



**HAL**  
open science

# Application catalytique de complexes métalliques à base de phtalocyanine et de porphyrazine en transfert de carbène

Lucie Cailler

► **To cite this version:**

Lucie Cailler. Application catalytique de complexes métalliques à base de phtalocyanine et de porphyrazine en transfert de carbène. Catalyse. Université de Lyon, 2019. Français. NNT : 2019LYSE1242 . tel-04779142

**HAL Id: tel-04779142**

**<https://theses.hal.science/tel-04779142v1>**

Submitted on 13 Nov 2024

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

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



N° d'ordre NNT: 2019LYSE1242

**THÈSE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON**  
opérée au sein de  
**l'Université Claude Bernard Lyon 1**

**École doctorale 206**  
**l'École Doctorale de Chimie de Lyon**

**Spécialité de doctorat : Catalyse**  
**Discipline : Chimie**

Soutenue publiquement le 12 novembre 2019, par :  
**Lucie Pauline CAILLER**

---

**Application catalytique de complexes  
métalliques à base de phtalocyanine et de  
porphyrzine en transfert de carbène.**

---

Devant le jury composé de :

<b>M. Ally AUKAULOO,</b>	Professeur, Université Paris-Saclay	Rapporteur
<b>Mme Sandrine PY,</b>	Directrice de recherche, DCM Grenoble	Rapporteuse
<b>M. Bruno ANDRIOLETTI,</b>	Professeur, Université Claude Bernard Lyon 1	Examinateur
<b>Mme Véronique DUFAUD,</b>	Directrice de recherche, C2P2 CPE Lyon	Examinatrice
<b>Mme Pascale MALDIVI,</b>	Directrice de recherche, SYMMES CEA Grenoble	Examinatrice
<b>M. Alexander SOROKIN,</b>	Directeur de recherche, IRCELYON	Examinateur



*à Emma, Mathilde, Dominique et Lionel*



# Remerciements

Au moment d'achever ce travail,  
mes premiers remerciements vont à Alexander Sorokin,  
sa confiance, ses encouragements, ses conseils, sa disponibilité attentive,  
son optimisme et ses mots justes qui ravivent au quotidien la beauté curieuse de la chimie,  
ont été exceptionnels tout au long de ces bientôt quatre années.

Ma gratitude va également aux membres de mon jury,  
Pr Ally Aukauloo et Dr Sandrine Py, mes rapporteurs,  
Pr Bruno Andrioletti, Dr Véronique Dufaud et Dr Pascale Maldivi, mes examinateurs,  
pour m'avoir fait l'honneur de prendre le temps de lire ces pages ;  
de les avoir commentées de leurs conseils avisés.

Merci,

Alexandre,  
à l'origine de la découverte fortuite de la première *diamine*,  
précipitée et inopinée ;  
cela nous a conduit à de très beaux perlage,  
mais aussi à de belles aventures, de Toulouse à Moscou !

Andrei,  
mon coauteur et synthétiseur de complexes de ruthénium ;  
qui a le pouvoir de décupler par effet miroir interposé,  
la curiosité, la bonne humeur et l'optimisme à la paillasse.

Pascale Maldivi et Jean-Marc Latour,  
pour nos échanges lors des réunions ANR ;  
le travail ardu de modélisation des systèmes de porphyrine.

Ce travail a pu voir le jour grâce au soutien financier du Ministère de l'Enseignement  
Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation (bourse ministérielle, 2016-2019).

Je remercie les membres de mon comité de suivi de thèse,  
Alexandra Fateeva et Véronique Dufaud,  
de l'intérêt qu'elles ont porté à mon travail au cours de ces trois années.

Mes stagiaires Sébastien et Benoit  
et mes compagnons de laboratoire Pape, Asif, Andrea et Denis,  
avec qui j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler et qui ont bien animé le labo.

L'équipe CDFA,  
Et toutes les personnes qui font l'IRCELYON chaque jour,  
m'ont permis de réaliser mon travail de recherche dans les meilleures conditions relationnelles  
et matérielles. Notamment Chantal à la RMN, Stéphane à la GC-MS, Sébastien au magasin,  
à Hervé et Véronique et l'ensemble du service informatique et de l'administration. Lorraine  
Christ, pour son inépuisable énergie et la mise en place des ateliers de la fête des sciences  
saveur bonne humeur et chocolat !

Enfin je remercie tous mes amis et collègues qui ont aussi fait de ma thèse  
une aventure humaine inoubliable :

Constance, Loïc, Maureen, Alexis, Diane, Sawsan et Sicen  
Oleksandra, Shefali, Jonathan, Antonio  
Antoine, Sarah, Zahraa, Dolorès, Lama, Bhagyesh, Sweta, Firat, Taiyo  
L'ATEC : Carole, Natalia, Guillaume, Clément, Thomas

Notre compagnon de rencontres : le Toï-Toï

Mes compagnons d'aventure dans les Tatras : Miro, Nicolas, Palo

Mes champignons préférées : Sarah et Mai,  
encore merci pour *La Bouffe* !

Mes meilleurs copains et copines de la relève de *La Bouffe* :

Antonii, Carolina, Akash et Fatemeh

Sans oublier l'IREP, les Pouss'impro et la Bio

Merci à Miguel qui est toujours là que ce soit pour une *petite* bière ou un conseil pour la  
chromato, pour ses pourquoi pas, et son soutien pendant la fin de l'écriture malgré les sauts  
d'humeurs que peuvent provoquer la fatigue des corrections.

Enfin, un merci toujours à multiplier à mes parents, Dominique et Lionel,  
qui ont, parmi tant d'autres choses, eu le courage de relire mon manuscrit,  
et à Emma et Mathilde, mes bambinas préférées.







## Résumé

Les réactions de transfert de carbène catalysées par des complexes métalliques sont largement utilisées en chimie de synthèse organique. En effet, cette stratégie synthétique impliquant des complexes carbéniques métalliques permet d'accéder à une large gamme de composés élaborés par cyclopropanation d'oléfines, par alkylation de carbonyles et par insertion dans les liaisons X-H (X = O, C, N, S, Si, B). Parmi les complexes métalliques, les métalloporphyrines mais aussi les enzymes héminiques ont été les plus étudiées comme catalyseurs des réactions de transfert de carbène. En comparaison, leurs homologues phtalocyanine et porphyrazine ont été rarement employés. L'objectif principal du présent travail doctoral est l'étude détaillée de l'application de plusieurs complexes de phtalocyanines et de porphyrazines de fer et de ruthénium en catalyse du transfert de carbène pour la cyclopropanation d'oléfines et l'insertion de carbènes dans les liaisons N-H d'amines aromatiques et aliphatiques. Ce manuscrit décrit la première étude détaillée de l'utilisation de ces complexes porphyrinoïdes en transfert de carbène sur un large éventail de substrats ainsi que l'étude du mécanisme mis en jeu pour chacun d'entre eux. L'influence de la structure du ligand macrocyclique et du métal du catalyseur sur le résultat des réactions a aussi été évaluée. Il a été montré pour la première fois que les complexes binucléaires macrocycliques peuvent être utilisés comme catalyseurs des réactions de transfert de carbène. Pour finir, l'examen de ces complexes alternatifs aux porphyrines a mis en évidence leurs potentiels. La poursuite de leur étude est prometteuse et pourrait ouvrir la porte vers de nouveaux moyens de maîtrise et de diversification des possibilités offertes par la catalyse au fer.



## Abstract

Carbene transfer reactions catalyzed by metal complexes are widely used in organic chemistry. Indeed, this synthetic strategy involving metal carbene complexes provides access to a wide range of compounds produced by olefin cyclopropanation, carbonyl alkylation and insertion into X–H bonds (X = O, C, N, S, Si, B). Among the metal complexes, metalloporphyrins but also heme enzymes have been the most studied as catalysts for carbene transfer reactions. In comparison, their phthalocyanine and porphyrazine homologues have rarely been used. The main objective of this doctoral work is the detailed study of the application of several phthalocyanine and porphyrazine iron and ruthenium complexes in carbene transfer catalysis for the cyclopropanation of olefins and the insertion of carbenes into the N–H bonds of aromatic and aliphatic amines. This manuscript describes the first detailed study of the use of these porphyrinoid complexes in carbene transfer on a wide range of substrates and the study of the mechanism involved for each of them. The influence of the structure of the macrocyclic ligand and catalyst metal on the reaction result was also evaluated. It has been shown for the first time that macrocyclic binuclear complexes can be used as catalysts for carbene transfer reactions. Finally, the examination of these alternative complexes to porphyrins revealed their potential. The continuation of their study is promising and could open the door to new ways of controlling and diversifying the possibilities offered by iron catalysis.



## Abréviations

15C5	Éther couronne 15-couronne-5
Ac	Acétyle
Ar	Argon
$\text{BAr}_4^F$	3,5-( $\text{CF}_3$ ) <sub>2</sub> $\text{C}_6\text{H}_3_4\text{B}$ , tétrakis[3,5-bis(trifluorométhyl)phényl]borate
BHT	2,6-di- <i>tert</i> -butyl-4-méthylphénol
bmim	1-butyl-3-méthylimidazolium
Bz	Benzyle
CCM	Chromatographie sur couche mince
CPG	Chromatographie en phase gazeuse
Cyt	Cytochrome
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCM	Dichlorométhane
DEAD	Azodicarboxylate de diéthyle
DFT	Density Functional Theory
<i>ed</i>	Excès diastéréomérique
EDA	Diazo acétate d'éthyle
<i>ee</i>	Excès énantiomérique
EI	Impact électronique
équiv.	Équivalent(s)
ESI	Ionisation électrospray
Et	Éthyle
HRMS	High Resolution Mass Spectrometry
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
Kpi	Solution tampon de $\text{KH}_2\text{PO}_4$ et $\text{K}_2\text{HPO}_4$ dans l'eau.
L	Ligand
m/z	Masse divisée par la charge
Mb	Myoglobine
Me	Méthyle
MeIm	N-méthylimidazole
Mes	Mésityle ( $-\text{C}_6\text{H}_2(\text{CH}_3)_3$ )
MHz	Mégahertz
MS	Spectrométrie de masse
n.d.	Non déterminé
napht	Naphtyle
NHC	Carbènes N-hétérocycliques

Pc	Phtalocyanine
Ph	Phényle
PEG	Polyéthylène glycol
pH	Potentiel Hydrogène
PMHS	Polyméthylhydrosiloxane
Py	Pyridine
Pz	Porphyrazine
Rdt	Rendement
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
T.A.	Température Ambiante
<sup>t</sup> Bu	<i>tert</i> -butyle
TEMPO	(2,2,6,6-tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy
Tf	Triflate (-CH <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> CF <sub>3</sub> )
TOF	Turnover Frequency
TON	Turnover Number
TPP	Tétraphénylporphyrine
TCP	Tétra(4-chlorophényl)porphyrine
UV-Vis	Spectrophotométrie UV-Visible

Partie I : Introduction .....	1	I
Partie II : Les complexes de phtalocyanine de ruthénium .....	45	II
Partie III : Les complexes de porphyrazine de fer .....	62	III
Partie IV : Les complexes de phtalocyanine de fer .....	95	IV
Partie V : Conclusion .....	136	V
Partie expérimentale .....	142	VI





# Table des matières

<b>Liste des figures</b>	<b>xxiii</b>
<b>Liste des schémas</b>	<b>xxvii</b>
<b>Liste des tableaux</b>	<b>xxxiii</b>
<b>I Introduction</b>	<b>1</b>
1.1 Le transfert de carbène . . . . .	5
1.2 Les porphyrines en transfert de carbène . . . . .	9
1.2.1 Les porphyrines en cyclopropanation . . . . .	9
1.2.2 Les porphyrines en insertion de carbène dans les liaisons X–H . . . . .	11
1.3 Les hémoprotéines en catalyse du transfert de carbène . . . . .	13
1.4 Les complexes porphyrinoïdes en transfert de carbène . . . . .	17
1.4.1 Les corroles . . . . .	17
1.4.2 Les porphyrazines et saphyrines . . . . .	20
1.5 Les phtalocyanines en catalyse . . . . .	21
1.5.1 La synthèse de composés azotés . . . . .	23
1.5.2 Réduction du CO <sub>2</sub> et des fonctions carbonyles . . . . .	32
1.5.3 Les phtalocyanines comme co-catalyseurs . . . . .	32
1.5.4 Les autres types de réactions . . . . .	34
1.5.5 La création de liaisons C–C . . . . .	38
1.5.6 Les phtalocyanines en transfert de carbène . . . . .	40

<b>II</b>	<b>Les complexes de phtalocyanine de ruthénium</b>	<b>45</b>
<b>1</b>	<b>Complexe mononucléaire [RuPc(OBu)<sub>8</sub>](CO)</b>	<b>47</b>
1.1	Étude en catalyse de la réaction de cyclopropanation . . . . .	48
1.1.1	Optimisation de la réaction . . . . .	48
1.1.2	Étendue de la méthode . . . . .	50
1.2	Étude du mécanisme de la réaction . . . . .	53
<b>2</b>	<b>Complexe binucléaire [RuPc(OBu)<sub>8</sub>]<sub>2</sub>(μ-C)</b>	<b>55</b>
2.1	Application en cyclopropanation . . . . .	57
2.1.1	Optimisation de la réaction . . . . .	57
2.1.2	Étendue de la méthode . . . . .	59
2.2	Application en insertion N–H . . . . .	60
<b>III</b>	<b>Les complexes de porphyrazine de fer</b>	<b>63</b>
<b>1</b>	<b>Complexe mononucléaire (FePzPr<sub>8</sub>)(OH)</b>	<b>65</b>
1.1	L'insertion N–H de carbène . . . . .	66
1.1.1	Étude des conditions réactionnelles . . . . .	66
1.1.2	Champ d'application de la méthode . . . . .	67
1.2	La cyclopropanation d'oléfines . . . . .	72
1.2.1	Étude des conditions réactionnelles . . . . .	72
1.2.2	Champ d'application de la méthode . . . . .	74
1.3	Le mécanisme réactionnel . . . . .	76
1.3.1	Deux mécanismes distincts d'activation du carbène . . . . .	76
1.3.2	Corrélations de Hammett . . . . .	80
<b>2</b>	<b>Complexes binucléaires (FePzPr<sub>8</sub>)<sub>2</sub>X</b>	<b>83</b>
2.1	Cyclopropanation du styrène . . . . .	86
2.2	Corrélations de Hammett . . . . .	88
2.2.1	Mise en oeuvre . . . . .	89
2.2.2	Utilisation de différents paramètres . . . . .	89
2.2.3	Interprétation . . . . .	92
2.3	La modélisation des carbènes . . . . .	93

---

<b>IV</b>	<b>Les complexes de phthalocyanine de fer</b>	<b>95</b>
<b>1</b>	<b>[(15C5)<sub>4</sub>PcFe]Cl en synthèse de diamines</b>	<b>97</b>
1.1	Caractérisation des produits réactionnels . . . . .	99
1.1.1	Analyse par spectroscopie de masse . . . . .	99
1.1.2	Analyse par RMN . . . . .	101
1.1.3	Analyse structurale par diffraction de rayons X . . . . .	104
1.2	Champ d'application de la méthode . . . . .	105
1.2.1	Les amines aromatiques . . . . .	106
1.2.2	Les amines aliphatiques . . . . .	108
1.2.3	Les amines chirales . . . . .	109
1.2.4	La chimiosélectivité de la réaction . . . . .	112
1.3	La phthalocyanine, un macrocycle à part . . . . .	114
1.4	Le mécanisme réactionnel . . . . .	116
1.4.1	Analyse des sous-produits de réaction . . . . .	116
1.4.2	Hypothèse de l'oxydation du produit de mono-insertion N-H . . . . .	119
1.4.3	Hypothèse de l'oxydation de l'ylure . . . . .	120
1.4.4	Tentative de piégeage de l'intermédiaire radicalaire supposé . . . . .	121
1.4.5	L'intermédiaire responsable de l'oxydation . . . . .	122
<b>2</b>	<b>[(15C5)<sub>4</sub>PcFe]Cl en insertion N-H</b>	<b>127</b>
2.1	Optimisation de la réaction sur les amines hétérocycliques . . . . .	128
2.2	Portée de la réaction . . . . .	130
2.3	Cas des tautomères . . . . .	133
<b>V</b>	<b>Conclusion</b>	<b>137</b>

<b>VI</b>	<b>Partie expérimentale</b>	<b>143</b>
1	Informations générales . . . . .	145
1.1	Produits chimiques . . . . .	145
1.2	Résonance magnétique nucléaire . . . . .	145
1.3	Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CPG-MS) . . . . .	145
1.4	Chromatographie sur couche mince . . . . .	146
1.5	Chromatographie sur couche mince préparative . . . . .	146
1.6	Chromatographie sur colonne : <i>Chromatographie Flash</i> . . . . .	147
1.7	Spectrophotométrie UV-Visible . . . . .	147
2	Protocoles expérimentaux . . . . .	147
2.1	Protocole de synthèse des complexes [RuPc(OBu) <sub>8</sub> ](CO) et [Ru- Pc(OBu) <sub>8</sub> ] <sub>2</sub> (μ-C). . . . .	147
2.2	Protocole de synthèse du complexe [(15C5) <sub>4</sub> PcFe]Cl. . . . .	148
2.3	Protocole pour la cyclopropanation d'oléfines catalysée par le com- plexe [RuPcR <sub>4-8</sub> ](CO). . . . .	148
2.4	Protocole pour la cyclopropanation d'oléfines catalysée par les com- plexes [RuPc(OBu) <sub>8</sub> ] <sub>2</sub> (μ-C). . . . .	149
2.5	Protocole pour l'insertion de carbène dans les liaisons N-H catalysée par le complexe [RuPc(OBu) <sub>8</sub> ] <sub>2</sub> (μ-C). . . . .	149
2.6	Protocole pour l'insertion de carbène dans les liaisons N-H catalysée par le complexe (FePzPr <sub>8</sub> )(OH). . . . .	149
2.7	Protocole pour la réaction témoin d'insertion de Michael. . . . .	150
2.8	Protocole pour la cyclopropanation d'oléfines catalysée par le com- plexe (FePzPr <sub>8</sub> )(OH). . . . .	150
2.9	Protocole pour la cyclopropanation d'oléfines catalysée par les com- plexes (FePzPr <sub>8</sub> ) <sub>2</sub> X. . . . .	150
2.10	Protocole de suivi cinétique de la cyclopropanation du styrène cata- lysée par les complexes (FePzPr <sub>8</sub> ) <sub>2</sub> X. . . . .	151
2.11	Protocole pour la cyclopropanation compétitive d'oléfines (corréla- tions de Hammett). . . . .	151
2.12	Protocole pour l'insertion N-H compétitive d'amines (corrélations de Hammett). . . . .	151
2.13	Protocole pour la synthèse de diamine. . . . .	152

2.14	Protocole pour le test de la réaction de formation de diamine à partir de PhNHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et et d'EDA catalysée par le complexe [(15C5) <sub>4</sub> PcFe]Cl. . . . .	152
2.15	Protocole pour la synthèse de diamine mixte catalysée par le complexe [(15C5) <sub>4</sub> PcFe]Cl. . . . .	153
2.16	Protocole pour le test de la réaction de formation de diamine à partir de PhNHCH <sub>2</sub> CO <sub>2</sub> Et, de <i>para</i> -méthoxyaniline et d'EDA catalysée par [(15C5) <sub>4</sub> PcFe]Cl. . . . .	153
2.17	Protocole pour la détermination du KIE de la réaction de synthèse de la diamine catalysée par [(15C5) <sub>4</sub> PcFe]Cl. . . . .	153
2.18	Protocole pour le test de réaction de piégeage de l'intermédiaire ylure par le DEAD lors de la synthèse de diamine catalysée par [(15C5) <sub>4</sub> PcFe]Cl. . . . .	154
2.19	Protocole pour le test de réaction de piégeage de l'intermédiaire radicalaire par CBrCl <sub>3</sub> lors de la synthèse de diamine catalysée par [(15C5) <sub>4</sub> PcFe]Cl. . . . .	154
2.20	Protocole pour l'insertion N-H catalysée par [(15C5) <sub>4</sub> PcFe]Cl. . . . .	154
	<b>Références</b>	<b>155</b>
	<b>Annexe A Partie IV - Chapitre 1</b>	<b>173</b>
	<b>Annexe B Partie IV - Chapitre 2</b>	<b>185</b>



# Liste des figures

<b>Partie I : Introduction</b>	<b>1</b>
1.1 Tétraphénylporphyrine de rhodium (III), Rh(III)(TPP)Cl. . . . .	7
1.2 Résultats de la cyclopropanation diastéréosélective de dérivés du styrène catalysée par Sn(IV)(TPP)L <sub>2</sub> . <sup>[17]</sup> . . . . .	9
1.3 Schéma représentant (a) la tétraphénylporphyrine binap- <i>bis-strapped</i> de symétrie C <sub>2</sub> synthétisée par Boitrel, Gallo <i>et al.</i> et (b) ses résultats en catalyse de la cyclopropanation diastéréo- et énantiosélective du $\alpha$ -méthylstyrène par l'EDA. <sup>[20]</sup> . . . . .	10
1.4 Représentation des structures des complexes fer-oxo (a), fer-carbène (b) et fer-nitrène (c) isoélectroniques dans le cofacteur hémique du cytochrome P450. 13	
1.5 Complexes porphyrinoïdes utilisés en catalyse du transfert de carbène. . . . .	17
1.6 Complexes de corrole utilisés en catalyse de la cyclopropanation du styrène. 17	
1.7 Complexes de corrole utilisés en catalyse d'insertion N-H et S-H de carbène. 18	
1.8 Structure des complexes métalliques de macrocycles porphyrinoïdes. . . . .	21
<b>Partie II : Les complexes de phtalocyanine de ruthénium</b>	<b>45</b>
1.1 [RuPc(OBu) <sub>8</sub> ](CO). . . . .	47



1.2	Montage réactionnel permettant l'addition lente du précurseur de carbène. . .	48
2.1	[RuPc(OBu) <sub>8</sub> ] <sub>2</sub> (μ-C) . . . . .	55
2.2	Changements du spectre UV-visible de [(BuO) <sub>8</sub> PcRu] <sub>2</sub> C après réaction de cyclopropanation : complexe initial (ligne noire), après réaction 3 du Tableau 2.1 (ligne rouge) et après réaction 5 du Tableau 2.1 (ligne bleue). . .	58
 <b>Partie III : Les complexes de porphyrine de fer</b>		<b>62</b>
1.1	Octapropylporphyrine de fer (III), (Fe <sup>III</sup> PzPr <sub>8</sub> )(OH). . . . .	65
1.2	Corrélations de Hammett pour (a) la cyclopropanation de dérivés <i>para</i> -substitués du styrène et (b) l'insertion de carbène dans la liaison N–H de dérivés <i>para</i> -substitués de l'aniline. . . . .	81
2.1	Structures des complexes μ-oxo, μ-nitrido et μ-carbido diiron octapropylporphyrines utilisées dans cette étude. R = -CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> CH <sub>3</sub> . . . . .	83
2.2	La comparaison des spectres UV-vis du (FePzPr <sub>8</sub> ) <sub>2</sub> O, (FePzPr <sub>8</sub> ) <sub>2</sub> C et (FePzPr <sub>8</sub> ) <sub>2</sub> N enregistrés avant (trait plein) et après les réactions (trait en pointillés) catalytiques de cyclopropanation. . . . .	87
2.3	Suivi cinétique de la cyclopropanation du styrène par l'EDA en présence de (FePzPr <sub>8</sub> ) <sub>2</sub> O, (FePzPr <sub>8</sub> ) <sub>2</sub> C ou (FePzPr <sub>8</sub> ) <sub>2</sub> N ainsi que sans catalyseur à 70°C. . . . .	87
2.4	Corrélations de Hammett linéaires simples pour (FePzPr <sub>8</sub> ) <sub>2</sub> O ( <b>a</b> ), (FePzPr <sub>8</sub> ) <sub>2</sub> C ( <b>b</b> ) et (FePzPr <sub>8</sub> ) <sub>2</sub> N ( <b>c</b> ) utilisant les paramètres σ <sub>p</sub> <sup>+</sup> . . . . .	90
2.5	Corrélations de Jiang linéaires à double paramètre pour (FePzPr <sub>8</sub> ) <sub>2</sub> O ( <b>a</b> ), (FePzPr <sub>8</sub> ) <sub>2</sub> C ( <b>b</b> ) et (FePzPr <sub>8</sub> ) <sub>2</sub> N ( <b>c</b> ) combinant les paramètres σ <sub>p</sub> <sup>+</sup> et σ <sub>JJ</sub> <sup>•</sup> . . . . .	91
2.6	Corrélations de Creary pour (a) (FePzPr <sub>8</sub> ) <sub>2</sub> O, (b) (FePzPr <sub>8</sub> ) <sub>2</sub> C et (c) (FePzPr <sub>8</sub> ) <sub>2</sub> N pour la cyclopropanation du styrène. . . . .	91

<b>Partie IV : Les complexes de phtalocyanine de fer</b>	<b>95</b>
1.1 [(15C5) <sub>4</sub> PcFe]Cl . . . . .	97
1.2 Chromatogramme CPG-MS du milieu réactionnel après réaction. . . . .	98
1.3 Détail de la fragmentation du spectre de masse du produit proposé : le 2,3-diéthyl 2,3-bis(phénylamino)succinate. . . . .	99
1.4 Interprétation du spectre RMN <sup>1</sup> H des composés <i>méso-1b</i> après isolation par précipitation. . . . .	101
1.5 Spectres RMN du milieu réactionnel avant réaction ( <b>a</b> ), du milieu après réaction ( <b>b</b> ), du précipité d'un des isomères de diamine ( <b>c</b> ) et du produit de mono-insertion N–H ( <b>d</b> ). . . . .	102
1.6 Interprétation du spectre RMN <sup>1</sup> H du milieu réactionnel pour le calcul des rendements. . . . .	103
1.7 Interprétation du spectre RMN <sup>1</sup> H du composé <i>rac-1b</i> après isolation par chromatographie sur colonne. . . . .	104
1.8 Structures R-X du 2,3-diéthyl 2,3-bis(phénylamino)succinate <b>1b</b> et du 2,3-bis(phényl-N-méthylamino)succinate <b>2b</b> . . . . .	105
1.9 Rendements pour la formation de dérivés de 1,2-diaminoacides à partir de dérivés de l'aniline. Rendements par rapport à l'amine de départ : <i>Rendement total déterminé par RMN (Rendement en composé méso isolé)</i> . . . . .	107
1.10 Rendements pour la formation de dérivés de 1,2-diaminoacides à partir d'amines aliphatiques. Rendements par rapport à l'amine de départ : <i>Rendement déterminé par RMN (Rendement isolé par chromatographie flash)</i> . . . . .	108
1.11 Interprétation de la HSQC du milieu réactionnel ( <b>b</b> ) contenant les 3 diastéréoisomères de diamine de L-prolinate de méthyle ( <b>a</b> ). Les trois pics singulets en phase négative en bleu foncé sont typiques du signal des protons équivalents CH–CH de chaque diamine. . . . .	110

---

1.12 Rendements pour la formation de dérivés de 1,2-diaminoacides à partir d'amines aux fonctionnalités variées. Rendements par rapport à l'amine de départ : <i>Rendement déterminé par RMN (Rendement isolé par chromatographie flash)</i> . . . . .	112
1.13 Diamine <b>29b</b> obtenue à partir d'aminoferrocène. . . . .	112
1.14 Présence du motif 1,2-diamine dans les composés bioactifs naturels ( <b>a</b> ), les composés pharmaceutiques de synthèse ( <b>b</b> ) et les complexes métalliques chiraux en catalyse ( <b>c</b> ). <sup>[232]</sup> . . . . .	124
2.1 [(15C5) <sub>4</sub> PcFe]Cl . . . . .	127
2.2 Structures et rendements des produits de mono-insertion de carbène ( <b>a</b> ) et double insertion de carbène ( <b>b</b> ). Le rendement a été déterminé par RMN <sup>1</sup> H. . . . .	132
A.1 S1 Complexe de phtalocyanines de cuivre substitué par des couronnes d'ami-noacétates 12-couronne-4. . . . .	173

# Liste des schémas

<b>Partie I : Introduction</b>	<b>1</b>
1.1 Réactions de transfert de carbène. . . . .	5
1.2 Réactivité du diazoacétate d'éthyle catalysée par le cuivre de bronze. <sup>[6]</sup> . .	6
1.3 Cyclopropanation d'oléfines catalysée par des complexes de cuivre solubles. <sup>[8]</sup>	6
1.4 Cyclopropanation du cyclohexène catalysée par un complexe de cuivre chiral soluble. <sup>[10]</sup> . . . . .	7
1.5 Formation quantitative du premier complexe carbène stable de tétraphénylporphyrine de fer, Fe(II)(TPP)(CCl <sub>2</sub> ) et les exemples de sa réactivité. <sup>[14]</sup> . .	8
1.6 Réaction de cyclopropanation d'oléfine utilisant un composé diazo comme précurseur de carbène. . . . .	9
1.7 Cyclopropanation d'oléfines riches et pauvres en électrons catalysée par Ru(4-FTPP)(BIMe) <sub>2</sub> , une porphyrine avec des ligands carbènes N-hétérocycliques. <sup>[23]</sup> . . . . .	11
1.8 Résultats de la cyclopropanation diastéréosélective de dérivés du styrène catalysée par Sn(IV)(TPP)L <sub>2</sub> . <sup>[26]</sup> . . . . .	11
1.9 Synthèses de lactames <i>cis</i> - $\beta$ et <i>trans</i> - $\gamma$ catalysées par Rh(TPP)Me. <sup>[29]</sup> . . .	12
1.10 Réactions non endogènes de transfert de carbène catalysées par des enzymes modifiées. <sup>[37]</sup> . . . . .	14

1.11 Réactions de cyclopropanation diastéréo- et énantiosélective de dérivés du styrène <b>(a)</b> et insertion N–H d’amines aromatiques <b>(b)</b> catalysées par des myoglobines modifiées ayant un site actif natif de fer-héminique. <sup>[45]</sup> . . . . .	15
1.12 Synthèse de deux complexes corrole comportant un pont carbène inséré dans la liaison N–M caractérisés par l’équipe de Gross et en équilibre avec le complexe carbène actif dans les réactions de transfert de carbène catalysées par les complexes corrole. <sup>[66]</sup> . . . . .	18
1.13 Proposition mécanistique pour l’insertion N–H de carbène catalysée par les complexes de corrole de fer. <sup>[4,69,70]</sup> . . . . .	19
1.14 Complexe de porphyrazine de cobalt et de cuivre (II) avec des motifs pyrazino-bibenzo[b,f]azepine et leurs résultats en catalyse de la cyclopropanation d’oléfines aromatiques et aliphatiques. <sup>[71]</sup> . . . . .	20
1.15 Voies synthétiques <b>(a)</b> et précurseurs <b>(b)</b> les plus courants pour la préparation des phtalocyanines. <sup>[75,76]</sup> . . . . .	22
1.16 Réactions de transfert de nitrène catalysée par des complexes de phtalocyanine.	23
1.17 Aziridination d’alcènes et amination de liaisons C <sub>sp<sup>3</sup></sub> -H. <sup>[91]</sup> . . . . .	24
1.18 Insertions C <sub>sp<sup>3</sup></sub> -H de nitrène intra- et intermoléculaires catalysées par des complexes phtalocyanine de fer et de manganèse. <sup>[92–94]</sup> Comparaison avec les résultats obtenus avec <sup>a</sup> Fe(III)(TPP)Cl, <sup>b</sup> Fe(III)(TPP)SBF <sub>6</sub> , <sup>c</sup> Mn(III)(TPP)SBF <sub>6</sub> , <sup>d</sup> Co(II)(TPP). . . . .	24
1.19 Imidations inter- et intramoléculaires de sulfoxydes catalysées par [Fe(II)Pc].	25
1.20 Synthèse d’aminoalcools et d’aminoéthers non protégés à partir d’alcènes catalysés par la phtalocyanine Fe (II). <sup>[97]</sup> . . . . .	26
1.21 Formation de carbodiimides par métathèse à partir d’isocyanate catalysé par [PcTiO] et le transfert de nitrène sur un carbonyle ou un nitroso à partir d’un titanonitrène préformé [PcTi(IV)=NMe]. <sup>[98,99]</sup> . . . . .	26
1.22 Réaction de Strecker catalysée par les fonctions pyridinium de VO(TPPA) [C(CN <sub>3</sub> ) <sub>4</sub> ]. <sup>[102]</sup> . . . . .	27

1.23	Réaction de cyclisation de cétone $\alpha,\beta$ -insaturée catalysée par [Fe(III)Pc]Cl en présence d'air et de $K_2CO_3$ . <sup>[103]</sup> . . . . .	28
1.24	Réaction d'arylation de liaison N–H par des halogénures d'aryle catalysée par [Cu(II)Pc]. <sup>[104]</sup> . . . . .	28
1.25	Aromatisation de 1,4-dihydropyridines primaires par oxydation catalysée par [Fe(II)Pc]- <i>t</i> -BuOOH. <sup>[105]</sup> . . . . .	28
1.26	Réaction d'alkylation de liaison N–H par des alcools primaires catalysée par [Fe(II)Pc] pour la formation d'amine secondaire ( <b>a</b> ) ou de produit de cyclisation ( <b>b</b> ). <sup>[106]</sup> . . . . .	29
1.27	Synthèse d'oxime à partir d'alcène catalysée par Fe(II)Pc. <sup>[114]</sup> . . . . .	30
1.28	Réactions mettant en oeuvre la réduction de fonctions nitro ( <b>a-d</b> ) et d'imine ( <b>e</b> ). <sup>[107–113]</sup> . . . . .	31
1.29	Utilisation du système [FePc]-O <sub>2</sub> comme co-oxydant catalytique régénérateur de Pd(II) avec ( <b>a</b> ) et sans ( <b>b</b> ) intermédiaire hydroquinone. . . . .	33
1.30	Utilisation du système [FePc]-O <sub>2</sub> comme co-oxydant catalytique régénérateur du composé azo pour la réaction de Mitsunobu. . . . .	33
1.31	Transformation d'oxime en carbonyle catalysée par Co(II)Pc. <sup>[132]</sup> . . . . .	34
1.32	Hydrophosphorylations d'hydrazones et d'azines catalysées par (AlPc' <i>t</i> -Bu <sub>4</sub> )Cl. <sup>[133]</sup> . . . . .	34
1.33	Réaction d'addition de Karasch de composés chlorés CCl <sub>3</sub> R <sub>1</sub> . <sup>[136]</sup> . . . . .	35
1.34	Estérification d'acides par des alcools via l'oxydation de PPh <sub>3</sub> catalysée par Fe(II)Pc en présence d'air ( <b>a</b> ) appliquée sur une variété d'alcools ( <b>b</b> ) et d'acides ( <b>c</b> ). MPO = 4-Methylpyridine N-oxide. <sup>[137]</sup> . . . . .	36
1.35	Synthèse de carbonates cycliques à partir d'époxyde et de CO <sub>2</sub> catalysée par (AlPc)Cl. <sup>[140]</sup> . . . . .	37
1.36	Couplages oxydants C–C et N–N catalysés par FeF <sub>16</sub> Pc en présence de base ou d'acide. <sup>[150]</sup> . . . . .	38
1.37	Triméthylsilylcyanations d'aldéhydes catalysées par le système AlPc-Ph <sub>3</sub> PO. <sup>[154]</sup> . . . . .	39

1.38 (a) Cyclooligomérisation d'aryléthyne catalysée par VOPc favorisant la formation de cyclodimère et (b) cyclisation d'aryloximes catalysée par Fe(II)Pc. <sup>[155,156]</sup> . . . . .	39
1.39 Cyclopropanation du styrène catalysée par [Co(II)Pc] (a), cyclopropanation intramoléculaire d'oléfine catalysée par [Ru(II)F <sub>16</sub> Pc] (b) et intermoléculaire par le triméthylsilyldiazométhane catalysée par [Cu(II)Pc] (c). <sup>[157-159]</sup> . . . .	40
1.40 Réaction d'expansion de cycle de Buchner. . . . .	41
1.41 Catalyse par Cu(II)Pc de l'oléfination d'aldéhydes par transfert de carbène. . . . .	41
1.42 Alkylation (Csp <sup>3</sup> )-H intramoléculaire catalysée par [Fe(III)Pc]BArF <sub>4</sub> passant par la formation d'un intermédiaire métallocarbène. <sup>[163]</sup> . . . . .	42
1.43 Mécanisme proposé pour l'alkylation (Csp <sup>3</sup> )-H intramoléculaire catalysée par [Fe(III)Pc]BAr <sub>4</sub> <sup>F</sup> . <sup>[163]</sup> . . . . .	43
<b>Partie II : Les complexes de phthalocyanine de ruthénium</b>	<b>45</b>
1.1 Proposition de mécanisme de cyclopropanation du styrène catalysée par le complexe [RuPc(OBu) <sub>8</sub> ](CO). . . . .	53
<b>Partie III : Les complexes de porphyrazine de fer</b>	<b>62</b>
1.1 Réaction de l'EDA en présence de (FePzPr <sub>8</sub> )(OH) lorsque la 2-méthoxyéthylamine est ajoutée lentement. . . . .	71
1.2 Mécanismes proposés d'activation du composé diazo et de sa réactivité avec différents substrats. . . . .	76
1.3 Proposition de mécanisme d'activation de la formation du complexe métallocarbène actif en cyclopropanation par coordination d'une deuxième unité de complexe (b) et par coordination axiale de pyrrole (c). La formation de carbène est négligeable en présence de seulement 0,02 mol% de catalyseur (a). . . . .	79

- 1.4 Conditions réactionnelles pour l'étude des corrélations de Hammett en cyclopropanation (**a**) et insertion N-H (**b**). . . . . 80
- 2.1 Réactions de compétition pour la réalisation de corrélations de Hammett. . . 89

## Partie IV : Les complexes de phtalocyanine de fer 95

- 1.1 Produits de réaction. . . . . 100
- 1.2 Réaction de formation de 2,3-diéthyl 2,3-bis(phényl-N-méthylamino)succinate **2b**. . . . . 105
- 1.3 Conditions réactionnelles pour la formation de dérivés de 1,2-diaminoacides à partir de dérivés de l'aniline. . . . . 106
- 1.4 Réactions de formation de dérivés de 1,2-diaminoacides à partir d'amines chirales : (S)-(-)- $\alpha$ -méthylbenzylamine (**a**), esters d'acides aminés (**b,c**). Rendements par rapport à l'amine de départ déterminés par RMN. . . . . 109
- 1.5 Bilan des espèces formées lors de la réaction de l'aniline avec l'EDA. . . . 116
- 1.6 Réaction de l'EDA avec de l'aniline deutérée. . . . . 117
- 1.7 Proposition de deux voies mécanistiques conduisant à un intermédiaire oxydé  $\text{PhNHC}^{\bullet}\text{HCO}_2\text{Et}$  hypothétique permettant la formation de la diamine. L'oxydation se ferait sur l'intermédiaire ylure ou sur le produit de mono-insertion N-H. . . . . 118
- 1.8 Test de synthèse de diamine directement à partir de produit de mono-insertion N-H (**a**) et hypothèse de conditions nécessaires à cette synthèse (**b**). . . . . 119
- 1.9 Expérience de synthèse de diamine mixte (**a**) et de test de réactivité de  $\text{PhNHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$  dans la réaction de formation de diamine (**b**). . . . . 120
- 1.10 Expérience de piégeage de l'ylure.<sup>[69,70]</sup> . . . . . 121
- 1.11 Réaction en présence de  $\text{CBrCl}_3$ . . . . . 122



---

1.12	Proposition de mécanisme. . . . .	123
1.13	(a) L'insertion de carbène classique dans les liaisons N–H d'amines et (b) l'insertion N-H accompagnée d'un couplage C–C oxydant conduisant à des dérivés 1,2-diamine. . . . .	125
2.1	Réactions d'insertion de carbène simples (a) et doubles (b) dans le groupe amino des substrats. . . . .	128
2.2	Transformation du 2-amino-1,3,4-thiadiazole <b>33</b> en un ou deux produits de mono et double insertion N-H de carbène par phénomène de tautomérie. . .	133
2.3	Transformation de la 2-aminothiazoline <b>35</b> en un ou deux produits de mono et double insertion N-H de carbène par phénomène de tautomérie. . . . .	134

# Liste des tableaux

<b>Partie II : Les complexes de phtalocyanine de ruthénium</b>	<b>45</b>
1.1 Cyclopropanation du styrène par l'EDA catalysée par différentes phtalocyanines de ruthénium. . . . .	49
1.2 Résultats de cyclopropanation de dérivés du styrène par EDA catalysée par $[\text{RuPc}(\text{OBu})_8](\text{CO})$ . . . . .	50
1.3 Résultats de cyclopropanation d'oléfines aliphatiques par l'EDA catalysée par $[\text{RuPc}(\text{OBu})_8](\text{CO})$ . . . . .	51
1.4 Cyclopropanation du styrène utilisant divers précurseurs de carbène de type diazo catalysée par $[\text{RuPc}(\text{OBu})_8](\text{CO})$ . . . . .	52
2.1 Optimisation de la cyclopropanation du styrène par l'EDA catalysée par $[\text{RuPc}(\text{OBu})_8]_2(\mu\text{-C})$ . . . . .	57
2.2 Cyclopropanation de différents dérivés du styrène par l'EDA catalysée par $[\text{RuPc}(\text{OBu})_8]_2(\mu\text{-C})$ . . . . .	59
2.3 Insertions N-H de l'EDA dans différentes amines catalysées par $[\text{RuPc}(\text{OBu})_8]_2(\mu\text{-C})$ . . . . .	60

**Partie III : Les complexes de porphyrazine de fer 62**

- 1.1 Insertion N-H de l'aniline par l'EDA catalysées par [FePzPr<sub>8</sub>](OH). . . . . 67
- 1.2 Insertion N-H d'amines aromatiques par l'EDA catalysées par [FePzPr<sub>8</sub>](OH). 68
- 1.3 Insertion N-H d'amines aliphatiques par l'EDA catalysées par [FePzPr<sub>8</sub>](OH). 70
- 1.4 Cyclopropanation du styrène par l'EDA catalysée par [FePzPr<sub>8</sub>](OH). . . . 72
- 1.5 Cyclopropanation d'oléfines par l'EDA catalysée par [FePzPr<sub>8</sub>](OH). . . . 74
  
- 2.1 Cyclopropanation catalytique du styrène par l'EDA catalysée par les complexes (FePzPr<sub>8</sub>)<sub>2</sub>O, (FePzPr<sub>8</sub>)<sub>2</sub>C et (FePzPr<sub>8</sub>)<sub>2</sub>N. . . . . 86

**Partie IV : Les complexes de phtalocyanine de fer 95**

- 1.1 Répartition des diastéréoisomères des diamines chirales. . . . . 111
- 1.2 Réaction de l'aniline avec l'EDA en présence de différents catalyseurs. . . . 115
  
- 2.1 Insertion de carbène dans les liaisons N-H de la 2-aminothiadiazole **30** catalysés par [(15C5)<sub>4</sub>PcFe]Cl. . . . . 129
- 2.2 Insertions de carbène dans les liaisons N-H de différents dérivés d'amino thia- et thiadiazole catalysés par [(15C5)<sub>4</sub>PcFe]Cl. . . . . 130

# **Première partie**

## **Introduction**



# Introduction générale

L'objectif de cette thèse est d'explorer l'utilisation de complexes de phtalocyanine et de porphyrazine en catalyse du transfert de carbène. Leur structure se rapproche de celle des porphyrines. Contrairement à ces dernières, les phtalocyanines et porphyrazines n'ont été que très rarement utilisées en catalyse du transfert de carbène. Pourtant leur structure est hautement ajustable, que ce soit au niveau du métal utilisé, du ligand ou de leur structure qui peut être monomérique ou dimérique. Ils offrent donc une grande variété de possibilités structurales et électroniques qui n'attendent que d'être mises à profit en catalyse. Les phtalocyanines sont très utilisées en catalyse d'oxydation qui passe par la formation d'un complexe fer-oxo. Par analogie, les structures métal-nitrène et métal-carbène sont des objets d'étude intéressants car elles sont isoélectroniques du complexe métal-oxo. C'est ainsi que nous nous sommes intéressés à la catalyse du transfert de carbène.

Après avoir présenté la catalyse du transfert de carbène et le rôle important des complexes porphyrinoïdes et des hémoprotéines dans ce domaine, il sera exposé l'emploi des phtalocyanines en catalyse homogène, excepté en catalyse des réactions d'oxydation, et plus particulièrement en transfert de carbène.

La deuxième partie traitera de l'utilisation de complexes de phtalocyanine de ruthénium avec dans un premier temps l'utilisation de complexes de phtalocyanine de ruthénium (III) mononucléaire en catalyse de la cyclopropanation d'oléfines. Dans un deuxième temps, l'utilisation du complexes  $\mu$ -carbido dimère de phtalocyanine de ruthénium (IV) en transfert de carbène dans les liaisons N-H et C=C des oléfines sera décrite.

La troisième partie présente l'étude de complexes de porphyrazine de fer en transfert de carbène pour la cyclopropanation d'oléfines et l'insertion N-H d'amines. Nous verrons dans le premier chapitre de cette troisième partie, la particularité de la réactivité du complexe monomérique de porphyrazine de fer (III) et son explication du point de vue mécanistique. Dans un deuxième chapitre, nous nous intéresserons à l'impact des ponts axiaux monoato-

miques  $\mu$ -oxo,  $\mu$ -carbido et  $\mu$ -nitrido de complexes dimériques de porphyrine de fer sur leurs propriétés catalytiques et électroniques.

Nous finirons par exposer dans la quatrième partie, la réactivité toute particulière d'un complexe monomérique de phtalocyanine de fer substitué d'éthers couronne. Dans un premier temps, nous présenterons sa capacité à catalyser une réaction tandem sans précédent pour la synthèse de composés 1,2-diamine puis, dans un deuxième temps, son utilisation comme catalyseur en insertion N–H de carbène dans des composés hétéroaromatiques contenant du soufre.

# Introduction bibliographique

## 1.1 Le transfert de carbène

Les réactions de transfert de carbène sont un outil très important en synthèse organique. C'est une méthode extrêmement versatile qui permet d'accéder à des produits aux fonctionnalités difficiles d'accès.<sup>[1-4]</sup> C'est une méthode puissante pour la construction de liaisons C-C et C-hétéroatome. En effet, elle permet d'effectuer des réactions de cyclopropanation, d'insertion X-H (X = C, N, O, S, Si) (Schéma 1.1).

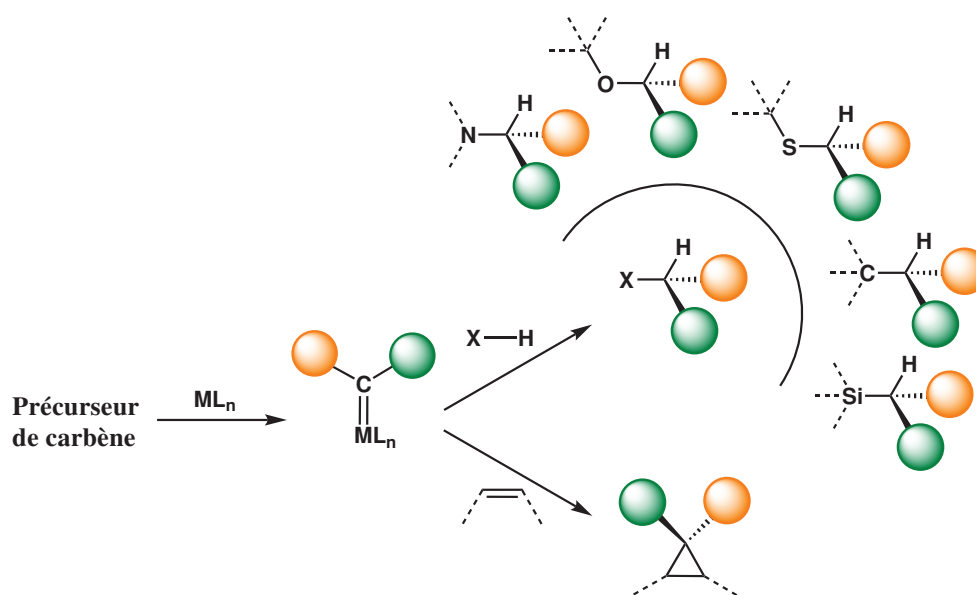


SCHÉMA 1.1 Réactions de transfert de carbène.

Le transfert de carbène peut aussi permettre l'oléfination de carbonyle, la formation d'ylures (oxonium, sulfonium, ammonium), la cycloaddition aromatique et l'addition dipolaire.<sup>[5]</sup> Les composés diazo et plus particulièrement les  $\alpha$ -diazocarbonyles sont les précurseurs de



carbène les plus répandus et pour cause, ils sont connus depuis plus d'un siècle avec en 1906 la première description de la décomposition du diazoacétate d'éthyle catalysée par le bronze (Schéma 1.2) par Silberrad et Roy.<sup>[6]</sup>

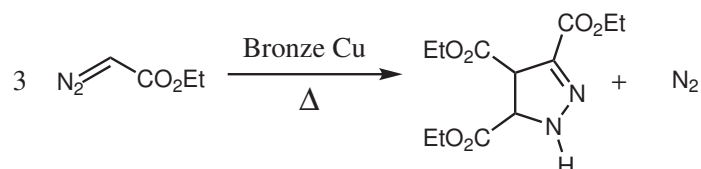


SCHÉMA 1.2 Réactivité du diazoacétate d'éthyle catalysée par le cuivre de bronze.<sup>[6]</sup>

Et c'est ainsi que commence l'histoire des réactions de transfert de carbène.

Yates en 1952 a décrit l'insertion de carbène dans les liaisons X-H (X = N, O, S) utilisant également le bronze comme catalyseur.<sup>[7]</sup> C'est aussi le premier à suggérer la formation d'espèces métallocarbènes intermédiaires qui sont alors transférées au substrat. Ce n'est que plus tard qu'indépendamment Nosaki<sup>[8]</sup> et Moser<sup>[9,10]</sup> ont utilisé des complexes de cuivre solubles et souligné l'importance du choix du couple métal-ligand pour induire la catalyse du transfert de carbène. C'est à ce moment là que cette technique a été utilisée pour la cyclopropanation d'oléfines (Schéma 1.3).

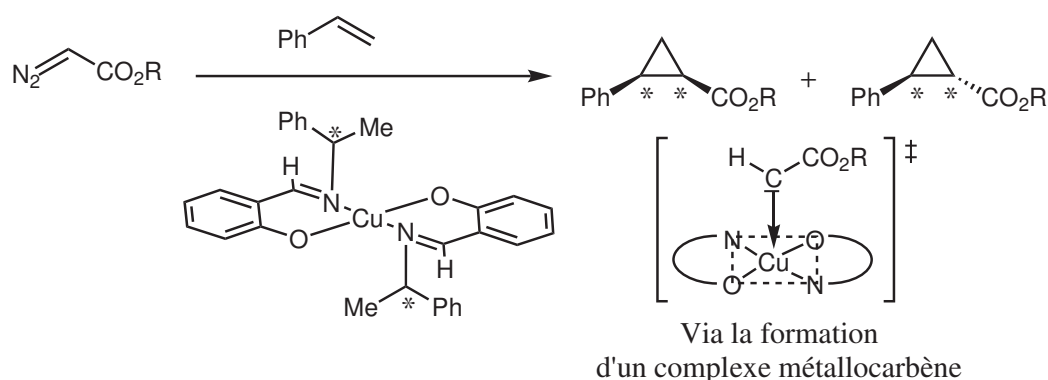
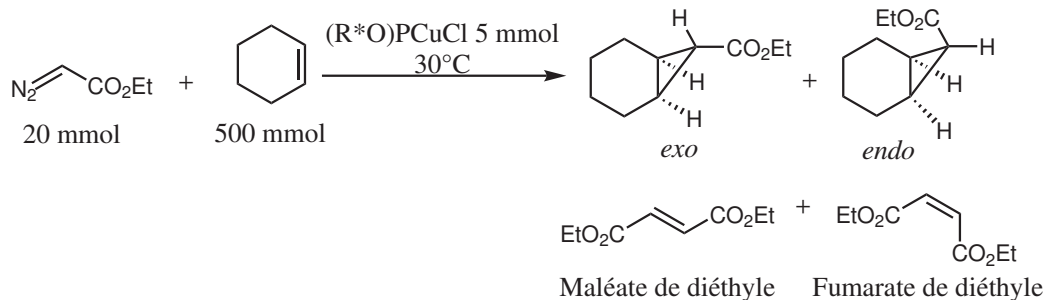


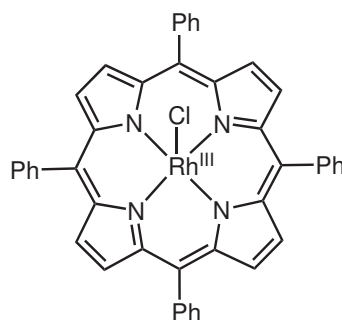
SCHÉMA 1.3 Cyclopropanation d'oléfines catalysée par des complexes de cuivre solubles.<sup>[8]</sup>

Pour cette réaction, Nozaki et Noyori ont reporté lors de l'utilisation de complexe de cuivre chiral, une induction asymétrique dans les réactions catalytiques de cyclopropanation (Schéma 1.4). La formation des sous-produits de dimérisation du carbène, le maléate de diéthyle et le fumarate de diéthyle, était aussi décrite.



**SCHÉMA 1.4** Cyclopropanation du cyclohexène catalysée par un complexe de cuivre chiral soluble.<sup>[10]</sup>

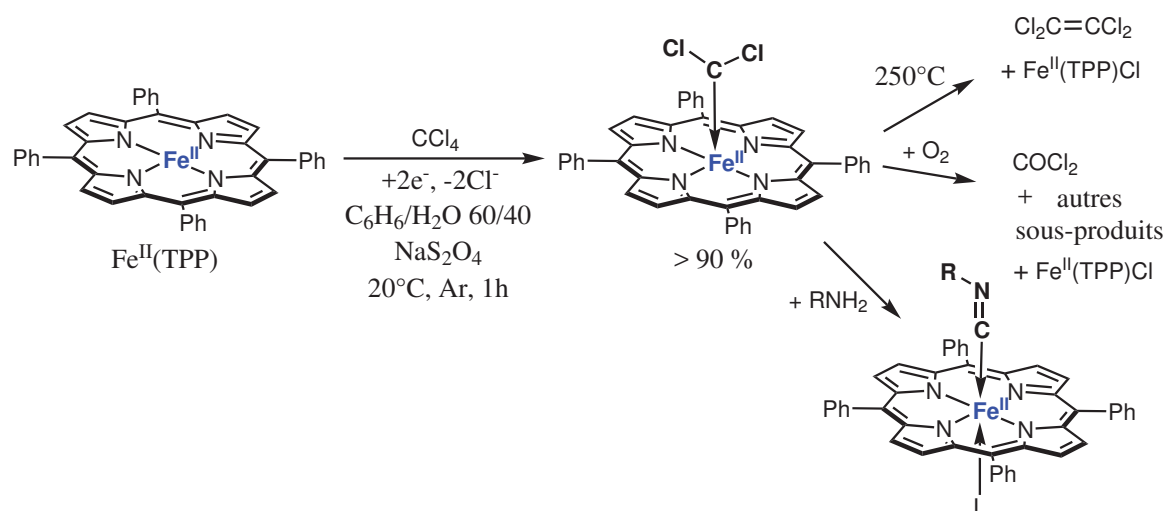
Par la suite, les acétates de palladium (II) et de rhodium (II) remplacèrent le cuivre dans les années 1970. Les complexes de palladium et de rhodium ont alors attiré beaucoup d'attention par la suite pour leurs propriétés remarquables en transfert de carbène.<sup>[11]</sup> Parmi ces complexes, pour la plupart bimétalliques, le complexe de porphyrine de rhodium (III) (Figure 1.1) fut le premier complexe mononucléaire utilisé et malgré sa moindre performance par rapport au rhodium (II) acétate, il a démontré une stéréosélectivité sortant de l'ordinaire pour le produit de cyclopropanation de forme *endo*. Ceci a permis de démontrer l'impact important du macrocycle sur la sélectivité de la réaction.<sup>[12,13]</sup>



**FIGURE 1.1** Tétraphénylporphyrine de rhodium (III), Rh(III)(TPP)Cl.

Au même moment, Mansuy s'intéressait au mécanismes catalytiques au sein des enzymes cytochromes P450 responsables de la dégradation par oxydation des molécules indésirables chez de nombreux êtres vivants. Plus particulièrement, il s'est penché sur la réactivité de cette enzyme vis-à-vis des molécules halogénées. En effet, de nombreuses molécules halogénées telles que le DDT étaient utilisées dans les pesticides et leur réactivité avec les cytochromes P450 formant des complexes fer-carbène permettait d'expliquer leur toxicité chez les insectes.<sup>[14]</sup> Pour démontrer cela, il a ainsi développé la synthèse de complexes modèles de carbènes stables à l'instar de leurs homologues catalytiques. Et c'est en 1980 qu'il rapporte l'isolation et la caractérisation du premier complexe de métal-carbène (Schéma 1.5).

La réaction d'un complexe de méso-tétraphénylporphyrine de fer avec le précurseur de carbène  $\text{CCl}_4$  permet de former quantitativement un complexe carbène  $\text{Fe(II)(TPP)(CCl}_2)$  très stable. A ce moment là ont été également testé un ensemble d'applications de ce complexe dans des réactions stœchiométriques mais il n'a réagi qu'avec du dibrome ou de l'oxygène ou de bons nucléophiles tels que des amines en raison de sa haute stabilité. La cyclopropanation du cyclohexène avait été testée sans succès.



**SCHEMA 1.5** Formation quantitative du premier complexe carbène stable de tétraphénylporphyrine de fer,  $\text{Fe(II)(TPP)(CCl}_2)$  et les exemples de sa réactivité.<sup>[14]</sup>

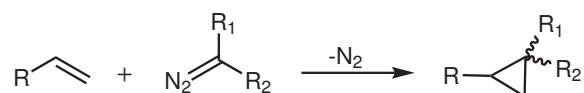
Par la suite, des complexes carbène de chrome, de molybdène et de tungstène ont été synthétisés avec des ligands non porphyrinoïdes et des réactions stœchiométrique de ces carbènes avec des oléfines ont été réalisées.<sup>[11]</sup>

L'intérêt pour les complexes de porphyrine s'est ensuite vraiment développé avec les travaux prometteurs de Kodadek et Woo qui ont suivi en 1995.<sup>[15]</sup> Ils ont reporté l'utilisation efficace du  $[\text{Fe(II)(TTP)}]$  en cyclopropanation du styrène à température ambiante en utilisant le diazoacétate d'éthyle (EDA) comme précurseur de carbène.

## 1.2 Les porphyrines en transfert de carbène

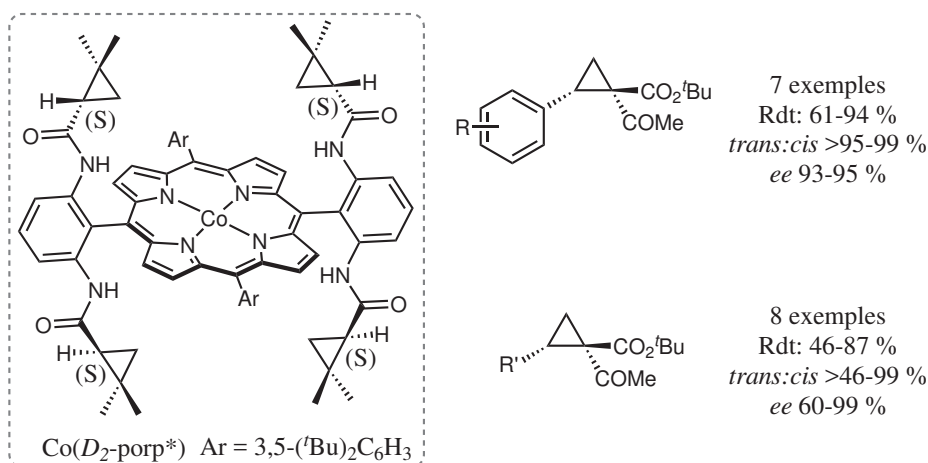
### 1.2.1 Les porphyrines en cyclopropanation

Les complexes de porphyrine en transfert de carbène ont été beaucoup utilisés en cyclopropanation (Schéma 1.6). Suivant le métal utilisé, les propriétés catalytiques peuvent varier au niveau de la sélectivité, mettant en jeu des mécanismes différents.



**SCHÉMA 1.6** Réaction de cyclopropanation d'oléfine utilisant un composé diazo comme précurseur de carbène.

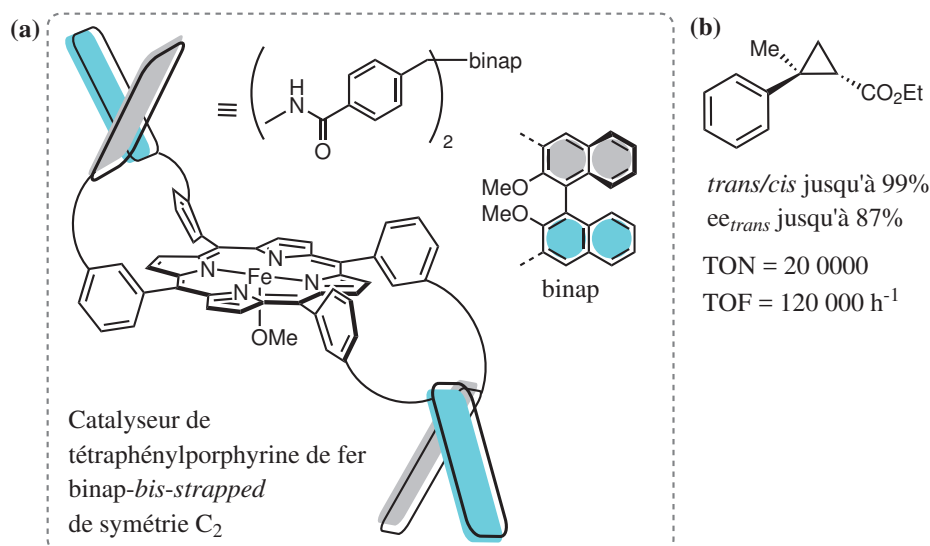
La catalyse de la cyclopropanation utilisant les porphyrines de cobalt et de fer s'est beaucoup développée récemment en alternative à l'utilisation des métaux nobles. En 1974, Nakamura a utilisé pour la première fois un complexe de cobalt en cyclopropanation par transfert de carbène et depuis, les complexes de cobalt ont été très utilisés.<sup>[16]</sup> Parmi eux, les porphyrines de cobalt ont prouvé une efficacité et une stéréosélectivité remarquables grâce au passage par un intermédiaire métalloradicalaire (Figure 1.2).<sup>[4,17]</sup>



**FIGURE 1.2** Résultats de la cyclopropanation diastéréosélective de dérivés du styrène catalysée par Sn(IV)(TPP)L<sub>2</sub>.<sup>[17]</sup>

Les premières porphyrines de fer utilisées pour la cyclopropanation asymétrique ont été reportées par Rose et Woo puis par Wong mais avec une activité et/ou une sélectivité

modeste.<sup>[15,18,19]</sup> Il faudra attendre les travaux de Boitrel et Gallo en 2014 pour atteindre une réactivité et sélectivité remarquables avec la porphyrine *bis*-binap de fer (III) (Figure 1.3).<sup>[20]</sup>

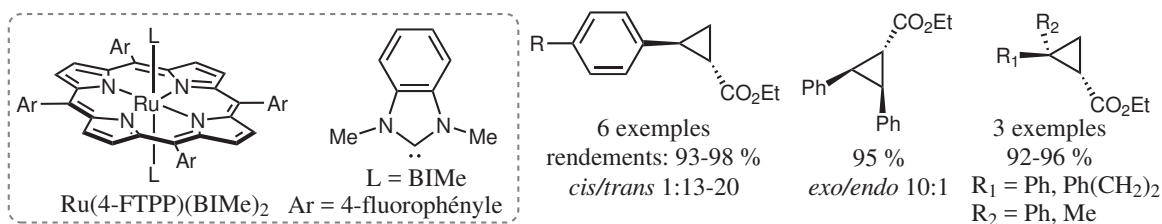


**FIGURE 1.3** Schéma représentant (a) la tétraphénylporphyrine binap-*bis*-strapped de symétrie  $C_2$  synthétisée par Boitrel, Gallo *et al.* et (b) ses résultats en catalyse de la cyclopropanation diastéro- et énantiosélective du  $\alpha$ -méthylstyrène par l'EDA.<sup>[20]</sup>

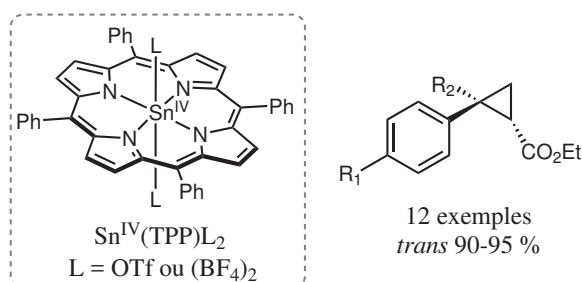
Quant à Morandi et Carreira, ils ont développé une méthode par formation *in situ* de composés diazo car certains d'entre eux sont instables et peuvent être difficiles à utiliser comme matière première dans le contexte d'une production industrielle.<sup>[21]</sup>

Les porphyrines de rhodium et de ruthénium ont été beaucoup utilisées mais moins ces dernières années et présentent des problèmes de sélectivité en raison de la possibilité de réactions secondaires comme l'insertion C–H allylique quand la porphyrine de rhodium est utilisée.<sup>[22]</sup> Cependant, la porphyrine de ruthénium avec des ligands carbène N-hétérocycliques Ru(4-FTPP)(BIME)<sub>2</sub> a été utilisée avec succès en cyclopropanation d'oléfines de manière rapide (TOF jusqu'à 1950  $min^{-1}$ ) avec de très bons rendements et sans sous-produit de dimérisation de l'EDA (Schéma 1.7).<sup>[23]</sup> Les porphyrines d'osmium ont aussi été étudiées en cyclopropanation.<sup>[24]</sup>

D'autres métaux ont été utilisés mais plus récemment comme les porphyrines d'iridium et d'étain. Ce dernier a une diastéréosélectivité très élevée pour le cyclopropane *trans* (Schéma 1.8).<sup>[25,26]</sup>



**SCHÉMA 1.7** Cyclopropanation d'oléfines riches et pauvres en électrons catalysée par Ru(4-FTPP)(BIME)<sub>2</sub>, une porphyrine avec des ligands carbènes N-hétérocycliques.<sup>[23]</sup>



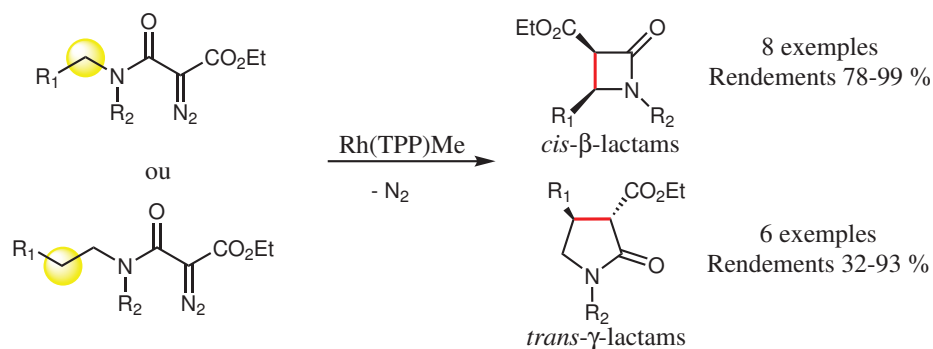
**SCHÉMA 1.8** Résultats de la cyclopropanation diastéréosélective de dérivés du styrène catalysée par Sn(IV)(TPP)L<sub>2</sub>.<sup>[26]</sup>

## 1.2.2 Les porphyrines en insertion de carbène dans les liaisons X–H

Les porphyrines ont aussi été étudiées en transfert de carbène dans les liaisons X–H (X = C, N, S, O, Si) car c'est une chimie très utile pour la synthèse de composés bioactifs.<sup>[27]</sup>

Les porphyrines de fer, aussi utilisées en cyclopropanation comme vu précédemment, ont été largement étudiées dans ce type de réaction.<sup>[1–3]</sup> Des travaux récents ont été reportés sur l'insertion de carbènes électrophiles dans des liaisons C<sub>sp<sup>2</sup></sub>-H initialement pauvres en électrons mais enrichies grâce à un ylure de phosphonium catalysée par du chlorure de tétra(4-chlorophényl)porphyrine de fer [Fe(III)(TCP)Cl].<sup>[28]</sup> Auparavant, ce type de réaction était seulement reporté avec des liaisons C<sub>sp<sup>2</sup></sub>-H riches en électrons. Che a montré que des porphyrines de ruthénium (II) biscoordonnées par des carbènes N-hétérocycliques (NHC) en positions axiales permettent une meilleure efficacité en transfert de carbène par rapport aux mêmes porphyrines ne comportant qu'un ligand CO axial. En effet, la présence d'un ligand fortement  $\sigma$  donneur en position *trans* permet de faciliter la formation du complexe métallocarbène par stabilisation de ce dernier. Ainsi le complexe [Ru(4-F-TPP)(BIME)<sub>2</sub>] permet le transfert de carbène dans les oléfines comme vu précédemment p. 11, mais aussi l'insertion dans les liaisons N-H, S-H et O-H ainsi que dans la liaison C-H vinylique du 1,4-cyclohexadiène.<sup>[23]</sup> [Rh(III)(TPP)]Me a été utilisé pour l'insertion intramoléculaire

de liaisons  $C_{sp^3}$ -H adjacentes à un azote pour la cyclisation en lactames *cis-β* et *trans-γ* (Schéma 1.9).<sup>[29]</sup>



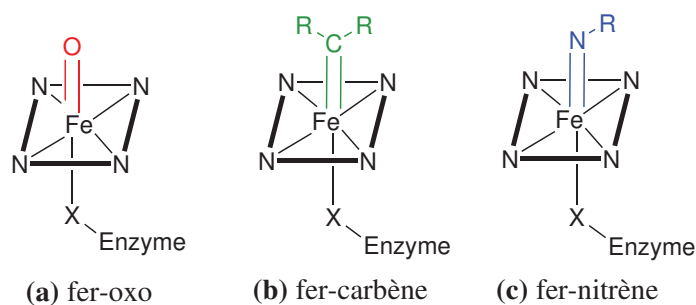
**SCHÉMA 1.9** Synthèses de lactames *cis-β* et *trans-γ* catalysées par Rh(TPP)Me.<sup>[29]</sup>

La formation rapide du complexe métallocarbène par réaction du précurseur diazo avec la porphyrine d'iridium<sup>[30,31]</sup> a permis son utilisation en insertion C–H intramoléculaire benzylique allylique et adjacente à un oxygène ainsi que l'insertion intramoléculaire dans les liaisons Si–H et intermoléculaire dans les liaisons N–H.<sup>[32–35]</sup> Quant à Zhang, il a réussi l'insertion de carbène dans des liaisons C–H benzyliques de manière intramoléculaire et asymétrique en utilisant une porphyrine de cobalt (II) de symétrie  $D_2$ . Le complexe métallocarbène est ici de type radicalaire de type  $[\text{Co(III)(Por}^*)]\bullet\text{CR}_1\text{R}_2$ .<sup>[36]</sup>

## 1.3 Les hémoprotéines en catalyse du transfert de carbène

Depuis le développement de la biocatalyse enzymatique, elle a rencontré un très grand succès dans les cas bien précis où elle était applicable. En effet, elle permet la réduction significative des déchets industriels et des coûts de production par rapport aux synthèses stœchiométriques et autres procédés catalytiques grâce à la faculté des enzymes à fonctionner en conditions douces avec des rendements et sélectivités élevés.<sup>[37]</sup> Ceci a été rendu possible grâce aux outils bien établis de l'ingénierie des protéines qui permettent d'augmenter considérablement leur activité, sélectivité et stabilité.<sup>[38,39]</sup> Cette utilisation des enzymes en synthèse est cependant limitée par le répertoire restreint des réactions biocatalytiques naturelles connues. Les catalyseurs synthétiques inventés au fil des ans par les chimistes pour transformer les produits issus du pétrole contrastent par la profusion des réactions qu'ils rendent possibles et qui sont sans équivalent dans la nature.

Mais les nombreux travaux sur les complexes de métalloporphyrine en catalyse du transfert de carbène et de nitrène ont inspiré l'utilisation d'enzymes héminiques pour la catalyse de réactions non endogènes. En effet les enzymes héminiques possèdent des porphyrines comme cofacteurs. Certaines d'entre elles, comme les cytochromes P450, nativement, catalysent le transfert d'oxygène par formation d'un fer-oxo.<sup>[40]</sup> Or, cet intermédiaire formellement  $\text{Fe(V)=O}$  ou  $\text{FeP}^{+\bullet}(\text{IV)=O}$  est isoélectronique du fer-carbène et du fer-nitrène (Figure 1.4), d'où l'idée de tester la capacité de l'enzyme à former des complexes fer-carbène ou fer-nitrène et catalyser leur transfert.



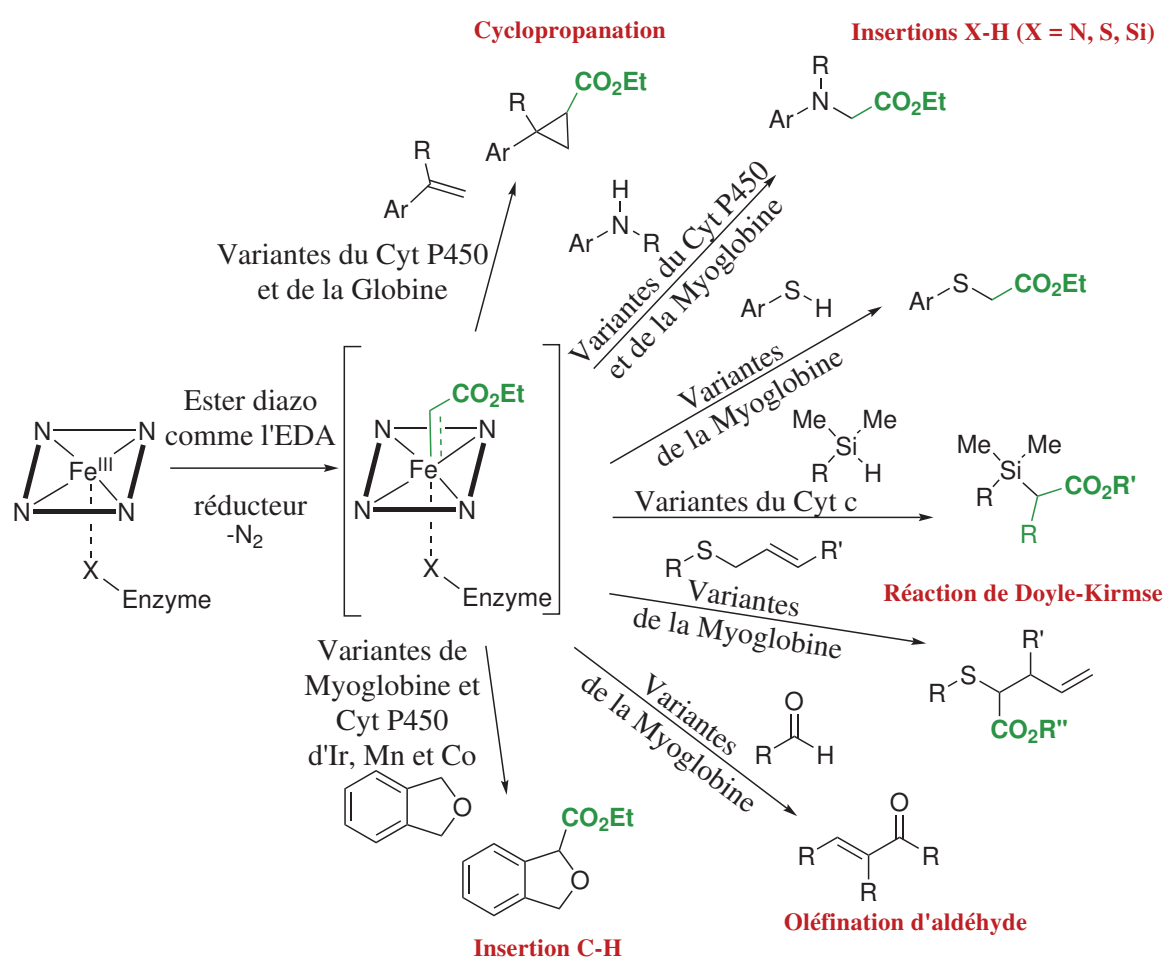
**FIGURE 1.4** Représentation des structures des complexes fer-oxo (a), fer-carbène (b) et fer-nitrène (c) isoélectroniques dans le cofacteur hémique du cytochrome P450.

C'est ainsi que Coelho *et al.* ont été les premiers à démontrer que le cytochrome P450<sub>BM3</sub> et d'autres protéines contenant une hème peuvent être employés comme biocatalyseurs de cyclopropanation en utilisant le diazoacétate d'éthyle comme précurseur de carbène.<sup>[41]</sup>



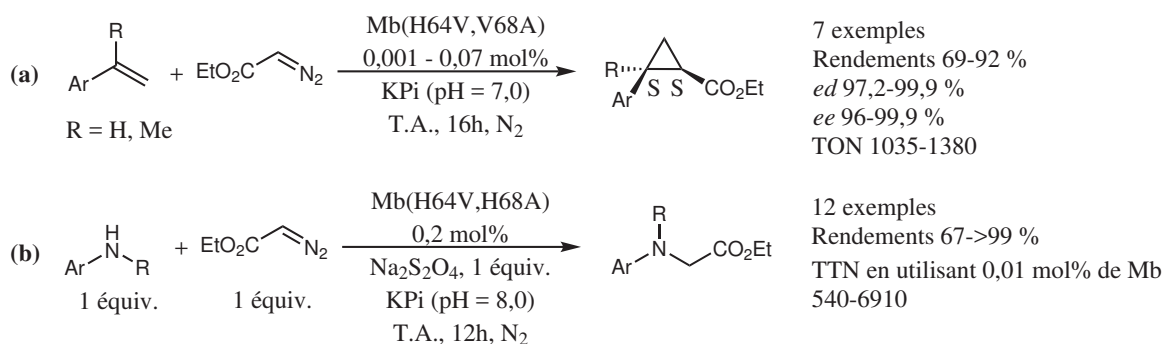
Ensuite ils ont démontré que l'activité et la stéréosélectivité de la réaction pouvait être améliorée par mutation de la protéine.

Le principe est de partir d'une trace d'activité comme point de départ puis la mutation de la protéine avec comme but l'augmentation des capacités catalytiques. À partir de là, un nouveau pan de la catalyse s'est ouvert, celui de la biocatalyse de réactions non-endogènes en créant et optimisant de nouvelles enzymes pour qu'elles présentent une nouvelle réactivité synthétiquement utile. Cette technique repose principalement sur l'évolution dirigée de protéine et sur l'exploitation de leur cofacteur. C'est le domaine en pleine expansion et prometteur qui a valu aux travaux d'Arnold le prix Nobel de chimie 2018.



**SCHÉMA 1.10** Réactions non endogènes de transfert de carbène catalysées par des enzymes modifiées.<sup>[37]</sup>

Un ensemble grandissant de réactions par catalyse enzymatique a ainsi été développé (Schéma 1.10). D'autres variantes du cytochrome P450 et de la de globine (Schéma 1.11) peuvent catalyser la cyclopropanation d'oléfines.<sup>[42-48]</sup>



**SCHÉMA 1.11** Réactions de cyclopropanation diastéréo- et énantiosélective de dérivés du styrène (a) et insertion N–H d'amines aromatiques (b) catalysées par des myoglobines modifiées ayant un site actif natif de fer-héminique.<sup>[45]</sup>

Après la cyclopropanation du styrène, les variantes de P450 ont permis de catalyser l'insertion N–H de carbène<sup>[43]</sup> puis l'insertion C–H intramoléculaire de nitrène.<sup>[49,50]</sup> Le cytochrome P411 muté a à son tour permis la catalyse du transfert de nitrène pour réaliser sulfimidations,<sup>[51]</sup> aziridinations<sup>[52]</sup> et aminations C–H intermoléculaires.<sup>[53,54]</sup> Fasan et ses collègues ont montré que la myoglobine aussi peut être un catalyseur très efficace de la cyclopropanation,<sup>[45]</sup> de l'insertion N–H et S–H<sup>[55,56]</sup> de carbène et de l'amination C–H intramoléculaire par transfert de nitrène.<sup>[57]</sup> Kan et al. ont développé avec succès l'utilisation du cytochrome C fonctionnant en milieu biologique pour l'insertion Si–H de carbène stéréo et chimiosélective.<sup>[58]</sup> Et enfin des variantes de myoglobine peuvent aussi catalyser des transferts de carbène pour la réaction de Doyle-Kirmse<sup>[59,60]</sup> et l'oléfination d'aldéhydes,<sup>[61]</sup> une variante de la réaction de Wittig. Quant à la réaction de Doyle-Kirmse elle consiste en un réarrangement [2,3]-sigmatropique de sulfure allylique ou propargylique en présence d'un  $\alpha$ -diazoester.

Bien que la plupart des réactions aient été obtenues avec le cofacteur de l'hème de fer natif, l'activité d'insertion C–H de carbène n'a pu être obtenue que par remplacement du fer du cofacteur porphyrine dans des cytochromes par de l'iridium ou dans des myoglobines par du manganèse ou du cobalt.<sup>[62-64]</sup> L'utilisation de cytochrome modifié avec de l'iridium a également permis la cyclopropanation d'oléfines internes, aliphatiques et électrodéficientes non transformées par les enzymes de fer.<sup>[65]</sup> L'optimisation des enzymes dans ces diverses

réactions a permis de surpasser les capacités des catalyseurs moléculaires en termes d'activité et de chimio- et stéréosélectivité. C'est pourquoi ce domaine récent est en pleine expansion.

## 1.4 Les complexes porphyrinoïdes en transfert de carbène

Des analogues des porphyrines tels que les corroles, les sapphyrines et porphyrazines ont été utilisés comme catalyseurs de transfert de carbène (Figure 1.5).

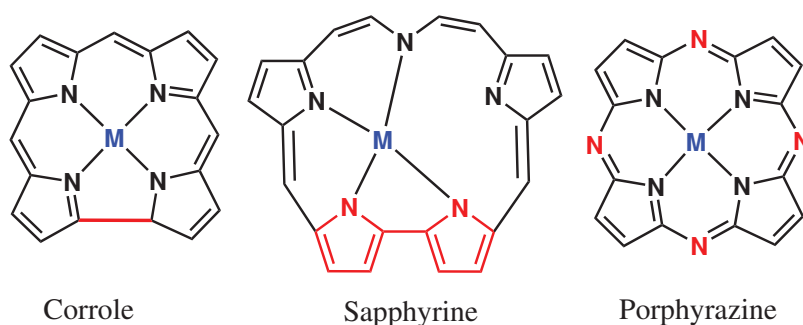


FIGURE 1.5 Complexes porphyrinoïdes utilisés en catalyse du transfert de carbène.

### 1.4.1 Les corroles

Gross *et al.* ont montré la supériorité du complexe de corrole de fer (IV) par rapport à la porphyrine de fer (III) en cyclopropanation grâce à ses caractéristiques électroniques et stériques. Ils ont ensuite étudié ce complexe avec différents degrés d'oxydation et ligands sans y voir d'impact significatif mais ils ont observé que le fer est réduit à l'état d'oxydation (III) par l'EDA pour être actif.<sup>[66,67]</sup> Le même type d'étude a montré l'importance du ligand axial dans le cas de la corrole de rhodium (III).<sup>[67]</sup>

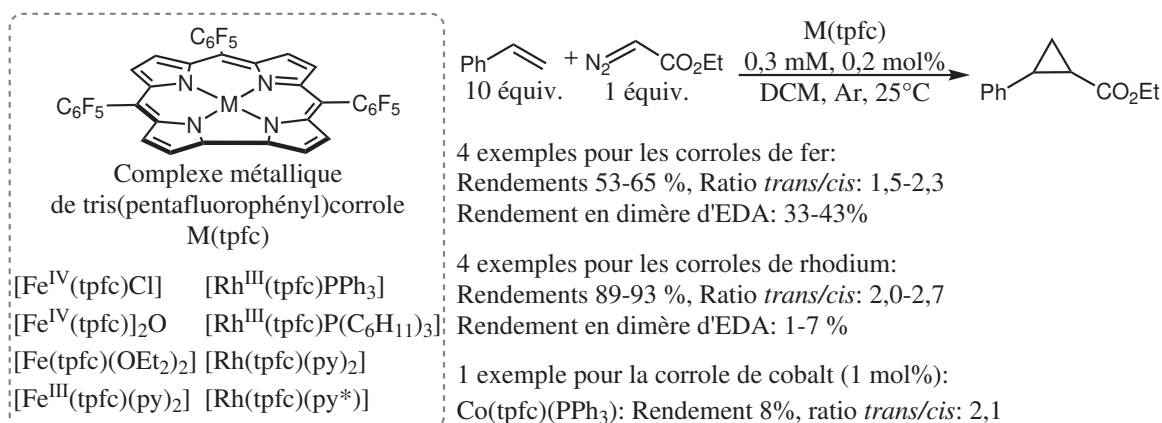
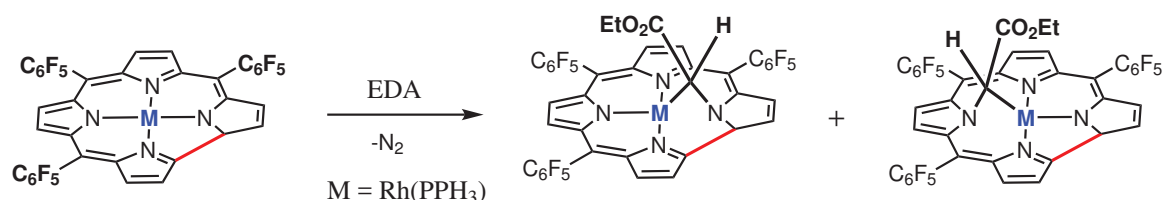


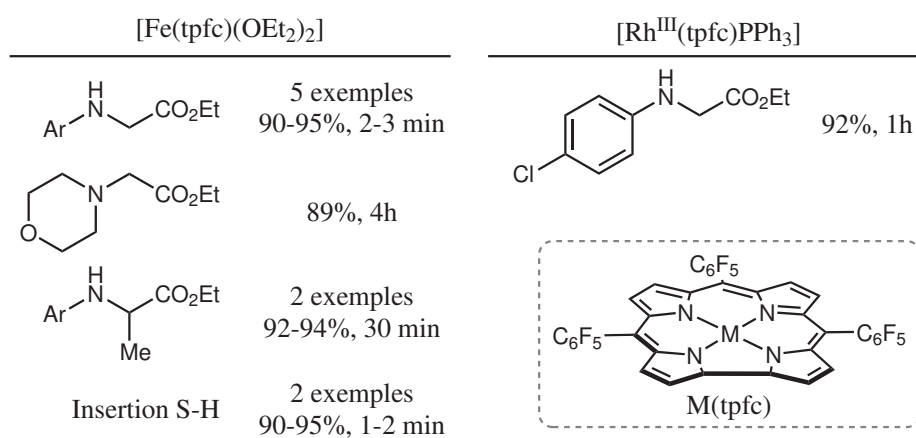
FIGURE 1.6 Complexes de corrole utilisés en catalyse de la cyclopropanation du styrène.

Pour les complexes de corrole de rhodium et de cobalt, le complexe métallocarbène est sujet à une insertion du carbène dans la liaison N–M du complexe et ce serait la forme active en réaction de cyclopropanation avec ces métaux (Schéma 1.12).<sup>[66,68]</sup>



**SCHÉMA 1.12** Synthèse de deux complexes corrole comportant un pont carbène inséré dans la liaison N–M caractérisés par l'équipe de Gross et en équilibre avec le complexe carbène actif dans les réactions de transfert de carbène catalysées par les complexes corrole.<sup>[66]</sup>

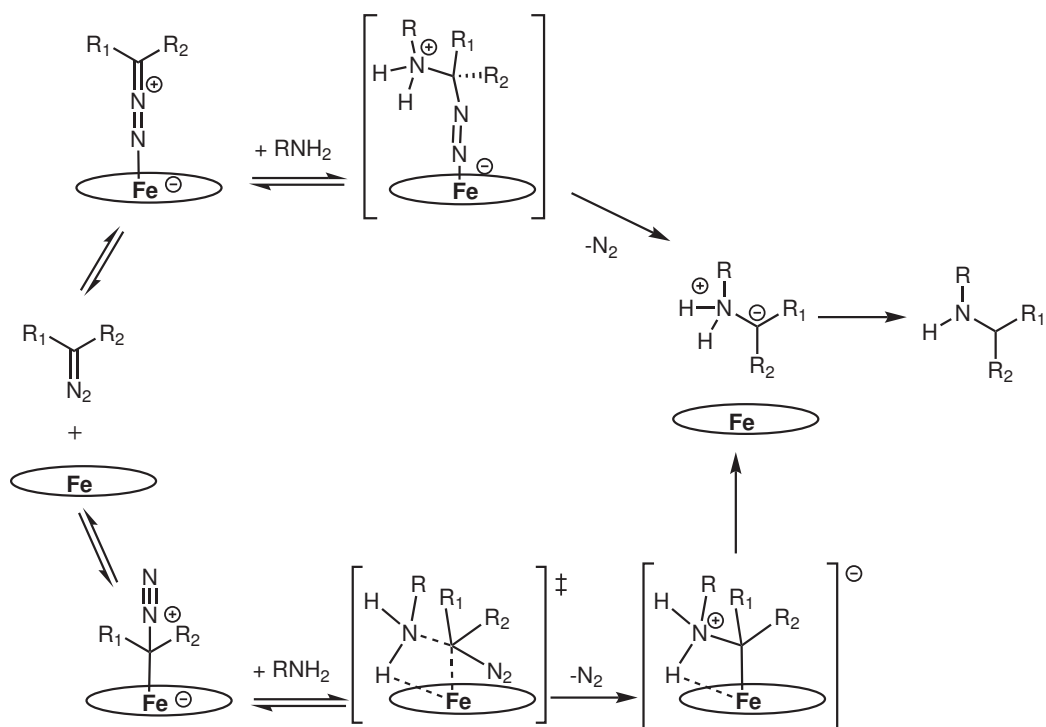
Les corroles de fer ont été utilisées par Aviv et Gross en insertion N–H et S–H de manière très efficace et sélective (Figure 1.7).<sup>[69,70]</sup> Contrairement à certains complexes de porphyrine,<sup>[35]</sup> elles ne présentent pas de chélation inhibitrice du site actif en présence d'une forte concentration en amine.



**FIGURE 1.7** Complexes de corrole utilisés en catalyse d'insertion N-H et S-H de carbène.

Ils ont aussi reporté l'insertion de carbène dans la liaison O–H de l'éthanol mais avec un rendement plus faible (30 %) et la formation du dimère de carbène avec le reste d'EDA (70 %).<sup>[69]</sup>

L'étude du mécanisme de la réaction, a révélé qu'elle ne passe cette fois pas par un complexe métallocarbène mais plutôt par l'activation du composé diazo directement coordonné (Schéma 1.13). Ce qui induit une totale sélectivité pour l'insertion N-H par attaque nucléophile du carbène et l'absence de sous-produit de dimérisation du carbène.

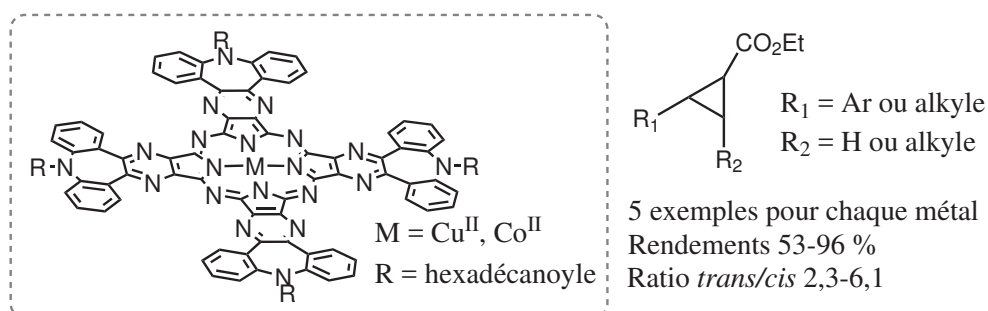


**SCHÉMA 1.13** Proposition mécanistique pour l'insertion N-H de carbène catalysée par les complexes de corrole de fer.<sup>[4,69,70]</sup>

## 1.4.2 Les porphyrazines et sapphyrines

Des porphyrazines de cobalt et de cuivre (II) avec des motifs pyrazino-bibenzo[b,f]azepine (Schéma 1.14) ont été utilisées pour la cyclopropanation d'oléfines aliphatiques et aromatiques utilisant l'EDA comme précurseur de carbène.<sup>[71]</sup> Des sapphyrines de rhodium (I) et (II) ont été comparées à leurs homologues corroles en catalyse du transfert de carbène pour la cyclopropanation du styrène et ont fourni des rendements entre 19 et 85 % suivant le type de ligand sapphyrine et des ratios *trans/cis* de 1,7-3,0.<sup>[72]</sup>

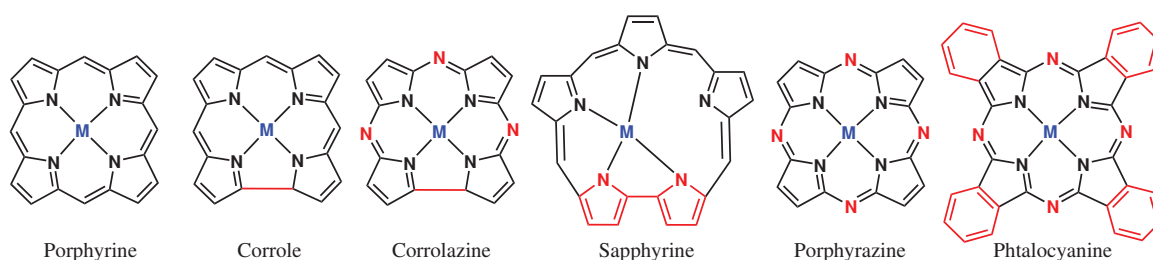
Ainsi, ces travaux montrent que les complexes macrocycliques analogues aux porphyrines sont actifs en catalyse du transfert de carbène. De plus, certains ont montré des propriétés remarquables en transfert de carbène dans les liaisons N–H et S–H et une façon d'activer les composés diazo précurseurs de carbène de manière distincte par rapport aux complexes de porphyrine.



**SCHÉMA 1.14** Complexe de porphyrazine de cobalt et de cuivre (II) avec des motifs pyrazino-bibenzo[b,f]azepine et leurs résultats en catalyse de la cyclopropanation d'oléfines aromatiques et aliphatiques.<sup>[71]</sup>

## 1.5 Les phtalocyanines en catalyse

Les complexes de métallophthalocyanine<sup>[73,74]</sup> (MPC) sont apparentés aux complexes de porphyrine par leur structure. Mais contrairement aux porphyrines qui sont présentes dans de nombreux sites actifs biologiques, la phtalocyanine est un complexe purement synthétique. Parmi les autres macrocycles porphyrinoïdes tels que les porphyrines, les corroles, les corrolazines, les porphyrazines et les saphyrines, les phtalocyanines sont probablement les plus accessibles du point de vue de la préparation (Figure 1.8).<sup>[75]</sup>



**FIGURE 1.8** Structure des complexes métalliques de macrocycles porphyrinoïdes.

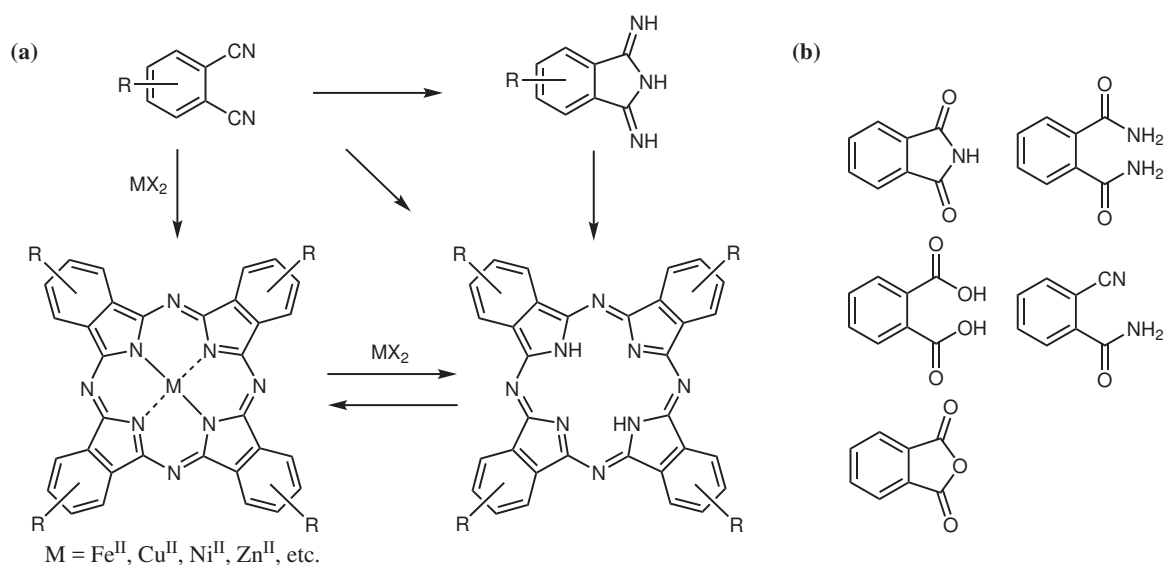
En effet, leur préparation est basée sur la cyclotétramérisation de précurseurs bon marché comme les acides phtaliques, les anhydrides phtaliques ou les phtalonitriles utilisant l'effet *template* d'un sel métallique (Schéma 1.15). Cette synthèse sert à produire annuellement plus de 80 000 tonnes de phtalocyanines.<sup>[75]</sup>

Les phtalocyanines ont une forte stabilité thermique et chimique et sont peu coûteuses. C'est pourquoi elles sont largement utilisées dans différents domaines de la science des matériaux, comme semi-conducteurs, dans des dispositifs électrochimiques et d'optique non linéaire, dans des systèmes de stockage de l'information et dans les cristaux liquides mais aussi en médecine pour la thérapie photodynamique ou photothermique.<sup>[77-82]</sup>

Les phtalocyanines ont été largement utilisées en oxydation. Une des applications les plus importantes est dans le procédé industriel d'oxydation catalytique Merox qui permet la désulfuration du pétrole dans l'industrie de raffinage de l'essence.<sup>[83]</sup> Les phtalocyanines catalysent également la dégradation oxydante de polluants<sup>[84,85]</sup> et sont utilisées dans des procédés photocatalytiques et électrocatalytiques.<sup>[86-89]</sup>

Aujourd'hui, elles suscitent un intérêt grandissant en catalyse organique pour la synthèse de molécules complexes. On parle ici des phtalocyanines de métaux de transition, chacune ayant une réactivité particulière dont il faut savoir tirer le meilleur et nous en verrons de





**SCHEMA 1.15** Voies synthétiques (a) et précurseurs (b) les plus courants pour la préparation des phtalocyanines.<sup>[75,76]</sup>

beaux exemples dans la suite de cette introduction. Bien que principalement utilisées en oxydation, les phtalocyanines permettent de catalyser diverses transformations comme la réduction, la préparation de composés azotés, la formation de liaisons carbone-carbone. Ainsi les phtalocyanines sont utilisées dans des procédés de chimie lourde mais aussi en chimie fine et nous allons en détailler la diversité dans cette deuxième moitié de l'introduction. Dans un premier temps seront présentées les réactions permettant la synthèse de molécules contenant des fonctions azotées, dans une deuxième temps nous verrons l'utilisation des complexes de phtalocyanines en catalyse des réactions de réduction ainsi que comme co-catalyseur oxydant tout comme dans diverses réactions permettant la synthèse de composés d'intérêt. Enfin seront exposées les réactions de formation de liaisons carbone-carbone.

### 1.5.1 La synthèse de composés azotés

Le développement de synthèses catalytiques efficaces pour la synthèse de composés azotés est d'un grand intérêt car ils sont très présents en chimie pharmaceutique puisque de nombreuses molécules bio-actives comprennent des azotes et notamment les molécules naturelles. Les fonctions azotées peuvent être de formes variées il est donc important d'avoir à disposition différentes méthodes de synthèse. La catalyse utilisant les complexes de phtalocyanines permettent d'accéder de manière efficace à des composés azotés suivant différentes méthodes. Elles seront présentées dans cette partie avec dans un premier temps les réactions de transfert de nitrène, puis de condensation multi-composants suivies de méthodes de formation de liaisons C–N et pour finir de réductions.

#### Transferts de nitrène

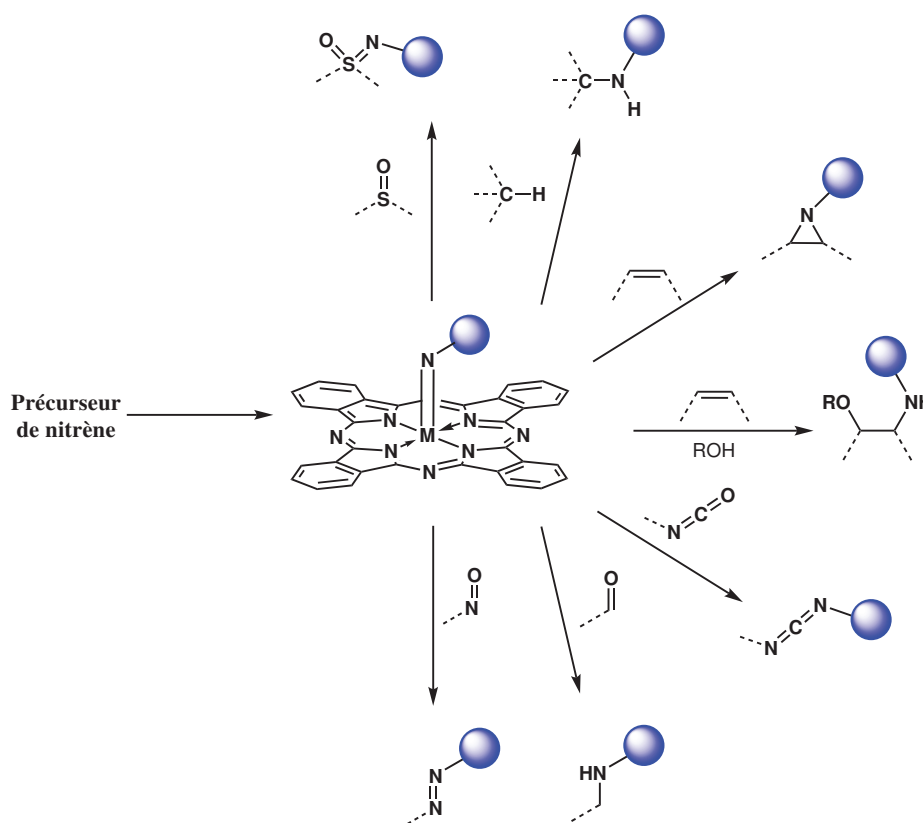
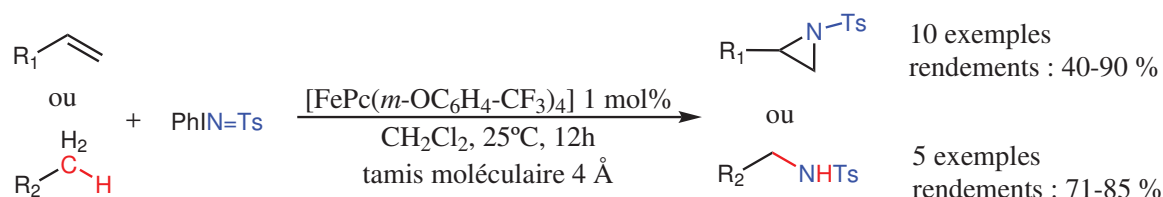


SCHÉMA 1.16 Réactions de transfert de nitrène catalysée par des complexes de phtalocyanine.

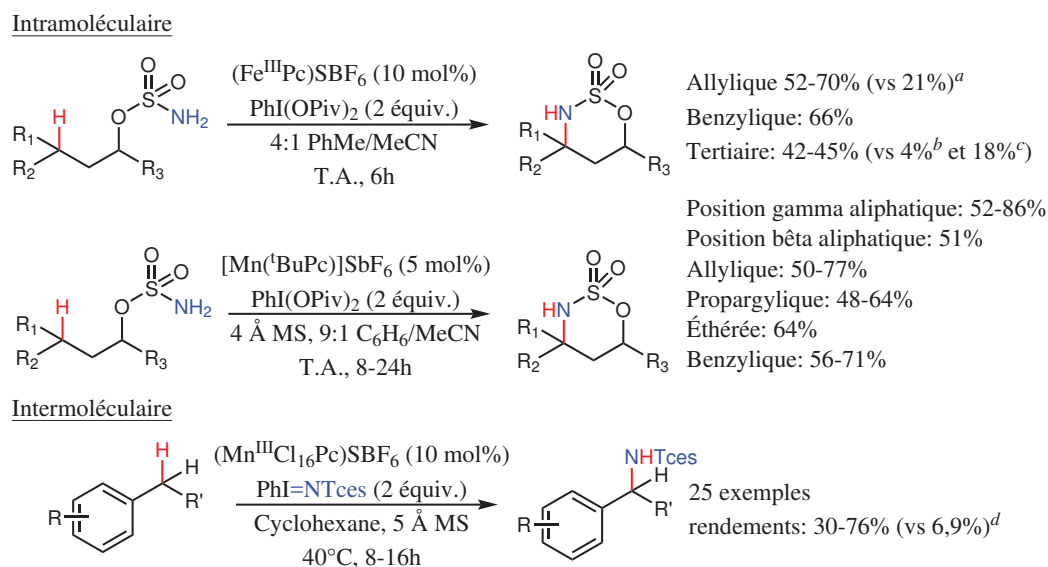
Les phtalocyanines permettent le transfert de nitrène par l'intermédiaire d'un complexe métallo-nitrène qui est iso-électronique des métal-oxo rencontrés en catalyse d'oxydation.

En 2003, les phtalocyanines de cuivre, manganèse et de fer ont été utilisées avec succès pour l'aziridination d'oléfines.<sup>[90]</sup> L'utilisation de phtalocyanines [MPc], [MPcCl<sub>16</sub>], [MPcF<sub>16</sub>] et [MPc(*m*-OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CF<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] où M = Fe, Mn, Ni, Cu ou Co en transfert de nitrène a été reportée. La phtalocyanine substituée [FePc(*m*-OC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-CF<sub>3</sub>)<sub>4</sub>] s'est révélée être la plus efficace pour l'aziridination d'alcènes aromatiques ou aliphatiques et l'amination de liaisons C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-H benzyliques ou aliphatiques activées (Schéma 1.17).<sup>[91]</sup>



**SCHÉMA 1.17** Aziridination d'alcènes et amination de liaisons C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-H.<sup>[91]</sup>

Par la suite, pour l'insertion C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-H de nitrène, White a reporté l'activité catalytique élevée de phtalocyanines envers une plus large gamme de substrats (Schéma 1.18). Ainsi, [Fe(III)Pc]SbF<sub>6</sub> et [Mn(III)(<sup>t</sup>Bu)Pc]SbF<sub>6</sub> ont catalysé l'insertion intramoléculaire de nitrène avec une grande activité et sélectivité.<sup>[92,93]</sup> Quant à [Mn(III)Cl<sub>16</sub>Pc]SbF<sub>6</sub>, elle a montré une activité très intéressante pour l'insertion C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-H intermoléculaire.<sup>[94]</sup>

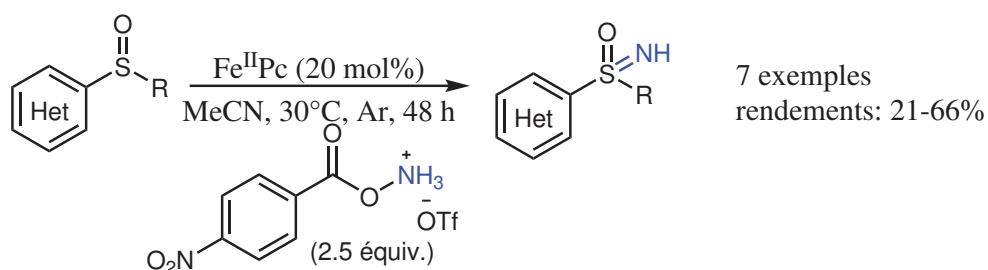


**SCHÉMA 1.18** Insertions C<sub>sp</sub><sup>3</sup>-H de nitrène intra- et intermoléculaires catalysées par des complexes phtalocyanine de fer et de manganèse.<sup>[92-94]</sup> Comparaison avec les résultats obtenus avec <sup>a</sup> Fe(III)(TPP)Cl, <sup>b</sup> Fe(III)(TPP)SbF<sub>6</sub>, <sup>c</sup> Mn(III)(TPP)SbF<sub>6</sub>, <sup>d</sup> Co(II)(TPP).

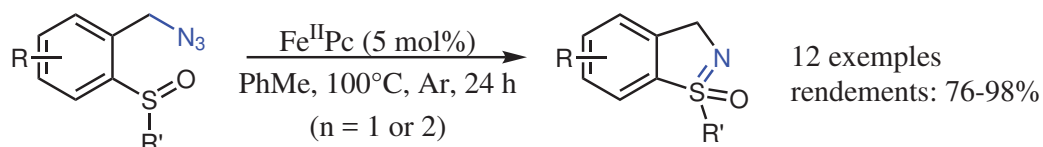
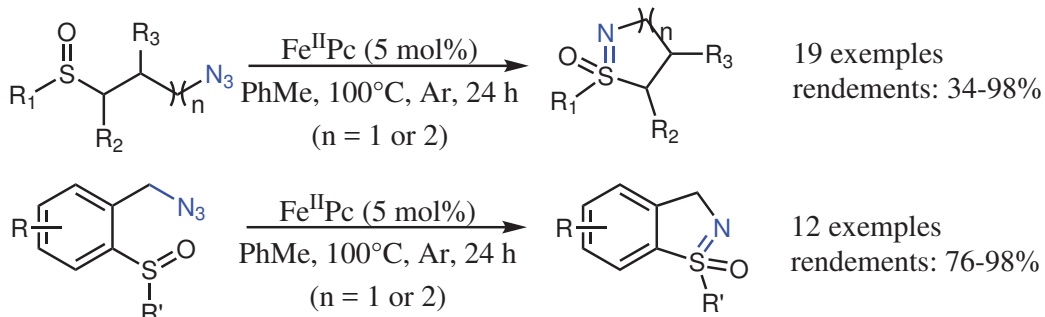
La sélectivité et l'activité obtenues grâce aux complexes de phtalocyanine de fer et de manganèse est sans précédent. De meilleurs résultats ont été obtenus par rapport à leurs prédécesseurs à base de rhodium. De plus, les porphyrines se sont révélées soit inefficaces soit très peu actives pour les réactions de transfert de nitrène dans les liaisons  $C_{sp^3}-H$  (Schéma 1.18). Ceci montre l'intérêt de s'intéresser à la catalyse particulière que peuvent offrir les ligands phtalocyanine.

Le groupe de C. Bolm a lui aussi reporté un transfert de nitrène intra- et inter-moléculaire mais sur des sulfoxydes pour former des sulfoximines, catalysé par  $[Fe(II)Pc]$  (Schéma 1.19).<sup>[95,96]</sup>

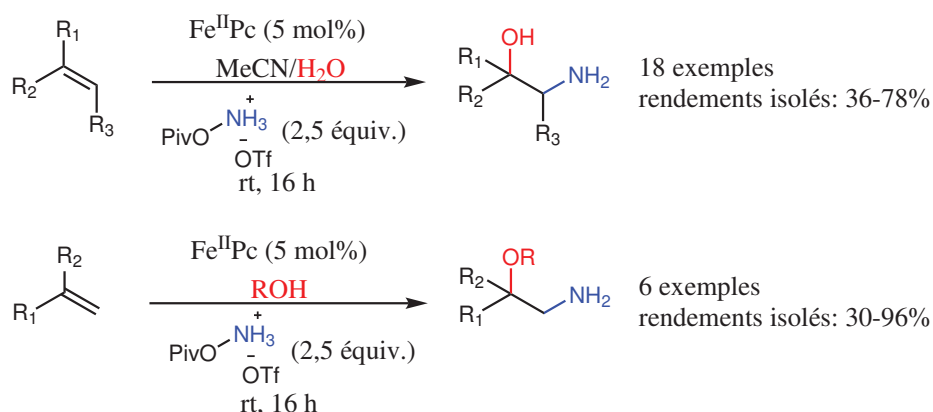
#### Intermoléculaire



#### Intramoléculaire

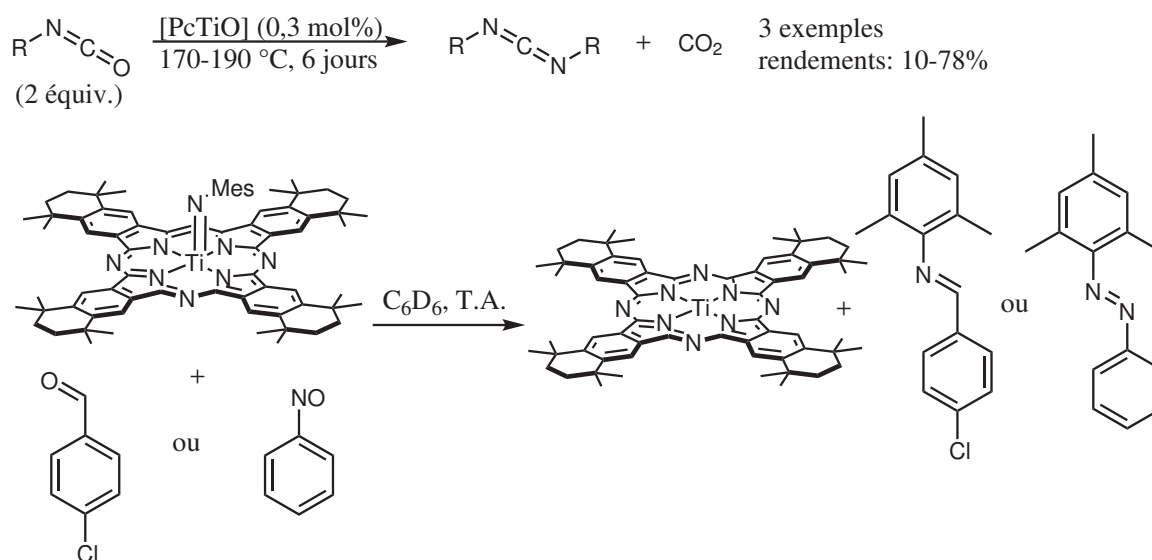


**SCHÉMA 1.19** Imidations inter- et intramoléculaires de sulfoxydes catalysées par  $[Fe(II)Pc]$ .<sup>[95,96]</sup>



**SCHEMA 1.20** Synth\u00e8se d'aminoalcools et d'amino\u00e9thers non prot\u00e9g\u00e9s \u00e0 partir d'alc\u00e8nes catalys\u00e9s par la phtalocyanine Fe (II).<sup>[97]</sup>

Il a aussi \u00e9t\u00e9 report\u00e9 que [Fe(II)Pc] catalyse l'aminohydroxylation des ol\u00e9fines et la synth\u00e8se d'amino\u00e9thers (Sch\u00e9ma 1.20).<sup>[97]</sup> La r\u00e9action m\u00e9tath\u00e8sique du catalyseur [PcTiO] avec des isocyanates a permis la formation de diaryl- et dialkylcarbodiimides (Sch\u00e9ma 1.21). La r\u00e9action passe par un interm\u00e9diaire m\u00e9tallonitr\u00e8ne [PcTi=NAr].<sup>[98]</sup> Le complexe pr\u00e9form\u00e9 [PcTi(IV)=NMe<sub>s</sub>] a \u00e9t\u00e9 utilis\u00e9 pour transf\u00e9rer le nitr\u00e8ne correspondant sur des substrats tels que le *p*-chlorobenzald\u00e9hyde, le nitrosobenz\u00e8ne, l'oxyde de triph\u00e9nylphosphine et l'oxyde de styr\u00e8ne mais de mani\u00e8re non catalytique.<sup>[99]</sup>

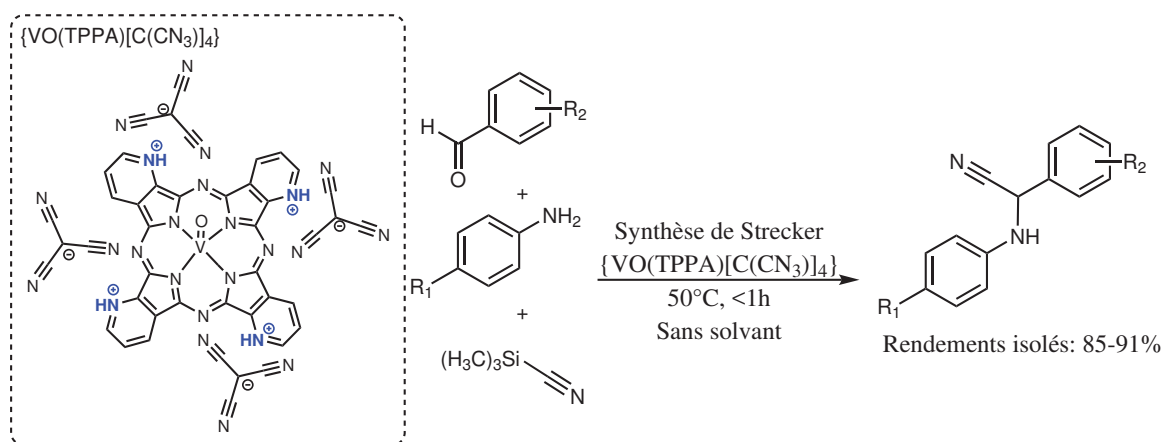


**SCHEMA 1.21** Formation de carbodiimides par m\u00e9tath\u00e8se \u00e0 partir d'isocyanate catalys\u00e9 par [Pc-TiO] et le transfert de nitr\u00e8ne sur un carbonyle ou un nitroso \u00e0 partir d'un titanonitr\u00e8ne pr\u00e9form\u00e9 [PcTi(IV)=NMe<sub>s</sub>].<sup>[98,99]</sup>

### Réactions de condensation

Des réactions de condensation à trois composantes sont catalysées par des complexes de phtalocyanines aux propriétés d'acide de Lewis. Cette méthode permet la synthèse *one-pot* de molécules complexes. La réaction de condensation de Biginelli d'un aldéhyde et d'un composé  $\beta$ -dicarbonyle avec une urée pour obtenir des 3,4-dihydropyrimidinones correspondantes est catalysée par [Co(II)Pc] plus efficacement qu'avec les phtalocyanines de Cu, Fe, Ru ou V=O.<sup>[100]</sup> La condensation d'un aldéhyde non énoisable, d'une cétone énoisable et d'acétonitrile en présence de chlorure d'acétyle pour la synthèse de dérivés N-substitués de  $\beta$ -amino cétone est catalysée par [Cu(II)Pc] qui joue le rôle d'acide de Lewis pour activer la formation de l'énol de la cétone. [Al(III)Pc](Cl) et [Zn(II)Pc] ont aussi été testé mais sont moins efficaces.<sup>[101]</sup>

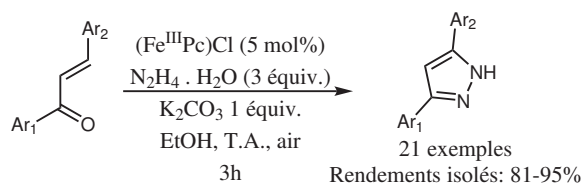
Des sels fondus de phtalocyanine d'oxyde de vanadium comportant des fragments pyridinium  $\text{NH}^+$  à sa périphérie ont été utilisés pour la synthèse de Strecker (Schéma 1.22). On est ici de nouveau sur de la catalyse acido-basique mais dans ce cas le ligand est responsable de l'activité catalytique et non le métal.<sup>[102]</sup>



**SCHÉMA 1.22** Réaction de Strecker catalysée par les fonctions pyridinium de VO(TPPA)[C(CN<sub>3</sub>)<sub>4</sub>].<sup>[102]</sup>

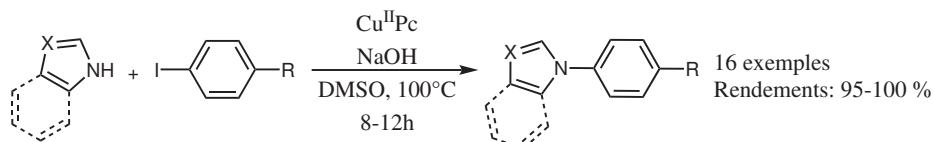
## Réactions d'oxydation

La cyclisation de cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée par réaction avec une hydrazine se fait en conditions douces grâce à  $[\text{Fe(III)Pc}]\text{Cl}$  en présence d'air et de  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (Schéma 1.23).<sup>[103]</sup> La phthalocyanine catalyse l'oxydation d'un intermédiaire réactionnel et l'oxygène est utilisé comme oxydant terminal.



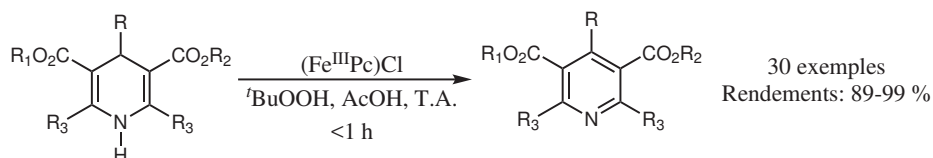
**SCHÉMA 1.23** Réaction de cyclisation de cétone  $\alpha,\beta$ -insaturée catalysée par  $[\text{Fe(III)Pc}]\text{Cl}$  en présence d'air et de  $\text{K}_2\text{CO}_3$ .<sup>[103]</sup>

L'arylation de liaisons N-H hétérocycliques par des halogénures d'aryle est catalysée par  $[\text{M(II)Pc}]$  ( $\text{M} = \text{Cu}, \text{Zn}, \text{Co}, \text{Ni}$ ) par coordination des substrats et élimination réductrice. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec  $[\text{Cu(II)Pc}]$  (Schéma 1.24).<sup>[104]</sup>



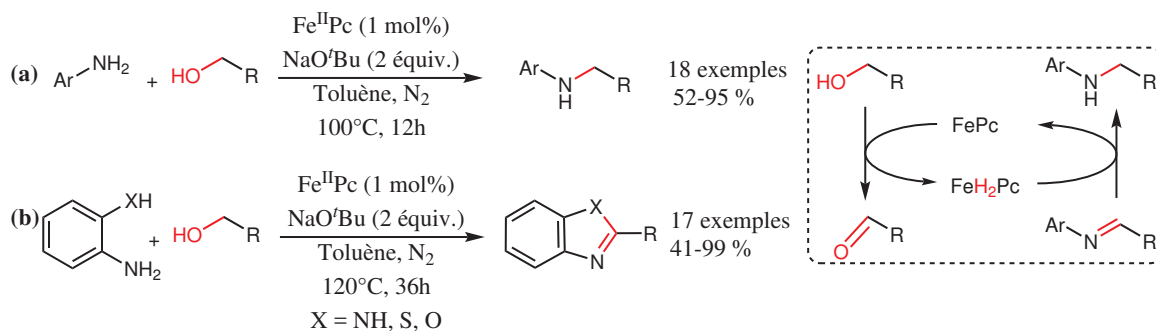
**SCHÉMA 1.24** Réaction d'arylation de liaison N-H par des halogénures d'aryle catalysée par  $[\text{Cu(II)Pc}]$ .<sup>[104]</sup>

Peu d'exemples de synthèse de composés azotés par catalyse oxydante sont reportés. Un premier exemple montre que le système catalytique  $[\text{Fe(III)Pc}]\text{Cl}$ - $t\text{BuOOH}$  permet l'aromatation biomimétique de 1,4-dihydropyridines substituées par oxydation (Schéma 1.25).<sup>[105]</sup>



**SCHÉMA 1.25** Aromatisation de 1,4-dihydropyridines primaires par oxydation catalysée par  $[\text{Fe(II)Pc}]-t\text{BuOOH}$ .<sup>[105]</sup>

Le complexe [Fe(II)Pc] catalyse l'alkylation de liaisons N-H hétérocycliques par des alcools primaires avec successivement l'oxydation de l'alcool et par la suite la réduction de l'imine formée (Schéma 1.26a).<sup>[106]</sup> Cette méthode a aussi été utilisée pour la synthèse de benzimidazoles, benzothiazoles et de benzoxazole (Schéma 1.26b).



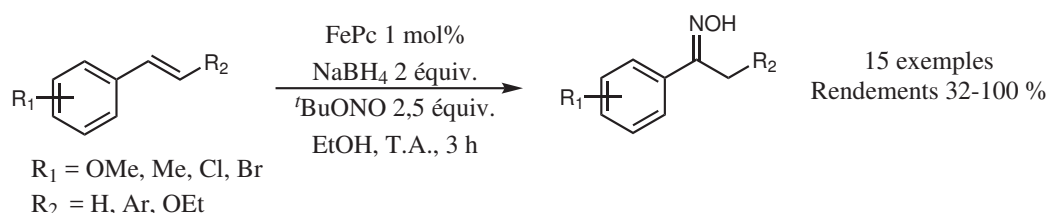
**SCHÉMA 1.26** Réaction d'alkylation de liaison N-H par des alcools primaires catalysée par [Fe(II)Pc] pour la formation d'amine secondaire (a) ou de produit de cyclisation (b).<sup>[106]</sup>



## Synthèse de composés azotés par réduction

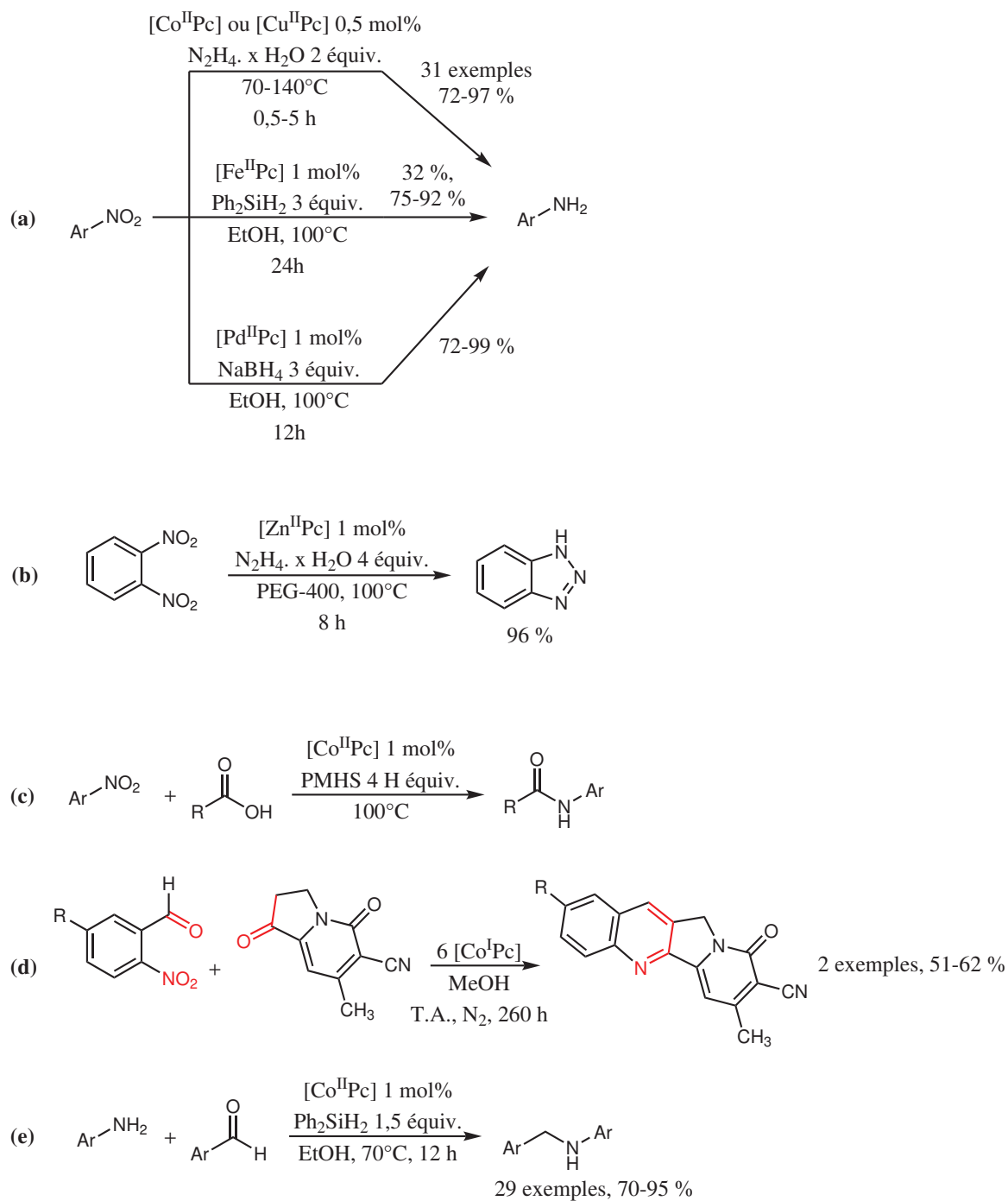
Nous venons de voir la synthèse de composés azotés par catalyse d'oxydation, et nous allons voir que les phtalocyanines peuvent également être utilisées en réduction. La fonction  $\text{NO}_2$  peut être réduite en amine de manière catalytique à l'aide de complexes de phtalocyanine  $[\text{M}(\text{II})\text{Pc}]$  où  $\text{M} = \text{Fe}, \text{Cu}, \text{Co}$  ou  $\text{Zn}$  et en utilisant l'hydrazine comme source d'hydrogène (Schéma 1.28).<sup>[107-109]</sup>  $[\text{Co}(\text{II})\text{Pc}]$  a aussi été utilisé en association avec le PMHS comme source d'hydrogène,<sup>[110]</sup> mais aussi  $[\text{Fe}(\text{II})\text{Pc}]$  avec  $\text{Ph}_2\text{SiH}_2$  ou  $[\text{Pd}(\text{II})\text{Pc}]$  avec  $\text{NaBH}_4$  (Schéma 1.28a).<sup>[111]</sup> Ces réactions permettent la réduction de nitroarènes en anilines et peuvent être suivies de la condensation de l'amine pour accéder à divers composés en synthèse *one-pot*. Elles ont aussi l'avantage d'être chimio- et régiosélectives.<sup>[112]</sup> Les phtalocyanines ont un double rôle : d'une part la catalyse de la production d'hydrogène dans le milieu à partir des sources correspondantes, d'autre part un rôle d'activation de la fonction  $\text{NO}_2$  par coordination pour faciliter sa réduction. Si on associe cette fois le réducteur  $\text{Ph}_2\text{SiH}_2$  avec  $[\text{Co}(\text{II})\text{Pc}]$ , on obtient un système catalysant efficacement l'amination réductrice d'aldéhydes (Schéma 1.28e).<sup>[113]</sup> Le cobalt permet d'activer la fonction imine par ses propriétés d'acide de Lewis. Les complexes de phtalocyanines de Fe, Ni et Cu ont aussi été testés mais donnent de faibles rendements.

Pour finir, en associant le système  $[\text{Fe}(\text{II})\text{Pc}]-\text{NaBH}_4$  avec du *tert*-butylnitrite ( $t\text{-BuONO}$ ), cela permet la synthèse d'oximes à partir d'oléfines (Schéma 1.27).<sup>[114]</sup>



**SCHÉMA 1.27** Synthèse d'oxime à partir d'alcène catalysée par  $\text{Fe}(\text{II})\text{Pc}$ .<sup>[114]</sup>

Ainsi, les phtalocyanines sont de nouveaux outils intéressants pour la construction de molécules azotées suivant différentes méthodes.

SCH\u00c9MA 1.28 R\u00e9actions mettant en oeuvre la r\u00e9duction de fonctions nitro (a-d) et d'imine (e).<sup>[107-113]</sup>

### 1.5.2 Réduction du CO<sub>2</sub> et des fonctions carbonyles

Nous venons de décrire différentes méthodes de synthèse de composés azotés et pour continuer avec la réduction, les complexes métalliques de phtalocyanine sont également utilisés en réduction du CO<sub>2</sub> et des fonctions carbonyles. La réduction du CO<sub>2</sub> en CO se fait de manière électrochimique en utilisant des complexes de fer et surtout de cobalt.<sup>[115–117]</sup>

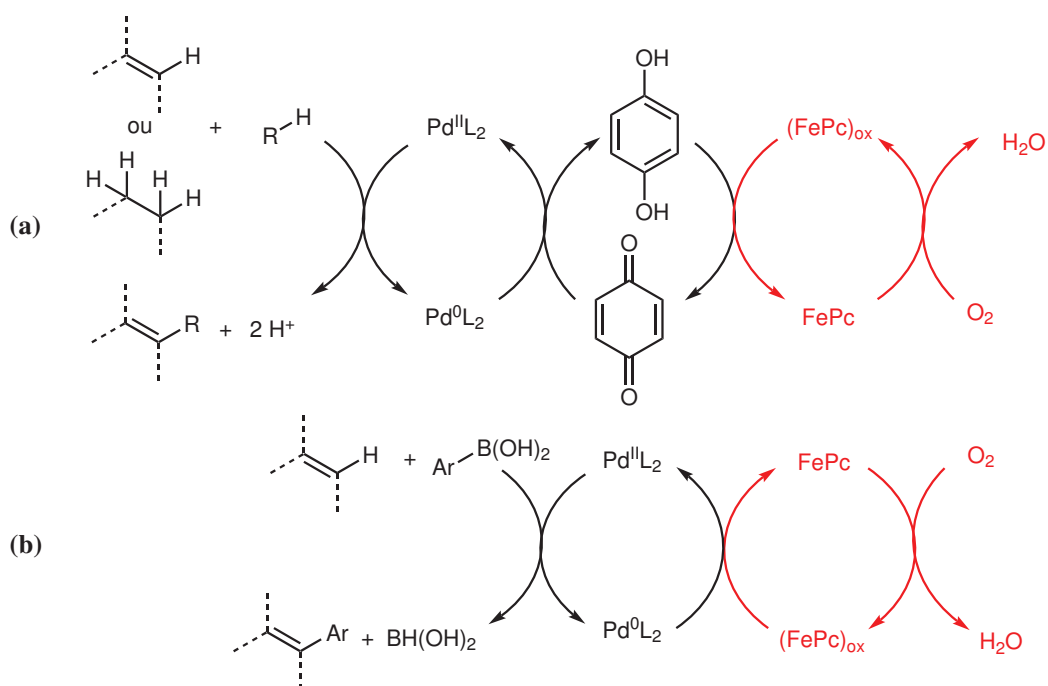
Une première étude avait été réalisée sur la capacité des espèces [Co(I)Pc]<sup>-</sup> et [Co(I)Pc<sup>•-</sup>]<sup>2-</sup> à réduire le CO<sub>2</sub>. [Co(I)Pc]<sup>-</sup> qui peut être formée par réaction avec NaBH<sub>4</sub>, mais elle n'est pas efficace contrairement à [Co(I)Pc<sup>•-</sup>]<sup>2-</sup> qui peut être formée de manière photolytique ou radiolytique.<sup>[118]</sup> Pour la réduction des carbonyles en alcools, [Zn(II)Pc] associé à NaBH<sub>4</sub> a été utilisé comme approche complémentaire à la réduction des fonctions nitro.<sup>[108]</sup> De meilleurs résultats ont ensuite été obtenus avec les systèmes [Ni(II)Pc]-NaBH<sub>4</sub>.<sup>[119]</sup> [Fe(II)Pc] supportée sur alumine et en présence de NaOH a aussi permis cette réduction.<sup>[120]</sup> La réduction sélective de doubles liaisons et de carbonyles en alcools ou de nitrate en fonction alcool sur des substrats complexes peuvent aussi être catalysés par le système [Co(II)Pc]-NaBH<sub>4</sub>.<sup>[121,122]</sup> Dans ces différentes réactions de réduction utilisant des réducteurs tels que NaBH<sub>4</sub>, il faut également souligner l'importance du solvant qui peut lui-même fournir des hydrogènes et ainsi participer au cycle catalytique.<sup>[121]</sup>

Pour clôturer l'histoire des réactions de réduction, un système biphasique utilisant une phtalocyanine de palladium recyclable et 15 bar de H<sub>2</sub> permet l'hydrogénation catalytique d'oléfines aromatiques et aliphatiques.<sup>[123]</sup>

### 1.5.3 Les phtalocyanines comme co-catalyseurs

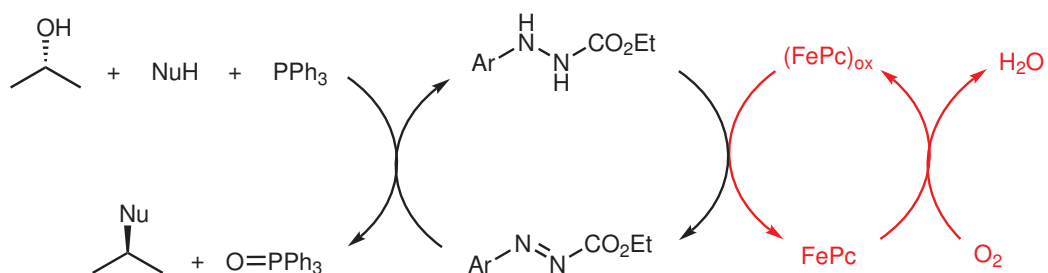
Un des autres grands domaines d'application des phtalocyanines en catalyse est leur utilisation en tant que co-catalyseur oxydant régénérateur de la forme active du catalyseur principal, par exemple Pd<sup>II</sup>L<sub>2</sub>. FePc sert d'intermédiaire entre l'oxydant terminal, qui est l'oxygène, et le reste des intermédiaires qui vont au final réoxyder le Pd<sup>0</sup> en Pd<sup>II</sup> (Schéma 1.29).

Ce système a été utilisé pour catalyser des couplages carbone-carbone oxydants entre carbone insaturés<sup>[124–127]</sup> et pour l'enchaînement d'une séquence de Heck avec une déshydrogénation suivie d'un couplage oxydant en position β de cétones avec des aryles.<sup>[128]</sup>



**SCHÉMA 1.29** Utilisation du système [FePc]-O<sub>2</sub> comme co-oxydant catalytique régénérateur de Pd(II) avec (a) et sans (b) intermédiaire hydroquinone.

[Fe(II)Pc] a aussi été utilisée comme co-catalyseur dans la réaction de Mitsunobu pour la régénération du réactif azo en utilisant l'oxygène comme oxydant terminal dans le but de développer une méthode totalement catalytique mais il reste encore des défis à relever car la réaction nécessite encore l'utilisation stœchiométrique de PPh<sub>3</sub> (Schéma 1.30).<sup>[129–131]</sup>



**SCHÉMA 1.30** Utilisation du système [FePc]-O<sub>2</sub> comme co-oxydant catalytique régénérateur du composé azo pour la réaction de Mitsunobu.

## 1.5.4 Les autres types de réactions

Les complexes de phtalocyanines peuvent catalyser une variété de réactions supplémentaires.

### Déprotection

[Co(II)Pc] en présence d'oxygène dans le liquide ionique [bmim]Br permet la transformation d'aldoxime en aldéhyde ou de cétoxime en cétone correspondante (Schéma 1.31). Cette réaction peut être utilisée pour déprotéger les fonctions carbonyles protégées par les oximes correspondants.<sup>[132]</sup>

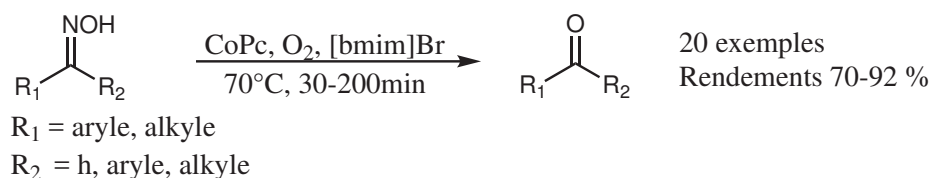


SCHÉMA 1.31 Transformation d'oxime en carbonyle catalysée par Co(II)Pc.<sup>[132]</sup>

### Hydrophosphorylation

[AlPc(<sup>t</sup>Bu)<sub>4</sub>]Cl permet l'hydrophosphorylation d'hydrazones et d'azines aromatiques et aliphatiques par HP(O)(OEt)<sub>2</sub> (Schéma 1.32).<sup>[133]</sup>

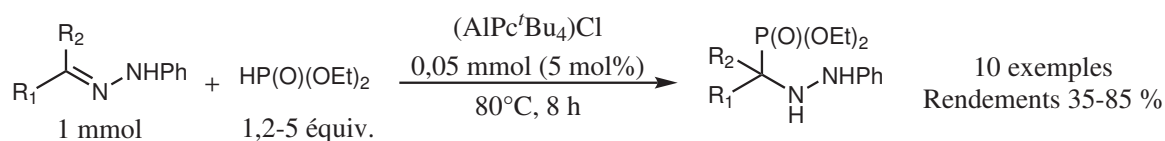


SCHÉMA 1.32 Hydrophosphorylations d'hydrazones et d'azines catalysées par (AlPc<sup>t</sup>Bu<sub>4</sub>)Cl.<sup>[133]</sup>

### Chloration

Les phtalocyanines ont aussi été utilisées en chloration. Des  $[\text{MPc}(\text{tBu})_4]$ , où  $\text{M} = \text{Co}, \text{Ni}, \text{Pd}, \text{CrCl}$ , ont été utilisées pour leurs propriétés acide de Lewis en chloration du benzène, toluène, *o*-xylène et de la pyridine avec du chlore moléculaire.<sup>[134]</sup> La chloration oxydative de composés aromatiques par  $\text{H}_2\text{O}_2\text{-HCl}$  a été catalysée par un complexe de phtalocyanine de fer avec des substituants aminés chargés positivement.<sup>[135]</sup> L'addition de composés polychlorés ( $\text{CCl}_4, \text{CCl}_3\text{CHO}, \text{CCl}_3\text{CO}_2\text{Et}$ ) sur des doubles liaisons a été réalisée en présence de  $[\text{CoPc}(\text{tBu})_4]$  ou  $[\text{CuPc}(\text{tBu})_4]$  (Schéma 1.33). Cette réaction s'appelle l'addition radicalaire de Karasch et elle a aussi été testée avec les phtalocyanines de Ni, Pt, Pd, Mn, Cr et Zn mais sans grand succès.<sup>[136]</sup>

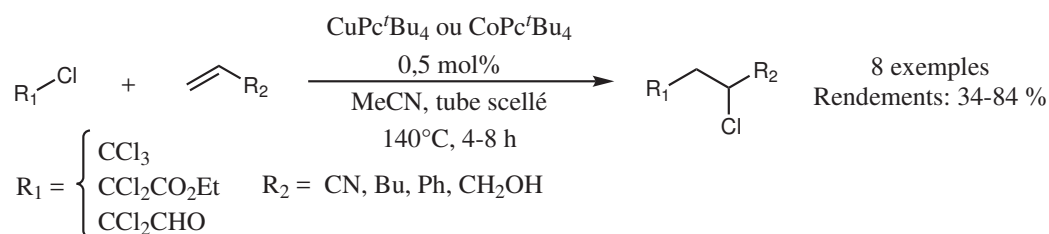
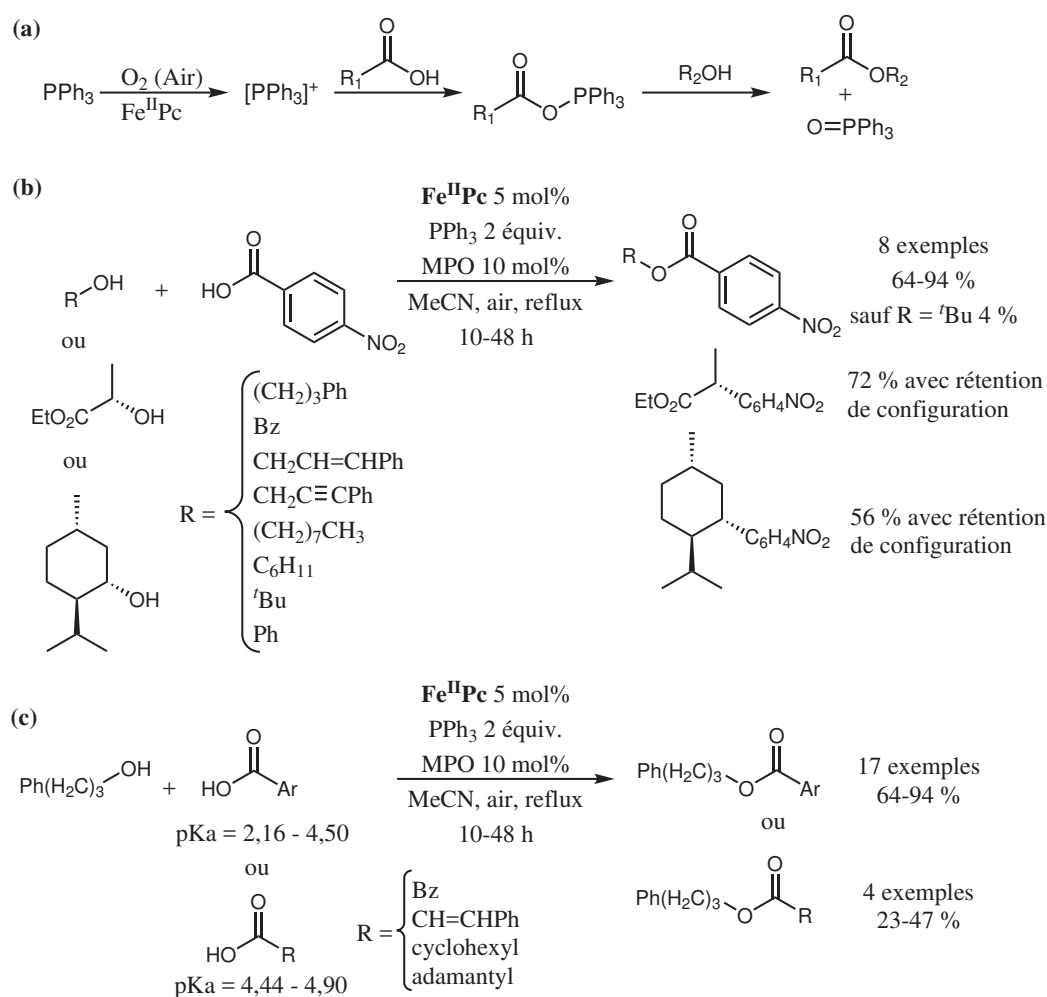


SCHÉMA 1.33 Réaction d'addition de Karasch de composés chlorés  $\text{CCl}_3\text{R}_1$ .<sup>[136]</sup>

## Estérification d'acides

[Fe(II)Pc] peut être utilisée comme catalyseur de l'oxydation de la triphénylphosphine en utilisant l'air comme oxydant terminal afin de permettre l'estérification d'acides par des alcools (Schéma 1.34).<sup>[137]</sup>



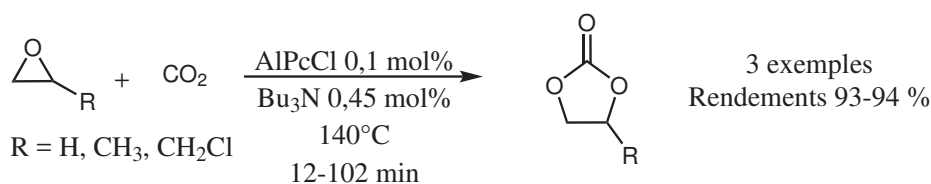
**SCHÉMA 1.34** Estérification d'acides par des alcools via l'oxydation de PPh<sub>3</sub> catalysée par Fe(II)Pc en présence d'air (a) appliquée sur une variété d'alcools (b) et d'acides (c). MPO = 4-Méthylpyridine N-oxide.<sup>[137]</sup>

## Hydrolyse d'imine

L'hydrolyse d'imine est catalysée par [Co(II)Pc] en présence de dioxyde de thio-urée et mène à la formation des amines et carbonyles correspondants.<sup>[138]</sup>

### Cycloaddition de CO<sub>2</sub> dans des époxydes.

Différentes méthodes basées sur des phtalocyanines ont été développées pour catalyser l'insertion de CO<sub>2</sub> dans des époxydes par cycloaddition en présence de base de Lewis. [Al(OH)Pc(<sup>t</sup>Bu)<sub>4</sub>] a été utilisé.<sup>[139]</sup> Puis, [Al(Cl)Pc], associé aux bases de Lewis Bu<sub>3</sub>N, 1-methylimidazole ou Ph<sub>3</sub>P, était le plus efficace parmi les phtalocyanines de Mg, Fe, Ni ou Co (Schéma 1.35).<sup>[140]</sup>



**SCHÉMA 1.35** Synthèse de carbonates cycliques à partir d'époxyde et de CO<sub>2</sub> catalysée par (AlPc)Cl.<sup>[140]</sup>

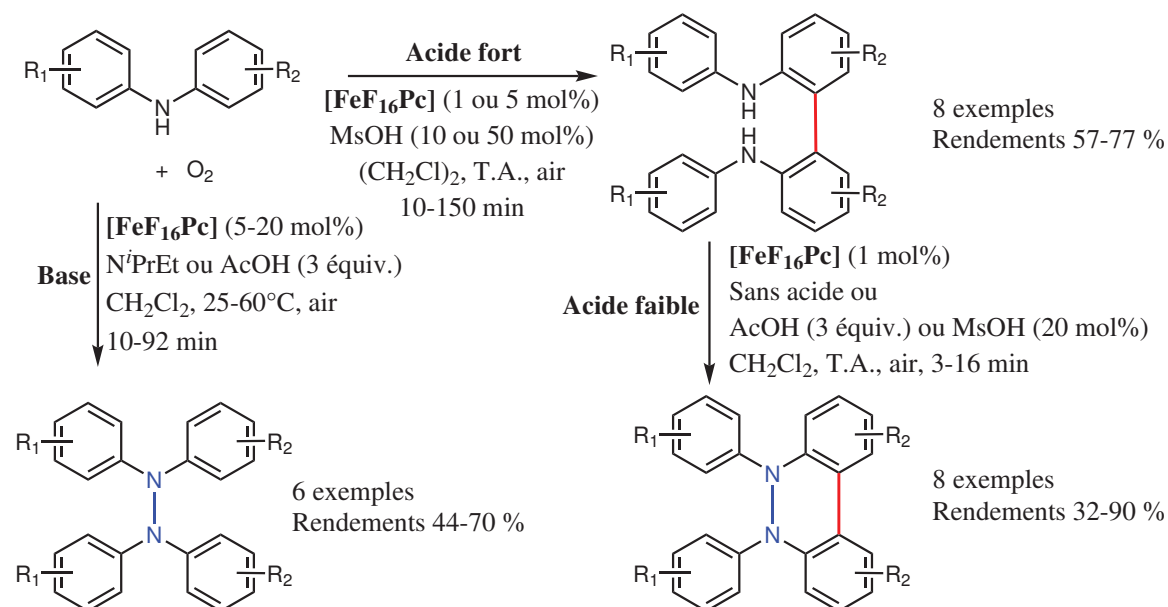
[AlPc] sulfonée greffée sur la silice mésoporeuse MCM-41 a donné de très bons résultats et est recyclable au moins 10 fois. L'utilisation de (*n*-Bu)<sub>4</sub>NBr pour faciliter l'ouverture de l'époxyde a encore permis une amélioration du rendement.<sup>[141]</sup> Cette réaction peut également se produire à seulement 1 bar et 25°C.<sup>[142]</sup> Des phtalocyanines de Cu, Co, Ni et Al encapsulées dans de la zéolite Y (MPc-Y), ont été utilisées dans ce même type de réaction. CuPc-Y s'est révélée la plus efficace et l'utilisation du zéolite permet une amélioration de l'activité par rapport à un support de silice.<sup>[143]</sup>



## 1.5.5 La création de liaisons C–C

### Par couplage radicalaire

Une troisième grande application des phtalocyanines est dans la génération de radicaux pour les couplages C–C d'aryles,<sup>[144,145]</sup> ou l'hydroxyalkoxycarbonylation et l'acylation d'oléfines,<sup>[146,147]</sup> les couplages cross-électrophiles<sup>[148]</sup> et homolytiques C–C et N–N (Schéma 1.36).<sup>[149,150]</sup>



**SCHEMA 1.36** Couplages oxydants C–C et N–N catalysés par  $\text{FeF}_{16}\text{Pc}$  en présence de base ou d'acide.<sup>[150]</sup>

Dans le but de réaliser l'éthylation stéréosélective d'un aldéhyde, une phtalocyanine de zinc chirale a été utilisée, mais l'utilisation de la phtalocyanine de zinc plus simple en présence d'additif chiral a permis d'obtenir de meilleurs résultats en termes de rendement et de stéréosélectivité.<sup>[151]</sup>

### Par catalyse au palladium

L'utilisation de phtalocyanine de palladium a permis la réalisation des réactions classiques de couplage C–C Suzuki et de Heck avec de très bonnes performances.<sup>[152]</sup> Elle est dite passer par la libération contrôlée et réversible de palladium dans le milieu réactionnel.

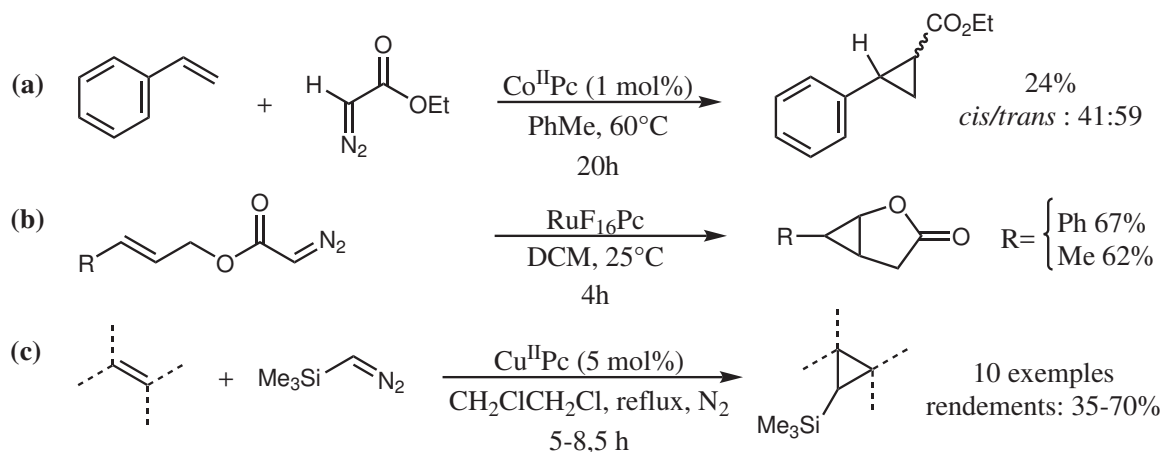


## 1.5.6 Les phtalocyanines en transfert de carbène

Pour finir, cette dernière partie s'intéresse à la catalyse du transfert de carbène par les métallophthalocyanines utilisant des composés diazo comme précurseurs de carbène. Les réactions de transfert de carbène qui ont été étudiées sont peu nombreuses en comparaison du nombre d'études qui ont été réalisées avec les catalyseurs à base de porphyrines ou hémoprotéines. Elles comprennent la cyclopropanation d'oléfines, l'alkylation d'aldéhyde dans le style de la réaction de Wittig et plus récemment l'insertion C-H de carbène.

### Cyclopropanation

L'influence de la nature du métal et du ligand phtalocyanine sur l'efficacité des cyclopropanations d'oléfines avec l'EDA a été étudiée en 2006.<sup>[157]</sup> Parmi d'autres complexes macrocycliques testés, le [Co(II)Pc] a catalysé la cyclopropanation du styrène par l'EDA à hauteur de 24% de rendement avec une faible sélectivité *cis/trans* (Schéma 1.39a).<sup>[158]</sup> Ensuite, la cyclopropanation intramoléculaire de diazoacétates en position allylique a pu être mise en œuvre en utilisant [Ru(II)F<sub>16</sub>Pc] comme catalyseur (Schéma 1.39b).<sup>[157]</sup>



**SCHÉMA 1.39** Cyclopropanation du styrène catalysée par [Co(II)Pc] (a), cyclopropanation intramoléculaire d'oléfine catalysée par [Ru(II)F<sub>16</sub>Pc] (b) et intermoléculaire par le triméthylsilyldiazométhane catalysée par [Cu(II)Pc] (c).<sup>[157-159]</sup>

La même année, la cyclopropanation d'oléfines aromatiques et aliphatiques avec le triméthylsilyldiazométhane en présence de [MPc] (M = Cu, Fe, Mn, Ni, Co) a permis d'obtenir des silylcyclopropanes. [Cu(II)Pc] a présenté les meilleures propriétés catalytiques avec des rendements jusqu'à 70% (Schéma 1.39c).<sup>[159]</sup>

Ensuite un ensemble de phtalocyanines de différents métaux (Cu, Ag, Co, Fe, Ni, Zn) a été évalué en cyclopropanation des dérivés du styrène et celle de cuivre s'est révélée la plus efficace.<sup>[160]</sup> En effet, dans le cas des autres métaux, la réaction de Buchner d'expansion de cycle a été observée avec le toluène (Schéma 1.40).

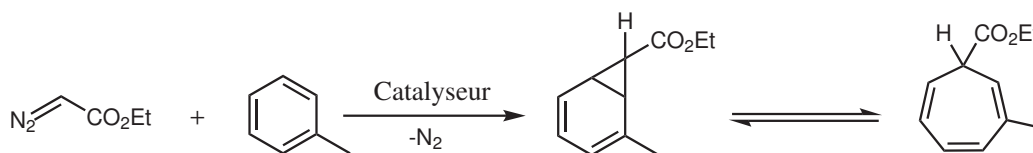


SCHÉMA 1.40 Réaction d'expansion de cycle de Buchner.

### Oléfination d'aldéhyde

Les aldéhydes peuvent également être transformés en oléfines par traitement à l'éthyl-diazoacétate en présence de [Fe(II)Pc] et de PPh<sub>3</sub>, avec une excellente sélectivité *trans*.<sup>[161]</sup> Le transfert de carbène a aussi donné de très bons résultats pour l'oléfination des aldéhydes aromatiques mais en utilisant cette fois SbPh<sub>3</sub>.<sup>[162]</sup> Différents triphényl-pnictogènes (SbPh<sub>3</sub>, PPh<sub>3</sub>, AsPh<sub>3</sub>) et des phtalocyanines de Cu, Ag, Fe, Zn, Mn, Co et Ni ont été comparées et CuPc en association avec SbPh<sub>3</sub> a permis la meilleure réactivité et sélectivité pour former l'isomère *trans* en 1h de réaction (Schéma 1.41). La réaction fonctionne également par décomposition thermique de l'EDA mais met alors 16h. Différents composés diazo ont été testés et l'étude a montré que seul les diazo électroaccepteurs réagissent.

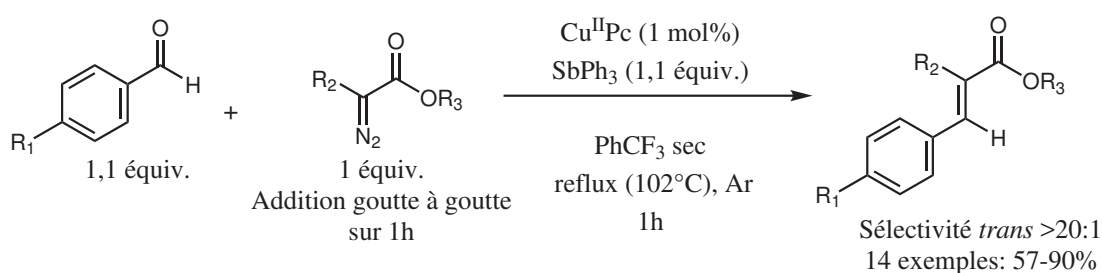
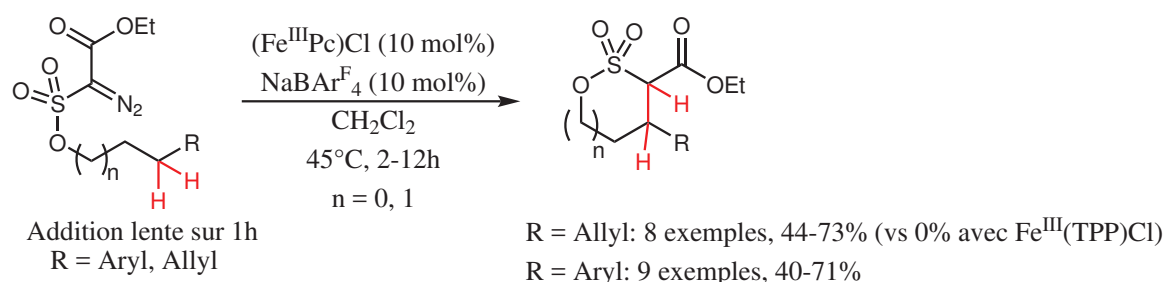


SCHÉMA 1.41 Catalyse par Cu(II)Pc de l'oléfination d'aldéhydes par transfert de carbène.

## Insertion C–H

Après ses travaux sur le transfert de nitrènes dans les liaisons C–H catalysé par les phtalocyanines de manganèse et de fer,<sup>[92–94]</sup> l'équipe de White a présenté la première insertion catalytique de carbène dans les liaisons  $C_{sp^3}$ -H passant par un intermédiaire fer-carbène grâce à  $[\text{Fe}(\text{III})\text{Pc}]\text{BAr}_4^F$  et une fonction diazo intramoléculaire (Schéma 1.42).<sup>[163]</sup>

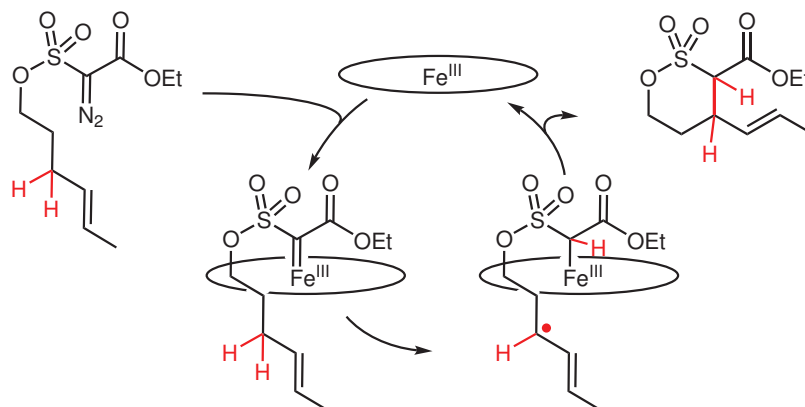


**SCHÉMA 1.42** Alkylation ( $C_{sp^3}$ )-H intramoléculaire catalysée par  $[\text{Fe}(\text{III})\text{Pc}]\text{BAr}_4^F$  passant par la formation d'un intermédiaire métallocarbène.<sup>[163]</sup>

Ce type de réaction avait été déjà reporté avec les autres métaux de transition tels que le cuivre,<sup>[164,165]</sup> le cobalt,<sup>[36]</sup> l'argent,<sup>[164]</sup> le palladium,<sup>[166]</sup> le rhodium<sup>[167]</sup> et le ruthénium<sup>[168]</sup> mais utiliser le fer est longtemps resté un défi. Des progrès récents en catalyse enzymatique et moléculaire ont révélé des résultats remarquables en catalyse d'oxydation et d'amination  $C_{sp^3}$ -H avec un site actif au fer. Pourtant, l'insertion de carbène dans les liaisons  $C_{sp^3}$ -H est restée inaccessible à la catalyse au fer malgré que les intermédiaires oxo et nitrène de fer soient isoélectroniques du complexe fer-carbène.

Jusqu'alors les carbènes de fer formés se sont révélés inertes ou plus favorablement actifs pour la cyclopropanation ou l'insertion X–H (X = N, S, O, Si) plutôt que pour l'insertion  $C_{sp^3}$ -H. Pour comprendre comment le défi de l'utilisation du fer a été relevé il faut se pencher sur la cinétique de la réaction. La réaction passe par deux étapes principales potentiellement cinétiquement déterminantes (Schéma 1.43) : premièrement, la formation d'un intermédiaire fer-carbène électrophile puis, deuxièmement, le clivage homolytique de la liaison C–H par abstraction d'un hydrogène par le carbène. Ensuite s'ensuit la rapide recombinaison avec le fer organométallique formé pour produire la liaison C–C correspondante.

La particularité et donc le grand intérêt du catalyseur de phtalocyanine de fer reporté par White tient à sa capacité à former le complexe métal-carbène à partir de composé diazo plus facilement que les autres catalyseurs à base de métaux de transition. Ainsi, cela transpose



**SCHÉMA 1.43** Mécanisme proposé pour l'alkylation ( $C_{sp^3}$ )-H intramoléculaire catalysée par  $[Fe(III)Pc]BAr_4^F$ .<sup>[163]</sup>

l'étape de clivage de la liaison C–H en étape cinétiquement déterminante. Le complexe carbène formé est usuellement plus bas en énergie et va favoriser les voies de plus basse énergie comme la dimérisation du carbène. Mais c'est là qu'intervient le chimiste qui, en élaborant un carbène beaucoup plus électrophile, et un ligand avec une plus grande capacité d'attraction  $\pi$ , va pouvoir obtenir un métallocarbène au niveau d'énergie adapté pour réagir avec la liaison C–H désirée. Ainsi cela rend possible une discrimination fine des liaisons C–H des substrats, jusqu'à présent inaccessible avec d'autres métaux, qui permet des synthèses aux rendements préparatifs. Cette sélectivité sans précédent est fonction des caractéristiques électroniques et stériques des liaisons C–H et est même ajustable par adaptation de la structure du catalyseur et du carbène car elle est fortement liée aux propriétés électrophiles du complexe fer-carbone. L'insertion de liaisons  $C_{sp^3}$ -H allyliques et benzyliques avec des esters diazosulfonates en intramoléculaire se fait avec succès en utilisant  $[Fe(III)Pc]BAr_4^F$ . Une excellente chimiosélectivité est observée en faveur de l'insertion des liaisons C–H allyliques sur la cyclopropanation d'oléfines ou l'insertion de liaison C–H étherée, que ce soit pour des substrats avec une oléfine encombrée trisubstituée, une oléfine avec un oxygène proximal protégé ou des substrats styrényles. Pour les liaisons C–H benzyliques, de hauts rendements sont obtenus pour les liaisons C–H adjacentes à des aryles riches en électrons. La réaction fonctionne également sur une variété de liaisons C–H adjacentes à divers hétérocycles et pour la fonctionnalisation du tocophérol.

## Conclusion

Pour conclure, les complexes porphyrines et les hémoprotéines ont été largement étudiés et particulièrement dans le domaine clé du transfert de carbène. Le transfert de carbène à partir de composés diazo est une chimie connue depuis plus d'un siècle mais elle suscite actuellement beaucoup d'intérêt. C'est un domaine en expansion, qui se développe notamment via l'utilisation des porphyrines et des enzymes héminiques. Ces dernières ont permis de grand progrès au niveau de l'efficacité et de la sélectivité de la réaction. Le prix Nobel de 2018 pour le développement de l'ingénierie des protéines et leur application dans des réactions non naturelles avec en première ligne le transfert de carbène marque l'importance de cette thématique. En revanche, peu d'attention a été portée sur l'utilisation des variantes des complexes de porphyrine tels que les corroles, les porphyrazines et les saphyrines et plus particulièrement les phtalocyanines. L'utilisation des phtalocyanines est pourtant très bien développée dans l'industrie. Leur synthèse industrielle est bien établie et leurs applications sont nombreuses comme colorants et matériaux et finalement en catalyse dans les réactions d'oxydation mais très peu dans le transfert de carbène. Pourtant, des exemples récents montrent que le ligand phtalocyanine peut avoir des propriétés avantageuses par rapport à son homologue porphyrine en catalyse. Nous porterons donc notre regard sur cette voie d'application des complexes phtalocyanines et porphyrazines en réactions de transfert de carbène qui sont encore peu explorées.

## **Deuxième partie**

# **Les complexes de phtalocyanine de ruthénium**





# Chapitre 1

## Complexe mononucléaire [RuPc(OBu)<sub>8</sub>](CO)

### Introduction

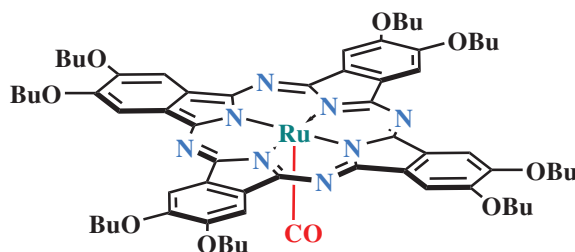


FIGURE 1.1 [RuPc(OBu)<sub>8</sub>](CO).

Le ruthénium a été utilisé quelques fois en transfert de carbène et particulièrement avec comme ligand une porphyrine.<sup>[4]</sup> Il n'existe cependant qu'un seul exemple de l'utilisation de phtalocyanine de ruthénium : lors des travaux sur l'influence du métal et des substituants du ligand phtalocyanine, Liu *et al.* ont rapporté l'efficacité de (RuF<sub>16</sub>Pc) en cyclopropanation d'une variété de dérivés du styrène par le diazoacétate d'éthyle (EDA) (8 exemples, 81-91 %, 3,2-5,8 de ratio *trans/cis*). Ils ont également rapporté deux exemples de cyclopropanation intramoléculeuse avec une oléfine adjacente à un aromatique et une oléfine aliphatique pour la synthèse de lactone (voir page 40).<sup>[157]</sup> Le complexe [Ru(III)Pc]Cl avait aussi été évalué en cyclopropanation du styrène avec un rendement plus faible de 59 % et une sélectivité *trans/cis* de 1,9:1.<sup>[157]</sup> Ces cyclopropanations ont été faites en présence de 0,2 mol % de

catalyseur à 25°C pendant 4h avec un excès d'EDA ajouté lentement sur 2 h. Ces exemples suggèrent que l'efficacité catalytique dépend des propriétés des ligands phtalocyanine. Nous reportons ici l'exploration de l'activité de trois différents complexes de phtalocyanine de ruthénium et plus précisément l'utilisation du complexe [Ru(II)Pc(OBu)<sub>8</sub>](CO) (Figure 1.1) en cyclopropanation de dérivés du styrène mais aussi d'oléfines aliphatiques. La synthèse de ce complexe est décrite dans la partie expérimentale page 147.

## 1.1 Étude en catalyse de la réaction de cyclopropanation

### 1.1.1 Optimisation de la réaction

Dans un premier temps, trois différents catalyseurs de phtalocyanine de ruthénium possédant différents ligands distaux (Tableau 1.1) ont été testés en cyclopropanation de la double liaison du styrène en utilisant l'EDA comme précurseur de carbène. Cette réaction est une réaction de référence dans la littérature dans ce type de réaction. L'EDA est un précurseur de choix dans ce type de réaction car c'est un composé diazo stable et commercial.

Les conditions suivantes ont été utilisées : 1 équivalent d'EDA est ajouté lentement sur 2h (0,12 mL/h d'une solution à 2 M d'EDA dans le dichlorométhane) à une solution de 1 M de styrène et de 1 mM de catalyseur sous argon à 25°C (Figure 1.2).

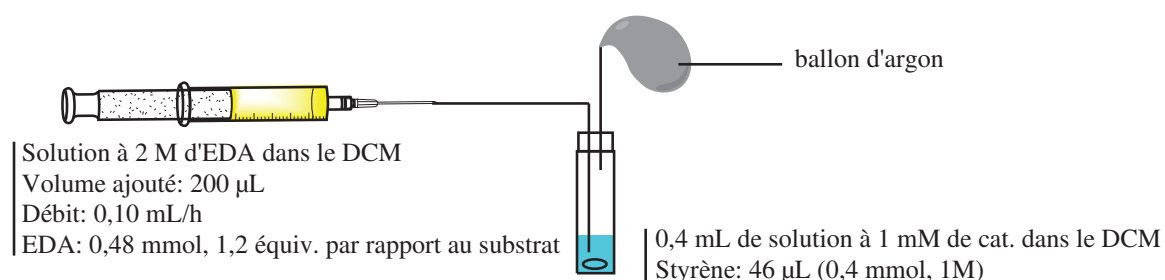
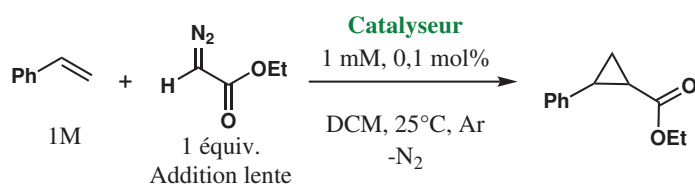


FIGURE 1.2 Montage réactionnel permettant l'addition lente du précurseur de carbène.

L'ajout lent du précurseur d'EDA a été choisi car la réaction de cyclopropanation du styrène est en compétition avec la réaction de dimérisation de l'EDA. Ainsi, diminuer la concentration d'EDA dans le milieu réactionnel par ajout lent permet de favoriser la réaction de cyclopropanation. Parmi les trois complexes, le  $[\text{RuPc}(\text{OBu})_8](\text{CO})$  s'est révélé être le plus efficace et a été étudié plus en détail en catalyse de la cyclopropanation d'oléfines (Tableau 1.1).

**TABLEAU 1.1** Cyclopropanation du styrène par l'EDA catalysée par différentes phthalocyanines de ruthénium.



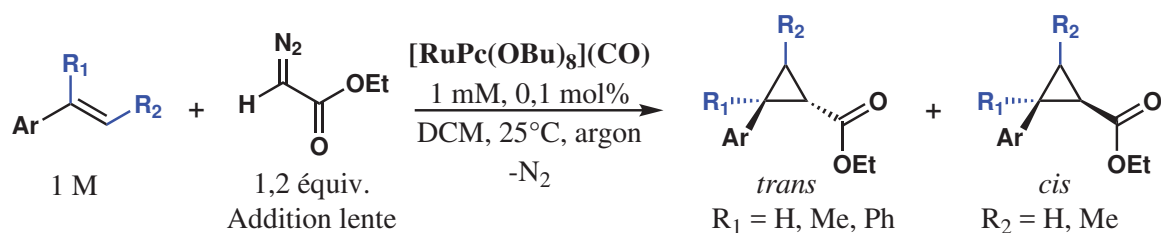
Entrée	Catalyseur	Rendement, %
1	$[\text{RuPc}(\text{OBu})_8](\text{CO})$	81
2 <sup>a</sup>	$[\text{RuPc}(\text{tert-Bu})_4](\text{CO})$	74
3	$[\text{RuPc}(\text{OMes})_8](\text{CO})$	37

<sup>a</sup>1,2 équiv. d'EDA à été utilisé.

## 1.1.2 Étendue de la méthode

### Les dérivés du styrène

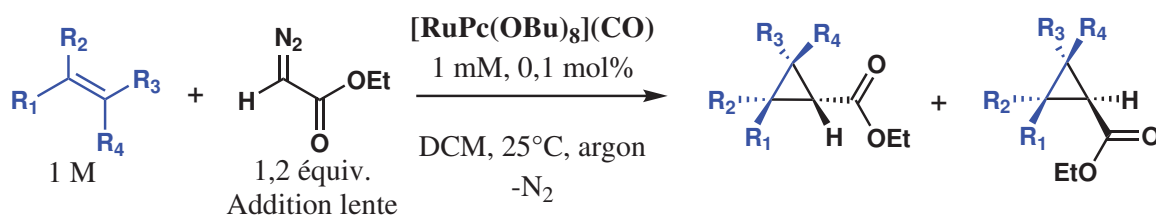
TABLEAU 1.2 Cyclopropanation de dérivés du styrène par EDA catalysée par [RuPc(OBu)<sub>8</sub>](CO).



Entrée	Substrat	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Cyclopropanation	
				Rdt, %	trans/cis
1	styrène	H	H	89	83:17
2	4-fluorostyrène	H	H	100	80:20
3	4-chlorostyrène	H	H	90	83:17
4	4-acétoxystyrène	H	H	86	83:17
5	pentafluorostyrène	H	H	44	75:25
6	4-méthoxystyrène	H	H	100	88:12
7	4- <i>tert</i> -butylstyrène	H	H	96	86:14
8	4-méthylstyrène	H	H	83	83:17
9	3-méthylstyrène	H	H	88	88:12
10	2,4,6-triméthylstyrène	H	H	69	50:50
11	<i>trans</i> - $\beta$ -méthylstyrène	H	Me	32	100:0
12	$\alpha$ -méthylstyrène	Me	H	85	75:25
13	1,1-diphényléthylène	Ph	H	100	-

La réaction a été réalisée sur différents dérivés du styrène avec succès. Les rendements obtenus sont généralement bons à très bons (83-100 %, Tableau 1.2, entrées 1 à 9) que ce soit avec des substituants riches ou pauvres en électrons, sauf pour le pentafluorostyrène très appauvri en électrons pour lequel le rendement en produits de cyclopropanation descend à 44% (Tableau 1.2, entrée 5). L'encombrement stérique a aussi un impact négatif sur le rendement comme avec le substituant en ortho du 2,4,6-triméthylstyrène (69 %, Tableau 1.2, entrée 10) ou la présence d'un méthyle en position  $\beta$  (32 %, Tableau 1.2, entrée 11), cependant, pour ce dernier la sélectivité est totale pour l'isomère *trans*. Par contre, la présence d'un méthyle ou phényle en position alpha du styrène ne gêne pas la réactivité et permet même de très bons rendements (85 et 100 %, Tableau 1.2, entrées 12 et 13).

## Les oléfines aliphatiques

TABLEAU 1.3 Cyclopropanation d'oléfines aliphatiques par l'EDA catalysée par  $[\text{RuPc}(\text{OBU})_8](\text{CO})$ .

Entrée	Substrat	Cyclopropanation	
		Rdt, %	<i>trans/cis</i>
1	cyclohexène	4	67:33 <sup>a</sup>
2	2,3-diméthyl-2-butène	0	-
3	allylbenzène	20	67:33
4	<i>n</i> -butylvinyléther	100	20:80
5	2,3-diméthyl-1,3-butadiène	61	75:25 <sup>b</sup>

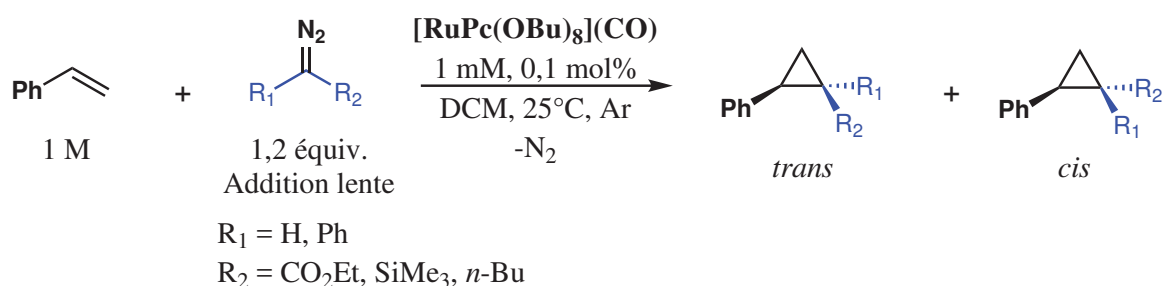
<sup>a</sup> Ratio de cyclopropanation et d'insertion C-H allylique déterminé par analyse CPG-MS. <sup>b</sup> Ratio de mono-cyclopropanation et de double cyclopropanation déterminé par analyse CPG-MS.

Ensuite, l'activité du catalyseur a aussi été testée sur des oléfines aliphatiques. Ce qui en ressort est que la présence d'orbitales  $\pi$  adjacentes à la double liaison favorise sa cyclopropanation. En effet 100 % du *n*-butylvinyléther a été converti en cyclopropane avec notamment 80 % de cyclopropane *cis* (Tableau 1.3, entrées 4). On est ici en présence d'une sélectivité inversée par rapport à l'ensemble des autres substrats qui sont plutôt sélectifs pour le cyclopropane *trans*. Le 2,3-diméthyl-1,3-butadiène qui possède deux doubles liaisons conjuguées entre elles, a été converti à hauteur de 61 % dont 15 % en sous-produit de cyclopropanation sur les deux doubles liaisons (Tableau 1.3, entrées 5). L'effet positif de la présence d'orbitales  $\pi$  est ainsi une deuxième fois observé. En effet, concernant les autres substrats aliphatiques, leur cyclopropanation est moins efficace. La double liaison très encombrée du 2,3-diméthyl-2-butène n'a pas du tout réagi, et la cyclopropanation du cyclohexène s'est produite en très faible quantité avec 3 % de cyclopropanation et 1 % d'insertion  $\text{Csp}^3\text{-H}$  allylique. Quant à la cyclopropanation de l'allylbenzène, elle s'est faite à hauteur de 20 %. Ainsi, la cyclopropanation des oléfines est sensible à la contrainte stérique mais est favorisée par les groupes adjacents donneurs d'électrons et notamment quand des orbitales  $\pi$  adjacentes sont présentes.

## Les composés diazo

La cyclopropanation du styrène avec différents diazos précurseurs de carbène a aussi été testée en utilisant [RuPc(OBu)<sub>8</sub>](CO) comme catalyseur dans les mêmes conditions que précédemment. Seul le diazoacétate de butyle a réagi en plus de l'EDA (Tableau 1.4, entrée 3). Le phényldiazoacétate d'éthyle est trop encombré et le triméthylsilyldiazométhane est trop riche en électrons et ne subit pas l'attaque nucléophile de la double liaison du styrène.

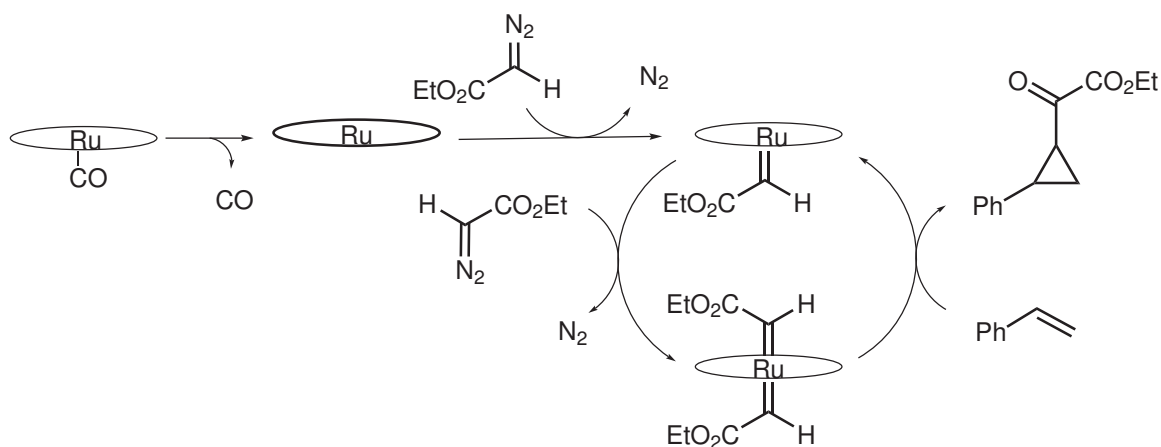
**TABLEAU 1.4** Cyclopropanation du styrène utilisant divers précurseurs de carbène de type diazo catalysée par [RuPc(OBu)<sub>8</sub>](CO).



Entrée	Substrat diazo	T, °C	Solvant	Cyclopropanation	
				Rdt, %	<i>trans/cis</i>
1	diazo acétate d'éthyle	25	DCM	81	83:17
2	diazo phénylacétate d'éthyle	25	DCM	0	0
3	diazo acétate de butyle	25-35	Toluène, DCM	42	79:21
4	triméthylsilyldiazométhane	25-35	Hexanes, DCM	0	-
5	triméthylsilyldiazométhane	70	Hexanes, DCM	0	-

## 1.2 Étude du mécanisme de la réaction

La réaction de cyclopropanation du styrène a fait l'objet d'un suivi par analyse de spectrométrie en masse à ionisation électrospray (ESI-MS) afin d'essayer de détecter différents intermédiaires réactionnels. Il en résulte l'observation de différents composés : le complexe de ruthénium sans ligand axial  $[\text{RuPc}(\text{OBU}_8)]$  mais aussi avec un ou deux ligands carbène issus de sa réaction avec l'EDA :  $[\text{RuPc}(\text{OBU}_8)-(\text{CHCO}_2\text{Et})]$ ,  $[\text{RuPc}(\text{OBU}_8)-(\text{CHCO}_2\text{Et})_2]$  (Schéma 1.1). D'après ces observations nous proposons un mécanisme passant par un complexe ruthénium carbène et même dicarbène (Schéma 1.1). Ce mécanisme est supporté par



**SCHÉMA 1.1** Proposition de mécanisme de cyclopropanation du styrène catalysée par le complexe  $[\text{RuPc}(\text{OBU})_8](\text{CO})$ .

les travaux de Che sur la nature de l'espèce active dans les complexes de porphyrine de ruthénium.<sup>[23,24,169]</sup> L'intermédiaire réagissant avec l'oléfine peut être l'espèce pentacoordonnée monocarbène ou l'espèce hexacoordonnée dicarbène et plusieurs indices soutiennent l'hypothèse de la forme dicarbène. Che a ainsi montré que l'espèce monocarbène préformée  $[\text{Ru}(\text{TPP})-(\text{C}_2\text{R})]$  ne réagit pas dans certains cas ou alors à plus de  $100^\circ\text{C}$  en présence d'oléfine. Au contraire, cette même espèce est plus efficace que son homologue non coordonné  $\text{Ru}(\text{TPP})$  en catalyse de la cyclopropanation du styrène par l'EDA. En effet, il a été observé que la décomposition du précurseur diazo est favorisée par la présence d'un ligand carbène axial qui stabilise la formation de l'intermédiaire métallocarbène.<sup>[23]</sup>



## Conclusion

Pour conclure, le complexe de phtalocyanine [RuPc(OBu)<sub>8</sub>](CO) catalyse efficacement la cyclopropanation de dérivés du styrène diversement substitués sur le phényle (10 exemples, 83-100 %, sélectivité *trans/cis*: 14-7:1). La réaction avec les dérivés du styrène est plus sensible à l'encombrement stérique qu'aux effets électroniques. Par rapport aux autres phtalocyanines de ruthénium reportées, (Ru(II)F<sub>16</sub>Pc) et [Ru(III)Pc]Cl,<sup>[157]</sup> notre complexe de ruthénium (II) permet une activité supérieure. [RuPc(OBu)<sub>8</sub>](CO) permet aussi une meilleure sélectivité pour le composé *trans* qui était entre 3 et 6 pour 1 dans le cas de (RuF<sub>16</sub>Pc). [RuPc(OBu)<sub>8</sub>](CO) a également été utilisé comme catalyseur de la cyclopropanation d'oléfines aliphatiques et les meilleurs résultats ont été obtenus avec des oléfines ayant de orbitales  $\pi$  adjacentes. Des précurseurs de diazo autres que l'EDA ont aussi été testés comme substrats mais l'encombrement stérique a défavorisé leur réactivité et le précurseur de carbène de type donneur n'a pas réagi. L'étude ESI-MS a permis de détecter la formation d'un complexe ruthénium-carbène hexacoordonné possédant deux ligands carbène de part et d'autre en positions axiales. Les phtalocyanines de ruthénium (II) sont donc des promoteurs très efficaces de la formation de complexes carbènes par décomposition de l'EDA. Leurs propriétés peuvent être ajustées par modification de leurs substituants et c'est donc un domaine d'activité des phtalocyanines qu'il est intéressant d'explorer.

## Chapitre 2

# Complexe binucléaire [RuPc(OBu)<sub>8</sub>]<sub>2</sub>(μ-C)

### Introduction

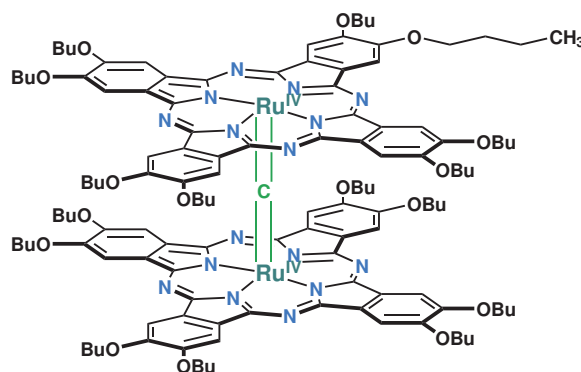


FIGURE 2.1 [RuPc(OBu)<sub>8</sub>]<sub>2</sub>(μ-C)

Auparavant considérés comme inactifs en catalyse, les complexes bimétalliques pontés par un seul atome avec des ligands porphyrine ou phtalocyanine se sont révélés être des catalyseurs très intéressants. Tout d'abord le μ-oxo dimère de phtalocyanine de fer s'est révélé plus actif que sa forme mononucléaire en oxydation de composés aromatiques.<sup>[170]</sup> Il a ensuite pu être utilisé en oxydation de phénols en quinones<sup>[171]</sup> et en oxydation d'alcools vers des aldéhydes.<sup>[172]</sup> Ensuite, d'autres dimères ont été synthétisés et notamment les μ-nitrido dimères de porphyrine et de phtalocyanine de fer qui se sont révélés avoir des propriétés remarquables en catalyse d'oxydation.<sup>[75]</sup> Ce sont les premiers catalyseurs de synthèse,

c'est-à-dire non enzymatiques, à avoir réussi l'oxydation du méthane en conditions douces (60°C, dans l'eau).<sup>[173,174]</sup> Les complexes μ-nitrido dimères de fer ont également été utilisés avec succès pour l'oxydation de composés aromatiques,<sup>[175]</sup> la déchloration oxydante,<sup>[176]</sup> la défluoration<sup>[177]</sup> ainsi que pour la formation de liaisons carbone-carbone.<sup>[147]</sup> Ces réactions font appel à la formation d'une espèce feroxo à très haut degré d'oxydation qui est capable d'abstraire des hydrogènes et ainsi de déclencher un réarrangement radicalaire conduisant à l'insertion d'une molécule d'oxygène ou à la création de liaison carbone-carbone. Cette espèce feroxo à haut degré d'oxydation peut être stabilisée par les catalyseurs dimériques grâce à la délocalisation des électrons à la fois sur le ligand macrocyclique et sur le pont entre les deux atomes de métal. Ainsi nous avons constaté l'intérêt des complexes μ-oxo et μ-nitrido dimères de fer en catalyse mais aucune activité pour des complexes μ-carbido dimères macrocycliques de fer n'a encore été reportée. A contrario, des complexes binucléaires du ruthénium (I) et (II) avec des ligands carboxylates, hydrido, silyle, phosphane, arène, cyclopentadiényle et multidentate d'azote ont été utilisés pour catalyser des réactions de transfert de carbène.<sup>[178,179]</sup> Nous présentons dans ce chapitre un complexe de ruthénium de degré d'oxydation (IV). Pour ce qui est des catalyseurs à base de ruthénium à plus haut degré d'oxydation, les complexes de ruthénium (VI) dioxo-porphyrine ont été aussi utilisés en transfert de carbène mais les espèces actives se sont révélées être de ruthénium (II) formé par réduction du ruthénium (VI) par l'EDA précurseur de carbène.<sup>[179]</sup>

Les travaux récents de Che *et al.* ont montré une activité accrue en transfert de carbène et de nitrène pour un complexe de porphyrine de ruthénium (II) auquel a été ajouté un ligand carbène en position axiale.<sup>[23]</sup> Il nous intéresse donc d'étudier l'activité de notre phtalocyanine de ruthénium pontée par un carbène. Ceci nous a donc amené à étudier en catalyse pour le transfert de carbène, le complexe μ-carbido dimère de phtalocyanine de ruthénium (IV), [RuPc(OBu)<sub>8</sub>]<sub>2</sub>(μ-C), nouvellement synthétisé en collaboration avec l'équipe de Dr Yu. Gorbunova.<sup>[180]</sup>

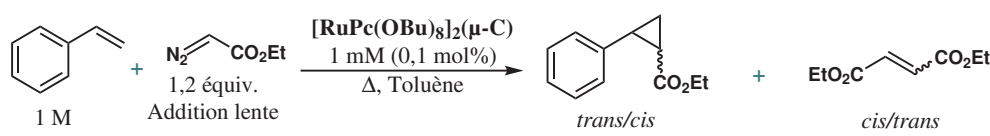
## 2.1 Application en cyclopropanation

Nous reportons ici l'activité catalytique du  $[\text{RuPc}(\text{OBu})_8]_2(\mu\text{-C})$  dans des réactions de transfert de carbène pour la cyclopropanation de dérivés du styrène par l'EDA.

### 2.1.1 Optimisation de la réaction

Dans un premier temps, l'activité catalytique de  $[\text{RuPc}(\text{OBu})_8]_2(\mu\text{-C})$  a été étudiée à 0,1 mol% sur le substrat styrène à 1 mol/L dans le toluène sous atmosphère d'argon en présence de 1,2 équivalent d'EDA (Tableau 2.1).

**TABLEAU 2.1** Optimisation de la cyclopropanation du styrène par l'EDA catalysée par  $[\text{RuPc}(\text{OBu})_8]_2(\mu\text{-C})$ .

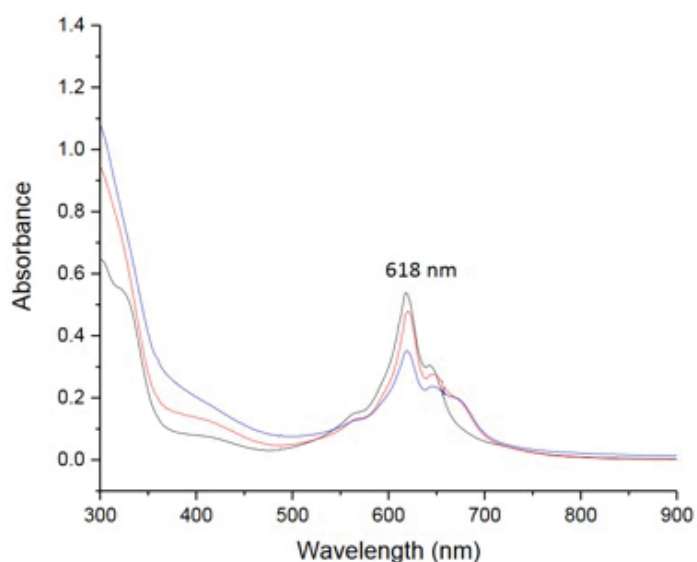


Entrée	T, °C	Addition d'EDA, h	Cyclopropanation		Dimerisation de l'EDA	
			Rdt, %	trans/cis	Rdt, %	cis/trans
1	25	2	3	74:26	25	88:12
2	70	2	66	71:29	45	88:12
3	70	4	77	68:32	40	88:12
4	70	6	84	70:30	30	89:11
5	90	6	92	69:31	13	89:11

Pour éviter la formation des sous-produits de dimérisation de l'EDA que sont le maléate de diéthyle et le fumarate de diéthyle (ratio *cis-trans*, 90:10), le précurseur de carbène a été lentement ajouté au milieu réactionnel. Cela a permis d'augmenter la conversion du styrène en cyclopropane de 66 % à 84 % à 70°C (Tableau 2.1). En passant de 70 à 90°C, la conversion du styrène en a encore été améliorée passant de 84 à 92 %. Dans la littérature, les résultats obtenus avec les complexes mononucléaires de phtalocyanine de ruthénium à 25°C n'excèdent pas ces valeurs avec, pour le  $[\text{Ru}(\text{III})\text{Cl}_{16}\text{Pc}]$ , 59 % et pour le  $[\text{Ru}(\text{II})\text{F}_{16}\text{Pc}]$ , 80 %.<sup>[157]</sup>

La réaction a été analysée à 70°C et 90°C sans catalyseur, offrant respectivement seulement 4 et 12 % de conversion du styrène par décomposition thermique de l'EDA confirmant

la participation du catalyseur dans l'activation du transfert de carbène. Le spectre UV-visible du milieu réactionnel mettant en valeur le spectre caractéristique du complexe de ruthénium, a été mesuré avant, pendant et après la réaction. Les trois spectres possèdent un même maximum à 618 nm (Figure 2.2), sa structure dimérique est donc relativement stable dans les conditions réactionnelles.

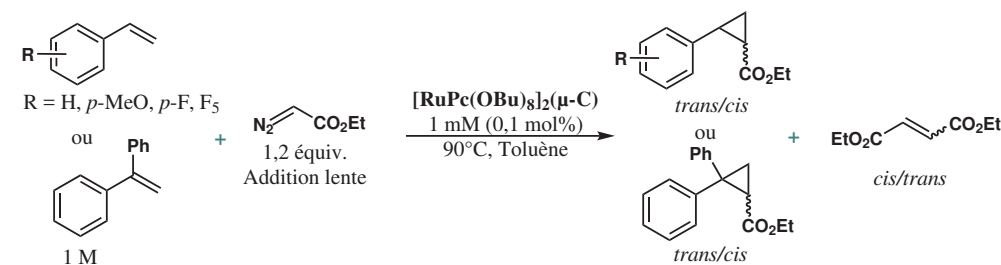


**FIGURE 2.2** Changements du spectre UV-visible de  $[(\text{BuO})_8\text{PcRu}]_2\text{C}$  après réaction de cyclopropanation : complexe initial (ligne noire), après réaction 3 du Tableau 2.1 (ligne rouge) et après réaction 5 du Tableau 2.1 (ligne bleue).

### 2.1.2 Étendue de la méthode

Suite à l'étude de la cyclopropanation de dérivés du styrène, on observe que l'activité de la phtalocyanine de ruthénium binucléaire est moins efficace que le monomère correspondant vu dans le chapitre précédent. La réaction est plus lente. En deuxième observation, les effets électroniques des substituants du styrène sont faibles sur la réactivité et la sélectivité de la cyclopropanation. En effet, quels que soient les substituants en *para*- du styrène, des rendements élevés ont été obtenus (95-100 %, Tableau 2.2).

**TABLEAU 2.2** Cyclopropanation de différents dérivés du styrène par l'EDA catalysée par  $[\text{RuPc}(\text{O}i\text{Bu})_8]_2(\mu\text{-C})$ .



Entrée	Substrat	Cyclopropanation		Dimérisation de l'EDA	
		Rdt, %	<i>trans/cis</i>	Rdt, %	<i>cis/trans</i>
1	styrène	92	69:31	13	89:11
2	<i>p</i> -méthoxystyrène	100	75:25	7	90:10
3	<i>p</i> -fluorostyrène	95	70:30	9	99:11
4	pentafluorostyrène	68	74:26	21	95:5
5	1,1-diphényléthylène	100	-	3	92:8

Même avec une oléfine très déficiente en électrons comme le pentafluorostyrène, une conversion de 68 % en cyclopropanes a été obtenue. Les cyclopropanes obtenus sont un mélange racémique des deux énantiomères du cyclopropane *trans* et de même pour le cyclopropane *cis*. On observe cependant une sélectivité pour les énantiomères *trans* d'environ 70:30. Cette sélectivité ne change pas avec la présence de substituants sur le styrène.

## 2.2 Application en insertion N–H

Le [RuPc(OBu)<sub>8</sub>]<sub>2</sub>(μ-C) a également été utilisé avec succès pour l'insertion de carbène dans les liaisons N–H d'amines aromatiques mais aussi aliphatiques. La réaction de transfert dans la liaison N–H n'est dans ce cas pas en compétition avec la réaction de dimérisation de l'EDA qui n'est pas observée (Tableau 2.3).

TABLEAU 2.3 Insertions N–H de l'EDA dans différentes amines catalysées par [RuPc(OBu)<sub>8</sub>]<sub>2</sub>(μ-C).

Entrée	Substrat	Cat., mM	Temps de réaction, h	Rdt, %	mono/di insertion ratio
1	aniline	0,2	2,5	43	100:0
2	aniline	1	2,5	100	83:17
3	<i>p</i> -méthylaniline	1	17	100	79:21
4	<i>p</i> -chloroaniline	1	7	100	83:17
5	2-méthoxyéthylamine	1	30	58	0:100
6	morpholine	1	6	90	-

<sup>a</sup> La réaction a été réaalisée à 70°C.

Il est important de noter que même en présence d'une très forte concentration en amine (1 M contre 0,001 M de catalyseur), le catalyseur n'a pas été désactivé par chélation alors que c'est un problème récurrent concernant de nombreux complexes en catalyse qui empêche la réaction avec le précurseur de carbène.<sup>[4][35]</sup>

Sans catalyseur, la conversion de l'aniline était limitée à 5 %. En présence de complexe dimère, l'insertion de carbène dans les liaisons N–H des dérivés de l'aniline a permis la conversion lente mais totale des substrats (Tableau 2.3, entrées 2-4). On observe cependant du sous-produit de double insertion avec un ratio d'insertion simple/double de 80:20. Malgré des temps de réaction longs, l'insertion de carbène dans les liaisons N–H d'amines aliphatiques a aussi été catalysée avec succès avec l'obtention du produit de double insertion de la

2-méthoxyéthylamine à 58 % et du produit de mono-insertion de la morpholine à 90 % (Tableau 2.3, entrées 5-6). Il n'a pas été observé de problème de chélation du site actif par ce type d'amines.

## Conclusion

Bien que plusieurs types de complexes de ruthénium se soient révélés être des catalyseurs appropriés pour les réactions de transfert de carbène,<sup>[4][178]</sup> les complexes macrocycliques  $\mu$ -carbido-diruthénium n'ont pas été considérés auparavant comme des catalyseurs. Cette étude représente le premier exemple d'application catalytique de  $\mu$ -carbido dimère de phthalocyanine de Ru (IV), illustrée par les réactions d'insertion de carbène dans les liaisons oléfiniques et les liaisons N–H des amines. Bien que l'activité catalytique soit encore modeste, les résultats obtenus suggèrent que la phthalocyanine de  $\mu$ -carbido diruthénium peut être ajoutée à la famille des complexes macrocycliques bimétalliques pontés par un seul atome catalytiquement actifs et ouvrir la voie vers des applications intéressantes en catalyse. Ces travaux ont fait l'objet d'une publication : A. P. Kroitor, L. P. Cailler, A. G. Martynov, Y. G. Gorbunova, A. Y. Tsivadze, A. B. Sorokin, "Unexpected formation of a  $\mu$ -carbido diruthenium (IV) complex during the metalation of phthalocyanine with  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  and its catalytic activity in carbene transfer reactions", *Dalton Trans.* **2017**, 46, 15651–15655.





## **Troisième partie**

# **Les complexes de porphyrazine de fer**



# Chapitre 1

## Complexe mononucléaire (FePzPr<sub>8</sub>)(OH)

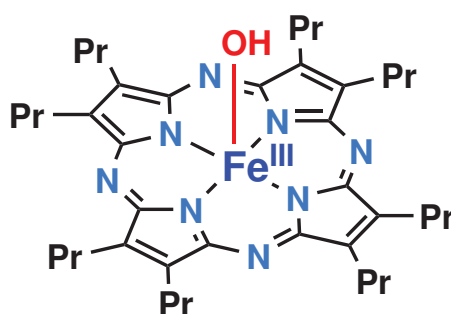


FIGURE 1.1 Octapropylporphyrzine de fer (III), (Fe<sup>III</sup>PzPr<sub>8</sub>)(OH).

### Introduction

Les complexes de porphyrzine ont une structure très proche des porphyrines et phtalocyanines.<sup>[181]</sup> Toutefois, il existe encore très peu d'application des complexes de porphyrzine en catalyse.<sup>[182]</sup> Pour les citer, le complexe  $\mu$ -oxo dimère de porphyrzine de fer contenant des substituants pentafluorophényles catalyse efficacement l'oxydation d'hydrocarbures aromatiques en utilisant PhI=O et KHSO<sub>5</sub> comme oxydants.<sup>[183]</sup> Le complexe est très stable et peut être recyclé de nombreuses fois.

Des porphyrzines de cobalt et de cuivre (II) avec des motifs pyrazino-bibenzo[b,f]azépine ont été utilisées pour la cyclopropanation d'oléfines aliphatiques et aromatiques.<sup>[71]</sup> Dans le DCM à 40°C (2-23 h) en présence d'un excès d'oléfine (2,5 équiv.) et de 0,1 mol% de

catalyseur, l'EDA a été ajouté lentement au milieu pour favoriser la cyclopropanation par rapport à sa dimérisation. Le complexe de Cu (II) a fourni des rendements de 57 à 96 % et Co (II) de 53 à 95 % mais avec une vitesse plus faible.

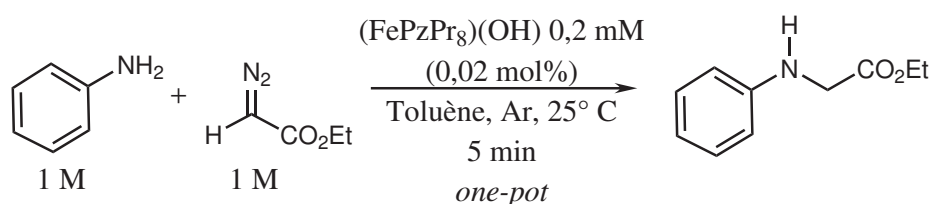
Nous allons présenter dans ce chapitre les propriétés catalytiques du complexe d'octapropylporphyrine de fer (Fe<sup>III</sup>PzPr<sub>8</sub>)(OH) en insertion de carbène dans les liaisons N–H d'amines et la cyclopropanation d'oléfines en utilisant le diazoacétate d'éthyle (EDA) comme précurseur de carbène. Ce complexe a été synthétisé suivant le protocole publié précédemment.<sup>[184]</sup>

## 1.1 L'insertion N–H de carbène

Une première évaluation du (FePzPr<sub>8</sub>)(OH) dans la réaction de l'aniline (1 M) avec l'EDA (1 M) *one-pot* sous argon à 25°C a donné un résultat très encourageant (Tableau 1.1, entrée 1). Il est à souligner que l'aniline est ici en quantité stœchiométrique par rapport à l'EDA contrairement à d'autres exemples dans la littérature. Par exemple l'EDA a été utilisé en léger excès dans les réactions avec les porphyrines de ruthénium (II).<sup>[185]</sup> Un autre exemple rapporte la nécessité d'ajouter l'EDA lentement pour favoriser la réaction d'insertion N–H avec [Cu(acac)<sub>2</sub>] par rapport à la dimérisation de l'EDA formant le maloate de diéthyle et le fumarate de diéthyle.<sup>[15]</sup> Les rendements sont ici calculés par rapport au substrat amine.

### 1.1.1 Étude des conditions réactionnelles

En utilisant une faible charge de catalyseur de 0,02 mol%, l'ester éthylique de N-phénylglycine a été obtenu avec un rendement de 96 % qui correspond à un indice de rotation (TON) de 4800 (Tableau 1.1, entrée 1). La réaction se déroule également dans l'air, seulement avec un rendement légèrement inférieur (71 %), ce qui indique que le catalyseur ne nécessite pas un passage par un fer (II) qui est une espèce particulièrement sensible à l'oxygène (Tableau 1.1, entrée 2).<sup>[186]</sup> Une diminution supplémentaire de la quantité de catalyseur à 0,01 mol% a entraîné une baisse du rendement (59 %, TON = 5900). Contrairement à de nombreux complexes publiés qui catalysent les insertions de carbène simples et doubles dans les anilines, le (FePzPr<sub>8</sub>)(OH) a fourni un rendement quantitatif du produit de mono-insertion N–H même lorsque 2 équivalents d'EDA ont été ajoutés. Le champ d'application de la

TABLEAU 1.1 Insertion N-H de l'aniline par l'EDA catalysées par  $[\text{FePzPr}_8](\text{OH})$ .

Entrée	<i>t</i> , min	Rdt, %	
		Insertion N-H simple/double	Dimère d'EDA <i>cis/trans</i>
1	30	96:0	traces
2 <sup>a</sup>	30	71:0	traces
3 <sup>b</sup>	60	59:0	traces
4 <sup>c</sup>	10	> 99:0	traces
5 <sup>d</sup>	150	> 99:0	traces

<sup>a</sup> La réaction a été réalisée sous air. <sup>b</sup>  $(\text{FePzPr}_8)(\text{OH}) = 0,1$  mM (0,01 mol%). <sup>c</sup> 2 équiv. d'EDA (2 M). <sup>d</sup> La concentration en amine a été diluée par 2 conduisant à un ratio 1:2 en aniline (0,5 M) et EDA (1 M).

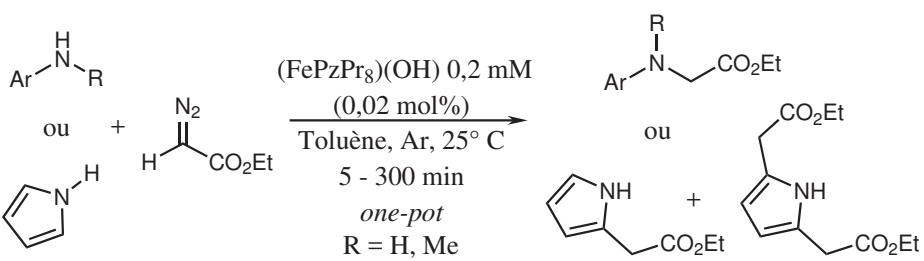
réaction a ensuite put être évalué en conditions optimales : 0,02 mol% de catalyseur, 1 M d'EDA et 1 M d'amine dans le toluène sous argon à 25°C.

## 1.1.2 Champ d'application de la méthode

### Insertion dans les amines aromatiques

Les anilines substituées par des groupes donneurs ont permis d'obtenir les produits de mono-insertion N-H avec des rendements quantitatifs (Tableau 1.2, entrées 1-2). Les substrats portant des substituants attracteurs d'électrons en positions *para*- et *ortho*- ont fourni des rendements de 77 à 93 % (Tableau 1.2, entrées 3-5). Les courbes cinétiques montrent que les réactions étaient presque terminées dans les 10 premières minutes. Cette efficacité élevée indique l'absence d'empoisonnement du catalyseur même avec un rapport aniline: $(\text{FePzPr}_8)(\text{OH})$  de 5000:1 contrairement à de nombreux complexes dont l'inhibition par coordination d'amine est fréquemment observée. Il est important de noter que le 4-aminostyrène n'a réagi qu'en insertion N-H, ce qui a permis d'obtenir un rendement de 97 % de l'ester N-aryl glycine sans sous produit de cyclopropanation (Tableau 1.2, entrées 12-13). Les substituants encombrants donneurs d'électrons et attracteurs d'électrons en

TABLEAU 1.2 Insertion N-H d'amines aromatiques par l'EDA catalysées par [FePzPr<sub>8</sub>](OH).



Entrée	Substrat	t, min	Rdt, %	
			Insertion N-H simple/double	Dimère d'EDA cis/trans
1	4-méthoxyaniline	5	100:0	0
2	4-méthylaniline	5	99:0	0
3	4-fluoroaniline	30	93:0	traces
4	2-fluoroaniline	30	81:0	traces
5	4-chloroaniline	60	77:0	traces
6	2-tert-butylaniline	60	9:0	<1:0
7 <sup>a</sup>	2-tert-butylaniline	300	13:0	0
8	2,6-diméthylaniline	10	55:0	traces
9 <sup>b</sup>	2,6-diméthylaniline	10	24:0	0
10	3,5-bis(trifluorométhyl)-aniline	10	44:0	1:0
11 <sup>b</sup>	3,5-bis(trifluorométhyl)-aniline	60	59:0	2:0
12	4-aminostyrène	5	97:0	0
13 <sup>b</sup>	4-aminostyrène	60	97:0	0
14	3,4-(méthylènedioxy)-aniline	60	43:0	0
15 <sup>b</sup>	3,4-(méthylènedioxy)-aniline	60	59:0	0
16	N-méthylaniline	5	94	1:0
17 <sup>b</sup>	N-méthylaniline	5	100	10:0
18	pentafluoroaniline	120	33:0	traces
19	pyrrole	5	9:3 <sup>c</sup>	24:0
20 <sup>d</sup>	pyrrole	90	16:6 <sup>c</sup>	17:0

Conditions : 0,2 mM de (FePzPr<sub>8</sub>)(OH) (0,02 mol% par rapport au styrène), 1 équiv. d'amine (1 M) et 1 équiv. d'EDA (1 M) sont ajoutés d'un seul coup dans le toluène sous argon à 25°C. Les rendements des produits sont basés sur la quantité de substrat amine et déterminés par RMN.

<sup>a</sup> La réaction a été réalisée sous air. <sup>b</sup> 1,5 équiv. d'EDA (1,5 M). <sup>c</sup> Rendements en produits d'insertion C-H simple et double en α du pyrrole. <sup>d</sup> Une solution d'EDA à 2 M dans le toluène a été ajoutée sur 1 h (0,12 mL/h).

position *ortho*- ou *mé*ta- réduisent le rendement du produit à 55 - 59 %, ce qui indique une influence plus importante du facteur stérique que du facteur électronique (Tableau 1.2, entrées 6-11). Même avec  $C_6F_5NH_2$  qui est très pauvre en électrons, la réaction fonctionne, bien que le rendement du produit soit tombé à 33 % (Tableau 1.2, entrée 18). À noter que les amines secondaires, par exemple la N-méthylaniline (Tableau 1.2, entrées 16-17) et la morpholine (Tableau 1.3, entrées 1-2), ont bien réagi pour donner les produits souhaités avec des rendements quantitatifs.

Dans les conditions de réaction *one-pot* avec le substrat pyrrole (Tableau 1.2, entrée 19), l'EDA a été consommé en 5 minutes. L'analyse CPG-MS a indiqué la formation majoritaire de dimère d'EDA et de deux produits. Ces derniers ont été séparés par chromatographie flash et caractérisés par RMN. Ce sont les produits d'insertion C–H simple et double en  $\alpha$  de l'azote du pyrrole. L'amine du pyrrole étant peu nucléophile, c'est la double liaison du pyrrole qui réagit avec le métallocarbène pour former, après réarrangement, ces produits d'insertion C–H.<sup>[187]</sup> Une solution d'EDA à 2 M dans le toluène a été ajoutée lentement (0,12 mL/h) à la solution de pyrrole et de catalyseur afin de défavoriser la formation de dimère d'EDA. Le rendement en mono-insertion C–H a été amélioré à 16 % et le produit de di-insertion C–H a été formé avec un rendement de 6 % (Tableau 1.2, entrée 20). L'imidazole et l'indole ont montré une faible réactivité fournissant des produits d'insertion C–H non identifiés avec des rendements de  $\sim 2$  %.

### Insertion dans les amines aliphatiques

Les amines aliphatiques se prêtent également à l'insertion N–H. La morpholine a donné le produit d'insertion N–H avec un rendement quantitatif bien que la réaction ait été complétée après une nuit (Tableau 1.3, entrées 1-2).

Dans des conditions normales, la propargylamine a donné un rendement de 37 % de  $CH\equiv CCH_2NHCH_2CO_2Et$ . L'utilisation de 1,5 équivalent d'EDA a entraîné la conversion complète de la propargylamine et les produits d'insertion simple et double ont été obtenus dans un rapport de 41:59 (Tableau 1.3, entrées 3-4). Ensuite, en augmentant seulement la température à 60°C, une meilleure sélectivité vers le produit de mono-insertion a permis le meilleur rendement de 72 %. La benzylamine, la *tert*-butylamine et la cyclopropaneméthylamine sont moins réactives à la température ambiante, mais après chauffage entre 40 et 60°C suivant la température d'ébullition du substrat, de très bons résultats ont été obtenus (Tableau 1.3, entrées 7-15).



TABLEAU 1.3 Insertion N-H d'amines aliphatiques par l'EDA catalysées par [FePzPr<sub>8</sub>](OH).

Entrée	Substrat	Conversion, %	Rdt, %			
			Insertion N-H		EDA dimer	Produit de Michael
			simple	double	<i>cis/trans</i>	
1	morpholine (2h30)	58	58	-	0:0	0
2	morpholine (24h)	100	100	-	0:5	0
3	propargylamine	37	37	0	0:0	0
4 <sup>a</sup>	propargylamine	100	41	59	0:0	0
5 <sup>b</sup>	propargylamine	91	72	19	0:0	0
6 <sup>c</sup>	propargylamine	97	55	42	0:0	0
7 <sup>d</sup>	<i>tert</i> -butylamine	82	10	72	12:<1	0
8 <sup>c</sup>	<i>tert</i> -butylamine	67	0	67	24:<1	0
9	benzylamine	8 <sup>e</sup>	7	0	0:0	0
10 <sup>b</sup>	benzylamine	94 <sup>e</sup>	86	5	0:1	1
11 <sup>g,f</sup>	benzylamine	48 <sup>e</sup>	45	0	0:2	2
12	cyclopropane- méthylamine	2	0	0	0:0	0
13 <sup>a</sup>	cyclopropane- méthylamine	33 <sup>e</sup>	31	0	0:0	0
14 <sup>b</sup>	cyclopropane- méthylamine	61 <sup>e</sup>	58	1	0:0	0
15 <sup>c</sup>	cyclopropane- méthylamine	10 <sup>e</sup>	7	0	0:0	0
16 <sup>g</sup>	2-methoxyéthyl- amine	71 <sup>i</sup>	32	5	31:2	22
17	cyclopropylamine	24 <sup>e</sup>	20	0	0:0	0
18 <sup>a</sup>	cyclopropylamine	77 <sup>e,j</sup>	42	0	0:0	0
19 <sup>g</sup>	cyclopropylamine	48 <sup>e</sup>	27	2	58:18	17
20 <sup>h</sup>	cyclopropylamine	77 <sup>e</sup>	74	2	0:0	0
21 <sup>c</sup>	cyclopropylamine	39	39	0	0:0	0
22	allylamine	14 <sup>e</sup>	12	0	0:0	0
23 <sup>a</sup>	allylamine	37 <sup>e,k</sup>	23	0	0:0	0
24 <sup>g</sup>	allylamine	32 <sup>e</sup>	6	2	<1:15	21
25 <sup>l</sup>	allylamine	100 <sup>e</sup>	52	45	0:0	0
26 <sup>c</sup>	allylamine	49 <sup>e</sup>	47	0	0:0	0

Conditions : 0,2 mM de (FePzPr<sub>8</sub>)(OH) (0,02 mol% par rapport au styrène), 1 équiv. d'amine (1 M) et 1 équiv. d'EDA (1 M) sont ajoutés d'un seul coup dans le toluène sous argon à 25°C. Les rendements des produits sont basés sur la quantité de substrat amine et calculés par analyse RMN <sup>1</sup>H.

<sup>a</sup> 1,5 équiv. d'EDA (1,5 M) a été utilisé. <sup>b</sup> La réaction a été réalisée à 60°C. <sup>c</sup> Des concentrations en amine de 0,5 M et en EDA de 0,5 M ont été utilisées. <sup>d</sup> La réaction a été réalisée à 40°C. <sup>e</sup> L'imine correspondante a été identifiée comme produit minoritaire (1-4 %). <sup>f</sup> Des concentrations en amine de 0,5 M et en EDA de 1 M ont été utilisées. <sup>g</sup> Une solution d'amine à 2 M dans le toluène a été ajoutée lentement pendant 1h (0,12 mL/h). <sup>h</sup> La réaction a été réalisée à 45°C. <sup>i</sup> L'imine correspondante a été formée à hauteur de 14 %. <sup>j</sup> Un produit non identifié a été formé à hauteur de 34 %. <sup>k</sup> Un produit non identifié a été formé à hauteur de 12 %. <sup>l</sup> La réaction a été réalisée à 50°C.

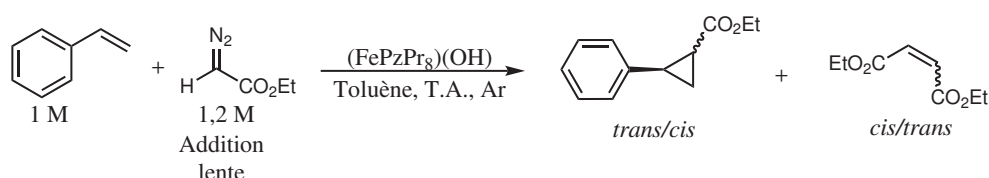


## 1.2 La cyclopropanation d'oléfines

### 1.2.1 Étude des conditions réactionnelles

Ensuite, (FePzPr<sub>8</sub>)(OH) a été évalué dans la cyclopropanation du styrène. Dans des conditions de réaction similaires à la partie précédente sous-section 1.1.2 (charge de catalyseur de 0,02 mol%) avec 1,2 équivalent d'EDA (catalyseur/oléfine/EDA= 1:5000:6000), seules des traces du cyclopropane ont été observées et pas de dimérisation de l'EDA (Tableau 1.4, entrée 2).

**TABLEAU 1.4** Cyclopropanation du styrène par l'EDA catalysée par [FePzPr<sub>8</sub>](OH).



Entrée	[FePzPr <sub>8</sub> ](OH) (mol%)	Addition de l'EDA	Cyclopropanation		Dimérisation d'EDA	
			Rdt, %	trans/cis	Rdt, %	cis/trans
1	0	one-pot	0	-	3	-
2 <sup>a</sup>	0,02	one-pot	< 1	-	traces	-
3	0,02	lente	8	75:25	7	86:14
4 <sup>b</sup>	0,02	lente	55	78:22	19	99:1
5	0,2	one-pot	46	78:22	81	95:5
6	0,2	lente	81	75:25	31	75:25

**Conditions :** 1 équiv. de styrène (1 M) et 1,2 équiv. d'EDA (1,2 M) sont ajoutés soit d'un seul coup (*one-pot*) soit lentement (solution d'EDA à 2 M dans le toluène ajoutée à la vitesse de 0,12 mL/h) à la solution de (FePzPr<sub>8</sub>)(OH) à la concentration correspondante, sous argon à 25°C. Les rendements des produits sont basés sur la quantité de substrat styrène et déterminés par RMN. <sup>a</sup> La réaction a été à 40°C. <sup>b</sup> La réaction a été réalisée en présence de 0,05 M de pyrrole (5 mol%) par rapport au styrène.

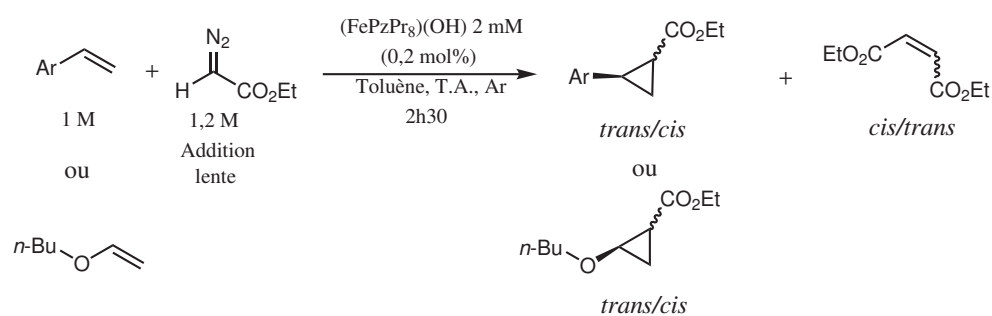
Cependant, la réaction a été très efficace en présence d'une concentration dix fois plus élevée (0,2 mol%) de (FePzPr<sub>8</sub>)(OH) et lorsque l'EDA est ajouté lentement (Tableau 1.4, entrées 5-6). Lors du test catalytique d'insertion N-H du pyrrole avec 0,02 mol% de (FePzPr<sub>8</sub>)(OH), nous avons remarqué l'activation de la dimérisation rapide de l'EDA mais des réactions lentes d'insertion N-H et de possible addition de Michael (Tableau 1.5, entrées 19-20). Ainsi nous avons testé l'utilisation du pyrrole peu réactif comme additif permettant l'activation de la formation de fer-carbone afin de catalyser la cyclopropanation du styrène même à faible concentration en catalyseur (Tableau 1.4, entrée 4). Cette activation s'est faite avec succès, le

rendement passant de 8 à 55% suite à l'ajout de 5 mol% de pyrrole. Ce type d'activation a déjà été reportée par Che *et al.* avec Fe(TPP) qui peut voir son activité augmenter grâce à la coordination axiale d'*N*-méthylimidazole (MeIm).<sup>[189]</sup> En effet la distance Fe=C de la liaison du carbène augmente considérablement avec la coordination de MeIm et cela augmente l'instabilité du carbène qui est alors plus réactif.

## 1.2.2 Champ d'application de la méthode

Alors que les complexes de corrole de fer, très efficaces en insertion N–H, étaient moins efficaces en cyclopropanation des oléfines, (FePzPr<sub>8</sub>)(OH) a fourni des rendements élevés avec les dérivés du styrène (Tableau 1.5).

**TABLEAU 1.5** Cyclopropanation d'oléfines par l'EDA catalysée par [FePzPr<sub>8</sub>](OH).



Entrée	Substrat	Cyclopropanation		Dimérisation de l'EDA	
		Rdt, %	trans/cis	Rdt, %	cis/trans
1 <sup>a</sup>	styrène	99	76 : 24	31	94 : 6
2	α-méthylstyrène	100	67 : 33	9	89 : 11
3	3-méthylstyrène	97	78 : 22	12	100 : 0
4	4-tert-butylstyrène	97	77 : 23	9	89 : 11
5 <sup>b</sup>	4-méthoxystyrène	96	79 : 21	49	94 : 6
6	4-acétoxystyrène	93	74 : 26	16	94 : 6
7	4-cyanostyrène	90	74 : 26	20	95 : 5
8	4-fluorostyrène	88	77 : 23	17	100 : 0
9	2,3,4,5,6-pentafluorostyrène	81	89 : 11	25	96 : 4
10 <sup>c</sup>	2,4,6-triméthylstyrène	89	50 : 50	16	100 : 0
11	cyclohexène	0	-	n.d.	n.d.
12	2,3-diméthyl-2-butène	0	-	n.d.	n.d.
13	n-butylvinyléther	65	52 : 48	n.d.	n.d.

**Conditions** : 1,2 équiv. d'EDA (1,2 M) sont ajoutés lentement (solution d'EDA à 2 M dans le toluène ajoutée à la vitesse de 0,12 mL/h) à une solution de 2 mM de (FePzPr<sub>8</sub>)(OH) (0,2 mol% par rapport au styrène) et d'1 équiv. de styrène (1 M), sous argon à 25°C. Les rendements des produits sont basés sur la quantité d'oléfine de départ et déterminés par RMN. <sup>a</sup> 1,3 équivalent d'EDA a été utilisé. <sup>b</sup> 1,5 équivalent d'EDA a été utilisé. <sup>c</sup> 1,4 équivalent d'EDA a été utilisé.

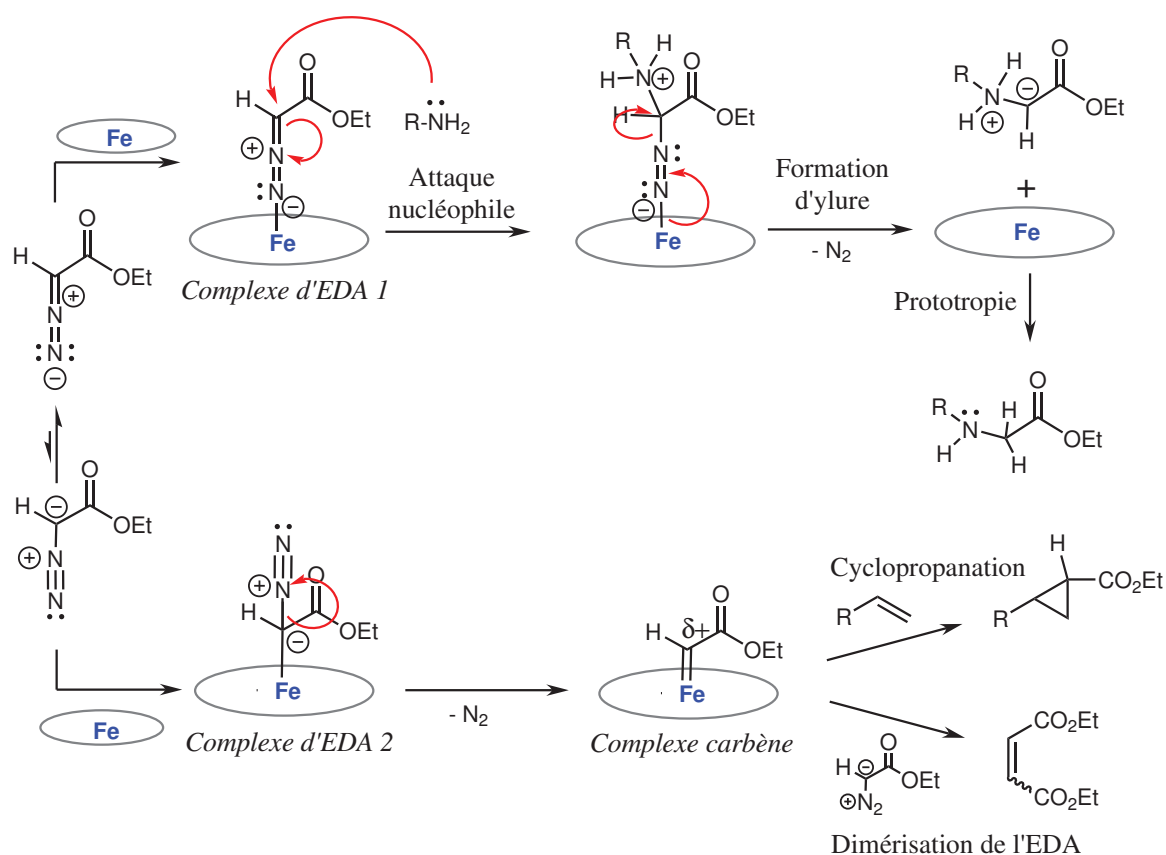
La réaction fonctionne très bien indépendamment des substituants du styrène (Tableau 1.5, 10 exemples, 81-100 %). La présence de groupes donneurs favorise la réaction, comme le montrent les styrènes substitués au niveau du phényle (Tableau 1.5, entrées 3-5) et au niveau de la double liaison (Tableau 1.5, entrée 2). La présence de groupes encombrants en position

*ortho*- (Tableau 1.5, entrée 10, 89 %) ou de groupes attirant les électrons (Tableau 1.5, entrées 6-9, 81-93 %) réduit légèrement l'efficacité. La cyclopropanation du *n*-butylvinyléther a pu se faire à 65 % mais pas celle du cyclohexène ou du 2,3-diméthyl-2-butène. En effet la formation du cyclopropane sur le cyclohexène est contrainte par le cycle et dans le cas du 2,3-diméthyl-2-butène, sa double liaison est très encombrée et notre système catalytique ne permet pas de les transformer.

## 1.3 Le mécanisme réactionnel

### 1.3.1 Deux mécanismes distincts d'activation du carbène

La différence de réactivité du système (FePzPr<sub>8</sub>)(OH)-EDA par rapport aux mécanismes proposés dans la littérature pour l'activation de composés diazos par les complexes de porphyrines de fer peut être rationalisée par le mécanisme proposé en Figure 1.2.



**SCHÉMA 1.2** Mécanismes proposés d'activation du composé diazo et de sa réactivité avec différents substrats.

Initialement, l'EDA peut être coordonné au (FePzPr<sub>8</sub>)(OH) soit par l'atome d'azote terminal du groupe diazoïque (complexe d'EDA 1), soit par l'atome de carbone portant une charge négative (complexe d'EDA 2) comme l'ont déjà proposé Aviv et Gross.<sup>[70]</sup> Différents modes de coordination entraînent des réactivités différentes pour ces espèces.

Dans le cas de la réaction avec les amines, le complexe coordonné par l'azote (complexe d'EDA 1) peut directement être attaqué par l'amine. Dans le cas de la réaction de cyclopropanation, la formation du complexe fer-carbène est d'abord nécessaire afin de pouvoir réagir avec les substrats peu nucléophiles comme les oléfines et l'EDA pour former respectivement les produits de cyclopropanation et de dimérisation de l'EDA.

La formation du complexe d'EDA 1 est plus favorable par rapport au complexe d'EDA 2. En effet, la gêne stérique semble plus importante avec la coordination par le carbone qu'avec la coordination par l'azote donc le complexe d'EDA 1 semble plus bas en énergie par rapport au complexe d'EDA 2. La formation du complexe fer-carbène nécessite d'abord de passer par le complexe d'EDA 2 avant sa formation par dégagement de  $N_2$ . Cette étape semble l'étape limitante dans le cas de la réaction de cyclopropanation comme proposé par Aviv et Gross.<sup>[70]</sup> Ainsi, il y a dans le milieu une concentration relative plus élevée en complexe d'EDA 1 qu'en complexe d'EDA 2 et par conséquent une faible concentration relative en complexe fer-carbène.

La réaction d'insertion N-H passant par l'attaque nucléophile du complexe d'EDA 1 est ainsi très rapide et fonctionne que ce soit avec une concentration de catalyseur à 0,2 mol% ou 0,02 mol% car l'intermédiaire complexe d'EDA 1 est très disponible.

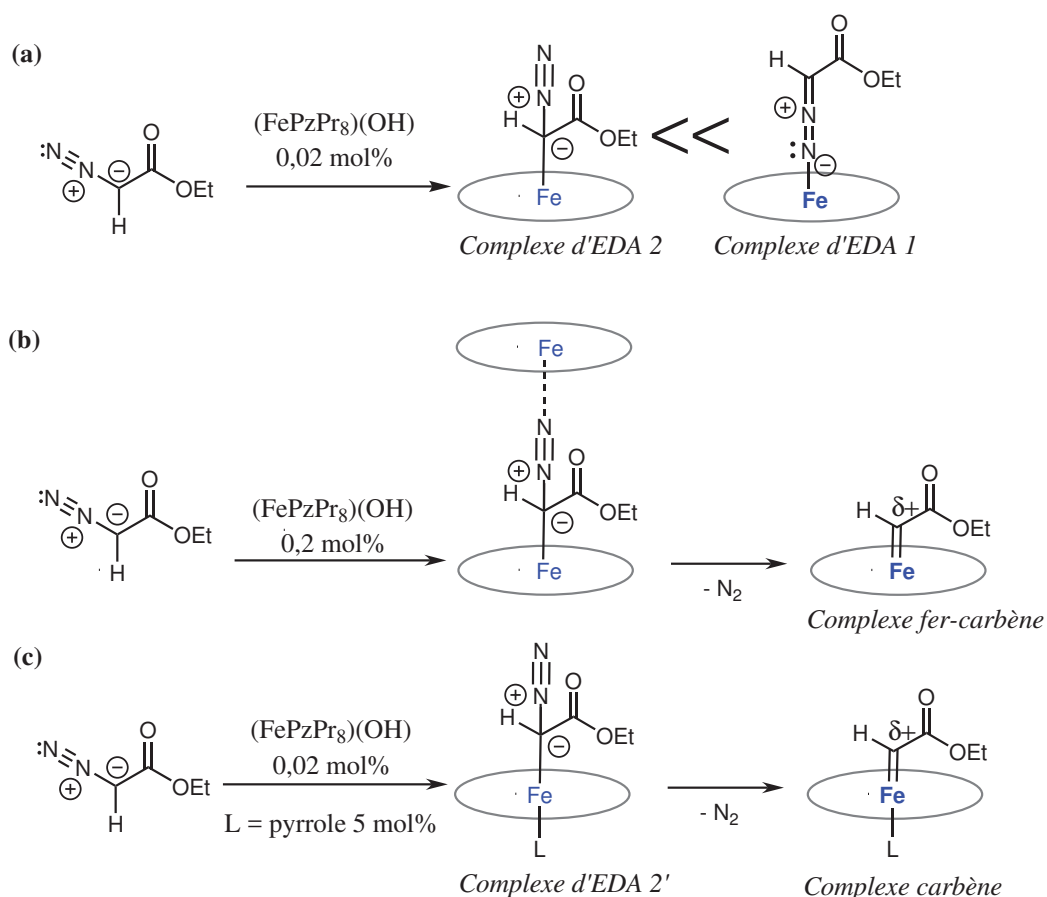
La réaction de cyclopropanation est quant à elle plus lente et sensible à la concentration en catalyseur. En effet la concentration relative en espèce permettant la formation de l'intermédiaire fer-carbène est faible par rapport au complexe d'EDA 1. Dans le cas d'une concentration à 0,02 mol% en catalyseur, cette concentration est trop faible et la présence de complexe fer-carbène en devient négligeable (Schéma 1.3a). La réaction est alors trop lente pour être observée que ce soit la dimérisation de l'EDA ou la cyclopropanation d'oléfine. L'augmentation par dix de la concentration en catalyseur (0,2 mol%) augmente les concentrations des deux types de complexe avec l'EDA. La concentration en complexe d'EDA 2 devient alors assez élevée pour permettre la formation d'assez de complexe fer-carbène. On peut alors observer la formation rapide de dimère d'EDA en présence de substrat EDA seul. En présence des substrats EDA et oléfine on observe la formation de dimère d'EDA et de cyclopropane. On a alors besoin d'ajouter l'EDA lentement pour diminuer sa concentration et ainsi défavoriser sa réaction avec le complexe carbène qui produit les sous-produits de dimérisation de l'EDA et favoriser la réaction du fer-carbène avec l'oléfine.

Une hypothèse mécanistique complémentaire peut être proposée pour expliquer la différence d'activité de  $(FePzPr_8)(OH)$  en fonction de sa concentration. Lors de l'augmentation



de la concentration en (FePzPr<sub>8</sub>)(OH) à 0,2 mol%, la coordination d'une deuxième unité porphyrzine de fer sur le complexe d'EDA 2 peut favoriser le départ du diazote et donc la formation du complexe fer-carbène comme proposé en Schéma 1.3b. Cette proposition est inspirée des travaux de Milstein et Martin qui ont étudié de manière expérimentale et théorique les mécanismes possibles de formation de complexes rhodium-carbène.<sup>[190]</sup>

Comme vu dans la sous-section 1.2.1 page 72, il est aussi important de souligner que l'ajout d'une petite quantité de certaines amines au mélange [catalyseur à 0,02 mol% - EDA] active la formation de dimère d'EDA (Tableau 1.2, entrées 19-20, Tableau 1.3, entrées 16, 19, 24). Nous avons mis à profit cette particularité pour réussir la cyclopropanation du styrène en présence de 0,02 mol% de catalyseur en ajoutant du pyrrole qui est une amine peu réactive et qui ne bloque pas le site actif par hexacoordination (Tableau 1.4, entrée 4). Cette particularité montre que (FePzPr<sub>8</sub>)(OH) peut être plus actif quand il est pentacoordonné avec une amine en position axiale (Schéma 1.3c). Comme nous l'avons discuté précédemment, cela peut être dû au fait que le ligand axial favorise la décomposition du composé diazo et aussi la déstabilisation du carbène qui devient alors plus réactif.



**SCHÉMA 1.3** Proposition de mécanisme d'activation de la formation du complexe métallocarbène actif en cyclopropanation par coordination d'une deuxième unité de complexe (b) et par coordination axiale de pyrrole (c). La formation de carbène est négligeable en présence de seulement 0,02 mol% de catalyseur (a).

### 1.3.2 Corrélations de Hammett

Afin d'étudier l'influence de la structure électronique des styrènes et anilines sur la vitesse de la réaction, des corrélations de Hammett linéaires simples ont été tracées en utilisant différents paramètres  $\sigma$  (coordonnées x) caractéristiques des effets des substituants (Figure 1.2).<sup>[191]</sup> Les taux relatifs des vitesses de réaction  $k_X/k_H$  ont été déterminés dans des réactions de compétition entre le substrat de référence non-substitué et des substrats *para*-substitués en utilisant des concentrations de 0,5 M de chaque substrat (rapport 1:1) (Schéma 1.4). Les taux relatifs ont été calculés comme étant le rapport molaire du produit de réaction *para*-substitué et de celui non-substitué en fin de réaction ( $k_X/k_H = n_{produitX}/n_{produitH}$ ).

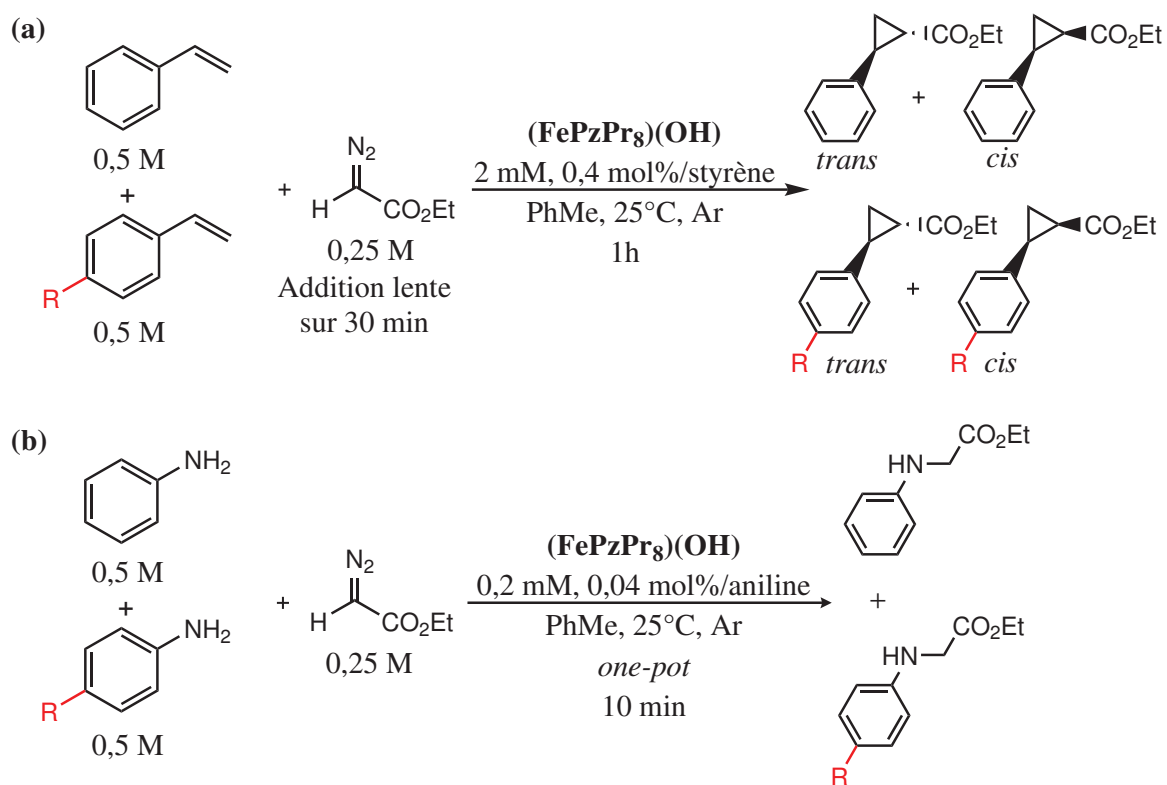
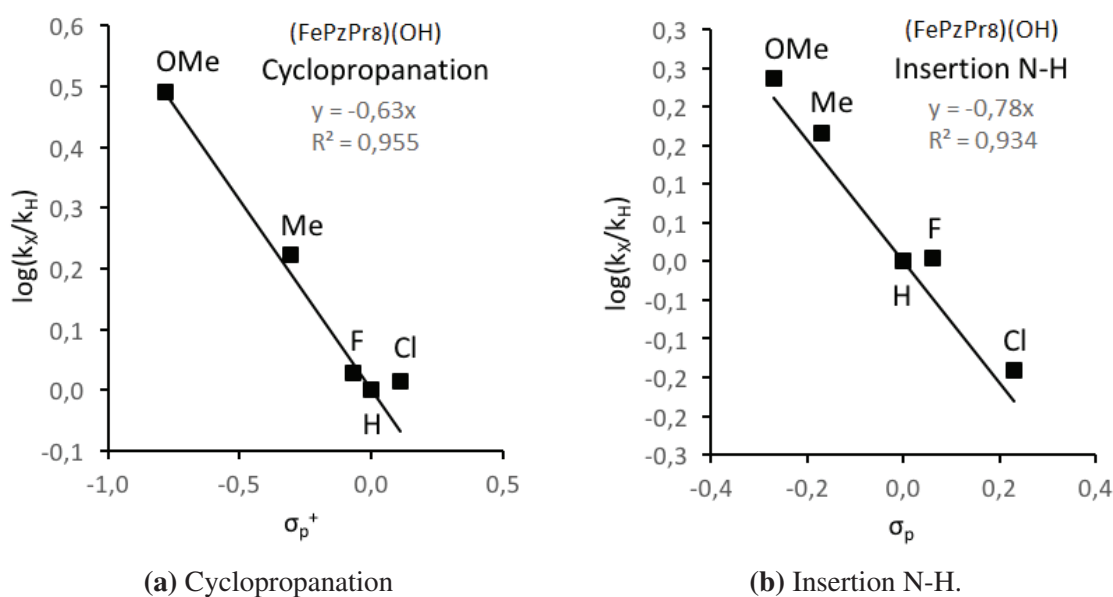


SCHÉMA 1.4 Conditions réactionnelles pour l'étude des corrélations de Hammett en cyclopropanation (a) et insertion N-H (b).

Dans le cas de la réaction de cyclopropanation, la meilleure corrélation a été obtenue avec les paramètres  $\sigma_{p^+}$  ( $R^2_{\sigma_{p^+}} = 0,95$  vs  $R^2_{\sigma_p} = 0,33$ ), ce qui souligne la formation d'une charge partielle positive dans l'état de transition. En effet les paramètres  $\sigma_{p^+}$  prennent en compte l'effet de résonance ou effet mésomère donneur des substituants, en plus de leur effet polaire ou effet inductif (Figure 1.2a).<sup>[191]</sup>



**FIGURE 1.2** Corrélations de Hammett pour (a) la cyclopropanation de dérivés *para*-substitués du styrène et (b) l'insertion de carbène dans la liaison N–H de dérivés *para*-substitués de l'aniline.

La meilleure corrélation pour l'insertion N–H a été obtenue avec les paramètres  $\sigma_p$  ( $R_{\sigma_p}^2 = 0,93$  vs  $R_{\sigma_{p^+}}^2 = 0,83$ ). On observe que la réaction est favorisée de manière linéaire par les substituants d'effet polaire donneur (Figure 1.2b).

Pour conclure, dans les deux cas, la pente négative des corrélations ( $\rho = -0,63$  en cyclopropanation et  $\rho = -0,78$  en insertion N–H, Figure 2.6) nous indique que la réaction passe par l'attaque nucléophile d'une espèce carbénique électrophile par les substrats amine et oléfine.

## Conclusion

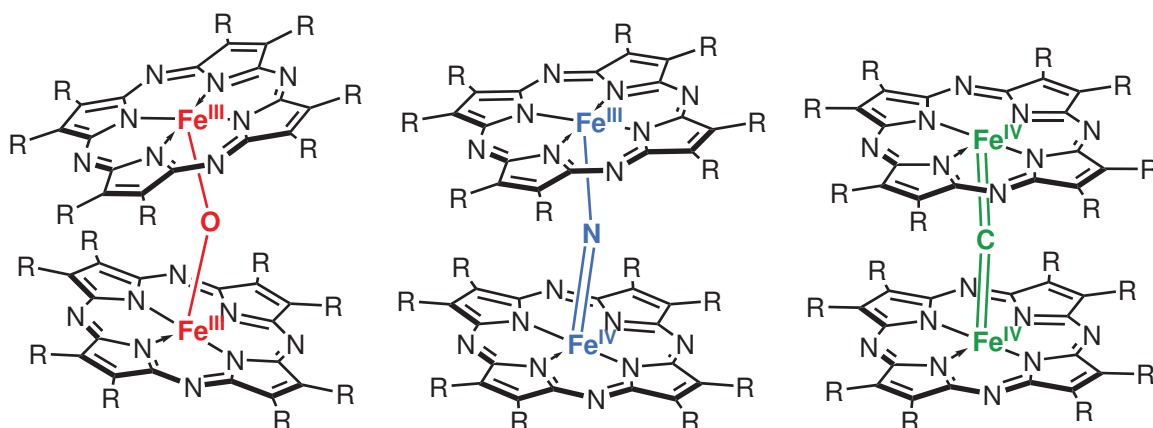
Nous avons rapporté dans ce chapitre l'activité prometteuse du complexe de porphyrine de fer (III) en catalyse du transfert de carbène que ce soit pour l'insertion dans les liaisons N–H d'amines aromatiques et aliphatique mais aussi en cyclopropanation. Il faut souligner que contrairement à la majorité des cas décrits dans la littérature,<sup>[4,15,25,66,192,193]</sup> les réactions ont été effectuées sans excès d'un des substrats et à faible concentration en catalyseur.  $(\text{FePzPr}_8)(\text{OH})$  est comparable au complexe corrole de fer qui est aussi utilisé de manière très efficace en insertion N–H.<sup>[69,70]</sup> Par contre, en comparaison,  $(\text{FePzPr}_8)(\text{OH})$  est beaucoup plus actif en cyclopropanation. L'étude de sa réactivité nous a permis de proposer

deux mécanismes distincts d'activation du diazoacétate d'éthyle pour l'insertion N-H et la cyclopropanation avec, respectivement, d'un côté, une activation par simple coordination de l'EDA et de l'autre côté, une activation par formation d'un complexe fer-carbène qui correspond à une étape en aval de la coordination de l'EDA. En cas de faible concentration en catalyseur, la formation du complexe fer-carbène est inhibée. Cependant, il est possible de favoriser sa formation en ajoutant un ligand amine axial ou en présence d'une deuxième unité porphyrazine par augmentation suffisante de la concentration en (FePzPr<sub>8</sub>)(OH). Pour vérifier ces différentes hypothèses mécanistiques, des calculs théoriques sont en cours dans l'équipe de Dr Pascale Malvidi à Grenoble. Dans le cas de certaines amines aliphatiques, le complexe peut être hexacoordonné et ainsi peu réactif à température ambiante mais une diminution de la concentration en amine ou l'augmentation de la température permet la libération partielle du site actif et la réaction procède. Pour finir, un complexe de porphyrazine de fer a pour la première fois été décrit en catalyse du transfert de carbène et sa structure pourrait être modifiée et permettre d'ajouter une dimension de stéréosélectivité à son utilisation afin d'élargir les possibilités de la catalyse par les complexes porphyrinoïdes.

# Chapitre 2

## Complexes binucléaires $(\text{FePzPr}_8)_2\text{X}$

### Introduction



**FIGURE 2.1** Structures des complexes  $\mu$ -oxo,  $\mu$ -nitrido et  $\mu$ -carbido diiron octaéthylporphyrines utilisées dans cette étude. R =  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ .

Depuis 2000, il apparaît que les complexes macrocycliques avec deux sites de fer reliés entre eux présentent des propriétés catalytiques intéressantes dans de nombreuses réactions. Ces complexes macrocycliques de fer pontés par un seul atome portent deux atomes de fer supportés par des ligands phthalocyanine, porphyrine ou porphyrine qui peuvent être reliés par des ponts  $\mu$ -oxo,  $\mu$ -nitrido et  $\mu$ -carbido.<sup>[194]</sup> La nature de l'atome pontant détermine l'état d'oxydation du fer. Ainsi, les complexes dinucléaires  $\mu$ -oxo,  $\mu$ -nitrido et  $\mu$ -carbido neutres sont des systèmes  $\text{Fe(III)}(\mu\text{-O})\text{Fe(III)}$ ,  $\text{Fe(III)}(\mu\text{-N})\text{Fe(IV)}$  et  $\text{Fe(IV)}(\mu\text{-C})\text{Fe(IV)}$ . Ces complexes peuvent être oxydés ou réduits pour atteindre d'autres

états d'oxydation.<sup>[194]</sup> Les  $\mu$ -oxo dimères de phtalocyanine de fer catalysent l'oxydation des composés aromatiques en quinones correspondantes.<sup>[170,195,196]</sup> De leur côté, les complexes macrocycliques  $\mu$ -nitrido dimères de fer sont devenus des catalyseurs efficaces<sup>[197,198]</sup> pour l'oxydation du méthane,<sup>[173,199,200]</sup> de l'éthane,<sup>[201,202]</sup> des alcanes,<sup>[203,204]</sup> des composés aromatiques,<sup>[175]</sup> l'hydroacylation des oléfines<sup>[147]</sup> ainsi que pour la défluoration oxydante<sup>[177]</sup> et la déchloration<sup>[205]</sup> des composés halogénés. Bien que l'activité catalytique des espèces  $\mu$ -carbido dimères de fer n'ait pas encore été publiée, la phtalocyanine  $\mu$ -carbido diruthénium apparentée catalyse la cyclopropanation des oléfines et l'insertion de carbène dans les liaisons N-H d'amines comme nous avons pu le voir dans le chapitre sur [RuPc(OBu)<sub>8</sub>]<sub>2</sub>( $\mu$ -C).<sup>[180]</sup>

Dans toutes ces réactions, les structures électroniques des complexes de fer et leurs modifications pendant la catalyse jouent un rôle essentiel. Dans ce contexte, la nature et les propriétés du ligand macrocyclique ainsi que de l'atome du pont peuvent influencer l'état électronique et les propriétés catalytiques de l'espèce dimérique de fer monoatomiquement pontée. Afin de discerner leurs différences structurales et électroniques, une série de complexes de phtalocyanine de fer (FePc)<sub>2</sub>X (X = C, N, O) a été étudiée par absorption des rayons X et spectroscopie d'émission combinée avec des calculs DFT.<sup>[206]</sup> Le dimère  $\mu$ -nitrido à faible spin (FePc)<sub>2</sub>N a l'ordre de liaison Fe-X le plus élevé, tandis que le dimère  $\mu$ -carbido (FePc)<sub>2</sub>C, une structure fermée à double liaison Fe=C, présente une covalence inférieure au niveau du pont. Les distances Fe-X changent dans l'ordre Fe-O > Fe-C > Fe-N. Le complexe  $\mu$ -oxo le plus riche en électrons forme une seule liaison Fe-O, tandis que l'unité  $\mu$ -carbido a une énergie trop élevée d'électrons  $\pi$  ce qui les fait rétro-donner aux sites de fer. La nature du macrocycle tétrapyrrolique influence également les paramètres de Mössbauer. Ainsi, les valeurs du déplacement isomérique  $\delta$ , pour les structures [LFe(IV)]<sub>2</sub>C, sont respectivement de -0,04 et 0,10 mm.s<sup>-1</sup> pour (FePc)<sub>2</sub>C et (FeTPP)<sub>2</sub>C.<sup>[207]</sup>

Les propriétés catalytiques des complexes dimériques de porphyrazine ont rarement été étudiées<sup>[181]</sup> comparativement à celles de leurs homologues de porphyrine<sup>[194]</sup> et de phtalocyanine.<sup>[197,198]</sup> Un exemple représentatif est l'oxydation des hydrocarbures par PhIO, le sulfate d'iodosylbenzène et le KHSO<sub>5</sub> catalysés par le  $\mu$ -oxo dimère d'octakis(perfluorophényle)tétraazaporphyrine de fer (III).<sup>[183]</sup>

Dans ce chapitre, les complexes  $\mu$ -oxo,  $\mu$ -nitrido et  $\mu$ -carbido dimères d'octapropylporphyrazine de fer, (FePzPr<sub>8</sub>)<sub>2</sub>X (X = O, N, C), ont été évalués dans des réactions d'insertion de carbène dans les doubles liaisons d'oléfines.<sup>[4,24]</sup> De nombreux composés macrocycliques de métaux de transition activent les précurseurs de carbène pour former des intermédiaires métal-

carbène présumés qui transfèrent les carbènes aux doubles liaisons oléfiniques,<sup>[15,208]</sup> y compris la préparation des composés chiraux.<sup>[192,193,209,210]</sup> Les complexes de porphyrine<sup>[211,212]</sup> de fer,<sup>[18,189,213,214]</sup> cobalt,<sup>[215,216]</sup> ruthénium,<sup>[23,217]</sup> iridium,<sup>[25]</sup> osmium<sup>[24]</sup> et rhodium<sup>[22]</sup> sont de loin les catalyseurs les plus étudiés dans ces réactions. Les complexes corrole de fer et de rhodium sont également des catalyseurs efficaces pour la cyclopropanation des oléfines.<sup>[66]</sup>

En revanche, les études sur les catalyseurs à base de phtalocyanine pour la préparation de dérivés du cyclopropane sont rares. Des complexes mononucléaires de phtalocyanine métallique de Cu, Fe, Mn, Ni, Co, Ag, Zn et Ru ont été évalués dans la cyclopropanation des styrènes.<sup>[157,159,160]</sup> Les complexes de phtalocyanine binucléaires monoatomiquement pontés récemment introduits comme catalyseurs efficaces pour l'oxydation et d'autres réactions<sup>[197,198]</sup> n'ont jamais été utilisés comme catalyseurs pour la cyclopropanation. Nous comparons ici les propriétés catalytiques des complexes  $\mu$ -oxo,  $\mu$ -nitrido et  $\mu$ -carbido dimères de porphyrine de fer en cyclopropanation des oléfines par le diazoacetate d'éthyle. Des études détaillées de Mössbauer et des calculs DFT, réalisées par l'équipe de J.-M. Latour et P. Malvidi, donnent un aperçu des structures électroniques de ces complexes.



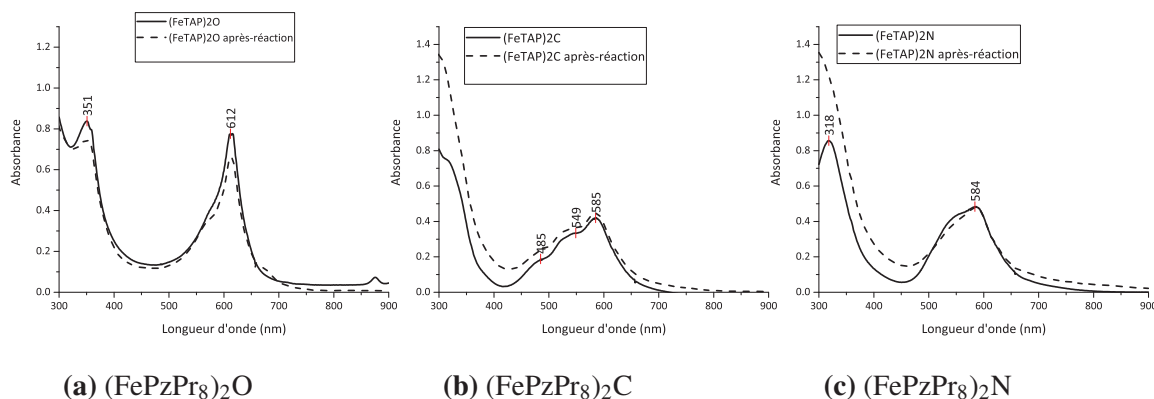
## 2.1 Cyclopropanation du styrène

L'activité catalytique des trois complexes dimériques a été étudiée dans la cyclopropanation du styrène par l'EDA en utilisant une charge de catalyseur de 0,1 mol % (Tableau 2.1). Ces complexes ont été synthétisés selon les protocoles décrits précédemment.<sup>[184]</sup>

**TABLEAU 2.1** Cyclopropanation catalytique du styrène par l'EDA catalysée par les complexes (FePzPr<sub>8</sub>)<sub>2</sub>O, (FePzPr<sub>8</sub>)<sub>2</sub>C et (FePzPr<sub>8</sub>)<sub>2</sub>N.

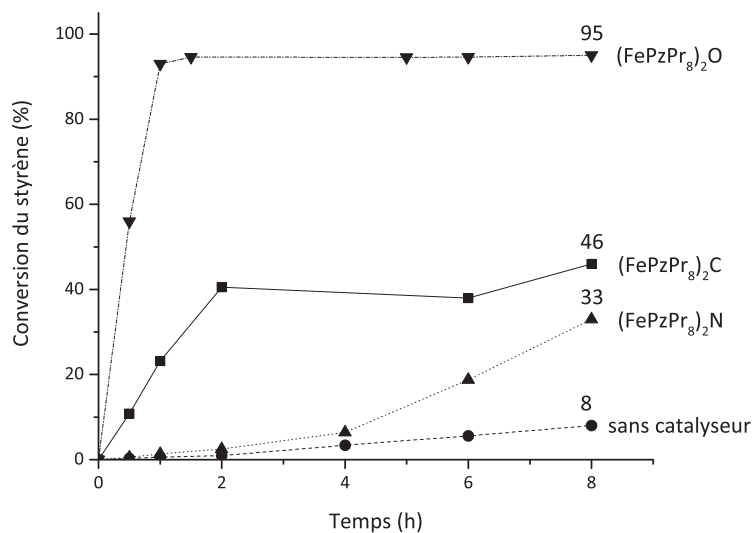
Entrée	Catalyseur	<i>t</i>	T, °C	Cyclopropanation			Dimérisation de l'EDA : Rdt, %
				Rdt, %	<i>trans/cis</i>	TOF	
1	Sans catalyseur	1h (8h)	70	< 1 (8)	64:36	10	0
2	Sans catalyseur	1h (6h)	100	3 (24)	64:36	40	1 (2)
3	(FePzPr <sub>8</sub> ) <sub>2</sub> O	75min	60	73	77:23	584	37
4	(FePzPr <sub>8</sub> ) <sub>2</sub> O	1h	70	95	77:23	950	8
5	(FePzPr <sub>8</sub> ) <sub>2</sub> O	1h	100	95	70:30	950	18
6	(FePzPr <sub>8</sub> ) <sub>2</sub> C	8h	70	46	78:22	230	36
7	(FePzPr <sub>8</sub> ) <sub>2</sub> C	1h	100	97	70:30	970	21
8	(FePzPr <sub>8</sub> ) <sub>2</sub> N	8h	70	33	75:25	41	38
9	(FePzPr <sub>8</sub> ) <sub>2</sub> N	1h(6h)	100	30 (46)	64:36	300	0

Une solution de diazoacétate d'éthyle (EDA) à 2 M a été ajoutée lentement à la solution de styrène et de catalyseur dans le toluène à 70°C pour favoriser la cyclopropanation des dérivés du styrène plutôt que la dimérisation de l'EDA. Il est important de noter qu'un rendement élevé de produits de cyclopropanation a pu être obtenu avec le styrène comme réactif limitant et que 1,2 équivalent d'EDA a été utilisé. Il convient de noter que dans de nombreuses études, on a utilisé jusqu'à 5 fois l'excès de substrat d'oléfine pour limiter la formation de produits de dimérisation de l'EDA indésirables, ce qui a entraîné de faibles rendements en cyclopropanation par rapport aux quantités initiales de substrat.<sup>[4,15,25,66,192,193]</sup> La comparaison des spectres UV-vis du (FePzPr<sub>8</sub>)<sub>2</sub>O, (FePzPr<sub>8</sub>)<sub>2</sub>C et (FePzPr<sub>8</sub>)<sub>2</sub>N enregistrés avant et après les réactions catalytiques a confirmé que tous les complexes conservaient leur structure dimérique pendant la réaction (Figure 2.2).



**FIGURE 2.2** La comparaison des spectres UV-vis du  $(\text{FePzPr}_8)_2\text{O}$ ,  $(\text{FePzPr}_8)_2\text{C}$  et  $(\text{FePzPr}_8)_2\text{N}$  enregistrés avant (trait plein) et après les réactions (trait en pointillés) catalytiques de cyclopropanation.

Ainsi, le  $(\text{FePzPr}_8)_2\text{O}$ ,  $(\text{FePzPr}_8)_2\text{C}$  et  $(\text{FePzPr}_8)_2\text{N}$  plutôt que leur homologue mononucléaire  $\text{FePzPr}_8$  interviennent dans la réaction de cyclopropanation. Le suivi dans le temps de la cyclopropanation du styrène pour les trois complexes dimériques montre clairement une activité supérieure du  $(\text{FePzPr}_8)_2\text{O}$  (Figure 2.3).



**FIGURE 2.3** Suivi cinétique de la cyclopropanation du styrène par l'EDA en présence de  $(\text{FePzPr}_8)_2\text{O}$ ,  $(\text{FePzPr}_8)_2\text{C}$  ou  $(\text{FePzPr}_8)_2\text{N}$  ainsi que sans catalyseur à  $70^\circ\text{C}$ .

La réaction entre le styrène et l'EDA à  $70^\circ\text{C}$  sans catalyseur a produit un rendement de 8% de produits de cyclopropanation dans un rapport *trans/cis* de 64:36 après 8 h de réaction

(Tableau 2.1, entrée 1). En présence de 0,1 mol% (FePzPr<sub>8</sub>)<sub>2</sub>O, un rendement de 95 % en produits de cyclopropanation a été obtenu à 70°C après 1 h (Tableau 2.1, entrée 4). La réaction est également efficace à 60°C bien que le rendement du produit diminue à 73% accompagné de l'augmentation de la quantité des produits de dimérisation de l'EDA (Tableau 2.1, entrée 3). Le complexe (FePzPr<sub>8</sub>)<sub>2</sub>O n'a pas réagi avec l'EDA à 25°C. Les complexes  $\mu$ -carbido et  $\mu$ -nitrido dimères de fer correspondants ont été moins actifs et ont fourni des rendements inférieurs en produits de cyclopropanation à 70°C : 46 et 33 %, respectivement, après 8 h (Tableau 2.1, entrées 6 et 8). Fait intéressant, le (FePzPr<sub>8</sub>)<sub>2</sub>C est aussi efficace que le (FePzPr<sub>8</sub>)<sub>2</sub>O à 100 °C, permettant d'obtenir des produits de cyclopropanation ayant un rendement de 97 % après 1 h de réaction (Tableau 2.1, entrée 7). Le complexe (FePzPr<sub>8</sub>)<sub>2</sub>N a, dans ces conditions, montré une activité catalytique plus faible (Tableau 2.1, entrée 9). Les trois complexes dimériques présentent des rapports *trans/cis* modérés similaires de produits de cyclopropanation. Dans le cas des complexes de porphyrine stériquement libres, les rapports *trans/cis* élevés (> 8) ont été associés à l'implication des intermédiaires carbène Fe (II) moins électrophiles tandis qu'une faible sélectivité *trans/cis* pourrait être considérée comme une indication pour des espèces Fe (III) plus électrophiles.<sup>[19]</sup> Ainsi, une sélectivité *trans/cis* relativement faible de la cyclopropanation catalysée par les complexes (FePzPr<sub>8</sub>)<sub>2</sub>X est compatible avec leurs états d'oxydation élevés.

## 2.2 Corrélations de Hammett

L'étude de l'impact de la structure électronique des dérivés du styrène sur la vitesse de la réaction a été menée. Pour cela des réactions de compétitions entre un substrat de référence non-substitué, le styrène, et des substrats *para*-substitués ont été réalisées. Elles permettent de tracer des corrélations de Hammett. La vitesse de la réaction est régie par l'étape cinétiquement déterminante. Ainsi on peut étudier les effets de la structure électronique de l'oléfine sur cette étape et ce pour chaque complexe catalytique.

Plusieurs études expérimentales et théoriques publiées sur la cyclopropanation d'oléfines par l'EDA et sur les catalyseurs mononucléaires porphyrine de fer indiquent que l'activation du carbène passe par la formation d'un intermédiaire carbène lié axialement au fer.<sup>[15,19,41,210,218,219]</sup>

Nous considérons que la réaction s'effectue en deux étapes principales : la première est la formation d'un complexe métallocarbène ou du moins l'activation du carbène par le

catalyseur et la deuxième étape est la réaction de l'oléfine avec le carbène activé. Cette étude a été faite dans le but de comprendre la différence d'activité catalytique entre les différents dimères de porphyrazine grâce aux indications qu'elle donne sur la nature des intermédiaires clés mis en jeu dans chacun des cas.

### 2.2.1 Mise en oeuvre

L'influence de la structure électronique des dérivés du styrène sur la réactivité a été étudiée pour les complexes de porphyrazine dimériques  $(\text{FePzPr}_8)_2\text{O}$ ,  $(\text{FePzPr}_8)_2\text{C}$  et  $(\text{FePzPr}_8)_2\text{N}$ . Les taux relatifs de cyclopropanation  $k_X/k_H$  ont été déterminés dans des réactions compétitives en utilisant des concentrations de 0,5 M de styrène et de styrène *para*-substitués. Les taux relatifs ont été calculés comme étant le rapport molaire des produits de cyclopropanation obtenus à partir du styrène *para*-substitué à celui dérivé du styrène (Schéma 2.1).

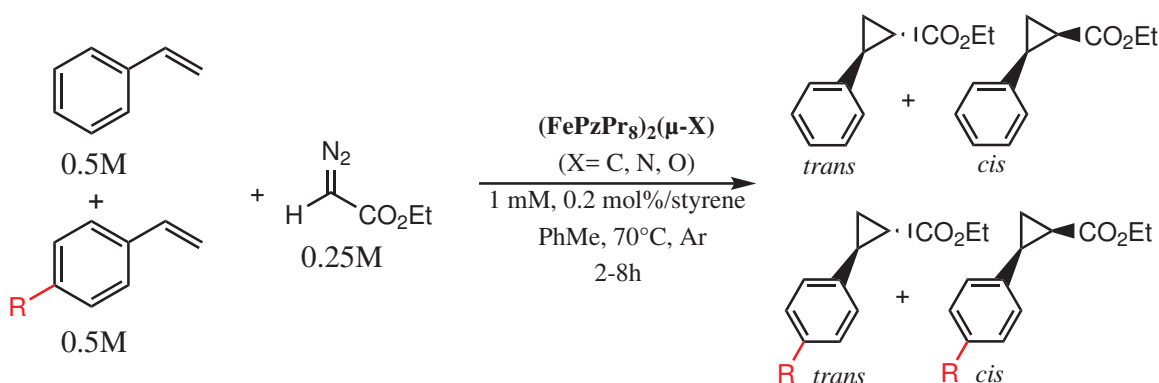


SCHÉMA 2.1 Réactions de compétition pour la réalisation de corrélations de Hammett.

### 2.2.2 Utilisation de différents paramètres

#### Les paramètres des effets polaires

Différents paramètres de l'effet polaire ( $\sigma_p$ ,  $\sigma_{p^+}$ ,  $\sigma_{mb}$ )<sup>[191,220]</sup> ont été corrélés avec  $\log(k_X/k_H)$ . Les meilleures corrélations pour tous les complexes ont été obtenues en utilisant le paramètre  $\sigma_{p^+}$ . Ceci est en accord avec le développement d'une charge partielle positive dans l'état de transition, stabilisée par les effets de résonance des substituants. Cependant, avec  $(\text{FePzPr}_8)_2\text{O}$  et  $(\text{FePzPr}_8)_2\text{C}$ , leur corrélation linéaire reste modérée ( $R^2 =$

0,86) et aucune tendance claire n'est observée dans le cas de (FePzPr<sub>8</sub>)<sub>2</sub>N entre la vitesse de cyclopropanation des oléfines et leur richesse ou déficience en électrons (Figure 2.4).

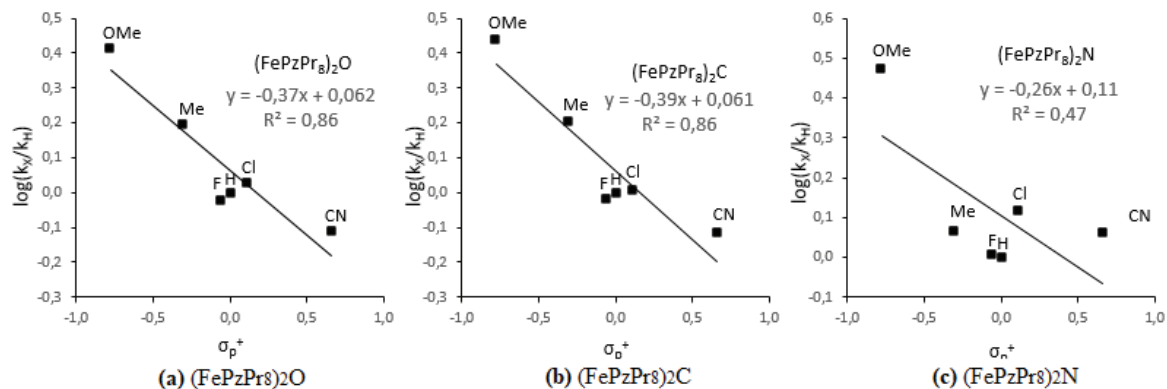


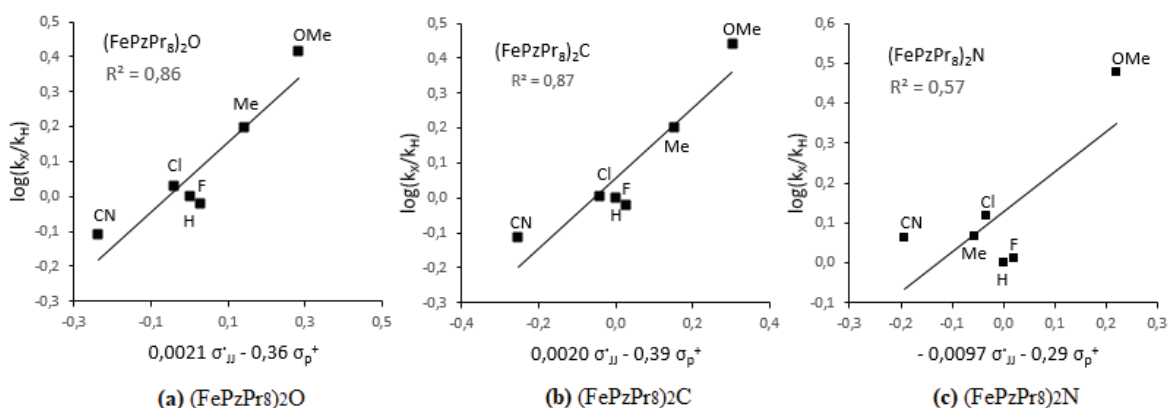
FIGURE 2.4 Corrélations de Hammett linéaires simples pour (FePzPr<sub>8</sub>)<sub>2</sub>O (a), (FePzPr<sub>8</sub>)<sub>2</sub>C (b) et (FePzPr<sub>8</sub>)<sub>2</sub>N (c) utilisant les paramètres  $\sigma_p^+$ .

### Les paramètres d'effet de spin

Afin d'étudier le possible impact de deux paramètres électroniques à la fois sur la cinétique de la réaction, des régressions linéaires doubles utilisant deux paramètres variables ont été effectuées. L'approche a été introduite par Jiang pour prendre en compte l'effet de délocalisation de spin en plus de l'effet polaire.<sup>[220]</sup> Cet effet de spin survient quand un état de transition radicalaire est impliqué. Ces régressions linéaires à double paramètre permettent d'évaluer l'impact relatif de l'effet polaire et de la délocalisation de spin. Pour cela nous avons réalisé de multiples combinaisons de deux paramètres avec différents paramètres d'effet polaire  $\sigma$  ( $\sigma_+$ ,  $\sigma_p$ ,  $\sigma_{mb}$ ) en combinaison avec le paramètre de délocalisation de spin  $\sigma_{JJ}^\bullet$ .

Bien que la meilleure corrélation ait été obtenue avec la paire  $\sigma_p^+/\sigma_{JJ}^\bullet$ , aucune amélioration notable de la linéarité n'a été obtenue par rapport aux corrélations de Hammett linéaires simples ( $R^2 = 0,86$ ;  $0,57$  et  $0,87$  pour les complexes  $\mu\text{-O}$ ,  $\mu\text{-N}$  et  $\mu\text{-C}$ , respectivement) (Figure 2.5).

La non-linéarité observée pourrait indiquer la présence d'intermédiaires qui ont un caractère radicalaire important.<sup>[221]</sup>

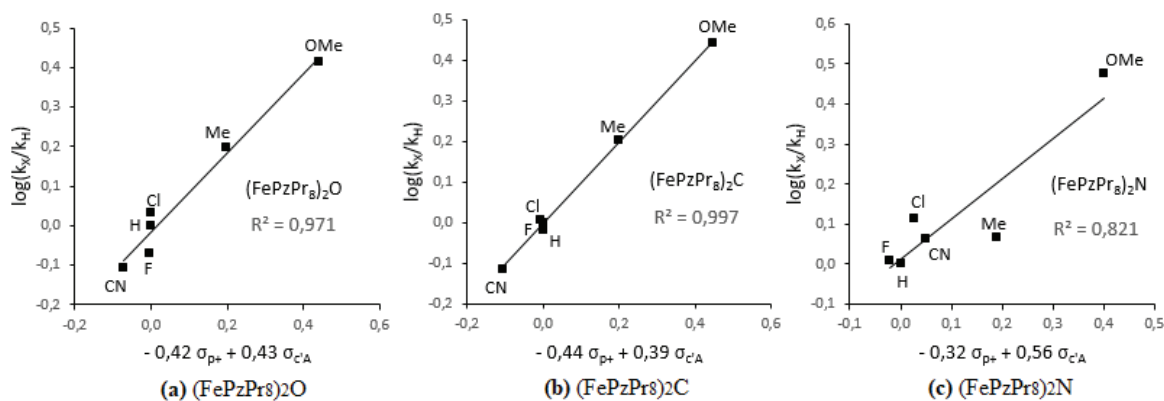


**FIGURE 2.5** Corrélations de Jiang linéaires à double paramètre pour  $(\text{FePzPr}_8)_2\text{O}$  (a),  $(\text{FePzPr}_8)_2\text{C}$  (b) et  $(\text{FePzPr}_8)_2\text{N}$  (c) combinant les paramètres  $\sigma_{p^+}$  et  $\sigma_{JJ}^{\bullet}$ .

### Les paramètres de Creary

Une amélioration notable de la corrélation a été obtenue lorsque les paramètres radicaux de Creary  $\sigma_c$  ont été utilisés. Ces paramètres ont été déterminés dans le réarrangement thermique des 1,1-diméthyl-2-méthylèncyclopropanes dans  $\text{C}_6\text{D}_6$  à  $80^\circ\text{C}$  (conditions A)<sup>[222]</sup> et dans l'isooctane à  $100^\circ\text{C}$  (conditions B).<sup>[223]</sup>

Avec les paramètres des conditions B, nous avons obtenu une linéarité nettement meilleure pour  $(\text{FePzPr}_8)_2\text{C}$  ( $R^2 = 0,99$ ) et  $(\text{FePzPr}_8)_2\text{O}$  ( $R^2 = 0,97$ ) alors que la corrélation obtenue pour  $(\text{FePzPr}_8)_2\text{N}$  ( $R^2 = 0,86$ ) était encore moyenne (Figure 2.6).



**FIGURE 2.6** Corrélations de Creary pour (a)  $(\text{FePzPr}_8)_2\text{O}$ , (b)  $(\text{FePzPr}_8)_2\text{C}$  et (c)  $(\text{FePzPr}_8)_2\text{N}$  pour la cyclopropanation du styrène.

### 2.2.3 Interprétation

#### Le cas de (FePzPr<sub>8</sub>)<sub>2</sub>N

Il convient de noter que dans le cas de (FePzPr<sub>8</sub>)<sub>2</sub>N, les valeurs  $k_X/k_H$  ne sont pas très sensibles à la nature électronique du styrène *para*-substitué à l'exception du *p*-méthoxystyrène dans toutes les tentatives de corrélation (Figure 2.4, 2.5 et 2.6). Cette constatation suggère que, dans ce cas, l'étape de limitation de la vitesse pourrait être la formation d'espèces de (FePzPr<sub>8</sub>)<sub>2</sub>N-carbène plutôt que sa réaction avec un dérivé du styrène. Le complexe  $\mu$ -nitrido avec le site Fe(III)–N=Fe(IV) n'est probablement pas suffisamment nucléophile pour aider la libération de N<sub>2</sub> de l'EDA complexé à générer des espèces de carbène. La réactivité similaire de (FePzPr<sub>8</sub>)<sub>2</sub>N à 70°C et 100°C (Tableau 2.1, entrées 8-9) est conforme à cette suggestion. Par contre, l'activité accrue obtenue avec le *para*-méthoxystyrène peut s'expliquer par les propriétés nucléophiles suffisamment fortes de ce dernier pour attaquer directement l'intermédiaire (FePzPr<sub>8</sub>)<sub>2</sub>N-EDA avant la libération de N<sub>2</sub> selon le mécanisme proposé par Gross pour les composés nucléophiles contenant de l'azote et du soufre.<sup>[70]</sup>

#### Les cas de (FePzPr<sub>8</sub>)<sub>2</sub>O et (FePzPr<sub>8</sub>)<sub>2</sub>C

Les valeurs négatives de  $\rho_{p^+}$  (-0,43 ; -0,45 et -0,34, respectivement, des complexes  $\mu$ -O,  $\mu$ -C et  $\mu$ -N) correspondent à une attaque nucléophile de la double liaison sur le fer-carbène. Les excellentes corrélations linéaires double obtenues avec les paramètres de Creary pour (FePzPr<sub>8</sub>)<sub>2</sub>O et (FePzPr<sub>8</sub>)<sub>2</sub>C suggèrent un mécanisme radicalaire séquentiel de la réaction de cyclopropanation. Les valeurs négatives de  $\rho_{p^+}$  pour les trois complexes sont comparables à celles déterminées pour la même réaction mais catalysée par des complexes de porphyrine de fer.<sup>[189]</sup> Comme pour cet exemple de la littérature,  $\rho_{p^+}$  nous indique le développement d'une charge positive au niveau des atomes de carbone de la double liaison et leur nature électrophile de ces derniers pendant l'état de transition. Les rapports  $\rho_{p^+}/\rho_{C'}$  de 0,95 et 1,09, respectivement obtenus pour les espèces  $\mu$ -O et  $\mu$ -C, suggèrent que les effets polaires et de spin sont tous deux importants.<sup>[221]</sup>

## 2.3 La modélisation des carbènes

Nous venons de voir que l'état de transition de la réaction de cyclopropanation serait l'étape d'attaque nucléophile de l'oléfine avec le carbène activé sous forme métallocarbène pour les complexes  $\mu$ -oxo et  $\mu$ -carbido. Dans le cas du complexe  $\mu$ -nitrido, ce serait plutôt l'étape de formation du complexe métallocarbène. Pour comprendre plus en détail cette disparité, la structure électronique de cet intermédiaire clé qu'est le métallocarbène a été étudiée pour chaque complexe. Pour cela, l'équipe de J.-M. Latour et P. Malvidi a dans un premier temps modélisé par calcul DFT la structure électronique de composés modèles des trois complexes ne contenant pas les groupes propyle. L'optimisation de géométrie a pu être comparée aux paramètres structuraux expérimentaux issus des résolutions de structure RX des complexes et validée.<sup>[184]</sup> Cela a ensuite permis le calcul des paramètres Mössbauer théoriques pour les comparer aux valeurs expérimentales obtenues par la même équipe afin de valider les modèles des structures électroniques des complexes. Il en a été déduit que la structure électronique des complexes porphyrine est plus proche de celle des complexes phtalocyanine que de celle des complexes porphyrine.

Dans un deuxième temps, avec ces structures validées, les structures électroniques de chaque complexe métallocarbène correspondant ont pu être calculées avec la même méthode DFT.

Une légère augmentation de la valeur propre de la LUMO dans l'ordre de  $(\text{FePzPr}_8)_2\text{O}$  à  $(\text{FePzPr}_8)_2\text{N}$  et  $(\text{FePzPr}_8)_2\text{C}$  a été observée. Les LUMO des complexes de carbène  $(\text{FePzPr}_8)_2\text{N}$  et  $(\text{FePzPr}_8)_2\text{C}$  sont localisées sur les orbitales  $\pi^*$  du ligand distal Pz, ce qui peut expliquer leur réactivité inférieure dans la réaction avec le styrène. Dans le cas du  $(\text{FePzPr}_8)_2\text{O}$ , c'est la LUMO  $\beta$   $2p_y$  inoccupée de l'espèce carbène radicalaire qui devrait être la plus favorable pour l'addition radicalaire initiale sur la double liaison du styrène. L'affinité électronique de ces trois espèces carbène diminue dans l'ordre suivant : 101,1 kcal/mol pour le  $(\text{FePzPr}_8)_2\text{O}$ , 91,1 kcal/mol pour le  $(\text{FePzPr}_8)_2\text{N}$  et 82,9 kcal/mol pour le  $(\text{FePzPr}_8)_2\text{C}$ . Ceci est cohérent avec la tendance des valeurs propres des LUMO. Cela semble contre-intuitif parce que les états redox formels des ions Fe dans ces complexes augmentent de l'espèce  $\mu$ -oxo à  $\mu$ -carbido. Cependant, il faut tenir compte du fait que les molécules entières restent neutres et que le pont entre les deux atomes de fer devient de plus en plus donneur de  $\mu$ -oxo à  $\mu$ -carbido. Or, récemment, Wang et al. ont aussi rapporté que des substituants attracteurs d'électrons sur un complexe quinoïde-carbène de porphyrine



de Ru réduisaient son électrophilicité et donc son efficacité dans la catalyse du transfert de carbène.<sup>[224]</sup>

## Conclusion

Pour conclure, nous avons montré que les complexes dimères de porphyrazine de fer sont capable de catalyser la cyclopropanation des dérivés du styrène en utilisant l'éthyl-diazoacétate comme précurseur de carbène. Nous avons observé une activité catalytique suivant cette tendance : Fe(III)–O–Fe(III) >> Fe(IV)=C=Fe(IV) > Fe(III)–N=Fe(IV). Le complexe  $\mu$ -oxo a montré une excellente efficacité catalytique avec un rendement de 95 % en produit de cyclopropanation du styrène pour 0,1 mol% de charge (TON = 950), avec une répartition *trans/cis* de 77:23. Ces différents systèmes ont été étudiés par des corrélations de Hammett et l'étude des structures électroniques de leurs complexes fer-carbènes correspondants afin d'expliquer leur différence d'activité. En effet, la réactivité en transfert de carbène est généralement associée à l'implication d'espèces carbène métalliques.<sup>[4,189]</sup> Plusieurs complexes mononucléaires de fer-carbène ont été décrits bien que leur structure électronique fasse encore l'objet de débats dans la littérature.<sup>[41,218,219,225–227]</sup>

Les calculs DFT ont quant à eux montré que les complexes de carbène  $\mu$ -O et  $\mu$ -N présentent une densité de spin significative sur l'atome de carbone du carbène (0,9 e de densité de spin) et peuvent donc être décrits comme des espèces radicaloïdes. Contrairement aux complexes de carbène avec (FePzPr<sub>8</sub>)<sub>2</sub>N et (FePzPr<sub>8</sub>)<sub>2</sub>C ayant des LUMOs localisées sur les orbitales  $\pi^*$  du ligand distal Pz, la LUMO de  $\mu$ -O est une orbitale  $\beta$  2p<sub>y</sub> inoccupée située sur l'atome de carbone radical de l'espèce carbène. Cette différence dans les structures électroniques peut expliquer la réactivité plus faible des espèces  $\mu$ -C et  $\mu$ -N et la réactivité beaucoup plus élevée des espèces  $\mu$ -O. En effet, cette dernière structure devrait faciliter l'addition radicalaire initiale sur la double liaison du styrène suivie d'une cyclisation pour former le cycle cyclopropane. De récentes études DFT indiquent que les espèces de carbène sur les plates-formes porphyrinoïdes mononucléaires de fer peuvent prendre plusieurs configurations électroniques qui pourraient conduire à différentes réactivités.<sup>[228–230]</sup> Dans ce contexte, les homologues binucléaires peuvent fournir une grande variété de configurations structurales et électroniques et de nouveaux types de réactivité et voies réactionnelles peuvent être révélés.

## **Quatrième partie**

### **Les complexes de phthalocyanine de fer**



# Chapitre 1

## $[(15C5)_4PcFe]Cl$ en synthèse de diamines

### Introduction

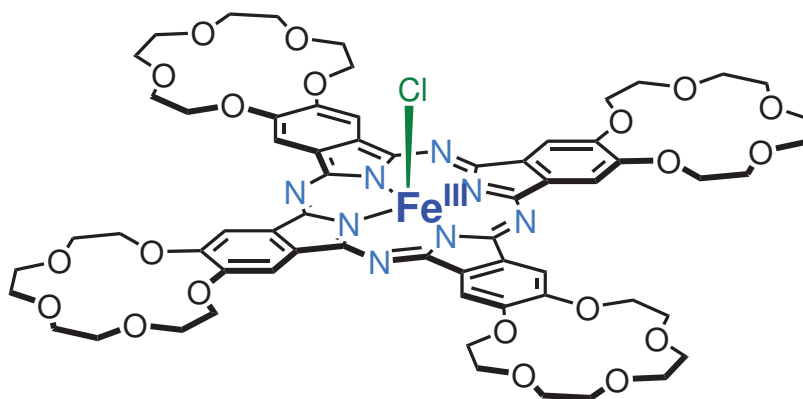


FIGURE 1.1  $[(15C5)_4PcFe]Cl$ .

Des dérivés d'acides aminés peuvent être préparés par l'insertion de carbène dans la liaison N–H d'amines. En utilisant le diazo acétate d'éthyle comme précurseur de carbène, cela permet de synthétiser des dérivés de l'acide aminé glycine. Comme nous avons pu le voir plus tôt dans l'introduction, de nombreuses méthodes de transfert de carbène à partir de composés diazo ont été développées. Elles utilisent avec succès différents complexes de porphyrine de Rh, Ru, Co et Fe et aussi des hémoprotéines modifiées y compris en insertion N–H.

Par contre, l'utilisation de phtalocyanines métalliques (MPc) dans les réactions de transfert de carbène a rarement été reportée,<sup>[157]</sup>(voir également Partie 2, Chapitre 2) bien que les

MPc soient des catalyseurs efficaces pour l'oxydation, la réduction et d'autres réactions.<sup>[75]</sup> Des exemples récents d'utilisation de catalyseurs à base de phtalocyanine avec des propriétés catalytiques différentes de celles des complexes porphyrinoïdes apparentés pour la synthèse de molécules organiques sophistiquées suggèrent leur comportement catalytique particulier.<sup>[94,163]</sup> Toutes ces considérations nous ont incités à explorer l'utilisation de phtalocyanines de fer pour le transfert de carbène catalytique dans les liaisons N-H d'amines.

Cette partie des études a été menée en collaboration avec Dr Alexandre Martynov de l'équipe de Dr Yu. Gorbunova (Frumkin Institute of Physical Chemistry and Electrochemistry, Russian Academy of Sciences, Russie). Les premières expériences ont montré que [(15C5)<sub>4</sub>PcFe]Cl catalyse efficacement la réaction de l'aniline avec le diazoacétate d'éthyle. Cependant, contrairement aux observations avec les autres catalyseurs présentés jusqu'à maintenant, cette fois-ci, un précipité blanc a été observé. Après analyse par CPG-MS, en plus du produit d'insertion N-H simple attendu, il a été observé deux nouveaux pics entre 15 et 16 min (Figure 1.2).

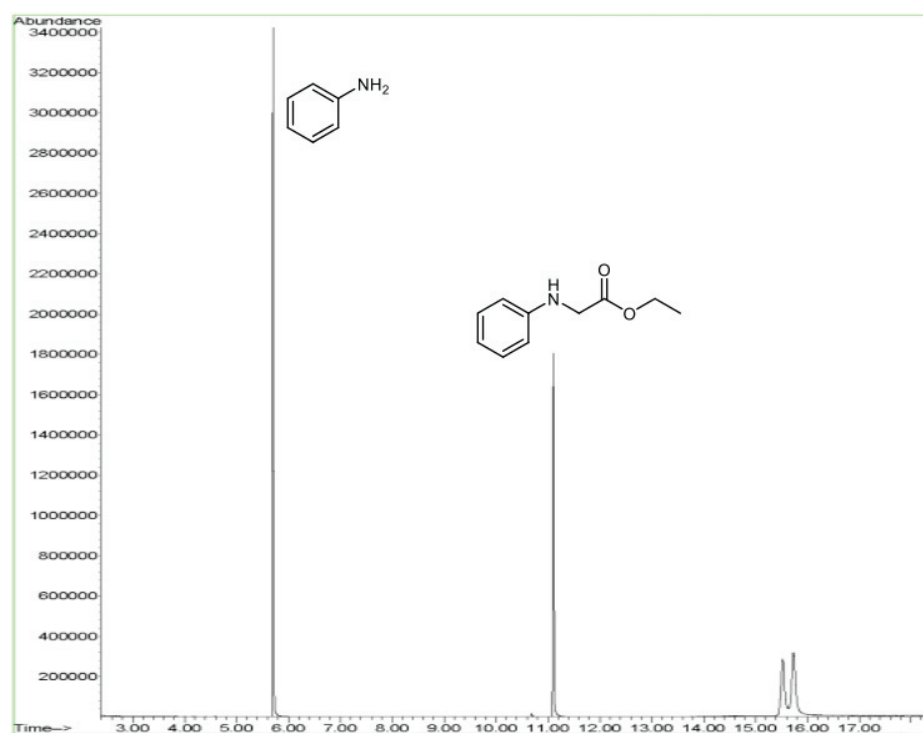


FIGURE 1.2 Chromatogramme CPG-MS du milieu réactionnel après réaction.

## 1.1 Caractérisation des produits réactionnels

Ces deux nouveaux produits observés par CPG-MS avaient les mêmes spectres de masse avec un pic moléculaire de masse environ deux fois supérieure au produit de mono-insertion. Pour déterminer la nature de ces produits, différentes techniques ont été utilisées telles que l'étude du spectre de masse, des spectres RMN et la détermination de structure par diffraction de rayons X.

### 1.1.1 Analyse par spectroscopie de masse

Comme précisé précédemment, les spectres de masse des deux nouveaux pics sont similaires. L'analyse détaillée des fragments présentée en Figure 1.3 a permis de proposer une structure de l'ion moléculaire correspondant au 2,3-bis(phénylamino)succinate de diéthyle (**1b**) surnommé *diamine*.

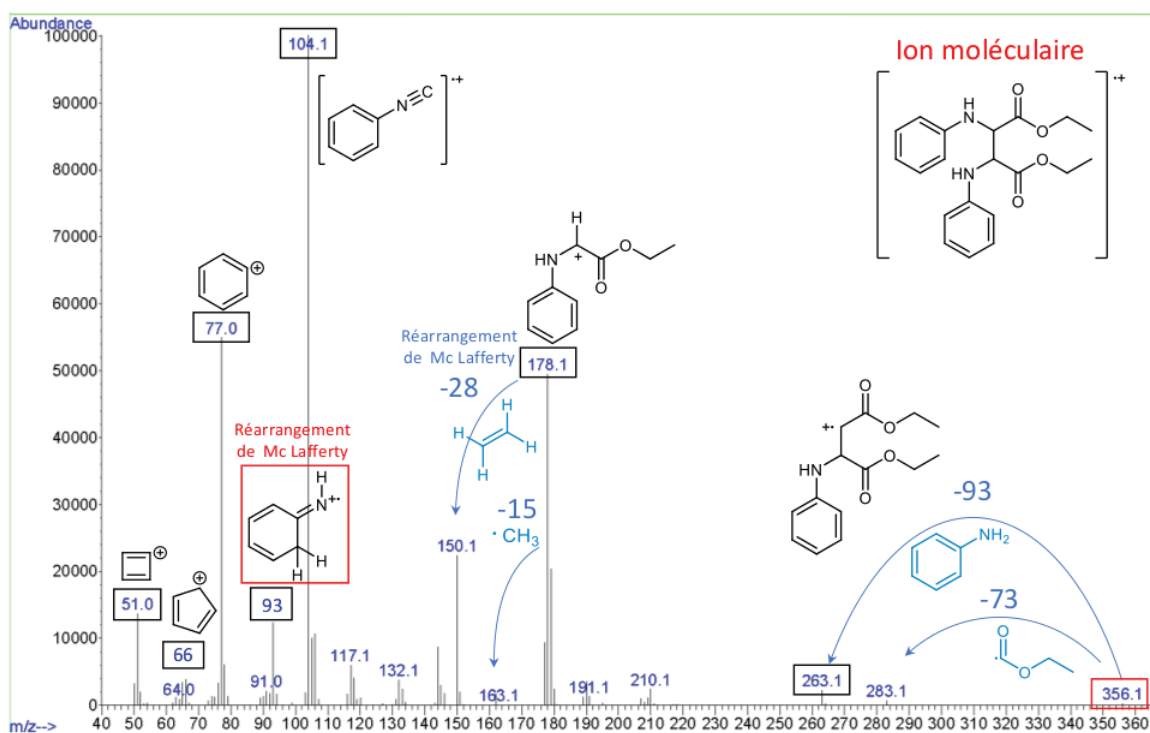


FIGURE 1.3 Détail de la fragmentation du spectre de masse du produit proposé : le 2,3-diéthyl 2,3-bis(phénylamino)succinate.

Comme nous avons pu le voir en Figure 1.2, le chromatogramme de CPG montre deux pics chromatographiques pour cette diamine. En effet, elle possède un centre stéréogène en  $\alpha$  de chacun des azotes comme présenté en Schéma 1.1.

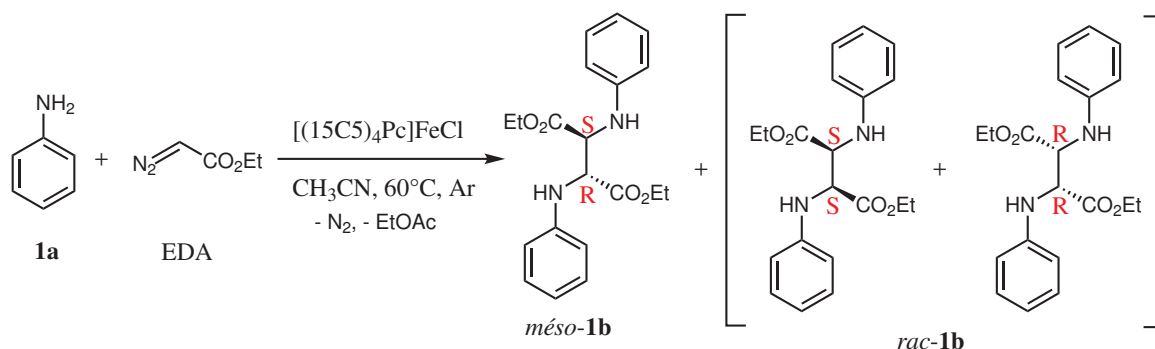


SCHÉMA 1.1 Produits de réaction.

Il peut donc exister trois stéréoisomères de diamine mais les stéréoisomères *like* sont énantiomères et donc ils forment un mélange racémique **rac-1b** non séparé par la colonne de la CPG qui est achirale. Le troisième stéréoisomère qui est *unlike méso-1b* est quant à lui un composé de symétrie D<sub>1</sub> et est donc de forme méso. Il est séparé des deux autres en CPG.

Statistiquement, il y a autant de chance de former les composés (2R,3R), (2S,3S), (2R,3S) et (2S,3R). Comme (2R,3S) est le même composé que (2S,3R) et qu'il correspond au composé méso **méso-1b**, il y a donc autant de composé méso que de mélange racémique **rac-1b** de (2R,3R) et (2S,3S). Cela explique la présence de deux pics chromatographiques de même surface pour le mélange des trois stéréoisomères. C'est une observation qui va se retrouver dans l'analyse par RMN <sup>1</sup>H.

Il est important de noter qu'un précipité blanc a été observé lors du refroidissement de la réaction à température ambiante. Il correspond à un des deux pics de diamine observés en CPG-MS. Il va pouvoir nous aider à valider la structure de la diamine par RMN.

## 1.1.2 Analyse par RMN

### Analyse du précipité par RMN

La diamine **1b** ayant précipité a permis la confirmation de la structure de la diamine par RMN  $^1\text{H}$  (Figure 1.4),  $^{13}\text{C}$  et 2D HSQC. L'analyse structurale par diffraction de rayons X a permis de valider sa structure qui est celle de la diamine (2R,3S) *méso-1b* (voir Section 5.1.3, pour plus de détails).

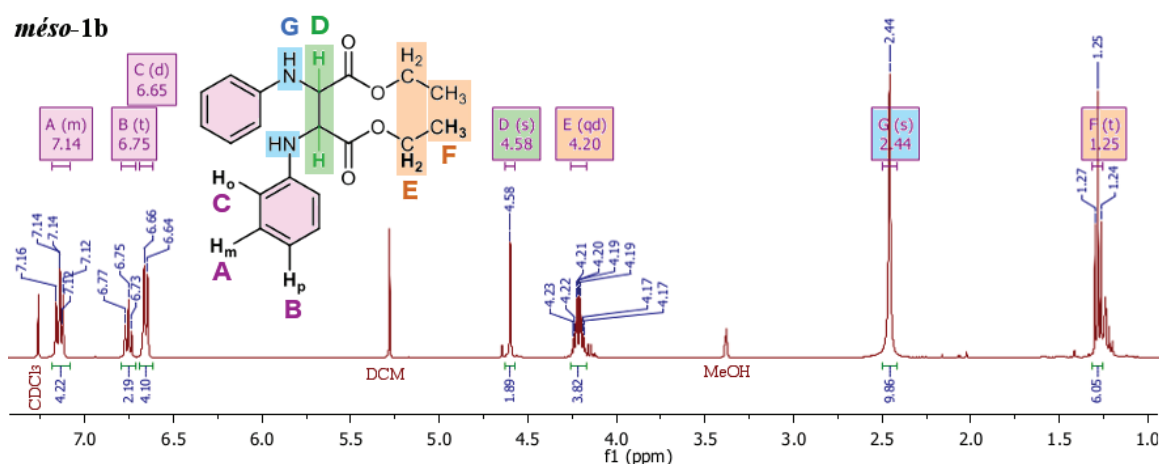


FIGURE 1.4 Interprétation du spectre RMN  $^1\text{H}$  des composés *méso-1b* après isolation par précipitation.

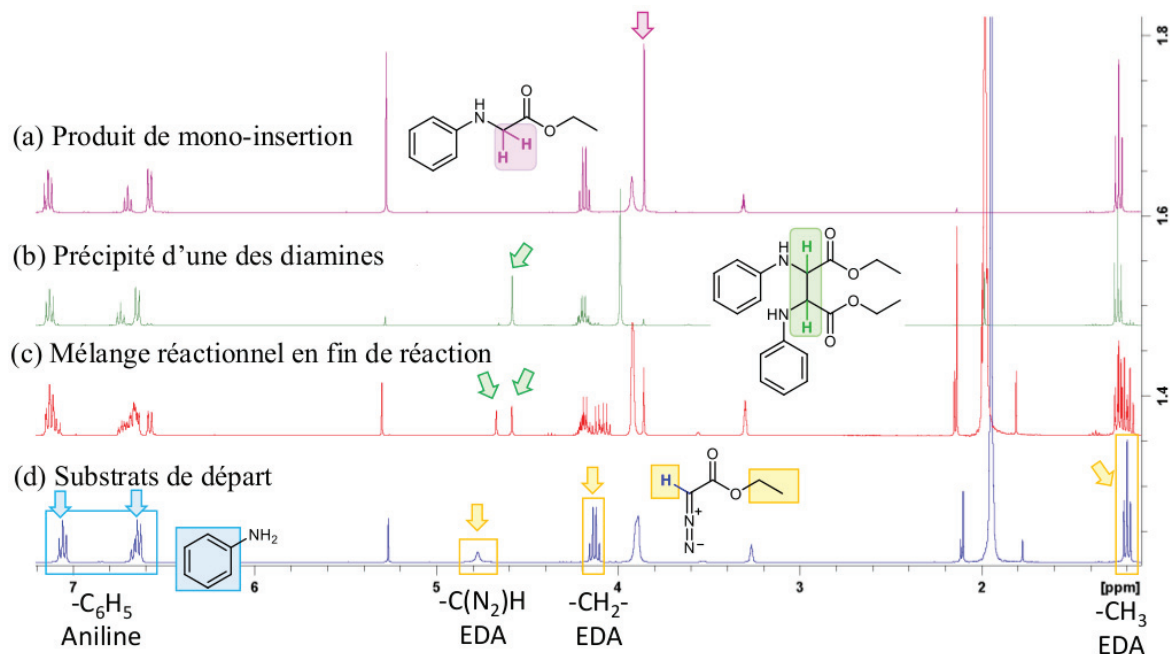
Pour commencer, la molécule est symétrique donc les protons de chaque moitié de la molécule sont équivalents à l'autre moitié. Le spectre se divise en trois parties principales : la partie des aromatiques entre 6,5 et 7,5 ppm, la partie des protons en position  $\alpha$  d'hétéroatomes entre 4 et 5 ppm, CH-CH (D) et O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub> (E) et enfin la partie des protons des CH<sub>3</sub> (F) les plus blindés à 1,25 ppm. Entre 2 et 3 ppm, le large singulet des protons N-H (G) des amines peut être observé. La RMN 2D HSQC a permis d'attribuer les signaux des carbones pour la caractérisation des produits (Annexe A).

### Analyse de la RMN $^1\text{H}$ milieu réactionnel

Par analyse CPG-MS, les composés présents dans le milieu réactionnel ont ainsi été déterminés et l'analyse RMN du mélange a été réalisée. Pour interpréter la RMN du mélange,



les spectres des produits de départ, du produit de mono-insertion N–H et de la diamine méso précipitée ont été enregistrés et comparés entre eux (Figure 1.5).



**FIGURE 1.5** Spectres RMN du milieu réactionnel avant réaction (a), du milieu après réaction (b), du précipité d'un des isomères de diamine (c) et du produit de mono-insertion N–H (d).

On observe que les protons en  $\alpha$  de l'azote donnent des singlets avec des déplacements bien distincts pour les diamines et le produit de mono-insertion N–H. On a bien une quantité égale de mélange racémique *rac*-**1b** et de composé méso *méso*-**1b**, c'est-à-dire deux singlets correspondants de même intégration. La RMN 2D HSQC sert aussi à bien identifier le signal singulet caractéristique des protons CH–CH. En effet, il est en opposition de phase par rapports aux protons CH<sub>2</sub> des éthyles qui sortent dans la même région en RMN <sup>1</sup>H. Dans le mélange réactionnel, les signaux singulets des protons CH–CH sont également bien différenciés grâce à leur signal en opposition de phase par rapport aux signaux singulets des CH<sub>2</sub> en  $\alpha$  de l'azote des produits d'insertion N–H simple et double.

### Détermination des rendements par RMN $^1\text{H}$

La détermination des rendements par RMN se fait dans un premier temps grâce à l'identification des différentes espèces présentes dans le milieu par CPG-MS. Ensuite, chaque produit de la réaction possède un signal singulet caractéristique comme montré en Figure 1.6. Pour les amines avec une partie aromatique, la quantité d'amine de départ correspond à la quantité d'aromatiques sur le spectre RMN  $^1\text{H}$ . Ainsi, le ratio de la quantité de chaque produit par rapport à cette quantité d'aromatiques permet de calculer leurs rendements respectifs et le reste d'amine de départ peut ainsi être déterminé et sa conversion est calculée.

Exemple :

$$\frac{\frac{\text{Intégration du singulet } \textit{més}\textit{o}\textit{-}1\textit{b} \text{ intégrant pour } 2 \text{ H}}{2}}{\frac{\text{Intégration des signaux aromatiques intégrant pour } 5 \text{ H}}{5}} \times 100 = \text{Rdt en } \textit{més}\textit{o}\textit{-}1\textit{b}$$

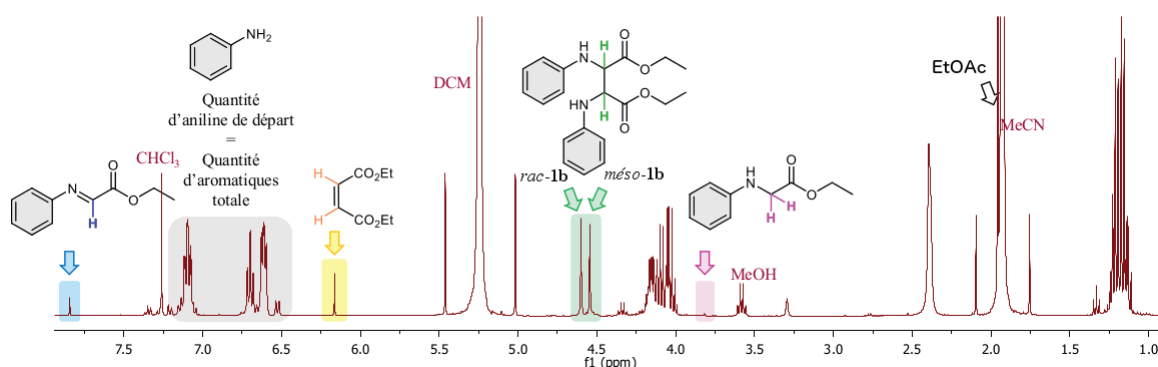


FIGURE 1.6 Interprétation du spectre RMN  $^1\text{H}$  du milieu réactionnel pour le calcul des rendements.

### Analyse de la RMN <sup>1</sup>H du produit *rac*-**1b** isolé

Après avoir pu comprendre la RMN du milieu réactionnel, l'optimisation des conditions a été réalisée et le mélange racémique *rac*-**1b** a pu à son tour être isolé par chromatographie sur colonne. Il a donc pu être également caractérisé par RMN (Figure 1.7).

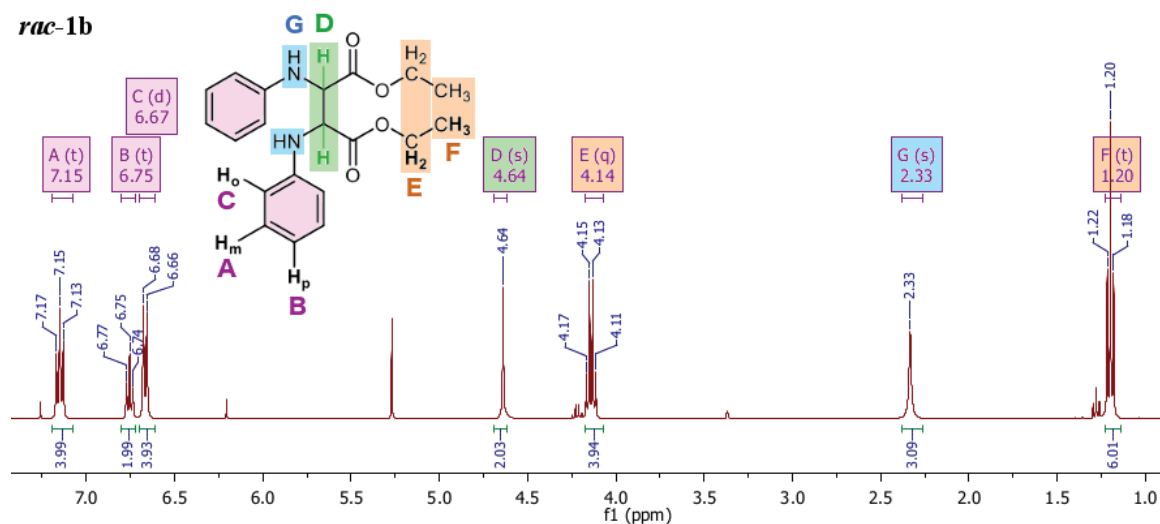


FIGURE 1.7 Interprétation du spectre RMN <sup>1</sup>H du composé *rac*-**1b** après isolation par chromatographie sur colonne.

La RMN <sup>1</sup>H du mélange racémique (2R\*,3R\*) est très similaire à celle du composé méso (2R,3S) (Figure 1.4). Seul le signal des CH<sub>2</sub> (E) des éthyles vers 4 ppm est différent. Il est sous forme de quadruplet bien défini en lieu du multiplet observé pour le composé *méso*-**1b**.

### 1.1.3 Analyse structurale par diffraction de rayons X

Lors de l'isolation du composé (2R,3S) *méso*-**1b**, nous avons réussi à l'obtenir sous forme de cristaux ce qui a permis son analyse structurale. L'analyse par diffraction de rayons X de la forme *méso* **1b** cristallisée réalisée par l'équipe de Dr Yu. Gorbunova a confirmé sa structure (Figure 1.8a).

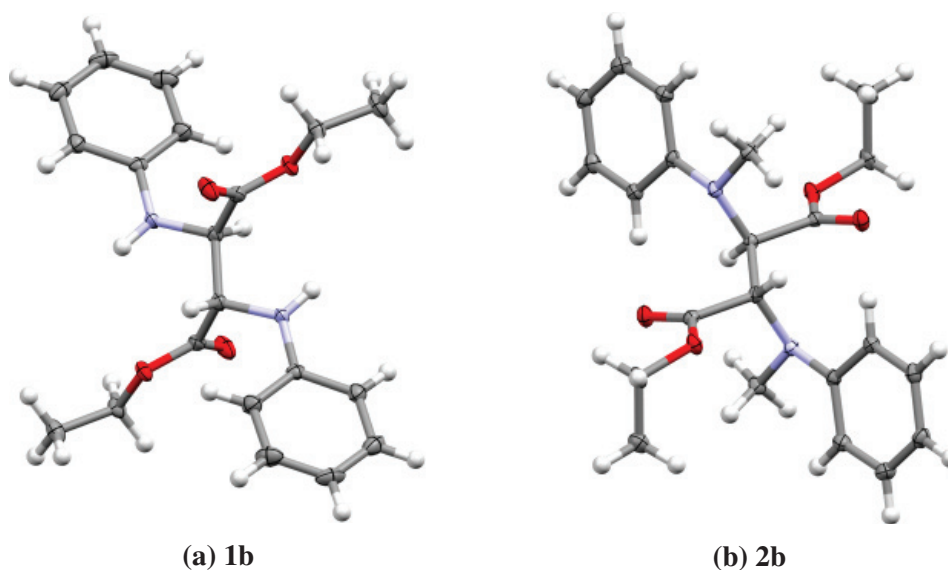


FIGURE 1.8 Structures R-X du 2,3-diéthyl 2,3-bis(phénylamino)succinate **1b** et du 2,3-bis(phényl-N-méthylamino)succinate **2b**.

## 1.2 Champ d'application de la méthode

Après plusieurs étapes d'optimisation, nous avons élaboré un procédé simple et efficace pour la synthèse à haut rendement de diamines. La généralité de cette méthodologie a été examinée en explorant un large éventail d'amines.

Les amines secondaires peuvent également être transformées en 1,2-diamines en présence de  $[(15C5)_4PcFe]Cl$ . Par exemple, la réaction avec la N-méthylaniline a donné un rendement total de 56 % en mélange des trois diamines stéréoisomères (Schéma 1.2). Grâce à la préparation de cristaux de ce composé, la structure du stéréoisomère méso (2R,3S) **2b** a été déterminée par spectroscopie de diffraction de rayons X (Figure 1.8b).

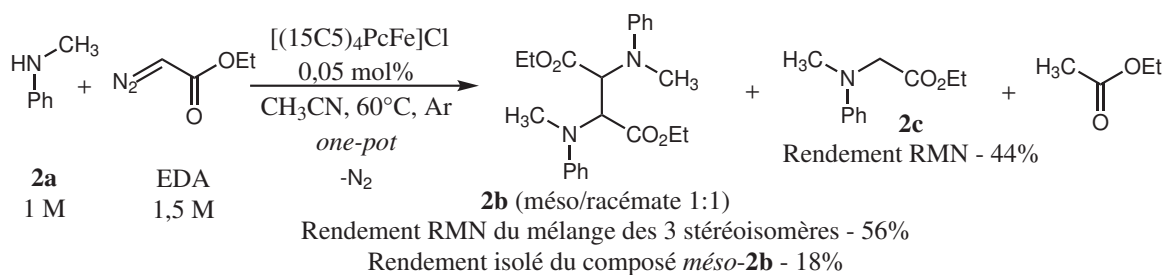
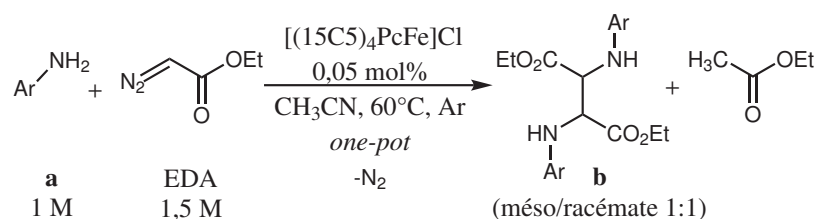


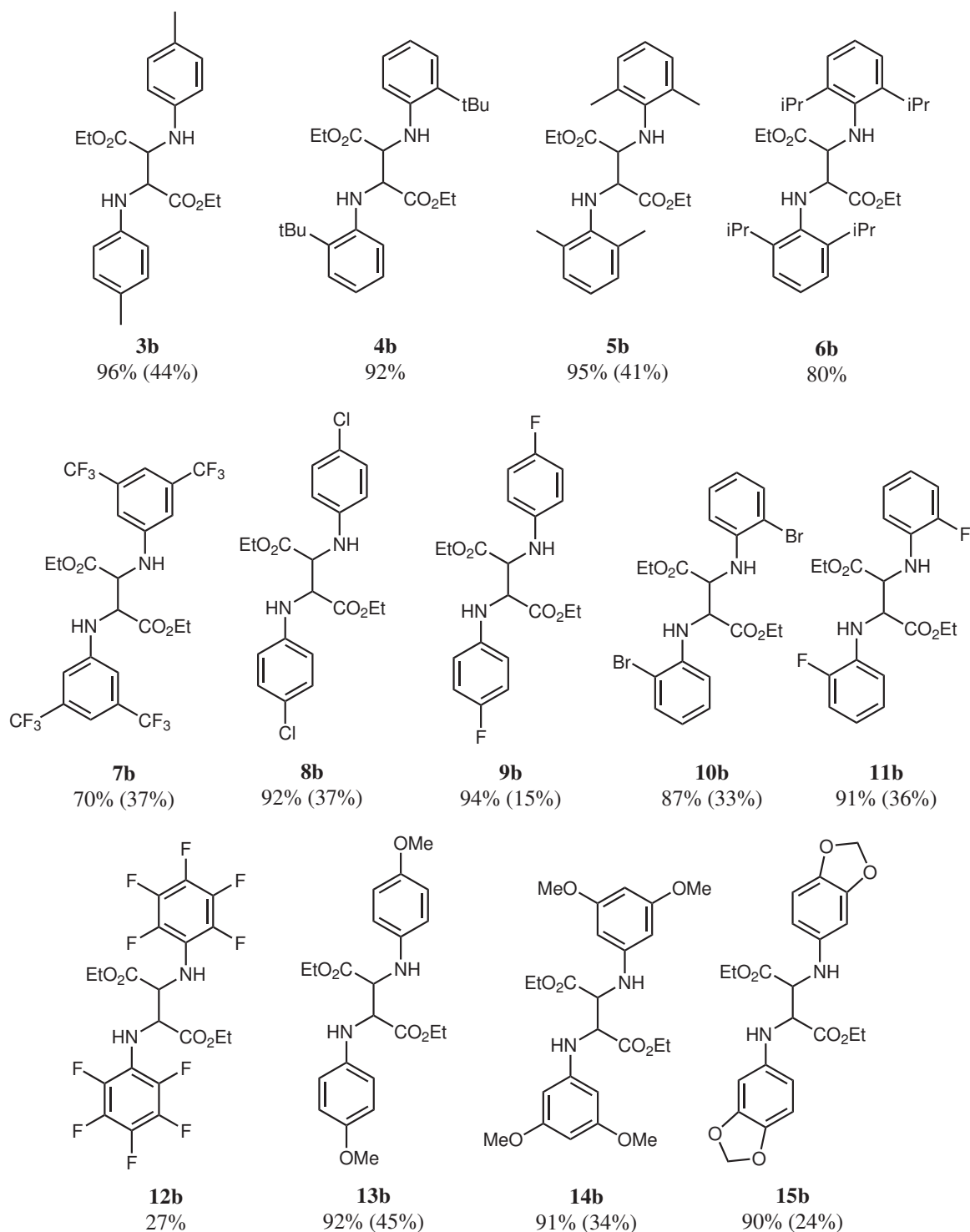
SCHÉMA 1.2 Réaction de formation de 2,3-diéthyl 2,3-bis(phényl-N-méthylamino)succinate **2b**.

### 1.2.1 Les amines aromatiques

En suivant les conditions du Schéma 1.3, les amines aromatiques portant différents groupes donneurs d'électrons et attracteurs d'électrons ont été facilement converties en diamines à très haut rendement, par exemple 96% (**3b**), 92% (**4b**), 95% (**5b**), 92% (**8b**), 94% (**9b**), etc. (Figure 1.9). Même les anilines portant des fragments (CF<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> et C<sub>6</sub>F<sub>5</sub> fortement déficients en électrons sont capables de former des diamines, mais avec des rendements inférieurs de 70% (**7b**) et 27% (**12b**). La 2,6-diisopropylaniline **6a** est encombrée au niveau de l'amine mais offre tout de même un rendement à hauteur de 80%. Avantagement, les formes (2R,3S) méso des diamines précipitent au sein des mélanges réactionnels sous une forme pratiquement pure qui peut être facilement isolée par filtration avec des rendements isolés jusqu'à 45% par rapport à l'amine de départ mais 90% par rapport au maximum de produit *méso*-**1b** qu'il est possible d'obtenir (Figure 1.9).



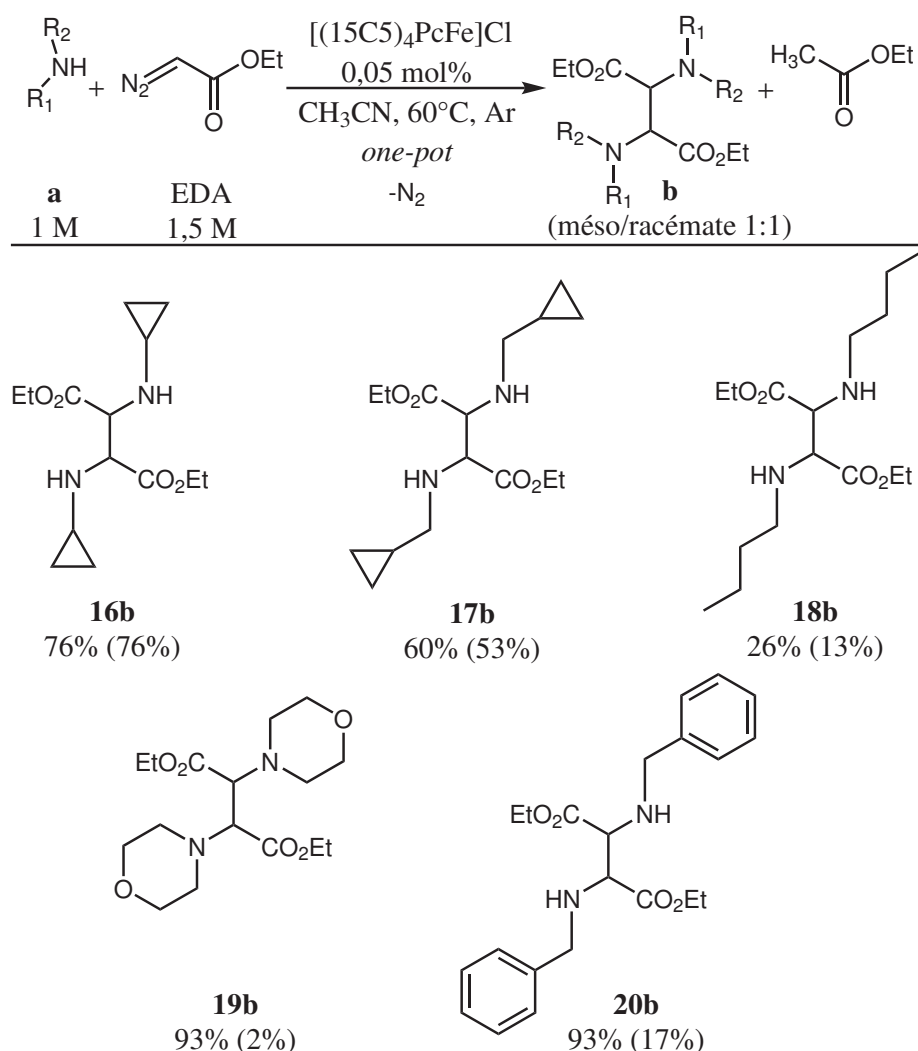
**SCHÉMA 1.3** Conditions réactionnelles pour la formation de dérivés de 1,2-diaminoacides à partir de dérivés de l'aniline.



**FIGURE 1.9** Rendements pour la formation de dérivés de 1,2-diaminoacides à partir de dérivés de l'aniline. Rendements par rapport à l'amine de départ : *Rendement total déterminé par RMN (Rendement en composé méso isolé).*

## 1.2.2 Les amines aliphatiques

La portée de cette formation en cascade de diamines a été étendue avec succès aux amines aliphatiques et benzyliques ainsi qu'aux amines portant un groupe cyclopropyle et à la morpholine plus stériquement encombrée. Ces diamines n'ont pas pu être isolées par précipitation, leur séparation a été réalisée par chromatographie flash. Les dérivés diamine **16b**, **17b**, **18b**, **19b** et **20b** ont été obtenus avec respectivement 76%, 60%, 26%, 93% et 93% de rendement (Figure 1.10). Dans le contexte de la forte tolérance de ce protocole, la transformation des amines chirales en dérivés de 1,2-diamine semble particulièrement intéressante.

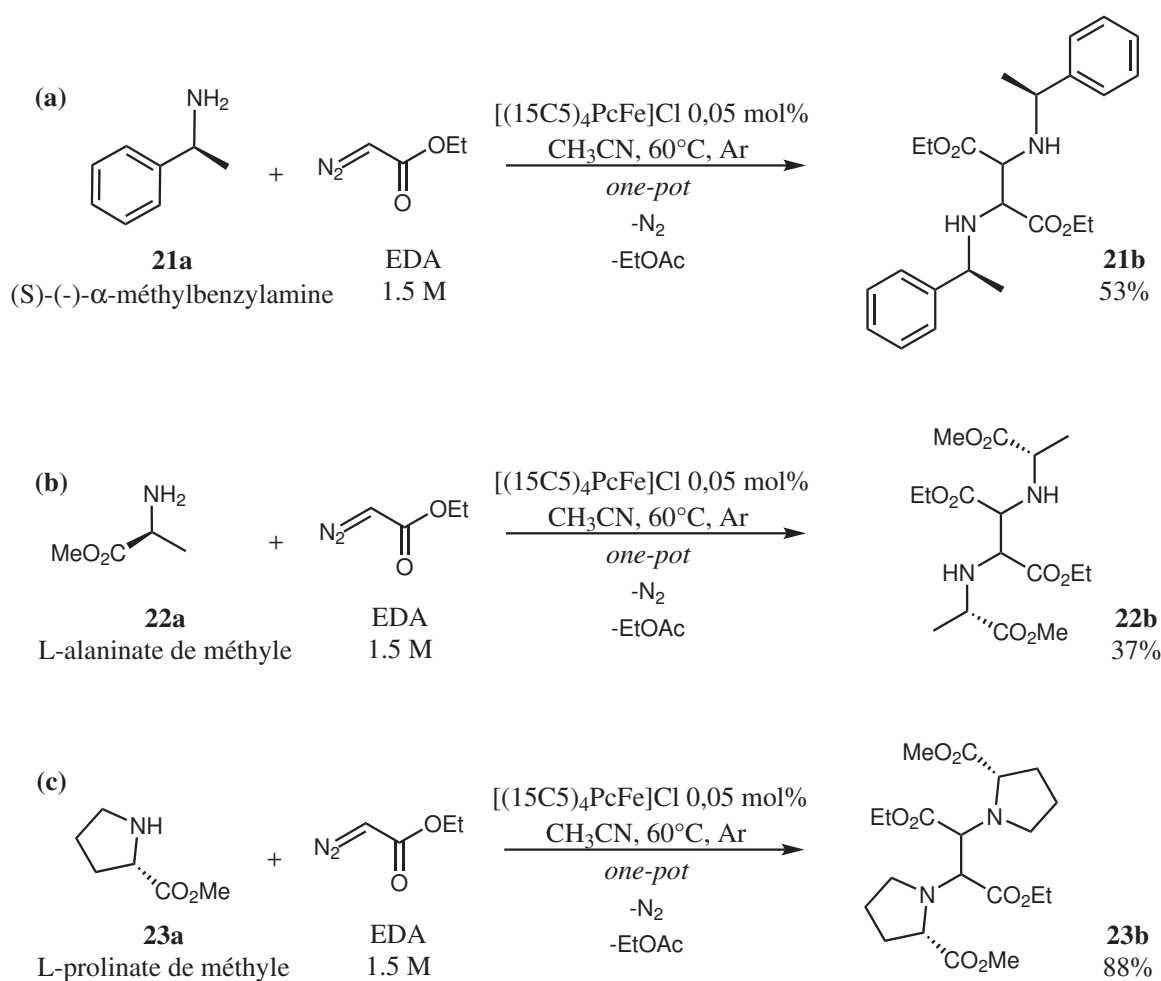


**FIGURE 1.10** Rendements pour la formation de dérivés de 1,2-diaminoacides à partir d'amines aliphatiques. Rendements par rapport à l'amine de départ : *Rendement déterminé par RMN (Rendement isolé par chromatographie flash).*

### 1.2.3 Les amines chirales

Ainsi, la (S)-(-)- $\alpha$ -méthylbenzylamine **21a** a été convertie en mélange de trois diastéréoisomères avec un rendement de 53 % (Schéma 1.4a). Ce résultat a inspiré l'exploration des acides aminés chiraux.

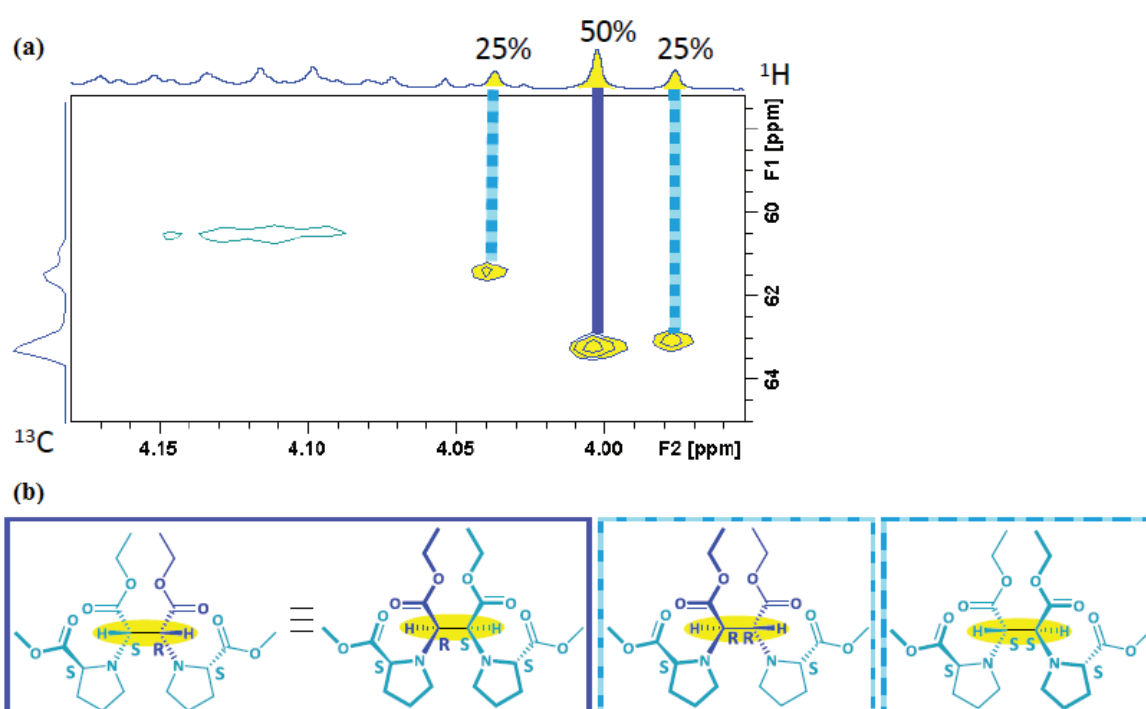
L'exploration de la réactivité des acides aminés s'est faite avec succès. Les esters méthyliques de L-alaninate **22a** et de L-prolinate **23a** ont également donné des dérivés diaminoacides avec des rendements respectifs de 37 et 88% (Schéma 1.4).



**SCHÉMA 1.4** Réactions de formation de dérivés de 1,2-diaminoacides à partir d'amines chirales : (S)-(-)- $\alpha$ -méthylbenzylamine (a), esters d'acides aminés (b,c). Rendements par rapport à l'amine de départ déterminés par RMN.



Afin d'attribuer les signaux en RMN et de déterminer les rendements, les diastéréoisomères ont été séparés par chromatographie flash. Ils ont pu être séparés en deux fractions avec d'un côté un diastéréoisomère pur et de l'autre un mélange des deux autres. Après avoir caractérisé par RMN chacun des trois diastéréoisomères, nous avons pu déterminer les rendements de chacun d'eux dans la RMN <sup>1</sup>H du mélange réactionnel après réaction. Pour cela la RMN 2D HSQC a également été utile car on y observe clairement les signaux singulets (Figure 1.11a) des protons CH–CH des diamines (Figure 1.11b) en opposition de phase par rapport aux autres signaux singulets aussi présents comme les signaux des -NRCH<sub>2</sub> des produits de mono- et di-insertion N–H.



**FIGURE 1.11** Interprétation de la HSQC du milieu réactionnel **(b)** contenant les 3 diastéréoisomères de diamine de L-prolinate de méthyle **(a)**. Les trois pics singulets en phase négative en bleu foncé sont typiques du signal des protons équivalents CH–CH de chaque diamine.

Les trois diastéréoisomères ont des spectres RMN <sup>1</sup>H similaires excepté pour leur signal correspondant à leurs -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> de leurs esters éthylés vers 4 ppm. En effet, quelle que soit l'amine chirale de départ, (**21a**, **22a** ou **23a**), on observe pour -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub> un quadruplet comme pour *rac*-**1b** (Figure 1.7, page 104), ou un multiplet comme pour *méso*-**1b** (Figure 1.4, page 101) ou une paire de quadruplets dédoublés. Ces trois types de diastéréoisomères sont alors nommés respectivement q, m, et qq dans le Tableau 1.1. Cependant ces spectres nommés n'ont pu être attribués à leurs diastéréoisomères respectifs. Toutefois, dans les cas où la

TABLEAU 1.1 Répartition des diastéréoisomères des diamines chirales.

3 diastéréoisomères

SSRS

SSSS

SSRR

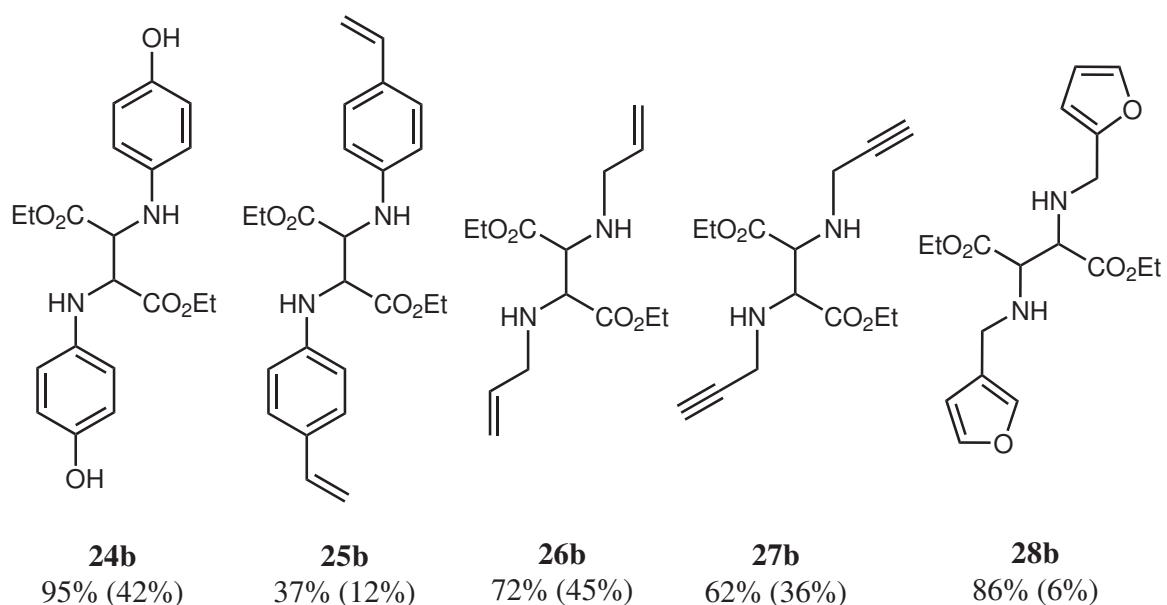
Entrée	Substrat	Rdt, %			
		Total	Diastéréoisomère		
			q	m	qq
1	(S)-(-)- $\alpha$ -méthylbenzylamine ( <b>21a</b> )	53	20	22	11
2	L-alaninate de méthyle ( <b>22a</b> )	37	10	10	17
3	L-prolinate de méthyle ( <b>23a</b> )	88	23	21	44

répartition des diastéréoisomères semble statistique, alors le composé (2R,3S) peut être attribué au composé le plus abondant (Figure 1.11).

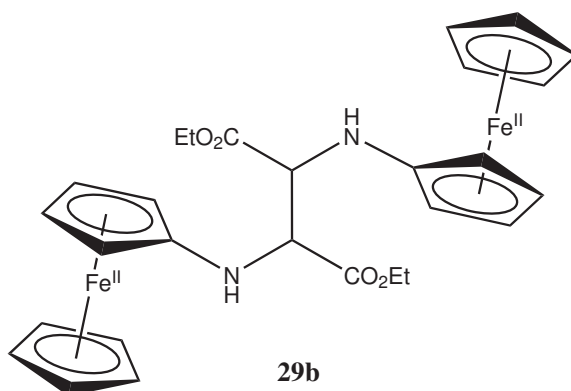
Dans le cas de la réaction avec le L-prolinate de méthyle **23a**, la répartition des composés diastéréoisomériques est statistique avec 50% de diamine de L-prolinate de méthyle (2R,3S) **qq**, 25% de (2S,3S) et 25% de (2R,3R) (Tableau 1.1, entrée 3). Dans le cas des diamines **22b** de L-alaninate de méthyle **22a** (Tableau 1.1, entrée 2), on observe également une répartition statistique. Par contre la répartition des diastéréoisomères obtenus avec la (S)-(-)- $\alpha$ -méthylbenzylamine **21a**, la répartition est non statistique et l'inverse des deux autres (Tableau 1.1, entrée 1). On peut donc conclure que la présence de chiralité en  $\alpha$  de l'amine de départ n'a pas provoqué d'induction chirale avec les acides aminés estérifiés **22a** et **23a** mais il semble qu'elle soit possible avec la (S)-(-)- $\alpha$ -méthylbenzylamine. Il serait donc intéressant de poursuivre l'étude avec ces mêmes amines mais de chiralité inverse pour éventuellement observer une sélectivité induite différente. Des amines chirales avec des substituants plus imposants seraient aussi des substrats intéressants.

### 1.2.4 La chimiosélectivité de la réaction

Nous avons ensuite cherché à démontrer l'applicabilité de cette méthodologie à des substrats élaborés avec des sites réactifs multiples. Fait remarquable, le *p*-aminophénol **24a**, le *p*-aminostyrène **25a**, l'allylamine **26a**, la propargylamine **27a**, la furfurylamine **28a** et même l'aminoferrocène **29a** (rendement non déterminé) ont été convertis en dérivés diaminoacides fonctionnalisés avec des rendements excellents à modérés (Figure 1.12).



**FIGURE 1.12** Rendements pour la formation de dérivés de 1,2-diaminoacides à partir d'amines aux fonctionnalités variées. Rendements par rapport à l'amine de départ : *Rendement déterminé par RMN (Rendement isolé par chromatographie flash).*



**FIGURE 1.13** Diamine **29b** obtenue à partir d'aminoferrocène.

La diamine supposée (2R,3S) de l'aminoférocène **29b** a été isolée par cristallisation sous atmosphère inerte à partir du milieu réactionnel par diffusion de solvant dichlorométhane/*n*-hexane sur une nuit. Les deux diastéréoisomères (2R,3S) et (2R\*,3R\*) de **29b** ont ainsi pu être caractérisés par RMN et ESI-MS mais ils s'oxydent et se scindent en deux imines correspondantes en contact avec l'air.

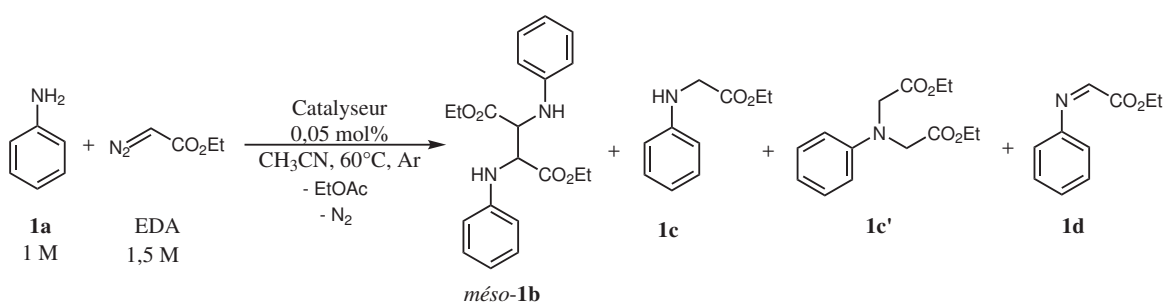
Nous venons de constater que la réaction tolère un large éventail de substrats permettant l'introduction de fonctionnalités variées à la structure de la *diamine*.

### 1.3 La phtalocyanine, un macrocycle à part

Les complexes de phtalocyanine de fer favorisent une attaque nucléophile sans précédent du carbène par des amines, suivie de la formation d'une nouvelle structure de diamine. Bien qu'une énorme recherche sur l'insertion du carbène dans les liaisons N–H ait été effectuée en utilisant divers complexes métalliques et enzymes, une telle réactivité n'a jamais été décrite. La formation de dérivés de 1,2-diamine dans la réaction d'amines avec des composés diazoïques n'a encore jamais été reportée, ni avec des catalyseurs traditionnels au rhodium, ni avec les complexes porphyrinoïdes métalliques, ni avec les cytochromes P450 ou les enzymes myoglobines modifiés.

Nous avons effectué la réaction de l'aniline avec l'EDA catalysée par la porphyrine et la porphyrine de fer dans les mêmes conditions de réaction et aucune trace de diamine n'a pu être trouvée par analyse CPG-MS dans ces cas (Tableau 1.2, entrées 5-6). Cela met bien en valeur la particularité des phtalocyanines qui seules sont capables de catalyser la formation de diamine et notamment les phtalocyanines de fer mais aussi certaines phtalocyanines de ruthénium et de cuivre, avec une efficacité moindre pour ces dernières (Tableau 1.2, entrées 7-9). Bien que la phtalocyanine de fer non substituée FePc ait été inefficace dans la réaction avec les amines aliphatiques, elle a fourni des rendements assez élevés de diamines à partir d'anilines (Tableau 1.2, entrée 4). Comme FePc est très bon marché et facilement disponible en grandes quantités, cette découverte est très importante du point de vue de l'accessibilité de cette méthode.

TABLEAU 1.2 Réaction de l'aniline avec l'EDA en présence de différents catalyseurs.



Entrée	Catalyseur	Rdt, %			
		Diamine <b>1b</b>	Insertion N–H		Imine <b>1d</b>
			simple <b>1c</b>	double <b>1c'</b>	
1	Sans catalyseur	0	9	0	0
2	[(15C5) <sub>4</sub> PcFe]Cl	95	5	0	<1
3	(FePc <sup>t</sup> Bu <sub>4</sub> )(OAc)	84	11	5	<1
4	FePc	78	15	0	0
5 <sup>b</sup>	Fe(TPP)	0	50	50	0
6	(FePzPr <sub>8</sub> )(OH)	0	96	0	0
7	[(15C5) <sub>4</sub> PcRu](CO)	14	53	32	0
8	[RuPc(BuO) <sub>8</sub> ](CO)	9	58	29	0
9	CuPctetraaza <sup>a</sup>	2	60	24	0

<sup>a</sup> Voir structure S1 en Annexe A. <sup>b</sup> Rendements déterminés par CPG-MS.

## 1.4 Le mécanisme réactionnel

Formellement, la diamine correspond au couplage oxydant de deux produits d'insertion N–H ayant en tout chacun perdu un atome d'hydrogène H<sup>•</sup>. Il nous intéresse donc de savoir d'où sont arrachés ces hydrogènes et où vont-ils.

### 1.4.1 Analyse des sous-produits de réaction

#### Formation de sous-produit acétate d'éthyle

Par analyse CPG-MS et RMN, il a été déterminé que pour chaque diamine formée un équivalent d'acétate d'éthyle est formé (Schéma 1.5).

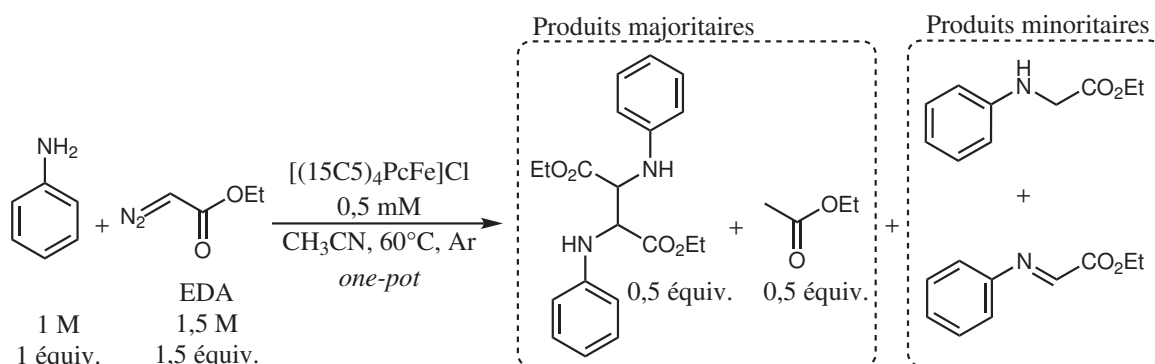


SCHÉMA 1.5 Bilan des espèces formées lors de la réaction de l'aniline avec l'EDA.

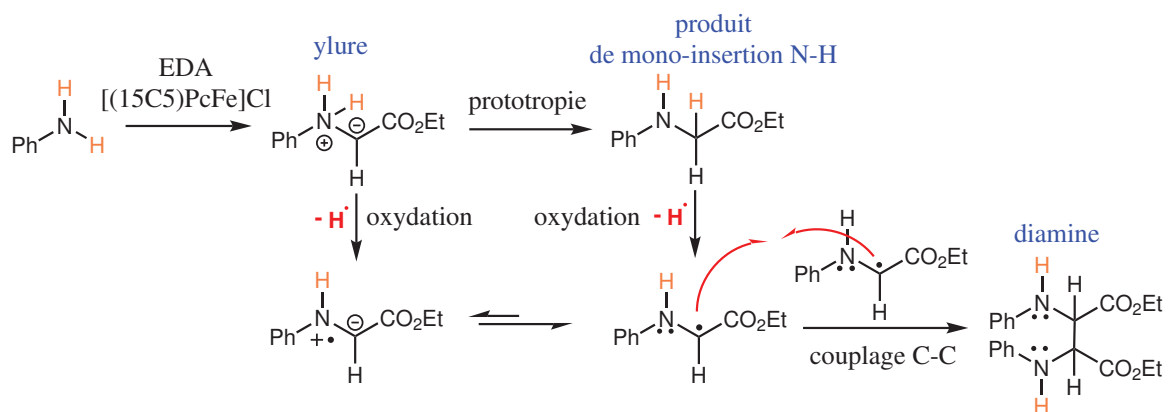
Il semble donc que les deux hydrogènes doivent être arrachés par le carbène :CHCO<sub>2</sub>Et issu de l'EDA pour former de l'acétate d'éthyle. Pour vérifier cette hypothèse, la réaction a été réalisée avec de l'aniline marquée au deutérium (Schéma 1.6a) et analysée par CPG-MS. Il en a résulté la formation d'acétate d'éthyle possédant effectivement deux deutériums en lieu de la fonction diazo de l'EDA précurseur. Nous en déduisons que le carbène :CHCO<sub>2</sub>Et issu de l'EDA est impliqué dans l'abstraction de deux hydrogènes et que ces hydrogènes viennent essentiellement de la fonction amine. La KIE mesurée dans la réaction concomitante de C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>NH<sub>2</sub> et C<sub>6</sub>D<sub>5</sub>ND<sub>2</sub> s'est avérée être de 1,6 (Schéma 1.6b). Cela indique que l'abstraction d'hydrogène est l'étape déterminant la vitesse de la réaction. Maintenant la question se pose de l'intermédiaire concrètement touché par cette oxydation par abstraction d'hydrogène.





### Formation de sous-produit imine

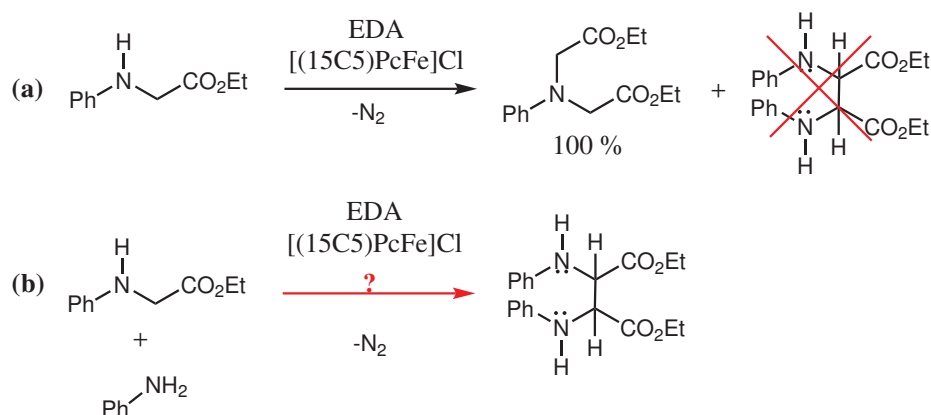
Nous avons observé le sous produit imine  $\text{PhN}=\text{CHCO}_2\text{Et}$  en faible quantité (Schéma 1.5). Nous avons fait l'hypothèse qu'il puisse être un intermédiaire doublement oxydé qui serait à l'origine de la formation de diamine. Cependant, la formation de diamine se fait aussi très bien avec les amines secondaires comme la N-méthylaniline **2a**, la morpholine et l'ester de L-proline qui ne peuvent pas former d'imine, neutre du moins. On en déduit que l'imine n'est pas un intermédiaire réactionnel dans la formation de diamine mais plutôt un sous-produit de l'intermédiaire que nous recherchons. Au vu des rares sous-produits observés, cet intermédiaire que nous recherchons peut être l'intermédiaire ylure formé juste après l'attaque nucléophile de l'amine sur le carbène activé issu de l'EDA ou le produit de mono-insertion N-H,  $\text{PhNHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$  issu du réarrangement de l'ylure (Schéma 1.7).



**SCHEMA 1.7** Proposition de deux voies mécanistiques conduisant à un intermédiaire oxydé  $\text{PhNHC}^{\bullet}\text{HCO}_2\text{Et}$  hypothétique permettant la formation de la diamine. L'oxydation se ferait sur l'intermédiaire ylure ou sur le produit de mono-insertion N-H.

### 1.4.2 Hypothèse de l'oxydation du produit de mono-insertion N-H

En première hypothèse ce serait le produit de mono-insertion N-H,  $\text{PhNHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ , qui serait oxydé. Ainsi, la réaction a été réalisée en partant directement de l'EDA et de  $\text{PhNHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ . Cependant, seul du produit de double insertion N-H,  $\text{PhN}(\text{CH}_2\text{CO}_2\text{Et})_2$ , a été observé et aucune trace de diamine ni d'imine (Schéma 1.8a).



**SCHÉMA 1.8** Test de synthèse de diamine directement à partir de produit de mono-insertion N-H (a) et hypothèse de conditions nécessaires à cette synthèse (b).

Peut-être que l'intermédiaire permettant l'oxydation de  $\text{PhNHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$  ne peut se former qu'en présence d'aniline et d'EDA avec le catalyseur. Ainsi la diamine se formerait peut-être si on mélange  $\text{PhNHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ , l'aniline et l'EDA (Schéma 1.8b). Cependant, pour bien mettre en évidence l'utilisation de  $\text{PhNHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$  comme unité de construction de la diamine, l'aniline utilisée doit être différenciée. Ainsi, la *p*-méthoxyaniline est un bon candidat car, comme nous avons pu le voir, elle permet la formation efficace de diamine. En amont a donc été étudiée l'issue de la réaction du mélange 50/50 de 0,5 M d'aniline et de 0,5 M de *p*-méthoxyaniline avec 1,5 équivalent d'EDA (Schéma 1.9a).

Le but était d'observer la formation de diamine mixte et dans quelles proportions. Il s'est avéré que la formation de diamine mixte est favorisée par rapport aux diamines homocouplées, c'est-à-dire faites à partir de deux amines identiques. Ainsi, dans le cas du test (b) de la Schéma 1.9, si la formation de diamine passe par l'oxydation de  $\text{PhNHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$  alors on devrait obtenir de chaque type de diamine comme dans l'expérience (a) de la Schéma 1.9. Or ce n'est pas le cas, seule de la diamine à base de *p*-méthoxyaniline a été observée en RMN (Figure 1.9b).

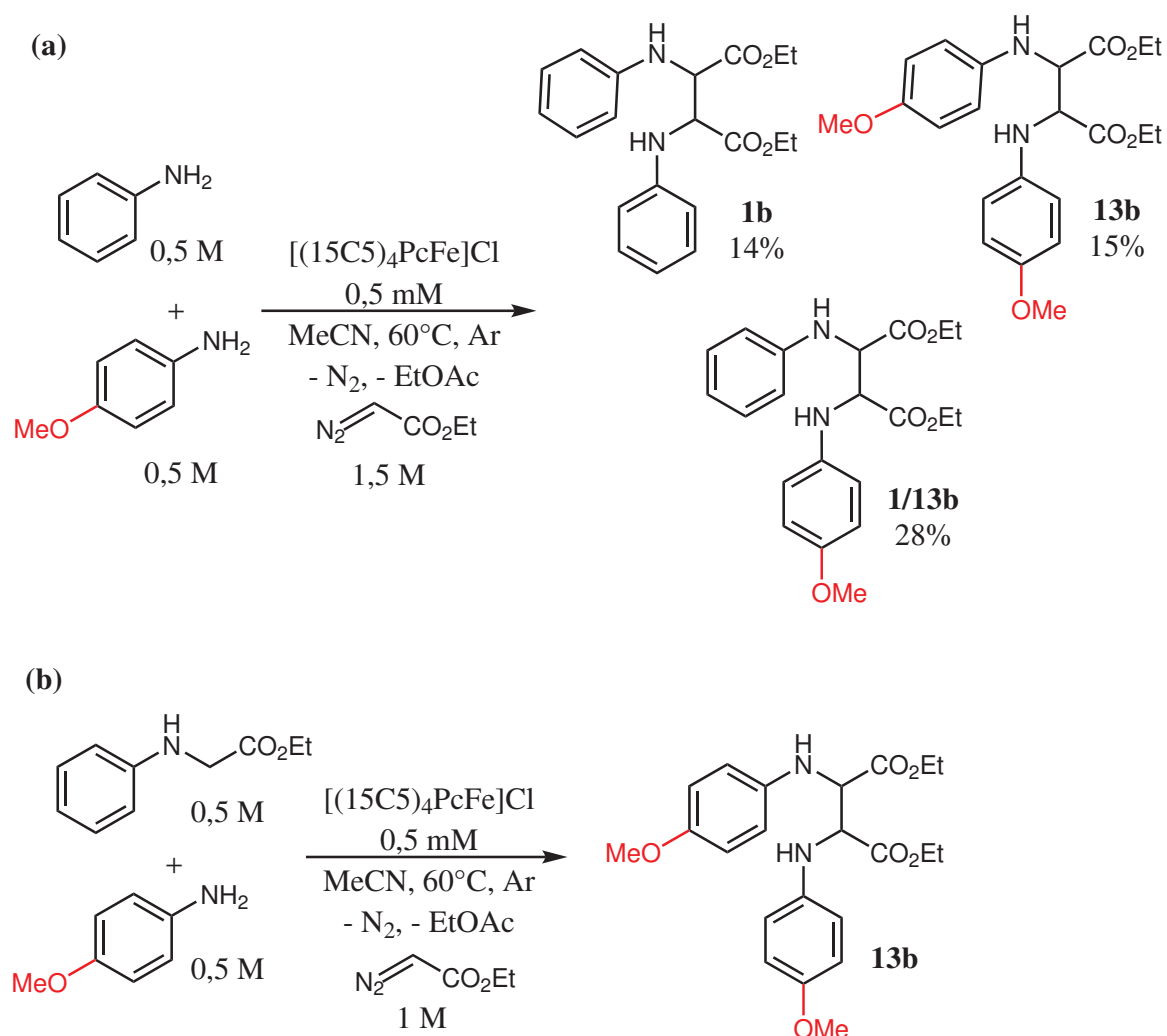
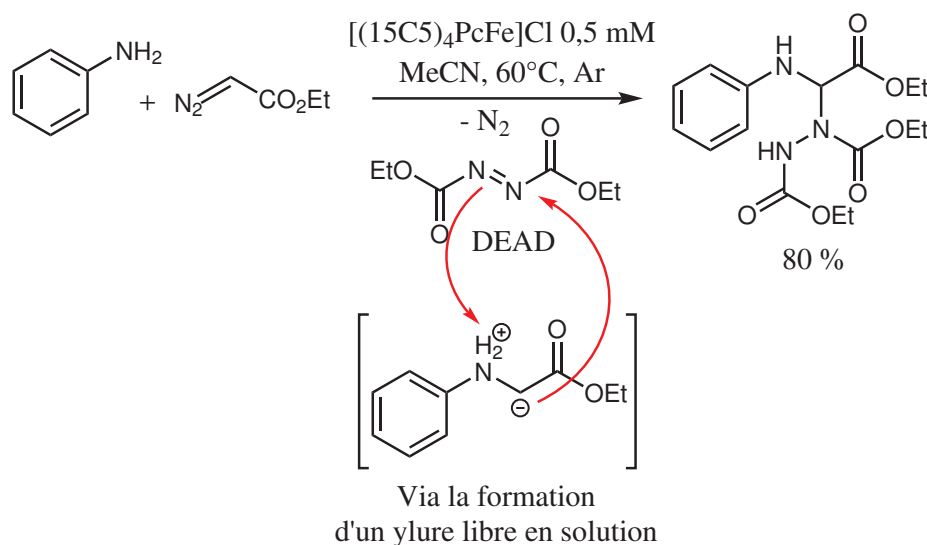


SCHÉMA 1.9 Expérience de synthèse de diamine mixte (a) et de test de réactivité de  $\text{PhNHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$  dans la réaction de formation de diamine (b).

### 1.4.3 Hypothèse de l'oxydation de l'ylure

Nous venons de voir que l'intermédiaire oxydé lors de la réaction n'est pas le produit de mono-insertion N–H. Une deuxième hypothèse est que ce serait l'intermédiaire ylure qui serait oxydé avant son réarrangement en  $\text{PhNHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$  (Schéma 1.7). La formation d'ylure a été bien documentée dans les systèmes connexes.<sup>[70]</sup> Dans notre cas, la formation d'ylure libre en solution a été confirmée par piégeage avec un équivalent d'azodicarboxylate de diéthyle (DEAD) (Figure 1.10).

SCHÉMA 1.10 Expérience de piégeage de l'ylure.<sup>[69,70]</sup>

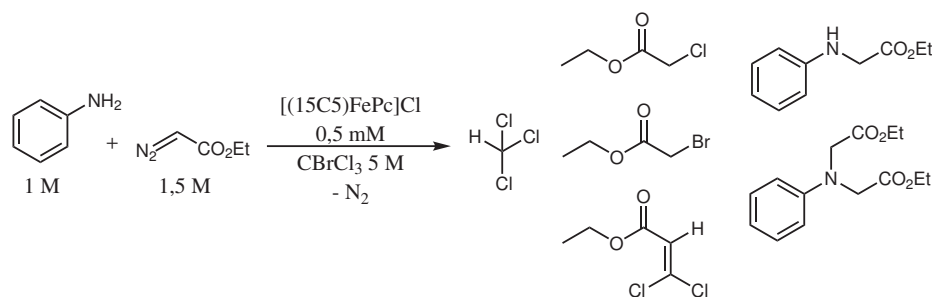
En effet, l'ajout d'un équivalent de DEAD a inhibé la réaction de formation de la diamine, seul le produit de réaction de l'ylure formé avec le DEAD a été observé et caractérisé par RMN (Figure 1.10). Ainsi, la formation de l'intermédiaire ylure est confirmée.

Il est intéressant de noter que l'octabutoxyphthalocyanine de fer, qui est électroniquement similaire, catalyse également la formation de diamine **1b** mais avec un plus faible rendement de 49 %. Avec l'ajout dans le mélange réactionnel de quantités croissantes d'éther 15-couronne-5, le rendement de **1b** a progressivement augmenté pour atteindre 75 % en présence de 20 équivalents d'éther 15-couronne-5. Cette constatation suggère un rôle bénéfique des éthers couronne dans la stabilisation de l'intermédiaire ylure.

#### 1.4.4 Tentative de piégeage de l'intermédiaire radicalaire supposé

Comme vu dans la Schéma 1.7, il est supposé que deux intermédiaires radicalaires  $PhNHC^{\bullet}HCO_2Et$  réagissent ensemble pour former la diamine. Il a été réalisé plusieurs essais de piégeage de cet intermédiaire en ajoutant des pièges à radicaux dans le milieu tel que le TEMPO et le 2,6-di-*tert*-butyl-4-méthylphénol (BHT). Cependant, ces ajouts n'ont pas du tout diminué la performance de la réaction et aucun produit de piégeage n'a été détecté.

Dans le cas de l'ajout de  $CBrCl_3$  (5 équivalents), la formation de diamine a été inhibée et seulement des produits de réaction avec l'EDA ont été observés (Schéma 1.11).

SCHÉMA 1.11 Réaction en présence de CBrCl<sub>3</sub>.

Pour conclure, le piégeage de l'intermédiaire radicalaire PhNHC•HCO<sub>2</sub>Et a été sans succès. Il faudrait donc trouver une autre manière de prouver sa formation. Une piste serait d'utiliser un piège intramoléculaire permettant par exemple une cyclisation thermodynamiquement favorable.

### 1.4.5 L'intermédiaire responsable de l'oxydation

Nous suggérons que la formation d'un complexe de carbène de haute valence fer (IV) serait responsable de l'oxydation de l'ylure et ainsi à l'origine de cette nouvelle réactivité de formation de diamine (Schéma 1.12).

Ainsi, nous proposons dans un premier temps la formation rapide d'ylure par attaque nucléophile de l'amine de départ sur l'EDA activé par coordination avec la phtalocyanine de fer. Dans un deuxième temps, cet ylure est assez stable ou stabilisé dans le milieu réactionnel pour subir l'abstraction d'un électron et d'un proton (soit un atome d'hydrogène). Cette oxydation est plus rapide que son réarrangement par transfert de proton en produit classique de mono insertion N–H. Nous proposons que c'est un complexe métallocarbène qui permettrait l'abstraction de l'hydrogène de ce premier ylure. Il se forme alors un premier radical PhNHC•HCO<sub>2</sub>Et mais aussi un radical •CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et. Ce dernier va à son tour faire l'abstraction d'un hydrogène sur un deuxième ylure et former une molécule d'acétate d'éthyle. L'oxydation successive de deux ylures permet ainsi la formation de deux radicaux PhNHC•HCO<sub>2</sub>Et qui vont pouvoir se recombinaison pour former la diamine.

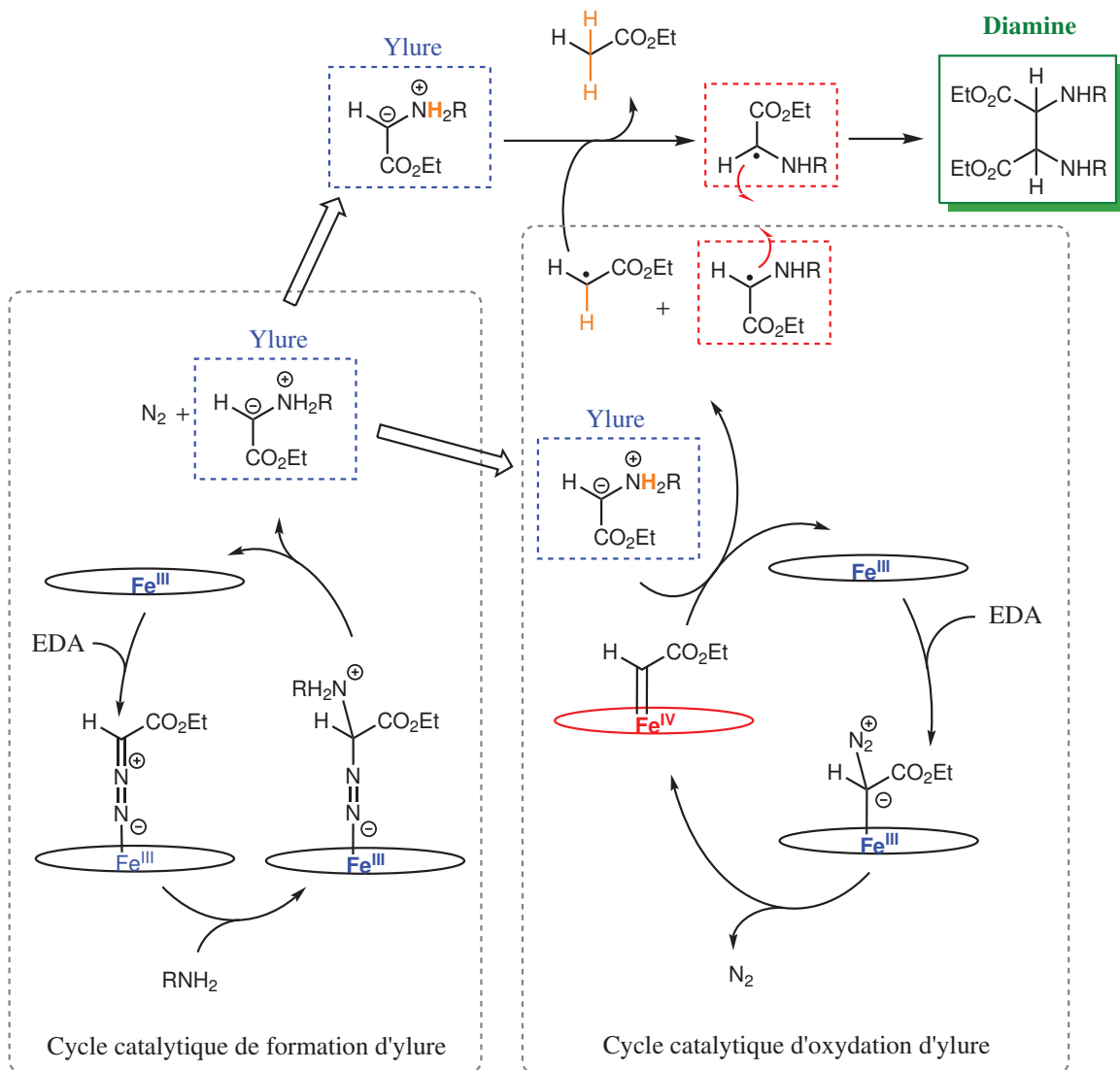
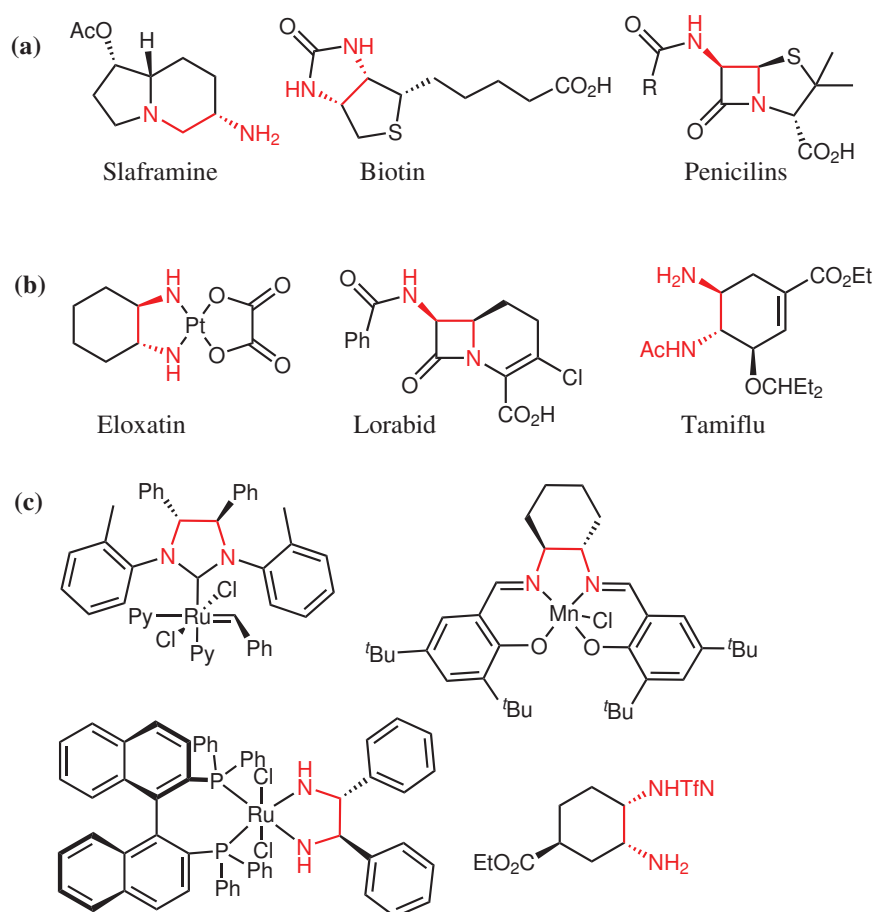


SCHÉMA 1.12 Proposition de mécanisme.

## Conclusion

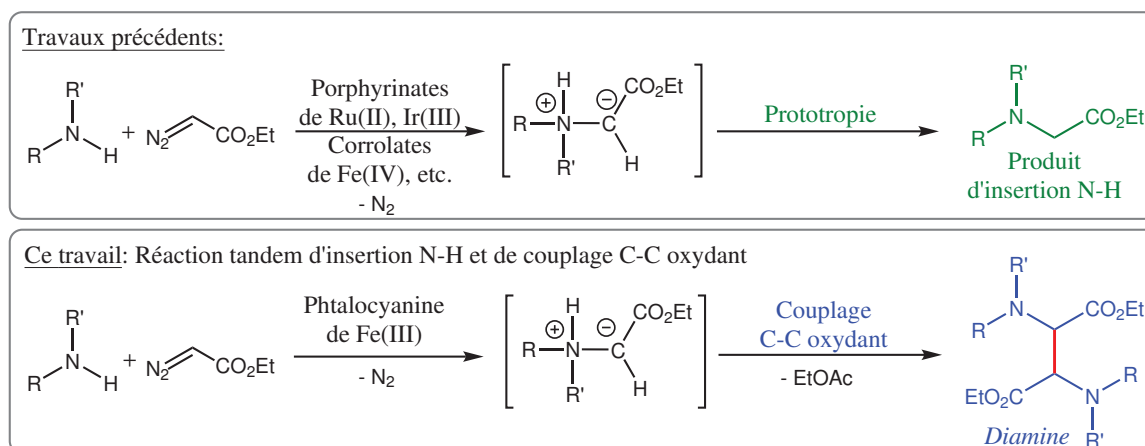
Pour conclure, les diamines vicinales sont des cibles synthétiques importantes en chimie organique.<sup>[231–233]</sup> En effet, ce fragment se retrouve fréquemment dans les produits pharmaceutiques et les produits naturels bioactifs (Figure 1.14a,b).



**FIGURE 1.14** Présence du motif 1,2-diamine dans les composés bioactifs naturels (a), les composés pharmaceutiques de synthèse (b) et les complexes métalliques chiraux en catalyse (c).<sup>[232]</sup>

La structure de diamine est aussi très utile pour le développement de carbènes N-hétérocycliques (NHC) et de catalyseurs chiraux (Figure 1.14c). Il existe plusieurs stratégies de synthèse en plusieurs étapes faisant généralement appel à des catalyseurs à base de métaux nobles, notamment la diamination et la diazidation des alcènes pour la synthèse d' $\alpha,\beta$ -diamines. Cependant, les méthodes permettant de former efficacement des motifs diaminés complexes à partir de produits chimiques courants à l'aide de catalyseurs métalliques facilement disponibles et abondants sont encore rares.

Les phtalocyanines de fer et plus particulièrement [(15C5)<sub>4</sub>PcFe]Cl permettent une synthèse efficace sans précédent de diamines à partir de réactifs courants (aniline, EDA), ouvrant ainsi la voie à l'utilisation de ces nouveaux composés quasiment pas reportés Schéma 1.13.<sup>[234]</sup>



**SCHÉMA 1.13 (a)** L'insertion de carbène classique dans les liaisons N–H d'amines et **(b)** l'insertion N-H accompagnée d'un couplage C–C oxydant conduisant à des dérivés 1,2-diamine.

Cette méthode de synthèse peut également s'appliquer aux esters d'acides aminés. Parmi les structures diaminiques, les  $\alpha,\beta$ -diaminoacides non-protéino-gènes sont particulièrement intéressants car ils sont un motif structural clé des molécules bioactives.<sup>[235]</sup> Toutefois, l'accès aux diamines vicinales portant des groupes  $\alpha$ -carboxyle est encore limité, en particulier à partir de substrats simples et disponibles.

Les avantages de cette méthode sont (i) un accès facile aux diamines vicinales (ii) une grande tolérance de substrats (iii) l'introduction en parallèle de fonctions carboxyles qui résulte en une structure de type aminoacide. De plus, la procédure est en une seule étape à partir de précurseurs très simples et d'un catalyseur à base de fer non toxique et accessible. Ainsi cela en fait une méthode très efficace qui correspond aux critères de la chimie verte (conditions douces, économie d'atomes). Les produits de diamine peuvent être récupérés sans procédure de purification fastidieuse et contiennent tous les atomes des substrats de départ à l'exception du N<sub>2</sub> éliminé et de l'acétate d'éthyle. Nous pensons que cette réactivité sans précédent et polyvalente ouvrira de nouvelles voies pour le développement de nouveaux procédés de synthèse. Cette approche devrait trouver des applications dans la préparation d'une variété de nouvelles structures portant le motif de diamine vicinale en combinaison avec des fragments carboxyles qui pourraient être d'un grand intérêt pour la recherche en biochimie et pharmacie ainsi que pour la chimie organique de synthèse.





## Chapitre 2

### $[(15C5)_4PcFe]Cl$ en insertion N–H

#### Introduction

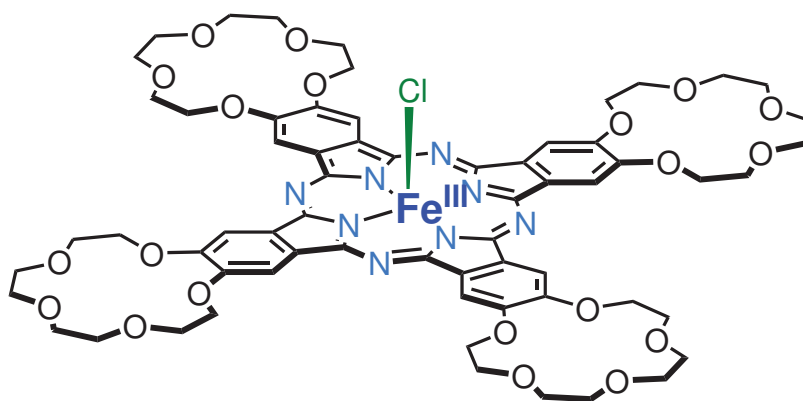


FIGURE 2.1  $[(15C5)_4PcFe]Cl$ .

Les dérivés du thiazole sont beaucoup utilisés en médecine comme composés bioactifs<sup>[236]</sup> et ce motif se retrouve souvent dans les molécules naturelles, par exemple la vitamine B1.<sup>[237]</sup> Les thiazoles sont également des chromophores stables et efficaces et peuvent être utilisés dans les polymères pour former des matériaux photochromiques pour des applications catalytiques et photovoltaïques.<sup>[237]</sup> Étant des ligands hétérocycliques multidonneurs contenant des sites azotés et soufrés, les thiazoles ont reçu un fort intérêt en tant que ligands prometteurs pour former des complexes de coordination.<sup>[237]</sup> Les dérivés apparentés du 1,3,4-thiadiazole sont très utilisés en chimie des matériaux, en protection des cultures et en chimie pharmaceutique et présentent un large spectre d'activité biologique.<sup>[237–239]</sup> Ainsi, ces plates-formes

hétérocycliques présentent un intérêt croissant et une fonctionnalisation plus poussée de leurs dérivés aminés par insertion de carbène dans des liaisons N–H représente une stratégie prometteuse pour accéder à des dérivés d'acides aminés portant des fragments thiazole et thiadiazole. À notre connaissance, cette approche n'a pas été rapportée dans la littérature et les méthodes de préparation de ces composés sont rares.<sup>[240–243]</sup> Nous décrivons ici l'insertion catalytique d'un carbène généré à partir de l'EDA dans des composés aminothiazole et aminothiadiazole en présence de phthalocyanine de fer (Schéma 2.1).

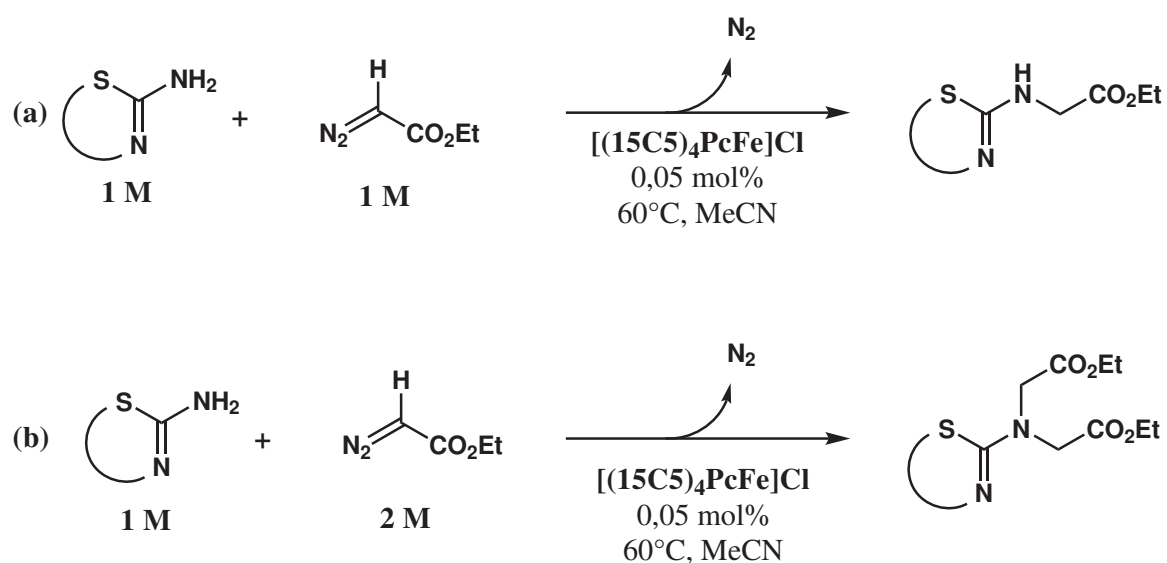


SCHÉMA 2.1 Réactions d'insertion de carbène simples (a) et doubles (b) dans le groupe amino des substrats.

## 2.1 Optimisation de la réaction sur les amines hétérocycliques

L'activité catalytique du [(15C5)<sub>4</sub>PcFe]Cl (Figure 2.1) a été étudiée en utilisant le 2-aminothiazole **30** comme substrat modèle. Lorsqu'on ajoute 1 équivalent d'EDA dans une partie de la solution contenant 0,5 mM de [(15C5)<sub>4</sub>PcFe]Cl et 1 M de **30** (substrat:EDA:catalyseur = 2000:2000:1) à 60 °C, on obtient une conversion de 60 % de **30** après 2 h et sans qu'il y ait formation de sous produit de dimérisation de l'EDA (Tableau 2.1, entrée 1). La réaction a d'abord mené au produit **30a** de mono-insertion N–H qui, à son tour, a subi une deuxième insertion N–H pour former l'amine tertiaire dérivée **30b**. Les produits de mono et double

**TABLEAU 2.1** Insertion de carbène dans les liaisons N–H de la 2-aminothiazole **30** catalysés par [(15C5)<sub>4</sub>PcFe]Cl.

Entrée	EDA équiv.	<i>t</i>	Conversion, <sup>a</sup> %	TON, <sup>b</sup>	Rdt, %	
					<b>30a</b>	<b>30b</b>
1	1	2h	60	1200	38	11
2	1,2	2h	72	1460	39	17
3	1,3	1h	83	1580	35	22
4	2	1h	93	1920	22	37
5 <sup>c</sup>	1	1h30	54	1160	38	10
6 <sup>c,d</sup>	1	3h	72	810	39	21

<sup>a</sup>La conversion des produits d'insertion de carbène est basée sur la quantité de substrat. <sup>b</sup> Le TON est défini comme le nombre d'insertions de carbène dans les liaisons N–H par molécule de catalyseur. <sup>c</sup> Ajout lent de l'EDA sur 15 min. <sup>d</sup> Concentration du substrat de 0,5 M.

insertion de carbène dans le groupe amino ont été obtenus avec des rendements de 38 % (**30a**) et 11 % (**30b**), respectivement (Tableau 2.1, entrée 1). L'addition lente d'EDA au mélange réactionnel pendant 15 min par un pousse-seringue a donné les mêmes rendements de **30a** et **30b** (Tableau 2.1, entrée 5). Bien que la conversion de la 2-aminothiazole **30** ait été augmentée à 72 % en utilisant des conditions moins concentrées (0,5 M d'EDA et 0,5 M de **30**), le rendement de **30a** était presque le même et le rendement du produit **30b** de double insertion a été augmenté à 21 % (Tableau 2.1, entrée 6). L'augmentation progressive de la quantité d'EDA de 1,2 à 2 équivalents a entraîné une baisse du rendement de **30a** à 22 % et une augmentation du rendement de **30b** à 37 %. Ainsi, l'étude initiale a montré une influence relativement faible des conditions de réaction sur les rendements des produits. Toutefois, l'augmentation de la quantité d'EDA de 1 à 2 équivalents a permis d'obtenir le produit de double insertion **30b** comme produit principal (Tableau 2.1, entrée 4). Lors de l'incubation de **30** avec 1 équivalent EDA à 60 °C pendant 2 h en l'absence de catalyseur, aucune conversion du substrat n'a été obtenue démontrant l'efficacité du catalyseur dans cette réaction de transfert de carbène.

## 2.2 Portée de la réaction

Nous avons examiné plusieurs dérivés aminés du thiazole et du thiadiazole en utilisant les conditions de réaction *one-pot* suivantes : 0,5 mM [(15C5)<sub>4</sub>PcFe]Cl et 1 M de solution de substrat dans de l'acétonitrile, à 60 °C, avec une addition de 1 ou 2 équivalents EDA (Tableau 2.2).

**TABLEAU 2.2** Insertions de carbène dans les liaisons N–H de différents dérivés d'amino thia- et thiadiazole catalysés par [(15C5)<sub>4</sub>PcFe]Cl.

Entrée	Substrat	EDA équiv.	t	Conversion, <sup>a</sup> %	TON, <sup>b</sup>	Rdt, %	
						a	b:b'
1	<b>30</b>	1	2h	60	1200	38	11
2	<b>30</b>	2	1h	93	1920	22	37
3	<b>31</b>	1	45 min	65	1760	42	23
4	<b>31</b>	2	35 min	90	3260	17	73
5 <sup>c</sup>	<b>32</b>	1	1h	78	620	52	5
6 <sup>c</sup>	<b>32</b>	2	2h	100	690	53	8
7 <sup>c</sup>	<b>33</b>	1	14 h	57	780	36	16:5 <sup>d</sup>
8 <sup>c</sup>	<b>33</b>	2	2 h	67	880	46	16:5 <sup>d</sup>
9	<b>34</b>	1	5 min	79	1900	63	16
10	<b>34</b>	2	5 min	98	3360	14	77
11	<b>35</b>	1	2 h	81	1860	69	6:6 <sup>d</sup>
12	<b>35</b>	2	2 h	100	2860	49	24:23 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>La conversion des produits d'insertion de carbène est basée sur la quantité de substrat. <sup>b</sup> Le TON est défini comme le nombre d'insertions de carbène dans les liaisons N–H par molécule de catalyseur. <sup>c</sup> Concentration du substrat de 0,5 M. <sup>d</sup>Rendements des produits de double insertion N–H de carbène dans le même groupe amine (**33b**, **35b**) et sur deux sites azotés différents (**33b'**, **35b'**) : rendement de **33b**-**35b**, % : rendement de **33b'**-**35b'**, %.

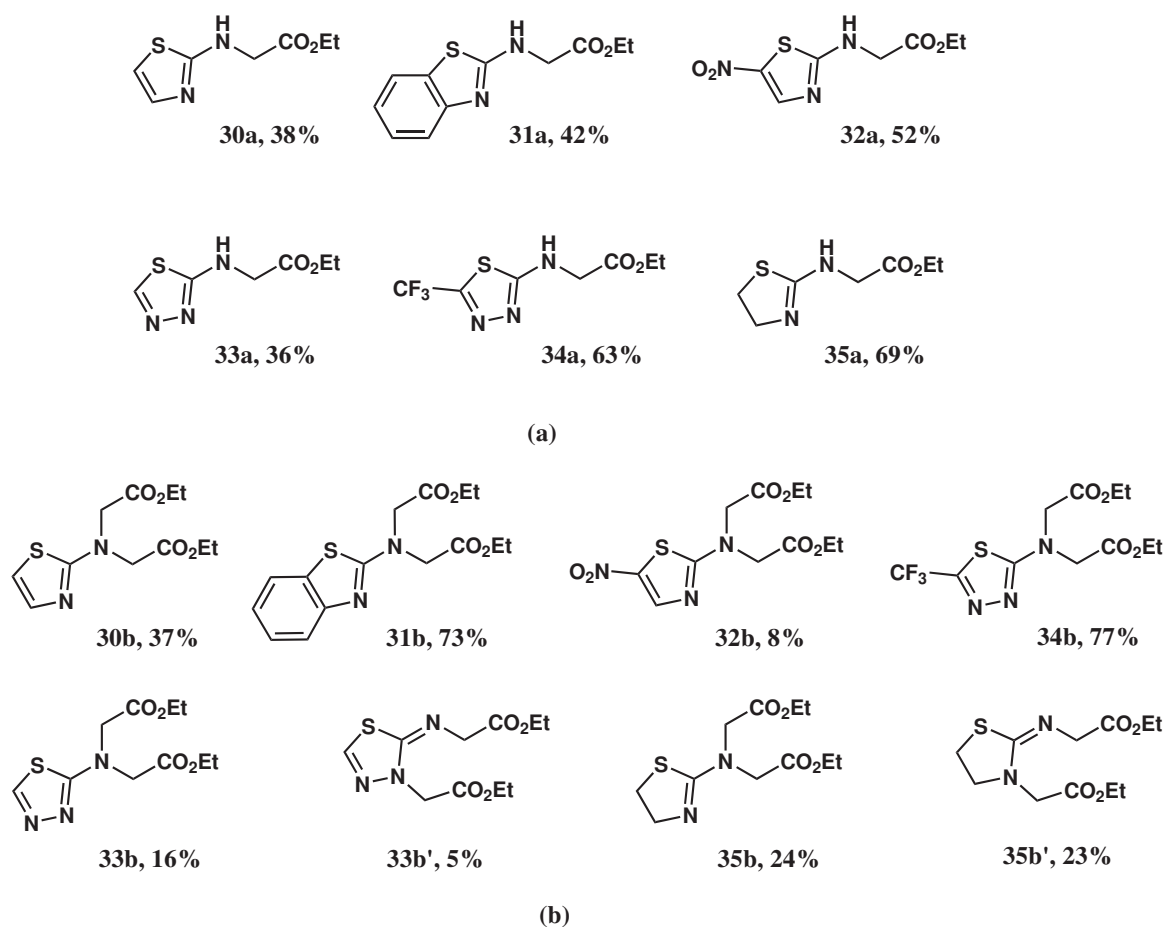
L'ensemble des réactions montrent une sélectivité totale pour l'insertion N–H. En effet il n'y a pas formation de sous produit de dimérisation de l'EDA. Nous remarquons ensuite que le 2-aminobenzothiazole **31**, parmi les substrats plus déficients en électrons au niveau de l'amine, a été converti efficacement en produits **31a** et **31b** d'insertion simple (42 %) et

double (73 %) en utilisant respectivement 1 et 2 équivalents d'EDA (Tableau 2.2, entrées 3 et 4).

De même, la réaction du 2-amino-5-nitrothiazole **32** avec 1 équivalent d'EDA a donné un rendement de 52 % de **32a** (Tableau 2.2, entrée 5). Toutefois, lorsque 2 équivalents d'EDA sont utilisés, le rendement en produit de mono-insertion **32a** reste pratiquement le même, tandis que la quantité du produit de double insertion **32b** augmente légèrement, passant de 5 à 8 % (Tableau 2.2, entrée 6).

Les dérivés aminés du 1,3,4-thiadiazole se prêtent également à l'insertion de carbène. Toutefois, un temps de réaction plus long est nécessaire pour terminer la réaction avec le 2-amino-1,3,4-thiadiazole **33** (Tableau 2.2, entrée 4). De plus, le 2-amino-5-trifluorométhyl-1,3,4-thiadiazole **34** plus déficient en électrons a été converti en produits de réaction d'insertion simple et double **34a** et **34b** avec des rendements de 63 et 77 % pour respectivement 1 et 2 équivalents d'EDA en seulement 5 minutes (Tableau 2.2, entrées 9 et 10).

Ainsi, la présence de substituants attracteurs d'électrons sur les cycles thiazole et thiadiazole entraîne des rendements plus élevés en produits d'insertion N–H correspondants. Cette influence est contre-intuitive puisque le groupe amine est censé être nucléophile et attaquer le complexe de carbène électrophile pour former le produit de réaction.<sup>[4,23,35,209–211,244–246]</sup> Aviv et Gross ont précédemment observé que la nucléophilie des amines n'est pas le seul facteur influençant leur réactivité avec l'EDA en présence de corroles et de porphyrines de fer.<sup>[70]</sup> Sur la base d'études mécanistiques minutieuses, ils ont conclu que les espèces fer-carbène ne sont probablement pas impliquées dans la réaction. Leurs résultats sont compatibles avec l'attaque de l'amine sur le complexe de fer coordonné au diazoacétate pour former un intermédiaire ylure d'azote conduisant après réarrangement au produit d'insertion N–H de carbène. Ils ont montré que la nucléophilie mais aussi la capacité de transfert d'hydrure des amines sont importantes pour la réactivité. Cela peut ainsi expliquer les bons résultats obtenus dans notre cas, même avec les amines étant moins riches en électrons et donc moins nucléophiles mais plus aptes au transfert d'hydrure.<sup>[70]</sup>

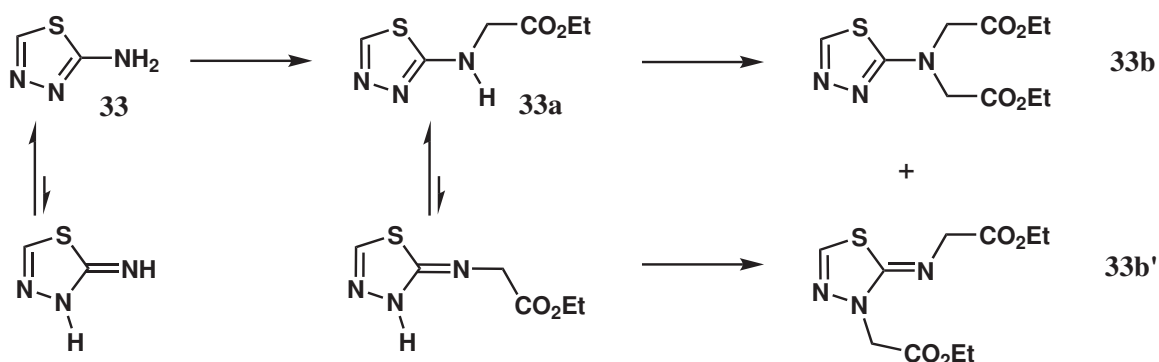


**FIGURE 2.2** Structures et rendements des produits de mono-insertion de carbène (a) et double insertion de carbène (b). Le rendement a été déterminé par RMN <sup>1</sup>H.

## 2.3 Cas des tautomères

La 2-amino-2-thiazoline **35** a réagi avec 1 équivalent d'EDA, ce qui a donné un produit d'insertion unique **35a** avec un rendement de 69 % (Tableau 2.2, entrée 11). Il est important de noter que la deuxième insertion d'un fragment de carbène dans les liaisons N–H du 2-amino-1,3,4-thiadiazole **33** et de la 2-amino-2-thiazoline **35** représente un cas particulier car ces substrats peuvent exister sous forme amino- et imino-tautomère.<sup>[247–249]</sup>

En effet, dans le cas du 2-amino-1,3,4-thiadiazole **33** (Tableau 2.2, entrées 7 et 8), l'analyse CPG-MS a montré la formation de deux produits **33b** et **33b'**, avec la même valeur de  $m/z = 273$ , correspondant à deux doubles insertions de carbène distinctes. **33b** et **33b'** présentent des schémas de fragmentation similaires. Deux ensembles de signaux dans le spectre RMN  $^1\text{H}$  du mélange réactionnel ont permis de déterminer leurs rendements. La formation d'un produit d'insertion simple et de deux produits d'insertion double s'explique par un équilibre de tautomérie de l'intermédiaire **33a** dans les conditions de réaction (Schéma 2.2).



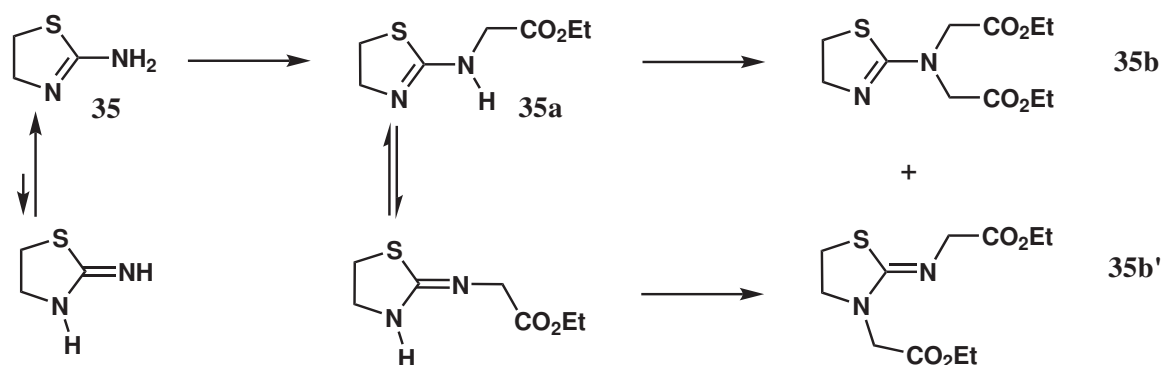
**SCHÉMA 2.2** Transformation du 2-amino-1,3,4-thiadiazole **33** en un ou deux produits de mono et double insertion N-H de carbène par phénomène de tautomérie.

L'influence du tautomérisme des hétérocycles aminés sur l'orientation de la substitution et la distribution des produits a déjà été décrite pour d'autres réactions.<sup>[250]</sup> Bien que des études de calcul théorique indiquent que l'équilibre est en grande partie déplacé vers le tautomère amine, la solvataion et la substitution par des groupes attracteurs d'électrons peuvent déplacer l'équilibre amine/imine vers la forme imine et affecter la régiosélectivité de la réaction. La formation de quantités comparables de **33b** et **33b'** (ratio ~3:1) confirme cette hypothèse. Nous avons essayé de séparer **33b** et **33b'** par CCM préparative, mais tous nos efforts pour isoler ces produits sous forme pure en vue d'une caractérisation plus poussée ont échoué en raison de leur instabilité entraînant la dégradation de ces produits pendant le



traitement.

Des résultats similaires ont été obtenus avec la 2-aminothiazoline **35** (Tableau 2.2, entrées 11 et 12). L'analyse CPG-MS a montré la formation de deux produits **35b** et **35b'** de même  $m/z = 274$ , chacun correspondant à une double insertion de carbone sur deux azotes différents de **35a** en raison de l'équilibre entre les deux formes tautomères correspondantes (Schéma 2.3).



**SCHÉMA 2.3** Transformation de la 2-aminothiazoline **35** en un ou deux produits de mono et double insertion N-H de carbone par phénomène de tautomérie.

## Conclusion

Nous avons montré que la phtalocyanine de fer substituée par des éthers couronne est un catalyseur efficace pour l'insertion de carbone dans les groupes amino de six dérivés thiazoles et thiadiazoles. Il est important de noter que les réactions ont été effectuées en utilisant des quantités stœchiométrique d'amine et d'EDA en présence d'une faible charge de catalyseur à base de phtalocyanine de fer (généralement 0,05 mol%). Le catalyseur a montré un rendement élevé et des TON allant jusqu'à 3360 ont été atteints. Selon la quantité d'EDA, les produits d'insertion simple ou double ont été obtenus avec des rendements respectifs de 36-69 % et jusqu'à 77 %, sans qu'il soit nécessaire d'ajouter lentement le composé diazoïque car aucune dimérisation du précurseur de carbone n'est observée. Dans le cas du 2-amino-1,3,4-thiadiazole et de la 2-amino-2-thiazoline, la formation de produit de double insertion sélective sur l'amine est compliquée en raison du phénomène de tautomérie amino-imine qui entraîne la formation de deux produits isomères. De façon inattendue, les substrats portant des substituants attracteurs d'électrons ont montré une réactivité plus élevée et des rendements plus élevés en produits d'insertion de carbone N–H. Cette découverte rappelle le travail

fondamental du groupe de Gross sur la réactivité des amines dans les réactions d'insertion de carbène dans les liaisons N–H catalysées par les porphyrines de fer et les complexes corrole.<sup>[70]</sup> La réactivité similaire observée dans le présent travail suggère que l'intermédiaire fer-carbène peut ne pas être impliqué dans les réactions d'insertion carbène N–H des amines hétérocycliques catalysées par le complexe fer-phthalocyanine. Cependant, d'autres études mécanistiques sont encore nécessaires pour mieux comprendre le mécanisme de transfert de carbène catalysé par les phthalocyanines de fer. Les résultats obtenus dans ce travail fournissent une nouvelle voie de synthèse prometteuse vers des dérivés d'acides aminés portant des hétérocycles contenant de l'azote et du soufre. Compte tenu des nombreuses utilisations du thiazole, du thiadiazole et des dérivés de la thiazoline dans la chimie des matériaux, l'agriculture et la chimie pharmaceutique,<sup>[237–239]</sup> ces composés élaborés pourraient être d'un grand intérêt pour de nombreuses applications. Ces travaux ont fait l'objet d'une publication : L. P. Caille, A. G. Martynov, Yu. G. Gorbunova, A. Yu. Tsivadze, A. B. Sorokin, "Carbene insertion to N–H bonds of 2-aminothiazole and 2-amino-1,3,4-thiadiazole derivatives catalyzed by iron phthalocyanine", *J. Porphyrins Phthalocyanines*, **2019**, *23*, 497-506.



# **Cinquième partie**

## **Conclusion**



# Conclusion générale

Les réactions de transfert de carbène dans les liaisons C=C et X-H est un domaine en plein essor car c'est une stratégie attractive pour préparer des composés élaborés avec des structures très variées. De nombreux travaux récents ont montré que les porphyrines et hémoprotéines sont des catalyseurs remarquables dans ce domaine. En comparaison, les phtalocyanines et porphyrazines n'ont quasiment pas été étudiées. Dans ce travail nous avons évalué en catalyse plusieurs types de complexes : de ruthénium, de fer, à base de phtalocyanine et porphyrazine, mono- et binucléaires avec des ponts  $\mu$ -oxo,  $\mu$ -carbido et  $\mu$ -nitrido. Nos premiers résultats montrent que ces complexes sont des catalyseurs très prometteurs.

Nous avons vu parmi différents complexes monomériques de phtalocyanine de ruthénium que la nature de leurs substituants faisait varier leur efficacité.  $[\text{RuPc}(\text{OBu})_8](\text{CO})$  s'est révélé le plus efficace en cyclopropanation d'oléfine à 25°C avec une charge de 0,1 mol% de catalyseur. Suite à l'observation d'espèces dicarbènes du catalyseur de Ru en analyse ESI-MS lors de l'expérience de piégeage à froid d'intermédiaires, nous nous sommes d'autant plus intéressés à l'effet du carbène axial dans la structure du  $\mu$ -carbido dimère de phtalocyanine correspondant. L'étude du  $[\text{RuPc}(\text{OBu})_8]_2(\mu\text{-C})$  a révélé une activité catalytique moins efficace que la forme monomérique correspondante. Mais il est important de noter qu'auparavant ces types de complexes dimériques étaient considérés comme inactifs en catalyse jusqu'aux années 2000. Ainsi nous décrivons pour la première fois l'utilisation d'un tel complexe en catalyse du transfert de carbène dans les oléfines et les liaisons N-H.

Ensuite, nous nous sommes intéressés au développement de l'utilisation de complexes de porphyrazine de fer monomérique d'une part et  $\mu$ -oxo,  $\mu$ -carbido et  $\mu$ -nitrido dimériques d'autre part. Parmi les complexes porphyrinoïdes, la corrole de fer avait été utilisée avec succès en insertion N-H de carbène mais n'était pas très efficace en catalyse de cyclopropanation. Alors que, la porphyrazine de fer (III), en plus de catalyser efficacement et sélectivement l'insertion N-H, catalyse aussi bien la cyclopropanation. L'étude de sa réactivité nous révèle

que ce complexe catalyse par deux mécanismes différents l'insertion N–H et la cyclopropanation. Respectivement la première passe par l'activation du carbène de l'EDA par simple coordination par l'azote distal du diazo et la deuxième passe par la coordination de l'EDA par son carbone en  $\alpha$  du diazo suivie de la formation d'un complexe fer-carbène. La porphyrazine de fer semble former plus facilement ce complexe carbène en présence de pyrrole en position axiale du fer.

L'étude de la réactivité de complexes dimériques de porphyrazine avec leur pont en position axiale du fer devient alors très intéressante pour étudier l'impact de la nature de l'atome pontant sur les propriétés catalytiques. En effet, il a été montré que les trois structures possèdent des propriétés structurales et électroniques bien distinctes.<sup>[184]</sup> Nous avons à notre tour pu constater un ordre d'activité catalytique dépendant de leur atome pontant en cyclopropanation du styrène suivant  $\mu$ -nitrido <  $\mu$ -carbido <  $\mu$ -oxo. Grâce à l'étude approfondie de la structure électronique du complexe intermédiaire fer-carbène de chaque catalyseur par calcul DFT, il a pu être déterminé que la raison de leur différence d'activité est due à la différence de localisation de leur LUMO respective.  $\mu$ -oxo présente une activité beaucoup plus élevée et il possède sa LUMO au niveau d'une orbitale  $\beta 2p_y$  située sur l'atome du carbène qui est de type radical. Alors que les complexes  $\mu$ -nitrido et  $\mu$ -carbido qui ont tous deux une efficacité plus faible, ont un complexe carbène dont la LUMO est au niveau des orbitales  $\pi^*$  du ligand porphyrazine. Ainsi, savoir que suivant leur pont, les complexes peuvent avoir une structure électronique et une réactivité qui en découle bien distincte nous amène à promouvoir l'utilisation de ces différentes plates-formes qui pourraient ouvrir la voie vers de nouveaux modèles de réactivité.

Enfin, la réactivité particulière des phtalocyanines, en contraste avec ses homologues les complexes porphyrinoïdes, s'est révélée avec l'utilisation de phtalocyanine substituée d'éthers couronne. Après de très nombreuses études en transfert de carbène dans les liaisons N–H avec une grande variété de complexes et de métaux, c'est la première fois qu'est décrite la formation directe d'1,2-diamines par réaction tandem de formation d'ylure et de couplage C–C oxydant à partir de quatre entités de départ : deux amines et deux précurseurs de carbène diazo. Cette nouvelle réactivité donne accès à des composés 1,2-diaminés sur une très large gamme de substrats avec une efficacité et une chémosélectivité remarquables. Ces nouveaux composés sont potentiellement très intéressants comme précurseurs de ligands carbéniques ou comme molécules bio-actives portant des motifs aminoacides. Il a même été montré une possible induction chirale lors de la transformation de substrats chiraux en  $\alpha$  de l'amine tel que l' $\alpha$ -méthylbenzylamine. Le dernier chapitre décrit l'insertion de carbène dans les liaisons N–H de dérivés de thiazoles, thiadiazoles et thiazoline catalysée par [(15C5)PcFe]Cl. Les

dérivés thiazole, thiadiazole et thiazoline sont très utilisés que ce soit en chimie des matériaux ou dans les molécules bioactives. Un ensemble de 14 nouveaux dérivés hétéroaromatiques d'acide aminé glycine a pu être synthétisé.

Pour finir, par ces études de différents complexes porphyrinoïdes, cela met bien en évidence l'intérêt de se tourner vers ce type d'alternatives à la porphyrine pour découvrir de nouveaux potentiels et notamment pour maîtriser et diversifier les possibilités offertes par la catalyse au fer.





## **Sixième partie**

### **Partie expérimentale**



# 1 Informations générales

## 1.1 Produits chimiques

Les complexes ont été préparés au laboratoire selon les protocoles publiés ou développés dans le cadre des projets ANR et des collaborations. Le diazoacétate d'éthyle contenant environ 13 % massique de dichlorométhane a été acheté chez Sigma-Aldrich. L'ensemble des substrats ont été achetés chez Alfa Aesar ou Sigma-Aldrich et ont été utilisés tels quels sauf précisé. Le octa- 2,3,9,10,16,17,23,24-*n*-butoxyphthalocyanine  $H_2[(BuO)_8Pc]$ , les complexes  $(Fe^{III}PzPr_8)(OH)$  et  $(FePzPr_8)_2X$  et le 4',5'-dicyanobenzo-15-crown-5 ont été synthétisés selon les protocoles décrits précédemment.<sup>[184,251,252]</sup>

## 1.2 Résonance magnétique nucléaire

Les spectres RMN  $^1H$ ,  $^{13}C$  et 2D (HSQC, HMQC, COESY, NOESY) ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker Ascend<sup>TM</sup> 400. Les échantillons ont été préparés dans le  $CDCl_3$  (Cambridge Isotope Laboratories, Inc.), le  $CD_3OD$  (Cambridge Isotope Laboratories, Inc.) ou le toluène deutéré (Sigma-Aldrich). Les spectres RMN ont été enregistrés à température ambiante et ont été normalisés par rapport aux signaux des solvants ( $CHCl_3$  dans le cas de la RMN  $^1H$ , 7,26 ppm et  $CDCl_3$  dans le cas de la RMN  $^{13}C$ , 77,16 ppm) L'analyse des réactions s'est faite par le prélèvement de 50  $\mu L$  de milieu réactionnel auxquels sont ajoutés 500  $\mu L$  de solvant deutéré. L'analyse des réactions pour la synthèse de diamine s'est fait par le prélèvement de 50  $\mu L$  de milieu réactionnel auxquels sont ajoutés 500  $\mu L$  de  $CDCl_3$  et 25  $\mu L$  de  $CD_3OD$ .

## 1.3 Chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (CPG-MS)

### Appareil 1, Méthode 1

Les analyses CPG-MS sont réalisées sur l'appareil Hewlett Packard HP 6890 Series équipé d'une colonne capillaire ROTI@CAP-5 légèrement polaire (5 % phényle - 95 % diméthylpolysiloxane 30 mL \* 0,25 mm ID \* 0,25  $\mu m$  df). Le gaz vecteur est l'hélium

avec un débit fixé à 0,9 mL/min et les températures de l'injecteur et du détecteur sont respectivement fixées à 220 °C et 250 °C. Le programme de chauffage est de 15 °C/min jusqu'à 150 °C, 1 min à 150 °C, 10 °C/min jusqu'à 240 °C puis 20 min à 240 °C. 20 % de split est appliqué.

#### Appareil 2, Méthode 2

Les analyses CPG-MS sont réalisées sur l'appareil Agilent 5977B/7820A Series équipé d'une colonne capillaire HP-5MS U1 légèrement polaire (5 % phényle - 95 % diméthylpolysiloxane 30 mL \* 0,25 mm ID \* 0,25 µm df) et d'un spectromètre de masse à impact électronique à 70 eV. Le gaz vecteur est l'hélium avec un débit fixé à 1 mL/min et les températures de l'injecteur et du détecteur sont respectivement fixées à 220 °C et 250 °C. Le programme de chauffage numéro 1 est de 2 min à 60 °C, 20 °C/min jusqu'à 250 °C puis 15 min à 250 °C.

Le programme de chauffage numéro 2 est de 2 min à 120 °C, 20 °C/min jusqu'à 280 °C puis 15 min à 280 °C.

#### Préparation d'échantillon

L'analyse des réactions se fait par le prélèvement de 5 µL de milieu réactionnel auxquels sont ajoutés 500 µL de dichlorométhane. 0,1 µL de ce mélange sont injectés.

## **1.4 Chromatographie sur couche mince**

La séparation de composés par chromatographie sur couche mince est réalisée avec avec des plaques sur aluminium de gel de silice 60 de 0,20 mm d'épaisseur contenant un indicateur fluorescent UV<sub>254</sub>, ALUGRAM®Xtra SIL G-100 UV<sub>254</sub> (Macherey-Nagel).

## **1.5 Chromatographie sur couche mince préparative**

La séparation de composés par chromatographie sur couche mince préparative est réalisée avec avec des plaques sur verre de gel de silice 60 de 1 mm d'épaisseur contenant un indicateur fluorescent UV<sub>254</sub>, SIL G-100 UV<sub>254</sub> de 20×20 cm (Macherey-Nagel).

## 1.6 Chromatographie sur colonne : *Chromatographie Flash*

La séparation de composés sur colonne chromatographique *flash* sont réalisées avec l'appareil Puriflash XS420 (Interchim) équipé de colonnes prépaquées PF-15SIHP-F0012 avec de la silice de taille 15  $\mu\text{m}$  (Interchim) ou CHROMABOND®Flash RS 25 SiOH 15-40  $\mu\text{m}$  (Macherey-Nagel). L'injection a été réalisé par dépôt solide sur célite Standard Super-cel (Alfa Aesar). Les éluants utilisés pour la séparations par gradient d'éluion des produits d'insertion C–H du pyrrole (Partie III, Chapitre 1) et des diamines (Partie IV, Chapitre 2) sont les mélanges acétate d'éthyle/cyclohexane ou toluène/cyclohexane.

## 1.7 Spectrophotométrie UV-Visible

Les spectres d'absorption UV-visible (UV-Vis) ont été enregistrés sur un spectrophotomètre à matrice de diodes Agilent 8453 dans une cuve en quartz.

# 2 Protocoles expérimentaux

## 2.1 Protocole de synthèse des complexes $[\text{RuPc}(\text{OBu})_8](\text{CO})$ et $[\text{RuPc}(\text{OBu})_8]_2(\mu\text{-C})$ .

Un mélange de phtalocyanine  $\text{H}_2[(\text{BuO})_8\text{Pc}]$  (69,4 mg, 64  $\mu\text{mol}$ ) et de  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  (61,1 mg, 96  $\mu\text{mol}$ ) a été dissous dans de l'*o*-dichlorobenzène (10 mL) dans un ballon bicol, équipé d'un réfrigérant à reflux. Le mélange a été dégazé trois fois par pompage et flux d'argon successifs sur la ligne de vide. Ensuite, la fiole a été immergée dans un bain d'huile préchauffé à 190 °C. Le mélange réactionnel a été mis à reflux sous argon pendant 40 min, jusqu'à ce que les bandes Q de la phtalocyanine de départ (665 et 703 nm) disparaissent dans les spectres UV-Vis des échantillons du mélange réactionnel et que la bande Q des complexes métalliques (655 nm) apparaissent. Après refroidissement à température ambiante, le mélange réactionnel a été transféré sur colonne chromatographique remplie de  $\text{SiO}_2$  dans un mélange de  $\text{CHCl}_3$  + 30 % en volume d'hexane. Ce mélange de solvants a été utilisé pour éluer l'*o*-dichlorobenzène. Une éluion supplémentaire avec  $\text{CHCl}_3$  + 0,5 vol MeOH a donné une bande bleue, contenant le mélange des complexes  $[\text{RuPc}(\text{OBu})_8](\text{CO})$  et  $[\text{RuPc}(\text{OBu})_8]_2(\mu\text{-C})$ . Ce mélange a été séparé par chromatographie d'exclusion stérique sur

gel Bio-Beads SX-1 grâce à un mélange de  $\text{CHCl}_3$  et 2,5 % vol.% de MeOH, donnant des complexes purs  $[\text{RuPc}(\text{OBu})_8](\text{CO})$  (48 mg, 62%) et  $[\text{RuPc}(\text{OBu})_8]_2(\mu\text{-C})$  (17 mg, 22%) comme solides bleu foncé.

## 2.2 Protocole de synthèse du complexe $[(15\text{C}5)_4\text{PcFe}]\text{Cl}$ .

Un mélange de 4',5'-dicyanobenzène-15-couronne-5 (200 mg, 0,63 mmol) et d'acétylacétonate de fer(III) (111 mg, 0,31 mmol) a été dissous dans 5 mL de n-pentanol sec. Du DBU (96 mg, 0,63 mmol) a été ajouté, la suspension a été rincée à l'argon et mise à reflux sous atmosphère d'argon pendant 18 h. Après refroidissement, le mélange réactionnel a été dilué avec un mélange de 25 mL d'EtOH, 25 mL d' $\text{H}_2\text{O}$  et 3 mL d' $\text{HCl}_{(aq.)}$  concentré. Le précipité obtenu a été filtré et lavé sur le fritté avec le même mélange de solvants jusqu'à ce que les filtrats de lavage soient presque incolores. Ensuite, le solide a été dissout avec un mélange de chloroforme et de méthanol et évaporé à sec. La chromatographie sur colonne de ce solide sur alumine Brockmann IV neutre à l'aide de chloroforme et de 0 à 10 % en volume de MeOH a donné un complexe vert foncé identifié comme le  $\mu$ -oxo-bis[tétra-(15-couronne-5)-phtalocyaninatoiron(III)] (111 mg, 58 %). Le traitement du  $\mu$ -oxo-dimère dissous dans du  $\text{CHCl}_3$  avec du HCl aqueux à 10 % dans une ampoule à décanter a entraîné un changement de couleur instantané du vert au gris foncé. La séparation et l'évaporation de la phase organique ont entraîné la formation quantitative du complexe cible de chlorure de tétra-(15-couronne-5)-phtalocyaninate de fer (III).

## 2.3 Protocole pour la cyclopropanation d'oléfines catalysée par le complexe $[\text{RuPcR}_{4-8}](\text{CO})$ .

Une solution à 2 M de composé diazo précurseur de carbène dans le toluène (0,23 mL de solution, 0,48 mmol, 1,2 équivalent ou 0,2 mL, 0,4 mmol, 1 équivalent) a été ajoutée à une solution de 0,4 mL d'oléfine (1 M) et de  $[\text{RuPcR}_{4-8}](\text{CO})$  (1 mM) dans le toluène sous une atmosphère d'argon à l'aide d'un pousse-seringue sur 2 h à 25°C. Le mélange réactionnel a été agité magnétiquement pendant 2 h 30 min au total. Les produits de réaction ont été analysés par RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) et par CPG-MS.

Dans le cas du suivi de la réaction de cyclopropanation du styrène par l'EDA catalysée par  $[\text{RuPc}(\text{OBu})_8](\text{CO})$  dans ces mêmes conditions, des échantillons de 5  $\mu\text{L}$  de la réaction ont

été prélevés toutes les 15 min et transférés immédiatement dans 0,5 mL de dichlorométhane et plongés dans l'azote liquide. Les échantillons gelés ont ensuite été analysés par ESI-MS.

#### **2.4 Protocole pour la cyclopropanation d'oléfines catalysée par les complexes $[\text{RuPc}(\text{OBu})_8]_2(\mu\text{-C})$ .**

Toutes les oléfines ont été filtrées sur alumine basique et silice avant utilisation. Une solution à 2 M d'EDA dans le toluène (0,23 mL de solution, 0,48 mmol, 1,2 équivalent) a été ajoutée à une solution de 0,4 mL d'oléfine (1 M) et de  $[\text{RuPc}(\text{OBu})_8]_2(\mu\text{-C})$  (1 mM) dans le toluène sous une atmosphère d'argon à l'aide d'un pousse-seringue sur 2, 4 ou 6 h à 25, 70 ou 90°C. Le mélange réactionnel a été agité magnétiquement pendant 6 h. Les produits de réaction ont été analysés par RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) et par CPG-MS.

#### **2.5 Protocole pour l'insertion de carbène dans les liaisons N-H catalysée par le complexe $[\text{RuPc}(\text{OBu})_8]_2(\mu\text{-C})$ .**

Une solution à 2 M d'EDA dans le toluène (0,23 mL, 0,48 mmol, 1,2 équivalent) a été ajoutée à une solution de 0,4 mL d'amine aromatique ou aliphatique (1 M) et de  $[\text{RuPc}(\text{OBu})_8]_2(\mu\text{-C})$  (1 mM) dans le toluène sous atmosphère d'argon à l'aide d'un pousse-seringue pendant 2 h à 70 ou 90°C. Le mélange réactionnel a été agité magnétiquement jusqu'à consommation complète de l'EDA. Les produits de réaction ont été analysés par RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) et par CPG-MS.

#### **2.6 Protocole pour l'insertion de carbène dans les liaisons N-H catalysée par le complexe $(\text{FePzPr}_8)(\text{OH})$ .**

1 ou 1,5 équivalent d'EDA (90-135  $\mu\text{L}$ , 0,5-0,7 mmol, 1-1,5 équivalent) a été ajouté à une solution d'amine aromatique ou aliphatique (1 M) et de  $(\text{FePzPr}_8)(\text{OH})$  (0,2 mM) de 0,5 mL dans le toluène sous atmosphère d'argon à 25°C. Le mélange réactionnel a été agité magnétiquement jusqu'à consommation complète de l'EDA. Les produits de réaction ont été analysés par RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) et par CPG-MS.



## 2.7 Protocole pour la réaction témoin d'insertion de Michael.

Du maléate d'éthyle (83  $\mu\text{L}$ , 0,5 mmol, 1 équivalent) a été ajouté à une solution de 2-méthoxyéthylamine (1 M, 44  $\mu\text{L}$ , 0,5 mmol) et de 0,5 mL de toluène sous atmosphère d'argon à 25°C. Le mélange réactionnel a été agité magnétiquement pendant 1 h. Les produits de réaction ont été analysés par RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) et par CPG-MS.

## 2.8 Protocole pour la cyclopropanation d'oléfines catalysée par le complexe $(\text{FePzPr}_8)(\text{OH})$ .

Toutes les oléfines ont été filtrées sur alumine basique et silice avant utilisation. Une solution de 0,5 mL contenant de l'oléfine (1 M) et du  $(\text{FePzPr}_8)(\text{OH})$  (2 mM) dans le toluène a été dégazée à l'argon pendant 5 minutes. Une solution à 2 M d'EDA dans le toluène (0,3 mL, 0,6 mmol, 1,2 équivalent) a été ajoutée au mélange réactionnel sous atmosphère d'argon à l'aide d'un pousse-seringue pendant 2h à 25°C. Le mélange réactionnel a été agité magnétiquement pendant 6 h. Les produits de réaction ont été analysés par RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) et par CPG-MS.

## 2.9 Protocole pour la cyclopropanation d'oléfines catalysée par les complexes $(\text{FePzPr}_8)_2\text{X}$ .

Toutes les oléfines ont été filtrées sur alumine basique et silice avant utilisation. Une solution de 0,4 mL contenant de l'oléfine (1 M) et du  $(\text{FePzPr}_8)_2\text{X}$  (1 mM) dans le toluène a été dégazée à l'argon pendant 5 minutes. Une solution à 2 M d'EDA dans le toluène (0,23 mL, 0,48 mmol, 1,2 équivalent) a été ajoutée au mélange réactionnel sous atmosphère d'argon à l'aide d'un pousse-seringue pendant 2, 4 ou 6 h à 25, 70 ou 90°C. Le mélange réactionnel a été agité magnétiquement pendant 6 h. Les produits de réaction ont été analysés par RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) et par CPG-MS.

### 2.10 Protocole de suivi cinétique de la cyclopropanation du styrène catalysée par les complexes $(\text{FePzPr}_8)_2\text{X}$ .

Le styrène a été filtré sur alumine basique et silice avant utilisation. Une solution de 0,4 mL contenant du styrène (1 M) et du  $(\text{FePzPr}_8)_2\text{X}$  (1 mM) dans le toluène a été dégazée à l'argon pendant 5 minutes. Une solution à 2 M d'EDA dans le toluène (0,23 mL, 0,48 mmol, 1,2 équivalent) a été ajoutée au mélange réactionnel sous atmosphère d'argon à l'aide d'un pousse-seringue pendant 2h à 70°C. Le mélange réactionnel a été agité magnétiquement pendant 8 h. Les rendements en produits de réaction ont été analysés par CPG-MS en prélevant des échantillons de 5  $\mu\text{L}$  à l'aide d'une seringue à  $t = 0$  puis à 30 min, 1 h, 2 h, 4 h, 6 h, et 8 h de réaction. Le milieu réactionnel a ensuite été analysé par RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ).

### 2.11 Protocole pour la cyclopropanation compétitive d'oléfines (corrélations de Hammett).

Une solution de catalyseur de 2 ou 4 mM et une solution contenant 1 M de styrène et 1 M de styrène substitué ont été préparées séparément dans le toluène et utilisées pour la préparation du mélange réactionnel sous argon. Une solution à 2 M d'EDA dans le toluène (0,05 mL, 0,1 mmol, 0,25 équivalent) a été ajoutée sur 1 h à l'aide d'un pousse-seringue à une solution de 0,5 ou 0,4 mL contenant 0,5 M de styrène, 0,5 M de styrène para-substitué et 2 mM de  $(\text{FePzPr}_8)(\text{OH})$  ou 1 mM de  $(\text{FePzPr}_8)_2\text{X}$  dans le toluène sous argon. Le mélange réactionnel a été agité magnétiquement à 25 ou 70°C jusqu'à ce que tout l'EDA soit consommé. Les produits de réaction ont été analysés par RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) et par CPG-MS.

### 2.12 Protocole pour l'insertion N-H compétitive d'amines (corrélations de Hammett).

Une solution de catalyseur de 0,4 mM et une solution contenant 1 M de styrène et 1 M de styrène substitué ont été préparées séparément dans le toluène et utilisées pour la préparation du mélange réactionnel sous argon. L'EDA (23  $\mu\text{L}$ , 0,1 mmol, 0,25 équivalent) a été ajouté à une solution de 0,5 mL contenant 0,5 M de styrène, 0,5 M de styrène para-substitué et 0,2 mM de  $(\text{FePzPr}_8)(\text{OH})$  dans le toluène sous argon. Le mélange réactionnel a été agité

magnétiquement à 25 °C pendant 10 min, jusqu'à consommation totale de l'EDA. Les produits de réaction ont été analysés par RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) et par CPG-MS.

### 2.13 Protocole pour la synthèse de diamine.

Une solution d'EDA contenant environ 13 % de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,75 mmol, 1,5 équivalent) a été ajoutée à une solution d'amine (0,5 mmol, 1 M) et de catalyseur ( $0,25 \times 10^{-3}$  mmol, 0,5 mM) dans 0,5 mL de MeCN sous argon en une portion à 60 °C. Les mélanges réactionnels ont été agités magnétiquement jusqu'à ce que les réactions soient terminées. Les mélanges réactionnels ont été analysés par RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$  + 10% de  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) et CPG-MS. Les isomères méso des diamines (**1b-11b**, **13b-15b**, **24b**) issues de dérivés de l'aniline ont été isolés par précipitation dans le milieu réactionnel lors du refroidissement de la réaction. Les autres diamines (**12b**, **16b-23b**, **25b-28b**) ont été isolées par chromatographie flash avec des colonnes prépaquées traitées à la triéthylamine (élution de 6 volumes de colonne de solution à 20% de triéthylamine dans le dichlorométhane avant préparation de la colonne avec l'éluant le moins polaire) en utilisant des gradients d'éluant cyclohexane: acétate d'éthyle (**12b**, **16b-23b**) ou cyclohexane:toluène pour certaines des diamines contenant des liaisons  $\pi$  (**25b-28b**). La diamine de l'aminoférocène **29b** a été isolée par cristallisation par diffusion de solvant dichlorométhane/*n*-hexane sous atmosphère inerte sur une nuit. Le précipité obtenu a été caractérisé par RMN et ESI-MS.

### 2.14 Protocole pour le test de la réaction de formation de diamine à partir de $\text{PhNHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$ et d'EDA catalysée par le complexe $[(15\text{C}5)_4\text{PcFe}]\text{Cl}$ .

Une solution d'EDA contenant environ 13 % de  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (0,5 mmol, 1 équivalent) a été ajoutée à une solution  $\text{PhNHCH}_2\text{CO}_2\text{Et}$  (0,5 mmol, 1 M) et de  $[(15\text{C}5)_4\text{PcFe}]\text{Cl}$  ( $0,25 \times 10^{-3}$  mmol, 0,5 mM) dans 0,5 mL de MeCN sous argon à 60 °C. Le mélange réactionnel a été agité magnétiquement jusqu'à ce que l'EDA soit totalement consommé. Le mélange réactionnel a été analysé par RMN  $^1\text{H}$  ( $\text{CDCl}_3$  + 10% de  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) et CPG-MS.

### 2.15 Protocole pour la synthèse de diamine mixte catalysée par le complexe [(15C5)<sub>4</sub>PcFe]Cl.

Une solution d'EDA contenant environ 13 % de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,75 mmol, 1,5 équivalent) a été ajoutée à une solution d'aniline (0,25 mmol, 0,5 M), de *para*-méthoxyaniline (0,25 mmol, 0,5 M) et de [(15C5)<sub>4</sub>PcFe]Cl (0,25x10<sup>-3</sup> mmol, 0,5 mM) dans 0,5 mL de MeCN sous argon à 60 °C. Le mélange réactionnel a été agité magnétiquement jusqu'à ce que la réaction soit terminée (15 min). Le mélange réactionnel a été analysé par RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + 10% de CD<sub>3</sub>OD) et CPG-MS.

### 2.16 Protocole pour le test de la réaction de formation de diamine à partir de PhNHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et, de *para*-méthoxyaniline et d'EDA catalysée par [(15C5)<sub>4</sub>PcFe]Cl.

Une solution d'EDA contenant environ 13 % de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,5 mmol, 1 équivalent) a été ajoutée à une solution PhNHCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et (0,25 mmol, 0,5 M), de *para*-méthoxyaniline (0,25 mmol, 0,5 M) et de [(15C5)<sub>4</sub>PcFe]Cl (0,25x10<sup>-3</sup> mmol, 0,5 mM) dans 0,5 mL de MeCN sous argon à 60 °C. Le mélange réactionnel a été agité magnétiquement jusqu'à ce que l'EDA soit totalement consommé. Le mélange réactionnel a été analysé par RMN <sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub> + 10% de CD<sub>3</sub>OD) et CPG-MS.

### 2.17 Protocole pour la détermination du KIE de la réaction de synthèse de la diamine catalysée par [(15C5)<sub>4</sub>PcFe]Cl.

Une solution d'EDA contenant environ 13 % de CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (0,75 mmol, 1,5 équivalent) a été ajoutée à une solution d'aniline (0,25 mmol, 0,5 M), de d'aniline deutérée (C<sub>6</sub>D<sub>5</sub>ND<sub>2</sub>) (0,25 mmol, 0,5 M) et de [(15C5)<sub>4</sub>PcFe]Cl (0,25x10<sup>-3</sup> mmol, 0,5 mM) dans 0,5 mL de MeCN sous argon à 60 °C. Le mélange réactionnel a été agité magnétiquement jusqu'à ce que la réaction soit terminée (15 min). Le mélange réactionnel a été analysé par CPG-MS.

## 2.18 Protocole pour le test de réaction de piégeage de l'intermédiaire ylure par le DEAD lors de la synthèse de diamine catalysée par $[(15C5)_4PcFe]Cl$ .

Une solution d'EDA contenant environ 13 % de  $CH_2Cl_2$  (0,5 mmol, 1 équivalent) a été ajoutée à une solution d'aniline (0,5 mmol, 1 M), de DEAD (0,5 mmol, 1 M) et de  $[(15C5)_4PcFe]Cl$  ( $0,25 \times 10^{-3}$  mmol, 0,5 mM) dans 0,5 mL de MeCN sous argon à 60 °C. Le mélange réactionnel a été agité magnétiquement jusqu'à ce que l'EDA soit totalement consommé. Le mélange réactionnel a été analysé par RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$  + 10% de  $CD_3OD$ ) et CPG-MS. Le produit de réaction de l'ylure avec le DEAD a précipité et été filtré et lavé puis analysé par CPG-MS et RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$  + 10% de  $CD_3OD$ ).

## 2.19 Protocole pour le test de réaction de piégeage de l'intermédiaire radicalaire par $CBrCl_3$ lors de la synthèse de diamine catalysée par $[(15C5)_4PcFe]Cl$ .

Une solution d'EDA contenant environ 13 % de  $CH_2Cl_2$  (0,5 mmol, 1 équivalent) a été ajoutée à une solution d'aniline (0,5 mmol, 1 M) et de  $[(15C5)_4PcFe]Cl$  ( $0,25 \times 10^{-3}$  mmol, 0,5 mM) dans 0,5 mL de MeCN sous argon à 60 °C. Le mélange réactionnel a été agité magnétiquement. En début ou après commencement de la réaction,  $CBrCl_3$  (1,5 mmol, 5 équivalents) sont ajoutés. La réaction s'arrête après consommation totale de l'EDA. Le mélange réactionnel a été analysé par RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$  + 10% de  $CD_3OD$ ) et CPG-MS.

## 2.20 Protocole pour l'insertion N-H catalysée par $[(15C5)_4PcFe]Cl$ .

Une solution d'EDA contenant environ 13 % de  $CH_2Cl_2$  (0,5 mmol, 1 équivalent ou 1 mmol, 2 équivalents) a été ajoutée à une solution d'amine (0,5 mmol, 1 M) et de  $[(15C5)_4PcFe]Cl$  ( $0,25 \times 10^{-3}$  mmol, 0,5 mM) de 0,5 mL dans MeCN sous argon en une portion à 60 °C. Les mélanges réactionnels ont été agités magnétiquement jusqu'à ce que les réactions soient terminées. Les mélanges réactionnels ont été analysés par RMN  $^1H$  ( $CDCl_3$  ou  $CD_3CN$ ) et CPG-MS. Les produits de réaction ont été isolés par CCM préparative à l'aide de plaques SIL G-100 UV254 de Macherey-Nagel.

# Références

- [1] J. V. Ruppel, K. B. Fields, N. L. Snyder, X. P. Zhang in *Handbook of Porphyrin Science*, t. 10, (éds. : K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard), World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., **2010**, p. 1–84.
- [2] B. J. Anding, L. K. Woo in *Handbook of Porphyrin Science*, t. 21, (éds. : K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard), World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., **2012**, p. 145–139.
- [3] C.-Y. Zhou, V. K.-Y. Lo, C.-M. Che in *Handbook of Porphyrin Science*, t. 21, (éds. : K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard), World Scientific Publishing Co. Pte. Ltd., **2012**, p. 321–376.
- [4] D. Intrieri, D. M. Carminati, E. Gallo in *Handbook of Porphyrin Science*, t. 38, (éds. : K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard), World Scientific, Singapore, **2016**, p. 1–99.
- [5] C.-M. Che, C.-Y. Zhou, E. L.-M. Wong in *Iron Catalysis. Topics in Organometallic Chemistry*, t. 33, (éd. : P. B.), Springer, Berlin, Heidelberg, **2011**, p. 111–138.
- [6] O. Silberrad, C. S. Roy, “XXIV.—Gradual decomposition of ethyl diazoacetate”, *J. Chem. Soc., Trans.* **1906**, 89, 179–182.
- [7] P. Yates, “The copper-catalyzed decomposition of diazoketones”, *J. Am. Chem. Soc.* **1952**, 74, 5376–5381.
- [8] H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya, R. Noyori, “Asymmetric induction in carbenoid reaction by means of a dissymmetric copper chelate”, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 5239–5244.
- [9] W. R. Moser, “Mechanism of the copper-catalyzed addition of diazoalkanes to olefins. I. Steric effects”, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 1135–1140.
- [10] W. R. Moser, “Mechanism of the copper-catalyzed addition of diazoalkanes to olefins. II. Electronic effects”, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, 91, 1141–1146.
- [11] M. P. Doyle, “Catalytic methods for metal carbene transformations”, *Chem. Rev.* **1986**, 86, 919–939.
- [12] H. Callot, C. Piechocki, “Cyclopropanation using rhodium (III) porphyrins : Large *cis* vs *trans* selectivity”, *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 3489–3492.
- [13] H. Callot, F. Metz, C. Piechocki, “Sterically crowded cyclopropanation catalysts. *Syn*-selectivity using rhodium (III) porphyrins”, *Tetrahedron* **1982**, 38, 2365–2369.
- [14] D. Mansuy, “New iron-porphyrin complexes with metal-carbon bond – biological implications”, *Pure & Appl. Chem.* **1980**, 52, 681–690.

- [15] J. R. Wolf, C. G. Hamaker, J.-P. Djukic, T. Kodadek, L. K. Woo, "Shape and stereoselective cyclopropanation of alkenes catalyzed by iron porphyrins", *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9194–9199.
- [16] Y. Tatsuno, A. Konishi, A. Nakamura, S. Otsuka, "Enantioselective synthesis of 2-phenylcyclopropanecarboxylates through chiral cobalt chelate complex-catalysed carbenoid reactions", *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1974**, 588–589.
- [17] X. Xu, S. Zhu, X. Cui, L. Wojtas, X. P. Zhang, "Cobalt (II)-catalyzed asymmetric olefin cyclopropanation with  $\alpha$ -ketodiazooacetates", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 11857–11861.
- [18] G. Du, B. Andrioletti, E. Rose, L. K. Woo, "Asymmetric cyclopropanation of styrene catalyzed by chiral macrocyclic iron (II) complexes", *Organometallics* **2002**, *21*, 4490–4495.
- [19] T.-S. Lai, F.-Y. Chan, P.-K. So, D.-L. Ma, K.-Y. Wong, C.-M. Che, "Alkene cyclopropanation catalyzed by Halterman iron porphyrin : participation of organic bases as axial ligands", *Dalton Trans.* **2006**, 4845–4851.
- [20] D. Inriერი, S. Le Gac, A. Caselli, E. Rose, B. Boitrel, E. Gallo, "Highly diastereoselective cyclopropanation of  $\alpha$ -methylstyrene catalysed by a C<sub>2</sub>-symmetrical chiral iron porphyrin complex", *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 1811–1813.
- [21] B. Morandi, A. Dolva, E. M. Carreira, "Iron-catalyzed cyclopropanation with glycine ethyl ester hydrochloride in water", *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2162–2163.
- [22] C. F. Gorin, E. S. Beh, Q. M. Bui, G. R. Dick, M. W. Kanan, "Interfacial electric field effects on a carbene reaction catalyzed by Rh porphyrins", *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11257–11265.
- [23] K.-H. Chan, X. Guan, V. K.-Y. Lo, C.-M. Che, "Elevated catalytic activity of ruthenium (II)-porphyrin-catalyzed carbene/nitrene transfer and insertion reactions with N-heterocyclic carbene ligands", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2982–2987.
- [24] C.-M. Che, J.-S. Huang, "Ruthenium and osmium porphyrin carbene complexes : synthesis, structure, and connection to the metal-mediated cyclopropanation of alkenes", *Coord. Chem. Rev.* **2002**, *231*, 151–164.
- [25] B. J. Anding, A. Ellern, L. K. Woo, "Olefin cyclopropanation catalyzed by iridium (III) porphyrin complexes", *Organometallics* **2012**, *31*, 3628–3635.
- [26] S. Gharaati, M. Moghadam, S. Tangestaninejad, V. Mirkhani, I. Mohammadpoor-Baltork, B. Barati, F. Sadegh, "High-valent tin (IV) porphyrins : Efficient and selective catalysts for cyclopropanation of styrene derivatives with EDA under mild conditions", *J. Organomet. Chem.* **2013**, *741*, 78–82.
- [27] A. Ford, H. Miel, A. Ring, C. N. Slattery, A. R. Maguire, M. A. McKerverey, "Modern organic synthesis with  $\alpha$ -diazocarbonyl compounds", *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 9981–10080.
- [28] P. Wang, L. Ling, S.-H. Liao, J.-B. Zhu, S. R. Wang, Y.-X. Li, Y. Tang, "Reactions of iron carbenes with  $\alpha,\beta$ -unsaturated esters by using an umpolung approach : mechanism and applications", *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 6766–6773.
- [29] V. K.-Y. Lo, H.-Y. Thu, Y.-M. Chan, T.-L. Lam, W.-Y. Yu, C.-M. Che, "Stereoselective intramolecular carbene C–H insertion catalyzed by rhodium (III) porphyrin complexes", *Synlett* **2012**, *23*, 2753–2757.



- [30] C. W. Cheung, K. S. Chan, “Base-promoted selective activation of benzylic carbon–hydrogen bonds of toluenes by iridium (III) porphyrin”, *Organometallics* **2008**, *27*, 3043–3055.
- [31] S. Conejero, M. Paneque, M. L. Poveda, L. L. Santos, E. Carmona, “C–H bond activation reactions of ethers that generate iridium carbenes”, *Acc. Chem. Res.* **2010**, *43*, 572–580.
- [32] C. López-Sánchez, M. Álvarez-Corral, M. Muñoz-Dorado, I. Rodríguez-García, “Efficient intramolecular C–H insertion catalyzed by iridium porphyrin complexes”, *Synlett* **2012**, *23*, 2469–2472.
- [33] J.-C. Wang, Y. Zhang, Z.-J. Xu, V. K.-Y. Lo, C.-M. Che, “Enantioselective intramolecular carbene C–H insertion catalyzed by a chiral iridium (III) complex of D<sub>4</sub>-symmetric porphyrin ligand”, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1144–1148.
- [34] J.-C. Wang, Z.-J. Xu, Z. Guo, Q.-H. Deng, C.-Y. Zhou, X.-L. Wan, C.-M. Che, “Highly enantioselective intermolecular carbene insertion to C–H and Si–H bonds catalyzed by a chiral iridium (III) complex of a D<sub>4</sub>-symmetric Halterman porphyrin ligand”, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4299–4301.
- [35] B. J. Anding, L. K. Woo, “Iridium porphyrin catalyzed N–H insertion reactions : Scope and mechanism”, *Organometallics* **2013**, *32*, 2599–2607.
- [36] X. Cui, X. Xu, L.-M. Jin, L. Wojtas, X. P. Zhang, “Stereoselective radical C–H alkylation with acceptor/acceptor-substituted diazo reagents via Co (II)-based metal-loradical catalysis”, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1219–1224.
- [37] O. F. Brandenburg, R. Fasan, F. H. Arnold, “Exploiting and engineering hemoproteins for abiological carbene and nitrene transfer reactions”, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2017**, *47*, 102–111.
- [38] C. A. Denard, H. Ren, H. Zhao, “Improving and repurposing biocatalysts via directed evolution”, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2015**, *25*, 55–64.
- [39] K. B. Otte, B. Hauer, “Enzyme engineering in the context of novel pathways and products”, *Curr. Opin. Biotechnol.* **2015**, *35*, 16–22.
- [40] P. O. De Montellano, *Cytochrome P-450 : Structure, mechanism, and biochemistry*, Springer Science & Business Media, **2013**.
- [41] P. S. Coelho, E. M. Brustad, A. Kannan, F. H. Arnold, “Olefin cyclopropanation via carbene transfer catalyzed by engineered cytochrome P450 enzymes”, *Science* **2013**, *339*, 307–310.
- [42] P. S. Coelho, Z. J. Wang, M. E. Ener, S. A. Baril, A. Kannan, F. H. Arnold, E. M. Brustad, “A serine-substituted P450 catalyzes highly efficient carbene transfer to olefins in vivo”, *Nat. Chem. Biol.* **2013**, *9*, 485.
- [43] Z. J. Wang, H. Renata, N. E. Peck, C. C. Farwell, P. S. Coelho, F. H. Arnold, “Improved cyclopropanation activity of histidine-ligated cytochrome P450 enables the enantioselective formal synthesis of levomilnacipran”, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 6810–6813.
- [44] J. G. Gober, S. V. Ghodge, J. W. Bogart, W. J. Wever, R. R. Watkins, E. M. Brustad, A. A. Bowers, “P450-mediated non-natural cyclopropanation of dehydroalanine-containing thiopeptides”, *ACS Chem. Biol.* **2017**, *12*, 1726–1731.



- [45] M. Bordeaux, V. Tyagi, R. Fasan, “Highly diastereoselective and enantioselective olefin cyclopropanation using engineered myoglobin-based catalysts”, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1744–1748.
- [46] A. Tinoco, V. Steck, V. Tyagi, R. Fasan, “Highly diastereo- and enantioselective synthesis of trifluoromethyl-substituted cyclopropanes via myoglobin-catalyzed transfer of trifluoromethylcarbene”, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 5293–5296.
- [47] P. Bajaj, G. Sreenilayam, V. Tyagi, R. Fasan, “Gram-scale synthesis of chiral cyclopropane-containing drugs and drug precursors with engineered myoglobin catalysts featuring complementary stereoselectivity”, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 16110–16114.
- [48] K. E. Hernandez, H. Renata, R. D. Lewis, S. J. Kan, C. Zhang, J. Forte, D. Rozzell, J. A. McIntosh, F. H. Arnold, “Highly stereoselective biocatalytic synthesis of key cyclopropane intermediate to ticagrelor”, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 7810–7813.
- [49] R. Singh, J. N. Koley, P. A. Sutera, R. Fasan, “Enzymatic C(sp<sup>3</sup>)-H amination : P450-catalyzed conversion of carbonazidates into oxazolidinones”, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 1685–1691.
- [50] R. Singh, M. Bordeaux, R. Fasan, “P450-catalyzed intramolecular sp<sup>3</sup> C–H amination with arylsulfonyl azide substrates”, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 546–552.
- [51] C. C. Farwell, J. A. McIntosh, T. K. Hyster, Z. J. Wang, F. H. Arnold, “Enantioselective imidation of sulfides via enzyme-catalyzed intermolecular nitrogen-atom transfer”, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8766–8771.
- [52] C. C. Farwell, R. K. Zhang, J. A. McIntosh, T. K. Hyster, F. H. Arnold, “Enantioselective enzyme-catalyzed aziridination enabled by active-site evolution of a cytochrome P450”, *ACS Cent. Sci.* **2015**, *1*, 89–93.
- [53] J. A. McIntosh, P. S. Coelho, C. C. Farwell, Z. J. Wang, J. C. Lewis, T. R. Brown, F. H. Arnold, “Enantioselective intramolecular C–H amination catalyzed by engineered cytochrome P450 enzymes in vitro and in vivo”, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9309–9312.
- [54] T. K. Hyster, C. C. Farwell, A. R. Buller, J. A. McIntosh, F. H. Arnold, “Enzyme-controlled nitrogen-atom transfer enables regiodivergent C–H amination”, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15505–15508.
- [55] V. Tyagi, R. B. Bonn, R. Fasan, “Intermolecular carbene S–H insertion catalysed by engineered myoglobin-based catalysts”, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2488–2494.
- [56] M. Bordeaux, R. Singh, R. Fasan, “Intramolecular C(sp<sup>3</sup>)-H amination of arylsulfonyl azides with engineered and artificial myoglobin-based catalysts”, *Bioorg. Med. Chem.* **2014**, *22*, 5697–5704.
- [57] J. G. Gober, E. M. Brustad, “Non-natural carbenoid and nitrenoid insertion reactions catalyzed by heme proteins”, *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2016**, *35*, 124–132.
- [58] S. J. Kan, R. D. Lewis, K. Chen, F. H. Arnold, “Directed evolution of cytochrome C for carbon–silicon bond formation : Bringing silicon to life”, *Science* **2016**, *354*, 1048–1051.
- [59] V. Tyagi, G. Sreenilayam, P. Bajaj, A. Tinoco, R. Fasan, “Biocatalytic synthesis of allylic and allenyl sulfides through a myoglobin-catalyzed Doyle–Kirmse reaction”, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 13562–13566.

- [60] M. J. Weissenborn, S. A. Löw, N. Borlinghaus, M. Kuhn, S. Kummer, F. Rami, B. Plietker, B. Hauer, “Enzyme-catalyzed carbonyl olefination by the E. coli protein YfeX in the absence of phosphines”, *ChemCatChem* **2016**, *8*, 1636–1640.
- [61] V. Tyagi, R. Fasan, “Myoglobin-catalyzed olefination of aldehydes”, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2512–2516.
- [62] G. Sreenilayam, E. J. Moore, V. Steck, R. Fasan, “Metal substitution modulates the reactivity and extends the reaction scope of myoglobin carbene transfer catalysts”, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 2076–2089.
- [63] P. Dydio, H. Key, A. Nazarenko, J.-E. Rha, V. Seyedkazemi, D. Clark, J. Hartwig, “An artificial metalloenzyme with the kinetics of native enzymes”, *Science* **2016**, *354*, 102–106.
- [64] H. M. Key, P. Dydio, D. S. Clark, J. F. Hartwig, “Abiological catalysis by artificial haem proteins containing noble metals in place of iron”, *Nature* **2016**, *534*, 534.
- [65] H. M. Key, P. Dydio, Z. Liu, J. Y.-E. Rha, A. Nazarenko, V. Seyedkazemi, D. S. Clark, J. F. Hartwig, “Beyond iron : iridium-containing P450 enzymes for selective cyclopropanations of structurally diverse alkenes”, *ACS Cent. Sci.* **2017**, *3*, 302–308.
- [66] L. Simkhovich, A. Mahammed, I. Goldberg, Z. Gross, “Synthesis and characterization of germanium, tin, phosphorus, iron, and rhodium complexes of tris(pentafluorophenyl)corrole, and the utilization of the iron and rhodium corroles as cyclopropanation catalysts”, *Chem.–Eur. J.* **2001**, *7*, 1041–1055.
- [67] I. Saltsman, L. Simkhovich, Y. Balazs, I. Goldberg, Z. Gross, “Synthesis, spectroscopy, and structures of new rhodium (I) and rhodium (III) corroles and catalysis thereby”, *Inorganica Chim. Acta* **2004**, *357*, 3038–3046.
- [68] P. Chattopadhyay, T. Matsuo, T. Tsuji, J. Ohbayashi, T. Hayashi, “Thermal isomerization of N-bridged cobalt corrole complexes through a transiently formed axial carbenoid”, *Organometallics* **2011**, *30*, 1869–1873.
- [69] I. Aviv, Z. Gross, “Iron corroles and porphyrins as very efficient and highly selective catalysts for the reactions of  $\alpha$ -diazo esters with amines”, *Synlett* **2006**, *2006*, 951–953.
- [70] I. Aviv, Z. Gross, “Iron (III) corroles and porphyrins as superior catalysts for the reactions of diazoacetates with nitrogen- or sulfur-containing nucleophilic substrates : Synthetic uses and mechanistic insights”, *Chem.–Eur. J.* **2008**, *14*, 3995–4005.
- [71] M. Parravicini, L. Vaghi, G. Cravotto, N. Masciocchi, A. Maspero, G. Palmisano, A. Penoni, “A novel porphyrazine ligand tailored to homogeneous metal catalyzed transformations”, *Arkivoc* **2014**, *6*, 72–85.
- [72] Q.-C. Chen, I. Saltsman, A. Kaushansky, Z.-Y. Xiao, N. Fridman, X. Zhan, Z. Gross, “Rhodium complexes of a new-generation sapphyrin : unique structures, axial chirality, and catalysis”, *Chem.–Eur. J.* **2018**, *24*, 17255–17261.
- [73] R. Guilard, K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard, *The Porphyrin Handbook*, t. 15–20, Academic Press San Diego, **2003**.
- [74] C. C. Leznoff, A. B. P. Lever, *Phthalocyanines : properties and applications*, t. 1–4, VCH Weinheim, Germany, **1989, 1993, 1996**.

- [75] A. B. Sorokin, “Phthalocyanine metal complexes in catalysis”, *Chem. Rev.* **2013**, *113*, 8152–8191.
- [76] M. V. Martinez-Díaz, M. Quintiliani, T. Torres, “Functionalisation of phthalocyanines and subphthalocyanines by transition-metal-catalysed reactions”, *Synlett* **2008**, *2008*, 1–20.
- [77] G. de la Torre, C. G. Claessens, T. Torres, “Phthalocyanines : old dyes, new materials. Putting color in nanotechnology”, *Chem. Commun.* **2007**, 2000–2015.
- [78] F. D’Souza, O. Ito, “Supramolecular donor–acceptor hybrids of porphyrins/phthalocyanines with fullerenes/carbon nanotubes : electron transfer, sensing, switching, and catalytic applications”, *Chem. Commun.* **2009**, 4913–4928.
- [79] M. V. Martinez-Díaz, G. de la Torre, T. Torres, “Lighting porphyrins and phthalocyanines for molecular photovoltaics”, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7090–7108.
- [80] G. Bottari, G. de la Torre, D. M. Guldi, T. Torres, “Covalent and noncovalent phthalocyanine-carbon nanostructure systems : synthesis, photoinduced electron transfer, and application to molecular photovoltaics”, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 6768–6816.
- [81] G. Bottari, J. A. Suanzes, O. Trukhina, T. Torres, “Phthalocyanine-carbon nanostructure materials assembled through supramolecular interactions”, *J. Phys. Chem. Lett.* **2011**, *2*, 905–913.
- [82] X. Li, X.-H. Peng, B.-D. Zheng, J. Tang, Y. Zhao, B.-Y. Zheng, M.-R. Ke, J.-D. Huang, “New application of phthalocyanine molecules : from photodynamic therapy to photothermal therapy by means of structural regulation rather than formation of aggregates”, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 2098–2104.
- [83] B. Basu, S. Satapathy, A. Bhatnagar, “Merox and related metal phthalocyanine catalyzed oxidation processes”, *Catal. Rev. - Sci. Eng.* **1993**, *35*, 571–609.
- [84] A. Sorokin, B. Meunier, J.-L. Séris, “Efficient oxidative dechlorination and aromatic ring cleavage of chlorinated phenols catalyzed by iron sulfophthalocyanine”, *Science* **1995**, *268*, 1163–1166.
- [85] B. Meunier, A. Sorokin, “Oxidation of pollutants catalyzed by metallophthalocyanines”, *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 470–476.
- [86] A. B. Sorokin in *Photosensitizers in Medicine, Environment, and Security*, (éds. : N. T., A. V.), Springer, Dordrecht, **2011**, p. 433–467.
- [87] D. Wöhrle, O. Suvorova, R. Gerdes, O. Bartels, L. Lapok, N. Baziakina, S. Makarov, A. Slodek, “Efficient oxidations and photooxidations with molecular oxygen using metal phthalocyanines as catalysts and photocatalysts”, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2004**, *8*, 1020–1041.
- [88] T. Nyokong, “Effects of substituents on the photochemical and photophysical properties of main group metal phthalocyanines”, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 1707–1722.
- [89] J. H. Zagal, S. Griveau, J. F. Silva, T. Nyokong, F. Bedioui, “Metallophthalocyanine-based molecular materials as catalysts for electrochemical reactions”, *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 2755–2791.

- [90] S. L. Jain, B. Sain, "Metallophthalocyanines as potent catalysts for aziridination of olefins", *J. Mol. Catal. A : Chem.* **2003**, *195*, 283–287.
- [91] S.-Y. Yan, Y. Wang, Y.-J. Shu, H.-H. Liu, X.-G. Zhou, "Nitrene transfer reaction catalyzed by substituted metallophthalocyanines", *J. Mol. Catal. A : Chem.* **2006**, *248*, 148–151.
- [92] S. M. Paradine, M. C. White, "Iron-catalyzed intramolecular allylic C–H amination", *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 2036–2039.
- [93] S. M. Paradine, J. R. Griffin, J. Zhao, A. L. Petronico, S. M. Miller, M. C. White, "A manganese catalyst for highly reactive yet chemoselective intramolecular C(sp<sup>3</sup>)–H amination", *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 987.
- [94] J. R. Clark, K. Feng, A. Sookezian, M. C. White, "Manganese-catalysed benzylic C(sp<sup>3</sup>)–H amination for late-stage functionalization", *Nat. Chem.* **2018**, *10*, 583–591.
- [95] H. Yu, Z. Li, C. Bolm, "Iron (II)-catalyzed direct synthesis of N–H sulfoximines from sulfoxides", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 324–327.
- [96] H. Yu, Z. Li, C. Bolm, "Three-dimensional heterocycles by iron-catalyzed ring-closing sulfoxide imidation", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12053–12056.
- [97] L. Legnani, B. Morandi, "Direct catalytic synthesis of unprotected 2-amino-1-phenylethanol from alkenes by using iron (II) Phthalocyanine", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 2248–2251.
- [98] W. Darwish, E. Seikel, R. Käsmarker, K. Harms, J. Sundermeyer, "Synthesis and X-ray crystal structures of imido and ureato derivatives of titanium (IV) phthalocyanine and their application in the catalytic formation of carbodiimides by metathesis from isocyanates", *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 1787–1794.
- [99] E. Seikel, B. Oelkers, J. Sundermeyer, "Axial functionalization of sterically hindered titanium phthalocyanines", *Inorg. Chem.* **2012**, *51*, 2709–2717.
- [100] S. L. Jain, J. K. Joseph, S. Singhal, B. Sain, "Metallophthalocyanines (MPcs) as efficient heterogeneous catalysts for Biginelli condensation : Application and comparison in catalytic activity of different MPcs for one pot synthesis of 3,4-dihydropyrimidin-2-(1H)-ones", *J. Mol. Catal. A : Chem.* **2007**, *268*, 134–138.
- [101] V. Shinu, P. Pramitha, D. Bahulayan, "A novel highly stereoselective multi-component synthesis of N-substituted  $\beta$ -amino ketone derivatives using copper (II) phthalocyanine as reusable catalyst", *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3110–3115.
- [102] S. Baghery, M. A. Zolfigol, M. Safaiee, D. A. Alonso, A. Khoshnood, "Novel nano molten salt tetra-2, 3-pyridiniumporphyrazinato-oxo-vanadium tricyanomethanide as a vanadium surface-free phthalocyanine catalyst : Application to Strecker synthesis of  $\alpha$ -aminonitrile derivatives", *Appl. Organomet. Chem.* **2017**, *31*, e3775.
- [103] J. Zhao, J. Qiu, X. Gou, C. Hua, B. Chen, "Iron (III) phthalocyanine chloride-catalyzed oxidation–aromatization of  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones with hydrazine hydrate : Synthesis of 3,5-disubstituted 1H-pyrazoles", *Chin. J. Catal.* **2016**, *37*, 571–578.
- [104] K. K. Yadav, U. Narang, S. Bhattacharya, S. M. Chauhan, "CopperII phthalocyanine as an efficient and reusable catalyst for the N-arylation of nitrogen containing heterocycles", *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 3044–3048.

- [105] M. Filipan-Litvić, M. Litvić, V. Vinković, “A highly efficient biomimetic aromatization of Hantzsch-1,4-dihydropyridines with *t*-butylhydroperoxide, catalysed by iron (III) phthalocyanine chloride”, *Bioorg. Med. Chem.* **2008**, *16*, 9276–9282.
- [106] M. Bala, P. K. Verma, U. Sharma, N. Kumar, B. Singh, “Iron phthalocyanine as an efficient and versatile catalyst for N-alkylation of heterocyclic amines with alcohols : one-pot synthesis of 2-substituted benzimidazoles, benzothiazoles and benzoxazoles”, *Green Chem.* **2013**, *15*, 1687–1693.
- [107] U. Sharma, P. Kumar, N. Kumar, V. Kumar, B. Singh, “Highly chemo- and regioselective reduction of aromatic Nitro compounds catalyzed by recyclable copper (II) as well as cobalt (II) phthalocyanines”, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1834–1840.
- [108] U. Sharma, N. Kumar, P. K. Verma, V. Kumar, B. Singh, “Zinc phthalocyanine with PEG-400 as a recyclable catalytic system for selective reduction of aromatic nitro compounds”, *Green Chem.* **2012**, *14*, 2289–2293.
- [109] U. Sharma, P. K. Verma, N. Kumar, V. Kumar, M. Bala, B. Singh, “Phosphane-free green protocol for selective nitro reduction with an iron-based catalyst”, *Chem.–Eur. J.* **2011**, *17*, 5903–5907.
- [110] V. Kumar, M. Kumar, S. Sharma, N. Kumar, “Highly selective direct reductive amidation of nitroarenes with carboxylic acids using cobalt (II) phthalocyanine/PMHS”, *RSC Adv.* **2014**, *4*, 11826–11830.
- [111] P. K. Verma, M. Bala, K. Thakur, U. Sharma, N. Kumar, B. Singh, “Iron and palladium (II) phthalocyanines as recyclable catalysts for reduction of nitroarenes”, *Catal. Lett.* **2014**, *144*, 1258–1267.
- [112] H. Eckert, “Selective reduction of the nitro to the amino functional group by means of the phthalocyaninecobalt (I) anion; synthesis of N-heterocycles and alkaloids”, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1981**, *20*, 208–210.
- [113] V. Kumar, U. Sharma, P. K. Verma, N. Kumar, B. Singh, “Cobalt (II) phthalocyanine-catalyzed highly chemoselective reductive amination of carbonyl compounds in a green solvent”, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 870–878.
- [114] S. Prateeptongkum, I. Jovel, R. Jackstell, N. Vogl, C. Weckbecker, M. Beller, “First iron-catalyzed synthesis of oximes from styrenes”, *Chem. Commun.* **2009**, 1990–1992.
- [115] G. F. Manbeck, E. Fujita, “A review of iron and cobalt porphyrins, phthalocyanines and related complexes for electrochemical and photochemical reduction of carbon dioxide”, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2015**, *19*, 45–64.
- [116] C. Empel, K. J. Hock, R. M. Koenigs, “Dealkylative intercepted rearrangement reactions of sulfur ylides”, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 338–341.
- [117] N. Morlanés, K. Takanabe, V. Rodionov, “Simultaneous reduction of CO<sub>2</sub> and splitting of H<sub>2</sub>O by a single immobilized cobalt phthalocyanine electrocatalyst”, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 3092–3095.
- [118] J. Grodkowski, T. Dhanasekaran, P. Neta, P. Hambright, B. S. Brunshwig, K. Shinzaki, E. Fujita, “Reduction of cobalt and iron phthalocyanines and the role of the reduced species in catalyzed photoreduction of CO<sub>2</sub>”, *J. Phys. Chem. A.* **2000**, *104*, 11332–11339.



- [119] Y. Jiang, M. Li, X. Liang, J. Mack, M. Wildervanck, T. Nyokong, M. Qin, W. Zhu, "Lipophilic  $M(\alpha, \alpha'-OC_5H_{11})_8$  phthalocyanines ( $M= H_2$  and Ni (II)) : synthesis, electronic structure, and their utility for highly efficient carbonyl reductions", *Dalton Trans.* **2015**, 44, 18237–18246.
- [120] P. Bata, F. Notheisz, P. Kluson, Á. Zsigmond, "Iron phthalocyanine as new efficient catalyst for catalytic transfer hydrogenation of simple aldehydes and ketones", *Appl. Organomet. Chem.* **2015**, 29, 45–49.
- [121] P. Kumari, Poonam, S. M. S. Chauhan, "Efficient cobalt (II) phthalocyanine-catalyzed reduction of flavones with sodium borohydride.", *Chem. Commun.* **2009**, 6397–6399.
- [122] Poonam, P. Kumari, R. Nagpal, S. M. S. Chauhan, "Formation of hydridocobalt (III) phthalocyanine by reaction of cobalt (II) phthalocyanines with sodium borohydride and its reactions with antioxidant isoflavones", *New J. Chem.* **2011**, 35, 2639–2646.
- [123] F. Yılmaz, M. Özer, İ. Kani, Ö. Bekaroğlu, "Catalytic activity of a thermoregulated, phase-separable Pd (II)-perfluoroalkylphthalocyanine complex in an organic/fluorous biphasic system : hydrogenation of olefins", *Catal. Lett.* **2009**, 130, 642–647.
- [124] K. Yamaguchi, H. Kondo, J. Yamaguchi, K. Itami, "Aromatic C–H coupling with hindered arylboronic acids by Pd/Fe dual catalysts", *Chem. Sci.* **2013**, 4, 3753–3757.
- [125] N. Gigant, J.-E. Bäckvall, "Synthesis of conjugated dienes via a biomimetic aerobic oxidative coupling of two  $C_{vinyl}-H$  Bonds", *Chem.–Eur. J.* **2013**, 19, 10799–10803.
- [126] M. Jiang, J.-E. Bäckvall, "Palladium-catalyzed oxidative regio- and diastereoselective diarylating carbocyclization of dienynes", *Chem.–Eur. J.* **2013**, 19, 6571–6575.
- [127] B. P. Babu, X. Meng, J.-E. Bäckvall, "Aerobic oxidative coupling of arenes and olefins through a biomimetic approach", *Chem.–Eur. J.* **2013**, 19, 4140–4145.
- [128] N. Gigant, J.-E. Bäckvall, "Aerobic double dehydrogenative cross coupling between cyclic saturated ketones and simple arenes", *Chem.–Eur. J.* **2014**, 20, 5890–5894.
- [129] D. Hirose, M. Gazvoda, J. Košmrlj, T. Taniguchi, "Advances and mechanistic insight on the catalytic Mitsunobu reaction using recyclable azo reagents", *Chem. Sci.* **2016**, 7, 5148–5159.
- [130] D. Hirose, M. Gazvoda, J. Košmrlj, T. Taniguchi, "The "fully catalytic system" in Mitsunobu reaction has not been realized yet", *Org. Lett.* **2016**, 18, 4036–4039.
- [131] D. Hirose, T. Taniguchi, H. Ishibashi, "Recyclable Mitsunobu reagents : Catalytic Mitsunobu reactions with an iron catalyst and atmospheric oxygen", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4613–4617.
- [132] A. Shaabani, E. Farhangi, "Cobalt (II) phthalocyanine catalyzed aerobic regeneration of carbonyl compounds from the corresponding oximes in 1-butyl-3-methylimidazolium bromide", *Appl. Catal. A : Gen.* **2009**, 371, 148–152.
- [133] E. Matveeva, T. Podrugina, I. Kolesnikova, N. Zefirov, "Phthalocyanine-catalyzed hydrophosphorylation of hydrazones and azines", *Russ. Chem. Bull.* **2010**, 59, 584–589.
- [134] A. Ivanov, M. Y. Tsentalovich, E. Kogan, L. Tomilova, N. Zefirov, "Chlorination of aromatic substrates catalyzed by the phthalocyanine complexes", *Russ. Chem. Bull.* **2008**, 57, 1676–1679.

- [135] T. Fedorova, O. Kaliya, E. Luk'yanets, V. Negrimovskii, "Catalysis of the oxidative chlorination of aromatic compounds with substituted iron phthalocyanines", *Russ. J. Gen. Chem.* **2008**, *78*, 1611–1613.
- [136] A. Ivanov, A. Y. Maksimov, L. Tomilova, N. Zefirov, "Metal phthalocyanine-catalyzed addition of polychlorine-containing organic compounds to C=C bonds", *Russ. Chem. Bull.* **2009**, *58*, 2393–2396.
- [137] T. Taniguchi, D. Hirose, H. Ishibashi, "Esterification via iron-catalyzed activation of triphenylphosphine with air", *ACS Catal.* **2011**, *1*, 1469–1474.
- [138] S. Kumar, S. L. Jain, B. Sain, "Thiourea dioxide promoted cobalt-catalyzed hydrolysis of imines : dual activation via organocatalysis and metal catalysis", *RSC Adv.* **2012**, *2*, 789–791.
- [139] K. Kasuga, T. Kato, N. Kabata, M. Handa, "Cycloaddition of carbon dioxide to 1,2-epoxypropane catalyzed by tetra-*t*-butylphthalocyaninatoaluminium (III) hydroxide", *Bull. Chem. Soc. Jpn* **1996**, *69*, 2885–2888.
- [140] D. Ji, X. Lu, R. He, "Syntheses of cyclic carbonates from carbon dioxide and epoxides with metal phthalocyanines as catalyst", *Appl. Catal. A : Gen.* **2000**, *203*, 329–333.
- [141] X.-B. Lu, H. Wang, R. He, "Aluminum phthalocyanine complex covalently bonded to MCM-41 silica as heterogeneous catalyst for the synthesis of cyclic carbonates", *J. Mol. Catal. A : Chem.* **2002**, *186*, 33–42.
- [142] K. Kasuga, N. Kabata, T. Kato, T. Sugimori, M. Handa, "Fixation of carbon dioxide with 1,2-epoxypropane catalysed by tetra-*t*-butylphthalocyaninatoaluminium (III) acetate, tetra-*t*-butylphthalocyaninatoaluminium (III) trimethylsilanolate and tetra-*t*-butylphthalocyaninatoaluminium (III) triphenylsilanolate", *Inorganica Chim. Acta* **1998**, *278*, 223–225.
- [143] R. Srivastava, D. Srinivas, P. Ratnasamy, "Synthesis of cyclic carbonates from olefins and CO<sub>2</sub> over zeolite-based catalysts", *Catal. Lett.* **2003**, *89*, 81–85.
- [144] C. T. To, W. Yang, K. S. Chan, "Porphyrins and phthalocyanines catalyzed direct C–H arylation", *Chin. J. Chem.* **2016**, *34*, 955–961.
- [145] L. Gai, C. T. To, K. S. Chan, "Direct arylation of aromatic C–H bond catalyzed by phthalocyanine", *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 6373–6376.
- [146] T. Taniguchi, Y. Sugiura, H. Zaimoku, H. Ishibashi, "Iron-catalyzed oxidative addition of alkoxycarbonyl radicals to alkenes with carbazates and air", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 10154–10157.
- [147] L. X. Alvarez, E. V. Kudrik, A. B. Sorokin, "Novel reactivity of N-bridged diiron phthalocyanine in the activation of C–H bonds : Hydroacylation of olefins as an example of the efficient formation of C–C bonds", *Chem.–Eur. J.* **2011**, *17*, 9298–9301.
- [148] L. K. Ackerman, L. L. Anka-Lufford, M. Naodovic, D. J. Weix, "Cobalt co-catalysis for cross-electrophile coupling : diarylmethanes from benzyl mesylates and aryl halides", *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1115–1119.
- [149] C. Brütting, R. F. Fritsche, S. K. Kutz, C. Börger, A. W. Schmidt, O. Kataeva, H.-J. Knölker, "Synthesis of 1,1'- and 2,2'-bicarbazole alkaloids by iron (III)-catalyzed oxidative coupling of 2- and 1-hydroxycarbazoles", *Chem.–Eur. J.* **2018**, *24*, 458–470.

- [150] R. F. Fritsche, G. Theumer, O. Kataeva, H.-J. Knölker, “Iron-catalyzed oxidative C–C and N–N coupling of diarylamines and synthesis of spiroacridines”, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 549–553.
- [151] Y. Gök, H. Z. Gök, İ. Ü. Karayiğit, “Synthesis, characterization and aggregation properties of non-peripherally (1R, 2R)-1,2-di(naphthalen-1-yl)ethane-1,2-diol substituted optically active zinc phthalocyanine and its catalytic application in enantioselective ethylation of aldehydes”, *J. Organomet. Chem.* **2018**, *873*, 43–49.
- [152] C. Röhlich, K. Köhler, “Macrocyclic palladium (II) complexes in C–C coupling reactions : Efficient catalysis by controlled temporary release of active species”, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2263–2274.
- [153] K. Suda, S.-i. Nakajima, Y. Satoh, T. Takanami, “Metallophthalocyanine complex, Cr(TBPC)OTf : an efficient, recyclable Lewis acid catalyst in the regio- and stereoselective rearrangement of epoxides to aldehydes”, *Chem. Commun.* **2009**, 1255–1257.
- [154] G. Rajagopal, S. S. Kim, S. C. George, “Aluminum phthalocyanine : an active and simple catalyst for cyanosilylation of aldehydes”, *Appl. Organomet. Chem.* **2007**, *21*, 198–202.
- [155] D. Cicero, A. Lembo, A. Leoni, P. Tagliatesta, “The highly selective formation of biaryls by the cyclization of arylethynes catalyzed by vanadyl phthalocyanine”, *New J. Chem.* **2009**, *33*, 2162–2165.
- [156] A. A. Lamar, K. M. Nicholas, “Direct synthesis of 3-arylindoles via annulation of aryl hydroxylamines with alkynes”, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3829–3833.
- [157] H.-H. Liu, Y. Wang, Y.-J. Shu, X.-G. Zhou, J. Wu, S.-Y. Yan, “Cyclopropanation of alkenes catalyzed by metallophthalocyanines”, *J. Mol. Catal. A : Chem.* **2006**, *246*, 49–52.
- [158] K. B. Fields, J. T. Engle, S. Sripathongnak, C. Kim, X. P. Zhang, C. J. Ziegler, “Cobalt carbaporphyrin-catalyzed cyclopropanation”, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 749–751.
- [159] V. B. Sharma, S. L. Jain, B. Sain, “Metallophthalocyanines catalyzed cyclopropanation of olefins with trimethylsilyldiazomethane : A facile and stereoselective synthesis of silylcyclopropanes”, *Catal. Commun.* **2006**, *7*, 454–456.
- [160] D. L. Ventura, R. W. Kubiak II, “Metallophthalocyanine-catalyzed cyclopropanation”, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 2715–2717.
- [161] V. B. Sharma, S. L. Jain, B. Sain, “An efficient method for the olefination of aldehydes with ethyl diazoacetate using iron (II) phthalocyanine as catalyst”, *Catal. Lett.* **2004**, *98*, 141–143.
- [162] D. L. Ventura, S. J. Heller, T. D. Noworyta, K. C. Kijanka, B. M. Belz, “Metallophthalocyanine catalyzed olefination of aldehydes”, *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 302–305.
- [163] J. R. Griffin, C. I. Wendell, J. A. Garwin, M. C. White, “Catalytic C(sp<sup>3</sup>)–H alkylation via an iron carbene intermediate”, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 13624–13627.
- [164] A. Caballero, M. M. Díaz-Requejo, M. R. Fructos, A. Olmos, J. Urbano, P. J. Pérez, “Catalytic functionalization of low reactive C(sp<sup>3</sup>)–H and C(sp<sup>2</sup>)–H bonds of alkanes and arenes by carbene transfer from diazo compounds”, *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 20295–20307.



- [165] C. J. Flynn, C. J. Elcoate, S. E. Lawrence, A. R. Maguire, “Highly enantioselective intramolecular copper catalyzed C–H insertion reactions of  $\alpha$ -diazosulfones”, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1184–1185.
- [166] Á. Gutiérrez-Bonet, F. Juliá-Hernández, B. de Luis, R. Martín, “Pd-catalyzed C(sp<sup>3</sup>)–H functionalization/carbenoid insertion : all-carbon quaternary centers via multiple C–C bond formation”, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6384–6387.
- [167] M. P. Doyle, R. Duffy, M. Ratnikov, L. Zhou, “Catalytic carbene insertion into C–H bonds”, *Chem. Rev.* **2009**, *110*, 704–724.
- [168] A. R. Reddy, C.-Y. Zhou, Z. Guo, J. Wei, C.-M. Che, “Ruthenium–porphyrin-catalyzed diastereoselective intramolecular alkyl carbene insertion into C–H bonds of alkyl diazomethanes generated in situ from N-tosylhydrazones”, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14175–14180.
- [169] C.-M. Che, J.-S. Huang, F.-W. Lee, Y. Li, T.-S. Lai, H.-L. Kwong, P.-F. Teng, W.-S. Lee, W.-C. Lo, S.-M. Peng et al., “Asymmetric inter- and intramolecular cyclopropanation of alkenes catalyzed by chiral ruthenium porphyrins. Synthesis and crystal structure of a chiral metalloporphyrin carbene complex”, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4119–4129.
- [170] A. B. Sorokin, A. Tuel, “Metallophthalocyanine functionalized silicas : catalysts for the selective oxidation of aromatic compounds”, *Cat. Today* **2000**, *57*, 45–59.
- [171] H. M. Neu, V. V. Zhdankin, V. N. Nemykin, “Binuclear iron (III) phthalocyanine ( $\mu$ -oxodimer)/tetrabutylammonium oxone : a powerful catalytic system for oxidation of hydrocarbons in organic solution”, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6545–6548.
- [172] I. M. Geraskin, M. W. Luedtke, H. M. Neu, V. N. Nemykin, V. V. Zhdankin, “Organic iodine (V) compounds as terminal oxidants in iron (III) phthalocyanine catalyzed oxidation of alcohols”, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7410–7412.
- [173] Ü. İsci, A. S. Faponle, P. Afanasiev, F. Albrieux, V. Briois, V. Ahsen, F. Dumoulin, A. B. Sorokin, S. P. de Visser, “Site-selective formation of an iron (IV)–oxo species at the more electron-rich iron atom of heteroleptic  $\mu$ -nitrido diiron phthalocyanines”, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 5063–5075.
- [174] A. B. Sorokin, E. V. Kudrik, D. Bouchu, “Bio-inspired oxidation of methane in water catalyzed by N-bridged diiron phthalocyanine complex”, *Chem. Commun.* **2008**, 2562–2564.
- [175] Ü. İsci, P. Afanasiev, J.-M. M. Millet, E. V. Kudrik, V. Ahsen, A. B. Sorokin, “Preparation and characterization of  $\mu$ -nitrido diiron phthalocyanines with electron-withdrawing substituents : application for catalytic aromatic oxidation”, *Dalton Trans.* **2009**, 7410–7420.
- [176] P. Afanasiev, D. Bouchu, E. V. Kudrik, J.-M. M. Millet, A. B. Sorokin, “Stable N-bridged diiron (IV) phthalocyanine cation radical complexes : synthesis and properties”, *Dalton Trans.* **2009**, 9828–9836.
- [177] C. Colombari, E. V. Kudrik, P. Afanasiev, A. B. Sorokin, “Catalytic defluorination of perfluorinated aromatics under oxidative conditions using N-bridged diiron phthalocyanine”, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 11321–11330.
- [178] G. Maas, “Ruthenium-catalysed carbenoid cyclopropanation reactions with diazo compounds”, *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 183–190.

- [179] E. Galardon, P. Le Maux, G. Simonneaux, "Cyclopropanation of alkenes with ethyl diazoacetate catalysed by ruthenium porphyrin complexes", *Chem. Commun.* **1997**, 927–928.
- [180] A. P. Kroitor, L. P. Cailler, A. G. Martynov, Y. G. Gorbunova, A. Y. Tsvadze, A. B. Sorokin, "Unexpected formation of a  $\mu$ -carbido diruthenium (IV) complex during the metalation of phthalocyanine with  $\text{Ru}_3(\text{CO})_{12}$  and its catalytic activity in carbene transfer reactions", *Dalton Trans.* **2017**, 46, 15651–15655.
- [181] M. S. Rodríguez-Morgade, P. A. Stuzhin, "The chemistry of porphyrazines : an overview", *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2004**, 8, 1129–1165.
- [182] A. B. Sorokin in *Handbook of Porphyrin Science*, t. 38, (éds. : K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard), World Scientific, Singapore, **2016**, p. 193–322.
- [183] M. S. Yusubov, C. Celik, M. R. Geraskina, A. Yoshimura, V. V. Zhdankin, V. N. Nemykin, "Binuclear iron (III) octakis (perfluorophenyl) tetraazaporphyrin  $\mu$ -oxodimer : a highly efficient catalyst for biomimetic oxygenation reactions", *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 5687–5690.
- [184] C. Colombari, E. V. Kudrik, D. V. Tyurin, F. Albrieux, S. E. Nefedov, P. Afanasiev, A. B. Sorokin, "Synthesis and characterization of  $\mu$ -nitrido,  $\mu$ -carbido and  $\mu$ -oxo dimers of iron octapropylporphyrazine", *Dalton Trans.* **2015**, 44, 2240–2251.
- [185] E. Galardon, P. Le Maux, G. Simonneaux, "Insertion of ethyl diazoacetate into N–H and S–H bonds catalyzed by ruthenium porphyrin complexes", *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 2455–2456.
- [186] J. P. Fitzgerald, B. S. Haggerty, A. L. Rheingold, L. May, G. A. Brewer, "Iron octaethyltetraazaporphyrins : synthesis, characterization, coordination chemistry, and comparisons to related iron porphyrins and phthalocyanines", *Inorg. Chem.* **1992**, 31, 2006–2013.
- [187] J. Yadav, B. Reddy, G. Satheesh, "InBr<sub>3</sub>/Cu (OTf)<sub>2</sub>-catalyzed C-alkylation of pyrroles and indoles with  $\alpha$ -diazocarbonyl compounds", *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8331–8334.
- [188] G. Bosica, A. J. Debono, "Uncatalyzed, green aza-Michael addition of amines to dimethyl maleate", *Tetrahedron* **2014**, 70, 6607–6612.
- [189] Y. Li, J.-S. Huang, Z.-Y. Zhou, C.-M. Che, X.-Z. You, "Remarkably stable iron porphyrins bearing nonheteroatom-stabilized carbene or (alkoxycarbonyl) carbenes : Isolation, X-ray crystal structures, and carbon atom transfer reactions with hydrocarbons", *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 13185–13193.
- [190] R. Cohen, B. Rybtchinski, M. Gandelman, H. Rozenberg, J. M. Martin, D. Milstein, "Metallacarbenes from diazoalkanes : an experimental and computational study of the reaction mechanism", *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 6532–6546.
- [191] C. Hansch, A. Leo, R. Taft, "A survey of Hammett substituent constants and resonance and field parameters", *Chem. Rev.* **1991**, 91, 165–195.
- [192] Y. Wang, X. Wen, X. Cui, L. Wojtas, X. P. Zhang, "Asymmetric radical cyclopropanation of alkenes with in situ-generated donor-substituted diazo reagents via Co (II)-based metalloradical catalysis", *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 1049–1052.

- [193] I. Nicolas, P. Le Maux, G. Simonneaux, “Synthesis of chiral water-soluble metal-porphyrins (Fe, Ru.) : new catalysts for asymmetric carbene transfer in water”, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5793–5795.
- [194] B. Floris, M. P. Donzello, C. Ercolani in *The Porphyrin Handbook*, t. 18, (éds. : K. M. Kadish, K. M. Smith, R. Guilard), Academic Press, Amsterdam, **2003**, p. 1–62.
- [195] C. Pergrale, A. B. Sorokin, “Designing a dimeric phthalocyanine-supported catalyst for the selective oxidation of aromatic compounds”, *C. R. Acad. Sci. Paris Série IIc Chimie* **2000**, *3*, 803–810.
- [196] O. V. Zalomaeva, I. D. Ivanchikova, O. A. Kholdeeva, A. B. Sorokin, “Kinetics and mechanism of the oxidation of alkyl substituted phenols and naphthols with *t*-BuOOH in the presence of supported iron phthalocyanine”, *New J. Chem.* **2009**, *33*, 1031–1037.
- [197] P. Afanasiev, A. B. Sorokin, “ $\mu$ -Nitrido diiron macrocyclic platform : particular structure for particular catalysis”, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 583–593.
- [198] A. B. Sorokin in *Adv. Inorg. Chem. T. 70*, Elsevier, **2017**, p. 107–165.
- [199] E. V. Kudrik, P. Afanasiev, L. X. Alvarez, P. Dubourdeaux, M. Clémancey, J.-M. Latour, G. Blondin, D. Bouchu, F. Albrieux, S. E. Nefedov, A. B. Sorokin, “An N-bridged high-valent diiron-oxo species on a porphyrin platform that can oxidize methane”, *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 1024.
- [200] M. G. Quesne, D. Senthilnathan, D. Singh, D. Kumar, P. Maldivi, A. B. Sorokin, S. P. De Visser, “Origin of the enhanced reactivity of  $\mu$ -nitrido-bridged diiron (IV)-oxo porphyrinoid complexes over cytochrome P450 Compound I”, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 2230–2243.
- [201] L. X. Alvarez, A. B. Sorokin, “Mild oxidation of ethane to acetic acid by H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> catalyzed by supported  $\mu$ -nitrido diiron phthalocyanines”, *J. Organomet. Chem.* **2015**, *793*, 139–144.
- [202] N. Mihara, Y. Yamada, H. Takaya, Y. Kitagawa, K. Igawa, K. Tomooka, H. Fujii, K. Tanaka, “Site-selective supramolecular complexation activates catalytic ethane oxidation by a nitrido-bridged iron porphyrinoid dimer”, *Chem.–Eur. J.* **2019**, *25*, 3369–3375.
- [203] E. V. Kudrik, A. B. Sorokin, “Oxidation of aliphatic and aromatic C–H bonds by *t*-BuOOH catalyzed by  $\mu$ -nitrido diiron phthalocyanine”, *J. Mol. Catal. A : Chem.* **2017**, *426*, 499–505.
- [204] K. Seo, H. Kim, J. Lee, M.-G. Kim, S. Seo, C. Kim, “Cooperative behavior of perfluoro carboxylic acid on cyclohexane oxidation catalyzed by  $\mu$ -nitrido diiron phthalocyanine complex”, *J. Ind. Eng. Chem.* **2017**, *53*, 371–374.
- [205] C. Colomban, E. V. Kudrik, P. Afanasiev, A. B. Sorokin, “Degradation of chlorinated phenols in water in the presence of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and water-soluble  $\mu$ -nitrido diiron phthalocyanine”, *Catal. Today* **2014**, *235*, 14–19.
- [206] C. Colomban, E. V. Kudrik, V. Briois, J. C. Shwarbrick, A. B. Sorokin, P. Afanasiev, “X-ray absorption and emission spectroscopies of X-bridged diiron phthalocyanine complexes (FePc)<sub>2</sub>X (X= C, N, O) combined with DFT study of (FePc)<sub>2</sub>X and their high-valent diiron oxo complexes”, *Inorg. Chem.* **2014**, *53*, 11517–11530.

- [207] E. N. Bakshi, C. D. Delfs, K. S. Murray, B. Peters, H. Homborg, "Iron (IV) phthalocyanines. Mössbauer spectral studies of ( $\mu$ -carbido)(phthalocyaninato) iron (IV) and of its axially ligated and oxidized ( $\text{Pc}^{\bullet+}$   $\pi$  cation radical) derivatives", *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 4318–4320.
- [208] M. Goswami, B. de Bruin, W. I. Dzik, "Difluorocarbene transfer from a cobalt complex to an electron-deficient alkene", *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 4382–4385.
- [209] X. Xu, Y. Wang, X. Cui, L. Wojtas, X. P. Zhang, "Metalloradical activation of  $\alpha$ -formyldiazoacetates for the catalytic asymmetric radical cyclopropanation of alkenes", *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 4347–4351.
- [210] D. M. Carminati, D. Intriери, A. Caselli, S. Le Gac, B. Boitrel, L. Toma, L. Legnani, E. Gallo, "Designing 'totem'  $\text{C}_2$ -symmetrical iron porphyrin catalysts for stereoselective cyclopropanations", *Chem.–Eur. J.* **2016**, *22*, 13599–13612.
- [211] D. Intriери, D. M. Carminati, E. Gallo, "The ligand influence in stereoselective carbene transfer reactions promoted by chiral metal porphyrin catalysts", *Dalton Trans.* **2016**, *45*, 15746–15761.
- [212] G. Simonneaux, P. Le Maux, Y. Ferrand, J. Rault-Berthelot, "Asymmetric heterogeneous catalysis by metalloporphyrins", *Coord. Chem. Rev.* **2006**, *250*, 2212–2221.
- [213] Z. Gross, S. Ini, "Dual role of pyridine N-oxides in ruthenium porphyrin-catalyzed asymmetric epoxidation of olefins", *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 1446–1449.
- [214] I. Nicolas, T. Roisnel, P. Le Maux, G. Simonneaux, "Asymmetric intermolecular cyclopropanation of alkenes by diazoketones catalyzed by Halterman iron porphyrins", *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5149–5151.
- [215] Y. Chen, X. P. Zhang, "Asymmetric cyclopropanation of styrenes catalyzed by metal complexes of  $\text{D}_2$ -symmetrical chiral porphyrin : Superiority of cobalt over iron", *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5931–5934.
- [216] Y. Chen, K. B. Fields, X. P. Zhang, "Bromoporphyrins as versatile synthons for modular construction of chiral porphyrins : cobalt-catalyzed highly enantioselective and diastereoselective cyclopropanation", *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 14718–14719.
- [217] C.-Y. Zhou, J.-S. Huang, C.-M. Che, "Ruthenium-porphyrin-catalyzed carbenoid transfer reactions", *Synlett* **2010**, *2010*, 2681–2700.
- [218] R. L. Khade, W. Fan, Y. Ling, L. Yang, E. Oldfield, Y. Zhang, "Iron porphyrin carbenes as catalytic intermediates : Structures, Mössbauer and NMR spectroscopic properties, and bonding", *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7574–7578.
- [219] Y. Wei, A. Tinoco, V. Steck, R. Fasan, Y. Zhang, "Cyclopropanations via heme carbenes : Basic mechanism and effects of carbene substituent, protein axial ligand, and porphyrin substitution", *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 1649–1662.
- [220] X.-K. Jiang, "Establishment and successful application of the  $\sigma_{JJ}^{\bullet}$  scale of spin-delocalization substituent constants", *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 283–289.
- [221] J. Liu, L. Hu, L. Wang, H. Chen, L. Deng, "An iron (II) ylide complex as a masked open-shell iron alkylidene species in its alkylidene-transfer reactions with alkenes", *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 3876–3888.
- [222] X. Creary, "Super radical stabilizers", *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 761–771.

- [223] X. Creary, M. Mehrsheikh-Mohammadi, S. McDonald, "Methylenecyclopropane rearrangement as a probe for free radical substituent effects.  $\sigma^\bullet$  values for commonly encountered conjugating and organometallic groups", *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3254–3263.
- [224] H.-X. Wang, Q. Wan, K. Wu, K.-H. Low, C. Yang, C.-Y. Zhou, J.-S. Huang, C.-M. Che, "Ruthenium (II) porphyrin quinoid carbene complexes : synthesis, crystal structure and reactivity towards carbene transfer and hydrogen atom transfer reactions", *J. Am. Chem. Soc.* **2019**.
- [225] R. L. Khade, Y. Zhang, "Catalytic and biocatalytic iron porphyrin carbene formation : Effects of binding mode, carbene substituent, porphyrin substituent, and protein axial ligand", *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7560–7563.
- [226] D. A. Sharon, D. Mallick, B. Wang, S. Shaik, "Computation sheds insight into iron porphyrin carbenes' electronic structure, formation, and N–H insertion reactivity", *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9597–9610.
- [227] R. L. Khade, Y. Zhang, "C–H insertions by iron porphyrin carbene : Basic mechanism and origin of substrate selectivity", *Chem.–Eur. J.* **2017**, *23*, 17654–17658.
- [228] Y. Zhang, "Computational investigations of heme carbenes and heme carbene transfer reactions", *Chem.–Eur. J.* **2019**, *25*, 13231–13247.
- [229] A. B. Sorokin, "Recent progress on exploring  $\mu$ -oxo bridged binuclear porphyrinoid complexes in catalysis and material science", *Coord. Chem. Rev.* **2019**, *389*, 141–160.
- [230] M. Torrent-Sucarrat, I. Arrastia, A. Arrieta, F. P. Cossío, "Stereoselectivity, different oxidation states, and multiple spin states in the cyclopropanation of olefins catalyzed by Fe–porphyrin complexes", *ACS Catal.* **2018**, *8*, 11140–11153.
- [231] N. Fu, G. S. Sauer, A. Saha, A. Loo, S. Lin, "Metal-catalyzed electrochemical diazidation of alkenes", *Science* **2017**, *357*, 575–579.
- [232] F. Cardona, A. Goti, "Metal-catalysed 1,2-diamination reactions", *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 269.
- [233] Y. Zhu, R. G. Cornwall, H. Du, B. Zhao, Y. Shi, "Catalytic diamination of olefins via N–N bond activation", *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 3665–3678.
- [234] W. Ding, L.-Q. Lu, J. Liu, D. Liu, H.-T. Song, W.-J. Xiao, "Visible light photocatalytic radical–radical cross-coupling reactions of amines and carbonyls : a route to 1,2-amino alcohols", *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7237–7243.
- [235] A. Viso, R. Fernandez de la Pradilla, A. García, A. Flores, " $\alpha,\beta$ -Diamino acids : Biological significance and synthetic approaches", *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3167–3196.
- [236] R. Mishra, P. K. Sharma, P. K. Verma, I. Tomer, G. Mathur, P. K. Dhakad, "Biological potential of thiazole derivatives of synthetic origin", *J. Heterocycl. Chem.* **2017**, *54*, 2103–2116.
- [237] L. M. Frija, A. J. Pombeiro, M. N. Kopylovich, "Coordination chemistry of thiazoles, isothiazoles and thiadiazoles", *Coord. Chem. Rev.* **2016**, *308*, 32–55.
- [238] Y. Hu, C.-Y. Li, X.-M. Wang, Y.-H. Yang, H.-L. Zhu, "1,3,4-Thiadiazole : synthesis, reactions, and applications in medicinal, agricultural, and materials chemistry", *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 5572–5610.



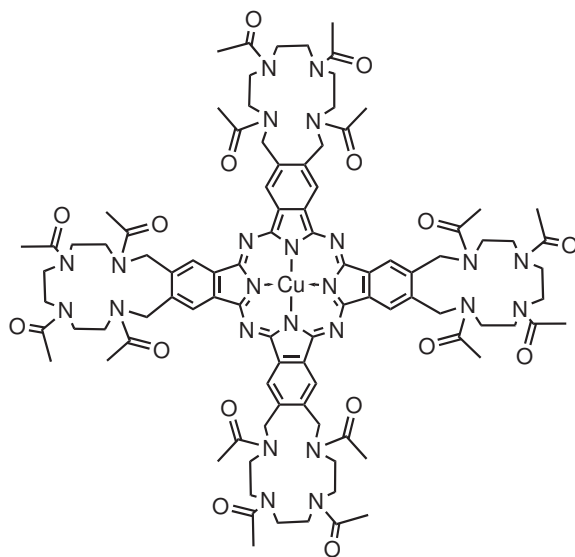
- [239] L. M. Frija, A. J. Pombeiro, M. N. Kopylovich, “Building 1,2,4-thiadiazole : ten years of progress”, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2017, 2670–2682.
- [240] L. M. Werbel, J. R. Battaglia, “Derivatives of 2-amino-5-nitrothiazole as potential schistosomicides”, *J. Med. Chem.* **1971**, 14, 10–16.
- [241] N. E. Abdel-Sattar, A. M. El-Naggar, M. Abdel-Mottaleb, “Novel thiazole derivatives of medicinal potential : synthesis and modeling”, *J. Chem.* **2017**, 2017.
- [242] A. Hirashima, Y. Yoshii, M. Eto, “Synthesis and octopaminergic agonist activity of 2-(substituted benzylamino)-2-thiazolines”, *Biosci. Biotechnol. Biochem* **1992**, 56, 1062–1065.
- [243] T.-H. Zhu, S.-Y. Wang, G.-N. Wang, S.-J. Ji, “Cobalt-catalyzed oxidative isocyanide insertion to amine-based bisnucleophiles : Diverse synthesis of substituted 2-aminobenzimidazoles, 2-aminobenzothiazoles, and 2-aminobenzoxazoles”, *Chem.–Eur. J.* **2013**, 19, 5850–5853.
- [244] H. Lu, W. I. Dzik, X. Xu, L. Wojtas, B. de Bruin, X. P. Zhang, “Experimental evidence for cobalt (III)-carbene radicals : key intermediates in cobalt (II)-based metalloradical cyclopropanation”, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 8518–8521.
- [245] Q.-H. Deng, J. Chen, J.-S. Huang, S. S.-Y. Chui, N. Zhu, G.-Y. Li, C.-M. Che, “Trapping reactive metal–carbene complexes by a bis-pocket porphyrin : X-ray crystal structures of Ru=HCO<sub>2</sub>Et and *trans*-[Ru(CHR)(CO)] species and highly selective carbenoid transfer reactions”, *Chem.–Eur. J.* **2009**, 15, 10707–10712.
- [246] H. M. Mbuvi, L. K. Woo, “Catalytic C–H insertions using iron (III) porphyrin complexes”, *Organometallics* **2008**, 27, 637–645.
- [247] W. S. Hamama, M. A. Gouda, M. H. Abd El-Wahab, H. H. Zoorob, “Recent advances in the chemistry and synthetic uses of amino-1,3,4-thiadiazoles”, *J. Heterocycl. Chem.* **2014**, 51, 1558–1581.
- [248] L. Strzemecka, D. Maciejewska, Z. Urbańczyk-Lipkowska, “The structure of N-allyl derivatives of (5-(2'-pyridyl)-[1,3,4] thiadiazol-2-yl) amine in solution and the solid state studied by the <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>15</sup>N NMR spectroscopy, X-ray crystallography and DFT computations”, *J. Mol. Struct.* **2003**, 648, 107–113.
- [249] M. Remko, O. Walsh, W. Richards, “*Ab initio* and DFT study of molecular structure and tautomerism of 2-amino-2-imidazoline, 2-amino-2-oxazoline and 2-amino-2-thiazoline”, *Chemical physics letters* **2001**, 336, 156–162.
- [250] X. Chen, Y. Hu, J. Gao, “Tautomers of 2-aminothiazole molecules in aqueous solutions explored by Raman, SERS and DFT methods”, *J. Mol. Struct.* **2013**, 1049, 362–367.
- [251] A. Cidlina, J. Svec, L. Ludvová, J. Kuneš, P. Zimcik, V. Novakova, “Predominant effect of connecting atom and position of substituents on azomethine nitrogens' basicity in phthalocyanines”, *J. Porphyrins Phthalocyanines* **2016**, 20, 1122–1133.
- [252] E. A. Safonova, A. G. Martynov, V. I. Zolotarevskii, S. E. Nefedov, Y. G. Gorbunova, A. Y. Tsvadze, “Design of UV-Vis-NIR panchromatic crown-phthalocyanines with controllable aggregation”, *Dalton Trans.* **2015**, 44, 1366–1378.



# Annexe A

## Partie IV - Chapitre 1

### Catalyseur *CuPctetraaza* du Tableau 5.2, entrée 9



**FIGURE A.1** S1 Complexe de phtalocyanines de cuivre substitué par des couronnes d'acétates 12-couronne-4.



## Caractérisation des nouveaux composés *diamines*

### *Diethyl (2R,3S)-2,3-bis(phenylamino)succinate, (meso-1b) :*

HRMS (ESI+) exact mass calculated for  $[C_{20}H_{24}N_2O_4 + H]^+$  : 357.1814, found : 357.1809.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3 + 5$  vol.%  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.17 – 7.12 (m, 1H), 6.76 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 6.66 (d,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.24 – 4.17 (m, 1H), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 1H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3 + 5$  vol.%  $CD_3OD$ )  $\delta$  170.94, 146.53, 129.48, 119.30, 114.34, 61.97, 59.23, 14.19. MS (EI)  $m/z$  (%) : 356 ( $M^+$ , 1), 283 (1), 263 (1), 210 (2), 190 (2), 178 (39), 162 (1), 150 (17), 144 (5), 132 (3), 117 (4), 104 (100), 93 (12), 77 (58), 66 (3), 51 (15).

### *Diethyl (2R,3S)-2,3-bis(N-methyl-N-phenylamino)succinate, (meso-2b) :*

HRMS (ESI+) exact mass calculated for  $[C_{22}H_{28}N_2O_4 + H]^+$  : 385.2127, found : 385.2123.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.28 – 7.24 (m, 2H), 6.98 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 6.83 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.10 – 3.98 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.07 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  169.31, 150.20, 129.21, 119.20, 115.26, 62.34, 61.05, 33.62, 14.24. MS (EI)  $m/z$  (%) : 384 ( $M^+$ , 1), 281 (1), 238 (4), 204 (3), 192 (100), 176 (1), 164 (25), 132 (8), 104 (11), 91 (5), 77 (14), 51 (3).

### *Diethyl (2R,3S)-2,3-bis(p-tolylamino)succinate, (meso-3b) :*

HRMS (ESI+) exact mass calculated for  $[C_{22}H_{28}N_2O_4 + H]^+$  : 385.2127, found : 385.2123.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3 + 5$  vol.%  $CD_3OD$ )  $\delta$  6.96 (d,  $J = 8.2$  Hz, 4H), 6.59 (d,  $J = 8.4$  Hz, 4H), 4.53 (s, 2H), 4.23 – 4.15 (m, 4H), 2.21 (s, 6H), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  171.14, 144.25, 129.96, 128.63, 114.66, 61.84, 59.66, 20.47, 14.21. MS (EI)  $m/z$  (%) : 384 (1), 341 (1), 311 (1), 253 (3), 192 (52), 164 (20), 118 (100), 106 (16), 91 (48), 65 (17), 51 (3).

### *Diethyl (2R,3S)-2,3-bis(2,6-dimethylphenylamino)succinate, (meso-5b) :*

HRMS (ESI+) exact mass calculated for  $[C_{24}H_{32}N_2O_4 + H]^+$  : 413.2440, found : 413.2431.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3 + 5$  vol.%  $CD_3OD$ )  $\delta$  (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.11 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 6.65 – 6.61 (m, 4H), 4.67 (s, 2H), 4.32 – 4.18 (m, 4H), 1.30 (t,  $J = 6.9$  Hz, 6H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3 + 5$  vol.%  $CD_3OD$ )  $\delta$  172.20, 142.96, 129.17, 128.82, 122.13, 61.38, 60.71, 18.88, 13.99. MS (EI)  $m/z$  (%) : 339 (4), 281 (1), 266 (2), 218 (3), 206 (100), 178 (25), 144 (10), 132 (77), 117 (12), 105 (18), 91 (4), 77 (8), 65 (1), 51 (1).

### *Diethyl (2R,3S)-2,3-bis(2,6-diisopropylphenylamino)succinate, (meso-6b) :*

HRMS (ESI+) exact mass calculated for  $[C_{32}H_{48}N_2O_4 + H]^+$  : 525.3692, found : 525.3695.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3 + 5$  vol.%  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.06 – 6.95 (m, 6H), 4.31 (s, 2H), 4.07 –

3.92 (m, 4H), 3.42 – 3.33 (m, 4H), 2.33 (bs, 2H), 1.22 (d,  $J = 4.8$  Hz, 12H), 1.20 (d,  $J = 5.0$  Hz, 12H), 1.05 (t,  $J = 7.0$  Hz, 6H). MS (EI)  $m/z$  (%): 451 (1), 262 (90), 234 (6), 220 (10), 188 (42), 160 (14), 146 (100), 132 (19), 117 (10), 103 (3), 91 (14), 77 (6), 51 (2).

***Diethyl (2R\*,3R\*)-2,3-bis(2,6-diisopropylphenylamino)succinate, (rac-6b) :***

HRMS (ESI+) exact mass calculated for  $[C_{32}H_{48}N_2O_4 + H]^+$  : 525.3692, found : 525.3695.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3 + 5$  vol.%  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.06 – 6.95 (m, 6H), 4.14 (q,  $J = 7.2$  Hz, 4H), 4.10 (s, 2H), 3.14 – 3.05 (m, 4H), 1.17 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H), 1.14 (d,  $J = 6.8$  Hz, 12H), 1.07 (d,  $J = 6.8$  Hz, 12H). MS (EI)  $m/z$  (%): 451 (1), 262 (90), 234 (6), 220 (10), 188 (42), 160 (14), 146 (100), 132 (19), 117 (10), 103 (3), 91 (14), 77 (6), 51 (2).

***Diethyl (2R,3S)-2,3-bis(3,5-bis(trifluoromethyl)phenylamino)succinate, (meso-7b) :***

HRMS (ESI+) exact mass calculated for  $[C_{24}H_{20}F_{12}N_2O_4 + H]^+$  : 629.1310, found : 629.1302.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3 + 5$  vol.%  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.24 (s, 2H), 7.03 (s, 4H), 4.69 (s, 2H), 4.29 (q,  $J = 7.1$  Hz, 4H), 1.31 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3 + 5$  vol.%  $CD_3OD$ )  $\delta$  169.42 (s), 146.98 (s), 132.93 (q,  $J = 32.9$  Hz), 123.33 (q,  $J = 272.6$  Hz), 113.19 (s), 112.42 (s), 62.86 (s), 58.33 (s), 14.10 (s).  $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CDCl_3 + 5$  vol.%  $CD_3OD$ )  $\delta$  -63.47 (s). MS (EI)  $m/z$  (%): 326 (2), 314 (48), 298 (2), 286 (52), 280 (7), 253 (7), 240 (100), 229 (10), 221 (3), 213 (24), 203 (1), 194 (7), 182 (3), 163 (5), 144 (3), 125 (1), 113 (1), 99 (1), 69 (2).

***Diethyl (2R,3S)-2,3-bis(4-chlorophenylamino)succinate, (meso-8b) :***

HRMS (ESI+) exact mass calculated for  $[C_{20}H_{22}Cl_2N_2O_4 + H]^+$  : 425.1035, found : 425.1023.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3 + 5$  vol.%  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.12 – 7.08 (m, 4H), 6.59 – 6.56 (m, 4H), 4.52 (s, 2H), 4.27 – 4.16 (m, 4H), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3 + 5$  vol.%  $CD_3OD$ )  $\delta$  170.50, 145.02, 129.39, 124.10, 115.44, 62.20, 59.15, 14.20. MS (EI)  $m/z$  (%): 424 ( $M^+$ , 1), 351 (1), 297 (4), 279 (1), 251 (1), 224 (5), 212 (73), 196 (2), 184 (33), 166 (6), 151 (6), 138 (100), 127 (17), 111 (31), 103 (4), 99 (3), 75 (13), 65 (3), 50 (3).

***Diethyl (2R,3S)-2,3-bis(4-fluorophenylamino)succinate, (meso-9b) :***

HRMS (ESI+) exact mass calculated for  $[C_{20}H_{22}F_2N_2O_4 + H]^+$  : 393.1626, found : 393.1615.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3 + 5$  vol.%  $CD_3OD$ )  $\delta$  6.89 – 6.83 (m, 4H), 6.63 – 6.59 (m, 4H), 4.47 (s, 2H), 4.27 – 4.11 (m, 4H), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3 + 5$  vol.%  $CD_3OD$ )  $\delta$  170.86 (s), 156.92 (d,  $J = 237.1$  Hz), 142.78 (s), 115.98 (d,  $J = 22.6$  Hz), 115.67 (d,  $J = 7.7$  Hz), 62.05 (s), 59.95 (s), 14.19 (s).  $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CDCl_3 + 5$  vol.%  $CD_3OD$ )  $\delta$  -125.60 (s). MS (EI)  $m/z$  (%): 392 ( $M^+$ , 1), 319 (2), 281 (3),

246 (3), 208 (4), 196 (63), 180 (2), 168 (35), 150 (7), 135 (7), 122 (100), 111 (11), 95 (31), 75 (8), 57 (2).

***Diethyl (2R,3S)-2,3-bis(2-fluorophenylamino)succinate, (meso-10b) :***

HRMS (ESI+) exact mass calculated for  $[C_{20}H_{22}F_2N_2O_4 + H]^+$  : 393.1626, found : 393.1613.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3 + 5$  vol.%  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.00 – 6.92 (m, 4H), 6.73 – 6.68 (m, 4H), 4.62 (s, 2H), 4.30 – 4.14 (m, 4H), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3 + 5$  vol.%  $CD_3OD$ )  $\delta$  170.35 (s), 152.16 (d,  $J = 240.5$  Hz), 134.86 (d,  $J = 11.6$  Hz), 124.70 (d,  $J = 3.6$  Hz), 119.06 (d,  $J = 6.8$  Hz), 115.17 (d,  $J = 18.6$  Hz), 113.70 (d,  $J = 2.6$  Hz), 62.20 (s), 59.11 (s), 14.15 (s).  $^{19}F$  NMR (376 MHz,  $CDCl_3 + 5$  vol.%  $CD_3OD$ )  $\delta$  -134.60 (s). MS (EI)  $m/z$  (%) : 392 ( $M^+$ , 2), 319 (4), 281 (1), 246 (7), 225 (3), 209 (2), 196 (89), 180 (1), 168 (49), 150 (6), 135 (5), 122 (100), 111 (6), 95 (14), 77 (4), 57 (1).

***Diethyl (2R,3S)-2,3-bis(2-bromophenylamino)succinate, (meso-11b) :***

HRMS (ESI+) exact mass calculated for  $[C_{20}H_{22}Br_2N_2O_4 + H]^+$  : 513.0025, found : 513.0022.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3 + 5$  vol.%  $CD_3OD$ )  $\delta$  (d,  $J = 7.5$  Hz, 2H), 7.11 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 6.65 – 6.61 (m, 4H), 4.67 (s, 2H), 4.32 – 4.18 (m, 4H), 1.30 (t,  $J = 6.9$  Hz, 6H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3 + 5$  vol.%  $CD_3OD$ )  $\delta$  170.08, 143.39, 132.93, 128.65, 119.77, 112.50, 111.03, 62.35, 59.18, 14.21. MS (EI)  $m/z$  (%) : 514 ( $[M+2]^+$ , 1), 441 (1), 368 (2), 286 (2), 258 (100), 228 (33), 207 (5), 184 (71), 155 (14), 132 (7), 104 (14), 91 (4), 77 (13), 65 (4), 51 (3).

***Diethyl (2R,3S)-2,3-bis(2,3,4,5,6-pentafluorophenylamino)succinate, (meso-12b) :***

HRMS (ESI+) exact mass calculated for  $[C_{20}H_{14}F_{10}N_2O_4 + H]^+$  : 537.0872, found : 537.0880.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3 + 5$  vol.%  $CD_3OD$ )  $\delta$  (S, S) and (R, R)-isomers : 4.69 (s, 2H, CH-CH), 4.19 (q,  $J=7.2$  Hz, 4H,  $-OCH_2CH_3$ ), 1.26 (t,  $J=7.2$  Hz, 6H,  $-OCH_2CH_3$ ). (S, R)-isomer : 4.67 (s, 2H, CH-CH), 4.19 (q,  $J=7.2$  Hz, 4H,  $-OCH_2CH_3$ ), 1.24 (t,  $J=7.2$  Hz, 6H,  $-OCH_2CH_3$ ). MS (EI)  $m/z$  (%) : 463 (1), 390 (1), 269 (47), 268 (19), 240 (38), 196 (14), 194 (100).

***Diethyl (2R,3S)-2,3-bis(4-methoxyphenylamino)succinate, (meso-13b) :***

HRMS (ESI+) exact mass calculated for  $[C_{22}H_{28}N_2O_6 + H]^+$  : 417.2026, found : 417.2021.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3 + 5$  vol.%  $CD_3OD$ )  $\delta$  6.74 (d,  $J = 8.9$  Hz, 4H), 6.64 (d,  $J = 8.9$  Hz, 4H), 4.45 (s, 2H), 4.22 – 4.14 (m, 4H), 3.71 (s, 6H), 1.25 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3 + 5$  vol.%  $CD_3OD$ )  $\delta$  171.27, 153.37, 140.55, 116.23, 114.98, 61.82, 60.40, 55.78, 14.19. MS (EI)  $m/z$  (%) : 416 ( $M^+$ , 1), 343 (1), 293 (6), 270 (1), 247 (1), 220

(4), 208 (53), 180 (20), 174 (11), 162 (6), 147 (4), 134 (100), 123 (8), 108 (14), 92 (8), 77 (12), 64 (4).

***Diethyl (2R,3S)-2,3-bis(3,5-dimethoxyphenylamino)succinate, (meso-14b) :***

HRMS (ESI+) exact mass calculated for  $[C_{24}H_{32}N_2O_8 + H]^+$  : 477.2237, found : 477.2235.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3 + 5$  vol.%  $CD_3OD$ )  $\delta$  5.90 (t,  $J = 2.1$  Hz, 1H), 5.84 (d,  $J = 2.1$  Hz, 2H), 4.59 (s, 1H), 4.26 – 4.17 (m, 2H), 3.65 (s, 6H), 1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3 + 5$  vol.%  $CD_3OD$ )  $\delta$  170.60, 161.86, 148.51, 92.80, 91.89, 62.08, 58.98, 55.19, 14.21. MS (EI)  $m/z$  (%) : 341 (1), 323 (14), 281 (4), 250 (29), 238 (100), 221 (3), 204 (33), 193 (9), 177 (25), 164 (100), 153 (34), 137 (56), 122 (33), 107 (15), 77 (14), 63 (8).

***Diethyl (2R,3S)-2,3-bis(3,4-(methylenedioxy)phenylamino)succinate, (meso-15b) :***

HRMS (ESI+) exact mass calculated for  $[C_{22}H_{24}N_2O_8 + H]^+$  : 445.1611, found : 445.1606.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3 + 5$  vol.%  $CD_3OD$ )  $\delta$  6.61 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 6.30 (d,  $J = 2.3$  Hz, 2H), 6.12 (dd,  $J = 8.3, 2.3$  Hz, 2H), 4.42 (d,  $J = 8.1$  Hz, 2H), 4.28 – 4.09 (m, 4H), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3 + 5$  vol.%  $CD_3OD$ )  $\delta$  171.04, 148.48, 141.98, 141.10, 108.69, 106.72, 100.88, 97.90, 61.92, 60.34, 14.19.

***Diethyl (2R,3S)-2,3-bis(cyclopropylamino)succinate (meso-16b) :***

HRMS (ESI+) exact mass calculated for  $[C_{14}H_{24}N_2O_4 + H]^+$  : 285.1809, found : 285.1812.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3, CD_3OD$ ) ( $\delta$ , ppm) : 4.22-4.09 (m, 4H,  $-OCH_2CH_3$ ), 3.61 (s, 2H, CH-CH), 2.15-2.07 (m, 2H, NH-CH<), 7.02 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H,  $-OCH_2CH_3$ ), 0.46-0.21 (m, 8H,  $CH_2-CH_2$ ).  $^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3, CD_3OD$ ) ( $\delta$ , ppm) : 172.72, 62.98, 61.11, 28.69, 14.26, 6.89, 6.26. MS (EI)  $m/z$  (%) : 284 ( $M^+$ , 0), 255 (5), 241 (2), 228 (30), 211 (17), 198 (11), 182 (12), 181 (12), 154 (8), 152 (12), 143 (27), 142 (100), 114 (47), 109 (17), 108 (11), 96 (18), 82 (17), 81 (8), 80 (13), 70 (13), 69 (15), 68 (54), 57 (12), 56 (13).

***Diethyl (2R\*,3R\*)-2,3-bis(cyclopropylamino)succinate (rac-16b) :***

HRMS (ESI+) exact mass calculated for  $[C_{14}H_{24}N_2O_4 + H]^+$  : 285.1809, found : 285.1810.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3, CD_3OD$ ) ( $\delta$ , ppm) : 4.17 (qd,  $J_1 = 7.1$  Hz,  $J_2 = 1.3$  Hz, 4H,  $-OCH_2CH_3$ ), 3.72 (s, 2H, CH-CH), 2.17-2.09 (m, 4H), 1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H,  $-OCH_2CH_3$ ), 0.41-0.33 (m, 4H,  $CH_2-CH_2$ ), 0.33-0.24-0.11-0.03 (m, 4H,  $CH_2-CH_2$ ).  $^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3, CD_3OD$ ) ( $\delta$ , ppm) : 173.08, 63.96, 61.23, 29.57, 14.32, 7.00, 6.22. MS (EI)  $m/z$  (%) : 284 ( $M^+$ , 0), 255 (5), 241 (1), 228 (30), 211 (15), 198 (9), 182 (11), 181 (9), 154 (8), 152 (9), 143 (28), 142 (100), 114 (48), 109 (14), 108 (11), 96 (19), 82 (17), 81 (8), 80 (13), 70 (12), 69 (14), 68 (54), 57 (10), 56 (11).

***Diethyl (2R,3S)-2,3-bis(cyclopropylmethylamino)succinate (meso-17b) :***

HRMS (ESI+) exact mass calculated for  $[C_{16}H_{28}N_2O_4 + H]^+$  : 313.2122, found : 313.2126.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $CD_3OD$ ) ( $\delta$ , ppm) : 4.25-4.11 (m, 4H,  $-OCH_2CH_3$ ), 3.61 (s, 2H, CH-CH), 2.43 (dd,  $J_1 = 12.0$  Hz,  $J_2 = 6.5$  Hz, 2H,  $-NH-CH_AH_B-CH$ ), 2.32 (dd,  $J_1 = 11.8$  Hz,  $J_2 = 7.4$  Hz, 2H,  $-NH-CH_AH_B-CH$ ), 2.20 (bs, 2H, NH), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H,  $-OCH_2CH_3$ ), 0.90-0.77 (m, 2H,  $NH-CH_2-CH$ ), 0.46-0.37 (m, 4H,  $CH_{2cyclopropyl}$ ), 0.10-0.02 (m, 4H,  $CH_{2cyclopropyl}$ ).  $^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $CD_3OD$ ) ( $\delta$ , ppm) : 172.87 (C=O), 63.15 (CH-CH), 61.22 ( $-OCH_2CH_3$ ), 53.94 ( $-NH-CH_2-CH$ ), 14.30 ( $-OCH_2CH_3$ ), 11.07 (NH- $CH_2-CH$ ), 3.52 ( $CH_{2cyclopropyl}$ ), 3.18 ( $CH_{2cyclopropyl}$ ). MS (EI) m/z (%) : 314 ( $M^+$ , 0), 271 (0.3), 239 (11), 212 (1), 196 (1), 185 (1), 168 (6), 166 (5), 157 (19), 156 (100), 138 (1), 128 (23), 122 (4), 111 (3), 102 (13), 99 (2), 94 (4), 84 (11), 83 (3), 82 (38), 70 (4), 69 (5), 68 (5), 56 (9), 55 (89), 54 (6), 53 (6).

***Diethyl (2R\*,3R\*)-2,3-bis(cyclopropylmethylamino)succinate (rac-17b) :***

HRMS (ESI+) exact mass calculated for  $[C_{16}H_{28}N_2O_4 + H]^+$  : 313.2122, found : 313.2125.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $CD_3OD$ ) ( $\delta$ , ppm) : 4.14 (q,  $J = 7.1$  Hz, 4H,  $-OCH_2CH_3$ ), 3.58 (s, 2H, CH-CH), 2.50 (dd,  $J_1 = 11.8$  Hz,  $J_2 = 6.2$  Hz, 2H,  $-NH-CH_AH_B-CH$ ), 2.29 (dd,  $J_1 = 11.8$  Hz,  $J_2 = 7.5$  Hz, 2H,  $-NH-CH_AH_B-CH$ ), 2.03 (bs, 2H, NH), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H,  $-OCH_2CH_3$ ), 0.94-0.82 (m, 2H,  $NH-CH_2-CH$ ), 0.49-0.40 (m, 4H,  $CH_{2cyclopropyl}$ ), 0.12-0.05 (m, 4H,  $CH_{2cyclopropyl}$ ).  $^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $CD_3OD$ ) ( $\delta$ , ppm) : 172.60 (C=O), 62.72 (CH-CH), 61.08 ( $-OCH_2CH_3$ ), 53.34 ( $-NH-CH_2-CH$ ), 14.25 ( $-OCH_2CH_3$ ), 11.06 (NH- $CH_2-CH$ ), 3.51 ( $CH_{2cyclopropyl}$ ), 3.31 ( $CH_{2cyclopropyl}$ ). MS (EI) m/z (%) : 314 ( $M^+$ , 0), 271 (0.3), 239 (11), 212 (1), 196 (1), 185 (1), 168 (4), 166 (4), 157 (19), 156 (100), 138 (1), 128 (22), 122 (3), 111 (3), 102 (12), 99 (1), 94 (3), 84 (10), 83 (4), 82 (33), 70 (3), 69 (4), 68 (4), 56 (8), 55 (80), 54 (5), 53 (5).

***Diethyl (2R,3S)-2,3-bis(n-butylamino)succinate (meso-18b) :***

HRMS (ESI+) exact mass calculated for  $[C_{16}H_{32}N_2O_4 + H]^+$  : 317.2435, found : 317.2436.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $CD_3OD$ ) ( $\delta$ , ppm) : 4.22-4.13 (m, 4H,  $-OCH_2CH_3$ ), 3.54 (s, 2H, CH-CH), 2.68-2.58-2.40-2.31 (m, 4H,  $NH-CH_2-$ ), 1.41-1.31 (m, 4H,  $NH-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 1.31-1.18 (m, 4H,  $NH-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H,  $-OCH_2CH_3$ ), 0.85 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H,  $NH-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ).  $^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $CD_3OD$ ) ( $\delta$ , ppm) : 172.95 ( $CO_2Et$ ), 63.59 (CH-CH), 61.21 ( $OCH_2CH_3$ ), 48.61 ( $NH-CH_2-$ ), 32.14 ( $NH-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 20.28 ( $NH-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 14.28 ( $-OCH_2CH_3$ ), 13.94 ( $NH-CH_2CH_2CH_2CH_3$ ). MS (EI) m/z (%) : 316 ( $M^+$ , 0), 271 (1), 243 (13), 200 (1), 170 (7), 159 (18), 158 (100), 155 (3), 130 (35), 128 (4), 127 (5), 126 (4), 116 (14), 102 (5), 88 (8), 86 (7), 84 (13), 83 (3), 82 (6), 74 (6), 69 (4), 57 (24), 56 (3), 55 (3).

**Diethyl (2R\*,3R\*)-2,3-bis(n-butylamino)succinate (rac-18b) :**

HRMS (ESI+) exact mass calculated for  $[C_{16}H_{32}N_2O_4 + H]^+$  : 317.2435, found : 317.2437.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $CD_3OD$ ) ( $\delta$ , ppm) : 4.11 (q,  $J = 7.1$  Hz, 4H,  $-OCH_2CH_3$ ), 3.45 (s, 2H, CH-CH), 2.59-2.50-2.42-2.33 (m, 4H, NH- $CH_2-$ ), 1.42-1.31 (m, 4H, NH- $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 1.31-1.21 (m, 4H, NH- $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 1.20 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H,  $-OCH_2CH_3$ ), 0.83 (t,  $J = 7.2$  Hz, 6H, NH- $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ).  $^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $CD_3OD$ ) ( $\delta$ , ppm) : 172.78 ( $CO_2Et$ ), 63.23 (CH-CH), 61.04 ( $OCH_2CH_3$ ), 47.95 (NH- $CH_2-$ ), 32.16 (NH- $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 20.35 (NH- $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ), 14.25 ( $-OCH_2CH_3$ ), 13.95 (NH- $CH_2CH_2CH_2CH_3$ ). MS (EI)  $m/z$  (%) : 316 ( $M^+$ , 0), 271 (1), 243 (12), 214 (1), 200 (2), 170 (8), 159 (17), 158 (100), 155 (6), 130 (32), 128 (5), 127 (5), 126 (6), 116 (12), 102 (5), 88 (7), 86 (10), 84 (18), 82 (6), 74 (6), 69 (4), 68 (4), 57 (37).

**Diethyl (2R,3S)-2,3-bis(morpholylamino)succinate (meso-19b) :**

HRMS (ESI+) exact mass calculated for  $[C_{16}H_{28}N_2O_6 + H]^+$  : 345.2020, found : 345.2023.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $CD_3OD$ ) ( $\delta$ , ppm) : 4.21-4.06 (m, 4H,  $-OCH_2CH_3$ ), 3.66 (s, 2H, CH-CH), 3.65 (t,  $J = 4.7$  Hz, 8H, N- $CH_2-CH_2-O$ ), 2.67 (tdd,  $J_1 = 53.8$  Hz,  $J_2 = 11.4$  Hz,  $J_3 = 4.8$  Hz, 8H, N- $CH_2-CH_2-O$ ), 2.14 (bs, 2H, NH), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H,  $-OCH_2CH_3$ ).  $^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $CD_3OD$ ) ( $\delta$ , ppm) : 170.18, 67.69, 64.71, 60.81, 50.02, 14.41. MS (EI)  $m/z$  (%) : 344 ( $M^+$ , 0), 271 (6), 198 (7), 186 (1), 184 (2), 173 (10), 172 (100), 156 (2), 145 (1), 144 (20), 140 (2), 126 (2), 112 (2), 100 (6), 98 (2), 86 (1), 82 (4), 81 (2), 70 (1), 57 (1), 56 (2), 55 (2), 54 (2).

**Diethyl (2R,3S)-2,3-bis(benzylamino)succinate (meso-20b) :**

HRMS (ESI+) exact mass calculated for  $[C_{22}H_{28}N_2O_4 + H]^+$  : 385.2122, found : 345.2122.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $CD_3OD$ ) ( $\delta$ , ppm) : 7.30-7.18 (m, 10H,  $H_{arom}$ ), 4.21-4.01 (m, 4H,  $-OCH_2CH_3$ ), 3.88 (d,  $J = 13.2$  Hz, 2H,  $-NH-CH_AH_B-Ph$ ), 3.62 (s, 2H, CH-CH), 3.57 (d,  $J = 13.2$  Hz, 2H,  $-NH-CH_AH_B-Ph$ ), 1.50 (bs, 2H, NH), 1.17 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H,  $-OCH_2CH_3$ ).  $^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $CD_3OD$ ) ( $\delta$ , ppm) : 172.68, 139.77, 128.40, 128.29, 127.09, 62.35, 61.28, 52.51, 14.14. MS (EI)  $m/z$  (%) : 384 ( $M^+$ , 0), 312 (2), 311 (7), 279 (2), 231 (1), 204 (1), 193 (12), 192 (65), 164 (5), 147 (3), 130 (2), 120 (4), 118 (4), 117 (4), 107 (1), 106 (3), 103 (1), 102 (14), 92 (10), 91 (100), 90 (2), 89 (2), 65 (5).

**Diethyl (2R\*,3R\*)-2,3-bis(benzylamino)succinate (rac-20b) :**

$^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $CD_3OD$ ) ( $\delta$ , ppm) : 7.37-7.16 (m, 10H,  $H_{arom}$ ), 4.14 (q,  $J = 7.1$  Hz, 4H,  $-OCH_2CH_3$ ), 3.78 (d,  $J = 13.1$  Hz, 2H,  $-NH-CH_AH_B-Ph$ ), 3.59 (d,  $J = 13.1$  Hz, 2H,  $-NH-CH_AH_B-Ph$ ), 3.56 (s, 2H, CH-CH), 2.65 (bs, 2H, NH), 1.23 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H,  $-OCH_2CH_3$ ).  $^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3$ ,  $CD_3OD$ ) ( $\delta$ , ppm) : 172.51, 139.52, 128.37,



128.31, 127.14, 62.43, 61.09, 51.94, 14.21. MS (EI)  $m/z$  (%): 384 ( $M^+$ , 0), 312 (1), 311 (5), 279 (2), 231 (1), 204 (1), 193 (11), 192 (60), 164 (4), 158 (1), 147 (3), 130 (1), 120 (4), 118 (4), 117 (4), 107 (2), 106 (4), 103 (1), 102 (13), 92 (9), 91 (100), 90 (2), 89 (2), 77 (1), 65 (5).

***Diethyl 2,3-bis[(S)-1-phenylethylamino]succinate, 21b (qq) :***

HRMS (ESI+) exact mass calculated for  $[C_{24}H_{32}N_2O_4 + H]^+$  : 413.2435, found : 413.2430.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3 + 5 \text{ vol.}\% CD_3OD$ ) ( $\delta$ , ppm) : 7.25-7.15 (m, 10H,  $H_{arom}$ ), 4.14-3.69 (m, 4H,  $-OCH_2CH_3$ ), 3.61 (q,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 2H,  $-NH-CHPh-CH_3$ ), 3.26 (s, 2H,  $-CH-CH-$ ), 2.34 (bs, 2H, NH), 1.31 (d,  $J = 6.6 \text{ Hz}$ , 6H,  $-NH-CHPh-CH_3$ ), 0.96 (t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 6H,  $-OCH_2CH_3$ ).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3 + 5 \text{ vol.}\% CD_3OD$ ) ( $\delta$ , ppm) : 173.07 (2C, C=O), 145.28 (2C,  $C_{arom}$ ), 128.25 (4C,  $o-C_{arom}$ ), 127.18 (4C,  $m-C_{arom}$ ), 127.08 (2C,  $p-C_{arom}$ ), 61.19 (2C,  $-OCH_2CH_3$ ), 61.10 (2C,  $-CH-CH-$ ), 57.16 (2C,  $-NH-CHPh-CH_3$ ), 25.26 (2C,  $-NH-CHPh-CH_3$ ), 13.87 ( $-OCH_2CH_3$ ). MS (EI)  $m/z$  (%): 339 (2), 293 (1), 216 (1), 206 (23), 176 (2), 160 (2), 144 (1), 131 (4), 120 (2), 105 (100), 91 (4), 79 (8), 69 (1), 51 (2).

***Diethyl 2,3-bis[(S)-1-phenylethylamino]succinate, 21b (q) :***

HRMS (ESI+) exact mass calculated for  $[C_{24}H_{32}N_2O_4 + H]^+$  : 413.2435, found : 413.2434.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3 + 5 \text{ vol.}\% CD_3OD$ ) ( $\delta$ , ppm) : 7.31-7.11 (m, 10H,  $H_{arom}$ ), 4.10 (q,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ , 4H,  $-OCH_2CH_3$ ), 3.69 (q,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , 2H,  $-NH-CHPh-CH_3$ ), 3.39 (d,  $J = 5.6 \text{ Hz}$ , 2H,  $-CH-CH-$ ), 1.96 (bs, 2H, NH), 1.30 (d,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , 6H,  $-NH-CHPh-CH_3$ ), 1.17 (t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ , 6H,  $-OCH_2CH_3$ ).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3 + 5 \text{ vol.}\% CD_3OD$ ) ( $\delta$ , ppm) : 173.45 (2C, C=O), 144.89 (2C,  $C_{arom}$ ), 128.48 (4C,  $o-C_{arom}$ ), 127.35 (4C,  $m-C_{arom}$ ), 127.31 (2C,  $p-C_{arom}$ ), 60.99 (2C,  $-CH-CH-$ ), 60.95 (2C,  $-OCH_2CH_3$ ), 56.72 (2C,  $-NH-CHPh-CH_3$ ), 25.00 (2C,  $-NH-CHPh-CH_3$ ), 14.26 ( $-OCH_2CH_3$ ). MS (EI)  $m/z$  (%): 339 (1), 293 (1), 245 (1), 216 (1), 206 (16), 176 (3), 160 (3), 144 (1), 131 (5), 120 (2), 105 (100), 91 (5), 77 (11), 51 (3).

***Diethyl 2,3-bis[(S)-1-phenylethylamino]succinate, 21b (m) :***

HRMS (ESI+) exact mass calculated for  $[C_{24}H_{32}N_2O_4 + H]^+$  : 413.2435, found : 413.2434.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3 + 5 \text{ vol.}\% CD_3OD$ ) ( $\delta$ , ppm) : 7.31-7.11 (m, 10H,  $H_{arom}$ ), 4.06-3.91 (m, 4H,  $-OCH_2CH_3$ ), 3.35 (q,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , 2H,  $-NH-CHPh-CH_3$ ), 3.24 (d,  $J = 5.7 \text{ Hz}$ , 2H,  $-CH-CH-$ ), 1.96 (bs, 2H, NH), 1.16 (d,  $J = 6.5 \text{ Hz}$ , 6H,  $-NH-CHPh-CH_3$ ), 1.12 (t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 6H,  $-OCH_2CH_3$ ).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3 + 5 \text{ vol.}\% CD_3OD$ ) ( $\delta$ , ppm) : 172.26 (2C, C=O), 144.72 (2C,  $C_{arom}$ ), 128.40 (4C,  $o-C_{arom}$ ), 127.16 (4C,  $m-C_{arom}$ ), 126.87 (2C,  $p-C_{arom}$ ), 60.95 (2C,  $-OCH_2CH_3$ ), 60.03 (2C,  $-CH-CH-$ ), 55.72 (2C,  $-NH-CHPh-CH_3$ ), 25.54 (2C,  $-NH-CHPh-CH_3$ ), 14.11 ( $-OCH_2CH_3$ ). MS (EI)  $m/z$  (%): 339 (1), 293 (1), 245

(1), 216 (1), 206 (16), 176 (3), 160 (3), 144 (1), 131 (5), 120 (2), 105 (100), 91 (5), 77 (11), 51 (3).

***Diethyl 2,3-bis[methyl (S)-alaninato]succinate, 22b (q) :***

HRMS (ESI+) exact mass calculated for [C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> + H]<sup>+</sup> : 377.1918, found : 377.1912. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + 5 vol.% CD<sub>3</sub>OD) (δ, ppm) : 4.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.66 (s, 6H), 3.23 (q, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.08 (bs, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H), 1.19 (d, *J* = 6.9 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub> + 5 vol.% CD<sub>3</sub>OD) (δ, ppm) : 174.99, 172.18, 61.95, 61.50, 55.70, 52.00, 18.55, 14.25. MS (EI) *m/z* (%) : 317 (9), 303 (2), 275 (1), 257 (2), 229 (10), 214 (4), 197 (5), 188 (100), 169 (8), 160 (23), 142 (10), 128 (49), 114 (20), 100 (30), 86 (12), 68 (7), 56 (20).

***Diethyl 2,3-bis[methyl (S)-alaninato]succinate, 22b (m) :***

HRMS (ESI+) exact mass calculated for [C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> + H]<sup>+</sup> : 377.1918, found : 377.1918. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + 5 vol.% CD<sub>3</sub>OD) (δ, ppm) : 4.18 – 4.11 (m, 4H), 3.67 (s, 6H), 3.60 (s, 2H), 3.45 (q, *J* = 6.8 Hz, 2H), 1.28 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub> + 5 vol.% CD<sub>3</sub>OD) (δ, ppm) : 175.25, 172.14, 61.80, 61.42, 54.84, 51.94, 18.90, 14.12. MS (EI) *m/z* (%) : 317 (6), 229 (6), 188 (100), 169 (4), 160 (25), 142 (5), 130 (45), 111 (4), 100 (17), 86 (4), 56 (10).

***Diethyl 2,3-bis[methyl (S)-prolinato]succinate, 23b (m) :***

HRMS (ESI+) exact mass calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> + H]<sup>+</sup> : 429.2231, found : 429.2235. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + 5 vol.% CD<sub>3</sub>OD) (δ, ppm) : 4.22 – 4.06 (m, 4H), 4.09 (bs, 2H), 3.81 (bs, 2H), 3.69 (s, 6H), 3.37 – 3.28 ; 2.72 – 2.63 (m, 4H), 2.06 – 1.92 (m, 4H), 1.92 – 1.69 (m, 4H), 1.47 (bs, 2H), 1.25 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub> + 5 vol.% CD<sub>3</sub>OD) (δ, ppm) : 174.83, 170.48, 62.04, 61.53, 60.72, 51.80, 47.82, 29.73, 24.06, 14.42. MS (EI) *m/z* (%) : 369 (1), 240 (1), 223 (5), 214 (100), 186 (9), 168 (5), 154 (3), 140 (42), 127 (3), 108 (1), 94 (6), 80 (9), 70 (30), 55 (4).

***Diethyl 2,3-bis[methyl (S)-prolinato]succinate, 23b (qq) :***

HRMS (ESI+) exact mass calculated for [C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> + H]<sup>+</sup> : 429.2231, found : 429.2224. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + 5 vol.% CD<sub>3</sub>OD) (δ, ppm) : 4.21 – 4.13 ; 4.09 – 4.01 (m, 4H), 3.98 (s, 2H), 3.83 (bs, 2H), 3.61 (s, 6H), 3.44 – 3.18 ; 2.85 – 2.78 (m, 4H), 2.11 (bs, 2H), 1.86 – 1.64 (m, 4H), 1.80 – 1.66 (m, 4H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (101 MHz, CDCl<sub>3</sub> + 5 vol.% CD<sub>3</sub>OD) (δ, ppm) : 175.96, 169.31, 63.33, 60.96, 60.47, 51.64, 49.97, 24.17, 14.59. MS (EI) *m/z* (%) : 369 (2), 254 (1), 240 (7), 223 (5), 214 (100), 194 (2), 186 (9), 168 (7), 154 (7), 140 (72), 126 (5), 108 (2), 94 (9), 80 (14), 70 (35), 55 (9).



***Diethyl 2,3-bis[methyl (S)-prolinato]succinate, 23b (q) :***

HRMS (ESI+) exact mass calculated for  $[C_{20}H_{32}N_2O_8 + H]^+$  : 429.2231, found : 429.2224.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3 + 5 \text{ vol.}\% CD_3OD$ ) ( $\delta$ , ppm) : 4.20 – 4.11 ; 4.03 – 3.96 (m, 4H), 3.64 – 3.59 (m, 2H), 3.98 (s, 2H), 3.68 (s, 6H), 3.09 – 3.03 ; 2.69 – 2.62 (m, 4H), 2.11 (bs, 2H), 1.98 – 1.81 (m, 4H), 1.93 – 1.81 (m, 4H), 1.22 (t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ , 6H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3 + 5 \text{ vol.}\% CD_3OD$ ) ( $\delta$ , ppm) : 174.13, 171.11, 63.33, 62.80, 60.25, 51.79, 47.45, 29.03, 24.50, 14.23. MS (EI)  $m/z$  (%) : 369 (2), 254 (1), 240 (7), 223 (5), 214 (100), 194 (2), 186 (9), 168 (7), 154 (7), 140 (72), 126 (5), 108 (2), 94 (9), 80 (14), 70 (35), 55 (9).

***Diethyl (2R,3S)-2,3-bis(4-hydroxyphenylamino)succinate, (meso-24b) :***

HRMS (ESI+) exact mass calculated for  $[C_{20}H_{24}N_2O_6 + H]^+$  : 389.1713, found : 389.1707.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3 + CD_3OD$  1 : 1 vol.)  $\delta$  6.67 – 6.63 (m, 4H), 6.58 – 6.55 (m, 4H), 4.39 (s, 2H), 4.20 – 4.13 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 1.23 (t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ , 6H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3 + CD_3OD$  1 : 1 vol.)  $\delta$  171.80, 150.43, 139.78, 116.89, 116.29, 62.00, 60.80, 14.21. MS (EI)  $m/z$  (%) : 389 ( $[M^+1]^+$ , 1), 315 (1), 279 (2), 242 (1), 207 (4), 194 (39), 178 (1), 166 (14), 148 (8), 133 (4), 120 (100), 109 (7), 93 (19), 80 (3), 65 (14), 53 (3).

***Diethyl (2R,3S)-2,3-bis(4-vinylphenylamino)succinate, (meso-25b) :***

HRMS (ESI+) exact mass calculated for  $[C_{24}H_{28}N_2O_4 + H]^+$  : 409.2127, found : 409.2126.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3 + 5 \text{ vol}\% CD_3OD$ ) 7.23 (d,  $J = 8.5 \text{ Hz}$ , 4H), 6.62 – 6.55 (m, 6H), 5.53 (dd,  $J = 17.6, 0.6 \text{ Hz}$ , 2H), 5.03 (dd,  $J = 10.9, 0.6 \text{ Hz}$ , 2H), 4.61 (s, 2H), 4.26 – 4.18 (m, 4H), 1.28 (t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ , 6H).  $^{13}C$  NMR (101 MHz,  $CDCl_3 + 5 \text{ vol.}\% CD_3OD$ )  $\delta$  170.69, 146.17, 136.46, 129.10, 127.56, 114.18, 110.56, 62.08, 59.06, 14.22. MS (EI)  $m/z$  (%) : 204 (51), 176 (11), 130 (100), 119 (13), 103 (34), 77 (16).

***Diethyl (2R,3S)-2,3-bis(allylamino)succinate (meso-26b) :***

HRMS (ESI+) exact mass calculated for  $[C_{14}H_{24}N_2O_4 + H]^+$  : 285.1809, found : 285.1811.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3 + 5 \text{ vol.}\% CD_3OD$ ) ( $\delta$ , ppm) : 5.86-5.74 (m, 2H,  $-CH=CH_2$ ), 5.18-5.00 (m, 2H,  $-CH=CH_2$ ), 4.22-4.14 (m, 4H,  $-OCH_2CH_3$ ), 3.60 (s, 2H, CH-CH), 3.31-3.24 (m, 2H,  $-NH-CH_AH_B-CH=CH_2$ ), 3.14-3.07 (m, 2H,  $-NH-CH_AH_B-CH=CH_2$ ), 2.04 (bs, 2H, NH), 1.24 (t,  $J = 7.1 \text{ Hz}$ , 6H,  $-OCH_2CH_3$ ).  $^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3 + 5 \text{ vol.}\% CD_3OD$ ) ( $\delta$ , ppm) : 172.53 (C=O), 136.14 ( $-CH=CH_2$ ), 116.64 ( $-CH=CH_2$ ), 62.30 (CH-CH), 61.32 ( $-OCH_2CH_3$ ), 51.29 ( $-NH-CH_2-CH=CH_2$ ), 14.23 ( $-OCH_2CH_3$ ). MS (EI)  $m/z$  (%) : 284 ( $M^+$ , 0), 253 (2), 211 (7), 169 (2), 154 (3), 143 (18), 142 (100), 115 (2), 114 (38), 112 (2), 108 (3), 102 (23), 99 (3), 97 (6), 95 (6), 88 (2), 82 (4), 80 (4), 74 (2), 70 (9), 69 (8), 68 (72), 67 (15), 57 (4), 56 (8), 55 (4), 54 (3).

***Diethyl (2R\*,3R\*)-2,3-bis(allylamino)succinate (rac-26b) :***

HRMS (ESI+) exact mass calculated for  $[C_{14}H_{24}N_2O_4 + H]^+$  : 285.1809, found : 285.1811.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3 + 5$  vol.%  $CD_3OD$ ) ( $\delta$ , ppm) : 5.77-5.66 (m, 2H, -CH=CH<sub>2</sub>), 5.18-5.00 (m, 2H, -CH=CH<sub>2</sub>), 4.15 (q,  $J = 7.1$  Hz, 4H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.54 (s, 2H, CH-CH), 3.31-3.24 (m, 2H, -NH-CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 3.08-3.01 (m, 2H, -NH-CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 2.04 (bs, 2H, NH), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).  $^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3 + 5$  vol.%  $CD_3OD$ ) ( $\delta$ , ppm) : 172.78 (C=O), 136.41 (-CH=CH<sub>2</sub>), 116.73 (-CH=CH<sub>2</sub>), 62.16 (CH-CH), 61.16 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 50.70 (-NH-CH<sub>2</sub>-CH=CH<sub>2</sub>), 14.28 (-OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). MS (EI)  $m/z$  (%) : 284 (M<sup>+</sup>, 0), 253 (2), 211 (8), 169 (2), 154 (3), 152 (2), 144 (1), 143 (18), 142 (100), 138 (2), 127 (5), 126 (3), 115 (2), 114 (38), 112 (3), 109 (1), 108 (4), 102 (24), 99 (5), 97 (5), 96 (3), 95 (7), 88 (3), 82 (5), 81 (2), 80 (6), 74 (2), 70 (11), 69 (9), 68 (81), 67 (17), 57 (6), 56 (9), 55 (6), 54 (5), 53 (3).

***Diethyl (2R,3S)-2,3-bis(propargylamino)succinate (meso-27b) :***

HRMS (ESI+) exact mass calculated for  $[C_{14}H_{20}N_2O_4 + H]^+$  : 281.1496, found : 281.1499.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3 + 5$  vol.%  $CD_3OD$ ) ( $\delta$ , ppm) : 4.23-4.09 (m, 4H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.84 (s, 2H, CH-CH), 3.38 (d,  $J = 2.5$  Hz, 4H, -NH-CH<sub>2</sub>-C $\equiv$ CH), 2.20 (t,  $J = 2.5$  Hz, 2H, -C $\equiv$ CH), 2.04 (bs, 2H, NH), 1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).  $^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3 + 5$  vol.%  $CD_3OD$ ) ( $\delta$ , ppm) : 172.15, 81.21, 72.06, 61.60, 61.45, 37.32, 14.26. MS (EI)  $m/z$  (%) : 280 (M<sup>+</sup>, 0), 207 (13), 152 (3), 141 (48), 140 (100), 133 (3), 112 (56), 102 (38), 95 (10), 94 (12), 93 (6), 80 (9), 68 (13), 66 (41), 54 (7).

***Diethyl (2R\*,3R\*)-2,3-bis(propargylamino)succinate (rac-27b) :***

HRMS (ESI+) exact mass calculated for  $[C_{14}H_{20}N_2O_4 + H]^+$  : 281.1496, found : 281.1499.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3 + 5$  vol.%  $CD_3OD$ ) ( $\delta$ , ppm) : 4.21 (q,  $J = 7.1$  Hz, 4H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.79 (s, 2H, CH-CH), 3.47 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H, -NH-CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>-C $\equiv$ CH), 3.45 (d,  $J = 2.5$  Hz, 2H, -NH-CH<sub>A</sub>H<sub>B</sub>-C $\equiv$ CH), 2.14 (t,  $J = 2.5$  Hz, 2H, -C $\equiv$ CH), 2.04 (bs, 2H, NH), 1.24 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>).  $^{13}C$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3 + 5$  vol.%  $CD_3OD$ ) ( $\delta$ , ppm) : 171.65, 81.21, 71.74, 61.30, 61.60, 36.94, 14.15. MS (EI)  $m/z$  (%) : 280 (M<sup>+</sup>, 0), 207 (13), 152 (4), 141 (47), 140 (100), 133 (6), 112 (56), 102 (36), 95 (11), 94 (13), 93 (10), 80 (9), 68 (16), 67 (6), 66 (48), 65 (8), 54 (8).

***Diethyl (2R,3S)-2,3-bis(furfurylamino)succinate (meso-28b) :***

HRMS (ESI+) exact mass calculated for  $[C_{18}H_{24}N_2O_6 + H]^+$  : 365.1707, found : 365.1711.  $^1H$  NMR (400 MHz,  $CDCl_3 + 5$  vol.%  $CD_3OD$ ) ( $\delta$ , ppm) : 7.31 (dd,  $J = 1.8, 0.8$  Hz, 2H, -CH=CH-O-), 6.26 (dd,  $J = 3.4, 2.1$  Hz, 2H, =CH-CH=(-O)-CH<sub>2</sub>), 6.14 (dd,  $J = 3.2, 0.6$  Hz, 2H, =CH-CH=(-O)-CH<sub>2</sub>), 4.18 – 4.01 (m, 4H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.76 (d,  $J = 14.4$  Hz,

2H, -CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Et), 3.66 (d,  $J = 15.1$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Et), 3.58 (s, 2H, CH-CH), 2.13 (bs, 2H, NH), 1.21 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + 5 vol.% CD<sub>3</sub>OD) ( $\delta$ , ppm) : 172.04, 153.16, 142.05, 110.22, 107.46, 61.99, 61.27, 44.64, 14.17. MS (EI)  $m/z$  (%) : 364 (M<sup>+</sup>, 0), 291 (1), 269 (2), 207 (3), 182 (12), 152 (2), 135 (2), 108 (9), 107 (9), 102 (9), 82 (8), 81 (100), 53 (14), 52 (4), 51 (3).

***Diethyl (2R\*,3R\*)-2,3-bis(furfurylamino)succinate (rac-28b) :***

HRMS (ESI+) exact mass calculated for [C<sub>18</sub>H<sub>24</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> + H]<sup>+</sup> : 365.1707, found : 365.1711. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + 5 vol.% CD<sub>3</sub>OD) ( $\delta$ , ppm) : 7.29 (dd,  $J = 1.8, 0.8$  Hz, 2H, -CH=CH-O-), 6.24 (dd,  $J = 3.3, 1.9$  Hz, 2H, =CH-CH=(-O-)-CH<sub>2</sub>), 6.09 (dd,  $J = 3.1, 0.5$  Hz, 2H=CH-CH=(-O-)-CH<sub>2</sub>), 4.10 (q,  $J = 7.1$  Hz, 4H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>), 3.77 (d,  $J = 14.6$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Et), 3.62 (d,  $J = 14.6$  Hz, 2H, -CH<sub>2</sub>-NH-CH<sub>2</sub>-CO<sub>2</sub>Et), 3.62 (s, 2H, CH-CH), 2.13 (bs, 2H, NH), 1.20 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H, -OCH<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>). <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub> + 5 vol.% CD<sub>3</sub>OD) ( $\delta$ , ppm) : 172.36, 153.36, 141.98, 110.17, 62.17, 61.43, 45.04, 14.18. MS (EI)  $m/z$  (%) : 364 (M<sup>+</sup>, 0), 291 (1), 269 (2), 207 (3), 182 (12), 152 (2), 135 (2), 108 (9), 107 (9), 102 (9), 97 (3), 96 (4), 82 (8), 81 (100), 53 (14), 52 (4), 51 (3).

***Diethyl 2,3-bis(ferrocenylamino)succinate (isomer1, 29b) :***

HRMS (ESI+) exact mass calculated for [C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>Fe<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup> : 572.1055, found : 572.1057. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$ , ppm) : 4.37 – 4.26 (m, 4H), 4.21 – 4.22 (m, 2H), 4.09 (s, 10H), 3.98 (dd,  $J = 3.5, 1.6$  Hz, 2H), 3.88 (s, 2H), 3.90 – 3.86 (m, 4H), 3.47 (bs, 1H, NH), 3.46 (bs, 1H, NH), 1.36 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$ , ppm) : 171.58, 109.16, 68.34, 63.67, 63.63, 63.31, 62.03, 58.28, 56.23.

***Diethyl 2,3-bis(ferrocenylamino)succinate (isomer2, 29b) :***

HRMS (ESI+) exact mass calculated for [C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>Fe<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>]<sup>+</sup> : 572.1055, found : 572.1057. <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$ , ppm) : 4.36 – 4.31 (m, 2H), 4.26 – 4.21 (m, 2H), 4.21 – 4.17 (m, 2H), 4.09 (s, 10H), 3.93 (dd,  $J = 3.2, 1.8$  Hz, 2H), 3.84 – 3.86 (m, 4H), 3.76 – 3.73 (m, 2H), 3.42 (bs, 1H, NH), 3.40 (bs, 1H, NH), 1.35 (t,  $J = 7.1$  Hz, 6H). <sup>13</sup>C NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) ( $\delta$ , ppm) : 172.01, 108.71, 68.43, 63.63, 63.55, 62.87, 62.24, 58.74, 55.98.

# Annexe B

## Partie IV - Chapitre 2

### Caractérisation des nouveaux composés hétérocycliques soufrés

*N-2-thiazolylglycine ethyl ester (30a)* :  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.84 (d,  $J = 4.5$  Hz,  $^1\text{H}$ ), 6.50 (d,  $J = 4.5$  Hz,  $^1\text{H}$ ), 4.79 (s, 2H), 4.15 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 1.07 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.49, 165.95, 129.31, 105.55, 70.32, 13.72. MS (EI)  $m/z$  (%) : 186 ( $\text{M}^+$ , 51), 141 (12), 114 (94), 113(100), 100 (7), 86 (81), 81 (3), 72 (11), 59(71).

*N-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-N-2-thiazolylglycine ethyl ester (30b)* :  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  6.56 (d,  $J = 4.9$  Hz,  $^1\text{H}$ ), 5.97 (d,  $J = 4.9$  Hz,  $^1\text{H}$ ), 4.57 (s, 2H), 4.21 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 4.19 (q,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 3.89 (s, 2H), 1.26 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.24 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.22, 170.85, 168.41, 127.66, 98.12, 61.75, 60.91, 55.70, 47.06, 14.30, 14.21. MS (EI)  $m/z$  (%) : 272 ( $\text{M}^+$ , 10), 227 (3), 199 (100), 171 (37), 142 (1), 125 (10), 113 (8), 99 (5), 86 (9), 72 (4), 59 (14).

*N-2-benzothiazolylglycine ethyl ester (31a)* :  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOD)  $\delta$  7.94 (d,  $J = 8.0$  Hz,  $^1\text{H}$ ), 7.66 – 7.60 (m, 2H), 7.51 – 7.45 (m,  $^1\text{H}$ ), 5.27 (s, 2H), 4.37 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.38 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz, MeOD)  $\delta$  171.36, 166.77, 139.70, 129.52, 127.25, 124.42, 123.27, 114.08, 63.88, 47.13, 14.35. MS (EI)  $m/z$  (%) : 236 ( $\text{M}^+$ , 45), 190 (15), 163 (100), 150 (5), 136 (79), 122 (6), 109 (39), 95 (2), 77 (8), 69 (10), 65 (15), 51 (6).

*N-2-benzothiazolyl-N-(2-ethoxy-2-oxoethyl)glycine ethyl ester (31b)* :  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 (d,  $J = 7.7$  Hz,  $^1\text{H}$ ), 7.22 (t,  $J = 7.8$  Hz,  $^1\text{H}$ ), 7.02 (t,  $J = 7.6$  Hz,  $^1\text{H}$ ), 6.76 (d,  $J = 8.0$  Hz,  $^1\text{H}$ ), 4.77 (s, 2H), 4.21 (q,  $J = 7.1$  Hz, 4H), 4.03 (s, 2H), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  170.71, 167.95, 140.12, 126.65, 122.47, 122.13, 121.81, 108.91, 61.75, 61.05, 55.58, 44.71, 14.37, 14.27. MS (EI)  $m/z$  (%) : 322 ( $\text{M}^+$ , 9), 277 (1), 249 (100), 221 (26), 192 (1), 163 (5), 149 (6), 136 (12), 121 (2), 109 (11), 91 (1), 77 (2), 65 (4), 51 (1).

*N-(5-nitro-2-thiazolyl)glycine ethyl ester (32a)* :  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.03 (s,  $^1\text{H}$ ), 4.13 (s, 2H), 4.20 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.26 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  171.30, 168.73, 144.80, 138.18, 62.17, 45.66, 14.26. MS (EI)  $m/z$  (%) : 231 ( $\text{M}^+$ , 13), 185 (1), 158 (100), 141 (3), 128 (1), 111 (23), 98 (3), 83 (14), 72 (11), 57 (11).

*N-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-N-(5-nitro-2-thiazolyl)glycine ethyl ester (32b)* : MS (EI)  $m/z$  (%) : 317 ( $\text{M}^+$ , 1), 244 (100), 216 (12), 170 (2), 145 (4), 86 (8), 72 (25), 67 (5), 58 (8).

*N-1,3,4-thiadiazol-2-ylglycine ethyl ester (33a)* :  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.47 (s,  $^1\text{H}$ ), 5.54 (s, 2H), 4.25 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  167.97, 165.74, 143.36, 62.66, 52.77, 14.19. MS (EI)  $m/z$  (%) : 187 ( $\text{M}^+$ , 33), 169 (2), 142 (11), 114 (78), 101 (11), 88 (19), 74 (2), 60 (18), 55 (100).

*N-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-N-1,3,4-thiadiazol-2-ylglycine ethyl ester (33b)* :  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  7.98 (s,  $^1\text{H}$ ), 4.16 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.13 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.86 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 1.22 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  170.57, 168.79, 167.01, 135.30, 71.17, 62.39, 61.69, 55.34, 14.49, 14.42. MS (EI)  $m/z$  (%) : 273 ( $\text{M}^+$ , 5), 228 (3), 200 (100), 172 (24), 126 (2), 114 (9), 100 (1), 72 (12), 55 (9).

*N-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]glycine ethyl ester (34a)* :  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.75 (s, 2H), 4.25 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.29 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  166.91, 160.52, 135.62 (q,  $2J = 43.3$  Hz), 118.41 (q,  $1J = 271.6$  Hz), 62.14, 49.23, 14.22. MS (EI)  $m/z$  (%) : 255 ( $\text{M}^+$ , 25), 236 (6), 210 (13), 182 (75), 169 (3), 141 (1), 123 (100), 113 (23), 96 (33), 88 (29), 76 (10), 69 (45), 60 (26).

*N-(2-ethoxy-2-oxoethyl)-N-[5-(trifluoromethyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl]glycine ethyl ester (34b)* :  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.78 (s,  $^1\text{H}$ ), 4.22 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.20 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.92 (s,  $^1\text{H}$ ), 1.28 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.35, 167.01, 157.31, 135.12 (q,  $2J = 42.3$  Hz), 118.66 (q,  $1J = 271.4$  Hz), 62.03, 61.38, 57.80,

49.64, 14.29, 14.19. MS (EI)  $m/z$  (%): 341 ( $M^+$ , 4), 322 (2), 296 (3), 268 (100), 240 (24), 182 (16), 168 (1), 153 (1), 123 (9), 113 (5), 96 (6), 86 (1), 72 (26), 59 (9).

*N*-(4,5-dihydro-2-thiazolyl)glycine ethyl ester (35a):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$  and 10% MeOD)  $\delta$  4.11 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.02 (s, 2H), 3.67 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 3.14 (t,  $J = 6.8$  Hz, 2H), 1.19 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$  and 10% MeOD)  $\delta$  169.02, 165.97, 61.29, 52.59, 46.64, 27.13, 13.96. MS (EI)  $m/z$  (%): 188 ( $M^+$ , 31), 170 (7), 142 (42), 129 (3), 115 (100), 101 (29), 88 (97), 86 (55), 72 (3), 56 (39).

*N*-(4,5-dihydro-2-thiazolyl)-*N*-(2-ethoxy-2-oxoethyl)glycine ethyl ester (35b):  $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  4.25 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 4.19 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.84 (s, 2H), 3.37 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 3.24 (s, 2H), 2.93 (t,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 1.31 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H), 1.29 (t,  $J = 7.0$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  NMR (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  169.84, 169.73, 168.40, 61.73, 61.33, 52.92, 51.69, 33.93, 29.83, 14.29 (2C). MS (EI)  $m/z$  (%): 274 ( $M^+$ , 6), 229 (9), 201 (26), 187 (17), 173 (17), 155 (21), 146 (100), 127 (23), 119 (45), 113 (23), 105 (51), 88 (48), 73 (68), 59 (77), 55 (69).

