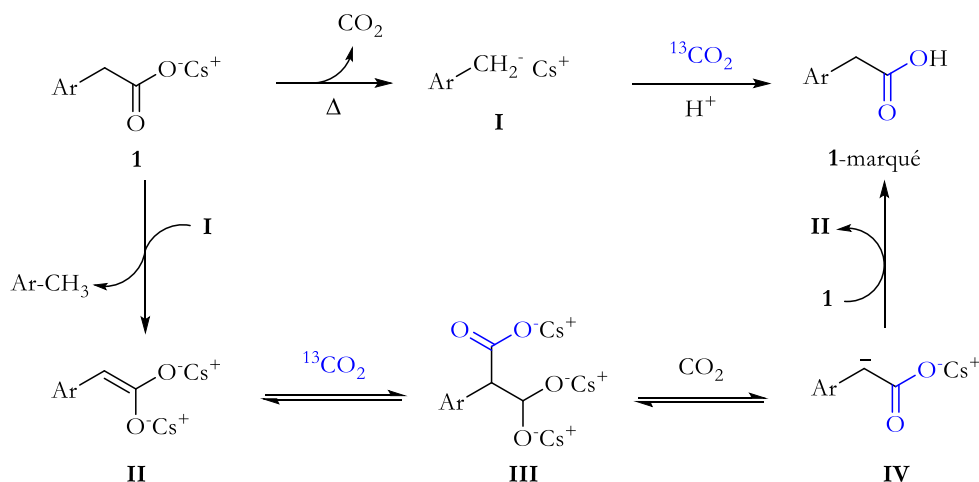
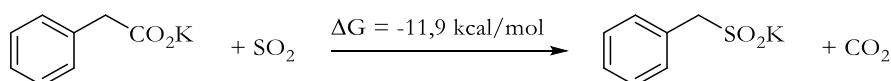


Schéma IV-35 : Mécanisme proposé par Audisio et al. pour la réaction de marquage sans catalyse

Au vu de ces réactions nous avons envisagé la possibilité de remplacer le dioxyde de carbone marqué par du dioxyde de soufre afin de synthétiser un sulfinate par la suite piégé par un électrophile, en particulier un halogénure. Des calculs DFT ont été réalisés par Lucile Anthore-Dalion pour vérifier que l'équilibre thermodynamique est favorable, ce qui semble bien être bien le cas avec un $\Delta G = -11,9$ kcal/mol. (Schéma IV-36).


 Schéma IV-36 : Bilan thermodynamique associé à l'échange $\text{CO}_2\text{-SO}_2$ calculé par L. Anthore-Dalion (B3LYP-D3/6-311+G(d)/PCM=DMSO)

2 Résultats et discussion

2.1. Utilisation de 2-(4-méthoxyphényle)acétate comme substrat

Nous avons donc dans un premier temps soumis le carboxylate **6** aux conditions d'Audisio en ajoutant du DABSO comme source de dioxyde de soufre (Schéma IV-37). Après deux heures à 150 °C, cinq équivalents d'iodure de méthyle ont été ajoutés pour arrêter la réaction. L'analyse GC-MS du milieu réactionnel nous a montré que le SO_2 ne s'est pas incorporé puisque seul l'acide **7** et l'ester **8** ont été détectés ainsi que leurs pendants deutérés en position α (avec une deutération non sélective pour l'acide puisque la fonction carboxylique se retrouve également deutérée). Cela signifie que le DMSO pourrait protoner le carboxylate utilisé tout comme l'énolate potentiellement formé *in situ*.

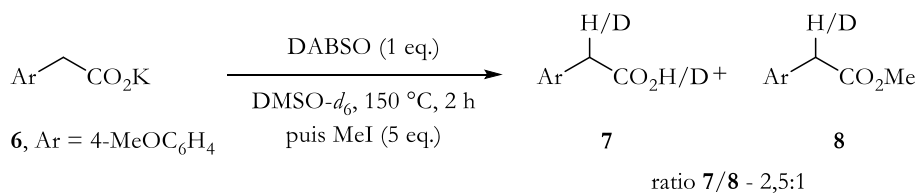


Schéma IV-37 : Réaction d'échange dynamique en présence de DABSO (ratio non corrigé déterminé par GC-MS)

Nous avons ensuite réalisé la même expérience en utilisant cette fois du $K_2S_2O_5$ pour générer le dioxyde de soufre (Schéma IV-38). À nouveau, nous avons majoritairement récupéré l'acide **7** correspondant (enrichi au deutérium en position α) confirmant à nouveau que la protonation peut venir du DMSO et non du DABSO. En revanche, nous avons pu observer cette fois-ci de la décarboxylation du substrat puisque du 1-éthyle-4-méthoxybenzène **10** a été détecté, ce dernier pouvant être issu de la méthylation du carbanion formé *in situ*. Plus curieusement nous avons observé la formation de 2-(4-méthoxyphényle)éthane-1-ol **9**. De plus, avec un temps de réaction plus élevé (20 h), nous avons observé une dégradation du DMSO notamment en acide méthylsulfonique.

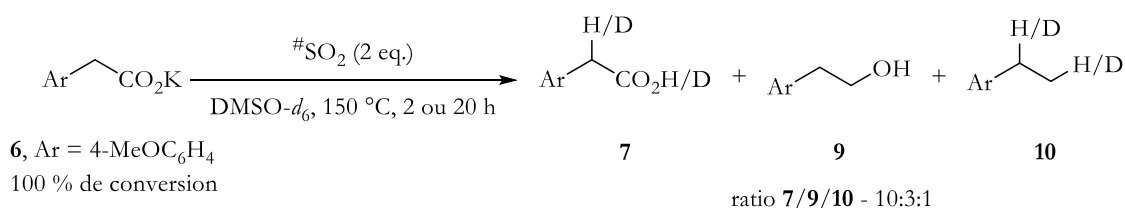


Schéma IV-38 : Réaction d'échange dynamique en présence de SO_2 généré par décomposition thermique de $K_2S_2O_5$ (ratios non corrigés déterminés par GC-MS)

Nous avons donc substitué le DMSO par du DMF pour éviter une protonation du carboxylate (Schéma IV-39). De plus, le dioxyde de soufre est cette fois-ci directement issu d'une bouteille sous pression permettant d'avoir les conditions les plus anhydres possibles. De manière inattendue, nous avons observé une décomposition du DMF et la formation de produits issus de la réaction entre notre substrat et le solvant. Le DMF peut être utilisé comme réactif dans nombre de réactions, notamment comme donneur de NMe_2 , ce qui peut expliquer les produits alors obtenus.^[76]

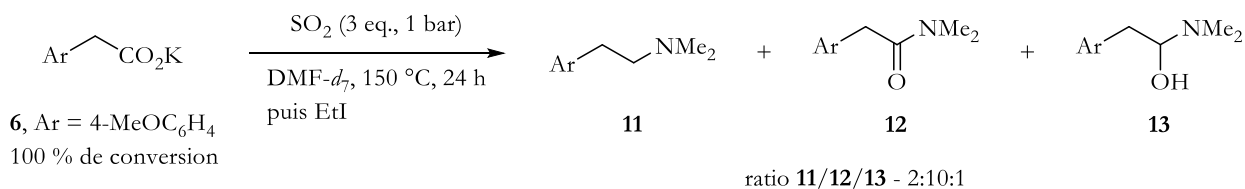


Schéma IV-39 : Utilisation de DMF comme solvant pour la réaction de décarboxylation sulfonylante (ratios non corrigés déterminés par GC-MS)

2.2. Utilisation de 2-(4-cyanophényle)acétate comme substrat

Pour éviter la dégradation du solvant (DMSO, comme DMF), nous avons souhaité abaisser la température de réaction. Pour ce faire, un changement de substrat a été opéré et le substituant méthoxy a été remplacé par un groupement cyano. En effet, l'équipe de Lundgren a montré que le 2-(4-cyanophényle)acétate **14** pouvait se décarboxyler à température ambiante. Ces conditions plus douces pourraient ainsi permettre une meilleure sélectivité. Le 2-(4-cyanophényle)acétate de potassium **14** a donc été mis en présence de SO_2 avec le DMSO comme solvant (Schéma IV-40). Après avoir observé une absence de réaction à température ambiante, nous avons augmenté progressivement la température de 80 à 100 °C pendant 4 jours. Malheureusement à nouveau, la dégradation du DMSO a été observée ainsi que la protonation du carboxylate en l'acide

correspondant. Ce résultat suggère une possible action du dioxyde de soufre sur le DMSO facilitant sa dégradation.

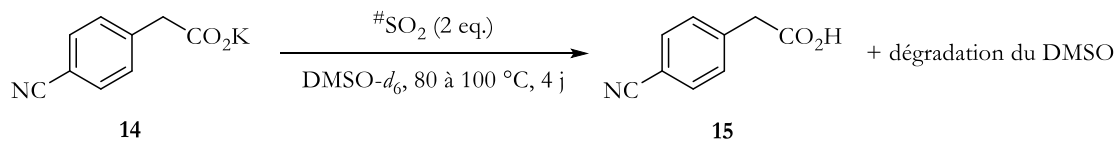


Schéma IV-40 : Utilisation du carboxylate **14** avec du SO_2 généré par décomposition thermique dans le DMSO

La même réaction a été faite dans le DMF (Schéma IV-41). Cette fois-ci de nombreux sous-produits ont été observés par analyse GC-MS (Figure IV-8). À nouveau l'acide **15** et l'ester **18** correspondant ont été détectés. S'ajoutent les produits issus de la décarboxylation **16** et **17**, ainsi qu'un produit **19** issu vraisemblablement de l'intermédiaire énolate. Enfin, pour la première fois, nous pensons avoir détecté les produits de sulfonylation, avec une répartition équivalente entre le résultat de *S*-alkylation **20** et *O*-alkylation **21**. Toutefois nous aimerions confirmer ce résultat en synthétisant par une autre voie le produit désiré.

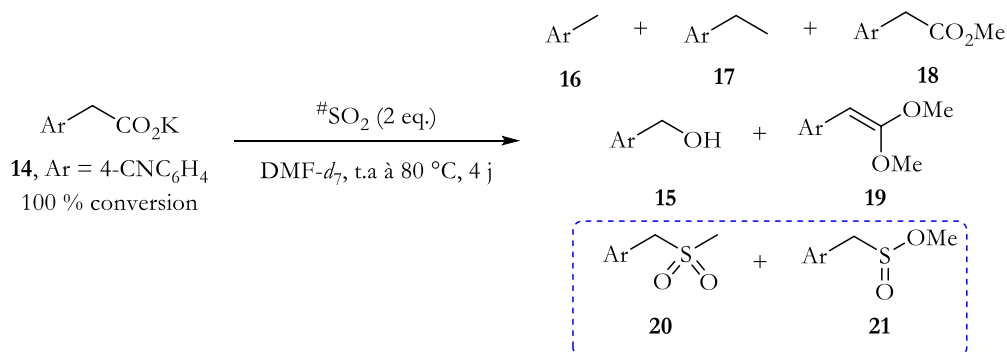


Schéma IV-41 : Utilisation du carboxylate **14** avec du SO_2 généré par décomposition thermique dans le DMF

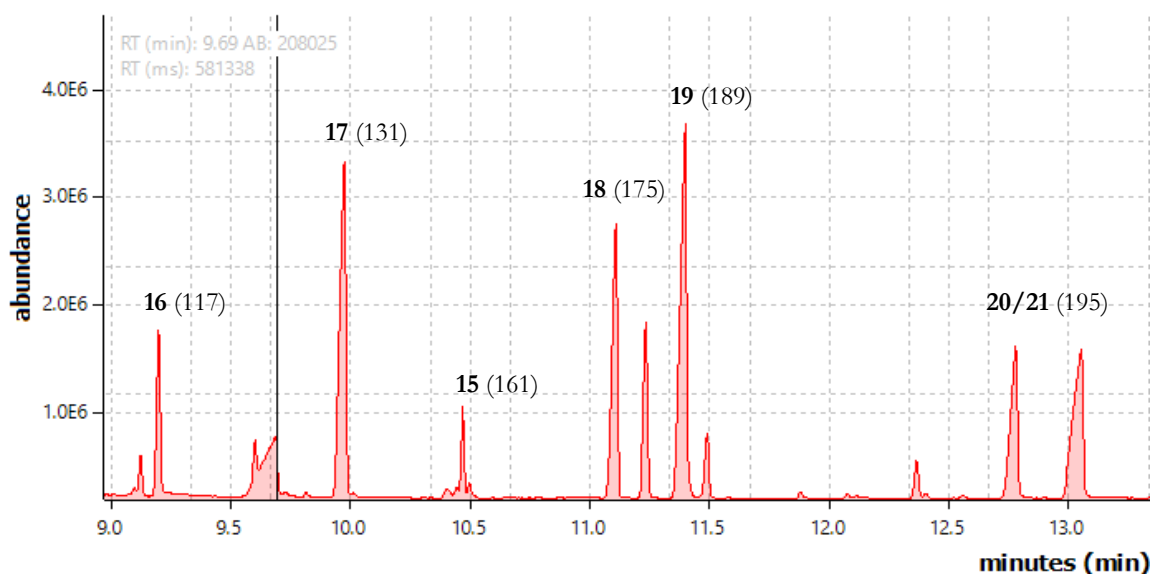


Figure IV-8 : Spectre GC-MS du milieu réactionnel. La masse du pic moléculaire observé est donnée entre parenthèses.

Ratios non corrigés : **16/17/15/18/19/20/21** – 0,4 : 1,3 : 0,2 : 1 : 1,7 : 0,7 : 1

3 Conclusions et perspectives

Dans ce chapitre, nous avons commencé à explorer la possibilité de réaliser une réaction de décarboxylation sulfonylante sans catalyseur en utilisant des carboxylates en position benzylique (Schéma IV-42). Nous avons pu observer tout d'abord une réelle incompatibilité des solvants utilisés (DMF et DMSO) avec les températures de la réaction. Ces problèmes n'ayant pas été mentionnés dans les travaux de Lundgren ou Audisio, nous pouvons émettre l'hypothèse que la présence de dioxyde de soufre, molécule réactive et potentiellement source d'acide, facilite la dégradation de ces solvants. La détection, *a priori*, de produits de sulfonylation à des températures plus basses permet d'envisager la faisabilité de cette réaction. Il serait nécessaire de confirmer ce résultat par des analyses plus avancées ou directement en synthétisant *via* une autre voie le produit désiré.

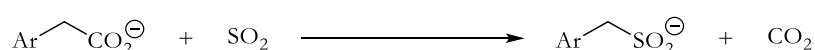


Schéma IV-42 : Réaction envisagée dans ce chapitre

Plusieurs obstacles demeurent et devront être confrontés. Dans un premier temps, il serait pertinent de comprendre et de vérifier l'impact du dioxyde de soufre sur les solvants. Le cas échéant il sera judicieux de réaliser un criblage des différents solvants possibles pour cette réaction. Nous pouvons ensuite envisager l'ajout d'une base dans le milieu réactionnel. Celle-ci permettrait de faciliter la formation de l'énolate et donc *in fine* la sulfonylation. Il serait également intéressant de mesurer l'influence du contre-cation utilisé, celui-ci n'étant pas anodin. Enfin, il nous faudra envisager d'augmenter la pression en dioxyde de soufre. En effet, une pression plus importante entraînera une liquéfaction du SO₂ ce qui pourrait permettre une meilleure réactivité avec celui-ci en revanche cela pourrait également accroître sa dégradation. Par ailleurs, cela pourrait accélérer la réaction et nous permettre de réduire la température de réaction augmentant alors la sélectivité.

Conclusions et perspectives

Nous avons donc exploré dans cette dernière partie le potentiel du processus de décarboxylation des acides carboxyliques pour la synthèse de sulfones en utilisant directement du dioxyde de soufre. Dans un premier temps (Chapitre 9) nous avons cherché à préparer des sulfones par décarboxylation de carboxylates aryliques en utilisant un catalyseur de cuivre (Schéma IV-43). Cependant les conditions ne se sont pas révélées adéquates, la protodécarboxylation ou un homocouplage ayant été obtenus de manière préférentielle.

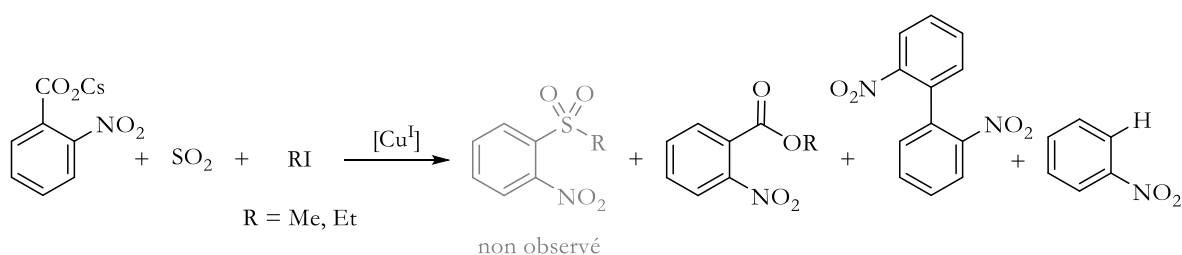


Schéma IV-43 : Réactivité d'un carboxylate en présence d'un complexe de Cu (I) et de SO₂

Le développement de cette réaction nécessite un criblage complet du système catalytique, en particulier du ligand afin d'avoir une preuve de concept de la faisabilité de cette réaction. Potentiellement il sera nécessaire de se tourner vers d'autres systèmes catalytiques, en s'inspirant de ceux d'ores et déjà utilisés dans des processus de décarboxylation carbonylante. On peut également imaginer un système bimétallique Cu/Pd où le cuivre servirait à réaliser la décarboxylation tandis que le palladium (suite à une transmétallation) permettrait l'insertion de dioxyde de soufre et le couplage avec un halogénure.

Dans un deuxième temps (Chapitre 10) nous nous sommes attelés à développer une réaction de décarboxylation sulfonylante à partir de carboxylates benzyliques (Schéma IV-44). L'avantage de ces substrats est qu'ils ne nécessitent pas en théorie de métal pour pouvoir être décarboxylés. De plus, d'après un calcul DFT, l'insertion de dioxyde de soufre et la formation d'un sulfinate sont favorables thermodynamiquement. Toutefois, ce n'est pas ce que nous avons observé expérimentalement. En effet, la plupart du temps seul l'acide et/ou l'ester correspondant a été détecté en fin de réaction. De plus, nous avons rencontré de manière récurrente une dégradation du solvant utilisé (DMSO ou DMF) ce qui n'était pas le cas lors de l'utilisation de dioxyde de carbone marqué. Contrairement à son pendant carboné, le dioxyde de soufre est un gaz réactif et aux propriétés corrosives, il n'est donc pas inenvisageable d'imaginer une dégradation des solvants facilitée par le SO₂.

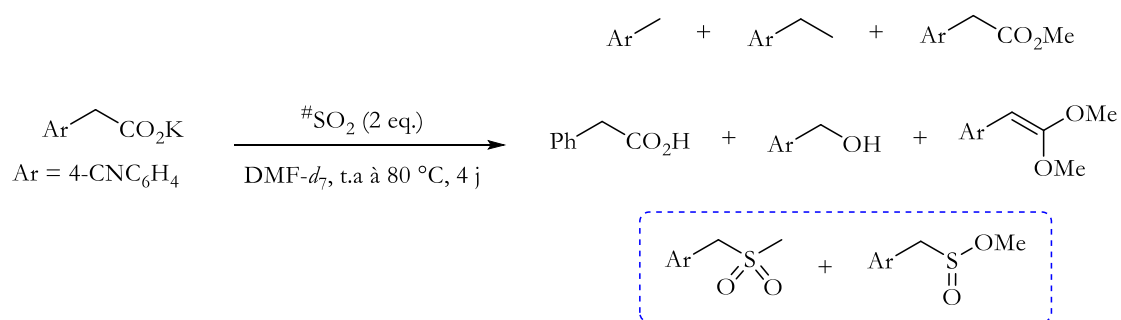


Schéma IV-44 : Preuve de concept d'une réaction de décarboxylation sulfonylante d'acides carboxyliques benzyliques

Afin de développer cette réaction, il sera nécessaire d'étudier l'impact de SO₂ sur les solvants de réaction. Par la suite, l'ajout d'additifs (une base par exemple) pourrait venir faciliter la formation d'un énolate nécessaire à la réaction. Il nous faudra également explorer l'influence de la pression sur la réaction, le SO₂ étant liquide au-dessus de 3 bar à température ambiante. Cela pourrait augmenter la réactivité de celui-ci. Enfin, on ne peut exclure d'avoir recours à un complexe organométallique afin de permettre l'échange CO₂/SO₂.

Le développement de ces deux réactions et les problèmes rencontrés semblent montrer que l'échange entre du dioxyde de carbone et du dioxyde de soufre n'a rien d'évident, que ce soit dû à une instabilité de ce dernier ou à un problème d'insertion dans le substrat. Étant donné la plus proche réactivité de SO₂ et CO, s'inspirer des réactions carbonylantes nous semble être une piste à explorer.

Références

- [1] T. P. Cunningham, D. L. Cooper, J. Gerratt, P. B. Karadakov, M. Raimondi, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1997**, *93*, 2247–2254.
- [2] J. Li, A. Yu. Rogachev, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2015**, *17*, 1987–2000.
- [3] W. A. Schenk, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1987**, *26*, 98–109.
- [4] D. M. P. Mingos, *Transit. Met. Chem.* **1978**, *3*, 1–15.
- [5] A. Adenot, Activation et transformation catalytique de SO₂ par des composés organométalliques et organiques, phdthesis, Université Paris-Saclay, **2020**.
- [6] *Tech. Ing.* **2010**, DOI <https://doi.org/10.51257/a-v1-g1800>.
- [7] I. Jacobowicz, *Tech. Ing.* **2000**.
- [8] IEA, *IEA, Emissions of Sulfur Dioxide (SO₂) by Sector and Scenario, 2015 and 2040*, **2019**.
- [9] T. L. Muller, in *Kirk-Othmer Encycl. Chem. Technol.*, John Wiley & Sons, Ltd, **2006**.
- [10] H. Müller, in *Ullmanns Encycl. Ind. Chem.*, John Wiley & Sons, Ltd, **2000**.
- [11] G. Kreysa, M. Schütze, Eds. , *Corrosion Handbook*, Wiley, **2008**.
- [12] M. L. Bell, D. L. Davis, T. Fletcher, *Environ. Health Perspect.* **2004**, *112*, 6–8.
- [13] S. Self, J.-X. Zhao, R. E. Holasek, R. C. Torres, A. J. King, *The Atmospheric Impact of the 1991 Mount Pinatubo Eruption*, **1993**.
- [14] K.-M. Roy, in *Ullmanns Encycl. Ind. Chem.*, John Wiley & Sons, Ltd, **2000**.
- [15] N. Anand, in *Mech. Action Antimicrob. Antitumor Agents* (Eds.: J.W. Corcoran, F.E. Hahn, J.F. Snell, K.L. Arora), Springer, Berlin, Heidelberg, **1975**, pp. 668–698.
- [16] Z.-Y. Sun, E. Botros, A.-D. Su, Y. Kim, E. Wang, N. Z. Baturay, C.-H. Kwon, *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 4160–4168.
- [17] T. Hager, *The Demon Under the Microscope: From Battlefield Hospitals to Nazi Labs, One Doctor's Heroic Search for the World's First Miracle Drug*, Harmony Books, **2006**.
- [18] “WHO model list of essential medicines - 22nd list, 2021,” **2021**.
- [19] C. J. M. Stirling, *Organic Sulfphur Chemistry : Structure, Mechanism, and Synthesis*, Butterworths, London/Boston, **1975**.
- [20] S. Oae, *Organic Chemistry of Sulfur*, Plenum Press, New York, **1977**.
- [21] G. H. Whitham, *Organosulfur Chemistry*, Oxford University Press, Oxford/New York, **1995**.
- [22] S. Patai, Z. Rappoport, C. Stirling, Eds. , *Sulphones and Sulphoxides (1988)*, John Wiley & Sons, Ltd, Chichester, UK, **1988**.
- [23] N.-W. Liu, S. Liang, G. Manolikakes, *Synthesis* **2016**, *48*, 1939–1973.
- [24] S. Shaaban, S. Liang, N.-W. Liu, G. Manolikakes, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 1947–1955.
- [25] G. Qiu, L. Lai, J. Cheng, J. Wu, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 10405–10414.
- [26] G. Qiu, K. Zhou, J. Wu, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 12561–12569.
- [27] B. V. Rokade, K. R. Prabhu, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 8110–8117.
- [28] S. Cai, Y. Xu, D. Chen, L. Li, Q. Chen, M. Huang, W. Weng, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2990–2993.
- [29] Y. Zhao, Y.-L. Lai, K.-S. Du, D.-Z. Lin, J.-M. Huang, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9655–9661.
- [30] Q.-Q. Ge, J.-S. Qian, J. Xuan, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8691–8701.
- [31] Y. Yu, Q. Wu, D. Liu, L. Yu, Z. Tan, G. Zhu, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 11195–11202.

- [32] Y. Wu, J. Chen, L. Li, K. Wen, X. Yao, J. Pang, T. Wu, X. Tang, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 7164–7168.
- [33] Y. Li, S. Chen, M. Wang, X. Jiang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 8907–8911.
- [34] J. He, G. Chen, B. Zhang, Y. Li, J.-R. Chen, W.-J. Xiao, F. Liu, C. Li, *Chem* **2020**, *6*, 1149–1159.
- [35] C. M. Suter, A. W. Weston, in *Org. React.*, John Wiley & Sons, Ltd, **2011**, pp. 141–197.
- [36] C. F. Reed, *Method of Halogenating Compounds and Product Resulting Therefrom*, **1936**, US2046090A.
- [37] C. F. Reed, *Preparation of Alkane Sulphonyl Chlorides*, **1939**, US2174492A.
- [38] In *Prep. Compd. Labeled Tritium Carbon-14*, John Wiley & Sons, Ltd, **2009**, pp. 47–107.
- [39] J. Atzrodt, V. Derdau, T. Fey, J. Zimmermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7744–7765.
- [40] In *Prep. Compd. Labeled Tritium Carbon-14*, John Wiley & Sons, Ltd, **2009**, pp. 109–209.
- [41] J. Atzrodt, V. Derdau, W. J. Kerr, M. Reid, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3022–3047.
- [42] W. J. S. Lockley, J. R. Heys, *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2010**, *53*, 635–644.
- [43] In *Prep. Compd. Labeled Tritium Carbon-14*, John Wiley & Sons, Ltd, **2009**, pp. 211–285.
- [44] In *Prep. Compd. Labeled Tritium Carbon-14*, John Wiley & Sons, Ltd, **2009**, pp. 287–391.
- [45] In *Prep. Compd. Labeled Tritium Carbon-14*, John Wiley & Sons, Ltd, **2009**, pp. 393–439.
- [46] In *Prep. Compd. Labeled Tritium Carbon-14*, John Wiley & Sons, Ltd, **2009**, pp. 441–463.
- [47] In *Prep. Compd. Labeled Tritium Carbon-14*, John Wiley & Sons, Ltd, **2009**, pp. 465–478.
- [48] R. A. Bragg, M. Sardana, M. Artelsmair, C. S. Elmore, *J. Label. Compd. Radiopharm.* **2018**, *61*, 934–948.
- [49] K. Hinsinger, G. Pieters, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9678–9680.
- [50] D. R. Gauthier, N. R. Rivera, H. Yang, D. M. Schultz, C. S. Shultz, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15596–15600.
- [51] P. Hermange, A. T. Lindhardt, R. H. Taaning, K. Bjerglund, D. Lupp, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6061–6071.
- [52] D. B. Nielsen, B. A. Wahlqvist, D. U. Nielsen, K. Daasbjerg, T. Skrydstrup, *ACS Catal.* **2017**, *7*, 6089–6093.
- [53] S. D. Friis, A. T. Lindhardt, T. Skrydstrup, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 594–605.
- [54] G. Destro, O. Loreau, E. Marcon, F. Taran, T. Cantat, D. Audisio, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 780–784.
- [55] G. Cahiez, A. Moyeux, O. Gager, M. Poizat, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 790–796.
- [56] G. Destro, K. Horkka, O. Loreau, D.-A. Buisson, L. Kingston, A. Del Vecchio, M. Schou, C. S. Elmore, F. Taran, T. Cantat, D. Audisio, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 13490–13495.
- [57] D. Kong, P. J. Moon, E. K. J. Lui, O. Bsharat, R. J. Lundgren, *Science* **2020**, *369*, 557–561.
- [58] D. Kong, M. Munch, Q. Qiqige, C. J. C. Cooze, B. H. Rotstein, R. J. Lundgren, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 2200–2206.
- [59] H. Uoyama, K. Goushi, K. Shizu, H. Nomura, C. Adachi, *Nature* **2012**, *492*, 234–238.
- [60] M. Yokoyama, K. Inada, Y. Tsuchiya, H. Nakanotani, C. Adachi, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 8261–8264.

- [61] T.-Y. Shang, L.-H. Lu, Z. Cao, Y. Liu, W.-M. He, B. Yu, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 5408–5419.
- [62] A. Adenot, L. Anthore-Dalio, E. Nicolas, J.-C. Berthet, P. Thuéry, T. Cantat, *Chem. – Eur. J.* **2021**, *27*, 18047–18053.
- [63] M. Malanchuk, *Anal. Chim. Acta* **1971**, *56*, 377–384.
- [64] B. Janković, S. Mentus, M. Janković, *J. Phys. Chem. Solids* **2008**, *69*, 1923–1933.
- [65] B. Nguyen, E. J. Emmett, M. C. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16372–16373.
- [66] H. Woolven, C. González-Rodríguez, I. Marco, A. L. Thompson, M. C. Willis, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4876–4878.
- [67] A. S. Deeming, E. J. Emmett, C. S. Richards-Taylor, M. C. Willis, *Synthesis* **2014**, *46*, 2701–2710.
- [68] B. Nguyen, E. J. Emmett, M. C. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 16372–16373.
- [69] Y. Chen, P. R. D. Murray, A. T. Davies, M. C. Willis, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 8781–8787.
- [70] T. S.-B. Lou, S. W. Bagley, M. C. Willis, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 18859–18863.
- [71] J.-X. Xu, X.-F. Wu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5938–5941.
- [72] A. Park, K. Park, Y. Kim, S. Lee, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 944–947.
- [73] N. Rodríguez, L. J. Goossen, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5030–5048.
- [74] Y. Wei, P. Hu, M. Zhang, W. Su, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8864–8907.
- [75] J. Xuan, Z.-G. Zhang, W.-J. Xiao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15632–15641.
- [76] M. M. Heravi, M. Ghavidel, L. Mohammadkhani, *RSC Adv.* **2018**, *8*, 27832–27862.

Conclusion générale

Conclusion générale

Table des matières

Conclusion générale	147
1 Utilisation de formiates de benzyle pour l'hydroalkylation par transfert d'imines	148
2 Extension de l'hydroalkylation par transfert aux dérivés carbonylés et aux alcènes	151
3 Réaction d'échange dynamique entre CO ₂ et SO ₂	153

Conclusion générale

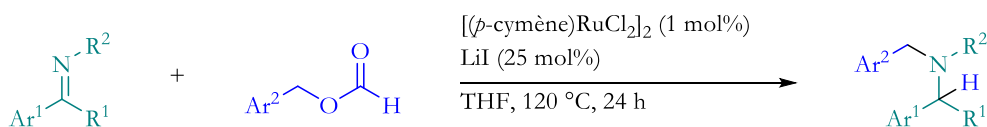
Nous avons donc pu voir au cours de cette thèse le potentiel des acides carboxyliques et de ses dérivés, en particulier les formiates, pour réaliser des réactions d'hydroalkylation par transfert ou des échanges dynamiques. La décarboxylation de ces substrats représente toutefois un défi méthodologique. La polyvalence des réactions possibles et imaginables permet d'envisager ces composés comme une brique élémentaire à l'avenir.

1 Utilisation de formiates de benzyle pour l'hydroalkylation par transfert d'imines

Au cours de la première partie de ces travaux de thèse, nous nous sommes intéressés à l'utilisation qui pouvait être faite des formiates d'alkyle en tant qu'agents de transfert pour l'hydroalkylation d'imines. En effet, les agents de transfert jusque-là utilisés présentaient soit une faible économie d'atomes avec des sous-produits de réaction en quantité stœchiométrique soit posaient des problèmes pour une montée en échelle (toxicité et/ou dangerosité).

1.1. Résultats obtenus

Nous avons développé dans cette partie une hydroalkylation par transfert d'imines en utilisant des formiates d'alkyle, plus particulièrement des formiates de benzyle (Schéma CG-1). Pour ce faire, nous avons utilisé un complexe de ruthénium, le [(*p*-cymène)RuCl₂]₂, auparavant utilisé pour des réactions de transfert ainsi que de l'iodure de lithium comme additif. La réaction est réalisée à 120 °C dans le THF. Ces conditions nous ont permis d'obtenir une vingtaine d'alkylamines.



R¹, R² = aryle, aliphatique

25 exemples, 28-95 %

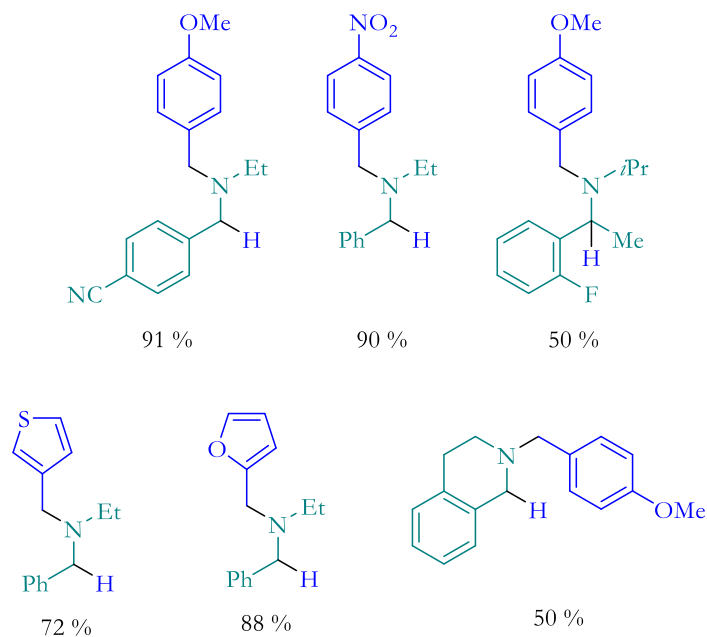


Schéma CG-1 : Réaction d'hydroalkylation d'imine par transfert – Exemples choisis

Conclusion générale

Des études cinétiques ainsi que des expériences de contrôle nous ont permis de proposer un mécanisme pour cette réaction (Schéma CG-2). L'enseignement principal de ces études mécanistiques est que la réaction est contrôlée par la réactivité du formiate et son activation par l'iodure de lithium. Sans ce dernier, nous avons observé une chute importante de la réactivité. À l'inverse, le processus de décarboxylation et de transfert permis par le complexe de ruthénium est relativement aisé comme nous l'a montré l'étude cinétique.

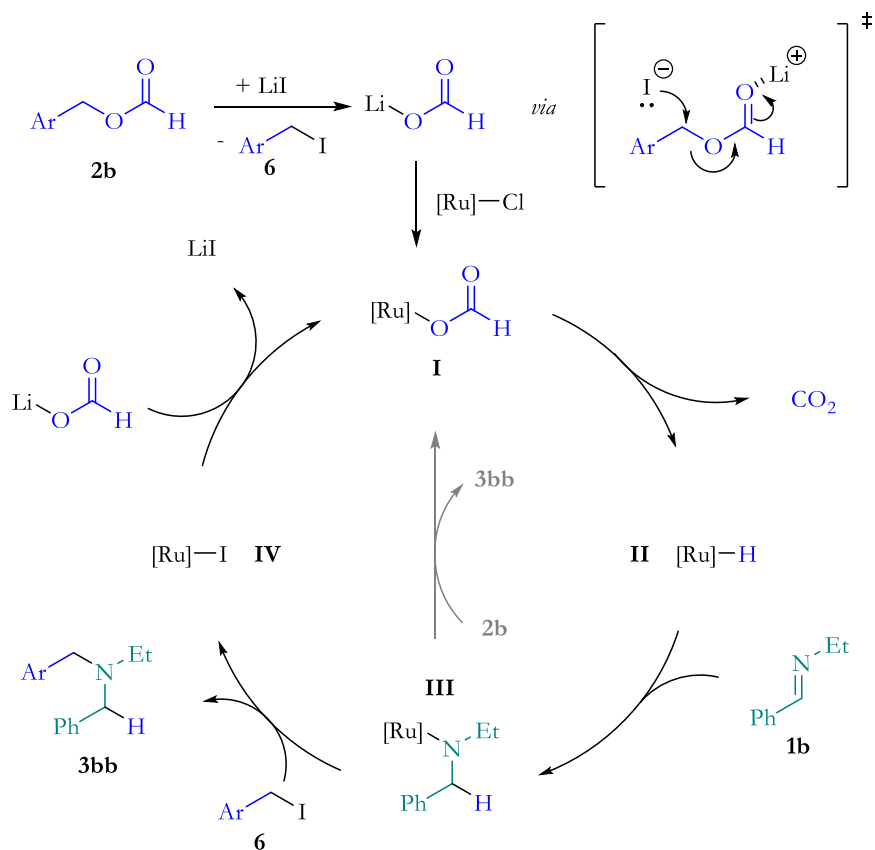


Schéma CG-2 : Mécanisme réactionnel proposé

Cette réaction présente toutefois deux limites majeures. Tout d'abord la réaction est essentiellement restreinte aux formiates de benzyles. L'effet électronique du noyau aromatique permet d'abaisser l'énergie de la liaison C–O favorisant la substitution nucléophile par l'iodure présent dans le milieu. De ce fait, les formiates d'alkyles non activés (méthyle, éthyle, etc.) ont montré une réactivité bien plus faible voire une absence totale de réactivité. En outre, la présence d'iodure d'alkyles dans le milieu permet la formation d'ammoniums quaternaires par alkylation qui peuvent se réarranger, aboutissant à une redistribution des substituants portés par l'atome d'azote. Ainsi, une moins bonne sélectivité a été observée pour des substrats à l'encombrement stérique plus faible.

1.2. Perspectives

Afin de dépasser ces limites, il est possible d'envisager d'utiliser d'autres additifs comme par exemple du MgI_2 ou CaI_2 dont l'activité a été décrite comme supérieure que celle de LiI pour la coupure de liaison C–O. Cela permettrait d'utiliser alors des formiates d'alkyles non activés plus difficiles à substituer. Quant à la redistribution des substituants, il faudrait probablement employer un système catalytique différent qui ne reposerait pas sur la formation d'un halogénure d'alkyle, ceux-ci réagissant trop aisément avec des amines pour former des ammoniums quaternaires.

Une alternative stéréosélective de cette réaction semble envisageable. Nous avons vu que l'ajout de ligand dans le milieu réactionnel pouvait réduire l'activité du complexe sans pour autant la bloquer totalement. Ainsi, on peut alors envisager d'utiliser un ligand chiral afin d'induire la formation stéréosélective de produits énantio-enrichis à partir de cétimines pro-chirales. Le ligand TsDPEN déjà utilisé par Noyori pour des hydrogénations asymétriques par transfert nous apparaît comme un bon point de départ (Schéma CG-3).

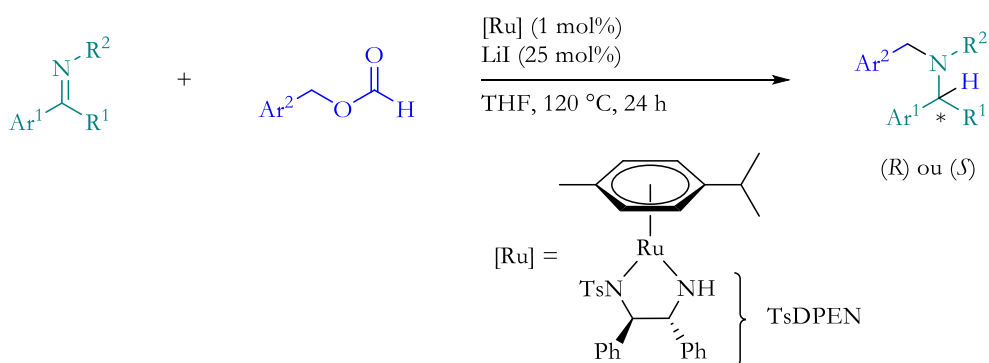


Schéma CG-3 : Hydroalkylation asymétrique par transfert envisagée

2 Extension de l'hydroalkylation par transfert aux dérivés carbonyles et aux alcènes

Nous avons continué dans cette partie à explorer le potentiel des formiates de benzyle pour réaliser des réactions d'hydroalkylation sur des substrats insaturés. Des dérivés carbonyles (aldéhydes et cétones) dans un premier temps, et du styrène dans un deuxième temps, ont été utilisés en présence de formiate de benzyle. Ces substrats représentent un défi du fait de leur réactivité différente de celle des imines (alcoolate moins nucléophile, alcène apolaire).

2.1. Résultats obtenus

Étant donné que les conditions précédentes n'ont pas permis d'obtenir l'éther désiré, nous avons réalisé un rapide criblage de catalyseurs utilisés pour des réactions d'hydrogénation par transfert ou pour des réactions de décarboxylation. Cependant, nous n'avons jamais observé de produit d'alkylation. En revanche, nous avons pu observer l'alcool correspondant issu du transfert de l'hydrure, confirmant que cette étape a bien lieu. Une fois formé, ce dernier peut réagir par transestérification avec le formiate de départ. Nous avons alors supposé que le problème pouvait venir d'une liaison O–Li trop forte. Différents sels d'iodure ont donc été utilisés pour activer la liaison C–O du formiate. Seul l'iodure de sodium a permis d'observer des traces d'éther, confirmant notre hypothèse (Schéma CG-4).

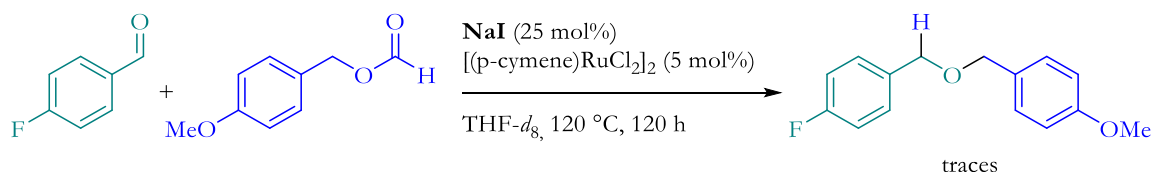


Schéma CG-4 : Preuve de concept de l'hydroalkylation de carbonyle avec un formiate comme agent de transfert

Concernant l'utilisation d'alcènes, des résultats préliminaires avec un complexe de cobalt développé au laboratoire nous ont orienté vers le développement d'une réaction de type Heck. En effet, le produit d'une β -élimination a été observé préférentiellement par rapport à l'alcane correspondant. Poussés dans cette direction, nous avons cherché à optimiser cette réaction pour obtenir une meilleure sélectivité et réactivité. Différents complexes de cobalt ont été utilisés, celui donnant les meilleurs résultats étant un complexe de cobalt-porphyrine qui nous a permis d'obtenir sélectivement 14 % du produit voulu (Schéma CG-5). La faible réactivité de ce complexe ainsi que les problèmes de polymérisation du styrène observés nécessitent une optimisation plus approfondie.

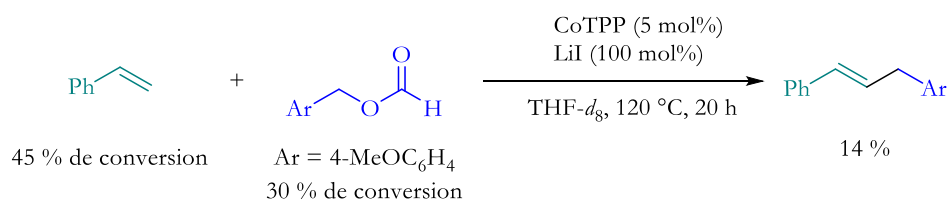


Schéma CG-5 : Preuve de concept d'un couplage de type Heck à partir de formiate de benzyle

2.2. Perspectives

Afin d'étendre la réactivité des formiates d'alkyles, il nous apparaît comme primordial de trouver de nouvelles conditions à même d'activer et couper plus facilement la liaison C–O. Utiliser d'autres sels d'halogénure notamment avec des alcalino-terreux est une des perspectives à envisager. Dans le cas des dérivés carbonylés, l'ajout d'éther couronne pourrait également accroître la réactivité de l'alcoolate formé *in situ*. Prometteuse, la réaction de type Heck, nécessite toutefois une optimisation importante qui pourra potentiellement être réalisée par HTE.

A moyen-long terme, d'autres réactions intéressantes utilisant les dérivés d'acides comme briques élémentaires sont à envisager. On peut penser à utiliser d'autres formiates. Les formiates de bore, moins stable que leurs homologues silylés, pourraient par exemple être très intéressants à étudier. On peut penser à une réaction d'hydroboration d'alcynes qui permettrait d'obtenir des alcènes borylés pouvant être engagés dans des réactions de couplage de Suzuki ou bien hydrolysés pour obtenir l'aldéhyde correspondant (Schéma CG-6).

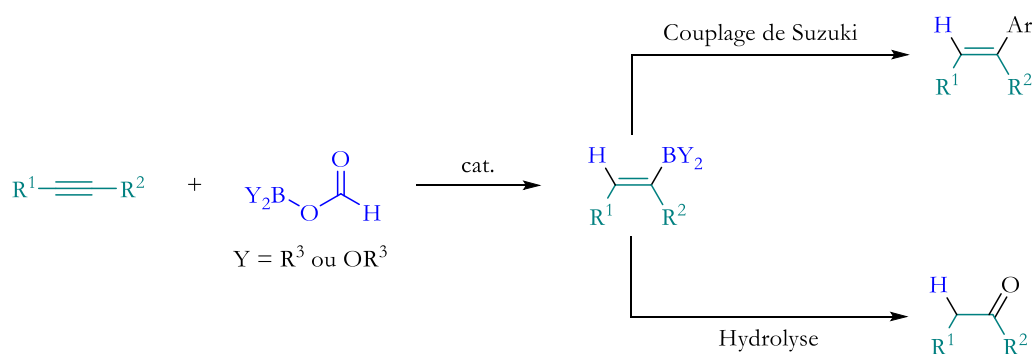


Schéma CG-6 : Utilisation de formiates de bore envisagé

Enfin une dernière perspective envisagée est l'étude de la carboxylation des esters allyliques. En effet, si de nombreuses réactions de décarboxylation allylation ont déjà été développées, celles-ci sont limitées à des substrats activés comme par exemples les β -cétoesters allyliques ou les acides aminés. Cette activation permet notamment de favoriser la décarboxylation de ces substrats. Le développement de réaction sur des substrats moins activés reste défi à relever.

3 Réaction d'échange dynamique entre CO₂ et SO₂

Enfin, dans la dernière partie de cette thèse, nous avons cherché à réaliser la sulfonylation de carboxylates *via* la décarboxylation de ces derniers. L'échange dynamique entre le CO₂ et le SO₂ pour la préparation de sulfones représenterait en effet une alternative aux voies de synthèse actuelles, généralement multi-étapes et effectués dans des conditions dures.

3.1. Résultats obtenus

Dans un premier temps, nous avons cherché à réaliser la sulfonylation de carboxylate aryle en utilisant un complexe de cuivre (I). Si le système catalytique semble capable de réaliser la décarboxylation du substrat, à aucun moment l'insertion du SO₂ n'a été observée. Nous avons au contraire observé du nitrobenzène issu de la protodécarboxylation, l'ester correspondant au substrat de départ lorsque celui-ci n'a pas réagi et, plus inattendu, la formation d'un composé bi-aryle (Schéma CG-7).

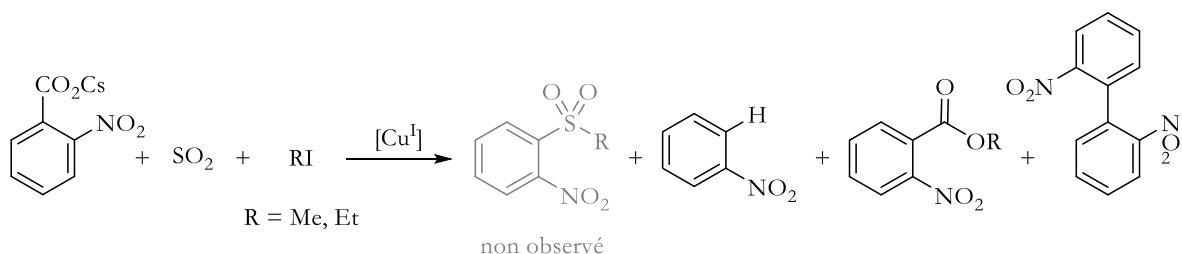


Schéma CG-7 : Réactivité d'un carboxylate en présence d'un complexe de Cu (I) et de SO₂

Nous avons alors ensuite utilisé des carboxylates en position benzylique, ces derniers étant plus aisés à décarboxyler étant donné la stabilisation apportée par l'effet électroattracteur du noyau aromatique. Nous avons pu observer en GC-MS les produits d'insertion du SO₂ lorsque nous avons réalisé la réaction à température modérée (<80 °C) dans le DMF. La réaction présente toutefois un important problème de sélectivité puisque nombre de sous-produits ont été observés ainsi qu'un mélange entre la *S* et la *O*-alkylation (Schéma CG-8).

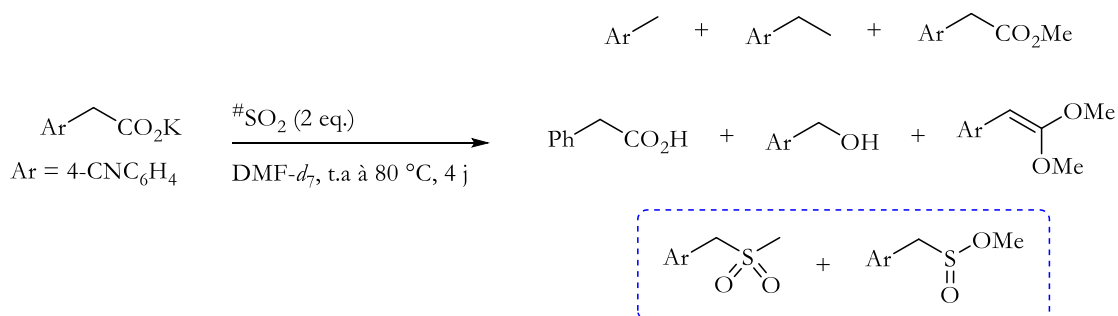


Schéma CG-8 : Preuve de concept d'une réaction de décarboxylation sulfonylante d'acides carboxyliques benzyliques

Au vu de ces résultats sur ces deux réactions, il nous apparaît que malgré que l'échange soit favorable thermodynamiquement (calculs DFT) d'autres facteurs, qui restent à déterminer, bloquent l'échange dynamique (empoisonnement du catalyseur, compétition cinétique, etc.).

3.2. Perspectives

La réactivité du dioxyde de soufre étant potentiellement à l'origine de ces problèmes de sélectivité, une perspective intéressante serait d'envisager en premier lieu la décarboxylation carbonylante de dérivés d'acides carboxyliques. En effet comme mentionné dans l'introduction de cette partie, le monoxyde de carbone a des orbitales moléculaires proche de celles du SO₂ mais avec une relativement moindre réactivité (voir Partie IV, Chapitre 8). Ainsi, une plus faible réactivité permettrait d'accroître la sélectivité de la réaction. A notre connaissance, peu de réactions de carbonylation utilisent des acides carboxyliques comme nucléophiles. Ces derniers pourraient être une alternative aux dérivés silylés utilisés par exemple dans des couplages d'Hiyama carbonylants. On peut envisager l'utilisation pour cela d'un système bimétallique Cu/Pd pour réaliser cette transformation (Schéma CG-9).

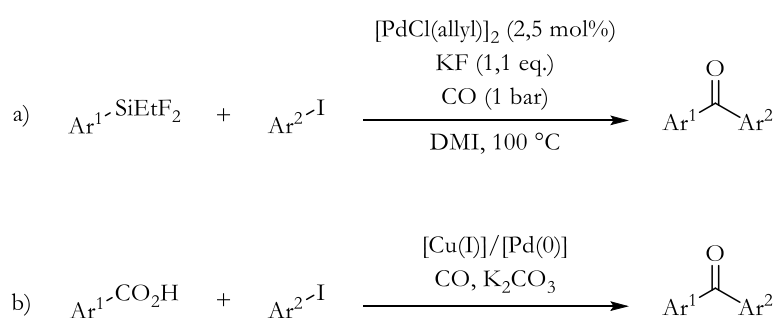


Schéma CG-9 : (a) Réaction d'Hiyama carbonylante (b) Réaction de décarboxylation carbonylante envisagée

Ces travaux ont donc permis de mettre en avant le potentiel des formiates comme agent de transfert pour réaliser l'hydroalkylation de substrats insaturés dont une étude mécanistique complète a montré le caractère limitant de l'activation de la liaison C–O. Les acides carboxyliques représentent quant à eux des substrats d'intérêts pour des réactions d'échange dynamique afin de pouvoir préparer des sulfones à partir de dioxyde de soufre ou à l'avenir de monoxyde de carbone. L'approfondissement et l'étude de ces réactions apportent des pistes pour le développement d'une synthèse organique moins carbonée et plus durable.

Conclusion générale

Partie expérimentale

Table of contents

Table of contents	157
1 General considerations	158
2 Experimental part for part II	159
3 Experimental part for part III	188
4 Experimental part for part IV	189
5 References	191

1 General considerations

1.1. Synthesis of products

Unless otherwise stated, all reactions were performed in a recirculating *mBraun LabMaster DP* inert atmosphere (Ar) drybox and vacuum Schlenk lines. Glassware was dried overnight at 80 °C or flame-dried before use. Reagents were purchased from commercial suppliers, stored in the glovebox and used as received. Solvents were thoroughly dried by standard methods, distilled immediately before use and stored over 4 Å molecular sieves. 4 Å molecular sieves (Aldrich) were dried under dynamic vacuum at 250 °C for 48 h prior to use. Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed on silica gel 60 F254 TLC plates (Merck). Visualization was achieved by exposure to ultraviolet light (254 nm). Purification: Flash chromatography was carried out with SiO₂ (particle size 20-60 µm). The IUPAC nomenclature and numbering system has been used to name all new compounds using the program Chemdraw by CambridgeSoft. SO₂ was purchased in a pressurized cylinder from Messer

1.2. Product characterization

1.2.1 NMR spectroscopy

NMR spectra were recorded on a *Bruker AVANCE Neo 400 MHz* spectrometer at 23 °C unless otherwise stated. Chemical shifts (δ) value are referenced to solvent residual peaks and reported in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane (¹H, ¹³C), or trichlorofluoromethane (¹⁹F). Coupling constants (*J*) are given in Hz, multiplicities are named as singlet (s), doublet (d), triplet (t), quartet (q), multiplet or overlapping signals (m) and broad signal (br), solvent is given in parenthesis.

1.2.2 Gas chromatography/mass spectrometry

GC-MS spectra were recorded on a *Shimadzu GC-QP2010 Ultra gas* apparatus equipped with a *Supelco SLBTM*-ms fused silica capillary column (30 m x 0.25 mm x 0.25 µm). Argon in 6.0 purity from Messer was used as vector gas.

1.2.3 Gas chromatography

GC spectra were recorded on a *Shimadzu GC-2010 Plus* apparatus, equipped with a *Supelco* column CARBOXEN 1010 PLOT (30 m x 0.53 mm). (injection temperature: 230 °C; column temperature: 10 °C; flow: 5 mL/min; purge: 2 mL/min; split ratio: 0; carrier gas: argon; detector: TCD 230 °C, 30 mA).

1.2.4 Infrared spectroscopy

IR spectra were recorded on a Shimadzu IRAffinity-1S (IR) or MIRacle 10 (ATR).

1.2.5 High Resolution Mass Spectrometry

High resolution mass spectra (HRMS) were recorded on Q-ToF MaXis, sources ESI, APCI, APPI, nano-ESI (outsourced at Institut de Chimie Organique et Analytique, ICOA UMR 7311, Orléans Cedex 2).

2 Experimental part for part II

2.1. Experimental part for chapter 4

2.1.1 Optimisation of the catalyst

All complexes were pre-formed mixing the precursor, the ligand (**A–F**) and a base (KOH for **A**, NEt₃ for **B**, ^tBuOK for **C** to **F**) in THF. The mixture was then filtered and dried giving the desired complex.^[1–3]

In a 2.5 mL *J. Young* NMR tube, imine **1a** (28 μL, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and formate **2a** (40 μL, 0.24 mmol, 1.2 equiv.) were added on a solution of the complex (5.0 μmol, 2.5 mol%) and lithium iodide (6.7 mg, 50 μmol, 25 mol%) in THF-d₈ (0.5 mL). The solution was then heated at 100 °C for 24 h. Yields were determined by ¹H NMR integration versus mesitylene as an internal standard.

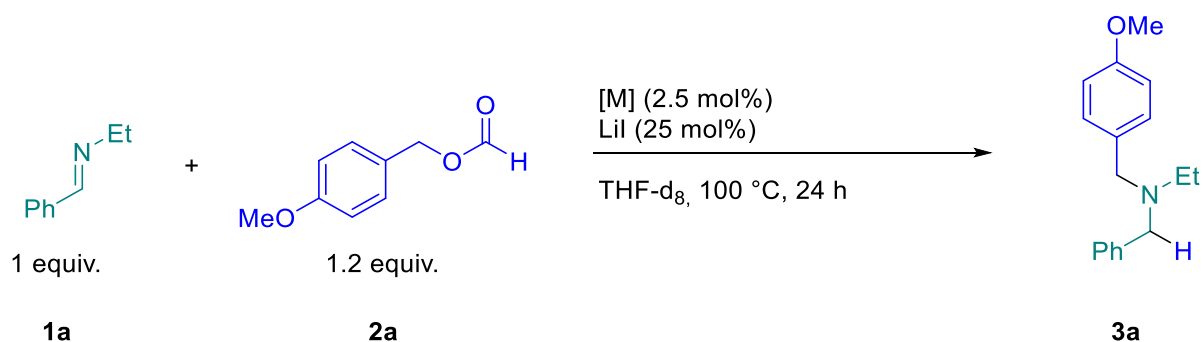
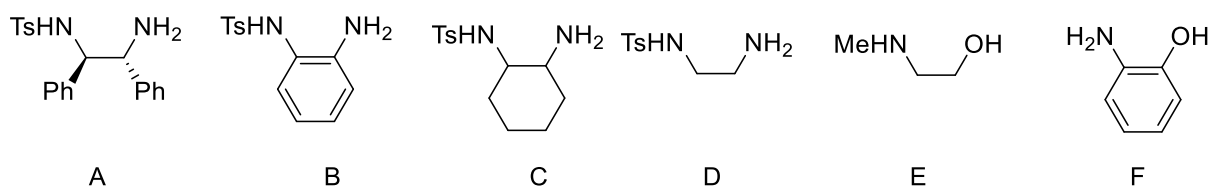


Table PE-1-1: Catalyst screening

Entry	Precursor	Ligand	Yield (%)
1	[(p-cymene)RuCl ₂] ₂	None	80
2	[Cp*RhCl ₂] ₂	None	84
3	[Cp*IrCl ₂] ₂	None	66
4	[(p-cymene)RuCl ₂] ₂	A	65
5	[Cp*RhCl ₂] ₂	A	80
6	[Cp*IrCl ₂] ₂	A	70
7	[Cp*RhCl ₂] ₂	B	40
8	[Cp*IrCl ₂] ₂	B	60
9	[Cp*RhCl ₂] ₂	C	0
10	[Cp*IrCl ₂] ₂	C	50
11	[Cp*RhCl ₂] ₂	D	15
12	[Cp*IrCl ₂] ₂	D	40
13	[(p-cymene)RuCl ₂] ₂	E	80 (48 h)
14	[(p-cymene)RuCl ₂] ₂	F	80 (48 h)



Scheme S1: Ligands used in this study

2.1.2 Optimisation of the reaction conditions

In a 2.5 mL *J. Young* NMR tube, imine **1a** (28 μ L, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and formate **2a** (40 μ L, 0.24 mmol, 1.2 equiv.) were added to a solution of the complex (x mol%) and lithium iodide (y mol%) in the deuterated solvent (0.5 mL). The solution was then heated at the desired temperature for 24 h. Yields were determined by ^1H NMR integration versus mesitylene as an internal standard.

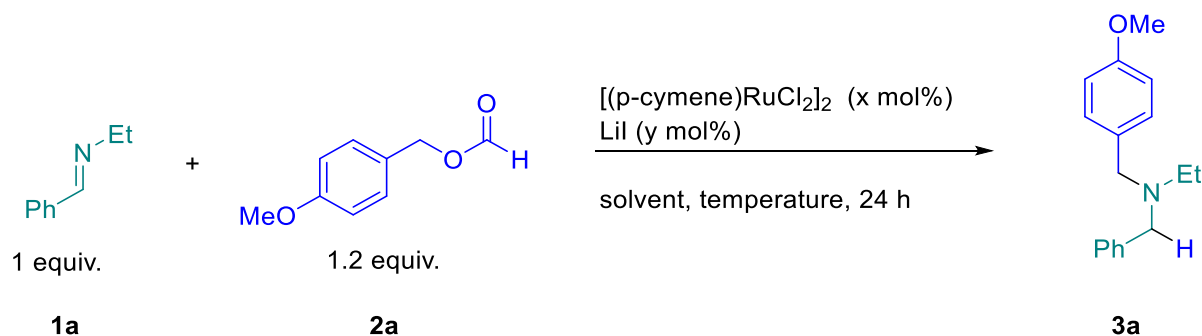
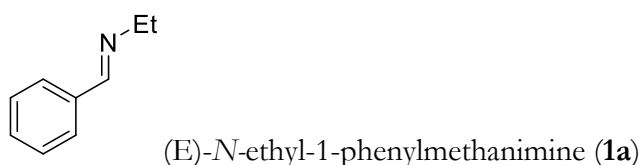


Table PE-12: Optimization of the reaction conditions

Entry	Precursor	Catalyst loading (%)	LiI loading (%)	Solvent	Temperature (°C)	Yield (%)
1	$[(p\text{-cymene})\text{RuCl}_2]_2$	2.5	25	CD_3CN	100	25
2	$[(p\text{-cymene})\text{RuCl}_2]_2$	2.5	25	Toluene- d_8	100	0
3	$[(p\text{-cymene})\text{RuCl}_2]_2$	2.5	25	Chlorobenzene- d_5	100	0
4	$[(p\text{-cymene})\text{RuCl}_2]_2$	2.5	25	THF- d_8	80	15
5	$[(p\text{-cymene})\text{RuCl}_2]_2$	2.5	25	THF- d_8	120	90
6	$[(p\text{-cymene})\text{RuCl}_2]_2$	2.5	25	THF- d_8	150	65
7	$[(p\text{-cymene})\text{RuCl}_2]_2$	2.5	0	THF- d_8	120	0
8	$[(p\text{-cymene})\text{RuCl}_2]_2$	2.5	5	THF- d_8	120	traces
9	$[(p\text{-cymene})\text{RuCl}_2]_2$	2.5	50	THF- d_8	120	>95 (5 h)
10	$[(p\text{-cymene})\text{RuCl}_2]_2$	2.5	100	THF- d_8	120	>95 (2 h)
11	$[(p\text{-cymene})\text{RuCl}_2]_2$	0	25	THF- d_8	120	0
12	$[(p\text{-cymene})\text{RuCl}_2]_2$	1	25	THF- d_8	120	>95
13	$[(p\text{-cymene})\text{RuCl}_2]_2$	1.5	25	THF- d_8	120	>95

2.1.3 Synthesis of the N-ethylaldimine

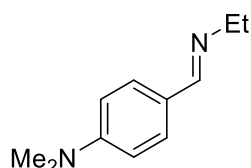
In a 20 mL vial was added the corresponding aldehyde (1 equiv., 10 mmol), EtNH_2 (2 equiv., 10 mL, 2 M in THF) and freshly activated molecular sieves. The mixture was stirred at room temperature. The reaction was followed by GC-MS until total conversion and then filtered through Celite. The solvent was then evaporated to give the pure product.



Obtained as a yellow oil in 86 % (1.14 g). The spectroscopic data are in agreement with those reported in the literature^[4]

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.29 (s, 1H, CHN), 7.74-7.72 (m, 2H, Ph), 7.42-7.39 (m, 3H, Ph) 3.65 (q, J = 7.3 Hz, 2H, Et), 1.31 (t, J = 7.3 Hz, 3H, Et).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 160.5 (C=N), 136.4 (Ph), 130.5 (Ph), 128.6 (Ph), 128.0 (Ph), 55.9 (Et), 16.4 (Et).



(E)-4-((ethylimino)methyl)-*N,N*-dimethylaniline (**1e**)

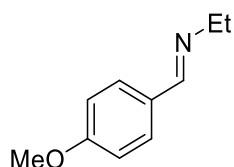
Obtained as a yellow oil in 95 % yield (1.79 g).

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.14 (s, 1H, CHN) 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H, Ar), 6.67 (d, J = 8.9 Hz, 1H, Ar), 3.57 (q, J = 7.3 Hz, 2H, Et), 2.96 (s, 6H, NMe₂) 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 2H, Et).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 160.3 (C=N), 151.9 (Ar), 129.3 (Ar), 124.5 (Ar), 111.6 (Ar), 55.7 (Et), 40.1 (NMe₂), 16.6 (Et).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2966 (w), 2831 (w), 1639 (m), 1604 (s), 1523 (s), 1442 (w), 1334 (s), 1307 (m), 1228 (m), 1178 (s), 1093 (w), 945 (w), 815 (s)

HRMS (ESI, 70 eV) m/z (%): Calcd for C₁₁H₁₇N₂⁺: 177.1386; found 177.1388



(E)-*N*-ethyl-1-(4-methoxyphenyl)methanimine (**1f**)

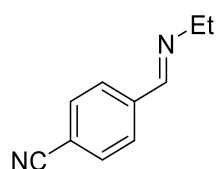
Obtained as a yellow oil in 82 % yield (1.3 g).

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.19 (s, 1H, CHN), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ar), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 2H, Ar), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.58 (q, J = 7.3 Hz, 3H, Et), 1.27 (t, J = 7.3 Hz, 3H, Et)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 161.5 (C=N), 159.7 (Ar), 129.5 (Ar), 129.3 (Ar), 114.0 (Ar), 55.8 (Et), 55.3 (OMe), 16.4 (Et).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2968 (w), 2837 (w), 1645 (m), 1604 (s), 1577 (m), 1510 (s), 1305 (m), 1246 (s), 1165 (s), 1031 (s), 829 (s)

HRMS (ESI, 70 eV) m/z (%): Calcd for C₁₀H₁₄N₂O⁺: 164.1070; found 164.1069

(E)-4-((ethylimino)methyl)benzotrile (**1g**)

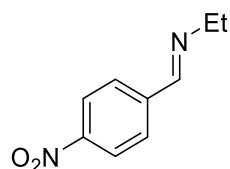
Obtained as a yellow oil in 77 % yield (1.2 g).

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.31 (s, 1H, CHN), 7.82 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ar), 7.68 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 3.68 (qd, J = 7.3, 1.4 Hz, 2H, Et), 1.31 (t, J = 7.3 Hz, 3H, Et)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 158.6 (C=N), 140.3 (Ar), 132.5 (Ar), 128.5 (Ar), 118.6 (Ar), 113.8 (Ar), 56.1 (Et), 16.2 (Et)

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2972 (w), 2846 (w), 2227 (m, CN), 1645 (m), 1446 (w), 1375 (w), 1303 (w), 1095 (w), 948 (w), 833 (s)

HRMS (ESI, 70 eV) m/z (%): Calcd for C₁₀H₁₁N₂⁺: 159.0917; found 159.0916

(E)-N-ethyl-1-(4-nitrophenyl)methanimine (**1h**)

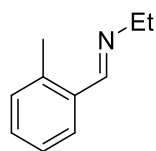
Obtained as a pale yellowish solid in 83 % yield (1.48 g).

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.38 (s, 1H, CHN), 8.27 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ar), 7.89 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ar), 3.72 (qd, J = 7.3, 1.4 Hz, 2H, Et), 1.34 (t, J = 7.3 Hz, 3H, Et)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 158.2 (CHN), 149.0 (Ar), 142.0 (Ar), 128.8 (Ar), 123.9 (Ar), 56.2 (Et), 16.1 (Et).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3105 (w), 2972 (w), 2839 (w), 1602 (m), 1512 (s), 1440 (w), 1336 (s), 1103 (m), 954 (m), 831 (s), 748 (m), 690 (m)

HRMS (ESI, 70 eV) m/z (%): Calcd for C₉H₁₁N₂O₂⁺: 179.0815; found 179.0819

(E)-N-ethyl-1-(o-tolyl)methanimine (**1i**)

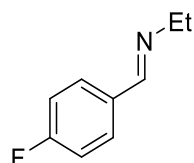
Obtained as a yellow oil in 78 % yield (1.1 g).

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.61 (CHN), 7.90 (d, J = 7.5 Hz, 1H, Ar), 7.27 (m, 2H, Ar), 7.18 (d, J = 7.3 Hz, Ar), 3.68 (q, J = 7.3 Hz, 2H, Et), 2.51 (s, 3H, Me), 1.34 (t, J = 7.3 Hz, 3H, Et).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 158.9 (CH), 137.3 (Ar), 134.3 (Ar), 130.7 (Ar), 130.1 (Ar), 127.3 (Ar), 126.2 (Ar), 56.4 (Et), 19.2 (Ar-Me), 16.5 (Et).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2970 (w), 2835 (w), 1614 (m), 1446 (w), 1375 (w), 1334 (w), 1284 (w), 1035 (w), 964 (w), 752 (s)

HRMS (ESI, 70 eV) m/z (%): Calcd for C₁₀H₁₄N₂⁺: 148.1121; found 148.1120



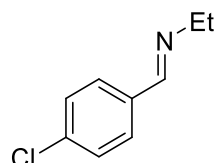
(E)-N-ethyl-1-(4-fluorophenyl)methanimine (**1k**)

Obtained as a yellow oil in 82 % yield (1.2 g). The spectroscopic data are in agreement with those reported in the literature [5]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.25 (s, 1H, CHN), 7.71 (m, 2H, Ar), 7.09 (t, J = 8.7 Hz, 2H, Ar) 3.63 (q, J = 7.3 Hz, 2H, Et), 1.30 (t, J = 7.3 Hz, 3H, Et)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 164.2 (d, J = 250 Hz, Ar ipso-F), 159.0 (C=N), 132.7 (d, J = 3.0 Hz, Ar p-F), 129.9 (d, J = 8.6 Hz, Ar m-F), 115.7 (d, J = 21.8 Hz, Ar o-F), 55.8 (Et), 16.3 (Et).

¹⁹F{¹H} NMR (377 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -110.00



(E)-1-(4-chlorophenyl)-N-ethylmethanimine (**1l**)

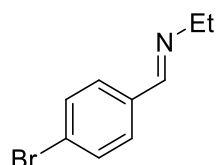
Obtained as a yellow oil in 74 % yield (1.2 g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.24 (s, 1H, CHN), 7.65 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ar), 7.37 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ar), 3.63 (qd, J = 7.3, 1.3 Hz, 2H, Et), 1.29 (t, J = 7.3 Hz, 3H, Et)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 159.2 (C=N), 136.5 (Ar), 134.9 (Ar), 129.3 (Ar), 129.0 (Ar), 55.9 (Et), 16.3 (Et).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2970 (w), 2843 (w), 1645 (s), 1595 (m), 1489 (m), 1334 (w), 1296 (w) 1087 (s), 1012 (m), 821 (s)

HRMS (ESI, 70 eV) m/z (%): Calcd for C₉H₁₁ClN⁺: 168.0575; found 168.0575

(E)-1-(4-bromophenyl)-*N*-ethylmethanimine (**1m**)

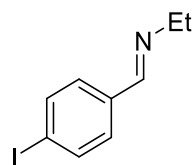
Obtained as a yellow oil in 56 % yield (1.2 g).

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.24 (s, 1H, CHN), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ar), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ar), 3.65 (qd, J = 7.3, 1.3 Hz, 2H, Et), 1.32 (t, J = 7.3 Hz, 3H, Et)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 159.2 (C=N), 135.3 (Ar), 131.9 (Ar), 129.5 (Ar), 124.9 (Ar), 55.9 (Et), 16.3 (Et).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2970 (m), 2841 (m), 1647 (s), 1589 (s), 1487 (s), 1446 (w), 1402 (w), 1375 (w), 1332 (w), 1093 (w), 1066 (s), 1037 (w), 1010 (s), 817 (s)

HRMS (ESI, 70 eV) m/z (%): Calcd for C₉H₁₁BrN⁺: 212.0069; found 212.0069

(E)-*N*-ethyl-1-(4-iodophenyl)methanimine (**1n**)

Obtained as a yellow oil in 69 % yield (1.8 g).

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.21 (s, 1H, CHN), 7.74 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.45 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ar), 3.63 (qd, J = 7.3, 1.4 Hz, 2H, Et), 1.30 (t, J = 7.3 Hz, 3H, Et),

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 159.5 (C=N), 137.9 (Ar), 135.9 (Ar), 129.6 (Ar), 97.1 (Ar), 56.0 (Et), 16.3 (Et)

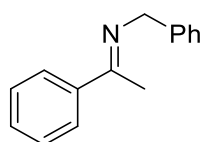
IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2968 (w), 2841 (w), 1645 (s), 1585 (m), 1481 (m), 1332 (w), 1093 (w), 1004 (s), 846 (m), 813 (s)

HRMS (ESI, 70 eV) m/z (%): Calcd for C₉H₁₁I⁺: 259.9931; found 259.9930

2.1.4 Synthesis of ketimines^[6]

Procedure A: In a 20 mL vial was added the corresponding ketone (1 equiv., 10 mmol), benzylamine (1 equiv., 10 mmol) and freshly activated molecular sieves in toluene (5 mL). The mixture was stirred at 120 °C. The reaction was followed by GC-MS until total conversion and then filtered through Celite. The solvent was then evaporated to give the pure product.

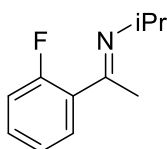
Procedure B: To a mixture of acetophenone (1.2 mL, 10 mmol, 1.0 equiv) and isopropylamine (2.6 mL, 30 mmol, 3. equiv) in anhydrous Et₂O (20 mL) was added a solution of TiCl₄ in CH₂Cl₂ (1 M, 6.4 mL, 6.4 mmol, 0.64 equiv) at 0 °C in a dropwise manner over a period of 30 min. During the addition, immediate precipitation of TiO₂ was observed. The reaction mixture was then allowed to stir at room temperature for 2 h, followed by filtration through a pad of Celite, and washed with MTBE. The organic phases were combined, washed with brine, dried over Na₂SO₄, and concentrated under reduced pressure to give the imine with >95% purity by NMR, which was used in the next reduction step without further purification.

(E)-N-benzyl-1-phenylethan-1-imine (**4a**)

Obtained through procedure A as a yellow oil in 83 % (1.7 g) The spectroscopic data are in agreement with those reported in the literature^[7]

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.91-7.88 (m, 2H, Ar), 7.47-7.36 (m, 7H, Ar), 7.29-7.26 (m, 1H, Ar), 4.77 (CH₂-Ph), 2.35 (Me).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 166.1 (C=N), 141.2 (Ph), 140.7 (Ph), 129.7 (Ph), 128.5 (Ph), 128.3 (Ph), 127.8 (Ph), 126.9 (Ph), 126.7 (Ph), 55.8 (CH₂-Ph), 15.9 (Me).

(Z/E)-1-(2-fluorophenyl)-N-isopropylethan-1-imine (**4b**)

Obtained through procedure B as a dark oil in 53 % yield (942 mg). Ratio 6:4 E/Z

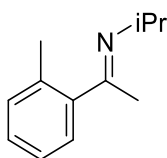
¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.47 (td, J = 7.62, 1.4 Hz, 0.6H, Ar), 7.33-7.24 (m, 1H, Ar), 7.16-6.98 (m, 2.5H, Ar), 3.83 (hept, J = 6.2 Hz, 0.6H, iPr), 3.26 (hept, J = 6.2 Hz, 0.4H, iPr), 2.24 (s, 1.3H, Me), 2.22 (d, J = 2.7 Hz, 1.7H, Me), 1.21 (d, J = 6.3 Hz, 3.5H, iPr), 1.06 (d, J = 6.2 Hz, 2.5H, iPr)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 161.5 (C=N), 160.4 (C=N), 160.4 (d, J = 248 Hz, Ar ipso-F), 157.8 (d, J = 245 Hz, Ar ipso-F), 131.1 (d, J = 13.8 Hz, Ar ortho-F), 130.3 (d, J = 8.3 Hz, Ar meta-F), 129.9 (Ar), 129.9 (d, J = 11.5 Hz, Ar meta-F), 127.8 (d, J = 4.8 Hz, Ar para-F), 127.0 (d, J = 20.0 Hz, Ar ortho-F), 124.3 (dd, J = 3.3 Hz, 1.1 Hz, Ar para-F), 115.9 (d, J = 8.1 Hz, Ar meta-F), 115.7 (d, J = 8.7 Hz, Ar meta-F), 53.5 (iPr), 51.0 (iPr), 28.8 (iPr), 23.6 (iPr), 23.4 (iPr), 18.4 (Me), 18.3 (Me).

¹⁹F{¹H} NMR (377 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -115.37, -115.59

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2968 (m), 1651 (m), 1485 (m), 1448 (m), 1292 (m), 1207 (m), 808 (m), 756 (s)

HRMS (ESI, 70 eV) m/z (%): Calcd for C₁₁H₁₅FN⁺: 180.1183; found 180.1185

(Z/E)-N-isopropyl-1-(o-tolyl)ethan-1-imine (**4c**)

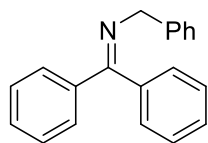
Obtained through procedure B as a pale yellow oil in 43 % yield (750 mg). Ratio 8:2 E/Z

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.20-7.13 (m, 3.2H, Ar), 6.92 (d, J = 6.8 Hz, 0.8H, Ar), 3.82 (hept, J = 6.2 Hz, 0.2 h, iPr), 3.14 (hept, J = 6.2 Hz, 0.8H, iPr), 2.29 (s, 0.6H, Me), 2.19-2.18 (m, 4.7H, Me), 2.12 (s, 0.6H, Me), 1.21 (d, J = 6.2 Hz, 1.3H, iPr), 1.08 (d, J = 6.2 Hz, 2.4 h, iPr), 0.98 (d, J = 6.3 Hz, 2.4H, iPr)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 166.5 (C=N), 165.7 (C=N), 143.8 (Ar), 140.0 (Ar), 134.2 (Ar), 132.9 (Ar), 130.6 (Ar), 130.1 (Ar), 127.8 (Ar), 127.8 (Ar), 126.8 (Ar), 125.9 (Ar), 125.8 (Ar), 125.5 (Ar), 52.6 (iPr), 51.2 (iPr), 28.7 (iPr), 23.7 (iPr), 23.6 (iPr), 23.4 (iPr), 19.5 (Me), 19.2 (Me), 18.7 (Me).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2964 (m), 1647 (m), 1429 (w), 1361 (w), 1259 (w), 1041 (w), 916 (w), 758 (s), 729 (s)

HRMS (ESI, 70 eV) m/z (%): Calcd for C₁₂H₁₇N⁺: 176.1434; found 176.1434



N-benzyl-1,1-diphenylmethanimine (**4d**)

Obtained through procedure B as a yellow solid in 76 % yield (2 g).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 1H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.63-7.61 (m, 2H, Ph), 7.40-7.24 (m, 10H, Ph), 7.16-7.13 (m, 3H, Ph), 4.54 (s, 2H, CH₂-Ph).

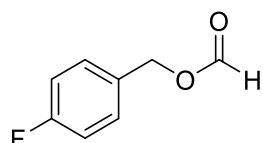
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 168.9 (C=N), 140.8 (Ph), 139.9 (Ph), 136.8 (Ph), 130.2 (Ph), 128.7 (Ph), 128.7 (Ph), 128.6 (Ph), 128.4 (Ph), 128.2 (Ph), 127.9 (Ph), 127.8 (Ph), 126.6 (Ph), 57.5 (CH₂-Ph).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 1620 (m), 1454 (m), 1282 (m), 1072 (w), 1026 (m), 929 (w), 781 (m), 692 (s), 642 (m)

HRMS (ESI, 70 eV) *m/z* (%): Calcd for C₂₀H₁₈N⁺: 272.1434; found 272.1433

2.1.5 Synthesis of formates^[8]

Formic acid (50.0 mmol) was added to acetic anhydride (40.0 mmol) at room temperature. The resulting mixture was stirred at 60 °C for 1 h and then cooled at room temperature. Benzyl alcohols (5.0 mmol) and NaHCO₃ (10.0 mmol) were added to the solution, and the mixture was stirred until starting material was consumed. The reaction was quenched by adding a mixture of ethyl acetate and water, and the biphasic system was stirred vigorously. Then the organic phase was separated, and the aqueous phase was extracted with ethyl acetate for 2 times. The organic phases were combined and washed with water and brine, and then dried over anhydrous Na₂SO₄. The resulting mixture was concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by silica gel column chromatography to afford the desired product.

4-fluorobenzyl formate (**2c**)

Obtained as a colourless oil in 60 % yield (462 mg), silica gel column chromatography (eluent: petroleum ether/ethyl acetate 9/1). Consistent with the literature^[8]

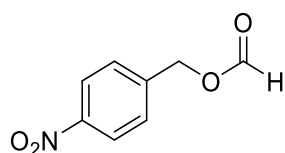
¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.12 (s, 1H, OCHO), 7.36 (dd, J = 8.2, 5.9 Hz, 2H, Ar), 7.05 (t, J = 8.5 Hz, 2H, Ar), 5.17 (s, 2H, CH₂-Ar)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 162.9 (d, J = 247.3 Hz, Ar), 160.8 (C=O), 131.2 (d, J = 2.7 Hz, Ar), 130.5 (d, J = 8.3 Hz, Ar), 115.7 (d, J = 21.6 Hz, Ar), 65.0 (CH₂-Ar)

¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -113.19

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2941 (w), 1720 (s, C=O), 1512 (s), 1222 (s), 1145 (s), 821 (s)

HRMS (ESI, 70 eV) m/z (%): Calcd for C₈H₆FO₂: 153.0352; found 153.0356

4-nitrobenzyl formate (**2d**)

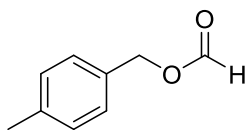
Obtained as a yellow oil in 48 % yield (434 mg), silica gel column chromatography (eluent: petroleum ether/ethyl acetate 9/1)

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.24 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ar), 8.18 (s, 1H, OCHO), 7.54 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ar), 5.30 (s, 2H, CH₂-Ar)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 160.40 (C=O), 147.85 (Ar), 142.48 (Ar), 128.55 (Ar), 123.88 (Ar), 64.15 (CH₂-Ar).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2947 (w), 1720 (s, C=O), 1606 (m), 1517 (s), 1344 (s), 1145 (s), 1016 (m), 802 (w), 736 (m), 694 (w)

HRMS (ESI, 70 eV) m/z (%): Calcd for C₈H₆NO₄: 180.0297; found 180.0301



4-methylbenzyl formate (**2e**)

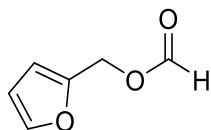
Obtained as a yellow oil in 57 % yield (427 mg), silica gel column chromatography (eluent: petroleum ether/ethyl acetate 9/1). Consistent with the literature^[8]

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.14 (s, 1H, OCHO), 7.29 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ar), 7.20 (d, J = 7.9 Hz, 2H, Ar), 5.18 (s, 2H, CH₂-Ar), 2.38 (s, 3H, Me)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 160.9 (C=O), 138.5 (Ar), 132.3 (Ar), 129.4 (Ar), 128.6 (Ar), 65.7 (CH₂-Ar), 21.3 (Me)

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2926 (w), 1720 (s, C=O), 1519 (w), 1454 (w), 1367 (w), 1147 (s), 802 (s)

HRMS (ESI, 70 eV) m/z (%): Calcd for C₉H₉O₂: 149.0603; found 149.0603



furan-2-ylmethyl formate (**2g**)

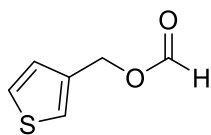
Obtained as a colorless oil in 72 % yield (453 mg), silica gel column chromatography (eluent: petroleum ether/ethyl acetate 9/1). Consistent with the literature^[8]

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.10, (s, 1H, OCHO), 7.44 (m, 1H, (Het)Ar), 6.44 (m, 1H, (Het)Ar), 6.37 (m, 1H, (Het)Ar), 5.16 (s, 2H, CH₂-Ar)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 160.6 (C=O), 148.9 ((Het)Ar), 143.6 ((Het)Ar), 111.2 ((Het)Ar), 110.8 ((Het)Ar), 57.4 (CH₂-Ar).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2939 (w), 1716 (s, C=O), 1502 (w), 1361 (w), 1153 (s), 1138 (s), 1016 (m), 921 (m), 883 (m), 819 (m), 742 (s)

HRMS (ESI, 70 eV) m/z (%): Calcd for C₆H₅O₃: 125.0239; found 125.0244



thiophen-3-ylmethyl formate (**2f**)

Obtained as a colorless oil in 63 % yield (447 mg), silica gel column chromatography (eluent: petroleum ether/ethyl acetate 9/1). Consistent with the literature^[8]

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.12 (s, 1H, OCHO), 7.33 (m, 2H, (Het)Ar), 7.11 (m, 1H, (Het)Ar), 5.22 (s, 2H, CH₂-Ar)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 160.79 (C=O), 136.10 ((Het)Ar), 127.62 ((Het)Ar), 126.51 ((Het)Ar), 124.86 ((Het)Ar), 60.67 (CH₂-Ar).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3103 (w), 1716 (s, C=O), 1145 (s), 835 (m), 777 (s), 692 (m)

HRMS (ESI, 70 eV) m/z (%): Calcd for C₆H₅O₂S: 141.0010; found 141.0017

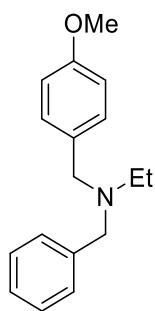
2.1.6 Preparation of the amines 3, 5, 6 and characterization data

All the products were isolated for characterization and yield except for **3b** and **5e**, which were synthesized through a reductive amination procedure^[9,10] and the yield determined by GC-MS. The NMR spectrum of product **3e** was compared to the literature data, and the NMR yield determined accordingly.^[11]

2.1.6.1 General procedure

Tube scale procedure: In a 2.5 mL *J.* Young NMR tube, imine (0.20 mmol, 1.0 equiv.) and formate (0.24 mmol, 1.2 equiv.) were added on a solution of the complex (1 mg, 2 μ mol, 1 mol%) and lithium iodide (6.7 mg, 50 μ mol, 25 mol%) in THF- d_8 (0.5 mL). The solution was then heated at 120 °C for 24 h. Yields were determined by ¹H NMR integration versus mesitylene as an internal standard.

Scale-up procedure: In a glovebox, a *J.* Young flask was charged with the imine (1.0 mmol, 1.0 equiv.), formate (1.2 mmol, 1.2 equiv.), lithium iodide (33 mg, 0.2 mmol, 25 mol%) and ruthenium catalyst (6.0 mg, 10 μ mol, 1.0 mol%) in THF (2.5 mL). Once sealed, the flask was stirred at 120 °C in an oil bath overnight. Full conversion was confirmed by GC-MS. The mixture was diluted with ethyl acetate. The desired product was extracted with HCl (1 M). The aqueous phase is basified with NaOH (2 M) and then extracted with dichloromethane. The organic phase is dried over MgSO₄ and evaporated to give in some cases the pure product. Otherwise, the product was purified by chromatography on silica gel.



N-benzyl-*N*-(4-methoxybenzyl)ethanamine (**3a**)

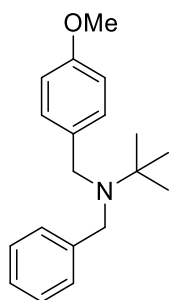
Obtained as a brown oil in 85% yield (216 mg)

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.38-7.21 (m, 8H, Ar), 6.86 (d, J = 7.2 Hz, 2H, Ar *p*-OMe), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.55 (s, 2H, CH₂-Ar), 3.51 (s, 2H, CH₂-Ar), 2.49 (qd, J = 7.1, 1.6 Hz, 2H, Et), 1.06 (td, J = 7.1, 1.6 Hz, 3H, Et)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 158.6 (Ar OMe ipso), 140.3 (Ar), 132.1 (Ar), 130.0 (Ar), 128.9 (Ar), 128.2 (Ar), 126.8 (Ar), 113.67 (Ar), 57.7 (CH₂-Ar), 57.1 (CH₂-Ar), 55.4 (OMe), 47.0 (Et), 12.0 (Et)

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2966 (w), 2796 (w), 1610 (m), 1510 (s), 1454 (m), 1300 (m), 1244 (s), 1168 (m), 1035 (s), 734 (s), 696 (s)

HRMS (ESI, 70 eV) m/z (%): Calcd for C₁₇H₂₃NO⁺: 256.1696; found 256.1701

N-benzyl-N-(4-methoxybenzyl)-2-methylpropan-2-amine (**3c**)

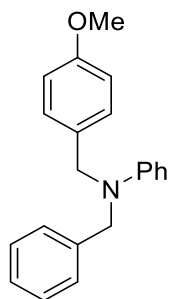
Flash chromatography (eluent: pentane/ethyl acetate 9/1). Obtained as a yellowish solid in 59 % yield (167 mg). R_f (pentane/ ethyl acetate 9:1) = 0.6

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.30 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, Ar), 7.23-7.19 (m, 4H, Ar), 7.12 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, Ar p-OMe), 6.76 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H, Ar p-OMe), 3.76 (s, 3H, OMe), 3.72 (s, 2H, CH₂-Ar), 3.68 (s, 2H, CH₂-Ar), 1.16 (s, 9H, tBu).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 158.2 (Ar OMe ipso), 143.3 (Ar), 134.8 (Ar), 129.5 (Ar), 128.3 (Ar), 127.9 (Ar), 126.1 (Ar), 113.3 (Ar), 55.7 (tBu), 55.3 (OMe), 54.2 (CH₂-Ar), 53.8 (CH₂-Ar), 27.7 (tBu).

IR (ATR): ν̄ (cm⁻¹) = 1510 (s), 1354 (m), 1251 (s), 1035 (s), 943 (m), 823 (s), 804 (s), 744 (s), 707 (s)

HRMS (ESI, 70 eV) *m/z* (%): Calcd for C₁₇H₂₃NO⁺: 284.2003; found 284.2007

N-benzyl-N-(4-methoxybenzyl)aniline (**3d**)

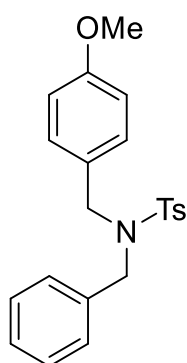
Flash chromatography (eluent: pentane/ethyl acetate 9/1). Obtained as a yellow oil in 43 % yield (216 mg). R_f (pentane/ ethyl acetate 9:1) = 0.6

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.34- 7.30 (m, 2H, Ar), 7.25-7.23 (m, 3H, Ar), 7.19-7.16 (m, 4H, Ar), 6.86 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar p-OMe), 6.75 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ar p-OMe), 6.70 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H, Ar), 4.62 (s, 2H, CH₂-Ar), 4.59 (s, 2H, CH₂-Ar), 3.80 (s, 3H, OMe).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 158.7 (Ar OMe ipso), 149.4 (Ar), 138.8 (Ar), 130.6 (Ar), 129.3 (Ar), 128.7 (Ar), 128.0 (Ar), 127.0 (Ar), 126.8 (Ar), 116.8 (Ar), 114.2 (Ar), 112.7 (Ar), 55.4 (OMe), 54.1 (CH₂-Ar), 53.7 (CH₂-Ar).

IR (ATR): ν̄ (cm⁻¹) = 1597 (m), 1504 (s), 1452 (m), 1355 (m), 1244 (s), 1170 (m), 1029 (m), 815 (m), 729 (s), 692 (s)

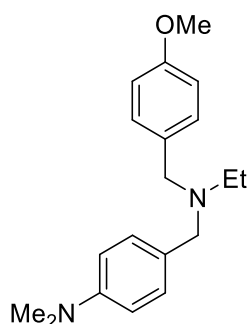
HRMS (ESI, 70 eV) m/z (%): Calcd for $C_{21}H_{22}NO^+$: 304.1690; found 304.1695



N-benzyl-*N*-(4-methoxybenzyl)-4-methylbenzenesulfonamide (**3e**)

Product **3e** was analyzed and quantified by 1H NMR (internal standard: mesitylene). The spectroscopic data are in agreement with those reported in the literature^[11]

1H NMR (400 Hz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.52 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.18–7.17 (m, 3H), 7.09 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.95–6.92 (m, 2H), 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.64 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 2.42 (s, 3H)



4-((ethyl(4-methoxybenzyl)amino)methyl)-*N,N*-dimethylaniline (**3e**)

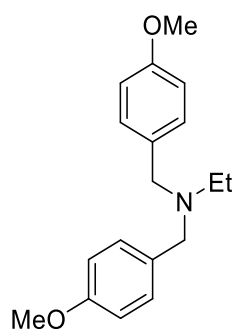
Flash chromatography (eluent: petroleum ether/ethyl acetate 9/1) Obtained as a yellow oil in 62 % yield (186 mg). R_f (petroleum ether/ethyl acetate 9/1) = 0.4

1H NMR (400 Hz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.27 (d, J = 8.6 Hz, 2H, p-OMe Ar *meta*), 7.21 (d, J = 8.6 Hz, 2H, p-NMe₂ Ar *meta*), 6.84 (d, J = 8.6 Hz, 2H, p-OMe Ar *ortho*), 6.71 (d, J = 8.7 Hz, 2H, p-NMe₂ Ar *ortho*), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.49 (s, 2H, CH₂-Ar), 3.47 (s, 2H, CH₂-Ar), 2.93 (s, 6H, NMe₂), 2.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H, Et), 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3H, Et)

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 158.5 (p-OMe Ar *ipso*), 149.8 (p-NMe₂ Ar *ipso*), 132.4 (Ar), 130.0 (Ar), 129.8 (Ar), 127.9 (Ar), 113.6 (p-OMe Ar *ortho*), 112.7 (p-NMe₂ Ar *ortho*), 57.0 (CH₂-Ar), 56.9 (CH₂-Ar), 55.4 (OMe), 46.7 (Et), 41.0 (NMe₂), 12.0 (Et).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2964 (w), 8798 (w), 1610 (s), 1510 (s), 1442 (w), 1344 (m), 1244 (s), 1165 (s), 1035 (m), 947 (m), 808 (s)

HRMS (ESI, 70 eV) m/z (%): Calcd for $C_{19}H_{27}N_2O^+$: 299.2118; found 299.2118

*N,N*-bis(4-methoxybenzyl)ethanamine (**3f**)

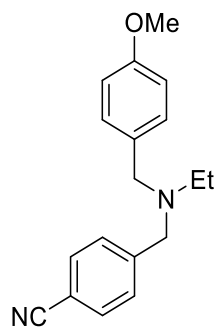
Obtained as a yellow oil in 82 % yield (234 mg)

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.27 (d, 8.7 Hz, 4H, p-OMe Ar *meta*), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 4H, p-OMe Ar *ortho*), 3.80 (s, 6H, OMe), 3.49 (4H, CH₂-Ar), 2.48 (q, J = 7.1 Hz, 2H, Et), 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3H, Et)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 158.6 (p-OMe Ar *ipso*), 132.2 (p-OMe Ar), 130.0 (p-OMe Ar), 113.6 (p-OMe Ar *ortho*), 57.0 (CH₂-Ar), 55.4 (Et), 46.8 (Et), 12.0 (Et).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2964 (w), 2833 (w), 1610 (m), 1508 (s), 1300 (m), 1240 (s), 1178 (m), 1033 (s), 821 (m),

HRMS (ESI, 70 eV) m/z (%): Calcd for C₁₈H₂₄NO₂⁺: 286.1802; found 286.1801

4-((ethyl(4-methoxybenzyl)amino)methyl)benzonitrile (**3g**)

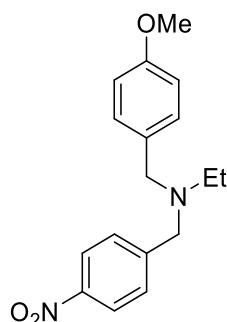
The reaction was performed on 2 mmol scale. Flash chromatography (eluent: petroleum ether/ethyl acetate, gradient from 95/5 to 75/25 + 1% of Net₃). R_f = 0.6 (eluent: petroleum ether/ethyl acetate 9/1). Obtained as brown oil in 21 % yield (59 mg)

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.58 (d, J = 8.3 Hz, 2H, p-CN Ar *ortho*), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 2H, p-CN Ar *meta*), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 2H, p-OMe Ar *meta*), 6.9 (d, J = 8.6 Hz, 2H, p-OMe Ar *ortho*), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.58 (s, 2H, CH₂-Ar), 3.52 (s, 2H, CH₂-Ar), 2.49 (q, J = 7.1 Hz, 2H, Et), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3H, Et)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 158.8 (p-OMe Ar *ipso*), 146.4 (Ar), 132.1 (Ar), 131.3 (Ar), 129.9 (Ar), 129.2 (Ar), 119.2 (CN), 113.7 (p-OMe Ar *ortho*), 110.5 (p-CN Ar *ipso*), 57.3 (CH₂-Ar), 55.3 (OMe), 47.4 (Et), 12.0 (Et).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2806 (w), 2225 (m, CN), 1608 (m), 1510 (s), 1361 (w), 1244 (s), 1170 (m), 1033 (s), 821 (s)

HRMS (ESI, 70 eV) m/z (%): Calcd for $C_{18}H_{21}N_2O^+$: 281.1648; found 281.1648



N-(4-methoxybenzyl)-*N*-(4-nitrobenzyl)ethanamine (**3h**)

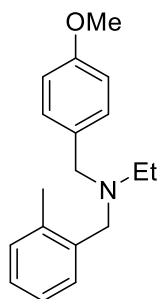
Obtained as dark brown oil in 87 % yield (260 mg).

1H NMR (400 Hz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 2H, p- NO_2 Ar *ortho*), 7.53 (d, J = 8.9 Hz, 2H, p- NO_2 Ar *meta*), 7.26 (d, J = 8.5 Hz, 2H, p-OMe Ar *meta*), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 2H, p-OMe Ar *ortho*), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.61 (s, 2H, CH_2 -Ph), 3.53 (s, 2H, CH_2 -Ph), 2.50 (q, J = 7.1 Hz, 2H, Et), 1.07 (t, J = 8.0 Hz, 3H, Et)

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 158.8 (p-OMe Ar *ipso*), 148.7 (p- NO_2 Ar *ipso*), 147.1 (Ar), 131.3 (Ar), 130.0 (Ar), 129.2 (Ar), 123.6 (Ar), 113.8 (p-OMe Ar *ortho*), 57.5 (CH_2 -Ar), 57.2 (CH_2 -Ar), 55.4 (OMe), 47.5 (Et), 12.1 (Et).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 2966 (w), 2796 (w), 1610 (m), 1510 (s), 1454 (m), 1300 (m), 1244 (s), 1168 (m), 1035 (m), 734 (s), 696 (s)

HRMS (ESI, 70 eV) m/z (%): Calcd for $C_{17}H_{21}N_2O_3^+$: 301.1547; found 301.1549



N-(4-methoxybenzyl)-*N*-(2-methylbenzyl)ethanamine (**3i**)

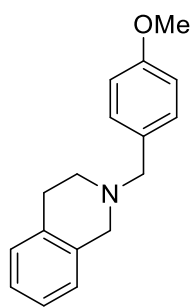
Obtained as a yellow oil in 74 % yield (200 mg).

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.40-7.38 (m, 1H), 7.24 (d, J = 8.3 Hz, 2H, p-OMe Ar *meta*), 7.13 (m, 3H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 2H, p-OMe Ar *ortho*), 3.79 (s, 3H, OMe), 3.52 (s, 2H, CH₂-Ar), 3.49 (s, 2H, CH₂-Ar), 2.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H, Et), 2.33 (s, 3H, Me), 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3H, Et)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 158.6 (p-OMe Ar *ipso*), 138.1 (Ar), 137.4 (Ar), 132.3 (Ar), 130.3 (Ar), 130.0 (Ar), 129.7 (Ar), 126.79 (Ar), 125.6 (Ar), 113.6 (p-OMe Ar *ortho*), 57.4 (CH₂-Ar), 56.2 (CH₂-Ar), 55.4 (OMe), 47.2 (Et), 19.5 (Me), 11.8 (Et).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2968 (w), 1737 (m), 1610 (m), 1510 (s), 1363 (m), 1244 (s), 1168 (m), 1035 (s), 740 (s)

HRMS (ESI, 70 eV) m/z (%): Calcd for C₁₈H₂₅NO⁺: 270.1852; found 270.1854



2-(4-methoxybenzyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (**3j**)

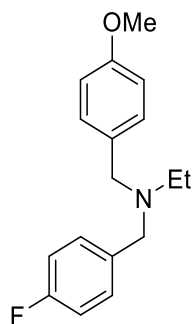
Flash chromatography (eluent: petroleum ether/ethyl acetate 9/1). R_f = 0.2. Obtained as an orange oil in 50 % yield (138 mg).

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.32 (d, J = 8.6 Hz, 2H, p-OMe Ar *meta*), 7.11 (m, 3H, Ar), 7.00-6.98 (m, 1H, Ar), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 2H, p-OMe Ar *ortho*), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.64 (m, 4H, CH₂-Ar), 2.90 (t, J = 5.9 Hz, 2H, CH₂), 2.74 (t, J = 5.9 Hz, 2H, CH₂)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 158.9 (Ar OMe *ipso*), 135.1 (Ar), 134.6 (Ar), 130.6 (Ar), 130.4 (Ar), 128.8 (Ar), 126.7 (Ar), 126.2 (Ar), 125.7 (Ar), 113.8 (p-OMe Ar *ortho*), 62.3 (CH₂), 56.2 (CH₂), 55.4 (OMe), 50.6 (CH₂), 29.3 (CH₂).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2910 (w), 1737 (w), 1610 (m), 1510 (s), 1365 (m), 1242 (s), 1170 (m), 1089 (m), 1033 (s), 935 (m), 804 (m), 738 (s)

HRMS (ESI, 70 eV) m/z (%): Calcd for C₁₇H₂₀NO⁺: 254.1539; found 254.1541



N-(4-fluorobenzyl)-N-(4-methoxybenzyl)ethanamine (**3k**)

Obtained as a pale yellow oil in 86 % yield (234 mg).

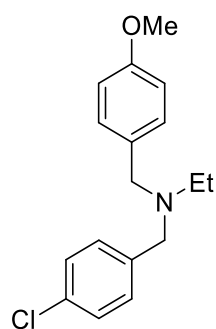
¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.31 (dd, J = 8.7 Hz, 5.5 Hz, 2H, p-F Ar meta), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 2H, p-OMe Ar meta), 6.99 (t, J = 8.7 Hz, 2H, p-F Ar ortho), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 2H, p-OMe Ar ortho), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.50 (s, 2H, CH₂-Ar), 3.49 (s, 2H, CH₂-Ar), 2.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H, Et), 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3H, Et).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 161.9 (d, J = 244 Hz, p-F Ar ipso), 158.7 (p-OMe Ar ipso), 135.9 (d, J = 3.1 Hz, p-F Ar para), 131.9 (p-OMe Ar), 130.2 (d, J = 7.8 Hz, p-F Ar meta), 130.0 (p-OMe Ar), 115.0 (d, J = 21.1 Hz, p-F Ar ortho), 113.7 (p-OMe Ar ortho), 57.1 (CH₂-Ar), 56.9 (CH₂-Ar), 55.4 (OMe), 47.0 (Et), 11.9 (Et).

¹⁹F{¹H} NMR (377 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -116.61

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2968 (w), 2800 (w), 1610 (w), 1506 (s), 1363 (w), 1244 (s), 1219 (s), 1035 (s), 825 (s)

HRMS (ESI, 70 eV) m/z (%): Calcd for C₁₇H₂₂FNO⁺: 274.1601; found 274.1603



N-(4-chlorobenzyl)-*N*-(4-methoxybenzyl)ethanamine (**31**)

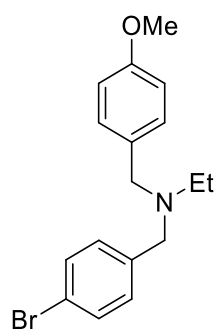
Obtained as a yellow oil in 71 % yield (200 mg).

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.30-7.24 (m, 6H, Ar), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H, p-OMe Ar ortho), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.49 (m, 4H, CH₂-Ar), 2.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H, Et), 1.05 (t, J = 7.1 Hz, 3H, Et)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 158.7 (p-OMe Ar ipso), 138.9 (Ar), 132.4 (Ar), 131.8 (Ar), 130.1 (Ar), 130.0 (Ar), 128.4 (Ar), 113.7 (p-OMe Ar ortho), 57.1 (CH₂-Ar), 57.0 (CH₂-Ar), 55.4 (OMe), 47.1 (Et), 12.0 (Et).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2968 (w), 2800 (w), 1737 (m), 1610 (m), 1510 (s), 1363 (m), 1244 (s), 1168 (m), 1087 (m), 1035 (s), 806 (s)

HRMS (ESI, 70 eV) m/z (%): Calcd for C₁₇H₂₂ClNO⁺: 290.1306; found 290.1311

N-(4-bromobenzyl)-N-(4-methoxybenzyl)ethanamine (**3m**)

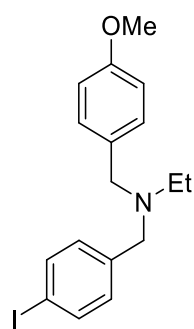
Obtained as a yellow oil in 68 % yield (226 mg).

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.41 (d, J = 8.3 Hz, 2H, p-Br Ar *ortho*), 7.24 (m, 4H, Ar), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H, p-OMe Ar *ortho*), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.49 (m, 4H, CH₂-Ar), 2.47 (q, J = 7.1 Hz, 2H, Et), 1.04 (t, J = 7.1 Hz, 3H, Et)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 158.7 (p-OMe Ar *ipso*), 139.4 (Ar), 131.8 (Ar), 131.3 (Ar), 130.5 (Ar), 130.0 (Ar), 120.5 (Ar), 113.7 (p-OMe Ar *ortho*), 57.0 (CH₂-Ar), 55.4 (OMe), 47.1 (Et), 12.0 (Et).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2968 (w), 2798 (w), 1737 (m), 1508 (s), 1363 (m), 1242 (s), 1168 (m), 1035 (s), 1010 (m), 806 (m)

HRMS (ESI, 70 eV) m/z (%): Calcd for C₁₇H₂₁BrNO⁺: 334.0801; found 334.0800

N-(4-iodobenzyl)-N-(4-methoxybenzyl)ethanamine (**3n**)

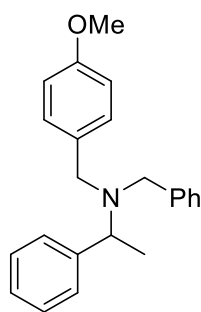
Obtained as yellow oil in 57 % yield (218 mg).

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 2H, p-I Ar *ortho*), 7.25 (d, J = 8.7 Hz, 2H, p-OMe *meta*), 7.11 (d, J = 8.3 Hz, 2H, p-I Ar *meta*), 6.85 (d, J = 8.6 Hz, 2H, p-OMe Ar *ortho*), 3.80 (s, 3H, OMe), 3.49 (s, 2H, CH₂-Ar), 3.47 (s, 2H, CH₂-Ar), 2.46 (q, J = 7.1 Hz, 2H, Et), 1.04 (t, J = 7.1 Hz, 3H, Et)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 158.7 (p-OMe Ar *ipso*), 140.2 (Ar), 137.3 (Ar), 131.8 (Ar), 130.8 (Ar), 130.0 (Ar), 113.7 (p-OMe Ar *ortho*), 91.9 (p-I Ar *ipso*), 57.2 (CH₂-Ar), 55.4 (OMe), 47.1 (Et), 12.0 (Et).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2968 (w), 2800 (w), 1737 (m), 1610 (w), 1508 (s), 1365 (m), 1244 (s), 1168 (m), 1035 (s), 1006 (s), 804 (s)

HRMS (ESI, 70 eV) m/z (%): Calcd for $C_{17}H_{21}INO^+$: 382.0662; found 382.0659



N-benzyl-*N*-(4-methoxybenzyl)-1-phenylethan-1-amine (**5a**)

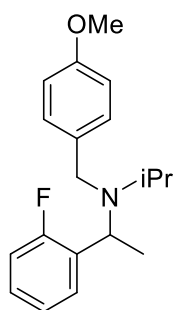
The reaction was performed on 2 mmol scale. Obtained as a pale oil in 58 % yield (384 mg)

1H NMR (400 Hz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.50-7.27 (m, 12H, Ar), 6.93 (d, J = 8.5 Hz, 2H, p-OMe Ar *ortho*), 4.01 (q, J = 6.8 Hz, 1H, CH), 3.85 (s, 3H, OMe), 3.69-3.47 (m, 4H, CH_2 -Ar), 1.51 (d, J = 6.9 Hz, 3H, Me)

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 158.6 (p-OMe Ar *ipso*), 143.0 (Ar), 140.7 (Ar), 132.5 (Ar), 129.8 (Ar), 128.7 (Ar), 128.3 (Ar), 128.1 (Ar), 128.0 (Ar), 126.8 (Ar), 126.8 (Ar), 113.7 (p-OMe Ar *ortho*), 56.1 (CH), 55.3 (OMe), 53.5 (CH_2 -Ar), 53.0 (CH_2 -Ar), 13.8 (Me).

IR (ATR): ν (cm^{-1}) = 1508 (s), 1492 (w), 1452 (w), 1246 (s), 1035 (m), 806 (m), 744 (s), 696 (s)

HRMS (ESI, 70 eV) m/z (%): Calcd for $C_{23}H_{26}NO^+$: 332.2009; found 332.2007



N-(1-(2-fluorophenyl)ethyl)-*N*-(4-methoxybenzyl)propan-2-amine (**5b**)

Flash chromatography (eluent: petroleum ether/ethyl acetate 9/1). Obtained as a pale oil in 36 % yield (110 mg). R_f (petroleum ether/ethyl acetate 9/1) = 0.7

1H NMR (400 Hz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 7.51 (td, J = 7.5, 1.9 Hz, 1H, o-F Ar), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 2H, p-OMe Ar *meta*), 7.22-7.17 (m, 1H, o-F Ar), 7.10 (td, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H, o-F Ar), 7.01 (ddd, J = 10.6, 8.1, 1.3 Hz, 1H, o-F Ar), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, p-OMe Ar *ortho*), 4.36 (q, J = 6.9 Hz, 1H, CH), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.70 (dd, J = 49.6 Hz, 15.3 Hz, 2H, CH_2 -Ar), 3.09 (h, J = 6.6 Hz, 1H, iPr), 1.29 (d, J = 6.9 Hz, 3H, Me), 1.09 (d, J = 6.7 Hz, 3H, iPr), 0.90 (d, J = 6.6 Hz, 3H, iPr) .

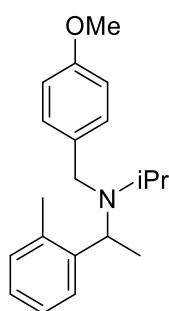
^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm) = 160.7 (d, J = 244.9 Hz, o-F Ar *ipso*), 158.2 (p-OMe Ar *ipso*), 135.4 (p-OMe Ar), 135.4 (p-OMe Ar), 132.8 (d, J = 13.8 Hz, o-F Ar *ortho*), 128.9 (d, J = 5.0 Hz, o-F Ar *meta*), 128.8 (p-OMe Ar), 127.9 (d, J = 8.3 Hz, o-F Ar *meta*), 123.9 (d, J = 3.5 Hz, o-F Ar *para*),

115.4 (d, $J = 23.2$ Hz, o-F Ar *ortho*), 113.5 (p-OMe Ar *ortho*), 55.3 (OMe), 51.7, 48.9, 48.7, 21.0 (iPr), 20.3 (iPr), 17.9 (Me).

^{19}F NMR (377 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = -117.89

IR (ATR): ν (cm $^{-1}$) = 2964 (w), 1508 (s), 1487 (m), 1454 (m), 1240 (s), 1166 (s), 1101 (w), 1037 (m), 825 (m), 754 (s)

HRMS (ESI, 70 eV) m/z (%): Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{25}\text{FNO}^+$: 302.1915, found 302.1914



N-(4-methoxybenzyl)-*N*-(1-(*o*-tolyl)ethyl)propan-2-amine (**5c**)

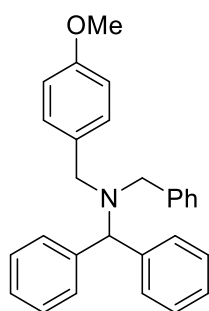
Flash chromatography (eluent: petroleum ether/ethyl acetate 9/1). Obtained as a pale oil in 34 % yield (70 mg). R_f (petroleum ether/ethyl acetate 9/1) = 0.7

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 7.60 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H, o-Me Ar), 7.36 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, p-OMe Ar *meta*), 7.21 (dt, $J = 7.9, 4.3$ Hz, 1H, o-Me Ar), 7.13 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H, o-Me Ar), 6.88 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H, p-OMe Ar *ortho*), 4.19 (q, $J = 6.7$ Hz, 1H, CH), 3.83 (s, 3H, OMe), 3.70 (dd, $J = 76.30, 15.6$ Hz, 2H, CH $_2$), 3.01 (hept, $J = 6.6$ Hz, 1H, iPr), 2.40 (s, 3H, Me), 1.19 (d, $J = 6.7$ Hz, 3H, Me), 1.08 (d, $J = 6.7, 3\text{H}$, iPr), 0.96 (d, $J = 6.5$ Hz, 3H, iPr)

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ (ppm) = 158.0 (p-OMe Ar *ipso*), 144.6 (o-Me Ar), 136.2 (o-Me Ar), 135.7 (p-OMe Ar), 130.4 (o-Me Ar), 128.7 (p-OMe Ar), 127.1 (o-Me Ar), 126.2 (o-Me Ar), 113.5 (p-OMe Ar *ortho*), 57.1 (CH $_2$ -Ar), 55.3 (OMe), 49.5 (CH), 49.1 (iPr), 21.4 (Me), 20.5 (iPr), 19.6 (iPr), 17.2 (Me).

IR (ATR): ν (cm $^{-1}$) = 2964 (w), 1508 (s), 1458 (w), 1240 (s), 1166 (m), 1037 (m), 819 (w), 759 (m), 729 (m)

HRMS (ESI, 70 eV) m/z (%): Calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{28}\text{NO}^+$: 298.2165, found 298.2166

N-benzyl-N-(4-methoxybenzyl)-1,1-diphenylmethanamine (**5d**)

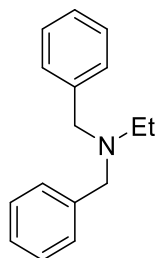
Flash chromatography (eluent: petroleum ether/ethyl acetate gradient from 95/5 to 75/25). Obtained as a yellow solid in 46 % (181 mg). Rf (petroleum ether/ethyl acetate 9/1) = 0.8

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.48-7.44 (m, 6H, Ar), 7.39-7.26 (m, 11H, Ar), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 2H, p-OMe Ar *ortho*), 5.01 (s, 1H, CH), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.60 (s, 2H, CH₂-Ar), 3.56 (s, 2H, CH₂-Ar).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 158.7 (p-OMe Ar *ipso*), 140.6 (Ar), 139.9 (Ar), 131.5 (Ar), 129.9 (Ar), 129.4 (Ar), 128.7 (Ar), 128.4 (Ar), 128.2 (Ar), 127.1 (Ar), 126.9 (Ar), 113.8 (p-OMe Ar *ortho*), 67.1 (CH), 55.4 (OMe), 53.6 (CH₂-Ar), 53.0 (CH₂-Ar).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 1506 (m), 1444 (m), 1298 (m), 1242 (s), 1168 (m), 1028 (m), 979 (w), 817 (m), 738 (s), 700 (s)

HRMS (ESI, 70 eV) m/z (%): Calcd for C₂₈H₂₈NO⁺: 394.2165; found 394.2164

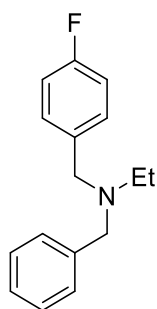
N,N-dibenzylethanamine (**6ab**)

Obtained as a yellow oil in 81 % yield (183 mg). Consistent with literature^[12]

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.38 (d, J = 6.9 Hz, 4H, Ph), 7.30 (t, J = 7.5 Hz, 4H, Ph), 7.22 (t, J = 7.2 Hz, 2H, Ph), 3.57 (s, 4H, CH₂-Ph), 2.50 (q, J = 7.1 Hz, 2H, Et), 1.07 (t, J = 7.1 Hz, 3H, Et)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 140.2 (Ph), 128.9 (Ph), 128.3 (Ph), 126.8 (Ph), 57.9 (CH₂-Ar), 47.2 (Et), 12.0 (Et)

HRMS (ESI, 70 eV) m/z (%): Calcd for C₁₆H₂₀N⁺: 226.1590; found 226.1594

N-benzyl-N-(4-fluorobenzyl)ethanamine (**6ac**)

Obtained as a yellow oil in 75 % yield (183 mg).

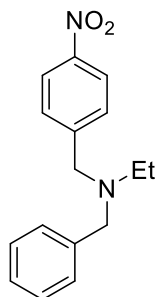
¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.37-7.29 (m, 6H, Ar), 7.23 (t, J = 7.1 Hz, 1H, Ar), 6.99 (t, J = 8.7 Hz, 2H, Ar), 3.56 (s, 2H, CH₂-Ar), 3.52 (s, 2H, CH₂-Ar), 2.49 (q, J = 7.0 Hz, 2H, Et), 1.06 (t, J = 7.1 Hz, 3H, Et)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 161.9 (d, J = 244 Hz, p-F Ar *ipso*), 140.0 (Ph), 135.8 (d, J = 3.1 Hz, p-F Ar *para*), 130.2 (d, J = 7.8 Hz, p-F Ar *meta*), 128.8 (Ph), 128.3 (Ph), 126.92 (Ph), 115.0 (d, J = 21.1 Hz, p-F Ar *ortho*), 57.8 (CH₂-Ar), 57.1 (CH₂-Ar), 47.2 (Et), 12.0 (Et).

¹⁹F NMR (377 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = -116.54.

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2968 (w), 2798 (w), 1739 (w), 1602 (w), 1506 (s), 1363 (w), 1219 (s), 1153 (w), 825 (w), 734 (s), 696 (s)

HRMS (ESI, 70 eV) m/z (%): Calcd for C₁₆H₁₉FN⁺: 244.1496; found 244.1496

N-benzyl-N-(4-nitrobenzyl)ethanamine (**6ad**)

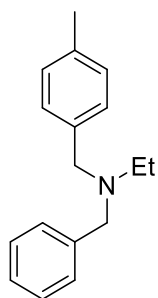
Flash chromatography (eluent: petroleum ether/ethyl acetate 9/1). R_f = 0.5. Obtained as an orange oil in 48 % yield (146 mg)

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) = 8.16 (d, J = 8.6 Hz, 2H, p-NO₂ Ar *ortho*), 7.55 (d, J = 7.9 Hz, 2H, p-NO₂ Ar *meta*), 7.37-7.30 (m, 4H), 7.27-7.23 (m, 1H), 3.64 (s, 2H, CH₂-Ar), 3.60 (s, 2H, CH₂-Ar), 2.52 (q, J = 7.0 Hz, 2H, Et), 1.09 (t, J = 6.7 Hz, 3H, Et)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 148.5 (p-NO₂ Ar *ipso*), 147.1 (Ar), 139.4 (Ar), 129.2 (Ar), 128.8 (Ar), 128.4 (Ar), 127.2 (Ar), 123.6 (Ar), 58.2 (CH₂-Ar), 57.4 (CH₂-Ar), 47.7 (Et), 12.1 (Et).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2970 (w), 2800 (w), 1737 (m), 1598 (s), 1342 (s), 1107 (w), 854 (m), 732 (s), 696 (s)

HRMS (ESI, 70 eV) m/z (%): Calcd for C₁₆H₁₉N₂O₂⁺: 271.1441; found 271.1442

N-benzyl-N-(4-methylbenzyl)ethanamine (**6ae**)

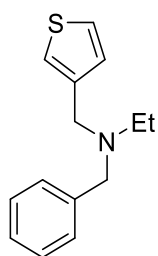
Obtained as a yellow oil in 86 % yield (205 mg).

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.55 (d, J = 7.5 Hz, 2H, p-Me Ar), 7.49-7.36 (m, 5H, Ph), 7.29 (d, J = 7.7 Hz, 2H, p-Me Ar), 3.73 (s, 2H, CH₂-Ar), 3.71 (s, 2H, CH₂-Ar), 2.67 (q, J = 7.1 Hz, 2H, Et), 2.50 (s, 3H, Me), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H, Et)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 140.3 (Ph), 137.0 (p-Me Ar *ipso*), 136.3 (p-Me Ar), 129.0 (p-Me Ar), 128.9 (Ph), 128.9 (p-Me Ar), 128.3 (Ph), 126.8 (Ph), 57.8 (CH₂-Ar), 57.5 (CH₂-Ar), 47.1 (Et), 21.2 (Me), 12.0 (Et).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2968 (w), 2794 (w), 1739 (w), 1514 (w), 1452 (m), 1363 (m), 1130 (w), 792 (m), 732 (s), 696 (s)

HRMS (ESI, 70 eV) m/z (%): Calcd for C₁₇H₂₂N⁺: 240.1747; found 240.1747

N-benzyl-N-(thiophen-3-ylmethyl)ethanamine (**6af**)

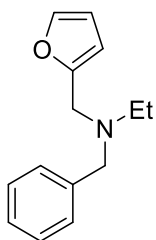
Flash chromatography (eluent: petroleum ether/ethyl acetate gradient from 95/5 to 9/1). Obtained as an orange oil in 69 % yield (160 mg). R_f (petroleum ether/ethyl acetate 9/1) = 0.5

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.38 (d, J = 7.0 Hz, 2H, Ar), 7.32 (t, J = 7.4 Hz, 2H, Ar), 7.28-7.22 (m, 2H, Ar/HetAr), 7.13 (s, 1H, hetAr), 7.10 (d, J = 5.0 Hz, 1H, hetAr) 3.62 (s, 2H, CH₂-Ar), 3.58 (s, 2H, CH₂-Ar), 2.52 (q, J = 7.1 Hz, 2H, Et), 1.09 (t, J = 7.1 Hz, 3H, Et).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 140.8 (Ph), 140.1 ((Het)Ar), 128.8 ((Het)Ar), 128.6 (Ph), 128.3 (Ph), 126.9 (Ph), 125.3 ((Het)Ar), 122.18 ((Het)Ar), 57.8 (CH₂-Ar), 52.6 (CH₂-Ar), 47.3 (Et), 12.1 (Et).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 2966 (w), 2796 (w), 1494 (w), 1452 (w), 1074 (w), 1028 (w), 831 (w), 771 (s), 732 (s), 696 (s)

HRMS (ESI, 70 eV) m/z (%): Calcd for C₁₄H₁₈NS⁺: 232.1154; found 232.1159

N-benzyl-N-(furan-2-ylmethyl)ethanamine (**6ag**)

Flash chromatography (eluent: petroleum ether/ethyl acetate gradient from 95/5 to 9/1). Obtained as a pale yellow oil in 63 % yield (135 mg). R_f (petroleum ether/ethyl acetate 9/1) = 0.5

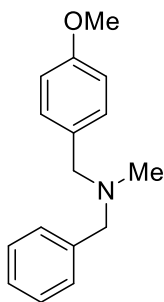
¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.39 (d, *J* = 9.1 Hz, 3H, Ph), 7.33 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, Ph), 7.26 (t, *J* = 6.7 Hz, 1H, hetAr), 6.34 (m, 1H, hetAr), 6.20 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H, hetAr), 3.67 (s, 2H, CH₂-Ar), 3.62 (s, 2H, CH₂-Ar), 2.55 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, Et), 1.12 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, Et)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 152.9 ((Het)Ar), 141.9 ((Het)Ar), 139.6 (Ph), 129.1 (Ph), 128.3 (Ph), 126.9 (Ph), 110.1 ((Het)Ar), 108.5 ((Het)Ar), 57.7 (CH₂-Ar), 49.2 (CH₂-Ar), 47.3 (Et), 12.3 (Et).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2968 (w), 2806 (w), 1454 (w), 1361 (w), 1012 (m), 800 (w), 729 (s), 696 (s)

HRMS (ESI, 70 eV) *m/z* (%): Calcd for C₁₄H₁₈NO⁺: 216.1383; found 216.1384

2.1.6.2 Product's reference synthesis

N-benzyl-1-(4-methoxyphenyl)-N-methylmethanamine (**3b**)

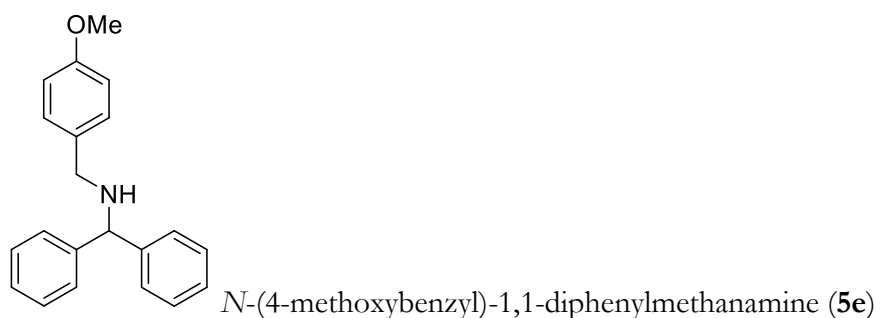
Obtained as a yellow oil in 60 % yield (720 mg) following a reductive amination reported procedure^[9]

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.39-7.25 (m, 7H, Ar), 6.90 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar), 3.82 (s, 3H, OMe), 3.53 (s, 2H, CH₂-Ar), 3.50 (s, 2H, CH₂-Ar), 2.20 (s, 3H, Me).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 158.7 (Ar OMe ipso), 139.5 (Ar), 131.4 (Ar), 130.2 (Ar), 129.1 (Ar), 128.3 (Ar), 127.0 (Ar), 113.7 (Ar), 61.8 (CH₂-Ar), 61.3 (CH₂-Ar), 55.3 (OMe), 42.2 (Me).

IR (ATR): $\tilde{\nu}$ (cm⁻¹) = 2783 (w), 1510 (s), 1452 (m), 1244 (s), 1170 (m), 1033 (s), 808 (s), 736 (s), 698 (s)

HRMS (ESI, 70 eV) *m/z* (%): Calcd for C₁₆H₂₀NO⁺: 242.1534; found 242.1541



Obtained as a white solid in 49 % (1.5 g) following a reductive amination reported procedure^[10]

¹H NMR (400 Hz, CDCl₃) δ (ppm) = 7.42 (d, J = 7.2, 4H, Ph), 7.31 (t, J = 7.5, 4H, Ph) 7.25-7.20 (m, 4H, Ar), 6.87 (d, J = 8.6 Hz, p-OMe Ar *ortho*), 4.86 (s, 1H, CH), 3.81 (s, 3H, OMe), 3.70 (s, 2H, CH₂), 2.13 (s, 1H, NH).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ (ppm) = 158.8 (p-OMe Ar *ipso*), 143.8 (Ar), 132.3 (Ar), 129.5 (Ar), 128.6 (Ar), 127.5 (Ar), 127.2 (Ar), 113.9 (p-OMe Ar *ortho*), 66.4 (CH), 55.4 (CH₂-Ar), 51.3 (CH₂-Ar).

IR (ATR): ν (cm⁻¹) = 3315 (w), 1510 (m), 1450 (m), 1246 (s), 1180 (m), 1028 (s), 812 (m), 746 (s), 696 (s) 646 (w)

HRMS (ESI, 70 eV) m/z (%): Calcd for C₂₁H₂₂NO⁺: 304.1690; found 304.1695

2.2. Experimental part for chapter 5

2.2.1 Lithium iodide assisted C-O cleavage control experiment

In a 2.5 mL *J.* Young NMR tube, formate **2a** (16 μ L, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) was added to a solution of lithium iodide (13 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) in THF-d₈ (0.5 mL). The solution was then heated at 120 °C for 16 h. Yields were determined by ¹H NMR integration versus mesitylene (7 μ L, 0.05 mmol) as an internal standard. 70 % of alkyl iodide **7** was observed on ¹H NMR

2.2.2 Sodium iodide C-O cleavage control experiment

In a 2.5 mL *J.* Young NMR tube, formate (16 μ L, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) were added to a solution of sodium iodide (15 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) in THF-d₈ (0.5 mL). The solution was then heated at 120 °C for 24 h. Yields were determined by ¹H NMR integration versus mesitylene (7 μ L, 0.05 mmol) as an internal standard. Only traces of alkyl iodide **7** were observed on ¹H NMR

2.2.3 Sodium iodide control experiment

In a 2.5 mL *J.* Young NMR tube, imine (28 μ L, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and formate (40 μ L, 0.24 mmol, 1.2 equiv.) were added on a solution of the ruthenium complex (1 mg, 2 μ mol, 1 mol%) and sodium iodide (6.7 mg, 50 μ mol, 25 mol%) in THF-d₈ (0.5 mL). The solution was then heated at 120 °C for 24 h. Yields were determined by ¹H NMR integration versus mesitylene (7 μ L, 0.05 mmol) as an internal standard. Amine **3a** was obtained in 10 % yield

2.2.4 Lithium formate control experiment

In a 2.5 mL J. Young NMR tube, imine (28 μ L, 0.20 mmol, 1.0 equiv.) and formate (40 μ L, 0.24 mmol, 1.2 equiv.) were added on a solution of the ruthenium complex (1 mg, 2 μ mol, 1 mol%) and lithium formate (6.7 mg, 50 μ mol, 25 mol%) in THF- d_8 (0.5 mL). The solution was then heated at 120 °C for 24 h. Yields were determined by ^1H NMR integration versus mesitylene as an internal standard. Amine **3a** was obtained in 24 % yield.

2.2.5 Labelling experiment

A NMR J. Young tube was charged with imine **1a** (28 μ L, 0.20 mmol, 1.0 equiv.), deuterated formate **2c** (29 μ L, 0.24 mmol, 1.2 equiv.), LiI (6.7 mg, 50 μ mol, 25 mol%) and [(p-cymene)RuCl $_2$] $_2$ (1.2 mg, 2.0 μ mol, 1.0 mol%) in THF- d_8 (0.5 mL). The mixture was then heated up to 120 °C for 17 h. ^1H & ^2H NMR were acquired. Both confirm the transfer of the deuterium in the corresponding amine **6ac**. Deuterated **6ac** was obtained in 74 % yield with quantitative deuteration. Yields were determined by ^1H NMR integration versus mesitylene (7 μ L, 0.05 mmol) as an internal standard.

2.3. Kinetic experiment

2.3.1 Determination of partial order in [(p-cymene)RuCl $_2$] $_2$

Stock solutions of the reagents in THF- d_8 were prepared with the following concentrations: imine **1a** (1 M), formate **2a** (1 M), LiI (0.25 M), [(p-cymene)RuCl $_2$] $_2$ (0.005 M) and mesitylene (0.5 M). Then a J. Young NMR tube was charged with the stock solutions in a glovebox using imine **1a** (100 μ L), formate **2a** (100 μ L), LiI (100 μ L), mesitylene (50 μ L) and various amounts of [(p-cymene)RuCl $_2$] $_2$. THF- d_8 was added to reach a volume of 0.5 mL. The tube was heated at 120 °C in an oil bath and then quickly cool down every 10 minutes in an ice bath for ^1H NMR analysis. The integration versus mesitylene as an internal standard and calculated concentration are given below. Duplicates were done to confirm the results.

The method developed by Burés et al,^[13] based on time-scale normalization, was used to determine the kinetic order in catalyst. Different catalytic charges (0.75, 1 and 1.5 mol%) were used and the concentration in product **3a** was plotted against $t[(\text{p-cymene})\text{RuCl}_2]_2^n$ where n is the partial order in ruthenium catalyst, t is the time (in second) and concentrations are in M (see Figure S9). An overlap of the curves means that the order n is found. We observed a complex order around 0.3 in ruthenium complex.

2.3.2 Determination of the partial order in LiI

J. Young NMR tubes were charged in a glovebox with imine **1a** (28 μ L, 0.2 mmol), formate **2a** (1.5 mmol, 240 μ L), [(p-cymene)RuCl $_2$] $_2$ (0.003 mmol, 1.8 mg) and various amounts of LiI (5.7 mg, 11.5 mg and 46 mg) in THF- d_8 (0.4 mL). The reaction was then followed by ^1H NMR at 55 °C. The integrations versus mesitylene (7 μ L, 0.05 mmol) as an internal standard and calculated concentrations are given below. Duplicates were done to confirm the results.

2.3.3 Determination of the partial order in imine

J. Young NMR tubes were charged in a glovebox with various amounts of imine **1a** (21, 28 and 35 μ L), formate **2a** (1.5 mmol, 240 μ L), LiI (0.087 mmol, 11.5 mg) and [(p-cymene)RuCl $_2$] $_2$

(0.003 mmol, 1.8 mg) in THF- d_8 (0.5 mL). The reaction was then followed by ^1H NMR at 55 °C. The integrations versus mesitylene (7 μL , 0.05 mmol) as an internal standard and calculated concentrations are given below. Duplicates were done to confirm the results. A partial order of 0 in imine was found.

2.3.4 Determination of the partial order in formate

A Young valve NMR tube is charged in a glovebox with imine **1a** (0.5 mmol, 70 μL), various amounts of formate **2a** (60, 90 and 120 μL), LiI (0.125 mmol, 16.7 mg) and [(p-cymene)RuCl $_2$] $_2$ (0.005 mmol, 3 mg) in THF- d_8 (0.3 mL). The reaction was then followed by ^1H NMR at 55 °C. The concentrations were calculated by NMR using mesitylene (7 μL , 0.05 mmol) as an internal standard. Duplicates were done to confirm the results. A partial order of 1 in formate was found.

2.4. Kinetic experiment on the first elementary step

2.4.1 Determination of the partial order in LiI

J. Young NMR tubes were charged in a glovebox with formate **2a** (1.0 mmol, 160 μL) and a various amount of LiI (6.7 mg, 13.4 mg and 20.1 mg) in THF- d_8 (0.4 mL). The reaction was then followed by ^1H NMR at 55 °C. The concentrations were calculated by NMR using mesitylene (7 μL , 0.05 mmol) as an internal standard. Duplicates were done to confirm the results.

2.4.1 Determination of the partial order in formate

J. Young NMR tubes were charged in a glovebox with a various amount of formate **2a** (8, 16 and 24 μL) and LiI (134 mg, 1.0 mmol) in THF- d_8 (0.4 mL). The reaction was then followed by ^1H NMR at 55 °C. The concentrations were calculated by NMR using mesitylene (7 μL , 0.05 mmol) as an internal standard. Duplicates were done to confirm the results.

3 Experimental part for part III

3.1. Experimental part for chapter 6

3.1.1 Catalyst screening

In a 2.5 mL *J.* Young NMR tube, ketone **1** (23 μ L, 0.20 mmol, 1.0 eq.) and formate **12** (25 μ L, 0.2 mmol, 1 eq.) were added on a solution of the complex **I** (6.0 μ mol, 3 mol%) and lithium iodide (5.4 mg, 40 μ mol, 20 mol%) in THF- d_8 (0.5 mL). The solution was then heated at 100 °C for 4 days. The reaction mixture was analyzed by ^1H NMR and GC-MS. Conversion and yields were determined by ^1H NMR integration versus mesitylene as an internal standard.

3.1.2 LiI influence study

In a 2.5 mL *J.* Young NMR tube, ketone **1** (23 μ L, 0.20 mmol, 1.0 eq.) and formate **12** (25 μ L, 0.2 mmol, 1 eq.) were added on a solution of the complex (6.0 μ mol, 3 mol%) and lithium iodide (5, 20 and 100 mol%) in THF- d_8 (0.5 mL). The solution was then heated at 100 °C for 4 days. The reaction mixture was analyzed by ^1H NMR and GC-MS. Conversion and yields were determined by ^1H NMR integration versus mesitylene as an internal standard.

3.1.3 Iodide salt screening

In a 2.5 mL *J.* Young NMR tube formate **12** (12.5 μ L, 0.1 mmol, 1 eq.) were added on a solution of the iodide salt (0.1 mmol, 1 eq.) in THF- d_8 (0.5 mL). The solution was then heated at 100 °C for 72 h. The reaction mixture was analyzed by ^1H NMR. Conversion and yields were determined by ^1H NMR integration versus mesitylene as an internal standard.

3.2. Experimental part for chapter 7

3.2.1 Procedure with complex **VII**

In a 2.5 mL *J.* Young NMR tube, styrene **19** (13 μ L, 0.10 mmol, 1.0 eq.) formate **2** (20 μ L, 0.12 mmol, 1.2 eq.) were added on a solution of lithium iodide (13.5 mg, 0.10 mmol, 1.0 eq.) and cobalt complex **VII** (2.6 mg, 3.0 μ mol, 3 mol%) in THF- d_8 (0.5 mL). The solution was then heated at 120 °C for 24 h in an oil bath. The reaction mixture was analyzed by ^1H NMR and GC-MS. Conversion and yields were determined by ^1H NMR integration versus mesitylene as an internal standard.

3.2.2 Procedure with CoCl_2 and dp $^{\text{h}}$

In a 2.5 mL *J.* Young NMR tube, CoCl_2 (0.7mg, 5 μ mol, 5 mol%), dp $^{\text{h}}$ (1.7 mg, 6 μ mol, 6 mol%) were dissolved in THF- d_8 (0.5 mL). The solution was agitated for 30 minutes and the color changed to blue. Then lithium iodide (27 mg, 0.20 mg, 1 eq.), styrene **19** (26 μ L, 0.20 mmol, 1 eq.) and formate **2** (48 μ L, 0.30 mmol, 1.5 eq.) were added. The solution was then heated at 120 °C for 24 h in an oil bath. The reaction mixture was analyzed by ^1H NMR and GC-MS. Conversion and yields were determined by ^1H NMR integration versus mesitylene as an internal standard.

3.2.3 Metal zinc additive

In a 2.5 mL *J.* Young NMR tube, CoCl_2 (0.7mg, 5 μ mol, 5 mol%), dp $^{\text{h}}$ (1.7 mg, 6 μ mol, 6 mol%) were dissolved in THF- d_8 (0.5 mL). The solution was agitated for 30 minutes and the color changed to blue. Then zinc (26 mg, 0.40 mmol, 2 eq.), lithium iodide (27 mg, 0.20 mg, 1 eq.), styrene **19**

(26 μL , 0.20 mmol, 1 eq.) and formate **2** (36 μL , 0.20 mmol, 1.0 eq.) were added. The solution was then heated at 120 °C for 20 h in an oil bath. The reaction mixture was analyzed by ^1H NMR and GC-MS. Conversion and yields were determined by ^1H NMR integration versus mesitylene as an internal standard.

3.2.4 Catalyst screening

In a 2.5 mL *J.* Young NMR tube, cobalt precursor (5 μmol , 5 mol%) and the chosen ligand (5 μmol , 5 mol%) were dissolved in THF- d_8 (0.5 mL). The solution was agitated for 30 minutes. Then lithium iodide (27 mg, 0.20 mmol, 1 eq.), styrene **19** (26 μL , 0.20 mmol, 1 eq.) and formate **2** (48 μL , 0.30 mmol, 1.5 eq.) were added. The solution was then heated at 120 °C for 20 h in an oil bath. The reaction mixture was analyzed by ^1H NMR and GC-MS. Conversion and yields were determined by ^1H NMR integration versus mesitylene as an internal standard.

4 Experimental part for part IV

4.1. Experimental part for chapter 9

4.1.1 General procedure with DABSO as the source of SO_2

In a 2.5 mL *J.* Young NMR tube, cesium carboxylate (0.1 mmol, 1.0 eq.), DABSO (24 mg, 0.1 mmol, 1 eq.), CuBr (2.9 mg, 0.02 mmol, 20 mol%), the chosen ligand (0.02 mmol, 20 mol%) were dissolved in the chosen deuterated solvent (0.5 mL). The solution was then heated at 150 °C for 2 h. The reaction mixture was then treated with methyl or ethyl iodide (1.5 eq.) and analysed by ^1H NMR and GC-MS. When possible, yields were determined by ^1H NMR integration versus mesitylene as an internal standard.

4.1.2 General procedure with $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$ as the source of SO_2

In a 2.5 mL *J.* Young NMR tube, cesium carboxylate (0.1 mmol, 1.0 eq.), CuBr (2.9 mg, 0.02 mmol, 20 mol%), the chosen ligand (0.02 mmol, 20 mol%) were dissolved in the chosen deuterated solvent (0.5 mL). The tube was then connected to a fitted small vacuum line involving a flask containing $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (88.93 mg, 0.4 mmol, 4 eq.) and then degassed by freezing the solution in liquid nitrogen and evacuation under vacuum. After three evacuation/argon cycles, under static vacuum, $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$ was heated at 600 °C with a heat gun. Degradation released pale yellow SO_2 vapors which were condensed in the NMR tube cooled under liquid nitrogen (~ 2 min). The valve of the NMR tube was then closed, the mixture warmed to room temperature and immersed in a pre-heated oil bath at 150 °C (oil temperature) for 2 h. The reaction mixture was then treated with methyl or ethyl iodide (1.5 eq.) and analysed by ^1H NMR and GC-MS. When possible, yields were determined by ^1H NMR integration versus mesitylene as an internal standard.

4.1.3 General procedure with a cylinder of SO_2

In a 2.5 mL *J.* Young NMR tube, cesium carboxylate (0.1 mmol, 1.0 eq.), CuBr (2.9 mg, 0.02 mmol, 20 mol%), the chosen ligand (0.02 mmol, 20 mol%) were dissolved in the chosen deuterated solvent (0.5 mL). The tube was then connected to the vacuum line and degassed by freezing the solution in liquid nitrogen and evacuation under vacuum. The Schlenk line was then filled with 1 bar of SO_2 . The valve of the NMR tube was then closed and immersed in a pre-heated oil bath at 150 °C (oil temperature) for 2 h. The reaction mixture was then treated with methyl or ethyl iodide

(1.5 eq.) and analyse by ^1H NMR and GC-MS. When possible, yields were determined by ^1H NMR integration versus mesitylene as an internal standard.

4.2. Experimental part for chapter 10

4.2.1 General procedure with DABSO as the source of SO_2

In a 2.5 mL *J.* Young NMR tube, potassium carboxylate (0.1 mmol, 1.0 eq.) and DABSO (24 mg, 0.1 mmol, 1 eq.) were dissolved in the chosen deuterated solvent (0.5 mL). The mixture was heated at the desired temperature in an oil bath. The reaction mixture was then treated with methyl or ethyl iodide (1.5 eq.) and analyse by ^1H NMR and GC-MS. When possible, yields were determined by ^1H NMR integration versus mesitylene as an internal standard.

4.2.2 General procedure with $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$ as the source of SO_2

In a 2.5 mL *J.* Young NMR tube, potassium carboxylate (0.1 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in the chosen deuterated solvent (0.5 mL). The tube was then connected to a fitted small vacuum line involving a flask containing $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$ (88.93 mg, 0.4 mmol, 4 eq.) and then degassed by freezing the solution in liquid nitrogen and evacuation under vacuum. After three evacuation/argon cycles, under static vacuum, $\text{K}_2\text{S}_2\text{O}_5$ was heated at 600 °C with a heat gun. Degradation released pale yellow SO_2 vapors which were condensed in the NMR tube cooled under liquid nitrogen (~ 2 min). The valve of the NMR tube was then closed, the mixture warmed to room temperature and immersed in an oil bath at the desired temperature. The reaction mixture was then treated with methyl or ethyl iodide (1.5 eq.) and analyse by ^1H NMR and GC-MS. When possible, yields were determined by ^1H NMR integration versus mesitylene as an internal standard.

4.2.3 General procedure with a cylinder of SO_2

In a 2.5 mL *J.* Young NMR tube, potassium carboxylate (0.1 mmol, 1.0 eq.) was dissolved in the chosen deuterated solvent (0.5 mL). The tube was then connected to the vacuum line and degassed by freezing the solution in liquid nitrogen and evacuation under vacuum. The Schlenk line was then filled with 1 bar of SO_2 . The valve of the NMR tube was then closed and immersed in a pre-heated oil bath at the desired temperature. The reaction mixture was then treated with methyl or ethyl iodide (1.5 eq.) and analyse by ^1H NMR and GC-MS. When possible, yields were determined by ^1H NMR integration versus mesitylene as an internal standard.

5 References

- [1] C. Fink, G. Laurenczy, *Dalton Trans.* **2017**, 46, 1670–1676.
- [2] A. J. Blacker, E. Clot, S. B. Duckett, O. Eisenstein, J. Grace, A. Nova, R. N. Perutz, D. J. Taylor, A. C. Whitwood, *Chem. Commun.* **2009**, 6801.
- [3] A. Fujii, S. Hashiguchi, N. Uematsu, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 2521–2522.
- [4] J. K. Funk, H. Yennawar, A. Sen, *Helv. Chim. Acta* **2006**, 89, 1687–1695.
- [5] P. Vongvilai, O. Ramström, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 14419–14425.
- [6] V. N. Wakchaure, P. S. J. Kaib, M. Leutzsch, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 11852–11856.
- [7] R. Sarma, D. Prajapati, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 9525–9527.
- [8] M. Lai, Z.-P. Bao, X. Qi, X.-F. Wu, *Org. Chem. Front.* **2020**, 7, 3406–3410.
- [9] H.-R. Wang, M. Wu, H. Yu, S. Long, A. Stevens, D. W. Engers, H. Sackin, J. S. Daniels, E. S. Dawson, C. R. Hopkins, C. W. Lindsley, M. Li, O. B. McManus, *ACS Chem. Biol.* **2011**, 6, 845–856.
- [10] E. Leclerc, E. Vrancken, P. Mangeney, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8928–8937.
- [11] A. Bhattacharya, P. mani Shukla, B. Maji, *ACS Omega* **2021**, 6, 18988–19005.
- [12] S. Zhou, K. Junge, D. Addis, S. Das, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 9507–9510.
- [13] J. Burés, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 2028–2031.