



**HAL**  
open science

# Métalloenzymes artificielles et nouvelles réactivités des complexes de fer

Alexis Lator

► **To cite this version:**

Alexis Lator. Métalloenzymes artificielles et nouvelles réactivités des complexes de fer. Chimie organique. Normandie Université, 2018. Français. NNT : 2018NORMC256 . tel-04330341

**HAL Id: tel-04330341**

**<https://theses.hal.science/tel-04330341>**

Submitted on 8 Dec 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.



Normandie Université

## THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité CHIMIE

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

### Métalloenzymes artificielles et nouvelles réactivités des complexes de fer

Présentée et soutenue par  
**Alexis LATOR**

Thèse soutenue publiquement le 07/12/2018  
devant le jury composé de

Mme GAELLE BLOND	Chargé de recherche HDR, UNIVERSITE STRASBOURG	Rapporteur du jury
M. MARC PETIT	Directeur de recherche, UNIVERSITE PARIS 6 PIERRE ET MARIE CURIE	Rapporteur du jury
M. CEDRIC FISCHMEISTER	Ingénieur de recherche, UNIVERSITE RENNES 1	Membre du jury
Mme EMMANUELLE SCHULZ	Directeur de recherche au CNRS, UNIVERSITE PARIS 11 PARIS-SUD	Président du jury
M. JEAN-LUC RENAUD	Professeur des universités, UNIVERSITE CAEN NORMANDIE	Directeur de thèse

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



UNIVERSITÉ  
CAEN  
NORMANDIE



Normande de Chimie



## REMERCIEMENTS

## *REMERCIEMENTS*

Je tiens à remercier le Dr. Gaëlle Blond, chargée de recherche à l'Université de Strasbourg ainsi que le Dr. Marc Petit, directeur de recherche à Sorbonne Université, d'avoir acceptés d'être les rapporteurs de mes travaux et d'être membres de mon jury. Je remercie également le Dr. Emmanuelle Schulz, directrice de recherche à l'Université Paris Sud et le Dr. Cédric Fischmeister, ingénieur de recherche à l'Université de Renne 1, d'avoir acceptés d'être membres de mon jury de thèse et d'avoir examiné mon travail effectué au cours de cette thèse.

Je remercie également le LabexSynorg, l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) et les Fonds Européens de Développement Régional (FEDER).

Je remercie chaleureusement le Pr. Jean-Luc Renaud de m'avoir accueilli dans son groupe de recherche ainsi que dans la supervision de mes recherches au cours de ces trois dernières années. Également, je remercie le Dr. Sylvain Gaillard d'avoir activement participé à la direction et l'encadrement de mes travaux de thèse.

Je remercie également le Dr. Emmanuel Pfund d'avoir accepté d'être mon référent de thèse et je remercie l'ensemble du LCMT ainsi que mes collègues passés et présents.

Plus personnellement, je remercie mon amie Lucile, mes frères et mes parents de m'avoir soutenu tout au long de ma thèse et de mes études. Aussi je tiens à remercier chaleureusement mes amis ainsi que mes coéquipiers du HBC Vennoix.

## ABBREVIATIONS ET ACRONYMES

ABBREVIATIONS ET ACRONYMES

A	Ac	Acétyle
	AcOEt	Acétate d'éthyle
	ADN	Acide désoxyribonucléique
	Ar	Aryle
	Arg	Arginine
	Atm.	Atmosphère
	Av	Avidine
B	Biot	Biotine
	Bn	Benzyle
	BOC	<i>tert</i> -Butoxycarbonyle
C	Bz	Benzoyle
	CMR	Cancérogène Mutagène Reprotoxique
	CO	Monoxyde de carbone
	conv.	Conversion
	Cp	Cyclopentadiène
	CpCO	Cyclopentadiènone
	CPME	Méthoxycyclopentane ou Cyclopentyle méthyle éther
D	Cy	<i>p</i> -cymène
	DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
	DFT	Density Functional Theory
	DME	Diméthoxyéthane
	DMEDA	<i>N,N'</i> -diméthylethylènediamine
	DMF	<i>N,N</i> -diémthyformamide
	DMSO	Diméthylsulfoxyde
	DMT	Diméthyltryptamine
E	<i>e.e.</i>	Excès énantiomérique
	EDA	Ethylènediamine
	EDCI	1-Éthyl-3-(3-diméthylaminopropyl)carbodiimide
	éq.	Équivalent
	Et	Éthyle
	EtOH	Éthanol
F	FLP	Frustrated Lewis Pair ou Paires frustrées de Lewis
G	GP	Groupement Protecteur
H	HOBt	1-hydroxybenzotriazole
	HRMS	Spéctrométrie de masse haute résolution
I	<i>i</i> PrOH	<i>iso</i> -propanol
	Ile	Isoleucine
	<i>i</i> Pr	Isopropyle
L	L	Ligand
	LDA	Diisopropylamidure de lithium
	Leu	Leucine

ABBREVIATIONS ET ACRONYMES

m	LiAlH <sub>4</sub>	Tétrahydruroaluminat de lithium
	<i>m</i> -CPBA	Acide métachloroperbenzoïque
	M <sub>Ar</sub>	Métalloenzymes Artificielles
	Me <sub>3</sub> N	Triméthylamine
	Me <sub>3</sub> NO	Oxyde de triméthylamine
	MeOH	Méthanol
	Mes	Mésityle
	MOPS	Acide 3-morpholino-1-propanesulfonique
	Ms	Mésylate
	N	NHC
NHS		<i>N</i> -Hydroxysuccinimide
NOE		Effet Overhauser Nucléaire
P	Ph	Phényle
	PPh <sub>3</sub>	Triphénylphosphine
	ppm	Partie par millions
	Pro	Proline
R	RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
	RX	Rayons X
T	TBDMS	<i>tert</i> -butyldiméthylsilyle
	TBDPS	<i>tert</i> -butyldiphénylsilyle
	<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -Butyle
	temp.	Température
	Tf	Triflate
	Tfa	Trifluoroacétamide
	TFA	Acide Trifluoroacétique
	TFE	Trifluoroéthanol
	THF	Tétrahydrofurane
	Thr	Thréonine
	TIPS	Triisopropylsilyle
	TMS	Triiméthylsilyle
	Tol	Tolyle
U	TON	Turnover Number
	Tos, Ts	Tosyle, <i>p</i> -toluènesulfonyl
U	UV	Ultra-Violet
V	Val	Valine



# TABLES DES MATIÈRES

<b>REMERCIEMENTS .....</b>	<b>1</b>
<b>ABBREVIATIONS ET ACRONYMES .....</b>	<b>3</b>
<b>TABLES DES MATIÈRES .....</b>	<b>7</b>
<b>INTRODUCTION GÉNÉRALE .....</b>	<b>13</b>
<b>CHAPITRE I : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE .....</b>	<b>19</b>
<b>PARTIE 1 . LES COMPLEXES BIFONCTIONNELS DE FER ET LEURS ACTIVITÉS EN HYDROGÉNATION .....</b>	<b>21</b>
I. Les complexes organométalliques à ligand cyclopentadiène. ....	21
1) Complexe de Shvo et complexes de ruthénium.....	21
2) Complexe de Reppe et complexe de Knölker.....	24
II. Étude du complexe de Knölker pour la réduction de liaisons polarisées.....	26
1) Hydrogénation des composés carbonylés. ....	26
2) Hydrogénation d'imines.....	31
3) Réactions d'amination réductrices catalysées par les complexes de fer cyclopentadiène...	33
4) Principe des paires de Lewis Frustrées (ou FLP).....	39
5) Enrichissement électronique du ligand cyclopentadiène .....	40
III. Réductions asymétriques de liaisons polarisées par les complexes de fer. ....	44
1) Réduction par hydrogénation .....	44
2) Réductions par transfert d'hydrogène.....	47
3) Utilisation des complexes de type Knölker .....	50
<b>PARTIE 2 . DÉVELOPPEMENT DES MÉTALLOENZYMES ARTIFICIELLES.....</b>	<b>56</b>
I. Stratégie pour le développement de systèmes énantiosélectifs. ....	56
II. Développement des métalloenzymes artificielles.....	57
III. Utilisation de l'adduit Biotine-Avidine pour le développement des métalloenzymes artificielles. ....	58
1) Affinité et interactions entre la biotine et l'avidine.....	58
2) Métalloenzymes artificielles pour les hydrogénases énantiosélectives. ....	59
3) Réductions des liaisons polarisées C=O et C=N.....	62
4) Premier exemple de métalloenzymes artificielles au fer.....	64
<b>CHAPITRE II : SYNTHÈSE DE LIGANDS BIOTINYLÉS POUR LES COMPLEXES HYBRIDES. ....</b>	<b>67</b>
<b>PARTIE 1 . SYNTHÈSE DE LIGANDS BIOTINYLÉS .....</b>	<b>69</b>
I. Stratégies de synthèse.....	69
II. Extension du cycle pipérazine.....	71
1) Synthèse du ligand <b>31</b> .....	71
2) Synthèse du ligand <b>32</b> .....	74
III. Synthèse du ligand pyrrolidine <b>33</b> comme ancrage pour la biotine. ....	78
1) Avec la pyrroline commerciale.....	78
2) Utilisation de l'acide tartrique .....	79
IV. N-fonctionnalisation des amines par le motif biotine.....	82
V. Conclusion .....	84
<b>PARTIE 2 . PARTIES EXPERIMENTALES .....</b>	<b>85</b>
I. Ligand Synthesis.....	85
II. Crystallographic Data .....	99
<b>CHAPITRE III : AMINATION RÉDUCTRICE À TEMPÉRATURE AMBIANTE .....</b>	<b>101</b>
<b>PARTIE 1 . DESIGN D'UN NOUVEAU COMPLEXE PLUS PERFORMANT.....</b>	<b>103</b>
I. Introduction.....	103
II. Exemples de complexes aminocyclopentadiényles.....	103
III. Synthèse du nouveau complexe.....	107
1) Synthèse du ligand .....	107
2) Synthèse d'un nouveau complexe de fer (II).....	109
3) Synthèse d'un ligand hydrazone .....	111

IV. Évaluation de l'activité catalytique du complexe <b>Fe-NHiPr</b> .....	112
1) Évaluation et optimisation du complexe .....	112
2) Marquage au deutérium.....	114
3) Mécanisme.....	115
V. Réaction d'amination réductrice catalysée par <b>Fe-NHiPr</b> .....	117
1) Amination réductrice.....	117
2) Contrôle de la chimiosélectivité lors de réactions d'amination réductrice.....	121
VI. Conclusion .....	123
<b>PARTIE 2 . PARTIES EXPERIMENTALES .....</b>	<b>125</b>
I. General considerations.....	125
II. Preparation of iron complex .....	125
III. Deuterium Labelling .....	129
IV. Preparation of starting materials <b>111</b> , <b>112</b> and <b>113</b> .....	130
V. Reactions of reductive amination .....	132
VI. Crystallographic data.....	148
<b>CHAPITRE IV: ALKYLATION DE CÉTONES ET D'AMINES .....</b>	<b>149</b>
<b>PARTIE 1 . PRINCIPE GÉNÉRAL DES RÉACTIONS D'AUTO-TRANSFERT D'HYDROGÈNE .....</b>	<b>151</b>
<b>PARTIE 2 . DÉSHYDROGÉNATION D'ALCOOLS POUR L'ALKYLATION EN <math>\alpha</math> DE CÉTONES .....</b>	<b>153</b>
I. Introduction & état de l'art.....	153
II. Cuivre, manganèse, cobalt et fer, nouvelles alternatives aux métaux nobles en catalyse homogène pour la synthèse de cétones et dérivés pas déshydrogénation d'alcool .....	154
1) Catalyse homogène par le cuivre pour la formation de cétones saturées.....	154
2) Complexes de manganèse et ligands pinces pour l'alkylation de cétones.....	156
3) Alkylations de cétones par les complexes de cobalt.....	159
4) Système catalytique et complexe de nickel .....	160
5) Complexe de fer pour l'alkylation de cétone. ....	161
III. Nouveaux complexes de fer bifonctionnel .....	162
1) Calculs DFT et mécanismes pour l'alkylation de cétones.....	162
2) La triphénylphosphine comme solution à la barrière d'activation.....	165
3) Synthèse de complexe de fer avec phosphine .....	166
4) Étude RMN <sup>31</sup> P de la décooordination de la phosphine .....	167
IV. Optimisation de la réaction d'alkylation de cétones catalysée par les nouveaux complexes de fer bifonctionnel.....	168
V. Alkylation de cétones aromatiques avec des alcools de type benzylque. ....	171
VI. Alkylation de cétones aliphatiques par des alcools aromatiques et aliphatiques.....	172
VII. Conclusion .....	173
<b>PARTIE 3 . MÉTHYLATION ET ÉTHYLATION D'AMINES PAR DÉSHYDROGÈNATION DU MÉTHANOL ET DE L'ÉTHANOL .....</b>	<b>174</b>
I. Introduction & État de l'art.....	174
1) Intérêt en synthèse organique.....	174
2) Développement de complexes pour la méthylation d'amines.....	175
3) Complexe de manganèse.....	177
4) Le cobalt comme complexe pour la méthylation d'amines. ....	180
5) Les complexes de Knölker et l'alkylation d'amines. ....	181
6) Méthylation d'amines par le complexe de Knölker <b>Fe3</b> .....	184
II. Étude de la réactivité de notre nouveau complexe de fer bifonctionnel <b>Fe1</b> dans les réactions d'alkylation d'amines aromatiques. ....	185
1) Optimisation des réactions d'éthylation et de méthylation. ....	185
III. L'éthanol et le méthanol comme agents alkylants pour les amines.....	187
1) Réaction d'éthylation d'amines aromatiques et aliphatiques.....	187
2) Méthylation d'amines aromatiques. ....	188
3) Méthylations d'amines aliphatiques. ....	190
IV. Études DFT et propositions d'un mécanisme.....	191

V. Conclusion .....	193
<b>PARTIE 4 . PARTIES EXPÉRIMENTALES. ....</b>	<b>195</b>
I. General considerations.....	195
II. Synthesis of iron complexes.....	196
III. Ethylation and methylation of amines .....	197
IV. Crystallographic Data .....	212
<b>CHAPITRE V : RÉDUCTION CHIMIOSÉLECTIVE DE LIASONS C=C DE CÉTONES <math>\alpha,\beta</math>-INSATURÉES ..</b>	<b>213</b>
<b>PARTIE 1 . RÉDUCTIONS CHIMIOSÉLECTIVES D'ÉNONES AROMATIQUES ET ALIPHATIQUES.....</b>	<b>215</b>
I. Introduction sur les réductions chimiosélectives.....	215
1) Réduction chimiosélective des liaisons C=O. ....	216
2) Réduction chimiosélective de la liaison C=C. ....	217
II. Le fer pour les réductions d'énones par transfert d'hydrogène. ....	220
1) État de l'art .....	220
2) Tests préliminaires et optimisation des conditions.....	221
3) Marquage au deutérium.....	223
4) Mécanisme et calculs DFT.....	224
III. Réductions d'énones aromatiques, dérivées de la <i>trans</i> -chalcone. ....	226
1) Synthèses des substrats.....	227
2) Réduction de cétones aromatiques par transfert d'hydrogène. ....	228
3) Réductions des cétones aliphatiques .....	229
IV. Conclusions.....	230
<b>PARTIE 2 . PARTIES EXPERIMENTALES .....</b>	<b>233</b>
I. General Considerations .....	233
II. Synthesis of Chalcones Derivatives and substrates .....	233
III. Hydrogenation of unsaturated ketones.....	239
IV. Deuterium Labelling .....	249
V. NOE-NMR experiment for the determination of the stereochemistry of 202.....	249
<b>CONCLUSION GÉNÉRALE .....</b>	<b>252</b>





# INTRODUCTION GÉNÉRALE



Les réductions de liaisons polarisées de type C=O (cétones, aldéhydes, esters...) ou C=N (imines, énamines...) sont des réactions clés en synthèse organique. A l'échelle du laboratoire, ces réductions sont principalement effectuées par des agents réducteurs (LiAlH<sub>4</sub>, NaBH<sub>4</sub>, BH<sub>3</sub>, NaBH<sub>3</sub>CN)<sup>1</sup> introduits en quantités stœchiométriques. Les principaux inconvénients pour ces réactifs sont : le manque de sélectivité (chimio- et stéréo-), la formation de nombreux sous-produits ainsi que formation simultanée de déchets (sous la forme de sels) difficilement recyclables. Cependant, afin de développer des systèmes sélectifs (chimio-, régio- et stéréo-), respectant les principes de la chimie verte,<sup>2</sup> et en prenant en compte les considérations de la chimie moderne, les chimistes ont développé des systèmes organométalliques pour ces réactions. L'avantage de ces complexes est la possibilité de modifier les complexes (métaux et ligands), pour permettre le contrôle des réactions. Les réductions des liaisons C=N et C=O se fait par transfert d'hydrogène (en présence d'un donneur d'hydrogène),<sup>3</sup> par hydrosilylation,<sup>4</sup> ou encore hydrogénation (utilisation d'une pression de dihydrogène moléculaire).<sup>5</sup> L'utilisation de l'hydrogène est souhaitable ici, car elle est 100% économique en atome (contrairement aux deux autres qui génèrent des sous-produits). De plus, ces nouveaux complexes ont permis, grâce à leurs sélectivités, l'obtention de produits énantiopurs à hautes valeurs ajoutées (amines et alcools chiraux). Ces produits sont souvent des précurseurs en chimie médicinale, pharmaceutique, parfumerie, cosmétologie ou encore en agronomie et représentent un grand intérêt pour les industriels.

Toutefois, les complexes pour l'hydrogénation de liaisons polarisées impliquent majoritairement les métaux de transition rares tels que le rhodium<sup>6</sup>, le ruthénium<sup>7</sup> ou l'iridium.<sup>8</sup>

<sup>1</sup> (a) Ashby, E. C.; Boone, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 5524-5529. (b) Dickson, H. D.; Smith, S. C.; Hinkle, K. W. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5597-5600. (c) Du, D. M.; Fang, T.; Xu, J.; Zhang, S.-W. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1327-1332. (d) Johnson, M. R.; Rickborn, B. J. *Org. Chem.* **1970**, *35*, 1041-1043. (e) Hutchins, R.O.; Hutchins, M.K.; Crawly, M.L. *Encyclopedia or reagents for organic synthesis* **2007**, John Wiley & sons.

<sup>2</sup> Anastas, P. T.; Warner, J. C. "Green Chemistry: Theory and Practice", *Oxford University Press: New York*, **1998**, 30.

<sup>3</sup> (a) Nestrich, T.J.; Brieger, G. *Chem. Rev.* **1974**, *74*, 567-680. (b) Wang, D.; Astruc, D. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 6621-6686.

<sup>4</sup> (a) Marciniak, B. "Hydrosilylation : a comprehensive review on recent advances", *Springer Science & Business Media* **2008**. (b) Trovitch, R.J. *Synlett*, **2014**, *25*, 1638-1642. (c) Du, X.; Hunag, Z. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 1127-1243.

(c) Roy, A.K. *Adv. Organomet. Chem.* **2007**, *55*, 1-59.

<sup>5</sup> (a) Pritchard, J.; Filonenko, G.A.; van Putten, R.; Hensen, E.J.M.; Pidko, E.A. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 3808-3883. (b) Werkmeister, S.; Junge, K.; Beller, M. *Org. Process. Res. Dev.* **2014**, *18*, 289-302. (c) Nugent, T.C.; El-Shazly, M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 753-819. (d) Gomez, S.; Peters, J.A.; Maschmeyer, T. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 1027-1057. (e) Tararo, V.I.; Börner, A. *Synlett* **2005**, 203-211.

<sup>6</sup> (a) Kuwano, R.; Uemura, T.; Saitoh, M.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1327-1331. (b) Etayo, P.; Vidal-Ferran, A. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 728-754. (c) van der Berg, M.; Minnaard, A.J.; Schudde, E.P.; van Esch, J.; de Vries, A.H.M.; de Vries, J.G.; Feringa, B.L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11539-11540. (d) Mao, J.; Baker, D.C. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 841-843.

<sup>7</sup> (a) Ohkuma, T.; Noyori, R. "Metals for Organic Synthesis", *Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, Germany* **2004**. (b) Naota, T.; Takaya, H.; Murahashi, S.-I. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2599-2608. (c) Pai, C.C.; Lin, C. W.; Lin, C.C.; Chen, C.C.; Chan, A.S.C.; Wong, W.T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1513-1517. (d) Noyori, R.; Ohkuma, T.; Kitamura, M.; Takaya, H.; Sayo, N.; Kumobayashi, H.; Akutagawa, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856-5859.

<sup>8</sup> (a) Kuwano, R.; Uemura, T.; Saitoh, M.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1327-1330. (b) Hopmann, K.H.; Bayer, A. *Coord. Chem. Rev.* **2014**, *268*, 59-82. (c) Malacea, R.; Poli, R.; Manouy, E. *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 729-752.

La disponibilité et la rareté de ces métaux conduisent à une continuelle augmentation de leur prix (Tableau 1). C'est pourquoi, depuis plusieurs années, le remplacement de ces métaux nobles par des métaux plus abondants est un axe privilégié et un thème de recherche extrêmement actif.

**Tableau 1.** Prix et abondances des métaux du groupe principal

Métal	Abondance (%)	Prix (€/kg) <sup>[a]</sup>
Rhodium	0,00000007	61670
Iridium	0,00000004	38610
Ruthénium	0,0000001	6820
Palladium	0,00000063	26420
Rhénium	0,00000026	2410
Or	0,00000031	35540
Platine	0,00000372	23420
Manganèse	0,11	1,7
Cobalt	0,003	61,5
Nickel	0,009	12,0
Cuivre	0,0068	5,4
Fer	6,3	0,1

[a] Prix mis à jour au 23.07.2018 d'après le site <http://infomine.com>

Par son abondance, (6,3% dans la croûte terrestre), son accessibilité et surtout son prix (10 centimes d'euros pour un kilogramme) le fer apparaît comme un excellent candidat au remplacement des métaux précieux. Depuis maintenant une vingtaine d'années, de nombreux groupes de recherche ont développés simultanément des réactions catalysées par des complexes de fer.<sup>9</sup> L'essor et le développement des ligands pinces, ainsi que des phosphines mono- ou poly-dentates ont largement contribué à l'évolution de la chimie du fer. Cependant l'élaboration de ligands complexes, l'utilisation de phosphines et des ligands et/ou complexes peu stables, ne s'accordent pas avec la philosophie de la chimie du fer : une chimie accessible et économique.

Comme alternative, le pré-complexe de fer cyclopentadiènone tricarbonyle décrit par Knölker en 1999, a été très étudié ces 5 dernières années, et de nombreuses modifications ont été introduites afin d'optimiser sa réactivité en hydrogénation.

Notre groupe a contribué au développement de la chimie des complexes de fer tricarbonyle avec ligand cyclopentadiènone pour les réductions de la fonction carbonyle,<sup>10</sup> l'amination

<sup>9</sup> (a) Bauer, I.; Knölker, H.-J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3170-3387. (b) Renaud, J.-L.; Gaillard, S. *Synthesis*, **2016**, *48*, 3659-3683. (c) Li, Y.-Y.; Yu, S.-L.; Shen, W.-Y.; Gao, J.-X. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2587-2598. (d) Sues, P.E.; Demmans, K.Z.; Morris, R.H. *Dalton Trans.* **2014**, *43*, 7650-7667.

<sup>10</sup> (a) Mérel, D.S.; Elie, M.; Lohier, J.-F.; Gaillard, S.; Renaud, J.-L. *ChemCatChem*, **2013**, *5*, 2939-2945. (b) Mérel, D. S.; Gaillard, S.; Ward, T. R.; Renaud, J.-L. *Catal. Lett.* **2016**, *146*, 564-569.

réductrice,<sup>11</sup> et l'hydrogénation de carbonate<sup>11c</sup> et du dioxyde carbone.<sup>12</sup> Ainsi, un nouveau complexe inspiré du complexe de Knölker a été préparé et caractérisé (Figure 1). Il présente une activité originale par rapport au complexe initial décrit par Knölker.

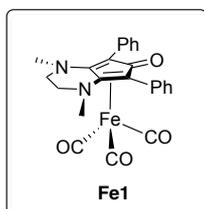


Figure 1. Nouveau complexe de fer cyclopentadiénone développé au laboratoire

Dans la continuité des résultats obtenus précédemment dans le groupe, les objectifs donnés pour ce travail de thèse étaient la réduction asymétrique de liaisons polarisées multiples par les métalloenzymes de fer, via l'adduit biotine-streptavidine et le développement de nouvelles réactivités. La chapitre I de ce manuscrit traitera en première partie de l'étude bibliographique concernant les complexes de fer cyclopentadiénone ainsi que les récentes approches utilisant les métalloenzymes streptavidine-biotine. Puis la synthèse de ligands et de complexes biotinylés de nouvelle génération inspirés par **Fe1**, sera discutée dans le chapitre II. Le chapitre III présentera la synthèse d'un nouveau complexe de fer impliquant non plus un ligand cyclopentadiénone, mais un ligand aminocyclopentadiényle. Ce complexe a permis d'améliorer à nouveau les réactions d'amination réductrice, non seulement en termes de conditions opératoires et de rendement, mais aussi en sélectivité. Le chapitre IV s'intéressera quant à lui aux résultats obtenus dans l'alkylation de cétones ainsi que la méthylation d'amines par auto-transfert d'hydrogène catalysés par **Fe1**. Enfin le dernier chapitre décrira les réductions chimiosélective de liaisons C=C conjuguées dans les systèmes énonés par ce complexe **Fe1**.

<sup>11</sup> (a) Pagnoux-Ozherelyeva, A.; Pannetier, N.; Mbaye, M. D.; Gaillard, S.; Renaud, J.-L., *Ang. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4976-4980. (b) Moulin, S.; Dentel, H.; Pagnoux-Ozherelyeva, A.; Gaillard, S.; Poater, A.; Cavallo, L.; Lohier, J.-F.; Renaud, J.-L. *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 17881-17890. (c) T.-T. Thai, D. S. Mérel, A. Poater, S. Gaillard, J.-L. Renaud, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7066-7070.

<sup>12</sup> Thèse Sébastien Coufourier, Université de Caen, 12 octobre 2018.



# CHAPITRE I : ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

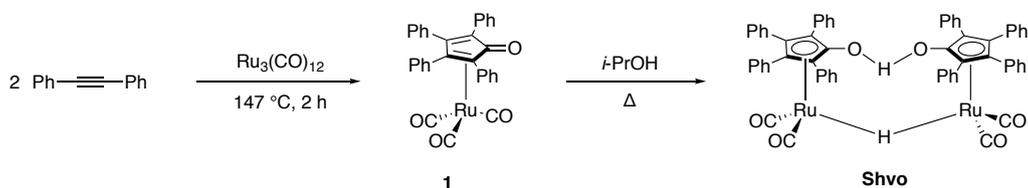


## PARTIE 1 . LES COMPLEXES BIFONCTIONNELS DE FER ET LEURS ACTIVITÉS EN HYDROGÉNATION

### I. Les complexes organométalliques à ligand cyclopentadiénone.

#### 1) Complexe de Shvo et complexes de ruthénium.

Le premier exemple de complexe organométallique au ruthénium décrit en catalyse avec un ligand de type cyclopentadiénone a été synthétisé fortuitement en 1981 par Shvo, par cycloaddition [2+2+1] entre  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  et deux équivalents de diphénylacétylène (Schéma 1).<sup>13</sup> Il a été montré que le complexe de ruthénium (0) **1** se dimérise facilement en chauffant dans l'*iso*-propanol pour donner le complexe de **Shvo**. Il s'avère qu'après l'étude de sa réactivité, ce dimère est bien plus sélectif et actif que l'espèce monomérique.



**Schéma 1.** Synthèse du complexe de ruthénium (0) **1** et du complexe de **Shvo**.

Cette meilleure activité peut s'expliquer par une dissociation thermique du dimère en deux espèces distinctes (Schéma 2). L'intermédiaire **2** est le complexe de ruthénium (II) à 18 électrons, comportant un ligand hydroxycyclopentadiényle donneur de protons, et un centre métallique donneur d'hydrure. L'intermédiaire **3** est une espèce à 16 électrons pouvant être obtenue à partir de **1** après décarbonylation d'un ligand CO. Sous cette forme, le centre métallique est accepteur d'hydrures et la cyclopentadiénone accepteur de protons. Ainsi, **2** et **3** peuvent cohabiter et sont en équilibre avec la perte ou le gain d'une molécule d'hydrogène :

- **2** peut transférer son hydrure et son proton à un accepteur d'hydrogène (A), pour conduire à **3** ;
- **3** peut déshydrogéner un donneur d'hydrogène (AH<sub>2</sub>) ou activer l'hydrogène, pour conduire à **2**

Le dimère étant inactif à température ambiante, des tentatives pour isoler **2** et **3** ont été envisagées. Toutefois sans atmosphère d'hydrogène, l'intermédiaire **2** se dimérise rapidement et conduit au complexe de **Shvo**. Le complexe **3**, espèce à 16 électrons très réactives, est

<sup>13</sup> (a) Blum, Y.; Reshef, D.; Shvo, Y. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1541-1544. (b) Blum, Y.; Shvo, Y. *J. Organomet. Chem.* **1985**, *282*, 7-10.

instable et difficilement isolable. Néanmoins cet intermédiaire a pu être piégé par l'utilisation de ligand azoté ou de phosphines.<sup>14</sup>

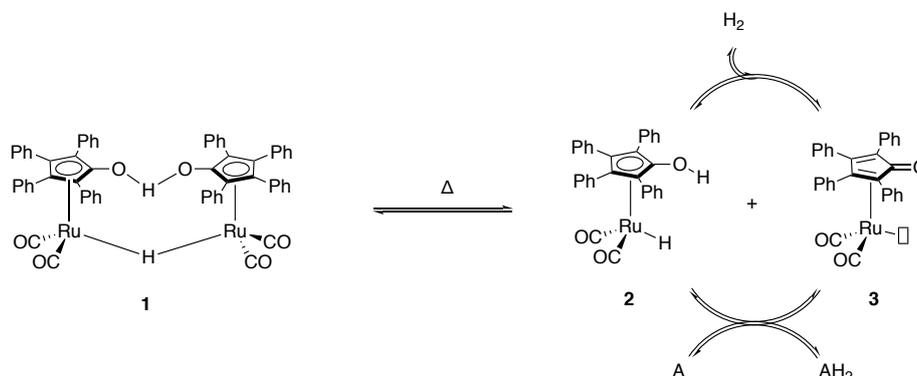


Schéma 2. Dissociation thermique du dimère 1.

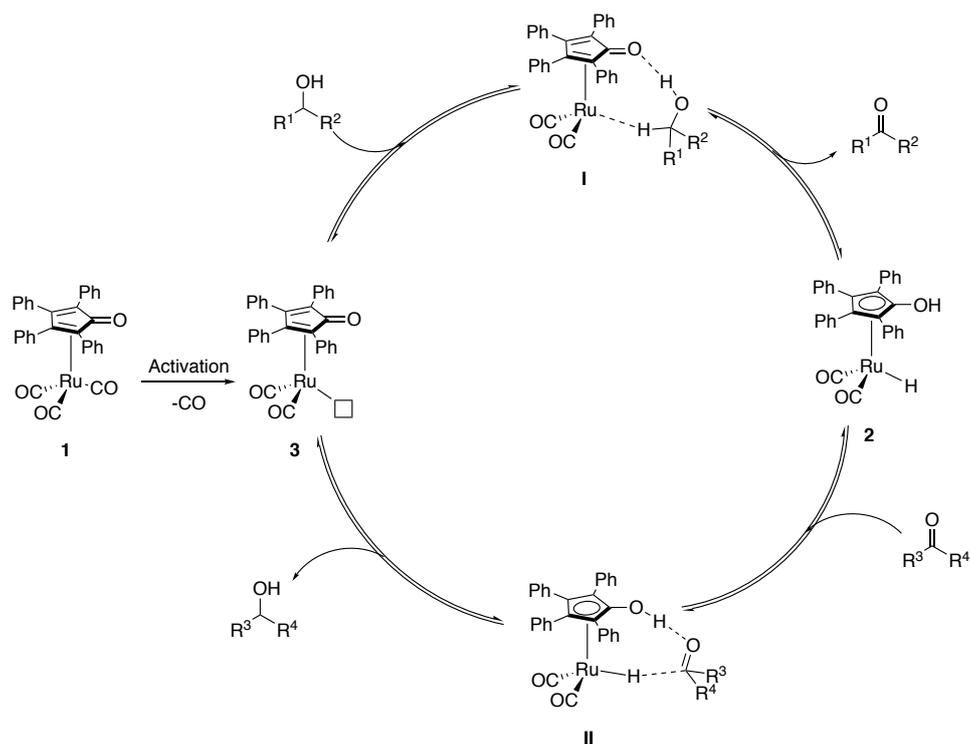
Rapidement, ce complexe de ruthénium a été étudié en catalyse. En 1985 Shvo a décrit la synthèse d'ester par déshydrogénation d'alcool benzylique, ainsi que l'oxydation d'alcools secondaires en cétones.<sup>13b</sup>

Pour comprendre le rôle du complexe de Shvo et de son ligand dans la réaction d'hydrogénation, de nombreuses études mécanistiques ont été menées au cours de ces dernières années.<sup>15</sup> Les calculs DFT ont permis de montrer que le mécanisme de Casey décrit dans le schéma 3,<sup>16</sup> était énergétiquement favorisé. Ce mécanisme implique un transfert d'hydrogène dans la seconde sphère de coordination du métal (I) et aucune coordination de l'alcool au métal n'est observée pendant le transfert de l'hydrogène, contrairement au mécanisme proposé par Shvo et Bäckvall (Schéma 4).<sup>16a</sup> Les auteurs ont suggéré une coordination de l'aldéhyde au métal et d'une liaison hydrogène avec le groupement OH du ligand hydroxycyclopentadiényle (III). Puis l'intermédiaire IV, où l'hydrure, le métal et le OH sont tous les trois liés à l'aldéhyde, facilite l'insertion de l'hydrure dans la liaison polarisée.

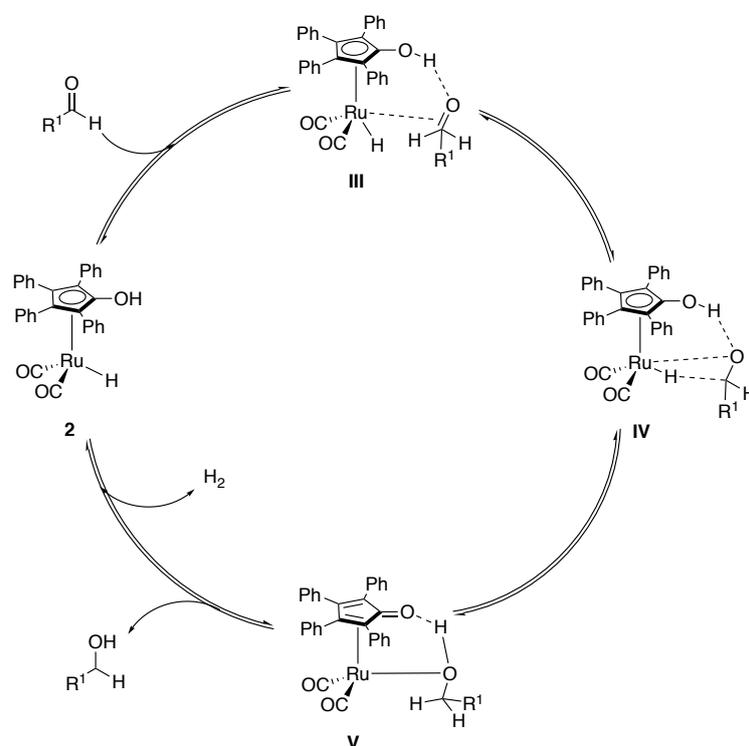
<sup>14</sup> Casey, C.P.; Bikzhanova, G.A.; Bäckvall, J.E.; Johansson, L.; Park, J.; Kim, Y.H. *Organometallics* **2002**, *21*, 1995-1998.

<sup>15</sup> (a) Huerta, F.F.; Laxmi, Y.R.S.; Bäckvall, J-E. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1037-1043. (b) Blum, Y.; Shvo, Y. *Isr. J. Chem.* **1984**, *24*, 144-148. (c) Johnson, J.B.; Bäckvall, J-E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7681-7684. (d) Gusev, D.G.; Spasyuk, D.M. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 6851-6861. (e) Conley, B.L.; Pennington-Boggio, M.K.; Boz, E.; Williams, T.J. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 2294-2312.

<sup>16</sup> Casey, C.P.; Singer, S.; Powell, D.R.; Hayashi, R.K.; Kavana, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 1090-1100.



**Schéma 3.** Mécanisme proposé par Casey pour le transfert d'hydrogène dans la seconde sphère de coordination.



**Schéma 4.** Mécanisme suggéré par Bäckvall et Shvo pour une réduction dans la première sphère de coordination du centre métallique.

Le paramètre important à prendre en compte est l'acidité du proton OH du ligand hydroxycyclopentadiényle de l'intermédiaire **2**. Le  $pK_a$  peut être modifié par la nature des substituants portés par le ligand cyclopentadiénone et/ou le métal et influencer la vitesse de transfert de cet atome d'hydrogène. Cet exemple est illustré par le complexe **6** décrit par Casey en 2006 (Schéma 5).<sup>17</sup> La présence du ligand  $PPh_3$ , très encombrant empêche la formation du dimère et enrichit le métal. Ainsi l'hydricité de l'hydrogène [Ru-H] sur le métal augmente alors que l'acidité de la fonction hydroxycyclopentadiénone diminue. La réactivité de **6** devrait être diminuée pour la réaction d'hydrogénation du benzaldéhyde. Toutefois, le benzaldéhyde est réduit huit fois plus vite (en présence d'un équivalent de **6**) qu'avec le dimère de **Shvo** sous 35 bar d'hydrogène à 22 °C. À 60 °C, le dimère de **Shvo** réduit environ 1,5 fois plus vite le benzaldéhyde. Cette différence de réactivité est attribuée au fait qu'à 22 °C le complexe de **Shvo** existe sous la forme d'un dimère inactif (Schéma 2). Dans le cas du complexe **6**, seule l'intermédiaire mono-moléculaire actif est présent.

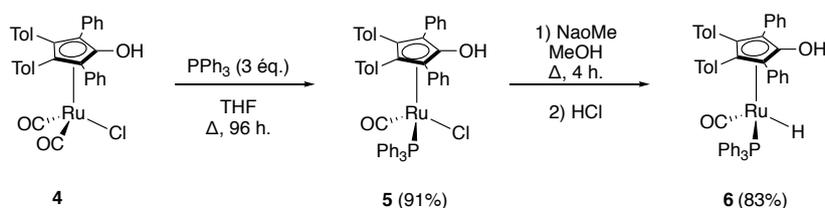


Schéma 5. Synthèse du complexe ruthénium hydruure triphénylphosphine **6**.

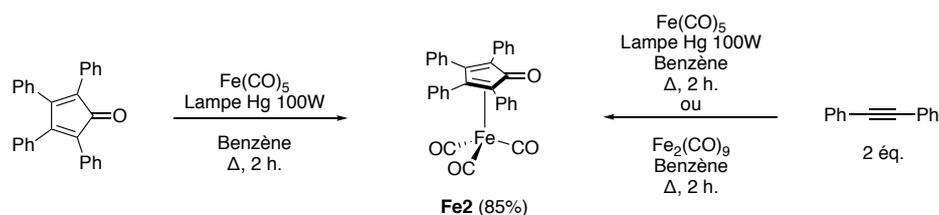
## 2) Complexe de Reppe et complexe de Knölker

La synthèse du premier complexe de fer cyclopentadiénone a été décrite par Reppe et Vetter en 1953.<sup>18</sup> Comme pour le complexe de Shvo, ce complexe a été observé lors de la réaction entre le diphenylacétylène et le pentacarbonyle de fer ( $Fe(CO)_5$ ) dans l'éthanol aqueux pour former des hydroquinones. Cependant le complexe n'a pas été identifié lors de cette étude et a été caractérisé six ans plus tard par le groupe de Schrauzer.<sup>19</sup> La réaction de la tétraphénylcyclopentadiénone au reflux du benzène en présence de  $Fe(CO)_5$ , sous irradiation lumineuse (lampe au mercure, 254 nm), conduit au complexe de Reppe **Fe2** avec un rendement de 85% (Schéma 6). Le complexe **Fe2** peut être également obtenu par cycloaddition [2+2+1] entre le diphenylacétylène et  $Fe(CO)_5$ .

<sup>17</sup> Casey, C.P.; Strotman, N.A.; Beetner, S.E.; Johnson, J.B.; Priebe, D.C.; Vos, T.E.; Khodavadi, B.; Guzei, I.A. *Organometallics* **2006**, *25*, 1230-1235.

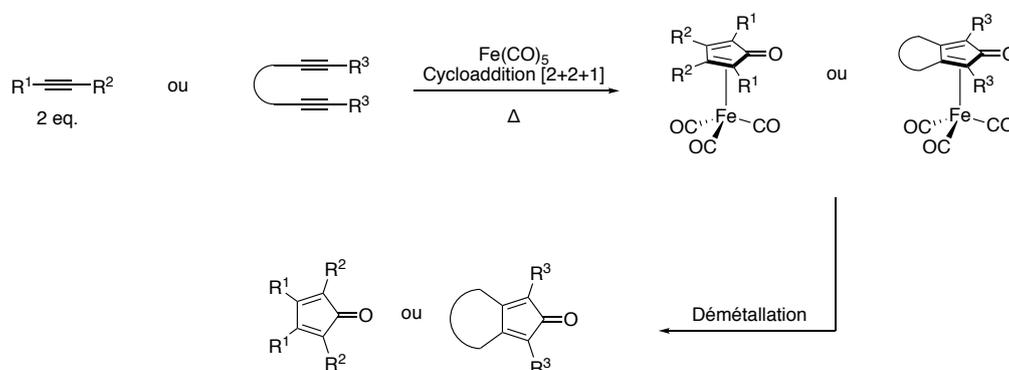
<sup>18</sup> Reppe, W.; Vetter, H. *Liebigs. Ann. Chem.* **1953**, *582*, 133-161.

<sup>19</sup> Schrauzer, G.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5307-5311.



**Schéma 6.** Synthèse du complexe de Reppe Fe<sub>2</sub> décrit par Schrauzer.

Suite à ces travaux, de nombreux groupes, dont celui de Knölker<sup>20</sup> et Pearson<sup>21</sup> ont décrit la synthèse de complexes de fer à ligand cyclopentadiénone diversement substituée pour la formation d'intermédiaires stables pour la synthèse de cyclopentadiénones fonctionnalisées (Schéma 7). Malgré les similitudes structurales avec le complexe de Shvo, aucune activité dans les réactions d'hydrogénation n'a été décrite avant les travaux de Casey en 2007.<sup>22</sup>



**Schéma 7.** Fonctionnalisation de cyclopentadiénones par cycloaddition [2+2+1].

Le complexe de Knölker **Fe<sub>3</sub>-H**, premier complexe de fer cyclopentadiénone actif en hydrogénation, est l'équivalent de la partie active **2** des complexes décrits par Shvo. Il a été synthétisé en 1999 par Knölker par cycloaddition [2+2+1] du pentacarbonyle de fer à partir de l'octadiyne-1,7-triméthylsilyle.<sup>23</sup> L'espèce métal-hydrure active **Fe<sub>3</sub>-H** est formée via la réaction de Hieber en présence de soude,<sup>24</sup> puis protonation en présence de H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (Schéma 8).

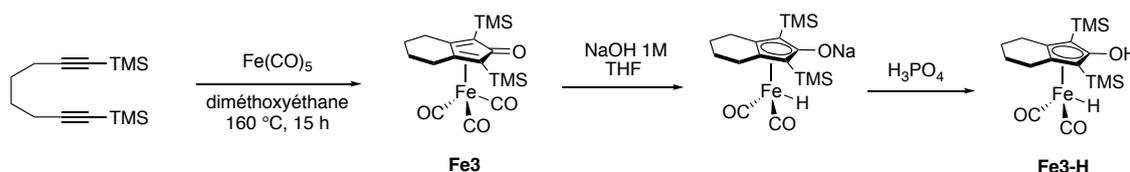
<sup>20</sup> (a) Knölker, H.-J.; Heber, J.; Mahler, C.H. *Synlett* **1992**, 1002-1007. (b) Knölker, H.-J.; Heber, J. *Synlett* **1993**, 924-927. (c) Knölker, H.-J.; Baum, E.; Klauss, R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7647-7650.

<sup>21</sup> (a) Pearson, A.J.; Dubbert, R.A. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1991**, 202-207. (b) Pearson, A.J.; Shively, Jr. R.J.; Dubbert, R.A. *Organometallics* **1992**, 11, 4096-4099. (c) Pearson, A.J.; Shively, Jr. R.J. *Organometallics* **1994**, 13, 578-584. (d) Pearson, A.J.; Perosa, A. *Organometallics* **1995**, 14, 5178-5183. (e) Pearson, A.J.; Yao, X. *Synlett* **1997**, 1281-1286.

<sup>22</sup> Casey, C.P.; Guan, H.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 5816-5817.

<sup>23</sup> Knölker, H.-J.; Goesmann, Klauss, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 702-705.

<sup>24</sup> (a) Knölker, H.-J.; Baum, E.; Goesmann, Klauss, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 2064-2066. (b) Hieber, W.; Leutert, F.; *Naturwissenschaften* **1931**, 19, 360-361. (c) Kaesz, H.D.; Saillant, R.B. *Chem. Rev.* **1972**, 72, 231-281.



**Schéma 8.** Synthèse de l'espèce fer-hydrure **Fe3-H** ou complexe de Knölker.

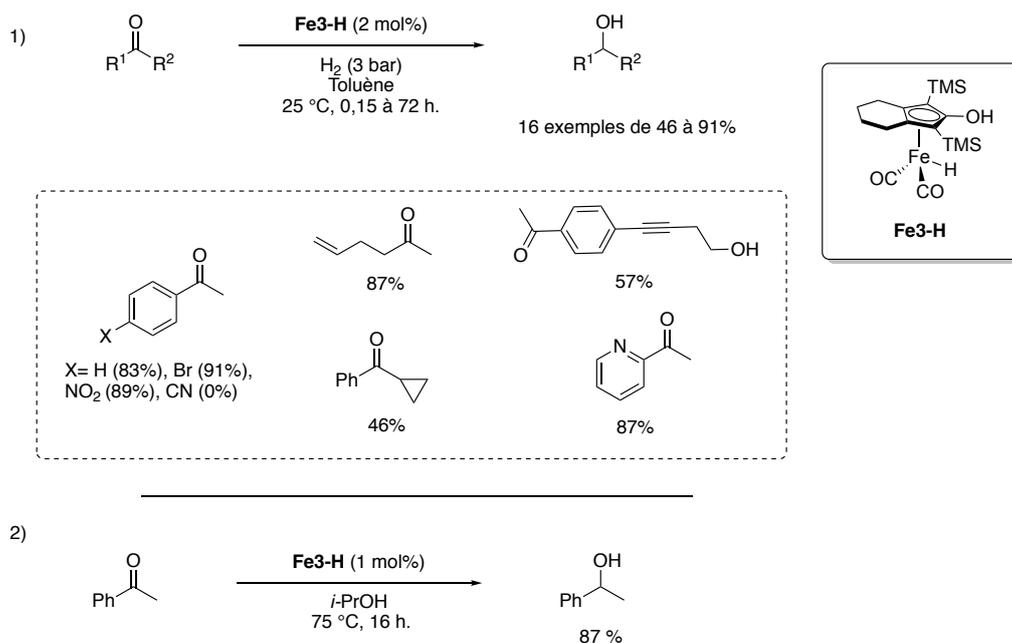
La présence de l'espèce hydrure **Fe3-H** a été suggérée dans un premier temps par une analyse spectroscopique RMN  $^1\text{H}$  et une analyse infrarouge, puis confirmée par une analyse de diffraction des rayons X. Cependant, ce complexe est instable à l'air, à température ambiante et dans le temps .

## II. Étude du complexe de Knölker pour la réduction de liaisons polarisées.

### 1) Hydrogénation des composés carbonylés.

Le premier exemple de réduction de liaisons  $\text{C}=\text{O}$  catalysée par le complexe de Knölker **Fe3-H** a été décrit par Casey et Guan en 2007.<sup>22</sup> L'utilisation du complexe sous sa forme hydrure a permis d'hydrogéner, dans des conditions douces de température et pression, une série d'aldéhydes et cétones. De nombreux groupements fonctionnels, tels que les époxydes, esters, alcènes, alcynes sont tolérés dans ces conditions et ne sont pas réduits (Schéma 9, 1)). Cependant, la présence d'une fonction nitrile conduit à une inactivité du complexe **Fe3-H** à  $25\text{ }^\circ\text{C}$ . Funk a montré par la suite que la fonction nitrile pouvait se coordonner au centre métallique à  $25\text{ }^\circ\text{C}$ . La décoordination de ce ligand nitrile n'était observée qu'avec l'augmentation de la température.<sup>25</sup> De plus, aucune sélectivité n'a été observée lors des hydrogénations de cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées. Un mélange d'alcools saturés et d'alcools allyliques a été obtenu avec un ratio 56 :42. En présence d'un donneur d'hydrogène, le complexe peut également réduire les fonctions carbonyles par transfert d'hydrogène, comme suggéré dans l'exemple de la réduction de l'acétophénone (Schéma 9, 2)). Une étude cinétique a montré que le transfert d'hydrogène était indépendant de la pression d'hydrogène.

<sup>25</sup> Plank, T.N.; Drake, J.L.; Kim, D.K.; Funk, T.W. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 597-601.



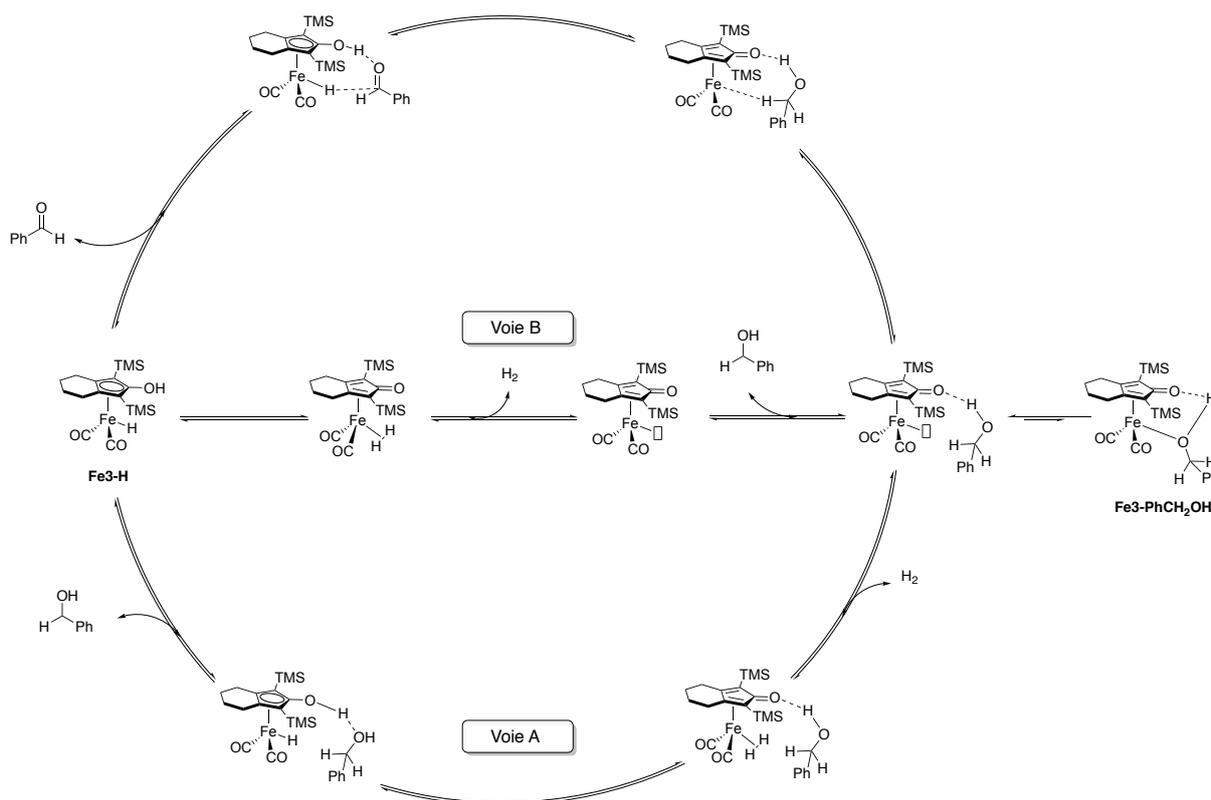
**Schéma 9.** Réactions de réduction de cétones et d'aldéhydes catalysées par le complexe de Knölker **Fe3-H**.

De nombreuses études DFT et mécanistiques ont été réalisées à ce jour,<sup>26</sup> pour comprendre cette réduction (Schéma 10).<sup>27</sup> Après avoir expérimentalement observé, isolé et caractérisé l'intermédiaire **Fe3-PhCH<sub>2</sub>OH**, Casey a suggéré la réduction du benzaldéhyde via un mécanisme concerté pour le transfert du proton de l'hydroxycyclopentadiényle et l'hydrure métallique. La régénération du complexe s'envisage selon deux voies :

- la première avec assistance de l'alcool et sous pression d'hydrogène (Voie A) : par liaison hydrogène, l'alcool pourrait interagir avec la cyclopentadiénone pendant l'activation de l'hydrogène.
- La seconde possibilité est l'activation et la coupure de l'hydrogène sans intervention de l'alcool (Voie B).

<sup>26</sup> (a) Einstein, O.; Crabtree, R.H. *New J. Chem.* **2013**, *37*, 21-27. (b) Zhang, H.; Chen, D.; Zhang, G.; Liu, J. *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 1972-1978. (c) Von der Hör, A.; Berkessel, A. *ChemCatChem* **2011**, *3*, 861-867.

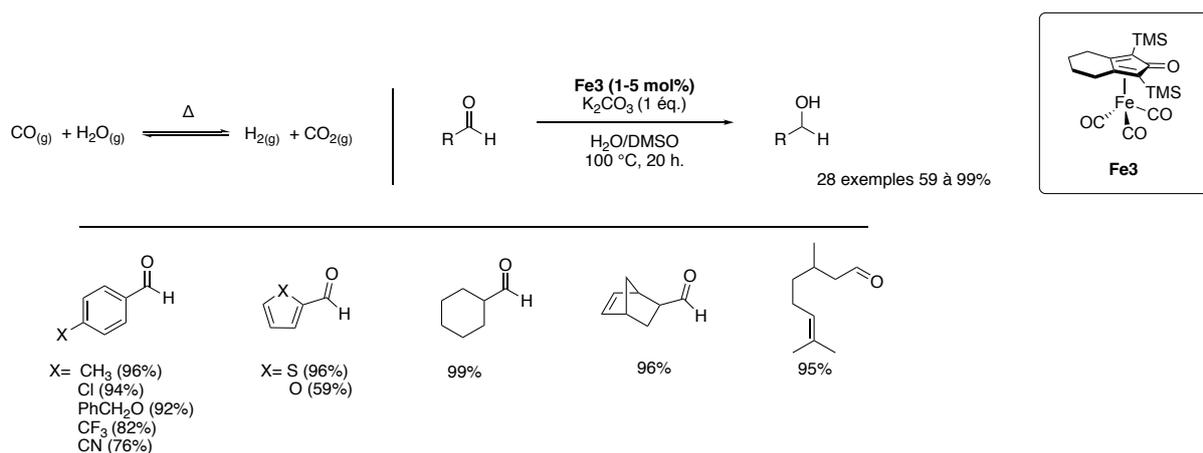
<sup>27</sup> Casey, C.P.; Guan, H.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2499-2507.



**Schéma 10.** Mécanisme suggéré pour la réduction du benzaldéhyde par le complexe **Fe<sup>3</sup>-H**.

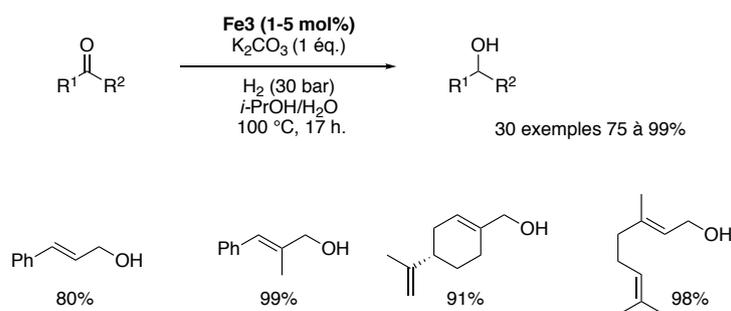
Par la suite, le groupe de Beller a développé en 2012 un système utilisant la réaction de déplacement du gaz à l'eau (ou water gas shift) pour la génération de l'hydrogène lors de la réduction d'aldéhydes.<sup>28</sup> Le « water gas shift » est un procédé permettant de générer de l'hydrogène *in situ* à partir d'eau en phase gaz (vapeur) et de monoxyde de carbone. Le complexe n'est plus utilisé sous sa forme bien définie **Fe<sup>3</sup>-H** peu stable, mais généré *in situ* à partir du complexe tricarbonyle cyclopentadiénone **Fe<sup>3</sup>**. Ainsi sans introduction directe d'hydrogène, les aldéhydes peuvent être hydrogénés en présence d'un équivalent de base (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) dans un mélange 1 : 1 H<sub>2</sub>O/DMSO à 100 °C pendant 20 heures (Schéma 11). La réduction d'aldéhydes aromatiques a été étudiée et différents groupements fonctionnels comme les halogènes, amides, nitriles peuvent être tolérés et les produits réduits sont obtenus avec de bon rendements (de 76 à 99%). Les aldéhydes hétéroaromatiques (indoles, furanes et thiophènes) sont également réduits avec de bons rendements (de 59 à 91%). Enfin les aldéhydes aliphatiques donnent les alcools correspondants avec des rendements allant de 62 à 99%.

<sup>28</sup> Tlili, A.; Schranck, J.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 15935-15939.



**Schéma 11.** Réduction d'aldéhydes utilisant les conditions de déplacement de gaz à l'eau.

Les aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés (ou énales) sont également convertis totalement mais, la chimiosélectivité est modeste car un mélange d'alcools allyliques (majoritaire) et d'alcools saturés est isolé. L'étude de l'hydrogénation de cétones et d'aldéhydes a été poursuivie par ce même groupe,<sup>29</sup> mais en appliquant une pression d'hydrogène (30 bar) dans un mélange *iso*-propanol/eau (Schéma 12). À nouveau le système fait preuve d'une grande tolérance vis-à-vis de nombreuses fonctions, et dans ces conditions, les aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés sont chimiosélectivement réduits en alcools allyliques avec d'excellents rendements allant de 80 à 99%.

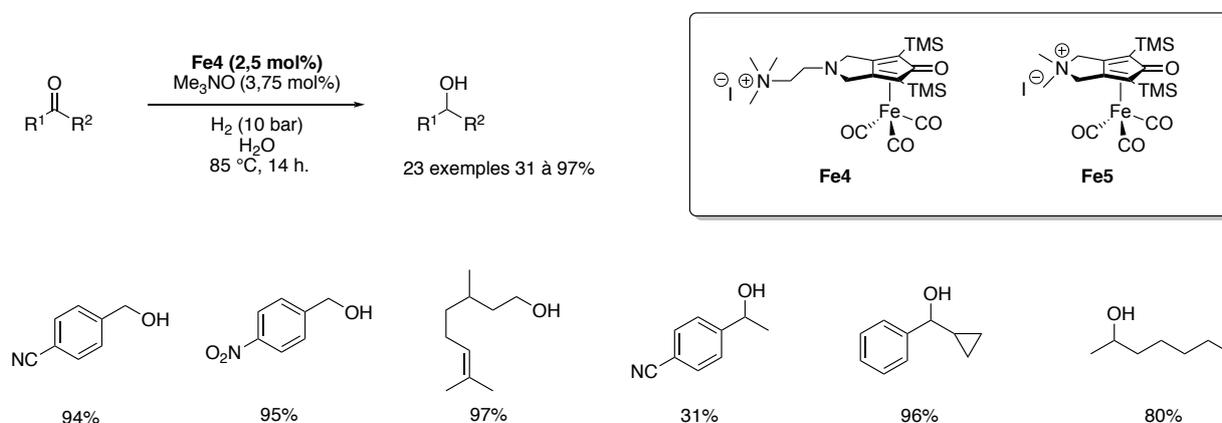


**Schéma 12.** Hydrogénation de cétones, d'aldéhydes et d'énales sous 30 bar d'hydrogène catalysée par le complexe **Fe3**.

En 2013, au laboratoire, ont été décrits les deux premiers complexes de fer carbonyle hydrosolubles pour les hydrogénations de cétones et aldéhydes dans l'eau (Schéma 13).<sup>10a</sup> L'activation des complexes se fait par oxydation d'un ligand carbonyle par l'oxyde de triméthylamine (Me<sub>3</sub>NO). Le complexe le plus performant pour ces hydrogénations est **Fe4**, le

<sup>29</sup> Fleischer, S.; Zhou, S.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5120-5124.

complexe **Fe3** s'est montré actif mais les rendements sont plus faibles dans ces conditions. Le manque de réactivité de **Fe5** peut s'expliquer par la présence de l'ammonium directement sur le ligand cyclopentadiénone, entraînant un appauvrissement et donc une diminution de la réactivité. Le système présente comme décrit lors de l'étude de Beller, une bonne tolérance vis-à-vis de différents groupements fonctionnels. À la différence des résultats de Casey, le 4-acétylbenzonnitrile et le 4-formylbenzonnitrile sont réduits et isolés avec respectivement 31 et 94% de rendements (Schéma 9). Les conditions de pression et de température sont aussi plus douces (10 vs. 30 bar d'hydrogène et 85 vs. 100 °C) et l'eau est le seul solvant. Toutefois, avec les cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées, aucune chimiosélectivité n'a été observée. Ce complexe est également capable d'hydrogéner, dans les mêmes conditions des dérivés d'imines.<sup>22</sup>

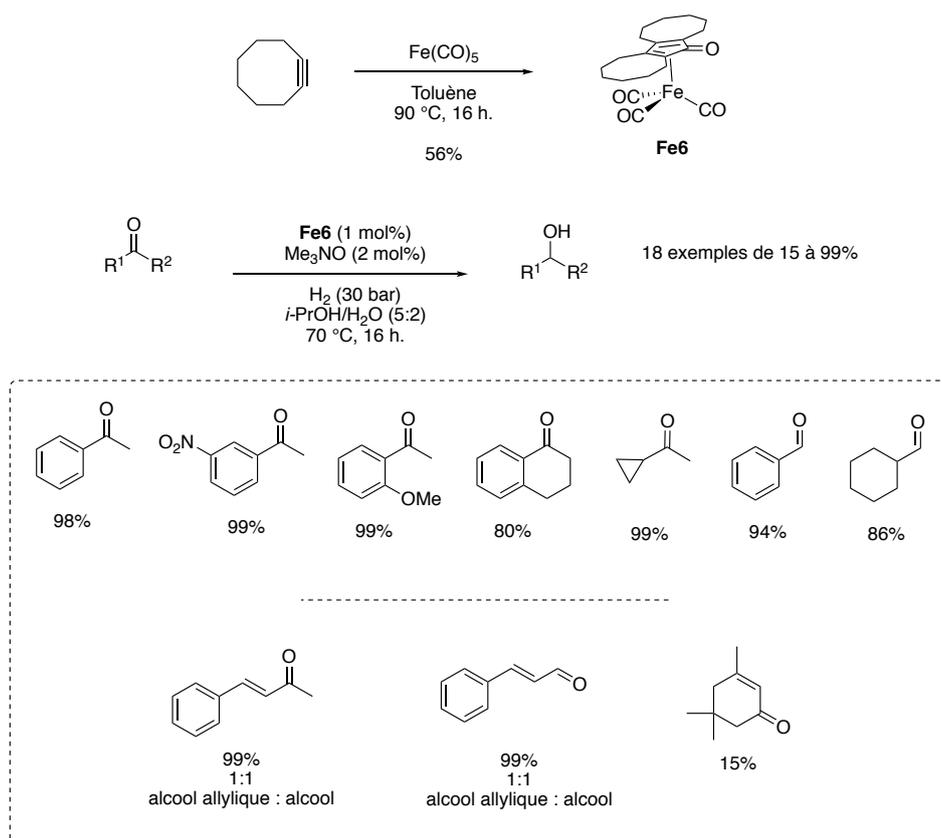


**Schéma 13.** Réductions de cétones et aldéhydes dans l'eau par des complexes de Knölker hydrosolubles.

Plus récemment, Piarulli a synthétisé un nouveau complexe de fer cyclopentadiénone,<sup>30</sup> par cycloaddition [2+2+1] du  $\text{Fe}(\text{CO})_5$  en présence de deux équivalents de cyclooctyne (Schéma 14). Ce complexe **Fe6** a montré une meilleure activité que celle du complexe **Fe3**. La température a pu être diminuée à 70 °C (vs. 100 °C) et la charge catalytique à 1 mol% (vs. 5 mol%). En plus d'excellents résultats en réduction de cétones aromatiques et hétéroaromatiques avec des rendements de 98 à 99%, de très bons résultats ont été obtenus pour les cétones aliphatiques (80% à 99%). Cependant la réduction de cétones et d'aldéhydes  $\alpha,\beta$  insaturés conduit à un mélange de l'alcool saturé et de l'alcool allylique, et ne montre aucune chimiosélectivité. De plus, très récemment, ce complexe **Fe6** a été décrit pour la réduction d'imines par transfert d'hydrogène.<sup>31</sup>

<sup>30</sup> Facchini, S.; Neudrofl, J.-M.; Pignataro, K.; Cettolin, M.; Gennari, C.; Berckessel, A.; Piarulli, U. *ChemCatChem* **2017**, *9*, 1461-1468.

<sup>31</sup> Cettolin, M.; Bai, S.; Lübken, D.; Gatti, M.; Facchini, S.V.; Piarulli, U.; Pignataro, L.; Gennari, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, DOI : 10.1002/ejoc.2018013348.



**Schéma 14.** Réduction de la fonction carbonyle décrite par Piarulli.

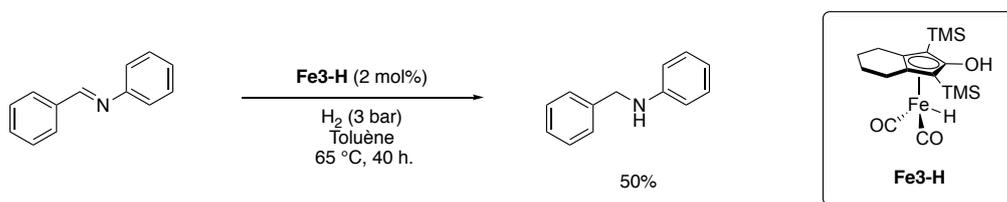
En conclusion, les complexes cyclopentadiénones de type Reppe ont montré une réelle efficacité pour les réactions d'hydrogénation de cétones et d'aldéhydes, avec une très bonne tolérance aux autres fonctions chimiques. Les réactions peuvent s'envisager également dans l'eau. Avec ces résultats prometteurs, il est tout à fait envisageable d'appliquer les hydrogénations aux liaisons de type C=N de type imine et iminiums, incluant les énamines.

## 2) Hydrogénation d'imines.

Les amines sont très présentes en chimie de synthèse, dans l'industrie chimique et pharmaceutique. Elles existent dans de nombreux produits bioactifs, dans les acides aminés et de multiples synthons.<sup>32</sup> Comme pour les réductions de fonctions carbonyles, la réaction d'hydrogénation est une voie privilégiée. Ainsi, Casey et Guan, dans leur travail sur la réduction de composés carbonylés, ont également montré la versatilité du complexe **Fe3-H** pour l'hydrogénation de la benzylidène aniline (Schéma 15).<sup>22</sup> Toutefois l'amine est obtenue

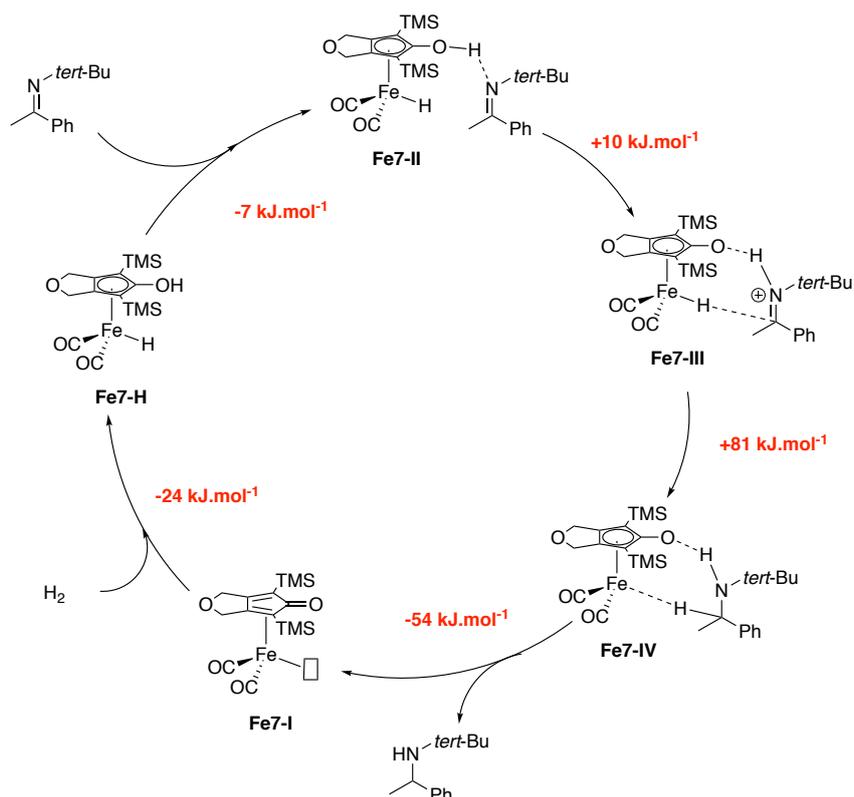
<sup>32</sup> Pour une sélection d'ouvrage : (a) Lawrence, S.A. « Amines : Synthesis, properties and applications » *Cambridge University Press, Cambridge* 2006. (b) McGuire, J-L. « Pharmaceuticals : classes, therapeutic agents, areas of application » *Wiley-VCH, Weinheim* 2001. Pour des applications industrielles : (c) Klinger, F.D. *Acc. Chem. Res.* 2007, 40, 1367-1376. (d) Groarke, M.; Zanotti-Gerosa, A.; Grasa, G.A. *Acc. Chem. Res.* 2007, 40, 1340-1347.

avec un rendement modeste de 50% et nécessite un chauffage à 65 °C pendant 40 heures alors que les dérivés carbonylés étaient hydrogénés à 25 °C.



**Schéma 15.** Hydrogénation de la benzylidène aniline catalysée par le complexe fer-hydrure **Fe3-H**.

Cette observation expérimentale est en accord avec les calculs DFT réalisés par Berkessel (Schéma 16)<sup>26b</sup> où il décrit l'action du complexe **Fe7-H** (dérivé du complexe de Knölker **Fe3-H**) pour la réduction d'une imine. Le mécanisme est en deux étapes. La première est l'activation de l'imine par la liaison hydrogène avec la fonction OH du ligand cyclopentadiényle (**Fe7-II**) puis la formation de l'iminium correspondant (**Fe7-III**). La seconde étape nécessite une barrière énergétique importante (+81 kJ.mol<sup>-1</sup> pour passer de **Fe7-III** à **Fe7-IV**), et correspond au transfert de l'hydrure grâce à l'activation de l'imine. Cette étape montre l'importance de l'augmentation de la température pour permettre la réduction de l'imine.



**Schéma 16.** Mécanisme d'hydrogénation d'une imine catalysée par **Fe7-H**. En rouge l'énergie (en  $\text{kJ.mol}^{-1}$ ) nécessaire pour passer d'un intermédiaire au suivant.

### 3) Réactions d'amination réductrices catalysées par les complexes de fer cyclopentadiène.

Les imines sont des substrats instables et fragiles dans le temps, bien souvent difficiles à isoler. Les réactions d'amination réductrice offrent une solution à ce problème. La condensation entre un aldéhyde (ou cétone) et une amine (primaire ou secondaire) conduit à la formation *in situ* d'un intermédiaire imine (ou iminium ou énamine) facilement réductible en présence du complexe adéquat. Plusieurs méthodes ont été proposées pour réduire ces liaisons C=N tels que le transfert d'hydrogène<sup>33</sup> et l'hydrogénation.<sup>5</sup> Parmi les complexes organométalliques développés pour l'hydrogénation, nombreux sont ceux basés sur les

<sup>33</sup> (a) Gnanamgari, D.; Moores, A.; Rajaseelan, E.; Crabtree, R.H. *Organometallics* **2007**, *26*, 1226-1230. (b) Hayashi, T.; Dou, X. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 1054-1058. (c) Vayer, M.; Morcillo, S.P.; Dupont, J.; Gandon, V.; Bour, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 1-6. (d) Facchini, S.F.; Cettolin, M.; Bai, X.; Casamassima, G.; Pignataro, L.; Gennari, C.; Piarulli, U. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 1054-1059. (e) Petricci, E.; Santillo, N.; Castagnolo, D.; Cini, E.; Taddei, M. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 2560-2565. (a) Wang, C.; Pettman, A.; Bacsá, J.; Xiao, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7548-7552. (b) Hang, Y.-B.; Dai, J.-J.; Deng, X.-J.; Qu, Y.-C.; Guo, Q.-X.; Fu, Y. *ChemSusChem* **2011**, *4*, 1578-1581. (c) Wei, Y.; Wang, C.; Jiang, X.; Xue, D.; Li, J.; Xiao, J. *Chem. Comm.* **2013**, *49*, 5488-5410. (d) Zhu, M. *Cat. Lett.* **2014**, *144*, 1568-1572. (e) Yang, P.; Hui Lim, L.; Chuanprasit, P.; Hirao, H.; Zhou, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 12083-12087. (f) Metzker, G.; Dias, R.M.P.; Bartoloso, A.C.B. *ChemistrySelect* **2018**, *3*, 368-372.

métaux nobles.<sup>34</sup> Le premier exemple utilisant le fer pour l'amination réductrice a été décrit par Bhanage en 2008.<sup>35</sup> Il décrit un système généré *in situ* à base de sel de fer (II). Les conditions décrites ici sont dures (150 °C et 30 bar de H<sub>2</sub>) mais les réactions sont effectuées dans l'eau pour la solubilité du sel de fer (Schéma 17). La réaction peut être initiée avec des aldéhydes aromatiques ou aliphatiques en présence d'amines aromatiques ou aliphatiques. Les produits d'amination réductrice sont isolés avec des rendements de 21 à 86%. Cependant, les auteurs ont observé minoritairement la réduction de l'aldéhyde par le complexe de fer.

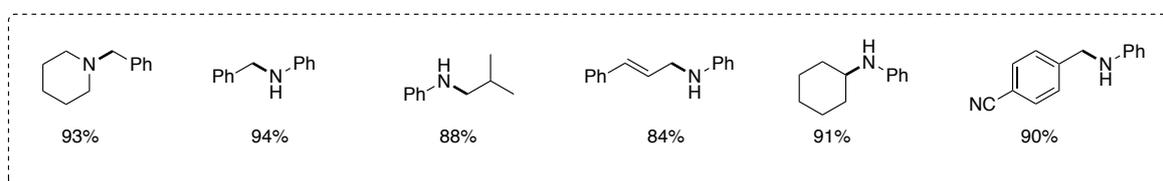
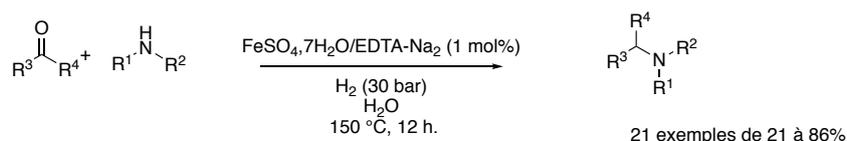


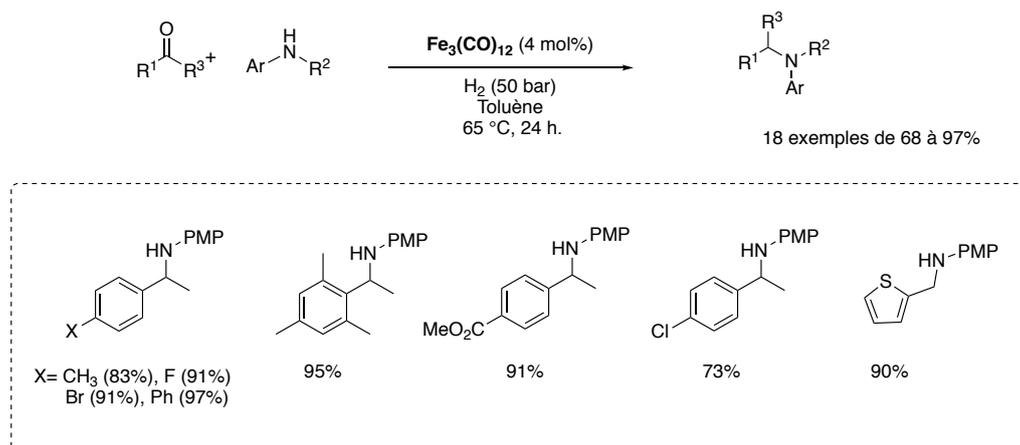
Schéma 17. Réactions d'amination réductrice par Bhanage.

L'équipe de Beller a proposé l'utilisation du précurseur de fer Fe<sub>3</sub>(CO)<sub>12</sub> pour l'amination réductrice d'aniline en présence d'aldéhydes dans le toluène à 65 °C, mais sous une forte pression d'hydrogène de 50 bar (Schéma 18).<sup>36</sup> Les rendements obtenus sont bons, de 68 à 97%, mais le système se limite seulement à l'utilisation d'amines aromatiques.

<sup>34</sup> Pour des exemples avec l'iridium : (a) Talwar, D.; Salguero, N.P.; Robertson, C.M.; Xiao, J. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 245-252. (b) Chi, Y.; Zhan, Y.-G.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4120-4122. (c) Imao, D.; Fujihira, S.; Yamamoto, T.; Ohta, T.; Ito, Y. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6988-6992. Pour des exemples avec le ruthénium : (d) Yang, Z.; Chen, F.; He, Y.; Yang, N.; Fan, Q.-H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13863-13866. (e) Nugent, T.C.; Ghosh, A.K.; Wakchaure, V.N.; Mohanty, R.R. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1289-1299. (f) Tan, X.; Gao, S.; Zeng, W.; Xin, S.; Yin, Q.; Zhang, Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2024-2027. Pour des exemples avec le rhodium : (g) Villa-Marcos, B.; Li, C.; Mullholand, K.R.; Hogan, P.J.; Xiao, J. *Molecules* **2010**, *15*, 2453-2472. (h) Tararov, V.I.; Kadyrov, R.; Riermeir, T.H.; Börner, A. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 200-208. (i) Tararov, V.I.; Kadyrov, R.; Riermeir, T.H.; Börner, A. *Chem. Comm.* **2000**, *0*, 1867-1868. Pour un exemple avec le palladium : (k) Rubio-Perez, L.; Perez-Flores, X.; Sharma, P.; Velasco, L.; Cabrera, A. **2009**, *11*, 265-268.

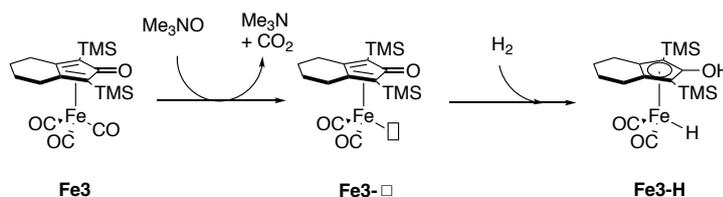
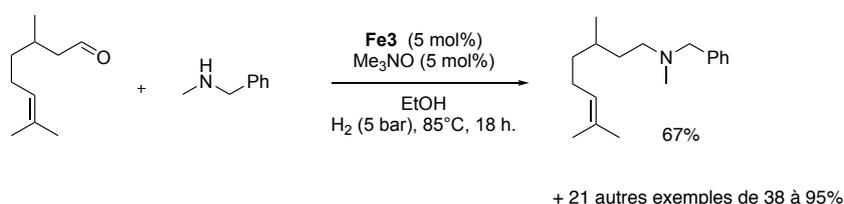
<sup>35</sup> Bohr, M.D.; Banushali, M.J.; Nandurkar, N.S.; Bhanage, B.M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 965-969.

<sup>36</sup> Fleischer, S.; Zhou, S.; Junge, K.; Beller, M. *Chem. Asian* **2011**, *6*, 2240-2245.



**Schéma 18.** Amination réductrice d'amines aromatiques en présence de  $\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}$ . PMP= *para*-méthoxyphényle.

Toutefois, ces travaux ne décrivent pas de systèmes catalytiques bien définis, et sont substrats dépendants. En 2011, notre groupe a développé le premier exemple d'amination réductrice catalysée par le complexe **Fe3** (Schéma 19).<sup>11a</sup> Le principal challenge de l'utilisation du complexe de Knölker **Fe3-H** dans ce type de réaction, est sa synthèse et la stabilité de l'espèce hydruire à température ambiante (conservation du complexe à -30 °C). Dans ce travail, une alternative a été trouvée afin de contourner cette difficulté : l'utilisation du complexe **Fe3** activé par décarbonylation d'un ligand CO en présence de  $\text{Me}_3\text{NO}$ . En présence de 5 mol% de complexe, la réaction entre les aldéhydes et les amines aliphatiques est conduite dans l'éthanol sous 5 bar d'hydrogène à 85 °C et conduit aux amines alkylées avec des rendements allant de 38% à 95% (Cf. Tableau 2 p.37). Le procédé a été étendu à l'utilisation de cétones mais nécessite une catalyse acide par  $\text{NH}_4\text{PF}_6$  pour favoriser la condensation.



**Schéma 19.** Réaction d'amination réductrice modèle entre le citronnellal et la *N*-benzylmethylamine catalysée par le complexe de Knölker **Fe3**.

Dans un premier temps, afin d'améliorer la réactivité, plusieurs complexes tricarbonyles ont été synthétisés (Figure 2).<sup>11b</sup> Les modifications ont été réalisées d'une part, par une variation des substituants R<sup>2</sup> en α de la fonction carbonyle pour éviter la dimérisation du complexe sous sa forme à 16 électrons (comme observé pour le complexe de **Shvo**), et d'autre part, en modifiant les substituants R<sup>1</sup> pour améliorer la stabilité de l'intermédiaire à 16 électrons sur le ligand cyclopentadiénone (Figure 2).

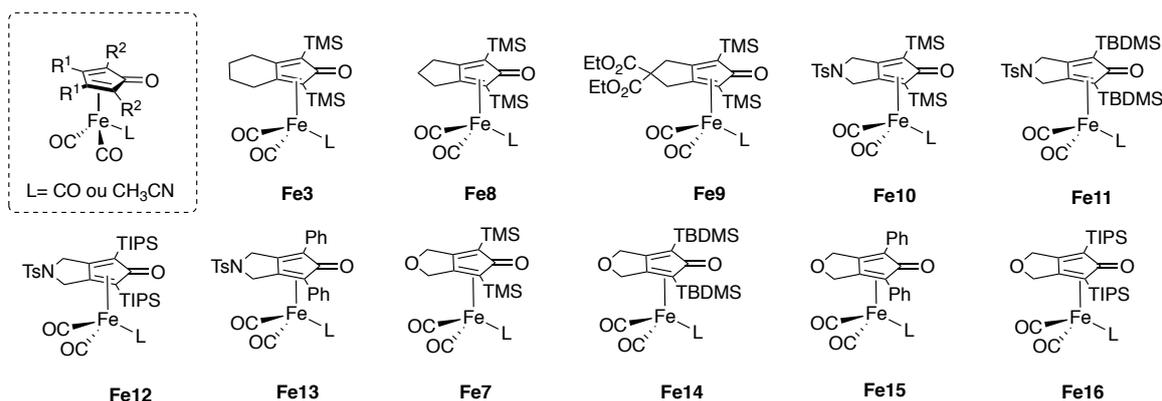


Figure 2. Complexes de fer carbonyle modifiés préparés au laboratoire.

Dans un second temps, l'étape d'activation de ces complexes a également été revue. Pour exemple, le complexe de **Fe3** est activé par décarbonylation d'un ligand CO selon 4 processus : soit par réaction de Hieber, soit par réaction d'oxydation en présence de Me<sub>3</sub>NO, soit par activation thermique ou soit par activation photochimique sous UV. Ces activations conduisent, dans le cas de la réaction de Hieber au complexe fer-hydrure (Cf. Schéma 8, **Fe3-H**) et dans le cas des activations par oxydation, photochimique et thermique, conduisent à l'intermédiaire à 16 électrons (Schéma 19, **Fe3-□**). Dans le cas de l'étude, étant donné la faible stabilité de l'intermédiaire fer-hydrure, la réaction de Hieber n'a pas été envisagée. L'utilisation d'un autoclave étant nécessaire pour les réactions d'amination réductrice, l'activation photochimique n'est pas possible. Enfin l'activation thermique nécessite une forte température (>140 °C) qui n'est pas souhaitée. Cependant, Funk a montré que la température pour l'activation thermique pouvait être diminuée (80 °C) via l'échange d'un ligand CO par un ligand acétonitrile (Schéma 20).<sup>25</sup> Ainsi, pour éviter l'utilisation de Me<sub>3</sub>NO, les complexes **Fe3-Fe16** ont été synthétisés soit sous la forme de fer tricarbonyle, soit sous la forme de fer dicarbonyle acétonitrile (Figure 2). Ces complexes ont montré une stabilité dans le temps, certes inférieure à celle des complexes tricarbonyles, mais suffisante pour leur stockage sous atmosphère inerte et leur manipulation à l'air.

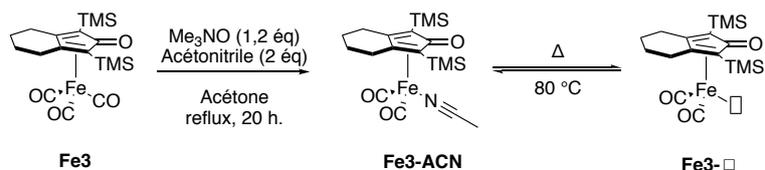


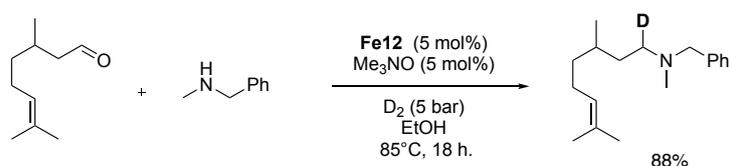
Schéma 20. Synthèse du complexe **Fe3-ACN** à partir du complexe **Fe3**.

L'activité des complexes (avec L= CO ou CH<sub>3</sub>CN) a été évaluée dans la réaction modèle entre le citronellal la *N*-benzylméthylamine. Le complexe **Fe12** est apparu comme le plus efficace avec le meilleur rendement sur le produit isolé (83%). Par comparaison avec l'étude précédente en présence du complexe **Fe3**, l'amination réductrice catalysée par **Fe12** a conduit une augmentation de 12 à 45% du rendement des produits isolés (Tableau 2).

Tableau 2. Comparaison de l'activité des complexes **Fe3** et **Fe12**.<sup>[a]</sup>

Entrée	Aldéhydes	Amines	Rendements (%)	
			Fe3	Fe12
$\text{R}^1\text{CHO} + \text{R}^3\text{NHR}^2 \xrightarrow[\text{EtOH, H}_2\text{ (5 bar), 85}^\circ\text{C, 18 h.}]{\text{Fe12 (5 mol\%), Me}_3\text{NO (5 mol\%)}}$				
15 exemples de 38 à 89%				
1			67	83
2			38	50
3			21	65
4			24	62
5			40	85
6			23	60
7			68	89

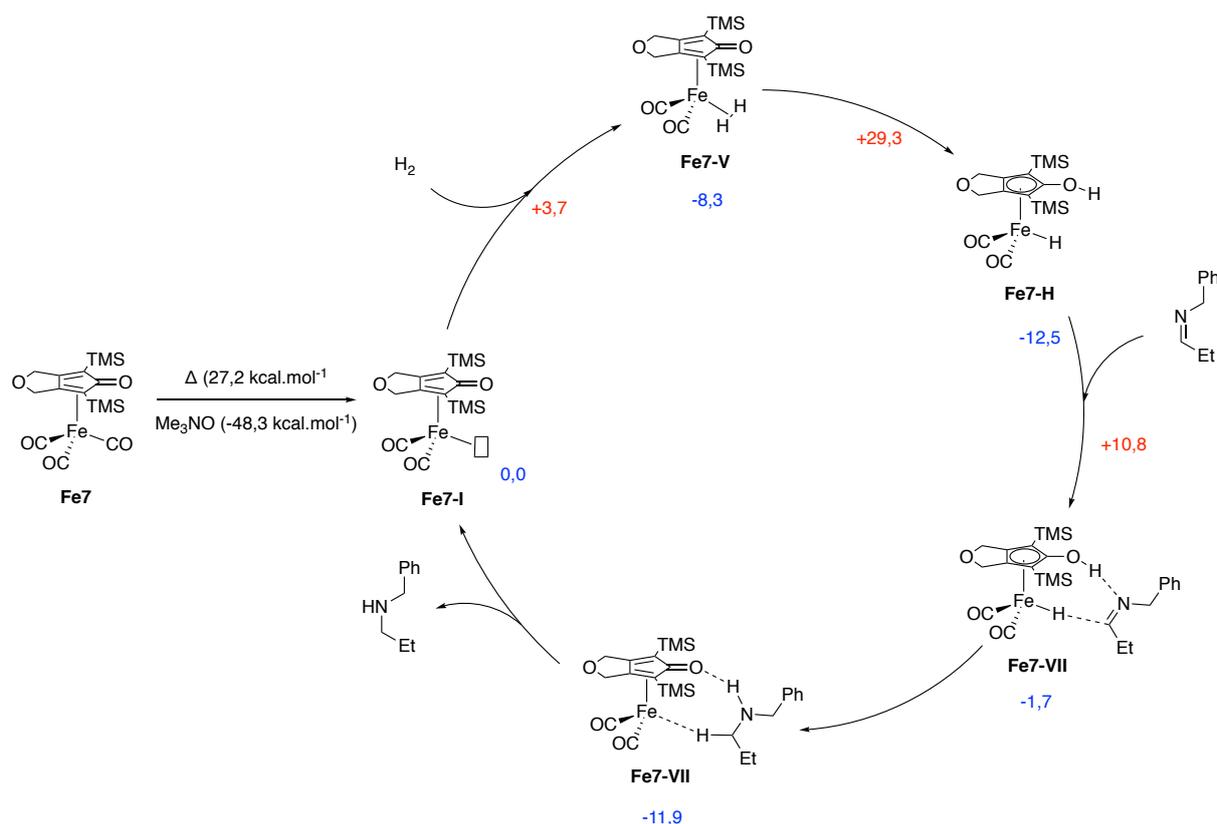
Afin d'obtenir des informations sur le mécanisme de cette amination réductrice, des réductions en présence de D<sub>2</sub> ont été menées. Précédemment, avec le complexe de Shvo, Beller avait montré en 2012,<sup>37</sup> par marquage isotopique, une deutération des positions α et β de l'amines formées. Ce résultat suggérait que l'intermédiaire réduit était non pas une imine ou un iminium, mais une énamine et que la double liaison C=C était hydrogénée. A contrario, notre expérience de marquage au deutérium du citronellal et de la benzylmethylamine (Schéma 21) a montré que seule la position en α de l'amine était deutérée. Dans notre cas, l'intermédiaire réduit est bien un iminium.



**Schéma 21.** Réaction de marquage au deutérium.

Pour avoir plus d'informations, une étude théorique a été réalisée d'après le mécanisme suggéré ci-dessous. Afin qu'elle soit comparable avec l'étude précédente de Berkessel, le même complexe **Fe7** a été considéré pour les calculs (Schéma 22). Tout d'abord, l'énergie de décarbonylation a été calculée et met en évidence l'intérêt d'utiliser le Me<sub>3</sub>NO car cette réaction devient exothermique. La coupure de l'hydrogène conduit à la formation de **Fe7-H** et est l'étape limitante de la réaction d'hydrogénation (barrière élevée de 29,3 kcal.mol<sup>-1</sup>). Contrairement au mécanisme proposé par Berkessel où le proton est transféré à l'imine puis l'hydrure à la liaison C=N, le transfert se fait d'après les calculs, selon un mécanisme concerté avec une barrière énergétique de 10,8 kcal.mol<sup>-1</sup>. La réduction de l'énamine a également été considérée dans les calculs. En admettant un intermédiaire fer-énamine semblable à l'état de transition **Fe7-VII** la barrière d'activation est calculée à +21,9 kcal.mol<sup>-1</sup> soit 23,7 kcal.mol<sup>-1</sup> de plus. Ces résultats suggèrent que l'hydrogénation *via* la forme énamine est largement défavorisée.

<sup>37</sup> Neubert, L.; Michalik, D.; Bahn, S.; Imm, S.; Neumann, H.; Atzrodt, J.; Derdeau, V.; Holla, W.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12239-12244.



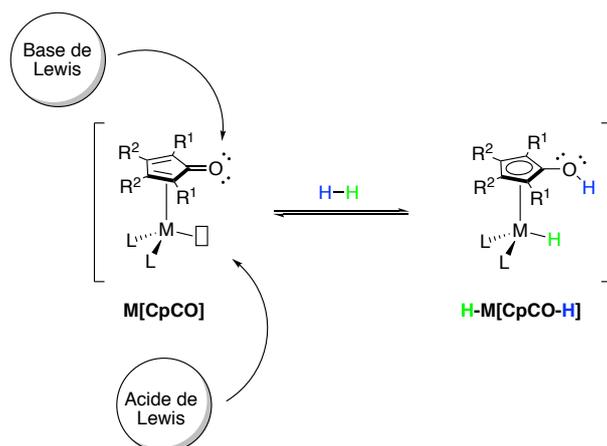
**Schéma 22.** Mécanisme et étude DFT pour la réduction d'une imine par le complexe **Fe7** basé sur le mécanisme établi par Berkessel.

#### 4) Principe des paires de Lewis Frustrées (ou FLP)

Étant donné ces résultats, et afin de développer de nouveaux complexes les plus efficaces, les études sur l'influence des groupements présents sur la cyclopentadiènone ont été poursuivies. Le principe de paires de Lewis frustrées,<sup>38</sup> est un concept qui a émergé depuis une dizaine d'années, et permet de justifier le comportement du duo coopératif acide-base pour l'activation, le clivage et le stockage de l'hydrogène (Schéma 23). En considérant l'espèce intermédiaire à 16 électrons **M[CpCO]** au degré d'oxydation (0), après activation du pré-catalyseur, le métal appauvri électroniquement peut être considéré comme un acide de Lewis. A contrario, l'atome d'oxygène (riche en électron) de la cyclopentadiènone peut être vu comme une base de Lewis. Ce couple est alors qualifié de frustré car, de par la structure rigide du complexe, ils ne peuvent interagir l'un avec l'autre. Ainsi, cette dualité permet l'activation de l'hydrogène par rupture hétérolytique et la formation du complexe à 18 électrons hydroxycyclopentadiényle métal-hydrure **H-M[CpCO-H]**. Cependant, l'étude théorique de

<sup>38</sup> (a) Stephan, D.W.; Erker, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6400-6441. (b) Stephan, D.W.; Erker, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 46-76. (c) Stephan, D.W.; *Dalton Trans.* **2009**, 3129-3136. (d) Stephan, D.W.; *Org. Biomol. Chem.* **2008**, *6*, 1535-1539. (e) Eros, G.; Nagy, K.; Mehdi, H.; Pápai, I.; Nagy, P.; Király, P.; Tárkányi, G.; Soós, T. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 574-585. (f) Greb, L.; Daniliuc, C-G.; Bergander, K.; Paradies, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5876-5879.

Berkessel de 2011 sur l'hydrogénation de liaisons polarisées C=X par un complexe de fer de type Knölker,<sup>26b</sup> a démontré que l'activation et la coupure de l'hydrogène étaient les étapes les plus coûteuses en énergie. Cela suggère que cette barrière énergétique pourrait être abaissée en modifiant la richesse électronique du ligand cyclopentadiène (R<sup>1</sup> et R<sup>2</sup>) et la nature des ligands L. Ces modifications permettraient de modifier le caractère basique et acide de cette paire de Lewis frustrée.



**Schéma 23.** Complexe organométallique bifonctionnel comportant un ligand de type cyclopentadiène, suggérant le concept de paires de Lewis frustrées pour l'activation de l'hydrogène

### 5) Enrichissement électronique du ligand cyclopentadiène

En augmentant le caractère basique ou acide du complexe la barrière énergétique d'activation pourrait être abaissée. Plusieurs complexes de type métal-hydrure hydroxycyclopentadiényle (métal : ruthénium ou fer) ont été synthétisés,<sup>39</sup> et l'acidité du proton OH a pu être déterminée dans l'acétonitrile en utilisant la méthode décrite par Norton (Figure 3).<sup>40</sup> Cette mesure du pK<sub>a</sub> illustre parfaitement l'influence des substituants sur l'acidité du complexe.

<sup>39</sup> (a) Casey, C.P.; Strotman, N.A.; Beetner, S.E.; Johnson, J.B.; Priebe, D.C.; Vos, T.E.; Khodavadi, B.; Guzei, I.A. *Organometallics* **2006**, *25*, 1230-1235. (b) Casey, C.P.; Guan, H. *Organometallics*, **2012**, *31*, 2631-2638.

<sup>40</sup> (a) Jordan, R.F.; Norton, J.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 1255-1263. (b) Moore, E.J.; Sullivan, J.M.; Norton, J.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2257-2263.

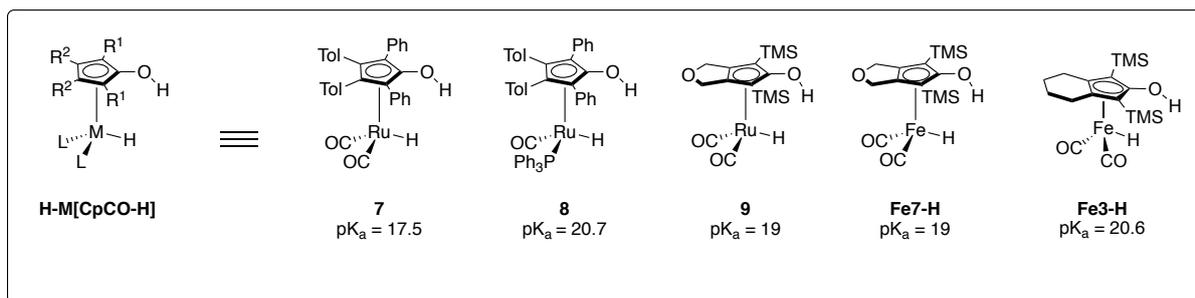


Figure 3. Comparaison de  $pK_a$  de complexes de fer et de ruthénium.

Pour un même métal, portant le même ligand cyclopentadiénone, **7** et **8**, la modification d'un ligand  $L$  (substitution d'un ligand CO par une phosphine) augmente de façon significative le  $pK_a$ . Le ligand  $PPh_3$  augmente la richesse électronique du métal, donc réduit l'acidité de Lewis du ruthénium. La modification du ligand cyclopentadiénone avec l'utilisation d'un groupement attracteur (atome d'oxygène du complexe **Fe7-H**) appauvrit la fonction hydroxyle, et donc augmente le caractère acide du proton OH comparé à **Fe3-H**. Néanmoins, la nature du centre métallique ne semble pas être un facteur clef. Aucune différence de  $pK_a$  n'est observée entre le fer et le ruthénium pour les complexes **9** et **Fe7-H**. La nature du métal n'influe donc pas sur l'acidité des complexes, ce qui justifie l'utilisation du fer par rapport au ruthénium. Donc, en enrichissant le ligand cyclopentadiénone, l'activation de l'hydrogène pourrait être facilitée (Figure 4).

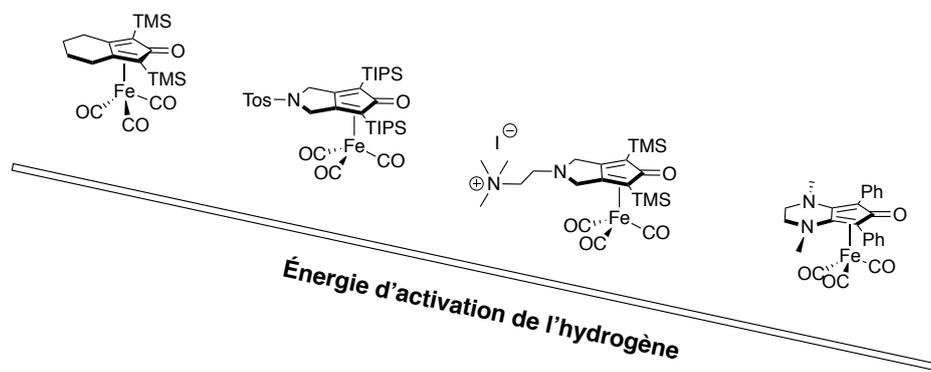


Figure 4. Évolution des complexes développés au laboratoire pour l'activation et le clivage du dihydrogène.

A partir de ces hypothèses, la synthèse d'un nouveau complexe de fer cyclopentadiénone **Fe1** enrichi électroniquement a été décrite par notre groupe (Schéma 24).<sup>11c</sup>

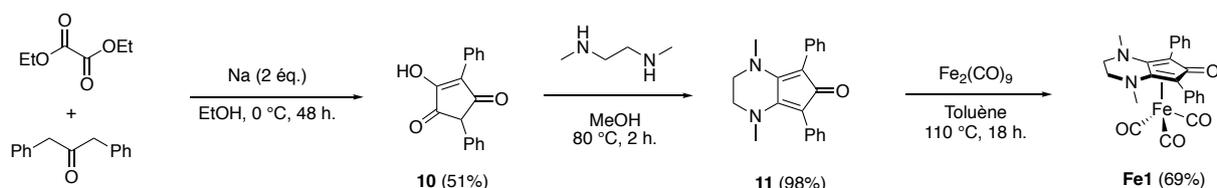


Schéma 24. Synthèse du complexe Fe1.

Cette synthèse est inspirée de celle décrite par Haak pour un complexe de ruthénium en 2007.<sup>41</sup> Le ligand pipérazine cyclopentadiènone **11** est préparé quantitativement par simple condensation de la *N,N'*-diméthyléthylènediamine dans le méthanol avec la cyclopentatrione **10**. Contrairement à la synthèse des complexes de type Schrauzer résultant d'une cycloaddition [2+2+1], le complexe **Fe1** est formé par coordination du ligand **11** dans le toluène en présence de fer carbonyle avec un rendement de 69%. Son activité a ensuite été étudiée dans les réactions d'amination réductrice dans un premier temps, puis l'hydrogénation de carbonates (Schéma 25).

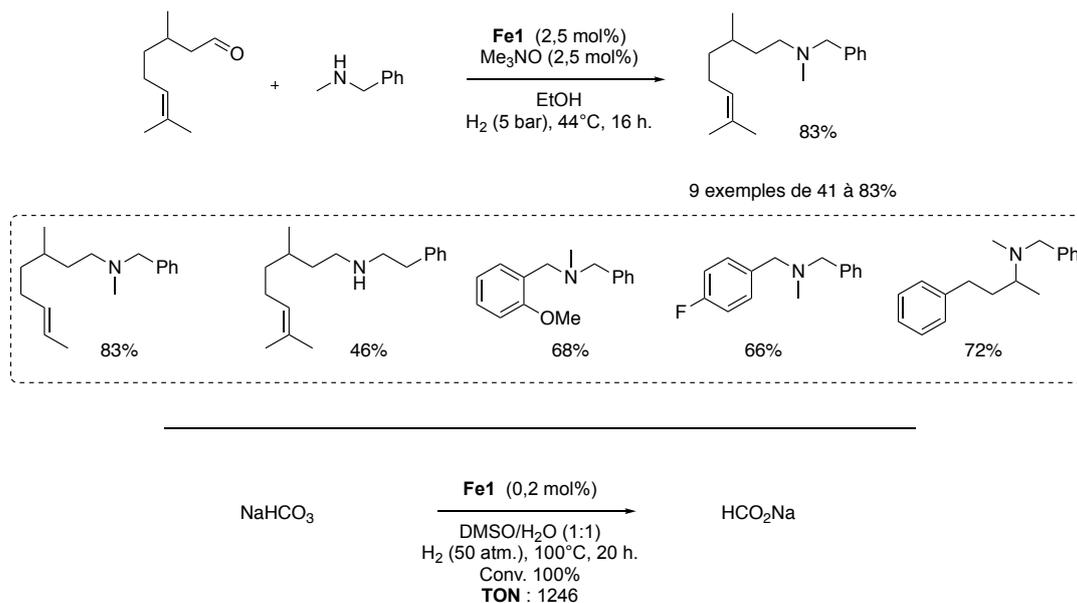


Schéma 25. Réactions d'amination réductrice et hydrogénation de l'hydrogénocarbonate de sodium en formiate de sodium, catalysées par **Fe1**.

Grâce à l'utilisation de ce pré-complexe, la température a été considérablement diminuée (de 85 °C à 44 °C) pour des rendements isolés équivalents (réaction modèle : citronellal et benzylméthylamine) ou meilleurs, comparés aux générations précédentes (**Fe3** et **Fe12**).

<sup>41</sup> E. Haak, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 17, 2815-2824.

Cependant l'utilisation de  $\text{NH}_4\text{PF}_6$  (10 mol%) est toujours nécessaire lors de l'utilisation de cétones et de benzaldéhydes fonctionnalisés. Mais, l'amination réductrice d'amines aromatiques est rendue possible : la réaction du citronellal en présence d'anisidine (4-méthoxyaniline) conduit à l'aniline alkylée avec un rendement moyen de 51% (vs 0% pour **Fe3** et **Fe12**).

Devant ces résultats et étant donné l'essor des nouveaux complexes de fer pour l'hydrogénation de carbonate (Figure 5), **Fe1** a été testé dans l'hydrogénation de l'hydrogénocarbonate de sodium. Après optimisation des conditions, le formiate de sodium a été obtenu sous 50 bar d'hydrogène à 100 °C avec un TON (TurnOver Numbers) de 1246. Par rapport aux résultats obtenus avec les autres complexes de fer décrits par Beller (**12** et **13**),<sup>42</sup> Milstein (**14**),<sup>43</sup> ou encore Gonsalvi (**15**),<sup>44</sup> le TON obtenu avec **Fe1** est compétitif.

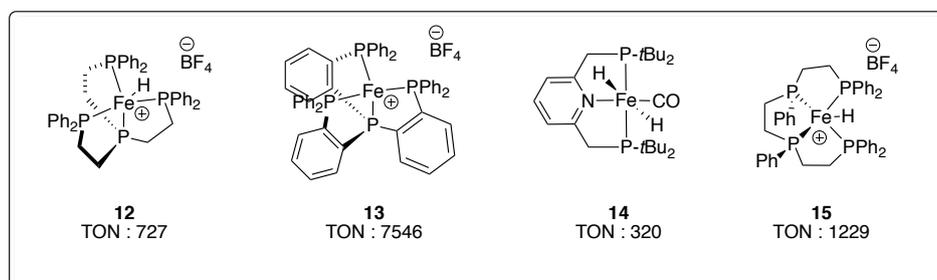


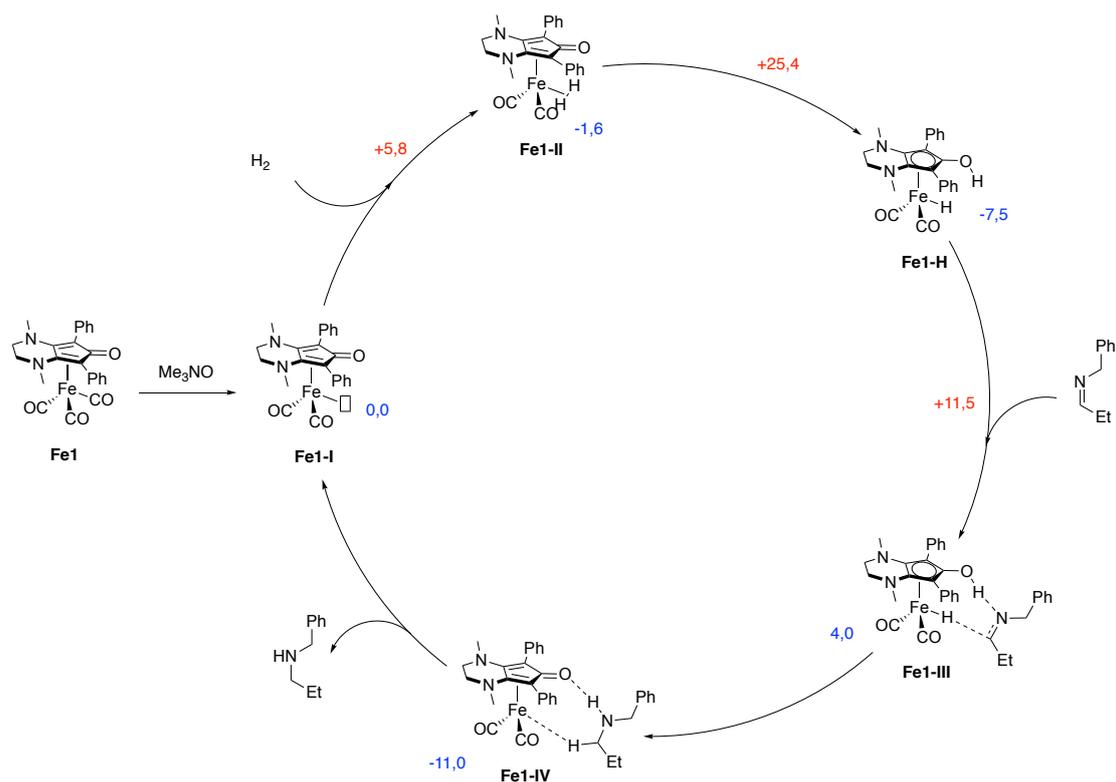
Figure 5. Complexes de fer pour l'hydrogénation de carbonates.

A partir du mécanisme proposé ci-dessous (Schéma 26), des calculs DFT ont été réalisés pour la réaction d'amination réductrice catalysée par **Fe1**. L'activation par décarbonylation du pré-complexe **Fe1** avec  $\text{Me}_3\text{NO}$  conduit à l'intermédiaire à 16 électrons **Fe1-I**. Après activation et coupure de l'hydrogène l'espèce stable énergétiquement (-7,5 kcal.mol<sup>-1</sup>) hydruure **Fe1-H** est obtenue. L'activation de l'hydrogène est, comme observée précédemment, l'étape limitante car coûteuse en énergie : 31,2 kcal.mol<sup>-1</sup>. L'imine générée *in situ* par condensation est réduite dans la seconde sphère de coordination par transfert du proton OH et de l'hydruure (**Fe1-III** → **Fe1-IV**) après coordination. Ce dernier intermédiaire **Fe1-IV** énergétiquement favorisé (-11,5 kcal.mol<sup>-1</sup>) permet la décooordination de l'amine réduite.

<sup>42</sup> (a) Federsel, C.; Boddien, A.; Jackstell, R.; Jennerjahn, R.; Dyson, P.K.; Scopelliti, R.; Laurency, G.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 9777-9781. (b) Ziebart, C.; Federsel, C.; Anbarasan, P.; Jackstell, R.; Baumann, W.; Spannenberg, A.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 20701-20704.

<sup>43</sup> Langer, R.; Diskin-Posner, Y.; Leitun, G.; W. Shimon, L.J.; Ben-David, Y.; Milstein, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9948-9952.

<sup>44</sup> Bertini, F.; Mellone, I.; Ienco, A.; Peruzzini, M.; Gonsalvi, L. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1254-1265.



**Schéma 26.** Mécanisme et profils d'énergie libres de la réaction d'amination réductrice catalysée par Fe1. En bleu énergie libre de Gibbs de l'intermédiaire et rouge l'énergie des barrières d'activation.

### III. Réductions asymétriques de liaisons polarisées par les complexes de fer.

#### 1) Réduction par hydrogénation

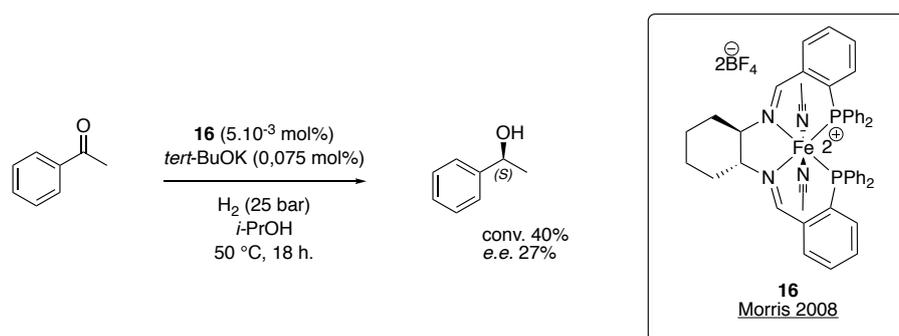
La synthèse, puis l'utilisation de ligands chiraux peut permettre le contrôle de la stéréosélectivité de l'hydrogénation. De nombreux exemples avec les métaux nobles ont été décrits dans la littérature.<sup>45</sup> Néanmoins, depuis dix ans maintenant, plusieurs groupes ont développé des ligands chiraux pour les hydrogénations asymétriques de liaisons C=O et C=N catalysées par les complexes de fer.<sup>46</sup>

Le groupe de Morris a largement contribué au développement de ces complexes. En 2008, ils ont décrit un complexe de fer **16** impliquant un ligand chiral de type « pince » PNNP pour l'hydrogénation de l'acétophénone (Schéma 27).<sup>47</sup>

<sup>45</sup> (a) Morris, R.H.; *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1494-1502. (b) Stefan, B.; Pozgan, F. *Catal. Rev.* **2014**, *56*, 82-174. (c) Xie, J.-H.; Bao, D.-H.; Zhnoui, Q.-L. *Synthesis* **2015**, *47*, 460-471. (d) Foubelo, F.; Najara, C.; Yus, M. *Tetrahedron-Asymmetr.* **2015**, *26*, 769-790. (e) Zhang, F.; Butt, N.A.; Zhang, W. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 14769-14827.

<sup>46</sup> (a) Bigler, R.; Huber, R.; Mezzetti, A. *Synlett* **2016**, *27*, 831-847. (b) Li, Y.-Y.; Yu S.-L.; Shen, W.-Y.; Gao, J.-X. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2587-2598.

<sup>47</sup> (a) Sui-Seng, C.; Freutel, F.; Lough, A.J.; Morris, R.H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 940-943. (b) Zuo, W.; Tauer, S.; Prokopchuk, D.E.; Morris, R.H. *Organometallics* **2014**, *33*, 5791-5801.

Schéma 27. Hydrogénation de l'acétophénone par le complexe **16**.

Malgré une conversion moyenne (40%), et un modeste excès énantiomérique (*e.e.* 27%), ce complexe est le premier exemple utilisant le fer comme source métallique. En 2014, un nouveau type de complexe a été décrit, augmentant significativement la conversion (99% *vs.* 40%), ainsi que l'excès énantiomérique dans la réduction de l'acétophénone (*e.e.* 80% *vs.* 27%).<sup>48</sup> Ce complexe **17** de fer (II) à ligand « pince » PNP imino-diphosphine permet aussi l'hydrogénation sous des conditions de pressions plus douces que la génération précédente. La réactivité de différentes cétones, aromatiques et aliphatiques, a été étudiée avec des excès énantiomériques allant de 5% à 85%. L'énantiosélectivité du système repose cependant sur l'encombrement des substituants du substrats, les cétones non-encombrées sont réduites avec d'excellents rendements mais sans aucun contrôle de la sélectivité. Le complexe **17** permet d'autre part l'hydrogénation de liaisons C=N activées par un groupement diphenylphosphonyl (Schéma 28). En effet, les imines plus classiques ne sont pas réduites par ce système. De plus, les conditions opératoires nécessitent une augmentation de la charge catalytique et de la pression d'hydrogène par rapport à l'hydrogénation des fonctions carbonyles (C=N 1 mol% et 20 bar d'hydrogène *vs.* C=O 0.1 mol% et 5 bar d'hydrogène). Le produit isolé est obtenu avec un rendement de 99% et un très bon excès énantiomérique de 90%.

<sup>48</sup> (a) Lagaditis, P.O.; Sues, P.E.; Sonnenberg, J.F.; Wan, K.Y.; Lough, A.J. Morris, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1367-1380. (b) Smith, S.A.M.; Lagaditis, P.O.; Lüpke, A.; Lough, A.S.; Morris, R.H. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 7212-7216.

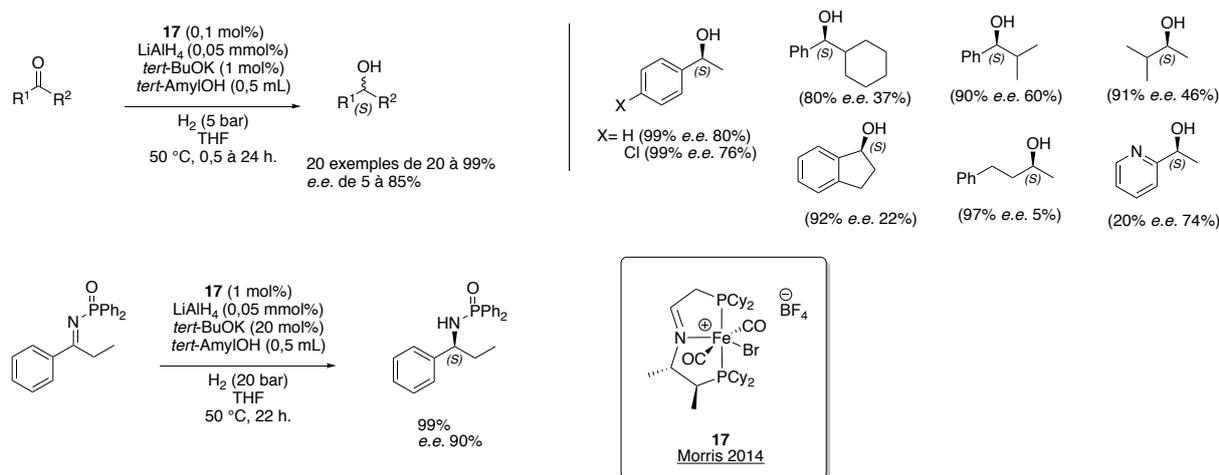


Schéma 28. Hydrogénation de cétones et hydrogénation d'une phosphonylimine par le complexe 17.

Parallèlement aux travaux de Morris, Gao a développé une famille de ligands pour les hydrogénations asymétriques.<sup>49</sup> Initialement décrit pour l'application dans des réductions par transfert d'hydrogène,<sup>50</sup> ces ligands macrocycliques de type « pince » (PNNPNN) chiraux **18** et **19**, permettent en présence de  $\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}$  l'hydrogénation asymétrique de cétones aromatiques, hétéroaromatiques et de  $\beta$ -cétoesters avec d'excellents rendements et excès énantiomériques sous 50 bar d'hydrogène (Schéma 28).

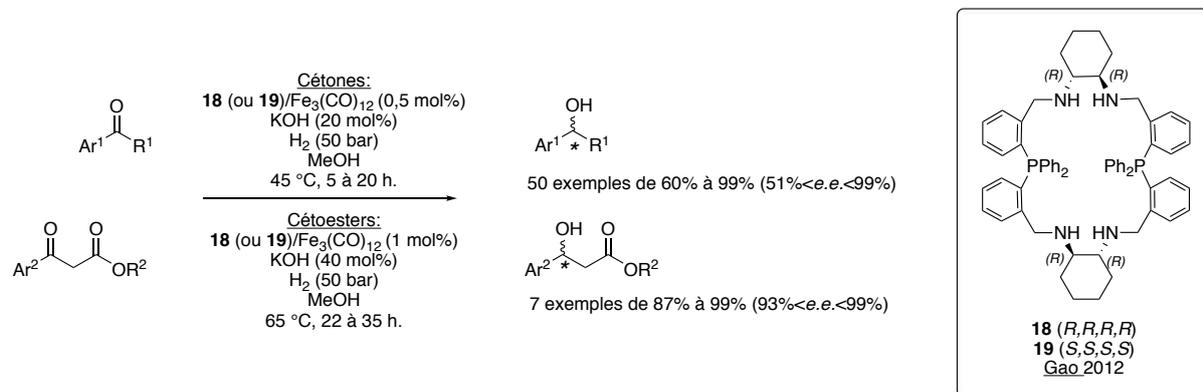


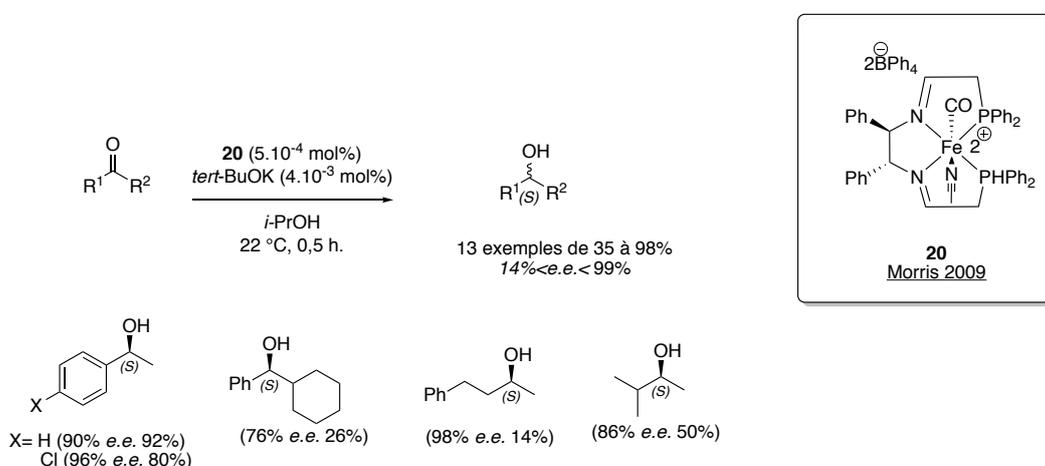
Schéma 29. Hydrogénation de cétones aromatiques et de cétoesters.

<sup>49</sup> Li, Y.; Yu, S.; Wu, X.; Xiao, J.; Shen, W.; Dong, Z.; Gao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4031-4039.

<sup>50</sup> Yu, S.; Shen, W.; Li, Y.; Dong, Z.; Xu, Y.; Li, Q.; Zhang, J.; Gao, J. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 818-822.

## 2) Réductions par transfert d'hydrogène

Morris a décrit plusieurs exemples de complexes de fer pour les réductions énantiosélectives de liaisons polarisées par transfert d'hydrogène.<sup>51</sup> Le premier exemple est la réduction d'une série de cétones par le complexe à ligand pince **20** dans l'*iso*-propanol (Schéma 30).<sup>52</sup> La réaction est initiée à température ambiante en 30 minutes avec une faible quantité de complexe ( $5 \cdot 10^{-4}$  mol%). Les rendements ainsi que les excès énantiomériques sont satisfaisants ( $14\% < e.e. < 99\%$ ). Les cétones  $\alpha, \beta$ -insaturées ont été testées, mais aucun contrôle chimio- ou stéréosélectivité n'a été observée. En présence d'imines, le complexe **20** est actif, mais un mélange racémique est obtenu.



**Schéma 30.** Réduction asymétrique de cétones par transfert d'hydrogène catalysée par **20**.

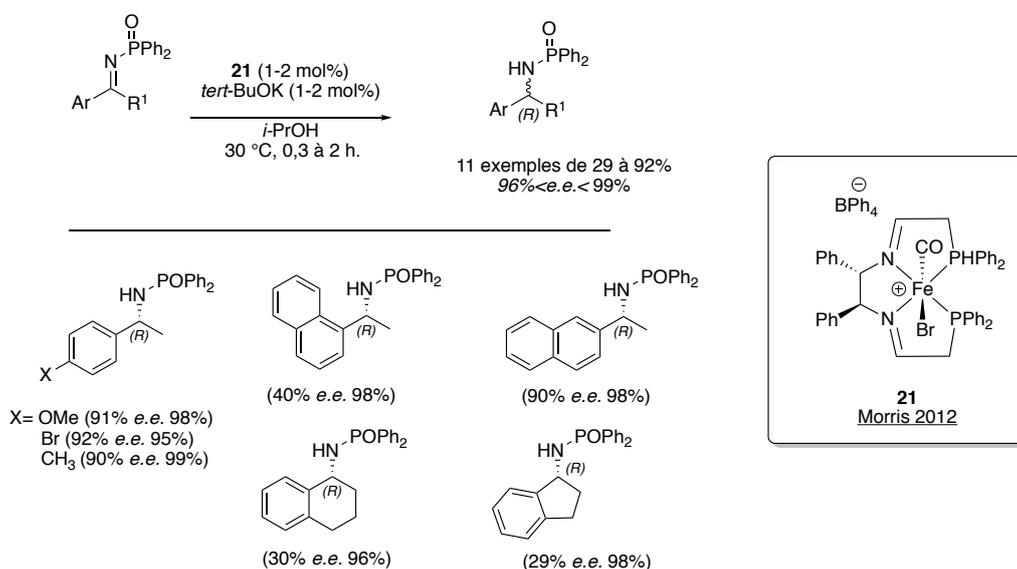
Cependant, en 2012, la réduction asymétrique d'imines a été décrite avec le complexe **21** (Schéma 31).<sup>53</sup> La réaction nécessite néanmoins une plus grande quantité de complexe et l'utilisation d'imines activées, comme pour le complexe **17** (Cf. Schéma 28). Les phosphonylimines donnent les meilleurs résultats. Les excès énantiomériques sont excellents (*e.e.* de 96 à 99%) mais dans certains cas, les rendements sont faibles. Pour le groupement 1-naphtyl les auteurs justifient le faible rendement par la gêne stérique imposée par le groupement naphthyle dans cette position (en position 2, le rendement est de 90%). Pour les imines cycliques (cyclohexane et cyclopentane) la rigidité de la structure est la principale cause des faibles rendements. Un autre exemple d'imine activée a été décrit : la méthylsulfonylimine

<sup>51</sup> (a) Smith, S.A.M.; Morris, R.H. *Synthesis* **2015**, *47*, 1775-1779. (b) Zuo, W.; Lough, A.J.; Li, Y.F.; Morris, R.H. *Science* **2013**, *342*, 1080-1083.

<sup>52</sup> (a) Mikhailine, A.; Lough, A.J.; Morris, R.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1354-1395. (b) Meyer, N.; Lough, A.J.; Morris, R.H. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5605-5610.

<sup>53</sup> Mikhailine, A.A.; Maishan, M.I.; Morris, R.H. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 4638-4641.

est hydrogénée avec une faible conversion (26%) mais un excellent excès énantiomérique (*e.e.* 94%).



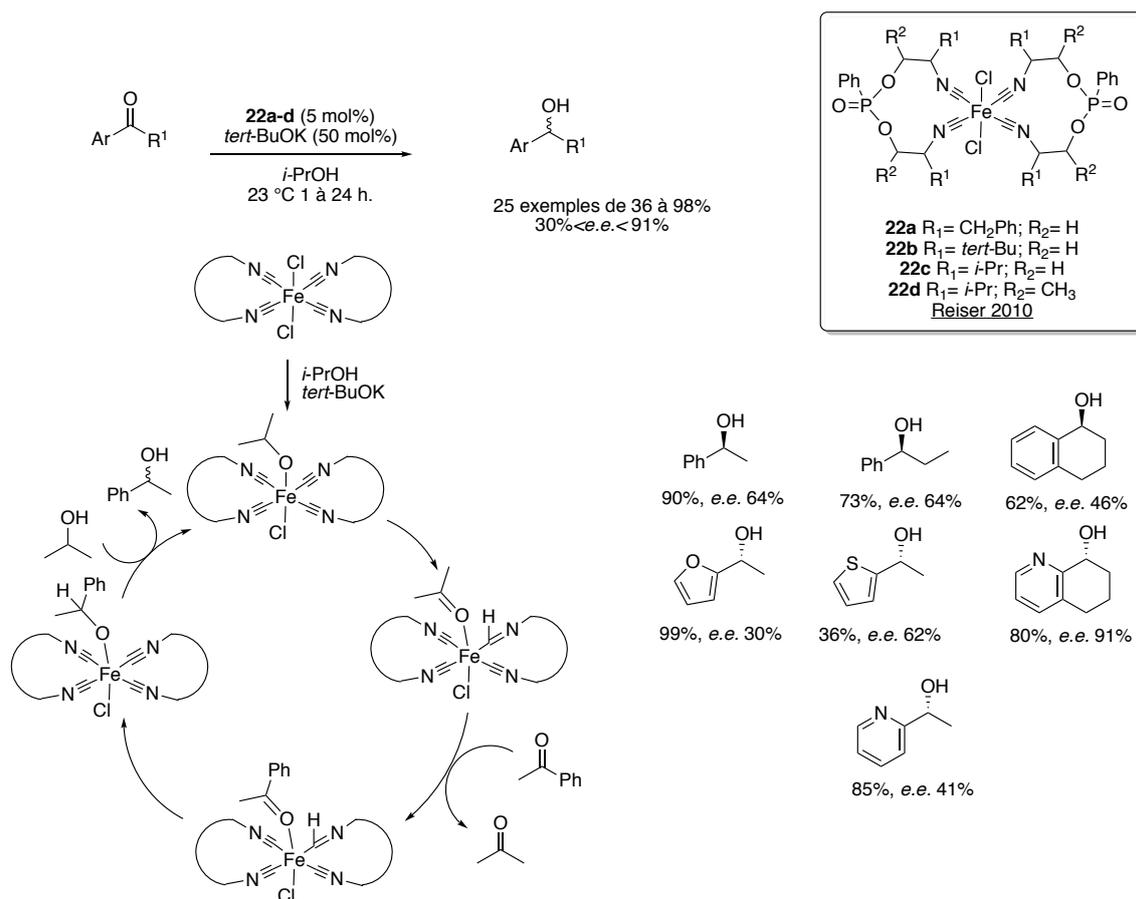
**Schéma 31.** Réduction de phosphonylimines catalysée par le complexe **21**.

Plus récemment, Morris a décrit les réductions de cétones dans un mélange 1 :1 H<sub>2</sub>O/THF, grâce à un agent de transfert de phase en quantité catalytique. Toutefois, les rendements et les excès énantiomériques sont modérés.<sup>54</sup>

En 2010, le groupe de Reiser a synthétisé une famille de ligands isonitriles chiraux et les complexes de fer (II) **22a-d** correspondants.<sup>55</sup> (Schéma 32). Les auteurs suggèrent, après analyse infrarouge que le mécanisme de la réduction implique un intermédiaire de type Meerwein-Ponndorf-Verley. Le stockage de l'hydrure ne se fait pas sur le centre métallique comme observé habituellement, mais sur les fonctions isonitriles (équilibre isonitrile-imine), suivi par un transfert au substrat. Ce système catalytique ne s'applique cependant qu'aux cétones aromatiques ou hétéroaromatiques avec des rendements de 36 à 98% et des excès énantiomérique compris entre 30% et 91%.

<sup>54</sup> Demmans, K.Z.; Ko, O.W.K.; Morris, R.H. *RSC Adv.* **2016**, *6*, 88580-88587.

<sup>55</sup> Naik, A.; Maji, T.; Reiser, O. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4475-4477.



**Schéma 32.** Réduction asymétrique de cétones catalysée par les complexes de Reiser ainsi que le mécanisme proposé par les auteurs pour la réduction de l'acétophénone.

En 2014, dans la continuité des travaux de Morris et Reiser, le groupe de Mezzetti a décrit la synthèse d'un complexe de fer incorporant à la fois un ligand macrocyclique tétradentate chiral et deux ligands isonitriles diversement substitués (motifs tri-éthyles, *iso*-propyles ou *tert*-butyles, Schéma 33).<sup>56</sup> Le complexe **23** a été étudié dans les réductions de cétones aromatiques, avec des rendements (de 28% à 98%) et des excès énantiomériques satisfaisants (de 44% à 86%). En 2016, l'amélioration de ce complexe avec les nouvelles générations **24** et **25**, a permis de diminuer la charge catalytique (de 1 à 0,1 mol%) ainsi que la température (de 75 à 60 °C) et les temps de réactions. En plus des cétones aromatiques (de 65 à 99% et 97% < *e.e.* < 99%), la réactivité a pu être étendue aux cétones hétéroaromatiques (de 71% à 99% et 98% < *e.e.* < 99%), la réduction chimiosélective d'une cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée (82%, *e.e.* = 68%) et un exemple de phosphonylimine (86%, *e.e.* = 99%). Dans ces conditions, les cétones aromatiques sont réduites mais les excès énantiomériques sont très faibles (*e.e.* < 5%) et les imines non-activées ne sont pas réduites.

<sup>56</sup> (a) Bigler, R.; Mezzetti, A. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 6460-6463. (b) Bigler, R.; Huber, R.; Stöckl, M.; Mezzetti, A. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6455-6464. (c) De Luca, L.; Mezzetti, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11949-11953.

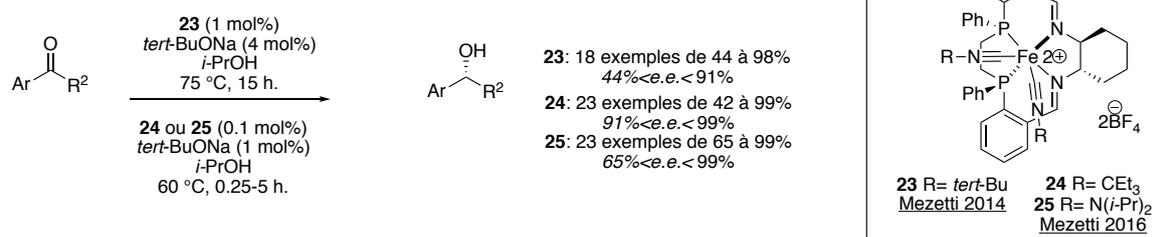


Schéma 33. Réductions énantiosélectives en présence des complexes **23**, **24**, **25**.

Les complexes **17**, **20**, **21**, **22**, **23**, **24** et **25** décrits précédemment, qu'ils soient utilisés pour l'hydrogénation ou le transfert d'hydrogène, conduisent à de bons résultats pour les réductions stéréosélectives de cétones. En revanche peu d'exemple ont été décrits pour les liaisons C=N, à l'exception des imines activés (phosfonylimine) avec les complexes **17**, **21**, **24** et **25**.

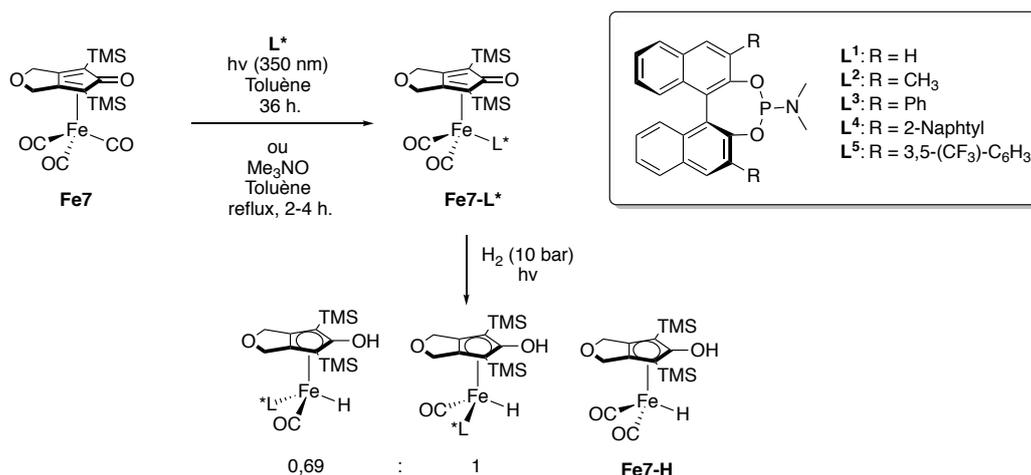
### 3) Utilisation des complexes de type Knölker

Devant la réactivité encourageante du complexe **Fe3** et ses dérivés pour l'hydrogénation de liaisons polarisés, une utilisation facilitée comparée aux complexes à ligands « pince », certains groupes de recherche se sont intéressés au développement de complexes chiraux à ligand cyclopentadiénone pour les réductions asymétriques.<sup>57</sup> La chiralité peut être introduire soit sur le motif cyclopentadiénone soit en substituant un ligand CO par un ligand chiral.

Berkessel a décrit une série de complexes substitués par un ligand phosphoramidite chiral.<sup>58</sup> La substitution du ligand CO peut se faire selon deux voies à partir du complexe **Fe7** : soit par décooordination d'un ligand CO par irradiation photochimique (350 nm) dans le toluène en présence du phosphoramidite chiral, soit par utilisation de Me<sub>3</sub>NO dans le toluène au reflux (Schéma 34). L'activité catalytique de ces complexes a été évaluée dans la réduction de l'acétophénone. Toutefois, bien que les conversions soient satisfaisantes sous 10 bar d'hydrogène (jusqu'à 90%), la stéréosélectivité observée reste très faible et au mieux égale à 31% d'excès énantiomérique obtenu avec le ligand **L<sup>1</sup>**.

<sup>57</sup> Piarulli, U.; Fachni, V.; Pignataro, P. *Chimia* **2017**, *9*, 580-585.

<sup>58</sup> Berkessel, A.; Reichau, S.; von der Höh, A.; Leconte, N.; Neudörfl, J-M. *Organometallics* **2011**, *30*, 3880-3887.



**Schéma 34.** Synthèse des complexes **Fe7-L\*** par substitution d'un ligand CO.

Afin de rationaliser ces résultats, une étude par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H et <sup>31</sup>P sur l'activation du complexe **Fe7-L<sup>1</sup>** a été menée. Dans le toluène-*d*<sub>8</sub>, sous une pression d'hydrogène (10 bar), deux diastéréoisomères sont observés (avec un ratio 1 : 0,69) ainsi que la phosphine libre conduisant à l'espèce **Fe7-H**. Les faibles excès énantiomériques pourraient alors se justifier par l'existence de ces deux diastéréoisomères et/ou par la possible décoordination du ligand phosphoramidite, supprimant l'environnement chiral.

L'année suivante, Wills a publié des complexes de fer cyclopentadiénone chiraux.<sup>59</sup> Contrairement à Berkessel, la chiralité est portée directement par le motif cyclopentadiénone. Les complexes ont été synthétisés via une cycloaddition [2+2+1] conduisant à la formation d'un mélange de complexes diastéréomères *endo/exo* dans un rapport : **Fe17a/Fe18a** (85 :15), **Fe17b/Fe18b** (70 :30), **Fe17a/Fe18a** (60 :40). Chaque diastéréoisomère a été isolé et testé séparément dans la réduction de l'acétophénone en présence de triéthylamine et d'acide formique comme source d'hydrogène (Schéma 35). Il est à noter que les excès énantiomériques (5% < *e.e.* < 25%) et/ou les conversions restent très faibles (de 10% à 91%). Ces résultats insatisfaisants peuvent s'expliquer par l'éloignement et le peu d'encombrement du groupement méthyle pour la transfert de l'information chirale.

<sup>59</sup> Hopewell, J.P.; Martins, J.E.D.; Johnson, T.C.; Godfrey, J.; Wills, M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 134-145.

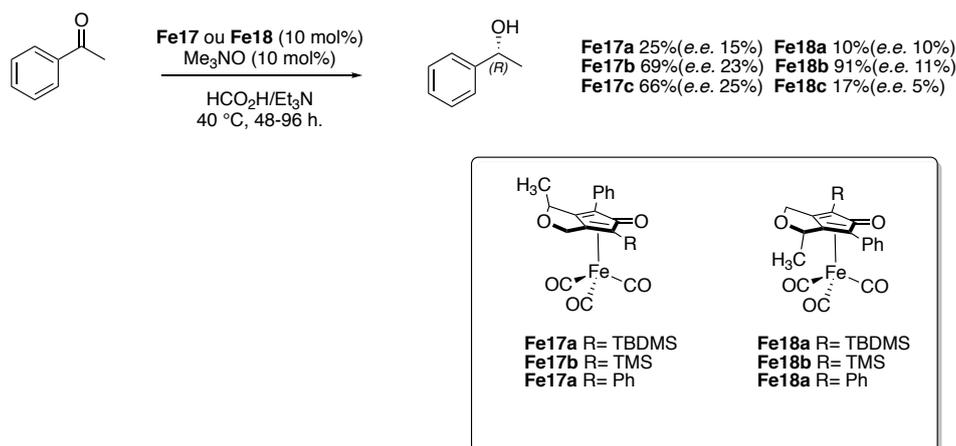


Schéma 35. Complexes chiraux synthésés par Wills.

A partir de ces premiers résultats, Wills a par la suite tenté d'améliorer l'influence du centre stéréogène en choisissant des substituants plus encombrants : un diol **Fe19a**, un éther **Fe19b** et des éthers silylés **Fe19c-e** (Schéma 36).<sup>60</sup> La réactivité de ces complexes a été étudiée à la fois dans l'hydrogénation et le transfert d'hydrogène (acide formique/triéthylamine) de l'acétophénone. Les excès obtenus restent très faibles, 24% au maximum, pour une conversion de 23%.

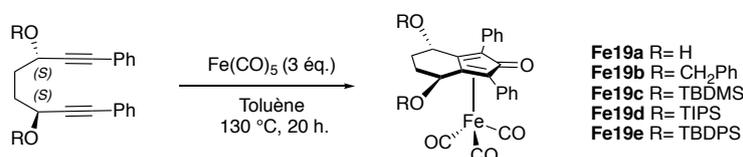


Schéma 36. Synthèse des complexes chiraux de Wills à partir de diols propargyliques.

En 2015, les premiers complexes chiraux de type Knölker performant pour l'hydrogénation asymétrique de l'acétophénone ont été décrits par le groupe de Gennari.<sup>61</sup> A partir des précurseurs diyne fonctionnalisés incorporant le motif BINOL, une série de complexes de fer chiraux a été synthétisée **Fe19a-j** (Figure 6).

<sup>60</sup> Hodgkinson, R.; Del Grosso, A.; Clarkson, G.; Wills, M. *Dalton. Trans.* **2016**, *45*, 3992-4005.

<sup>61</sup> (a) Gajewski, P.; Renom-Carasco, M.; Facchini, S.F.; Pignataro, L.; Lefort, L.; de Vries J.G.; Ferraccioli, R.; Forini, A.; Piarulli, U.; Gennari, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1887-1893. (b) Gajewski, P.; Renom-Carasco, M.; Facchini, S.F.; Pignataro, L.; Lefort, L.; de Vries J.G.; Ferraccioli, R.; Piarulli, U.; Gennari, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 5526-5536.

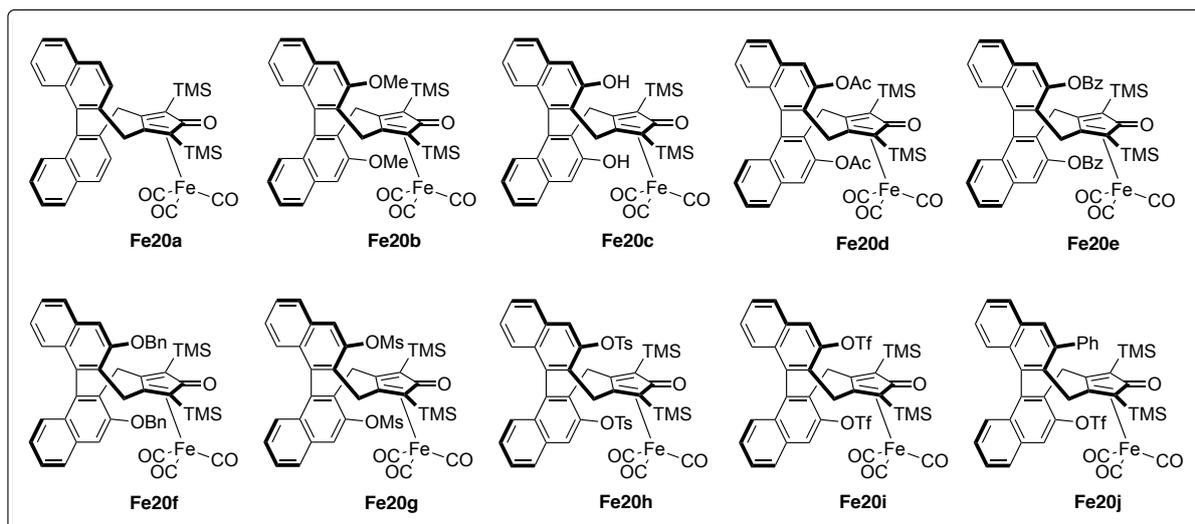


Figure 6. Complexes de fer chiraux de type BINOL.

Ces complexes **Fe20a-Fe20j** ont été évalués dans la réaction d'hydrogénation de l'acétophénone sous 30 bar d'hydrogène dans un mélange *iso*-propanol/eau (5 :2) à 70 °C. Le complexe **Fe19b** a conduit au meilleur compromis entre la conversion et l'excès énantiomérique (100% de conversion et 50% d'*e.e.* (*S*)). L'activité de ce complexe a été étudiée vis-à-vis de plusieurs cétones aromatiques et aliphatiques, les rendements obtenus vont de 22% à 100% avec des excès énantiomériques compris entre 0 et 77% (Schéma 37).

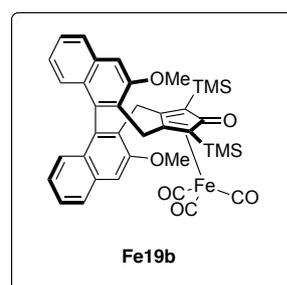
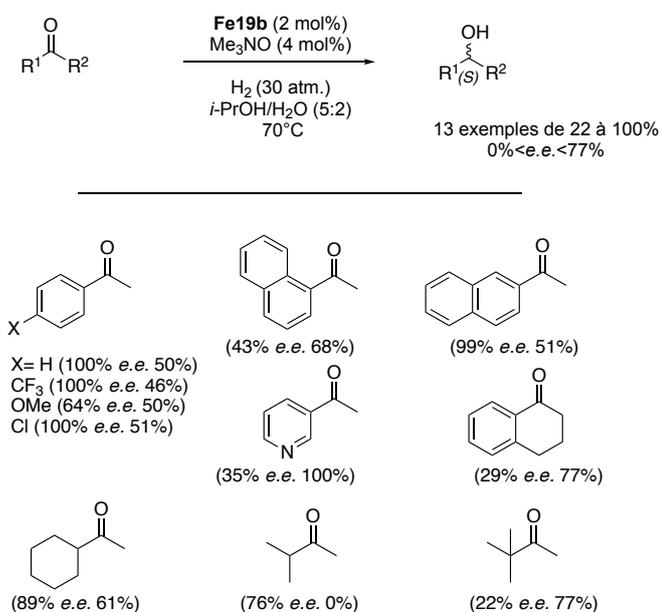


Schéma 37. Hydrogénation asymétrique de cétones par le complexe **Fe19b**.

Cependant, les excès énantiomériques sont substrats-dépendants. En effet, les auteurs ont constaté que plus l'encombrement en  $\alpha$  de la cétone était important, meilleur était la stéréosélectivité (exemple avec le groupement 1-naphtyle (*e.e.* 68%) vs. 2-naphtyle (*e.e.* 51%) et *iso*-propyle (*e.e.* 0%) vs. *tert*-butyle (*e.e.* 77%) Un modèle moléculaire a alors été suggéré pour expliquer la sélectivité de l'hydrogénation par l'encombrement stérique apporté par les groupements méthoxyles du complexe **Fe19b** (Figure 7).

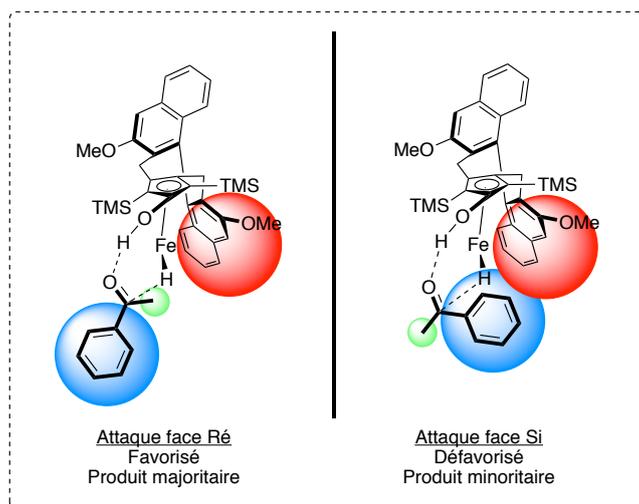


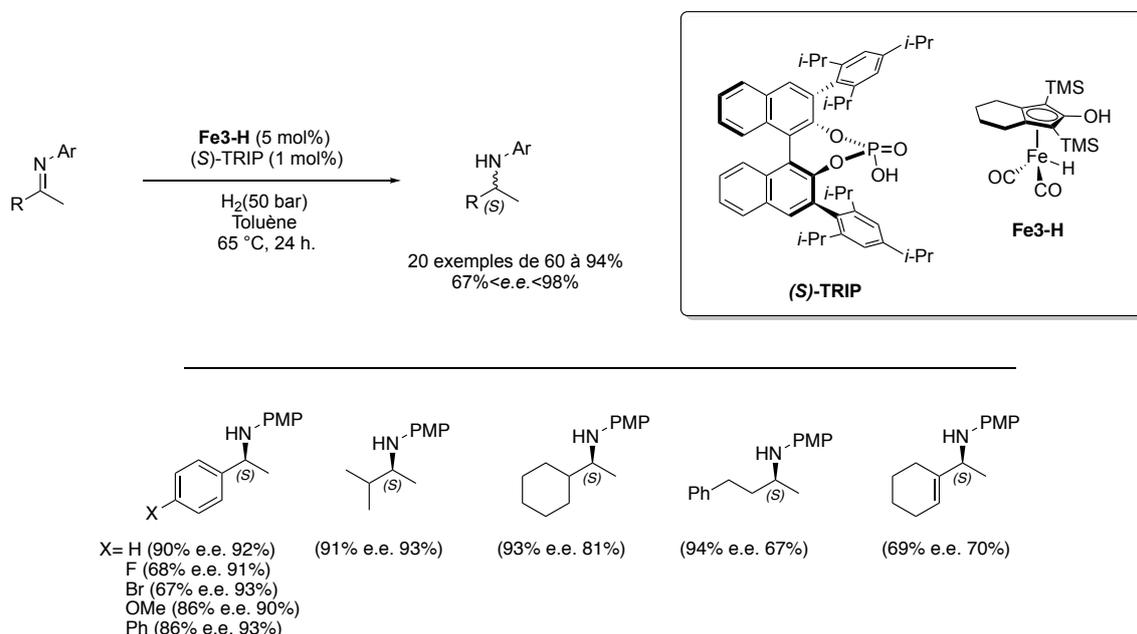
Figure 7. Représentation suggérée par Gennari pour expliquer la stéréosélectivité de l'hydrogénation.

L'exemple développé par Gennari et Piarulli est à ce jour le complexe le plus performant pour les complexes chiraux de fer cyclopentadiène chiraux dans les réductions asymétriques de cétones.

Une troisième approche a été proposée par Beller. Il a décrit en 2011 une nouvelle procédure pour la réduction énantiosélective de liaisons C=N, en mettant en jeu le concept de double catalyse. L'utilisation du complexe de Knölker **Fe3-H** en présence d'un acide de Brønsted chiral permet la réduction d'imines avec d'excellentes conversions (de 60% à 94%) et sélectivités (67% < *e.e.* < 98%).<sup>62</sup> Contrairement aux exemples précédents (Cf. Schéma 27 & 30), le système ici présenté ne nécessite pas l'utilisation d'imines activées, mais est néanmoins limité aux *N*-arylimines. Les groupements fonctionnels électro-donneurs et électro-attracteurs sont tolérés par le complexe, tout comme les groupements hétéroaromatiques. Les imines aliphatiques (par exemple *iso*-propyle ou cyclohexyle) conduisent également à de bon

<sup>62</sup> Zhou, S.; Fleischer, S.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*,

rendements et d'excellents excès énantiomériques. De plus les imines  $\alpha,\beta$ -insaturées sont chimiosélectivement réduites par le complexe (Schéma 38).



**Schéma 38.** Hydrogénation asymétrique d'imines catalysée utilisant le concept de double catalyse. PMP = *para*-méthoxyphényle

L'acide phosphinique (**(S)-TRIP**) a deux principales fonctions. Il permet d'apporter l'environnement chiral nécessaire au contrôle de la stéréosélectivité lors de l'hydrogénation mais aussi d'activer l'imine par protonation (double catalyse) et ainsi faciliter la réduction de l'iminium généré *in situ*. Selon ce même procédé, le même groupe a décrit l'hydrogénation énantiosélective de quinoxalines et benzoxazines,<sup>63</sup> ainsi que la réaction d'amination réductrice énantiosélective de méthylcétones en présence d'anilines.<sup>64</sup>

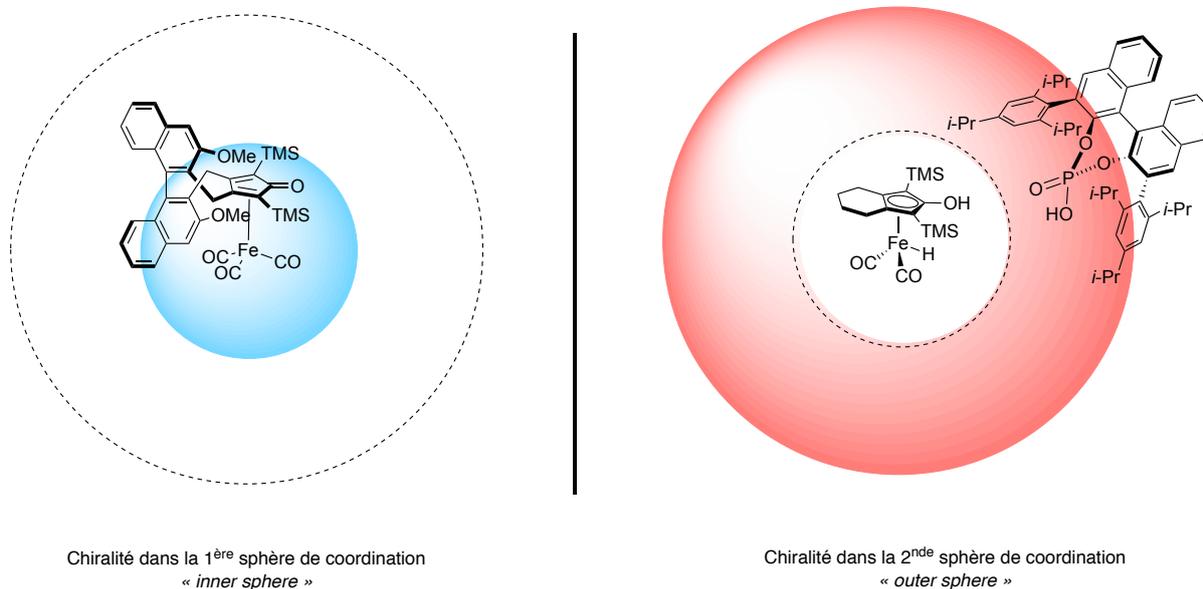
<sup>63</sup> Fleischer, Z.; Werkmeister, S.; Junge, K.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 4997-5003.

<sup>64</sup> Zhou, S.; Fleischer, S.; Jiao, H.; Junge, K.; Beller, M. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 3451-3455.

## PARTIE 2 . DÉVELOPPEMENT DES MÉTALLOENZYMES ARTIFICIELLES.

### I. Stratégie pour le développement de systèmes énantiosélectifs.

L'importance des molécules bioactives énantio-pures a conduit à l'élaboration de systèmes catalytiques stéréosélectifs pour la synthèse de ces composés. Pour répondre à ces attentes, ainsi qu'aux préoccupations et aux restrictions modernes concernant le respect de l'environnement, la chimie du fer a connu ces deux dernières décennies une importante évolution. En considérant un complexe organométallique, deux stratégies peuvent être considérées pour le développement de systèmes sélectifs. La première, est introduire l'information chirale dans la première sphère de coordination ou sphère interne (*inner sphere*) comme dans l'exemple de Gennari. Cette stratégie est la plus décrite dans la littérature en catalyse homogène. La seconde stratégie, moins répandue, est l'utilisation d'entités chirales, externes et différenciées du complexe, dans la seconde sphère de coordination ou sphère externe (*outer sphere*). Ci-dessous, l'exemple développé par Beller de double catalyse utilisant un contre-ion chiral. Cette deuxième approche peut être étendue à l'utilisation d'un complexe achiral dans une poche chirale, telle que celle formée par les protéines.



**Figure 8.** Deux systèmes catalytiques pour les hydrogénations énantiosélectives. En bleu, information chirale dans la première sphère de coordination. En rouge, transmission de l'information chirale dans la seconde sphère de coordination.

En catalyse homogène, l'utilisation d'hôtes chiraux, comme les protéines ou les enzymes, a connu un large développement ces dernières années pour les transformations asymétriques. Une brève présentation va être faite dans les pages suivantes.

## II. Développement des métalloenzymes artificielles.

Depuis les années 70, les métalloenzymes artificielles ont été étudiées comme réponse au besoin de transformations asymétriques. La combinaison des propriétés inhérentes aux complexes organométalliques (multitude de réactivités, systèmes tolérants, grandes fonctionnalisations des ligands) et aux protéines (catalyse enzymatique : sélectivité, réactions dans l'eau, recyclage) a permis de développer des systèmes innovants, performants et sélectifs.<sup>65</sup>

L'incorporation des complexes au sein d'une protéine ou enzyme peut se faire de quatre façons différentes (Figure 9) :

- Par liaison covalente : l'incorporation du complexe est obtenue par la formation d'une liaison de type C-C ou C-X (X=N, O, S) entre un résidu unique au sein de la protéine et un partenaire équivalent sur l'un des ligands du complexe. Cela implique les réactions de substitutions nucléophiles. L'un des exemples les plus connus est l'utilisation de la cystéine (protéine) et d'un électrophile (ligand) pour la formation de ce lien.<sup>66</sup>
- Par interaction supramoléculaire (non-covalente) : cette méthode est basée sur les interactions de type liaisons hydrophobiques, liaisons hydrogènes, forces de Van der Waals, interactions électrostatiques et interactions  $\pi$ - $\pi$ . L'incorporation se fait par reconnaissance et affinité du site d'ancrage. L'exemple le plus important dans la littérature est l'adduit biotine-avidine.<sup>67</sup>
- Par liaison dative : cette ancrage consiste au remplacement d'un ion naturel au sein de la protéine par un ion métallique non-naturel. L'exemple de Kaiser ou Kazlauskas illustre cette substitution ionique, avec respectivement l'échange d'un ion  $Zn^{2+}$  par un complexe  $Cu^{2+}$  dans la carboxypeptidase A,<sup>68</sup> et par un  $Mn^{2+}$  dans l'anhydrase carbonique.<sup>69</sup>

<sup>65</sup> (a) Schwizer, F.; Okamoto, Y.; Heinisch, T.; Gu, Y.; Pellizzoni, M.M.; Lebrun, V.; Reuter, R.; Kölher, V.; Lewis, J.C.; Ward, T.R. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 142-231. (b) Hirota, S.; Lin, Y-W. *J. Biol. Inorg. Chem.* **2018**, *23*, 7-25. (c) Pamiès, O.; Diéguez, M.; Bäckvall, J-E. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1567-1586. (d) Lewis, J.C. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2954-2975. (e) Thomas, C.M.; Ward, T.R. *Chem. Soc. Rev.* **2005**, *34*, 337-346.

<sup>66</sup> (a) Davies, R.R.; Distefano, M.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11643-11652. (b) Panella, L.; Broos, J.; Jin, J.F.; Fraaije, M.W.; Janssen, D.B.; Jronimus-Sratingh, M.; Feringa, B.L.; Minnaard, A.J.; de Vries, J.G. *Chem. Commun.* **2005**, 5656-5658. (c) Mayer, C.; Gillingham, D.G.; Ward, T.R.; Hilvert, D. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12068-12070.

<sup>67</sup> Heinisch, T.; Ward, T.R. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1711-1721

<sup>68</sup> Yamamura, K.; Kaiser, E.T. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1976**, 830-831.

<sup>69</sup> Okrasa, K.; Kazlauskas, R. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 1587-1596

- Par substitution organométallique : il n'y a aucune interaction entre le complexe et le cofacteur. Le métal occupe l'espace vacant de l'hôte.

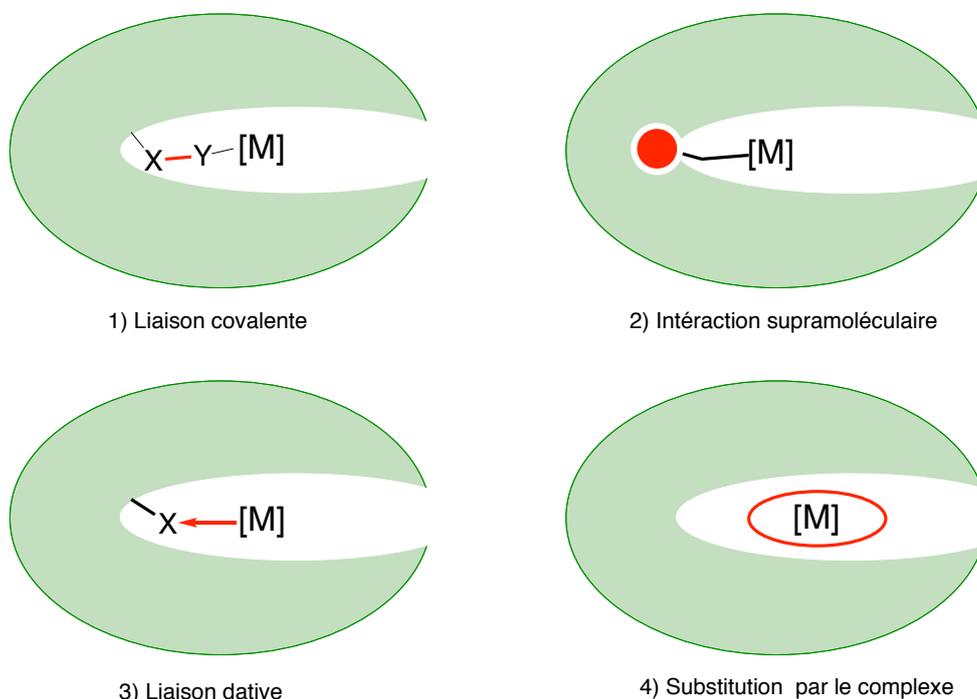


Figure 9. Représentations des 4 stratégies d'ancrage des complexes au sein de la protéine.

Grâce à ces différentes stratégies, une multitude de systèmes hybrides a été développée et pléthores de réactions ont été étudiées avec les métalloenzymes. Afin de préparer un hybride relativement stable et pouvant conduire à un bon contrôle de la sélectivité, nous nous sommes intéressés à la synthèse de complexes biotinylés et à leur incorporation dans la streptavidine. En effet l'affinité de la biotine pour la streptavidine est la plus forte connue dans la chimie du vivant.

### III. Utilisation de l'adduit Biotine-Avidine pour le développement des métalloenzymes artificielles.

#### 1) Affinité et interactions entre la biotine et l'avidine.

La biotine ou également vitamine B7, B8 ou H, est naturellement présente dans l'organisme humain ainsi que dans chaque espèce vivante. Elle permet la métabolisation de certains nutriments, acides aminés ou encore vitamines. Son incorporation par interactions non-covalentes avec l'avidine (protéine monomérique naturellement présente dans le blanc d'œufs) forme l'un des adduits les plus indissociable présent dans la nature avec une

constante de dissociation ( $K_d$ ) de l'ordre de  $10^{-15}$  mol.L<sup>-1</sup>.<sup>70</sup> L'adduit biotine-avidine montre également une grande résistance à la dénaturation par les solvants organiques aux températures élevées et conditions de pH agressifs. Outre les métalloenzymes, l'association biotine-avidine (et biotine-streptavidine par la suite) est largement utilisée en synthèse organique et en biotechnologie.<sup>71</sup> Il peut être utilisé en tant qu'outil de purification ou extraction d'ADN, d'anticorps ou autres enzymes ou molécules pharmacologiques à hautes valeurs ajoutées.<sup>72</sup> Une autre utilisation notable est l'utilisation de molécules marquées biotinylées (fluorophores, radio-éléments, enzymes), associés à la streptavidine, pour le suivi *in vivo* de ces traceurs.<sup>73</sup>

## 2) Métalloenzymes artificielles pour les hydrogénases énantiométriques.

La figure 10 ci-dessous représente le principe général d'une métalloenzyme. La biotine se fixe dans l'enzyme grâce aux interactions non-covalentes. La présence d'un espaceur entre la biotine et le complexe, permet de moduler la proximité du complexe avec l'environnement chiral\*.

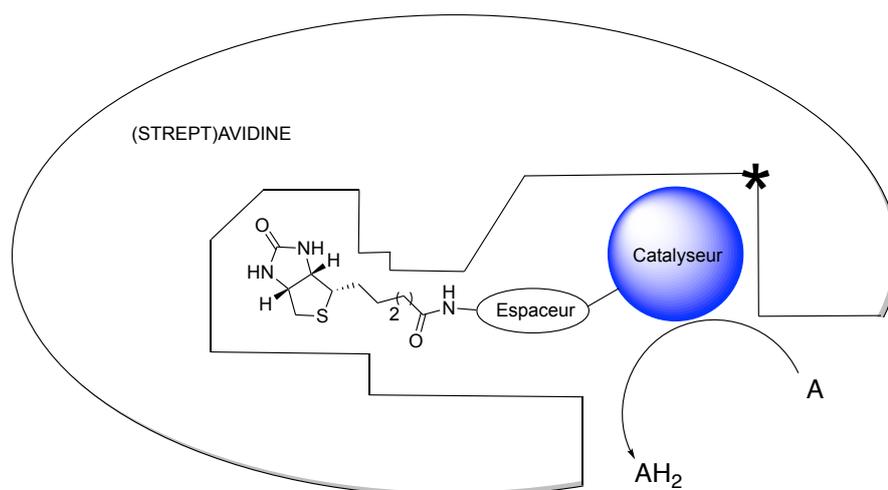


Figure 10. Représentation schématique des métalloenzymes utilisant la technologie (Strept)avidine-Biotine.

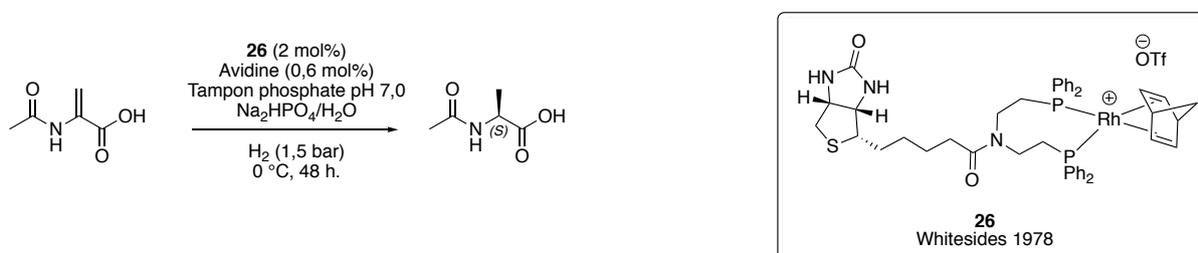
<sup>70</sup> (a) Diamandis, E. P.; Christopoulos, T. K. *Clin. Chem.* **1991**, *37*, 625-629. (b) Gonzalez, M.; Bagatolli, L. A.; Echabe, I.; Arrondo, J. L. R.; Argaran, C. E.; Cantor, C. R.; Fidelio G. D. *J. Biol. Chem.* **1996**, *17*, 11288-11298. (c) Husson, J.; Pincet, F. *Biophys. J.* **2005**, *89*, 4374-4381.

<sup>71</sup> Dundas, C.M.; Demonte, D.; Park, S. *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2013**, *97*, 9343-9353.

<sup>72</sup> (a) Chodosh, L.A.; *Curr. Protoc. Mol. Biol.* **2001**, Chapter 12, 12.6.1-12.6.9. (b) Ryback, J.N.; Scheurer, S.B.; Nerv, D.; Elia, G. *Proteomics* **2004**, *4*, 2296-2299. (c) de Boer, E.; Rodriguez, P.; Bonte, E.; Krijgsveld, J.; Katsnatini, E.; Heck, A.; Grosveld, F.; Strouboulis, J. *P. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, *100*, 7480-7485.

<sup>73</sup> (a) Yang, X.; Yu, W.; Liu, Z.; Yang, J.; Zhang, Y.; Kong, D.; Long, Q.; Yuan, T.; Cao, J.; Yuan, L.; Oh, K. *Sensor Actuat. B-Chem* **2018**, *277*, 353-359. (b) Li, Z.; Li, M.; Li, F.; Zhang, M. *Anal. Biochem.* **2018**, *277*, 86-90. (c) Fang, L.; Trigiant, G.; Kousseff, J.C.; Crespo-Otero, R.; Philpott, M.P.; Watkinsson, M. *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 9619-9622.

Le groupe de Whitesides a été le premier en 1978 à utiliser l'avidine comme environnement chiral (Schéma 39).<sup>74</sup> En synthétisant une biotine diphosphonylée coordonnée à un complexe de rhodium (I) **26**, il a décrit le premier exemple d'hydrogénation énantiosélective au sein de l'avidine. L'hydrogénation d'un déhydroaminoacide protégé conduit à l'alanine protégée avec 41% d'excès énantiomérique et un TON équivalent à 500. Sans avidine dans le milieu réactionnel, l'hydrogénation est non-sélective. Afin de mettre en avant l'utilité et l'importance de l'avidine comme cofacteur, la réaction a été étudiée en présence d'autres enzymes telles que la lysozyme, l'albumine de sérum bovin (BSA) ou l'anhydrase carbonique (CA). Pour la BSA et CA, une désactivation du complexe a été observée et aucune réduction du substrat notée. Quant au lysozyme, une conversion équivalente (TON = 450) a été observée mais sans excès énantiomérique.

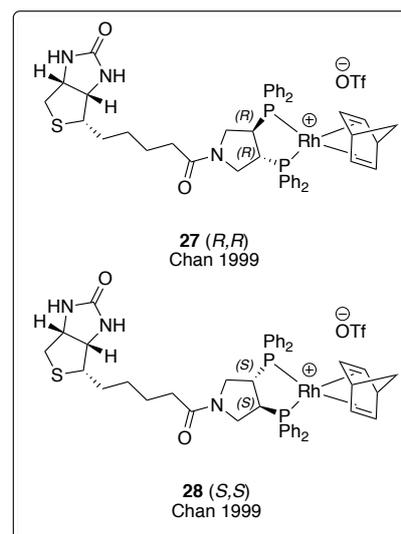
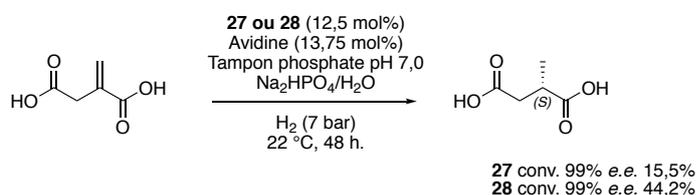


**Schéma 39.** Premier exemple de métalloenzyme artificielle utilisant un complexe de rhodium.

Ce premier exemple a conduit en 1990, le groupe de Chan à améliorer les résultats obtenus par Whitesides,<sup>75</sup> en établissant le lien entre le complexe et la cavité enzymatique (Schéma 40). Suivant le même principe, deux complexes (**27** (*R,R*) et **28** (*S,S*)) de rhodium biotine-pyrrolydinediphosphine, diastéréoisomères, ont été synthétisés. Les auteurs ont montré que pour ces deux complexes engagés dans une même réaction et dans les mêmes conditions, la sélectivité était différente. Pour exemple, la réduction de l'acide itaconique en acide méthylsuccinique, sous 7 bar d'hydrogène, à pH neutre à 22 °C en 48 heures, conduit à 15,5% et 44,2% d'excès énantiomérique (*S*) respectivement avec les complexes **27** et **28**. Ces résultats indiquent que la structure tridimensionnelle du complexe au sein de la cavité est importante, et influe sur la sélectivité de la réaction.

<sup>74</sup> Wilson, M.E.; Whitesides, G.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 306-307.

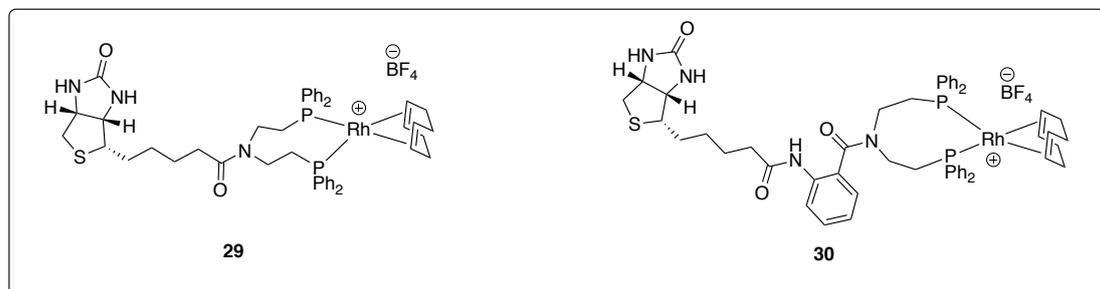
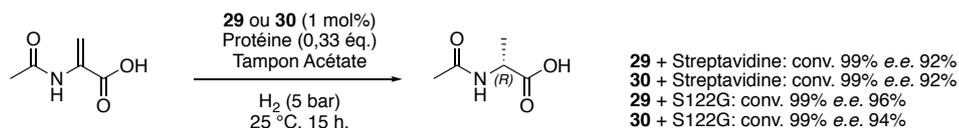
<sup>75</sup> Lin, C-C.; Lin, C-W.; Chan, A.S.C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1887-1893.



**Schéma 40.** Hydrogénation énantiosélective de l'acide itaconique catalysée par des métalloenzymes artificielles de rhodium.

Afin d'améliorer ce système hybride, Thomas Ward a suggéré en 2003 la substitution de l'avidine par son analogue, la streptavidine. La streptavidine, contrairement à l'avidine, est une protéine tétramérique gardant les mêmes propriétés, mais avec une meilleure tolérance pour les dérivés de la biotine, favorisant donc l'incorporation des complexes biotinylés. Le groupe de Ward a développé une série de différents complexes de rhodium utilisant des biotines diphosphylylés ainsi que différents espaceurs pour la réduction de l'acide acétoamidoacrylique (Schéma 41).<sup>76</sup> Les deux complexes **29** et **30** conduisent au produit hydrogéné avec une conversion quantitative (>99%) et des excès énantiomériques de 92% (*R*). Les auteurs ont montré que la sélectivité pouvait être modifiée en changeant le ligand et l'espaceur du complexe biotinylé.

<sup>76</sup> Collot, J.; Gradinaru, J.; Humbert, N.; Skander, M.; Zocchi, Z.; Ward, T.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9030-9031.



**Schéma 41.** Utilisation de la streptavidine comme hôte pour l'hydrogénation de C=C conjuguée.

Ce même groupe a aussi introduit l'utilisation de mutants afin d'améliorer la réactivité de la métalloprotéine. Après identification des deux meilleurs complexes de rhodium (**29** et **30**) pour l'hydrogénation, une modification de la topologie de la streptavidine a été envisagée. Dans le cas de la streptavidine S122G, les acides aminés (sérines) à proximité du complexe ont été substitués par des glycines.<sup>77</sup> Cette nouvelle streptavidine modifiée est appelée mutant. L'utilisation de ce mutant conduit à une légère augmentation des excès énantiomériques, respectivement à 96% et 94% pour **29** et **30**. Une étude plus détaillée sur l'utilisation des mutants avec les complexes ci-dessus a été réalisée l'année suivante et a montré l'importance de la relation entre le substrat et la structure de la protéine.<sup>78</sup> Grâce à ces résultats, le groupe de Ward a pu développer des métalloenzymes artificielles pour d'autres transformations asymétriques telles que les réactions d'oxydations,<sup>79</sup> de fonctionnalisation C-H,<sup>80</sup> ou encore de métathèse des oléfines.<sup>81</sup>

### 3) Réductions des liaisons polarisées C=O et C=N

Concernant la réduction asymétrique de cétones, Ward a décrit plusieurs exemples en transfert d'hydrogène, en présence d'acide formique catalysés par des complexes de ruthénium, d'iridium et de rhodium (Figure 11).<sup>82</sup> La sélectivité est expliquée via une

<sup>77</sup> Reetz, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 6595-6599.

<sup>78</sup> (a) Skander, M.; Humbert, N.; Collot, J.; Gradinaru, J.; Klein, G.; Loosli, A.; Sauser, J.; Zocchi, A.; Gilardoni, F.; Ward, T.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14411-14418. (b) Skander, M.; Malan, C.; Ivanova, A.; Ward, T.R. *Chem. Commun.* **2005**, 4815-4817.

<sup>79</sup> Thomas, C.M.; Letondor, C.; Humbert, N.; Ward, T.R. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *690*, 4488-4494.

<sup>80</sup> Hyster, T.K.; Kn\u00f6rr, L.; Ward, T.R.; Rovis, T. *Science* **2012**, *338*, 500-503

<sup>81</sup> Jeschek, M.; Reuter, R.; Heinisch, T.; Trindler, C.; Klehr, J.; Panke, S.; Ward, T.R. *Nature* **2016**, *536*, 661-665.

<sup>82</sup> (a) Letondor, C.; Humbert, N.; Ward, T.R. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2005**, *102*, 4683-4687. (b) Letondor, C.; Pordea, A.; Humbert, N.; Ivanova, A.; Mazureck, S.; Novic, M.; Ward, T.R. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8320-8328.

reconnaissance du substrat par interactions non-covalentes avec l'enzyme. Le site protéinique responsable de la chiralité a été cartographié par simulation informatique (docking), suggérant l'importance des mutations sur la streptavidine.

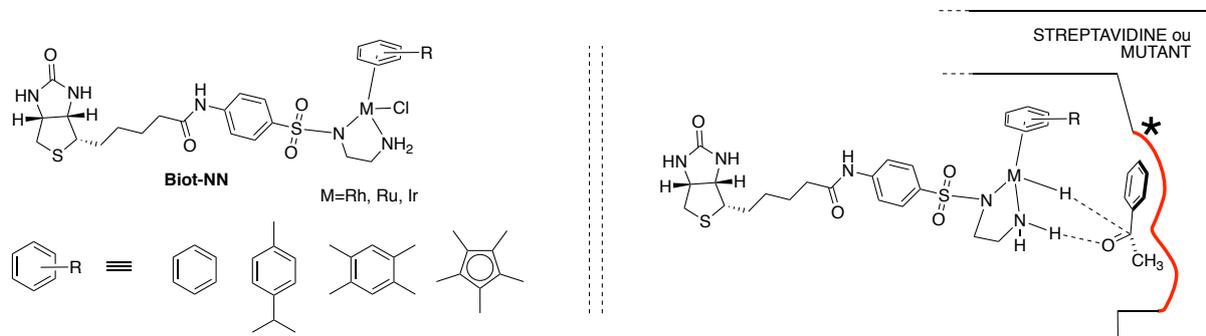


Figure 11. Interactions entre le complexe, le substrat et l'enzyme. En rouge, le site protéinique pouvant être chimiosélectivement modifié par mutation de l'enzyme.

Les auteurs ont montré que les complexes de ruthénium, d'iridium et de rhodium, ont une activité comparable, mais les complexes de ruthénium sont les plus sélectifs (Tableau 3). La sélection du mutant (modification de la topographie de la protéine) est importante. Par exemple la réduction de la 2-acétylpyridine par le complexe ruthénium(*p*-cymène) coordonné au ligand Biot-NN, pour des conversions équivalentes :

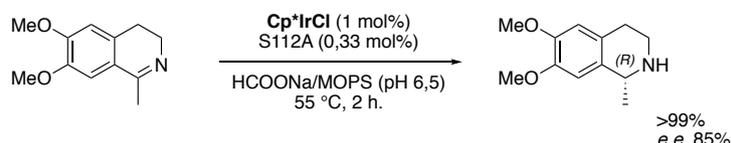
- avec le mutant S112R Sav l'énantiomère (*S*) est obtenu avec 51% d'excès
- avec le mutant S112F Sav à l'inverse l'énantiomère (*R*) est obtenu avec 76% d'excès.

Tableau 3. Comparaison de l'activité des complexes de ruthénium, de rhodium et d'iridium.<sup>a</sup>

Entrée	Protéine	Complexe + Biot-NN	Conv. (%)	<i>e.e.</i> (%)
1	S112Y Sav	Cp*IrCl	96	80( <i>R</i> )
2	S112Y Sav	(durene)RuCl	88	92( <i>R</i> )
3	S112F Sav	Cp*RhCl	73	60( <i>R</i> )
4	S112F Sav	(durene)RuCl	89	83( <i>R</i> )
5	S112T Sav	Cp*IrCl	95	16( <i>S</i> )
6	S112T Sav	(benzene)RuCl	90	55( <i>S</i> )

[a] Solution tampon : HCO<sub>2</sub>Na (0,48M) + B(OH)<sub>3</sub> (0,41M) + MOPS (0,16M)

En 2011, la réactivité de ces métalloenzymes a été étendue à la réduction d'imines cycliques pour la synthèse de la salsolidine.<sup>83</sup> Parmi les métaux précédemment étudiés, l'iridium s'est démarqué par sa meilleure réactivité comparée au ruthénium. L'utilisation de la streptavidine non-modifiée (Wild type, pH 7,25) conduit à une conversion quantitative avec une énantiosélectivité modérée pour l'énantiomère *R* (57%) en deux heures à 55 °C. Dans les mêmes conditions, l'utilisation des mutants S112R et S112K diminuent la sélectivité et inversent la configuration : S112R : *e.e.* 19% (*S*) ; S112K : *e.e.* 35% (*S*). D'après les auteurs, le changement de configuration résulte de la présence d'un résidu cationique à ces positions. A contrario, un plus faible encombrement améliore significativement la stéréosélectivité : S112G : *e.e.* 60% (*R*) ; S112A : *e.e.* 79% (*R*). Après ajustement du pH pour la solution tampon à 6,5 l'énantiomère *R* est obtenu quantitativement avec 85% d'excès énantiomérique (Schéma 42).



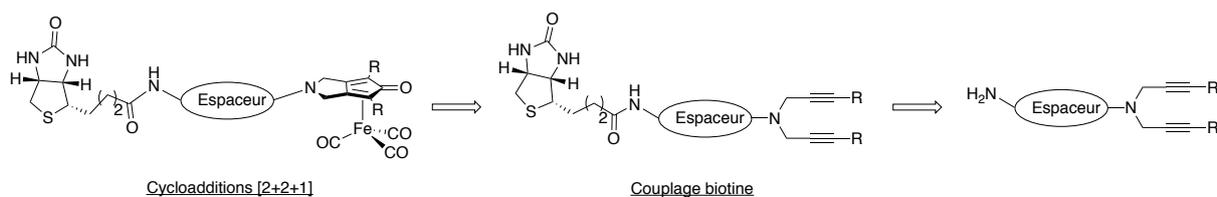
**Schéma 42.** Réduction par transfert d'hydrogénases de la dehydrosalsolidine.

#### 4) Premier exemple de métalloenzymes artificielles au fer.

Étant donné l'efficacité démontrée des complexes de fer de type tricarbonyle cyclopentadiénone pour les réactions d'hydrogénation des liaisons C=O et C=N, notre groupe en collaboration avec le groupe de Ward, s'est intéressé au développement de complexes biotinylés (Schéma 43).<sup>84</sup> La biotinylation d'amines bis-propargyliques permet la synthèse de plusieurs complexes de fer biotinylés par cycloaddition [2+2+1] en présence de Fe(CO)<sub>5</sub>. L'incorporation d'espaces de différentes longueurs permet de varier la distance entre le site d'ancrage (biotine) et le site actif (Figure 12). Il est important de pouvoir moduler cette distance car aucune cartographie (par docking) du complexe de fer dans l'enzyme n'a été réalisée, et la distance séparant l'ancrage du complexe de l'environnement chiral n'est pas connue.

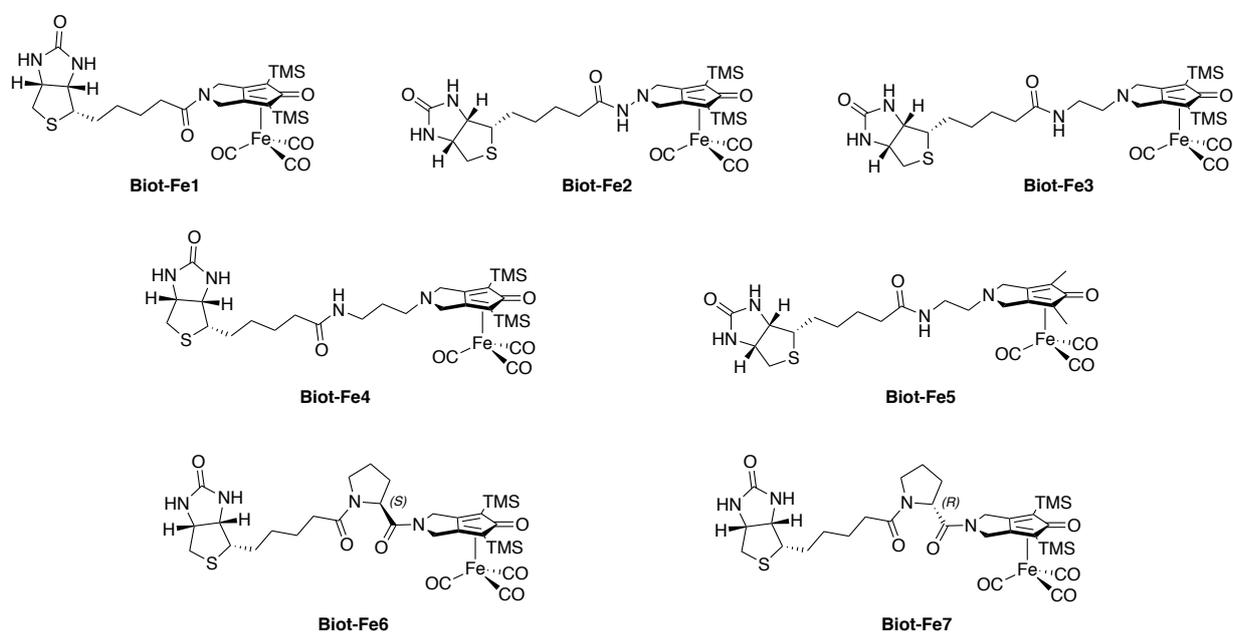
<sup>83</sup> (a) Dürrenberger, M.; Heinisch, T.; Wilson, Y.M.; Rossel, T.; Nogueira, E.; Knörr, L.; Mutschler, A.; Kersten, K.; Zimbron, M.J.; Pierron, J.; Schrimmer, T.; Ward, T.R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3026-3029. (b) Schwizer, F.; Köhler, V.; Dürrenberger, M.; Knörr, L.; Ward, T.R. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1752-1755.

<sup>84</sup> Mérel, D.S.; Gaillard, S.; Ward, T.R.; Renaud, J-L. *Catal. Lett.*



**Schéma 43.** Schéma rétrosynthétique pour la synthèse de complexes biotinylés.

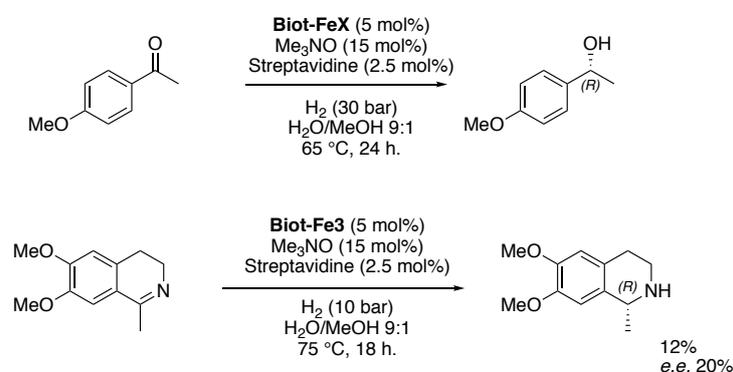
L'utilisation d'acides aminés comme espaceur peut influencer sur la sélectivité de la réaction.<sup>85</sup> Ainsi, en plus de modifier la longueur de chaînes (**Biot-Fe1** à **Biot-Fe5**) l'incorporation des deux énantiomères de la proline a été étendue pour les complexes **Biot-Fe6** et **Biot-Fe7**. L'incorporation des complexes **Biot-Fe3** et **Biot-Fe4** dans la streptavidine a été suivie par titration des sites actifs par spectrométrie UV-Visible (506 nm) selon la méthode de Green,<sup>86</sup> et a indiqué que trois sites du tétramères étaient disponibles pour l'ancrage des complexes. Concernant la dénaturation de l'enzyme dans les conditions d'utilisation des complexes, des études de stabilité en fonction du solvant (ratio solution tampon/méthanol) et de la température ont été réalisées. Dans un ratio 1:1 en solution tampon/méthanol, la dénaturation de l'enzyme est observée à partir de 50 °C, en revanche lorsque le ratio considéré est de 9:1 l'enzyme est stable jusqu'à 70 °C.



**Figure 12.** Complexes de type Knölker biotinylés synthétisés au laboratoire.

<sup>85</sup> (a) Quinto, T.; Schwizer, F.; Zimbron, J.M.; Morina, A.; Köhler, V.; Ward, T.R. *ChemCatChem* **2014**, *6*, 1010-1014  
 (b) Yu, Y.; Hu, C.; Xia, L.; Wang, J. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 1851-1863.  
<sup>86</sup> Green, N.M. *Methods in Enzymol.* **18A**. **1970**, 418-424.

L'activité catalytique des métalloenzymes a ensuite été étudiée pour chaque complexe dans l'hydrogénation de la 4-méthoxyacétophénone sous 30 bar d'hydrogène (Schéma 44). Seuls les complexes **Biot-Fe3** et **Biot-Fe4** ont montré une sélectivité lors de la réduction de l'acétophénone, avec respectivement des conversions de 26% et 9% et des excès énantiomériques de 34% et 28%. Comparés aux résultats décrits par Ward, la réactivité reste faible et le système peu compétitif. La réduction de liaisons C=N a elle aussi été étudiée lors de l'hydrogénation de la salsolidine. Le complexe **Biot-Fe3** ayant montré les meilleurs résultats pour l'acétophénone, il est apparu comme le candidat idéal pour la réduction de l'imine. Malheureusement, la conversion et la sélectivité sont : 12% de conversions avec des excès énantiomériques de 20%.



**Schéma 44.** Hydrogénation de la 4-méthoxyacétophénone et de la salsolidine avec les métalloenzymes de fer.

Bien que ces résultats soient modestes comparés aux systèmes bio-hybrides incorporant des complexes de rhodium, de ruthénium ou d'iridium, ces biohybrides sont les premiers et seuls exemples de métalloenzymes artificielles incorporant un complexe de fer. Avec nos récents résultats en amination réductrice concernant le complexe **Fe1**,<sup>11c</sup> plus performant à plus basse température que le complexe **Fe3** (44 °C vs. 85 °C), nous avons alors envisagé de développer des métalloenzymes à partir de ce complexe

## CHAPITRE II : SYNTHÈSE DE LIGANDS BIOTINYLÉS POUR LES COMPLEXES HYBRIDES.



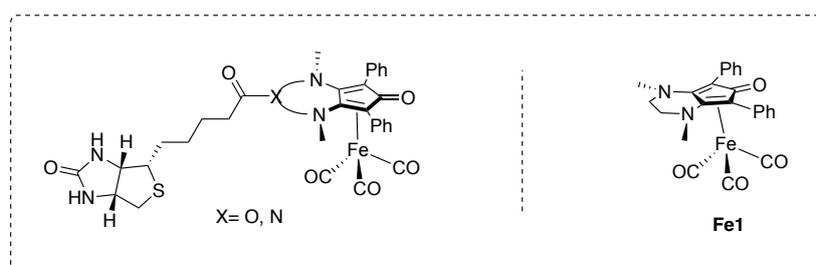
PARTIE 1 . SYNTHÈSE DE LIGANDS BIOTINYLÉS

## I. Stratégies de synthèse.

Nous avons récemment décrit un nouveau complexe **Fe1**,<sup>10a</sup> seconde génération de complexes de fer (0) tricarbonyle cyclopentadiénone. Ce complexe, comparé aux pré-complexes de fer de type Knölker, a montré une amélioration de l'activité catalytique permettant une diminution des températures de réactions (44 °C vs. 85 °C). Ces nouvelles conditions, plus douces et plus tolérantes, favorisent le développement de nouveaux complexes bio-hybrides. Étant donné les résultats obtenus avec les bio-hybrides de première génération, la synthèse de ces nouvelles métalloenzymes pourrait permettre une amélioration non seulement de la réactivité mais aussi de la sélectivité. Ainsi ce complexe, croisé avec les résultats obtenus avec la technologie développée en amont avec les complexes de type Knölker (Cf. Chapitre 1, Partie 2, III, 4),<sup>84</sup> pourrait permettre d'améliorer la réaction d'hydrogénation ainsi que la sélectivité de la réduction.

Dans un premier temps, l'objectif était de synthétiser des ligands respectant les propriétés du complexe **Fe1** pour conserver ses performances catalytiques et électroniques (Schéma 45) :

- Respecter la symétrie d'axe C<sub>2</sub> du complexe **Fe1**
- Conserver la diamine, responsable de l'enrichissement électronique du ligand par délocalisation du doublet de l'azote.



**Schéma 45.** Architecture des complexes biotinylés inspirés de **Fe1**.

La synthèse du ligand d'aminocyclopentadiénone **11**, décrit par Haak,<sup>41</sup> est réalisée par condensation entre la cyclopentatriène **10** et la *N,N'*-diméthyléthylènediamine (Schéma 46) . Il a été montré par notre groupe<sup>12</sup> et par Haak,<sup>87</sup> qu'il était possible de fonctionnaliser ces ligands en modifiant la nature des substituants sur la diamine.

<sup>87</sup> Haak, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 27, 788-792.

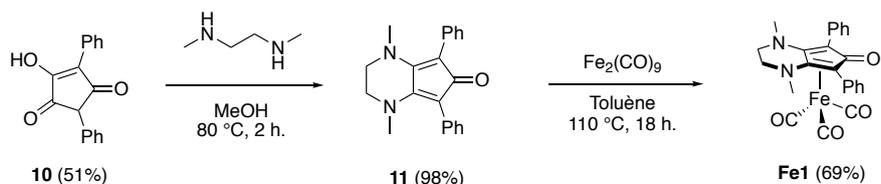


Schéma 46. Voie de synthèse du complexe Fe1.

La fonctionnalisation de la diamine a donc été privilégiée pour l'introduction de la partie biotinylée par simple condensation avec la cyclopentatrione **10**, cette stratégie donnerait accès aux ligands biotinylés désirés (Schéma 47).

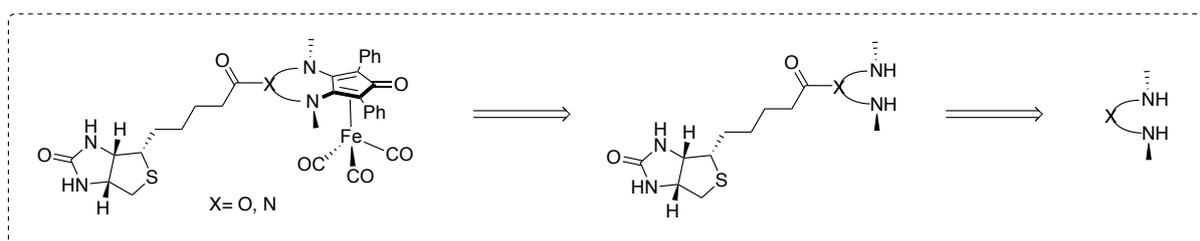


Schéma 47. Schéma rétrosynthétique de ligands biotinylés à partir de diamines fonctionnalisables.

En considérant cette voie de synthèse, plusieurs diamines ont été envisagées pour la synthèse de ligands biotinylés ayant pour cible l'élaboration de métalloenzymes artificielles (Figure 13).

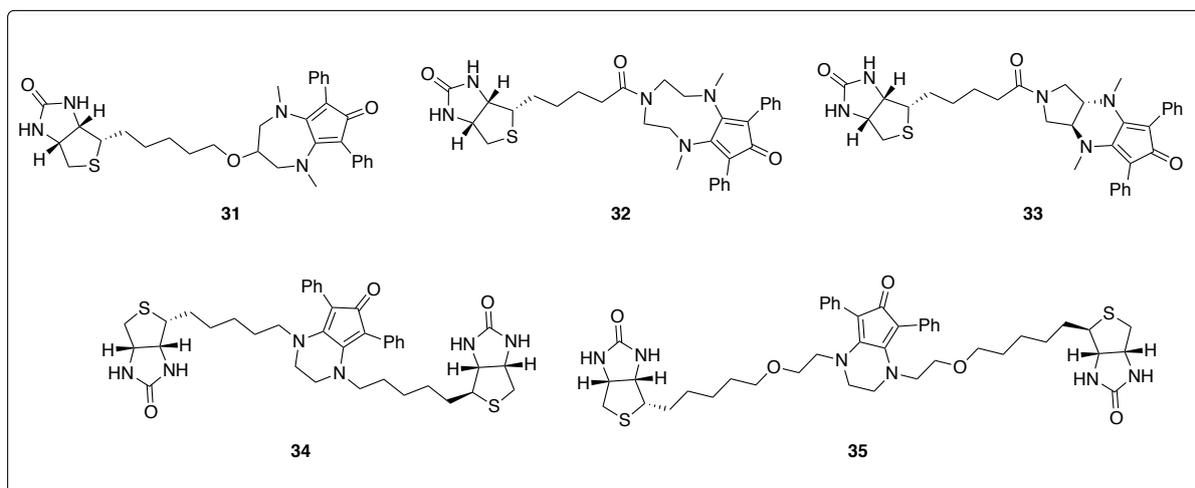


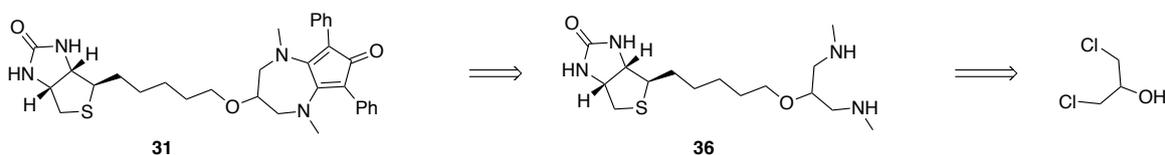
Figure 13. Ligands envisagés pour les métalloenzymes biotine-streptavidine.

Pour les ligands **31** et **32**, un agrandissement du cycle de 6 à 7 ou 9 chaînons a été choisi pour remplacer le motif pipérazine et ainsi garder la symétrie du ligand. Le ligand **33** incorpore un système cyclique di-aminopyrrolidine. Enfin les ligands **34** et **35** présentent une fonctionnalisation, non plus du squelette carboné, mais des fonctions amines du motif pipérazine du ligand **11**.

## II. Extension du cycle pipérazine.

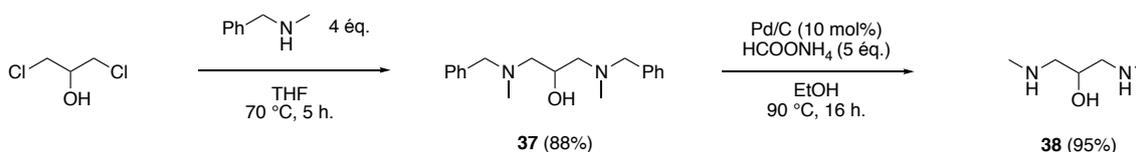
### 1) Synthèse du ligand 31

Pour la synthèse de la diamine **36**, précurseur du ligand **31**, le 1,3-dichloropropan-2-ol a été choisi comme synthon de départ (Schéma 48). La substitution des atomes de chlore par des fonctions amines conduirait au motif diamine recherché et la fonction alcool OH permettrait, après condensation sur la cyclopentatrione **10**, une réaction de couplage avec la biotine.



**Schéma 48.** Voie rétrosynthétique pour le ligand **31** à partir du 1,3-dichloropropan-2-ol.

Dans un premier temps, la substitution des atomes de chlore par la *N*-méthylamine a été choisie pour conserver le motif diamine (Cf. structure ligand **11**). Cependant la méthylamine étant un gaz, il n'est pas simple de l'utiliser en synthèse. Pour conserver ce motif, la *N*-benzylméthylamine, qui peut être assimilée à une méthylamine protégée, a été engagée dans la réaction de substitution (Schéma 49). Les groupements benzyles du produit **37** sont hydrogénéolysés en présence de palladium sur charbon et de formiate d'ammonium. La diamine **38** est obtenue sous la forme d'une huile incolore avec un rendement sur les deux étapes de 84%.



**Schéma 49.** Synthèse de la *N,N'*-1,3-diméthylaminopropan-2-ol **38**.

La diamine **38** a par la suite été engagée dans la réaction de condensation avec la cyclopentatrione **10** (Schéma 50). Un indicateur visuel de la condensation d'une diamine sur

**10** est la coloration du milieu réactionnel d'un jaune léger vers un mauve très intense (Cf. ligand **11**). Dans le cas présent, la couleur jaune persiste en s'intensifiant. Un analyse spectroscopique RMN  $^1\text{H}$  du brut réactionnel indique que le produit obtenu n'est pas le produit désiré **39**, car les signaux des protons sont caractéristiques. Néanmoins, l'analyse HRMS confirme la présence d'un produit de condensation. Une analyse approfondie montre une condensation entre **38** et **10** mais le ligand formé n'est pas le ligand **39**. Ce composé résulte de la condensation d'une amine et de la fonction alcool de **38**, possède une amine libre et un centre stéréogène (Figure 14). Par diffusion lente du pentane dans le dichlorométhane, des monocristaux ont pu être obtenus pour une analyse cristallographique. La structure obtenue par diffraction des rayons X (Figure 14) révèle la condensation de l'alcool (liaison  $\text{C}_3\text{-O}_2$ ), comme suggéré par l'analyse RMN  $^1\text{H}$ , mais cette condensation est suivie de l'addition de l'amine libre sur une énone. Le motif morpholine, plan avec le ligand, présente une distorsion. Le groupement phényle porté par  $\text{C}_2$  est en anti de l'atome d'azote  $\text{N}_1$  et perpendiculaire au plan du ligand et du second groupement phényle. Ce produit n'est toutefois d'aucun intérêt pour la suite de cette synthèse car le motif diénone est absent et ne possède plus de fonction disponible pour un couplage avec la biotine.

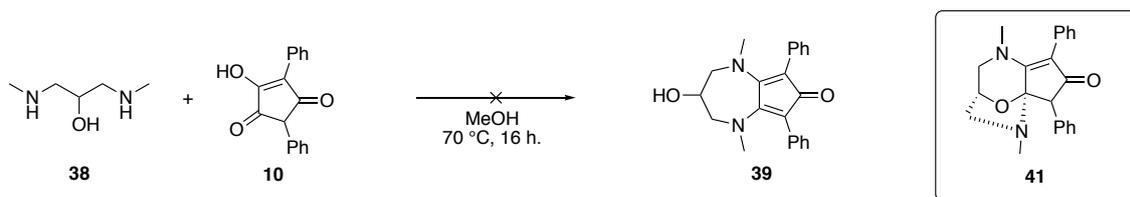


Schéma 50. Tentative de condensation avec la cyclopentatrione.

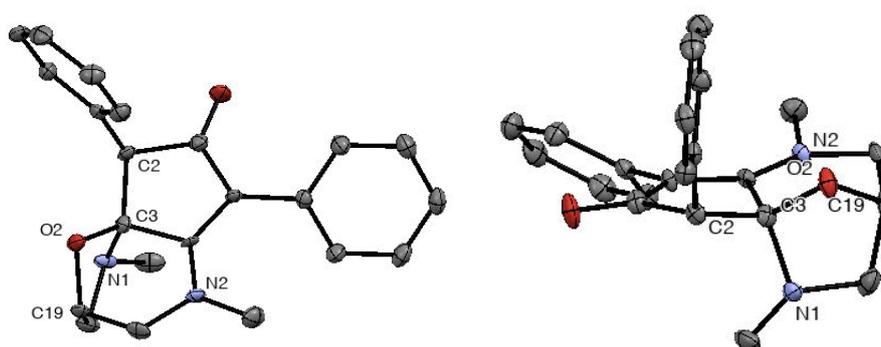
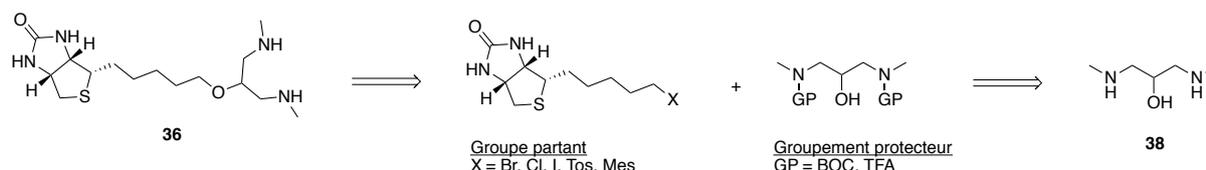


Figure 14. Structure DRX du produit **41** obtenu.

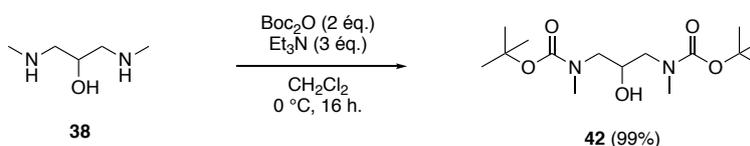
Afin d'éviter la polyaddition précédente sur la cyclopentatrione, nous avons choisi d'inverser une partie de la séquence de synthèse en réalisant le couplage avec la biotine avant l'étape

de condensation (Schéma 51). La biotine porte une fonction acide carboxylique et rend possible une réaction d'estérification avec l'alcool. Or, la fonction ester est une fonction hydrolysable, donc peu recommandée pour la préparation de métalloenzyme artificielle. Un couplage via une fonction éther a été alors envisagé en protégeant les fonctions amines de **38** (Schéma 51).



**Schéma 51.** Schéma rétrosynthétique de la réaction entre la fonction alcool de la diamine **38** et le motif biotine pour la formation de l'éther **36**.

Dans un premier temps, pour éviter toute réaction compétitive avec les fonctions amines, une étape de protection par un groupement *tert*-butoxycarbonyl carbamate ou BOC est réalisée (Schéma 52). Le rendement quasi-quantitatif conduit au produit **42**.



**Schéma 52.** Réaction de protection des fonctions amines.

Comme électrophile, la biotine tosylée **45** et la biotine **46** ont été envisagées. La biotine en présence d'acide chlorhydrique et d'éthanol conduit en 16 heures à température ambiante à l'ester de biotine **43** avec rendement de 95%. Cet ester **43** est réduit à -10 °C par du DIBAL-H et conduit après purification au biotinilol **44** avec un rendement de 95%. Le produit **45** est obtenu par tosylation de l'alcool **44**, selon une méthode décrite par Abell, avec un rendement modéré de 56%.<sup>88</sup> Le iodure est obtenu facilement par substitution du tosylate dans l'acétone en présence d'un large excès de iodure de sodium (Schéma 53).<sup>89</sup>

<sup>88</sup> Soares da Costa, T. P.; Tieu, W.; Yap, M. Y.; Pardini, N. R.; Polyak, S. W.; Sejer Pedersen, D.; Morona, R.; Turnidge, J. D.; Wallace, J. C.; Wilce, M. C.; Booker, G. W.; Abell, A. D. *J. Biol. Chem* **2012**, *18*, 17823-17832.

<sup>89</sup> Corona, C.; Bryant, B.K.; Arterburn, J.B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1883-1889.

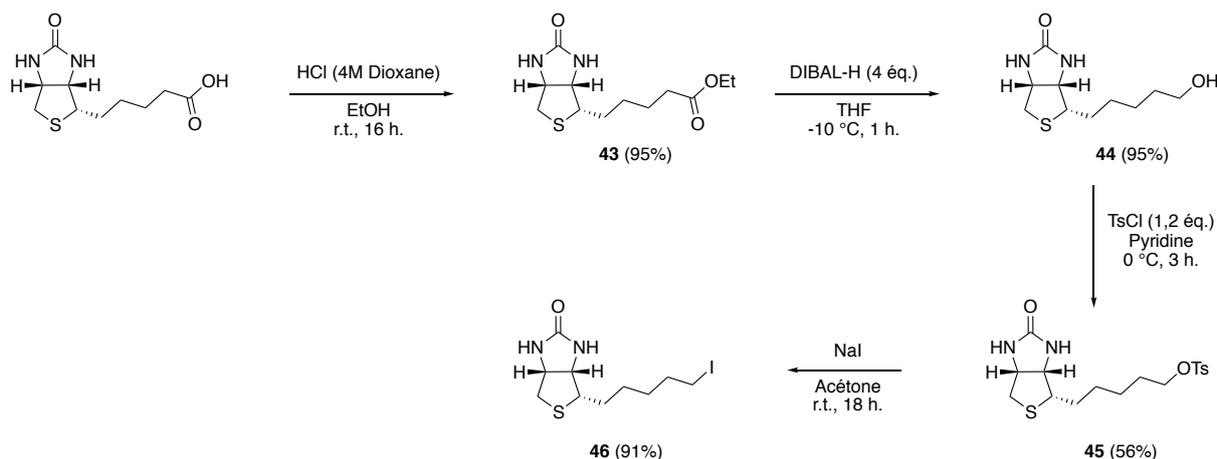


Schéma 53. Préparation des biotines modifiées **45** et **46**.

Plusieurs tentatives d'alkylation de la biotine en présence de différentes bases (NaHMDS, LDA, NaH) ont été réalisées dans différents solvants (THF, Et<sub>2</sub>O ou DMF) et de température. Malheureusement, aucune réaction n'a été observée quel que soit l'électrophile utilisé (**45** et **46**).

A ce jour, aucune explication sur l'absence de réactivité entre les deux intermédiaires n'a été trouvée. Suite à ces résultats, nous n'avons pas poursuivi l'étude de la synthèse du ligand **31** et une nouvelle voie a été explorée.

## 2) Synthèse du ligand **32**.

Le ligand macrocyclique à 9 chaînons **32** (Schéma 54) à partir de la diéthylènetriamine, qui apporterait l'amine secondaire centrale pour la réaction de couplage avec la biotine, est alors envisagé. La méthylation des amines primaires conduirait au motif *N*-méthylamine recherché avant condensation avec la cyclopentatrione **10**.

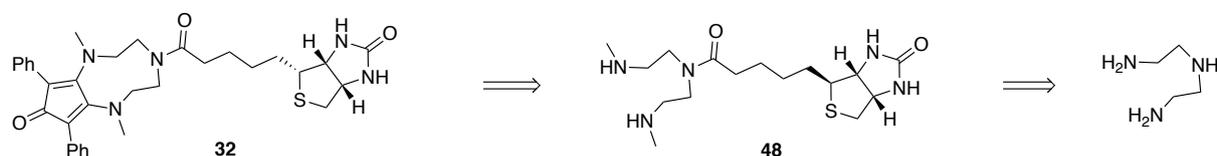


Schéma 54. Schéma rétrosynthétique du ligand **32** à partir de la diéthylènetriamine.

Afin de pouvoir sélectivement méthyler les amines primaires et biotinyler l'amine secondaire, nous avons dû établir une synthèse orthogonale avec différents groupements protecteurs compatibles. Après une analyse des stratégies envisageables parmi plusieurs

protections d'amines (BOC, acétamide, tosyle, nosyle, carbamate...),<sup>90</sup> l'utilisation des groupements BOC et trifluoroacétamide (TFA) est apparue comme la meilleure alternative. Le trifluoroacétate d'éthyle en présence de la diéthylènetriamine, réagit sélectivement avec les amines primaires à 0 °C pour conduire au produit **49**. Ce dernier est directement engagé dans la réaction de protection suivante en présence de Boc<sub>2</sub>O. Le produit **50** est obtenu sous la forme d'un solide blanc avec un rendement global de 73% après purification sur colonne (Schéma 55).

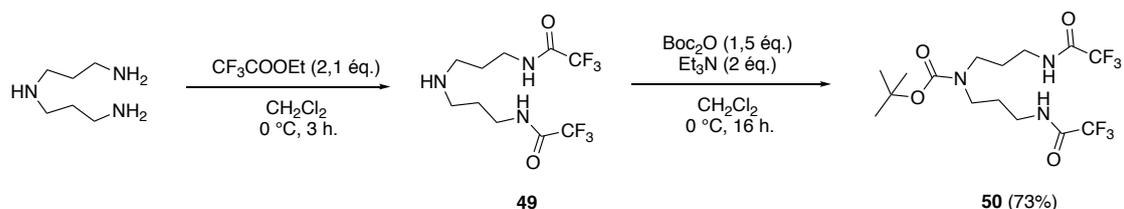
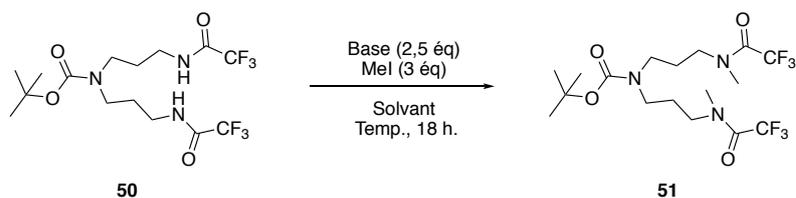


Schéma 55. Préparation de la triamine protégée **50**.

La réaction de méthylation a ensuite été réalisée sur **50**. Les premiers tests en présence d'hydrure de sodium et de iodométhane dans le THF n'ont pas été concluants (Tableau 4). L'utilisation de LDA (à -78 °C) n'a pas modifié le résultat d'alkylation. Dans le DMF, le produit est alkylé en présence de NaHMDS avec un rendement de 61%. Finalement, en présence d'hydrure de sodium à 0 °C dans le DMF,<sup>91</sup> le produit **51** est obtenu avec un bon rendement de 85%.

<sup>90</sup> Wuts, P.G.M.; Greene, T. W. "Greene's protective group in organic synthesis" **2007**, Vol.4, p 725-735, 781-783, 860-861.

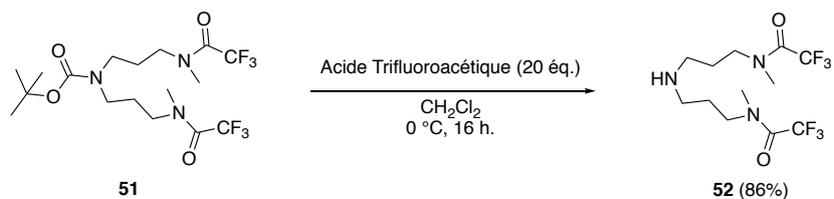
<sup>91</sup> Ghorai, A.; Reddy, S.K.; Achari, B.; Chattopadhyay, P. *Org. Lett.* **2014**, 16, 3196-3199.

**Tableau 4.** Méthylation de **50** en présence de base et de iodométhane.


Entrée	Base	Solvant	Temp. (° C)	Résultat
1	NaH	THF	0	-
2	LDA	THF	-78	-
3	NaHMDS	THF	0	32%
4	NaHMDS	DMF	0	61%
5	NaH	DMF	50	85%

Après déprotection du groupement BOC dans l'acide trifluoroacétique (Schéma 56),<sup>90</sup> la réaction de couplage avec la biotine a été envisagée :

- En utilisant le précurseur ester activée biotine *N*-hydroxysuccinimide (**Biot-NHS**) directement en présence du nucléophile.
- En générant *in situ* cet ester de biotine, puis en réalisant la synthèse de l'amide à l'aide d'un réactif de couplage (EDCI ou HOBt).


**Schéma 56.** Déprotection sélective du groupement BOC de **51**.

La meilleure conversion est obtenue en utilisant la seconde voie de synthèse en deux étapes, avec l'EDCI comme réactif de couplage. (Schéma 57). Le produit est obtenu après purification sous la forme d'un solide blanc et un rendement de 53 à 60%.

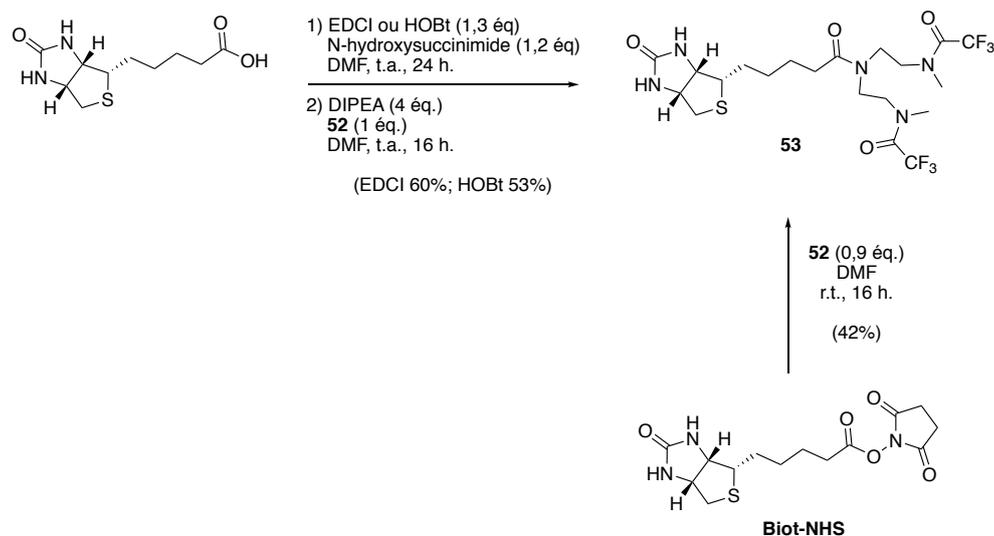


Schéma 57. Biotinylation de l'amine 52.

La dernière étape pour l'obtention de la diamine biotynylée 48, est la déprotection de la fonction trifluoroacétamide. La déprotection en présence de soude dans le méthanol,<sup>90</sup> conduit à la diamine libre 48 avec un excellent rendement de 94% sous la forme d'une huile visqueuse (Schéma 58).

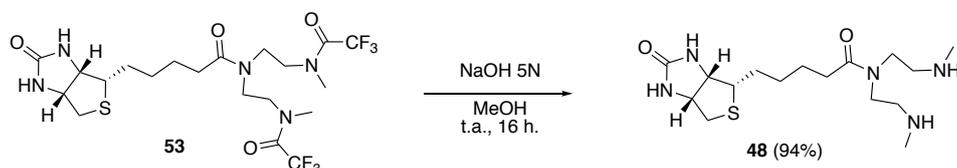


Schéma 58. Réaction de déprotection des groupements trifluoroacétamides de 52.

La diamine 48 en notre possession, un premier test de condensation avec la cyclopentatrione 10 a été réalisé en suivant la méthode utilisée au laboratoire (Schéma 59). Toutefois, aucun résultat de condensation n'a été observé.

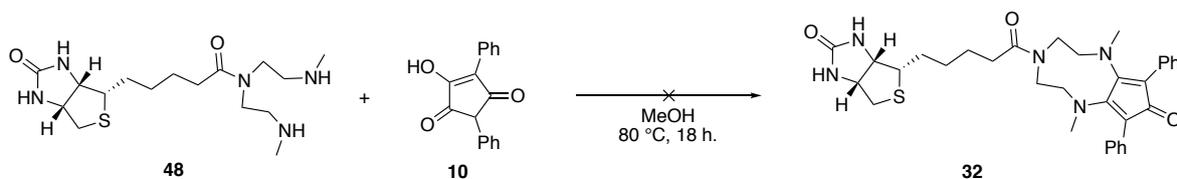


Schéma 59. Essai de condensation entre la diamine 48 et la cyclopentatrione.

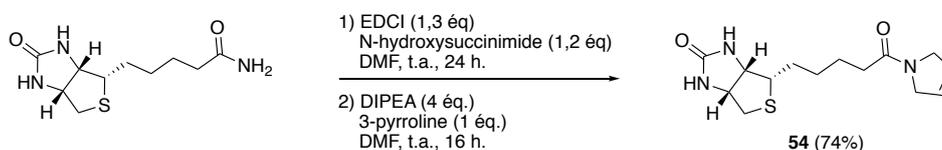
Plusieurs paramètres ont été modifiés afin de faciliter la réaction. La température a été augmentée progressivement de 80 °C à 120 °C. L'éthanol puis le trifluoroéthanol ont été utilisés comme solvants de réaction. Avec ces essais, il apparaît que la formation d'un macrocycle est peu probable. Cette hypothèse est aussi confirmée avec les résultats obtenus dans l'approche précédente du ligand **31**. Ces ligands semblent donc limités au motif pipérazine.

### III. Synthèse du ligand pyrrolidine **33** comme ancrage pour la biotine.

Les résultats obtenus avec les ligands **31** et **32** indiquent qu'une condensation efficace passe par la formation d'un cycle à 6 chaînons. Sur ce principe, nous avons imaginé fonctionnaliser la biotine avec un motif pyrrolidine.

#### 1) Avec la pyrroline commerciale

La 3-pyrroline est disponible commercialement et permettrait d'accéder rapidement à une biotine fonctionnalisable. Le couplage avec la biotine, selon la méthode décrite précédemment avec l'EDCI, conduit à la biotine pyrroline **54** avec un rendement de 74% (Schéma 59)



**Schéma 60.** Réaction de couplage entre la biotine et la 3-pyrroline.

L'addition de dibrome<sup>92</sup> sur **54** conduit à un mélange complexe, difficile à purifier (Schéma 61). Ni l'analyse du brut réactionnel par RMN <sup>1</sup>H ni l'analyse HRMS ne montre la présence du produit di-bromé désiré. Après plusieurs essais non-concluants, cette méthode a été abandonnée.

<sup>92</sup> (a) Cho, C-G.; Kim, W-S.; Smith III, A.B. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3569-3572. (b) Lisboa, M.P.; Jeong-Im, J.H.; Jones, D.M.; Dudley, G.B. *Synlett* **2012**, *23*, 1493-1496. (c) Dmitrienko, G.I.; Savard, M.E.; Friesen, R.W.; Thandi, M.S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 1691-1694.

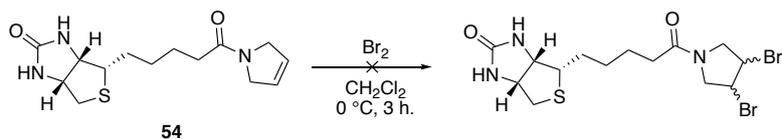


Schéma 61. Bromation de la biotine pyrroline **54**.

## 2) Utilisation de l'acide tartrique

En 1986, le groupe de Nagel a décrit la synthèse en deux étapes d'une *N*-benzyl-dihydroxypyrrolidine énantio pure **56** à partir de l'acide tartrique et de la benzylamine (Schéma 62).<sup>93</sup> Cette voie de synthèse est le point départ pour l'élaboration du ligand **33**.

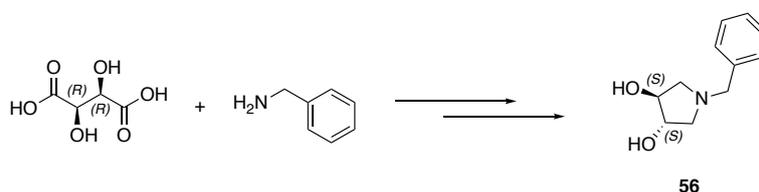


Schéma 62. Synthèse du ligand **56** à partir de l'acide (+)-tartrique.

La première étape est la condensation de l'acide (+)-tartrique avec un équivalent de benzylamine pour conduire au succinimide **55** (Schéma 63) avec un rendement de 61%.<sup>107</sup> Cette réaction nécessite des températures élevées (190 °C) ainsi que l'utilisation d'un appareil Dean-Stark afin d'éliminer l'eau formée et pour déplacer l'équilibre de cette réaction. En effet, la première réaction de la benzylamine avec une fonction acide tartrique pour former l'amide correspondant est rapide, mais la cyclisation intramoléculaire avec la seconde fonction acide est plus difficile et requiert plus d'énergie. La seconde étape est la réduction du succinimide en diol **56** en présence de tétrahydroaluminat de lithium (LiAlH<sub>4</sub>) au reflux du THF avec un rendement de 82%.

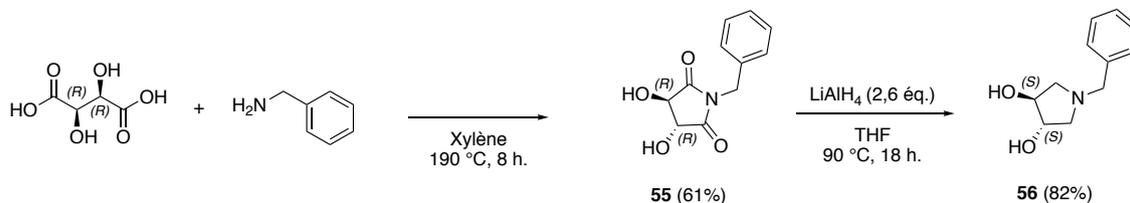
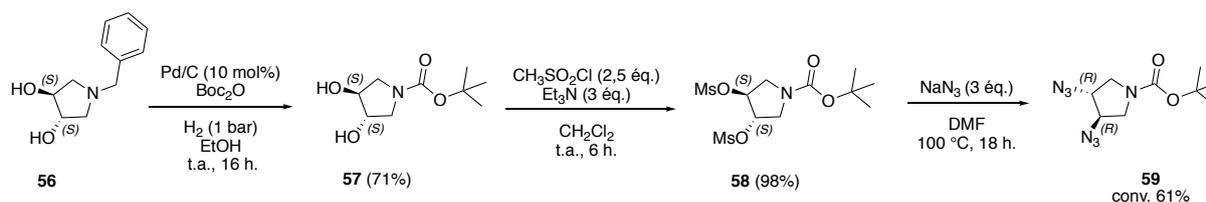


Schéma 63. Synthèse de la *N*-benzyl-dihydroxypyrrolidine **56**.

<sup>93</sup> Nagel, U.; Kinzel, E.; Andrade, J.; Preschar, G. *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 3326-3343.

Le groupement protecteur de la pyrrolidine **56** est ensuite hydrogénéolysé sous atmosphère réductrice et l'amine libre est protégée par un groupement BOC avec un rendement de 71% (Schéma 64).<sup>94</sup> Ce choix a été fait afin d'anticiper tout problème de chimiosélectivité lors de l'hydrogénéolyse du groupement *N*-benzyle en présence d'autres groupements ou fonctions dans les étapes suivantes. Afin de préparer notre motif diamine, **57** est quantitativement métylé (**58**),<sup>95</sup> puis est engagé dans une réaction de substitution nucléophile en présence d'azoture de sodium.<sup>96</sup> Le produit obtenu **59**, potentiellement explosif,<sup>97</sup> est rapidement purifié sur gel de silice et manipulé avec précaution. L'analyse RMN <sup>1</sup>H confirme l'obtention du produit avec une conversion de 61%.



**Schéma 64.** Réaction de substitution du groupement benzyle et transformations du diol en mesylates, puis azidation.

Le produit **59** est alors directement engagé dans la réaction de réduction de l'azoture. Deux méthodes ont été employées. La première est une hydrogénation dans l'éthanol en présence de palladium sur charbon (Schéma 65).<sup>95,98</sup> La seconde méthode est une réduction en présence de triphénylphosphine, selon la procédure décrite par Staudinger.<sup>99</sup> Cette diamine est d'une part très fragile et se dégrade rapidement, et d'autre part étant très polaire, sa purification est délicate. Pour éviter la purification de **60** le brut réactionnel est directement engagé dans une étape de protection avec le trifluoroacétate d'éthyle. Le produit bis-trifluoroacétamide **61** est obtenu avec un rendement global de 39% en 3 étapes via la réaction d'hydrogénation.

<sup>94</sup> Francine Sternfeld, F.; Guiblin, A.R.; Jelley, R.A.; Matassa, V.G.; Reeve, A.J.; Hunt, P.A.; Beer, M.S.; Heald, A.; Stanton, J.A.; Sohal, B. Watt, A.P.; Street, L.J. *J. Med. Chem.* **1999**, *42*, 677.

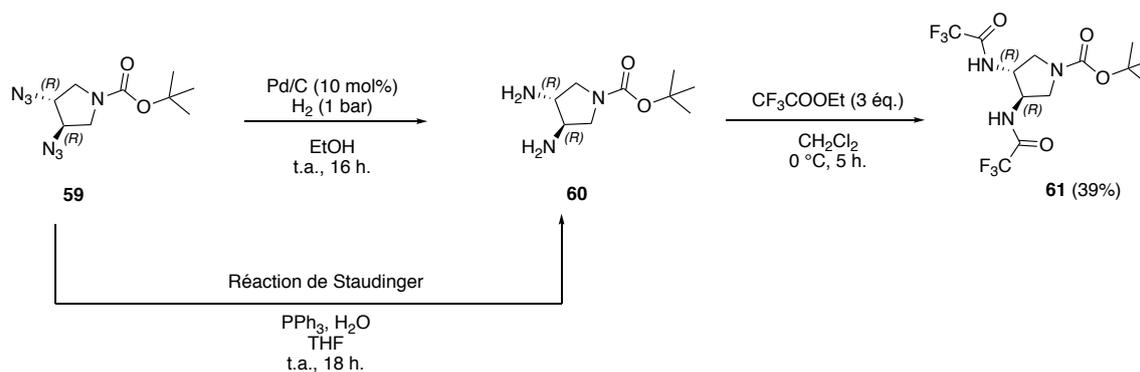
<sup>95</sup> Lascialfari, L.; Pescitelli, G.; Brandi, A.; Mannini, M.; Bertiad, D.; Cicchiab, S. *Soft Matter* **2015**, *11*, 8333.

<sup>96</sup> Blum, A.; Bötcher, J.; Heine, A.; Klebe, G.; Diedrich, W.E. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 2078.

<sup>97</sup> Song, C.E.; Yang, J.W.; Roh, E.J.; Lee, S-G.; Ahn, J.H.; Han, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3852-3854.

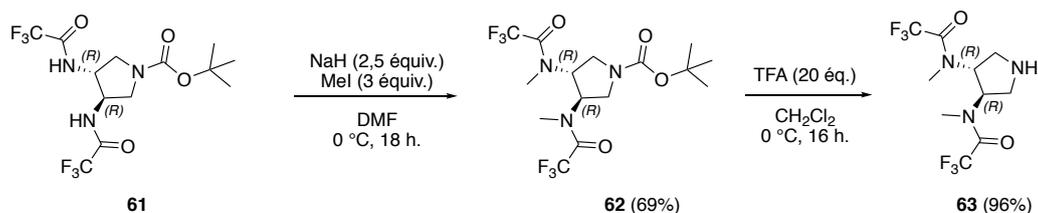
<sup>98</sup> Hui, A.; Zhang, J.; Wang, Z. *Synthetic Commun.* **2008**, *38*, 2374-2384.

<sup>99</sup> Golobolov, Y.G.; Kasukhin, L.F. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 1353-1406.



Sch\u00e9ma 65. Synth\u00e8se de la diamine 61.

La m\u00e9thylation du produit 61 est r\u00e9alis\u00e9e suivant la r\u00e9action d\u00e9crite pr\u00e9c\u00e9demment pour le compos\u00e9 51 (Sch\u00e9ma 66). La triamine prot\u00e9g\u00e9e 62 correspondante est obtenue avec un rendement de 69%. La d\u00e9protection du groupement BOC avec l'acide trifluoroac\u00e9tique conduit \u00e0 la pyrrolidine 63 avec un excellent rendement de 96%.



Sch\u00e9ma 66. R\u00e9action de m\u00e9thylation et de d\u00e9protection de 61.

Enfin, la pyrrolidine libre 63 est fonctionnalis\u00e9e avec la biotine selon le protocole de couplage utilis\u00e9 pour le compos\u00e9 53 (Sch\u00e9ma 67). \u00c0 l'issu de cette r\u00e9action, le produit majoritaire est purifi\u00e9 sur gel de silice, mais difficilement isolable et est obtenu dans un m\u00e9lange de produits non-identifi\u00e9s. Nous avons fait le choix d'engager le produit 64 partiellement purifi\u00e9 dans l'\u00e9tape suivante. La d\u00e9protection des groupements trifluoroac\u00e9tamide conduit \u00e0 la diamine 65 et le produit est isol\u00e9 avec un rendement de 96%.

En conclusion, la diamine biotinyl\u00e9e cible 65 a \u00e9t\u00e9 obtenue en 11 \u00e9tapes, \u00e0 partir de l'acide tartrique avec un rendement global de 5%. Les premiers tests de condensation vont \u00eatre r\u00e9alis\u00e9s prochainement.

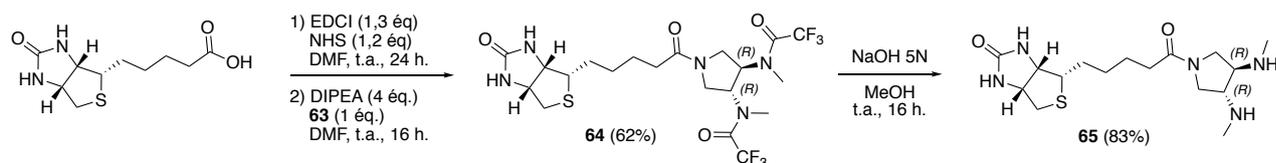


Schéma 67. Étapes de synthèse finales pour l'obtention de 65.

#### IV. N-fonctionnalisation des amines par le motif biotine

Une seconde approche a été d'envisager la fonctionnalisation des amines du cycle pipérazine par la biotine. La première voie de synthèse explorée a consisté à remplacer les groupements méthyles par la biotine pour atteindre le composé 67 qui après pourrait être condensé sur la cyclopentatrione 7 (Schéma 68).

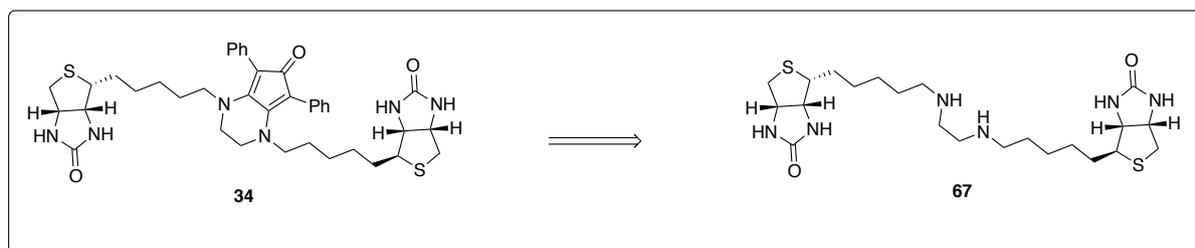
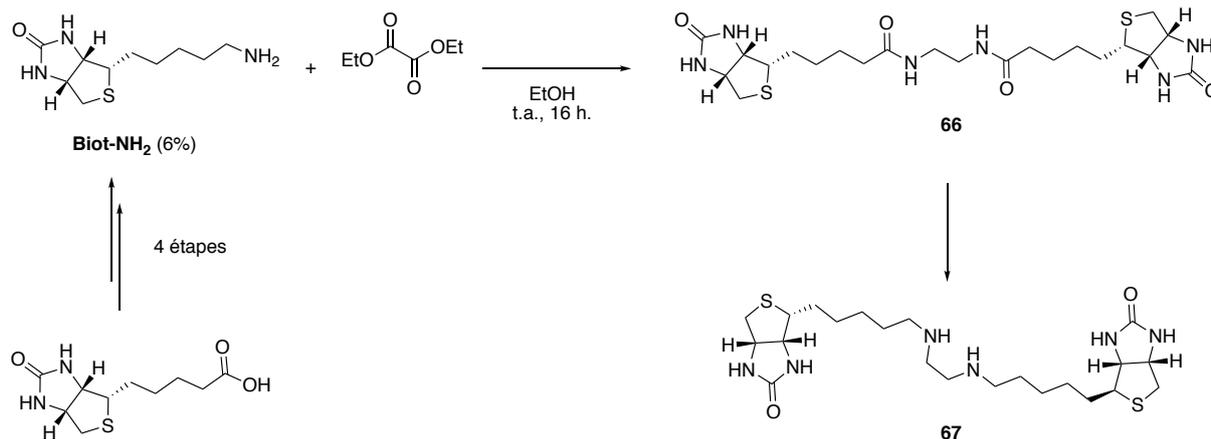


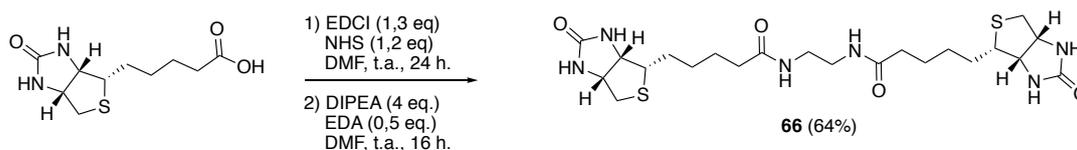
Schéma 68. Rétrosynthèse du ligand 34.

Pour la synthèse de cette diamine 67 plusieurs stratégies ont été examinées. Dans un premier temps la condensation de l'aminobiotine **Biot-NH<sub>2</sub>** sur le glyoxalate de diéthyle, suivi de la réduction du bis-amide en présence d'hydrures, pourrait donner l'amine 67 correspondante (Schéma 69). Néanmoins le problème de cette approche est la synthèse de **Biot-NH<sub>2</sub>** en 4 étapes avec un rendement global de 6%.<sup>88</sup>



**Schéma 69.** Synthèse de la diamine **67**.

Le diamide **66** pourrait être également préparé par amidation, selon les méthodes décrites précédemment, entre deux équivalents de biotine et un équivalent d'éthylènediamine (EDA). Selon cette approche, **66** est obtenu avec un rendement de 64% (Schéma 70).<sup>100</sup>



**Schéma 70.** Synthèse du diamide **66**.

Toutefois le diamide **66** est insoluble dans les solvants organiques, exception faite du DMSO. La réduction dans le THF en présence de  $\text{LiAlH}_4$  a été essayée, mais, même au reflux du THF, le diamide **66** est insoluble et aucune réduction n'a été observée.

La synthèse du ligand **35** n'a pas été envisagée faute de temps (Schéma 71). De plus les précédents essais de formation de liaisons C-O (éther) par alkylation de la biotine n'ont pas été concluants.

<sup>100</sup> Joshi, K.B.; Krishna, K.V.; Vesma, S. *J Org. Chem.* **2010**, *75*, 4280-4283.

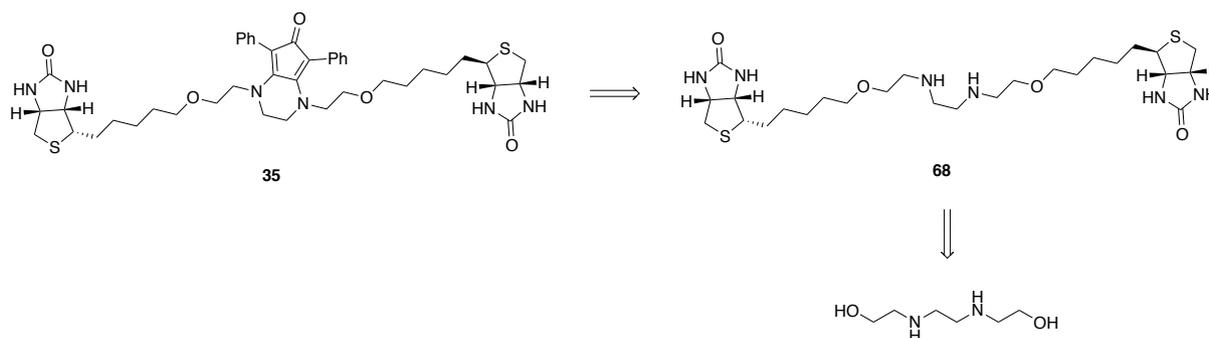


Schéma 71. Schéma rétrosynthétique du ligand 34.

## V. Conclusion

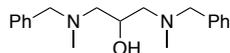
Au cours de ces travaux, en s'appuyant sur différentes approches, les diamines **38**, **48** et **65** ont été préparées et différents essais de condensations ont été tentés en présence de la cyclopentatrione **10** (Schéma 71) :

- L'approche de la diamine **38**, un ligand **41** de type N,O,N a été obtenu par addition d'une amine sur une fonction énone.
- Pour la diamine **48**, aucune condensation n'a été observée entre la cyclopentatrione et notre motif diamine. La formation du macrocycle à 9 chaînons pourrait être très défavorisé.
- Enfin, lors de la synthèse de la diamine **65**, sa condensation sur la cyclopentatrione est à l'étude au laboratoire.

En conclusion, bien que diverses stratégies aient été mises en jeu pour préparer des cyclopentadiénones biotinylées, aucun ligand et donc aucun complexe n'ont été synthétisés au laboratoire.

PARTIE 2 . PARTIES EXPERIMENTALES

## I. Ligand Synthesis

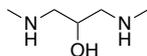


Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>N<sub>2</sub>O  
Exact Mass: 298,20

○ **1,3-Bis[methyl(phenylmethyl)amino]-2-propanol.<sup>101</sup> (37)**

In a 250 mL round bottom flask equipped with a stirring bar and a condenser, 1,3-dichloropropan-2-ol (50 mmol, 1 equiv., 4.74 mL), *N*-benzylmethylamine (200 mmol, 4 equiv., 25 mL) were solubilized in THF (80 mL). The mixture was refluxed at 70 °C. After 5 hours, the reaction was cooled down and solvent removed *in vacuo*. The white solid was solubilized in saturated aqueous Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (50 mL) and then extracted with dichloromethane (3 x 50 mL). The organic layer was dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated. The residual *N*-benzylmethylamine was distilled under vacuum and the remaining yellowish oil **37** was used in the next step without further purification (13.2 g, 88%)

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 7.31-7.18 (m, 10H), 3.86 (sept, *J* = 4.4 Hz, 1H), 3.63-3.60 (*br. s*, 1H), 3.52 (q, *J* = 12.1 Hz, 4H), 2.45-2.34 (m, 4H), 2.21 (s, 6H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)** δ 138.8, 129.0 (2C), 128.3 (2C), 127.1, 65.4, 62.7 (2C), 61.7 (2C), 42.6 (2C) ppm.



Chemical Formula: C<sub>5</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O  
Exact Mass: 118,11

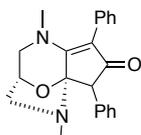
○ ***N,N'*-1,3-dimethylaminopropan-2-ol (38)**

In a 250 mL round bottom flask, equipped with a stirring bar and a condenser, **37** (16.7 mmol, 1 equiv., 5 g) was solubilized in 100 mL of ethanol. With a vigorous stirring, ammonium formate (83.5 mmol, 5 equiv. 5.2 g) was added and then black palladium (10 mol%, 230 mg). The reaction was heated to 90 °C over 16 hours. After that time, the reaction was brought back to room temperature and palladium was filtrated on a frit over a pad of Celite ®. Solvent of the reaction was evaporated. The oily residue was solubilized in dichloromethane, and filtrated again on a frit over a pad of Celite ®. Dichloromethane was evaporated to afford the pure diamine **38** as a colorless oil (1.87 g, 95%).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 3.84-3.74 (m, 1H), 2.94-2.70 (m, 4H), 2.71-2.51 (m, 4H), 2.43 (s, 6H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)** δ 67.8, 55.8 (2C), 36.3 (2C) ppm. **IR (neat)** ν 3321, 2962,

<sup>101</sup> Robin, A.; Borwn, F.; Bahamontes-Rosa, N.; Wu, B.; Beitz, E.; Kun, J.F.J.; Filtsch, S.L. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 4243-4329.

2931, 1402, 1391, 1301, 1237, 1117, 879  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculated  $\text{C}_5\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}$ : 119.1184 ; found: 119.1187.

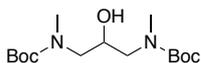


Chemical Formula:  $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_2$   
Exact Mass: 346,17

o **6,10-dimethyl-2,4-diphenyl-11-oxa-6,10-diazatricyclo[6.2.1.0]undec-4-en-3-one. (41)**

In a 20 mL Schlenk tube with a stirring bar, under argon, cyclopentatriene **7** (2 mmol, 1 equiv., 500 mg) was solubilized in methanol (5 mL). Diamine **38** (2 mmol, 1 equiv., 223 mg) was added, the Schlenk tube was sealed and the reaction was stirred 16 hours at 70 °C. Methanol was evaporated, and the crude yellow product was purified by neutral alumina flash column chromatography (Dichloromethane/Methanol 95:5) to afford **41** as light yellow powder (484 mg, 71%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  7.38-7.26 (m, 10H), 4.61-4.58 (m, 1H), 3.73 (s, 1H), 3.71-3.67 (m, 1H), 3.54 (dd,  $J = 12.1$ ; 3.5 Hz, 1H), 2.94 (dd,  $J = 12.1$ ; 0.7 Hz, 1H), 2.76 (s, 3H), 2.62 (dd,  $J = 8.7$ ; 0.7 Hz, 1H), 2.51 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  196.2, 163.5, 136.6, 133.1? 131.1 (2C), 128.9 (2C), 128.3 (2C), 127.9, 127.3, 127.2, 114.3, 95.9 (2C), 71.9, 57.6, 57.5, 55.8, 40.8, 35.7 ppm. IR (neat)  $\nu$  2862, 1608, 1587, 1498, 1412, 1332, 1281, 1110, 1001, 934, 699  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculated  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$ : 347.1760 ; found: 347.1761.

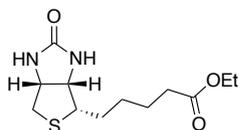


Chemical Formula:  $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5$   
Exact Mass: 318,22

o **tert-butyl-N-(3-(((tert-butoxy)carbonyl)(methyl)amino)-2-hydroxypropyl)-N-methylcarbamate (42).**

In a 100 mL Schlenk tube equipped with a stirring bar, 1,3-Dichloro-2-propanol (50 mmol, 1 equiv., 4.74 mL) was solubilized in 50 mL of an aqueous methylamine solution (40% w/w). The reaction was heated over 16 hours at 60°C. Water was evaporated and the white salt was solubilized in  $\text{K}_2\text{CO}_3$  saturated aqueous solution (30 mL) and the resulting solution was concentrated *in vacuo*. The residue was washed several times with dichloromethane (5 x 30 mL). The organics were combined in a 250 mL round bottom flask and triethylamine (200 mmol, 4 equiv., 30 mL) was added. The mixture was cooled down to 0 °C and  $\text{Boc}_2\text{O}$  (105 mmol, 2.1 equiv., 23 g) was added by portion. The organic layer was washed twice with  $\text{K}_2\text{CO}_3$  saturated aqueous (2 x 30 mL), dried over  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , filtrated and concentrated *in vacuo*. The crude product was purified by silica flash column chromatography (Dichloromethane/MeOH 9:1) to obtain **41** as a yellow oil (15.7 g, 99%).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 4.03-3.94 (m, 1H), 3.48-3.05 (m, 4H), 2.93 (s, 6H), 1.45 (s, 18H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)** δ 157.3, 155.7, 79.9 (2C), 53.4 (2C), 60.6, 28.5 (6C) ppm. **IR (neat)** ν 3440, 2976, 2932, 1693, 1670, 1481, 1454, 1391, 1365, 1238, 1147, 880, 773, 584, 532 cm<sup>-1</sup>. **HRMS [M+Na]<sup>+</sup>** calculated C<sub>15</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>Na: 341.2052 ; found: 341.2060.

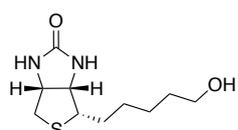


Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>S  
Exact Mass: 272,12

○ **Biotin ethyl ester<sup>102</sup> (43)**

In a 100 mL Schlenk tube equipped with a stir bar, under argon, biotin (8.02 mmol, 1 Equiv., 2 g) was solubilized in absolute ethanol (20 mL). Then under a vigorous stirring, HCl 4M in dioxane (10 mL) was added carefully. The reaction was allowed to stir overnight at room temperature, and then volatiles were removed *in vacuo*. The crude mixture was solubilized in DCM (20 mL), washed twice with saturated K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> aqueous solution (2x20 mL). Organic layer was dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated, and evaporated to afford the pure biotin ester **43** as a white solid (2.06 g, 95%).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 5.81 (s, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.51-4.49 (m, 1H), 4.31-4.29 (m, 1H), 4.11 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 3.17-3.3 (m, 1H), 2.90 (dd, *J* = 12.3; 5.0 Hz, 1H), 2.73 (d, *J* = 12.3 Hz, 1H), 2.32 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.75-1.60 (m, 4H), 1.51-1.38 (m, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)** δ 173.7, 163.6, 61.9, 60.3, 60.1, 55.4, 40.6, 33.9, 28.9, 28.3, 24.3, 14.3 ppm.



Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S  
Exact Mass: 230,11

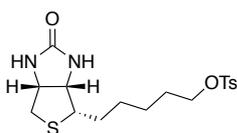
○ **Biotinilol<sup>102</sup> (44)**

In a 250 mL two-neck round bottom flask equipped with a stir bar and an argon inlet, biotin ester (7.57 mmol, 1 equiv., 2.06 g) was solubilized in dry THF (100 mL). The mixture was cooled down to -10° C (Ice/NaCl) and lithium aluminium hydride (30 mmol, 4 equiv., 1.14 g) was added slowly by portion. The reaction was stirred 30 minutes at -10°C, and then slowly brought back to room temperature and stirred for 16 hours. The solution was cooled down to 0°C and diluted with 50 mL of methylene chloride. A saturated aqueous sodium sulfate solution was added carefully until a snow white precipitate appeared. The precipitate was removed by

<sup>102</sup> Damont, A-L.; Boisgard, R.; Dollé, F.; Hollocou, M.; Kunhast, B. *Bioconjugate Chem.* **2017**, *28*, 2524.

filtration over a pad of Celite ®, washed with a dichloromethane-methanol solution (50 mL 4:1) and filtrate was concentrated *in vacuo*. The crude mixture was then purified by silica flash column chromatography (Dichloromethane/Methanol 95:5) to afford the pure product **44** as a white solid (536 mg, 95%).

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ 4.48 (t, *J* = 6.6 Hz, 1H), 4.30 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.55 (t; *J* = 6.6 Hz, 2H), 3.35 (s, 1H), 3.21 (quint, *J* = 3.9 Hz, 1H), 2.92 (dd, *J* = 13.1; 4.8 Hz, 1H), 2.70 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 1.79-1.69 (m, 1H), 1.64-1.51 (m, 3H), 1.49-1.36 (m, 4H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 125 MHz) δ 164.8, 62.0, 61.4, 60.2, 55.8, 39.6, 32.0, 28.8, 28.4, 25.5 ppm.

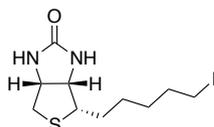


Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>  
Exact Mass: 384,12

○ **Biotin Tosylate<sup>88</sup> (45)**

In a 30 mL Schlenk tube, equipped with a stirring bar, under argon, biotinilol (3.48 mmol, 1 equiv.; 800 mg) was solubilized in freshly distilled pyridine (15 mL). *p*-Toluenesulfonyl chloride (4.2 mmol, 1.2 equiv., 795 mg) was added at 0°C with a vigorous stirring. The mixture was allowed to stirred over 5 minutes at 0°C and then 3 hours at room temperature. The crude mixture was poured in 50 mL of 1N HCl aqueous solution, and extracted twice with ethyl acetate (2x30 mL). Organic layer was washed with brine (30 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude by silica flash column chromatography afforded the biotin tosylate **45** as a yellowish powder (750 mg, 56%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 7.78 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.58 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.53-4.49 (m, 1H), 4.31-4.28, (m, 1H), 4.02 (t, *J* = 5.9 Hz, 2H), 3.14-3.10 (m, 1H), 2.91 (dd, *J* = 12.7; 5.0 Hz, 1H), 2.69 (d, *J* = 12.7 Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 1.69-1.62 (m, 4H), 1.41-1.32 (m, 4H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 163.2, 144.8, 133.0, 129.9, 127.9, 70.5, 61.9, 60.1, 55.4, 40.6, 28.6, 28.5, 28.3, 25.4, 21.7 ppm

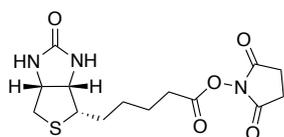


Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>I<sub>1</sub>N<sub>2</sub>OS  
Exact Mass: 340,01

○ **4S-[(3aS,6aR)-5-Iodo-pentyl]-tetrahydro-thieno[3,4-d]imidazol-2-one<sup>89</sup> (46)**

In 100 mL round bottom flask, biotin tosylate (1.04 mmol, 1 equiv., 400 mg) was dissolved in acetone (50 mL) and sodium iodine (3.12 mmol, 3 equiv., 500 mg) was added. The reaction was stirred 18 hours at room temperature, solvent was evaporated, and the crude was

extracted with methylene chloride (50 mL) and washed with NaHCO<sub>3</sub> saturated aqueous solution (30 mL) and brine (20 mL). Organics were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated and solvent was removed *in vacuo*. Purification of the crude by silica gel column chromatography (Dichloromethane/Methanol 98:2) afforded the pure product **46** as a white solid (321 mg, 91%). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 4.81-4.77 (*br. s*, 1H), 4.71-4.66 (*br. s*, 1H) 4.53 (dd, *J* = 7.5; 4.9 Hz, 1H), 4.33 (dd, *J* = 7.5; 4.9 Hz, 1H), 3.19 (t, *J* = 6.8 Hz, 2H), 3.18-3.15 (m, 1H), 2.94 (dd, *J* = 13.0; 5.3 Hz, 1H), 2.74 (d, *J* = 13.0 Hz, 1H), 1.87-1.80 (m, 2H), 1.73-1.63 (m, 2H), 1.51-1.39 (m, 4H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 161.2, 62.1, 60.9, 55.4, 40.6, 33.0, 31.1, 28.7, 28.1, 6.5 ppm

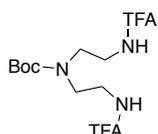


Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>5</sub>S  
Exact Mass: 341,10

○ **Biotin *N*-Hydroxysuccinimide Ester<sup>103</sup> (Biot-NHS)**

In a dried 100 mL Schlenk tube, under argon, Biotin (8.2 mmol, 1 equiv., 2 g) and *N*-Hydroxysuccinimide (8.2 mmol, 1 equiv., 0.94 g) were dissolved in DMF at 70°C. DCC (10.6 mmol, 1.3 equiv., 2.2 g) was added and the reaction was stirred 24 hours at room temperature. The white precipitate formed was filtered off and washed with DMF. Solvent was evaporated *in vacuo*, and the crude gel was precipitated in diethyl ether. The white precipitate was filtrated over a frit, washed with diethyl ether, cold *iso*-propanol and finally dried *in vacuo* to afford the **biot-NHS** ester as white solid (2.31 g, 83%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 4.52-4.47 (m, 1H), 4.34-4.31 (m, 1H), 3.25-3.19 (m, 1H), 2.94 (dd, *J* = 12.5; 5.1 Hz, 1H), 2.84 (s, 4H), 2.71 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.66 (t, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.84-1.51 (m, 8H) ppm.



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>  
Exact Mass: 395,13

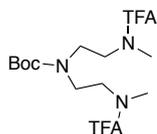
○ ***tert*-butyl *N,N*-bis[3-(2,2,2-trifluoroacetamido)propyl]carbamate (50)**

In a 250 mL round bottom flask, equipped with a stirring bar, diethylenetriamine (50 mmol, 1 equiv., 5.4 mL) was diluted with 100 mL of methylene chloride and cooled down with an ice bath. Then, with a vigorous stirring, methyl trifluoroacetate (100 mmol, 2 equiv., 10 mL) solution in methylene chloride (30 mL) was added slowly thanks to a dropping funnel over 30 minutes.

<sup>103</sup> Couturier, J.-P.; Sutterlin, M.; Laschewsky, A.; Hettrich, C.; Wischeroff, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6641.

The solution was slowly brought back to room temperature and stirred for an additional hour. Triethylamine (100 mmol, 2 equiv., 14 mL) was added to the mixture, and then Di-*tert*-butyl dicarbonate (75 mmol, 1.5 equiv., 16 g) was poured in by portion, and the mixture was stirred for 18 hours. The organic phase was washed with brine (3x50 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and volatiles were evaporated *in vacuo*. The crude was purified by silica flash column chromatography (Dichloromethane) to afford the pure product **50** as a white solid (14.4 g, 73%).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 3.57-3.44 (m, 8H), 1.47 (s, 9H) ppm. **<sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** -75.7, -76.1 δ ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)** δ 157.3 (2C), 116.8 (q, <sup>C-F</sup>J = 286 Hz, 2C), 82.1 (1C), 47.2, 46.1, 40.3, 39.1, 28.0 (3C) ppm. **IR (neat)** ν 3303, 3102, 1708, 1675, 1555, 1418, 1369, 1210, 1153, 724 cm<sup>-1</sup>. **HRMS [M+H]<sup>+</sup>** calculated C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>NaF<sub>6</sub>: 418.1177 ; found: 418.1185 .

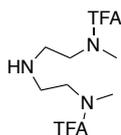


Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>  
Exact Mass: 423,16

○ ***tert*-butyl *N,N*-bis[3-(2,2,2-trifluoro-*N'*-methylacetamido)propyl]carbamate (**51**)**

In a drybox under argon atmosphere, a 100 mL dry Schlenk tube with a stirring bar was filled with dry sodium hydride (63 mmol, 2.5 equiv., 1.51 g). Sodium hydride was suspended with dry DMF (60 mL), and then cooled down to -40°C (acetonitrile/dry ice). With a vigorous stirring, the triamine **50** (25 mmol, 1 equiv., 10.0 g) was slowly added by portion. The solution was stirred 2 hours at -40°C, monitored by hydrogen releasing with a bubbler. Iodomethane (75 mmol, 3 equiv., 4.7 mL) was finally carefully added to the solution, stirred 2 hours at -40°C, and then stirred 18 hours at room temperature. The mixture was poured in 100 mL of diethyl ether and the white precipitate was filtrated over a frit. Solvent was evaporated until dryness and then the crude oil was purified by silica flash column chromatography (Dichloromethane) to afford the pure triamine **51** as a white solid (8.96 g, 85%).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 3.63-3.53 (m, 4H), 3.49-3.37 (m, 4H), 3.19 (s, 3H), 3.15 (s, 3H) ppm. **<sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ -69.7, -69.8, -69.9 ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)** δ 157.1, 155.4 (2C), 116.4 (q, <sup>C-F</sup>J = 283 Hz, 2C), 80.7, 47.8, 47.1, 45.4 (2C), 43.6, 42.9, 28.2 (3C) ppm. **IR (neat)** ν 3320, 1678, 1520, 1480, 1367, 1246, 1167, 1153, 850, 724 cm<sup>-1</sup>. **HRMS [M+Na]<sup>+</sup>** calculated C<sub>15</sub>H<sub>23</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>Na: 446.1490 ; found: 446.1491 .

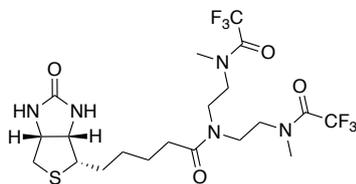


Chemical Formula:  $C_{10}H_{15}F_6N_3O_2$   
Exact Mass: 323,11

○ ***N,N*-bis-3-(2,2,2-trifluoro-*N'*-methylacetamido)propylamine (52)**

In a 100 mL round bottom flask, equipped with a stirring bar, triamine **51** (21.2 mmol, 1 equiv., 8.96 g) was solubilized in dry dichloromethane, then trifluoroacetic (424 mmol, 20 equiv., mL) acid was carefully added. The mixture was stirred over 18 hours at room temperature and finally washed with saturated aqueous  $K_2CO_3$  solution (3x30 mL), brine (30 mL), dried with  $MgSO_4$ , filtrated and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude by silica flash column chromatography (Dichloromethane/MeOH 9:1) afforded the pure triamine **52** as a yellowish oil (5.89 g, 86%).

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$  3.53-3.42 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 3.01 (s, 3H), 2.84 (t,  $J = 6.4$  Hz, 4H) ppm.  $^{19}F$ -NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$  -66.6, -66.4, -66.1 ppm.  $^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 125 MHz)  $\delta$  157.3 (q,  $C-F J = 36$ Hz, 1C), 157.2 (q,  $C-F J = 36$ Hz, 1C), 116.7 (q,  $C-F J = 288$  Hz, 1C), 116.3 (q,  $C-F J = 288$  Hz, 1C), 49.1 (2C), 47.3, 47.2, 35.4 (2C) ppm. IR (neat)  $\nu$  2955, 1683, 1461, 1423, 1247, 1185, 113, 1098, 758, 729, 669  $cm^{-1}$ . HRMS  $[M+H]^+$  calculated  $C_{10}H_{15}F_6N_3O_2$ : 323,53; found: 323,46.



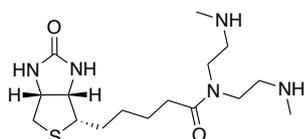
Chemical Formula:  $C_{20}H_{29}F_6N_5O_4S$   
Exact Mass: 549,18

○ **5-[(3 $\alpha$ ,4*S*,6 $\alpha$ *R*)-2-oxo-hexahydro-1H-thieno[3,4- $\delta$ ]imidazol-4-yl]-*N,N*-bis[2-(2,2,2-trifluoro-*N*-methylacetamido)ethyl]pentanamide (53)**

In a 30 mL dry Schlenk tube, equipped with a stirring bar, under argon, EDCI (10.7 mmol, 1.3 equiv., 2.1 g), *N*-Hydroxysuccinimide (9.84 mmol, 1.2 equiv., 1.13 g) and biotin (8.2 mmol, 1 equiv., 2 g) were suspended in 20 mL of dry DMF and stirred at room temperature for 18 hours. Under argon, DIPEA (33 mmol, 4 equiv., 6 mL) was added to the colorless solution and then **52** (9.02 mmol, 1.1 equiv., 2.96 g) and stirred again for 16 hours at room temperature. Solvent was removed *in vacuo*, and purification of the crude by silica flash column chromatography (Dichloromethane/MeOH 95:5) afforded the pure product **53** as a white solid (2.72 g, 60%).

$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$  5.85-5.76 (m, 1H), 5.21-5.14 (m, 1H), 4.53-4.48 (m, 1H), 4.35-4.29 (m, 1H), 3.80 (t,  $J = 5.9$  Hz, 1H), 3.72-3.61 (m, 4H), 3.61-3.44 (m, 3H), 3.21-3.14 (m, 4H), 3.04 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 2.94-2.88 (m, 1H), 2.77-2.70 (m, 1H), 2.36-2.26 (m, 2H), 1.81-1.58

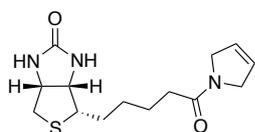
(m, 5H), 1.50-1.37 (m, 2H) ppm.  $^{19}\text{F-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  -70.1, -69.3, -69.0 ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  173.7, 163.4, 157.6 (q,  $^{C-F}J = 20$  Hz, 2C), 116.3 (q,  $^{C-F}J = 290$  Hz, 2C), 61.8, 61.7, 60.1, 60.0, 55.3, 55.2, 47.6, 46.2, 44.0, 42.7, 40.6 (2C), 36.4, 32.6, 28.1, 24.5 ppm. IR (neat)  $\nu$  3252, 2933, 1687, 1638, 1459, 1249, 1195, 1141, 1097, 916, 731, 670  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculated  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{N}_5\text{O}_4\text{SF}_6$  : 550.1923 ; found: 550.1929.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +113$ .



Chemical Formula:  $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$   
Exact Mass: 357,22

○ **5-[(3 $\alpha$ ,4S,6 $\alpha$ R)-2-oxo-hexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-4-yl]-N,N-bis[2-(methylamino)ethyl]pentanamide (48)**

In a 100 mL round bottom flask, equipped with a stirring bar, **53** (1.82 mmol, 1 g) was solubilized in methanol (15 mL) and 5N aqueous sodium hydroxide solution was added (2 mL). The reaction was stirred at room temperature over 18 hours, solvent was evaporated until dryness and the resulting oily product was solubilized in ethyl acetate, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtrated. Concentration *in vacuo* afforded the pure diamine **48** as a yellowish oil (608 mg, 94%).  $^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 MHz)  $\delta$  4.46 (dd,  $J = 8.2$ ; 4.9 Hz, 1H), 4.27 (dd,  $J = 4.9$ ; 8.2 Hz, 1H), 3.48-3.41 (m, 2H), 3.27 (quint,  $J = 1.6$  Hz, 4H), 3.20-3.15 (m, 1H), 3.03 (s, 2H), 2.91-2.87 (m, 2H), 2.78-2.62 (m, 6H), 2.43-2.34 (m, 5H), 1.75-1.52 (m, 4H), 1.47-1.39 (m, 2H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 125 MHz)  $\delta$  174.5, 164.7, 61.9, 60.2, 55.6, 50.2, 39.6 (2C), 35.1, 34.6, 32.7, 32.6, 32.1, 28.5, 25.1, 24.6 ppm. IR (neat)  $\nu$  3296, 2932, 1680, 1634, 1471, 1430, 1204, 1177, 1129, 837, 801, 722  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculated  $\text{C}_{16}\text{H}_{31}\text{N}_5\text{O}_2\text{S}$ : 358.2277 ; found: 358.2278.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +94$



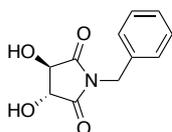
Chemical Formula:  $\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$   
Exact Mass: 295,14

○ **(4S)-4-[5-(2,5-dihydro-1H-pyrrol-1-yl)-5-oxopentyl]-hexahydro-1H-thieno[3,4-d]imidazol-2-one (54)**

In a 20 mL Schlenk tube, equipped with a stirring bar, biotin-NHS (1.31 mmol, 1 eq., 449 mg) was solubilized in dry DMF (8 mL). 3-Pyrroline (1.31 mmol, 1 eq., 100  $\mu\text{L}$ ) and DIPEA (2.6 mmol, 2 eq., 450  $\mu\text{L}$ ) were added to the solution, and the reaction was stirred for 20 hours at room temperature. Solvent was evaporated to dryness and the crude was purified by silica

flash column chromatography (Dichloromethane/Methanol 9:1) to afford the pure product **54** as a white solid (286 mg, 74%).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 6.12 (s, 1H), 5.87-5.82 (m, 1H), 5.79-5.75 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 4.48 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.29 (t, *J* = 6.9 Hz, 1H), 4.24-4.16 (*br. s.*, 4H), 3.14 (q, *J* = 4.4 Hz, 1H), 2.87 (dd, *J* = 12.8; 5.2 Hz, 1H), 2.72 (d, *J* = 12.8 Hz, 1H), 2.27 (t, *J* = 7.5 HZ, 2H), 1.79-1.61 (m, 4H), 1.50-1.40 (m, 2H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)** δ 171.5, 163.8, 126.4, 124.9, 61.9, 60.2, 55.5, 53.4, 52.9, 40.6, 33.9, 29.7, 28.5, 28.3, 24.6 ppm. **IR (neat)** ν 3269, 2935, 1781, 1733, 1609, 1368, 1211, 1071, 652 cm<sup>-1</sup>. **HRMS [M+H]<sup>+</sup>** calculated C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S: 296.1433 ; found: 296.1431 .

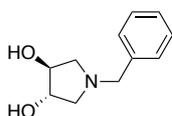


Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>4</sub>  
Exact Mass: 221,07

○ **(3*R*, 4*R*)-1-*N*-Benzyl-3,4-dihydroxypyrrolidin-2,6-dione<sup>104</sup> (55)**

In a 250 mL round bottom flask, equipped with a stirring bar, *L*-(+)-tartaric acid (250 mmol, 1 equiv., 37.5 g) and benzylamine (250 mmol, 1 equiv., 27.5 mL) were suspended in xylene (500 mL) and heated to reflux at 190°C with a Dean Stark apparatus over 6 hours. The mixture was cooled down to room temperature and filtrated over a frit. The yellowish solid was washed with acetone (3x50 mL) and recrystallized in ethanol, filtrated over a frit and dry in a 60 °C oven overnight to afford the pure product **55** as a white solid (33.6 g, 61%).

**<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz)** δ 7.50-7.27 (m, 5H), 4.42 (s, 2H), 4.12 (s, 2H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 125 MHz)** δ 175.7 (2C), 133.3, 128.8 (2C), 128.7, 128.6 (2C), 72.8 (2C), 42.9 ppm. **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +201**



Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 193,11

○ **(3*S*, 4*S*)-1-*N*-Benzyl-3,4-dihydroxypyrrolidine<sup>105</sup> (56)**

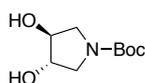
In a 500 mL two neck round bottom flask, equipped with a stirring bar and a nitrogen inlet, **55** (23 mmol, 1 equiv., 5 g) was dissolved in dry THF (200 mL) and lithium aluminium hydride (60 mmol, 2.6 equiv., 2.20 g) was poured in at 0°C (ice bath). The reaction was refluxed overnight, then carefully quenched at 0°C (ice bath) with water (2.3 mL), 15% NaOH solution (2.3 mL)

<sup>104</sup> Rejman, D.; Kočalka, P.; Budesinsky, M.; Pohl, R.; Rosenberg, I. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 1243.

<sup>105</sup> Donald A. Patrick, D.A.; Gillespie, J.R.; McQueen, J.; Hulverson, M.A.; Ranade, R.M.; Creason, S.A.; Herbst, Z.M. Gelb, M.H.; Buckner, F.S.; Tidwell, R.R. *J. Med. Chem.* **2017**, *60*, 957.

and water (7 mL). Ethyl acetate was added (150 mL) and the mixture was refluxed again for 2 hours. The boiling mixture was filtrated over a frit with a pad of Celite ®, and washed with boiling ethyl acetate (100 mL). Volatiles were dried with MgSO<sub>4</sub>, filtrated and removed *in vacuo*. The crude product crystallized from EtOAc/Heptane in a freezer to afford the pure product as light brown crystals **56** (3.63 g, 82%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 7.34-7.23 (m, 5H), 4.08 (qd, *J* = 4.5; 1.5 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 138.0, 128.9 (2C), 128.4 (2C), 127.3, 78.5 (2C), 60.2 (2C), 59.9 (2C) ppm. IR (neat) ν 3339, 2919, 2808, 1662, 1496, 1454, 1377, 1333, 1125, 1090, 1029, 851, 757, 700 cm<sup>-1</sup>. HRMS [M+H]<sup>+</sup> calculated C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>NO<sub>2</sub>: 194.1181 ; found:194.1185. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +224

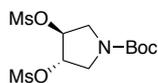


Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>  
Exact Mass: 203,12

○ **(3S, 4S)-1-(tert-Butoxycarbonyl)-3,4-dihydroxypyrrolidine<sup>94</sup> (57)**

In a round bottom flask, equipped with a stirring bar, **56** (5.18 mmol, 1 equiv., 1g), Boc<sub>2</sub>O (6.73 mmol, 1.3 equiv., 1.5 g) and palladium over carbon 10wt% were suspended in free-O<sub>2</sub> absolute ethanol (40 mL). The mixture was stirred 20 hours under an atmosphere of hydrogen, filtrated over a frit with a pad of Celite ® and ethanol was evaporated *in vacuo*. The residue was purified by recrystallization from ethyl acetate to afford the pure product **57** as colorless crystals (750 mg, 71%).

<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz) δ 4.03 (d, *J* = 3.8 Hz, 2H), 3.54-3.50 (m, 2H), 3.31-3.28 (m, 2H), 1.46 (s, 9H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 125 MHz) δ 155.4, 79.5, 74.8, 74.1, 52.6, 51.4, 27.3 ppm. IR (neat) ν 3364, 2977, 1662, 1479, 1418, 1367, 1255, 1164, 1120, 1076, 989, 876, 770 cm<sup>-1</sup>. HRMS [M+Na]<sup>+</sup> calculated C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO<sub>4</sub>Na: 226.1055 ; found: 226.1057. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +232



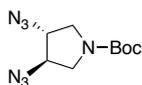
Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>8</sub>S<sub>2</sub>  
Exact Mass: 359,07

○ **(3S, 4S)-3,4-Bis[(methylsulfonyl)oxy]-1-pyrrolidinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester<sup>95</sup> (58)**

In a 100 mL round bottom flask, equipped with a stirring bar, **57** (3.45 mmol, 1 equiv., 700 mg) and triethylamine (10.35 mmol, 3 equiv., 1.5 mL) were solubilized in dichloromethane (30 mL). Methanesulfonyl chloride (mmol, 2.5 equiv., 2 mL) was carefully added and the reaction was stirred for 6 hours at room temperature. The reaction was quenched with aqueous saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (2x20 mL), organic layer was washed with brine (20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>,

filtrated and solvent was evaporated *in vacuo*. Purification of the product by silica flash column chromatography (Pentane/Ethyl Acetate 1:1) afforded the pure product **58** as colorless crystals. (1.21 g, 98%).

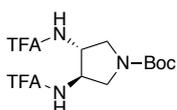
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 5.23-5.15 (m, 2H), 3.80 (dd, *J* = 13.2; 4.8 Hz, 2H), 3.75-3.65 (m, 2H), 3.12 (s, 6H), 1.47 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)** δ 153.8, 80.8 (2C), 79.9, 79.1, 49.8, 49.2, 38.6 (2C), 28.4 ppm. **IR (neat)** ν 2979, 2936, 2892, 1692, 1406, 1360, 1172, 1117, 1044, 963, 905, 838, 526 cm<sup>-1</sup>. **HRMS [M+Na]<sup>+</sup>** calculated C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>8</sub>NaS<sub>2</sub>: 382.0606 ; found: 382.0615. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +301.



Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>15</sub>N<sub>7</sub>O<sub>2</sub>  
Exact Mass: 253,13

○ **(3*R*,4*R*)-3,4-Diazido-1-pyrrolidinecarboxylic acid 1,1-dimethylethyl ester (59)**

In a 30 mL Schlenk tube, under argon, **58** (2.79 mmol, 1 equiv., 1 g) was solubilized in dry free-O<sub>2</sub> DMF (10 mL) then sodium azide (8.35 mmol, 3 equiv., 550 mg) was added and the reaction was heated at 100 °C over 18 hours. Water (10 mL) was added to the reaction and extracted twice with ethyl acetate (2x30 mL). Organic phase was washed several times with water (5x20 mL), with brine (20 mL) dried over MgSO<sub>4</sub> and filtrated. Organic azides might be potentially explosive, solvent was partially evaporated and the crude yellow/brown solution was shortly purified by silica column chromatography (Pentane/Diethyl Ether 8:2; R<sub>f</sub>: 0.8). Fractions containing the pure azide were combined, solvent was partially removed by evaporation and product directly engaged in the hydrogen reduction.



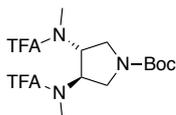
Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>17</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>  
Exact Mass: 393,11

○ **tert-butyl (3*R*,4*R*)-3,4-bis(2,2,2-trifluoroacetamido)pyrrolidine-1-carboxylate (61)**

In a 100 mL round bottom flask, equipped with a stirring bar, the previous azide **59** (7.90 mmol, 1 equiv., 2.0 g) was diluted in free-O<sub>2</sub> ethanol (50 mL), under argon atmosphere Pd/C (200 mg) was poured in and the reaction was stirred 12 hours at room temperature under a hydrogen atmosphere. The solution was filtrated over a pad of Celite® on a frit, and solvent was removed *in vacuo*. The crude free diamine was diluted in dichloromethane (50 mL) and reaction mixture was cooled down with an ice bath. Ethyl trifluoroacetate (22 mmol, 2.5 equiv., 2.6 mL) in dichloromethane (20 mL) solution was added dropwise over 20 minutes. The reaction was stirred an hour at 0°C and 16 hours at room temperature. The organic phase was washed with NaHCO<sub>3</sub> aqueous solution (20 mL), dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated *in vacuo*.

Purification of the crude by silica flash column chromatography (Dichloromethane/Methanol 98:2) afforded the pure product **61** as a white solid foam (1.21 g, 39%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 8.40-8.30 (m, 2H), 4.79-4.61 (m, 2H), 3.98-3.86 (m, 2H), 3.38-3.25 (m, 2H), 1.45 (s, 9H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 159.4-158.1 (m, 2C), 115.5 (q, <sup>C-F</sup>J = 288 Hz, 2C), 80.9, 53.4, 52.2, 48.1, 47.1, 28.3 (3C) ppm. <sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ -75.8, -76.0 ppm. IR (neat) ν 2760, 1690, 1579, 1377, 1369, 1248, 1140, 1103, 759, 683 cm<sup>-1</sup>. HRMS [M+H]<sup>+</sup> calculated C<sub>11</sub>H<sub>16</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>F<sub>6</sub>: 392.1045 ; found: 392.1049. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +283.

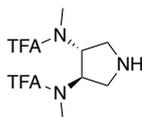


Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>  
Exact Mass: 421,14

- **tert-butyl (3*R*,4*R*)-3,4-bis(2,2,2-trifluoro-*N*-methylacetamido)pyrrolidine-1-carboxylate (62)**

In a 100 mL Schlenk tube, under argon, sodium hydride (7.63 mmol, 3 equiv., 183 mg) was suspended in dry DMF (10 mL). **61** (2.54 mmol, 1 equiv., 1 g) was added slowly at -10 °C and stirred for one hour. Iodomethane (10.16 mmol, 4 equiv., 0.65 mL) was added at -10 °C and stirred for 3 hours at room temperature. The white precipitate was filtered off, and DMF was evaporated. Purification of the crude by silica flash column chromatography (Dichloromethane/Methanol 9:1) afforded the pure methylated product **62** as a white solid (738 mg, 69%)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 5.35-5.27 (m, 2H), 3.76-3.67 (m, 2H), 3.41-3.30 (m, 2H), 3.08 (s, 6H), 1.47 (s, 9H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 158.4 (q, <sup>C-F</sup>J = 36 Hz, 1C), 154.1, 116.1 (q, <sup>C-F</sup>J = 283 Hz, 2C), 80.9, 53.5, 52.5, 43.5, 42.9, 30.9 (2C), 28.4 (3C) ppm. <sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ -70.0 ppm. IR (neat) ν 2980, 2901, 1686, 1480, 1405, 1369, 1250, 1196, 1140, 1101, 1081, 884, 759, 683 cm<sup>-1</sup>. HRMS [M+H]<sup>+</sup> calculated C<sub>15</sub>H<sub>21</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>F<sub>6</sub>: 421.9887 ; found: 421.9814. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +298.



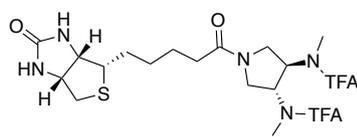
Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>F<sub>6</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>  
Exact Mass: 321,09

- **2,2,2-trifluoro-*N*-methyl-*N*-[(3*R*,4*R*)-4-(2,2,2-trifluoro-*N*-methylacetamido)pyrrolidin-3-yl]acetamide (63)**

In a 100 mL round bottom flask, equipped with a stirring bar, **63** (1.73 mmol, 1 equiv., 730 mg) was solubilized in methylene chloride and cooled down to 0 °C. Slowly, trifluoroacetic acid (34.6 mmol, 20 equiv., 2.65 mL) was added and the reaction was stirred 18 hours at room

temperature. Solvent and residual TFA was eliminated by evaporation. The crude white solid was solubilized with methylene chloride (30 mL) and aqueous saturated Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> solution was added until basic pH. Organic layer was extracted, and aqueous phase was washed twice with methylene chloride (2x20 mL). Organics were dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated *in vacuo*. The pure pyrrolidine product **63** was afforded after silica flash chromatography (Dichloromethane/Methanol 95:5) as yellowish oil (533 mg, 96%).

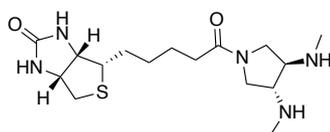
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 5.28-5.20 (m, 2H), 3.71-3.61 (m, 2H), 3.88-3.23 (m, 2H), 3.02 (6H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 157.9 (q, <sup>C-F</sup>J = 36.0 Hz, 1C), 157.2 (q, <sup>C-F</sup>J = 36.0 Hz, 1C), 116.3 (q, <sup>C-F</sup>J = 289.1 Hz, 1C), 115.8 (q, <sup>C-F</sup>J = 289.1 Hz, 1C) 59.4, 59.2, 49.6, 47.9 47.2 (2C), 31.0, 29.6 ppm. <sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ -70.4 ppm. IR (neat) ν 2972, 2901, 1679, 1493, 1420, 1248, 1185, 1133, 1092, 865, 805, 757, 728, 681 cm<sup>-1</sup>. HRMS [M+Na]<sup>+</sup> calculated C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>8</sub>NaS<sub>2</sub>: 382.0606 ; found: 382.0615. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +298.



Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>27</sub>F<sub>6</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S  
Exact Mass: 547,17

- **N-((3R,4R)-1-(5-((3αS,4S,6αR)-2-oxo-hexahydro-1H-thieno[3,4-δ]imidazol-4-yl)pentanoyl)-4-(2,2,2-trifluoro-N-methylacetamido)pyrrolidin-3-yl)-2,2,2-trifluoro-N-methylacetamide (64)**

In a 30 mL dry Schlenk tube, equipped with a stirring bar, under argon, EDCI (2.44 mmol, 1.3 equiv., 466 mg), *N*-Hydroxysuccinimide (2.25 mmol, 1.2 equiv., 258 mg) and biotin (1.88 mmol, 1 equiv., 455 mg) were suspended in 10 mL of dry DMF and stirred at room temperature for 18 hours. Under argon, DIPEA (7.52 mmol, 4 equiv., 1.3 mL) was added to the colorless solution and then **63** (9.02 mmol, 1.1 equiv., 2.96 g) in solution in DMF (4 mL) and stirred again for 16 hours at room temperature. Solvent was removed *in vacuo*, and purification of the crude by silica flash column chromatography afforded the pure product **64** as a white solid (2.72 g, 60%).

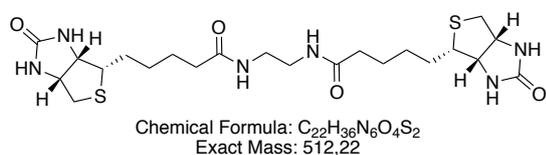


Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>29</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub>S  
Exact Mass: 355,20

- **(3αS,4S,6αR)-4-{5-[(3R,4R)-3,4-bis(methylamino)pyrrolidin-1-yl]-5-oxopentyl}-hexahydro-1H-thieno[3,4-δ]imidazol-2-one (65)**

In a 100 mL round bottom flask, equipped with a stirring bar, **64** (1.82 mmol, 1 g) was solubilized in methanol (15 mL) and 5N aqueous sodium hydroxide solution was added (2 mL). The reaction was stirred at room temperature over 18 hours, solvent was evaporated until

dryness and the resulting oily product was solubilized in ethyl acetate, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtrated. Concentration *in vacuo* afforded the pure diamine **65** as a yellowish oil (608 mg, 94%).  **$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 500 MHz)**  $\delta$  4.50 (dd,  $J = 8.0$ ; 5.1 Hz, 1H), 4.31 (dd,  $J = 8.0$ ; 5.1 Hz, 1H), 3.79 (dd;  $J = 10.7$ ; 5.7 Hz, 1H), 3.67 (dd;  $J = 10.7$ ; 5.7 Hz, 1H) 3.38 (t,  $J = 3.7$  Hz, 1H), 3.36 (t,  $J = 3.7$  Hz, 1H) 3.24-3.19 (td,  $J = 4.5$ , 1.6 Hz, 1H), 3.09 (dt,  $J = 5.8$ ; 3.6 Hz, 1H), 3.02 (dt,  $J = 5.8$ ; 3.6 Hz, 1H), 2.93 (dd,  $J = 13.0$ , 5.0, 1H), 2.73-2.68 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.35 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 1.79-1.56 (m, 5H), 1.52-1.44 (m, 3H) ppm.  **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CD}_3\text{OD}$ , 125 MHz)**  $\delta$  179.5, 173.1, 63.6, 62.1, 61.9, 60.2, 55.7, 50.1, 48.1, 39.7, 33.5, 33.0, 28.7, 28.5, 24.4, 22.8 ppm. **IR (neat)**  $\nu$  3288, 2934, 1680, 1587, 1430, 1204, 1180, 1132, 838, 801, 722, 621  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS  $[\text{M}+\text{Na}]^+$**  calculated  $\text{C}_{16}\text{H}_{29}\text{N}_5\text{O}_2\text{SNa}$ : 380.0101 ; found: 380.0003.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +153$ .



- **5-[(3 $\alpha$ ,4S,6 $\alpha$ R)-2-oxo-hexahydro-1H-thieno[3,4- $\delta$ ]imidazol-4-yl]-N-(2-{5-[(3 $\alpha$ ,4S,6 $\alpha$ R)-2-oxo-hexahydro-1H-thieno[3,4- $\delta$ ]imidazol-4-yl]pentanamido}ethyl)pentanamide.<sup>100</sup> (**66**)**

In a 20 mL dry Schlenk tube, equipped with a stirring bar, under argon, EDCI (5.3 mmol, 1.3 equiv., 1.05 g), *N*-Hydroxysuccinimide (4.92 mmol, 1.2 equiv., 510 mg) and biotin (4.1 mmol, 1 equiv., 1 g) were suspended in 15 mL of dry DMF and stirred at room temperature for 18 hours. Under argon, DIPEA (15 mmol, 4 equiv., 2.9 mL) was added to the colorless solution and then ethylenediamine (2 mmol, 0.48 equiv., 130  $\mu\text{L}$ ) and stirred again for 16 hours at room temperature. Solvent was removed *in vacuo*, and the crude residue was triturated with diethyl ether (3 x 10 mL). The white solid was dried *in vacuo*. The pure diamide **66** was obtained after purification by silica flash column chromatography as a white solid (655 mg, 64%)  **$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 500 MHz)**  $\delta$  7.75 (s, 2H), 6.39 (s, 3H), 6.30 (s, 2H), 4.28-4.24 (*br. s*, 2H), 4.10-4.08 (*br. s*, 2H), 3.12-3.03 (m, 2H), 2.57-2.51 (m, 4H), 1.99 (t,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 1.55-1.50 (m, 4H), 1.48-1.41 (m, 4H), 1.30-1.19 (m, 4H) ppm.  **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{DMSO-}d_6$ , 125 MHz)**  $\delta$  172.0 (2C), 162.1 (2C), 61.1 (2C), 59.2 (2C), 55.3 (2C), 39.9 (2C), 36.0 (2C), 28.4 (2C), 27.9 (2C), 24.9 (2C) ppm

## II. Crystallographic Data

<b>41</b>	
Formula	C <sub>22</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
M/g.mol <sup>-1</sup>	346.41
Crystal system	Monoclinic
Space group	P21/c
a/ Å	8.5220 (7)
b/ Å	19.6337 (16)
c/ Å	11.1843 (11)
α / °	90
β / °	109.623 (4)
γ / °	90
V/ Å <sup>3</sup>	1761.8 (3)
Z	4
ρ <sub>calcd</sub> / g.cm <sup>-3</sup>	1.306
λ (Mo K <sub>α</sub> ) / mm <sup>-1</sup>	0.71073
μ / mm <sup>-1</sup>	0.084
T / K	150 (2)
No of reflections	1919
No of unique reflections	1628
R <sub>int</sub>	0.0209
GOF	1.097



## CHAPITRE III : AMINATION RÉDUCTRICE À TEMPÉRATURE AMBIANTE



## PARTIE 1 . DESIGN D'UN NOUVEAU COMPLEXE PLUS PERFORMANT

### I. Introduction

Au cours des dernières années, les complexes de ruthénium et fer cyclopentadiénone ont largement été étudiés et décrits pour les réactions d'hydrogénation de liaisons polarisées. Notre groupe de recherche a contribué à l'élaboration de nouveaux complexes inspirés du complexe de Knölker, pour l'amélioration de ces réactions, et plus précisément pour la réduction de liaisons C=N en amination réductrice (Figure 15)

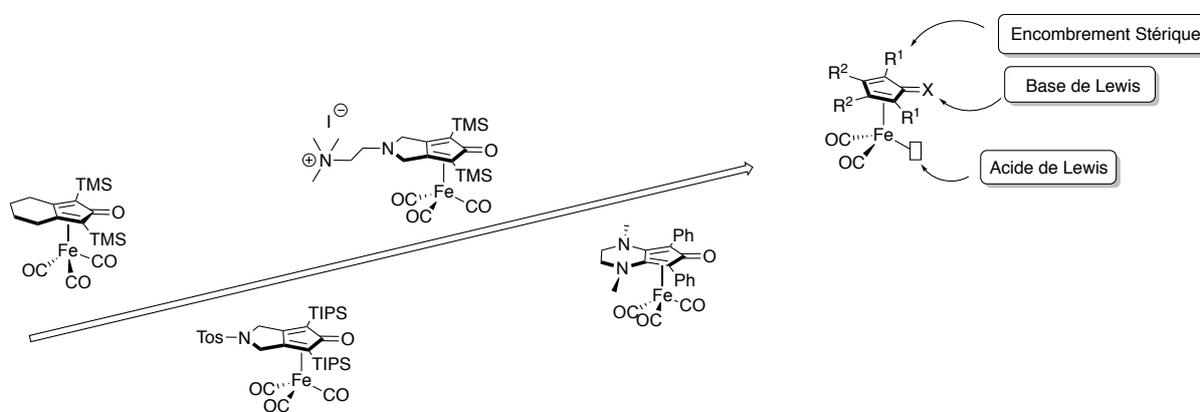


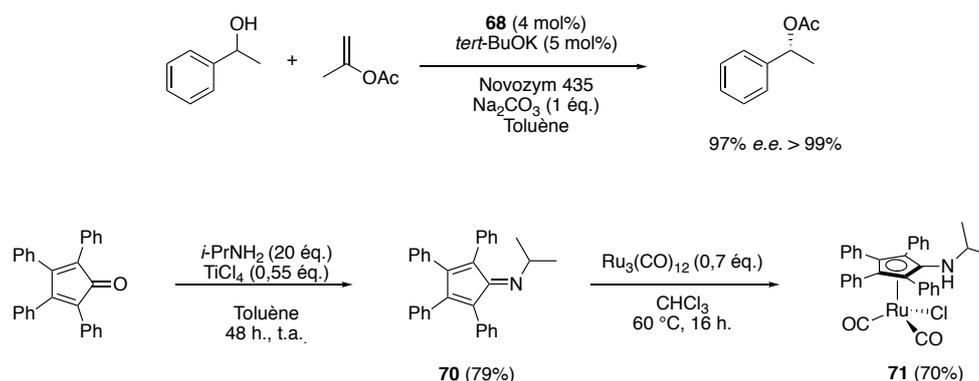
Figure 15. Évolution de la réactivité des complexes synthétisés au laboratoire.

Comme décrit dans le premier chapitre (Chap. I, partie 1, II.4) l'activation de l'hydrogène par les complexes de fer cyclopentadiénone repose sur le principe de paire de Lewis frustrées (FLP) via le caractère acide du métal et le caractère basique du ligand. Pour améliorer la réactivité de cette paire frustrée de Lewis, il nous fallait augmenter le caractère basique du ligand cyclopentadiénone (groupement C=O) tout en augmentant le caractère acide du métal. Afin de poursuivre cette étude, nous nous sommes donc intéressés au remplacement de l'atome d'oxygène O sur le complexe **Fe1** par un atome d'azote plus basique. Il fallait donc développer la synthèse d'un nouveau ligand cyclopentadiénimine.

### II. Exemples de complexes aminocyclopentadiényles.

Les complexes cyclopentadiénimines ne sont pas décrits dans la littérature. Seuls des ligands aminocyclopentadiényles ont été proposés. Mais le complexe n'est plus un complexe au degré d'oxydation (0) mais au degré (II). Le premier exemple est l'analogue chlorure

aminocyclopentadiényle **71** du complexe de Shvo **1** et a été décrit par Park en 2002.<sup>106</sup> Ce complexe de ruthénium (II) est engagé comme partenaire pour le dédoublement cinétique dynamique enzymatique d'alcools secondaires (Schéma 72). Le ligand *iso*-propylaminocyclopentadiényle **70** est synthétisé selon une méthode décrite initialement par Katzenellenbogen,<sup>107</sup> à partir de la tétraphénylcyclopentadiénone en présence de tétrachlorure de titane et d'un large excès d'*iso*-propylamine dans le toluène avec un rendement de 70%. La réaction du ligand aminé **70** en présence de dodécarbonyle de triruthénium dans le chloroforme<sup>108</sup> a conduit au complexe de ruthénium **71** avec un rendement isolé de 70%.



**Schéma 72.** Synthèse et réactivité du complexe de ruthénium décrit par Park.

Simultanément, Casey a aussi décrit un système comparable en utilisant également la méthode de Katzenellenbogen pour la synthèse du ligand aminocyclopentadiényle **72** à partir de la 1,4 diméthyl-2,3-diphénylcyclopentadiénone. L'amine utilisée cette fois est l'aniline. (Schéma 73).<sup>109</sup> La réaction de complexation dans le méthanol, conduit à un couple de dimère de ruthénium **73** (*cis* et *trans*), dû au faible encombrement des groupements méthyles en  $\alpha$  de la fonction carbonyle. Le dimère est ensuite coupé par addition oxydante en présence d'acide triflique et conduisant au complexe de ruthénium triflate **74**. Le complexe hydrure **75** peut être obtenu soit par rupture homolytique photochimique du dimère sous atmosphère d'hydrogène, soit à partir du complexe triflate, en présence d'une base et d'hydrogène.

<sup>106</sup> (a)Choi, J.-H.; Kim, Y.H.; Nam, S.H.; Shin, S.T.; Kim, M.-J.; Park, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2373-2376.

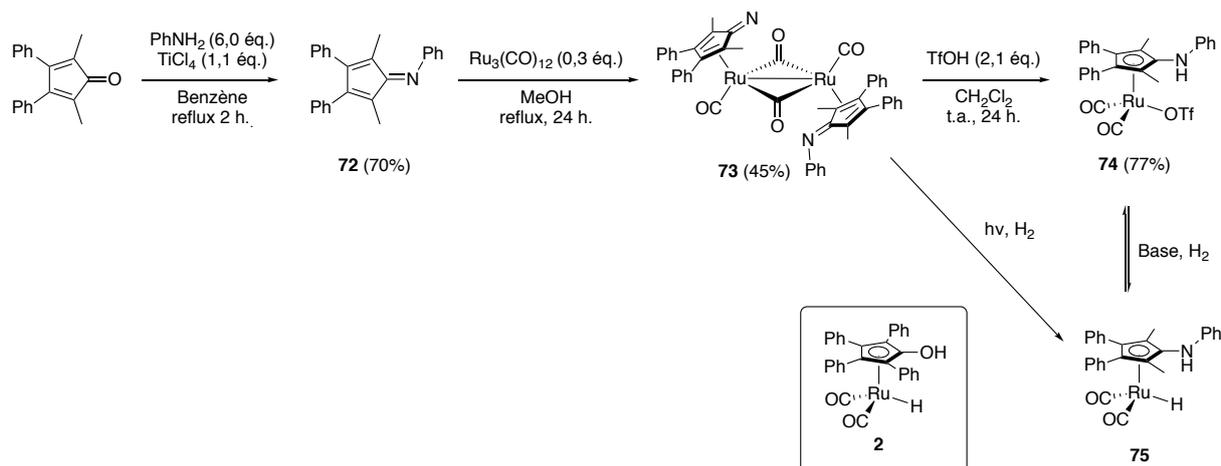
(b) Choi, J.-H.; Choi, Y.K.; Kim, Y.H.; Park, E.S.; Kim, E.J.; Kim, M.-J.; Park, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 1972-1977.

(c) Do, Y.; Hwang, I.-C.; Kim, M.-J.; Park, J. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5740-5742.

<sup>107</sup> Dai, W.; Strinivasan, R.; Katzenellenbogen, J.A. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2204-2208.

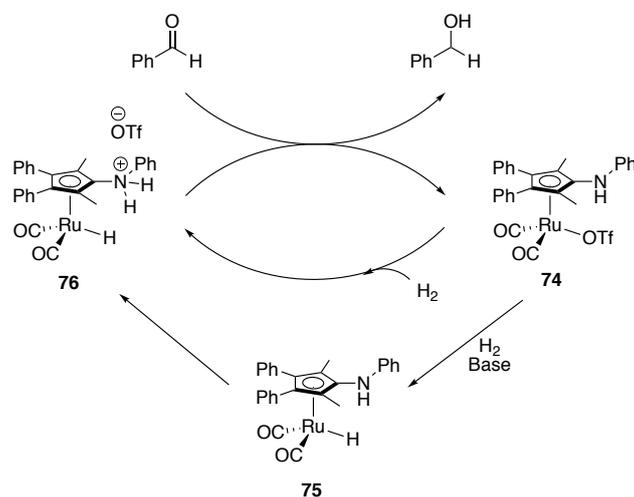
<sup>108</sup> Eisenstadt, A.; Tannenbaum, R.; Efraty, A.J. *J. Organomet. Chem.* **1981**, *221*, 317-321.

<sup>109</sup> Casey, C.P.; Vos, T.E.; Singer, S.W.; Guzei, I.A. *Organometallics* **2002**, *21*, 5038-5046.



**Schéma 73.** Synthèse du complexe de ruthénium (II) phénylaminocyclopentadiényle triflate **74**.

Cependant l'étude de l'activité du complexe **75** pour la réduction du benzaldéhyde, en condition stœchiométrique, a montré que celui-ci était inactif à température ambiante, contrairement au complexe de Shvo **2**. Cependant, l'intermédiaire protoné ammonium **76** a montré une excellente réactivité, comparable au complexe de Shvo, à de très basse températures (-80 °C) (Schéma 74). Ces résultats montrent que le remplacement de l'atome d'oxygène par un atome d'azote peut augmenter considérablement l'activité du complexe.

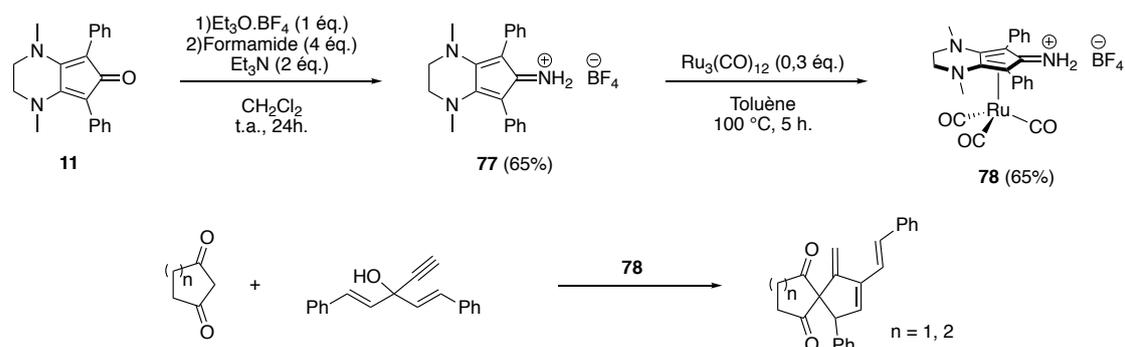


**Schéma 74.** Mécanisme suggéré pour la réduction stœchiométrique du benzaldéhyde.

Plus récemment, Haak a synthétisé un nouveau type de complexe au ruthénium, impliquant un ligand cationique (Schéma 75).<sup>110</sup> La synthèse du ligand a été décrite par Gömpfer, à partir

<sup>110</sup> Thies, N.; Haak, E. *Ang. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4097-4101.

du ligand cyclopentadiénone **11** en présence de sel de Meerwein, de formamide et de triéthylamine.<sup>111</sup> Le ligand **77** est complexé en présence de ruthénium carbonyle dans le toluène à 100 °C pour conduire à **78**. Ce complexe a été évalué, parmi une série de plusieurs complexes de ruthénium cyclopentadiénone, dans l'activation d'alcools propargyliques et le développement de réactions cascades pour la synthèse de composés spiraniques. Toutefois, le complexe **78** n'est pas celui qui a montré les meilleurs résultats pour cette réaction.



**Schéma 75.** Synthèse du complexe de ruthénium aminocyclopentadiényle **78** selon la procédure décrite par Haak.

Cependant une autre voie de synthèse peut être envisagée pour conduire à des ligands aminocyclopentadiényle. Murdoch a décrit en 1984 une procédure pour préparer plusieurs aryl-iminocyclopentadiénone à partir d'organolithiens ou réactifs de Grignard et de la tétraphénylcyclopentadiénone (Schéma 76).<sup>112</sup> L'oxime **79**, formée quantitativement par condensation dans la pyridine de l'hydroxylamine et de la cyclopentadiénone, est tosylée en présence de chlorure de tosyloxy en milieu basique aqueux. Cette oxime tosylate **80** subit une réaction de substitution nucléophile en présence d'un réactif de Grignard (ou un organolithien) pour former l'aryle-imine correspondante avec des rendements de 68 à 95%. Cependant, il est à noter que cette synthèse se limite aux organométalliques aromatiques.

<sup>111</sup> Gompper, R.; Glöckner, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1984**, *23*, 53-54.

<sup>112</sup> Hagopian, R.A.; Therien, M.J.; Murdoch, J.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5753-5754.

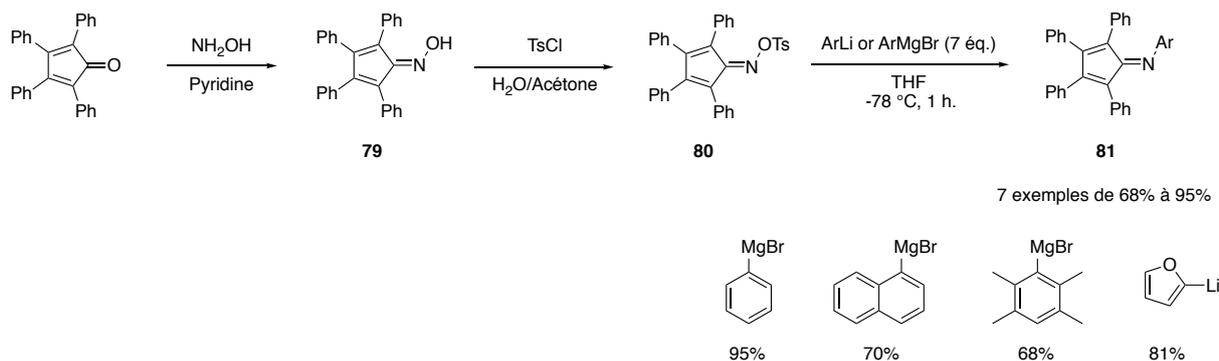


Schéma 76. Synthèse d'aryl-iminocyclopentadiénones selon la procédure de Murdoch.

### III. Synthèse du nouveau complexe.

#### 1) Synthèse du ligand

Avec l'objectif de synthétiser des complexes de fer à ligand cyclopentadiénimine ou aminocyclopentadiényle, nous avons envisagé les 3 approches décrites dans la littérature. La méthode décrite par Murdoch n'a conduit à aucun résultat avec le ligand cyclopentadiénone **11** (Schéma 77). Aucune formation de l'oxime **82** n'est observée, malgré la modification de certains paramètres comme la température ou le temps de réaction.

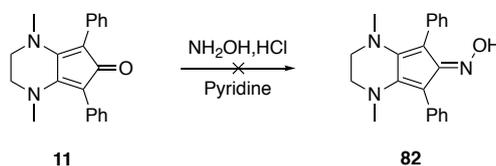


Schéma 77. Essai de formation de l'oxime à partir du ligand **11** selon les conditions décrites par Murdoch.

L'addition d'isopropylamine en présence de  $\text{TiCl}_4$  sur le ligand **11**, d'après les conditions modifiées de Katzenellenbogen, a été étudiée précédemment au laboratoire<sup>113</sup> et conduit à un mélange complexe de produits non-identifiés (Schéma 78).

<sup>113</sup> Thèse Delphine Mérel, Université de Caen, 18 décembre 2015.

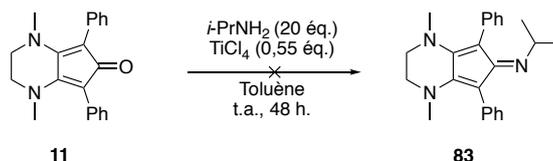


Schéma 78. Réaction de Katzenellenbogen pour former **83** à partir de **11**.

Contrairement aux deux voies de synthèses précédentes, la procédure décrite par Gompper est appliquée au ligand **11** pour la formation de sels de cyclopentadienyliums. De plus Haak a confirmé cette stratégie en décrivant récemment un complexe de ruthénium. Après optimisation des conditions (Thèse Delphine Mérel<sup>137</sup>), la réaction d'un équivalent de sel de Meerwein sur le du ligand **11** dans le dichlorométhane sec conduit à la formation de l'intermédiaire oxonium **84**. Après analyse du brut réactionnel par RMN <sup>1</sup>H, **84** est obtenu quantitativement (conversion de 100%). L'addition lente d'un équivalent d'*iso*-propylamine à -40 °C sur **84** conduit au sel d'iminium tétrafluoroborate **85**. L'analyse du brut réactionnel en RMN <sup>1</sup>H indique que **85** est obtenu avec une conversion de 87% et montre la présence du ligand de départ **11** (Schéma 79).

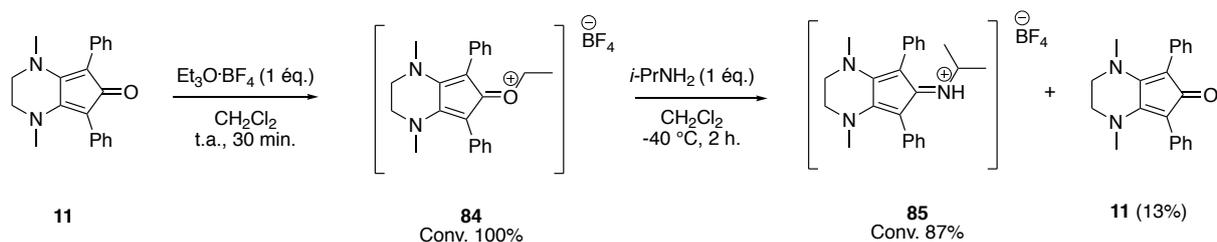
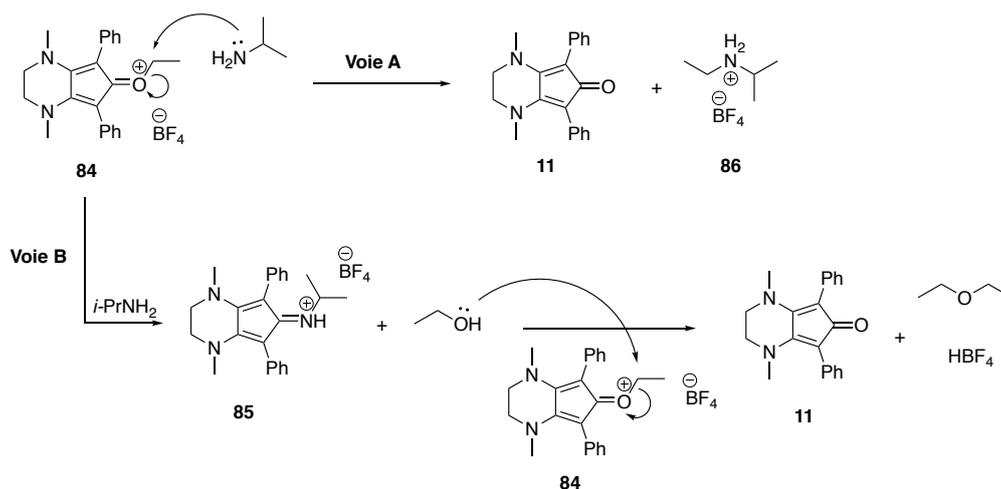


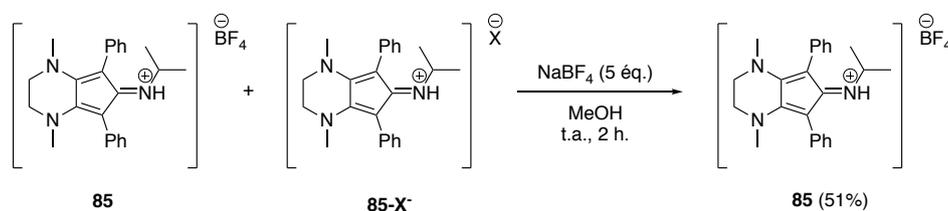
Schéma 79. Synthèse du ligand **85**.

La présence du ligand de départ dans le brut réactionnel pourrait s'expliquer par deux réactions compétitives lors de l'addition de l'amine. La première réaction possible est l'alkylation de l'*iso*-propylamine par l'intermédiaire oxonium **84** et conduit au sel d'*iso*-propyléthylammonium **86** et au ligand de départ **11** (Schéma 80, Voie A). D'autre part la formation du ligand iminium **85** conduit à la formation concomitante d'éthanol. L'attaque nucléophile de l'alcool sur le groupement éthyle de l'intermédiaire **84** pourrait conduire à la production d'éther diéthylique, d'acide tétrafluoroborique ainsi que la cyclopentadiénone **11** (Schéma 80, Voie B). L'analyse RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel montre la présence de signaux pouvant correspondre à **86** et suggère que la voie A serait privilégiée.



**Schéma 80.** Réactions secondaires possibles conduisant à la formation du produit de départ 11.

L'analyse RMN <sup>1</sup>H du produit purifié indique la présence de deux produits pouvant correspondre à **85**. Un des deux produits résulte d'une métathèse anionique lors de la purification entre l'anion tétrafluoroborate et des anions inconnus présents dans l'alumine. Une réaction de métathèse dans le méthanol en présence de tétrafluoroborate de sodium (NaBF<sub>4</sub>) permet d'obtenir après filtration le ligand cationique **85** avec rendement final de 51% (Schéma 81).



**Schéma 81.** Métathèse anionique conduisant au ligand **85**.

## 2) Synthèse d'un nouveau complexe de fer (II)

La coordination du ligand **85** en présence de fer carbonyle Fe<sub>2</sub>(CO)<sub>9</sub> dans le toluène sec et dégazé à 110 °C conduit au complexe **Fe-NHiPr** avec un rendement de 45% après purification par lavage et filtration sur gel de silice (Schéma 82).

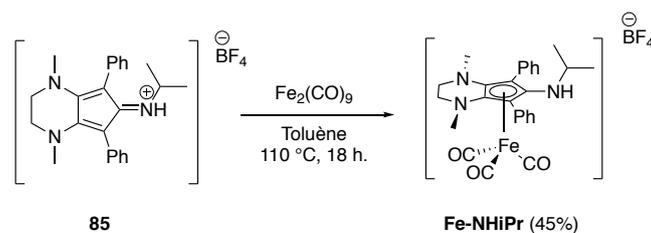


Schéma 82. Synthèse du complexe Fe-NHiPr.

La diffusion lente du pentane dans le dichlorométhane permet l'obtention de monocristaux satisfaisants pour la détermination de la structure par diffraction des rayons X (Figure 16).

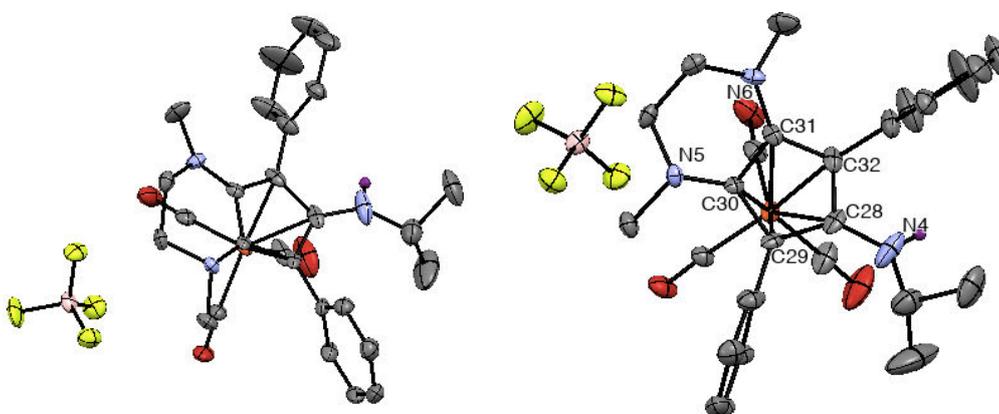


Figure 16. Clichés RX du complexe Fe-NHiPr. Représentation ellipsoïdale (probabilité 50%). Les atomes d'hydrogènes sont volontairement masqués pour plus de clarté.

Comme pour Fe1, le complexe Fe-NHiPr est de symétrie C<sub>2</sub> et présente une distorsion du cycle pipérazine, les groupements phényles et le motif cyclopentadiénone sont non-coplanaires. Cette non-coplanarité garantie l'encombrement stérique autour du métal, dans la première sphère de coordination et donc d'une certaine réactivité. La structure permet également de justifier un paramètre important : la multiplicité de la liaison C<sub>28</sub>-N<sub>4</sub>. Cette dernière est mesurée à 1,341 (6) Å, longueur intermédiaire à une liaison simple et une liaison double. Pour rappel, d(C-N) ≈ 1,47 Å ; d(C=N) ≈ 1,29 Å ; d(C≡N) ≈ 1,16 Å (valeurs moyennes).<sup>114</sup> Les liaisons C<sub>30</sub>-N<sub>5</sub> et C<sub>31</sub>-N<sub>6</sub> du cycle pipérazine sont de longueurs comparables, respectivement 1,360 (6) Å et 1,324 (6) Å. Enfin, Casey a décrit dans ses complexes de ruthénium aminocyclopentadiényles,<sup>109</sup> une longueur comparable de liaison C-N mesurée à 1,361 Å. Nous avons donc conclu que C<sub>28</sub>-N<sub>4</sub> était une liaison simple, d'hybridation C<sub>sp2</sub>.

<sup>114</sup> (a) Cottrell, T.L. "The strength of chemical bonds, second edition" Butterworths Scientific Publications, New-York Academic Press 1958. (b) Benson, S.W. *J. Chem. Educ.* 1965, 42, 502-518.

Grâce à la diffraction des rayons X du complexe **Fe-NHiPr**, nous avons la confirmation qu'il s'agit d'un complexe de fer (II) comportant un ligand aminocyclopentadiényle.

### 3) Synthèse d'un ligand hydrazone

De nombreuses amines ont été testées dans cette séquence réactionnelle, telle que la *tert*-butyle amine (le ligand obtenu est très instable et s'hydrolyse facilement), l'anisidine (aucune formation du produit désiré), la benzylamine, la *N,N*-diméthyléthylènediamine (purification extrêmement laborieuse et aucune complexation avec le métal) et enfin une amine chirale la (*R*)- $\alpha$ -méthylbenzylamine. Tous les ligands obtenus étaient, comme le ligand **85**, cationiques sous forme d'un iminium. Néanmoins, l'utilisation de la 1,1-diméthylhydrazine comme amine conduit, non pas à un ligand iminium tétrafluoroborate, mais à un ligand hydrazone (Schéma 83)

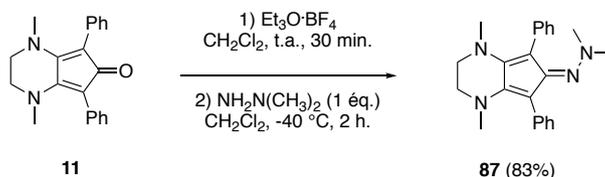


Schéma 83. Synthèse du ligand hydrazone **87**.

Expérimentalement, l'addition de deux équivalents de diméthylhydrazine sur la solution de l'intermédiaire oxonium à -40 °C conduit comme pour le ligand **85** au changement caractéristique de couleur (de vert émeraude à bleu nuit). Cependant, lorsque la réaction est chauffée à température ambiante, la couleur change progressivement à l'orange-rouge vif. Le ligand hydrazone **87** obtenue est partiellement soluble dans le pentane, contrairement au produit de départ et tous ses dérivés. Le ligand **87** est purifié sur colonne d'alumine neutre avec comme éluant le pentane et est isolé sous la forme d'un solide orange avec un excellent rendement de 83%. Il est stable dans le temps, à la lumière et à l'air libre, contrairement au ligands **85**.

L'évaporation lente d'un mélange pentane/éther diéthylique (1 :1) a permis d'isoler des monocristaux pour une analyse structurale par diffractions des rayons X et confirmer la fonction imine du ligand (Figure 17). La liaison  $\text{C}_1\text{-N}_1$  est mesurée à 1,2988 (13) Å et confirme la présence d'une liaison double de type  $\text{C}=\text{N}$ . L'analyse RMN du fluor et du bore ne montrent aucun signaux, preuve de l'absence de contre-ion tétrafluoroborate.

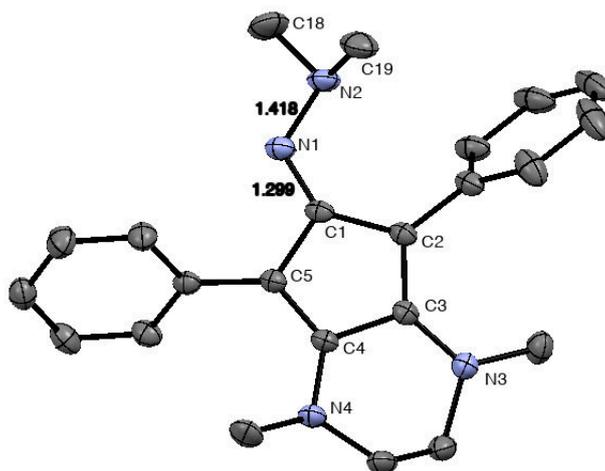


Figure 17. Clichés RX du ligand hydrazone **87**. Représentation ellipsoïdale (probabilité 50%). Les atomes d'hydrogène sont volontairement masqués pour plus de clarté.

La synthèse d'un complexe impliquant un tel ligand, aurait pu apporter de meilleures activités et une meilleure activation de l'hydrogène puisque l'imine est plus basique que la fonction carbonyle. Malheureusement, les différentes tentatives de complexation du ligand **87** n'ont jamais conduit au complexe désiré. Le ligand **87** s'hydrolyse et libère l'hydrazine et la cyclopentadiénone de départ.

#### IV. Évaluation de l'activité catalytique du complexe **Fe-NHiPr**.

Casey avait montré l'efficacité de son complexe ruthénium aminocyclopentadiényle **74** à basse température pour l'hydrogénation du benzaldéhyde.<sup>128</sup> Afin d'évaluer son activité, **Fe-NHiPr** a été engagé dans les réactions d'hydrogénation de cétones et d'amination réductrice. Seuls les résultats en amination réductrice seront discutés dans ce chapitre car les résultats obtenus pour l'hydrogénation de cétones se sont montrés décevants.

##### 1) Évaluation et optimisation du complexe

Par analogie avec les précédents travaux du groupe en amination réductrice,<sup>10,11</sup> la réaction entre le citronellal et la *N*-benzylméthylamine a été définie comme réaction modèle (Tableau 5).

**Tableau 5.** Comparaison de l'activité du complexe **Fe-NHiPr** par rapport aux générations de complexes précédentes : **Fe3**, **Fe12**, **Fe1**.

	<b>Fe3</b>	<b>Fe12</b>	<b>Fe1</b>	<b>Fe-NHiPr</b>
<b>Entrée</b>	<b>Complexe</b>	<b>Temp. (°C)</b>	<b>Rendement<sup>[b]</sup> (%)</b>	
1 <sup>[c]</sup>	<b>Fe3</b>	85	67	
2 <sup>[d]</sup>	<b>Fe12</b>	85	83	
3 <sup>[e]</sup>	<b>Fe1</b>	44	83	
4 <sup>[f]</sup>	<b>Fe-NHiPr</b>	44	100 <sup>[g]</sup>	
5 <sup>[f]</sup>	<b>Fe-NHiPr</b>	t.a.	100 <sup>[g]</sup>	
6 <sup>[h]</sup>	<b>Fe-NHiPr</b>	t.a.	91	
7 <sup>[h,i]</sup>	<b>Fe-NHiPr</b>	t.a.	74	
8 <sup>[h,j]</sup>	<b>Fe-NHiPr</b>	t.a.	0	

[a] Conditions générales : aldéhyde (0,5 mmol), amine (0,6 mmol), complexe (2 mol%), Me<sub>3</sub>NO (3 mol%), H<sub>2</sub> (5 bar), dans l'éthanol dégazé (1 mL) pendant 16 heures. [b] Rendement isolé. [c] **Fe3** (5 mol%), Me<sub>3</sub>NO (5 mol%). [d] **Fe12** (5 mol%), Me<sub>3</sub>NO (5 mol%), NH<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> (10 mol%). [e] **Fe1** (2.5 mol%), Me<sub>3</sub>NO (3.75 mol%). [f] H<sub>2</sub> (10 bar). [g] La conversion a été déterminé par RMN <sup>1</sup>H. [h] Sans pré-condensation. [i] **Fe-NHiPr** (1 mol%). [j] H<sub>2</sub> (1 bar).

A titre comparatif le complexe **Fe3**,<sup>11a</sup> ainsi que son analogue **Fe12**,<sup>11b</sup> nécessitaient une température de 85 °C pour obtenir l'amine alkylée avec un rendement de 67% et 83% (Entrées 1 et 2). En enrichissant électroniquement le ligand, le complexe **Fe1** a permis d'améliorer le rendement de 67% à 83% (Entrée 3),<sup>11b</sup> tout en diminuant la température de réaction jusqu'à 44 °C.<sup>11c</sup> Ces 3 complexes imposaient une pré-condensation de l'amine avec l'aldéhyde dans le protocole expérimentale afin de ne pas hydrogéner partiellement l'aldéhyde. La réactivité de **Fe-NHiPr** a été étudiée dans les conditions décrites par le groupe avec **Fe1**. Ainsi, après une pré-condensation de l'aldéhyde et l'amine (dans l'éthanol à 85 °C pendant une heure), la réaction a été initiée à 44 °C, sous 10 bar d'hydrogène. À l'issue de cette réaction, la conversion observée par RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel est totale (Entrée 4 ; 100%). Nous avons alors testé la réaction d'hydrogénation à température ambiante. De nouveau, la conversion obtenue est totale (Entrée 5 ; 100%). La pression est diminuée à 5 bar d'hydrogène et les réactifs sont introduits directement, supprimant ainsi l'étape de pré-condensation (Entrée 6). Aucune trace

de l'alcool issu de l'hydrogénation du citronellal n'a été observée dans le brut réactionnel par analyse RMN  $^1\text{H}$ . Le produit **88** est obtenu avec un rendement isolé de 91%. Nous avons alors diminué la charge catalytique du complexe **Fe-NHiPr** de 2 à 1 mol%, mais le produit **85** est obtenu avec rendement certes satisfaisant mais plus faible (Entrée 7 ; 74%). Enfin, la pression d'hydrogène a été diminuée à une atmosphère, cependant aucune trace du produit **88** n'a été observé.

Ce nouveau complexe de fer (II) **Fe-NHiPr** valide donc les hypothèses initiales sur l'enrichissement du motif diénone développé. Les réactions d'amination réductrice peuvent désormais être effectuées à température ambiante et la pré-condensation des substrats n'est plus nécessaire.

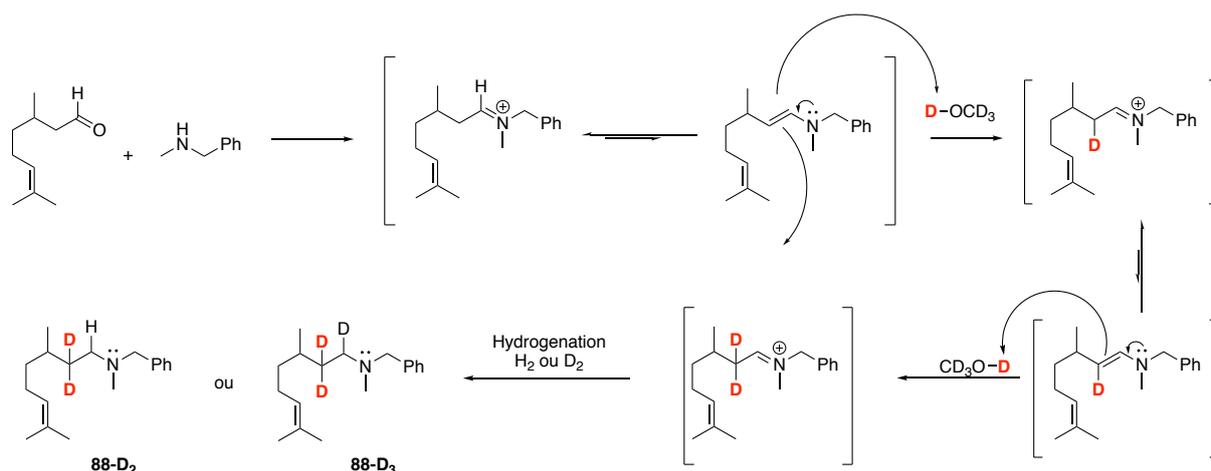
## 2) Marquage au deutérium

Après optimisation de la réaction et pour obtenir quelques informations mécanistiques sur cette réduction, plusieurs expériences de deutération ont été réalisées (Tableau 6). Nous avons déjà observé pour le complexe **Fe12**,<sup>11b</sup> grâce à du deutérium, que la réaction d'amination réductrice passait par un intermédiaire iminium (Schéma 21). En présence de deutérium, dans le méthanol (Entrée 1) le produit **88-D<sub>1</sub>** mono-deutééré en  $\alpha$  de l'atome d'azote est obtenu, ce qui semble indiquer une réduction de l'iminium. Les produits obtenus pour les réactions d'amination réductrice (Entrées 2 et 3) dans le méthanol deutéré, montrent une double deutération en  $\beta$  de l'atome d'azote. Cette deutération peut s'expliquer par un échange deutérium-proton entre le méthanol deutéré et l'énamine (en équilibre avec l'iminium) comme indiqué dans le schéma ci-dessous (Schéma 84).

Tableau 6. Marquage au deutérium du produit **88**.

<b>Entrée</b>	<b>Solvant</b>	<b>Gaz</b>	<b>Produit</b>
1	CH <sub>3</sub> OH	D <sub>2</sub>	<b>88-D<sub>1</sub></b>
2	CD <sub>3</sub> OD	H <sub>2</sub>	<b>88-D<sub>2</sub></b>
3	CD <sub>3</sub> OD	D <sub>2</sub>	<b>88-D<sub>3</sub></b>

[a] Conditions générales : citronellal (0,5 mmol, 90  $\mu\text{L}$ ), *N*-benzylméthylamine (0,6 mmol, 77  $\mu\text{L}$ ), **Fe-NHiPr** (2 mol%, 5,86 mg), Me<sub>3</sub>NO (3 mol%, 1,2 mg), gaz (5 bar), dans 1 mL de solvant dégazé (1 mL) pendant 16 heures. [b] Rendement isolé.



**Schéma 84.** Mécanisme de deutération en  $\beta$  de l'atome d'azote par échange de proton avec le méthanol deutéré.

Le double marquage au deutérium du produit **88-D<sub>2</sub>** et du produit **88-D<sub>3</sub>** par l'échange proton-deutérium avec le solvant, montre que la cinétique de cette réaction est supérieure à la vitesse d'hydrogénation de l'intermédiaire iminium par le complexe **Fe-NHiPr**. Le contraire conduirait à un mélange de produits deutérés, ce qui n'est pas observé expérimentalement.

### 3) Mécanisme

Dans l'attente des résultats de calculs DFT pour la réaction d'amination réductrice avec le complexe de fer (II) **Fe-NHiPr**, les deux mécanismes ci-dessous ont été proposés. Le premier mécanisme propose un changement de l'état d'oxydation du complexe au cours de la réaction. L'activation de **Fe-NHiPr** en présence de  $\text{Me}_3\text{NO}$  conduirait à l'intermédiaire à 16 électrons **I** sans changement d'haptacité du ligand. L'intermédiaire imine à 16 électrons **II-□** pourrait être obtenu par la déprotonation de **I** avec un équivalent d'amine qui s'accompagnerait d'un changement de l'état d'oxydation du métal : **I** =  $\text{Fe}^{+II}$  vs. **II-□** :  $\text{Fe}^0$ , et d'ammonium de tétrafluoroborate. Cet intermédiaire **II-□** pourrait permettre l'activation de l'hydrogène et conduire à l'espèce hydruure **III**. L'ammonium de tétrafluoroborate favoriserait la condensation avec l'aldéhyde pour former l'iminium de tétrafluoroborate qui serait réduit via **IV** par transfert de l'hydruure. L'amine alkylée désirée serait libérée et **I** régénéré (Schéma 85).

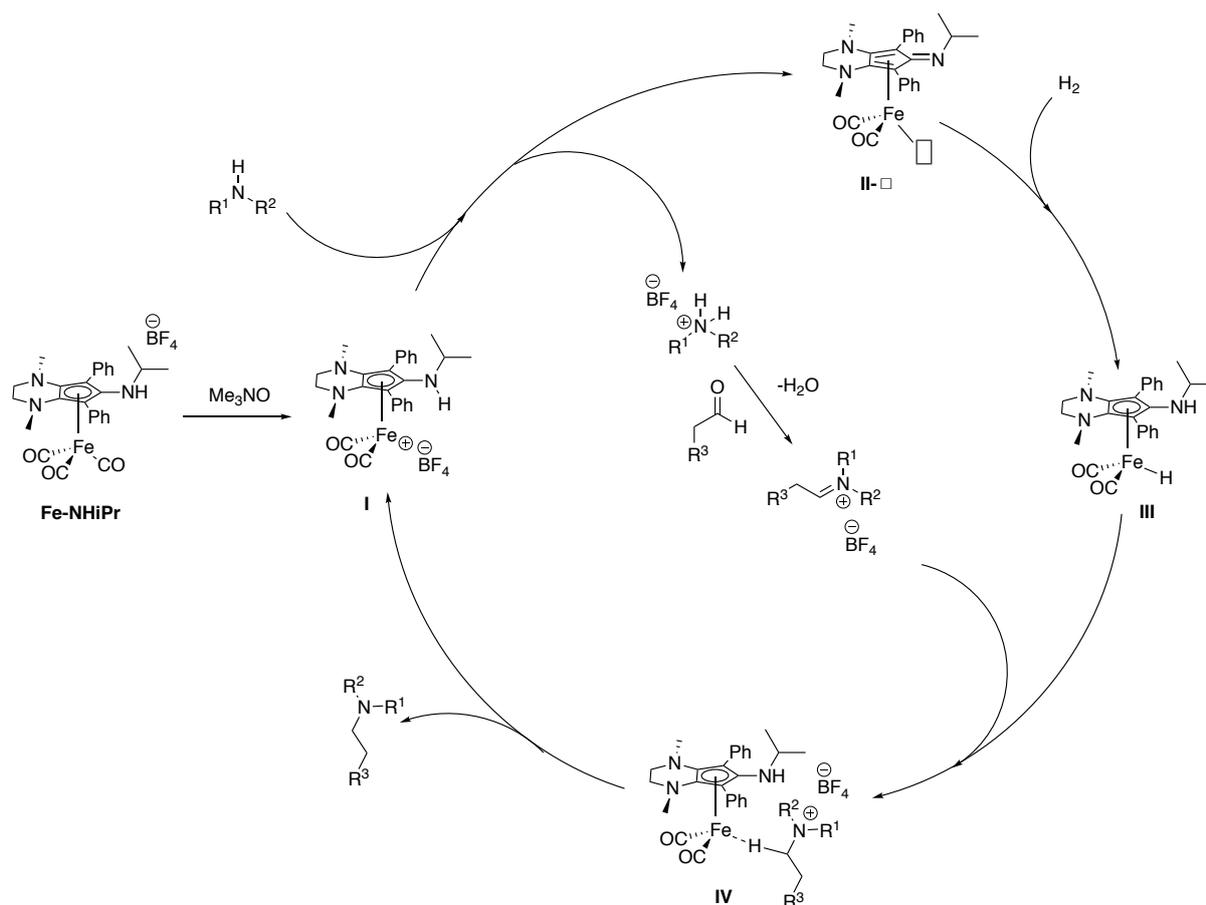


Schéma 85. Mécanisme suggéré via un changement de l'état d'oxydation du complexe.

Le second mécanisme n'impliquerait pas de changement de l'état d'oxydation du métal au cours de la réaction. Comme précédemment, la décarbonylation en présence de  $\text{Me}_3\text{NO}$  du complexe **Fe-NHiPr** conduirait à **I**. L'intermédiaire **II-H<sup>+</sup>** ammonium-hydrure serait obtenu par activation de l'hydrogène par **I**. Cet ammonium **II-H<sup>+</sup>** pourrait être ensuite déprotoné par l'amine engagée dans la réaction et conduire à l'intermédiaire hydrure **III**. Puis, comme pour le mécanisme précédent (Schéma 85), l'intermédiaire **IV** pourrait réduire l'iminium généré par la condensation avec l'aldéhyde.

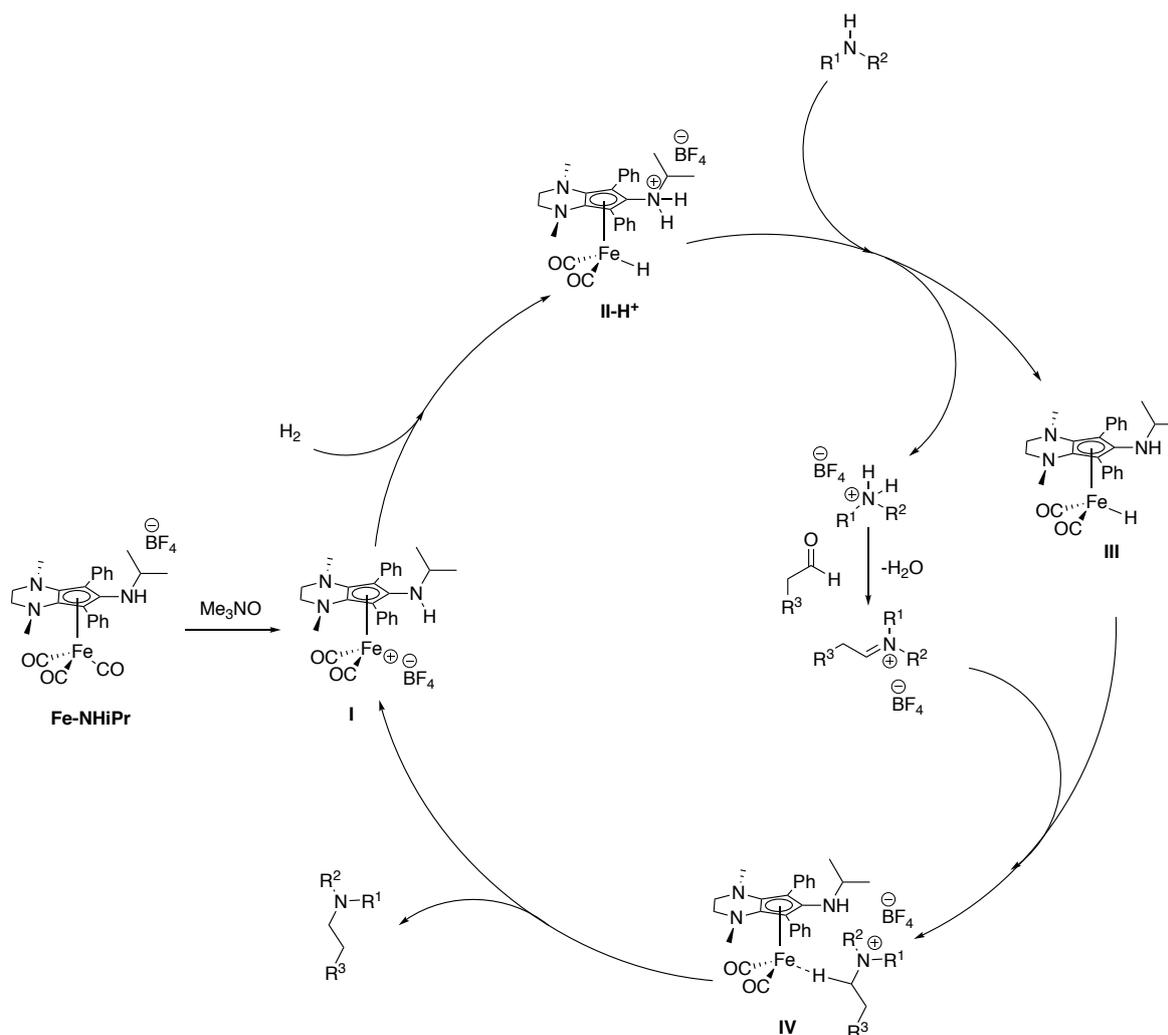


Schéma 86. Mécanisme sans changement de l'état d'oxydation du métal.

Bien que ces deux mécanismes soient différents dans plusieurs étapes, ils se rejoignent sur l'intermédiaire hydruure **III** et suggèrent que seul l'hydruure est transféré et que le groupement *iso*-propylamine n'intervient pas dans le transfert d'hydrogène. La condensation de l'aldéhyde se ferait avec l'ammonium, et non pas l'amine, justifiant l'absence de pré-condensation pour le complexe **Fe-NHiPr**.

## V. Réaction d'amination réductrice catalysée par **Fe-NHiPr**

### 1) Amination réductrice

Après avoir déterminé les conditions optimales pour la réaction d'amination réductrice du citronellal et de la *N*-benzylméthylamine, nous avons exploré l'étendue et les limitations de cette réaction en présence de **Fe-NHiPr**, en variant la nature des aldéhydes et des amines (Tableau 7).

Tableau 7. Exemples d'amination réductrice catalysée par Fe-NHiPr.

		$  \begin{array}{c}  \text{Fe-NHiPr (2 mol\%)} \\  \text{Me}_3\text{NO (3 mol\%)} \\  \hline  \text{H}_2 \text{ (5 bar)} \\  \text{EtOH} \\  \text{t.a., 16 h.}  \end{array}  $				
		$  \text{R}^1\text{-CHO} + \text{R}^2\text{NHR}^3 \longrightarrow \text{R}^1\text{-CH}_2\text{-N(R}^2\text{)R}^3  $				
Entrées	Aldéhyde	Amine	Produit	Rendement		
1			<b>88</b>	91%		
2			<b>89</b>	79%		
3			<b>90</b>	82%		
4			<b>91</b>	87%		
5			<b>92</b>	96%		
6			<b>93</b>	90%		
7			<b>94</b>	98%		
8			<b>95</b>	92%		
9			<b>96</b>	99%		
10			<b>97</b>	87%		
11			<b>98</b>	94%		
12			<b>99</b>	99%		
13			<b>100</b>	70%		
14			<b>101</b>	70%		
15			<b>102</b>	73%		

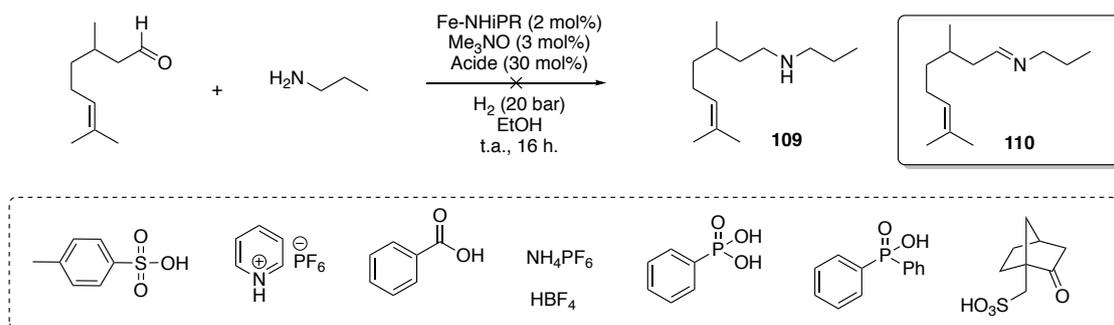
16			103	86%
17			104	85%
18			105	94%
19			106	0%
20			107	0%
21 <sup>[c]</sup>			108	47%
22 <sup>[c]</sup>			109	0%

[a] Conditions générales : aldéhyde (0.5 mmol), amine (0.6 mmol), **Fe-NHiPr** (2 mol%), Me<sub>3</sub>NO (3 mol%), H<sub>2</sub> (5 bar), éthanol (1 mL) à température ambiante. [b] Rendement isolé. [c] H<sub>2</sub> (20 bar).

L'amination réductrice du citronellal (aldéhyde aliphatique de la famille des terpènes) en présence de différentes amines aliphatiques (Entrées 1 à 3) conduit aux produits alkylés **88**, **89** et **90** avec des rendements respectifs de 91%, 79% et 82%. Aucune réduction de l'alcène isolé n'a été observée. L'utilisation d'autres aldéhydes aliphatiques (Entrées 4 à 6) a également conduit aux produits désirés et les produits **91**, **92** et **93** sont respectivement obtenus avec des rendements de 87%, 96% et 90%. Tout comme les aldéhydes aliphatiques, les aldéhydes aromatiques donnent de bons résultats en amination réductrice. Le produit **94** issu de la réaction entre le thiophène carboxaldéhyde et la morpholine (Entrée 7) est obtenu avec un rendement de 98% et aucune polymérisation du motif thiophène n'a été observée. Le groupement ferrocène (Entrée 8) ne subit aucune réaction redox au cours de la réaction et conduit au produit **95** avec un rendement de 92%. Le groupement phénol de la vanilline (Entrée 9) est toléré par le système et le produit aminé **96** est obtenu avec 99% de rendement. Le motif norbornène carboxaldéhyde racémique (Entrée 10), connu pour sa fragilité et utilisé en polymérisation, ne subit aucune ouverture et conduit au produit **97** sous la forme de deux diastéréoisomères (*endo* et *exo*, ratio 1 :1) avec un rendement de 87%. La fonction ester du formylbenzoate (Entrée 11) ne subit aucune réduction ou trans-estérification et le produit **98** est obtenu avec un rendement de 94%. Les motifs cyclopropane et acétal (Entrées 12 et 13) ne sont pas modifiés (aucune ouverture du motif cyclopropane ou d'hydrolyse de l'acétal) et les produits **99** et **100** sont obtenus avec respectivement un rendement de 99% et 70%.

Curieusement, la phosphine carboxaldéhyde (Entrée 14) ne désactive pas le complexe et la réaction d'amination réductrice en présence de la méthylamine diméthyle acétal donne le produit phosphorylé **101** avec un rendement satisfaisant de 70%. Aucune trace de l'oxyde de phosphine n'a été observée en spectroscopie RMN du phosphore dans le brut réactionnel. La fonctionnalisation d'amines énantiopures telles que l'ester méthylique de la (*S*)-proline (Entrées 15 et 16, produits **102** et **103**) et du (*S*)-prolinol (Entrée 17, produit **104**) est également possible dans ces conditions de réduction et les produits sont respectivement obtenus avec des rendements de 73%, 86% et 85%. La fonction ester n'est pas réduite et le motif cyclopropane ne subit aucune transformation. La valorisation de cette méthodologie est illustrée par la fonctionnalisation de produits naturels bioactifs tel que la cytosine (Entrée 18, **105**, 94%). Toutefois dans ces conditions, la réaction entre la *N*-benzylméthylamine et les cétones aromatiques et aliphatiques (Entrées 19 et 20) ne conduit à la formation d'aucun produit, l'amine et la cétone de départ sont récupérés intégralement. La principale raison est la condensation plus difficile entre une cétone et une amine à température ambiante. Cependant, une pré-condensation des substrats ne permet pas un meilleur résultat.

Les amines secondaires présentent d'excellents résultats en amination réductrice avec les aldéhydes. Cependant, lorsque les amines primaires sont utilisées, seul l'imine est observée dans le brut réactionnel par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H. Un exemple a toutefois été obtenu en utilisant la benzylamine (Entrée 21) et conduit au produit **108** avec un modeste rendement de 47% sous 20 bar d'hydrogène. L'imine **110** est observée avec l'utilisation de la *n*-propylamine (Entrée 22). En présence d'amines aromatiques type aniline, aucune réactivité n'est observée. Expérimentalement, il semble donc que l'hydrogénation des intermédiaires imines soit défavorisée comparé à celle des iminiums. Un additif tel qu'un acide en quantité catalytique pourrait alors générer intermédiairement un iminium. Plusieurs acides organiques, de différents pK<sub>a</sub>, ont été utilisés dans une réaction modèle entre le citronellal et la propylamine sous 20 bar d'hydrogène (Schéma 87). Toutefois, aucun produit de réaction n'est observé, même lorsque l'acide est introduit en quantité stœchiométrique ou en excès.

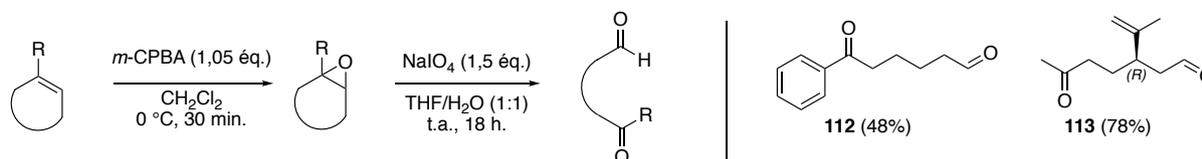


**Schéma 87.** Essais d'amination réductrice avec la *n*-propylamine co-catalysées par des acides organiques.

## 2) Contrôle de la chimiosélectivité lors de réactions d'amination réductrice.

Étant donné la différence de réactivité entre les aldéhydes et les cétones (Tableau 7 ; Entrées 19 et 20) et l'inactivité du complexe pour la réduction des cétones dans ces conditions, nous avons souhaité poursuivre cette étude en engageant dans la réaction des cétoaldéhydes.

Les deux cétoaldéhydes **112** et **113** peuvent être préparés par époxydation, respectivement du phénylcyclohexène et du (+)-limonène en présence de *m*-CPBA dans le dichlorométhane, puis coupure oxydante avec le periodate de sodium NaIO<sub>4</sub> dans mélange eau/THF (1 :1) (Schéma 88).<sup>115</sup> Le 4-acétylbenzaldéhyde est quant à lui disponible commercialement.



**Schéma 88.** Synthèse des cétoaldéhydes **112** et **113**.

Les trois cétoaldéhydes ont été utilisés en présence de différentes amines (Tableau 8) déjà utilisées dans le précédent tableau. Le substrat **112** en présence d'amines secondaires (Entrées 1 à 3) conduit aux produits désirés **114**, **115** et **116** avec d'excellents rendements, respectivement, de 93% ; 89% et 88%. Par analyse du brut réactionnel en spectroscopie RMN <sup>1</sup>H, l'inactivité du complexe **Fe-NHiPr** vis-à-vis des cétones est confirmée. Un cétoaldéhyde plus réactif tel que l'acétylbenzaldéhyde (Entrées 4, 5 et 7) conduit à la même observation. La réaction d'amination réductrice se fait chimiosélectivement sur la fonction aldéhyde pour conduire aux produits **117** (94%), **118** (79%) et **119** (99%).

<sup>115</sup> Atmaca, U.; Usanmaz, H.K.; Çelik M. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2230-2232.

**Tableau 8.** Exemples d'amination réductrice chimiosélective catalysées par **Fe-NHiPr**.

Entrée	Aldéhyde	Amine	Produit	Rendement
1			<b>114</b>	93%
2			<b>115</b>	89%
3			<b>116</b>	88%
4			<b>117</b>	94%
5			<b>118</b>	79%
7			<b>119</b>	99%
9			<b>120</b>	89%
10			<b>121</b>	81%
11			<b>122</b>	88%
12			<b>123</b>	78%
13			<b>124</b>	65%

[a] Conditions générales : aldéhyde (0.5 mmol), amine (0.6 mmol), **Fe-NHiPr** (2 mol%),  $\text{Me}_3\text{NO}$  (3 mol%),  $\text{H}_2$  (5 bar), éthanol (1 mL) à température ambiante. [b] Rendement isolé

Enfin le céto-aldéhyde aliphatique **113** est aminé chimiosélectivement (Entrées 9 à 13), les produits **120**, **121**, **122**, **123**, **124** sont obtenus avec de bons rendements (de 65 à 89%).

## VI. Conclusion

Un nouveau complexe de fer (II) **Fe-NHiPr** possédant un ligand aminocyclopentadiényle a été synthétisé et complètement caractérisé. Les premiers résultats ont montré une meilleure activité de ce nouveau complexe par rapport aux complexes développés précédemment pour l'amination réductrice. En effet, la réaction d'amination réductrice peut désormais se faire à température ambiante sous 5 bar d'hydrogène et sans pré-condensation des substrats. Malgré quelques limitations, comme une faible réactivité avec les amines primaires ou les amines désactivées aromatiques, ce système a permis de développer une amination réductrice hautement chimiosélective avec l'utilisation de cétoaldéhydes aromatiques et aliphatiques.

Un mécanisme passant par deux voies d'activation de l'hydrogène a été proposé en s'appuyant sur des expériences de deutération. Les calculs DFT sont en cours actuellement pour apporter un supplément d'information sur le mécanisme.<sup>116</sup>

Comme perspectives, une amélioration des conditions de réaction est à envisager afin de permettre une réactivité avec les amines primaires et/ou de cétones (en chauffant par exemple), ainsi qu'une étude plus approfondie sur sa réactivité vis-à-vis d'autres réactions (transfert d'hydrogène, réductions de liaisons C=O...).

L'amine étant facilement modulable lors de la synthèse du ligand, des complexes chiraux sont envisageables et pourrait permettre les réductions énantiosélectives. Enfin, du fait de l'activation de l'hydrogène à température ambiante, le complexe Fe-NHiPr est un candidat idéal pour le développement de métalloenzymes artificielles.

---

<sup>116</sup> Lator, A.; Mérel, D.S.; Gaignard-Gaillard, Q.; Gaillard, S.; Poater, A.; Renaud, J-L. *Manuscrit en preparation.*

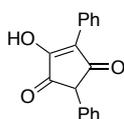


PARTIE 2 . PARTIES EXPERIMENTALES

## I. General considerations

All air- and moisture-sensitive manipulations were carried out using standard vacuum line Schlenk tubes techniques. Dry toluene was dried using a solvent purification system from Innovative Technologies, by passage through towers containing activated alumina. Xylene was purchased from Carlo Erba and was distilled over sodium and stocked over 4Å molecular sieves. Both were deglazed prior to use by bubbling argon gas directly in the solvent. Other solvents and chemicals were purchased from different suppliers and used as received. Neutral alumina was purchased from Alfa Aesar (Brockmann Grade I, 58 Angstroms, -60 Mesh Powder, S.A. 150 m<sup>2</sup>/g) and silica from Carlo Erba (60Å 40-63µ). Deuterated solvents for NMR spectroscopy were purchased from Sigma Aldrich and used as received. NMR spectra were recorded on a 500 MHz Brücker spectrometer. Proton (<sup>1</sup>H) NMR information is given in the following format: multiplicity (s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; qui, quintet; sept, septet; m, multiplet), coupling constant(s) (*J*) in Hertz (Hz), number of protons. The prefix *app* is occasionally applied when the true signal multiplicity was unresolved and *br* indicates the signal in question broadened. Carbon (<sup>13</sup>C or DEPTQ) NMR spectra are reported in ppm (δ) relative to CDCl<sub>3</sub> unless noted otherwise. Infrared spectra were recorded over a PerkinElmer Spectrum 100 FT-IR Spectrometer using neat conditions. HRMS analyses were performed by Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thioorganique analytical Facilities. Optical rotation was measured in chloroform, at 25 °C over a Jasco P-2000 polarimeter using a sodium lamp (589 nm) and a concentration of 10 mg.cm<sup>-3</sup>

## II. Preparation of iron complex



Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>12</sub>O<sub>3</sub>  
Exact Mass: 264,08

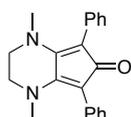
○ **4-hydroxy-2,5-diphenylcyclopent-4-ene-1,3-dione<sup>117</sup> (10)**

In a 100 mL Schlenk tube under an argon atmosphere, freshly cut pieces of sodium (57 mmol, 1.31 g, 2 equiv.) were dropped into freshly distilled ethanol (27 mL) at 0°C. After its complete dissolution thanks to a vigorous stirring, 1,3- diphenyl-2-propanone (28.5 mmol, 5.6 mL, 1 Equiv.) and diethyl oxalate (28.5 mmol, 3.9 mL, 1 Equiv.) were added. The solution was slowly warmed up to room temperature and stirred for 48h at room temperature. The color of the

<sup>117</sup> Claisen, L.; Ewan, T. *Annalen* **1895**, *284*, 245-299

reaction mixture changed from brown to dark purple. At 0°C, glacial acetic acid was carefully added dropwise until neutralization. The color turned yellow orange. The reaction mixture was then poured into ice/water (143 mL) and the aqueous layer was acidified to pH 1 by careful dropwise addition of concentrated sulfuric acid (96%). The resulting pale yellow precipitate was filtered, washed twice with water and dried by azeotropic distillation with toluene. The pure enough product **10** was obtained as a pale-yellow powder (5.79 g, 77 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 400 MHz)** δ 8.06 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.48 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.36 (ddt, *J* = 21.4, 14.2, 7.5 Hz, 4H), 7.17 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 4.46 (s, 1H) ppm (OH not observed). **<sup>13</sup>C-NMR (DMSO-*d*<sub>6</sub>, 100 MHz)** δ 197.5, 196.8, 166.4, 134.4, 129.6, 128.9, 128.2, 128.1, 127.4, 56.0 ppm. **IR (neat)** ν 3259, 3060, 3033, 2909, 1736, 1669, 1629, 1494, 1452, 1378, 1268, 1224, 1192, 1132, 901, 777, 735, 693 cm<sup>-1</sup>. **HRMS [M+H]<sup>+</sup>**: calculated C<sub>17</sub>H<sub>13</sub>O<sub>3</sub> 265.0865; found: 265.0869

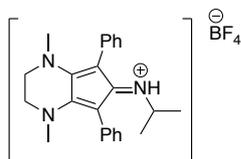


Chemical Formula: C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O  
Exact Mass: 316,16

○ **1,4-dimethyl-5,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-6H-cyclopenta[b]pyrazin-6-one<sup>41</sup> (11)**

In a 100 mL Schlenk tube under an argon atmosphere, the diphenylcyclopentanetrione **11** (18.9 mmol, 5 g, 1 equiv.) and *N,N'*-dimethylethylenediamine (18.9 mmol, 2.04 mL, 1 equiv.) were introduced in methanol (30 mL). The reaction mixture was heated under reflux and monitored by TLC on silica gel (eluent: CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH: 90/10). After two hours, the solvent was removed to furnish the pure product **11** as a dark purple powder (5.96 g, 99%).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)** δ 7.30-7,25 (m, 8H), 7.17-7.12 (m, 2H), 3.33 (s, 4H), 2.82 (s, 6H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)** δ 195.4, 151.0, 133.7, 131.2, 127.4, 125.6, 98.9, 50.1, 42.3 ppm. **IR (neat)** ν 3049, 2961, 2846, 1732, 1662, 1604, 1588, 1496, 1435, 1416, 1353, 1263, 1244, 1203, 1133, 1113, 1069, 988, 939, 839, 803, 769, 750, 718, 697 cm<sup>-1</sup>. **HRMS [M+H]<sup>+</sup>**: calculated C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>N<sub>2</sub>O 317.1654; found: 317.1648.



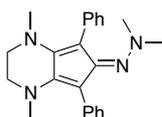
Chemical Formula: C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>BF<sub>4</sub>N<sub>3</sub><sup>+</sup>  
Exact Mass: 445,23

○ ***N*-(1,4-dimethyl-5,7-diphenyl-3,4-dihydro-1*H*-cyclopenta[*b*]pyrazine-6(2*H*)-ylidene)propan-2-aminium tetrafluoroborate (85)**

In a 100 mL dried Schlenk tube, equipped with a stirring bar, under argon, triethyloxonium tetrafluoroborate (3.16 mmol, 1 equiv., 900 mg) was solubilized in dry dichloromethane (20

mL). Diaminocyclopentadienone **11** (3.13 mmol, 1 equiv., 1.0 g) was added and the colorless solution turned immediately to a bright emerald green. The mixture was cooled down to -40 °C (acetonitrile/dry-ice) and isopropylamine (3.16 mmol, 1 equiv., 0.27 mL) was added dropwise. The color of the solution turned into a deep night blue and the reaction was stirred 1 hours at -40 °C and then 2 hours at room temperature. Solvent was evaporated to dryness, and the crude ligand was purified by neutral alumina flash column chromatography (dichloromethane/methanol from 0 to 10%). A metathesis of tetrafluoroborate anions occurred with unknown anions from alumina during purification. The resulting purified hygroscopic was directly engaged in an anion metathesis. In methanol (30 mL), the ligand was stirred over 1 hours at room temperature in presence of an excess of sodium tetrafluoroborate (20 mmol, 2.2 g). Solvent was removed by evaporation, and the solid was washed with cold dichloromethane and filtrated over a pad of Celite ®, concentrated *in vacuo* to afford the pure cationic ligand **85** as a deep blue powder (647 mg, 51%).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)** δ 7.40-7.26 (m, 8H), 7.22-7.17 (m, 2H), 5.61 (d, *J* = 9.8 Hz, 1H), 3.53 (ddd, *J* = 12.6; 8.5; 5.6 Hz, 4H), 3.33-3.27 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.64 (s, 3H), 0.78 (d, *J* = 6.3 Hz, 6H) ppm. **<sup>11</sup>B-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 128 MHz)** δ -0.91 ppm. **<sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)** δ -153.7 ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)** δ 172.8, 154.6, 145.9, 133.2, 132.9 (2C), 132.4 (2C), 130.0, 129.3 (2C), 129.1 (2C), 129.0 (2C), 96.1, 90.5, 50.7, 49.3, 47.0, 41.9, 41.6, 23.3 (2C) ppm. **IR (neat)** 3328, 2977, 1625, 1569, 1513, 1465, 1367, 1335, 1335, 1157, 1101, 1053, 954, 732, 706, 520 cm<sup>-1</sup>. **HRMS ESI(+)** [M-BF<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: calculated C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>N<sub>3</sub> 358.2283; found: 358.2288. **ESI(-)** [BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup> 87.00.



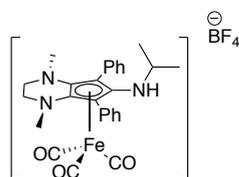
Chemical Formula: C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>N<sub>4</sub>  
Exact Mass: 358,22

○ **6-(2,2-dimethylhydrazin-1-ylidene)-1,4-dimethyl-5,7-diphenyl-1H,2H,3H,4H,6H-cyclopenta[β]pyrazine (87)**

In a 100 mL dried Schlenk tube, equipped with a stirring bar, under argon, triethyloxonium tetrafluoroborate (3.16 mmol, 1 equiv., 900 mg) was solubilized in dry dichloromethane (20 mL). Diaminocyclopentadienone **11** (3.13 mmol, 1 equiv., 1.0 g) was added and the colorless solution turned immediately to a bright emerald green. The mixture was cooled down to -40 °C (acetonitrile/dry-ice) and isopropylamine (3.16 mmol, 1 equiv., 0.27 mL) was added dropwise. The color of the solution turned into a deep night blue and the reaction was stirred 1 hours at -40 °C and then 2 hours at room temperature. Solvent was evaporated to dryness, and the crude ligand was purified by neutral alumina flash column chromatography (dichloromethane/methanol from 0 to 10%). A metathesis of tetrafluoroborate anions occurred

with unknown anions from alumina during purification. The resulting purified hygroscopic was directly engaged in an anion metathesis. In methanol (30 mL), the ligand was stirred over 1 hours at room temperature in presence of an excess of sodium tetrafluoroborate (20 mmol, 2.2 g). Solvent was removed by evaporation, and the solid was washed with cold dichloromethane and filtrated over a pad of Celite ®, concentrated *in vacuo* to afford the pure cationic ligand **87** as a deep blue powder (647 mg, 51%).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)** δ 7.42-7.36 (m, 2H), 7.36-7.31 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 3H), 7.20-7.12 (m, 3H), 3.23-3.12 (m, 4H), 2.59 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.10 (s, 6H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)** δ 162.4, 147.4, 143.5, 139.0, 135.9, 132.4 (2C), 132.1 (2C), 126.5 (2C), 126.1 (2C), 125.3, 124.9, 105.1, 96.2, 51.1, 50.8, 48.4 (2C), 42.0, 41.8 ppm. **IR (neat)** ν 2949, 2840, 1595, 1497, 1408, 1353, 1067, 967, 699 cm<sup>-1</sup>. **HRMS [M+H]<sup>+</sup>**: calculated C<sub>23</sub>H<sub>27</sub>N<sub>4</sub> 359.2236; found: 359.2242.



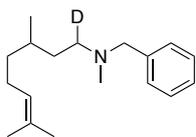
Chemical Formula: C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>BF<sub>4</sub>FeN<sub>3</sub>O<sub>3</sub><sup>+</sup>  
Exact Mass: 585,15

#### o Iron complex Fe-NHiPr

In a 100 mL Schlenk tube, equipped with a stirring bar, under argon, cationic ligand **85** (1.12 mmol, 1 equiv., 500 mg) and iron nonacarbonyl (2.35 mmol, 2.1 equiv., 860 mg) were suspended in dry free-O<sub>2</sub> toluene (20 mL). The mixture was heated at 110 °C over 18 hours. The black mixture was cooled down to room temperature and concentrated to dryness *in vacuo*. The dark solid was solubilized with methylene chloride (30 mL) and filtrated with a frit over a pad of Celite ® and organics were evaporated. Purification of the crude by silica flash column chromatography (Ethyl acetate) afforded the pure complex **Fe-NHiPr** as gold orange powder (295 mg, 45%).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)** δ 7.60-7.50 (m, 10H), 3.69 (ddd, *J* = 10.6; 6.8; 3.6 Hz, 2H), 3.03 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.88 (ddd, *J* = 10.6; 6.8; 3.6 Hz, 2H), 3.83-2.77 (m, 1H), 2.35 (s, 6H), 0.69 (d, *J* = 6.4 Hz, 6H) ppm. **<sup>11</sup>B-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 128 MHz)** δ -0.85 ppm. **<sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)** δ -152.9 ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)** δ 208.5 (3C), 138.1, 130.4 (6C), 129.8 (4C), 128.5 (2C), 118.2 (2C), 67.5 (2C), 49.7 (2C), 45.5, 40.2 (2C), 23.1 (2C) ppm. **IR (neat)** ν 3372, 2042, 1992, 1965, 1570, 1539, 1506, 1483, 1445, 1418, 1367, 1277, 1048, 1032, 754, 704 cm<sup>-1</sup>. **HRMS ESI(+)** [M-BF<sub>4</sub>]<sup>+</sup>: calculated C<sub>27</sub>H<sub>28</sub>FeN<sub>3</sub>O<sub>3</sub> 498.1480; found: 498.1492. **ESI(-)** [BF<sub>4</sub>]<sup>-</sup>: 87.0029; found 87.0033.

### III. Deuterium Labelling



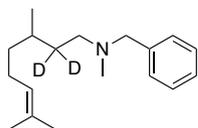
Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>DN  
Exact Mass: 260,24

#### ○ Benzyl[3,7-dimethyl(1-deuterium)oct-6-en-1-yl]methylamine (88-D<sub>1</sub>)

In a 10 mL autoclave equipped with a stirring bar, under argon, (±)Citronellal (0.5 mmol, 1 equiv., 90 μL), *N*-benzylmethylamine (0.6 mmol, 1.2 equiv., 80 μL), **Fe-NHiPr** (0.01 mmol, 2 mol %, 5.86 mg) and trimethylamine oxide (0.015 mmol, 3 mol %, 1.2 mg) were solubilized in free-O<sub>2</sub> methanol (1 mL). The autoclave was sealed and pressurized with deuterium (5 bar), and the mixture was stirred 16 hours at room temperature. Solvent was removed *in vacuo* and the crude was purified by silica flash column chromatography (Pentane/Et<sub>2</sub>O 9:1). Pure deuterated **88-D<sub>1</sub>** product was obtained as a colorless oil (121 mg, 93 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 7.32-7.29 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 1H), 5.09 (tt, *J* = 7.1; 1.3 Hz, 1H), 3.52-3.42 (m, 2H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.04-1.89 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.58-1.52 (m, 1H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.36-1.27 (m, 2H), 1.19-1.10 (m, 1H), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)** δ 139.3, 131.1, 129.1 (2C), 128.1 (2C), 126.8, 124.9, 62.4, 55.2 (t, <sup>C-D</sup>*J* = 20.0 Hz, 1C), 42.2, 37.2, 34.3, 30.8, 25.7, 25.5, 19.7, 17.6 ppm.

**HRMS [M+H]<sup>+</sup>** : C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>DN calculated 261.2441; found 261.2444.



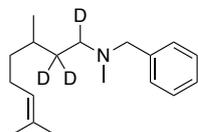
Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>D<sub>2</sub>N  
Exact Mass: 261,24

#### ○ Benzyl[3,7-dimethyl(2-deuterium)oct-6-en-1-yl]methylamine (88-D<sub>2</sub>)

In a 10 mL autoclave equipped with a stirring bar, under argon, (±)Citronellal (0.5 mmol, 1 equiv., 90 μL), *N*-Benzylmethylamine (0.6 mmol, 1.2 equiv., 80 μL), **Fe-NHiPr** (0.01 mmol, 2 mol %, 5.86 mg) and trimethylamine oxide (0.015 mmol, 3 mol %, 1.2 mg) were solubilized in free-O<sub>2</sub> deuterated methanol (CD<sub>3</sub>OD; 1 mL). The autoclave was sealed and pressurized with hydrogen (5 bar), and the mixture was stirred 16 hours at room temperature. Solvent was removed *in vacuo* and the crude was purified by silica flash column chromatography (Pentane/Et<sub>2</sub>O 9:1). Pure deuterated **88-D<sub>2</sub>** product was obtained as a colorless oil (105 mg, 81 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 7.32-7.29 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 1H), 5.09 (tt, *J* = 7.1; 1.3 Hz, 1H), 3.52-3.42 (m, 2H), 2.37 (s, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.04-1.89 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.36-1.27 (m, 1H), 1.19-1.10 (m, 1H), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C-**

**NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)**  $\delta$  139.3, 131.1, 129.1 (2C), 128.1 (2C), 126.8, 124.9, 62.4, 55.4, 42.3, 37.2, 34.1-33.5 (m, 1C), 30.7, 25.7, 25.5, 19.7, 17.6 ppm. **HRMS [M+H]<sup>+</sup>** : C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>D<sub>2</sub>N calculated 262.2504 ; found 262.2502.



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>D<sub>3</sub>N  
Exact Mass: 262,25

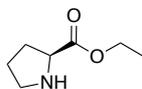
○ **Benzyl[3,7-dimethyl(1,2,2-deuterium)oct-6-en-1-yl]methylamine (88-D<sub>3</sub>)**

In a 10 mL autoclave equipped with a stirring bar, under argon, ( $\pm$ )Citronellal (0.5 mmol, 1 equiv., 90  $\mu$ L), *N*-Benzylmethylamine (0.6 mmol, 1.2 equiv., 80  $\mu$ L), **Fe-NHiPr** (0.01 mmol, 2 mol %, 5.86 mg) and trimethylamine oxide (0.015 mmol, 3 mol %, 1.2 mg) were solubilized in free-O<sub>2</sub> deuterated methanol (CD<sub>3</sub>OD; 1 mL). The autoclave was sealed and pressurized with deuterium (5 bar), and the mixture was stirred 16 hours at room temperature. Solvent was removed *in vacuo* and the crude was purified by silica flash column chromatography (Penatne/Et<sub>2</sub>O 9:1). Pure deuterated **88-D<sub>3</sub>** product was obtained as a colorless oil (107 mg, 82 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)**  $\delta$  7.32-7.29 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 1H), 5.09 (tt, *J* = 7.1; 1.3 Hz, 1H), 3.52-3.42 (m, 2H), 2.37-2.31 (m, 1H), 2.17 (s, 3H), 2.04-1.89 (m, 2H), 1.67 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.52-1.44 (m, 1H), 1.36-1.27 (m, 1H), 1.19-1.10 (m, 1H), 0.87 (d, *J* = 6.6 Hz, 3H) ppm.

**<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)**  $\delta$  139.3, 131.1, 129.1 (2C), 128.1 (2C), 126.8, 124.9, 62.4, 55.2 (t, <sup>C-D</sup>*J* = 20 Hz, 1C), 42.2, 37.2, 34.1-33.5 (m, 1C), 30.8, 25.7, 25.5, 19.7, 17.6 ppm. **HRMS [M+H]<sup>+</sup>** C<sub>18</sub>H<sub>26</sub>D<sub>3</sub>N calculated 263.2567; found 263.2565.

#### IV. Preparation of starting materials 111, 112 and 113.



Chemical Formula: C<sub>7</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 143,09

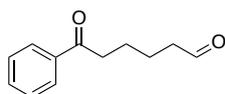
○ ***L*-Proline methyl ester<sup>118</sup> (111)**

In a 50 mL round bottom flask equipped with a stirring bar and a condenser, *L*-Proline (17.3 mmol, 1 equiv., 2.0 g) was suspended in absolute ethanol (50 mL). At 0 °C (Ice bath), thionyl chloride (41.4 mmol, 2.4 equiv., 3 mL) was added dropwise. The reaction was stirred one hour at 0 °C, and then refluxed over 18 hours. Mixture was brought back to room temperature, and solvent was evaporated to dryness. The colorless oil was solubilized in ethyl acetate (50 mL)

<sup>118</sup> Dehigaspitiya, D.C.; Navath, S.; Weber, C.S.; Lynch, R.M.; Mash, E.A. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 3060-3065.

and washed with saturated aqueous NaHCO<sub>3</sub> solution (2x30 mL), organic layer was dried with MgSO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated *in vacuo*. Purification by silica flash column chromatography (Dichloromethane/Methanol 95:5) afforded the pure Proline methyl ester **111** as a colorless oil (2.13 g, 86 %).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 4.17 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.75 (dd, *J* = 8.4; 5.3 Hz, 1H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.49-2.45 (*br. s*, 1H), 2.17-2.09 (m, 1H), 1.87-1.70 (m, 3H), 1.27 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 175.4, 60.9, 59.8, 47.1, 30.9, 30.3, 25.5, 14.3 ppm. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -54.7

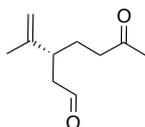


Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>O<sub>2</sub>  
Exact Mass: 190,10

○ **6-Oxo-6-phenylhexanal<sup>115</sup> (112)**

In a 100 mL round bottom flask equipped with a stirring bar, 2-Phenylcyclohexene (20 mmol, 1 eq., 3.18 mL) was solubilized in dry methylene chloride (50 mL) and cooled down to 0 °C with an ice bath. 3-Chloroperbenzoic acid (50 % wt) (22 mmol, 1. eq., 7.6 g) was added slowly by portion over 10 minutes. The reaction was stirred 1 hour at 0 °C, then quenched by NaHCO<sub>3</sub> aqueous saturated solution (20 mL). Organic phase was separated and aqueous phase was washed twice with dichloromethane (2x20 mL). Organics were combined, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude by silica flash column chromatography (Pentane/Et<sub>2</sub>O 95:5), afforded the pure epoxide intermediate which was directly engaged in the next step. The crude epoxide intermediate was solubilized in a mixture of THF/H<sub>2</sub>O (30 mL 1:1). Sodium periodate (30 mmol, 1.5 eq., 6.41 g) was added and the reaction was stirred at room temperature for 18 hours. The mixture was extracted with dichloromethane (3x20 mL) and organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated *in vacuo*. Purification by silica flash column chromatography (Pentane/Et<sub>2</sub>O 8:2) afforded the pure keto-aldehyde **112** as a white solid (1.81 g, 48 %).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 9.78 (s, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.56 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 3.00 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 2.51 (t, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.82-1.69 (m, 4H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 202,0, 199.7, 136.9, 133.0, 128.6 (2C), 127.9 (2C), 43.8, 38.1, 23.6, 21.7 ppm.



Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O<sub>2</sub>  
Exact Mass: 168,12

○ **(R)-(+)-3-isopropenyl-6-oxoheptanal<sup>119</sup> (113)**

In a 100 mL round bottom flask equipped with a stirring bar, (R)-Limonene (15 mmol, 1 eq., 2.3 mL) was solubilized in dry methylene chloride (50 mL) and cooled down to 0 °C with an ice bath. 3-Chloroperbenzoic acid (16 mmol, 1.05 eq., 2.76 g) was added slowly by portion over 10 minutes. The reaction was stirred 1 hour at 0 °C, then quenched by NaHCO<sub>3</sub> aqueous saturated solution (20 mL). Organic phase was separated and aqueous phase was washed twice with dichloromethane (2x20 mL). Organics were combined, dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated *in vacuo*. Purification of the crude by silica flash column chromatography, afforded the pure epoxide intermediate which was directly engaged in the next step. The crude epoxide intermediate was solubilized in a mixture of THF/H<sub>2</sub>O (20 mL 1:1). Sodium periodate (22.5 mmol, 1.5 eq., 4.8 g) was added and the reaction was stirred at room temperature for 1 hour. The mixture was extracted with dichloromethane (3x20 mL) and organic layers were dried over Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, filtrated and concentrated *in vacuo*. Purification by silica flash column chromatography (Pentane/Et<sub>2</sub>O 9:1) afforded the pure keto-aldehyde **113** as a colorless oil (1.96 g, 78 %).

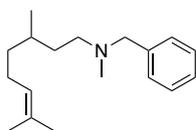
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 9.67 (s, 1H), 4.84-4.81 (m, 1H), 4.77-4.76 (m, 1H), 2.70-2.64 (m, 1H), 2.45 (dd, *J* = 7.9; 2.5 Hz, 1H), 2.43 (dd, *J* = 7.9; 2.5 Hz, 1H), 2.39 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.75-1.67 (m, 1H), 1.65-1.61 (*br. s*, 3H), 1.61-1.57 (m, 1H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 208.3, 201.8, 145.1, 113.3, 47.5, 40.9, 40.8, 30.1, 26.4, 18.4 ppm. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -3.2.

## V. Reactions of reductive amination

### General Procedure for reductive amination

In a 10 mL autoclave equipped with a stirring bar, under argon, aldehyde (0.5 mmol, 1 equiv.), amine (0.6 mmol, 1.2 equiv.), **Fe-NHiPr** (0.01 mmol, 2mol%, 5.86 mg) and trimethylamine oxide (0.015 mmol, 3mol%, 1.2 mg) were solubilized in free-O<sub>2</sub> ethanol (1 mL). The autoclave was sealed and pressurized with hydrogen (5 bar), and the mixture was stirred 16 hours at room temperature. The reaction was extracted with dichloromethane (10 mL) and washed with NaHCO<sub>3</sub> saturated aqueous solution (10 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated and solvent was removed *in vacuo*. Pure product was afforded by silica flash column chromatography.

<sup>119</sup> Kula, J.; Podlejski, J. *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 2098-2100.



Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>29</sub>N  
Exact Mass: 259,23

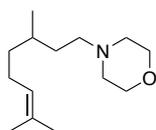
○ **N-Benzyl-N-(3,7-trimethyloct-6-en-1-amine)<sup>120</sup> (88)**

According to the general procedure, starting from (±)Citronellal (0.5 mmol, 1 equiv., 90 μL) and N-Benzylmethylamine (0.6 mmol, 1.2 equiv., 80 μL) afforded after purification by silica flash column chromatography (Pentane/EtOAc 95:5), N-Benzyl-N-(3,7-trimethyloct-6-en-1-amine **88** as a colorless oil (118 mg, 91 %)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 7.29-7.17 (m, 5H), 5.04 (t, *J* = 7.1 Hz, 1H), 3.44 (q, *J* = 13.0 Hz, 1H), 2.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 139.3, 131.1, 129.1 (2C), 128.2 (2C), 126.9, 124.9, 62.4, 55.6, 42.3, 37.3, 34.4, 30.9, 25.8, 25.5, 19.7, 17.7 ppm.

○ **Scale up of the reductive amination to 5 mmol starting material.**

In a 10 mL autoclave equipped with a stirring bar, under argon, (±)-citronellal (5 mmol, 1 equiv., 0.9 mL), N-benzylmethylamine (6 mmol, 1.2 equiv., 0.8 mL), Fe-NHiPr (0.1 mmol, 2 mol %, 58.6 mg) and trimethylamine oxide (0.15 mmol, 3 mol %, 12 mg) were solubilized in free-O<sub>2</sub> ethanol (5 mL). The autoclave was sealed and pressurized with hydrogen (5 bar), and the mixture was stirred 18 hours at room temperature. The reaction was extracted with dichloromethane (30 mL) and washed twice with NaHCO<sub>3</sub> saturated aqueous solution (2 x 20 mL), dried over MgSO<sub>4</sub>, filtrated and solvent was removed *in vacuo*. Crude product was purified by silica flash column chromatography (Pentane/EtOAc 95:5) to afford the pure product **88** as a colorless oil (1.11 g, 86%). <sup>1</sup>H-NMR was in a good agreement to the previous reported product **88**.



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>27</sub>NO  
Exact Mass: 225,21

○ **Morpholine, 4-(3,7-dimethyl-6-octen-1-yl)<sup>121</sup> (89)**

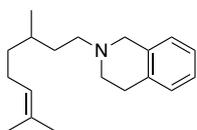
According to the general procedure, starting from (±)-citronellal (0.5 mmol, 1 equiv., 90 μL) and morpholine (0.6 mmol, 1.2 equiv., 55 μL) afforded after filtration over a pad of Celite ® with pentane, Morpholine, 4-(3,7-dimethyl-6-octen-1-yl) **89** as a yellowish oil (89 mg, 79 %).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 5.02 (t, *J* = 7.0 Hz, 1H), 3.65 (t, *J* = 4.0 Hz, 4H), 2.42-2.32 (*br. s.*, 4H), 2.32-2.22 (m, 2H), 1.98-1.83 (m, 2H), 1.61, s, 3H), 1.53 (s, 3H), 1.50-1.42 (m, 1H), 1.40-

<sup>120</sup> Hanada, S.; Tsutsumi, E.; Motoyana, Y.; Nagashima, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15032-15040

<sup>121</sup> Sahli, Z.; Sundararaju, B.; Achard, M.; Bruneau, C. *Green Chem.* **2013**, *15*, 775-779

1.35 (m, 1H), 1.29-1.17 (m, 2H), 1.14-1.06 (m, 1H), 0.82 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  131.2, 124.9, 67.1, 57.3, 52.9, 37.2, 33.6, 31.1, 25.9, 25.8, 19.7, 17.7 ppm.

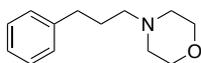


Chemical Formula:  $\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}$   
Exact Mass: 271,23

○ **2-(3,7-dimethyloct-6-en-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline<sup>11</sup> (90)**

According to the general procedure, starting from ( $\pm$ )-citronellal (0.5 mmol, 1 equiv., 90  $\mu\text{L}$ ) and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (0.6 mmol, 1.2 equiv., 76  $\mu\text{L}$ ) afforded after purification by silica flash column chromatography (Pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  9:1) 2-(3,7-dimethyloct-6-en-1-yl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline **90** as a yellowish oil (111 mg, 82 %).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  7.14-7.07 (m, 3H), 7.04-6.99 (m, 1H), 5.11 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 3.63 (s, 2H) 2.91 (t,  $J = 6.0$  Hz, 2H), 2.76-2.70 (m, 2H), 2.57-2.47 (m, 2H), 2.07-1.93 (m, 2H), 1.69 (s, 3H), 1.68-1.62 (m, 1H), 1.61 (s, 3H), 1.56-1.47 (m, 1H), 1.46-1.16 (m, 4H), 0.92 (d,  $J = 7.0$  Hz, 3H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  135.0, 134.4, 131.2, 128.7, 126.6, 126.1, 125.6, 124.8, 56.7, 56.4, 51.2, 37.3, 34.3, 31.1, 29.2, 25.8, 25.6, 19.8, 17.7 ppm.



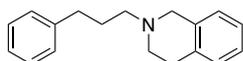
Chemical Formula:  $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{NO}$   
Exact Mass: 205,15

○ **1-(3-Phenylpropyl)morpholine<sup>122</sup> (91)**

According to the general procedure, starting from 3-phenylpropionaldehyde (0.5 mmol, 1 equiv., 70  $\mu\text{L}$ ) and morpholine (0.6 mmol, 1.2 equiv., 55  $\mu\text{L}$ ) afforded after filtration over a pad of Celite® with pentane, 1-(3-Phenylpropyl)morpholine **91** as a yellowish oil (89 mg, 87 %)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  7.31-7.25 (m, 2H), 7.21-7.16 (m, 3H), 3.72 (q,  $J = 4.6$  Hz, 4H), 2.65 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 2.47-2.40 (*br. s*, 4H), 2.37 (t,  $J = 7.7$  Hz, 2H), 1.82 (quint,  $J = 7.7$  Hz, 2H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  142.1, 128.4 (2C), 128.4 (2C), 125.8, 67.1 (2C), 58.4, 53.8 (2C), 33.7, 28.3 ppm.

<sup>122</sup> Hamid, M.H.S.A.; Allen, C.L.; Lamb, G.W.; Maxwell, A.C.; Maytum, H.C.; Watson, A.J.A.; Williams, J.M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1766-1774

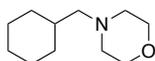


Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>N  
Exact Mass: 251,17

○ **1,2,3,4-tetrahydro-2-(3-phenylpropyl)-isoquinoline<sup>123</sup> (92)**

According to the general procedure, starting from 3-phenylpropionaldehyde (0.5 mmol, 1 equiv., 70  $\mu$ L) and morpholine (0.6 mmol, 1.2 equiv., 55  $\mu$ L) afforded after purification by silica flash column chromatography (Pentane/Et<sub>2</sub>O 9:1) 1,2,3,4-tetrahydro-2-(3-phenylpropyl)-isoquinoline **92** as a colorless oil (120 mg, 96 %).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  7.29-7.25 (m, 2H), 7.22-7.15 (m, 3H), 7.13-7.06 (m, 3H), 7.02-6.98 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 2.89 (t,  $J$  = 5.5 Hz, 2H), 2.73-2.65 (m, 4H), 2.53 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 1.92 (quint,  $J$  = 7.5 Hz, 2H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  142.3, 134.9, 134.4, 128.7 (2C), 128.5, 128.4, 126.7, 126.1, 125.9, 125.8, 125.6, 57.9, 56.2, 51.0, 33.8, 29.2, 28.9 ppm.

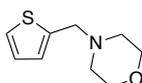


Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>21</sub>NO  
Exact Mass: 183,16

○ **4-(Cyclohexylmethyl)morpholine<sup>124</sup> (93)**

According to the general procedure, starting from cyclohexanecarboxaldehyde (0.5 mmol, 1 equiv., 60  $\mu$ L) and Morpholine (0.6 mmol, 1.2 equiv., 55  $\mu$ L) afforded after filtration over a pad of Celite ® with pentane, 4-(Cyclohexylmethyl)morpholine **93** as a yellowish oil (83 mg, 90 %).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  3.69 (t,  $J$  = 4.0 Hz, 4H), 2.41-2.33 (*br. s.*, 4H), 2.11 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 1.84-1.63 (m, 4H), 1.52-1.43 (m, 1H), 1.27-1.10 (m, 4H), 0.91-0.81 (m, 2H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  67.1 (2C), 66.2, 54.2 (2C), 34.7, 31.8 (2C), 26.8, 26.2 (2C) ppm.



Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>NOS  
Exact Mass: 183,07

○ **4-(2-thienylmethyl)-morpholine<sup>125</sup> (94)**

According to the general procedure, starting from 2-thiophene carboxaldehyde (0.5 mmol, 1 equiv., 47  $\mu$ L) and morpholine (0.6 mmol, 1.2 equiv., 55  $\mu$ L) afforded after filtration over a pad of Celite ® with pentane, 4-(2-thienylmethyl)-morpholine **94** as a yellowish oil (89 mg, 98 %).

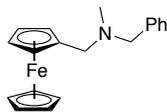
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  8.53-8.50 (m, 1H), 7.61 (td,  $J$  = 7.6; 1.9 Hz, 1H), 7.36 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 1H), 7.14-7.10 (m, 1H), 3.69 (t,  $J$  = 4.9 Hz, 4H), 3.61 (s, 2H), 2.46 (t,  $J$  = 4.9 Hz, 4H) ppm.

<sup>123</sup> Oss, G.; de Vos, S.D.; Luc, K.N.H.; Harper, J.B.; Nguyen, T.V. *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 1000-1010.

<sup>124</sup> Mitsudome, T.; Miyagawa, K.; Maeno, Z.; Mizugaki, T.; Jitsukawa, K.; Yamasaki, J.; Kitagawa, Y.; Kaneda, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 9381-9385

<sup>125</sup> Yao, T.; Feringa, B.L.; Barta, K. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 381-388.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  159.6, 149.3, 136.6, 123.3, 122.2, 66.9 (2C), 64.9, 55.8 (2C) ppm.

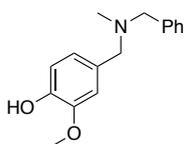


Chemical Formula:  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{FeN}$   
Exact Mass: 319,10

○ **(*N,N*-Benzylmethylaminomethyl)ferrocene (95)**

According to general procedure, starting from ferrocene carboxaldehyde (0.5 mmol, 1 equiv., 107 mg) and *N*-benzylmethylamine (0.6 mmol, 1 equiv., 90  $\mu\text{L}$ ) afforded, after purification over silica flash column chromatography (pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  8:2), (*N,N*-Benzylmethylaminomethyl)ferrocene **95** as a yellow oil (146 mg, 92 %).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  7.29-7.18 (m, 1H), 4.14 (t,  $J = 1.9$  Hz, 2H), 4.08 (t,  $J = 1.9$  Hz, 2H), 4.04 (s, 4H), 3.39 (s, 4H), 2.10 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  139.3, 129.1 (2C), 128.3 (2C), 126.9, 83.2, 70.3 (2C), 68.6 (5C), 67.9 (2C), 61.0, 56.9, 41.8 ppm. IR (neat)  $\nu$  3086, 3027, 2930, 2835, 2780, 1494, 1453, 1105, 1022, 1000, 858, 818, 734, 698, 520, 481  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : calculated  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{NFe}$  319.1023; found 319.1023.

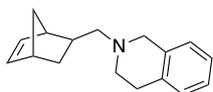


Chemical Formula:  $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}_2$   
Exact Mass: 257,14

○ **4-((benzyl(methyl)amino)methyl)-2-methoxyphenol (96)**

According to the general procedure, starting from vanillin (0.5 mmol, 1 equiv., 75 mg) and *N*-benzylmethylamine (0.6 mmol, 1.2 equiv., 80  $\mu\text{L}$ ) afforded after purification by silica flash column chromatography (Dichloromethane/ $\text{MeOH}$  98:2), 4-((benzyl(methyl)amino)methyl)-2-methoxyphenol **96** as a yellowish solid (127 mg, 99 %)

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  7.28-7.20 (m, 4H), 7.18-7.13 (m, 1H), 6.85-6.83 (m, 1H), 6.78-6.70 (m, 2H), 6.18-5.29 (*br. s*, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.42 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 2.09 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  146.6, 144.7, 139.2, 131.1, 129.1 (2C), 128.3 (2C), 127.0, 121.9, 113.9, 111.4, 61.9, 61.6, 55.9, 42.2 ppm. IR (neat)  $\nu$  3526, 3398, 3027, 2938, 2835, 2784, 1601, 1512, 1495, 1463, 1451, 1430, 1364, 1271, 1234, 1206, 1152, 1118, 1033, 870, 816, 796, 739, 698, 568  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : calculated  $\text{C}_{16}\text{H}_{20}\text{NO}_2$  258.1494; found: 258.1497.



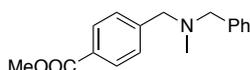
Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>N  
Exact Mass: 239,17

○ **2-((bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (97)**

According to general procedure starting from 5-norbornene-2-carboxaldehyde (0.5 mmol, 60 μL) and 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline (0.6 mmol, 1.2 equiv., mg) afforded after purification by silica flash column chromatography (Pentane/Et<sub>2</sub>O 9:1), 2-((bicyclo[2.2.1]hept-5-en-2-yl)methyl)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline **97** as two diastereoisomers *endo* and *exo* in a racemic ratio 1:1 (103 mg, 87 %).

**Diastereoisomer 1** <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 7.14-7.07 (m, 3H), 7.04-6.99 (m, 1H), 6.14-6.10 (m, 1H), 6.09-6.05 (m, 1H), 3.64 (q, *J* = 14.8 Hz, 2H), 2.90 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.83 (s, 1H), 2.80-2.69 (m, 3H), 2.58-2.48 (m, 2H), 1.76-1.69 (m, 1H), 1.35 (s, 2H), 1.34-1.24 (m, 2H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 136.8, 136.7, 135.1, 134.5, 128.7, 126.6, 126.0, 125.5, 64.5, 56.5, 51.3, 45.3, 45.2, 41.9, 36.5, 31.9, 29.0 ppm. IR (neat) ν 3059, 2959, 2757, 2760, 1498, 1455, 1378, 1334, 1127, 1097, 936, 740, 708 cm<sup>-1</sup>. HRMS [M+H]<sup>+</sup>: calculated C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N 240.1752; found: 240.1753. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -280.2.

**Diastereoisomer 2** <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 7.14-7.07 (m, 3H), 7.04-6.98 (m, 1H), 6.17-6.11 (m, 1H), 5.99-5.95 (m, 1H), 3.62 (q, *J* = 11.9 Hz, 2H), 2.97-2.86 (m, 3H), 2.79-2.77 (m, 1H), 2.77-2.72 (m, 1H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.32-2.25 (m, 1H), 2.19-2.13 (m, 1H), 1.89 (td, *J* = 10.0; 4.4 Hz, 1H), 1.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 0.66-0.60 (m, 1H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 137.0, 135.2, 134.5, 132.7, 128.6, 126.6, 126.0, 125.5, 63.0, 56.6, 51.1, 49.5, 45.2, 42.5, 36.6, 31.6, 29.0 ppm. IR (neat) ν 2957, 2935, 2865, 2763, 1498, 1453, 1340, 1265, 1095, 936, 739, 718 cm<sup>-1</sup>. HRMS [M+H]<sup>+</sup>: calculated C<sub>17</sub>H<sub>22</sub>N 240.1752; found: 240.1751. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +267.3.



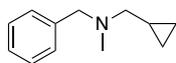
Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 269,14

○ **Methyl 4-(benzyl(methyl)amino)methyl)benzoate (98)**

According to the general procedure, starting from methyl 4-formylbenzoate (0.5 mmol, 1 equiv., 82 mg) and *N*-benzylmethylamine (0.6 mmol, 1.2 equiv., 80 μL) afforded after purification by silica flash column chromatography (Pentane/Et<sub>2</sub>O 8:2), Methyl 4-(benzyl(methyl)amino)methyl)benzoate **98** as a colorless oil (127 mg, 95 %)

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 7.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.30-7.22 (m, 4H), 7.19-7.15 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.48 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.11 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 167.1, 145.0, 139.1, 129.6 (2C), 128.9 (2C), 128.7 (2C), 128.3 (2C), 127.1, 62.0, 61.5, 52.1, 42.4 ppm. IR (neat) ν 2819, 2840, 2787, 1719, 1616, 1453, 1434, 1274, 1191,

1173, 1108, 1099, 1018, 757, 749, 698  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : calculated  $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{NO}_2$  270.1494; found: 270.1497.



Chemical Formula:  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}$   
Exact Mass: 175,14

○ **Benzyl(cyclopropylmethyl)methylamine (99)**

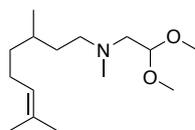
According to general procedure starting from cyclopropane carboxaldehyde (0.5 mmol, 37  $\mu\text{L}$ ) and *N*-benzylmethylamine (0.6 mmol, 1.2 equiv., 80  $\mu\text{L}$ ) afforded after purification by silica flash column chromatography (Dichloromethane/MeOH 9:1)

Benzyl(cyclopropylmethyl)methylamine **99** (88 mg, 99 %).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  7.29-7.22 (m, 4H), 7.20-7.15 (m, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.22 (s, 3H), 2.21 (d,  $J = 6.7$  Hz, 2H), 0.90-0.81 (m, 1H), 0.48-0.42 (m, 2H), 0.03 (q,  $J = 4.8$  Hz, 2H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  139.2, 129.1 (2C), 128.2 (2C), 126.8, 62.4, 62.3, 42.4, 8.9, 3.9 (2C) ppm. IR (neat)  $\nu$  3077, 3002, 2941, 2775, 1495, 1453, 1365, 1026, 737, 698  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS

$[\text{M}+\text{H}]^+$ : calculated  $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}$  176.1439; found: 176.1440.



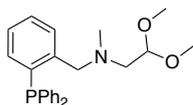
Chemical Formula:  $\text{C}_{15}\text{H}_{31}\text{NO}_2$   
Exact Mass: 257,24

○ **(2,2-dimethoxyethyl)(3,7-dimethyloct-6-en-1-yl)methylamine (100)**

According to the general procedure, starting from ( $\pm$ )-citronellal (0.5 mmol, 1 equiv., 90  $\mu\text{L}$ ) and *N*-methylaminoacetaldehyde dimethyl acetal (0.6 mmol, 1.2 equiv., 65  $\mu\text{L}$ ) afforded after purification by silica flash column chromatography (Pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  9:1) (2,2-dimethoxyethyl)(3,7-dimethyloct-6-en-1-yl)methylamine **100** as a yellowish oil (90 mg, 70 %).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  (.09 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 4.49 (t,  $J = 5.2$  Hz, 1H), 3.36 (s, 6H), 2.55-2.47 (m, 2H), 2.47-2.37 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 1.97 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.56-1.47 (m, 1H), 1.45-1.39 (m, 1H), 1.36-1.23 (m, 2H), 1.19-1.11 (m, 1H), 0.89 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H) ppm.

$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  131.1, 124.8, 102.8, 58.9, 56.6, 53.3 (2C), 43.2, 37.2, 33.9, 30.9, 25.7, 19.6, 17.6 ppm. IR (neat)  $\nu$  2953, 2916, 2848, 2784, 1456, 1377, 1194, 1128, 1076, 968  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : calculated  $\text{C}_{15}\text{H}_{32}\text{NO}_2$  258.2433; found: 258.2434.

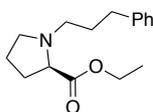


Chemical Formula:  $C_{24}H_{28}NO_2P$   
Exact Mass: 393,19

○ **(2,2-dimethoxyethyl)([2-(diphenylphosphanyl)phenyl]methyl)methylamine. (101)**

According to general procedure starting from 2-(diphenylphosphino)benzaldehyde (0.5 mmol, 145 mg) and *N*-methylaminoacetaldehyde dimethyl acetal (0.6 mmol, 1.2 equiv., 65  $\mu$ L) afforded after purification by silica flash column chromatography (Pentane/Et<sub>2</sub>O 9:1), (2,2-dimethoxyethyl)([2-(diphenylphosphanyl)phenyl]methyl)methylamine **101** as a white solid (136 mg, 70 %).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  7.50-7.46 (m, 1H), 7.28-7.23 (m, 7H), 7.22-7.16 (m, 4H), 7.09 (t,  $J = 7.7$  Hz, 1H), 6.85-6.81 (m, 1H), 4.22 (t,  $J = 5.0$  Hz, 1H), 3.72 (d,  $J = 2.0$  Hz, 2H), 3.20 (s, 6H), 2.45 (d,  $J = 5.0$  Hz, 2H), 2.07 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  144.0 (d, <sup>C-P</sup> $J = 22.8$  Hz, 1C), 137.5 (d, <sup>C-P</sup> $J = 10.3$  Hz, 2C), 136.4 (d, <sup>C-P</sup> $J = 14.9$ , 1C), 138.8, 133.7 (d, <sup>C-P</sup> $J = 19.7$  Hz, 2C), 129.2 (d, <sup>C-P</sup> $J = 5.1$  Hz, 1C), 128.6 (2C), 128.4 (2C), 128.3 (d, <sup>C-P</sup> $J = 5.1$  Hz, 2C), 127.1, 103.1, 60.6 (d, <sup>C-P</sup> $J = 20$  Hz, 1C), 58.1, 53.2 (2C), 42.2 ppm. <sup>31</sup>P-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 203 MHz)  $\delta$  -15.6 ppm. IR (neat)  $\nu$  3052, 2927, 2829, 1585, 1433, 1364, 1192, 1122, 1067, 1026, 965, 743, 695, 502 cm<sup>-1</sup>. HRMS [M+H]<sup>+</sup>: C<sub>24</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>2</sub>P calculated 394.1298; found: 394.1393.

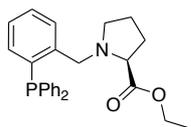


Chemical Formula:  $C_{16}H_{23}NO_2$   
Exact Mass: 261,17

○ **Ethyl-(2S)-1-(3-phenylpropyl)pyrrolidine-2-carboxylate (102)**

According to general procedure starting from 3-phenylpropionaldehyde (0.5 mmol, 85 mg) and (*S*)-proline methyl ester **111** (0.6 mmol, 1.2 equiv., 90 mg) afforded after purification by silica flash column chromatography (Pentane/Et<sub>2</sub>O 8:2), Ethyl-(2*S*)-1-(3-phenylpropyl)pyrrolidine-2-carboxylate **102** as yellowish oil (95 mg, 73 %).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  7.29-7.25 (m, 2H), 7.19-7.15 (m, 3H), 4.20-4.13 (m, 2H), 3.22-3.17 (m, 1H), 3.13-3.09 (m, 1H), 2.75-2.98 (m, 3H), 2.45-2.39 (m, 1H), 2.32 (q,  $J = 8.5$  Hz, 1H), 2.14-2.07 (m, 1H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 3H), 1.24 (t,  $J = 7.2$  Hz, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  174.9, 142.1, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 125.9, 66.3, 60.6, 54.7, 53.6, 51.8, 33.7, 30.2, 23.2, 14.3 ppm. IR (neat)  $\nu$  2940, 1728, 1496, 1454, 1371, 1174, 1128, 1030, 746, 699 cm<sup>-1</sup>. HRMS [M+H]<sup>+</sup>: calculated C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub> 262.1807; found: 262.1813. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -47.3.

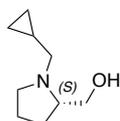


Chemical Formula: C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub>P  
Exact Mass: 417,19

○ **Ethyl (2S)-1-[2-(diphenylphosphanyl)phenyl]pyrrolidine-2-carboxylate (103)**

According to general procedure starting from 2-(diphenylphosphino)benzaldehyde (0.5 mmol, 145 mg) and (*S*)-proline methyl ester 111 (0.6 mmol, 1.2 equiv., 90 mg) afforded after purification by silica flash column chromatography (Pentane/Et<sub>2</sub>O 95:5), Ethyl (2*S*)-1-[2-(diphenylphosphanyl)phenyl]pyrrolidine-2-carboxylate **103** as white solid (180 mg, 86 %).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 7.51-7.47 (m, 1H), 7.33-7.26 (m, 6H), 7.23-7.18 (m, 4H), 7.15 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.90-6.86 (m, 1H), 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.35-3.30 (m, 1H), 2.84-2.78 (m, 1H), 2.42 (q, *J* = 7.0 Hz, 1H), 1.73-1.50 (m, 4H), 1.35-1.27 (m, 1H), 1.23 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 174.4, 144.4 (d, <sup>C-P</sup>*J* = 23.8 Hz), 137.9 (d, <sup>C-P</sup>*J* = 13.9 Hz), 137.8 (d, <sup>C-P</sup>*J* = 13.9 Hz), 136.2 (d, <sup>C-P</sup>*J* = 15.3 Hz), 134.2, 133.7 (d, <sup>C-P</sup>*J* = 5.8 Hz, 2C), 133.5 (d, <sup>C-P</sup>*J* = 5.8 Hz, 2C), 129.3 (d, <sup>C-P</sup>*J* = 5.5 Hz), 128.7 (2C), 128.4, 128.3, 128.2, 127.2 ppm. <sup>31</sup>P-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 203 MHz) δ -15.8 ppm. IR (neat) ν 3053, 2977, 2833, 1729, 1586, 1434, 1177, 1144, 1027, 744, 697, 905 cm<sup>-1</sup>. HRMS [M+H]<sup>+</sup>: calculated C<sub>26</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub>P 416.9986; found: 417.0134. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -56.7.

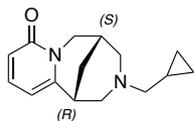


Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>17</sub>NO  
Exact Mass: 155,13

○ **[(2S)-1-(cyclopropylmethyl)pyrrolidin-2-yl]methanol (104)**

According to general procedure starting from cyclopropane carboxaldehyde (0.5 mmol, 37 μL) and *L*-prolinol (0.6 mmol, 1.2 equiv., 60 μL) afforded after purification by silica flash column chromatography (Dichloromethane/Methanol 95:5), [(2*S*)-1-(cyclopropylmethyl)pyrrolidin-2-yl]methanol **104** as a yellowish oil (67 mg, 86 %).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 3.62 (dd, *J* = 10.3; 3.8 Hz, 1H), 3.38 (dd, *J* = 10.3; 2.6 Hz, 1H), 3.34-3.28 (m, 1H), 2.64 (dd, *J* = 12.5; 6.4 Hz, 1H), 2.60-2.54 (m, 1H), 2.31 (q, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.06 (dd, *J* = 12.5 Hz; 7.1 Hz, 1H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.80-1.69 (m, 3H), 0.93-0.84 (m, 1H), 0.57-0.43 (m, 2H), 0.16-0.06 (m, 2H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 64.3, 61.9, 59.2, 54.7, 27.7, 23.7, 10.2, 4.7, 3.1 ppm. IR (neat) ν 3370, 3077, 2960, 2874, 2806, 1657, 1461, 1399, 1200, 1092, 1046, 1020, 829 cm<sup>-1</sup>. HRMS [M+H]<sup>+</sup>: C<sub>9</sub>H<sub>18</sub>NO calculated 156.1388; found: 156.1394. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +35.1.

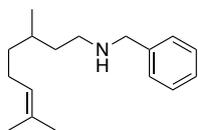


Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O  
Exact Mass: 244,16

○ **(-)-*N*-cyclopropylmethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2α][1,5]diazocin-8-one<sup>126</sup> (105)**

According to general procedure starting from cyclopropane carboxaldehyde (0.5 mmol, 37 μL) and cytisine (0.6 mmol, 1.2 equiv., 115 mg) afforded after purification by silica flash column chromatography (Dichloromethane/Methanol 9:1), (-)-*N*-cyclopropylmethyl-1,2,3,4,5,6-hexahydro-1,5-methano-pyrido[1,2α][1,5]diazocin-8-one **105** as a white solid (99 mg, 81 %).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 7.24 (dd, *J* = 9.1; 6.8 Hz, 1H), 6.40 (dd, *J* = 9.1; 1.3 Hz, 1H), 5.96 (dd, *J* = 6.8; 1.3 Hz, 1H), 3.87 (dd, *J* = 15.1; 6.6 Hz, 1H), 3.08-3.03 (m, 1H), 2.99-2.95 (m, 1H), 2.93-2.89 (m, 1H), 2.42-2.37 (m, 1H), 2.30 (dd, *J* = 10.7; 2.1 Hz, 1H), 2.27-2.23 (m, 1H), 2.13 (dd, *J* = 12.7; 6.3 Hz, 1H), 2.08-2.02 (m, 1H), 1.86-1.82 (m, 1H), 1.75-1.70 (m, 1H), 0.66-0.57 (m, 1H), 0.39-0.34 (m, 2H), -0.06 (qd, *J* = 4.9; 0.7 Hz, 2H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 166.6, 151.8, 138.5, 116.4, 104.5, 62.8, 60.4, 59.8, 49.9, 35.5, 27.9, 25.9, 7.9, 3.7, 3.5 ppm.



Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>N  
Exact Mass: 245,21

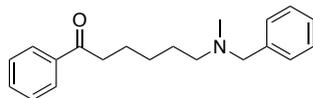
○ ***N*-Benzyl-3,7-dimethyl-6-octenylamine<sup>127</sup> (108)**

According to general procedure with a 20 bars hydrogen pressure, starting from (±)Citronellal (0.5 mmol, 1 equiv., 90 μL) and *N*-Benzylamine (0.75 mmol, 1.5 equiv., 90 μL) afforded after purification by silica flash column chromatography (Dichloromethane/MeOH 97:3), *N*-Benzyl-3,7-dimethyl-6-octenylamine **108** as a yellowish oil (58 mg, 47%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 7.34-7.31 (m, 4H), 7.28-7.23 (m, 1H), 5.08 (tt, *J* = 7.2; 1.4 Hz, 1H), 3.82-3.77 (m, 2H), 2.71-2.60 (m, 2H), 2.09-1.89 (m, 2H), 1.68 (s, 3H), 1.59 (s, 3H), 1.59-1.51 (m, 1H), 1.50-1.44 (m, 1H), 1.38-1.27 (m, 2H), 1.19-1.11 (m, 1H), 0.87 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 140.1, 131.2, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 127.0, 124.9, 54.0, 47.3, 37.2, 37.1, 30.6, 25.7, 25.5, 19.6, 17.7 ppm.

<sup>126</sup> Johansson, M.J.; Schwartz, L.; Amedjkouh, M.; Kann, N. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3531-3538.

<sup>127</sup> Dorkó, E.; Szabó, M.; Kótai, B.; Pápai, I.; Domjan, A.; Sóos, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 9512-9516.

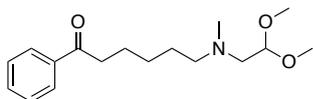


Chemical Formula: C<sub>20</sub>H<sub>25</sub>NO  
Exact Mass: 295,19

○ **6-[benzyl(methyl)amino]-1-phenylhexan-1-one (114)**

According to general procedure starting from **112** (0.5 mmol, 95 mg) and *N*-Benzylmethylamine (0.6 mmol, 1.2 equiv., 80 μL) afforded after purification by silica flash column chromatography (Dichloromethane/MeOH 9:1), 6-[benzyl(methyl)amino]-1-phenylhexan-1-one **114** as a yellowish oil (137 mg, 93 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 7.90 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.49 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H), 7.40 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.29-7.23 (m, 4H), 7.21-7.16 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 2.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.36 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.70 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.54 (quint, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.36 (quint, *J* = 7.6 Hz, 2H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)** δ 200.3, 138.6, 137.0, 129.1 (2C), 128.5 (2C), 128.2 (2C), 127.9 (2C), 126.9, 62.2, 57.1, 42.0, 38.4, 27.1, 24.1 ppm. **IR (neat)** ν 2936, 2786, 1683, 1597, 1449, 1363, 1213, 1074, 1027, 796, 690 cm<sup>-1</sup>. **HRMS [M+H]<sup>+</sup>**: C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>NO calculated 296.1786 found: 296.1781.

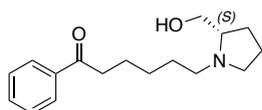


Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>27</sub>NO<sub>3</sub>  
Exact Mass: 293,20

○ **6-[(2,2-dimethoxyethyl)(methyl)amino]-1-phenylhexan-1-one (115)**

According to general procedure starting from **112** (0.5 mmol, 95 mg) and *N*-methylaminoacetaldehyde dimethyl acetal (0.6 mmol, 1.2 equiv., 65 μL) afforded after purification by silica flash column chromatography (Dichloromethane/MeOH 9:1), 6-[(2,2-dimethoxyethyl)(methyl)amino]-1-phenylhexan-1-one **115** as a colorless oil (130 mg, 89 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 7.93 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 7.53 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.44 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.46 (t, *J* = 5.1 Hz, 1H), 3.34 (s, 6H), 2.95 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.49 (d, *J* = 5.1, 2H), 2.39 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.74 (quint, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.51 (quint, *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.37 (quint, *J* = 7.7 Hz, 2H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)** δ 200.3, 136.9, 132.8, 128.5 (2C), 127.9 (2C), 102.7, 58.8, 58.3, 53.2 (2C), 43.2, 38.4, 27.1, 26.9, 24.1 ppm. **IR (neat)** ν 2935, 2830, 1683, 1448, 1368, 1125, 1065, 968, 749, 691 cm<sup>-1</sup>. **HRMS [M+H]<sup>+</sup>**: C<sub>17</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>3</sub> calculated 294.2069 found: 294.2072.

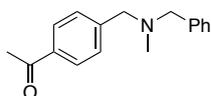


Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 275,19

○ **6-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-phenylhexan-1-one (116)**

According to general procedure starting from ketoaldehyde **112** (0.5 mmol, 95 mg) and L-prolinol (0.6 mmol, 1.2 equiv., 60 μL) afforded after purification by silica flash column chromatography (Dichloromethane/Methanol 95:5), 6-[(2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl]-1-phenylhexan-1-one **116** as a yellowish oil (120 mg, 88 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 7.97-7.93 (m, 2H), 7.55 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.61 (dd, *J* = 10.5; 3.6 Hz, 1H), 3.37 (d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 3.18-3.13 (m, 1H), 2.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 2H), 2.87-2.79 (*br. s.*, 1H), 2.71 (dt, *J* = 12.0; 8.0 Hz, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.28-2.17 (m, 2H), 1.91-1.81 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 6H), 1.54 (quint, *J* = 6.9 Hz, 2H), 1.49-1.33 (m, 2H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)** δ 200.3, 137.0, 132.9, 128.5 (2C), 128.0 (2C), 64.9, 61.7, 54.2, 54.1, 38.5, 28.8, 27.6, 27.1, 24.1, 23.6 ppm. **IR (neat)** ν 3357, 2936, 2863, 2801, 1682, 1597, 1580, 1448, 1358, 1225, 1203, 1044, 751, 691 cm<sup>-1</sup>. **HRMS [M+H]<sup>+</sup>**: C<sub>17</sub>H<sub>26</sub>NO<sub>2</sub> calculated 276.1964 found: 276.1967. **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = +27.2.



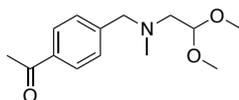
Chemical Formula: C<sub>17</sub>H<sub>19</sub>NO  
Exact Mass: 253,15

○ **4-(N-Benzyl-N-methylaminomethyl)acetophenone<sup>128</sup> (117)**

According to the general procedure, starting from 4-acetylbenzaldehyde (0.5 mmol, 1 equiv., 75 mg) and *N*-Benzylmethylamine (0.6 mmol, 1.2 equiv., 80 μL) afforded after purification by silica flash column chromatography (Pentane/Et<sub>2</sub>O 8:2), 4-(*N*-Benzyl-*N*-methylaminomethyl)acetophenone **117** as a colorless oil (119 mg, 94 %)

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 7.81 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.35 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.29-7.14 (m, 5H), 3.49 (s, 2H), 3.45 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.08 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)** δ 197.9, 145.3, 139.0, 136.1, 128.9 (2C), 128.8 (2C), 128.4 (2C), 128.3 (2C), 127.2, 62.1, 61.4, 42.4, 26.7 ppm.

<sup>128</sup> Sasakuma, H.; Motoyama, Y.; Nagashima, H. *Chem. Commun.* **2007**, 4916-4918

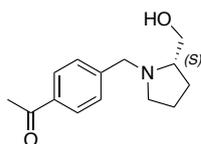


Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>3</sub>  
Exact Mass: 251,15

○ **1-(4-((2,2-dimethoxyethyl)(methyl)amino)methyl)phenyl)ethan-1-one (118)**

According to general procedure starting from 4-acetylbenzaldehyde (0.5 mmol, 1 equiv., 75 mg) and N-methylaminoacetaldehyde dimethyl acetal (0.6 mmol, 1.2 equiv., 65  $\mu$ L) afforded after purification by silica flash column chromatography, 1-(4-((2,2-dimethoxyethyl)(methyl)amino)methyl)phenyl)ethan-1-one **118** (99 mg, 79 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)**  $\delta$  7.91 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.42 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 4.51 (t,  $J$  = 5.0 Hz, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.32 (s, 6H), 2.58 (s, 3H), 2.54 (d,  $J$  = 5.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)**  $\delta$  197.9, 136.0, 128.9 (2C), 128.5 (2C), 126.5, 102.8, 62.4, 58.5, 53.3 (2C), 43.2, 26.6 ppm. **IR (neat)**  $\nu$  2930, 2831, 1681, 1507, 1412, 1359, 1267, 1125, 1073, 1015, 967, 815 cm<sup>-1</sup>. **HRMS [M+H]<sup>+</sup>** C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>NO<sub>3</sub>: calculated 252.1600; found 252.1602.

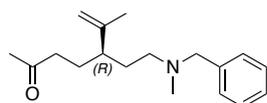


Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 233,14

○ **1-(4-((2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)methyl)phenyl)ethan-1-one (119)**

According to general procedure starting from 4-acetylbenzaldehyde (0.5 mmol, 1 equiv., 75 mg) and L-prolinol (0.6 mmol, 1.2 equiv., 60  $\mu$ L) afforded after purification by silica flash column chromatography (Dichloromethane/MeOH 98:2), 1-(4-((2S)-2-(hydroxymethyl)pyrrolidin-1-yl)methyl)phenyl)ethan-1-one **119** (117 mg, 99 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)**  $\delta$  7.92 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d,  $J$  = 8.0 Hz, 2H), 4.08 (d,  $J$  = 13.8 Hz, 1H), 3.66 (dd,  $J$  = 10.5; 3.1 Hz, 1H), 3.44 (t,  $J$  = 13.2 Hz, 2H), 2.99-2.94 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.60 (s, 3H), 2.28 (q,  $J$  = 8.0 Hz, 1H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.89-1.81 (m, 1H), 1.77-1.67 (m, 2H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)**  $\delta$  197.8, 145.1, 136.1 (2C), 128.7 (2C), 128.5, 64.5, 61.8, 58.3, 54.6, 27.6, 26.6, 23.5 ppm. **IR (neat)**  $\nu$  3419, 2949, 2806, 1681, 1607, 1413, 1358, 1267, 1017, 819, 732 cm<sup>-1</sup>. **HRMS [M+H]<sup>+</sup>** C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub>: calculated 234.1494; found 234.1500. **[ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = +31.5.

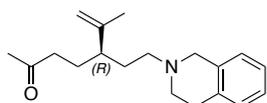


Chemical Formula: C<sub>18</sub>H<sub>27</sub>NO  
Exact Mass: 273,21

○ **(5R)-5-(2-[benzyl(methyl)amino]ethyl)-6-methylhept-6-en-2-one (120)**

According to general procedure starting from keto-aldehyde **113** (0.5 mmol, 85 mg) and *N*-Benzylmethylamine (0.6 mmol, 1.2 equiv., 80 μL) afforded after purification by silica flash column chromatography (Pentane/Et<sub>2</sub>O 1:1), (5R)-5-(2-[benzyl(methyl)amino]ethyl)-6-methylhept-6-en-2-one **120** as yellowish oil (112 mg, 89 %).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 7.32-7.27 (m, 4H), 7.26-7.21 (m, 1H), 4.75-4.73 (m, 1H), 4.66-4.64 (m, 1H), 3.45 (s, 2H), 2.36-2.26 (m, 4H), 2.16 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.10-2.04 (m, 1H), 1.69-1.61 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.59-1.50 (m, 4H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 209.1, 146.5, 129.1 (2C), 128.2 (2C), 126.9, 112.6, 62.5, 55.7, 44.9, 42.6, 41.6, 31.1, 30.4, 30.1, 26.9, 17.2 ppm. IR (neat) ν 3026, 2937, 2789, 1717, 1644, 1453, 1365, 1161, 1027, 890, 738, 699 cm<sup>-1</sup>. HRMS [M+H]<sup>+</sup>: calculated C<sub>18</sub>H<sub>28</sub>NO 274.2171; found: 274.2176. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -5.5

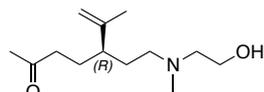


Chemical Formula: C<sub>19</sub>H<sub>27</sub>NO  
Exact Mass: 285,21

○ **(5R)-6-methyl-5-[2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)ethyl]hept-6-en-2-one (121)**

According to general procedure starting from ketoaldehyde **113** (0.5 mmol, 85 mg) and 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline (0.6 mmol, 1.2 equiv., 80 μL) afforded after purification by silica flash column chromatography (Dichloromethane/Methanol 99:1), (5R)-6-methyl-5-[2-(1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-2-yl)ethyl]hept-6-en-2-one **121** as light purple oil (116 mg, 81 %).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 7.13-7.07 (m, 3H), 7.03-6.99 (m, 1H), 4.79-4.78 (m, 1H), 4.71-4.69 (m, 1H), 3.67-3.59 (m, 1H), 2.90 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.73 (t, *J* = 5.8 Hz, 2H), 2.44 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.36 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.16-2.07 (m, 1H), 1.75-1.54 (m, 5H), 1.61 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 208.1, 145.2, 133.5, 133.1, 127.6, 125.7, 125.1, 124.6, 11.8, 55.5, 55.1, 50.1, 43.9, 40.4, 29.6, 29.1, 27.9, 25.9 ppm. IR (neat) ν 2932, 2804, 1714, 1643, 1453, 1368, 1192, 1161, 1097, 890, 711 cm<sup>-1</sup>. HRMS [M+H]<sup>+</sup>: calculated C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>NO 286.2171; found: 286.2177. [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = -7.3.

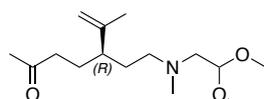


Chemical Formula:  $C_{13}H_{25}NO_2$   
Exact Mass: 227,19

○ **(5R)-5-{2-[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]ethyl}-6-methylhept-6-en-2-one (122)**

According to general procedure starting from ketoaldehyde **113** (0.5 mmol, 85 mg) and *N*-Methylaminoethanol (0.6 mmol, 1.2 equiv., 60  $\mu$ L) afforded after purification by silica flash column chromatography (Dichloromethane/Methanol 9:1), (5R)-5-{2-[(2-hydroxyethyl)(methyl)amino]ethyl}-6-methylhept-6-en-2-one **122** as colorless oil (100 mg, 88 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)**  $\delta$  4.78 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.93-3.74 (*br. s*, 1H), 3.63 (t, *J* = 4.7 Hz, 2H), 2.68-2.58 (m, 2H), 2.49-2.38 (m, 2H), 2.37-2.31 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.71-1.62 (m, 1H), 1.57 (s, 3H), 1.59-1.49 (m, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)**  $\delta$  208.8, 145.8, 113.2, 59.0, 57.9, 55.8, 44.5, 41.5, 41.2, 30.1, 29.9, 26.7, 17.4 **IR (neat)**  $\nu$  3386, 2939, 2876, 2801, 1711, 1644, 1450, 1412, 1366, 1163, 1063, 1037, 890  $cm^{-1}$ . **HRMS [M+H]<sup>+</sup>**: calculated  $C_{13}H_{26}NO_2$  228.1964; found: 228.1966.  $[\alpha]_D^{25} = -25.2$

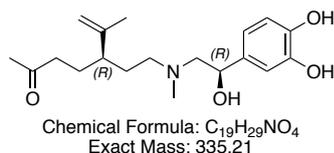


Chemical Formula:  $C_{15}H_{29}NO_3$   
Exact Mass: 271,21

○ **(5R)-5-{2-[(2,2-dimethoxyethyl)(methyl)amino]ethyl}-6-methylhept-6-en-2-one (123)**

According to general procedure starting from ketoaldehyde **113** (0.5 mmol, 85 mg) and *N*-methylaminoacetaldehyde dimethyl acetal (0.6 mmol, 1.2 equiv., 65  $\mu$ L) afforded after purification by silica flash column chromatography (Dichloromethane/Methanol 98:2), (5R)-5-{2-[(2,2-dimethoxyethyl)(methyl)amino]ethyl}-6-methylhept-6-en-2-one **123** as colorless oil (106 mg, 78 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)**  $\delta$  4.76 (s, 1H), 4.67 (s, 1H), 4.47 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 3.35 (s, 6H), 2.49 (d, *J* = 5.0 Hz, 2H), 2.33 (q, *J* = 7.3 Hz, 4H), 2.28 (s, 3H), 2.10 (s, 3H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.70-1.61 (m, 1H), 1.56 (s, 3H), 1.55-1.47 (m, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)**  $\delta$  208.9, 146.2, 112.7, 102.7, 58.9, 56.6, 53.3, 44.8, 43.2, 41.5, 30.4, 30.0, 26.9, 17.5  $cm^{-1}$ . **IR (neat)**  $\nu$  2937, 2831, 1715, 1644, 1448, 1366, 1191, 1124, 1064, 968, 889  $cm^{-1}$ . **HRMS [M+H]<sup>+</sup>**: calculated  $C_{15}H_{30}NO_3$  272.2226; found: 272.2226.  $[\alpha]_D^{25} = -21.2$ .



○ **(5*R*)-5-(2-(((2*R*)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl)(methyl)amino)ethyl)-6-methylhept-6-en-2-one (124)**

According to general procedure starting from ketoaldehyde **113** (0.5 mmol, 80 mg) and Adrenaline (0.6 mmol, 1.2 equiv., 110 mg) afforded after purification by silica flash column chromatography (Dichloromethane/MeOH 8:2), (5*R*)-5-(2-(((2*R*)-2-(3,4-dihydroxyphenyl)-2-hydroxyethyl)(methyl)amino)ethyl)-6-methylhept-6-en-2-one **124** (110 mg, 65 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 500 MHz)** δ 6.82 (s, 2H), 6.73 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 4.82 (s, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.68 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 2.77 (t, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.68-2.57 (m, 2H), 2.57-2.49 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.44-2.35 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.11-2.03 (m, 1H), 1.69-1.51 (m, 5H), 1.61 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CD<sub>3</sub>OD, 125 MHz)** δ 211.9, 147.3, 146.4, 146.0, 135.3, 118.6, 116.2, 114.3, 113.7, 70.9, 65.6, 56.9, 46.0, 42.5, 30.2, 29.9, 29.6, 27.9, 17.3 ppm. **IR (neat)** ν 3355, 2938, 1698, 1447, 1275, 1204, 114, 1067, 887, 815, 759 cm<sup>-1</sup>. **HRMS [M-H]<sup>-</sup>** C<sub>19</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>4</sub> calculated: 334.2018, found: 334.2011. **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = -15.1.

## VI. Crystallographic data

	<b>87</b>	<b>Fe-NHiPr</b>
Formula	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> N <sub>4</sub>	C <sub>27</sub> H <sub>28</sub> BF <sub>4</sub> FeN <sub>3</sub> O <sub>3</sub>
M/g.mol <sup>-1</sup>	358.48	585.18
Crystal system	Monoclinic	Triclinic
Space group	P21/c	P1
a/ Å	10.1491 (3)	8.8011 (4)
b/ Å	10.4287 (3)	16.3251 (7)
c/ Å	18.8461 (5)	21.7086 (10)
α / °	90	104.967 (2)
β / °	98.0977	99.429 (2)
γ / °	90	98.308 (2)
V/ Å <sup>3</sup>	1974.82 (10)	2914.9 (2)
Z	4	4
ρ <sub>calcd</sub> / g.cm <sup>-3</sup>	1.206	1.333
λ (Mo K <sub>α</sub> ) / mm <sup>-1</sup>	0.71073	0.71073
μ / mm <sup>-1</sup>	0.073	0.575
T / K	150 (2)	150 (2)
No of reflections	6034	11360
No of unique reflections	4938	9225
R <sub>int</sub>	0.0268	0.0381
GOF	1.036	1.099

# CHAPITRE IV: ALKYLATION DE CÉTONES ET D'AMINES



## PARTIE 1 . PRINCIPE GÉNÉRAL DES RÉACTIONS D'AUTO-TRANSFERT D'HYDROGÈNE

En chimie organique, les formations de liaisons carbone-carbone (C-C) ou carbone-azote (C-N) ont été, au cours du siècle dernier, très largement décrites et étudiées, et restent le thème principal de nombreuses recherches actuelles. D'une manière générale, à l'échelle du laboratoire, ces réactions se font par l'intermédiaire de deux partenaires, un nucléophile (riche en électrons) et un électrophile (pauvre en électrons). Cependant le manque de sélectivité, l'utilisation dans certains cas de bases fortes, de réactifs toxiques, dangereux, imposant l'utilisation de conditions drastiques (contrôle de la température, de l'atmosphère, conditions inertes et anhydres) dissuadent les industriels de privilégier ces voies de synthèses pour des raisons économiques et pratiques. De plus, les formations associées de sous-produits et déchets organiques ou inorganiques, difficiles à traiter ou à revaloriser, ne sont pas en accord avec les préceptes de la chimie moderne, écologique et renouvelable.<sup>2</sup>

Pour répondre à ces nouvelles contraintes de synthèse et d'éco-compatibilité, les chimistes ont su élaborer de nouvelles stratégies grâce à la catalyse par les métaux de transition, tels que les couplages croisés,<sup>129</sup> l'activation C-H,<sup>130</sup> l'hydroformylation,<sup>131</sup> l'hydroamination,<sup>132</sup> l'amination réductrice,<sup>133</sup> ou encore l'activation du CO<sub>2</sub> pour la carboxylation ou l'alkylation.<sup>134</sup> Néanmoins, certaines limitations peuvent être soulignées. Par exemple, la formation stœchiométrique de sous-produits pour les couplages croisés, ou la nécessité d'un groupement orienteur pour l'activation C-H. De même, l'utilisation de gaz, tels que le monoxyde de carbone (hydroformylation) ou encore le dioxyde de carbone (activation du CO<sub>2</sub>)

<sup>129</sup> (a) De Meijere, A.; Diedrich, F. "Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions", *Wiley-VCH*, **2004**. (b) Seechurn, C.C.C.J.; Kitching, M.O.; Calacot, T.J.; Snieckus, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062-5085. (c) Ruiz-Castillo, P.; Buchwald, S.L. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12564-12649. (d) Roy, D.; Uozumi, Y. *Adv. Synth. Cat.* **2018**, *360*, 602-625.

<sup>130</sup> (a) Giri, R.; Shi, B-F.; Engle, K.M.; Maugel, N.; Yu, J-Q. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 3242-3272. (b) Wencel-Delrod, J.; Dröge, T.; Liu, F.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740-4761. (c) Gensc, T.; Hopkinson, M.N.; Gorius, F.; Wencel-Delrod, J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2900-2937. (d) Roudesly, F.; Obler, J.; Poli, G. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **2017**, *426*, 275-296. (e) Dong, Z.; Ren, Z.; Thompson, S.J.; Xu, Y.; Dong, G. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 9333-9403.

<sup>131</sup> (a) van Leeuwen, P.W.N.M.; Claver, C. « Rhodium Catalyzed Hydroformylation » *Springer Science and Business Media* **2002**. (b) Herbrard, F.; Kalck, P. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 4272-4282. (c) Franke, R.; Selent, D.; Börner, A. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 5675-5732. (d) Greenhalgh, M.D.; Jones, A.S.; Thomas, S.P. *ChemCatChem* **2015**, *7*, 190-222.

<sup>132</sup> (a) Hultzs, K.C. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 367-391. (b) Müller, T.E.; Hultzs, K.C.; Yas, M.; Foubelo, F.; Tada, M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795-3892. (c) Huang, L.; Arndt, M.; Gooßen, K.; Heydt, H.; Gooßen, L.J. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 2596-2697. (d) Severin, R.; Doye, S. *Chem. Rev.* **2007**, *36*, 1407-1420.

<sup>133</sup> (a) Gomez, S.; Peters, J.A.; Maschmeyer, T. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 1037-1057. (b) Tararov, V.I.; Börner, A. *Synlett* **2005**, *2*, 203-211. (c) Nugent, T.C.; El-Shazly, M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 753-819. (d) Raoufoghaddam, S. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 7179-7193. (e) Alinezhad, H.; Yavari, H.; Salehian, F. *Curr. Org. Chem.* **2015**, *19*, 1021-1049.

<sup>134</sup> (a) Sakakura, T.; Choi, J-C.; Yasuda, H. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2365-2387. (b) Cokaja, M.; Bruckmeier, C.; Rieger, B.; Hermann, W.A.; Kühn, F.E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 8510-8537. (b) Yu, D.; Teong, S.P.; Zhang, Y. *Coord. Chem. Rev.* **2015**, 279-291. (c) Liu, Q.; Wu, L.; Jackstell, R.; Beller, M. *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 5933-5948. (c) Wang, S.; Du, G.; Xi, C. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 3666-3676. (d) Börjesson, M.; Moragas, T.; Gallego, D.; Martin, R. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6739-6749. (e) Alper, E.; Orhan, O.Y. *Petroleum* **2017**, *3*, 109-126. (f) Song, J.; Liu, Q.; Liu, H.; Jiang, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2018**, 696-713. (g) Artz, J.; Müller, T.E.; Thernert, K. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 434-504.

impliquent l'utilisation d'un appareillage spécifique aux pressions. Enfin, le besoin d'hydrogène moléculaire ou autres sources d'hydrures (silanes, formiates, acide formique ou donneurs d'hydrogène) permettant les réductions des liaisons C=C ou C=O formées. Afin de palier à ces inconvénients, le principe de « borrowing hydrogen », ou auto-transfert d'hydrogène a émergé comme une alternative plus compétitive pour la formation de liaisons C-C ou C-N.<sup>135</sup>

Le principe de cette stratégie s'articule autour de deux étapes clés. La première est la déshydrogénation (ou oxydation) du substrat, l'hydrogène étant conservé sur le complexe. Cependant, dans certains cas un alcane ou une amine peut être respectivement déshydrogéné en alcène<sup>136</sup> ou en imine.<sup>137</sup> Cet intermédiaire oxydé peut alors se condenser pour donner un nouveau composé insaturé. La seconde étape est la réduction (ou hydrogénation) de ce composé insaturé par restitution de l'hydrogène « emprunté » lors de la première étape par le métal (Figure 18). Le seul sous-produit est de l'eau, ce procédé est donc considéré comme vert et écologique.

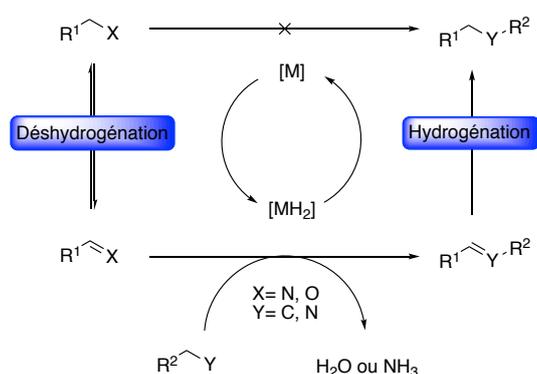


Figure 18. Principe général d'auto-transfert d'hydrogène catalysé par les métaux.

Ainsi, au cours de la dernière décennie, cette stratégie a été largement développée pour l'alkylation en  $\alpha$  de cétones et l'alkylation d'amines. Ces réactions sont principalement décrites avec des métaux nobles et précieux, nous avons donc, au cours de ces travaux, étudié l'activité de nos complexes de fer pour ces réactions d'alkylation.

<sup>135</sup> (a) Corma, A.; Navas, J.; Sabater, J. *Chem. Rev.* **2018**, *118*, 1410-1459. (b) Dobereiner, G.E.; Crabtree, R.H. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 681-703. (c) Guillena, G.; Ramón, D.J.; Yus, M. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1611-1641. (d) Hamid, M.H.S.A.; Slatford, P.A.; Williams, J.M.J. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1555-1575. (e) Dixon, T.D.; Whittlesey, M.K.; Williams, J.M.J. *Dalton Trans.* **2009**, 753-762. (f) Yang, Q.; Wang, Q.; Yu, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2305-2329.

<sup>136</sup> (a) Goldman, A.S.; Roy, A.H.; Huang, Z.; Ahuja, R.; Schinski, W.; Brookhart, M. *Science* **2006**, *312*, 257-261. (b) Nawara-Hultsch, A.J.; Hackenberg, J.D.; Punji, B.; Supplee, C.; Emge, T.J.; Bailey, B.C.; Schrock, R.R.; Brookhart, M.; Goldman, A. S. *ACS Catal.* **2013**, *3*, 2505-2514. (c) Bailey, B.C.; Schrock, R.R.; Kundu, S.; Goldman, A.S.; Huang, Z.; Brookhart, M. *Organometallics* **2009**, *28*, 355-360.

<sup>137</sup> Hollmann, D.; Baehn, S.; Tillack, A.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8291-8294.

## PARTIE 2 . DÉSHYDROGÉNATION D'ALCOOLS POUR L'ALKYLATION EN $\alpha$ DE CÉTONES

### I. Introduction & état de l'art

L'alkylation de cétones implique habituellement des réactifs en quantité stœchiométrique, préalablement activés, ainsi qu'une base forte.<sup>138</sup> Cependant, la stratégie d'auto-transfert d'hydrogène permet, par l'utilisation d'un alcool facilement disponible, l'alkylation de cétones. En effet, la déshydrogénation d'un alcool en aldéhyde, autorise en milieu basique, la réaction d'aldolisation-crotonisation avec une cétone. Cet intermédiaire énone, peut ensuite être réduit *in situ* par le métal-hydrure précédemment formé.

Depuis une dizaine d'années maintenant, de nombreux complexes ont été décrits afin de promouvoir et développer ces réactions d'alkylation de cétones et dérivés. Néanmoins, les complexes généralement utilisés sont des complexes de métaux nobles tels que le ruthénium,<sup>139</sup> le rhodium,<sup>140</sup> l'iridium<sup>141</sup> ou encore plus récemment le rhénium (Figure 19).<sup>142</sup> Ces complexes organométalliques impliquent pour la majorité d'entre eux l'utilisation de ligands sophistiqués. Par exemple, les carbènes *N*-hétérocycliques (NHC)<sup>143</sup> qui peuvent être fonctionnalisés afin d'apporter stabilité, encombrement ou modifier la densité électronique autour métal. Autre exemple, les ligands de type « pince »,<sup>144</sup> sont largement utilisés et décrits en catalyse.

<sup>138</sup> (a) Trost, B.; Fleming, I. « Comprehensive Organic Chemistry » Pergamon, Oxford, 1991. (b) Otera, J. « Modern Carbonyl Chemistry » Wiley-VCH 2000.

<sup>139</sup> (a) Cao, X.-N.; Wan, X.-M.; Yang, F.-L.; Li, K.; Hao, X.-Q.; Shao, T.; Zhu, X.; Song, M.-D. *J. Org. Chem.* 2018, 83, 3657-3668. (b) Schlepporst, C.; Maji, B.; Glorius, F. *ACS Catal.* 2016, 6, 4184-4188. (c) Peña-Lopez, M.; Neumann, H.; Beller, M. *Chem. Commun.* 2015, 51, 13082-13086. (d) Wang, Q.; Wu, K.; Yu, Z. *Organometallics* 2016, 35, 1251-1256. (e) Li, Y.; Li, H.; Junge, H.; Beller, M. *Chem. Commun.* 2014, 50, 14991-14994.

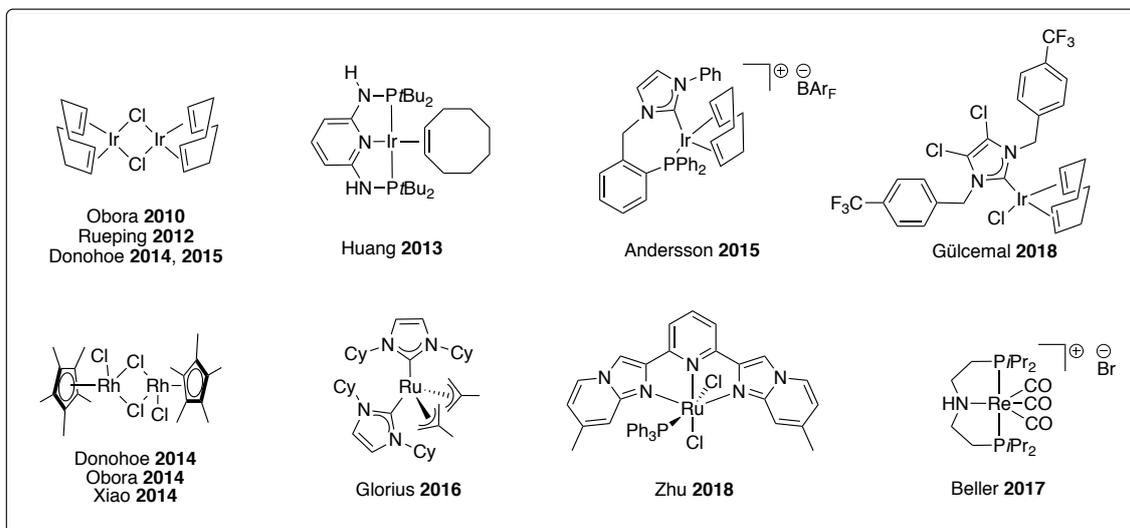
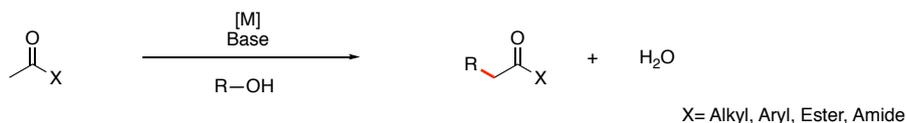
<sup>140</sup> (a) Ogawa, S.; Obora, Y. *Chem. Commun.* 2014, 50, 2491-2493. (b) Chan, L.K.M.; Poole, D.L.; Shen, D.; Healy, M.P.; Donohoe, T.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 761-765. (c) Satyanarayana, P.; Reddy, G.M.; Maheswaran, H.; Kantam, M.L. *Adv. Synth. Catal.* 2013, 355, 1859-1867. (d) Li, Y.; Xue, D.; Lu, W.; Wang, C.; Liu, Z.-T.; Xiao, J. *Org. Lett.* 2014, 16, 66-69.

<sup>141</sup> (a) Ma, J.; Wang, N.; Li, F. *Asian J. Org. Chem.* 2014, 3, 940-947. (b) Rueping, M.; Phapale, V.B. *Green Chem.* 2012, 14, 55-57. (c) Chan, L.K.M.; Poole, D.L.; Shen, D.; Healy, M.P.; Donohoe, T. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* 2014, 53, 761-765. (d) Shen, D.; Poole, D. L.; Shotton, C.C.; Kornahrens, A.F.; Healy, M.P.; Donohoe, T.J. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2015, 54, 1642-1645. (e) Iuchi, Y.; Obora, Y.; Ishii, Y. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 2536-2537. (f) Genç, S.; Günnaz, S.; Çentinkaya, B.; Gülcemal, S.; Gülcemal, D. *J. Org. Chem.* 2018, 83, 2875-2881. (g) Quan, X.; Kerdphon, S.; Andersson, P.G. *Eur. J. Chem.* 2015, 21, 3576-3769. (h) Guo, L.; Liu, Y.H.; Yao, W.B.; Len, X.B.; Hunag, Z. *Org. Lett.* 2013, 15, 1144-1147.

<sup>142</sup> Piehl, P.; Peña-Lopez, M.; Frey, A.; Neumann, A.; Beller, M. *Chem. Commun.* 2017, 53, 3265-3268.

<sup>143</sup> (a) Crabtree, R.H. *Coordon. Chem. Rev.* 2007, 251, 595-896. (b) Hopkinson, M.N.; Richter, C.; Schedler, M.; Glorius, F. *Nature* 2014, 510, 485-496. (c) Peris E. *Chem. Rev.* 2017, doi: 10.1021/acs.chemrev.6b00695.

<sup>144</sup> (a) Albrecht M.; van Koten, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2001, 40, 3750-3781. (b) van Der Boom, M.E.; Milstein, D. *Chem. Rev.* 2003, 103, 1759-1792. (c) Lawrence, M.A.W.; Green, K.A.; Nelson, P.N.; Lorraine, S.C. *Polyhedron* 2018, 143, 11-27. (d) Peris, E.; Crabtree, R.H. *Chem. Soc. Rev.* 2018, 47, 1959-1968.



**Figure 19.** Exemple de complexes au rhodium, iridium, ruthénium et rhénium portant des ligands NHC et/ou pinces pour l'alkylation de composés carbonylés utilisant des alcools comme agent alkylant.

Bien que ces ligands permettent la stabilisation et l'amélioration des réactivités des métaux auxquels ils sont coordonnés et peuvent être sensibles aux réactions d'oxydation et nécessitent bien souvent l'utilisation d'appareillages spécifiques afin de contrôler l'atmosphère (ex : boîtes à gants). De plus, le prix élevé de ces métaux précieux a encouragé les chimistes à les remplacer par des métaux moins coûteux et plus abondant.

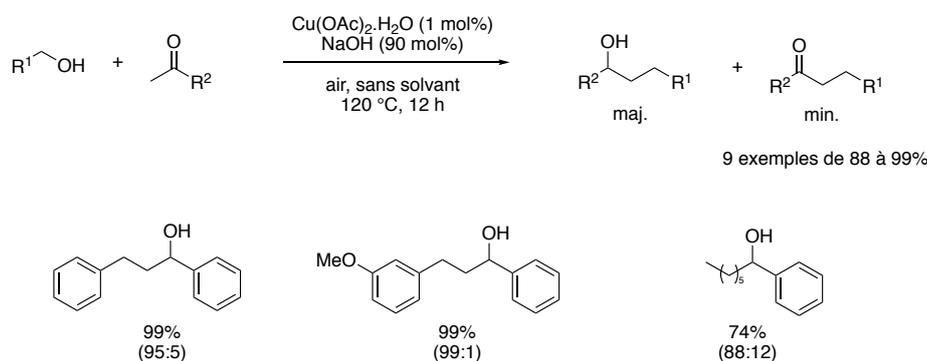
## II. Cuivre, manganèse, cobalt et fer, nouvelles alternatives aux métaux nobles en catalyse homogène pour la synthèse de cétones et dérivés par déshydrogénation d'alcool

### 1) Catalyse homogène par le cuivre pour la formation de cétones saturées

Le groupe de Xu a décrit en 2012 le premier exemple d'alkylation de cétones par auto-transfert d'hydrogène en utilisant un précurseur de cuivre (II) en présence de soude. (Schéma 89).<sup>145</sup> Cependant, dans ces conditions réactionnelles, le système ne s'arrête pas à la réduction de l'intermédiaire énone généré *in situ*, mais réduit également la cétone saturée pour conduire à l'alcool secondaire correspondant. Ce résultat est justifié par la génération d'une espèce cuivre-hydrure (Cu-H) impliquant un transfert d'hydrogène par un intermédiaire à 6

<sup>145</sup> Liao, S.; Yu, K.; Li, Q.; Tian, H.; Zhang, Z.; Yu, X.; Xu, Q. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 2973-2980.

chainons de type Meerwein-Ponndorf-Verley.<sup>146</sup> La réaction d'alkylation d'acétophénones diversement substituées par des alcools benzyliques fonctionnalisés conduit majoritairement aux alcools secondaires correspondants avec d'excellents rendements (de 83 à 99%). L'utilisation de l'hexanol en présence de l'acétophénone requiert une élévation de la température de réaction (160 °C *vs.* 120 °C) et conduit à l'alcool correspondant avec un moins bon rendement comparé aux alcools benzyliques (74% contre 99%). Cette réaction a également été étudiée pour la formation de liaisons C-C entre un alcool primaire et un alcool secondaire. De nouveau, le mécanisme passe par la formation d'une cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée, suivi par la réduction non chimiosélective de cet intermédiaire, et libère l'alcool correspondant.

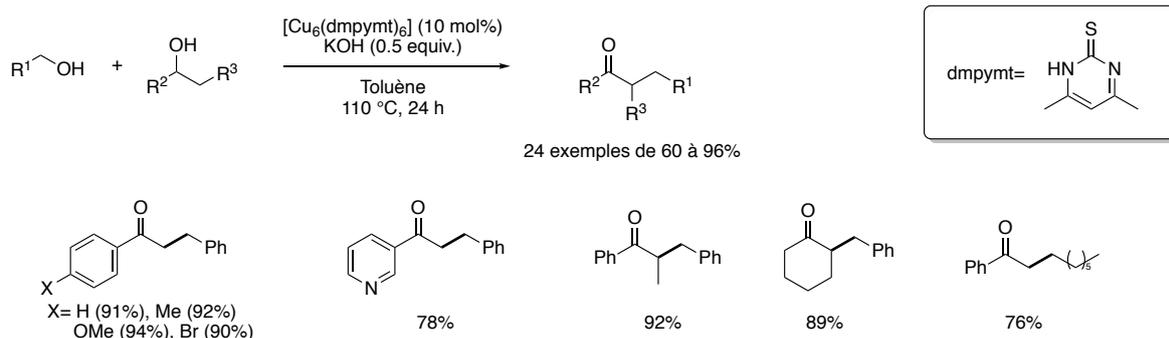


**Schéma 89.** Alkylation en  $\alpha$  de cétones catalysée par un précurseur de cuivre (I) selon Xu. Le ratio correspond à la proportion alcool : cétone.

Plus récemment, afin de répondre à ce problème du contrôle de la sélectivité lors de l'hydrogénation de l'intermédiaire énone et promouvoir la synthèse de cétones saturées et non pas d'alcools, Lang a décrit un cluster de cuivre (I) utilisant un ligand 4,6-diméthyl pyrimidine-2-thione (Hdmpymt).<sup>147</sup> Ce cluster  $[\text{Cu}_6(\text{dmpymt})_6]$  réduit sélectivement la liaison C=C de la cétone insaturée. Ce cluster libère « l'excès » d'hydrogène emprunté sous la forme de dihydrogène moléculaire (Schéma 90). La réaction d'alkylation est principalement étudiée avec de l'acétophénone en présence d'alcools benzyliques conduisant aux cétones saturées correspondantes avec de bons rendements (jusqu'à 96%). La réaction tolère également les groupements hétéroaromatiques (thiophène, furane, pyridine) mais aussi d'autres plus originaux comme le groupement ferrocène. La monoalkylation de la cyclohexanone par l'alcool benzylique est obtenue avec un excellent rendement de 89%.

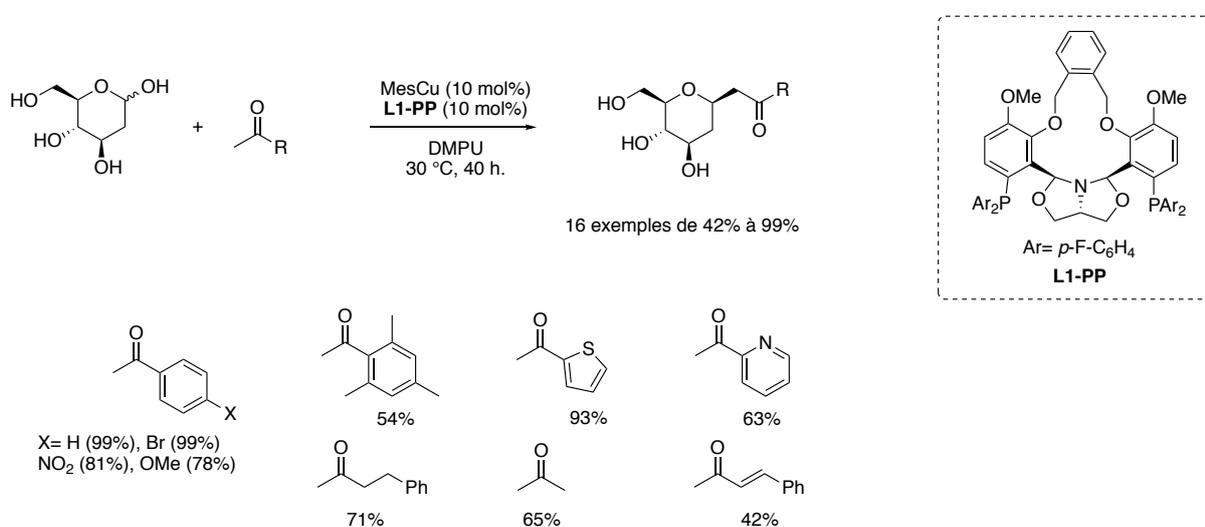
<sup>146</sup> (a) Gladiali, S.; Alberico, E. *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 226-236. (b) Dobereiner, G.E.; Crabtree, R.H. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 681-703.

<sup>147</sup> (a) Tan, D-W.; Li, H-X.; Zhu, D-L.; Li, H-Y.; Young, D.J.; Yao, J-L.; Lang, J-P. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 608-611. (b) Castro, R.; Durán, M.L.; Garcia-Vásquez, J.A.; Romero, J.; Sousa, A.; Castellano, E.E.; Zuckerman-Schpector, J. *J. Chem. Dalton Trans.* **1992**, 2559-2563.



**Schéma 90.** Formation de cétones saturées  $\alpha$ -alkylées par déshydrogénation d'alcools primaires et secondaires, catalysée par un cluster de cuivre (I)

Kanai a décrit en 2016 un système utilisant le cuivre (cuivre mésityle) en présence d'un ligand achiral diphosphine (**L1-PP**) pour l'alkylation de cétones par les pyranoses (Schéma 91).<sup>148</sup> Cette réaction diastéréosélective conduit à de bons rendements avec les dérivés de l'acétophénone (de 54% à 99%) mais aussi avec la 4-phényl-2-butanone (71%) ou l'acétone (65%). Cependant la *trans*-chalcone conduit au produit alkylé dans un moins bon rendement (42%).



**Schéma 91.** Réaction d'alkylation de cétones en présence de déoxyglucose.

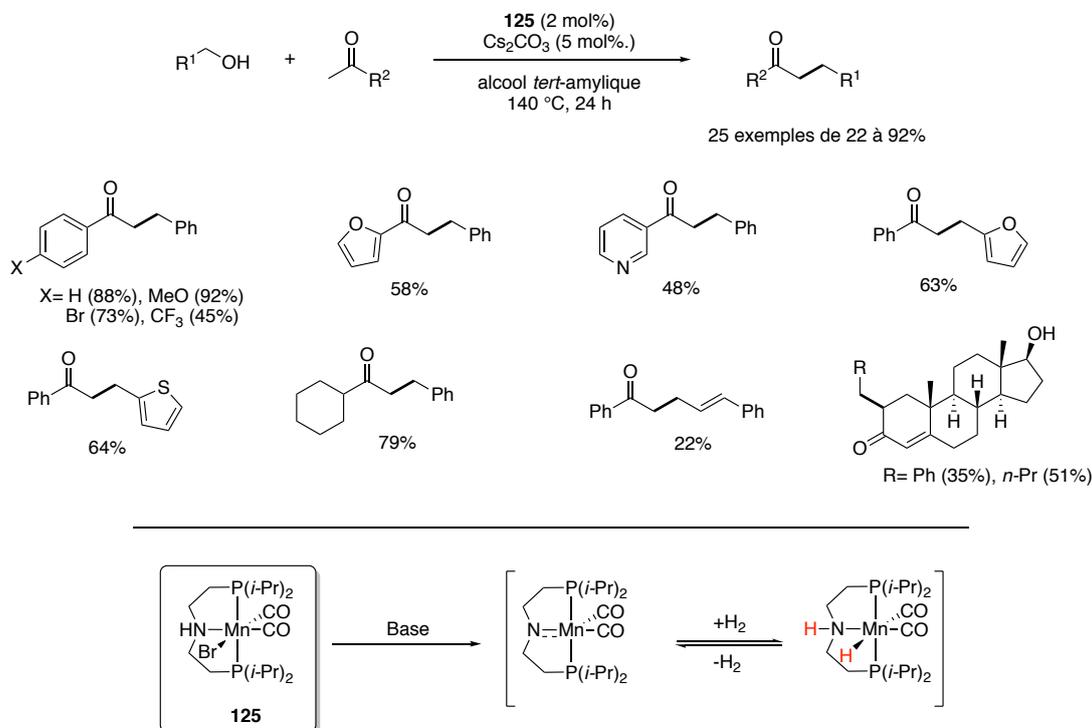
## 2) Complexes de manganèse et ligands pinces pour l'alkylation de cétones

En 2016, Beller a décrit le premier exemple de complexe de manganèse (I) **125** coordonné par un ligand pince tridentate de type PNP pour l'alkylation de cétones (Schéma 92).<sup>149</sup> Dans

<sup>148</sup> Wei, X.; Shi, S.; Xie, X.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 6718-6722.

<sup>149</sup> Peña-Lopez, M.; Piehl, P.; Elangovan, S.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14697-14971.

cet exemple, le ligand PNP participe activement au stockage de l'hydrogène par coopération avec le centre métallique.<sup>144</sup> L'hydrogène est alors stocké lors d'un équilibre amido-amine entre le ligand et le métal.



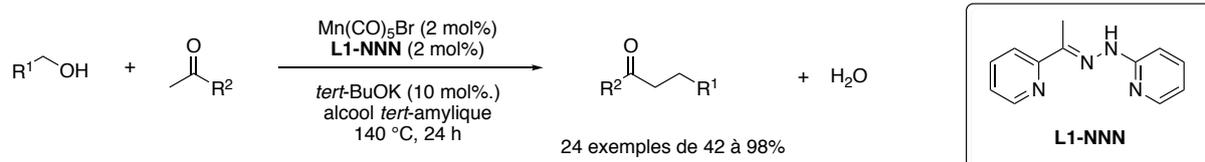
**Schéma 92.** Réaction d'alkylation de cétones catalysée par un complexe de manganèse de type pince PNP non-innocent.

L'alkylation de cétones aromatiques avec des groupements électro-donneurs ou électro-attracteurs en présence d'alcools benzyliques conduit aux produits dans d'excellents rendements (de 73 à 92%). A noter que l'utilisation de groupements CF<sub>3</sub>, pyridine, thiophène ou furane fait diminuer le rendement en produits d'alkylation. Les cétones aliphatiques conduisent aux produits désirés avec de bons rendements (de 63 à 79%), ainsi que l'utilisation d'alcools aliphatiques. La réaction d'éthylation de l'acétophénone est réalisée dans les mêmes conditions, dans l'éthanol, et conduit au produit mono-éthylé avec un rendement moyen de 50%. De plus la réaction d'alkylation du 2-oxindole est obtenue avec des rendements allant de 71 à 94%.

Plus récemment, afin de rendre l'utilisation des complexes plus faciles, le groupe de Maji a décrit la possibilité de générer *in situ* le complexe à partir du précurseur de manganèse (I) commercialement disponible Mn(CO)<sub>5</sub>Br.<sup>150</sup> Ce précurseur, après activation en milieu basique et en présence d'un ligand pince de type hydrazone L1-NNN (Schéma 93) non sensible à

<sup>150</sup> Barman, M.K.; Jana, A.; Maji, B. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 3233-3238.

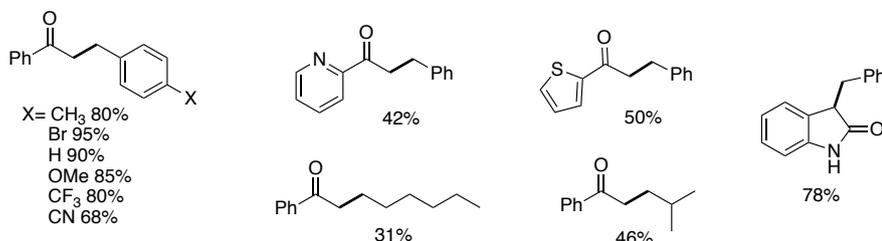
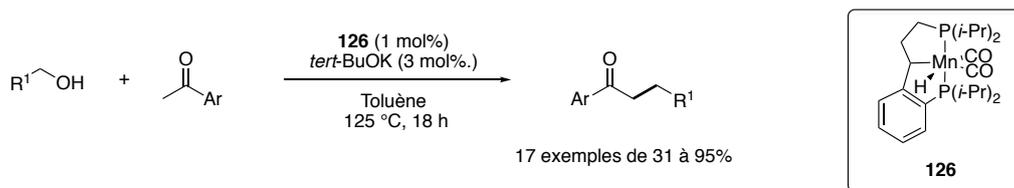
l'humidité et l'oxydation, a montré dans les mêmes conditions de températures, de solvant et temps de réactions, que l'alkylation des cétones était possible avec de bons rendements de 42 à 98% (Schéma 93). Néanmoins les fonctions esters, nitriles ne sont pas tolérés et les cétones aliphatiques (hormis le groupement *tert*-butyle) ne conduisent pas aux cétones saturées correspondantes, le système se limite majoritairement aux cétones aromatiques.



**Schéma 93.** Réaction d'alkylation de cétones catalysée par un complexe de manganèse généré *in situ* en présence d'un ligand pince coopératif de type NNN-hydrazone.

En 2018, Milstein a décrit un complexe de manganèse **126** à ligand pince pour la réaction d'alkylation de cétones à 125 °C dans le toluène.<sup>151</sup> L'acétophénone en présence d'alcools benzyliques fonctionnalisés conduit aux cétones correspondantes avec d'excellents rendements de 68% à 95%. Cependant, en présence d'alcools aliphatiques, les rendements observés sont moins bons (31 à 46%). L'utilisation de cétones hétéroaromatiques, telle que la 2-pyridine et 2-thiophène, en présence de l'alcool benzylique, conduit à la même observation avec des rendements modérés, respectivement de 42 et 50%. Aucune réactivité n'a été observée en présence de méthanol et d'éthanol, de cétones aromatiques branchées (propiophénone) ou de cétones aliphatiques (cyclohexanone). Ce système se limite donc aux cétones aromatiques. Néanmoins, Milstein a également décrit ce complexe pour les réactions d'alkylation de l'oxoindole, de l'acétate de *tert*-butyle et du *N*-méthylacétamide.

<sup>151</sup> Chakraborty, S.; Daw, P.; Ben David, Y.; Milstein, D. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 10300-10305.



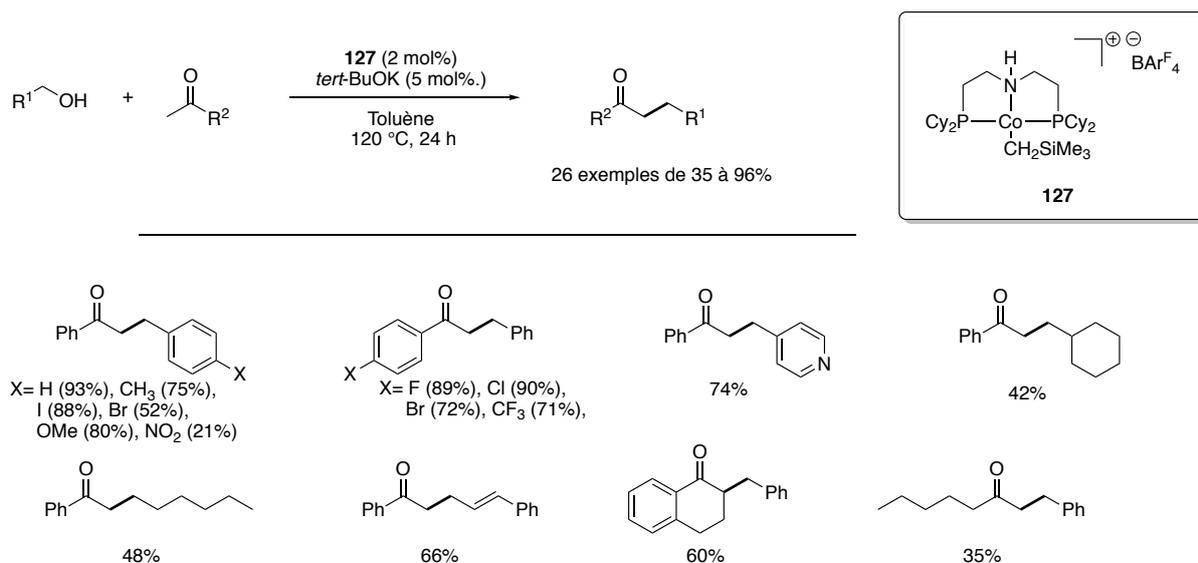
**Schéma 94.** Alkylation de cétones aromatiques catalysée par un complexe de manganèse **126**.

### 3) Alkylations de cétones par les complexes de cobalt.

Le groupe de Zhang a décrit en 2017 une nouvelle réactivité du complexe initialement décrit par Hanson pour la réaction de déshydrogénation d'alcools.<sup>152</sup> Il décrit l'alkylation de cétones aromatiques par différents alcools primaires en présence du complexe **127** et d'une quantité catalytique de base (Schéma 94).<sup>153</sup> Ce pré-complexe cationique de cobalt (II) à ligand pince de type PNP est un complexe non-halogéné. Il s'active thermiquement en présence de donneurs d'hydrogène (typiquement alcools secondaires) pour former l'intermédiaire cobalt-hydrure et du tétraméthylsilane. L'activité du complexe de cobalt **127** a été étudiée dans les réactions d'alkylations de l'acétophénone en présence d'alcools benzyliques substitués, puis de l'alcool benzylique en présences de cétones aromatiques. Les rendements obtenus pour ces réactions sont bons (excepté pour la fonction NO<sub>2</sub>) allant de 48% à 96%. Les cétones hétéroaromatiques sont également tolérées dans cette réaction. Les rendements obtenus pour les réactions d'alkylation de l'acétophénone en présence de d'alcools aliphatiques sont modérés (de 42% à 64%), traduisant une activité plus limitée. Cependant, l'alcool cinnamique conduit au produit alkylé avec un rendement satisfaisant de 66%, sans que la liaison C=C du motif cinnamyle ne soit réduite. La limitation principal de ce complexe est sa réactivité envers les cétones aliphatiques car il donne de très faibles rendements. Par exemple la cétone résultant de la réaction entre l'heptan-2-one et l'alcool benzylique est obtenue avec un rendement de 35%.

<sup>152</sup> (a) Zhang, G.; Scott, B.L.; Hanson, S.K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12102-12106. (b) Zhang, G.; Hanson, S.K. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 650-653. (c) Zhagn, G.; Vasudevan, K.V.; Scott, B.L.; Hanson, S.K. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 8668-8681.

<sup>153</sup> Zhang, G.; Wu, J.; Zeng, H.; Zhang, S.; Yin, Z.; Zheng, S. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1080-1083.

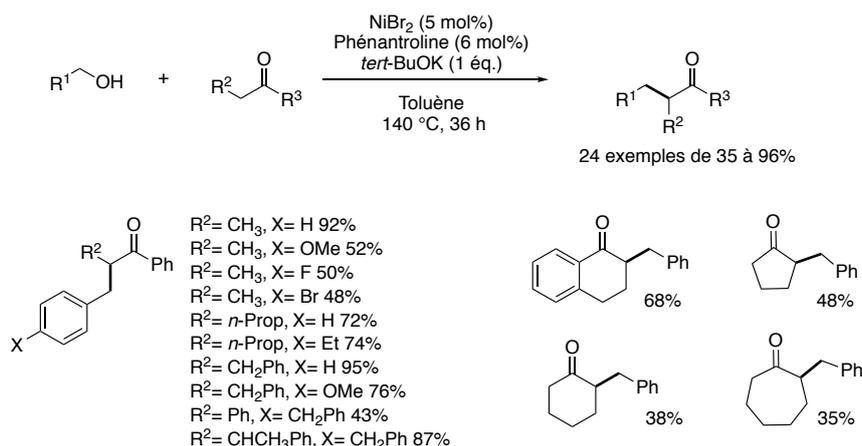


**Schéma 95.** Alkylation en  $\alpha$  de cétones par le complexe de cobalt **127**.

#### 4) Système catalytique et complexe de nickel

Le groupe de Banerjee a décrit en 2018 un système catalytique pour la réaction d'alkylation de cétones  $\alpha$  branchées.<sup>154</sup> Ce système implique un complexe de bromure de nickel en présence de phénantroline et de *tert*-butylate de potassium dans le toluène à 140 °C (Schéma 96). Bien que la température soit élevée, les cétones  $\alpha$  branchées de type propiophénone, ont été alkylées en présence de différents alcools benzyliques fonctionnalisés, avec des rendements satisfaisants de 43 à 95%. Lorsque des cétones cycliques aromatiques et aliphatiques sont alkylées en présence d'alcool benzylique, les rendements diminuent dramatiquement. Par exemple pour la cyclopentanone, la cyclohexanone et la cycloheptanone, les produits sont respectivement obtenus avec des rendements de 48%, 38% et 35%. La monométhylation de cétones aromatiques en présence de méthanol a également été décrite par les auteurs.

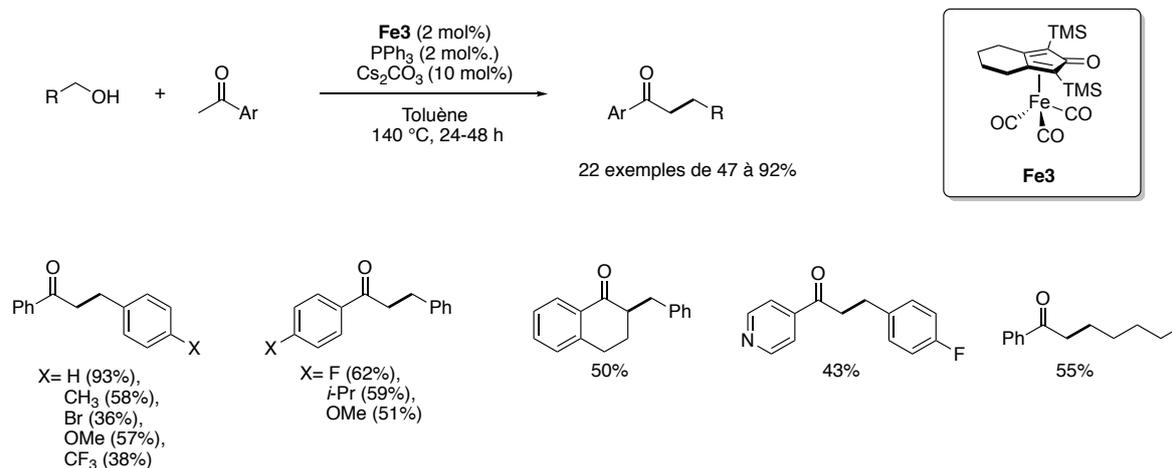
<sup>154</sup> Das, J.; Singh, K.; Vellakkaran, M.; Banerjee D. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5587-5591.



**Schéma 96.** Alkylation de cétones catalysée par un complexe de nickel.

### 5) Complexe de fer pour l'alkylation de cétone.

Comme énoncé précédemment, l'intérêt de l'utilisation des complexes de fer est double. Il est l'un des métaux les plus abondants de la croûte terrestre et est disponible en grande quantité. Des lors, les chimistes ont vu dans le fer une alternative économique et écoresponsable. En 2015, le groupe de Darcel a décrit l'alkylation de cétones aromatiques (type acétophénone) avec des dérivés d'alcools benzyliques (majoritairement) par le complexe **Fe3** via un procédé d'auto-transfert d'hydrogène en présence de carbonate de césium (Schéma 97).<sup>155</sup>



**Schéma 97.** Réactions d'alkylations de cétones catalysés par le complexe de Knölker.

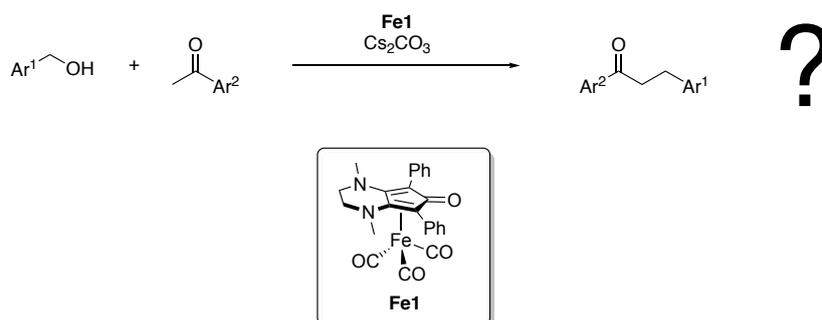
Le système catalytique se limite au cétones aromatiques et conduit en présence d'alcools benzyliques et d'alcools aliphatiques aux cétones saturées avec des rendement modérés de

<sup>155</sup> Elangovan, S.; Sortais, J-B.; Beller, M.; Darcel C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 14483-14486.

47 à 92%. De plus, pour de nombreux substrats, le temps de la réaction est étendu à 48 heures. L'un des principaux inconvénients est la réduction de la fonction cétone (la cétone de départ et/ou la cétone d'arrivée) observée par les auteurs. Cependant cet exemple est le premier complexe de fer décrit pour les réactions d'alkylations de cétones. Tout comme les ligands de type pince, le ligand cyclopentadiénone démontre son aptitude à pouvoir servir de réservoir et de navette pour l'hydrogène.

### III. Nouveaux complexes de fer bifonctionnel

Nous avons récemment synthétisé un nouveau complexe de fer tricarbonyl impliquant un ligand cyclopentadiénone enrichie **Fe1**, complexe des réductions de liaisons C=N. Les précédents travaux au sein du groupe ont montré une amélioration de la réactivité du complexe **Fe1** par rapport au complexe de **Fe3**. Ainsi, afin d'étendre sa réactivité et de potentiellement améliorer les résultats obtenus avec le complexe de **Fe3**, nous nous sommes intéressés aux récents résultats du groupe de Darcel pour l'alkylation de cétones,<sup>155</sup> et avons envisagé d'engager **Fe1** dans ces réactions d'alkylations (Schéma 98).

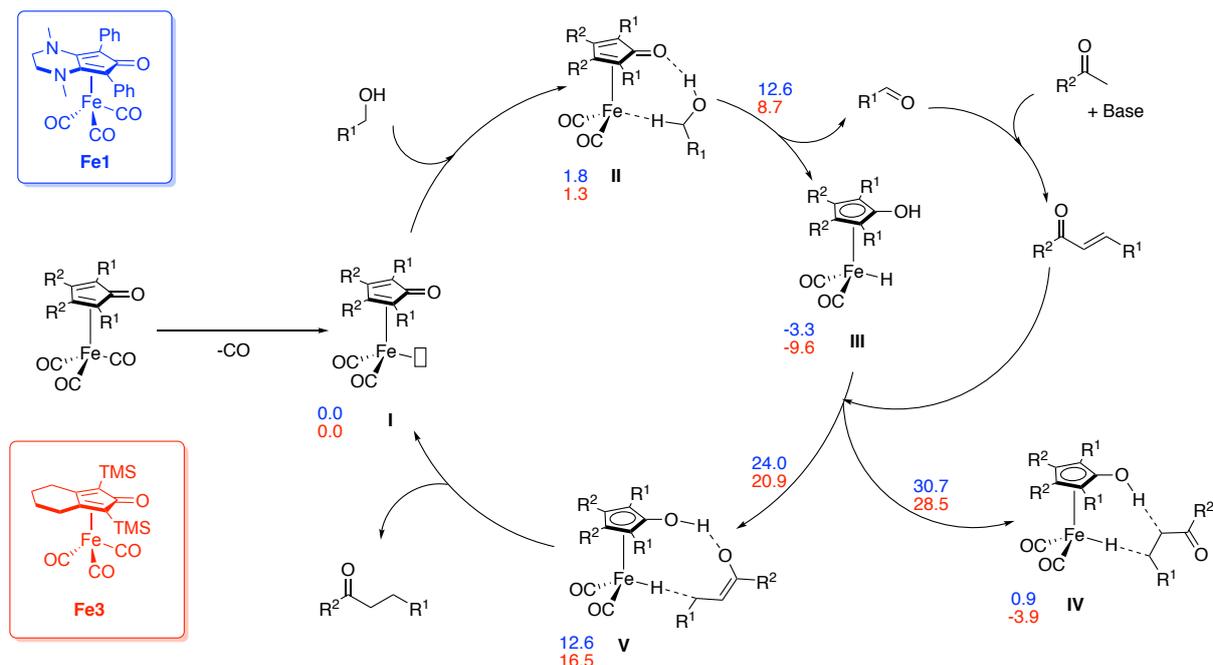


**Schéma 98.** Réaction d'alkylation catalysée par le complexe de fer **Fe1**.

#### 1) Calculs DFT et mécanismes pour l'alkylation de cétones.

Afin d'évaluer la possibilité d'engager notre complexe dans ces réactions d'alkylation, nous avons établi dans un premier temps un mécanisme possible dans les conditions décrites par Darcel, pour les deux complexes **Fe3** et **Fe1**, et débuté une étude DFT. Les intermédiaires réactionnels, le profil énergétique pour le complexe **Fe1** et le complexe de **Fe3** où la base n'est considérée que pour la formation de l'intermédiaire énone sont proposés dans le schéma 99. La décarbonylation des complexes de fer par activation thermique conduit à l'espèce à 16 électrons **I**. L'oxydation de l'alcool primaire par **I** permet la formation de l'aldéhyde correspondant ainsi que l'intermédiaire **III**, métal-hydrure hydroxycyclopentadiényle (respectivement  $-3.3$  et  $-9.6$  kcal.mol<sup>-1</sup> pour **Fe1** et **Fe3**). L'aldéhyde ainsi généré est impliqué

dans la réaction d'aldolisation-crotonisation avec un équivalent de cétone en présence de base pour conduire à la cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée. Deux processus peuvent alors être considérés pour la réduction de la liaison C=C de l'énone. La première est l'hydrogénation de la double liaison avec l'addition d'hydrogène (IV) par l'espèce métal-hydrure et la fonction hydroxyle III qui mène directement à la cétone saturée. La seconde, plus favorable (24.0/20.9 kcal.mol<sup>-1</sup> contre 30.7/28.5 kcal.mol<sup>-1</sup> pour IV) implique une addition de type Michael de l'hydrure sur l'énone (V) suivie d'une tautomérisation de l'énol formé. Le précurseur à 16 électrons I est alors régénéré.

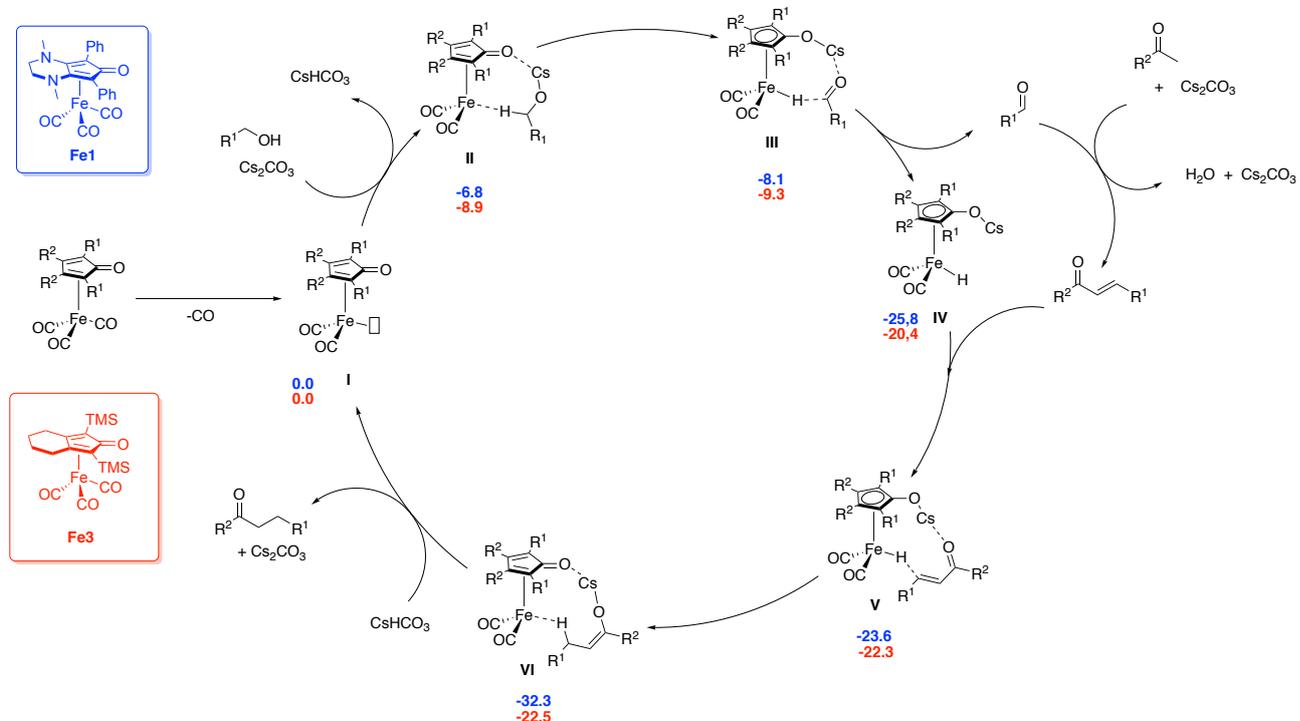


**Schéma 99.** Profil d'énergie libre et mécanisme pour l'alkylation de cétones catalysée par les complexes **Fe3** et **Fe1**. Les calculs DFT ont été réalisés avec le logiciel Gaussian09 utilisant la fonctionnelle BP86 GGA, pour Fe : SDD ECP, pour Cs : Def2-QZVPP et les autres atomes : base TZVP.

Bien que l'étape de déshydrogénation de l'alcool soit facilitée pour les deux complexes, le complexe **Fe3** apparaît comme étant le plus favorisé et plus stable sous sa forme hydrure (-9,6 kcal.mol<sup>-1</sup> contre -3,3 kcal.mol<sup>-1</sup> pour **Fe1**). D'autre part, les barrières énergétiques pour III→IV et III→V sont importantes et semblent peu envisageables pour une telle réaction.

Toutefois, les premiers tests préliminaires ont montré que **Fe1** catalysait l'alkylation de cétones dans les mêmes conditions que le complexe de Knölker, et que la température pouvait même être diminuée (Tableau 9). Dans cette étude préliminaire par DFT, un élément n'a pas été pris en considération : la base. Or, il avait été montré par Casey que le proton de la fonction OH du ligand hydroxycyclopentadiényle (III) avait un pKa $\approx$  19-20 dans l'acétonitrile. La base présente dans le milieu réactionnel pourrait donc aussi déprotoner nos intermédiaires

organométalliques. Un second mécanisme a été alors envisagé : le carbonate de césium ( $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ ) n'intervient plus uniquement dans la réaction d'aldolisation-crotonisation mais aussi comme base pour déprotoner le groupement OH du ligand (Schéma 100).



**Schéma 100.** Mécanisme et profil d'énergies libres pour le mécanisme concerté avec le  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$ . Les calculs DFT ont été réalisés avec le logiciel Gaussian09 utilisant la fonctionnelle BP86 GGA, pour Fe : SDD ECP, pour Cs : Def2-QZVPP et les autres atomes : base TZVP.

La décarbonylation du complexe de fer conduit toujours à l'intermédiaire à 16 électrons I, la déshydrogénation de l'alcoolate de césium est facilitée par l'interaction du cation avec la cétone du ligand (II→III) et mène à la formation de l'intermédiaire métal-hydrure IV. Cette espèce à 18 électrons est plus stable que son analogue III du mécanisme précédent (respectivement -25,8/-20,4 et -3,3/-9,6). Enfin l'intermédiaire IV favorise la coordination de l'énone grâce au cation césium puis l'addition 1,4 de l'hydrure pour conduire à IV. La protonation de cet énolate de césium permet la formation de la cétone saturée. D'après les calculs DFT, dès lors que **Fe1** est activé (I) la barrière énergétique est très basse et la réaction se trouve alors favorisée. La base est non-innocente dans le processus d'alkylation, qu'il soit catalysé par **Fe1** ou le complexe de **Fe3** mais sur l'ensemble du processus, le profil énergétique est plus favorable avec **Fe1**.

## 2) La triphénylphosphine comme solution à la barrière d'activation.

Grâce aux précédentes études DFT, nous avons pu montrer que l'étape limitante dans le mécanisme de l'alkylation de cétones était l'activation du complexe, par décarbonylation d'un ligand CO (Figure 20), respectivement 22,9 et 26,8 kcal.mol<sup>-1</sup> pour **Fe1** et **Fe3**. Toutefois, il existe plusieurs voies pour décarbonyler les complexes métaux-carbonyles. La première conduit directement à l'intermédiaire métal-hydrure et a été décrite par Hieber,<sup>24</sup> via l'attaque nucléophile d'un ion hydroxyde sur un des ligand carbonyles qui après migration de l'atome d'hydrogène forme le Fe-H et libère une molécule de dioxyde de carbone. En plus de l'activation thermique (étudiée par DFT), l'activation photochimique (sous rayonnement UV) et l'utilisation d'un oxydant tel que Me<sub>3</sub>NO (oxydation d'un ligand CO en CO<sub>2</sub>) sont deux alternatives pour former cet intermédiaires insaturé à 16 électrons.

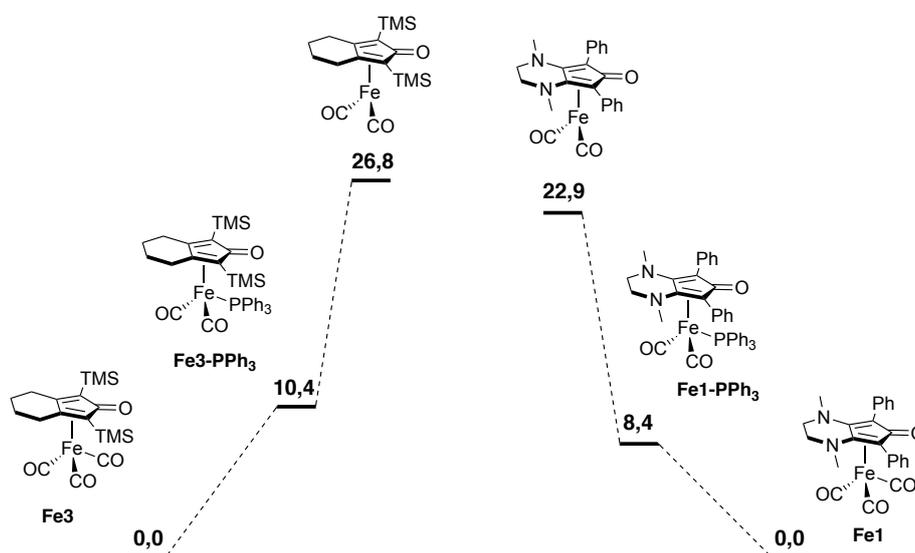


Figure 20. Profils des énergies d'activation des complexes de fer. Les calculs DFT ont été réalisés avec le logiciel Gaussian09 utilisant la fonctionnelle BP86 GGA, pour Fe : SDD ECP, pour Cs : Def2-Q2VPP et les autres atomes : base TZVP

Or, dans les travaux de Darcel, l'activation du complexe se fait thermiquement à 140 °C. Cependant, il met en avant la nécessité d'utiliser la triphénylphosphine (PPh<sub>3</sub>) pour « catalyser » la réaction. Lorsque sont considérés, par DFT, les complexes de fer portant à la place d'un ligand CO, un ligand PPh<sub>3</sub> (**Fe3-PPh<sub>3</sub>** et **Fe1-PPh<sub>3</sub>**), l'énergie nécessaire pour obtenir l'intermédiaire à 16 électrons passe de 25,8 à 15,4 kcal.mol<sup>-1</sup> pour le complexe **Fe3-PPh<sub>3</sub>**, et de 22,9 à 14,5 kcal.mol<sup>-1</sup> pour **Fe1-PPh<sub>3</sub>** (Figure 20). Cette diminution de la barrière

d'activation se caractérise expérimentalement par une baisse de la température de réaction (Cf. Tableau 9).

### 3) Synthèse de complexe de fer avec phosphine

Étant donné les résultats initiaux des calculs théoriques, nous avons synthétisé le complexe de fer triphénylphosphine **Fe1-PPh<sub>3</sub>** (Schéma 101). D'après les conditions modifiées de Woodward,<sup>156</sup> au reflux du xylène en présence d'un excès de triphénylphosphine, le complexe **Fe1-PPh<sub>3</sub>** a pu être isolé avec un rendement modéré de 48%.

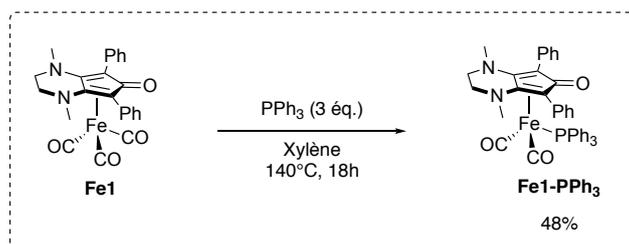


Schéma 101. Synthèse du complexes **Fe1-PPh<sub>3</sub>**.

La structure du complexe a pu être confirmée par diffractions des rayons X de monocristaux obtenus par diffusion lente du pentane dans le dichlorométhane (Figure 21). Le cycle pipérazine présente une légère distorsion comme pour les complexes **Fe1** (Cf. Thèse Delphine Mérel) et **Fe-NHiPr**. Le ligand triphénylphosphine se place sous la fonction carbonyle du ligand cyclopentadiénone, cette conformation permet de limiter l'encombrement stérique avec les groupements phényles du ligand.

<sup>156</sup> (a) Baker, P.K.; Broadley, K.; Conolly, N.G.; Kelly, B.A.; Kitchen, M.D.; Woodward, P. *J. Chem. Soc., Dalton Trans* **1980**, 1710-1715. (b) Conolly, N.G.; Kelly, R.L.; Kitchen, M.D.; Mills, R.M.; Stansfield, R.F.D.; Whitley, M.W.; Whiting, S.M.; Woodward, P. *J. Chem. Soc., Dalton Trans* **1981**, 1317-1326. (c) Guillou, C.; Millot, N.; Reboul V.; Thai, C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4515-4518.

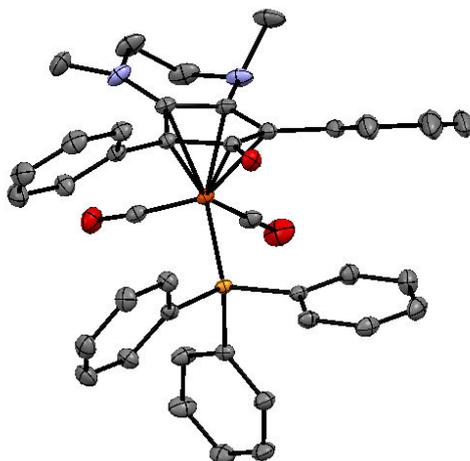


Figure 21. Cliché de diffraction des rayons X du complexe **Fe1-PPH<sub>3</sub>**.

#### 4) Étude RMN <sup>31</sup>P de la décooordination de la phosphine

Afin de confirmer l'étude théorique sur l'activation des complexes de fer et définir une température minimale pour libérer le site vacant, une étude spectroscopique RMN <sup>31</sup>P en température a été effectuée pour observer la décooordination de la triphénylphosphine. Dans un tube RMN de Young, le complexe **Fe1-PPH<sub>3</sub>** a été chauffé dans le toluène deutéré à 50, 70 et 90 °C et la décooordination de la phosphine a été observée par RMN <sup>31</sup>P (Figure 22). A 25 °C le déplacement chimique de la phosphine coordonnée au métal est de 50,7 ppm (Figure 22, spectre (1)). Après un premier test à 50 °C et au bout d'une heure de chauffage, aucune décooordination de phosphine n'a été observée. La température a été élevée de 20 °C, et après 15 minutes à 70 °C la première trace de phosphine libre a été observée à -5,3 ppm. Pour confirmer cette décooordination progressive, la température a été portée à 90 °C et la proportion PPh<sub>3</sub>(libre)/PPh<sub>3</sub>(métal) a augmentée avec le temps (spectre (4) à (5)). Cependant, un troisième pic en phosphore est apparu au cours de l'étude à 25,5 ppm. Celui-ci correspond à la formation de l'oxyde de triphénylphosphine. Afin de vérifier la réversibilité de la décooordination de la phosphine, ce même tube RMN a été refroidi lentement jusqu'à température ambiante et analysé à nouveau à 25 °C. Le pic de la phosphine libre à -5,3 ppm est toujours présent, et aucune diminution d'intensité n'a été observée, même après 5 jours à température ambiante. Cette observation montre que l'étape d'activation du complexe **Fe1-PPH<sub>3</sub>** n'est pas réversible ou la dégradation du complexe au cours de l'expérience.

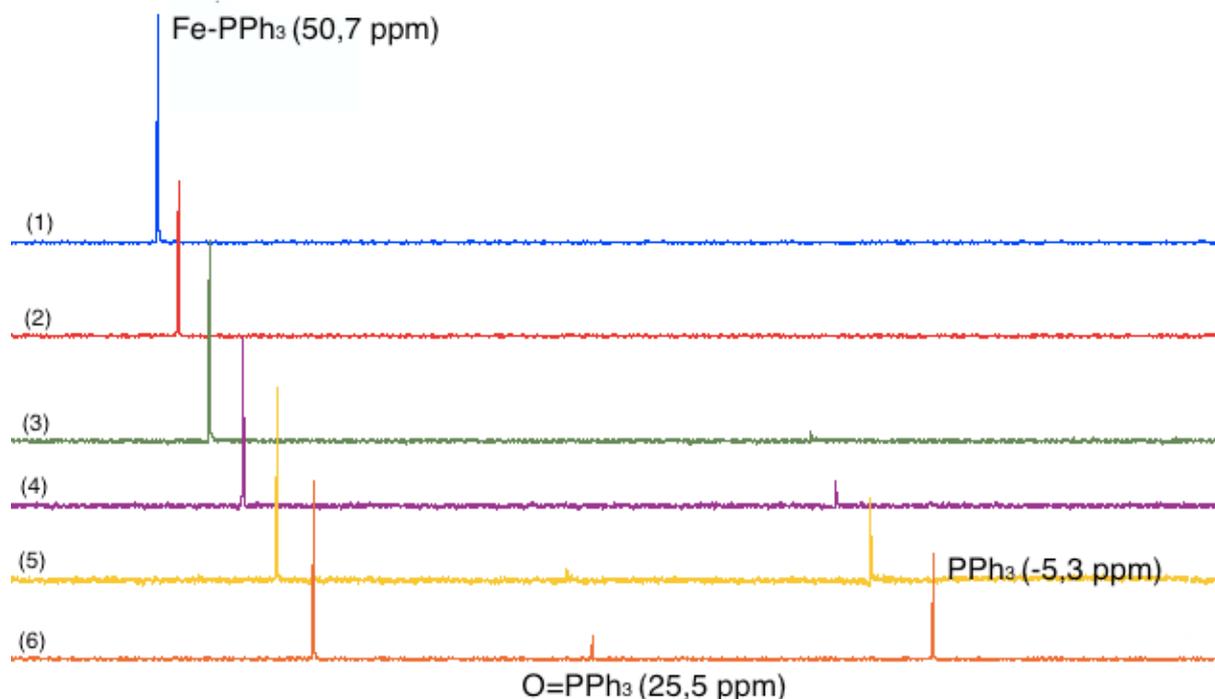


Figure 22. Suivi en température par RMN  $^{31}\text{P}$  de la décooordination de la phosphine du complexe **Fe1-PPh<sub>3</sub>** dans le toluène deutéré. (1) RMN  $^{31}\text{P}$  à 25 °C. (2) RMN  $^{31}\text{P}$  à 70 °C. (3) RMN  $^{31}\text{P}$  après 15 minutes à 70 °C. (4) RMN  $^{31}\text{P}$  après 30 minutes à 90 °C. (5) RMN  $^{31}\text{P}$  après 60 minutes à 90 °C. (6) RMN  $^{31}\text{P}$  5 jours après le retour à température ambiante.

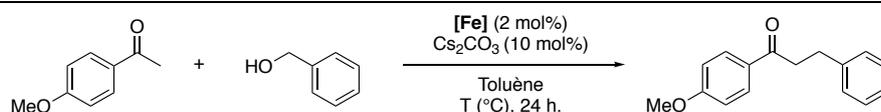
#### IV. Optimisation de la réaction d'alkylation de cétones catalysée par les nouveaux complexes de fer bifonctionnel.

L'évaluation de l'activité catalytique ainsi que l'optimisation des conditions ont été déterminées avec la réaction référence d'alkylation de la 4-méthoxyacétophénone par l'alcool benzylique en présence de  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  dans le toluène (Tableau 9). Des premiers tests catalytiques encourageants à 140 °C ont démontré l'activité du complexe **Fe1** pour l'alkylation de cétones avec ou sans  $\text{PPh}_3$  (2 mol%) avec d'excellents rendements, respectivement 94 et 95% (Entrées 1 et 2). Dans ces conditions et contrairement aux travaux sur le complexe **Fe3** décrits par Darcel, aucune réduction de la fonction cétone n'a été observée et indique une chimiosélectivité du complexe **Fe1** par rapport au complexe **Fe3**. La température a été diminuée à 100°C (Entrée 3), le rendement de la réaction n'est quasiment pas modifié (89% *vs.* 94% à 140 °C). Lorsque la température est inférieure à 100 °C (Entrées 4 à 6) les rendements diminuent brusquement (65%). Cette diminution peut s'expliquer par une efficacité moindre pour former l'espèce à 16 électrons (Cf. Schéma 99 et 100, intermédiaire I) par décarbonylation à ces températures (Entrée 7). Afin de faciliter la formation de l'espèce à 16

électrons, l'addition de Me<sub>3</sub>NO a été envisagée. Le rendement très faible de cette réaction (25% de conversion), s'explique par la faible solubilité du Me<sub>3</sub>NO dans le toluène. L'activation photochimique sous UV-A, puis chauffage à 90 °C (Entrée 8) conduit quant à elle à une conversion totale et 96% en rendement isolé. La diminution de la température à 70 °C (Entrée 9) fournit une faible conversion de 20%. Ce résultat indique que pour la réaction d'aldolisation-crotonisation nécessite une température minimale. L'utilisation du complexe **Fe1-PPh<sub>3</sub>** à 90 °C (Entrée 11) confirme les calculs DFT et le suivi RMN <sup>31</sup>P de dissociation de la phosphine menant à l'intermédiaire actif. Enfin, le temps de réaction a pu être diminué de 24 à 16 heures avec un excellent rendement de 95% (Entrée 12).

Avec ces premiers résultats, il apparaît que la triphénylphosphine n'intervient que pour la formation de l'espèce à 16 électrons, et n'intervient pas dans le mécanisme de déshydrogénation ou de réduction. L'activation thermique du complexe et la réaction d'aldolisation-crotonisation nécessitent une température minimale (90 °C) pour être complète. Toutefois, comme décrit précédemment, la base tient un rôle important dans la réaction, et c'est un paramètre qui doit être étudié.

**Tableau 9.** Optimisation des conditions pour la réaction d'alkylation de la 4-méthoxyacétophénone par l'alcool benzylique.<sup>[a]</sup>



Entrée	[Fe]	PPh <sub>3</sub> (mol%)	Temp. (°C)	Conv. (isolé)% <sup>[b]</sup>
1	<b>Fe1</b>	0	140	100 (95)
2	<b>Fe1</b>	2	140	100 (94)
3	<b>Fe1</b>	2	100	100 (89)
4	<b>Fe1</b>	0	90	48 (45)
5	<b>Fe1</b>	4	90	81 (65)
6	<b>Fe1</b>	2	65	54
7 <sup>[c]</sup>	<b>Fe1</b>	0	90	25
8 <sup>[d]</sup>	<b>Fe1</b>	0	90	100 (96)
9 <sup>[d]</sup>	<b>Fe1</b>	0	70	20
10	-	2	90	0
11	<b>Fe1-PPh<sub>3</sub></b>	0	90	100 (93)
12 <sup>[e]</sup>	<b>Fe1-PPh<sub>3</sub></b>	0	90	100 (95)

[a] Conditions générales : 4-Méthoxyacétophénone (1 mmol), alcool benzylique (1,2 mmol), [Fe] (2 mol%), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 mol%), toluène (1 mL), 24 heures. [b] Conversion a été déterminée par RMN <sup>1</sup>H et le rendement sur le produit purifié isolé. [c] Activation avec Me<sub>3</sub>NO (4 mol%). [d] Activation sous irradiation UV-A (400-315 nm) pendant 2 heures à t.a. [e] Temps de réaction réduit à 16 heures.

L'utilisation du carbonate de césium a été justifiée lors de l'étude précédente par Darcel par une meilleure solubilité du cation césium dans les solvants non-protiques apolaires. Ils justifient ainsi la conversion plus faible observée avec  $K_2CO_3$ . Dans le cas présent (Tableau 10), aucune conversion n'a été observée lorsqu'ont été utilisés le carbonate de potassium et de sodium (Entrée 1, 2 et 3). L'hydroxyde de césium conduit à une conversion de 100% (Entrée 4). La valeur de  $pK_a$  de  $Na_2CO_3$ ,  $K_2CO_3$  et  $Cs_2CO_3$  est la même ( $pK_a \approx 10,3$ ) mais ces 3 carbonates ne conduisent pas au même résultat. La principale différence est la taille respective de leur cation :  $r_{Na^+}$  : 1,02 Å,  $r_{K^+}$  : 1,38 Å et  $r_{Cs^+}$  : 1,67 Å ce qui indique que le système requiert, outre la solubilité des bases, un cation volumineux. Afin de confirmer cette hypothèse, plusieurs tests utilisant différentes bases non nucléophiles organiques encombrées, de  $pK_a$  similaires, ont été réalisés. Cependant, aucun n'a montré de résultats attendus, hormis de très faible conversion pour le DABCO, la quinuclidine et la tétraméthylpipéridine (Entrées 5, 6 et 7). Il semblerait que le complexe et le césium forment une association performante dans cette réaction d'alkylation comme montré dans le mécanisme précédent (Schéma 100).

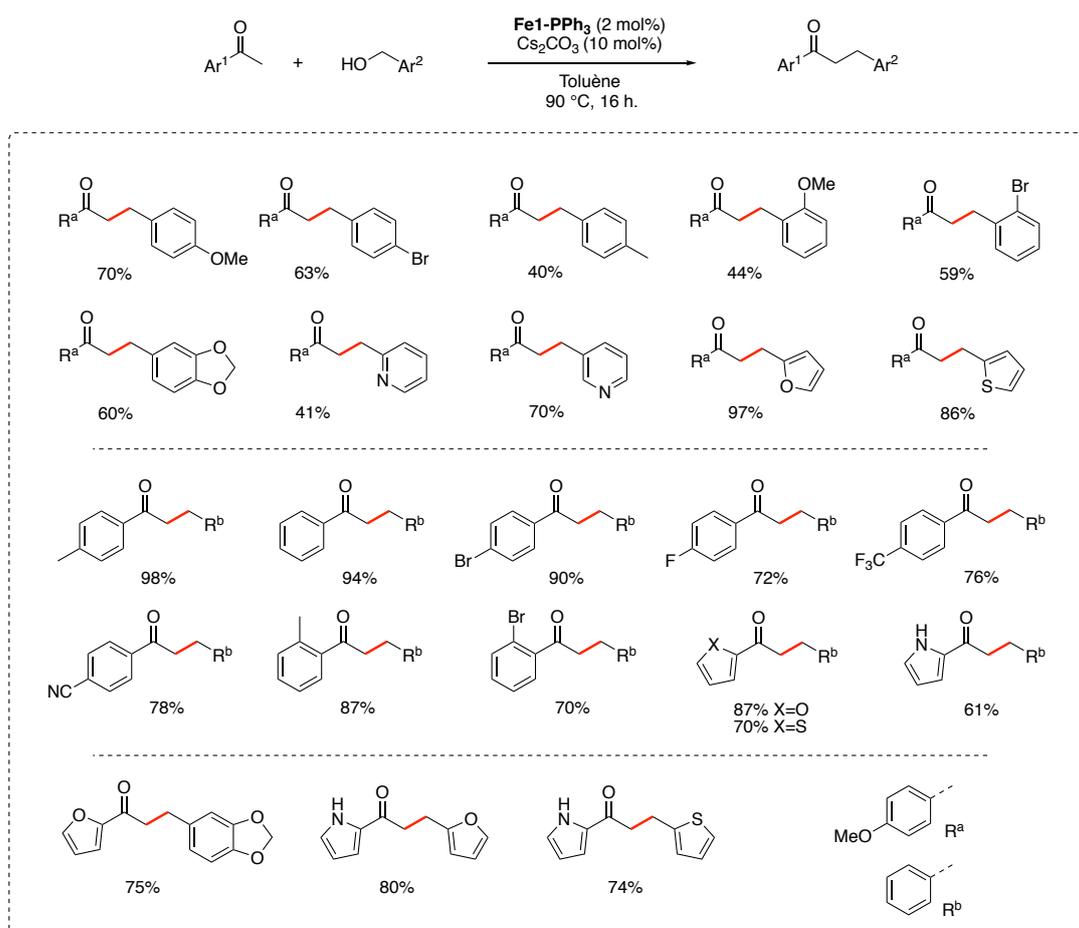
**Tableau 10.** Test de différentes bases inorganiques et organiques encombrées.[a]

Entrée	Base	$pK_a$	Conv. (%)
1	$Cs_2CO_3$	10,3	100
2	$K_2CO_3$	10,3	0
3	$Na_2CO_3$	10,3	0
4	CsOH	$\approx 14$	100
5		8,9	13
6		11,0	18
7 <sup>[c]</sup>		11,1	9
8 <sup>[d]</sup>		13,6	0
9 <sup>[d]</sup>		3,5	0

[a] Conditions générales : 4-Méthoxyacétophénone (1 mmol), alcool benzylique (1,2 mmol), **Fe1-PPh<sub>3</sub>** (2 mol%), Base (10 mol%), toluène (1 mL), 90 °C, 16 heures.

## V. Alkylation de cétones aromatiques avec des alcools de type benzylique.

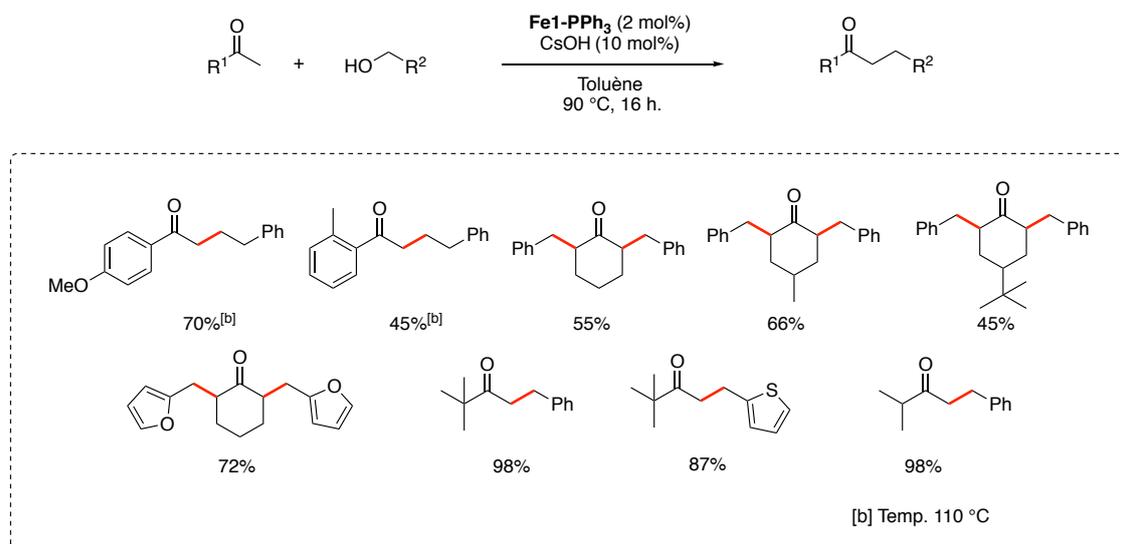
Les conditions réactionnelles déterminées [la cétone (1 mmol), l'alcool en léger excès (1,2 mmol), **Fe1-PPh<sub>3</sub>** (2 mol%) comme complexe, en présence de carbonate de césium (10 mol%) dans le toluène sec et dégazé à 90 °C pendant 16 heures], une exemplification de la réaction a été menée en utilisant différentes cétones aromatiques et différents alcools benzyliques (Schéma 102). Le complexe a montré une grande tolérance aux groupements électro-donneurs (-OMe, -CH<sub>3</sub>, CN) et électro-attracteurs (-Br, -F, -CF<sub>3</sub>) qu'ils soient portés par la cétone ou par l'alcool, et les produits correspondants sont obtenus avec des rendements de 40 à 98%. Les groupements hétéroaromatiques (pyridine, thiophène, furane, pyrrole) ont également été étudiés et conduisent aux cétones alkylées avec des rendements de moyens à excellents (de 41% à 97%). Néanmoins, dans le schéma 102, les résultats proposés ne concernent que l'alkylation de cétones aromatiques par des alcools benzyliques, réactivité bien connue dans la littérature. Nous avons donc cherché à étendre cette étude à des substrats moins conventionnels.



**Schéma 102.** Alkylation en  $\alpha$  de cétones aromatiques catalysée par le complexe **Fe1-PPh<sub>3</sub>**.

## VI. Alkylation de cétones aliphatiques par des alcools aromatiques et aliphatiques.

Afin de montrer le potentiel de notre nouveau complexe par rapport aux précédents complexes de fer ou non, nous avons étendu cette étude aux cétones et alcools aliphatiques (Schéma 103). Dans le cas présent l'hydroxyde de césium a donné les meilleurs résultats. L'alkylation de cétones aromatiques avec l'alcool homobenzyle a nécessité l'augmentation de la température à 110 °C et conduit aux cétones alkylées avec des rendements de 45 et 70%. La cyclohexanone a également pu être dialkylée par l'alcool benzyle ou l'alcool furfurylique à 90 °C, et conduit aux cétones avec des rendements modérés de 45 à 72%. Enfin la picolone et l'*iso*-propyle méthyle cétone, en présence de l'alcool benzyle ou thiophénométhanol, conduisent aux produits mono-alkylés avec d'excellents rendements allant de 87 à 98%



**Schéma 103.** Réactions d'alkylations avec des cétones et alcools aliphatiques.

## VII. Conclusion

Un nouveau complexe de fer triphénylphosphine **Fe1-PPh<sub>3</sub>** a été synthétisé, caractérisé et appliqué dans les réactions d'alkylations.<sup>157</sup> L'étude mécanistique par DFT de la réaction d'alkylation ont permis de mettre en avant la relation étroite du complexe de fer **Fe1** (et ses dérivés) vis-à-vis du cation césium.

Par rapport aux travaux précédents de Darcel, les conditions opératoires sont plus douces (températures plus basses), la chimiosélectivité est meilleure (pas de réduction de la fonction cétone) et la nature des substrats a été étendue (cétones et alcools aliphatiques).

Il pourrait être intéressant par la suite de développer un complexe de fer cyclopentadiénone chiral et d'étendre ce travail aux alcools secondaires pour essayer de contrôler la stéréosélectivité de ce processus.

---

<sup>157</sup> Seck, C.; Mbaye, M.D.; Coufourier, S.; Lator, A.; Lohier, J-F.; Poater, A.; Ward, T.R.; Gaillard, S.; Renaud, J-L. *ChemCatChem* **2017**, *9*, 4410-4416.

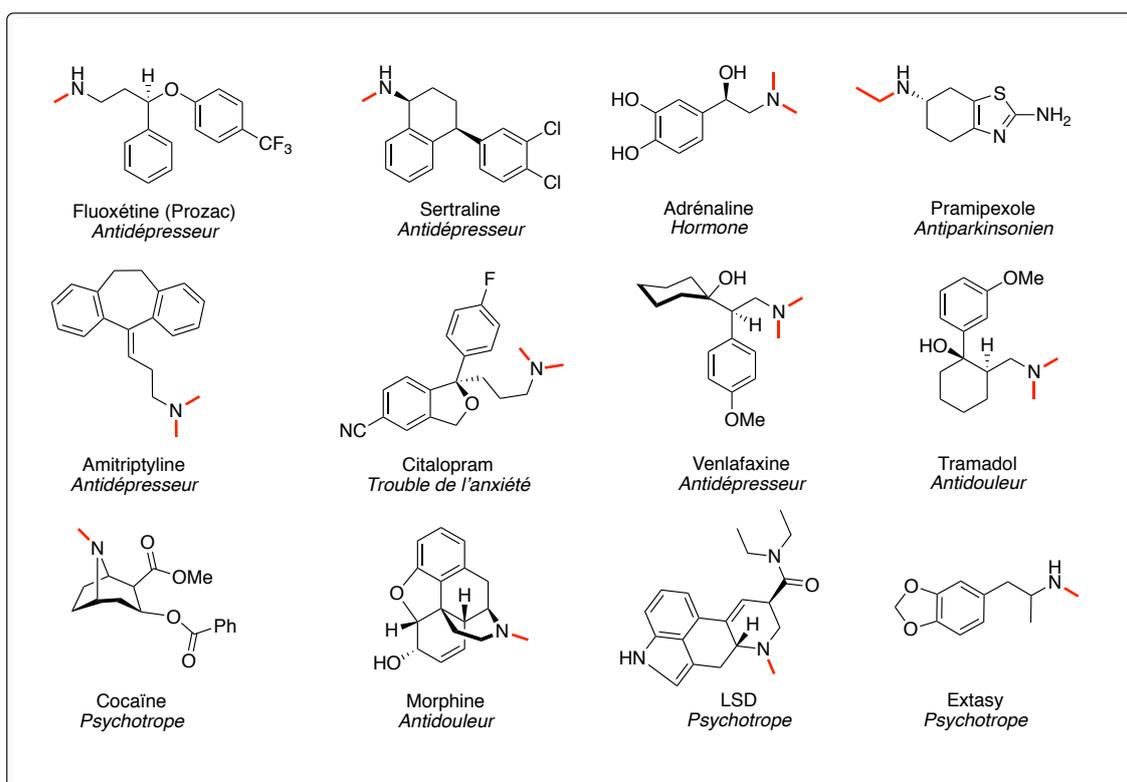
## PARTIE 3. MÉTHYLATION ET ÉTHYLATION D'AMINES PAR DÉSHYDROGÈNATION DU MÉTHANOL ET DE L'ÉTHANOL

Fort des précédents résultats obtenus pour l'alkylation en  $\alpha$  de cétones sur le principe d'auto-transfert d'hydrogène, nous nous sommes intéressés à la méthylation et l'éthylation d'amines aromatiques et aliphatiques par déshydrogénéation du méthanol et de l'éthanol.

### I. Introduction & État de l'art.

#### 1) Intérêt en synthèse organique

L'alkylation d'amines, et plus spécialement la *N*-méthylation d'amines, est actuellement un domaine très étudié du fait de la haute valeur ajoutée des amines, de leur occurrence dans la nature et surtout leur fort potentiel biologique. Ces amines méthylées sont présentes dans de nombreux médicaments (antidépresseur, antiparkinsonien, antidouleur), hormones (adrénaline) ou encore psychotrope (cocaïne, morphine) comme présentés dans la figure ci-dessous (Figure 23).



Pour les réactions de méthylation à l'échelle industrielle les réactions de type Eschweiler-Clarke sont préférablement utilisées.<sup>158</sup> En revanche, à l'échelle du laboratoire les chimistes utilisent principalement les réactions stœchiométriques avec les agents méthylants tels que le iodométhane, le sulfate de diméthyle ou encore le diazométhane. Les aminations réductrices avec le palladium sur charbon en présence de formaldéhyde et d'hydrogène sont également répandues. Enfin, la méthylation par réduction de groupements protecteurs, tels que les carbamates, peut être une réaction de choix dans certaines conditions. Néanmoins, le manque de sélectivité (avec la formation de sous-produits polyalkylés), l'utilisation de produits toxiques (le iodométhane est un CMR), dangereux (le diazométhane est hautement explosif) et la production concomitante de déchets difficiles à traiter et à éliminer (sels de lithium et d'halogénures) font de ces méthodes des procédés peu respectueuse des attentes écologiques actuelles.

## 2) Développement de complexes pour la méthylation d'amines

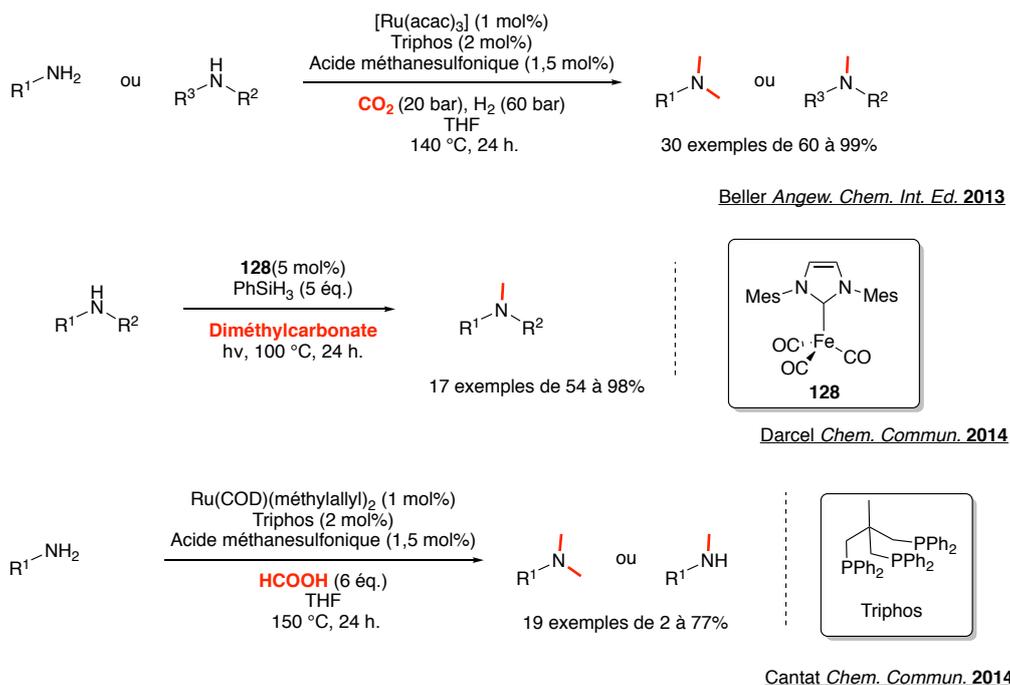
La catalyse par les métaux permet d'apporter une solution à ces nouvelles problématiques environnementales. Comme énoncé précédemment, la formation de liaisons C-N, au même titre que les liaisons C-C, a été et reste un domaine que les chimistes ont étudiés ces deux dernières décennies. L'émergence de nouveaux systèmes catalytiques a permis l'activation de petites molécules, tels que le CO<sub>2</sub>,<sup>159</sup> les carbonates,<sup>160</sup> ou encore l'acide formique pour la méthylation d'amines (Schéma 104).<sup>161</sup>

<sup>158</sup> (a) Eschweiler, W. *Ber.* **1905**, *38*, 880-892. (b) Clarke, H. T.; Gillespie, H. B.; Weiss Haus, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1933**, *55*, 4571-4587. (c) Li J.J. "Eschweiler-Clarke reductive alkylation of amines." *Name Reactions*. Springer, Cham **2014**. (d) Pine, S.H.; *J. Chem. Educ.* **1968**, *45*, 118.

<sup>159</sup> (a) Li, Y.; Fang, X.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9568-9571. (b) Li, Y.; Sorribes, I.; Yan, T.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 12156-12160. (c) Jacquet, O.; Frogneux, O.; Das Neves, C.; Gomes, T. Cantat, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2127-2131. (d) Tlili, A.; Frogneux, X.; Blondiaux, E.; Cantat, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2543-2545. (e) Beydoun, K.; Ghattas, G.; Thenert, K.; Klankermayer, J.; Leitner, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 11010-11014. (f) Santoro, O.; Lazreg, F.; Minenkov, Y.; Cavallo, L.; Cazin, C.S.J. *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 18138-18144. (g) Beydoun, K.; Thenert, K.; Streng, E.S.; Brosinski, S.; Leitner, W.; Klankermayer, J. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 135-138. (h) Liu, X-F.; Qiao, C.; Li, X-Y.; He, L-N. *Green Chem.* **2017**, *19*, 1726-1731.

<sup>160</sup> (a) Zheng, J.; Darcel, C.; Sortais, J-B. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 14229-14232. (b) Li, Y.; Sorribes, I.; Vicent, C.; Junge, K.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 16759-16763. (c) Cabrero-Antonino, J.R.; Adam, R.; Junge, K.; Beller, M. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 7956-7966.

<sup>161</sup> (a) Sorribes, I.; Junge, K.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7878-7883. (b) Savourey, S.; Lefèvre, G.; Berthet, J-C.; Cantat, T. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 14033-14036. (c) Qiao, C.; Liu, X-F.; Liu, X.; He, L-N. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1490-1493.



**Schéma 104.** Exemples de méthylations d'amines utilisant le CO<sub>2</sub>, le diméthylcarbonate ou l'acide formique.

Comme pour l'alkylation de cétones par les alcools, la réaction par l'auto-transfert d'hydrogène est une alternative pour l'alkylation d'amines.<sup>162</sup> L'avantage de cette méthode est l'utilisation du méthanol, source abondante et facilement utilisable (35 millions de tonnes par an),<sup>163</sup> comme agent d'alkylation avec comme seul sous-produit l'eau. Cette séquence réactionnelle implique l'oxydation du méthanol en formaldéhyde, suivi de la formation de l'intermédiaire iminium par condensation de l'amine, puis la réduction de cette intermédiaire pour conduire à l'amine méthyliée (Figure 24). Cependant, le facteur limitant est la déshydrogénation du méthanol qui est énergétiquement plus élevée que celle des autres alcools comme l'éthanol ( $\Delta H = + 84 \text{ kJ.mol}^{-1}$  vs.  $\Delta H = + 68 \text{ kJ.mol}^{-1}$  pour les autres alcools, ici l'éthanol).<sup>164</sup>

<sup>162</sup> (a) Bahn, S.; Imm, S.; Neubert, L.; Zhang, M.; Neumann, H.; Beller, M. *ChemCatChem* **2011**, *3*, 1853-1864. (b) Yang, Q.; Wang, Q.; Yu, Z. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 2305-2329.

<sup>163</sup> (a) Lormand, C. *Ind. Eng. Chem.* **1925**, *17*, 430-432. (b) Behrens, M.; Studt, F.; Kasatkin, I.; Kühl, S.; Hävecker, M.; Abild-Pedersen, F.; Zander, S.; Girgsdies, F.; Kurr, P.; Kniep, B-L.; Tovar, M.; Fischer, R.W.; Norskov, J.K.; Schlögl, R. *Science* **2012**, *336*, 893-897. (c) Dalena, F.; Senatore, A.; Marino, A.; Gordano, A.; Basile, M.; Basile, A. *Science and Engineering* **2018**, 3-28.

<sup>164</sup> (a) Qian, M.; Liauw, M.A.; Emig, G. *Appl. Catal. A: Gen.* **2003**, *238*, 211-222. (b) Lin, W-H.; Chang, H-F.; *Catal. Today* **2004**, *97*, 181-188. (c) Moran, J.; Preetz, A.; Mesch, R.A.; Krische M.J. *Nat. Commun.* **2011**, *3*, 287-290.

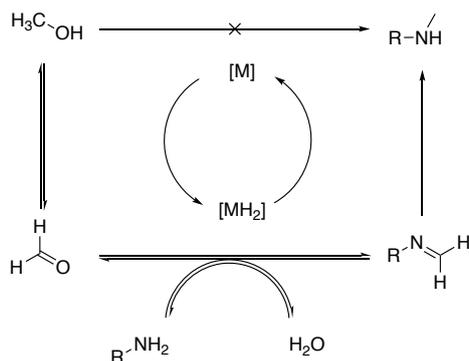


Figure 24. Principe générale de la méthylation d'amines.

Les premiers exemples de complexes décrits pour cette réaction sont principalement basés sur les métaux nobles, tels que le ruthénium<sup>165</sup> ou l'iridium.<sup>166</sup> Comme abordé dans les chapitres précédents (Introduction générale & Chap. IV, Partie 1), les attentes économiques modernes ont poussé les chimistes à développer de nouveaux systèmes performant en échangeant les métaux nobles par des métaux plus disponibles.

Étant donné nos résultats en alkylation de cétones, nous avons souhaité évaluer notre complexe dans les réactions de méthylation en utilisant le méthanol comme agent d'alkylation

### 3) Complexe de manganèse

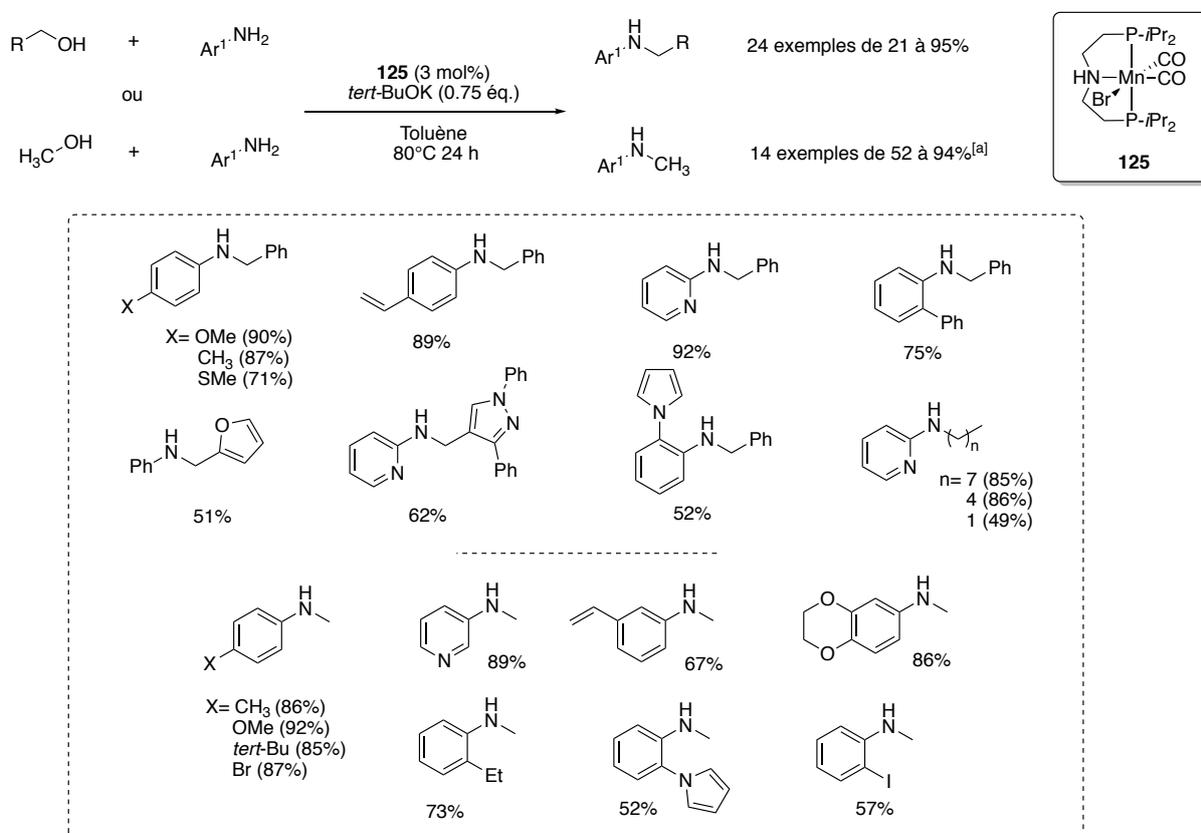
Le premier exemple de complexe impliquant un métal non-précieux a été décrit par Darcel et Beller en 2016. Ce complexe de manganèse (I) **125** portant un ligand pince de type PNP, également utilisé pour l'alkylation de cétones par Beller,<sup>149</sup> a été utilisé pour la réaction d'alkylation ainsi que la réaction de méthylation d'amines aromatiques (Schéma 105).<sup>167</sup> Dans un premier temps, les amines aromatiques ont été alkylées par des alcools benzyliques fonctionnalisés en présence de **125** à 80 °C avec des rendements compris entre 51% et 90%. Le complexe est tolérant à l'égard de plusieurs groupements fonctionnels : halogène, vinyles, hétéroatomes ou hétéroaromatiques. Lorsque les amines sont *ortho*-substituées par des groupements encombrants, les rendements obtenus sont également satisfaisants. Dans un second temps, les alcools aliphatiques ont été engagés dans la réaction et les produits alkylés

<sup>165</sup> (a) Keun-Tae, H.; Yasushi, T.; Musanobu, K.; Fumio, O.; Yoshihisa, W. *Chem. Lett.* **1988**, *17*, 449-452. (b) Del Zotto, A.; Baratta, W.; Sandri, M.; Verardo, G.; Rigo, P. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, *2004*, 524-529. (c) Naskar, S.; Bhattacharjee, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3367-3370. (d) Dang, T. T.; Ramalingam, B.; Seayad, A. M. *ACS Catal.* **2015**, *5*, 4082-4088. (e) Yang, F.-L.; Wang, Y.-H.; Ni, Y.-F.; Gao, X.; Song, B.; Zhu, X.; Hao, X.-Q. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3481-3486. (f) Paul, B.; Shee, S.; Chakrabarti, K.; Kundu, S. *ChemSusChem* **2017**, *10*, 2370-2374. (g) Choi, G.; Hong, S. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 6166-6170. (h) Maji, M.; Chakrabarti, K.; Paul, B.; Roy, B. C.; Kundu, S. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 722-729. (i) Roy, B. C.; Debnath, S.; Chakrabarti, K.; Paul, B.; Maji, M.; Kundu, S. *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 1008-1018. (j) Paul, B.; Shee, S.; Panja, D. Chakrabarti, K.; Kundu, S. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 2890-2896.

<sup>166</sup> (a) Michlik, S.; Hille, T.; Kempe, R. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 847-862. (b) Li, F.; Xie, J.; Shan, H.; Sun, C.; Chen, L. *RSC Advances* **2012**, *2*, 8645-8652. (c) Liang, R.; Li, S.; Wang, R.; Lu, L.; Li, F. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5790-5793.

<sup>167</sup> Elangovan, S.; Neuman, J.; Sortais, J.-B.; Junge, K.; Darcel, C.; Beller, M. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 12641-12649.

sont obtenus avec de bons rendements (de 49% à 85%). Par la suite les auteurs se sont intéressés aux réactions de méthylation d'amines en présence de méthanol catalysées par le complexe **125**. À 110 °C, les amines aromatiques sont mono-méthylées dans de bons rendements (de 52 à 94%). À nouveau, le système catalytique n'est pas sensible à l'encombrement stérique et est tolérant vis-à-vis de différentes fonctions : vinyle, benzo-dioxane (catéchol), hétéroaromatique. Cependant les auteurs ont observé une déhalogénéation de la iodoaniline, qui explique le rendement plus faible dans ce cas. Malheureusement, la réaction d'alkylation et la réaction de méthylation en présence du complexe **125** ne se limitent qu'aux amines aromatiques, les amines aliphatiques sont inactives.



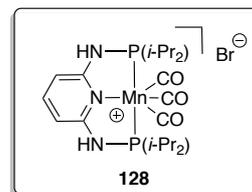
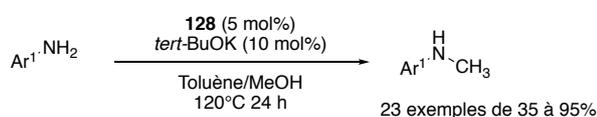
**Schéma 105.** Réactions d'alkylation et méthylation d'amines catalysées par le complexe de manganèse **125**. [a] *tert*-BuOK (1 éq.), MeOH (1 mL), 100 °C

Seul la monoalkylation et la monométhylation des anilines ont été observées lors de la réaction avec le complexe **125**. Afin d'améliorer les conditions de réaction et de diversifier la réactivité, l'année suivante, Sortais<sup>168</sup> et Beller<sup>169</sup> ont simultanément publié deux nouveaux complexes de manganèse à ligand pyridine type pince (P-Py-P) **128** et **129** (Schéma 106).

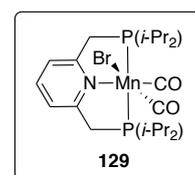
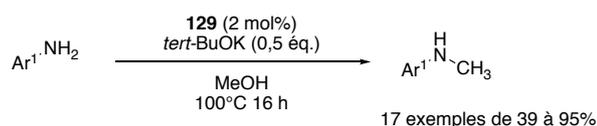
<sup>168</sup> Bruneau-Voisine, A.; Wang, D.; Dorcet, V.; Roisnel, T.; Darcel, C.; Sortais, J-B. *J. Cat.* **2017**, *343*, 57-62.

<sup>169</sup> Neuman, J.; Elangovan, S.; Spannenberg, A.; Junge, K.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 5410-5413.

L'amélioration principale pour les deux systèmes est l'utilisation catalytique de base. Le complexe de Beller semble être plus actifs. La charge catalytique du complexe est inférieure et la température de réaction aussi (100 °C contre 120 °C pour le complexe de Sortais) et le temps de réaction plus court. De plus, Beller a décrit la réaction de son complexe **129** dans le méthanol, contrairement au complexe **128** qui utilise un mélange toluène/méthanol. Les deux complexes sont tolérants à certains groupes fonctionnels (Br, NO<sub>2</sub>, CN, cétone, amide, ester, vinyle) et les produits méthylés sont obtenus respectivement avec des rendements de 35% à 95% pour **128** et des rendements de 39 à 95% pour **129**. En présence d'autres fonctions qui peuvent être alkylées (cétones et amides), les auteurs ont observé uniquement la *N*-méthylation de l'amine aromatique. Enfin, le rendement plus faible obtenu pour les anilines *ortho*-substituées encombrées (par exemple avec un phényle) peut s'expliquer par la sensibilité du complexe à l'encombrement stérique. Sortais a également décrit son complexe **128** pour l'alkylation de sulfonamides avec des rendements compris entre 44 et 98%.



Sortais *J. Cat.* **2017**



Beller *Chem. Eur. J.* **2017**

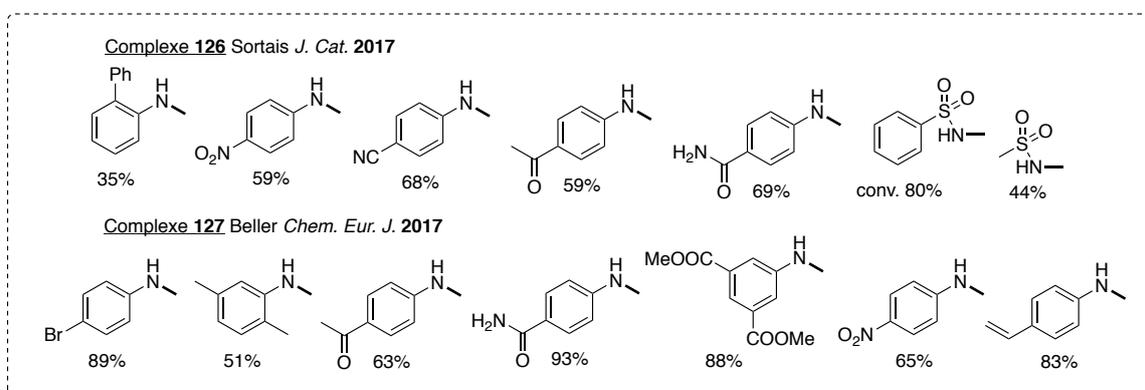


Schéma 106. Nouveaux complexes de manganèse pour la méthylation d'amine.

## 4) Le cobalt comme complexe pour la méthylation d'amines.

Quelques exemples de complexes de cobalt pour l'alkylation d'amines ont été décrits depuis les cinq dernières années, notamment par Kempe, Kirchner et Balaraman (Figure 25).<sup>170</sup> Ces complexes incorporent un ligand pyridine de type pince et n'ont pas montrés d'activité pour la méthylation d'amines.

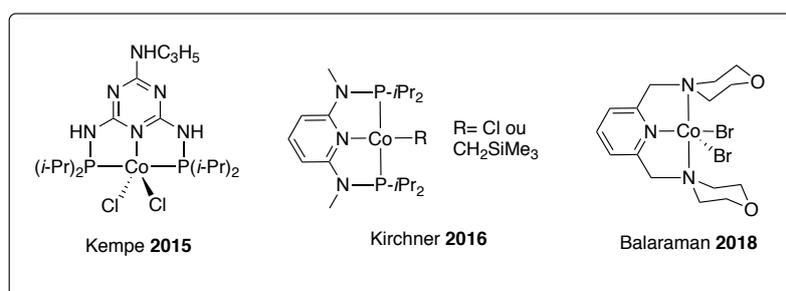


Figure 25. Exemple de complexes au cobalt pour l'alkylation d'amines par les alcools.

Cependant un exemple de méthylation d'amines catalysée par un complexe de cobalt a été décrit par Liu en 2017. Il a montré qu'un système utilisant un précurseur de cobalt (II) en présence d'un ligand phosphoré (Triphos), d'une base dans le méthanol, permet la méthylation d'amines aromatiques et aliphatiques (Schéma 107).<sup>171</sup> Comme pour le manganèse, les anilines sont monométhylées sélectivement. Le complexe est tolérant à certains groupements fonctionnels comme les halogènes ou encore les nitriles. En présence d'anilines *ortho*-substituées et encombrées le rendement ne diminue pas. Les anilines *N*-méthylées sont obtenues avec des rendements compris entre 82 et 95%. Avec ce complexe la méthylation des amines aliphatiques est permise et, en présence d'amines primaires, les produits diméthylés ont été obtenus. Les réactions ont été conduites avec des benzylamines, des amines cycliques ainsi que des amines aliphatiques. Des groupements tels que le chlorure, méthoxyle ou encore sulfone sont tolérés par le complexe, et les rendements en produits isolés sont compris entre 78 et 99%. Bien que les méthylations d'amines aient été permises, aucune contrôle de la sélectivité entre la mono et la double méthylation n'a été proposé par les auteurs.

<sup>170</sup> (a) Rösler, S.; Ertl, M.; Irrgang, T.; Kempe, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15046-15050. (b) Mastahir, M.; Tomsu, G.; Pittenauer, E.; Allmaier, G.; Kirchner, K. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3462-3465. (c) Midya, S.P.; Pitchaimani, J.; Landge, V.G.; Madhu, V.; Balaraman, E. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8*, 3469-3473.

<sup>171</sup> Liu, Z.; Yang, Z.; Yu, X.; Zhang, H.; Yu, B.; Zhao, Y.; Liu, Z. *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 4278-4283.

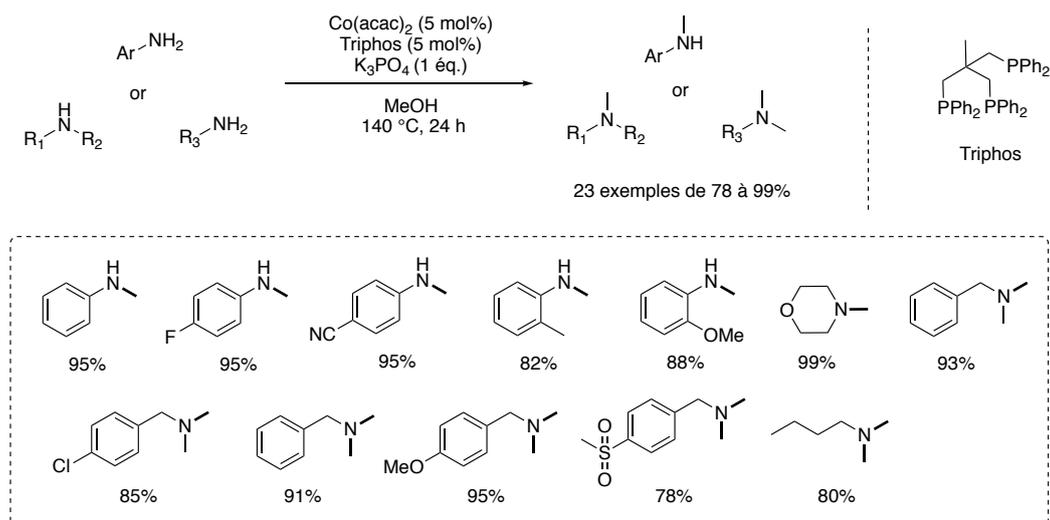


Schéma 107. Méthylation d'amines catalysée par un complexe de cobalt.

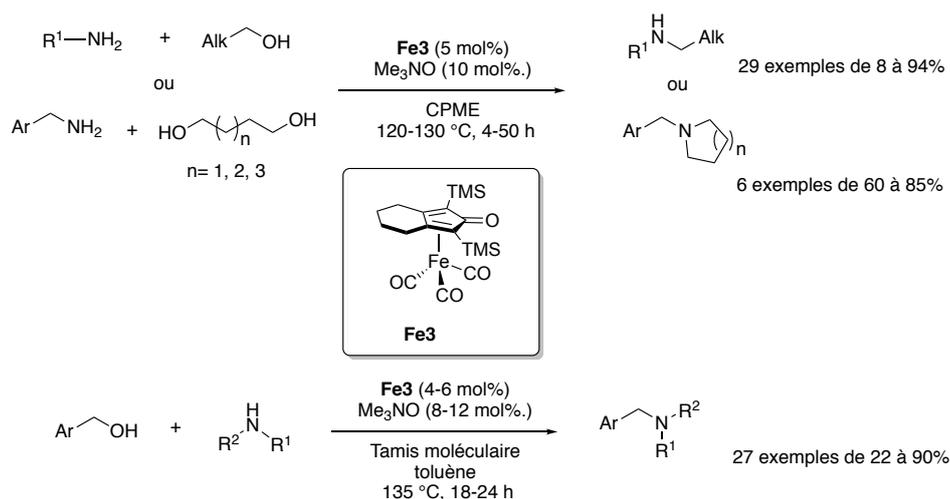
### 5) Les complexes de Knölker et l'alkylation d'amines.

L'un des métaux les plus avantageux, par son abondance et son prix, est le fer (Cf. Introduction générale). Ainsi, de nombreux complexes au fer ont été développés ces dernières années pour l'alkylation d'amines.<sup>172</sup> Parmi ces récentes travaux, Barta et Feringa ont démontré que le complexe **Fe3** catalysait l'alkylation d'amines par auto-transfert d'hydrogène.<sup>173</sup> Cette réaction s'avère être assez générale puisque diverses anilines, possédant des groupements électro-donneurs (-CH<sub>3</sub>, -OMe, -NH<sub>2</sub>) ou électro-attracteurs (-Br, -Cl, -NO<sub>2</sub>, -CN, CF<sub>3</sub>) des benzylamines substituées (-CF<sub>3</sub>, -F, -CH<sub>3</sub>, -OMe) des amines aliphatiques cycliques ou non peuvent être alkylées par des alcools aliphatiques ou des diols. Dans ce dernier cas des hétérocycles azotés sont isolés à partir d'amines primaires (Schéma 108). De manière surprenante, alors que les alcools benzyliques sont connus pour être facilement déshydrogénés lors de processus par transfert d'hydrogène, ils semblent peu réactifs dans les conditions opératoires proposées initialement par les auteurs (CPME à 120-130 °C). Finalement, l'emploi de tamis moléculaires et de toluène comme solvant ont permis ces réactions d'alkylations d'amines par des alcools benzyliques. De nouveaux, diverses fonctionnalités (-CF<sub>3</sub>, -CH<sub>3</sub>, -Cl, -OMe, thiophène, furane) sont tolérées et les amines alkylées sont isolées avec des rendements compris entre 22 et 90%. Par la suite, les réactions avec les alcools benzyliques en présence d'amines et benzylamines ont pu être envisagées. Ces travaux ont également été décrits par Wills en 2017.<sup>174</sup>

<sup>172</sup> (a) Zhao, Y.; Foo, S.W.; Saito, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3006-3009. (b) Bala, M.; Verma, P.K.; Sharma, K.; Kumar, N.; Singh, B. *Green Chem.* **2013**, *15*, 1687-1693. (c) Mastalir, M.; Stöger, B.; Pittenauer, E.; Puchberger, M.; Allmaier, G.; Kirchner, K. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3824-3831. (d) Nayal, O.S.; Thakur, M.S.; Kumar, M.; Kumar, N.; Maurya, S.K. *Adv. Synth. Catal.* **2018**, *360*, 730-737

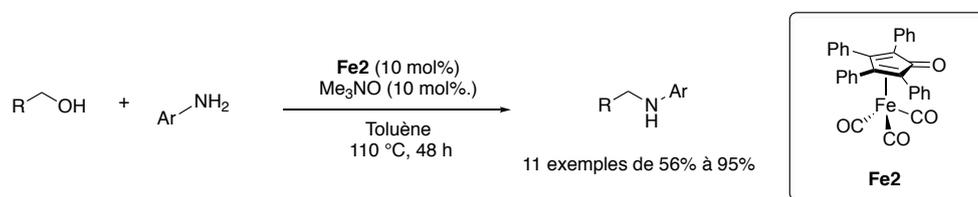
<sup>173</sup> (a) Yan, T.; Feringa, B.L.; Barta, K. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 5602-5609. (b) Yan, T.; Feringa, B.L.; Barta, K. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 381-388.

<sup>174</sup> Brown, T.J.; Cumbes, M.; Diorazio, L.J.; Clarkson, G.J.; Wills, M. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 10489-10503.



**Schéma 108.** Réactions d'alkylations d'amines avec le complexe **Fe3** décrites par Barta et Feringa en 2014 et 2016.

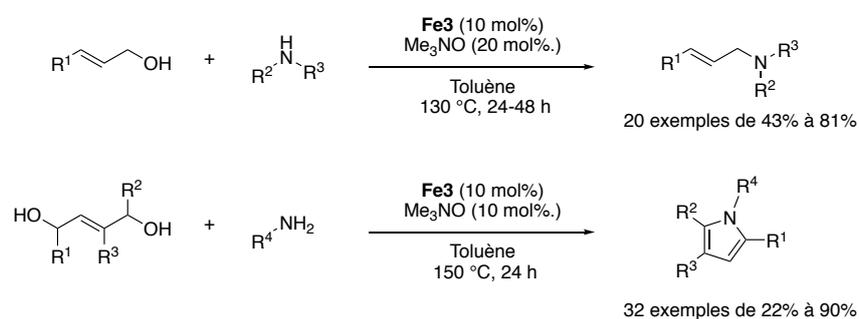
Wills a utilisé le complexe de Schrauzer **Fe2** pour ces réactions d'alkylation (Schéma 109).<sup>175</sup> Comparé à **Fe3**, la température pour les conditions de réaction est de 110 °C en 48 heures dans le toluène (dans le xylène à 140 °C pour une réaction en 24 heures) en présence de 10 mol% de **Fe2** (vs. 5 mol% de **Fe3**). La réaction de l'aniline (ou *para*-méthoxyaniline) avec des alcools benzyliques fonctionnalisés (-OMe, -CH<sub>3</sub>, -Cl), l'hexanol ou le cyclohexanol a conduit aux produits monoalkylés avec des rendements compris entre 56 et 95% (l'utilisation d'autres alcools aliphatiques a conduit à de très faibles conversions). Lorsque d'autres anilines sont utilisées (-Cl ou *p*-OMe), les conversions observées par les auteurs sont très faibles (entre 4 et 35%) et les produits n'ont pas pu être isolés. Les auteurs décrivent en présence de benzylamine la formation d'un intermédiaire Fe-NH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>Ph par coordination de l'amine sur le centre métallique et qui inhibe la réaction d'alkylation de benzylamines. Le système catalytique se limite à certaines amines aromatiques et peu d'alcools aliphatiques ont montré une activité en présence du complexe **Fe2**.



**Schéma 109.** Alkylation d'amines aromatiques par le complexe **Fe2**.

<sup>175</sup> Rawlings, A.J.; Diorazio, L.J.; Wills, M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1086-1089.

Le groupe de Sundavaraju a décrit en 2016 la monoalkylation d'amines aliphatiques et aromatiques diversement substituées par des alcools allyliques dans le toluène à 130 °C (Schéma 110). Les auteurs n'ont pas observé la réduction de liaisons C=C et les amines allyliques sont obtenus avec des rendements compris entre 43 et 81%.<sup>176</sup> Cependant, les amines primaires ont montré de moins bons résultats que les amines secondaires. Suite à ces travaux, le même groupe a décrit la synthèse de pyrrole *N*-substitués par réaction entre des amines primaires et des diols allyliques fonctionnalisés, dans le toluène à 150 °C.<sup>177</sup> Les pyrroles obtenus sont isolés avec des rendements de 22 à 90%. Ces deux réactions tolèrent de nombreux groupes fonctionnels électro-donneurs ou électro-attracteurs.



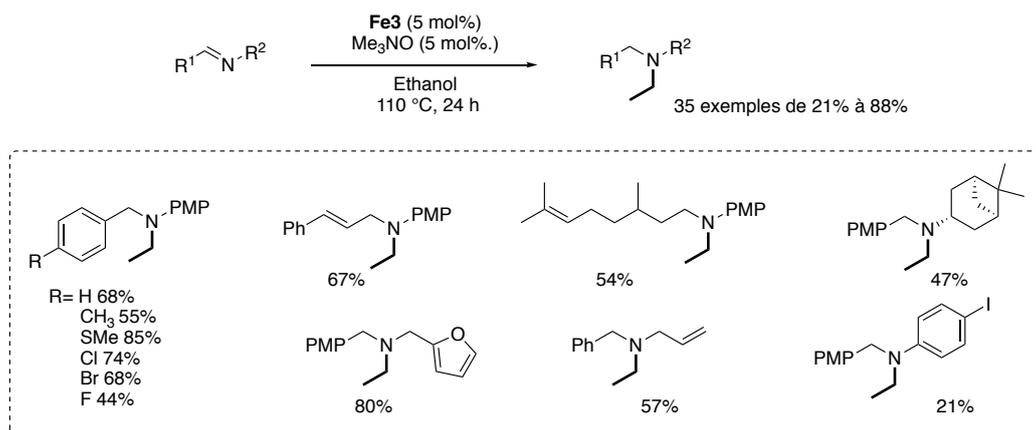
**Schéma 110.** Réactions d'alkylation par les alcools ou diols allyliques décrite par Sundavaraju.

Plus récemment Bour et Gandon ont proposé une réaction cascade catalysée par le complexe **Fe3** : la réduction d'imines par transfert d'hydrogène de l'éthanol, puis l'éthylation de l'amine (Schéma 111).<sup>178</sup> Dans l'éthanol à 110 °C, les imines aromatiques ou aliphatiques sont éthylées puis isolées avec des rendements compris entre 21 et 88%. D'une façon générale le système est tolérant à de nombreuses fonctions. Cependant, lorsque les auteurs ont initié la réaction en présence du 4-méthoxybenzaldéhyde et de la 4-méthoxyaniline, afin de générer l'imine *in situ*, seuls les produits d'amination réductrice *N*-éthylé avec une conversion de 42% et la 4-méthoxyaniline *N,N*-di-éthylée avec une conversion de 41% ont été obtenus. Cela indique que la condensation de l'imine doit être faite avant d'initier la réduction.

<sup>176</sup> Emayavaramban, B.; Roy, M.; Sundavaraju, B. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 3952-3955.

<sup>177</sup> Emayabaramban, B.; Sen, M.; Sundararaju, B. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 6-9.

<sup>178</sup> Vayer, M.; Morcillo, S. P.; Dupont, J.; Gandon, V.; Bour, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 3228-3232.



**Schéma 111.** Éthylation réductrice d'imines catalysée par **Fe3**. PMP : *para*-méthoxyphényle

Ces résultats convergent vers l'utilisation des complexes de type fer-cyclopentadiénone pour les réactions de méthylation avec le méthanol comme agent de méthylation via un processus d'auto-transfert d'hydrogène.

#### 6) Méthylation d'amines par le complexe de Knölker **Fe3**.

Pendant notre étude, le groupe de Morrill a publié le premier exemple de méthylation de cétones, d'indoles, d'oxindoles, de sulfonamides, mais surtout d'amines aromatiques et aliphatiques, avec le complexe **Fe3** (Schéma 112).<sup>179</sup> Dans des conditions douces (80 °C), et avec un large excès de base (K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 2 éq.), Morrill est parvenu à méthyler diverses amines substituées, aliphatiques et aromatiques, avec d'excellents rendements de 54 à 87%. Les amines aromatiques *ortho*-substituées, les amines hétéroaromatiques ainsi que les amines aliphatiques nécessitent une augmentation de la température (110 °C). Pour ces réactions, les deux complexes **Fe3** et **Fe1** ont été utilisés et comparés. Il s'avère que le complexe **Fe3** offre de bons résultats, mais pour les substrats de type sulfonamides **Fe1** est le plus performant.

<sup>179</sup> Polidano, K.; Allen, B.D.W.; Williams, J.M.J.; Morrill, L.C. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 6640-6445.

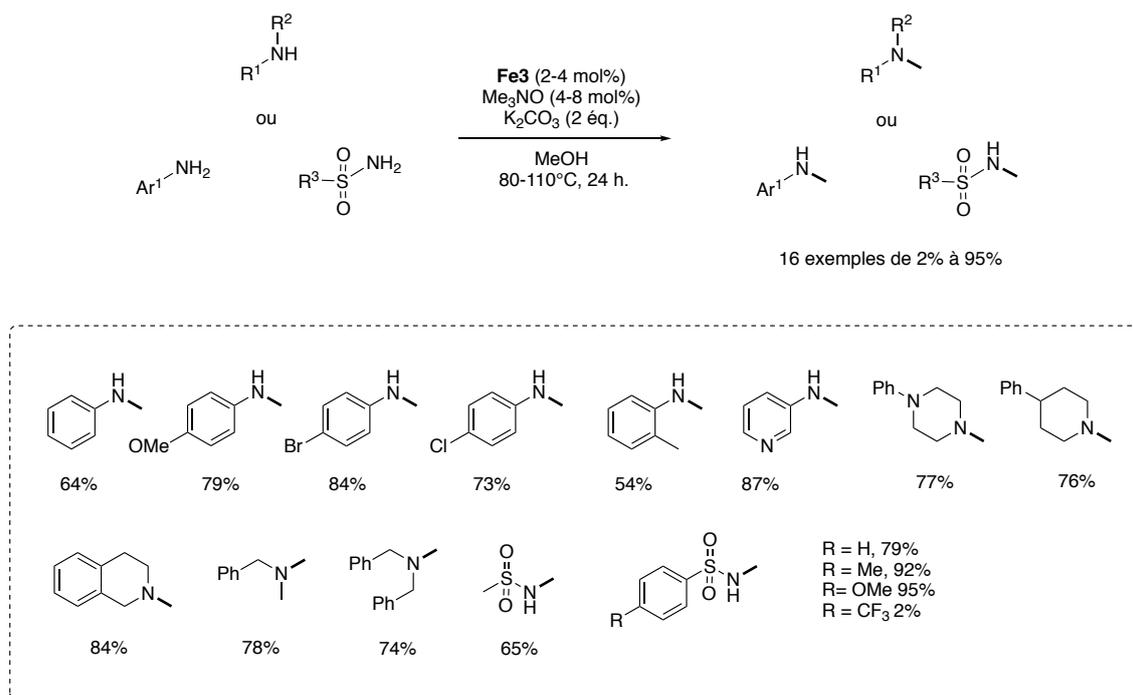


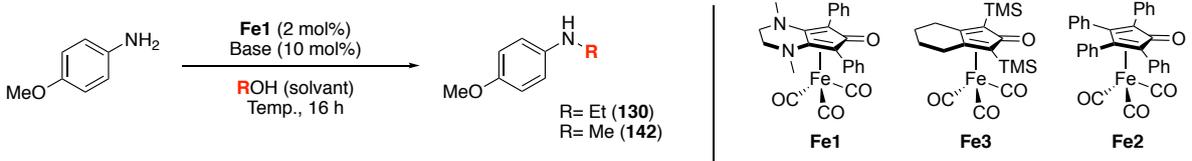
Schéma 112. Méthylation d'amines décrite par Morrill en 2018 avec le complexe Fe3.

## II. Étude de la réactivité de notre nouveau complexe de fer bifonctionnel Fe1 dans les réactions d'alkylation d'amines aromatiques.

Comme mentionné au début de ce chapitre, étant donné les résultats obtenus dans l'alkylation de cétones, la suite logique de ce travail était de développer un processus d'alkylation d'amines. Nous nous sommes intéressés aux processus de méthylation et d'éthylation d'amines.

### 1) Optimisation des réactions d'éthylation et de méthylation.

Afin de déterminer les conditions optimales, l'alkylation de l'anisidine par l'éthanol et le méthanol a été utilisée comme réaction modèle (Tableau 11). Nous avons montré que l'alkylation de cétones étaient possible à 70-90 °C en présence de carbonate de césium. Un premier essai dans l'éthanol à 90 °C a conduit à l'éthylation de l'anisidine avec 40% de conversion (Entrée 1). Une augmentation de la température à 110 °C améliore la conversion (Entrée 2, 70%). Finalement l'emploi, de CsOH comme base à la place de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> permet l'éthylation quantitative de l'anisidine (Entrée 3).

**Tableau 11.** Optimisation des conditions d'éthylation et méthylation de l'anisidine.<sup>[a]</sup>


The reaction scheme shows the alkylation of anisidine (4-methoxyaniline) with an alcohol (ROH) in the presence of Fe1 (2 mol%), a base (10 mol%), and ROH as the solvent for 16 hours. The products are N-alkyl anisidine, where R is Et (130) or Me (142). The structures of the iron complexes are: Fe1 (a ferrocene derivative with a chiral ferrocenyl ligand), Fe3 (a ferrocene derivative with two TMS groups on the ferrocene backbone), and Fe2 (a ferrocene derivative with two phenyl groups on the ferrocene backbone).

Entrée	ROH	Base	Temp. (°C)	Conv.	Produit <sup>[b]</sup>
1 <sup>[c]</sup>	EtOH	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	90	40%	<b>130</b>
2 <sup>[c]</sup>	EtOH	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	110	70%	<b>130</b>
3	EtOH	CsOH	110	>99%	<b>130</b>
4	EtOH	CsOH	100	73%	<b>130</b>
5 <sup>[c]</sup>	MeOH	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	110	9%	<b>142</b>
6	MeOH	CsOH	110	>99%	<b>142</b>
7	MeOH	CsOH	100	0%	-
8 <sup>[d]</sup>	MeOH	CsOH	110	70%	<b>142</b>
9 <sup>[e]</sup>	MeOH	CsOH	110	63%	<b>142</b>
10 <sup>[f]</sup>	MeOH	CsOH	110	58%	<b>142</b>
11 <sup>[g]</sup>	MeOH	CsOH	110	35%	<b>142</b>
12 <sup>[h]</sup>	MeOH	CsOH	110	0%	-
13	MeOH	LiOH	110	0%	-
14	MeOH	NaOH	110	0%	-
15	MeOH	KOH	110	25%	<b>142</b>
16 <sup>[i]</sup>	MeOH	-	110	0%	-

[a] Conditions générales: anisidine (0.5 mmol), **Fe1** (2 mol%), base (10 mol%), solvant (1 mL) pendant 16 heures. [b] Conversion déterminée par RMN<sup>1</sup>H. [c] Activation pendant 30 minutes sous UV-A (400-315 nm) puis chauffage. [d] Temps de réaction 8 heures. [e] Base 5 mol%. [f] 1 mol% de complexe. [g] **Fe3** (2 mol%). [h] **Fe2** (2 mol%). [i] Aucun complexe.

Étant donné ces premiers résultats avec l'éthanol, l'utilisation de méthanol comme agent d'alkylation semblait évidente pour la suite de cette étude. Dans ces mêmes conditions opératoires, l'anisidine est isolée quantitativement. De nouveaux la nature de la base est importante puisque le carbonate de césium ne conduit qu'à 9% de conversion (Tableau 11, Entrées 5 et 6). De même une baisse de la température, de la quantité de base ou de complexe entraîne soit une baisse de l'activité, soit une absence complète de réactivité (Entrées 7, 8, 9 et 10). Dans les mêmes conditions opératoires, les complexes **Fe2** et **Fe3** (Entrées 11 et 12) conduisent respectivement à des conversions de 35% et 0% plus faible qu'avec notre complexe **Fe1**. Enfin, des essais avec les autres bases alcalines LiOH, NaOH et KOH ont

montré que la combinaison **Fe1/CsOH** donnait les meilleurs résultats (Entrées 13, 14 et 15) pour la réaction de méthylation de l'anisidine. Que ce soit pour l'éthylation ou la méthylation de l'anisidine, seule la réaction de monoalkylation a été observée, comme décrit dans les précédents travaux pour l'alkylation d'amines aromatiques.

### III. L'éthanol et le méthanol comme agents alkylants pour les amines.

#### 1) Réaction d'éthylation d'amines aromatiques et aliphatiques

Ayant optimisé les conditions opératoires pour l'anisidine, nous avons poursuivi cette étude d'éthylation d'amines avec diverses anilines substituées par des groupements attracteurs et donneurs d'électrons. Les groupement méthoxyle (**130**), méthylène-catéchol (**132**), iodure (**133**) et trifluorométhyle (**134**) conduisent aux produits *N*-éthylés avec d'excellent rendements compris entre 95 et 99%. La fonction nitrile, qui peut se coordonner au centre métallique et est aussi une fonction réductible,<sup>180</sup> n'est pas réduite et ne désactive pas le complexe **Fe1**. Le produit **131** est isolé avec un rendement satisfaisant de 73%. Il est à ajouter que seuls les produits de mono-alkylation sont observés. Ce travail a été ensuite étendu aux amines aliphatiques qui sont obtenues avec de très bon rendements allant de 73 à 99%. Contrairement aux amines aromatiques primaires, les amines primaires aliphatiques sont diéthylées (**137-141**). Cette sélectivité mono- ou di-alkylation en fonction de la nature de l'amine est comparable à la réactivité observée avec le complexe de cobalt décrit par Liu (Schéma 107).

---

<sup>180</sup> Plank, T.N.; Drake, J.L.; Kim, D.K.; Funk, T.W. *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 597-601.

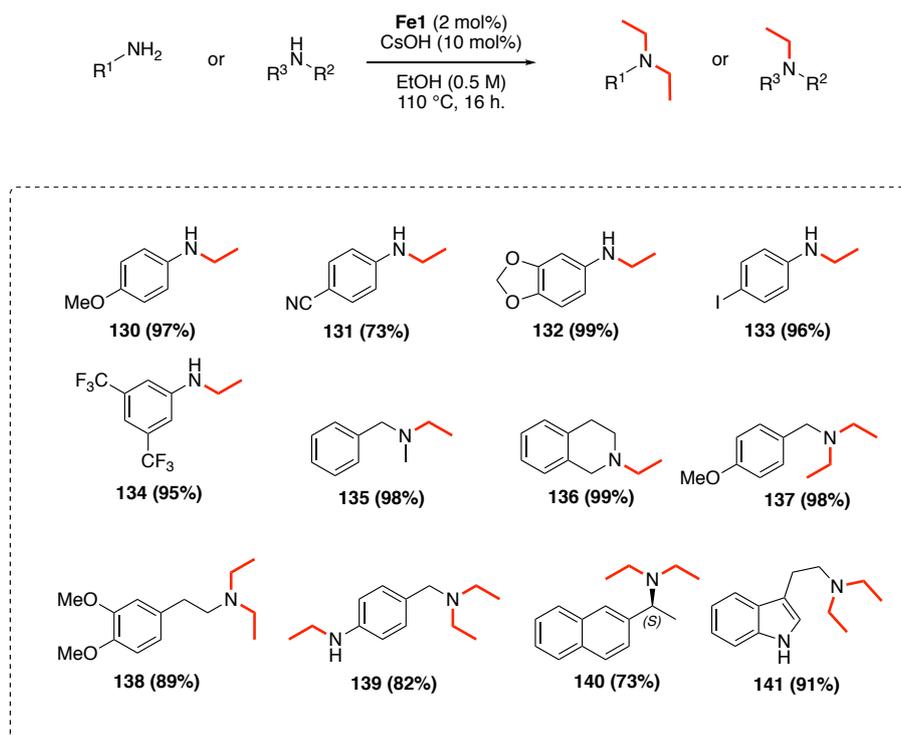
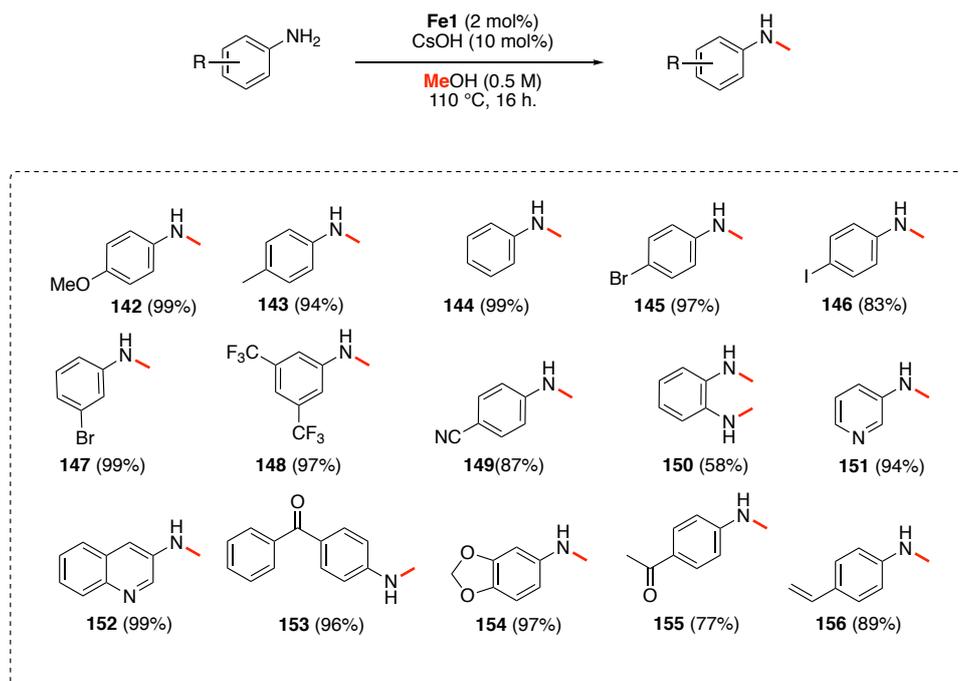


Schéma 113. Éthylation d'amines aromatiques et aliphatiques catalysée par Fe1.

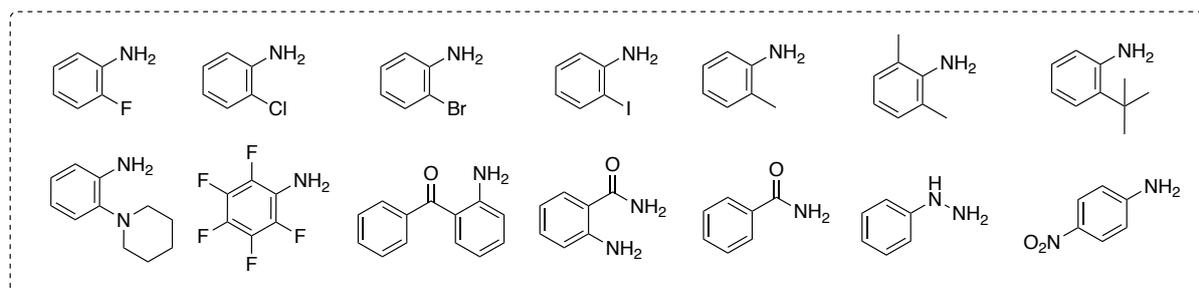
## 2) Méthylation d'amines aromatiques.

En s'appuyant sur les résultats obtenus pour l'éthylation d'amines, des anilines diversement substituées ont été engagées dans la réaction de méthylation par le méthanol (Schéma 114). Quel que soit la nature des substituants présents sur le noyau aromatique, les anilines monométhylées sont isolées avec de bons rendements compris entre 77 et 99%. Pour les amines avec des substrats aromatiques halogénés, aucune réduction de la liaison C-X (X = F, Cl, Br, I) n'a été observée. Les produits méthylés **145**, **146**, **147**, **148** sont obtenus avec d'excellents rendements allant de 83 à 99%. Une très bonne tolérance aux groupements réductibles tels que nitrile (**149**), cétone (**153** et **155**), acétal (**154**) ou vinylique (**156**) est observée et aucune réduction n'est observée. La méthylation des substrats hétéroaromatiques de type pyridine (**151**, **152**) est également permise, et les produits sont obtenus respectivement avec des rendements de 94% et 99%. L'*ortho*-aminoaniline conduit quant à elle à la *N,N'*-diméthyl-1,2-diaminobenzène **150** avec 58% de rendement. Il est à noter que cette réaction de méthylation est chimiosélective puisque la 4-aminoacétophénone **155** est exclusivement *N*-méthylée avec 77% de rendement. Aucune trace de la cétone  $\alpha$ -méthylée n'a été observée par spectroscopie RMN  $^1\text{H}$  dans le brut réactionnel. Enfin l'alkylation de la 4-amino-benzophénone conduit au produit *N*-méthylé correspondant (**153**) avec un rendement de 96%.



**Schéma 114.** Méthylation d'amines aromatiques catalysée par le complexe **Fe1**.

Ce complexe semble toutefois sensible à l'encombrement stérique puisque les anilines *ortho*-substituées sont inactives dans ces conditions opératoires (Figure 26). De même, la 4-nitroaniline et la pentafluoroaniline ne conduisent à aucune conversion. Une augmentation de la température (110 à 140 °C) ou du temps de réaction n'a conduit à aucune amélioration.



**Figure 26.** Exemples d'amines aromatiques inactives pour les réactions de méthylation.

Lorsque les amines aliphatiques sont engagées dans les conditions préalablement définies (méthanol, 110 °C, CsOH 10 mol%, **Fe1** 2 mol%), aucune réaction n'est observée. Ces résultats sont surprenants si nous les comparons à ceux de la réaction d'éthylation. En effet, les amines aliphatiques étaient di-alkylées dans l'éthanol. Mais cette absence de résultats montre aussi la différence de réactivité pouvant exister entre ces deux alcools. Une augmentation de la température de 110 °C à 140 °C ne modifie pas les observations

précédentes. Sachant qu'à 110 °C une aniline peut être méthylée, il semble donc que la déshydrogénation (étape d'oxydation) du méthanol ne soit pas l'étape limitante. D'autre part, une amine aliphatique est à priori plus nucléophile qu'une aniline, l'étape de condensation devrait donc être plus simple. Par contre, l'imine (ou iminium) obtenue pourrait être moins stable et donc plus difficile à réduire.

### 3) Méthylations d'amines aliphatiques.

De récents travaux de Hong en 2018 sur la monométhylation sélective d'amines aromatiques et aliphatiques, catalysée par le complexe Ru-Macho-BH® révèlent la nécessité, même pour un complexe aussi réactif, d'une pression d'hydrogène dans ces réactions d'alkylation.<sup>165g</sup>

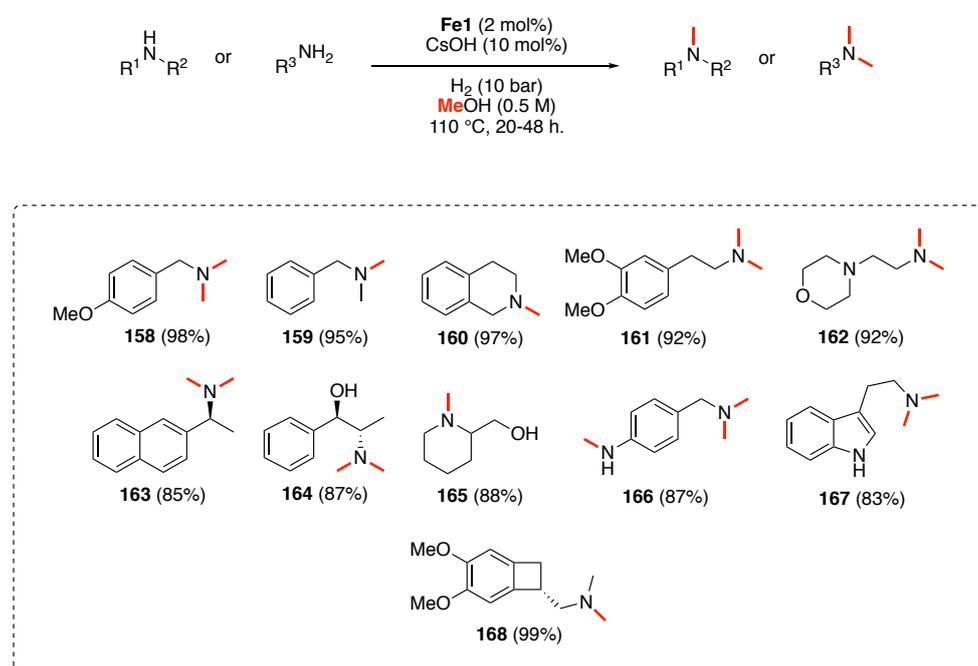
Nous avons appliqué une pression d'hydrogène pour ces réactions de méthylation. Sous 10 bar d'hydrogène, la 4-méthoxybenzylamine **158** est di-méthylée à 110 °C en 20 heures avec une conversion de 93% (Tableau 12, Entrée 5). Aucune trace de l'amine de départ n'est observée dans le brut réactionnel par spectroscopie RMN <sup>1</sup>H, le produit monoalkylé **157** est présent en faible quantité (conversion 7%). Afin de pouvoir contrôler la sélectivité de la réaction en faveur de la monoalkylation, les paramètres temps, température et pression ont été modifiés (Entrées 6, 7, 8). Mais, quel que soit les conditions utilisées, cette sélectivité n'a pas pu être améliorée.

**Tableau 12.** Optimisation des conditions de méthylation de 4-méthoxybenzylamine

Entrée	H <sub>2</sub> (bar)	Temps (h)	Temp. (°C)	S/157/158 [b]
1	0	20	110	99/0/0
2	0	20	120	99/0/0
3	0	20	130	99/0/0
4	0	20	140	99/0/0
5	10	20	110	0/7/93
6	5	20	110	24/36/40
7	10	8	110	72/23/5
8	10	20	100	99/0/0

[a] Conditions générales : amine (0.5 mmol), **Fe1** (2 mol%), CsOH (10 mol%), MeOH (1 mL) pendant 20 heures. [b] S: substrat de départ, conversion déterminée par RMN <sup>1</sup>H.

Nous avons appliqué ces conditions optimisées (méthanol, CsOH (10 mol%), **Fe1** (2 mol%), sous 10 bar d'hydrogène à 110 °C) à diverses amines aliphatiques primaires et secondaires (Schéma 111). Les rendements obtenus sont excellents, de 92% à 98% pour les amines **158** à **162**. Les aminoalcools sont chimiosélectivement méthylés et les produits **164** et **165** sont isolés avec des rendements respectifs de 87 et 88%. Les amines chirales peuvent être engagées dans ces conditions opératoires et les amines diméthylées **163** et **168** sont isolées avec des rendements de 85% et 99% respectivement. Enfin la tryptamine est chimiosélectivement alkylée sur la fonction amine primaire et la *N,N*-diméthyltryptamine est obtenue avec 83% de rendement.



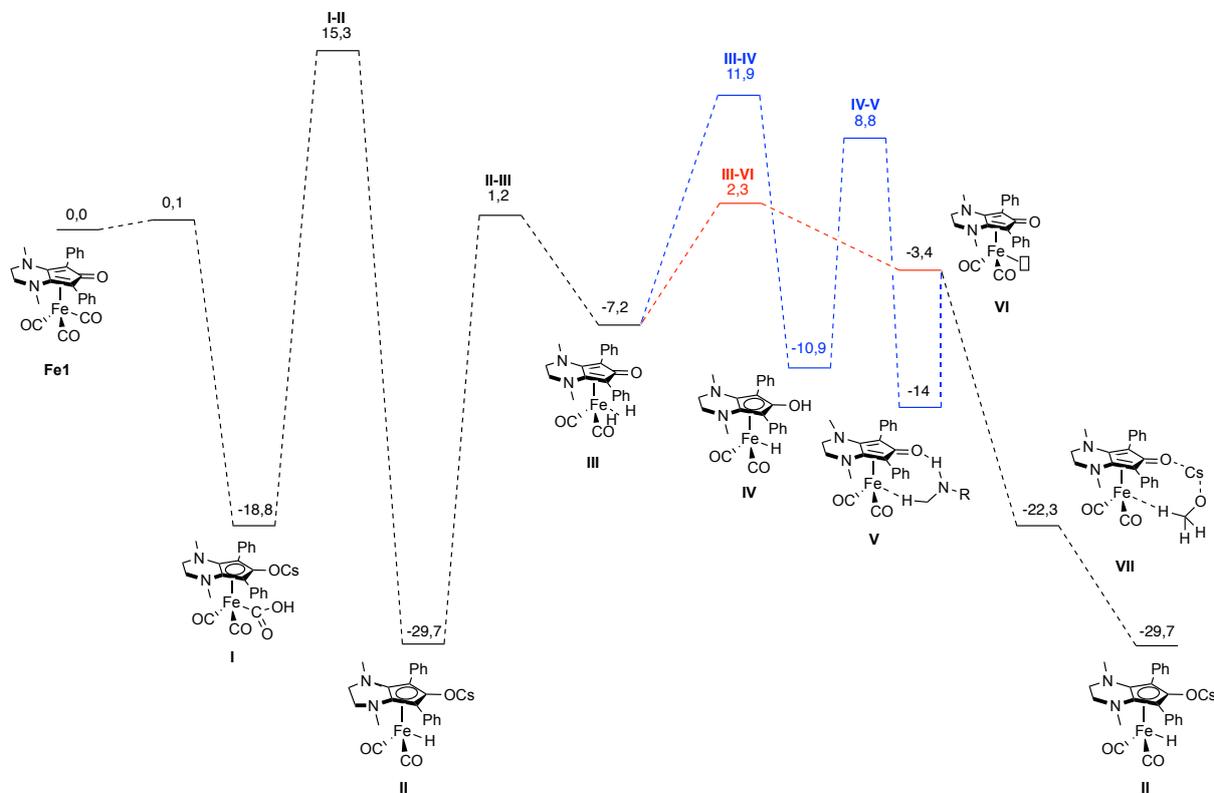
**Schéma 115.** Méthylation des amines aliphatiques sous pression d'hydrogène catalysée par **Fe1**.

Néanmoins, bien que ces conditions aient autorisées les méthylations d'amines aliphatiques (encombrées par un méthyle en  $\alpha$ ), elles n'ont pas permis de résoudre le problème de méthylation des amines aromatiques *ortho*-substituées (Figure 26).

#### IV. Études DFT et propositions d'un mécanisme

Afin d'obtenir plus d'informations sur les mécanismes mis en jeu dans cette réaction d'alkylation, des calculs théoriques DFT ont été réalisés pour le complexe **Fe1**, à partir du cycle catalytique décrit dans le schéma 110. Pour les calculs DFT, deux types d'amines ont été

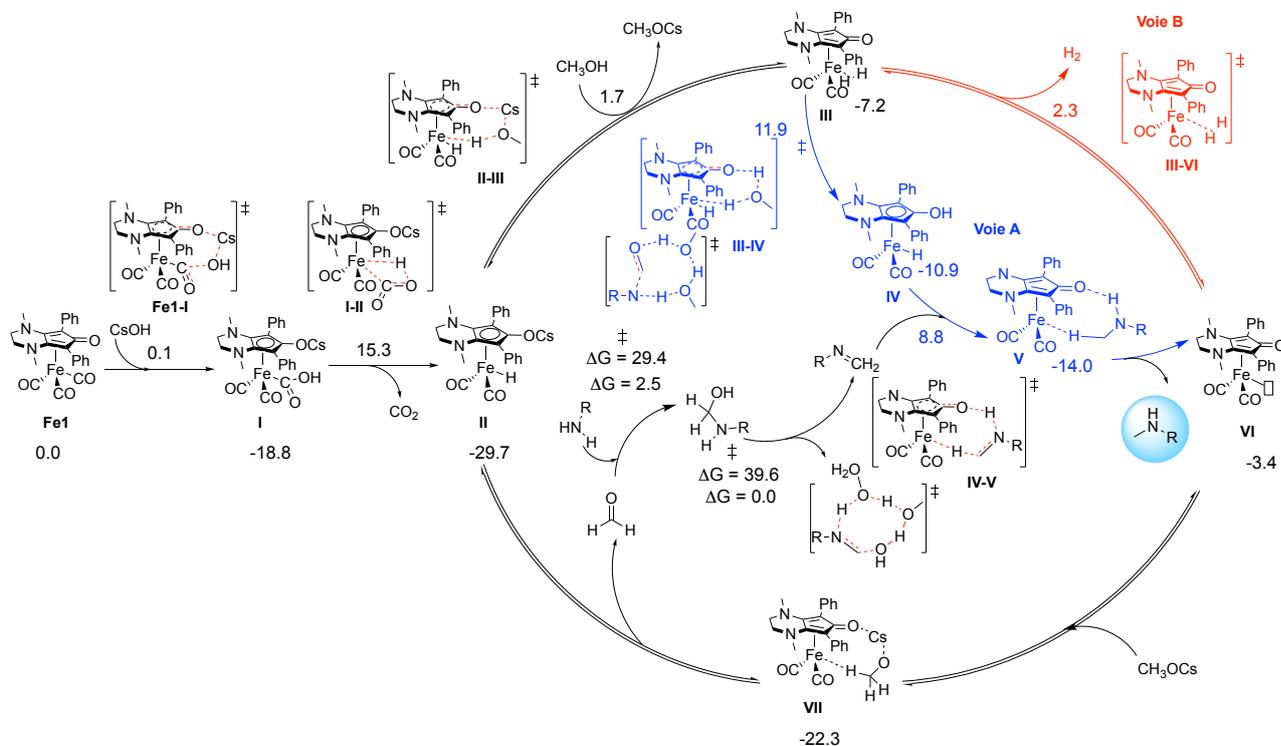
étudiés : l'aniline comme modèle pour les amines aromatiques et la diméthylamine pour les amines aliphatiques.



**Figure 27.** Profile énergétique (kcal.mol<sup>-1</sup>) de la méthylation d'amine catalysée par **Fe1**. Les calculs DFT ont été réalisés avec le logiciel Gaussian09. La fonctionnelle pour Fe est SDD ECP, pour Cs est Def2-Q2VPP.

L'activation initiale de **Fe1** de type Hieber se fait en deux étapes. La première serait l'addition de l'hydroxyde de césium sur un ligand carbonyle. Cette étape ne semble pas nécessiter de barrière d'activation pour conduire à l'intermédiaire I plus stable que Fe1. La formation de l'intermédiaire hydrure II, quant à elle, nécessite une importante barrière d'activation de 34,1 kcal.mol<sup>-1</sup> via l'intermédiaire I-II. Bien que l'intermédiaire II soit stable, il peut réagir avec une molécule de méthanol pour former l'intermédiaire III [Fe-( $\eta^2$ -H<sub>2</sub>)], via un coût énergétique de 31,4 kcal.mol<sup>-1</sup>. À partir de cet intermédiaire, deux chemins réactionnels ont été envisagés. Le premier (Voie B, Bleu) consiste en un départ de H<sub>2</sub> pour libérer l'espèce électroniquement insaturée VI avec un coût énergétique faible de 2,3 kcal.mol<sup>-1</sup>. Le second chemin est indirect (Voie A, Rouge). La coupure de l'hydrogène, assistée par une molécule de méthanol (III-IV) pourrait former l'intermédiaire IV, via une barrière énergétique de 11,9 kcal.mol<sup>-1</sup>. Par rapport à la voie A, ce chemin, qui permet la formation de l'espèce hydrure active pour la réduction de liaisons C=N, serait donc 9,6 kcal.mol<sup>-1</sup> plus haut en énergie. Cette différence pourrait expliquer pourquoi une pression d'hydrogène aurait un effet bénéfique. Elle

pourrait déplacer l'équilibre III→VI vers la formation de IV et donc permettre la réduction des imines. Par ailleurs la déshydrogénation du méthanol ou du méthanolate (VI→VII) se fait sans barrière d'énergie.



**Schéma 116.** Mécanisme de la méthylation catalysée par **Fe1**. Les calculs DFT ont été réalisés avec le logiciel Gaussian09 utilisant la fonctionnelle BP86, pour Fe : SDD ECP, pour Cs : Def2-Q2VPP et les autres atomes : base SVP.

## V. Conclusion

Nous avons donc décrit un nouveau système catalytique pour l'alkylation d'amines. L'application de ce complexe **Fe1** en catalyse a permis de développer une réaction d'alkylation (éthylation et méthylation) d'anilines, d'amines aliphatiques, d'amino alcools ou des amines à hautes valeurs ajoutées.<sup>181</sup> Cette étude s'appuie sur une étude du mécanisme et des calculs théoriques DFT. Comparé aux complexes impliquant les métaux nobles comme le ruthénium et l'iridium, les conditions de réaction (faible charge catalytique, utilisation de base catalytique, conditions de températures modérées) sont extrêmement compétitives. De plus nous avons pu montrer que ce système catalytique autorisait des réactions d'alkylations chimiosélectives.

<sup>181</sup> Lator, A.; Gaillard, S.; Poater, A.; Renaud, J-L. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 5985-5990.

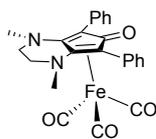
Cependant, la principale limitation reste le contrôle de la monométhylation *vs.* la diméthylation. À l'exception des travaux de Hong avec un complexe de ruthénium, ce contrôle reste un challenge pour les chimistes.

## PARTIE 4 . PARTIES EXPÉRIMENTALES.

### I. General considerations

All air- and moisture-sensitive manipulations were carried out using standard vacuum line Schlenk tubes techniques. Dry toluene was dried using a solvent purification system from Innovative Technologies, by passage through towers containing activated alumina. Xylene was purchased from Carlo Erba and was distilled over sodium and stocked over 4Å molecular sieves. Both were deglazed prior to use by bubbling argon gas directly in the solvent. Other solvents and chemicals were purchased from different suppliers and used as received. Neutral alumina was purchased from Alfa Aesar (Brockmann Grade I, 58 Angstroms, -60 Mesh Powder, S.A. 150 m<sup>2</sup>/g) and silica from Carlo Erba (60Å 40-63µ). Deuterated solvents for NMR spectroscopy were purchased from Sigma Aldrich and used as received. NMR spectra were recorded on a 500 MHz Brücker spectrometer. Proton (<sup>1</sup>H) NMR information is given in the following format: multiplicity (s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; qui, quintet; sept, septet; m, multiplet), coupling constant(s) (*J*) in Hertz (Hz), number of protons. The prefix *app* is occasionally applied when the true signal multiplicity was unresolved and *br* indicates the signal in question broadened. Carbon (<sup>13</sup>C or DEPTQ) NMR spectra are reported in ppm (δ) relative to CDCl<sub>3</sub> unless noted otherwise. Infrared spectra were recorded over a PerkinElmer Spectrum 100 FT-IR Spectrometer using neat conditions. HRMS analyses were performed by Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thioorganique analytical Facilities. Optical rotation of chiral compounds was measured in chloroform, at 25 °C over a Jasco P-2000 polarimeter using a sodium lamp (589 nm) at 10 g.cm<sup>-3</sup> concentration. DFT static calculations were performed with the Gaussian09 set of programs, using the BP86 functional of Becke and Perdew, together with the Grimme D3BJ correction term to the electronic energy. The electronic configuration of the molecular systems was described with the double-ζ basis set with polarization of Ahlrichs for main-group atoms (SVP keyword in Gaussian), using the SDD ECP on Fe, and the Def2-QZVPP for Cs.

## II. Synthesis of iron complexes

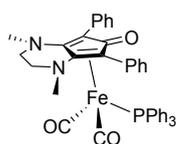


Chemical Formula:  $C_{24}H_{20}FeN_2O_4$   
Exact Mass: 406,08

- **(1,4-dimethyl-5,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-6H-cyclopenta[b]pyrazin-6-one) iron tricarbonyl complex<sup>182</sup> (Fe1)**

In a 100 mL dried Schlenk tube under an argon atmosphere, the cyclopentadienone ligand **8** (2.52 mmol, 800 mg, 1 Equiv.) and  $Fe_2(CO)_9$  (5.06 mmol, 1.84 g, 2 equiv.) were introduced in dry and free- $O_2$  toluene (10 mL). The reaction mixture was stirred under reflux overnight. The resulting mixture was cooling down to room temperature and purified on neutral alumina oxide column chromatography surrounded by a pad of Celite® (eluent:  $CH_2Cl_2$  to  $CH_2Cl_2/CH_3OH$  [98 :2]). Precipitation on a mixture of pentane/ $Et_2O$  and filtration under vacuum gave the pure complex **Fe1** as a yellow powder (560 mg, 49%).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 400 MHz)**  $\delta$  7.54 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 4H), 7.40-7.31 (m, 6H), 3.44 (ddd,  $J$  = 11.0, 6.9, 3.9 Hz, 2H), 2.92 (ddd,  $J$  = 11.0, 6.9, 3.9 Hz, 2H), 2.37 (s, 6H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 100 MHz)**  $\delta$  210.2, 165.7, 132.4, 131.9, 128.4, 128.0, 114.6, 71.1, 50.1, 41.5 ppm. IR (neat)  $\nu$  3023, 2957, 2911, 2868, 2027, 1962, 1947, 1917, 1666, 1620, 1573, 1555, 1514, 1495, 1441, 1415, 1359, 1265, 1192, 1117, 1074, 1058, 951, 850, 755, 728, 699  $cm^{-1}$ . HRMS  $[M+H]^+$ : calculated  $C_{24}H_{36}FeN_2O_4$  457.0851; found: 457.0841.



Chemical Formula:  $C_{41}H_{35}FeN_2O_3P$   
Exact Mass: 690,56

- **(1,4-dimethyl-5,7-diphenyl-1,2,3,4-tetrahydro-6H-cyclopenta[b]pyrazin-6-one) triphenylphosphine dicarbonyl iron complex<sup>141</sup> (Fe1-PPh<sub>3</sub>)**

In a 15 mL dried Schlenk under an argon atmosphere, tricarbonyl iron complex **Fe1** (0.44 mmol, 1 equiv., 200 mg) and triphenylphosphine (1.33 mmol, 3 equiv., 366 mg) were solubilized in  $O_2$ -free xylene (6 mL) and then refluxed at 140 °C overnight. Purification by flash column chromatography on neutral aluminium oxide topped with a pad of Celite® (pentane/ $AcOEt$  9:1 to 7:3) afforded the pure triphenylphosphine iron complex **Fe1-PPh<sub>3</sub>** as an orange powder (195 mg, 65%).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)**  $\delta$  7.82 (d,  $J$  = 7.0 Hz, 4H), 7.39 (s, 2H), 7.34-7.20 (m, 9H), 7.16 (t,  $J$  = 7.0 Hz, 4H), 7.07-7.03 (m, 6H), 3.49 (s, 4H), 2.59 (s, 6H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)**

<sup>182</sup> Thai, T.-T.; Mérel, D. S.; Poater, A.; Gaillard, S.; Renaud, J.-L. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 7066-7070.

$\delta$  216.9 (3C), 160.9, 133.9 (6C), 133.8 (6C), 133.3 (2C), 133.2 (3C), 130.8 (2C), 128.9 (2C), 127.5 (3C), 127.4 (2C), 125.9 (2C), 108.6 (2C), 71.3 (2C), 47.1 (2C), 40.2 (2C) ppm.  $^{31}\text{P-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 162 MHz)  $\delta$  50.68 ppm. IR (neat)  $\nu$  3058, 2925, 1969, 1902, 1603, 1573, 1542, 1498, 1484, 1470, 1434, 1417, 1380, 1354, 1332, 1251, 1175, 1089, 1029, 930, 846, 762, 750, 740, 693  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$  calculated for  $\text{C}_{41}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_3\text{PFe}$ : 691.1813; found: 691.1812.

### III. Ethylation and methylation of amines

#### General Procedure A

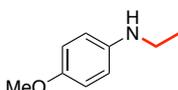
In a 10 mL Schlenk tube equipped with a stirring bar, under argon, **Fe1** (0.01 mmol, 2mol%, 4.56 mg), amine (0.5 mmol) and cesium hydroxide monohydrate (0.05 mmol, 10mol%, 8.4 mg) were solubilized in free- $\text{O}_2$  ethanol (1 mL). The reaction was heated at 110 °C over 20 hours and the pure ethylated product was purified by silica flash column chromatography.

#### General Procedure B

In a 10 mL Schlenk tube equipped with a stirring bar, under argon, **Fe1** (0.01 mmol, 2mol%, 4.56 mg), amine (0.5 mmol) and cesium hydroxide monohydrate (0.05 mmol, 10mol%, 8.4 mg) were solubilized in free- $\text{O}_2$  methanol (1 mL). The reaction was heated at 110 °C over 20 hours and the pure methylated product was purified by silica flash column chromatography.

#### General procedure C

In a 10 mL dried autoclave, equipped with a stirring bar, under argon, **Fe1** (0.01 mmol, 2mol%, 4.56 mg), amine (0.5 mmol) and cesium hydroxide monohydrate (0.05 mmol, 10mol%, 8.4 mg) were solubilized in free- $\text{O}_2$  methanol (1 mL). The autoclave was sealed and pressurized with 10 bars of hydrogen. The reaction was heated at 110 °C over and the pure methylated product was purified by silica flash column chromatography.



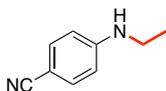
Chemical Formula:  $\text{C}_9\text{H}_{13}\text{NO}$   
Exact Mass: 151,10

#### ○ **N-Ethylanisidine**<sup>183</sup> (**130**)

According to general procedure A, ethylation of anisidine (0.5 mmol, 65 mg) afforded the pure **N**-ethylanisidine **130** (73 mg, 97%) as a brownish oil.

<sup>183</sup> Yan, T.; Feringa, B.L.; Barta, K. *Nature Commun.* **2014**,

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):** δ 6.79 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.59 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.35-3.17 (*br. s.*, 1H), 3.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):** δ 152.0, 142.8, 114.9 (2C), 114.1 (2C), 55.8, 39.5, 15.0 ppm.

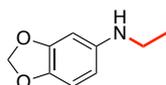


Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>  
Exact Mass: 146,08

○ **4-(Ethylamino)benzonitrile<sup>184</sup> (131)**

According to general procedure A, ethylation of 4-Aminobenzonitrile (0.5 mmol, 60 mg) afforded the pure 4-(Ethylamino)benzonitrile **131** (53 mg, 73%) as a brownish solid.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):** δ 7.41 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 6.53 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 4.20-4.06 (*br. s.*, 1H), 3.19 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.27 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):** δ 151.3, 139.7 (2C), 120.6, 112.1 (2C), 98.4, 37.8, 14.5 ppm.

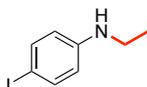


Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 165,08

○ **N-Ethyl-3,4-(methylenedioxy)aniline<sup>185</sup> (132)**

According to general procedure A, ethylation 3,4-(methylenedioxy)aniline (0.5 mmol, 70 mg) afforded the pure N-Ethyl-3,4-(methylenedioxy)aniline **132** (82 mg, 99%) as a colorless oil.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):** δ 6.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 6.24 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H), 6.04 (dd, *J* = 8.7; 2.3 Hz, 1H), 5.84 (s, 2H), 3.35-3.11 (*br. s.*, 1H), 3.09 (q, *J* = 7.3 Hz, 2H), 1.24 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):** δ 148.4, 144.3, 139.5, 108.6, 104.4, 100.5, 95.9, 39.5, 14.9 ppm.



Chemical Formula: C<sub>8</sub>H<sub>10</sub>IN  
Exact Mass: 246,99

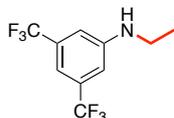
○ **N-Ethyl-4-iodoaniline<sup>184</sup> (133)**

According to general procedure A, ethylation of 4-iodoaniline (0.5 mmol, 110 mg) afforded the pure N-Ethyl-4-iodoaniline **133** (118 mg, 96%) as a colourless oil after purification by silica flash column chromatography (Pentane/AcOEt 9:1).

<sup>184</sup> Kundu, S.K.; Mitra, K.; Majee, A. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 8649-8651.

<sup>185</sup> Houlihan, W.J.; Cooke, G.; Denzer, M.; Nicoletti, J. *J. Heterocyclic Chem.* **1982**, *19*, 1453-1456.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):** δ 7.4 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.39 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 3.70-3.56 (*br. s.*, 1H), 3.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 1.22 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):** δ 147.9, 137.9 (2C), 117.3 (2C), 114.9, 39.3, 14.7 ppm.

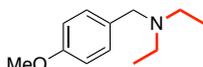


Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>9</sub>F<sub>6</sub>N  
Exact Mass: 257,06

○ ***N*-Ethyl-3,5-(bis)trifluoromethylaniline (134)**

According to general procedure A, ethylation of the 3,5-(bis)trifluoromethylaniline (0.5 mmol, 115 mg) afforded *N*-Ethyl-3,5-(bis)trifluoromethylaniline **134** as a colorless oil (122 mg, 95%) after purification by silica flash column chromatography (Pentane/AcOEt 9:1).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 7.12 (s, 1H, CH), 6.91 (s, 2H, CH), 4.05-3.98 (*br. s.*, 1H), 3.20 (q, *J* = 7.4 Hz, 2H), 1.29 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H) ppm. **<sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 63.2 ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)** δ 149.7, 132.3 (*app. d.*, <sup>C-F</sup>*J* = 32 Hz), 123.6 (*app. d.*, <sup>C-F</sup>*J* = 273 Hz), 111.4, 109.3, 38.3, 14.4 ppm. **IR (neat)** ν 3327, 2877, 2046, 1981, 1622, 1520, 1474, 1353, 1274, 1168, 1121, 995, 861, 843, 700, 682 cm<sup>-1</sup>. **HRMS [M+H]<sup>+</sup>** calculated C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>NF<sub>6</sub>: 258.0717; found: 258.0717.



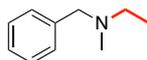
Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>19</sub>NO  
Exact Mass: 193,15

○ ***N,N*-Diethyl-4-methoxybenzylamine<sup>186</sup> (135)**

According to general procedure A, ethylation of Benzylamine (0.5 mmol, 60 μL) afforded after purification by silica gel column chromatography (Dichloromethane/Methanol 98:2) the pure *N,N*-Ethylbenzylamine **135** (66 mg, 98%) as a yellowish oil.

**<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):** δ 7.25 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.86 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.92 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.05 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):** δ 158.5, 131.8, 130.1, 113.5, 56.8, 55.3, 46.5, 11.7 ppm.

<sup>186</sup> Molander, G.A.; Sandrock, D.L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1557-1600.

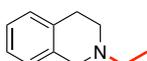


Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>N  
Exact Mass: 149,12

○ ***N,N*-Ethyl-methylbenzylamine<sup>187</sup> (136)**

According to general procedure A, ethylation of *N*-Methylbenzylamine (0.5 mmol, 65  $\mu$ L) afforded after purification by silica gel column chromatography (Dichloromethane/Methanol 98:2) the pure *N,N*-Ethyl-methylbenzylamine **136** (73.5 mg, 98%) as a yellowish oil.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  7.26-7.15 (m, 5H), 3.41 (s, 2H), 2.37 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.02 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):  $\delta$  139.2, 129.1 (2C), 128.2, (2C), 126.9, 61.9, 51.2, 41.7, 12.5 ppm.

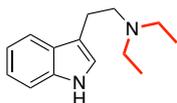


Chemical Formula: C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>N  
Exact Mass: 161,12

○ ***N*-Ethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline<sup>188</sup> (137)**

According to general procedure A, ethylation of 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline (0.5 mmol, 65  $\mu$ L) afforded after purification by silica gel column chromatography (Dichloromethane/Methanol 98:2) the pure *N*-Ethyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline **137** (79 mg, 99%) as a yellowish oil.

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz):  $\delta$  7.14-7.08 (m, 3H), 7.05-7.01 (m, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.93 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 2H), 2.73 (t,  $J$  = 5.9 Hz, 2H), 2.59 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 2H), 1.20 (q,  $J$  = 7.0 Hz, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz):  $\delta$  134.8, 134.3, 128.6, 126.6, 126.1, 125.6, 55.8, 52.2, 50.7, 20.2, 21.4 ppm.



Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>  
Exact Mass: 216,16

○ ***N,N*-Diethyltryptamine<sup>189</sup> (138)**

According to general procedure A, ethylation of Tryptamine (0.5 mmol, 80 mg), afforded the pure *N,N*-Diethyltryptamine **138** (98 mg, 91%) after purification by silica flash column chromatography (Dichloromethane/ Methanol 9:1).

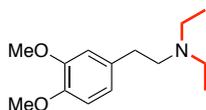
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  8.14-7.8.04 (*br. s.*, 1H), 7.62 (d,  $J$  = 7.3 HZ, 1H), 7.35 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 1H), 7.12 (td,  $J$  = 7.3; 1.0 Hz, 1H), 7.01 (td,  $J$  = 7.6; 1.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 2.93 (t,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 2.82 (t,  $J$  = 8.5 Hz, 2H), 2.68 (q,  $J$  = 6.8 Hz, 4H), 1.10 (t,  $J$  = 6.8 Hz, 6H) ppm. <sup>13</sup>C-

<sup>187</sup> Beller, M.; Junge, K.; Fang, X.; Li, Y. *Angew. Int. Chem. Ed.* **2013**, *52*, 9568.

<sup>188</sup> Talwar, D.; Li, H.Y.; Durham, E.; Xia, J. *Chem. Eur. J.*, **2015**, *14*, 5370.

<sup>189</sup> Qu, S-J.; Wang, G-F.; Duan, W-H.; Yao, S-Y.; Zuo, J-P.; Tan, C-H.; Zhu, D-Y. *Bioorg Med. Chem.* **2011**, *19*, 3120-3127

**NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)**  $\delta$  136.3, 127.6, 121.9, 121.4, 119.1, 118.8, 114.8, 111.1, 53.6, 46.9 (2C), 22.8, 11.8 (2C) ppm.

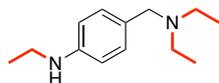


Chemical Formula: C<sub>14</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 237,17

○ ***N,N*-Diethyl-3,4-dimethoxyphenethylamine (139)**

According to general procedure A, ethylation of Homoveratrylamine (0.5 mmol, 85  $\mu$ L), afforded the pure *N,N*-Diethyl-3,4-dimethoxyphenethylamine **139** (92 mg, 89%) after purification by silica flash column chromatography (Dichloromethane/ Methanol 9:1).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)**  $\delta$  6.80-6.76 (m, 1H), 6.74-6.70 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.72-2.64 (m, 4H), 2.60 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 4H), 1.05 (t,  $J$  = 7.2 Hz, 6H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)**  $\delta$  148.7, 147.2, 133.3, 120.4, 112.0, 111.2, 55.8, 55.7, 55.0, 46.8 (2C), 33.0, 11.7 (2C) ppm. **IR (neat)**  $\nu$  2966, 2932, 1590, 1515, 1464, 1260, 1235, 1154, 1140, 1029, 850, 802, 763, 631 cm<sup>-1</sup>. **HRMS [M+H]<sup>+</sup>** calculated C<sub>14</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub>: 238.1807; found 238.1812.

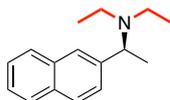


Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>22</sub>N<sub>2</sub>  
Exact Mass: 206,18

○ ***N,N*-diethyl-4-(methylamino)-benzenemethanamine (140)**

According to general procedure A, ethylation of 4-Aminobenzylamine (0.5 mmol, 80 mg), afforded the pure *N,N*-diethyl-4-(methylamino)-benzenemethanamine **140** (82 mg, 87%) after purification by silica flash column chromatography (Dichloromethane/ Methanol 9:1).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)**  $\delta$  7.12 (d,  $J$  = 8,2 Hz, 2H), 6.57 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 3.52-3.45 bs, 1H), 3.47 (s, 2H), 3.15 (q,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 2.50 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 4H), 1.25 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 3H), 1.04 (q,  $J$  = 7.2 Hz, 6H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)**  $\delta$  147.3, 130.1 (2C), 127.9, 112.5 (2C), 56.8, 46.3 (2C), 38.6, 14.9, 11.6 (2C) ppm. **IR (neat)**  $\nu$  3400, 2967, 2872, 2797, 1615, 1519, 1453, 1377, 1317, 1280, 1262, 117, 1147, 1057, 827, 805 cm<sup>-1</sup>. **HRMS [M+H]<sup>+</sup>**: calculated C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>N<sub>2</sub>: 207.1861; found: 207.1859.

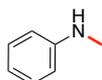


Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>N  
Exact Mass: 227,17

○ **(S)-(-)-N,N-Diethyl-α-(2-naphthyl)ethylamine (141)**

According to general procedure A, ethylation of (S)-(-)-1-(2-Naphthyl)ethylamine (0.5 mmol, 85 mg), afforded the pure (S)-(-)-N,N-Diethyl-α-(2-naphthyl)ethylamine ( 87 mg, 87%) after purification by silica flash column chromatography **141** (Dichloromethane/ Methanol 98:2). ).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 7.84 -7.77 (m, 3H), 7.74-7.72 (m, 1H), 7.60-7.56 (m, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 3.95 (q, *J* = 6.8 Hz, 1H), 2.67-2.52 (m, 4H), 1.43 (t, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.01 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)** δ 138.4, 132.6, 127.8, 127.7, 127.6, 126.4, 125.8, 125.7, 125.4, 125.2, 124.9, 59.4, 42.9 (2C), 18.3, 12.1 (2C) ppm. **IR (neat)** ν 3055, 2968, 2930, 1506, 1451, 1370, 1125, 1074, 855, 819, 745 cm<sup>-1</sup>. **HRMS [M+H]<sup>+</sup>** calculated C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>N: 228.1752; found 228.1750. **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** = -28.3 (10 mg.cm<sup>-3</sup>)

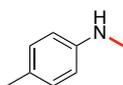


Chemical Formula: C<sub>7</sub>H<sub>9</sub>N  
Exact Mass: 107,07

○ **N-Methylaniline<sup>190</sup> (142)**

According to general procedure B, methylation of aniline (0.5 mmol, 45 μL), afforded N-Methylaniline **142** as a yellowish oil (53 mg, 99%) after purification by silica flash column chromatography (Pentane/AcOEt 9:1).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 7.11 (td, *J* = 7.1; 8.1 Hz, 2H), 6.62 (t, *J* = 7.3 Hz, 1H), 6.53 (d, *J* = 7.9 Hz, 2H), 3.63-3.55 (*br. s*, 1H), 2.74 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)** δ 149.4, 129.2, 117.3, 112.4, 30.8 ppm.



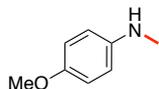
Chemical Formula: C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>N  
Exact Mass: 121,09

○ **N-Methyl-4-methylaniline<sup>190</sup> (143)**

According to general procedure B, methylation of the *p*-Toluidine (0.5 mmol, 55 mg), afforded N-Methyl-4-methylaniline **143** as yellowish oil (57 mg, 94%) after purification by silica flash column chromatography (Pentane/EtOAc 2%).

<sup>190</sup> Bruneau-Voisine, A.; Wang, D.; Dorcet, V.; Roisnel, T.; Darcel, C.; Sortais J-B. *J. Catal.* **2017**, *357*, 57-62

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 7.03 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 6.57 (d, *J* = 7.7 Hz, 2H), 3.55 (*br. s.*, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.27 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)** δ 147.2, 129.7, 126.5, 112.6, 31.1, 20.4 ppm.

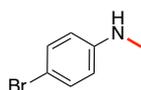


Chemical Formula: C<sub>8</sub>H<sub>11</sub>NO  
Exact Mass: 137,08

○ ***N*-Methylanisidine<sup>190</sup> (144)**

According to general procedure B, methylation of the Anisidine, afforded *N*-Methylanisidine **144** as colorless oil (68 mg, 99%) after purification by silica flash column chromatography (Pentane/AcOEt 9:1).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 6.79 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 6.58 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.80 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)** δ 152.1, 143.7, 114.9, 113.7, 55.9, 31.6 ppm.

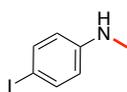


Chemical Formula: C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>BrN  
Exact Mass: 184,98

○ ***N*-Methyl-4-bromoaniline<sup>191</sup> (145)**

According to general procedure B, methylation of 4-bromoaniline (0.5 mmol, 86 mg) afforded the *N*-methyl-4-bromoaniline **145** as a light purple oil (89 mg, 97%) after purification by silica flash column chromatography.

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 7.28 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.51 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.75 (s, 1H), 2.83 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)** δ 148.3, 131.9, 113.9, 30.7 ppm.



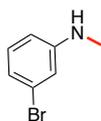
Chemical Formula: C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>IN  
Exact Mass: 232,97

○ ***N*-Methyl-4-iodoaniline<sup>190</sup> (146)**

According to general procedure B, methylation of the 4-iodoaniline (0.5 mmol, 110 mg), afforded *N*-Methyl-4-iodoaniline **146** as yellow oil (97 mg, 83%) after purification by silica flash column chromatography (Pentane/EtOAc 2%).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 7.42 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 6.38 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.73 (*br. s.*, 1H), 2.80 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)** δ 148.8, 137.7, 114.6, 77.7, 30.6 ppm.

<sup>191</sup> Elangovan, S.; Neumann, J.; Sortais, J-B.; Junge, K.; Darcel, C.; Beller M. *Nat. Commun.* **2016**, *7*, 12641

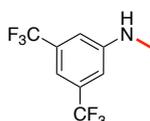


Chemical Formula: C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>BrN  
Exact Mass: 184,98

○ **N-Methyl-3-bromoaniline<sup>190</sup> (147)**

According to general procedure B, methylation of 3-bromoaniline, afforded N-Methyl-3-bromoaniline **147** as a colorless oil (91 mg, 99%) after purification by silica flash column chromatography (Pentane/AcOEt 9:1).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 6.94 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.74-6.72 (m, 1H), 6.65 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H), 6.43 (dd, *J* = 2.1; 8.3 Hz, 1H), 3.75-3.61 (*br. s.*, 1H), 2.72 (d, *J* = 4.7 Hz, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 150.6, 130.4, 123.3, 119.9, 114.8, 111.3, 30.5 ppm.

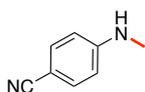


Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>F<sub>6</sub>N  
Exact Mass: 243,05

○ **N-Methyl-3,5-(bis)trifluoromethylaniline<sup>192</sup> (148)**

According to general procedure B, methylation of the 3,5-(bis)trifluoromethylaniline (0.5 mmol, 115 mg) afforded N-Methyl-3,5-(bis)trifluoromethylaniline **148** as a colorless oil (118 mg, 97%) after purification by silica flash column chromatography (Pentane/AcOEt 9:1).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 7.15 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 4.16-4.01 (*br. s.*, 1H), 2.91 (d, *J* = 5.2 Hz, 3H) ppm. <sup>19</sup>F NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 62.2 ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 149.7, 132.3 (q, <sup>C-F</sup>*J* = 32 Hz), 123.6 (q, <sup>C-F</sup>*J* = 273 Hz), 111.4, 109.3, 30.3 ppm.



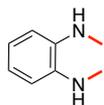
Chemical Formula: C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>N<sub>2</sub>  
Exact Mass: 132,07

○ **N-Methylamino-4-benzonitrile<sup>190</sup> (149)**

According to general procedure B, methylation of 4-aminobenzonitrile (0.5 mmol, 60 mg) afforded N-Methylamino-4-benzonitrile **149** as a white solid (57 mg, 87%) after purification by silica flash column chromatography (Pentane/AcOEt 9:1).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 7.35 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.48 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 4.25-4.16 (*br. s.*, 1H), 2.81 (d, *J* = 5.1 Hz, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 152.2, 133.7, 120.6, 111.8, 98.4, 30.0 ppm.

<sup>192</sup> Schreiner, P.R.; Jakab, G.; Hosseini, A.; Haussmann, H. *Synthesis* **2013**, *45*, 1635-1640.

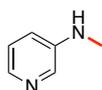


Chemical Formula:  $C_8H_{12}N_2$   
Exact Mass: 136,10

○ ***N,N*-Dimethyl-1,2-diaminobenzene<sup>193</sup> (150)**

According to general procedure B, methylation of 2-aminoaniline (0.5 mmol, 55 mg) afforded *N,N*-dimethyl-1,2-diaminobenzene **150** (40 mg, 58 %) after purification by silica flash column chromatography (Pentane/AcOEt 7:3).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 6.86 (dd,  $J = 3.5; 5.8$  Hz, 2H, CH), 6.70 (dd,  $J = 3.8; 5.7$  Hz, 2H, CH), 3.29-3.17 (*br. s*, 2H, NH), 2.87 (s, 6H, CH<sub>3</sub>) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)** δ 138.4, 119.1, 110.5, 31.1 ppm.

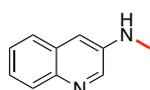


Chemical Formula:  $C_6H_8N_2$   
Exact Mass: 108,07

○ ***N*-Methyl-3-aminopyridine<sup>194</sup> (151)**

According to general procedure B, methylation of 3-Aminopyridine (0.5 mmol, 60 mg) afforded *N*-Methyl-3-aminopyridine **151** as purple oil (51 mg, 94%) after purification by silica flash column chromatography (Dichloromethane/MeOH 98:2).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 8.02 (d,  $J = 2.9$  Hz, 1H), 7.94 (d,  $J = 4.6$  Hz, 1H), 7.08 (dd,  $J = 4.7; 8.3$  Hz, 1H), 6.84 (dd,  $J = 2.8; 8.4$  Hz, 1H) 4.12-4.02 (*br. s*, 1H), 2.82 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)** δ 145.3, 138.3, 135.6, 117.9, 30.2 ppm.



Chemical Formula:  $C_{10}H_{10}N_2$   
Exact Mass: 158,08

○ ***N*-Methyl-3-aminoquinoline<sup>195</sup> (152)**

According to general procedure B, methylation of the 3-Aminoquinoline (0.5 mmol, 75 mg), afforded *N*-methyl-3-aminoquinoline **152** as yellowish solid (80 mg, 99%) after purification by silica flash column chromatography (Dichloromethane/MeOH 99:1).

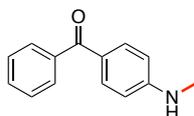
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 8.41 (d,  $J = 2.8$  Hz, 1H), 7.94 (dd,  $J = 1.9; 7.8$  Hz, 1H), 7.62 (dd,  $J = 1.9; 7.7$  Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 2H), 6.95 (d,  $J = 2.7$  Hz, 1H) 4.21 (*br. s*, 1H), 2.88 (d,  $J =$

<sup>193</sup> Hasegawa, E.; Seida, T.; Chiba, N.; Tokahashi, T.; Ikada, H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9632-9635.

<sup>194</sup> Kundu, S.; Chakrabarti, K.; Shee, S.; Paul, B. *ChemSusChem* **2017**, *10*, 2370-2374.

<sup>195</sup> Gonzalez, I.; Mosquera, J.; Guerrero, C.; Rodriguez, R.; Cruces, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 1677-1680

5.0 Hz, 3H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  143.4, 142.7, 141.9, 129.6, 128.9, 126.9, 125.9, 124.8, 109.3, 30.3 ppm.

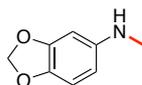


Chemical Formula:  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{NO}$   
Exact Mass: 211,10

○ ***N*-Methyl-2-methylaniline<sup>196</sup> (153)**

According to general procedure B, methylation of the 4-Aminobenzophenone (0.5 mmol, 100 mg), afforded *N*-Methyl-4-aminobenzophenone **153** as yellow solid (101 mg, 96%) after purification by silica flash column chromatography (Pentane/EtOAc 8:2).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  7.76 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 7.72 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.52 (t,  $J = 7.5$  Hz, 1H), 7.45 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 6.58 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 4.42-4.35 (*br. s.*, 1H), 2.90 (d,  $J = 4.5$  Hz, 3H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  195.3, 153.1, 139.2, 133.0, 131.2, 129.5, 128.0, 125.9, 110.9, 30.1 ppm.

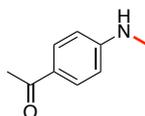


Chemical Formula:  $\text{C}_8\text{H}_9\text{NO}_2$   
Exact Mass: 151,06

○ ***N*-Methyl-3,4-(methylenedioxy)aniline<sup>190</sup> (154)**

According to general procedure B, methylation of the 3,4-(Methylenedioxy)aniline (0.5 mmol, 69 mg), afforded *N*-Methyl-3,4-(methylenedioxy)aniline **154** as yellowish solid (73 mg, 97%) after purification by silica flash column chromatography (Pentane/EtOAc 98:2).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  6.67 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 6.04 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H), 5.86 (s, 2H), 3.44-3.33 (*br. s.*, 1H), 2.78 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  148.4, 145.3, 139.5, 108.6, 103.8, 100.6, 95.6, 31.6 ppm.



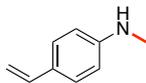
Chemical Formula:  $\text{C}_9\text{H}_{11}\text{NO}$   
Exact Mass: 149,08

○ ***N*-Methyl-4-aminoacetophenone<sup>190</sup> (155)**

According to general procedure B, methylation of the 4-aminoacetophenone (0.5 mmol, 70 mg), afforded *N*-methyl-4-aminoacetophenone **155** as white solid (57 mg, 77%) after purification by silica flash column chromatography (Pentane/EtOAc 9:1).

<sup>196</sup> Cai, S.; Yang, K.; Wang, Z. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2606-2609.

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 7.83 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 6.55 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 4.36-4.31 (br. s, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.50 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)** δ 196.4, 153.1, 130.8, 126.5, 111.0, 30.1, 26.0 ppm.

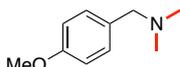


Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N  
Exact Mass: 133,09

○ ***N*-Methyl-4-vinylaniline<sup>190</sup> (156)**

According to general procedure B, methylation of the 4-Vinylaniline (0.5 mmol, 60 μL), afforded *N*-Methyl-4-vinylaniline **156** as a colorless oil (59 mg, 89%) after purification by silica flash column chromatography (Pentane/EtOAc 9:1).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 7.29 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 6.69-6.61 (m, 1H), 6.58 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 5.55 (dd, *J* = 17.5; 1.0 Hz, 1H), 5.03 (dd, *J* = 17.5; 1.0 Hz, 1H) 2.86 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)** δ 149.1, 136.7, 127.4 (2C), 127.1, 112.7 (2C), 109.4, 30.7 ppm.

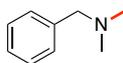


Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>15</sub>NO  
Exact Mass: 165,12

○ ***N,N*-Dimethyl-4-methoxybenzylamine<sup>197</sup> (158)**

According to general procedure C over 20 hours, methylation of 4-Methoxybenzylamine (0.5 mmol, 73 μL), afforded the pure *N,N*-Dimethylbenzylamine **158** (64 mg, 95%) after purification by silica flash column chromatography (Dichloromethane/ Methanol 9:1).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** δ 7.24-7.10 (m, 2H), 6.85-6.83 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.40 (s, 2H), 2.27 (s, 6H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)** δ 158.7, 130.9, 130.2 (2C), 113.6 (2C), 63.7, 55.2, 45.2 ppm.



Chemical Formula: C<sub>9</sub>H<sub>13</sub>N  
Exact Mass: 135,10

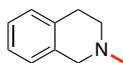
○ ***N,N*-Dimethylbenzylamine<sup>198</sup> (159)**

According to general procedure C over 20 hours, methylation of *N*-Benzylmethylamine (0.5 mmol, 65 μL), afforded the pure *N,N*-Dimethylbenzylamine **159** (64 mg, 95%) after purification by silica flash column chromatography (Dichloromethane/ Methanol 9:1).

<sup>197</sup> D. Mukherjee, S. Shirase, K. Mashima, J. Okurda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *10*, 13326-13329.

<sup>198</sup> S. Hanada, E. Tsutsumi, Y. Motoyama, H. Nagashima, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15032-15040.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  7.36-7.22 (m, 5H), 3.44 (s, 2H), 2.24 (s, 6H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  138.9, 129.1, 128.3, 127.1, 64.5, 45.4 (2C) ppm.

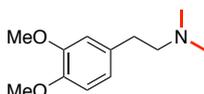


Chemical Formula:  $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}$   
Exact Mass: 147,10

○ ***N*-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline<sup>199</sup> (160)**

According to general procedure C over 20 hours, methylation of 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline (0.5 mmol, 65  $\mu\text{L}$ ), afforded the pure *N*-Methyl-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline **160** (71 mg, 97%) after purification by silica flash column chromatography (Dichloromethane/ Methanol 9:1).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  7.15-7.07 (m, 3H), 7.03-6.99 (m, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.15 (t,  $J=5.8$  Hz, 2H), 2.80 (t,  $J=5.8$  Hz, 2H), 1.78 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  134.7, 133.8, 128.7, 126.4, 126.1, 125.6, 58.0, 52.8, 46.1, 29.2 ppm.

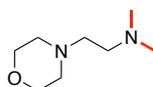


Chemical Formula:  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{NO}_2$   
Exact Mass: 209,14

○ ***N,N*-Dimethyl-3,4-dimethoxyphenethylamine<sup>200</sup> (161)**

According to general procedure C over 20 hours, methylation of Homoveratrylamine (0.5 mmol, 85  $\mu\text{L}$ ), afforded the pure *N,N*-Dimethyl-3,4-dimethoxyphenethylamine **161** (96 mg, 92%) after purification by silica flash column chromatography (Dichloromethane/ Methanol 9:1).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  6.81-6.77 (m, 1H), 6.76-6.72 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.72 (t,  $J=8.8$  Hz, 2H), 2.51 (t,  $J=8.8$  Hz, 2H), 2.29 (s, 6H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  148.9, 147.4, 133.1, 120.5, 112.0, 111.3, 61.8, 55.9, 55.8, 45.6, 34.1 ppm.



Chemical Formula:  $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$   
Exact Mass: 158,14

○ ***N,N*-Dimethyl-4-morpholineethanamine<sup>201</sup> (162)**

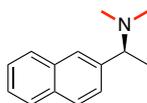
According to general procedure C over 20 hours, methylation of 4-Morpholineethanamine (0.5 mmol, 70 mg), afforded the pure *N,N*-Dimethyl-4-morpholineethanamine **162** (73 mg, 92%) after purification by silica flash column chromatography (Dichloromethane/ Methanol 98:2).

<sup>199</sup> Leipold, F.; Hussain, S.; Ghislieri, D.; Turner, N.J. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 3505-3508.

<sup>200</sup> Hamid, M.S.A.; Allen, C.L.; Lamb, G.W.; Maxwell, A.C.; Maytem, H.C.; Watson, A.J.A.; Williams, J.M.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1766-1774.

<sup>201</sup> Labdie, J.W.; Dixon, D.D. *J. Mol. Catal.* **1987**, *42*, 367-378.

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  3.75-3.67 (m, 4H), 2.51-2.39 (m, 8H), 2.25 (s, 6H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  66.9 (2C), 57.2, 56.7, 54.2 (2C), 45.9 (2C) ppm.

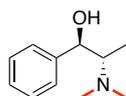


Chemical Formula:  $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{N}$   
Exact Mass: 199,14

○ **(S)-(-)-N,N-Dimethyl- $\alpha$ -(2-naphthyl)ethylamine<sup>202</sup> (163)**

According to general procedure C over 48 hours, methylation of (S)-(-)-1-(2-Naphthyl)ethylamine (0.5 mmol, 85 mg), afforded the pure (S)-(-)-N,N-Dimethyl- $\alpha$ -(2-naphthyl)ethylamine **163** (87 mg, 87%) after purification by silica flash column chromatography **159** (Dichloromethane/ Methanol 98:2).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  7.85-7.79 (m, 3H), 7.74-7.71 (m, 1H), 7.53-7.42 (m, 3H), 3.43 (q,  $J=6.5$  Hz, 1H), 2.27 (s, 6H), 1.47 (d,  $J=6.5$  Hz, 3H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  141.7, 133.4, 132.9, 128.1, 127.8, 127.6, 126.1, 126.0, 125.9, 125.6, 66.3, 43.4 (2C), 20.3 ppm.



Chemical Formula:  $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}$   
Exact Mass: 179,13

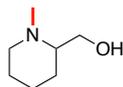
○ **(1S, 2R)-(+)-N,N-Dimethylnorephedrine<sup>203</sup> (164)**

According to general procedure C over 48 hours, methylation of Tryptamine (0.5 mmol, 80 mg), afforded the pure N,N-Dimethylnorephedrine **164** (82 mg, 87%) after purification by silica flash column chromatography (Dichloromethane/ Methanol 9:1).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  7.34-7.31 (m, 4H), 7.25-7.22 (m, 1H), 4.94 (d,  $J = 3.6$  Hz, 1H), 2.55-2.50 (m, 1H), 2.35 (s, 6H), 0.81 (d,  $J = 3.6$  Hz, 3H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  142.2, 128.0 (2C), 126.8, 125.9 (2C), 72.3, 63.4, 43.1 (2C), 10.2 ppm.

<sup>202</sup> Gui, Y.; Tian, S-K. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1554-1557

<sup>203</sup> Bach, T.; Schröder, J. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 3707-3710

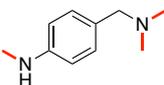


Chemical Formula: C<sub>7</sub>H<sub>15</sub>NO  
Exact Mass: 129,12

○ **1-Methyl-2-piperidinemethanol<sup>204</sup> (165)**

According to general procedure C over 48 hours, methylation of 2-Piperidinemethanol (0.5 mmol, 57 mg), afforded the pure 1-Methyl-2-piperidinemethanol **165** (57 mg, 88%) after purification by silica flash column chromatography (Dichloromethane/ Methanol 9:1).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 3.87 (dd, *J* = 10.9; 4.1, 1H), 3.40 (dd, *J* = 10.9; 1.9, 1H), 2.91-2.86 (m, 1H), 2.30 (s, 3H), 2.15 (td, *J* = 11.7, 2.7, 1H), 1.99-1.95 (m, 1H), 1.79-1.74 (m, 1H), 1.69-1.58 (m, 4H), 1.55-1.47 (m, 1H), 1.32-1.25 (m, 1H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 64.0, 63.1, 56.7, 42.8, 28.5, 25.6, 24.2 ppm.



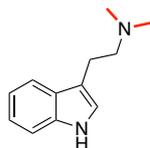
Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>  
Exact Mass: 164,13

○ ***N,N*-dimethyl-4-(methylamino)-benzenemethanamine (166)**

According to general procedure C over 20 hours, methylation of 4-Aminobenzylamine (0.5 mmol, 80 mg), afforded the pure *N,N*-dimethyl-4-(methylamino)-benzenemethanamine **166** (82 mg, 87%) after purification by silica flash column chromatography (Dichloromethane/ Methanol 9:1).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 7.11 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 6.57 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.22 (s, 6H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 148.5, 130.3, 114.9, 112.2, 63.8, 45.0, 30.9 ppm. IR (neat) ν 2812, 2772, 1615, 1524, 1457, 1363, 1318, 1273, 1180, 1020, 850, 833 cm<sup>-1</sup> HRMS [M+H]<sup>+</sup>: Calculated C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub> 164.1326; found 164.1321.

<sup>204</sup> De Costa, B.R.; Dominhuez, C.; He, X-S.; Williams, W.; Redesca, L.; Bowen, W. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 4334-4343.

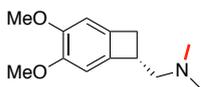


Chemical Formula: C<sub>12</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>  
Exact Mass: 188,13

○ ***N,N*-Dimethyltryptamine<sup>205</sup> (167)**

According to general procedure C over 20 hours, methylation of Tryptamine (0.5 mmol, 80 mg), afforded the pure *N,N*-Dimethyltryptamine **167** (82 mg, 87%) after purification by silica flash column chromatography (Dichloromethane/ Methanol 9:1).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 8.07-7.99 (*br. s*, 1H), 7.62 (*d*, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.19 (*d*, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.19 (*td*, *J* = 7.8; 1.0 Hz, 1H), 7.12 (*td*, *J* = 7.9; 1.0 Hz, 1H), 7.06-7.03 (*m*, 1H), 3.02 (*t*, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.70 (*t*, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.42 (*s*, 6H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 136.4, 127.5, 121.9, 121.8, 119.2, 118.7, 113.6, 11.3, 60.1, 45.6 (2C), 23.4 ppm.



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 221,14

○ **(7*S*)-3,4-Dimethoxy-*N,N*-dimethylbicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-triene-7-methanamine (168)**

According to general procedure C over 20 hours, methylation of (7*S*)-3,4-Dimethoxy-*N*-methylbicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-triene-7-methanamine (0.5 mmol, 104 mg), afforded the pure (7*S*)-3,4-Dimethoxy-*N,N*-dimethylbicyclo[4.2.0]octa-1,3,5-triene-7-methanamine **168** (110 mg, 99%) after purification by silica flash column chromatography (Dichloromethane/ Methanol 9:1).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz) δ 6.70 (*s*, 1H), 6.66 (*s*, 1H), 3.81 (*s*, 3H), 3.80 (*s*, 3H), 3.60-3.53 (*m*, 1H), 3.27 (*dd*, *J* = 13.5; 5.1 Hz, 1H), 2.78-2.70 (*m*, 2H), 2.55-2.48 (*m*, 1H), 2.33 (*s*, 6H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz) δ 149.9, 149.4, 138.6, 134.9, 107.5, 106.8, 63.8, 56.3, 56.2, 45.7 (2C), 40.7, 35.3 ppm. IR (*neat*) ν 3400, 2939, 2766, 1511, 1479, 1464, 1316, 1301, 1277, 1207, 1178, 1155, 1074, 1058, 1026, 834, 745 cm<sup>-1</sup>. HRMS [M+H]<sup>+</sup>: Calculated C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>2</sub>: 221.7623; found 221.3718. α<sub>D</sub><sup>25</sup> = -19.8

<sup>205</sup> Celik, L.; Sinning, S.; Severinsen, K.; Hansen, C.G.; Møller, M.S.; Bols, M.; Wiborg, O.; Schiøtt, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 3853-3865.

## IV. Crystallographic Data

<b>Fe1-PPh<sub>3</sub></b>	
Formula	C <sub>41</sub> H <sub>35</sub> FeN <sub>2</sub> O <sub>2</sub> P
M/g.mol <sup>-1</sup>	690.53
Crystal system	Triclinic
Space group	P1
a/ Å	10.7818 (3)
b/ Å	11.4268 (3)
c/ Å	14.7406 (4)
α / °	96.3750 (10)
β / °	91.2520 (10)
γ / °	111.8110 (10)
V/ Å <sup>3</sup>	1671.71 (8)
Z	2
ρ <sub>calcd</sub> / g.cm <sup>-3</sup>	1.372
λ (Mo K <sub>α</sub> ) / mm <sup>-1</sup>	0.71073
μ / mm <sup>-1</sup>	0.542
T / K	150 (2)
No of reflections	8483
No of unique reflections	7881
R <sub>int</sub>	0.0188
GOF	1.037

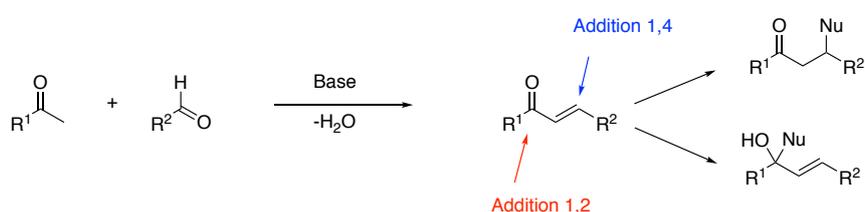
CHAPITRE V : RÉDUCTION CHIMIOSÉLECTIVE DE  
LIASONS C=C DE CÉTONES  $\alpha,\beta$ -INSATURÉES



## PARTIE 1 . RÉDUCTIONS CHIMIOSÉLECTIVES D'ÉNONES AROMATIQUES ET ALIPHATIQUES.

### I. Introduction sur les réductions chimiosélectives

Les cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées (ou énones) représentent une famille importante de composés en chimie organique et sont présentes dans de multiples substances d'intérêt biologique<sup>206</sup> et sont facilement préparées.<sup>207</sup> Leur réactivité est intéressante car elle permet soit les additions nucléophiles 1,4 soit les additions 1,2 ce qui ouvre de nombreuses perspectives en synthèse organique (Schéma 117).

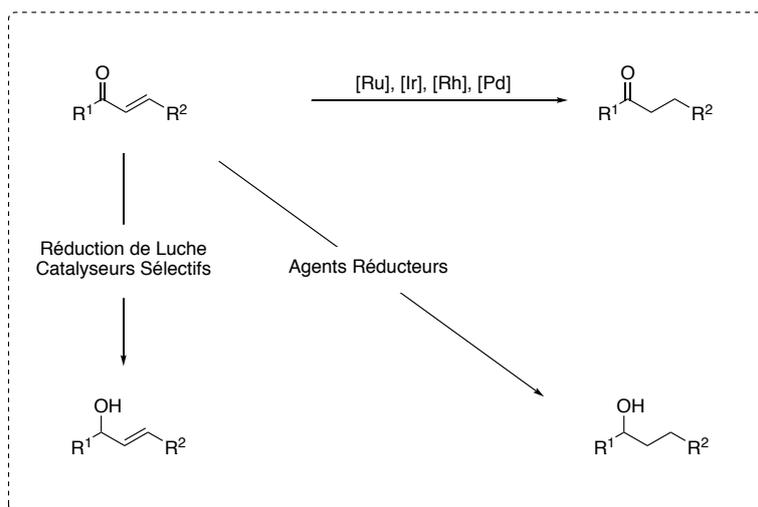


**Schéma 117.** Synthèse et réactivité d'énones.

Parmi toutes les réactions possibles, les réductions de ces doubles liaisons occupent une place centrale. En effet, la réduction des énones, peut conduire à trois produits : soit sur la fonction carbonyle C=O, soit sur le motif oléfinique C=C, soit la réduction simultanée sur ces deux fonctions. Les agents réducteurs ( $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{LiAlH}_4$ ), ou des complexes non sélectifs conduisent à l'alcool saturé (Figure 28). Cependant, en présence de complexes adéquats, la réduction peut être chimiosélective. L'alcool allylique et la cétone peuvent être respectivement obtenus.

<sup>206</sup> (a) Venkateswararao, E.; Sharma, V.K.; Yun, J.; Kim, Y.; Jung, S-H. *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 3386-3392. (b) Venkateswararao, E.; Sharma, V.K.; Lee, K-C.; Sharma, N.; Park, S-H.; Kim, Y.; Sung, S-H. *Eur. J. Med. Chem.* **2012**, *54*, 379-386. (c) Lee, H.; Yuan, Y.; Rhee, I.; Corson, T.W.; Seo, S.Y. *Molecules* **2016**, *21*, 1058-1068. (d) Lowes, D.J.; Guiguemde, W.A.; Connelly, M.C.; Zhu, F.; Sigal, M.; Clark, J.A.; Lemoff, A.S.; Derisi, J.L.; Wilson, E.B.; Guy, R.K. *J. Med. Chem.* **2011**, *54*, 7477-7485.

<sup>207</sup> Pour des exemples de synthèses d'énones par aldolisation : (a) Jiang, C-S.; Guo, X-J.; Gong, J-X.; Zhu, T-T.; Zhang, H-Y.; Guo, Y-W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2012**, *22*, 2226-2229. (b) Gómez-Rivera, A.; Aguilar-Mariscal, H.; Romero-Ceronio, N.; Roa de la Fuente, L.F.; Lobato-García, C.E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2013**, *13*, 5519-5522. Pour des exemples de réarrangement de Meyer-Schuster : (c) Engel, D.A.; Dudley, G.B. *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4149-4158. (d) Tzalis, D.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1463-1465. (e) Georgy, M.; Bouchard, V.; Campagne, J-M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14180-14181. Pour des exemples de synthèses par métathèse d'alcynes et d'aldéhydes : (f) Rhee, J.U.K.; Krische, M.J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2493-2495. (g) Miur, K.; Yamamoto, K.; Yamanobe, A.; Ito, K.; Kinoshita, H.; Ichikawa, J.; Hosomi, A. *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 766-767.


 Figure 28. Produits possibles après réduction d'une cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée.

### 1) Réduction chimiosélective des liaisons C=O.

Le développement de réactions sélectives est un facteur important en synthèse organique, ainsi la réduction chimiosélective de la fonction carbonyle d'étones ou d'énals a fait l'objet d'investigations poussées. Le premier système décrit pour sélectivement réduire la fonction carbonyle sans réduire la liaison C=C est la réduction de Luche.<sup>208</sup> L'utilisation de borohydrure de sodium ( $\text{NaBH}_4$ ) en présence de chlorure de cérium (III) mène, en solvant polaire protique (méthanol ou éthanol), à la formation de l'alcool allylique désiré. Néanmoins cette réaction n'est pas catalytique. Aussi, depuis plusieurs années, les chimistes se sont intéressés au développement de complexes pour les réductions chimiosélectives de cétones ou aldéhydes  $\alpha,\beta$ -insaturés. De nombreux exemples de métaux nobles ont été décrits (iridium, ruthénium, rhodium), pour la réduction énantiosélective de la fonction cétone.<sup>209</sup> Cependant, très peu d'exemples de complexes impliquent les métaux de transitions abondant. A ce jour, seuls deux exemples de complexes pour les hydrogénations de la fonction C=O d'une étones sont proposés : le premier est un complexe de cuivre décrit par Lipshutz en 2010 (acétate de cuivre (II) en présence de ligands phosphorés chiraux),<sup>210</sup> et le second, un complexe de nickel décrit

<sup>208</sup> (a) Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226-2227. (b) Luche, J.-L.; Rodriguez-Hahn, L.; Crabbé, P. *J. Chem., Soc. Chem Commun.* **1978**, *14*, 601-602. (c) Gemal, A.L. Luche, J.-L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454-5459.

<sup>209</sup> Pour des exemples de réduction chimiosélective de C=O en catalyse homogène par les métaux nobles : (a) Ohkuma, T.; Ooka, H.; Ikariya, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 10417-10418. (b) Cheemala, M.N.; Gayral, M.; Brown, J.M.; Rossen, K.; Knochel, P. *Synthesis* **2007**, *24*, 3877-3885. (c) Ohshima, T.; Tadaoka, H.; Hori, K.; Sayo, N.; Mashima, K. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2060-2066. (d) Lu, S.-M.; Bolm, C. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7513-7516. (e) Lu, S.-M.; Bolm, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8920-8923. (f) Lu, S.-M.; Gao, Q.; Li, J.; Liu, Y.; Li, C. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 7013-7016. (g) Chen, X.; Zhou, H.; Zhang, K.; Li, J.; Huang, H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3912-3915. (h) Kerr, W.J.; Ludd, R.J.; Brown, J.A. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 4738-4742. (i) Engel, J.; Messmann, S.; Norrby, P.O. Bolm, C. *ChemCatChem* **2016**, *8*, 3099-3106. (j) Zhang, T.; Jiang, J.; Yao, L.; Geng, H.; Zhang, X. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 9258-9261.

<sup>210</sup> Moser, R.; Boskovic, Z.V.; Crowe, C.S.; Lipshutz, B.H. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 7852-7853.

par Zhu en 2017 (acétate de zinc (II) en présence d'un ligand bis-oxazolidine chiral).<sup>211</sup> Ces deux exemples permettent le contrôle de la stéréochimie grâce à l'utilisation de ligands chiraux. Des exemples de complexes pour la réduction non plus d'énones mais d'énals sont également connus dans la littérature (Cf. Chapitre 1, Partie 1, II, 1), Schéma 12, Travaux de Beller).<sup>212</sup>

## 2) Réduction chimiosélective de la liaison C=C.

L'autre réduction chimiosélective de ces substrats est la réduction de la liaison C=C et la préservation de la liaison C=O conduisant à la cétone saturée. Comme pour la réduction précédente, les chimistes ont su développer des systèmes catalytiques favorisant ce type de réaction. La plupart de ces systèmes sont basés sur les habituels métaux précieux, comme le rhodium,<sup>213</sup> le ruthénium,<sup>214</sup> l'iridium,<sup>215</sup> ou encore le palladium.<sup>216</sup> D'une façon générale en catalyse homogène, l'évolution actuelle s'oriente vers des complexes efficaces mais peu coûteux c'est pourquoi, les complexes impliquant des métaux plus abondants ont connu un développement important. Néanmoins, très peu d'exemples avec les métaux abondants ont été proposés pour ce type de réaction. Le premier exemple a été décrit en 1972 par Noyori.<sup>217</sup> La génération *in-situ* d'une espèce fer-hydrido dans l'eau, à partir de fer pentacarbonyle  $\text{Fe}(\text{CO})_5$  et d'une base permet la réduction chimiosélective.<sup>218</sup> Malheureusement, cette réaction requiert 4 équivalents de fer par équivalent de cétone et n'est donc pas catalytique. En 1990, l'utilisation catalytique de complexe de cuivre hydrure triphénylphosphine  $[(\text{PPh}_3)_3\text{CuH}]_6$  par Stryker<sup>219</sup> a montré la même sélectivité. Ce complexe a aussi par la suite, en

<sup>211</sup> Chen, F.; Zhang, Y.; Yu, L.; Zhu, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2022-2025.

<sup>212</sup> Pour des exemples au fer : a) Fleischer, S.; Zhou, S.; Junge, K.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5120-5124. b) Gorgas, N.; Stöcker, B.; Veiros, L.F.; Kirchner, K. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 2664-2672. c) Mazza, S.; Scopelliti, R.; Hu, R. *Organometallics* **2015**, *34*, 1538-1543; d) Wienhöfer, G.; Westerhaus, F. A.; Junge, K.; Ludwig, R.; Beller, M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 7701-7705. Pour un exemple au manganèse : (d) Elangovan, S.; Topf, C.; Fischer, S.; Jiao, H.; Spannenberg, A.; Baumann, W. Ludwig, R.; Junge, K.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 8809-8814. Pour un exemple au cuivre : (e) Shimizu, H.; Sayo, N.; Saito, T. *Synlett* **2009**, 1295-1299.

<sup>213</sup> (a) Kanazawa, Y.; Tsuchiya, Y.; Kobayashi, K.; Shiomi, T.; Itoh, J.-I.; Kikuchi, M.; Yamamoto, Y.; Nishiyama, H. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 63-71. (b) Calvin, J.R.; Frederick, M.O.; Laird, D.L.T.; Remade, J.R.; May, S.A. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1038-1041.

<sup>214</sup> (a) Liu, Y.; Gridnev, I.D.; Zhang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1901-1905. (b) Li, W.; Wu, X-F. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 331-335.

<sup>215</sup> (a) Bernie, L.S.; Fraser, C.J.; Irvine, S.; Kerr, W.J.; Anderson, S.; Nilsson, G.N. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 11653-11655. (b) Kerr, W.J.; Mudd, R.J.; Brown, J.A. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 4738-4742. (c) Maurer, F.; Huch, V.; Ullrich, A.; Kazmainer, U. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5139-5143. (d) Lu, W.J.; Chen, Y-W.; Hou, X.L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 10133-10136. (e) Liu, X.; Han, Z.; Wang, Z.; Ding, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1978-1982. (f) Chen, S-J.; Lu, G.P.; Cai, C. *RSC Adv.* **2015**, *51*, 13208-13211. (g) Lu, S-M.; Bolm, C. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 7513-7516. (h) Lu, S.M.; Bolm C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8920-8923.

<sup>216</sup> (a) Jurcik, V.; Nolan, S.P.; Cazin C. *Chem. Eur. J.* **2009**, *12*, 2509-2511. (b) Wang, D-S.; Wang, D-W.; Zhou, Y.G. *Synlett* **2011**, *7*, 947-950. (c) Ding, B.; Zhang, Z.; Liu, Y.; Sugiya, M.; Imamoto, T.; Zhang, W. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3690-3693.

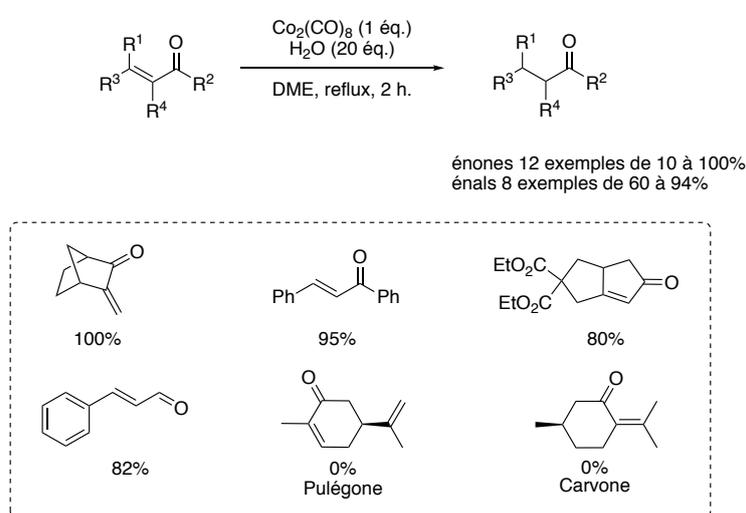
<sup>217</sup> Noyori, R.; Umeda, I.; Ishigami, T. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 1542-1545.

<sup>218</sup> Schumacher, N.; Boisen, A.; Dahl, S.; Gokhale, A.A.; Kaudoi, S.; Grabow, L.C.; Dumesic, J.A.; Mavrikakis, M.; Chorkendorff, I. *J. Cat.* **2005**, *229*, 265-275.

<sup>219</sup> (a) Koenig, T.M.; Daeuble, J.F.; Brestensky, D.M.; Stryker, J.M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3237-3240.

présence de phosphine, de *tert*-butanol et d'une pression d'hydrogène, montré la sélectivité inverse.<sup>220</sup>

En s'inspirant des travaux de Noyori, un système similaire non-catalytique (impliquant aussi le procédé « gas-shift ») de cobalt octacarbonyle  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$  a été décrit par Lee (Schéma 118).<sup>221</sup> Contrairement à Noyori, aucune base est nécessaire.<sup>222</sup> Les liaisons C=C sont réduites avec des rendements de faible à excellent (10 à 100%), avec une tolérance pour les groupements esters. Néanmoins les doubles liaisons tétrasubstituées comme dans la pulégone, ne sont pas réduites, et la carvone reste inactive dans ces conditions. Certains aldéhydes et esters  $\alpha,\beta$ insaturés non-encombrés sont également réduits dans ces conditions. La réaction peut aussi se faire par transfert d'hydrogène dans l'*iso*-propanol, mais est moins efficace (70% contre 100% de rendement dans le mélange DME/ $\text{H}_2\text{O}$ ).



**Schéma 118.** Réduction chimiosélective d'énones et d'énals par le précurseur de cobalt  $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ .

L'utilisation d'un complexe de cuivre **169** avec un ligand carbène *N*-hétérocyclique (NHC), comme décrit par Buchwald en 2003, permet la réduction par hydrosilylation de la liaison C=C de cétones cycliques  $\alpha,\beta$ insaturées comportant des exemples d'alcènes tétra-substitués (Schéma 119).<sup>223</sup> Ce système montre une excellente chimiosélectivité pour les liaisons C=C conjuguées avec une cétone. Dans le cas d'oléfines simples, le complexe reste inactif.

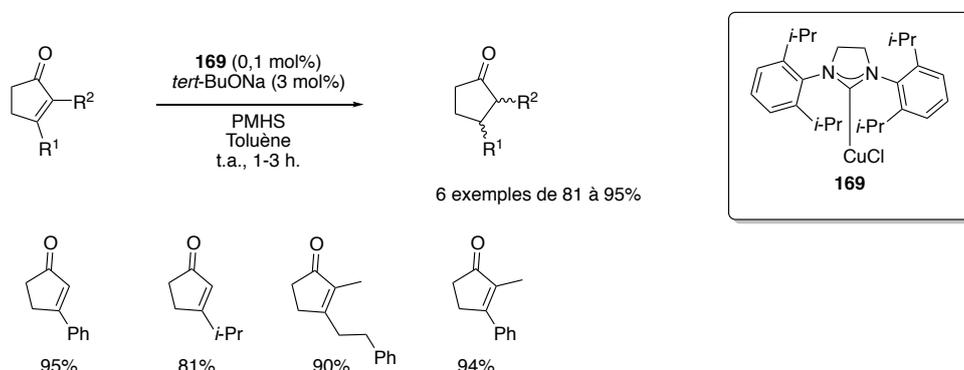
<sup>220</sup> Chen, J.-X.; Daeuble, J.F.; Stryker, J.M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2789-2798.

<sup>221</sup> Lee, H.-Y.; An, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2775-2778.

<sup>222</sup> Byrne, F.P.; Jin, S.; Paggiolo, G.; Petdey, T.H.M.; Clark, J.H.; Farmer, T.J.; Hunt, A.J.; McElroy, C.R.; Sherwood, J. *Sustain. Chem. Process.* **2016**, *4*:7, 1-24.

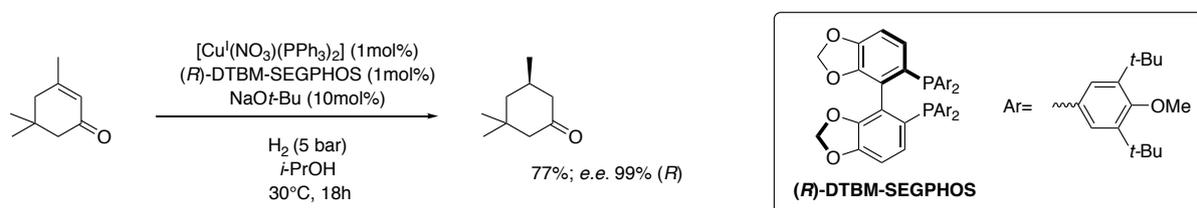
<sup>223</sup> Jurkaskas, V.; Sadighi, J.P.; Buchwald, S.L. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2417-2420.

D'autres exemples de catalyse au cuivre ont été décrits par Buchwald pour la réduction d'autres substrats (amides, esters, lactones  $\alpha,\beta$ -insaturés).<sup>224</sup>



**Schéma 119.** Réduction d'énones cycliques catalysée par le complexe de cuivre **169**.

Un deuxième exemple de complexe de cuivre peut être cité pour l'hydrogénation de l'isophorone. Le précurseur de cuivre  $[\text{Cu}(\text{NO}_3)(\text{PPh}_3)_2]$  en présence d'un ligand diphosphine chiral, réduit l'isophorone avec une conversion (77%) et une excellente stéréosélectivité (*e.e.* 99%).<sup>225</sup> Mais, la présence de l'alcool allylique et de l'alcool saturé sont observés dans le milieu réactionnel (Schéma 120).



**Schéma 120.** Réduction stéréosélective de l'isophorone en présence de Cu (I) et d'un ligand chiral SEGPHOS.

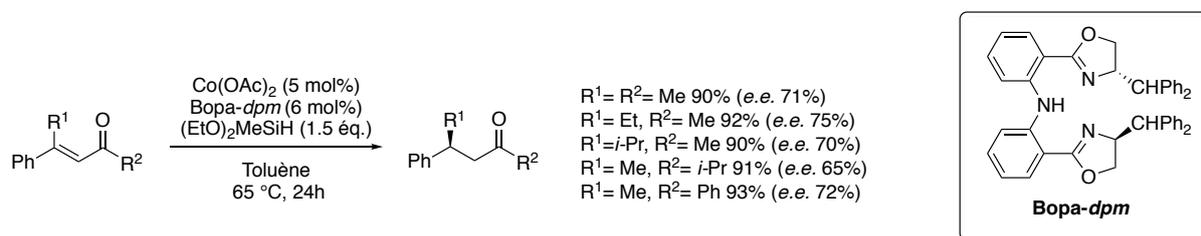
Le cobalt a aussi été décrit pour la réduction sélective d'énones en présence de silanes.<sup>226</sup> Nishiyama a décrit un précurseur métallique de cobalt (II) en présence d'un ligand chiral de type bis-oxazoline, pouvant réduire chimio- et stéréosélectivement différents benzylidène

<sup>224</sup> (a) Rainka, M.P.; Aye, Y.; Buchwald, S.L. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **2004**, *101*, 5821-5823. (b) Appella, D.H.; Moritani, Y.; Shintani, R.; Ferreira, E. M.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9473-9479. (c) Moritani, Y.; Appella, D. H.; Jurkauskas, V.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6797. (d) Yun, J.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1129-1133. (e) Jurkauskas, V.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2892-2896.

<sup>225</sup> Shimizu, H.; Nagano, T.; Sayo, N.; Saito, T.; Ohshima, T.; Mashima, T. *Synlett* **2009**, *19*, 3143-3146.

<sup>226</sup> Inagaki, T.; Phong, L.T.; Furuta, A.; Ito, J.-I.; Nishiyama, H. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 3090-3096.

acétones  $\beta$ -substituées avec des rendements compris entre 90 et 93% ainsi que des énantiométries entre 65 et 72% (Schéma 121).

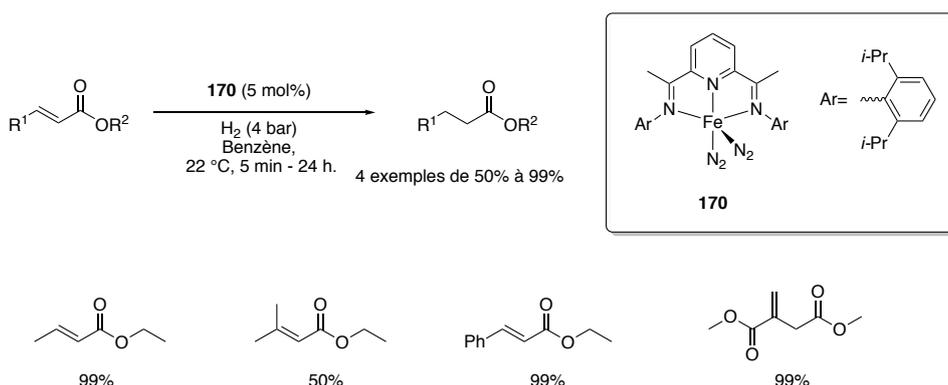


**Schéma 121.** Hydrosilylation stéréo- et chimiosélective de cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées  $\beta$ -substituées.

## II. Le fer pour les réductions d'énones par transfert d'hydrogène.

### 1) État de l'art

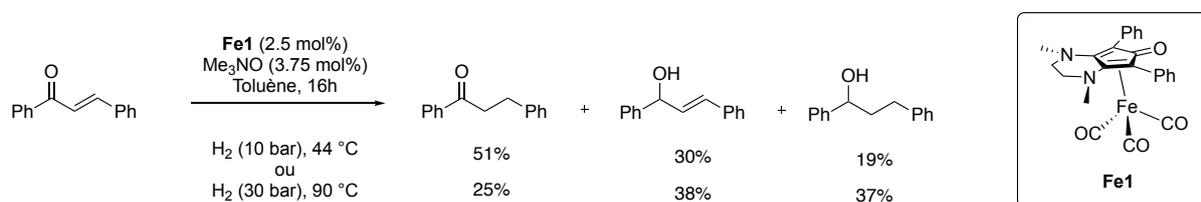
Comme détaillé précédemment, à ce jour peu de complexes à base de métaux abondants ont été décrits pour ce type de réduction, et jusqu'à présent aucun complexe de fer n'a démontré spécifiquement son potentiel dans les réductions d'énones. Le complexe **170**, initialement actifs dans la réduction d'oléfines, a été décrit par Chirik comme complexe de réductions d'esters  $\alpha,\beta$ -insaturés sous pression d'hydrogène avec des rendements de 50 à 99% (Schéma 122).<sup>227</sup> Cependant, l'utilisation de cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées a conduit à une décomposition de **170**, principalement via la coordination de la cétone sur le métal.



**Schéma 122.** Réduction d'esters  $\alpha,\beta$ -insaturés par le complexe **170**.

<sup>227</sup> Trovitch, R.J.; Lobkovsky, E.; Bill, E.; Chirik, P.J. *Organometallics* **2008**, *27*, 1470-1478.

Étant donné nos résultats en alkylation de cétones,<sup>157</sup> nous avons souhaité évaluer le potentiel de notre complexe dans la réduction chimiosélective d'énones. Des tests de réduction de la chalcone ont été réalisés en hydrogénation, suivant les conditions établies en amination réductrice. Aucune sélectivité n'est observée à 44 °C et 10 bar d'hydrogène. Les conversions suivantes sont obtenues : la cétone saturée (51%) est le produit majoritaire, mais l'alcool allylique (30%) et l'alcool saturé (19%) sont également formés. Lorsque la température et la pression augmentent (30 bar d'hydrogène et 90 °C vs. 10 bar d'hydrogène et 44 °C) la cétone devient alors le produit minoritaire (25%) et les alcools sont respectivement obtenus dans des quantités identiques de 38 et 37% (Schéma 123).



**Schéma 123.** Tests d'hydrogénation de la *trans*-chalcone avec le complexe **Fe1**

Dans le chapitre précédent (Chapitre IV ; Partie 2), nous avons décrit un complexe de fer **Fe1-PPh<sub>3</sub>** catalysant les alkylations de cétones. Étant donné le mécanisme proposé, un des intermédiaires réactionnels formés, était une énone. Cette énone est réduite *in situ* pour mener à la cétone saturée. Nous avons montré la complémentarité du complexe et de la base à cation césium, qui devient alors un partenaire non-innocent. Dans ces conditions, l'intermédiaire enone est réduit chimiosélectivement en cétone. Nous avons alors souhaité généraliser cette réduction à diverses énones aliphatiques et aromatiques.

## 2) Tests préliminaires et optimisation des conditions

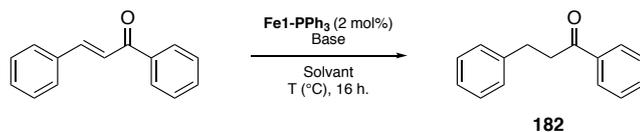
La *trans*-chalcone, assimilée à l'intermédiaire formé lors des alkylations de cétones, est utilisée comme modèle. En respectant les conditions établies dans l'étude sur l'alkylation de cétones (toluène sec et dégazé (1 mL) **Fe1-PPh<sub>3</sub>** (2 mol%) Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 mol%) à 90 °C), et sous une faible pression d'hydrogène (1 bar), la *trans*-chalcone est réduite chimiosélectivement avec une faible conversion de 23% (Tableau 13 ; Entrée 1). Ce résultat corrobore nos hypothèses sur la chimiosélectivité du processus et permet d'envisager la généralisation de réduction de fonctions carbonyles  $\alpha,\beta$ -insaturées.

L'optimisation des conditions réactionnelles montre dans un premier temps une meilleure activité dans le dioxane (Tableau 13 ; Entrée 2 ; 62%) et dans l'éthanol (Entrée 3 ; 71%). Cette meilleure conversion observée dans l'éthanol, pourrait s'expliquer en partie par la meilleure

solubilité de l'hydrogène dans les solvants alcooliques, et de meilleurs échanges entre le complexe et l'hydrogène.<sup>228</sup> De plus, la diminution de la température de 90 °C à 70 °C ne diminue pas les conversions dans l'éthanol (78% vs. 71% à 90 °C) et l'*iso*-propanol (73%). Par contre dans le dioxane, la conversion diminue (55% vs. 62% à 90 °C) (Entrées 4 à 6). Curieusement le THF, comparé au dioxane, ne favorise pas la réaction (Entrée 6). A noter également que dans l'eau, l'acétonitrile, les mélanges *iso*-propanol/eau et dioxane/eau aucune réactivité n'est observée. Avec **Fe1-PPh<sub>3</sub>**, lorsque la réaction est menée à 50 °C, la conversion chute à 25% (Entrée 8). Ce résultat s'explique par le fait que l'énergie nécessaire pour l'activation thermique du complexe (décoordination de la phosphine) est insuffisante, comme montrée précédemment dans le chapitre 3 (Partie 3, IV, 4). La température limite de décoordination est de 70 °C pour **Fe1-PPh<sub>3</sub>**. En présence d'autres carbonates (Entrées 9 à 11), le rendement diminue légèrement avec K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, pour être quasi-nul et nul en présence de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et NaHCO<sub>3</sub>. Enfin, la diminution de la charge catalytique en base de 10 mol% à 5 mol%, puis 2,5 mol%, permet d'augmenter significativement la conversion de 78% à 100% et le rendement isolé est alors de 95% avec 2,5 mol% de carbonate de césium (Entrées 5 ; 12-13).

De façon intéressante, lorsque la réaction est réalisée en l'absence de pression d'hydrogène, la conversion est de 76% contre 100% sous H<sub>2</sub> (Entrée 14). Ce résultat suggère qu'un mécanisme de transfert d'hydrure par déshydrogénation de l'alcool pourrait être proposé. Si l'*iso*-propanol est utilisé à la place de l'éthanol, le rendement isolé (Entrée 15, 91%) est similaire aux conditions d'hydrogénation (95%). De plus dans l'*iso*-propanol, en utilisant **Fe1** après photo-activation, la température de la réaction peut être abaissée jusqu'à 50 °C sans altération du rendement (Entrées 16-17). Le complexe **Fe3** et **Fe2** ont tous deux été testés à titre comparatif (Entrées 18-19). **Fe3** conduit à une faible conversion de 10% et avec **Fe2** aucune conversion n'est observée.

<sup>228</sup> (a) Brunner, E. *Berich. Bunsen. Gesell.* **1979**, *83*, 715-721. (b) Brunner, E. *J. Chem. Eng. Data* **1985**, *30*, 269-273. (c) D'Angello, J.V.H., Francesconi, A.Z. *J. Chem. Eng. Data* **2001**, *46*, 671-674.

**Tableau 13.** Optimisation de la réduction sélective de la *trans*-chalcone par le complexe **Fe1-PPH<sub>3</sub>**.

Entrée	Solvant	Temp. (°C)	Base	H <sub>2</sub> (bar)	Conv. [b]
1	Toluène	90	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1	23%
2	Dioxane	90	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1	62%
3	EtOH	90	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1	71%
4	Dioxane	70	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1	55%
5	EtOH	70	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1	78%
6	<i>i</i> -PrOH	70	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1	73%
7	THF	70	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1	traces
8	EtOH	50	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1	25%
9	EtOH	70	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1	70%
10	EtOH	70	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1	traces
11	EtOH	70	NaHCO <sub>3</sub>	1	-
12 <sup>[c]</sup>	EtOH	70	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1	84%
13 <sup>[d]</sup>	EtOH	70	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1	100% [95%] <sup>[e]</sup>
14	EtOH	70	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	76%
15 <sup>[d,f,g]</sup>	<i>i</i> -PrOH	70	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	100% [91%] <sup>[e]</sup>
16 <sup>[d,f,g]</sup>	<i>i</i> -PrOH	60	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	100% [90%] <sup>[e]</sup>
17 <sup>[d,f,g]</sup>	<i>i</i> -PrOH	50	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	100 [89] <sup>[e]</sup>
18 <sup>[d,f,g]</sup>	<i>i</i> -PrOH	t.a.	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	-
18 <sup>[d,g,h]</sup>	EtOH	70	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1	10
19 <sup>[d,g,i]</sup>	EtOH	70	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1	0

[a] Conditions générales : *trans*-chalcone (0.5 mmol), **Fe1-PPH<sub>3</sub>** (2 mol%), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 mol%), solvant (2 mL) pendant 16 h. [b] Conversion RMN <sup>1</sup>H. [c] 5 mol% de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. [d] 2.5 mol% de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. [e] Rendement du produit isolé [f] **Fe1**. [g] Activation photochimique sous UV-A pendant 1 h. [h] Complexe **Fe3** (2 mol%). [i] Complexe de Reppe **Fe2** (2 mol%).

### 3) Marquage au deutérium

Les résultats obtenus lors de l'optimisation des conditions (Tableau 13) suggèrent que le mécanisme fait appel à deux chemins différents : un processus d'hydrogénation dans le dioxane et toluène (Tableau 14, Entrées 1, 2, 4), et/ou un mécanisme de transfert d'hydrogène avec l'alcool en tant que donneur d'hydrures. Cette capacité de transfert d'hydrogène par

déshydrogénation d'un alcool a déjà été discutée pour les complexes fer cyclopentadiénone.<sup>229</sup> Pour différencier ces deux mécanismes, des expériences de marquage par deutération ont été réalisées sur la *trans*-chalcone (Tableau 14).

**Tableau 14. Marquage par deutération de la chalcone.<sup>[a]</sup>**

Entrée	Solvant	Gaz	Marquage (%) <sup>[b]</sup>	
			$\alpha$	$\beta$
1	<i>i</i> PrOH	D <sub>2</sub>	0	0
2	<i>i</i> PrOD-d <sub>8</sub>	H <sub>2</sub>	92	75
3	<i>i</i> PrOD-d <sub>8</sub>	D <sub>2</sub>	92	75
4	<i>i</i> PrOD-d <sub>8</sub>	-	92	75

[a] Conditions générales : *trans*-chalcone (0.5 mmol), **Fe1-PPh<sub>3</sub>** (2 mol%), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (10 mol%), solvant (2 mL) pendant 16 h. [b] Marquage déterminé par RMN <sup>1</sup>H.

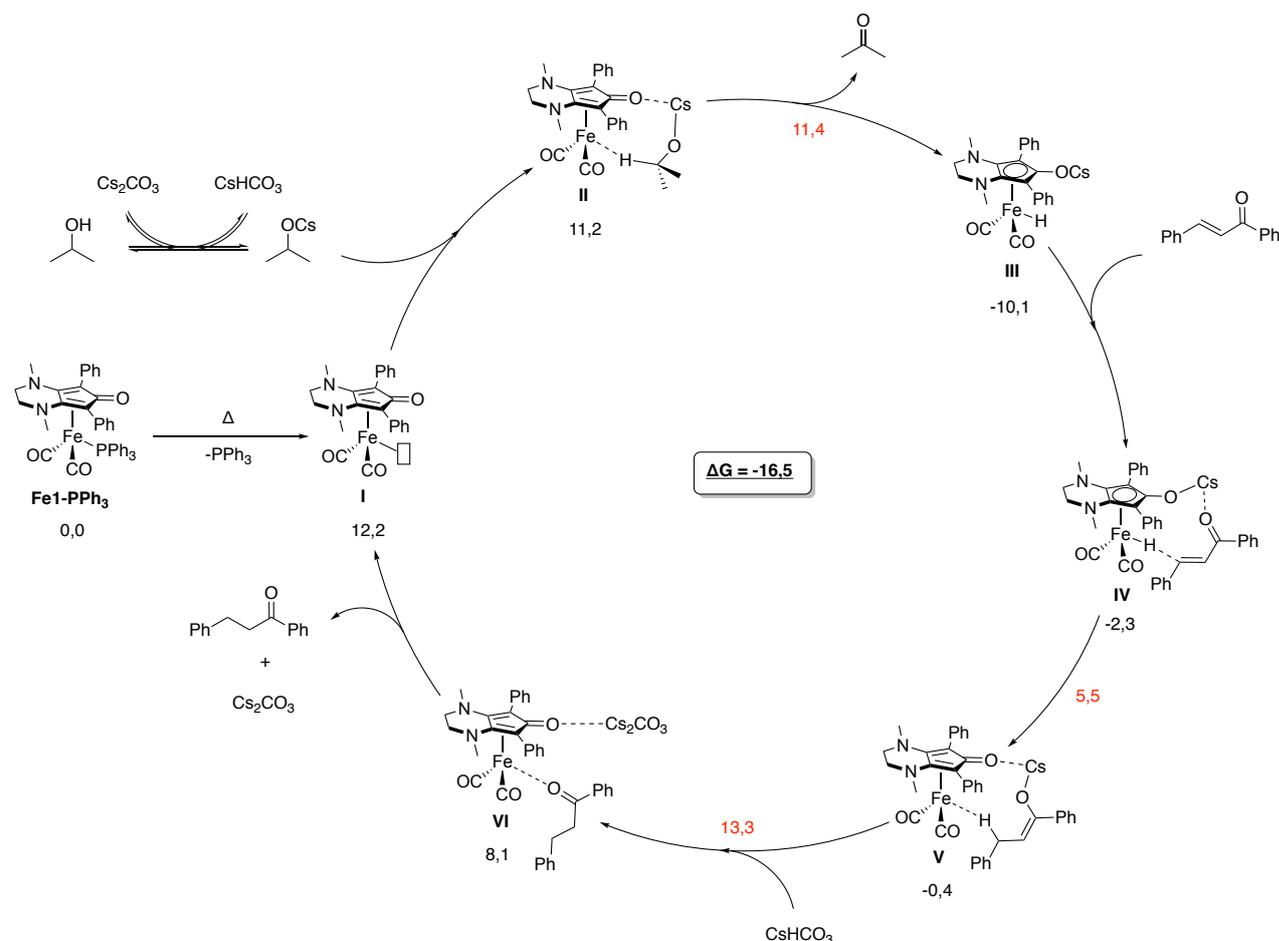
En présence de deutérium gaz (Entrée 1), aucune deutération du substrat n'est observée. Dans l'*iso*-propanol deutéré, la deutération est effective (92% et 75% pour les deux positions) et l'utilisation de deutérium gaz ou d'hydrogène n'a aucun impact sur le marquage (Entrées 2 et 3). Enfin, lorsque la seule source de deutérium est le solvant (Entrée 4), le marquage est obtenu sur les positions  $\alpha$  et  $\beta$  respectivement avec 92% et 75%. Ces expériences de deutération semblent donc prouver que le mécanisme suivi serait préférentiellement un transfert d'hydrogène via le solvant. L'utilisation d'une pression d'hydrogène serait donc inutile.

Ainsi les conditions optimisées pour la réduction des cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées aromatiques de type chalcone sont : chalcone (0,5 mmol), **Fe1-PPh<sub>3</sub>** (2 mol%), carbonate de césium (2,5 mol%), dans de l'*iso*-propanol dégazé à 70 °C.

#### 4) Mécanisme et calculs DFT.

Afin de confirmer les observations faites lors de la deutération, une étude mécanistique supportée par des calculs théoriques DFT a été menée (Schéma 124). L'étude théorique prend en considération la réduction de la *trans*-chalcone à 70 °C dans l'*iso*-propanol.

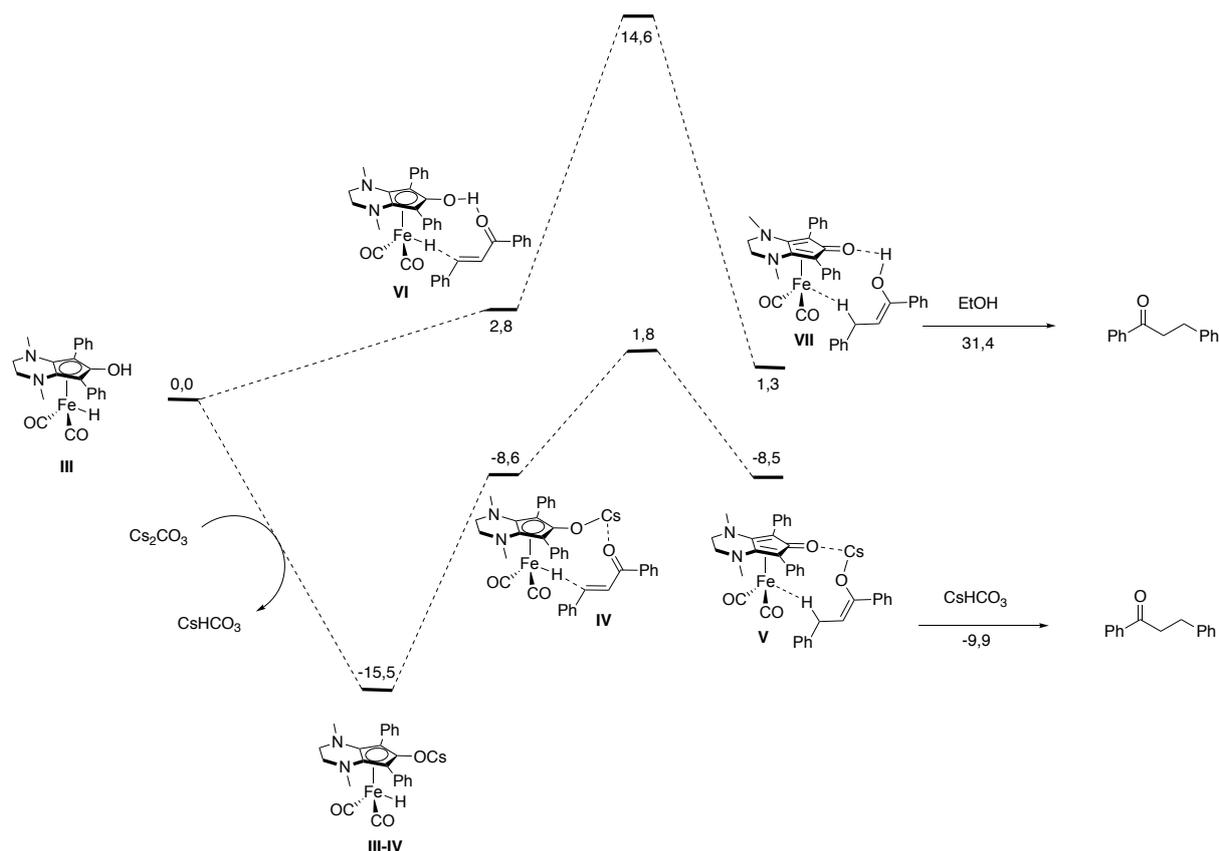
<sup>229</sup> (a) Johnson, T.C.; Clarkson, G.J.; Wills, M. *Organometallics* **2011**, *30*, 1859-1868. (b) Funk, T.W.; Mahoney, A.R.; Sponenborg, R.A.; Zimmerman, K.P.; Kim, D.K.; Hansson, E.E. *Organometallics*, **2018**, *37*, 1133-1140.



**Schéma 124.** Mécanisme et calculs DFT pour la réduction de la *trans*-chalcone. Énergies libres de Gibbs et énergies des états de transition (rouge) en kcal.mol<sup>-1</sup>. Les calculs DFT ont été réalisés avec le logiciel Gaussian09 utilisant la fonctionnelle BP86 GGA, pour Fe : SDD ECP, pour Cs : Def2-Q2VPP et les autres atomes : base SVP.

Après dissociation thermique de la phosphine, la coordination de l'alcoolate de césium à l'intermédiaire I à 16 électrons conduit à II puis à la déshydrogénation de l'*iso*-propanol en acétone et à la formation du complexe stabilisé fer-hydrure alcoolate de césium III (-10,1 kcal.mol<sup>-1</sup> contre 12,2 (I) et 11,2 (II) kcal.mol<sup>-1</sup>). La coordination de la chalcone par l'intermédiaire du cation césium (IV) favorise l'addition 1,4 de l'hydruure de l'intermédiaire V. La protonation de l'énolate par l'hydrogénocarbonate de césium permet la décooordination de la cétone saturée.

A nouveau, la DFT a montré l'importance de la base dans un mécanisme concerté et a permis de diminuer certaines barrières d'énergies (Schéma 125).



**Schéma 125.** Profils d'énergies libres en kcal.mol<sup>-1</sup>, montrant l'importance de la base dans les états de transitions. Les calculs DFT ont été réalisés avec le logiciel Gaussian09 utilisant la fonctionnelle BP86 GGA, pour Fe : SDD ECP, pour Cs : Def2-QZVPP et les autres atomes : base SVP.

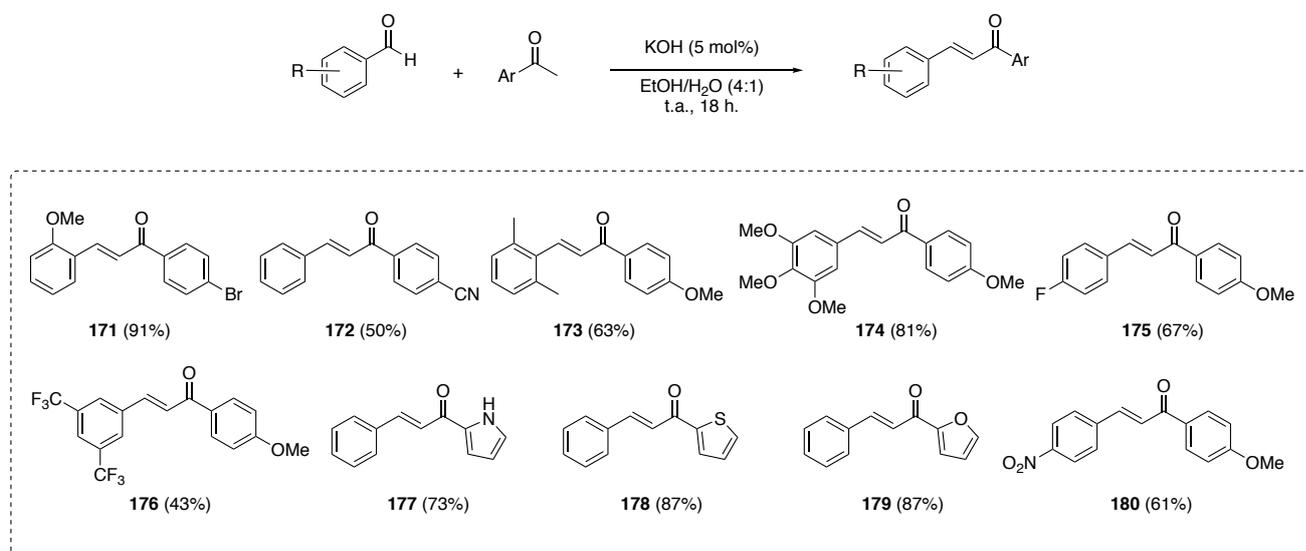
En considérant comme point de départ l'espèce fer-hydrure hydroxycyclopentadiényle **III**, deux mécanismes ont été envisagés pour la réduction de l'énone : le premier sans utiliser de base (**I**→**VII**) et le second avec Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (**I**→**V**). Il est facile de voir que le chemin impliquant la base est favorisé, avec des états de transitions moins énergétiques. L'assistance du cation césium facilite la coordination puis l'addition 1,4 de l'hydrure sur le substrat. Il est important de noter également que la tautomérisation des intermédiaires énols (**VII**) et énolates (**V**) vers la cétone saturée requiert respectivement 31,4 et -9,9 kcal.mol<sup>-1</sup>, et met en évidence à nouveau l'importance de la base en milieu alcoolique.

### III. Réductions d'énones aromatiques, dérivées de la *trans*-chalcone.

Avec les conditions de réduction en main, nous avons décidé en première partie d'explorer la réactivité de notre complexe triphénylphosphine vis-à-vis de différents substrats aromatiques de type chalcone.

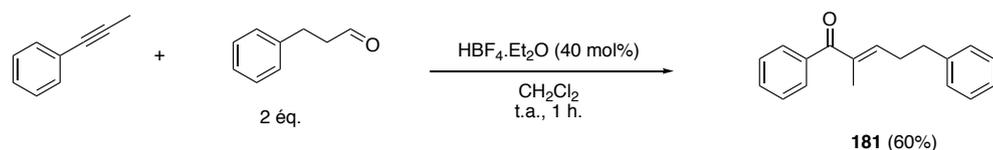
## 1) Synthèses des substrats

La synthèse de chalcones, telle que mentionnée dans l'introduction, est une réaction simple d'aldolisation-crotonisation entre un aldéhyde et une cétone en milieu basique.<sup>207a,b</sup> Sur ce principe, nous avons synthétisé 10 chalcones différemment substituées par des groupements électro-donneurs et électro-attracteurs, ainsi qu'hétéroaromatiques (Schéma 126). Dans un mélange éthanol/eau (4 :1), en milieu basique catalytique (KOH), l'énolate réagit avec l'aldéhyde pour former l'énone correspondante. Les énones sont obtenues par filtration avec des rendements allant de 43% à 87%.



**Schéma 126.** Synthèse de dérivés de la chalcone par réaction d'aldolisation-crotonisation.

Pour compléter les exemples de substrats, une cétone insaturée  $\alpha$  substituée a été synthétisée par réaction entre le 1-phényl-propyne et le phénylpropionaldéhyde catalysée par  $HBF_4 \cdot Et_2O$  comme décrit par Saito (Schéma 127).<sup>230</sup>

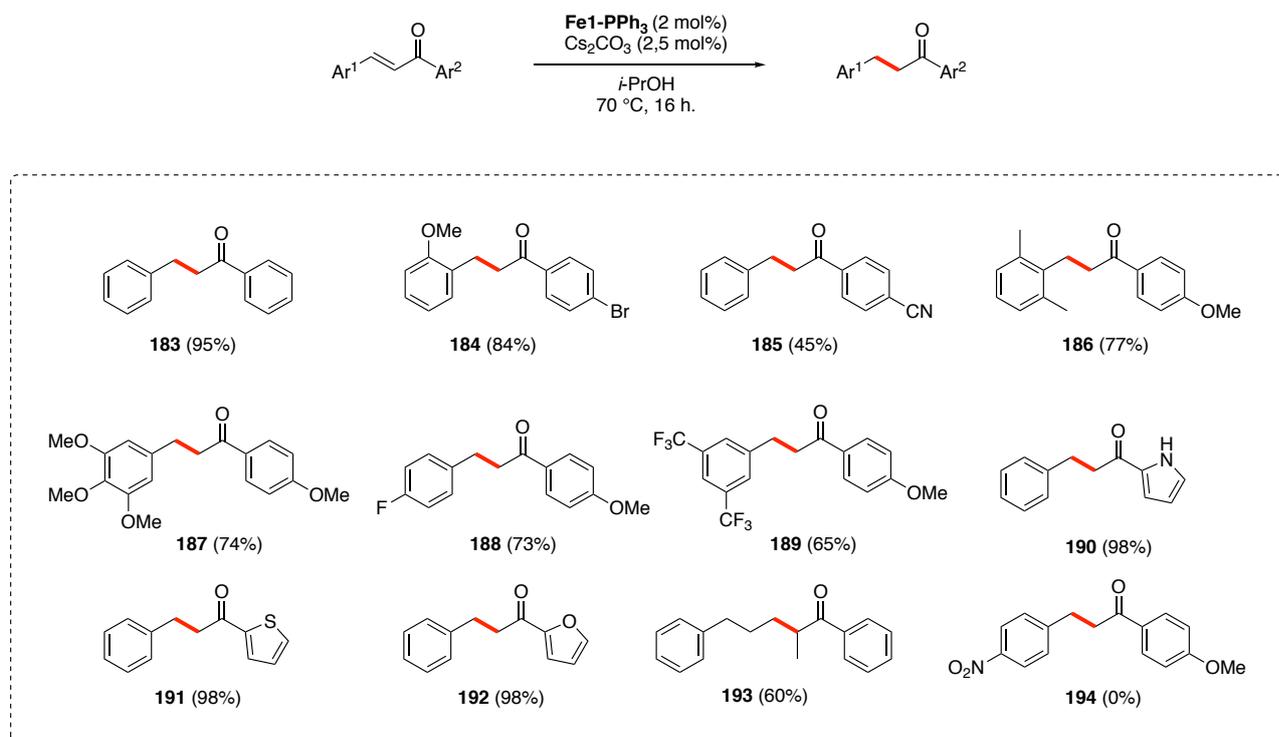


**Schéma 127.** Synthèse d'une énone  $\alpha$  substituée par réaction de « métathèse » entre un alcyne et un aldéhyde.

<sup>230</sup> Saito, A.; Tateishi, K.; Murai, K. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10352-10356

## 2) Réduction de cétones aromatiques par transfert d'hydrogène.

Avec les conditions de réduction bien définies pour le transfert d'hydrogène de l'*iso*-propanol, le présent système a été étudié avec les dérivés fonctionnalisés de type *trans*-chalcone (Schéma 128).



**Schéma 128.** Réduction des chalcones synthétisées.

Les cétones correspondantes ont été respectivement obtenues avec des rendements modérés à excellents (45% à 98%). Aucune réduction des liaisons carbone-halogène a été observée (**184**, **188**, **189**) et les cétones sont isolées avec des rendements satisfaisants, respectivement 84%, 73% et 65%. La fonction nitrile de **185** n'a pas été réduite, cependant le rendement est faible au regard des autres substrats et peut s'expliquer par l'interaction du groupement nitrile avec le centre métallique,<sup>180</sup> diminuant partiellement l'activité du complexe. L'encombrement stérique généré par les groupements méthyles en position *ortho* du substrat **173** ne modifie pas la réactivité du complexe (comme cela a pu être le cas précédemment Cf. Méthylation amines Chap. IV, Partie 2). Le produit **186** est obtenu avec un rendement satisfaisant de 77%. L'énone portant le groupement pyrrole **177** est obtenue avec un faible rendement à 70 °C (44%), mais lorsque la température est augmentée jusqu'à 90 °C, le cétone **190** est obtenue avec un rendement de 98%. Les cétones possédant soit un groupement thiophène soit un groupement furane sont réduites à 70 °C, avec respectivement 93% et 95%

de rendement isolé. Enfin la substitution en  $\alpha$  de la cétone est tolérée puisque le produit saturé **193** est isolé avec un rendement de 60%. Comme observé précédemment pour les méthylation d'amines (Chap. IV, Partie 2), la fonction nitro  $-\text{NO}_2$  interfère avec le centre métallique et conduit à l'inactivité du complexe vis-à-vis de l'énone **180** et aucune trace du produit **194** n'a été observé, malgré l'augmentation de la température à 90 °C.

Grâce à ces exemples, le complexe **Fe1-PPH<sub>3</sub>** a montré une excellente activité pour les réductions chimiosélectives des liaisons C=C de cétones aromatiques  $\alpha,\beta$ -insaturées. Toutefois, ces exemples ne sont pas complètement représentatifs de certains intermédiaires de synthèses.

### 3) Réductions des cétones aliphatiques

Avec l'intention d'augmenter l'intérêt de cette méthode, les substrats aliphatiques, généralement moins réactifs sont apparus comme de bons candidats (Schéma 129).

Pour les réductions des énonés cycliques telles que la cyclopenténone, cyclohexénone ou la cyclohepténone, la température a dû être augmentée à 90 °C. Ainsi les cétones saturées **195**, **196**, **197**, et **198** ont été obtenues avec d'excellentes conversions (95% à 99%) par chromatographie en phase gazeuse (CPG). Les substrats  $\beta$ -substitués **199** et **200** ont eux aussi présentés de bonnes et d'excellentes conversions avec respectivement 99% et 65%.

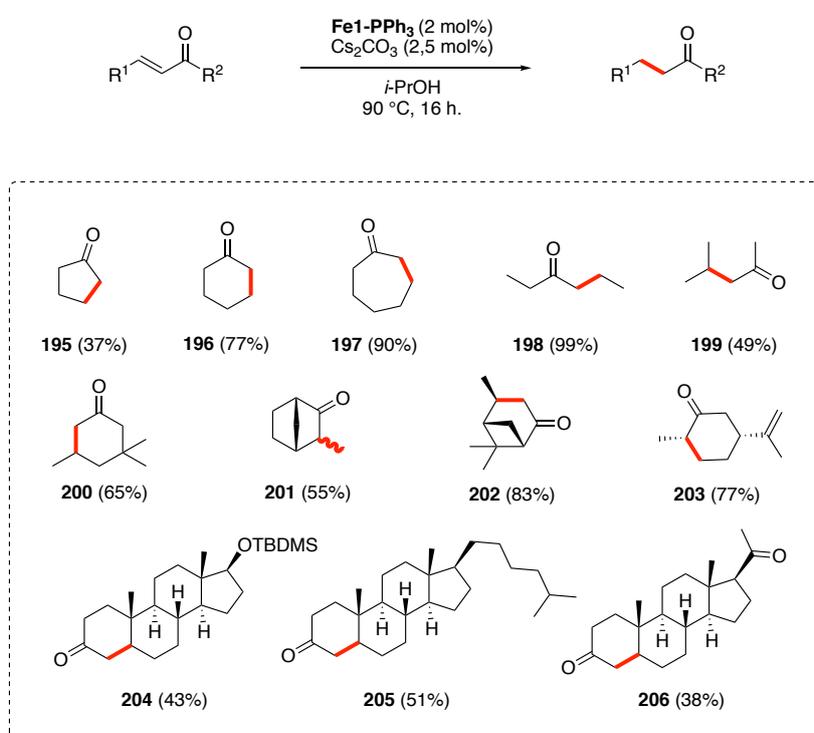


Schéma 129. Extension des réductions chimiosélectives aux substrats aliphatiques.

Le dérivé norbornanone, possédant une C=C conjuguée *exo*-cyclique, conduit au produit **201** avec une conversion de 99% en chromatographie en phase gazeuse et un rendement isolé de 55%. Néanmoins aucun contrôle de la stéréosélectivité n'a été observée pour le nouveau centre stéréogène formé. En revanche l'hydrogénation de la (-)-verbénone mène diastéréosélectivement à **202** avec un rendement isolé de 83% [la configuration a pu être déterminée par spectroscopie RMN, en utilisant l'irradiation sélective d'un noyau hydrogène et en observant les perturbations de proximités : l'effet Overhauser nucléaire ; effet NOE (Chapitre IV ; Partie 2 ; VI)<sup>231</sup>]. De même avec la (*R*)-carvone, seul le diastéréoisomère **203** est isolé avec un excellent rendement de 77%. Cet exemple montre de plus qu'un alcène isolé reste inerte dans ces conditions. La réduction de trois stéroïdiens possédant une cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée trisubstituée (la testostérone protégée par un éther silylé, le cholestén-3-one et la progestérone) conduit aux cétones saturées avec des rendements modérés, respectivement 43%, 51% et 38%. Comme pour les exemples de la carvone et de la verbénone un seul diastéréoisomère est obtenu pour chacun des trois exemples. Malheureusement les composés tétra-substitués (par exemple la pulégone et la jasmone), les esters ; les amides ; les lactones et les lactames insaturés demeurent inactifs, malgré les divers essais à plus hautes températures.

#### IV. Conclusions.

En conclusion, nous avons décrit un nouveau procédé pour la réduction chimiosélective de cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées di- et tri-substituées, par transfert d'hydrogène en présence de nos complexes de fer cyclopentadiénone **Fe1** et **Fe1-PPh<sub>3</sub>**, de Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> et dans des conditions douces.<sup>232</sup> Ces réductions chimiosélectives s'appliquent à des composés aromatiques (tels que les chalcones), à des énones aliphatiques, mais aussi à des composés à plus haute valeur ajoutée tels que des terpènes ou des stéroïdes. Les complexes de fer ont également montré une bonne tolérance à différents groupements fonctionnels. Dans certains cas (exemple **202** à **206**) la réduction est diastéréosélective et les liaisons C=C isolées (exemple **203**) ne sont pas réduites par les complexes **Fe1** et **Fe1-PPh<sub>3</sub>**. Cependant les énones tétra-substituées demeurent inactives dans ces conditions.

Ces travaux sont accompagnés d'une étude DFT et d'une étude mécanistique, qui confirment l'importance de la base et du cation césium pour abaisser les barrières énergétiques des états de transitions du cycle catalytique.

<sup>231</sup> (a) Friebolin, H. "Basic One- and Two-Dimensional NMR Spectroscopy" *Wiley-VCH* **2010**. (b) Noggle, J. "The Nuclear Overhauser Effect" *Elsevier, Academic Press* **2012**. (c) Overhauser, A.W. *Phys. Rev.* **1953**, *92*, 411-417. (d) Kaiser, R. *J. Chem. Phys.* **1963**, *39*, 2435-2442. (e) Ni, F.; Scheraga, H.A. *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 257-264.

<sup>232</sup> Lator, A.; Gaillard, S.; Poater, A.; Renaud, J-L. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 5770-5774.

En perspectives, cette méthode pourrait être complétée par la sélectivité inverse, c'est-à-dire la réduction chimiosélective de la fonction carbonyle. Il serait possible alors avec un seul et même complexe de pouvoir, en fonctions des conditions, de réduire soit la liaison C=C, soit la liaison C=O d'une cétone  $\alpha,\beta$  insaturée. Il pourrait être aussi intéressant de développer un complexe de fer (chiral ou achiral) pour les réductions stéréosélectives d'étones  $\alpha$  ou  $\beta$  substituées. Il serait également important d'améliorer l'activité du complexe et/ou de modifier les conditions de réaction (par ajout d'additifs) pour permettre les réductions d'esters (comme cela a pu être décrit par Chirik<sup>227</sup>) ou d'amides  $\alpha,\beta$  insaturés.



## PARTIE 2 . PARTIES EXPERIMENTALES

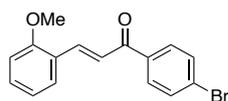
### I. General Considerations

All air- and moisture-sensitive manipulations were carried out using standard vacuum line Schlenk tubes techniques. Dry toluene was dried using a solvent purification system from Innovative Technologies, by passage through towers containing activated alumina. Xylene was purchased from Carlo Reba and was distilled over sodium and stocked over 4Å molecular sieves. Both were deglazed prior to use by bubbling argon gas directly in the solvent. Other solvents and chemicals were purchased from different suppliers and used as received. Neutral alumina was purchased from Alfa Aesar (Brockmann Grade I, 58 Angstroms, -60 Mesh Powder, S.A. 150 m<sup>2</sup>/g) and silica from Carlo Erba (60Å 40-63µ). Deuterated solvents for NMR spectroscopy were purchased from Sigma Aldrich and used as received. NMR spectra were recorded on a 500 MHz Brücker spectrometer. Proton (<sup>1</sup>H) NMR information is given in the following format: multiplicity (s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; qui, quintet; sept, septet; m, multiplet), coupling constant(s) (*J*) in Hertz (Hz), number of protons. The prefix *app* is occasionally applied when the true signal multiplicity was unresolved and *br* indicates the signal in question broadened. Carbon (<sup>13</sup>C or DEPTQ) NMR spectra are reported in ppm ( $\delta$ ) relative to CDCl<sub>3</sub> unless noted otherwise. Stereochemistry of **202** was determined by NOE experiment over a 600 MHz in deuterated chloroform. Optical rotation of chiral products was measured in chloroform, at 25° C over a Jasco P-2000 polarimeter using a sodium lamp (589 nm) with a concentration of 10 g.cm<sup>-3</sup>. Infrared spectra were recorded over a PerkinElmer Spectrum 100 FT-IR Spectrometer using neat conditions. HRMS analyses were performed by Laboratoire de Chimie Moléculaire et Thioorganique analytical Facilities. GC analyses were performed over a Shimadzu GC-2014 equipped with a FID detector.

### II. Synthesis of Chalcones Derivatives and substrates

#### General procedure for chalcone synthesis

In a 50 mL round bottom flask, equipped with a stirring bar, ketone (1 equiv.) and aldehyde (1 equiv.) were solubilised in 20 mL of a 4:1 mixture of ethanol and water. Then, at room temperature sodium hydroxide (5 mol%) was introduced and the reaction mixture was stirred overnight. The mixture was poured in 30 mL of iced water. The resulting precipitate was filtrated over a frit and washed with 20 mL of cold ethanol. Pure chalcones were afforded as solids from 43 to 91 % yield.

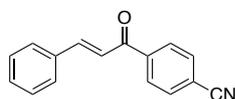


Chemical Formula:  $C_{16}H_{13}BrO_2$   
Exact Mass: 316,01

○ **1-(4-Bromophenyl)-3-(2-methoxyphenyl)-2-propen-1-one<sup>233</sup> (171)**

According to the general procedure, starting from 4-bromoacetophenone (10 mmol, 1 equiv., 1.99 g) and 2-methoxybenzaldehyde (10 mmol, 1 equiv., 1.36 g) chalcone **171** was obtained as a pale yellow solid (2.88 g, 91 %).

<sup>1</sup>H-NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$  8.11 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H), 7.88 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.64-7.61 (m, 3H), 7.56 (d,  $J$  = 15.5 Hz, 1H), 7.39 (td,  $J$  = 7.7, 1.5 Hz, 2H), 7.2 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 6.94 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 1H) 3.92 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR ( $CDCl_3$ , 125 MHz)  $\delta$  190.1, 158.9, 141.0, 137.3, 131.9 (2C), 131.8 (2C), 130.1, 129.4, 127.6, 123.7, 122.4, 120.8, 111.3, 55.8 ppm.

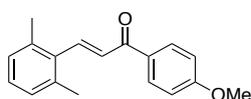


Chemical Formula:  $C_{16}H_{11}NO$   
Exact Mass: 233,08

○ **4-(3-Oxo-3-phenyl-1-propen-1-yl)benzonitrile<sup>234</sup> (172)**

According to the general procedure, starting from 4-acetylbenzonitrile (10 mmol, 1 equiv., 1.45 g) and benzaldehyde (10 mmol, 1 equiv., 1.01 mL) chalcone **172** was obtained as a white solid (1.15 g, 50 %).

<sup>1</sup>H-NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$  7.89 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.66 (d,  $J$  = 15.3 Hz, 1H), 7.62 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.48-7.42 (m, 2H), 7.29-7.23 (m, 4H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR ( $CDCl_3$ , 125 MHz)  $\delta$  189.2, 146.6, 141.5, 134.4, 132.5 (2C), 131.2, 129.1 (2C), 128.9 (2C), 128.7 (2C), 121.2, 118.1, 115.9 ppm.



Chemical Formula:  $C_{18}H_{18}O_2$   
Exact Mass: 266,13

○ **2-Propen-1-one, 3-(2,6-dimethylphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)<sup>235</sup> (173)**

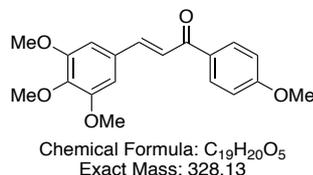
According to the general procedure, starting from 4-methoxyacetophenone (3 mmol, 1 equiv., 423 mg) and 2,6-dimethylbenzaldehyde (3 mmol, 1 equiv., 400 mg) chalcone **173** was obtained as a yellow solid (500 mg, 63 %).

<sup>233</sup> Badshah, A.; Mahmood, A.; Zafar, M.N.; Janjua, M.R.S.A.; Raza, M.A.; Hussain, R.; Nazar, M. F. *J. Phys. Org. Chem.* **2016**, *29*, 152-160

<sup>234</sup> Florill, S.; Onida, B.; Barolo, C.; Viscardi, G.; Brunel, D.; Garrone, E. *Langmuir* **2007**, *23*, 2261-2268

<sup>235</sup> Vellakkaran, M., Andappan, M.M.S., Nagaiah, K. *RSC Adv.* **2014**, *4*, 45490-45494.

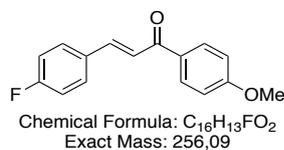
**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)**  $\delta$  8.01 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 7.93 (d,  $J$  = 16.2 Hz, 1H), 7.19-7.14 (m, 2H), 7.10 (d,  $J$  = 7.6 Hz, 2H), 6.98 (d,  $J$  = 8.8 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.41 (s, 3H) ppm.  **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)**  $\delta$  188.6, 163.5, 142.5, 136.9, 134.9, 131.0 (2C), 130.9 (2C), 128.3 (2C), 127.9, 113.9 (2C), 55.5, 53.4, 21.2 (2C) ppm.



○ **1-(4-Methoxyphenyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-propen-1-one<sup>236</sup> (174)**

According to the general procedure, starting from 4-methoxyacetophenone (10 mmol, 1 equiv., 1.50 g) and 3,4,5-trimethoxybenzaldehyde (10 mmol, 1 equiv., 1.96 g) chalcone **174** was obtained as a bright yellow solid (2.65 g, 81 %).

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)**  $\delta$  8.02 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.69 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H), 7.41 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H), 6.97 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 6.85 (s, 2H), 3.91 (s, 6H), 3.89 (s, 3H), 3.87 (s, 3H) ppm.  **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)**  $\delta$  188.6, 163.4, 153.5, 144.1, 140.2, 131.1, 130.8 (2C), 130.6, 121.2, 113.8 (2C), 106.7, 105.5 (2C), 61.0, 56.2 (2C), 55.5 ppm.



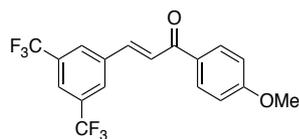
○ **3-(4-Fluorophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-2-propen-1-one<sup>237</sup> (175)**

According to the general procedure, starting from 4-methoxyacetophenone (10 mmol, 1 equiv., 1.50 g) and 4-fluorobenzaldehyde (10 mmol, 1 equiv., 1.07 mL) chalcone **175** was obtained as a pale yellow solid (1.58 g, 67 %).

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)**  $\delta$  8.03, (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.76 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H), 7.63 (dt,  $^{\text{H-F}}J$  = 3.2 Hz,  $J$  = 7.1 Hz, 2H), 7.46 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H), 7.10 (t,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 6.98 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H) ppm.  **$^{19}\text{F-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)** -109.48 ppm.  **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)**  $\delta$  188.4, 163.9 (d,  $^{\text{C-F}}J$  = 250 Hz), 163.5, 142.6, 131.3 (d,  $^{\text{C-F}}J$  = 3 Hz), 131.0, 130.8 (2C), 130.2 (d,  $^{\text{C-F}}J$  = 8 Hz, 2C), 121.5 (d,  $^{\text{C-F}}J$  = 2 Hz), 116.0 (d  $^{\text{C-F}}J$  = 22 Hz, 2C), 113.9 (2C), 55.5 ppm.

<sup>236</sup> George, R.F.; Fouad, M.A.; Gomaa, I.E.O. *Eur. J. Med. Chem.* **2016**, *112*, 48-59

<sup>237</sup> Jarag, K.J.; Pinjari, D.V.; Pandit, A.B.; Shankarling, A.G. *Ultrasonics Sonochemistry* **2011**, *18*, 617-623

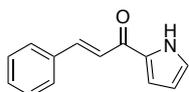


Chemical Formula:  $C_{18}H_{12}F_6O_2$   
Exact Mass: 374,07

○ **3-(3,5-bistrifluoromethylphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-2-propen-1-one (176)**

According to the general procedure, starting from 4-methoxyacetophenone (10 mmol, 1 equiv., 1.50 g) and 3,5-Bis(trifluoromethyl)benzaldehyde (10 mmol, 1 equiv., 1.65 mL) chalcone **176** was obtained as a pale green solid (1.60 g, 43%).

**$^1H$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)**  $\delta$  8.07 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 (d,  $J$  = 16.2 Hz, 1H), 7.65 (d,  $J$  = 16.2 Hz, 1H), 7.01 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H) ppm.  **$^{19}F$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** -63.0 ppm.  **$^{13}C$ -NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)**  $\delta$  187.6, 163.9, 140.1, 137.2, 132.9, 132.6 (q,  $C-F$   $J$  = 34 Hz, 2C), 131.0 (2C), 131.1 (2C), 130.4, 127.9 (m), 125.2 (2C), 123.3 (m), 123.0 (q,  $C-F$   $J$  = 274 Hz, 2C), 114.1, 55.6 ppm. **IR (neat)**  $\nu$  3033, 2973, 2846, 1659, 1596, 1572, 1511, 1454, 1422, 1375, 1275, 1259, 1223 1163, 1117, 1106, 1074, 1032, 947, 897, 866, 832, 796, 747  $cm^{-1}$  **HRMS [M+H]<sup>+</sup>** calculated for  $C_{18}H_{13}O_2F_6$ : 375.0820; found: 375.0818.



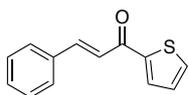
Chemical Formula:  $C_{13}H_{11}NO$   
Exact Mass: 197,08

○ **3-Phenyl-1-(1H-pyrrol-2-yl)-2-propen-1-one<sup>238</sup> (177)**

According to general procedure, starting from 2-acetylpyrrole (10 mmol, 1 Equiv., 1.10 g) and benzaldehyde (10 mmol, 1 Equiv., 1.01 mL) chalcone **177** was obtained as a white solid (1.45 g, 73 %).

**$^1H$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)**  $\delta$  9.63-9.58 (*br. s.*, 1H), 7.68 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H), 7.62-7.58 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.21 (d,  $J$  = 15.8 Hz, 1H), 6.97-6.94 (m, 2H), 6.22-6.19 (m, 1H) ppm.  **$^{13}C$  NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)**  $\delta$  179.0, 142.3, 135.1, 133.2, 130.2, 128.9 (2C), 128.4 (2C), 125.9, 122.1, 116.7, 111.0 ppm.

<sup>238</sup> Robinson, T. P.; Hubbard IV, R.B.; Ehlers, T.J.; Arbiser, J.L.; Goldsmith, D.J.; Bowen, J.P. *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 4007-4013.

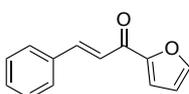


Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>OS  
Exact Mass: 214,05

○ **3-Phenyl-1-(2-thienyl)-2-propen-1-one<sup>239</sup> (178)**

According to the general procedure, starting from 2-acetylthiophene (10 mmol, 1 equiv., 1.10 mL) and benzaldehyde (10 mmol, 1 equiv., 1.01 g) chalcone **178** was obtained as a white solid (1.86 g, 87 %).

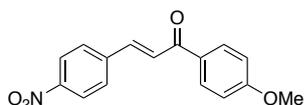
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  7.74 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H), 7.69 (d,  $J$  = 15.3 Hz, 1H), 7.51 (dd,  $J$  = 5.0, 0.6 Hz, CH, 1H), 7.50-7.47 (m, 1H), 7.28-7.25 (m, 4H), 7.02 (dt,  $J$  = 4.9, 0.6 Hz, CH, 1H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  182.0, 145.6, 144.1, 134.7, 133.9, 131.8, 130.6, 129.0, 128.5 (2C), 128.3 (2C), 121.7 ppm.



Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>10</sub>O<sub>2</sub>  
Exact Mass: 198,07

○ **1-(2-Furanyl)-3-phenyl-2-propen-1-one<sup>239</sup> (179)**

According to the general procedure, starting from 2-acetylfuran (10 mmol, 1 equiv., 1.10 g) and benzaldehyde (10 mmol, 1 equiv., 1.01 g) chalcone **179** was obtained as a pale yellow solid (1.42 g, 72 %). <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  7.89 (d,  $J$  = 14.1 Hz, 1H), 7.66-7.64 (m, 3H), 7.45 (d,  $J$  = 14.1 Hz, 1H), 7.43-7.41 (m, 3H), 7.54 (d,  $J$  = 3.5 Hz, 1H), 6.60 (dd,  $J$  = 3.5, 1.6 Hz, 1H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  178.1, 153.7, 146.6, 144.0, 134.7, 130.7, 128.9 (2C), 128.6 (2C), 121.2, 117.5, 112.6 ppm.



Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO<sub>4</sub>  
Exact Mass: 283,08

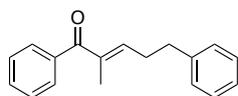
○ **1-(4-methoxyphenyl)-3-(4-nitrophenyl)prop-2-en-1-one<sup>237</sup> (180)**

According to the general procedure, starting from 4-methoxyacetophenone (10 mmol, 1 equiv., 1.50 g) and 4-nitrobenzaldehyde (10 mmol, 1 equiv., 1.51 g) chalcone **180** was obtained as a pale green solid (1.73 g, 61 %).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  8.27 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 8.05 (d,  $J$  = 8.9 Hz, 2H), 7.80 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H), 7.78 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.66 (d,  $J$  = 15.7 Hz, 1H), 7.00 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 3.91 (s,

<sup>239</sup> Ding, B., Zhang, Z., Liu, Y., Sugiyama, M., Imamoto, T., Zhang, W. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 3690-3693.

3H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  187.8, 163.9, 148.4, 141.3, 140.7, 130.5, 131.0 (2C), 128.5 (2C), 125.6, 124.2 (2C), 114.1 (2C), 55.6 ppm.

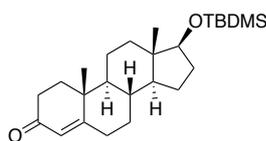


Chemical Formula:  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}$   
Exact Mass: 250,14

○ **(2E)-2-Methyl-1,5-diphenyl-2-penten-1-one<sup>240</sup> (181)**

In a 15 mL Schlenk tube, equipped with a stirring bar, at room temperature, 1-Phenyl-1-propyne (3 mmol, 1 equiv., 0.37 mL), 3-Phenylpropionaldehyde (6 mmol, 2 equiv., 0.88 mL) were solubilized in dichloromethane (8 mL). Then  $\text{HBF}_4 \cdot \text{Et}_2\text{O}$  (1.2 mmol, 40 mol%, 0.4 mL) was added dropwise and the solution was allowed to stir at room temperature for an hour. The mixture was quenched with an aqueous  $\text{K}_2\text{CO}_3$  saturated solution 5 mL, and then extracted with dichloromethane (2\*15 mL), dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtrated and concentrated *in vacuo*. The crude was purified by column chromatography on silica gel (Pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  99/1) to afford the pure enone **181** as a yellowish oil (450 mg, 60%).

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  7.54 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.49 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.38 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.30 (t,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.23 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H), 7.19 (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 6.29 (t,  $J = 7.2$  Hz, 1H) 2.77 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 2.61 (q,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 1.92 (s, 3H) ppm.  $^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  198.9, 145.2, 141.0, 138.5, 137.0, 131.4, 129.3 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 127.9 (2C), 126.2, 34.7, 30.8, 12.5 ppm.



Chemical Formula:  $\text{C}_{25}\text{H}_{42}\text{O}_2\text{Si}$   
Exact Mass: 402,30

○ **17 $\beta$ -(tert-Butyldimethylsilyloxy)estr-4-en-3-one (182)**

In a 50 mL round bottom flask equipped with a stirring bar, Testosterone (1.05 mmol, 1 equiv., 300 mg) was solubilized in dry DMF (30 mL). Then imidazole (1.25 mmol, 1.2 equiv., 85 mg) and *tert*-butyldimethylsilylchloride (1.58 mmol, 1.5 equiv., 237 mg) were added and the solution was allowed to stir for 18 hours at room temperature. Volatiles were evaporated in vacuum, quenched with  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  saturated aqueous solution (15 mL) and then extracted with dichloromethane (2\*20 mL). Organics were combined, dried over  $\text{MgSO}_4$ , filtrated, and concentrated *in vacuo*. The crude was purified by silica gel column chromatography and afforded the pure protected testosterone silylether **182** as a white solid (382 mg, 95%).

<sup>240</sup> Saito, A.; Tateishi, K.; Murai, K. *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 10352-10356

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)**  $\delta$  5.71 (s, 1H), 3.54 (t,  $J$  = 8.4 Hz, 1H), 2.45-2.34 (m, 3H), 2.28 (tq,  $J$  = 14.7, 2.6 Hz, 1H), 2.02 (dq,  $J$  = 13.5, 3.2 Hz, 1H), 1.92-1.81 (m, 2H), 1.77 (dt,  $J$  = 12.5, 3.7 Hz, 1H), 1.59-1.53 (m, 4H), 1.49-1.38 (m, 2H), 1.38-1.24 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.03-0.96 (m, 2H), 0.96-0.89 (m, 2H), 0.87 (s, 9H), 0.74 (s, 3H), 0.00 (s, 3H), -0.01 (s, 3H) ppm.  **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)**  $\delta$  171.5, 123.8, 81.6, 54.1, 50.1, 43.1, 38.7, 36.8, 35.8, 35.7, 34.0, 32.9, 31.6, 31.0, 30.9, 25.9 (2C), 25.7, 23.5, 20.7, 18.1, 17.4, 11.3, -4.5, -4.8 ppm. **IR (neat)**  $\nu$  2938, 2925, 2852, 1673, 1615, 1459, 1357, 1183, 1115, 1086, 888, 860, 830, 771, 666  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS  $[\text{M}+\text{H}]^+$**  calculated for  $\text{C}_{25}\text{H}_{43}\text{O}_2\text{Si}$ : 403.3032; found: 403.3032.

### III. Hydrogenation of unsaturated ketones

#### Procedure A

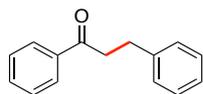
In a 10 mL reaction tube equipped with a stirring bar, the substrate (0.5 mmol), **Fe1-PPh<sub>3</sub>** (2 mol%, 6.90 mg), and  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2.5 mol%, 4.41 mg) were solubilised in 2 mL of free- $\text{O}_2$  propan-2-ol and heated for 16 h at 70° C. Solvent was removed and hydrogenated chalcone was purified by silica gel chromatography.

#### Procedure B

In a 10 mL reaction tube equipped with a stirring bar, substrate (0.5 mmol), **Fe1-PPh<sub>3</sub>** (2 mol%, 6.90 mg), and  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2.5 mol%, 4.41 mg) were solubilised in 2 mL of free- $\text{O}_2$  propan-2-ol and heated for 16 h at 90° C. Conversion was calculated by GC analysis, the corresponding commercially available saturated ketone was used for comparison.

#### Procedure C

In a 10 mL reaction tube equipped with a stirring bar, substrate (0.5 mmol), complex **Fe1-PPh<sub>3</sub>** (2 mol%, 6.90 mg),  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (2.5 mol%, 4.41 mg) were solubilised in 2 mL of free- $\text{O}_2$  propan-2-ol and heated for 16 h at 90° C. Solvent was removed and hydrogenated enone was purified by silica gel chromatography.

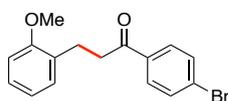


Chemical Formula: C<sub>15</sub>H<sub>14</sub>O  
Exact Mass: 210,10

○ **1,3-Diphenyl-1-propanone<sup>241</sup> (183)**

According to the procedure A, *trans*-chalcone (0.5 mmol, 112 mg) afforded after purification by flash column chromatography (Petroleum Ether/AcOEt 5%), the pure ketone **183** as a white solid (96 mg, 91 %).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  7.95 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.56 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 1H), 7.45 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 7.32-7.19 (m, 5H), 3.31 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H), 3.07 (t,  $J$  = 7.3 Hz, 2H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  198.2, 141.3, 135.8, 132.0, 127.6 (2C), 127.5 (2C), 127.4 (2C) 127.0 (2C), 125.1, 39.4, 29.1 ppm.

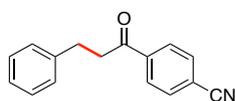


Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>2</sub>  
Exact Mass: 318,03

○ **1-(4-Bromophenyl)-3-(2-methoxyphenyl)-1-propanone (184)**

According to the procedure A, enone **171** (0.5 mmol, 158 mg) afforded after purification by flash column chromatography (Petroleum ether/AcOEt 5%), the pure ketone **184** as a white solid (130 mg, 82 %).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  7.83 (d,  $J$  = 8.6 Hz, 2H), 7.58 (d,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 7.23-7.18 (m, 2H), 6.88 (q,  $J$  = 8.7 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.22 (t,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 3.03 (t,  $J$  = 8.1 Hz, 2H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  198.9, 157.5, 135.6, 131.8 (2C), 130.8, 129.7 (2C), 129.2, 128.0, 127.6, 120.6, 110.2, 55.2, 38.9, 25.7 ppm. IR (neat)  $\nu$  3000, 2963, 1684, 1580, 1494, 1454, 1445, 1393, 1283, 1245, 1200, 1178, 1157, 1104, 1031, 1005, 977, 829, 798, 775, 745 cm<sup>-1</sup>. HRMS [M+H]<sup>+</sup>: calculated C<sub>16</sub>H<sub>15</sub>BrO<sub>2</sub> 319.0334; found: 319.0332.



Chemical Formula: C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>NO  
Exact Mass: 235,10

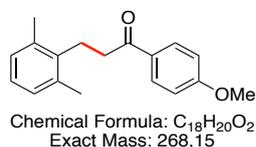
○ **4-(1-Oxo-3-phenylpropyl)benzonitrile<sup>242</sup> (185)**

According to the procedure A, enone **172** (0.5 mmol, 117 mg) afforded after purification by flash column chromatography (Petroleum ether/AcOEt 5%), the pure ketone **185** as a white solid (56 mg, 48%).

<sup>241</sup> Zeng, Y.; Liu, T.; Zhang, H.; Wei, T.; Wu, X.; Li, N. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4845-4849

<sup>242</sup> Yoshikai, N., Wah Seto, Y., Yang, J., *ACS Catal.* **2015**, *5*, 3054-3057

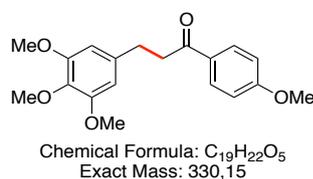
**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)**  $\delta$  8.03 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.76 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H), 7.33-7.21 (m, 5H), 3.33 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H), 3.08 (t,  $J$  = 7.5 Hz, 2H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)**  $\delta$  197.9, 140.7, 139.8, 132.5 (2C), 128.5 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 126.4, 117.9, 116.4, 40.8, 29.9 ppm.



○ **2-Propanone, 3-(2,6-dimethylphenyl)-1-(4-methoxyphenyl) (186)**

According to the procedure A, enone **1173** (0.5 mmol, 107 mg) afforded after purification by flash column chromatography (Pentane/Et<sub>2</sub>O 5%), the pure ketone **186** as a white solid (95 mg, 71 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)**  $\delta$  7.95 (d,  $J$  = 8.2 Hz, 2H), 7.04 (m, 3H), 6.93 (d,  $J$  = 8.2, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.10-3.05 (m, 4H), 2.34 (s, 6H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)**  $\delta$  198.2, 163.5, 138.1, 136.2, 130.3 (2C), 128.9 (2C), 128.3, 127.9, 126.0, 113.8 (2C), 55.5, 37.3, 24.2, 19.8 (2C) ppm. **IR (neat)**  $\nu$  2961, 2922, 1667, 1602, 1463, 1507, 1463, 1422, 1359, 1302, 1294, 1252, 1210, 1172, 1107, 1029, 974, 848, 820, 775 cm<sup>-1</sup>. **HRMS [M+H]<sup>+</sup>**: calculated C<sub>18</sub>H<sub>21</sub>O<sub>2</sub> 269.1542; found: 269.1545

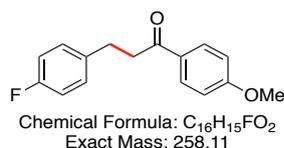


○ **1-(4-Methoxyphenyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-1-propanone<sup>243</sup> (187)**

According to the procedure A, enone **174** (0.5 mmol, 164 mg) afforded after purification by flash column chromatography (Petroleum ether/AcOEt 5%), the pure ketone **187** as a white solid (122 mg, 74 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)**  $\delta$  7.94 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.93 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 6.46 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 6H), 3.82 (s, 3H), 3.24 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H), 3.00 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H) ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)**  $\delta$  197.8, 163.5, 153.2 (2C), 137.3, 136.3, 130.3 (2C), 130.0, 113.8 (2C), 105.4 (2C), 60.9, 56.1 (2C), 55.5, 40.2, 30.8 ppm.

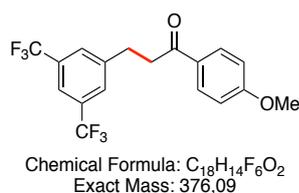
<sup>243</sup> Song, G., Peng, Y., Van der Eycken, E.V., Li, Y., Feng, H. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1160-1162



○ **3-(4-Fluorophenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-1-propanone<sup>244</sup> (188)**

According to the procedure A, enone **175** (0.5 mmol, 128 mg) afforded after purification by flash column chromatography (Pentane/AcOEt 5%), the pure ketone **188** as a white solid (93 mg, 73 %).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)**  $\delta$  7.93 (dd,  $J = 2.0$  Hz, 9.0 Hz, 2H), 7.25 (d,  $J = 2.0$  Hz, 1H), 7.20 (t,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 6.97 (t,  $J = 2.0$  Hz, 8.8 Hz, 2H), 6.92 (dd,  $J = 9.0$ , 2.0 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.22 (t,  $J = 7.3$  Hz, 2H), 3.03 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H) ppm. **<sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)**  $\delta$  -117.1 ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)**  $\delta$  197.6, 163.5, 161.4 (d,  $C-F J = 244$  Hz), 137.1 (d,  $C-F J = 3.0$  Hz), 130.3 (2C), 129.9, 125.8 (d,  $C-F J = 8$  Hz, 2C), 115.3 (d,  $C-F J = 20$  Hz, 2C) 113.8 (2C), 55.5, 40.1, 29.5 ppm.

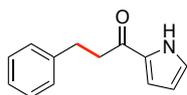


○ **3-(3,5-bistrifluoromethylphenyl)-1-(4-methoxyphenyl)-2-propanone (189)**

According to the procedure A, enone **176** (0.5 mmol, 188 mg) afforded after purification by flash column chromatography (Pentane/AcOEt 5%), the pure ketone **189** as a white solid (122 mg, 65%).

**<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)**  $\delta$  7.95 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 7.72 (s, 3H), 6.94 (d,  $J = 8.9$  Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.30 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 3.21 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H) ppm. **<sup>19</sup>F-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)** -63.0 ppm. **<sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)**  $\delta$  196.4, 163.7, 143.9, 131.5 (q,  $C-F J = 33$ , Hz, 2C), 130.3 (2C), 129.6, 128.8 (m), 123.3 (q,  $C-F J = 273$  Hz, 2C), 120.3 (m), 113.9 (2C), 55.5, 39.2, 29.7 ppm. **IR (neat)**  $\nu$  2920, 2851, 1682, 1598, 1510, 1416, 1363, 1265, 1260, 1163, 112, 1024, 984, 889, 833, 702, 681  $cm^{-1}$  **HRMS [M+H]<sup>+</sup>** calculated for  $C_{18}H_{16}O_2F_6$ : 377.0976; found: 377.0977.

<sup>244</sup> Liu, J., Zhou, C., Li, S., Yuan, X., Tian, H., Chen, J., Xu, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 225-229

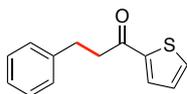


Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>13</sub>NO  
Exact Mass: 199,10

○ **3-Phenyl-1-(1H-pyrrol-2-yl)-2-propanone (190)**

According to the procedure C, enone **177** (0.5 mmol, 98 mg) afforded after purification by flash column chromatography (Pentane/AcOEt 10%), the pure ketone **190** as a white solid (99 mg, 99%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  9.36-9.32 (*br. s*, 1H), 7.31-7.18 (m, 5H), 7.02 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.27 (d, *J* = 3.1 Hz, 1H), 3.13-3.09 (m, 2H), 3.06-3.02 (m, 2H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  189.6, 141.3, 131.9, 128.5 (2C), 128.4 (2C), 126.1, 124.3, 115.9, 110.7, 39.6, 30.8 ppm. IR (*neat*)  $\nu$  3285, 2115, 1636, 1543, 1495, 1451, 1401, 1319, 1260, 1129, 1109, 1077, 1061, 1035, 1000, 926, 906, 883, 782, 739, 698, 604, 567 cm<sup>-1</sup>. HRMS [*M+H*]<sup>+</sup>: calculated for C<sub>13</sub>H<sub>14</sub>NO: 200.1075; found: 200.1076.

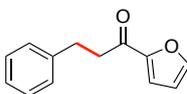


Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>OS  
Exact Mass: 216,06

○ **3-Phenyl-1-(2-thienyl)-2-propanone<sup>245</sup> (191)**

According to the procedure A, enone **179** (0.5 mmol, 107 mg) afforded after purification by flash column chromatography (Pentane/AcOEt 5%), the pure ketone **191** as a white solid (101 mg, 93 %).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  7.69 (dd, *J* = 3.75, 0.81 Hz, 1H), 7.63 (dd, *J* = 3.8, 0.8 Hz, 1H), 7.32-7.19 (m, 5H), 7.11 (dt, *J* = 3.8, 0.8 Hz, 1H), 3.23 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.07 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  192.1, 144.2, 141.0, 133.5, 131.8, 128.6 (2C), 128.4 (2C), 128.1, 126.2, 41.2, 30.4 ppm.



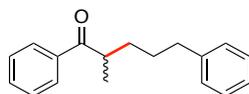
Chemical Formula: C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>  
Exact Mass: 200,08

○ **1-(2-Furanyl)-3-phenyl-2-propanone<sup>239</sup> (192)**

According to the procedure A, enone **179** (0.5 mmol, 100 mg) afforded after purification by flash column chromatography (Pentane/AcOEt 5%), the pure ketone **192** as a white solid (95 mg, 95 %).

<sup>245</sup> Pena-Lopez, M., Piehl, P.; Elangovan, S.; Neumann, H.; Beller, M. *Angew. Chem. Ger. Ed.* **2016**, *128*, 15191-15195. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14697-14971.

**$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  7.57 (s, 1H), 7.32-7.16 (m, 6H), 6.52 (dd,  $J = 3.4, 1.5$  Hz, 1H), 3.16 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 3.05 (t,  $J = 7.9$  Hz, 2H) ppm.  **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  188.5, 152.7, 146.3, 141.0, 128.5 (2C), 128.4 (2C), 126.2, 117.0, 112.2, 40.2, 30.0 ppm.****



Chemical Formula:  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}$   
Exact Mass: 252,15

○ **2-Methyl-1,5-diphenyl-1-pentanone<sup>246</sup> (193)**

According to the procedure C, enone **180** (0.5 mmol, 125 mg) afforded after purification by flash column chromatography (Pentane/ $\text{Et}_2\text{O}$  2%) the pure racemic ketone **193** as a colorless oil (109 mg, 87%).  **$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 500 MHz)  $\delta$  7.94 (d,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.55 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H), 7.46 (t,  $J = 7.6$  Hz, 2H), 7.26 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.18-7.14 (m, 3H), 3.49 (q,  $J = 6.8$  Hz, 1H), 2.61 (dq,  $J = 18.7, 6.9, 6.4$  Hz, 2H), 1.88 (dd,  $J = 14.0, 7.2$  Hz, 1H), 1.65 (q,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 1.51 (dd,  $J = 14.0, 7.2$  Hz, 1H), 1.20 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H) ppm.  **$^{13}\text{C-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ , 125 MHz)  $\delta$  204.4, 142.2, 136.7, 132.9, 128.6, 128.4 (2C), 128.3 (2C), 128.2 (2C), 125.8 (2C), 40.5, 36.0, 33.3, 29.2, 17.4 ppm.****



Chemical Formula:  $\text{C}_5\text{H}_8\text{O}$   
Exact Mass: 84,06

○ **Cyclopentanone (195)**

According to general procedure B, cyclopent-2-enone (0.5 mmol, 48  $\mu\text{L}$ ) was reduced into cyclohexanone (37% by GC analysis) as a volatile colorless oil. Commercial cyclopentanone used as reference.



Chemical Formula:  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$   
Exact Mass: 98,07

○ **Cyclohexanone (196)**

According to general procedure B, cyclohex-2-enone (0.5 mmol, 52  $\mu\text{L}$ ) was reduced into cyclohexanone (99% by GC analysis) as a volatile colorless oil. Commercial cyclohexanone used as reference.

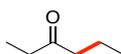
<sup>246</sup> Padwa, A.; Blacklock, T.J.; Chou, C.J.; Hatamaka, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 5743-5759



Chemical Formula:  $C_7H_{12}O$   
Exact Mass: 112,09

○ **Cycloheptanone (197)**

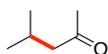
According to general procedure B, cyclohept-2-enone (0.5 mmol, 59  $\mu$ L) was reduced into cycloheptanone (99% by GC analysis) as volatile colorless oil . Commercial cycloheptanone used as reference.



Chemical Formula:  $C_6H_{12}O$   
Exact Mass: 100,09

○ **Hexan-3-one (198)**

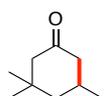
According to general procedure B, 4-hexen-3-one (0.5 mmol, 57  $\mu$ L) was reduced into hexan-3-one (99% by GC analysis) as volatile colorless oil . Commercial Hexan-3-one used as reference.



Chemical Formula:  $C_6H_{12}O$   
Exact Mass: 100,09

○ **4-Methylpentan-2-one (199)**

According to general procedure B, mesityl oxide (0.5 mmol, 60  $\mu$ L) was reduced into 4-methylpentan-2-one (99% by GC analysis) as volatile colorless oil. Commercial 4-Methylpentan-2-one used as reference.



Chemical Formula:  $C_9H_{16}O$   
Exact Mass: 140,12

○ **3,3,5-Trimethylcyclohexanone (1200)**

According to general procedure B, isophorone (0.5 mmol, 75  $\mu$ L) was reduced into 3,3,5-trimethylcyclohexanone (65% by GC analysis) as volatile colorless oil. Commercial 3,3,5-Trimethylcyclohexanone used as reference.

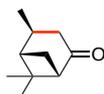


Chemical Formula:  $C_8H_{12}O$   
Exact Mass: 124,09

○ **3-Methyl-bicyclo[2.2.1] heptan-2-one (201)**

According to general procedure C, 3-methylene-2-norbornanone (0.5 mmol, 61  $\mu$ L) afforded, after purification by preparative TLC using Pentane/ $Et_2O$  (98:2) as eluent, the ketone **201** as a couple of diastereoisomer [ratio 1:1] (35 mg, 55%, 99% conversion by GC analysis, ).

**$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)**  $\delta$  2.54-2.52 (m, 1H), 2.47-2.46 (m, 2H), 2.24-2.22 (m, 1H), 2.15-1.97 (m, 3H), 1.90-1.71 (m, 5H), 1.67-1.61 (d,  $J$  = 10.5 Hz, 1H), 1.60-1.29 (m, 10H), 0.98 (d,  $J$  = 7.5 Hz, 3H,  $CH_3$ -*dia*<sub>1</sub>), 0.96 (d,  $J$  = 7.1 Hz, 3H,  $CH_3$ -*dia*<sub>2</sub>) ppm.  **$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 125 MHz)**  $\delta$  220.0, 219.7, 49.3, 48.5, 47.3, 47.2, 40.4, 39.5, 36.2, 33.4, 26.9, 24.4, 22.7, 19.9, 13.1, 9.8 ppm. **IR (neat)**  $\nu$  2962, 2901, 2884, 2252, 1737, 908, 731  $cm^{-1}$

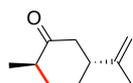


Chemical Formula:  $C_{10}H_{16}O$   
Exact Mass: 152,12

○ **(-)-Isopinocampone (202)**

According to the general procedure C, (1*S*)-(-)-Verbenone (0.5 mmol, 77  $\mu$ L) afforded after purification by flash column chromatography (Pentane/ $AcOEt$  5%), the pure diastereoisomer **202** as a colorless oil (60 mg, 78 %).

**$^1H$ -NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)**  $\delta$  2.86 (dd,  $J$  = 20.0, 10.8 Hz, 1H), 2.60-2.58 (m, 1H), 2.57-2.54 (m, 1H), 2.38-2.36 (m, 1H), 2.18-2.11 (m, 2H), 1.40 (d,  $J$  = 10.8 Hz, 1H), 1.33 (s, 3H), 1.17 (d,  $J$  = 7.4 Hz, 3H), 1.00 (s, 3H) ppm.  **$^{13}C$ -NMR ( $CDCl_3$ , 125 MHz)**  $\delta$  214.6, 58.0, 47.4, 41.4, 40.3, 31.1, 28.5, 27.0, 24.6, 21.1 ppm. **IR (neat)**  $\nu$  2955, 2875, 1708, 1673, 1470, 1378, 1369, 1305, 1248, 1199, 1102, 982  $cm^{-1}$ . **HRMS  $[M+H]^+$** : calculated for  $C_{10}H_{17}O$ : 153.1279; found: 153.1283.  **$[\alpha]_D^{25}$**  = +5.1



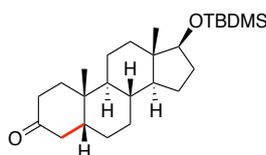
Chemical Formula: C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>O  
Exact Mass: 152,12

○ **(+)-Dihydrocarvone<sup>247</sup> (203)**

According to the general hydrogenation procedure B, (*R*)-(-)-Carvone (0.5 mmol, 75 mg) afforded, after purification by flash column chromatography (Pentane/AcOEt 5%), **203** as a single diastereomer and as a colorless oil (63 mg, 83%).

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  4.75 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 2.46-2.43 (m, 1H), 2.39-2.25 (m, 3H, CH), 2.12 (dq,  $J$  = 13.3, 2.9 Hz, 1H), 1.94 (dt,  $J$  = 13.2, 2.7 Hz, 1H), 1.74 (s, 3H), 1.64 (qd,  $J$  = 11.5, 3.5 Hz, 1H), 1.37 (qd,  $J$  = 13.0, 3.5 Hz, 1H), 1.03 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H) ppm. <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  212.7, 147.6, 109.6, 47.0, 46.9, 44.8, 34.9, 30.8, 20.5, 14.4 ppm. IR (neat)  $\nu$  2968, 2931, 2858, 1710, 1645, 1448, 1376, 1319, 1217, 1183, 1142, 1080, 890, 730 cm<sup>-1</sup>.

HRMS [M+H]<sup>+</sup>: calculated for C<sub>10</sub>H<sub>17</sub>O: 153.1279; found: 153.1283. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +179

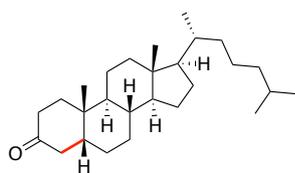


Chemical Formula: C<sub>25</sub>H<sub>44</sub>O<sub>2</sub>Si  
Exact Mass: 404,31

○ **17 $\beta$ -(tert-Butyldimethylsilyloxy)-5 $\alpha$ -androstan-3-one (204)**

According to general procedure C, **182** (0.5 mmol, 201 mg) afforded, after purification by flash column chromatography (Dichloromethane), **204** as a single diastereomer and a white solid (87 mg, 43 %). <sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  3.57 (t,  $J$  = 8.3 Hz, 1H), 2.67 (t,  $J$  = 14.2 Hz, 1H), 2.32 (td,  $J$  = 14.2, 5.3 Hz, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.93-1.75 (m, 3H), 1.59-1.31 (m, 7H), 1.30-1.18 (m, 2H), 1.11-0.94 (m, 2H), 1.02 (s, 3H), 0.87 (s, 9H), 0.72 (s, 3H), 0.01 (s, 3H), 0.00 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (CDCl<sub>3</sub>, 125 MHz)  $\delta$  213.4, 81.8, 50.7, 44.4, 43.5, 42.4, 41.0, 37.3, 37.2, 37.1, 35.7, 35.0, 31.0, 26.5, 25.9 (3C), 25.4, 23.5, 22.7, 20.9, 18.1, 11.4, -4.5, -4.8 ppm. IR (neat)  $\nu$  2926, 2854, 1655, 1470, 1446, 1360, 1247, 1139, 1086, 1022, 906, 882, 830, 772 cm<sup>-1</sup>. HRMS [M+H]<sup>+</sup>: calculated for C<sub>25</sub>H<sub>45</sub>O<sub>2</sub>Si: 405.3189; found: 405.3184. [ $\alpha$ ]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +147

<sup>247</sup> LeGay, C.M.; Gorobets, E.; Ifitnca, M.; Ramachandran, R.; Altier, C.; Derksen, D.J. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2746-2749

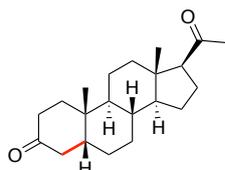


Chemical Formula:  $C_{27}H_{46}O$   
Exact Mass: 386,35

○ **(+)-5 $\beta$ -Cholestan-3-one<sup>248</sup> (205)**

According to general procedure C, (+)-4-Cholesten-3-one (0.5 mmol, 192 mg) afforded, after purification by flash column chromatography (Dichloromethane), **205** as a single diastereomer and as a white solid (101 mg, 51 %).

<sup>1</sup>H NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$  2.69 (t,  $J$  = 2.69 Hz, 1H), 2.34 (td,  $J$  = 14.3, 5.4 Hz, 1H), 2.19-2.12 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 3H), 1.93-1.77 (m, 3H), 1.62-1.54 (m, 2H), 1.53-1.42 (m, 5H), 1.41-1.30 (m, 5H), 1.28-1.21 (m, 3H), 1.16-1.03 (m, 7H), 1.01 (s, 3H), 0.90 (d,  $J$  = 6.5 Hz, 3H), 0.86 (d,  $J$  = 6.6 Hz, 6H), 0.68 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR ( $CDCl_3$ , 125 MHz)  $\delta$  213.5, 56.5, 56.3, 44.4, 42.7, 42.4, 40.8, 40.1, 37.3, 37.1, 36.2, 35.8, 35.6, 34.9, 29.7, 28.3, 28.0, 26.7, 25.8, 24.2, 23.8, 22.8, 22.7, 22.6, 21.2, 18.7, 12.1 ppm.  $[\alpha]_D^{25}$  = +63



Chemical Formula:  $C_{21}H_{32}O_2$   
Exact Mass: 316,24

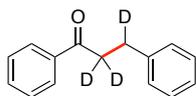
○ **5 $\beta$ -Pregnan-3,20-dione<sup>248</sup> (206)**

According to general procedure C, Progesterone (0.5 mmol, 155 mg) afforded, after purification by flash column chromatography (Dichloromethane/EtOAc 99:1), **206** as a single diastereomer and as a white solid (60 mg, 38 %).

<sup>1</sup>H NMR ( $CDCl_3$ , 500 MHz)  $\delta$  2.69 (t,  $J$  = 14.3 Hz, 1H), 2.55 (t,  $J$  = 9.0 Hz, 1H), 2.34 (td,  $J$  = 14.3, 5.4 Hz, 1H) 2.21-2.14 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.09-2.00 (m, 3H), 1.93-1.79 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.58-1.35 (m, 7H), 1.30-1.19 (m, 4H), 1.02 (s, 3H), 0.63 (s, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR ( $CDCl_3$ , 125 MHz)  $\delta$  212.1, 208.5, 62.7, 55.6, 43.1, 41.3, 39.7, 38.3, 36.1, 35.9, 34.6, 34.5, 33.9, 30.5, 26.8, 25.5, 24.7, 23.4, 21.9, 21.6, 20.2, 12.4 ppm.  $[\alpha]_D^{25}$  = +80

<sup>248</sup> a) Ramachary, D.B.; Sakthidevi R.; Reddy, P.S. *RSC Adv.* **2013**, *3*, 13497-13506. b) MacNevin, C.J.; Atif, F.; Sayeed, I.; Stein, D.G.; Liotta, D.C. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6012-6023

## IV. Deuterium Labelling



Chemical Formula:  $C_{15}H_{11}D_3O$   
Exact Mass: 213,12

### ○ 1,3-Diphenyl-1-propanone-2,2,3-D (183-D<sub>2</sub>)

According to procedure A, in deuterated Propan-2-ol, commercial *trans*-chalcone (0.5 mmol, 112 mg) afforded after purification by flash column chromatography (Pentane/AcOEt 5% ), the pure deuterated ketone **183-D<sub>2</sub>** as a white solid (106 mg, 94 %).

<sup>1</sup>H NMR (CDCl<sub>3</sub>, 500 MHz)  $\delta$  7.95 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.57 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 1H), 7.45 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.31 (t,  $J$  = 7.8 Hz, 2H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.21 (t,  $J$  = 6.5 Hz, 1H) 3.31-3.33 (m, 0.14H), 3.10-3.05 (m, 1H) ppm. IR (neat)  $\nu$  3061, 3025, 2916, 1677, 1595, 1496, 1496, 1447, 1291, 1270, 1058, 972, 891, 753, 738, 688 cm<sup>-1</sup>. HRMS [M+H]<sup>+</sup> calculated for C<sub>15</sub>H<sub>12</sub>D<sub>3</sub>O: 215.1311; found: 214.1311.

## V. NOE-NMR experiment for the determination of the stereochemistry of **202**

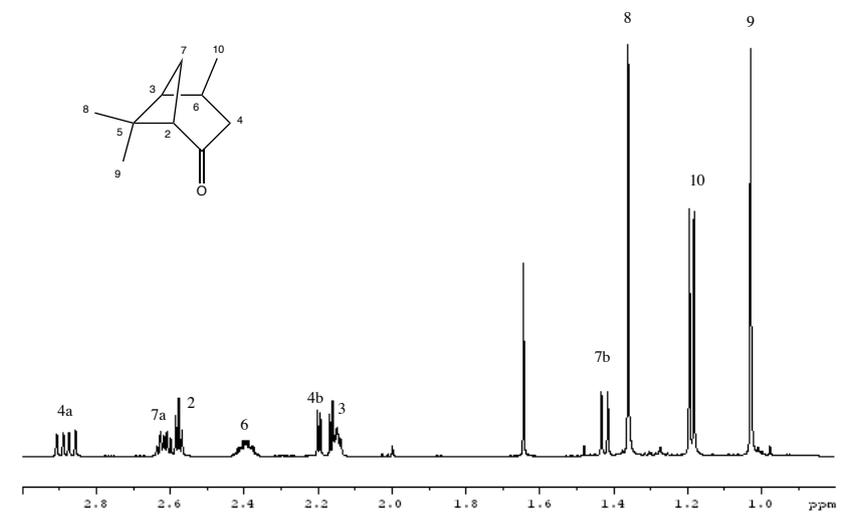


Figure 29. <sup>1</sup>H-NMR labelling of **202** (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz).

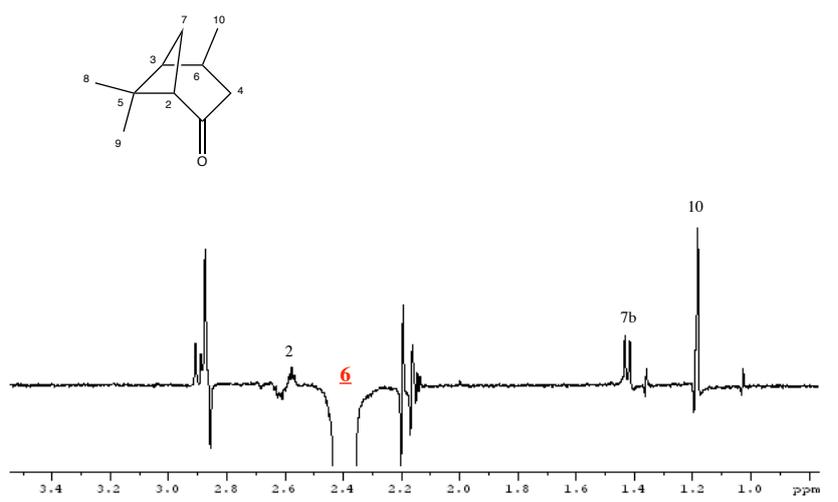


Figure 30. NOE-NMR Experiment, excitation of H<sub>6</sub> proton (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz).

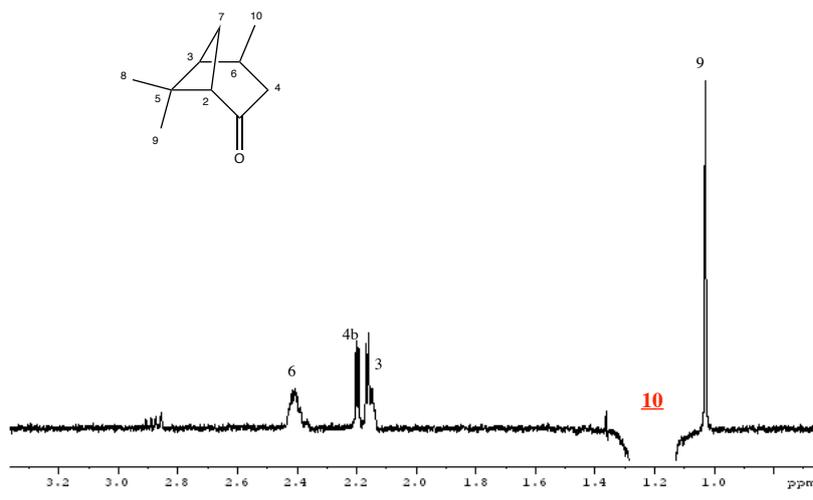


Figure 31. NOE-NMR Experiment, excitation of H<sub>10</sub> proton (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz).

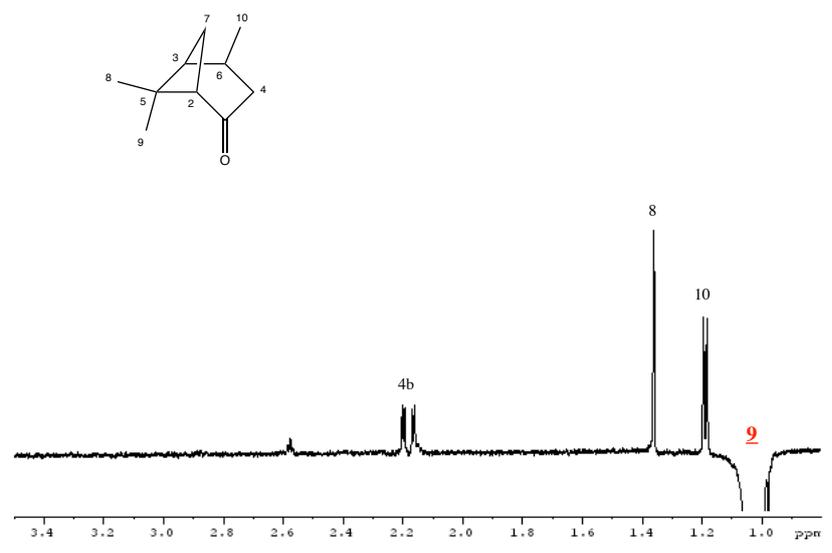


Figure 32. NOE-NMR Experiment, excitation of H<sub>9</sub> proton (CDCl<sub>3</sub>, 600 MHz).

## CONCLUSION GÉNÉRALE

L'objectif principal de cette thèse était d'améliorer et développer de nouvelles métalloenzymes artificielles de fer inspirées des hydrogénases naturelles. Ces métalloenzymes basées sur l'adduit streptavidine-biotine devait intégrer le complexe **Fe1** développé au laboratoire et permettre les hydrogénations asymétriques de liaisons polarisées C=X (X= O, N)

Pour répondre à cette problématique, une stratégie a été développée dans le but de pouvoir synthétiser un analogue du complexe **Fe1**, intégrant un motif biotine pour l'incorporation dans la streptavidine. La condensation d'une diamine sur un motif cyclopentatriène, comme décrit précédemment, nous a semblé être l'approche la plus rapide et efficace pour la synthèse de ligands biotinylés. Plusieurs ligands intégrant la biotine ont été imaginés, et les précurseurs diamines synthétisés. Toutefois, malgré de nombreux tests, aucune des stratégies envisagées n'a conduit aux ligands biotinylés. À ce jour aucun exemple de métalloenzymes artificielles n'a pu être synthétisé.

Parallèlement à ces travaux, les réactions d'amination réductrice précédemment développées au laboratoire ont pu être améliorées. En effet, via le principe des paires de Lewis frustrées et l'enrichissement du ligand cyclopentadiényle, l'échange de l'atome d'oxygène de la fonction carbonyle du ligand **11** par une fonction *iso*-propylamine a conduit à la synthèse d'un nouveau complexe de fer (II). Ce complexe à ligand aminocyclopentadiényle **Fe-NHiPr** a permis l'activation de l'hydrogène à une plus basse température que le complexe **Fe1** (température ambiante contre 44 °C). Son activité a été étudiée dans plusieurs réactions d'amination réductrice à température ambiante sous faible pression d'hydrogène (5 bar) entre des aldéhydes et des amines secondaires diversement fonctionnalisés. Ce complexe a également permis les aminations chimiosélectives entre les aldéhydes et les cétones dans ces conditions. Afin de rationaliser et de comprendre le mécanisme mis en jeu, une étude DFT est actuellement en cours. Le complexe **Fe-NHiPr** ouvre de nouvelles perspectives concernant la synthèse de complexes portant des amines chirales qui conduiraient aux réductions énantiosélectives de liaisons polarisées. De fait, sa réactivité à température ambiante est compatible avec les conditions optimales pour les protéines et permettrait une approche en catalyse homogène par les métalloenzymes.

L'optimisation des performances catalytiques de **Fe1** a permis de développer de nouvelles réactivités pour ce complexe en transfert d'hydrogène. Dans un premier temps, via le principe d'auto-transfert d'hydrogène, le complexe **Fe1** a permis l'alkylation en  $\alpha$  de cétones aromatiques et aliphatiques par les alcools en présence de carbonate de césium et a conduit à la synthèse du complexe. Ces résultats ont conduit à la synthèse du complexe **Fe1-PPh<sub>3</sub>**, thermiquement activé à partir de 70 °C par décooordination du ligand phosphine. Grâce à une diminution des températures de réactions (90 °C vs. 140 °C) et une amélioration de la sélectivité, le complexe **Fe1** a montré, à nouveau, qu'il était plus performant comparé au

complexe de **Fe3** pour cette réaction. Dans un second temps, sur le même principe d'auto-transfert d'hydrogène, le complexe **Fe1** a permis la méthylation et l'éthylation d'amines fonctionnalisées en présence d'hydroxyde de césium en utilisant respectivement le méthanol et l'éthanol. Cette réaction est chimiosélective vis-à-vis des amines aromatiques primaires et conduit au produit mono-alkylé. Les amines aliphatiques primaires sont quant à elle di-alkylées. Enfin, suite aux travaux décrits pour l'alkylation de cétones catalysée par **Fe1-PPh3**, ce même complexe a été engagé dans la réduction chimiosélective de cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées et conduire à la réduction de la liaison C=C uniquement. L'étude a été menée sur des énones aromatiques et aliphatiques, dont certains sont des produits naturels à haute valeur ajoutée.

Les résultats obtenus ont démontrés la réactivité des complexes de fer à ligand cyclopentadiényle **Fe1**, **Fe1-PPh<sub>3</sub>** et **Fe-NHiPr**. Ils permettrait également d'envisager, avec des complexes chiraux, un contrôle de la stéréosélectivité des réactions d'amination réductrice, d'alkylation de cétones ou de réduction de liaisons C=C. De plus la stéréosélectivité de ces réactions pourraient être obtenu par l'utilisation de métalloenzymes artificielles incorporant des complexes de fer tricarbonyle.

## RÉSUMÉ

Les nouveaux aspects économiques et écologiques de la chimie moderne (à savoir la gestion des déchets, l'économie d'atome) font de la réduction de liaisons polarisées C=X (X = O, N) catalysée par des complexes organométalliques, une réaction importante en chimie organique. De plus, ces complexes permettent le contrôle de la stéréo-, régio- et chimiosélectivité de ces réactions. Les complexes de fer tricarbonyle à ligand cyclopentadiénone ont montré ces dernières années une excellente réactivité pour les hydrogénations de liaisons C=O et C=N. Grâce à de précédents travaux réalisés au laboratoire, nous avons envisagé l'approche de ces réductions polarisées via l'utilisation de métalloenzymes artificielles incorporant un complexe de fer cyclopentadiénone. Parallèlement à cette étude, une optimisation des performances catalytiques de complexes de fer a été réalisée et a permis de développer l'alkylation de cétones par les alcools, la méthylation d'amines par le méthanol et la réduction de liaisons C=C pour les cétones  $\alpha,\beta$ -insaturées. Enfin, grâce à un nouveau complexe aminocyclopentadiényl de fer, les réactions d'amination réductrice étudiées précédemment au laboratoire ont pu être améliorées.

## SUMMARY

Environmental and economic concerns within modern chemistry (waste management, atom economy), lead metal-catalyzed reduction of polarized C=X bonds (X= O, N) with organometallic complexes an important reaction in organic chemistry. Additionally, stereo-, regio- and chemoselective reductions can be involved in organometallic catalysis. In the past decade, cyclopentadienone iron tricarbonyl complexes were reported as efficient for the hydrogenation of C=O and C=N bonds. According to previous investigations in the group, we developed a new approach within artificial metalloenzyme involving iron complexes for the hydrogenation of polarized bonds. Simultaneously, we described new reactivities of the complex prepared in the group for ketone alkylation and amine methylation through auto-hydrogen borrowing process, and chemoselective C=C bonds of enones. We developed as well a new aminocyclopentadienyl iron complex for the enhancement of reductive amination previously described.