HAL
open science

Création de liaisons C-C et C-N par transformation catalytique du CO et du CO

Tawfiq Nasr Allah

To cite this version:

Tawfiq Nasr Allah. Création de liaisons C-C et C-N par transformation catalytique du CO et du CO . Catalyse. Université Paris Saclay (COmUE), 2018. Français. NNT : 2018SACLS607 . tel-02169574

HAL Id: tel-02169574

https://theses.hal.science/tel-02169574

Submitted on 1 Jul 2019

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.

université PARIS-SACLAY

NNT : 2018SACLS607

Création de liaisons C–C et C–N par transformation catalytique du CO et du CO_2

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à l'université Paris-sud

École doctorale n°571 Sciences chimiques : molécules, matériaux, instrumentation et biosystèmes (2MIB)
Spécialité de doctorat: Chimie

Thèse présentée et soutenue à Palaiseau, le 21 Décembre 2018, par

Tawfiq Nasr Allah

Composition du Jury :

Blanca MARTIN-VACA	
Professeur des Universités, Université Paul Sabatier (UMR 5069)	Présidente du jury
Mathieu Sauthier	
Professeur des Universités, Université Lille 1 (UMR 8181)	Rapporteur
Christophe Darcel	
Professeur des Universités, Université Rennes 1 (UMR 6226)	Rapporteur
Hélène Olivier-Bourbigou	
Ingénieur Chercheur, IFPEN	Examinateur
Ally Aukauloo	
Professeur des Universités, Université Paris-Sud (LCI-ICMMO)	Examinateur
Thibault Cantat	
Ingénieur Chercheur, CEA-Saclay	Directeur de thèse

Thèse de doctorat

Remerciements

Je souhaite dans un premier temps, remercier les membres du jury qui ont accepté d'évaluer mes travaux de thèse et notamment ce manuscrit. Je remercie donc les Professeurs Christophe Darcel et Mathieu Sautier qui ont accepté d'être rapporteurs, mais aussi Hélène Olivier-Bourbigou, Blanca Martin-Vaca et Ally Aukauloo qui ont accepté d'être examinateurs. Je les remercie aussi pour leur bienveillance et surtout leur intérêt pour mes travaux de recherche qui ont donné lieu à une très belle discussion.

J'aimerais remercier Thibault Cantat pour m'avoir permis de vivre cette riche expérience qu'est la thèse dans un laboratoire performant et exigeant. Merci pour la liberté que tu m'as laissée, car grâce à elle, j'ai grandi. Une pensée pour les permanents avec qui j'ai eu l'occasion de travailler. Jean-Claude, merci pour tout ce que tu fais pour le laboratoire et pour tous les coups de main que tu m'as donnés durant ces trois ans. J'aimerais aussi remercier Emmanuel, avec qui j'ai beaucoup échangé durant la dernière année de cette thèse et avec qui j'ai beaucoup appris à travers nos discussions. Enfin, merci à Guillaume et Caroline pour les nombreuses discussions ainsi que leur gentillesse.

Un laboratoire n'est rien sans son vivier d'étudiants. Dans un premier temps, j'adresse mes remerciements aux anciens que j'ai croisés comme Enguerrand, Elias et Xavier, Guillaume le post-doc globe-trotteur, ainsi qu'Alessandro.

Je n'oublie pas Niklas pour sa mesure, sa curiosité, mais aussi sa bonne humeur. Je souhaite aussi remercier Solène Savourey avec qui j'ai travaillé.

Nora, merci pour ta bienveillance, ton rire coloré et ton soutien. Alexia, merci d'avoir ramené avec toi ton tempérament (gentillesse et rigueur), ton expérience et ta gourmandise. Votre écoute m'a été très importante cette dernière année. Une pensée à Clément et Lucile, avec qui j'ai eu la chance de partager le bureau, et je les remercie vivement pour leurs nombreux conseils.

Merci Arnaud pour ton implication dans la vie du labo, et bon courage à Gabriel et Clément pour le début de votre thèse. Timothé, merci pour l'humour que tu as apporté au laboratoire, ta gentillesse et de m'avoir fait redécouvrir des (ou tes) « classiques » de la chanson française. Merci Alicia pour ton soutien durant ces 3 années, pour nos nombreuses discussions et nos fous rires. Joëlle, merci pour tout ce que tu as fait pour moi durant ces 3 ans. Merci d'avoir été toujours là, que ce soit au labo et en dehors. Je ne l'oublierai pas.

Merci Louis de m'avoir fait découvrir VALD, ainsi que pour les moments passés au 127, le soutien que tu as pu m'apporter. Enfin, une énorme pensée pour le gang des 3 (Aurélien, Louise et Lidie) a.k.a. Kate, Randall et Kevin… Cette dernière année a été compliquée, mais travailler à vos côtés a égayé mes journées ! Aussi, merci à vous pour vos relectures et pour avoir fait voyager mon manuscrit. Ne doutez pas de vos qualités !

Je souhaite par la même occasion remercier mes amis qui ont tous joué un rôle important dans ce parcours. Je pense à Mohamed, Gokhan, Loic, Rafiou, Sonya, Vanessa, Sawsen, Monica. Une pensée pour les enseignants qui ont jalonnés mon parcours comme Diana Over, Jean-No, Hamid Dhimane, Pr. Parkin, Pr.Reinaud et Jacqueline Berges.

Enfin, je veux remercier ma famille sans qui tout ce chemin n'aurait pas pu être parcouru.

Je tiens à remercier mes parents pour leur soutien constant et pour m'avoir toujours poussé à donner le meilleur de moi-même, ainsi que pour leur aide financière. Je remercie dans le même temps mes frères, Mounir et Mehdi, qui m'ont accompagné et ont eu un rôle important dans mon parcours académique et personnel.

Je souhaite remercier ma belle-mère, Zohra, pour l'aide apportée lors de l'écriture de ce manuscrit. Je souhaite remercier ma femme, Karima, sans qui tout ceci n'aurait tout simplement pas été possible. Merci pour ton soutien, et je nous souhaite beaucoup de bonheur. Enfin, merci à Adem, qui, grâce à ses sourires a su me faire oublier le stress de l'écriture. Je te souhaite le meilleur mon fils.

Avant-propos

Les travaux présentés dans ce manuscrit ont été réalisé dans le laboratoire de chimie moléculaire et catalyse pour l'énergie (LCMCE) sur le centre CEA de Saclay sous la direction du Dr. Thibault CANTAT. Les différentes parties peuvent être lues séparément, même s'il est fortement conseillé de les lire dans un ordre chronologique. A chaque partie correspond une numérotation propre. Les références bibliographiques sont séparées par partie et sont regroupées à la fin de celles-ci. Les composés chimiques sont numérotés indépendamment entre chaque partie.

Acronymes et abréviations

- BDE : énergie de dissociation de liaison, de l'anglais bond dissociation energy
- cat : catalyseur
- cvs : Conversion
- GC-MS : chromatographie en phase gazeuse/spectrométrie de masse
- Rdt : rendement
- RMN : résonance magnétique nucléaire ; s : singulet, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet, quint : quintuplet, sept : septuplet, m : multiplet, l : large.
- eq : équivalent
- RWGS : Reverse water gas shift
- WGS : water gaz shift
- T = temperature
- P = pression
- WL = Wood-Ljunghal

Produits chimiques

- Bu : butyle
- CO_2 : dioxyde de carbone
- CH_2Cl_2 : dichlorométhane
- CH_3CN : acétonitrile
- DMF : diméthylformamide
- Et : éthyle
- *i*Pr : isopropyle
- *i*Bu: isobutyle
- *i*Pent: isopentyle
- Me : méthyle
- NEt_3 : triéthylamine
- tBu : tert-butyle
- THF : tétrahydrofurane

Notations et unités

- h : heure
- Hz : hertz
- J : constante de couplage
- kcal : kilocalorie
- kg : kilogramme
- L : litre
- min : minute
- h : heure
- mmol : millimole
- mol : mole
- C_x : composé possédant une chaine carboné de x atome
- ppm : partie par million
- t : tonne
- °C : degré Celsius
- δ : déplacement chimique
- ΔG : variation d'enthalpie libre
- ΔH : variation d'enthalpie

Table des matières

PARTIE I – INTRODUCTION GENERALE 17

CHAPITRE I: INTRODUCTION GENERALE 19

I.1 Relation entre industrialisation et émission de gaz à effet de serre 19

I.2 L'utilisation du CO_2, un espoir en demi-teinte 20

I.3 Le monoxyde de carbone, une molécule pivot de l'industrie 28

I.4 Objectif de thèse : Création de liaison C–N et C–C pour la synthèse d'amides et d'alkylamines grâce à l'utilisation de CO et du CO_2 33

BIBLIOGRAPHIE 39

PARTIE II – REACTIONS DE CARBONYLATION 43

CHAPITRE II: ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE DE LA CARBONYLATION DES LIAISONS A-A ET A-B 45

II.1 Carbonylation de liaison A-A 48

II.2 Carbonylation des liaisons A-B 51

CHAPITRE III: CARBONYLATION D'AMINES GRACE A L'UTILISATION DE CATALYSEUR BAS-VALENT DU FER 75

III.1 Introduction 75

III.2 Résultats 82

BIBLIOGRAPHIE 97

PARTIE III – SYNTHESE D'ALKYLAMINES PAR DES PROCEDES D'HOMOLOGATION 111

CHAPITRE IV: INTRODUCTION 113

IV.1 Généralités sur les réactions d'homologation 113

IV.2 Stratégies de synthèse des alkylamines 116

CHAPITRE V: SYNTHESE D'ALKYLAMINES A PARTIR DE CO ET EN PRESENCE D'HYDROSILANES COMME REDUCTEURS 119

V.1 Introduction 119

V.2 Résultats 122

CHAPITRE VI: HOMOLOGATION D'AMINES GRACE A L'UTILISATION D'UN GAZ DE SYNTHESE 141

VI.1 Introduction 141

VI.2 Stratégie de synthèse utilisée 142

VI.3 Preuve de concept : homologation d'amines en présence de gaz de synthèse (CO/H_2) 148

VI.4 Preuve de concept : Homologation d'amines en présence d'un mélange CO_2/H_2 158

BIBLIOGRAPHIE 162

PARTIE IV – CONCLUSION ET PERSPECTIVES 167

CONCLUSION ET PERSPECTIVE DE LA PARTIE II 169

CONCLUSION ET PERSPECTIVE DE LA PARTIE III 171

PARTIE V – PARTIE EXPERIMENTALE 175

CONSIDERATIONS GENERALES 177
REACTION DE CARBONYLATION DES AMINES 179
REACTION D'HOMOLOGATION 192
Synthèse d'alkylamine à partir de CO et d'hydrosilanes 192
Homologation d'amines grâce à l'utilisation d'un gaz de synthèse 195
BIBLIOGRAPHIE 199

Liste des figures

Figure I-1 Processus de photosynthèse 20
Figure I-2 Cycle du carbone[1] 21
Figure I-3 Source: Boden, T.A., Marland, G., and Andres, R.J. (2017). Global, Regional, and National Fossil-Fuel CO2Emissions. Carbon Dioxide Information Analysis Center, Oak Ridge National Laboratory, U.S. Department of Energy, Oak Ridge, Tenn., U.S.A. 21
Figure I-4 Production d'électricité régionale par combustible. En %..... 22
Figure I-5 Diagramme énergétique d'une réaction de fonctionnalisation réductrice du CO_2 et des besoins de la réaction. 23
Figure I-6 Stratégie de transformation du CO_2 24
Figure I-7 Synthèse de méthanol par hydrogénation du CO_2 25
Figure I-8 Synthèse industrielle d'urée 26
Figure I-9 Synthèse du carbonate de propylène et de polycarbonates linéaires 26
Figure I-10 Formation de CO via la réaction de Boudouard 27
Figure I-11 Electroréduction du CO2 et des protons 27
Figure I-12 Réaction inverse de l'eau au gaz..... 28
Figure I-13 Formes mésomèriques du CO..... 28
Figure I-14 Réaction du CO avec le pipéridinure de lithium 28
Figure I-15 Réaction de Gattermann-Koch 29
Figure I-16 Structure de l'hème b, groupe prosthétique de l'hémoglobine 29
Figure I-17 Interactions orbitalaires entre le CO et un centre métallique 30
Figure I-18 Formes mésomériques du CO..... 30
Figure I-19 Réaction de Fischer-Tropch 31
Figure I-20 Réaction d'hydroformylation 31
Figure I-21 Les Réactions de carbonylation d'alcène et d'alcyne 32
Figure I-22 Utilisation des aldéhydes comme intermédiaires réactionnels de produits de base de l'industrie 32
Figure I-23 Cycle de Wood-Ljunghal 34
Figure I-24 La voie métabolique de Wood-Ljungdhal au carrefour des travaux de thèse présenté dans ce manuscrit 35
Figure I-25 Réaction de carbonylation développée dans le chapitre X 35
Figure I-26 Cobalamine-dépendante méthyl transférase [32] 36
Figure I-27 Activation des substrats dans le cadre des méthyltransférase cobalamine-dépendantes. 36

Figure I-28 Stratégies d'homologation des amines développées dans cette thèse 37
Figure I-29 Résumé des travaux présentés dans ce manuscrit 38
Figure II-1 Défi de la réaction de carbonylation 45
Figure II-2 Interactions orbitalaires entre un centre métallique et une liaison C–C 46
Figure II-3 Mécanisme de l'addition oxydante et de la β-carbone élimination 47
Figure II-4 Importance du groupe partant dans la SN_1 47
Figure II-5 Carbonylation catalytique d'espèces A-A et A-B 48
Figure II-6 Réactions de carbonylation du dichlore en phosgène 48
Figure II-7 Réactions de carbonylation du difluor 49
Figure II-8 Utilisations du COF_2 pour la fluoration des alcools et la synthèse de carbonates organiques 49
Figure II-9 Carbonylation du dibrome 50
Figure II-10 Réaction d'hydrogénation du CO en formaldéhyde 50
Figure II-11 Stratégies de synthèses industrielles du formaldéhyde 50
Figure II-12 Carbonylation du cyclopropane en cyclobutanone 51
Figure II-13 Carbonylation stœchiométrique de la biphénylène 51
Figure II-14 Carbonylation catalytique de dérivés alkylènecyclopropane 51
Figure II-15 Carbonylation de la liaison carbone-halogène 51
Figure II-16 Réaction de carbonylation de l'halogénure d'isobutyle avec un acide de Lewis 52
Figure II-17 Formation de l'intermédiaire π–allyle de palladium 53
Figure II-18 Étude mécanistique de la carbonylation de dérivés allyliques halogénés 53
Figure II-19 Carbonylation des liaisons C-H 53
Figure II-20 Mécanisme de carbonylation du benzène 54
Figure II-21 Réactions de carbonylation de liaisons carbone-hydrogène grâce à $[RhCl(CO)(PMe_3)_2]$ ... 55
Figure II-22 Mécanisme proposé pour la carbonylation d'hydrocarbure par $[RhCl(CO)(PMe_3)_2]$ 56
Figure II-23 Carbonylation du méthanol 57
Figure II-24 Carbonylation du méthanol, catalysée par le méthanolate 57
Figure II-25 Réactions secondaires diminuant l'efficacité du procédé de carbonylation 58
Figure II-26 Influence du $Mo(CO)_6$ sur le cours de la réaction de carbonylation 58
Figure II-27 Réaction de reverse water gas-shift 58
Figure II-28 Réaction de carbonylation du méthanol 59
Figure II-29 Rôle du HI dans le procédé de carbonylation du méthanol 60
Figure II-30 Mécanisme réactionnel proposé pour le procédé Cativa (cycle intermédiaires neutres) . 60
Figure II-31 Réaction de carbonylation du diméthyle éther 60

Figure II-32 Mécanisme réactionel de la carbonylation du DME 61
Figure II-33 Carbonylation d'aryle méthyle éther 61
Figure II-34 Réaction de carbonylation de l'oxyrane 62
Figure II-35 Mécanisme réactionnel de la carbonylation de l'oxétane 62
Figure II-36 Réaction de carbonylation de la 2-vinyloxirane 62
Figure II-37 Sélectivité de la carbonylation de dérivé vinyloxirane en fonction du choix de catalyseur 63
Figure II-38 Carbonylation d'oxirane vinylique par $Pd_2(C_4H_7)_2Cl_2$ 63
Figure II-39 Réaction de carbonylation d'oxyrane [61] 64
Figure II-40 Réaction de carbonylation d'époxyde sous 1 bar de CO 64
Figure II-41 Mécanisme réactionnel du réarrangement de Meinwald 65
Figure II-42 Mécanisme réactionnel de la carbonylation d'époxydes par les catalyseurs du type [Acide de Lewis][$Co(CO)_4$] 65
Figure II-43 Réaction de carbonylation de l'aziridine 66
Figure II-44 Réaction de carbonylation catalytique de la 1-méthyle-2-phenylaziridine 66
Figure II-45 Réaction de carbonylation de méthylèneazyridine grâce à des catalyseurs de Pd 67
Figure II-46 Carbonylation d'aziridine grâce à l'utilisation de LiI et $Ni(CO)_4$ 67
Figure II-47 Mécanisme réactionnel de la carbonylation stœchiométrique de l'aziridine par $Ni(CO)_4$. 67
Figure II-48 Carbonylation d'aziridines non activées grâce à l'utilisation de [$CO_2(CO)_8$] 68
Figure II-49 Réaction de dismutation de $Co_2(CO)_8$ par la présence d'une espèce donneuse 68
Figure II-50 Régiosélectivité de la carbonylation en fonction du groupemement R 69
Figure II-51 Carbonylation des amines 69
Figure II-52 Carbonylation d'une amine benzylique 69
Figure II-53 Mécanisme proposé de la réaction de carbonylation de la triméthylamine par Bellis. 70
Figure II-54 Carbonylation de la liaison N-H 71
Figure II-55 Mécanisme proposé de la réaction de N-formylation catalysé par KOH 72
Figure II-56 Carbonylation d'aryle sulfine de Holmquist et Carnahan 72
Figure II-57 Carbonylation de thioéther de vinyle 73
Figure II-58 Carbonylation de thiétane 73
Figure II-59 Carbonylation du thiétane 73
Figure II-60 Mécanisme réactionel de la carbonylation du thiétane 74
Figure III-1 Liaisons hydrogènes dans les protéines 75
Figure III-2 Réaction d'amidification 76
Figure III-3 Utilisation d'agents de chloration et d'agents de couplage dans la synthèse d'amides 76

Figure III-4 Utilisation du CDI dans la synthèse du sildénefil 77
Figure III-5 Réaction d'aminocarbonylation 78
Figure III-6 Carbonylation directe de liaison C–N d'amine pour la synthèse de dérivés amides 79
Figure III-7 Activation des amines tertiaires inactives 79
Figure III-8 Activations de la liaison C-N et sa transformation en liaison C-C par Wenkert[138] 80
Figure III-9 Similarités des mécanismes réactionnels de la carbonylation des alcools et des amines .. 80
Figure III-10 Équilibre réactionnel de la réaction de Menshutkin à de hautes températures 81
Figure III-11 Réactions catalytiques de carbonylation d'ammonium développées par le groupe de Li 81
Figure III-12 Réaction de carbonylation des amines tertiaires développées par le groupe de Li..... 82
Figure III-13 Rôle de l'acide de Lewis sur l'étape d'insertion migratoire 85
Figure III-14 Équilibre amine/ammonium 87
Figure III-15 Proposition de mécanisme réactionnel de la réaction de carbonylation des amines tertiaires 89
Figure III-16 Equilibre amine ammonium 91
Figure III-17 L'utilisation de HI comme promoteur de la réaction de carbonylation 93
Figure III-18 Carbonylation de la 4,N,N-triméthylaniline **2a** 94
Figure IV-1 Principe de l'homologation 113
Figure IV-2 Stratégie d'homologation des acides carboxyliques 113
Figure IV-3 Homologation de l'acide acétique grâce au syngas 113
Figure IV-4 Mécanisme d'homologation des acides carboxyliques 114
Figure IV-5 Homologation d'un alcool en son homologue 115
Figure IV-6 Mélange de produits issus de la réaction d'homologation du méthanol catalysée par $Co(OAc)_2$[7] 115
Figure IV-7 Stratégies de synthèse de molécules à haute valeur ajoutée 115
Figure IV-8 Stratégies de synthèse d'alkylamines **a** Réaction Eschweiler-Clarke **b** Aamination réductrice **c** et **d** Alkylation d'amines **e** Amination d'alcool **f** Méthylation des amines avec CO_2 **g** Hydroaminométhylation (HAM) **h** Hydratation des alcènes **i** Hydroamination des alcènes..... 116
Figure IV-9 Stratégies de synthèse d'alkylamines 117
Figure IV-10 Réactions d'homologations des amines développées dans cette thèse 117
Figure V-1 Stratégie d'homologation développée dans cette thèse 119
Figure V-2 Réactions de carbonylation développées par Li 119
Figure V-3 Hydrogénations des amides 120
Figure V-4 Deux voix d'hydrogénation des amides 120
Figure V-5 Différentes voies d'hydrogénation par réduction de la liaison C-O 121

Figure V-6 Hydrosilylation des amides 121
Figure V-7 Réactions d'hydrosilylation développées par Darcel 122
Figure V-8 Réactions de dismutation de [Co_2CO_8] en présence de mono phosphine et de pyridine. 124
Figure V-9 Suivi RMN ^{1}H de la réaction de déhalogénation de MeI en présence de $PhSiH_3$ (2 eq) et de quantité catalytique de [$Co_2(CO)_8$] 129
Figure V-10 Suivi 1H RMN de la réaction d'homologation de **1a** 135
Figure V-11 Suivi réactionnel de la réaction d'homologation de **1e** 136
Figure V-12 Mécanisme proposé de la réaction d'homologation des amines 136
Figure V-13 Croissance de chaînes par homologations itératives 137
Figure V-14 Homologation de la N,N-diméthylaniline (**1a**) 138
Figure V-15 Réaction d'homologation de la 1,2,3,4 tétrahydroisoquilonéine 138
Figure V-16 Résumé des réactions développées dans ce chapitre 139
Figure VI-1 Nouvelle transformation catalytique pour l'utilisation du CO et du CO_2 dans la chimie des amines 141
Figure VI-2 Réaction inverse du gaz à l'eau (RWGS= Reverse water-gas shift) 141
Figure VI-3 Stratégie d'homologation des amines tertiaires avec un gaz de synthèse 142
Figure VI-4 Rétro synthèse d'une amine tertiaire homologuée 142
Figure VI-5 Hydroformylation du 1-propène catalysé par $HCo(CO)_4$ 142
Figure VI-6 Mécanismes réactionnel de l'hydroformylation catalysée au cobalt 143
Figure VI-7 Relation entre la réactivité, la n-régioselectivité et la basicité de la phosphine dans le cadre de l'hydroformylation du 1-hexene par $HCo(CO)_3PR_3$ 144
Figure VI-8 Réactions d'amination réductrice 144
Figure VI-9 Exemples de réactions développés par Marko et Bako 145
Figure VI-10 Mécanisme d'hydroaminométhylation 145
Figure VI-11 Hydroaminométhylation catalysée par $Ru_3(CO)_{12}$ avec le mélange de gaz CO_2/H_2 146
Figure VI-12 Mécanisme d'homologation du méthanol 147
Figure VI-13 Carbonylation réductrice du méthanol 147
Figure VI-14 Proposition de mécanisme d'homologation des amines grâce à l'utilisation d'intermédiaire énamine en présence d'un gaz de synthèse et ou d'un mélange CO_2/H_2 148
Figure VI-15 Homologation de la N-méthyldiphénylamine avec MeI comme promoteur 149
Figure VI-16 Chemins réactionnels possibles vers l'isopropyldiphénylamine 150
Figure VI-17 Réaction d'hydroamination du propylène 150
Figure VI-18 Voies possibles expliquant la formation d'alcènes 150
Figure VI-19 Chemins réactionnels possibles expliquant la formation de la N butyldiphénylamine .. 151

Figure VI-20 Voies de méthylation de l'amine 151
Figure VI-21 Homologations de la N-méthyldiphénylamine avec EtI comme promoteur 152
Figure VI-22 Chromatogramme GC-MS de la réaction sans gaz (noir : $Ru_3(CO)_{12}$, LiCl, Ph_2NH) et avec gaz mais sans promoteur (rose : $Ru_3(CO)_{12}$ (6mol%), LiCl (10mol%), Ph_2NH(1mmol) + $CO/2H_2$ 75 bars) .. 153
Figure VI-23 Formation de la N-(sec-butyle)-N-diphénylamine par hydroamination du 1-butène 153
Figure VI-24 Chromatogramme GC-MS de la réaction d'homologation de la diphénylamine. (conditions : $Ru_3(CO)_{12}$(6mol%), LiCl (10mol%), Ph_2NH (1mmol) + EtI+ $CO/2H_2$ 75 bar) Tableau 7 154
Figure VI-25 Comparaison des spectres GCMS des réactions utilisant le n-pentène (noir) et l'iodure de pentyle (rose) (conditions : $Ru_3(CO)_{12}$(6mol%), LiCl (10mol%), Ph_2NH (1mmol) + $CO/2H_2$ 75 bar) 155
Figure VI-26 Mécanisme réactionnel proposé de l'homologation catalytique des amines par $Ru_3(CO)_{12}$ avec le gaz de synthèse 157
Figure VI-27 Synthèse d'éthanol à partir de formaladéhyde ou de diméthyléther en présence d'un mélange CO_2/H_2 159
Figure VI-28 Homologation de la N-diphénylamine grâce à l'utilisation d'un mélange CO_2/H_2 159
Figure VI-29 Chromatogramme de la réaction d'homologation de la Ph_2NH en présence de $CO_2/3H_2$ 160
Figure 1 Résumé des travaux présentés dans ce manuscrit 168
Figure 2 Réaction de carbonylation développée durant cette thèse 169
Figure 3 Proposition d'un nouveau catalyseur 170
Figure 4 Utilisation du CO_2 comme source de CO dans la réaction de carbonylation des amines 170
Figure 5 Réactions d'homologation des amines grâce à l'utilisation de CO et de silanes catalysées par $CO_2(CO)_8$ 171
Figure 6 Réaction d'homologation de la Ph_2NH grâce à l'utilisation du gaz de synthèse 172
Figure 7 Réaction d'homologation de Ph_2NH à partir d'un mélange CO_2/H_2 173

Tableau III-1 Optimisation des catalyseurs de fer carbonyle 84
Tableau III-2 Optimisation des acides de Lewis 86
Tableau III-3 Influence de la température et de la quantité de promoteur iodé sur la réaction de carbonylation 88
Tableau III-4 Étude du champ d'application de la réaction de carbonylation des amines tertiaires 90
Tableau III-5 Étude du champ d'application de la réaction de carbonylation des amines secondaires 92
Tableau III-6 Étude du champ d'application de la réaction de carbonylation grâce à l'utilisation de HI comme promoteur 95
Tableau V-1 Optimisation de la réaction de carbonylation de **1a** 123
Tableau V-2 Optimisation de la réduction de l'amine 2a 124
Tableau V-3 Optimisation de l'étape de réduction successive à l'étape de carbonylation 126
Tableau V-4 Optimisation de la réaction d'homologation de **1b** 128
Tableau V-5 Optimisation des conditions de la réaction d'homologation de **1a** 131
Tableau V-6 Champ d'application de la réaction d'homologation des amines 134
Tableau VI-1 Optimisations du ratio de pression de la réaction d'homologation 154
Tableau 0-1 Optimisation des catalyseurs de fer carbonyle 184
Tableau 0-2 Optimisation des acides de Lewis 185
Tableau 0-3 Étude du champ d'application de la réaction de carbonylation grâce à l'utilisation de HI comme promoteur 190

Partie I – Introduction générale

PARTIE I – INTRODUCTION GENERALE 15

CHAPITRE I: INTRODUCTION GENERALE 19

I.1 Relation entre industrialisation et émission de gaz à effet de serre 19

I.2 L'utilisation du CO_2, un espoir en demi-teinte 20

I.3 Le monoxyde de carbone, une molécule pivot de l'industrie 28

I.4 Objectif de thèse : La carbonylation de liaison C-N pour la synthèse d'amines et d'alkylamines grâce à l'utilisation de CO et du CO_2 33

BIBLIOGRAPHIE 39

Chapitre I: Introduction générale

I.1 Relation entre industrialisation et émission de gaz à effet de serre

L'accès aux sources énergétiques et leur utilisation a toujours été un défi qui lorsqu'il a été relevé, a permis d'importants bonds en avant. La première domestication énergétique, datant d'environ 400 000 ans, est liée à la maitrise du feu. L'utilisation de cette source d'énergie est une des premières grandes révolutions dans l'évolution humaine. Elle a permis la diversification de l'alimentation du genre humain, la colonisation de zones tempérées, et son utilisation comme arme de défense passive ou comme source lumineuse. Dans l'antiquité, l'utilisation du feu comme source primaire d'énergie perdurera. Cependant, son utilisation routinière liée à un accroissement important de la démographie, engendrera au 16ème siècle, une raréfaction du bois et une augmentation importante de son prix notamment en Ecosse et aux Pays-Bas. C'est alors que le charbon, devint de plus en plus utilisé comme source énergétique dans les procédés industriels d'alors. L'avantage du charbon est lié à sa capacité calorifique supérieure au bois, qui permet d'atteindre des températures beaucoup plus importantes lors de la combustion. Cette utilisation permettra par exemple à l'Angleterre de développer une importante industrie du verre. De plus, l'utilisation du charbon dans les hauts fourneaux permettra de développer de nouveaux alliages métallurgiques de construction, notamment la fonte. En 1784, James Watt crée une machine à condensateur à double effet, qui permet de transformer les mouvements alternatifs du balancier en mouvements de rotation créant ainsi un moteur qui remplacera la roue hydraulique. Les usines de tissages, de filatures, minoteries, mines, et les transports seront les industries les plus demandeuses de cette nouvelle technologie et permettront l'amorçage de la première révolution industrielle. L'apport des énergies fossiles engendrera des changements radicaux des modes de fabrications et de consommations. A la fin du XIXème siècle, l'augmentation de l'utilisation des énergies fossiles et notamment du pétrole, ainsi que la maitrise de l'électricité permettra à la seconde révolution industrielle de s'installer. Durant cette période propice aux innovations, les sociétés autrefois agraires et artisanales vont se transformer en sociétés commerciales et industrielles. Ce changement est permis par la routinisation des moyens de transport ferroviaire et maritime, une industrie agricole bouleversée par des modes de productions optimisés par l'apport combiné de la chimie et du développement d'outils mécaniques, devenus indispensables. L'ensemble de ces progrès engendrent alors une diminution des phénomènes de famines, un partage des savoirs au niveau mondial qui vont permettre des progrès scientifiques qui vont considérablement améliorer les conditions sanitaires de vie de la population. L'ensemble de ces changements vont alors créer une baisse importante des mortalités qui va grâce à un taux de natalité alors constant permettre

un accroissement important de la démographie. L'utilisation des combustibles fossiles va alors continuellement augmenter jusqu'à atteindre aujourd'hui, des niveaux d'utilisation tellement important que le cycle du carbone en est modifié. Une augmentation constante de la concentration de gaz à effet de serre, et notamment du CO_2 est alors observée dans l'atmosphère terrestre et induit des changements climatiques au niveau mondial.

I.2 L'utilisation du CO_2, un espoir en demi-teinte

Le CO_2 est une molécule importante du monde vivant. Cette petite molécule participe au cycle naturel du carbone où les végétaux captent une partie du CO_2 atmosphérique pour former du glucose grâce à l'action de la chlorophylle, du soleil et de l'eau (Figure I-1).

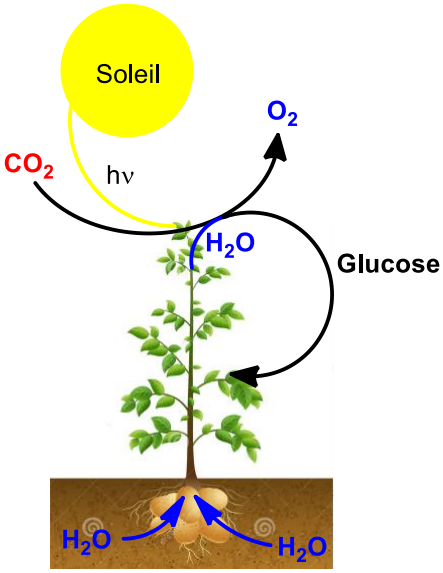


Figure I-1 Processus de photosynthèse

Ces procédés d'utilisation de la lumière et du CO_2 pour la génération de glucose sont aussi retrouvés chez d'autres espèces telles que le phytoplancton et les algues. Si la nature peut réguler le cycle du carbone dit naturel, elle n'est pas en mesure d'absorber les quantités supplémentaires générées par les activités humaines qui n'ont eu de cesse de s'accroître depuis la révolution industrielle (Figures I-2 et I-3).

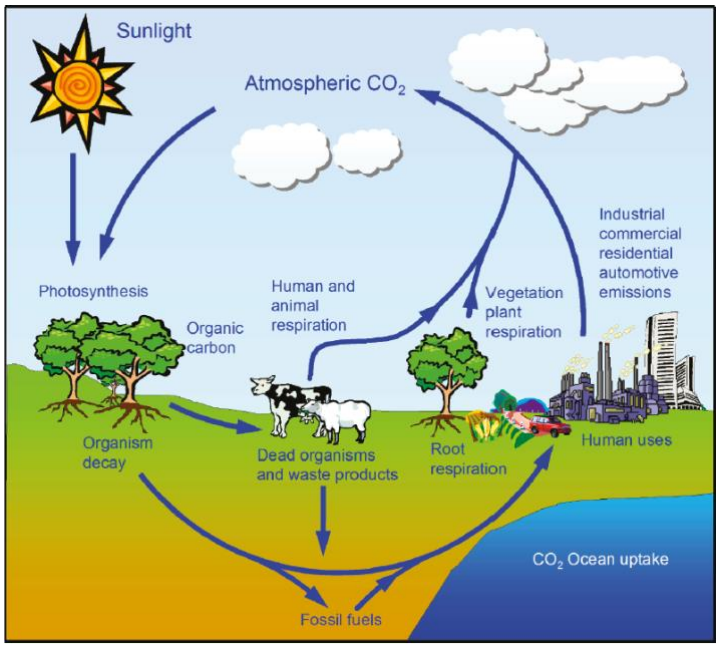


Figure I-2 Cycle du carbone[1]

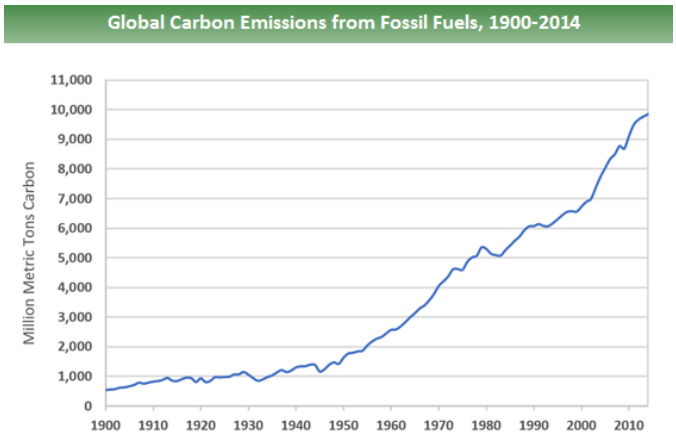


Figure I-3 Source: Boden, T.A., Marland, G., and Andres, R.J. (2017). Global, Regional, and National Fossil-Fuel CO2Emissions. Carbon Dioxide Information Analysis Center, Oak Ridge National Laboratory, U.S. Department of Energy, Oak Ridge, Tenn., U.S.A.

Afin de tenter de réguler la concentration de CO_2 anthropogénique, des décisions politiques mais aussi scientifiques ont été prises. La taxe carbone est une écotaxe pigouvienne (destinée à internaliser les coûts sociaux de la pollution issue des activités économiques) instaurée en 2014 en France. Cette taxe a pour ambition d'atténuer les émissions de CO_2 en faisant payer les entreprises pollueuses à hauteur de leurs émissions. Cependant, l'efficacité de cette taxe reste très discutée et peu de pays l'ont instaurée, ce qui limite d'autant plus son efficacité.[2,3] Du côté scientifique, de nombreuses stratégies ont été envisagées telles que le choix d'une source énergétique décarbonée, la création de procédés à forte efficacité faradique, la capture du CO_2, ou de son utilisation comme source de carbone dans la synthèse de molécules à hautes valeurs ajoutées sont encore étudiés.[4]

La sélection d'une source énergétique décarbonée permettrait de traiter le problème de la surproduction du CO_2 en amont. Aujourd'hui, de nombreuses solutions existent comme l'utilisation de l'éolien, du solaire ou encore les barrages hydrauliques. Cependant, malgré les avancées importantes sur le développement de ces énergies, celles-ci sont intermittentes et il est encore difficile de s'y fier totalement. D'un autre côté, les stratégies de capture peuvent avoir un fort impact économique et environnemental mais dans l'état actuel des technologies, les procédés restent coûteux financièrement mais aussi énergétiquement. En effet, l'intégration de ces systèmes dans des usines existantes peut être source de complexité tant sur le plan opérationnel (supply chain, lieu de stockage) que technique (changement d'échelle, utilisation d'énergie supplémentaire pour la capture du CO_2, sa compression, mais aussi sa purification.)[5] Une des options qui pourrait permettre de diminuer la surproduction de CO_2 est l'optimisation de l'efficacité énergétique des procédés dans les domaines de la génération d'électricité ou du transport. En effet, ces industries sont quasi exclusivement basées sur l'utilisation de carburant fossiles et seulement 65% de l'énergie apportée au système (i.e sous forme de carburant) est convertie en électricité et moins de 20% de rendement dans le cadre de l'automobile.[6,7] Malgré les avancés des dernières décennies, les moteurs thermiques sont in fine limités thermodynamiquement par le cycle de Carnot. Celui-ci décrit le cycle théorique le plus efficace pour obtenir du travail à partir de deux sources de chaleur de température constante dans un moteur ditherme. Le développement de nouvelles technologies, comme les véhicules hybrides (électrique/carburant) ou les véhicules totalement électriques ont apporté une amélioration de l'efficience de ces voitures, mais l'électricité utilisée reste majoritairement issue de ressources fossiles génératrices de gaz à effet de serre (Figure I-4).

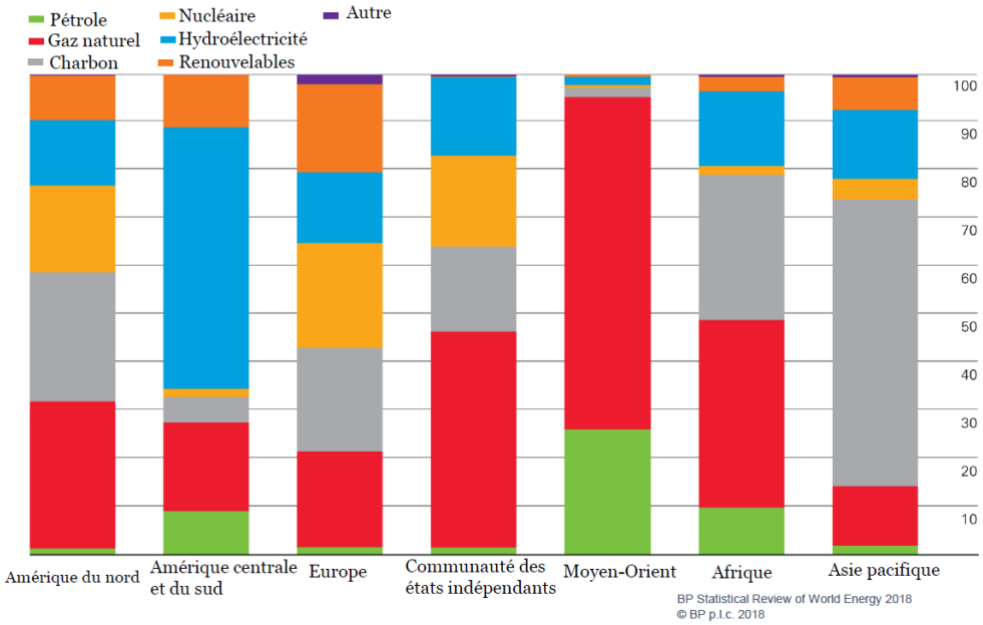


Figure I-4 Production d'électricité régionale par combustible. En %

L'industrie chimique fait partie des plus importants utilisateurs de ressources fossiles et est donc émettrice de grande quantité de CO_2 anthropogénique. Les ressources fossiles sont utilisées à la fois pour couvrir les besoins énergétiques de cette industrie, mais aussi comme source de carbone dans la synthèse de molécules à haute valeur ajoutée. L'utilisation du dioxyde de carbone comme brique élémentaire dans la synthèse de carburant a été proposée, mais deux contraintes physiques intrinsèques à la molécule rendent cette proposition complexe. En effet, le CO_2 est une petite molécule que l'on retrouve sous forme gazeuse dans les conditions normales de température et de pression. Cette molécule est linéaire et est composée d'un atome de carbone central lié à deux atomes d'oxygène par des doubles liaisons (127kcal.mol^{-1}). Cette configuration fait que la molécule de CO_2 est apolaire avec un état d'oxydation +IV (le plus grand état d'oxydation que peut avoir un carbone) induisant donc une forte stabilité moléculaire. Afin de pouvoir utiliser la molécule de CO_2 dans la construction de molécules carbonées, il faut outrepasser les barrières cinétiques et thermodynamiques de la réaction (Figure I-5). Le premier verrou, cinétique, est dû à la forte énergie d'activation qu'il faut fournir pour atteindre des états intermédiaires lors d'une réaction chimique de transformation du CO_2.

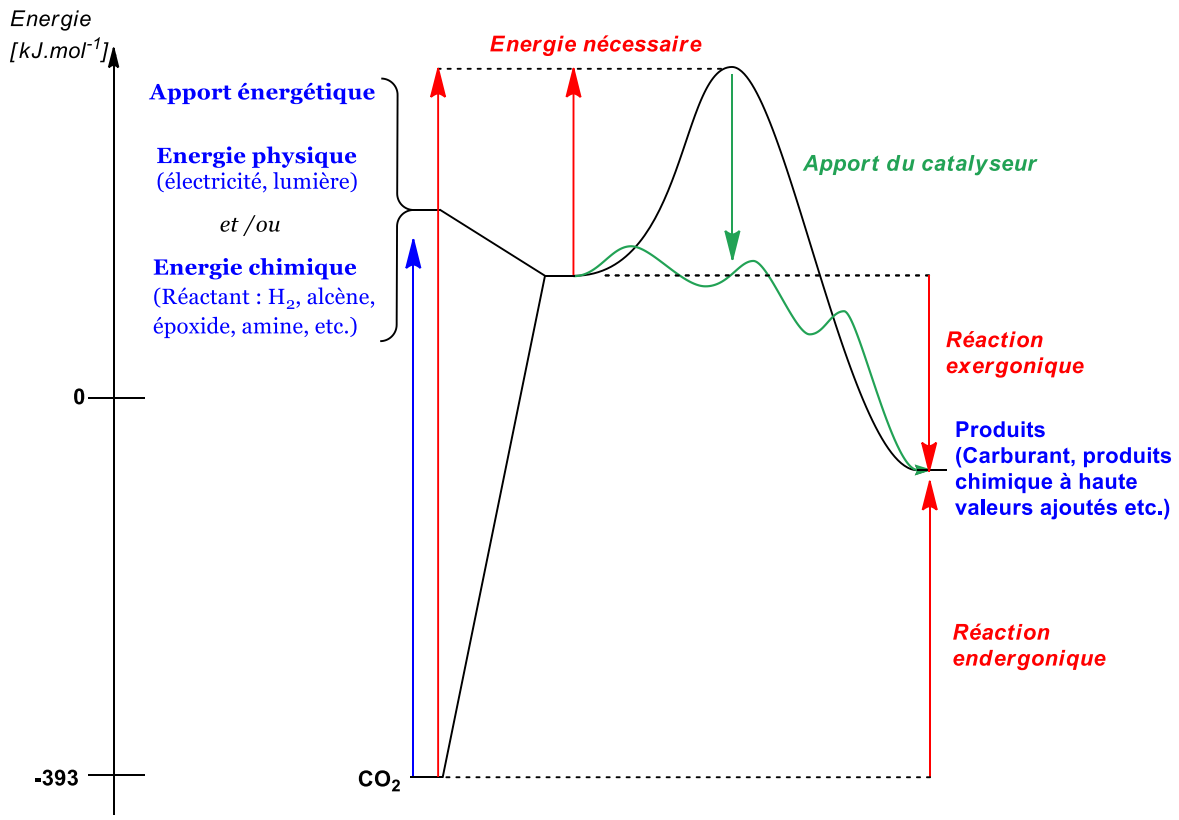


Figure I-5 Diagramme énergétique d'une réaction de fonctionnalisation réductrice du CO_2 et des besoins de la réaction.

Cette contrainte peut être diminuée grâce à l'utilisation de catalyseurs qui permettent d'abaisser les niveaux énergétiques des intermédiaires et donc d'abaisser la barrière cinétique de la réaction.

Cependant, l'emploi de catalyseurs n'est pas une garantie de respecter les principes de la chimie verte, notamment lorsque ceux-ci sont composés de métaux nobles et/ou toxiques. Le second verrou concerne l'aspect thermodynamique des réactions dans lesquelles le CO_2 est impliqué. Le CO_2 est une molécule neutre, apolaire et stable, ce qui en fait une molécule énergétiquement plus stable que les produits issus de sa transformation. Cette différence énergétique fait que les réactions sont généralement endergoniques et ont besoin d'un apport énergétique pour pouvoir se dérouler. Cet apport énergétique peut avoir plusieurs origines comme l'utilisation d'une source de radiation thermique, photonique, ou encore l'utilisation de molécules hautement énergétiques comme les organomagnésiens ou les dérivés lithiés. Cependant, il faut choisir judicieusement la source énergétique afin de pouvoir obtenir un bilan global permettant de transformer plus de CO_2 qu'on en crée. Pour cela, il est important de privilégier des sources d'énergies les plus décarbonées possibles.

Une des propositions pour diminuer la quantité de CO_2 anthropogénique est de le transformer en molécules d'intérêt. Ces transformations peuvent être pensé à travers une approche verticale, correspondant à la réduction du CO_2, en une approche horizontale correspondant en sa fonctionnalisation ou encore sa fonctionnalisation réductrice. (Figure I-6).

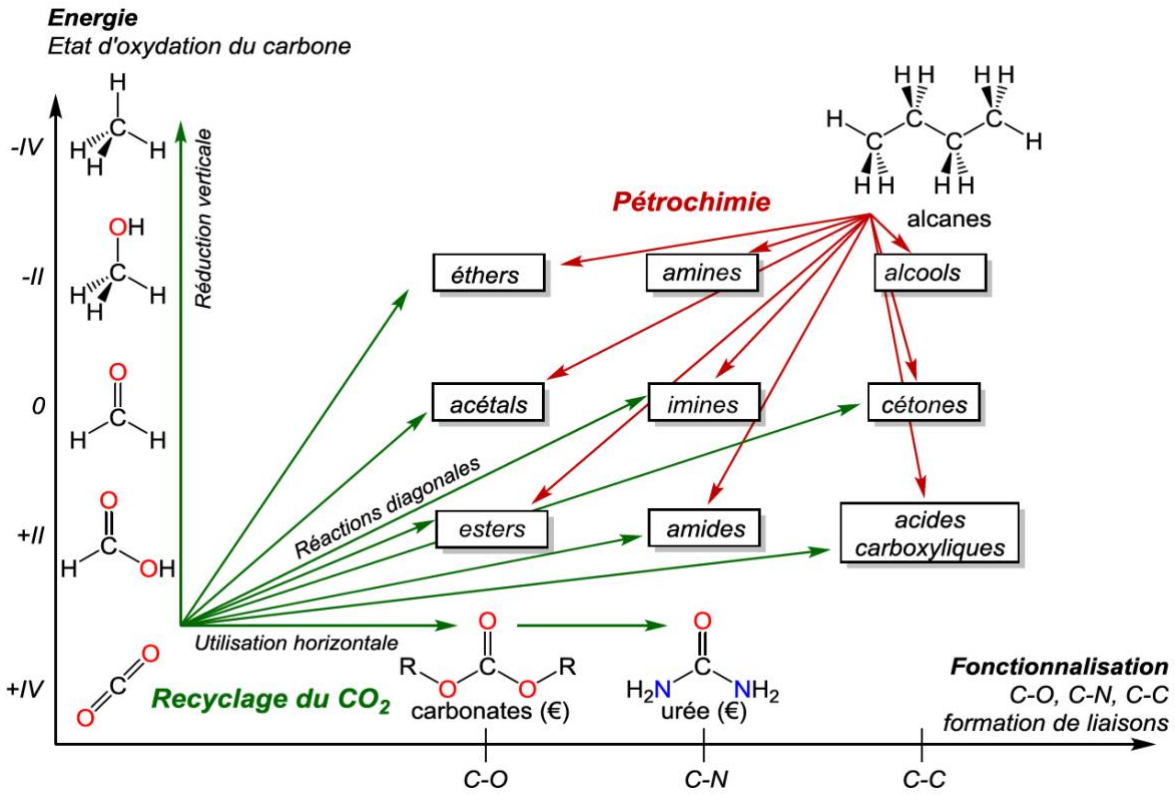


Figure I-6 Stratégie de transformation du CO_2

Par exemple, le CO_2 a été envisagé comme brique élémentaire dans la synthèse de carburant. Cette proposition est très intéressante, car elle permettrait la transformation d'importants volumes de CO_2

en fabriquant des produits à faibles valeurs ajoutées et à de hauts tonnages. La synthèse de carburant à partir du CO_2 a été envisagée à travers une approche « verticale » correspondant à la réduction formelle du CO_2 en acide formique, formaldéhyde, méthanol et méthane. Le méthane, l'acide formique et le méthanol ont tous trois étés considérés comme de sérieux candidats pour les carburants futurs.

En 1996 au Japon, Mitsui chemicals créa la première usine pilote de production de méthanol utilisant un catalyseur hétérogène à partir d'un mélange de CO_2/H_2. Cette réaction, correspondant à la réduction formelle du CO_2 grâce à l'utilisation du dihydrogène obtenu depuis la réaction de craquage de l'eau par voie photocatalytique. (Figure I-7) En 2011, la société Carbon Recycling international (CRI) inaugure sur le sol Islandais, la première usine de production du méthanol à partir du CO_2. Le dihydrogène nécessaire à l'hydrogénation du CO_2 est obtenu grâce à l'électrolyse de l'eau. L'apport énergétique est obtenu par la conversion de l'énergie thermique de la source géothermale en énergie électrique qui sera utilisée pour l'électrolyse de l'eau en dihydrogène et en dioxygène. Cet hydrogène obtenu à faible coût permet de contrebalancer le coût de la conversion du CO_2 en méthanol tout comme le fait que l'électricité soit renouvelable et décarbonée.

$$CO_2 + 2H_2 \xrightarrow{\text{cat.}} CH_3OH + 1/2\ O_2$$

Figure I-7 Synthèse de méthanol par hydrogénation du CO_2

L'utilisation du CO_2 pour la formation de carburants reste limitée à des exemples précis du fait d'un coût de fabrication plus élevée que celui issu des ressources fossiles.

D'un autre côté, la synthèse de produits de chimie fine à partir du CO_2 est plus intéressante car la haute valeur ajoutée des produits permet de rendre son utilisation rentable, et ce, même si les volumes concernés sont moindres. Les premiers procédés industriels de synthèse utilisant le CO_2 comme source de carbone ont été des réactions de fonctionnalisation qui conservaient le degré d'oxydation +IV du carbone, comme l'urée. Ces réactions correspondent à une « transformation horizontale » du CO_2 (Figure I-6). Le faible caractère électrophile de la molécule de CO_2 lui permet de réagir avec des espèces nucléophiles telles que des dérivés hydroxylés pour la formation de carbonates et d'amines pour la synthèse de carbamates ou d'urées. L'urée est une des pierres angulaires du développement de l'industrie agroalimentaire, ceci est notamment du à son efficacité comme engrais mais elle est aussi utilisée comme additif alimentaire et de plastique(150 millions de tonnes par an).[8]

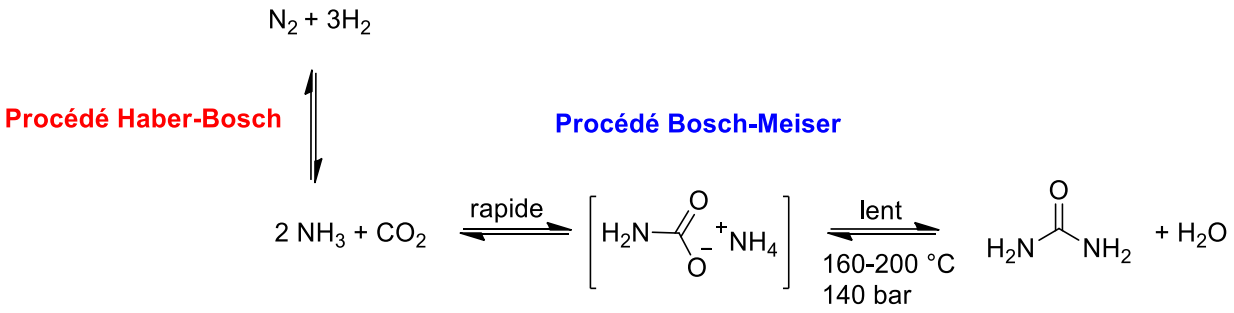


Figure I-8 Synthèse industrielle d'urée

Le procédé Bosch-Meiser a été le premier à utiliser la molécule de CO_2 comme source de carbone. Ce procédé permet la synthèse d'urée grâce à l'utilisation d'une molécule de CO_2 et deux molécules d'ammoniac elles-mêmes produites grâce au procédé Haber-Bosch (Figure I-8). La réaction se déroule par la formation d'un intermédiaire carbamate qui se décompose en urée et en eau. La réaction Bosch-Meiser est la réaction utilisant les plus gros volumes de CO_2 chaque année. L'autre réaction utilisant industriellement le CO_2 est la formation de carbonates (20 millions de tonnes par an).[8] Les carbonates sont des molécules essentielles dans le cadre de la fabrication de polymères, de solvants, et de précurseurs pour l'industrie chimique. Un des exemples marquants est le carbonate de propylène qui trouve des applications dans l'industrie textile ou encore comme électrolyte dans les batteries au lithium et l'industrie chimique dans sa globalité (pesticides, médicaments, cosmétiques, lubrifiants…).[8] La synthèse du carbonate de propylène est basée sur la réaction entre l'oxyde de propylène et le dioxyde de carbone en présence de catalyseurs homogènes comme des halogénures d'alcalins, des bases organiques, ou des métaux de transition (Figure I-9).[9]

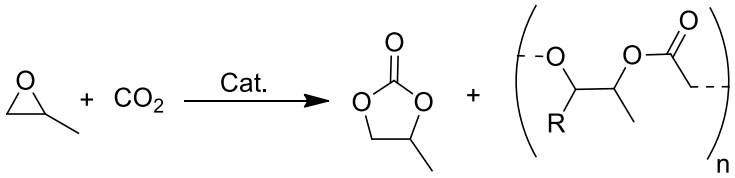


Figure I-9 Synthèse du carbonate de propylène et de polycarbonates linéaires

La sélectivité de la réaction peut aussi mener à la synthèse de carbonates linéaires (polycarbonates) qui sont utilisés dans les plastiques. La formation des carbonates cycliques est thermodynamiquement favorisée et est donc obtenu majoritairement sous des conditions de réaction dures. Comme on vient de le voir, la chimie du CO_2 a longtemps été axée sur sa fonctionnalisation (approche horizontale) ou sa réduction (approche verticale), alors que la combinaison des deux approches permettrait l'accès à un grand nombre de fonctionnalités (Figure I-6). Cette approche diagonale, de la conversion du CO_2, permettrait d'envisager de nouvelles stratégies de synthèses évitant le recourt aux hydrocarbures comme source de carbone, et notamment dans le cas de synthèses de molécules à hautes valeurs ajoutées. En effet, l'écrasante majorité des molécules industriellement utiles restent dépendantes de

l'utilisation de ressources pétrosourcées comme source de carbone.[10] De nombreux exemples de fonctionnalisations réductrices du CO_2 peuvent être trouvés dans la littérature académique comme pour la synthèse de DMF[11], de formamides[12] et d'acides carboxyliques[13]. Malgré ses nombreux travaux la fonctionnalisation réductrice du CO_2 est encore très peu utilisée industriellement à cause de « l'inertie chimique » du CO_2. Afin d'y remédier, une stratégie peut consister en la conversion du CO_2 en une molécule plus réactive. Une des stratégies est l'utilisation du monoxyde de carbone qui est utilisé fréquemment dans l'industrie chimique et permet d'accéder à une gamme beaucoup plus importante de produits, allant des dérivés carbonylés aux dérivés alkyles.[14] Surtout, le monoxyde de carbone peut être formé par réduction du CO_2, et ce, de manière relativement simple. La réaction de Boudouard décrit l'équilibre qui se forme entre le graphite et le CO_2 d'une part et deux molécules de CO d'autre part[15] (Figure I-10).

$$CO_2 + C \underset{}{\overset{\Delta H = 172.3\ kJ.mol^{-1}}{\rightleftharpoons}} 2\ CO$$

Figure I-10 Formation de CO via la réaction de Boudouard

Cette réaction de synthèse de CO est endothermique (172.3 $kJ.mol^{-1}$) et correspond à la réduction du CO_2 par le carbone. Dans le sens inverse, qui est lui thermodynamiquement favorisé, la réaction décrit la dismutation du CO en CO_2 et en carbone. La réduction électrochimique du CO_2 est aussi une voie qui a été très étudiée et encore plus ces dernières années notamment grâce à sa possible implémentation sur des cellules photo-électrochimiques.[16] Cependant, la réduction sélective du CO_2 en CO requiert de résoudre différents problèmes tels que le développement de catalyseurs permettant d'abaisser la barrière cinétique d'activation du CO_2, la gestion des procédés de réduction multiélectroniques, la gestion des transferts de protons, mais aussi l'obtention d'une importante sélectivité vis-à-vis de la réduction du CO_2 en CO. En effet la réduction du CO_2 requière la présence de protons qui peuvent être réduits en dihydrogène empêchant donc leur utilisation pour la réduction du CO_2, grâce à leur plus faible potentiel de réduction (Figure I-11).

$$CO_2 + 2H^+ + 2e- \xrightarrow{E° = -0.53\ V} CO + H_2O$$

$$2H^+ + 2e- \xrightarrow{E° = -0.41\ V} H_2$$

Figure I-11 Electroréduction du CO2 et des protons

Enfin, une des réactions les plus étudiées pour la formation de CO depuis CO_2 est la réaction inverse du gaz à l'eau (RWGS= Reverse water gas shift) (Figure I-12). Cette réaction permet, grâce à l'utilisation de catalyseurs métalliques, d'hydrogéner une molécule de CO_2 en monoxyde de carbone et en eau.[17,18]

$$\Delta H^0_{298} = 42.1\ kJ.mol^{-1}$$

$$CO_2 + H_2 \rightleftharpoons CO + H_2O$$

Figure I-12 Réaction inverse de l'eau au gaz

Cette réaction, endothermique, est favorisée sous de hautes températures, ou par l'extraction d'un produit du milieu réactionnel (eau ou CO) afin de tirer l'équilibre vers la formation de CO. Les catalyseurs efficaces en RWGS peuvent être hétérogènes[17], ou homogènes[18], et les mécanismes réactionnels impliqués ont été très étudiés. L'utilisation de cette stratégie a récemment été citée comme étant la solution la plus intéressante du point de vue de l'efficacité générale du procédé pour la synthèse d'hydrocarbones liquides à partir du CO_2.[19]

I.3 Le monoxyde de carbone, une molécule pivot de l'industrie

Le monoxyde de carbone a été observé pour la première fois par Arnaldus de Villa Nova au XIe siècle, mais ce n'est qu'à la fin des années 1770 que le médecin François de Lassone le synthétisa pour la première fois en chauffant de l'oxyde de zinc en présence de coke.[14] Le CO est une molécule diatomique, analogue isoélectrique du diazote et est gazeuse sous pression atmosphérique normale. Ce gaz est incolore mais aussi inodore, ce qui augmente considérablement sa dangerosité.

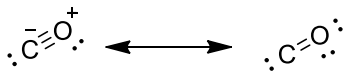


Figure I-13 Formes mésomèriques du CO

Le CO possède deux formes mésomères, l'une carbénique et une seconde correspondant à une triple liaison. La forme privilégiée prise par la molécule de CO n'est pas carbénique comme le montre la longueur de la liaison C–O (1.128 Å) ainsi que l'énergie de liaison de 1070 $kJ.mol^{-1}$, correspondant à une triple liaison (Figure I-13). Contrairement au CO_2, le CO est une molécule issue de la combustion partielle de produits organiques.

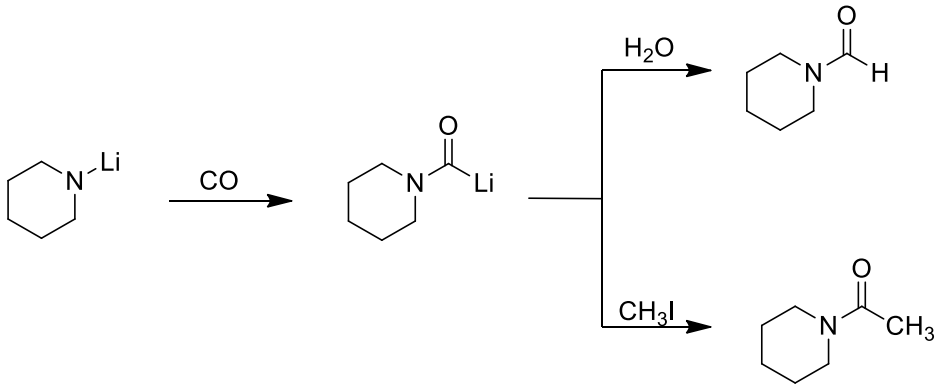


Figure I-14 Réaction du CO avec le pipéridinure de lithium

La réactivité du CO reste relativement faible du fait d'une cinétique réactionnelle défavorable impliquant souvent l'utilisation de condition de réactions dures, de composés extrêmement énergétiques comme les organolithiens ou de catalyseurs.[20] Le CO peut réagir avec des nucléophiles forts, comme par exemple le pipéridinure de lithium, permettant la formation d'espèces acyles extrêmement réactives. Cet intermédiaire peut ensuite être piégé par des électrophiles tels que l'eau ou l'iodure de méthyle, pour former respectivement un formamide ou un amide (Figure I-14).Le CO peut aussi réagir avec des électrophiles forts tels que des ions carbénium, des boranes, ou encore des protons comme dans la réaction de Gattermann-Koch (Figure I-15).

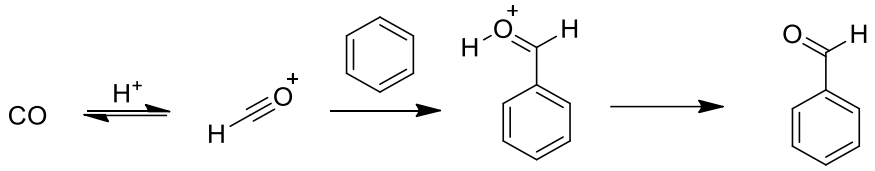


Figure I-15 Réaction de Gattermann-Koch

Ce gaz possède une grande affinité pour les métaux de transition et c'est en ce sens qu'il est très dangereux pour la santé. En effet, une fois inhalé par un individu, le CO entre en compétition avec le dioxygène pour se fixer sur l'hémoglobine. Le CO possède une plus grande affinité pour l'hémoglobine que l'oxygène et en s'y fixant, va réduire la capacité d'oxygénation de l'organisme concerné. Cette forte affinité du CO pour l'hémoglobine s'explique par la coordination de la molécule de CO sur l'hémoglobine et plus précisément sur son centre métaloporphérinique (Figure I-16).

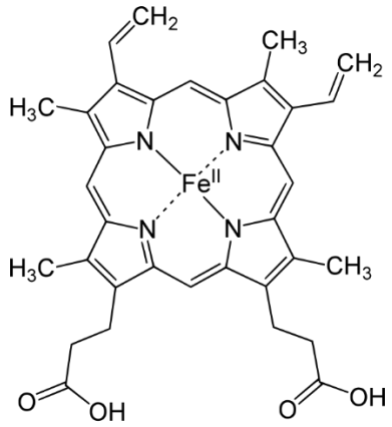


Figure I-16 Structure de l'hème b, groupe prosthétique de l'hémoglobine

Les interactions orbitalaires impliquées sont une liaison σ venant du recouvrement des orbitales non liantes (ou faiblement non liantes) et une orbitale π venant du recouvrement d'orbitales d du métal avec une orbitale $\pi*$ de la molécule de CO (Figure I-17).

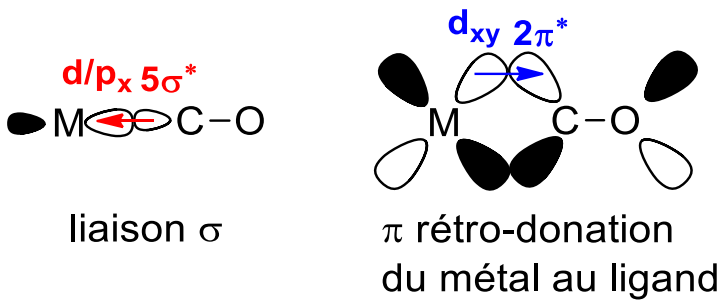


Figure I-17 Interactions orbitalaires entre le CO et un centre métallique

Ces interactions permettent de sonder en infrarouge (IR) la densité électronique des métaux de transition. En effet, plus ceux-ci ont des états d'oxydation faibles, donc une densité électronique élevée et plus la π–rétrodonation du métal sera importante dans la π* du CO et donc influera sur la force de la liaison C-O et notamment sa longueur, qui augmentera. En effet, la π–rétrodonation du métal dans la π* du CO va induire une déstabilisation de la liaison π entre le carbone et l'oxygène du CO (Figure I-18).

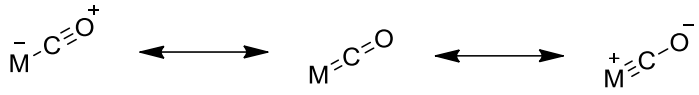


Figure I-18 Formes mésomériques du CO

Cet impact sur la structure du CO peut être observé grâce à la spectroscopie infrarouge où la signature du CO libre va être déplacée de quelques centaines de cm^{-1} vers les basses énergies, et ce, proportionnellement à l'importance de la charge électronique portée par le centre métallique lié à la molécule de CO.[20] Cette propriété permettra notamment à Müller[21] puis à Tolman de déterminer les paramètres électroniques de ligands phosphine en déterminant la force de leur caractère π-accepteur.[22]

Industriellement, le monoxyde de carbone a été utilisé dès le XIXe siècle pour la synthèse du formate de potassium développée par M.Berthelot, la synthèse de formamides développée par S.M. Losanitsch et H.Z. Jovitschitsch et la purification du nickel, dès 1890 grâce au procédé Mond, développé par le chimiste et industriel Ludwig Mond.[23] Par la suite, la chimie du monoxyde de carbone va connaître un ralentissement dû aux difficultés d'utilisation du gaz. Le développement par Vladimir Nikolayevich Ipatieff, des "Ipatieff bomb", réacteurs en acier supportant de hautes pressions de gaz permettra de relancer la chimie du CO en laboratoire en rendant plus aisée sa manipulation sous de hautes pressions.[24] Le CO a eu un fort impact historique grâce à son utilisation par les Allemands comme source de carbone dans la synthèse d'hydrocarbures durant la Seconde Guerre mondiale. Cette utilisation est le fruit du travail de recherche de Franz Fischer et Hans Tropsch dont le procédé Fischer-Tropsch sera breveté dans les années 20 (Figure I-19).[25]

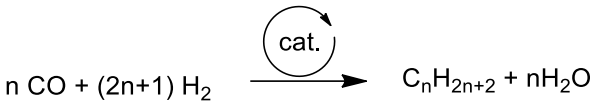


Figure I-19 Réaction de Fischer-Tropch

Le procédé Fischer- Tropsch permet l'accroissement d'une chaîne alkyle de manière itérative, grâce à l'utilisation d'un gaz de synthèse (mélange de CO/H_2) en présence d'un catalyseur hétérogène d'oxyde de cobalt. Ce procédé permet la conversion d'un gaz de synthèse en hydrocarbures à longues chaînes qui souvent, suivent une distribution décrite par la loi de Anderson-Schultz-Flory, et qui après traitement, peuvent être utilisés comme source d'énergie.[26]

Quelques années plus tard, la première réaction de carbonylation est découverte par Otto Roelen (en 1938) alors qu'il tentait d'élucider les mécanismes impliqués dans le procédé Fisher-Tropsch, catalysés par des catalyseurs à base de cobalt dans les laboratoires du Ruhrchemie AG.[20] Durant ses études mécanistiques, il fut surpris d'observer la formation de propanal avec des rendements conséquents lors d'ajout d'éthène au gaz de synthèse, ce qui correspond formellement à une carbonylation réductrice de l'éthène (Figure I-20).

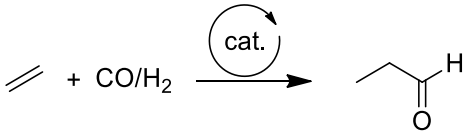


Figure I-20 Réaction d'hydroformylation

Après des études complémentaires, Otto Roelen conclut que la formation du propanal en présence de syngas, n'est pas issue d'une catalyse hétérogène (qui est utilisée lors des procédés Fischer- Tropsch), mais bien d'une catalyse homogène. En effet, la réaction est catalysée par l'hydrure tetracarbonyle de cobalt.[27] Quelques années plus tard, à la fin des années 30, l'allemand Reppe et ses collaborateurs de l'IG Farben vont donner à la réaction précédente le nom d'hydroformylation, mais vont aussi ouvrir le champ des molécules accessibles par celle-ci (Figure I-21).[28] L'utilisation du CO en présence de dérivés insaturés tels que des alcènes ou des alcynes et d'espèces nucléophiles comme les alcools, l'eau ou des amines permet la synthèse directe de nombreuses familles de dérivés carbonylés, telles que des esters, des acides carboxyliques ou des amides (Figure I-21).[29]

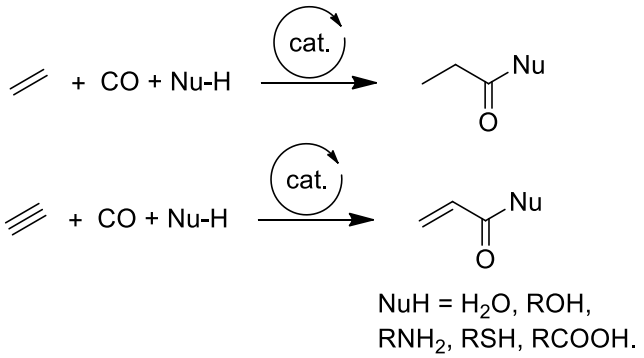


Figure I-21 Les Réactions de carbonylation d'alcène et d'alcyne

Ces travaux permirent l'émergence de la chimie dite de Reppe, dont de nombreux procédés de synthèse sont encore aujourd'hui utilisés dans l'industrie chimique.[29] Par exemple, la réaction d'hydroformylation représente aujourd'hui plus de 10 millions de tonnes par an de produits dits « oxo », issus de ce procédé, faisant de cette réaction, l'une des plus utilisées dans le secteur de la chimie industriel. L'importance de ce procédé est due à la formation de dérivés aldéhydes qui sont des intermédiaires clés pour la synthèse d'alcools, d'esters, d'amines ou d'oléfines homologuées[30] (Figure I-22).

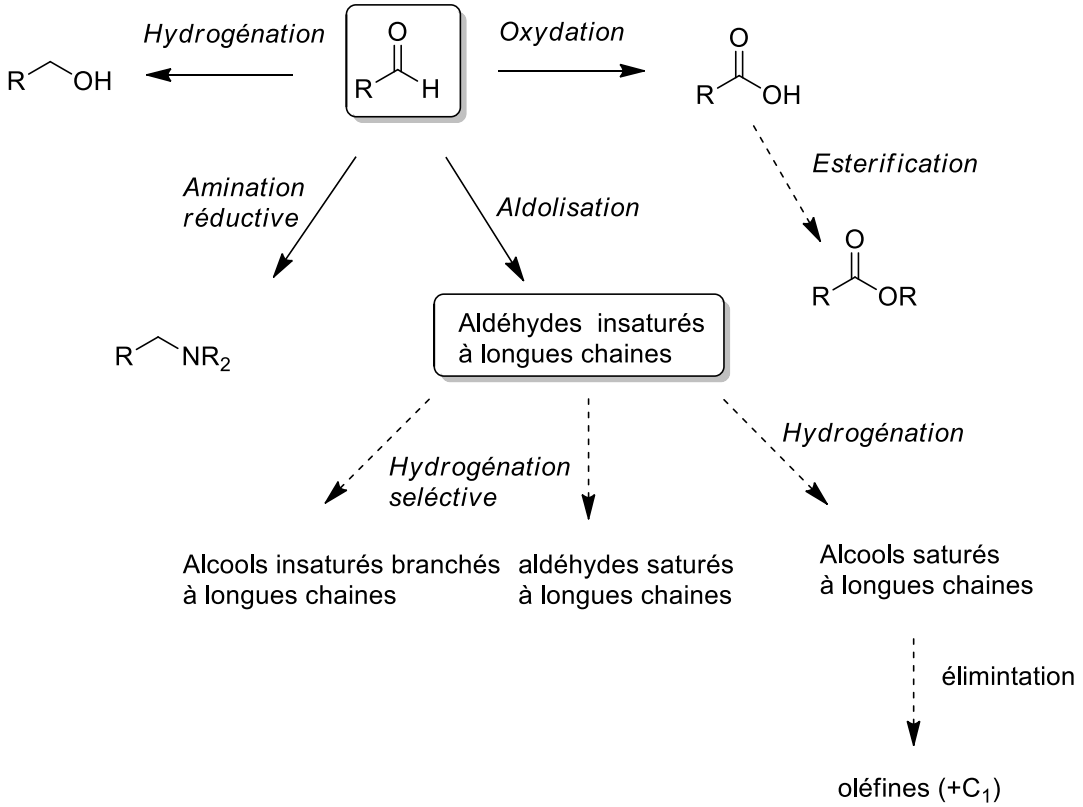


Figure I-22 Utilisation des aldéhydes comme intermédiaires réactionnels de produits de base de l'industrie

Malgré les avancées à la fois techniques et scientifiques qu'a apportées la découverte de ces réactions dans les années 40, celles-ci sont restées limitées au seul secteur industriel, notamment à cause de l'emploi de conditions drastiques (100-300 °C, 100-1000 bar). Ces réactions nécessitent également l'utilisation de grandes quantités de catalyseurs qui, pour la plupart, sont extrêmement toxiques, volatiles et instables ce qui rend leur utilisation difficile. L'utilisation de ligands et l'accès à des complexes métalliques solubles permettront le développement de la catalyse homogène opérant dans des conditions plus douces.

I.4 Objectif de thèse : Création de liaison C–N et C–C pour la synthèse d'amides et d'alkylamines grâce à l'utilisation de CO et du CO_2

La nature sait utiliser de manière efficace les éléments de son environnement pour créer ce dont elle a besoin. Celle-ci a eu des millions d'années pour optimiser ses procédés de synthèse et peut, dans un grand nombre de cas, être une immense source d'inspiration. Aujourd'hui encore, l'étude des procédés naturels nous permet de comprendre l'origine des incroyables sélectivités et efficacités dont la nature sait faire preuve. Cette compréhension a permis de créer des procédés de synthèse bio-inspirés reposant sur l'utilisation de catalyseurs, de ligands, d'acides de Lewis, ou encore de la pré organisation de systèmes catalytiques grâce notamment aux systèmes cavitaires supramoléculaires tels que les callixarenes, cyclodextrines et tant d'autres.[31] Les « catalyseurs naturels », qui sont en réalité bien plus que de simples métaux isolés, sont localisés au sein de sites actifs qui font partie d'un plus grand édifice moléculaire nommé enzyme. Celui-ci se compose d'une succession d'acides aminés liés entre eux par des liaisons peptidiques (formellement une fonction amide) qui constituent leur structure primaire. Ce polymère d'acides aminés est essentiel, car il va préfigurer le repliement de la chaîne polymérique grâce notamment aux liaisons hydrogène. Ces interactions vont alors conférer à la protéine une structure en hélice, en feuillets ou encore en coudes, ce qui correspond à la structure secondaire des protéines. Enfin, la structure tertiaire va conférer à la protéine sa tridimensionnalité grâce à l'ensemble des interactions entre les chaînes peptidiques. L'ensemble des études biologiques et chimiques sur le fonctionnement des enzymes a permis de mettre en évidence l'importance du site actif et notamment l'impact de la première et de la seconde sphère de coordination du centre métallique sur la catalyse qu'il effectue. En effet, le centre métallique possède comme ligand des acides aminés de la chaîne primaire qui vont lui permettre de moduler sa réactivité. Le centre métallique possède aussi une seconde sphère de coordination, liée de manière non covalente et qui va permettre de faciliter le déroulement d'une réaction en stabilisant, par exemple, des intermédiaires réactionnels, que ce soit par assistance d'une catalyse acide/base, d'une préorganisation du substrat (liaison ionique/liaison H) ou bien par la stabilisation d'intermédiaires réactionnels ou de groupes partants. Enfin, l'ensemble de ces interactions vont, dans de nombreux cas, conférer à l'enzyme une

sélectivité vis-à-vis du substrat (théorie clé/serrure) et une régio/stéréo sélectivité. Les défis chimiques traités dans ces travaux de thèse sont multiples et peuvent rappeler les étapes chimiques impliquées dans la voie métabolique de Wood-Ljungdahl qui permet la synthèse d'acétyle CoA grâce à l'utilisation du CO_2 comme source de groupement alkyle et carbonyle (Figure I-23).[32]

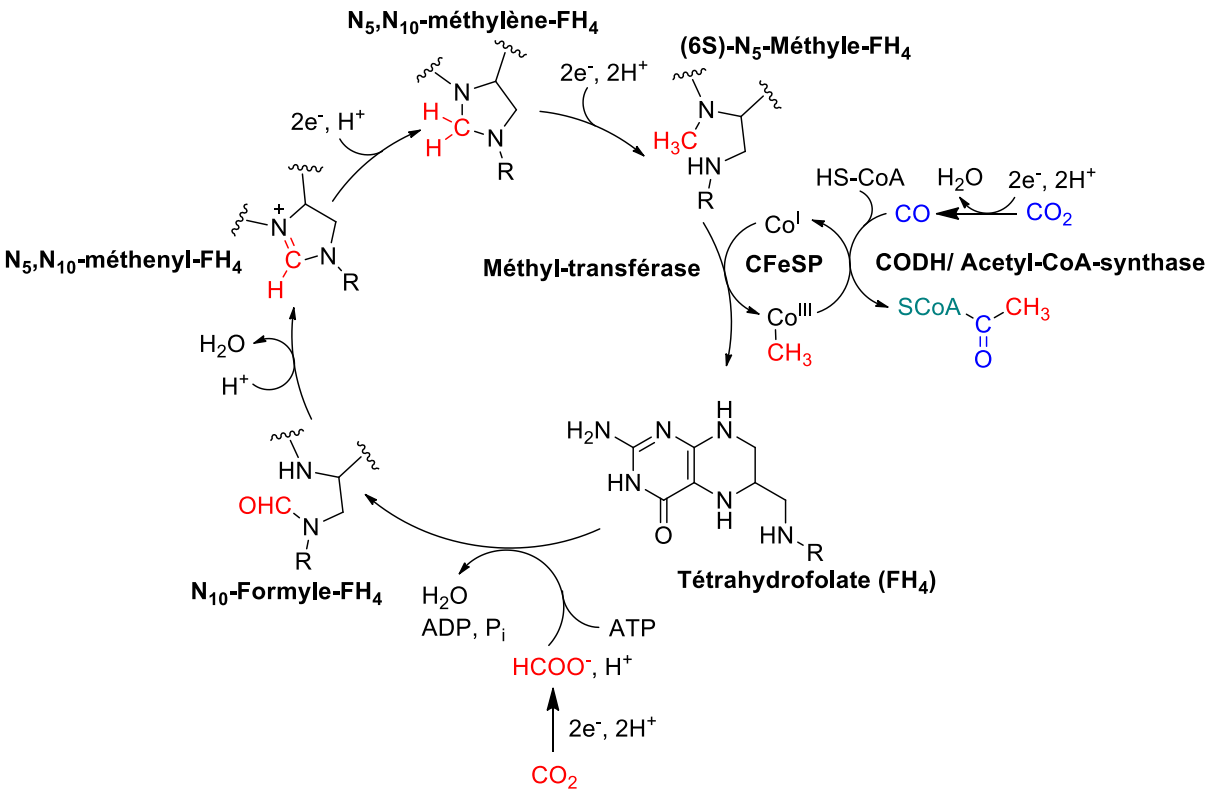


Figure I-23 Cycle de Wood-Ljunghal

L'idée générale de cette thèse est de proposer une preuve de concept sur la possibilité d'utiliser le CO_2 comme source de carbone dans le cadre de la synthèse de composés organiques à hautes valeurs ajoutées. Les molécules visées sont les amides et les alkylamines qui sont des molécules à la base des industries des matériaux (Nylon, kevlar,…), de l'agriculture (urée,…) et de l'industrie pharmaceutique. La formation de liaison C–C se révélant difficile à partir du CO_2, nous étudierons dans un premier temps l'utilisation de la molécule de CO comme source de carbonyle dans le cadre de la synthèse d'amide et de carbone dans la synthèse d'alkylamine. Dans un second temps, l'utilisation de CO_2 sera envisagée à travers sa conversion en CO pour la synthèse d'alkylamine.

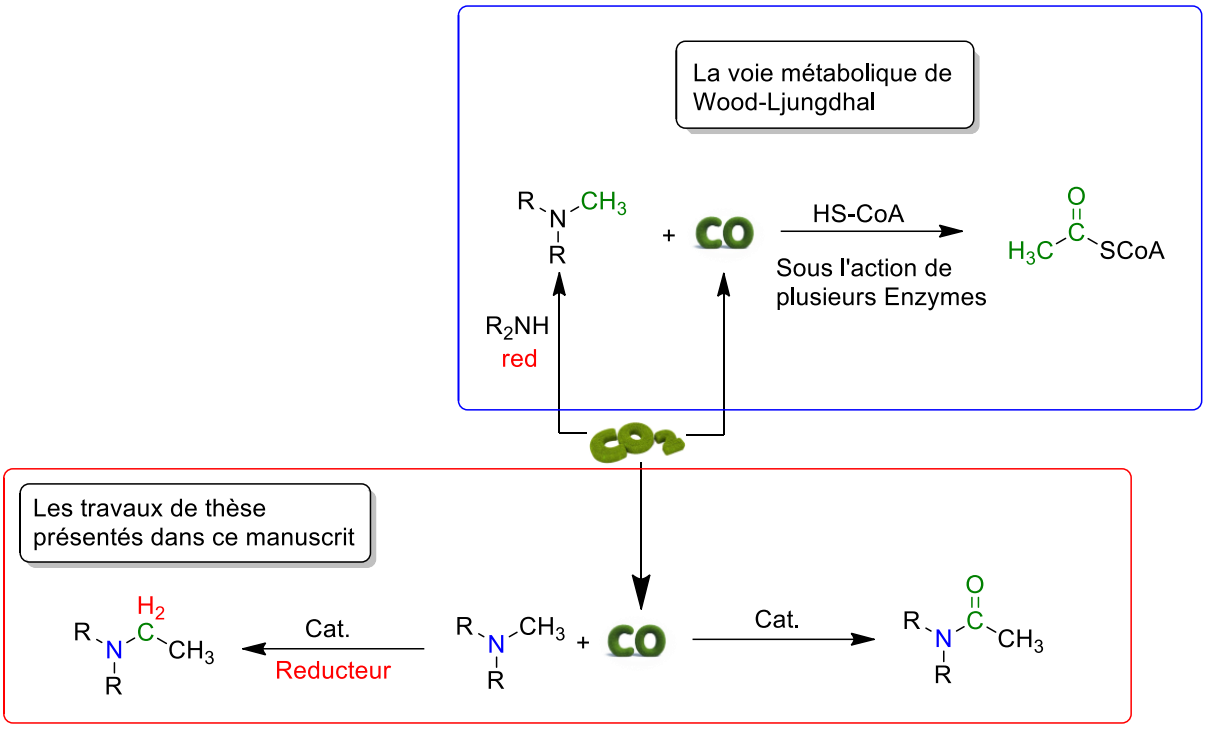


Figure I-24 La voie métabolique de Wood-Ljungdhal au carrefour des travaux de thèse présenté dans ce manuscrit

Dans le second chapitre de ce manuscrit nous présenterons une étude bibliographique de la réaction de carbonylation de liaisons σ qui nous permettra d'envisager les différents défis liés aux réactions de carbonylation. Le troisième chapitre de ce manuscrit sera consacré à la présentation de nos travaux sur la réaction de carbonylation des amines grâce à l'utilisation d'un complexe métallique nucléophile de fer combiné à l'utilisation de promoteurs organiques et inorganiques. (Figure I-25)

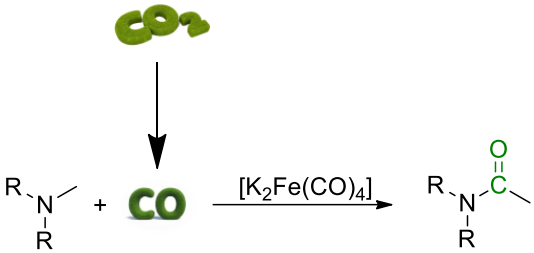


Figure I-25 Réaction de carbonylation développée dans le chapitre X

Pour cela le centre métallique devra comme dans le cycle WL permettre l'activation de la liaison C–X, indispensable au bon déroulement de la réaction. Cette réactivité est dans le cycle de WL portée par la Cobalamine-dépendante méthyl transférase qui va, grâce à l'utilisation d'un centre métallique nucléophile de Co^{+1} et d'un promoteur acide, permettre la rupture de la liaison CH_3–N de la (6S)-N_5-méthyle-FH_4 pour former l'intermédiaire réactionnel alkyl-cobalt. (Figure I-26)

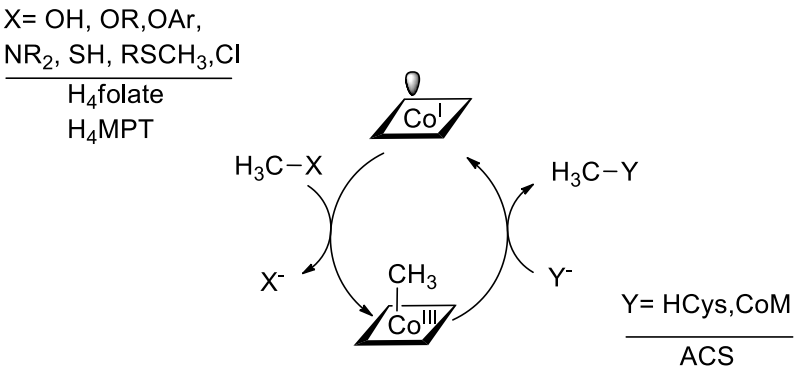


Figure I-26 Cobalamine-dépendante méthyl transférase [32]

La cobalamine ou vitamine B12, est composée d'un cycle porphirinique stabilisant un cobalt de degré d'oxydation +1, nucléophile. Cette protéine permet d'activer un grand nombre de liaisons C–X (X= O, S, N,…) grâce à une synergie d'effets comprenant à la fois la nucléophilie du centre métallique et la protonation du substrat qui permet d'obtenir un bon groupe partant, favorisant ainsi la rupture de la liaison CH_3–X. Il est important de noter que la nature utilise d'autres « activateurs » que les protons comme les acides de Lewis. L'utilisation de Zn^{2+} permet par exemple d'abaisser le pKa de la méthionine afin de générer l'intermédiaire thiolate capable d'attaquer le groupement méthyle porté par la cobalamine dans l'enzyme méthanol méthyltransferase (Figure I-27)

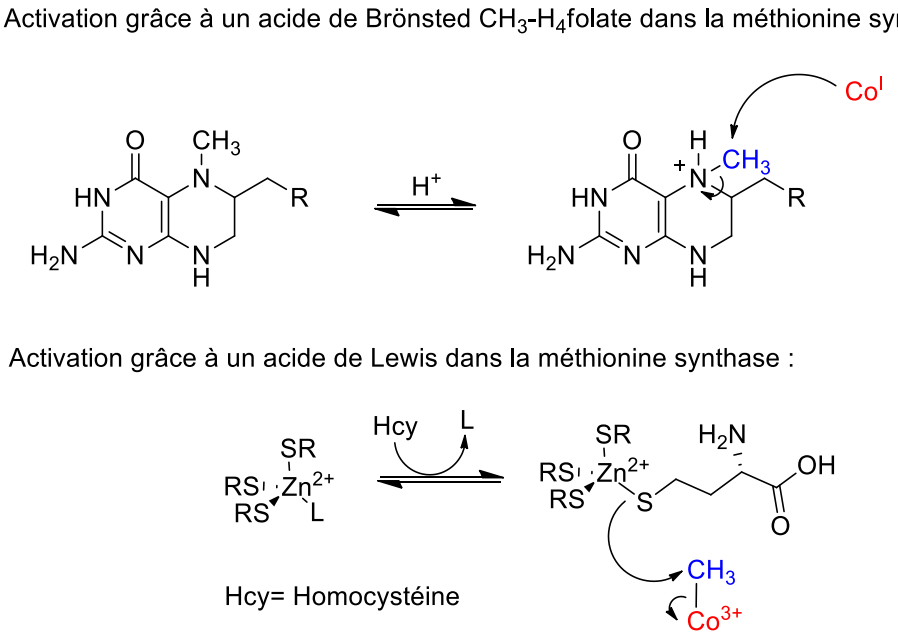


Figure I-27 Activation des substrats dans le cadre des méthyltransférase cobalamine-dépendantes.

La réaction de carbonylation développée durant cette thèse permet la carbonylation d'amines secondaires et tertiaires grâce à l'utilisation d'un catalyseur à base de Fe^{-II} hautement réactif, sous des conditions de réaction plus douces que celles actuellement proposées dans la littérature. Cette

stratégie utilise un acide de Lewis qui permettra de favoriser la carbonylation, et d'un promoteur organique permettant l'activation de la liaison C–N.

Dans le quatrième chapitre de cette thèse nous développerons l'utilisation de CO dans des procédés d'homologation d'amines grâce à un catalyseur de cobalt. Cette nouvelle réaction est basée sur l'utilisation d'un unique catalyseur capable de prendre en charge à la fois la carbonylation d'une amine en amide ainsi que son hydrosilylation en amine homologuée dans un procédé en une seule étape et dans un seul pot (Figure I-28).

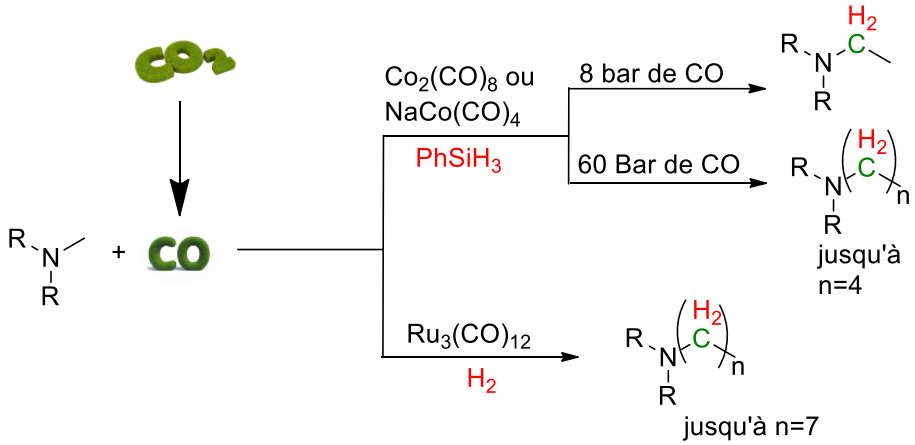


Figure I-28 Stratégies d'homologation des amines développées dans cette thèse

Dans la continuité du précédent projet, nous démontrerons dans le chapitre cinq, qu'il est aussi possible d'homologuer une amine grâce à l'utilisation d'un gaz de synthèse (CO/H_2) en s'appuyant sur les propriétés catalytiques d'un cluster de ruthénium (Figure I-28). Cette stratégie, plus intéressante du point de vue de l'économie d'atome que la précédente, permettra l'accroissement de la chaîne carboné jusqu'à 8 carbones grâce à l'activation de la liaison C–N. Cette stratégie ne s'appuie plus sur la formation d'un intermédiaire amide, dont l'hydrogénation est difficile, mais sur un intermédiaire iminium (ou énamine), rappelant la stratégie de réduction du CO_2 en $-CH_3$ utilisé dans le cycle de WL. En effet, dans la voie métabolique de Wood-Ljunghal, le CO_2 est utilisé comme source de groupement méthyle grâce à sa primo conversion en formiate par le formiate déshydrogénase NADP-dépendante qui grâce à sa condensation sur une molécule de tétrahydrofolate et après une série de réduction va permettre la formation du (6S)-N_5-méthyle-FH_4 qui pourra réagir avec une méthyl-transférase (Figure I-23).

Enfin, nous présenterons les résultats préliminaires obtenus correspondant à la réaction d'homologation des amines en utilisant non plus directement le CO, mais le CO_2. Cette nouvelle réaction prouve qu'il est possible d'utiliser le CO_2 pour l'homologation d'amines en le convertissant in situ en CO grâce à la réaction inverse du gaz à l'eau ("reverse water gas shift", RWGS) (Figure I-28).

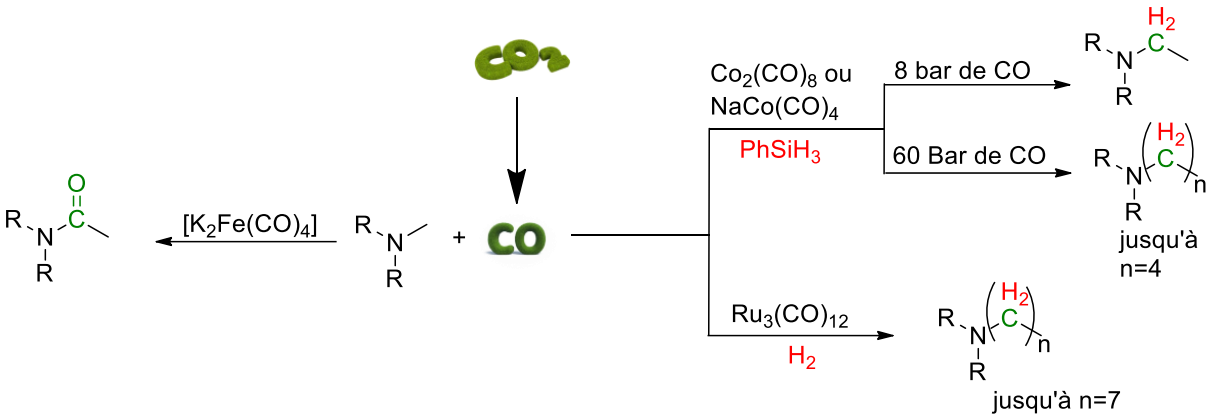


Figure I-29 Résumé des travaux présentés dans ce manuscrit

Bibliographie

1. Olah, G. A., Prakash, G. K. S. & Goeppert, A. Anthropogenic chemical carbon cycle for a sustainable future. *J. Am. Chem. Soc.* **133,** 12881–12898 (2011).

2. GRADT, J. M. Climat : la Banque mondiale prône la généralisation de la taxe carbone. 2–5 (2018). Available at: https://www.lesechos.fr/monde/enjeux-internationaux/0302281521463-climat-la-banque-mondiale-prone-la-generalisation-de-la-taxe-carbone-2206727.php.

3. Ioana Marinescu, professeure d'économie à l'université de P. Climat : à quand la taxe carbone ? *Libération* 3–5 (2018). Available at: https://www.liberation.fr/debats/2018/09/10/climat-a-quand-la-taxe-carbone_1677787.

4. Song, C. CO2 Conversion and Utilization: An Overview. *CO2 Convers. Util.* **809,** 1–2 (2002).

5. Miller, D. C., Litynski, J. T., Brickett, L. A. & Morreale, B. D. Toward transformational carbon capture systems. *AIChE J.* **62,** 2–10 (2016).

6. Where the Energy Goes: Gasoline Vehicles. 6 Available at: https://www.fueleconomy.gov/feg/atv.shtml.

7. Deutch, J. *et al.* Annual Energy Review 1999. **1999,** (2001).

8. Alper, E. & Yuksel Orhan, O. CO 2 utilization: Developments in conversion processes. *Petroleum* **3,** 109–126 (2017).

9. Büttner, H., Longwitz, L., Steinbauer, J., Wulf, C. & Werner, T. Recent Developments in the Synthesis of Cyclic Carbonates from Epoxides and CO2. *Top. Curr. Chem.* **375,** (2017).

10. Agency, I. energy. *Tracking industrial energy efficiency and CO2 emissions*.

11. Krocher, O., Koppel, R. A. & Baiker, A. Novel homogeneous and heterogeneous catalysts for the synthesis of formic-acid derivatives from CO2. *Chimia (Aarau).* **51,** 48–51 (1997).

12. Tlili, A., Blondiaux, E., Frogneux, X. & Cantat, T. Reductive functionalization of CO2with amines: An entry to formamide, formamidine and methylamine derivatives. *Green Chem.* **17,** 157–168 (2015).

13. Qian, Q., Zhang, J., Cui, M. & Han, B. Synthesis of acetic acid via methanol hydrocarboxylation with CO2 and H2. *Nat. Commun.* **7,** 11481 (2016).

14. George, C. Carbon Monoxide. in *Kirk-Othmer Encyclopedia of Chemical Technology* (John Wiley & Sons, Inc., 2001).

15. Lahijani, P., Zainal, Z. A., Mohammadi, M. & Mohamed, A. R. Conversion of the greenhouse gas CO2to the fuel gas CO via the Boudouard reaction: A review. *Renew. Sustain. Energy Rev.* **41,** 615–632 (2015).

16. Costentin, C., Robert, M., Savéant, J.-M. & Tatin, A. Efficient and selective molecular catalyst for the CO 2 -to-CO electrochemical conversion in water. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **112,** 6882–6886 (2015).

17. Daza, Y. A. & Kuhn, J. N. CO 2 conversion by reverse water gas shift catalysis: comparison of catalysts, mechanisms and their consequences for CO 2 conversion to liquid fuels. *RSC Adv.* **6,** 49675–49691 (2016).

18. Tsuchiya, K., Huang, J.-D. & Tominaga, K. Reverse Water-Gas Shift Reaction Catalyzed by Mononuclear Ru Complexes. *ACS Catal.* **3,** 2865–2868 (2013).

19. Mallapragada, D. S., Singh, N. R., Curteanu, V. & Agrawal, R. Sun-to-Fuel Assessment of Routes for Fixing CO 2 as Liquid Fuel. *Ind. Eng. Chem. Res.* **52,** 5136–5144 (2013).

20. Colquhoun, H. M., Thompson, D. J. & Twigg, M. V. *Carbonylation*. (Springer US, 1991).

21. Strohmeier, W. & Müller, F. J. Klassifizierung phosphorhaltiger Liganden in Metallcarbonyl-Derivaten nach der π-Acceptorstärke. *Chem. Ber.* **100,** 2812–2821 (1967).

22. Tolman, C. A. Electron donor-acceptor properties of phosphorus ligands. Substituent additivity. *J. Am. Chem. Soc.* **92,** 2953–2956 (1970).

23. Falbe, J. *Carbon Monoxide in Organic Synthesis*. **10,** (Springer Berlin Heidelberg, 1970).

24. Britannica, T. E. of E. Vladimir Nikolayevich Ipatieff. **2,** 2–5

25. Tropsch, D. F. F. und D. H. Verfahren zur Gewinnung mehrgliedriger Paraffinkohlenwasserstoffe aus Kohlenoxyden und Wasserstoff auf katalytischem Wege. (1925).

26. Dry, M. E. The Fischer-Tropsch process: 1950-2000. *Catal. Today* **71,** 227–241 (2002).

27. Orchin, M. Tetracarbonylhydrocobalt, the quintessential catalyst. *Acc. Chem. Res.* **14,** 259–266 (1981).

28. Reppe, W. Verfahren zur Herstellung von acrylsäure oder ihren substitutionserzeugnissen. (1939).

29. Reppe, W. *Neue Entwicklungen auf dem Gebiete der Chemie des Acetylens und Kohlenoxyds*. (Springer Berlin Heidelberg, 1949).

30. Franke, R., Selent, D. & Börner, A. Applied Hydroformylation. *Chem. Rev.* **112,** 5675–5732 (2012).

31. Reinaud, O., Mest, Y. Le & Jabin, I. Models of Metallo-enzyme Active Sites. in *Calixarenes in the Nanoworld* 259–285 (Springer Netherlands, 2007).

32. Ragsdale, S. W. Metals and their scaffolds to promote difficult enzymatic reactions. *Chem. Rev.* **106,** 3317–3337 (2006).

Partie II – Réactions de carbonylation

PARTIE II – REACTIONS DE CARBONYLATION..... 43

CHAPITRE II: ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE DE LA CARBONYLATION DES LIAISONS A-A ET A-B 45

II.1 Carbonylation de liaison A-A..... 48

II.2 Carbonylation des liaisons A-B..... 51

CHAPITRE III: CARBONYLATION D'AMINE GRACE A L'UTILISATION DE CATALYSEUR BAS-VALENT DU FER..... 75

III.1 Introduction..... 75

III.2 Résultats..... 82

BIBLIOGRAPHIE 97

Chapitre II: Étude bibliographique de la carbonylation des liaisons A-A et A-B

Les dérivés carbonylés sont d'une importance cruciale dans les domaines de l'industrie. En effet, on les retrouve dans des matériaux (nylon, kevlar, hydrogel, plastique…), dans les parfums, mais aussi dans les pesticides ou les médicaments. Leur synthèse a longtemps été basée sur l'utilisation de processus d'oxydation d'hydrocarbure notamment grâce à l'utilisation de l'éthylène et d'alcools. Cependant, ces stratégies de synthèse nécessitent l'utilisation d'agents d'oxydation toxiques. Malgré tout, 95% des molécules de la chimie fine reste pétrosourcées.[1] Cependant, l'obtention de dérivés carbonylés peut aussi s'envisager comme résultant de l'insertion formelle d'une molécule de CO au sein d'une liaison σ, ce qui permettrait d'obtenir une économie d'atome parfaite.

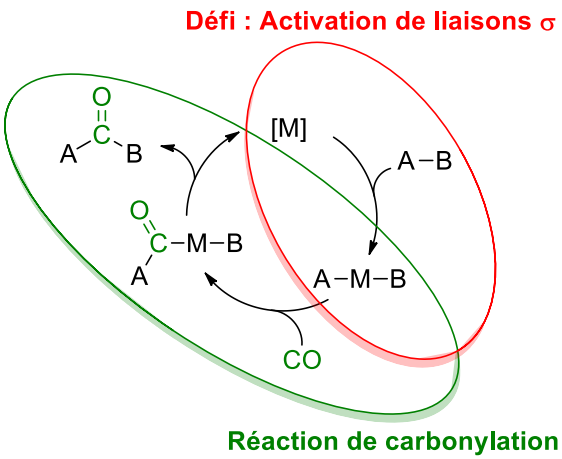


Figure II-1 Défi de la réaction de carbonylation

Cette réaction nécessite l'utilisation de catalyseurs afin d'activer la liaison σ en vue de sa carbonylation. Cette stratégie peut être divisée en deux parties. La partie la plus simple à envisager est la réaction de carbonylation (partie verte Figure II-1) qui a été très étudié et ne pose pas de réel problème, si ce n'est le choix des catalyseurs et des conditions de réaction nécessaires à son bon déroulement. Le réel défi de ces réactions de carbonylation réside en l'activation préalable de la liaison σ. La multiplicité des types de liaisons σ potentiellement carbonylables ainsi que leurs propriétés, rend l'étude des stratégies d'activation primordiales.

Par exemple, la carbonylation de liaisons apolaires comme la liaison C–C est difficile du fait de la forte stabilité cinétique et thermodynamique de celle-ci. Ainsi, l'activation d'une liaison C–C par un métal de transition est défavorisé cinétiquement par l'inaccessibilité de celle-ci (à cause des liaisons C–H environnantes) mais aussi à cause des interactions orbitalaires non favorables.

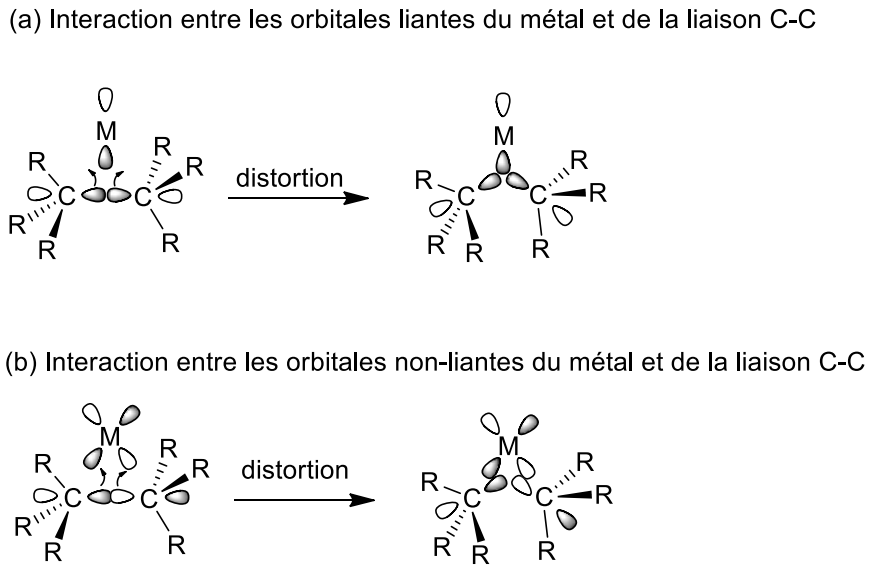


Figure II-2 Interactions orbitalaires entre un centre métallique et une liaison C–C

En effet, l'orbitale σ de la liaison C–C (Figure II-2) est dirigée le long de l'axe de la liaison C–C. Or, afin de pouvoir interagir avec la LUMO du métal, une distorsion de la liaison C–C est nécessaire. Cette distorsion, possédant une forte énergie d'activation, il n'est pas rare que l'activation de la liaison C–C entre en compétition avec l'activation de liaisons C–H proposant des recouvrements orbitalaires plus adaptés. Ce raisonnement est aussi vrai pour l'orbitale σ^*de la liaison C–C et la HOMO du métal. Malgré tout, les problématiques thermodynamiques et cinétiques peuvent dans certains cas être dépassées. Par exemple, c'est le cas des liaisons C–C contenues au sein de cycles contraints. Dans ce cas, la décontraction de cycle provoquée par l'addition oxydante d'un métal, permet de contrebalancer la thermodynamique défavorable de la réaction. Enfin, l'utilisation de groupements directeurs peut permettre grâce à la précoordination du métal sur le substrat de favoriser l'activation de la liaison C–C. Cependant, dans ce cas, l'activation de la liaison C–C peut entrer en compétition avec l'activation d'une liaison C–H si un atome d'hydrogène est présent en position β. En effet, en plus d'interactions orbitalaires plus favorables, il y a souvent plus de liaisons C–H que de liaison C–C activable. Cet aspect purement statistique doit aussi être pris en compte. Les mécanismes d'activation de liaisons C–C peuvent être issus d'une addition oxydante ou d'une β–C élimination (Figure II-3). Dans le premier cas, la décontraction de cycle ou la présence d'un groupement directeur peuvent favoriser la réaction. Dans le cas de la β–C élimination l'aspect entropique peut, dans le cas de substrats acycliques, permettre de favoriser la réaction grâce à la formation d'un produit secondaire. De plus, en piégeant ce sous-produit, il est possible de déplacer l'équilibre de la réaction vers l'activation de la liaison C–C.

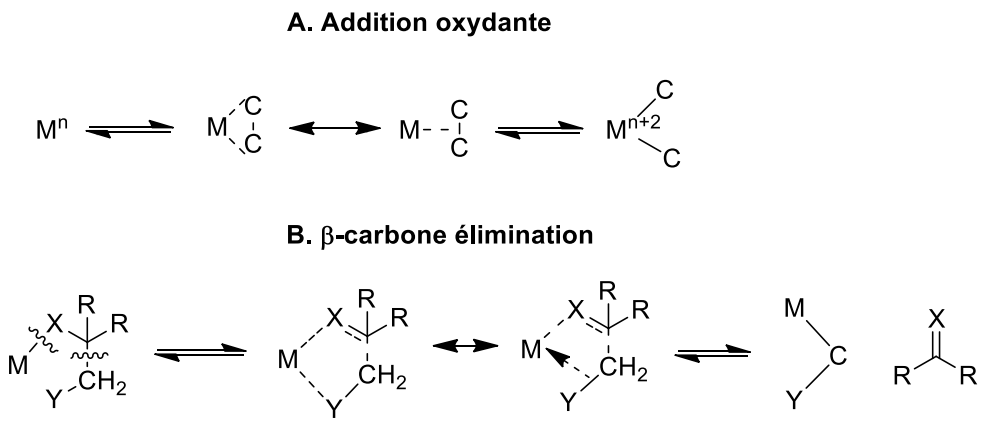


Figure II-3 Mécanisme de l'addition oxydante et de la β-carbone élimination

A contrario, l'activation de liaisons polaires est souvent réputée plus aisée dû à la polarisation de la liaison. Par exemple, dans le cas de l'addition oxydante d'un complexe métallique sur une liaison C–X, plus la liaison est polarisée et plus l'addition oxydante sera facilitée. Cette hypothèse est très bien montrée grâce à un ordre de réactivité RI > RBr > RCl similaire à celui retrouvé dans le cadre des réactions de substitutions nucléophiles. De manière intéressante, ces observations peuvent aussi être rationalisées par les propriétés nucléofuge du groupe partant. En effet, plus le groupe partant est stable (plus sont pKa est faible) plus il sera un bon groupe partant (I^- par exemple). Dans le cas contraire plus le groupe partant est basique et plus il sera un mauvais nucléofuge et la rupture de la liaison sera défavorisée (OH^-) (Figure II-4).

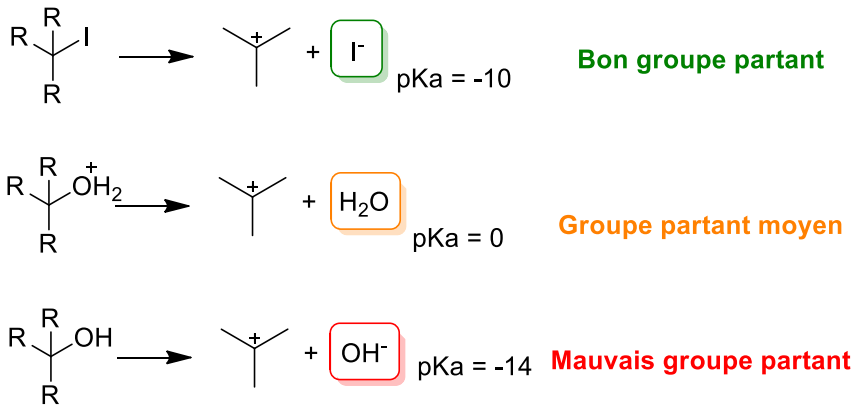


Figure II-4 Importance du groupe partant dans la SN_1

C'est ainsi que la formation du carbocation est favorisé dans le cas de la libération de I^-. Dans le cas de la rupture de la liaison C–O d'un alcool tertiaire celle-ci ne peut pas avoir lieu en l'état car cela génèrerai le départ de OH^- dont le pKa est de 14, faisant de lui un mauvais groupe partant. Une activation de la liaison est alors nécessaire, notamment grâce à sa protonation qui favorisera la rupture

de la liaison C–O et générant un meilleur groupe partant, H_2O. Dans le cas des amines, un tel mécanisme n'est pas favorisé. En effet, que le groupe partant soit NH_2^- (pKa = 23) ou NH_3 (pKa = 9,2) ce sont de mauvais groupes partant et d'autres stratégies devront être mises en œuvre pour activer la liaison C–N.

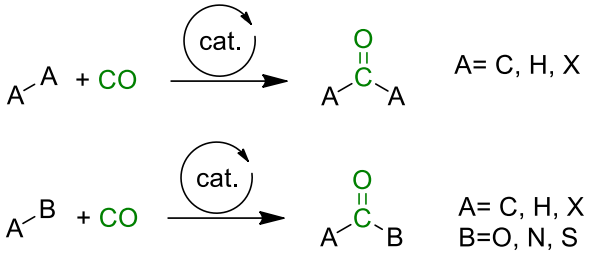


Figure II-5 Carbonylation catalytique d'espèces A-A et A-B

C'est ainsi que, dans ce chapitre, nous présenterons une bibliographie non exhaustive de réactions de carbonylation basées sur l'insertion formelle d'une molécule de CO au sein d'une liaison σ. Les stratégies d'activations des liaisons σ seront dans le même temps discutées.

II.1 Carbonylation de liaison A-A

II.1.11-Carbonylation des liaisons X_2

Les dihalogénures de carbonyle (*i.e* X_2CO) constituent une classe de composés importante, fréquemment utilisée dans les réactions d'halogénation et d'acylation. Ce sont cependant des produits dont la synthèse directe par des procédés de carbonylation des dihalogènes reste limitée. Ceci peut s'expliquer par les limitations cinétiques et thermodynamiques intrinsèques de la réaction de carbonylation de ce type de dérivés, mais aussi par la très haute réactivité des halogénures de carbonyle ainsi formés. En effet, la réaction de décarbonylation des dihalogénures de carbonyle est favorisée à la fois cinétiquement, thermodynamiquement, mais aussi entropiquement, ce qui de fait, limite la synthèse efficace des dihalogénures de carbonyle.

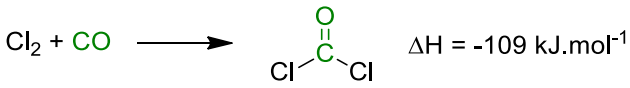


Figure II-6 Réactions de carbonylation du dichlore en phosgène

Néanmoins, en 1812, John Davy découvre la synthèse du phosgène en utilisant des volumes égaux de CO et de Cl_2. Après 15 min d'exposition au soleil, il observe la décoloration du chlore gazeux (Cl_2) et le changement de ses propriétés (ne fume pas à l'air, odeur différente, et très irritante.).[2] Après de nombreuses études mécanistiques menées les années suivantes, le mécanisme réactionnel est

radicalaire ce qui est confirmé en 1965 par le piégeage du radical [COCl•].[3] Le phosgène est très utilisé pour la fabrication de colorants, de molécules bioactives, de résines polyuréthanes, d'isocyanates, mais aussi comme arme de guerre chimique durant la Première Guerre mondiale et depuis comme agent carbonylant dans l'industrie chimique. La synthèse du difluorure de carbonyle (COF_2) est plus aisée du fait de la plus grande stabilité des liaisons C–F nouvellement formées comparée à leurs homologues C–Cl.

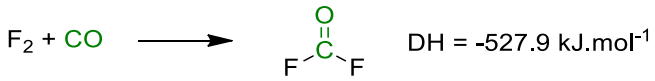


Figure II-7 Réactions de carbonylation du difluor

La première synthèse du difluorure de carbonyle a été réalisé par Ruff et Miltschitsky en 1934 en traitant AgF_2 par du CO.[4] Cependant cette méthode de synthèse étant difficile à mettre en œuvre, d'autres stratégies de synthèse ont vu le jour, notamment la carbonylation d'une atmosphère de F_2 en présence de CO grâce à l'utilisation d'un catalyseur hétérogène.[5] Le difluorure de carbonyle présente un intérêt, en chimie organique, pour la fluoration d'alcools qui sont parfois inertes vis-à-vis de HF, mais actifs avec COF_2 et forment le fluoroformate FC(O)OR, qui se décarboxyle en RF et CO_2 (Figure II-8). De plus, il est possible depuis l'intermédiaire fluoroformate de synthétiser des carbonates par réaction avec un second équivalent d'alcool. Cependant, cette stratégie de synthèse reste limitée à cause du coût important de COF_2 (Figure II-8).[6]

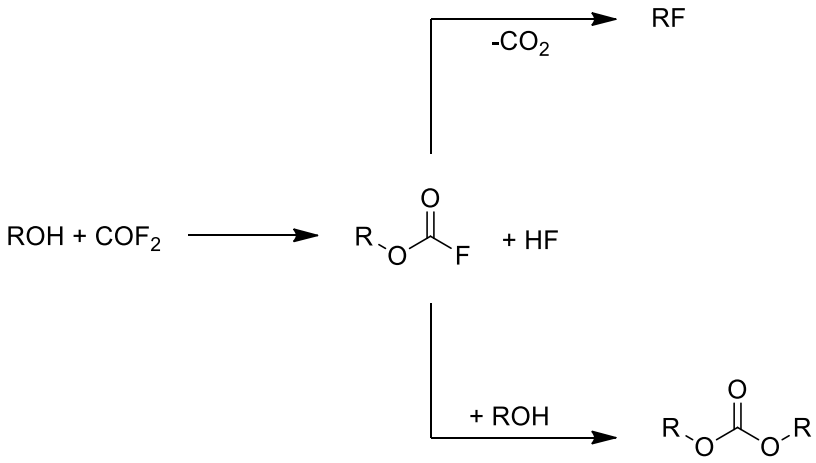


Figure II-8 Utilisations du COF_2 pour la fluoration des alcools et la synthèse de carbonates organiques

La carbonylation de Br_2 a été beaucoup moins étudiée que ses homologues fluorés et chlorés du fait d'une thermodynamique moins favorable, alors que $COBr_2$ est liquide à température ambiante, et donc plus facilement manipulable que ses homologues fluorés et chlorés (Figure II-9).[7]

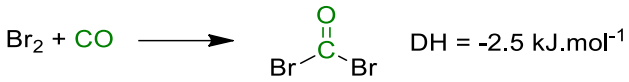


Figure II-9 Carbonylation du dibrome

Enfin, le produit de carbonylation du diiode n'a jamais été isolé, mais parfois proposé comme intermédiaire réactionnel. [8]

II.1.22-Carbonylation de H_2

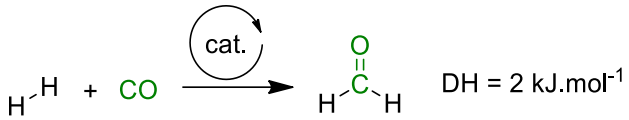


Figure II-10 Réaction d'hydrogénation du CO en formaldéhyde

Le formaldéhyde est une molécule importante de l'industrie chimique où elle intervient dans la fabrication de cosmétiques, de polymères, de colles ou encore en synthèse organique. La synthèse industrielle du formaldéhyde est basée sur deux voies catalytiques utilisant le méthanol. Le procédé Formox est basé sur l'oxydation partielle du méthanol grâce à l'utilisation d'oxydes de fer et de molybdène (Figure II-11, équation 1).

$$CH_3OH + 1/2\ O_2 \overset{cat.}{\rightleftharpoons} CH_2O + H_2O \quad -159\ kJ.mol^{-1} \quad (\text{équation 1})$$

$$CH_3OH \overset{cat.}{\rightleftharpoons} CH_2O + H_2 \quad +84\ kJ.mol^{-1} \quad (\text{équation 2})$$

Figure II-11 Stratégies de synthèses industrielles du formaldéhyde

La seconde voie catalytique repose sur l'utilisation de catalyseurs d'argent métallique qui oxydent le méthanol en formaldéhyde, tout en catalysant la déshydrogénation du méthanol en formaldéhyde (Figure II-11, équation 1 et 2).[9] Cependant, la production de CH_2O via ces procédés industriels possède des contraintes liées à la synthèse préalable du méthanol et à l'utilisation de conditions dures pour son oxydation entraînant des rendements faradiques faibles.[10] L'hydrogénation du CO serait la voie royale, car elle permettrait d'éviter la perte énergétique inhérente au procédé Formox, mais cette voie n'a pas été envisagée industriellement car la thermodynamique est défavorable (Figure II-10), mais aussi dû à la possible réduction du formaldéhyde en méthanol ou sa dimérisation en formiate de méthyle. Récemment, le groupe de Tanksale a atteint un rendement global de 19% grâce au déplacement de l'équilibre de la réaction vers la formation du formaldéhyde au moyen de catalyseurs hétérogènes dans l'eau sous 100 bar d'un mélange CO/H_2(ratio, 1:1).[11,12]

II.1.33-Carbonylation de liaison C-C

Le premier exemple de carbonylation d'une liaison C–C est décrit en 1980 avec le complexe de rhodium $[Rh(CO)_2Cl_2]$ pour carbonyler le cyclopropane (Figure II-12). [13]

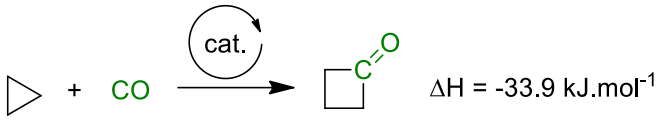


Figure II-12 Carbonylation du cyclopropane en cyclobutanone

L'analyse approfondie des paramètres réactionnels de la réaction va mettre en exergue leurs impacts sur la sélectivité de la réaction et notamment sur les sous-produits. Par exemple, l'ajout d'éthylène permet d'augmenter la sélectivité de la réaction vis-à-vis de la cyclobutanone, et lorsque la température est augmentée de 160 °C à 200 °C, l'isomérisation du cyclopropane en propène est favorisée.

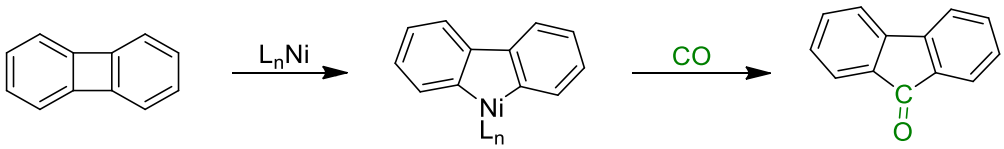


Figure II-13 Carbonylation stœchiométrique de la biphénylène

En 1985, l'équipe de Eisch décrit l'addition oxydante d'un complexe de Ni^0 dans la liaison C–C de la biphénylène pour former le métallacycle correspondant. Après bullage de CO sur l'intermédiaire cyclique, 89 % de 9-fluorenone sont obtenus.[14] (Figure II-13)

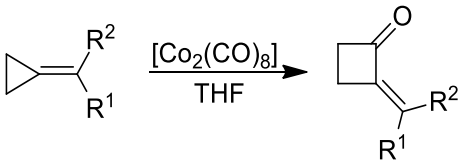


Figure II-14 Carbonylation catalytique de dérivés alkylènecyclopropane

La même stratégie a été utilisée par d'autres groupes sur des dérivés cyclopropanes avec des catalyseurs de Fe[15] et de Cr[16,17]. Enfin, plus récemment, l'utilisation catalytique de $[Co_2(CO)_8]$ a permis la carbonylation via une cocyclisation [3+1] de dérivés du méthylènecyclopropane sous des conditions de réaction douces. (1 atm de CO, 50 °C)[18] (Figure II-14).

II.2 Carbonylation des liaisons A-B

II.2.1Carbonylation de liaison C-X

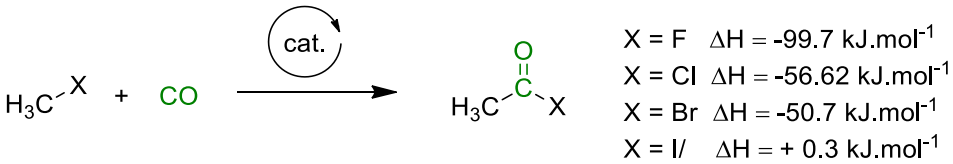


Figure II-15 Carbonylation de la liaison carbone-halogène

La carbonylation des liaisons carbone-halogène est une réaction importante de la chimie organique due notamment à la grande réactivité des halogénures d'acyles qui sont à la base de la synthèse de nombreux dérivés pharmaceutiques et polymères. Les halogénures d'acyle et notamment les chlorures d'acyles sont habituellement utilisés comme agents d'acétylation des alcools, des amines, et des dérivés aromatiques via la réaction de Friedel-Craft. La préparation des halogénures d'acyle se déroule généralement via des réactions d'halogénation nécessitant l'utilisation de $SOCl_2$, PBr_3, PCl_5 ou même de phosgène. Cependant, ces agents d'halogénation sont souvent toxiques, sensibles à la présence d'eau et génèrent de nombreux sous-produits. Afin de surmonter ces difficultés, la carbonylation directe de la liaison carbone-halogène a été très rapidement envisagée (Figure II-15). Les premiers résultats démontrant la faisabilité de la réaction de carbonylation de dérivés alkyles halogénés ont été obtenus sur le chlorure de *tert*-butyle. En effet, en présence d'un acide de Lewis en quantité stœchiométrique (i.e. $AlCl_3$, BF_3, $FeCl_3$)[19] ou d'un acide de Bronsted RSO_3H[20] il est possible sous pression de CO (>200 bar) de synthétiser l'halogénure de pivaloyle. Le mécanisme de la réaction débute avec l'abstraction de l'atome d'halogène via une rupture héterolytique de la liaison C–X selon un mécanisme de type SN_1 entraînant la formation d'un carbocation tertiaire stabilisé. Ensuite, le monoxyde de carbone va réagir avec le carbocation pour générer un intermédiaire réactionnel acylium qui réagira avec l'halogénure pour donner l'halogénure d'acyle correspondant (Figure II-16).

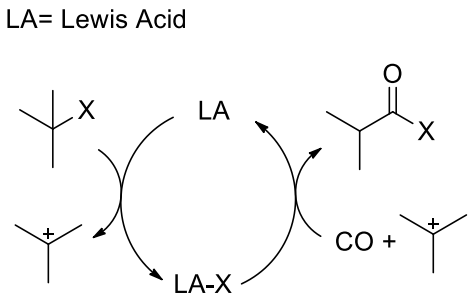


Figure II-16 Réaction de carbonylation de l'halogénure d'isobutyle avec un acide de Lewis

Cette stratégie a été utilisée de manière catalytique pour la synthèse d'un halogénure d'haloacétyle via la réaction entre CO (900 bar), le tétrachlorure de méthyle et 10 mol% d'$AlCl_3$, à 200 °C.[21] L'utilisation de conditions dites « acides » est nécessaire dans le cadre de dérivés halogénés tertiaires du fait de leur haute économie d'atomes, mais pas dans celui de dérivés primaires et secondaires, car l'intermédiaire carbocationique ne serait pas stabilisé. De plus, la grande majorité des travaux précédemment cités requièrent des conditions réactionnelles difficiles pour des rendements et une sélectivité souvent faible. Aussi, l'utilisation stœchiométrique d'acide de Lewis ou de Bronsted est souvent un prérequis. Afin de surmonter les limitations imputables au mécanisme d'activation acide, l'utilisation de catalyseurs métalliques et notamment de métaux de transition nucléophiles peut dans certains cas répondre à cette problématique. En effet, la carbonylation d'espèces halogénées

aryliques, allylique ou alkyles requière une stratégie différente, basée sur l'utilisation de métaux de transition du bloc d capables d'activer la liaison C–X via un mécanisme de type SN_2 (ou d'addition oxydante). Les premiers travaux utilisant cette stratégie se sont portés sur la carbonylation de dérivés halogénés vinyliques par des complexes de palladium. L'utilisation de ces substrats n'est pas anodine, et est fortement liée à une thermodynamique très favorable d'addition oxydante du complexe de palladium, avec la formation du complexe de palladium π–allyle (Figure II-17). [22]

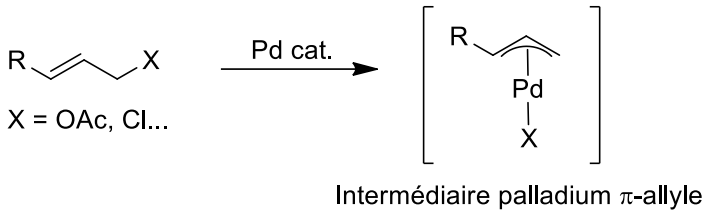


Figure II-17 Formation de l'intermédiaire π–allyle de palladium

Des études mécanistiques ont montré que la carbonylation d'un dérivé chloré vinylique possède une période d'induction lorsque les catalyseurs utilisés sont Pd(0) ou $PdCl_2$. Dans le même temps, l'utilisation d'un catalyseur Pd π–allyle préformé permet à la réaction de démarrer instantanément montrant donc que l'espèce catalytiquement active est bien le complexe π–allyle.[23] De plus, Whitfield *et al.* démontreront le passage par un intermédiaire palladium π-allyle grâce à l'obtention du chlorure de pent-3-enoyle, que l'on utilise le 1-chlorobut-2-ène ou le 3-chlorobut-1-ène.[24] (Figure II-18)

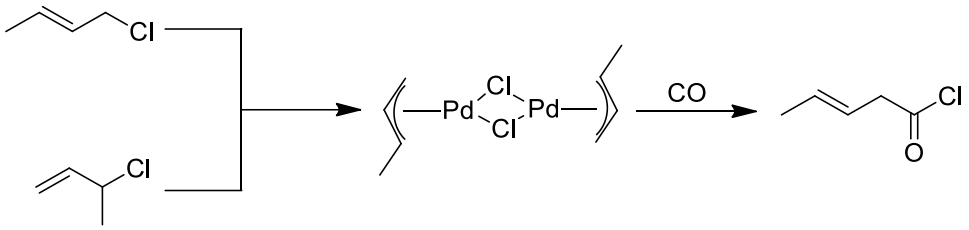


Figure II-18 Étude mécanistique de la carbonylation de dérivés allyliques halogénés

Les complexes de palladium ont également été utilisés pour la carbonylation de liaisons C_{aryl}–X et la synthèse du chlorure de benzoyle notamment grâce à l'utilisation d'un co-catalyseur acide de Lewis $GaCl_3$. [25]

II.2.2Carbonylation de liaisons C-H

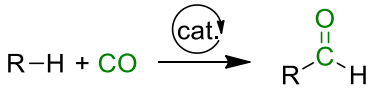


Figure II-19 Carbonylation des liaisons C-H

L'activation de liaisons C–H en vue de leur carbonylation permet l'obtention de dérivés aldéhydes (Figure II-19). Les stratégies de synthèse d'aldéhydes ont longtemps été dominées par des

procédés d'oxydation d'alcool et d'alcène utilisant des espèces hautement toxiques. Le développement de catalyseurs efficaces ont permis l'émergence de stratégies de carbonylation directe des liaisons C–H. La carbonylation directe de liaisons C-H est jusqu'à aujourd'hui dominée par deux approches. La première est l'addition oxydante d'un centre métallique sous irradiation de lumière et la seconde est relative à l'activation électrophile de la liaison C–H par des acides. En 1983, Eisenberg *et al.* décrit l'utilisation d'un complexe d'hydrure carbonyle d'iridium, [$IrH_3(CO)(dppe)$], qui dans le benzène et sous irradiation lumineuse et une atmosphère de CO (CO seul ou d'un mélange CO/H_2), la formation de benzaldéhyde est observée (Figure II-20). [26]

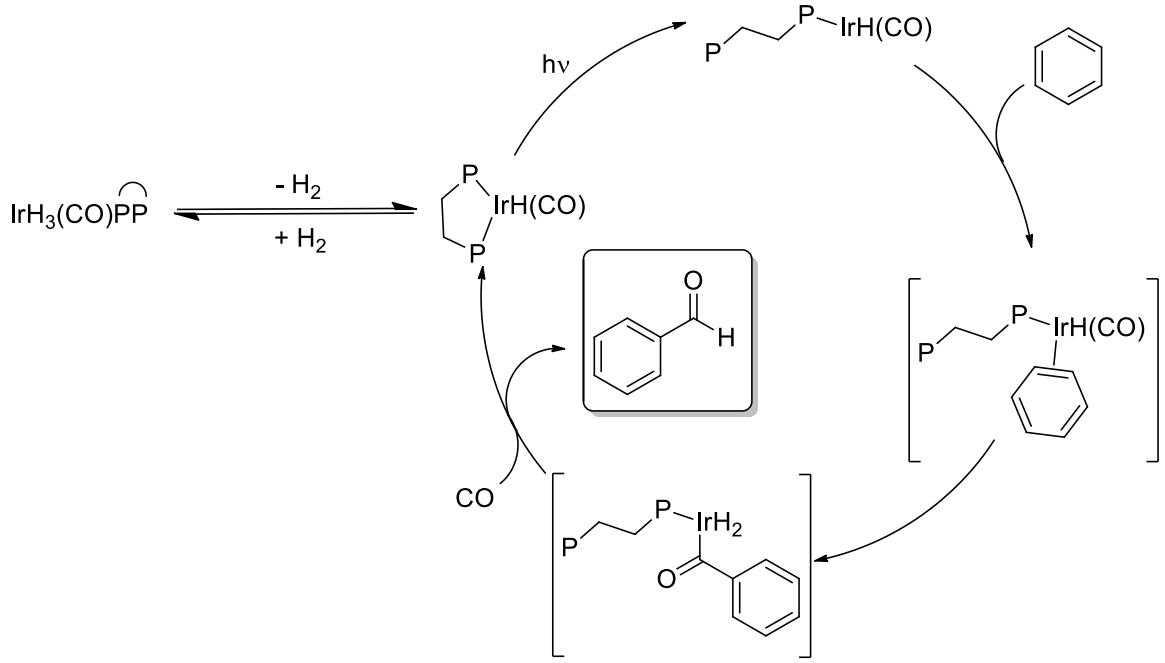


Figure II-20 Mécanisme de carbonylation du benzène

Par la suite, l'utilisation de catalyseurs à base de Rh[27] et de Ru[28] permettront eux aussi, sous irradiation, d'obtenir des résultats similaires. Malgré l'importante sélectivité de la réaction de carbonylation précédente, les rendements sont faibles. Cette faible efficacité est liée à de nombreux facteurs dont une thermodynamique de réaction défavorable (avec un $\Delta G°$ égal à +1,7 kcal/mol), mais aussi à l'implication du benzaldéhyde dans des réactions secondaires.[29] L'utilisation d'un catalyseur de rhodium (I) de type Vaska par Tanaka, le $RhCl(CO)(PMe_3)_2$ déjà connu pour catalyser la fonctionnalisation de liaisons C-H a permis d'améliorer les rendements de carbonylation du benzène, même si ceux-ci restent modestes. Ce catalyseur s'est aussi avéré efficace pour la carbonylation d'alcanes cycliques et linéaires, tout en présentant une forte sélectivité pour les carbones terminaux.[29] (Figure II-21)

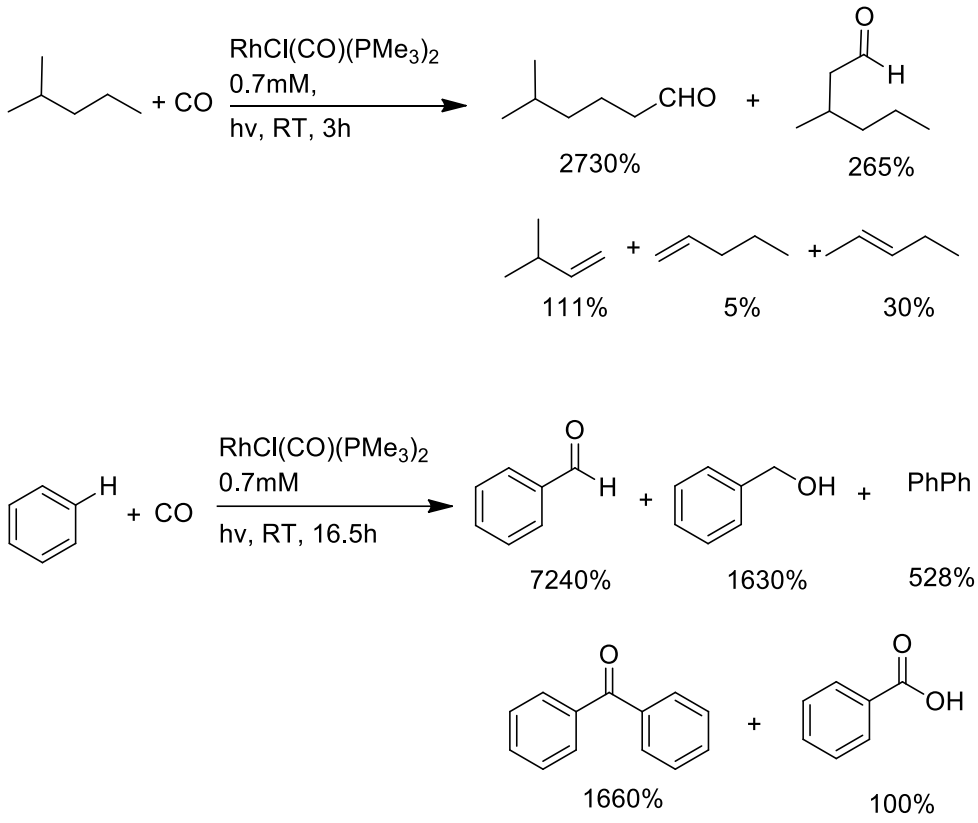


Figure II-21 Réactions de carbonylation de liaisons carbone-hydrogène grâce à [RhCl(CO)(PMe$_3$)$_2$]

Le mécanisme proposé implique la formation par photoactivation d'un complexe insaturé à 14 électrons, [RhCl(PMe$_3$)$_2$] (**B**), qui serait l'espèce permettant l'activation de la liaison C-H de l'hydrocarbure pour former le complexe intermédiaire hydridoalkyle de rhodium (**C**). Il s'ensuit une insertion d'une molécule de CO dans la liaison Rh-alkyle pour former le complexe intermédiaire hydridoacyle de rhodium (**E**), qui après une étape d'élimination réductrice permet la formation de l'aldéhyde correspondant et la coordination d'une nouvelle molécule de CO pour reformer le catalyseur (**A**).[30] Certaines étapes élémentaires de ce cycle catalytique ont été étudiées par Ford[31,32] et Blöchl[33]. (Figure II-22)

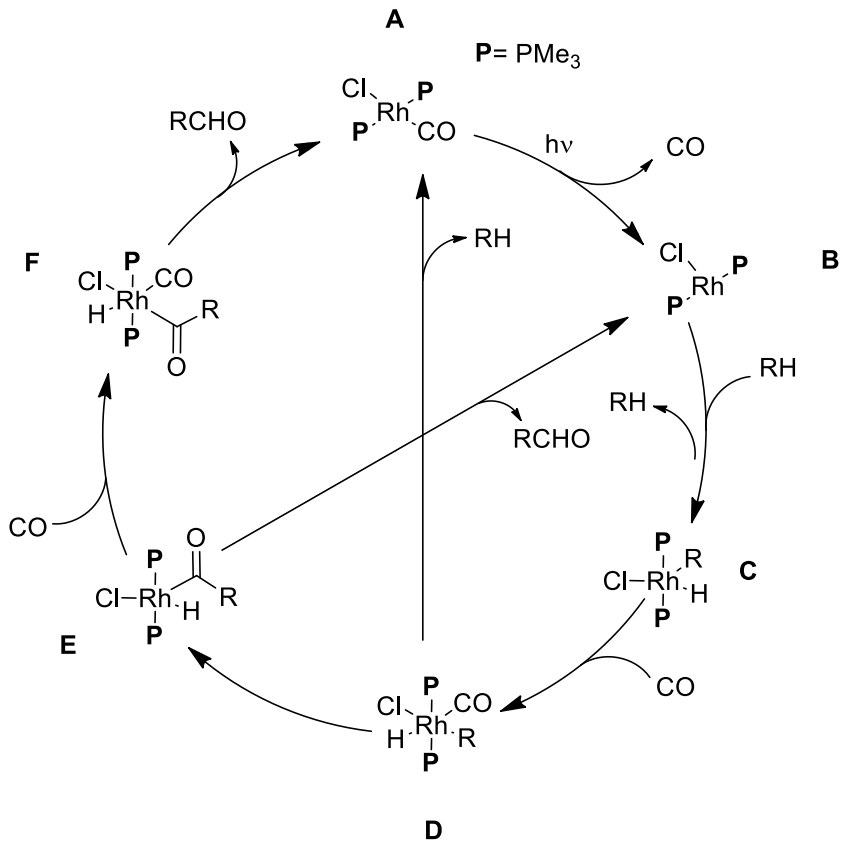


Figure II-22 Mécanisme proposé pour la carbonylation d'hydrocarbure par [RhCl(CO)(PMe$_3$)$_2$]

La seconde approche concerne l'emploie d'un superacide en excès. Celui-ci permet l'activation indirecte de la liaison C-H d'un alkyle. Le mécanisme impliquerait la primoprotonation du CO pour former un intermédiaire acylium extrêmement réactif. C'est ce qu'ont démontré Olah et Prakash en utilisant des acides fort comme HF•BF$_3$, HF•CF$_3$SO$_3$- et H•BF$_3$ qui favorisent la protonation du CO pour former l'espèce HCO$^+$, qui va, grâce à un mécanisme concerté permettre l'hydroformylation de l'isobutane en pivaldéhyde. Cependant, cet intermédiaire peut se réarranger en isobutyle de méthyle en milieu acide.[34] Dans la même lignée, l'utilisation de l'acide trifluorométhanesulfonique a également été reportée pour la carbonylation du toluène.[35]

II.2.3 Carbonylation des liaisons C-O

II.2.3.1 Carbonylation du méthanol

L'intérêt des industriels pour le méthanol a été formalisé notamment par Olah avec le concept d'économie du méthanol. En effet, il démontre que le méthanol est une molécule permettant l'accès à un nombre important de molécule encore trop souvent formées depuis des procédés d'oxydation de ressources fossiles. Par exemple, l'insertion d'une molécule de CO dans la liaison C–O ou de la liaison O–H du méthanol permettrait la synthèse efficace de deux molécules à fortes valeurs ajoutées à la base de l'industrie chimique, l'acide acétique et le formiate de méthyle (Figure II-23).

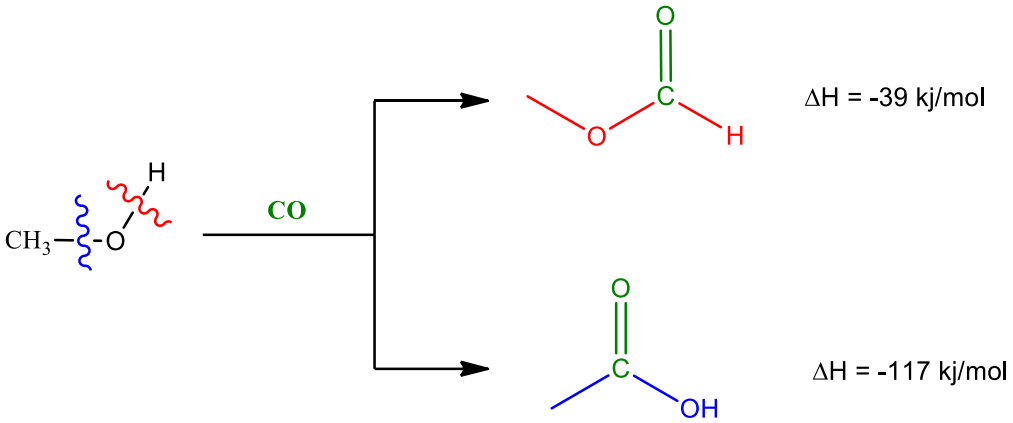


Figure II-23 Carbonylation du méthanol

II.2.3.1.1 Carbonylation de la liaison oxygène-hydrogène du méthanol

Dans un premier temps, nous allons étudier la carbonylation de la liaison O–H du méthanol pour obtenir le formiate de méthyle. Le formiate de méthyle est un synthon important, à partir duquel un nombre important de molécules de base de la chimie fine telles que l'acide formique, l'acétaldéhyde, l'éthanol, le dimethylformamide, l'éthylène glycol et les esters sont produits. En 1925, BASF découvre la réaction de carbonylation du méthanol en formiate de méthyle, alors qu'ils étudiaient la synthèse d'ester de formate.[36] Le procédé utilise de fortes pressions en CO (50 bar) et un catalyseur organique MeOK ou MeONa, dont les conditions de réaction furent optimisées, notamment en jouant sur la dilution du CO dans le milieu réactionnel et l'utilisation de promoteurs. La réaction se déroule en deux étapes. Tout d'abord, le catalyseur (i.e l'alcoolate) va attaquer le monoxyde de carbone pour former l'anion acyle qui va être protoné par une molécule de méthanol régénérant ainsi le catalyseur (Figure II-24). Ce mécanisme est supporté par des études cinétiques montrant les influences du cation alcalin sur la vitesse de réaction, mais aussi de la densité électronique de l'alcoolate.[37,38]

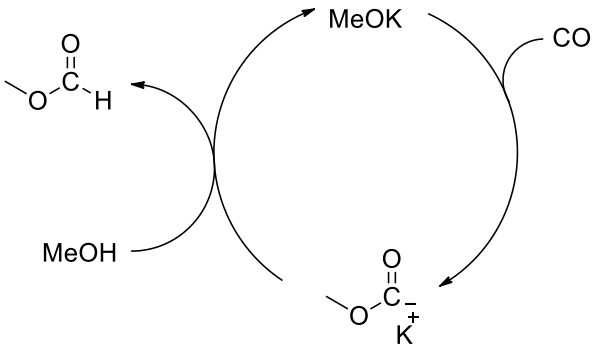


Figure II-24 Carbonylation du méthanol, catalysée par le méthanolate

Cependant, malgré la grande efficacité et l'importante sélectivité des catalyseurs MeONa ou MeOK la réaction n'est pas optimale car ils sont très sensibles à la présence d'impuretés telles que le CO_2

(présent dans le gaz de synthèse) avec lequel ils réagissent pour former des carbonates, ou de l'eau qui génère le formiate de sodium qui précipite (réaction entre le sodium d'hydroxyde et le monoxyde de carbone). [39] (Figure II-25)

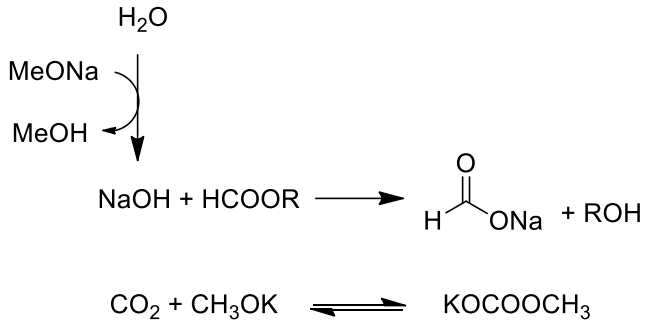


Figure II-25 Réactions secondaires diminuant l'efficacité du procédé de carbonylation

Afin d'éviter ces réactions parasites, le procédé a été optimisé grâce à l'ajout de co-catalyseurs métalliques à base de Ru[40], Pt[41], W[42], Mo[43]. Ces centres métalliques vont faciliter cinétiquement la reaction, en rendant le carbone du CO plus électrophile et donc favoriser l'attaque de l'alcoolate sur celui-ci pour donner l'acyle anionique, stabilisé par le métal. (Figure II-26)

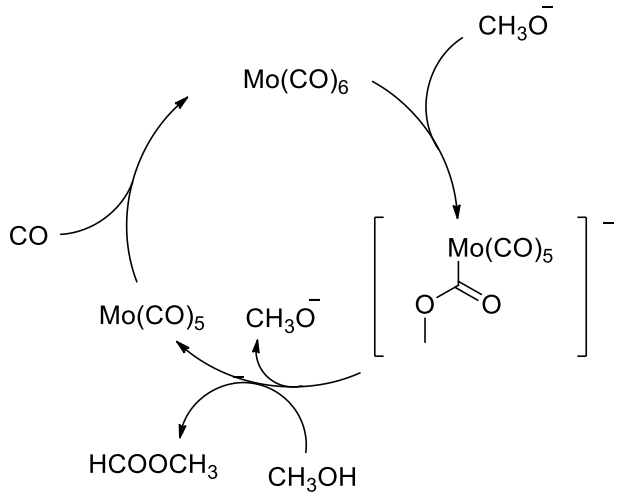


Figure II-26 Influence du Mo(CO)₆ sur le cours de la réaction de carbonylation

Les complexes métaux carbonyles sont par ailleurs actifs en « Reverse water gas shift » et permettent la diminution de la quantité de CO_2 dans le milieu, ce qui a pour effet de diminuer les sous-réactions impliquant le CO_2.[42,44] (Figure II-27)

Figure II-27 Réaction de reverse water gas-shift

II.2.3.1.2 Carbonylation de la liaison C-O du méthanol

L'acide acétique est une molécule essentielle de l'industrie chimique et sert dans de nombreux domaines tels que l'industrie alimentaire, les fibres synthétiques (acétate de vinyle) et dans la chimie fine. Les synthèses usuelles de l'acide acétique proviennent généralement de la fermentation de l'éthanol ou encore de l'oxydation de l'acétaldéhyde. Cependant, l'acide acétique peut aussi être obtenu depuis le méthanol via la carbonylation de la liaison carbone-oxygène (Figure II-28).

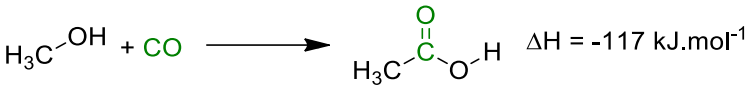


Figure II-28 Réaction de carbonylation du méthanol

Les premiers travaux traitant de la carbonylation du méthanol sont développés par BASF. L'utilisation concomitante de hautes pressions (680 bars) de CO et de hautes températures (environ 250°C), en présence de catalyseurs métalliques de Cobalt et d'un co-catalyseur iodé permet d'obtenir, avec une sélectivité d'environ 90% l'acide acétique. Cependant, les conditions expérimentales extrêmes pour obtenir de bons rendements sont des défauts rédhibitoires. Par la suite, Monsanto découvre un nouveau système catalytique au rhodium qui en présence d'un co-catalyseur iodé permet d'améliorer à la fois la sélectivité (>99%), les rendements de réaction et de travailler sous de plus faibles pressions (60bar) et température (200°C). De nombreuses précautions doivent néanmoins être prises pour éviter la précipitation du catalyseur de Rh, comme l'utilisation de forte concentration en eau, une pression en CO minimum, mais aussi la purification des impuretés à haut point d'ébullition, dont l'acide propionique, ce qui induit des coûts opérationnels élevés.[45,46] Enfin, en 1996, BP Chemical décrira un nouveau système catalytique, le procédé Cativa, qui supplantera tous les précédents. Ce système utilise un catalyseur d'iridium et un co-catalyseur iodé permet d'obtenir de hauts rendements, et une stabilité accrue du catalyseur et d'opérer dans des conditions de réaction plus douce. En effet, celui-ci fonctionne sous de faibles concentrations en eau, ce qui permet de diminuer la quantité d'acide produit et la taille des installations, notamment de la colonne de distillation et de séchage.[47] Le mécanisme réactionnel du procédé Cativa sera décrit comme « complexe » par Foster. En effet, Foster proposera la présence de deux cycles catalytiques interconnectés. Le premier passant par des intermédiaires catalytiques neutres, et le second des intermédiaires catalytiques anioniques.[48] La première étape de la réaction consiste en la conversion du méthanol (ou acétate de méthyle) en présence d'iodure d'hydrogène en iodure de méthyle et d'eau (ou acide acétique) de l'autre. (Figure II-29) Cette réaction organique préalable à l'action du catalyseur permet l'activation du carbone en le rendant plus électrophile.

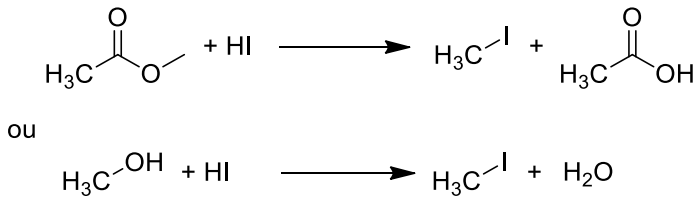


Figure II-29 Rôle du HI dans le procédé de carbonylation du méthanol

C'est cet intermédiaire, l'iodure de méthyle, qui va permettre par une addition oxydante de l'Ir(I) de former le complexe alkyle–métal. Une étape d'insertion migratoire du CO coordiné dans la liaison Ir–C va générer le complexe acyle. Enfin, la dernière étape consiste en l'évolution du complexe acyle par réaction avec I^- et l'eau pour régénérer le catalyseur avec la formation de l'acide acétique, et libération du promoteur, HI (Figure II-30).[47]

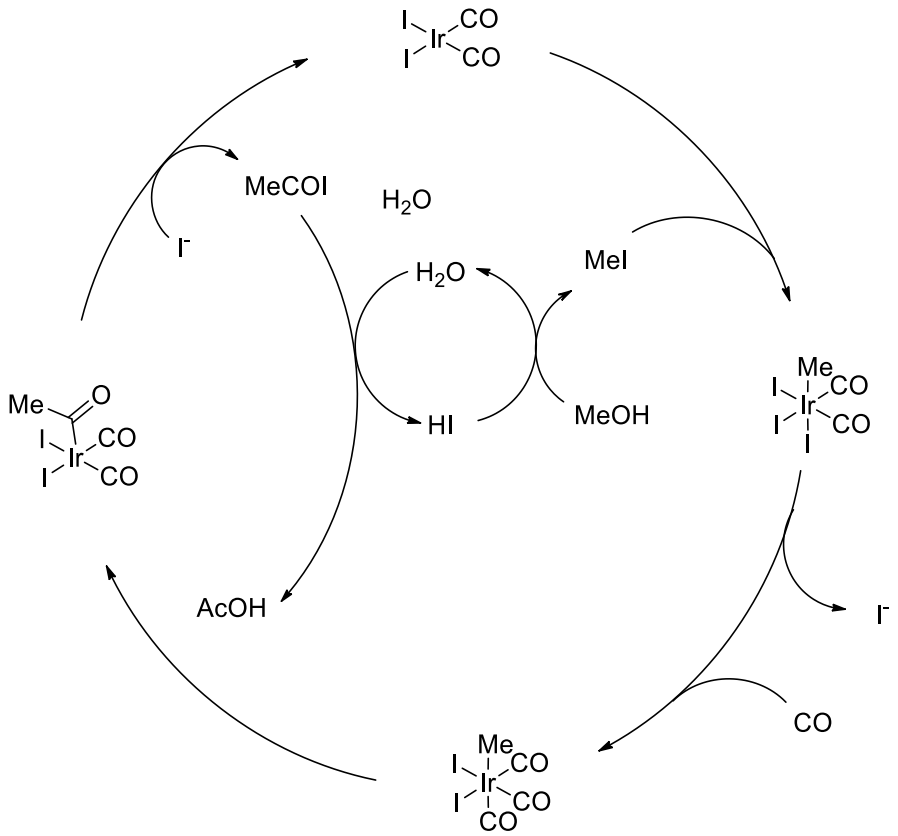


Figure II-30 Mécanisme réactionnel proposé pour le procédé Cativa (cycle intermédiaires neutres)

II.2.3.2 Carbonylation des liaisons C-O des éthers

Les éthers ont pris une importance croissante ces dernières décennies notamment grâce à l'intérêt croissant des chercheurs pour la dépolymérisation de la biomasse fortement oxygénée (lignine, surcre…) et l'obtention de monomères organiques alkyles et aromatiques.

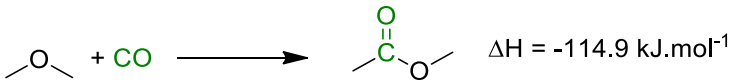


Figure II-31 Réaction de carbonylation du diméthyle éther

Durant l'étude des systèmes de la carbonylation des alcools, de nombreux sous-produits tels que des éthers ou des esters furent observés ainsi que les produits issus de leur carbonylation tels que les esters et anhydrides correspondants. Des études plus poussées ont montré que des systèmes catalytiques permettant la carbonylation des alcools à base de complexes de Co[49], Ir[50] et de Ru[49,51,52] peuvent être efficaces combinés avec un promoteur iodé (MeI, HI, NaI, LiI) et une source de proton pour l'activation de la liaison carbone-oxygène des éthers (Figure II-32).

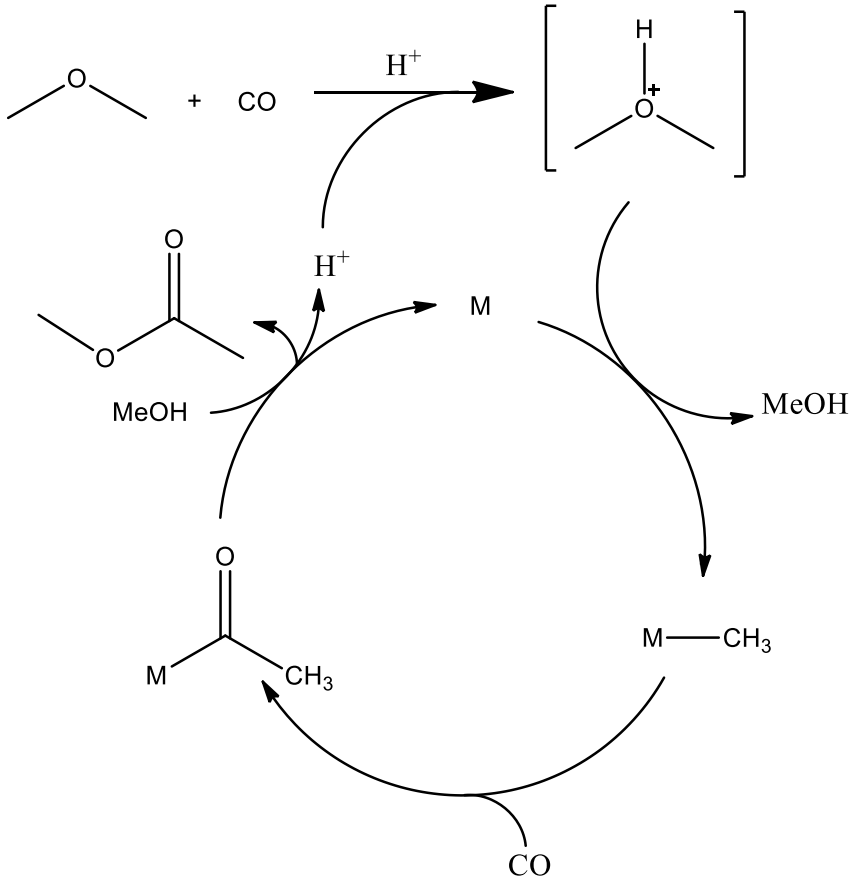


Figure II-32 Mécanisme réactionel de la carbonylation du DME

Récemment, la carbonylation du méthoxybenzène a été réalisée à l'aide d'un catalyseur de rhodium ($RhCl_3$) en présence de LiI et de $LiBF_4$ dans l'acétonitrile.[53] Après 18h sous 20 bars de CO à 130°C, une carbonylation sélective de la liaison C_{methyl}–O a pu être observée (Figure II-33).

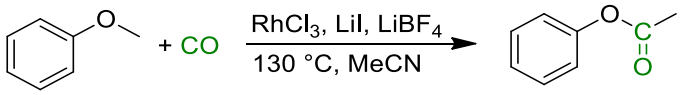


Figure II-33 Carbonylation d'aryle méthyle éther

Le mécanisme proposé commence par l'activation de la liaison CH_3–O via la réaction du substrat avec LiI pour générer l'intermédiaire iodure de méthyle, qui peut rentrer dans le cycle catalytique afin de former l'intermédiaire iodure d'acyle qui réagit avec l'alcoolate de lithium pour donner l'ester désiré.

II.2.3.3 Carbonylation des liaisons carbone-oxygène des oxyranes

Les lactones sont des molécules très importantes industriellement. Ce sont des briques élémentaires dans la synthèse de molécules à hautes valeurs ajoutées, dans la nature, dans les parfums, les arômes artificiels, mais aussi dans l'industrie du plastique. Ainsi, le Polycaprolactone (PCL) est un polymère essentiel dans la fabrication de polyuréthanes, qui sont biodégradables.

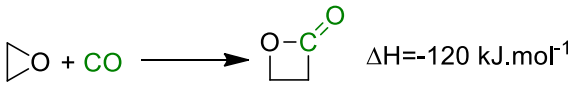


Figure II-34 Réaction de carbonylation de l'oxyrane

La synthèse de β–lactone par la carbonylation d'un éther cyclique est thermodynamiquement favorisée, mais la barrière cinétique, importante, rend nécessaire l'utilisation de catalyseurs (Figure II-34). En 1963, Heck décrit la réaction stœchiométrique d'ouverture de cycle de l'oxétane avec $HCo(CO)_4$ et du $NaCoCO_4$ en quantités stœchiométriques. Le produit de l'ouverture de cycle, le 4-hydrosybutyryl cobalt tétra carbonyle peut réagir avec une amine tertiaire pour donner la butyrolactone et régénérer $Na[CoCO_4]$ (Figure II-35).[54]

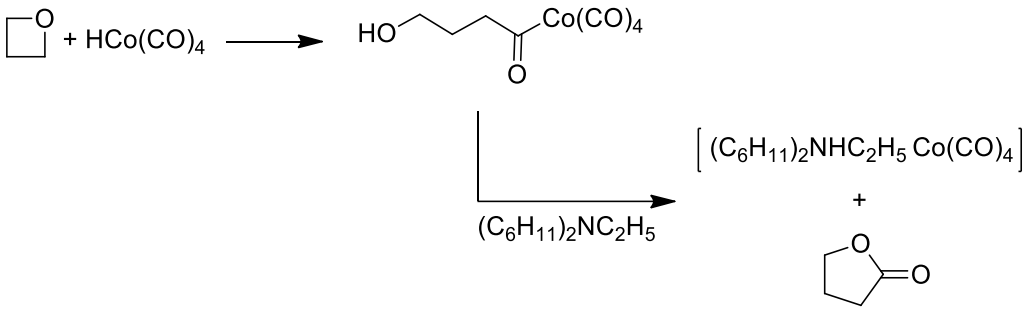


Figure II-35 Mécanisme réactionnel de la carbonylation de l'oxétane

En 1974, Aumann découvre la première réaction de carbonylation du 2-vinyloxirane induite par une source lumineuse et un complexe de fer carbonyle utilisé en quantité stœchiométrique ($Fe(CO)_5$ ou Fe_2CO_9) (Figure II-36).[55] Le complexe Ferro lactone peut en présence d'un oxydant sacrificiel tel que le nitrate de cérium et d'ammonium (CAN) ou en chauffant permettre la décomplexation oxydative du centre métallique, générant ainsi des lactones, des aldéhydes et des cétones.[56,57]

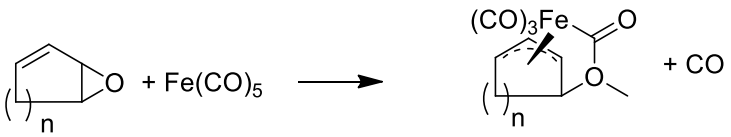


Figure II-36 Réaction de carbonylation de la 2-vinyloxirane

Quelques années plus tard, Aumann développera de nouveaux catalyseurs pour la carbonylation de vinyloxiranes grâce à des complexes de rhodium et de palladium qui génèrent majoritairement des

lactones β–γ insaturées, et des catalyseurs à base de fer et de cobalt qui eux génèrent majoritairement des lactones α–β insaturées (Figure II-37).[56,58]

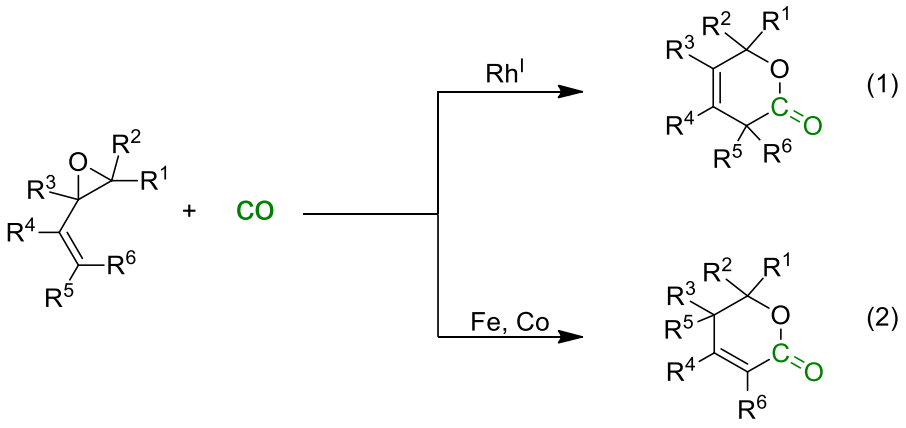


Figure II-37 Sélectivité de la carbonylation de dérivé vinyloxirane en fonction du choix de catalyseur

De manière similaire, l'utilisation catalytique de $Pd_2(C_4H_7)_2Cl_2$ permet la carbonylation de dérivés vinyliques sous 30 bar de CO grâce à la formation d'un intermédiaire palladium π–allyle pouvant se réarranger soit en 1,3 diène, en β–lactone ou en alcool allylique (Figure II-38).[59]

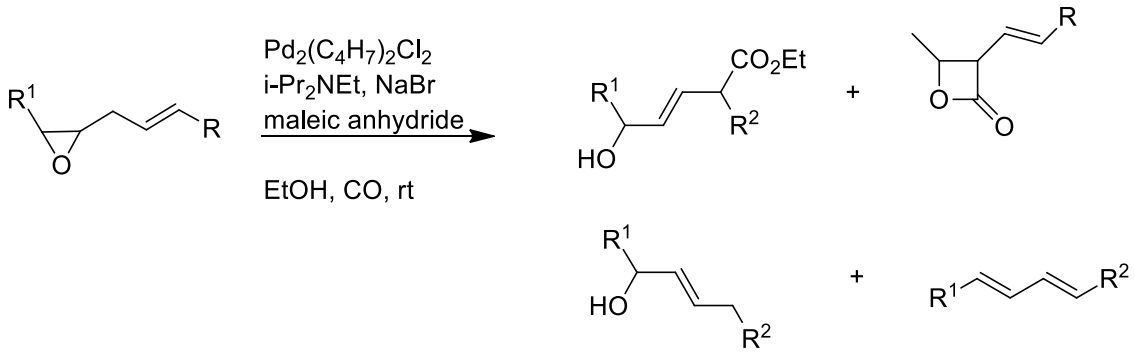


Figure II-38 Carbonylation d'oxirane vinylique par $Pd_2(C_4H_7)_2Cl_2$

L'utilisation de quantités catalytiques de catalyseur $[Rh\text{-}(COD)Cl)_2]$ ou $[RhClCO(PPh_3)]$ permet la carbonylation de dérivés vinyliques et de l'oxyde de styrène avec des rendements modérés du fait de la présence de sous-produits.[60] Malgré de nombreuses études, les catalyseurs de [Rh] et de [Pd] précédemment présenté ne permettent la formation de lactone qu'avec des dérivés activés tels que des dérivés vinyliques et aryliques et sont inactifs vis-à-vis des oxiranes aliphatiques. Les premiers travaux de carbonylation catalytique d'oxiranes en vue de la synthèse de β–lactone alkyle remonte à Alper qui démontra la nécessité d'utiliser un catalyseur nucléophile capable d'ouvrir l'oxirane avec un acide de Lewis capable de stabiliser l'alcoolate formé afin d'éviter des réactions parasites telles que les réarrangements menant à des aldéhydes ou des cétones. En 2001, Alper utilisa la combinaison de $BF_3.OEt_2$ et de $[PPN][Co(CO)_4]$ (PPN= Chlorure de bis(triphénylphosphine)iminium) pour effectuer la

carbonylation d'oxiranes aliphatiques en vue de la synthèse sélective et efficace de β–lactones[61] (Figure II-39).

Figure II-39 Réaction de carbonylation d'oxyrane [61]

En 2002, Coates utilisa la même stratégie en testant plusieurs catalyseurs de type [Acide de Lewis][$Co(CO)_4$]. Lors de cette étude, il confirma l'importance de l'acide de Lewis en testant plusieurs paires d'ions de cobaltate, dont [$Cp_2Ti(THF)_2$][$Co(CO)_4$] et [(salpe)$Al(THF)_2$][$Co(CO)_4$] qui présentent des réactivités catalytiques interessantes.[62,63] Par la suite des cations de chrome (III)[64,65], permettront de faire baisser la pression de CO à 1 bar (Figure II-40).

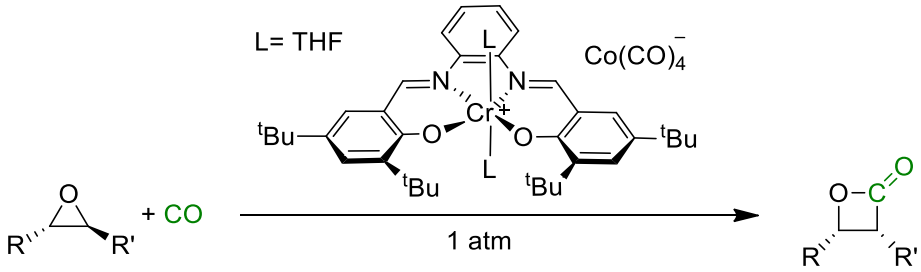


Figure II-40 Réaction de carbonylation d'époxyde sous 1 bar de CO

Des études théoriques couplées aux études expérimentales et mécanistiques seront entreprises par de nombreux groupes et notamment celui de Rieger. Ces travaux montrèrent l'importance d'un ajustement de l'acidité de Lewis grâce à l'utilisation de ligands ou du solvant.[66] L'utilisation d'un acide de Lewis fort va certes favoriser l'étape d'ouverture de cycle, mais dans le même temps il va stabiliser l'alcoolate de manière trop importante, défavorisant la fermeture de cycle. Dans le cas d'un acide de Lewis faible, c'est l'ouverture de cycle qui sera défavorisée, et l'intermédiaire alcoolate trop peu stabilisé, pourra mener sous certaines conditions à des produits parasites. En effet, lorsque des acides de Bronsted[67,68] ou de Lewis[69–76] sont mis au contact d'oxiranes, des réarrangements de Meinwald[67,77] peuvent intervenir et mener à la formation d'aldéhydes et de cétones (Figure II-41).

LA= Acide de Lewis

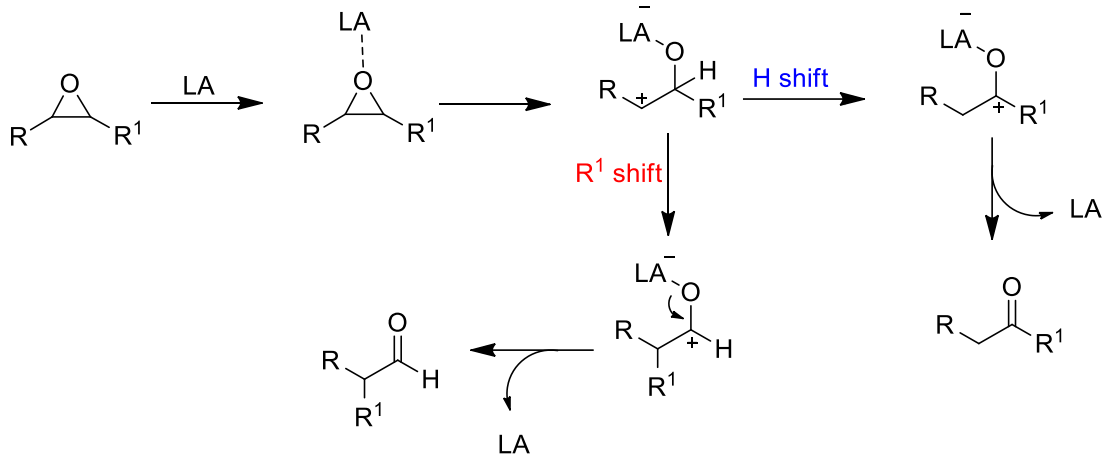


Figure II-41 Mécanisme réactionnel du réarrangement de Meinwald

De plus, l'alcoolate peut aussi réagir avec un époxyde et donner des produits de polymérisation.[78] Les catalyseurs de type [Acide de Lewis][$Co(CO)_4$] semblent réagir selon un mécanisme de carbonylation similaire. La première étape est l'activation de l'oxirane grâce à son interaction avec l'acide de Lewis (Figure II-42).

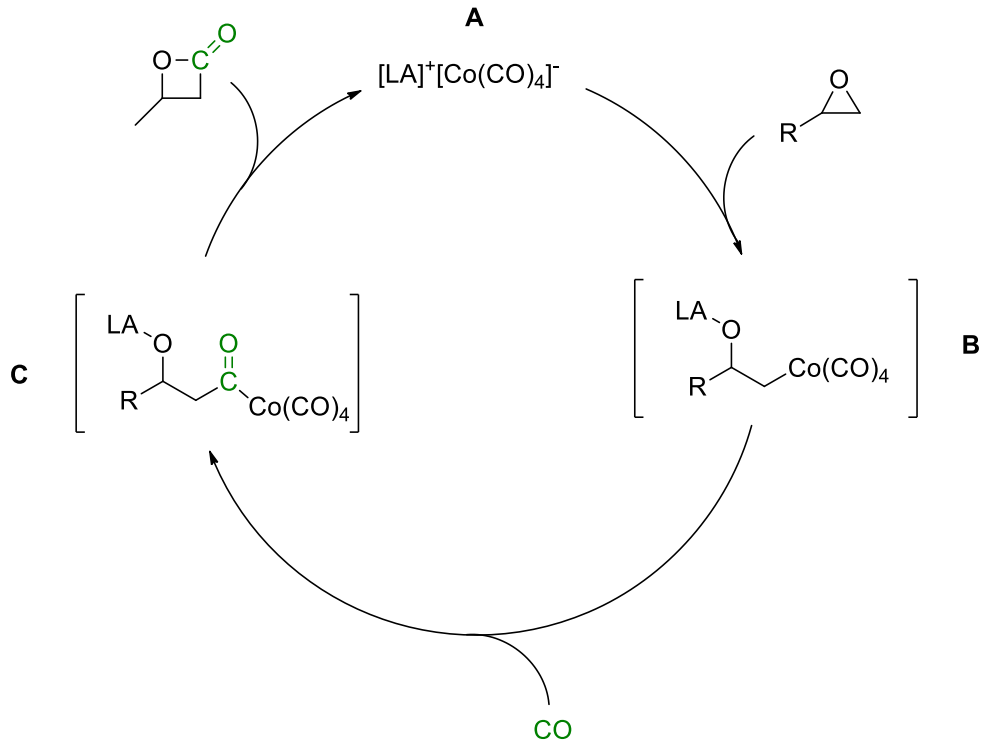


Figure II-42 Mécanisme réactionnel de la carbonylation d'époxydes par les catalyseurs du type [Acide de Lewis][$Co(CO)_4$]

Dans un second temps, $[Co(CO)_4]^-$ va ouvrir l'hétérocycle par attaque de type SN_2 sur l'atome de carbone le moins substitué, entraînant une inversion du centre stéréogène. L'étape d'insertion migratoire va permettre la carbonylation de la liaison carbone-cobalt de **B** pour donner le complexe

métal-acyle **C**. Enfin, une étape de fermeture de cycle va permettre de générer la β-lactone et de régénérer l'espèce catalytique.[79]. Cette stratégie a été aussi déployée pour la carbonylation d'oxétane[80] tout comme l'utilisation d'un mélange de catalyseur $[Co_2(CO)_8]$et $[Ru_3(CO)_{12}]$[81]. Enfin, la carbonylation du tétrahydrofurane a aussi été reportée grâce à l'utilisation de $[Co(OAc)_2]$ sous 200 atm de gaz de synthèse (CO/H_2) et à 200°C.[82] De la même manière le catalyseur $[Rh(CO)_2Cl]_2$ peut être utilisé en présence d'un promoteur iodé qui a une influence cruciale sur la chemiosélectivité.[83] En effet, l'utilisation de I_2 permet la formation de la butyrolactone alors que l'utilisation de MeI, LiI ou HI, on forme la γ–valerolactone. Cependant, les rendements de la réaction de carbonylation n'excèdent pas 15%, dus principalement à une sous réaction de polymérisation majoritaire.

II.2.4Carbonylation des liaisons C-N

II.2.4.1Carbonylation de la liaison carbone-azote des aziridines

Les β–lactames présentent une gamme d'utilisation très large notamment dans l'industrie pharmaceutique. Ces composés font partie des antimicrobiens les plus consommés, mais sont aussi retrouvés dans des anti-cancers, ou comme synthons d'hétérocycles. La première synthèse d'une β–lactame grâce à une réaction de carbonylation catalytique remonte à 1983.

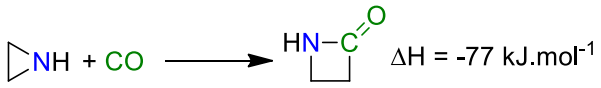


Figure II-43 Réaction de carbonylation de l'aziridine

Le groupe de Alper démontra alors qu'il était possible de carbonyler les aziridines possédant un substituant aromatique avec un catalyseur de rhodium et ce avec rétention de la configuration des centres stéréogènes (Figure II-44).[84,85]

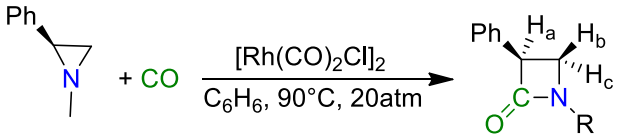


Figure II-44 Réaction de carbonylation catalytique de la 1-méthyle-2-phenylaziridine

Les sélectivités du procédé furent alors investiguées par Sordo[86] et donnèrent lieu à l'hypothèse d'une interaction du centre métallique avec la partie arylique du substrat facilitant la rupture de la liaison C–N sur le carbone situé entre le groupement aryle et l'azote. Cette régioselectivité est liée à l'électropositivité plus prononcée de ce carbone grâce au phénomène d'hyperconjugaison avec le groupement aryle. De plus, il est important de noter que l'effet de décontraction de cycle participe à rendre l'activation de la liaison C-N plus aisée. La formation de β–lactame à partir d'aziridines vinyliques peut aussi se faire avec l'utilisation stœchiométrique de Fer ($FeCO_5$, $Fe_2(CO)_8$)[55] aussi avec rétention de la configuration des centres stéréogènes. Cependant, en plus de la limitation aux dérivés

vinyliques, cette réaction nécessite l'utilisation d'oxydants sacrificiels afin de permettre la décoordination du centre métallique et la formation du lactame. En 1987, le groupe d'Alper utilisa des quantités catalytiques de $Pd(PPh_3)_4$ pour la synthèse sélective de β–lactames grâce à l'activation de la liaison carbone-azote de la *N-N*-butylméthyleneaziridine (Figure II-45).

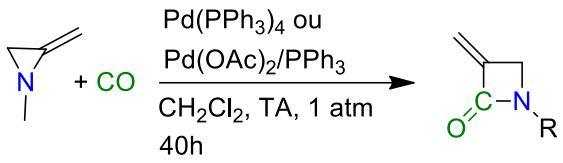


Figure II-45 Réaction de carbonylation de méthylèneazyridine grâce à des catalyseurs de Pd

L'utilisation de dérivés vinyliques et méthyléniques donne de bons rendements, et ce même sous de faibles pressions en CO grâce à la faible énergie d'activation pour former l'intermédiaire palladium π–allyle.[87] La carbonylation des aziridines non activées a été développée avec $[Ni(CO)_4]$ (en excès) en présence de LiI, avec rétention de configuration des centres stéréogènes (Figure II-46).

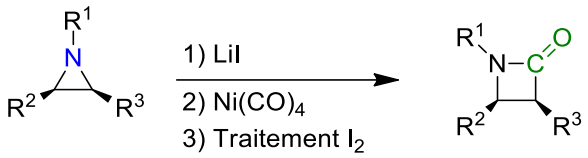


Figure II-46 Carbonylation d'aziridine grâce à l'utilisation de LiI et $Ni(CO)_4$

La réaction utilisant le $[Ni(CO)_4]$est particulière, car une réaction préliminaire entre l'aziridine et LiI conduit à l'ouverture du cycle via un mécanisme SN_2 avec une première inversion de la configuration du centre stéréogénique (Figure II-47).

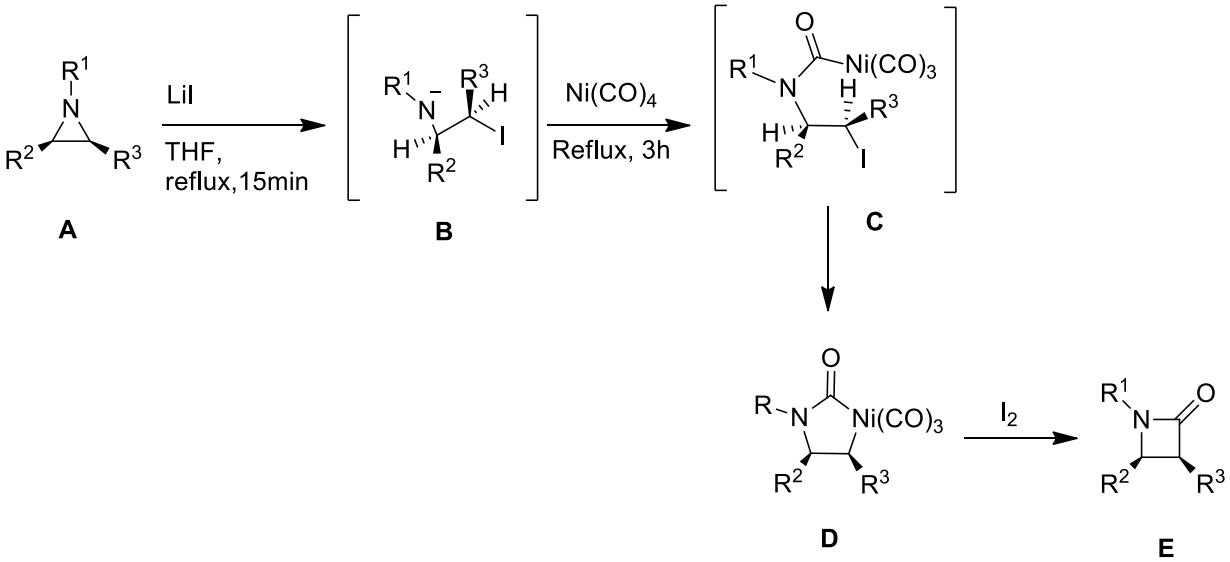


Figure II-47 Mécanisme réactionnel de la carbonylation stœchiométrique de l'aziridine par $Ni(CO)_4$

Dans un second temps, l'amidure **B** va coordiner le centre métallique $[Ni(CO)_4]$ ce permettant la formation de l'intermédiaire métal-carbamyl **C**. Lors de la dernière étape, le centre métallique va pouvoir attaquer la liaison C–I via un mécanisme de type SN_2 pour former l'intermédiaire cyclique **D**. Enfin une étape d'élimination promue par l'ajout de I_2 va permettre de générer le β–lactame **E**. La conservation de la stéréochimie du carbone est donc due à une double inversion de configuration (Figure II-47).[88]

Enfin, ce n'est qu'en 1996 que Alper décrit un système de carbonylation catalytique d'aziridines non activés (Figure II-48).[89]

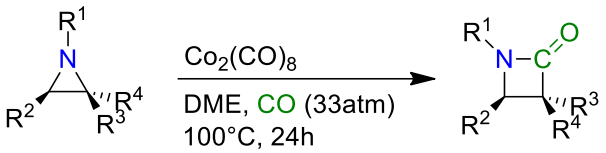


Figure II-48 Carbonylation d'aziridines non activées grâce à l'utilisation de $[CO_2(CO)_8]$

Le mécanisme de carbonylation est similaire à celui vu précédemment pour la synthèse des β–lactones à partir des oxiranes. Cependant, contrairement à la carbonylation des époxydes, les azirinides sont suffisamment basiques pour permettre la dismutation de l'octacarbonyl de dicobalt afin de générer la paire d'ions composée de l'espèce anionique $[Co(CO_4)]^-$ (Figure II-49).[90]

$$Co_2(CO)_8 + nL \rightleftharpoons [Co(CO)_{5-n}L_n]^+[Co(CO)_4]^- + (n-1)CO$$

L= N, O, P donneur

Figure II-49 Réaction de dismutation de $Co_2(CO)_8$ par la présence d'une espèce donneuse

La carbonylation de l'aziridine et notamment l'activation du carbone dépendent fortement des substituant portés par l'aziridine. En effet, lorsque celle-ci est substituée par un dérivé alkyle, c'est le carbone le moins substitué qui sera activé. Dans le cas d'un substituant arylique, c'est le carbone qui la porte qui sera activé et carbonylé. Enfin, la carbonylation de l'aziridine se produit avec une inversion de configuration, confirmant l'attaque de type SN_2 du complexe cobaltate sur l'aziridine. Le groupe de Alper décrira ensuite plusieurs catalyseurs capables de carbonyler l'azétidine et la pyrrolidine, basée sur le dicobalte octacarbonyl et parfois sur sa combinaison avec un cluster de ruthénium.[91,92] Ici aussi une régiosélectivité de la réaction est obtenue. En effet, s'il y a un groupement alkyle en position 2 du cycle alors l'activation de la liaison C–N se fera sur le carbone le moins encombré. S'il y a un groupement aryle en position 2 alors l'activation de la liaison se fera sur le carbone portant l'aryle (Figure II-50).

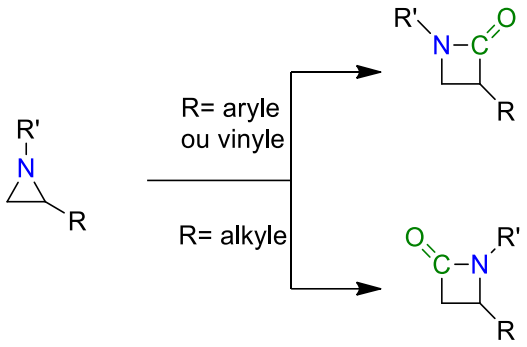


Figure II-50 Régiosélectivité de la carbonylation en fonction du groupement R

II.2.5 Carbonylation des liaisons carbone-azote des amines

La carbonylation de dérivés aminés permet la formation de dérivés amides qui sont des produits clés de l'industrie chimique (Figure II-51).

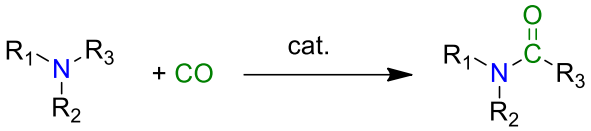


Figure II-51 Carbonylation des amines

Les premières réactions de carbonylation de liaison carbone-azote d'amines non cycliques furent d'abord développées sur les amines possédant des liaisons C-N activées, comme les benzyle amines. Dès 1984, un brevet décrit la carbonylation de la 2-((diméthylamino)méthyl)phénol en 2-(2-hydroxyphenyl)acétamides grâce à l'utilisation de [$CO_2(CO_8)$] sous 220 bars de CO et à 120°C durant 6 h.[93] (Figure II-52)

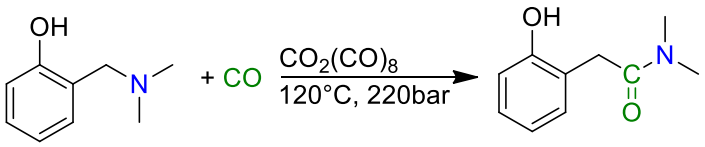


Figure II-52 Carbonylation d'une amine benzylique

La carbonylation des allyles aminés fut aussi développée et permettra la synthèse de dérivés $\alpha-\beta$ insaturés qui sont des précurseurs importants dans la synthèse de produits naturels et de médicaments. Les premiers travaux publiés par le groupe de Nishimura, montrèrent la carbonylation d'allyle amine sous des conditions de réaction relativement dures (environ 50 bars de pression et 110°C) grâce à des catalyseurs de palladium et des ligands phosphorés.[94,95] Par la suite, l'optimisation des conditions réactionnelles en plus de l'utilisation de ligand phosphoré permettra le développement d'une stratégie de carbonylation d'allylamines sous seulement 10 bars de CO à 120°C avec le catalyseur Pd(XantPhos)Cl_2. [96] Une étude mécanistique de la réaction de carbonylation a permis de mettre en

évidence comme pour les précédentes réactions impliquant des dérivés allyliques, le passage par un intermédiaire palladium π–allyle. Cet intermédiaire fut proposé après l'obtention du produit de carbonylation correspondant à la N-benzyl-N-méthyl-2-pentamide que la carbonylation se fasse sur la N-benzyl-N-methyl-2-buten-1-ylamine ou la N-benzyl-n-méthyl-1-buten-3-ylamine.[95] Comme il a été vu précédemment, la carbonylation des substrats activés tels que les dérivés allyliques ou benzyliques est accessible grâce à la seule réactivité catalytique du centre métallique. Cependant, dès lors qu'il est question de carbonylation d'alkylamines les choses deviennent plus compliquées. L'utilisation de promoteurs est primordiale afin de faciliter la rupture de la liaison C–N que l'on souhaite carbonyler. De nombreuses stratégies furent développées pour l'activation de liaisons C–N comme on le verra plus en détail dans le chapitre 3 de ce manuscrit dédié à la carbonylation des amines. Ici, nous nous intéresserons aux procédés permettant une économie d'atomes parfaite et ne formant pas ou peu de sous-produits. Dès 1968, un brevet déposé par Shell oil fait état de l'utilisation de [$CO_{2(}CO_8$)] comme catalyseur de carbonylation de la triméthyleamine (Me_3N) en dimethylformamide (Me_2N-COMe) dans des conditions drastiques (T > 150°C, P(CO) > 85 bar) en présence d'eau en quantité équimolaire par rapport à la triméthylamine.[97] En 1984, Bellis dépose un brevet démontrant la possibilité de carbonyler la triméthyle amine sous pression de CO avec [$CO_2(CO_8)$], mais cette fois-ci avec l'utilisation catalytique d'eau (i.e 0.5-2.0 mole d'eau pour une mole de [$CO_2(CO_8)$], T> 250°C, P(CO) > 85 bar). [98] Pour d'arriver à ce résultat, Bellis utilise l'eau comme promoteur de la réaction via la formation supposée de $HCo(CO)_4$ qui va par la suite favoriser l'activation de la liaison C–N en protonant l'amine qui devient un meilleur groupe partant. Cette réaction préliminaire va permettre la formation du catalyseur qui n'est autre que $CH_3Co(CO)_4$ (Figure II-53).

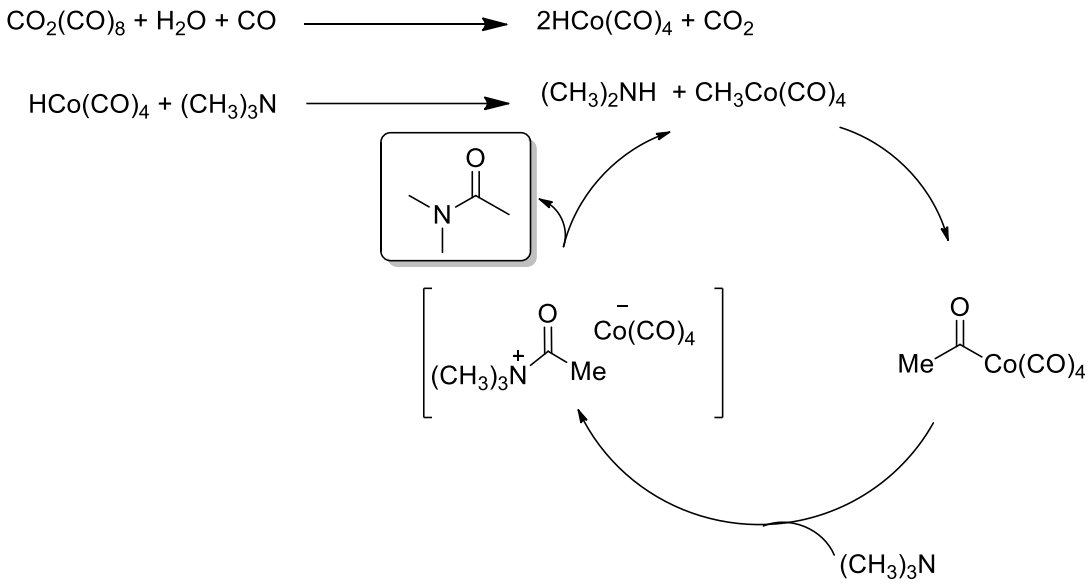


Figure II-53 Mécanisme proposé de la réaction de carbonylation de la triméthylamine par Bellis.

Par la suite, d'autres catalyseurs de Rh furent développés pour carbonyler la triméthylamine, souvent en présence de promoteurs dans des conditions de réaction dures.[99] En 2013, le groupe de Li publie une première étude sur la carbonylation de la triméthyle amine (TMA) en présence d'un sel d'ammonium comme promoteur, d'un catalyseur à base de palladium ($PdCl_2$) et d'un ligand bipyridine.[100] La même année, ce groupe décrira la carbonylation de la TMA avec un catalyseur de $[Co(CO)_4]^-$ en présence d'un sel d'ammonium comme promoteur et d'un acide de Lewis. Ils appliquèrent par la suite ce système à d'autres amines. Néanmoins ce système nécessite l'utilisation de conditions de réaction relativement sévères (P>30bars T>200°C).[101,102] Le rôle du promoteur organique est de permettre la formation du complexe Co–COMe grâce à la réaction entre le complexe nucléophile Co^{-I} et l'iodure de méthyle. Similairement à la réaction développée par Bellis (Figure II-53), la dernière étape correspond à l'attaque du complexe acyle métal par l'amine tertiaire, ce qui permet de générer l'amide correspondant et reformer l'iodure de méthyle. Le procédé marche avec des amines cycliques aliphatiques et l'aniline et conduit à des rendements pouvant être modestes ou bons. Par la suite, d'autres systèmes au Pd[103] et de Rh[104] furent développés. L'activation est de la liaison Me–N peut ici être considérée comme *indirect* en ce sens où l'ensemble de la réactivité est porté par le MeI, et c'est la formation de l'ammonium instable issu du piégeage de l'intermédiaire acyle-métal par l'amine qui permet de rompre une liaison Me–N (Figure II-53).

II.2.6 Carbonylation des liaisons azote-hydrogène des amines

La synthèse de formamide peut être réalisée à partir de réactions de N-formylation à partir de chloroforme, d'acide formique, de paraformaldéhyde et de CO. L'utilisation de CO comme agent de formylation est la voie la plus efficace en termes d'économie d'atomes (Figure II-54).

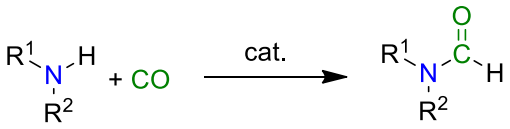


Figure II-54 Carbonylation de la liaison N-H

En 1966, Hirota démontre la carbonylation de quelques alkylamines et notamment de la pipéridine grâce à l'utilisation de sel de cuivre, sous des conditions de réaction élevées (140°C,60 bars CO).[105] Par la suite de nombreux travaux démontreront la possibilité d'utiliser des catalyseurs de Rh[106], Fe[107], Ni[108], Zn[109] et Ru[110,111]. D'un autre côté, des procédés de carbonylation d'amines primaires et secondaires sans l'utilisation de métaux de transition furent découverts. En effet, l'utilisation de NaOMe fut décrite dans plusieurs brevets traitants de la carbonylation de la diméthylamine en formamide.[112,113] De plus, l'utilisation de carbène N hétérocyclique et de liquide ionique à base d'imidazolium a aussi été

envisagée, mais possède une compatibilité de substrat trop restreint et les catalyseurs restent coûteux.[114] En 2015, Wu *et al.* a publié un nouveau système catalytique utilisant des bases organiques (KOH, NaOH,Na_2CO_3, K_2CO_3) comme catalyseur pour la carbonylation d'un nombre important de substrats sous des conditions de réaction douce (KOH (40mol%), 10bars de CO, 110°C).[115] Le mécanisme se rapproche de celui présenté plus tôt pour la carbonylation du méthanol en formate de méthyle. En effet, la première étape consiste en l'attaque nucléophile du KOMe sur le CO afin de former un intermédiaire qui va se protoner par réaction avec une molécule de méthanol du milieu pour former le méthyle formate. Enfin, l'amine présente dans le milieu va pouvoir réagir avec le formate de méthyle pour générer le formamide et régénérer le catalyseur (Figure II-55).

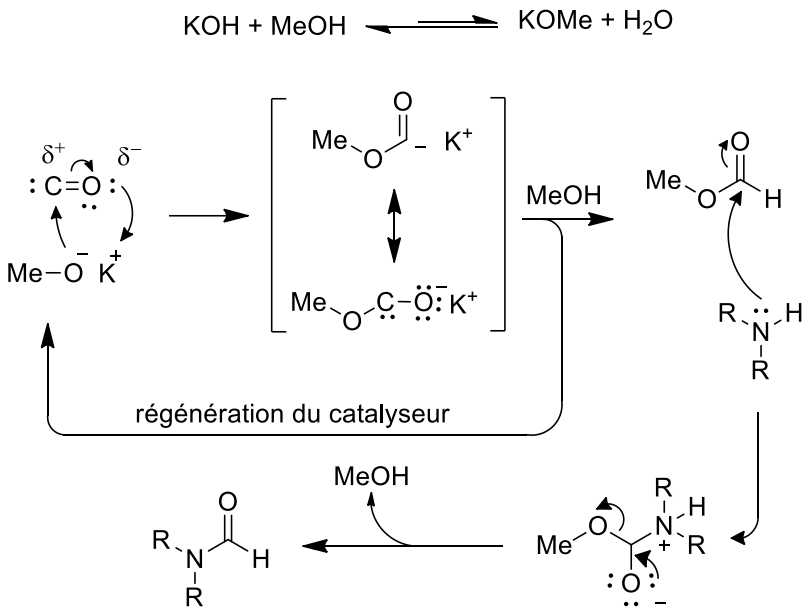


Figure II-55 Mécanisme proposé de la réaction de N-formylation catalysé par KOH

II.2.7 Carbonylation des liaisons carbone-soufre

La carbonylation de la liaison carbone soufre fut moins étudiée, mais reste tout aussi importante du fait de l'utilité des thioesters en chimie organique. Les premiers exemples de carbonylation catalytique au $CO_2(CO)_8$ de la liaison C–S sont publiées par Carnahan en 1960 (Figure II-56).[116]

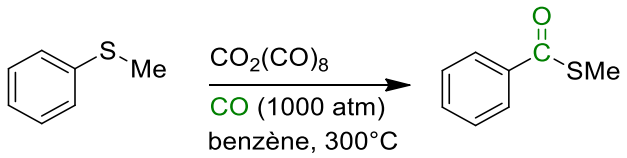


Figure II-56 Carbonylation d'aryle sulfine de Holmquist et Carnahan

Cependant malgré l'utilisation de conditions dures (100bars de CO et température supérieure à 250°C) les rendements de carbonylation des liaisons C_{aryle}–S est C_{alkyl}–S ne dépasse que très rarement les 25%.

Quelques années plus tard, Alper publiera la carbonylation de liaison C-S activée (thioéther de vinyle et benzylique) grâce à l'utilisation de catalyseur de palladium, rhodium, ruthérium, dans des conditions beaucoup plus douces que les précédents travaux (Figure II-57).[117,118]

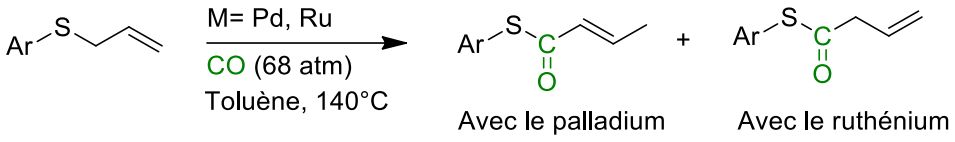


Figure II-57 Carbonylation de thioéther de vinyle

II.2.8 Carbonylation des liaisons carbone-soufre cycliques

Contrairement à ses homologues oxygéné et azoté, la littérature concernant la carbonylation de cycles soufrés reste assez faible. Alper démontrera que l'utilisation du système catalytique basé sur $CO_2(CO)_8/Ru_3(CO)_{12}$ que l'on a précédemment vu pour la carbonylation de l'oxétane permet aussi la carbonylation du thiétane avec de hauts rendements sous des conditions de réaction plus douce que leurs homologues oxygénés, les oxétanes[81] (Figure II-58).

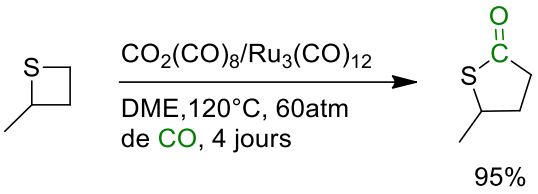


Figure II-58 Carbonylation de thiétane

Enfin, plus récemment, le groupe de Komiya développa un catalyseur hétérobimétalique (dppe)MePt–$Co(CO)_4$ très performant, permettant la carbonylation du thiétane en γ-thiobutyrolactone sous seulement 100°C et 10 bars de CO[119] (Figure II-59).

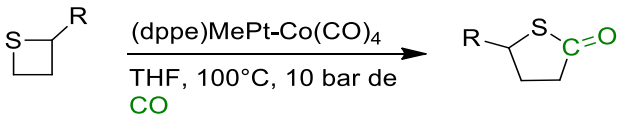


Figure II-59 Carbonylation du thiétane

Le mécanisme envisagé rappelle celui précédemment évoqué pour la carbonylation des oxiranes utilisant un système d'acide de Lewis et d'un cobaltate où l'utilisation d'un acide de Lewis permettait de faciliter l'attaque du cobaltate et de stabiliser l'intermédiaire réactionnel. Dans ce catalyseur

hétérobimétalique, le cobaltate reste l'espèce nucléophile et le platine lui, agi comme acide de Lewis afin de favoriser l'ouverture de cycle (Figure II-60).

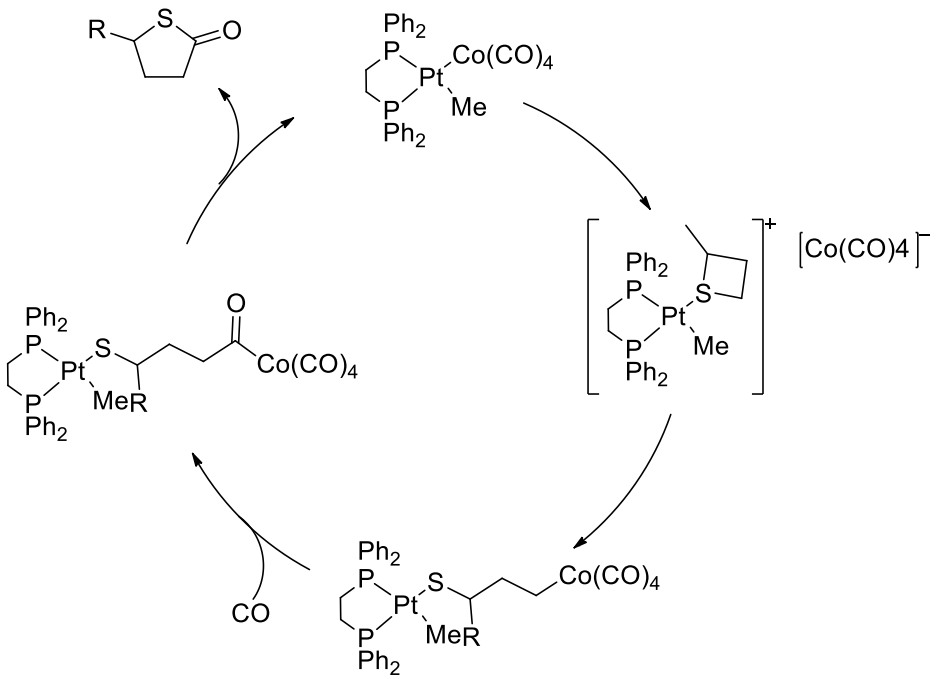


Figure II-60 Mécanisme réactionel de la carbonylation du thiétane

Chapitre III: Carbonylation d'amines grâce à l'utilisation de catalyseur bas-valent du Fer

III.1 Introduction

III.1.1 La fonction amide

La fonction amide possède des propriétés chimiques particulières qui la rendent indispensable aussi bien dans le milieu naturel, que dans l'industrie. En effet, la fonction amide est polaire et possède un doublet non liant sur l'atome d'azote qui est délocalisable dans le système π de la fonction amide (p-σ–π) annihilant ainsi les propriétés nucléophiles de celui-ci. L'azote peut être protoné et participe alors à la formation de liaisons hydrogènes comme c'est le cas au sein des protéines (Figure III-1). Dans la nature, cette propriété permet aux protéines d'acquérir des structures tridimensionnelles indispensables à leurs actions biochimiques (Figure III-1). La conjugaison du doublet non liant de l'azote dans le système π de la molécule rend la fonction amide beaucoup plus résistante vis-à-vis de l'hydrolyse par exemple, et permet aussi de bloquer les rotations impliquant la liaison C–N. En effet, la barrière cinétique rotationnelle élevée de la fonction amide (environ 20 kcal.mol^{-1}) permet aux protéines de conserver leurs structures.

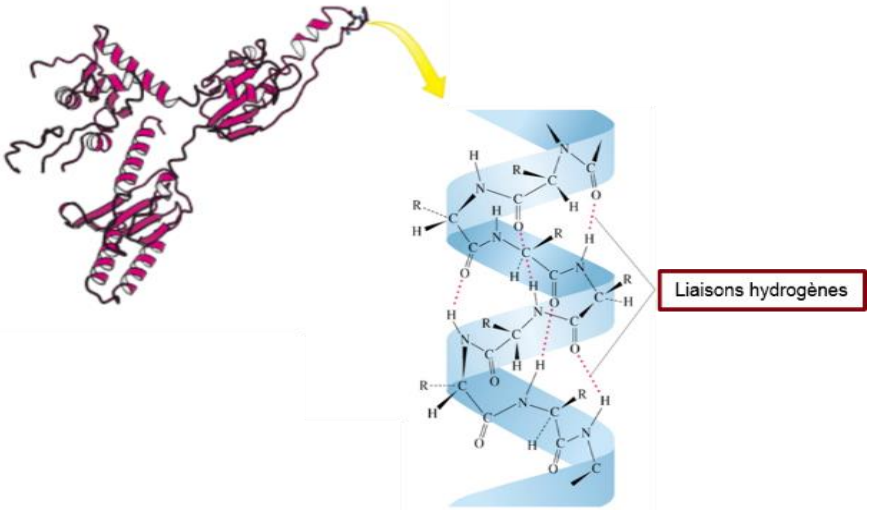


Figure III-1 Liaisons hydrogènes dans les protéines

Au niveau industriel, les amides se sont imposés dans de nombreux domaines. On les retrouve dans les engrais ou les pesticides, mais aussi dans nombre de matériaux comme le nylon, le kevlar ou encore dans les hydrogels qui composent les lentilles de vue. Enfin, la fonction amide a, du fait de son importance dans le domaine du vivant, une place particulière dans l'industrie pharmaceutique.

III.1.2 Besoin de nouvelles stratégies de synthèse de la fonction amide

La voie de synthèse à priori la plus simple pour former un dérivé amide est la condensation d'une amine sur un acide carboxylique. Cette condensation génère comme seul produit secondaire, de l'eau. Malgré la simplicité de la réaction, celle-ci est contrebalancée par la formation d'un intermédiaire réactionnel très stabilisé, le sel d'ammonium-carboxylate. Cette stabilité a un coût, et des températures élevées sont nécessaires à la décomposition du sel en amide et en eau. (Figure III-2) Ces hautes températures (>140 °C) n'étant pas compatibles avec l'utilisation de réactifs sensibles, d'autres stratégies de synthèse ont vu le jour.

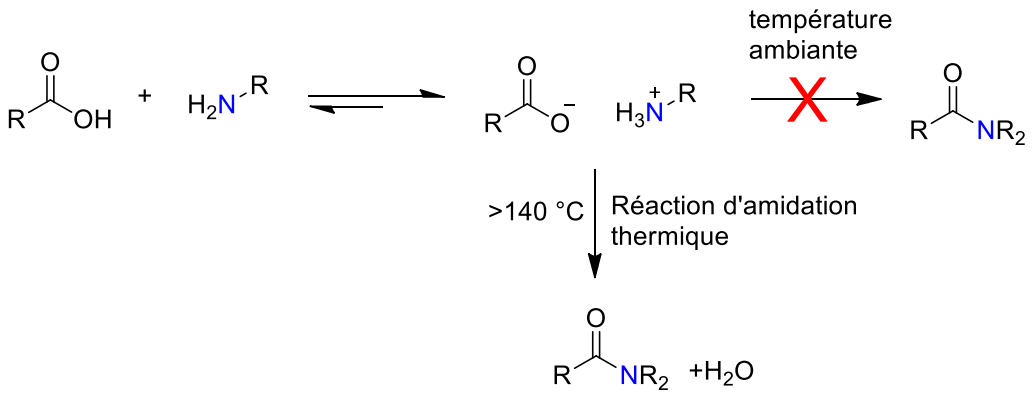


Figure III-2 Réaction d'amidification

La première est basée sur la transformation de l'acide carboxylique en chlorure d'acyle grâce par exemple, à l'utilisation du chlorure de thionyle ($SOCl_2$). Les produits secondaires que sont SO_2 et HCl peuvent être aisément éliminés. Cette transformation permet à la fois d'éviter la formation d'un sel, tout en facilitant la condensation de l'amine en affaiblissant la liaison (C–O vs C–Cl) et en créant un bon groupe partant (Cl^- vs OH^-) (Figure III-3).

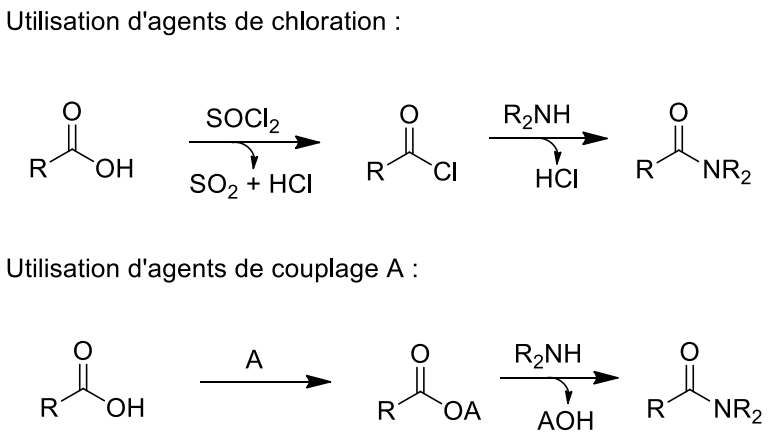


Figure III-3 Utilisation d'agents de chloration et d'agents de couplage dans la synthèse d'amides

Similairement, l'utilisation d'agents de couplage permet d'activer l'acide carboxylique en générant un bon groupe partant, facilitant ainsi la condensation de l'amine.[120] Il existe une multitude d'agents de couplage tel, que le N,N'-carbonyldiimidazole (CDI) qui a notamment été utilisé pour la synthèse commerciale du citrate de sildénefil (Viagra™).[121] (Figure III-4)

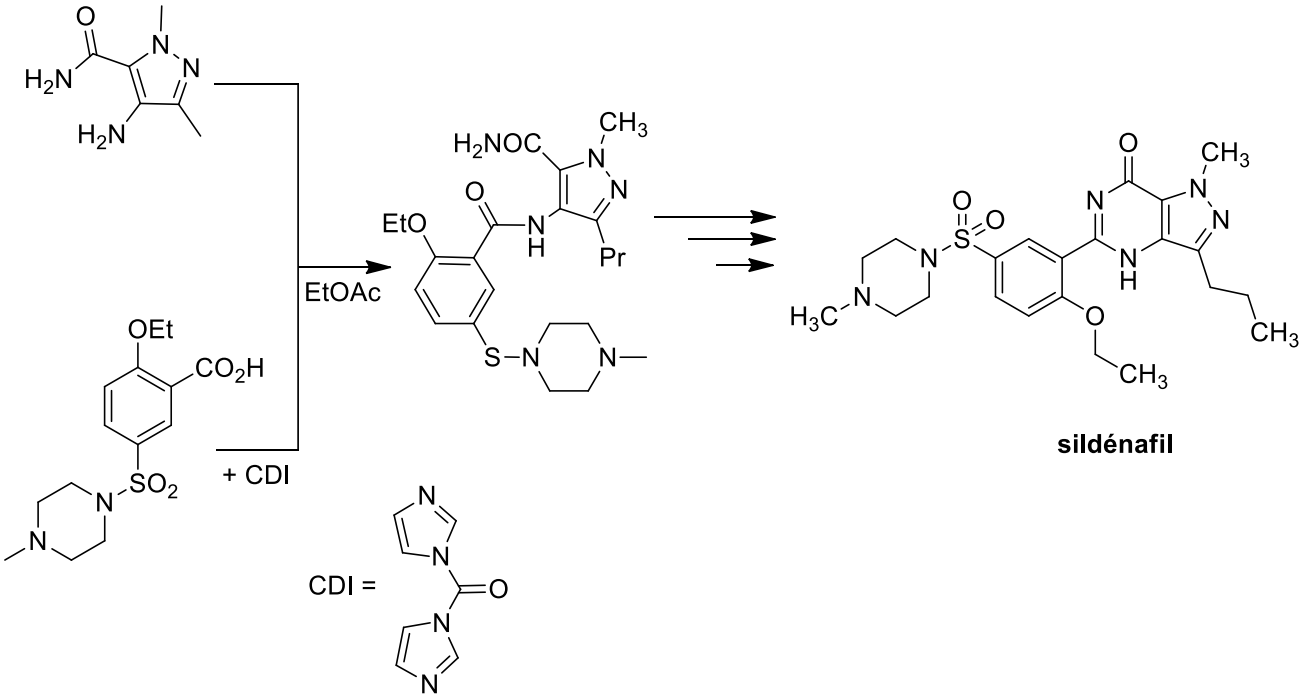


Figure III-4 Utilisation du CDI dans la synthèse du sildénefil

Cependant, l'utilisation d'agents de chloration ou d'agents de couplage mène à des sous-produits indésirables rendant les synthèses peu efficaces en termes d'économie d'atome. De plus, l'emploi des agents de couplage est coûteux, à la fois à cause de leur coût de fabrication, mais aussi du fait des purifications nécessaires qui découlent de leur utilisation.

Une étude récente a mis en évidence que dans 128 réactions d'acylation reportées pour la synthèse de molécules potentiellement bioactives, 84 d'entre elles sont des N-acylations permettant l'accès à des dérivés amide grâce à l'utilisation d'agent de chloration ou d'agent de couplage.[122] Du fait de son importance stratégique, 6 des plus grosses compagnies pharmaceutiques (Merck, Pfizer, GSK, AZ, Lilly, Schering-Plough) en collaboration avec la société chimique américaine ont, à l'occasion d'une table ronde, classé le développement de nouvelles méthodologies de synthèse d'amide comme « priorité principale ».[123]

La réaction de carbonylation s'est alors imposée comme une excellente stratégie de synthèse de dérivés carbonylés. En effet, celle-ci permet l'insertion d'un groupement carbonyle directement au sein d'une liaison. Cette stratégie permet d'éviter les procédés d'oxydation pour la synthèse des dérivés d'acides carboxyliques réagissant ensuite avec une amine. L'utilisation par Heck, de catalyseurs de palladium a permis le développement de réactions de carbonylation d'halogénures d'aryles et de vinyles en présence de CO grâce à la formation d'un intermédiaire palladium-acyle électrophile qui peut être piégé par une espèce nucléophile et former des acides carboxyliques, esters, aldéhydes ou amides.[124] (Figure III-5) Ces réactions de carbonylation requièrent l'utilisation d'excès de bases afin de piéger les acides libérés durant la réaction et aussi pour générer le complexe de Pd(0) qui est la forme active du catalyseur.

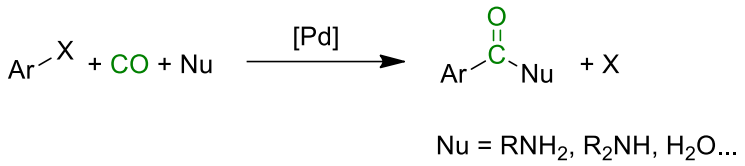


Figure III-5 Réaction d'aminocarbonylation

Cependant, ces réactions d'aminocarbonylation sont limitées aux amines primaires et secondaires. Dans le cas des amines tertiaires, la réaction est plus compliquée du fait de la présence de 3 liaisons C–N stables et donc difficilement activables. Malgré tout, certaines amines sont plus réactives du fait de la présence d'une liaison C–N activée. C''est le cas des amines benzyliques, vinyliques ou cycliques qui peuvent être carbonylées de manière efficace grâce à des complexes de palladium (Figure III-6) L'activation de ces amines est rendue possible par la stabilisation des produits issus de la SN_2 ou de l'addition oxydante du métal sur l'amine (par exemple la formation d'un complexe Pd–π-allyle stable). Ces cas particuliers ont d'ailleurs été rapidement utilisés, et permettent l'obtention d'une excellente économie d'atome, même si des pressions élevées en CO sont nécessaires (Figure III-6).

Pour les autres amines, une transformation préalable est nécessaire pour permettre la formation d'un site électrophile sur l'amine. En effet, quelques brevets font état de la carbonylation de la triméthylamine en diméthylacétamide. Cependant, sans activation préalable il est nécessaire d'utiliser des températures supérieures à 200°C et des pressions en CO de plus de 200 bar.[98,125,126]

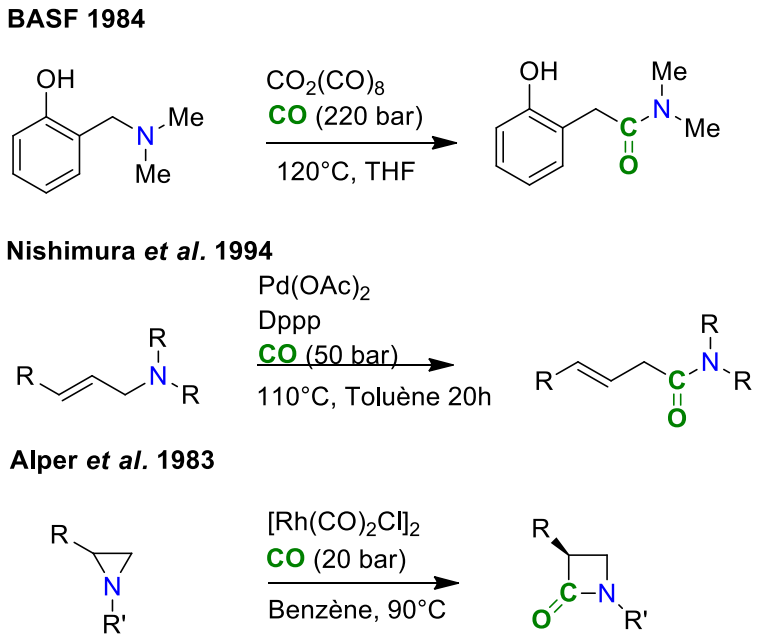


Figure III-6 Carbonylation directe de liaison C–N d'amine pour la synthèse de dérivés amides

Afin de faciliter la rupture de la liaison C–N en vue de sa carbonylation, une première stratégie consiste en la transformation de l'amine tertiaire en un intermédiaire plus réactif. Ces intermédiaires réactionnels peuvent être des hydrazines[127], des sels de diazonium[128–130], des amines secondaires grâce à la déalkylation de l'amine tertiaire[131–136], d'aziridines[137], d'azétidines[92] et des sels d'ammonium[138] ou grâce à l'utilisation de métaux de transitions nucléophiles dans des cas particuliers[139–144]. (Figure III-7) Souvent, la transformation préliminaire des amines tertiaires en amines activées nécessite l'utilisation de synthèses multi-étapes qui sont coûteuse et génératrices de sous-produits.

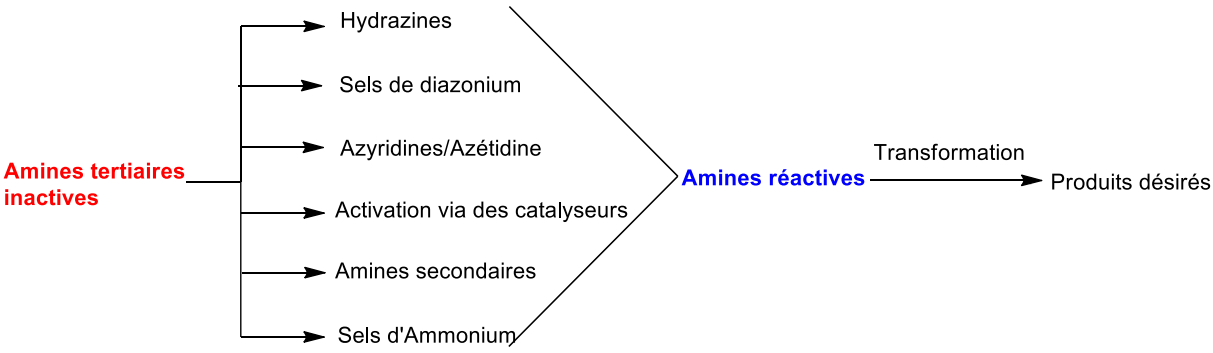


Figure III-7 Activation des amines tertiaires inactives

Le sel d'ammonium est intéressant car il peut être utilisé comme un dérivé électrophile aminé ou comme une espèce pouvant générer un dérivé électrophile grâce à l'équilibre ammonium/amine. Les

premiers travaux rapportant *l'activation directe* de liaisons C–N par des métaux de transition par la quaternarisation de l'amine datent de 1988. Wenkert démontrait alors qu'il est possible d'utiliser les sels d'ammoniums aryliques comme des partenaires électrophiles dans des réactions de couplages croisés catalysés par un catalyseur de Nickel (Figure III-8).[138]

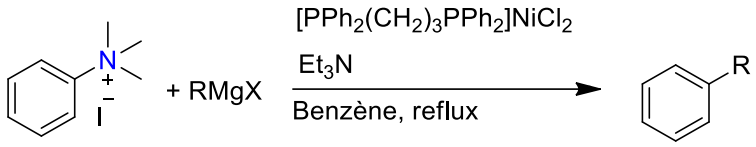


Figure III-8 Activations de la liaison C-N et sa transformation en liaison C-C par Wenkert[138]

L'utilisation indirecte du sel d'ammonium est inspirée de la carbonylation du méthanol. Comme nous l'avons précédemment évoqué, la carbonylation du méthanol se déroule grâce à l'utilisation d'un promoteur iodé. L'activation de la liaison C–O étant difficile pour le catalyseur nucléophile, la primo conversion du méthanol en iodure de méthyle et en eau est indispensable. C'est cet intermédiaire, l'iodure de méthyle (MeI), qui peut, de manière plus aisée réagir avec le centre métallique nucléophile afin de générer l'espèce métal–alkyle qui sera carbonylé sous pression de CO en un intermédiaire métal–acyle. Finalement, celui-ci réagira en présence de la molécule d'eau pour libérer de l'acide acétique (Figure III-9).

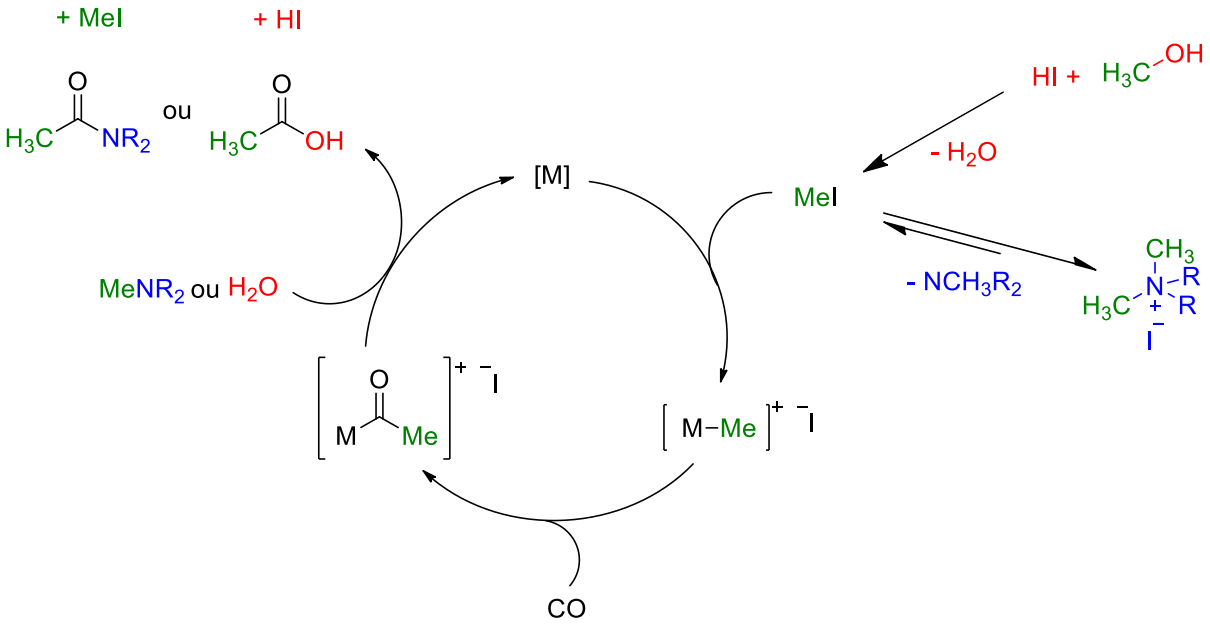


Figure III-9 Similarités des mécanismes réactionnels de la carbonylation des alcools et des amines

Dans le cas des amines, lorsque MeI est mis en présence d'une amine tertiaire, la réaction de Menshutkin conduit à la formation d'un sel d'ammonium. (Figure III-10)

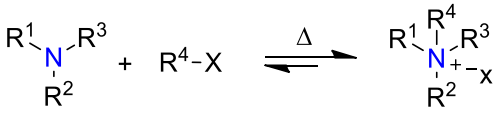


Figure III-10 Équilibre réactionnel de la réaction de Menshutkin à de hautes températures

En réalité, cette réaction d'alkylation est, dans des conditions de température élevées, un équilibre réversible, permettant de régénérer l'amine tertiaire et le dérivé iodé électrophile. Ainsi, comme dans l'exemple de la carbonylation du méthanol, le MeI est nécessaire à la carbonylation catalytique. La quaternarisation peut alors être considérée comme une réaction secondaire favorisée, qu'il faut pouvoir contrôler afin d'avoir la plus grande quantité d'iodure de méthyle en solution possible. Dans le cas contraire, la réaction de carbonylation pourrait alors avoir comme étape limitante la formation de l'iodure de méthyle.

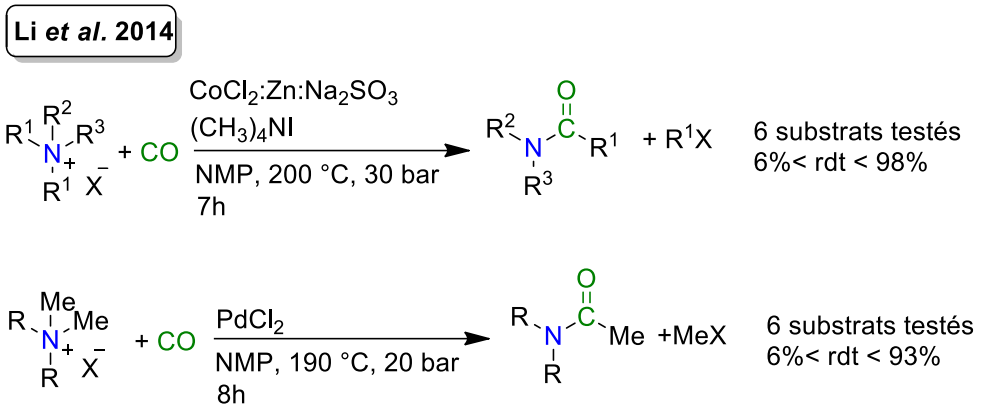


Figure III-11 Réactions catalytiques de carbonylation d'ammonium développées par le groupe de Li

L'utilisation du MeI comme promoteur de la réaction de carbonylation des amines a été démontrée en 2014, lorsque le groupe de Li a développé un procédé de carbonylation utilisant des sels d'ammoniums quaternaires en présence de catalyseurs nucléophiles à base de Pd^0 et de Co^{-I} (Figure III-11). Ces réactions sont toutefois réalisées dans des conditions dures avec des pressions de CO supérieures à 30 bar, pour la plupart des exemples, et des températures élevées (>190°C). Enfin, le champ d'application de la réaction reste limité à quelques exemples. Les catalyseurs de Co et Pd ont par la suite été réemployé pour la carbonylation d'amines tertiaires comme la triméthylamine. L'utilisation de $PdCl_2$ coordiné par la 2,2'-bipyridine en présence d'un sel d'ammonium comme promoteur iodé permet d'obtenir de bons rendements en diméthylacétamide.[145] Le groupe de Li décrira aussi la carbonylation catalytique de la triméthylamine avec le $Na[Co(CO)_4]$, en présence d'un promoteur iodé. Ce catalyseur sera utilisé en combinaison d'un acide de Lewis ou non, pour la carbonylation de quelques amines tertiaires, aromatiques et aliphatiques à des températures et des pressions élevées (Figure III-12).[101,146] Cette voie de synthèse améliore grandement l'économie d'atome de la réaction de carbonylation des amines tertiaires.

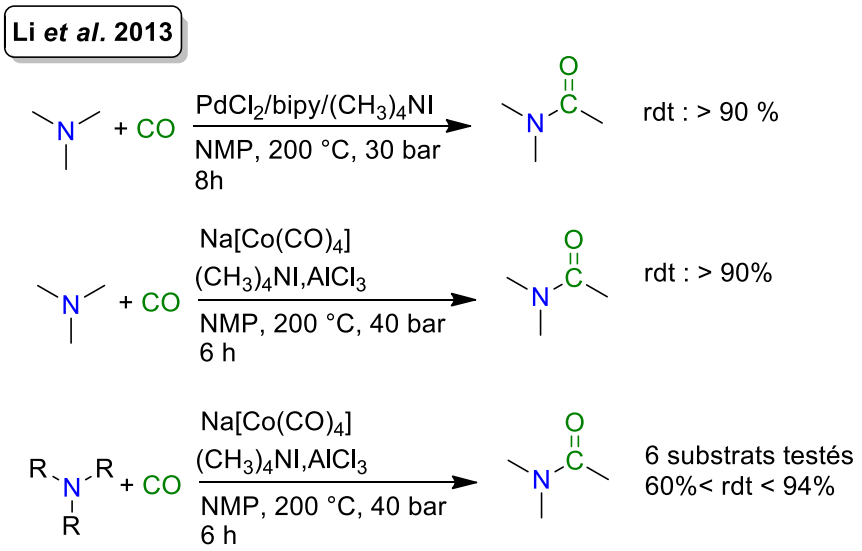


Figure III-12 Réaction de carbonylation des amines tertiaires développées par le groupe de Li

III.2 Résultats

III.2.1Montage de la réaction de carbonylation

La carbonylation des amines a été réalisée dans des autoclaves Parr de 50ml afin de pouvoir étudier la réaction de carbonylation à des températures et des pressions élevées. Une optimisation du montage a été nécessaire car il était important de pouvoir utiliser un réceptacle évitant tout contact entre la solution homogène et la paroi métallique du réacteur. Les premiers essais ont été effectués dans des seaux en téflon, mais la porosité du matériau empêche les réactions d'être reproductibles du fait de l'incrustation d'impuretés métalliques. Afin d'éviter l'accumulation d'impuretés, un design de seaux en verre a été entrepris à l'atelier de soufflage de verre du service technique et logistique du CNRS. Dès lors, les réactions sont devenues reproductibles. Très rapidement une autre problématique technique est apparue. En effet, une fois la réaction terminée, un petit volume de solution réactionnelle est retrouvé hors du seau en verre. Cette perte de solution fait qu'il nous est impossible de quantifier les produits de réaction par un étalonnage interne ou externe. Afin de contourner cette problématique, tous les produits formés lors des réactions de carbonylation ont été synthétisés afin d'obtenir leur trace en GC-MS, ainsi que leur coefficient de réponse par rapport à l'amine tertiaire qui sert de référence interne pour le calcul des conversions. En fin de réaction, une aliquote de la solution (500µL) réactionnelle est ajoutée à un pilulier de GC-MS puis est diluée dans l'acétonitrile (1mL). Enfin, une GC-MS est effectuée et analysée.

III.2.2Choix du catalyseur

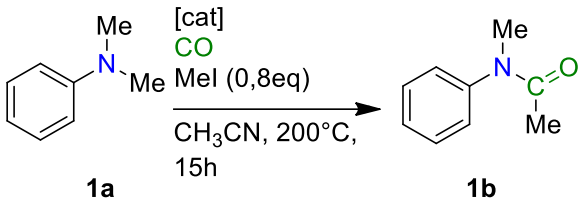
Le développement de nouveaux catalyseurs pour la carbonylation des amines tertiaires est nécessaire afin de favoriser l'insertion d'une molécule de CO dans une liaison C–N sous de faibles pressions en CO. Le fer a été rapidement envisagé comme catalyseur de choix pour la carbonylation des amines. En effet, les complexes bas valent du fer sont capables de réactions de couplage carbonylant entre électrophiles et nucléophiles lorsqu'ils sont utilisés en quantité stœchiométrique. Cette stratégie a déjà permis la synthèse d'aldéhydes, de dérivés d'acides carboxyliques, d'esters, de cétones et d'amides.[147] Cependant, l'utilisation catalytique de complexes de fer n'a jamais été démontrée dans le cadre de la carbonylation des amines. Aussi, l'utilisation de ce métal permettrait d'utiliser des catalyseurs peu chers, abondants et non toxiques.

Dans un premier temps, nous avons étudié différents complexes de fer carbonyle afin d'identifier le catalyseur idéal. Nous avons ainsi démarré notre étude en utilisant des quantités catalytiques de catalyseurs (6mol%), en présence de *N,N*-diméthyleaniline (**1a**) comme substrat modèle, dans l'acétonitrile (Tableau III-1). En présence de MeI (0.8eq) et sous une forte pression de CO (55bars), $[Fe(CO)_5]$ donne une conversion de 40% en **1b** après 15h de réaction à 200 °C. Dans ces conditions, l'apparition d'un sous-produit (PhNHMe, 4%) issu de la déméthylation de l'amine **1a** est observée. Le cluster de fer carbonyle, $[Fe_3CO_{12}]$, mène à **1b** avec une conversion de 72% lorsqu'il est utilisé à hauteur de 6mol%, et ce résultat chute à 49% lorsque 2mol% de catalyseur sont utilisés. La modeste nucléophilie des précédents catalyseurs pouvant être la cause des conversions modérées en **1b**, nous avons envisagé l'utilisation de catalyseurs beaucoup plus nucléophiles comme $[Cp_2Fe_2CO_4]$ et $K_2[Fe(CO)_4]$.Le réactif de Collman $Na_2[Fe(CO)_4]$ ainsi que $[CpFe(CO)_2]Na$ sont de forts nucléophiles capables de réagir avec des halogénures d'alkyle pour générer des dérivés carbonylés par insertion migratoire. De plus, étant donné que l'anion $[CpFe(CO)_2]^-$ est 70.10^6 fois plus nucléophile que $[Co(CO)_4]^-$, nous pensons que les complexes bas-valent de fer carbonyle peuvent être beaucoup plus efficaces que $Na[Co(CO)_4]$ pour la carbonylation des amines.[148] L'utilisation de $[Cp_2Fe_2(CO)_4]$ ne permet d'obtenir **1b** qu'avec une conversion modérée de 45% et 40% lorsque 6mol% et 3mol% en catalyseurs sont respectivement utilisés. Là encore, le sous-produit (i.e *N*-méthylaniline, **1a'**) issu de la déalkylation de l'amine tertiaire est observé. L'utilisation de la version potassique du réactif de Collman (i.e $K_2[Fe(CO)_4]$) permet l'obtention quantitative de **1b**. La réaction de carbonylation est sélective, et seule la liaison N–C(sp_3) est activée, laissant la liaison N–C(sp_2) plus forte de l'aniline intacte. De plus, l'amide **1b** est inactif dans les conditions de réaction utilisées et seule une liaison C-CH_3 de **1a** est carbonylée.

Encouragé par ces bons résultats, la carbonylation de **1a** a été effectuée à basse pression de CO (P= 8 bar). L'utilisation de $[Fe_3CO_{12}]$ comme catalyseur, ne permet d'obtenir que 17% de conversion en **1b**. Cependant, la présence du sous-produit (*N*-méthylaniline) est toujours observée. De manière

intéressante, les catalyseurs [$Fe(CO)_5$] et [$Cp_2Fe_2(CO)_4$] sous 8 bar de CO montrent une réactivité assez proche de celles observées à haute pression de CO, avec respectivement 42% et 57% de conversion. Dans ces conditions (P(CO)= 8 bar, T= 200°C), $K_2[Fe(CO)_4]$ est le plus efficace (58% de **1b**). Le réactif de Collman nous a paru être le catalyseur de choix, car il permet d'obtenir les conversions les plus élevés tout en évitant la formation du produit issu de la déméthylation de l'amine. De plus, celui-ci permet de n'utiliser que 6 mol% de métal (Fe) alors que dans le cas de [$Cp_2Fe_2(CO)_4$] nous en avons 12 mol%.

Tableau III-1 Optimisation des catalyseurs de fer carbonyle



Entrée	Cat. (mol%)	CO (bar)	Cvs (%)**1b**	PhNHMe|PhNMe$_2$
1	[$Fe(CO)_5$] (6)	55	40	4|56
2	[Fe_3CO_{12}] (6)	55	72	7|21
3	[Fe_3CO_{12}] (2)	55	49	16|35
4	[$Cp_2Fe_2(CO)_4$] (6)	55	45	18|37
5	[$Cp_2Fe_2(CO)_4$] (3)	55	40	16|44
6	$K_2[Fe(CO)_4]$ (6)	55	>99	0|0
7	[$Fe(CO)_5$] (6)	8	42	0|58
8	[Fe_3CO_{12}] (6)	8	17	10|73
9	[$Cp_2Fe_2(CO)_4$](6)	8	57	0|43
10	$K_2[Fe(CO)_4]$ (6)	8	58	0|42

Conditions: [Cat.] (2-6 mol%), *N,N*-diméthylaniline (0.98mmol), MeI (0.8 éq.), P(CO)= 8-55 bar, 15h, MeCN, 200 °C

III.2.3 Les complexes acides de Lewis comme promoteurs de réaction

Afin de faciliter le processus de carbonylation à de basses pressions de CO, nous avons étudié l'influence que peuvent avoir les acides de Lewis dans nos conditions réactionnelles (200°C, P(CO)= 8 bar). En effet, de nombreux travaux ont souligné l'important impact de ceux-ci sur la cinétique et la thermodynamique des réactions de carbonylation.

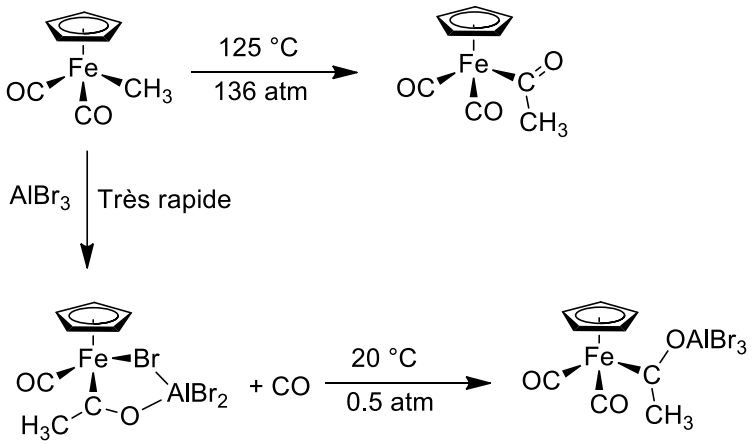


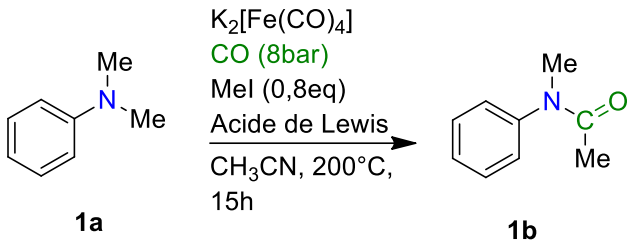
Figure III-13 Rôle de l'acide de Lewis sur l'étape d'insertion migratoire

Par exemple, un article du groupe de Shriver datant de 1980, montre que (η^5-C_2H_5)Fe(CH_3)(CO) catalyse l'insertion du CO dans la liaison [Fe]–CH_3 à 120°C et avec une pression de CO de 138 bar. L'addition de $AlBr_3$ permet d'accélérer la formation de l'intermédiaire métal-acyle à température ambiante. Dans un second temps, l'utilisation de 0 ,5 bar de CO seulement permet la formation du complexe métal-acyle saturé. (Figure III-13) Cette différence de réactivité peut se comprendre par la précoordination du ligand carbonyle à l'aluminium permettant l'activation du CO, favorisant ainsi l'insertion migratoire.[149]

Lorsque 0,6 eq de trichlorure d'aluminium ($AlCl_3$) est ajouté à une solution contenant 6mol% de $K_2[Fe(CO)_4]$, 0,8eq de MeI et 1 mmol de *N,N*-diméthylaniline dans l'acétonitrile sous une pression de 8 bar de CO et à 200°C, les conversions en **1b** s'en trouvent nettement améliorées (79%). Avec $Ca(OTf)_2$, la conversion en **1b** diminue fortement (17%) (Tableau III-2). L'utilisation de sels de terres rares fortement oxophiles et stables à l'eau a été envisagée en particulier les sels $Sc(OTf)_3$ et $Nd(OTf)_3$. L'addition des espèces $Sc(OTf)_3$ et de $Nd(OTf)_3$ permet l'obtention de **1b** quantitativement, et une sélectivité parfaite vis-à-vis de l'amide tertiaire. Nous avons utilisé par la suite $Nd(OTf)_3$ du fait de son plus faible coût et tenté d'optimiser sa quantité. En présence de 60 mol % de $Nd(OTf)_3$ (vis à vis du substrat), la conversion de **1a** en **1b** s'avère complète après 15h de réaction à 200°C. Lorsque 40 % mol sont employés, une diminution notable de l'efficacité de la réaction est observée avec seulement 79%

de **1b** et 77% lorsque 30mol% d'acide de Lewis sont utilisés. Lorsque 6 mol% de $Nd(OTf)_3$ sont introduits la conversion chute à 19% en **1b**.

Tableau III-2 Optimisation des acides de Lewis



Entrée	Acide de Lewis (mol%)	Cvs (%)**1b**	PhNHMe|$PhNMe_2$	PhNHCOMe
1	-	58	0|42	0
2 (essai 1)	$AlCl_3$ (60)	79	0|13	8
2 (essai 2)	$AlCl_3$ (60)	77	0|13	10
3	$Sc(OTf)_3$ (60)	>99	0|0	0
4	$Ca(OTf)_2$ (60)	17	3|80	0
5 (essai 1)	$Nd(OTf)_3$ (60)	>99	0|0	0
5 (essai 2)	$Nd(OTf)_3$ (60)	>99	0|0	0
5 (essai 3)	$Nd(OTf)_3$ (60)	>99	0|0	0
6	$Nd(OTf)_3$ (40)	79	0|21	0
7	$Nd(OTf)_3$ (30)	77	0|23	0
8	$Nd(OTf)_3$ (6)	19	0|81	0
9[a]	$Nd(OTf)_3$ (60)	26	38|35	0

Conditions: $K_2[Fe(CO)_4]$ (6 mol%), *N,N*-diméthylaniline (0.98mmol), acide de Lewis, MeI (0.8 eq), P(CO)= 8bar, 200 °C, 15h, MeCN, [a] La NMP a été utilisé comme solvant

Ces résultats montrent clairement l'influence de l'acide de Lewis et de sa quantité dans la réaction de carbonylation des amines tertiaires. La nécessité d'utiliser de grandes quantités de $Nd(OTf)_3$ (60 mol%) pour que la réaction soit efficace, peut être rationalisée par l'empoisonnement progressif du co-catalyseur par le dérivé amide produit. En effet, au cours de la réaction l'amide **1b** formée peut alors coordiner l'ion Nd^{3+} et ainsi diminuer son acidité de Lewis. Cette affirmation semble aussi être confortée par la diminution des conversions de carbonylation lorsque la *N*-Méthyl-2-pyrrolidinone (NMP) est utilisée comme solvant (26% de **1b**). L'influence défavorable de la NMP sur les réactions de carbonylation a déjà été reporté par Collman qui montra qu'une forte solvatation de l'acide de Lewis par la NMP diminue fortement son acidité et le rend ainsi inefficace pour favoriser l'étape d'insertion migratoire pour former l'intermédiaire métal–acyle.[150]

III.2.4 Influence de la température et du promoteur sur la réaction de carbonylation des amines

L'influence de la température sur la réaction de carbonylation a été étudiée (Tableau III-3). Lorsque la température passe de 200°C à 180 °C, la conversion en **1b** chute à 35%.(Tableau III-3)

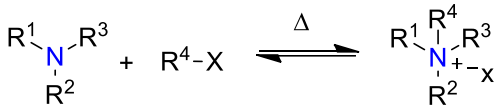
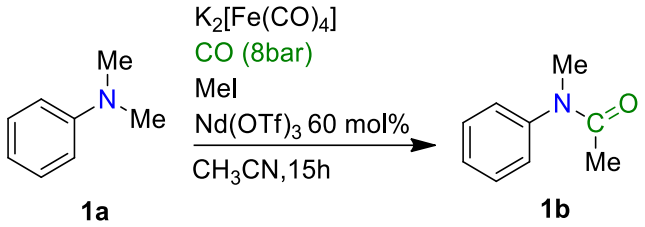


Figure III-14 Équilibre amine/ammonium

L'influence de la température est donc primordiale et peut être expliquée par l'existence d'un équilibre entre l'amine et son sel d'ammonium. En effet, le dérivé iodé réagit très rapidement avec l'amine tertiaire pour former un ammonium quaternaire (Figure III-14). Cette réaction de formation de l'ammonium est, sous certaines conditions de température et de solvant, réversible. Dans nos conditions de réaction, l'équilibre est totalement déplacé vers la formation de l'ammonium et il est nécessaire de chauffer à des températures très élevées pour favoriser sa dissociation et former une quantité suffisante de MeI pour que la réaction de carbonylation puisse se dérouler. Le groupe de Matsui a déjà montré que la température et le solvant jouent des rôles prépondérants sur l'équilibre de la réaction de Menschutkin. Ainsi, plus les solvants sont polaires et plus l'équilibre est déplacé vers le sel d'ammonium.[151] A l'inverse, l'utilisation de solvants moins polaires déplacent l'équilibre vers la formation de l'amine tertiaire et l'iodure d'alkyle, tout comme l'effet d'une augmentation de la température du milieu réactionnel.[151] Dans notre cas, l'acétonitrile est primordial afin d'obtenir d'excellentes conversions en **1b**. Son utilisation favorise toutefois la formation du sel d'ammonium. Cette observation a aussi été faite par le groupe de Li qui pointa l'importance de cet équilibre sur le cours de la réaction de carbonylation des amines catalysées par $[Co(CO)_4]^-$.

Tableau III-3 Influence de la température et de la quantité de promoteur iodé sur la réaction de carbonylation



Entrée	T° (C)	Pression (bar)	MeI (Eq)	Cvs (%)**1b**	PhNHMe|PhNMe$_2$	PhNHCOMe
1	200	8	0,8	>99	0|0	0
2	180	8	0,8	35	0|65	0
3	200	8	0,4	23	10|67	0

Conditions: $K_2[Fe(CO)_4]$ (6 mol%), *N,N*-diméthylaniline (0.98mmol), acide de Lewis (60 mol%), MeI, P(CO)=8bar, 15h, MeCN

Enfin, l'utilisation de 0.4 éq de MeI diminue la conversion en **1b** qui est obtenu avec seulement 23% (Tableau III-3, entrée 3). L'ensemble de ces données tend à confirmer que le catalyseur, malgré sa nucléophilie, ne peut activer directement la liaison C–N de l'ammonium ou de l'amine tertiaire. Il a donc besoin de la présence de MeI pour permettre la carbonylation de l'amine. De plus, lorsque la réaction est effectuée en présence de 0,4 eq de MeI, un rendement de 23% seulement est obtenu, confirmant le rôle primordial que joue ce promoteur.

III.2.5 Mécanisme réactionnel de la réaction de carbonylation des amines

L'espèce catalytique semble être $K_2[Fe(CO)_4]$, mais rien ne nous permet de le confirmer au premier abord. Il n'est pas impossible, qu'en présence de $Nd(OTf)_3$, il y ait formation d'un complexe héterobimétallique comme cela a déjà été reporté dans la littérature.[152,153] De nombreux essais de cristallisation n'ont malheureusement pas abouti à l'isolation d'un tel complexe. Le mécanisme réactionnel de la réaction reprend les bases déjà établies par le groupe de Li à savoir la formation de l'intermédiaire complexe–alkyle **A** via une attaque SN_2 ou une addition oxydante du centre métallique de Fer^{-II} sur le MeI. Dans une seconde étape, l'acide de Lewis va assister l'étape d'insertion migratoire afin de faciliter la formation de l'intermédiaire ferrate–acyle **B**. Enfin, en présence de l'amine tertiaire

le complexe **B** va subir une attaque nucléophile permettant de générer l'ammonium hautement réactif **C** qui se décompose en MeI et l'amide tertiaire désirée (Figure III-15)

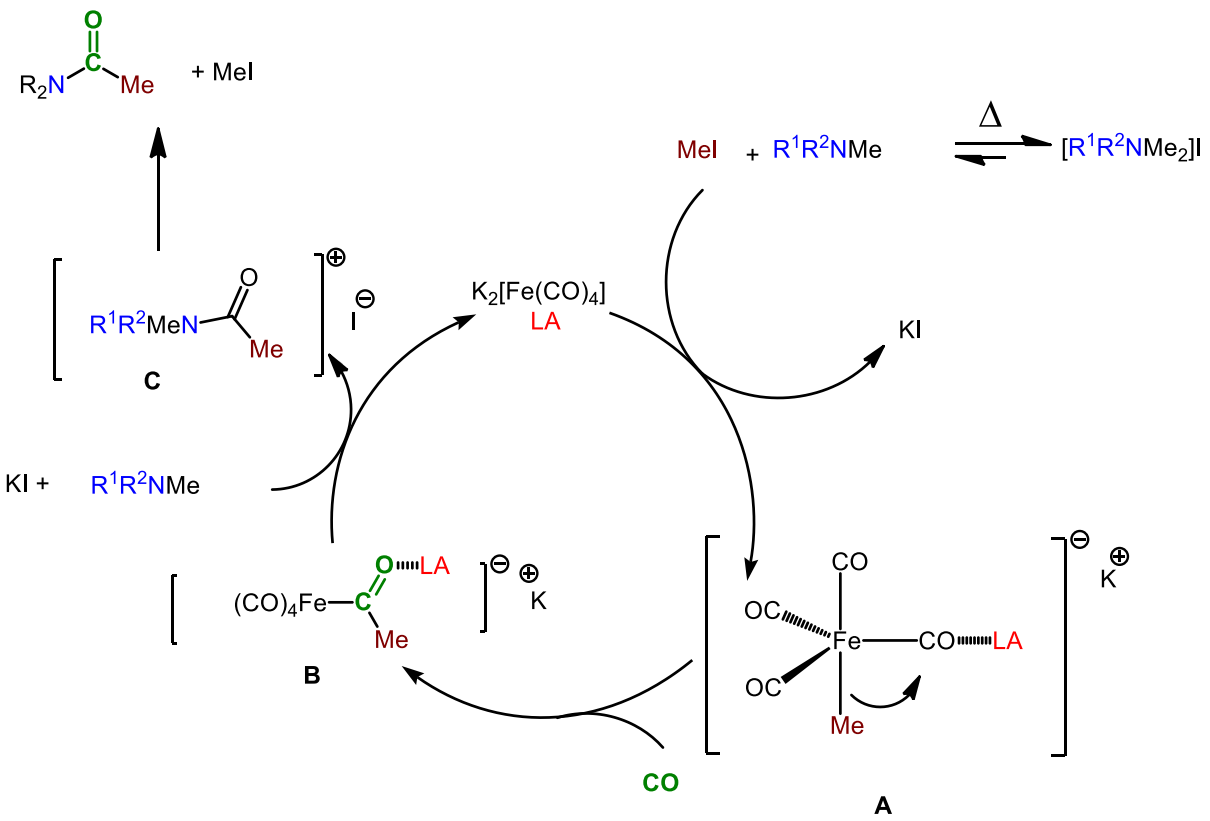


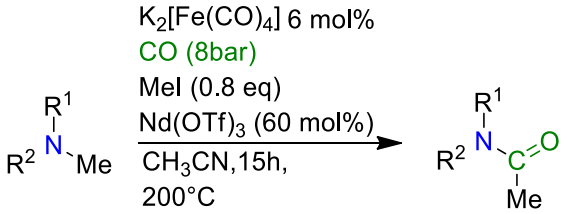
Figure III-15 Proposition de mécanisme réactionnel de la réaction de carbonylation des amines tertiaires

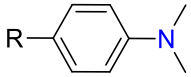
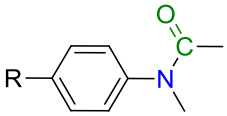
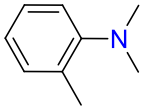
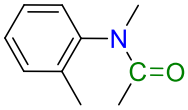
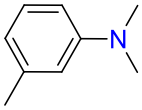
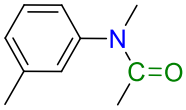
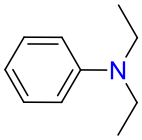
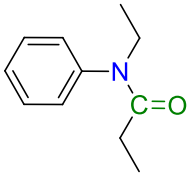
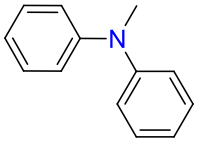
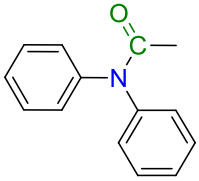
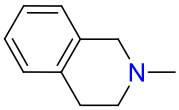
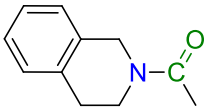
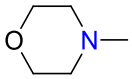
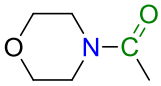
III.2.6 Champs d'application de la réaction de carbonylation des amines

III.2.6.1 La carbonylation des amines tertiaires

Après avoir déterminé les conditions optimales de réaction, l'étude du champ d'application de la réaction a été entreprise. Les amines aromatiques et plus précisément celles dérivées de l'aniline ont été étudiées. (Tableau III-4) Dans le cas des anilines fonctionnalisées en position para par des groupements électrodonneurs, tels que dans la *N,N*-diméthylparatoluédine **2a**, on observe une légère diminution du rendement. En effet, l'amide **2b** est obtenu à hauteur de 81%. Cette légère baisse d'efficacité réactionnelle peut être interprétée par l'augmentation de la basicité de l'amine dans l'équilibre amine/ammonium précédemment évoqué.

Tableau III-4 Étude du champ d'application de la réaction de carbonylation des amines tertiaires



Entrée	Substrats	Produit	Cvs (%) **Xb**	Cvs (%) R_2NH | R_2NMe
1				
	1a, R = H	**1b**, R = H	>99 (83)[a]	0|0
	2a, R = Me	**2b**, R = Me	81	0|19
	3a, R = F	**3b**, R = F	95	0|5
	4a, R = CN	**4b**, R = CN	55	10|35
2	**5a** 	**5b** 	>99	0|0
3	**6a** 	**6b** 	>99	0|0
4	**7a** 	**7b** 	81	2|2[b]
5	**8a** 	**8b** 	56	24|20
6	**9a** 	**9b** 	22 (54)[c]	0|78 (0|46)[c]
7	**10a** 	**10b** 	28	0|72

Conditons : $K_2[Fe(CO)_4]$ (6 mol%), amine 0.98mmol, $Nd(OTf)_3$ 60mol%, MeI (0.8 éq.), CO (8bar) 15h, MeCN [a] Rendement isolé [b] $PhNEt_2$ [c] Après 60h de réaction.

Une amine riche en électron piège plus facilement le MeI pour former le sel d'ammonium. Il en résulte une concentration en MeI plus faible et donc une réaction de carbonylation plus difficile. La présence d'un groupement électroattracteur en position para dans la 4-cyano-*N,N*-diméthylaniline (**4a**) engendre aussi une diminution de la conversion, avec seulement 55% de **4b** obtenu. Un groupement électroattracteur en para de l'amine provoque une diminution de la nucléophilie de l'amine et défavorise son attaque sur l'intermédiaire **B** pour générer le sel $R_1R_2MeNCOMe$ (Figure III-15). L'utilisation d'un groupement électroattracteur faible tel que la p-fluoro-*N,N*-diméthyleaniline permet d'obtenir une conversion quasiment quantitative. Enfin, l'encombrement stérique de la 2-méthyl-*N,N*-diméthylaniline (**5a**) n'a aucun effet sur l'efficacité de la réaction comme le démontre l'obtention quantitative du dérivé amide **5b**. La carbonylation de la chaîne alkyle supérieure peut être entreprise avec par exemple la *N,N*-diéthylaniline (**7a**), qui a été testée et permet l'obtention de **7b** avec une conversion de 81%, en utilisant l'iodure d'éthyle comme promoteur en lieu et place de MeI. Enfin, la N-méthyldiphénylamine (**8a**) est carbonylée en **8b** avec une conversion de 56%. Les amines tertiaires aliphatiques ont également été testées dans les mêmes conditions de carbonylation que les amines aromatiques. La *N*-méthylmorpholine **10a** est carbonylé en **10b** à hauteur de 28% après 15h. La 1,2,3,4-*N*-méthyltétraisoquinoléine **9a** est carbonylé en **9b** à hauteur de 22% après 15h de réaction, et 54% après 60h. La plus faible réactivité des alkyles amines peut être expliquée par la plus forte énergie de liaison de la liaison C–N comparée à celle des amines aromatiques.

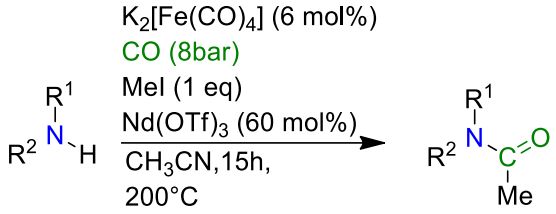
III.2.6.2 La carbonylation des amines secondaires

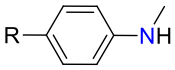
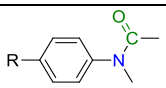
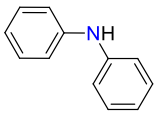
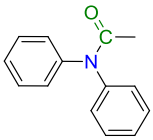
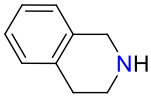
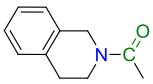
La carbonylation des amines secondaires a été également étudiée. L'utilisation d'une amine secondaire n'est pas anodine car contrairement aux amines tertiaires, il y a la présence de protons. Comme il a été vu plus tôt dans cette thèse, les acides de Bronsted sont régulièrement utilisés pour l'activation de liaisons C–O, et parfois dans le cadre d'activations de liaisons C–N. Afin d'effectuer la carbonylation des amines secondaires en amides tertiaires, un équivalent d'iodure de méthyle a été introduit.

Figure III-16 Equilibre amine ammonium

Comme les amines tertiaires, l'amine réagit avec MeI pour donner un sel d'ammonium qui peut se décomposer en amine secondaire ou en amine tertiaire en libérant du MeI ou de l'iodure d'hydrogène (Figure III-16).

Tableau III-5 Étude du champ d'application de la réaction de carbonylation des amines secondaires



Entrée	Réactif	Produit	Cvs (%) R_2NCOMe	Cvs (%) RNHCOMe	Cvs (%) R_2NH	Cvs (%) R_2NMe	Cvs (%) RNH_2
1							
	1a', R = H	**1b**, R = H	92	8	0	0	0
	2a', R = Me	**2b**, R = Me	94	6	0	0	0
	3a', R = F	**3b**, R = F	88	12	0	0	0
	4a', R = CN	**4b**, R = CN	22	10	37	25	6
2	**8a'** 	**8b** 	13	0	79	8*	0
3	**9a'** 	**9b** 	7	0	0	93	0

[a] Conditons , $K_2[Fe(CO)_4]$ (6 mol%), amine 0.98mmol, $Nd(OTf)_3$ 60mol%, CO (8bars), MeI (1 eq.), 15h, MeCN, 200 °C

Dans les mêmes conditions de réaction de pression et de température (P(CO)= 8 bar, T= 200 °C), et en changeant seulement le nombre d'équivalents de MeI utilisé (1eq), les amines secondaires sont majoritairement carbonylées en amides tertiaires. (Tableau III-5) La carbonylation de l'amine **1a'** permet l'obtention majoritaire de l'amide tertiaire **1b** (92%) pour seulement 8% d'amide secondaire **1b'**(PhNHCOMe). La carbonylation de la 4,*N,N*-triméthylaniline **2a'** donne l'amide tertiaire **2b** majoritairement (94%) et l'amide secondaire à 6%. Lorsqu'un groupement fluorure est présent **3a'**, l'efficacité de la carbonylation est similaire aux deux exemples précédents (88% de **3b**). La carbonylation de la 4-cyano-*N*-méthylaniline **4a'** est beaucoup moins efficace avec l'obtention de 22% d'amide tertiaire **4b** ainsi que 10% de l'amide secondaire. De plus, des produits issus de l'alkylation ou

de déalkylation de **4a'** sont présents. Enfin, la diphénylamine **8a'** et la 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoléine **9a'** sont les réactifs les moins efficaces avec l'obtention de 13% de **8b** et 7% de **9b**.

La carbonylation des amines secondaires en amides tertiaires montre qu'il est possible d'utiliser HI comme promoteur de la réaction de carbonylation des amines tertiaires. Afin de confirmer notre hypothèse, nous avons investigué l'utilisation de l'acide iodhydrique comme promoteur de la carbonylation d'amines.

III.2.6.3 La carbonylation des amines promue par l'acide iodhydrique

L'expérience précédente a montré que la présence de HI n'empêchait pas d'obtenir une carbonylation efficace des amines secondaires en amides tertiaires en utilisant MeI comme promoteur.

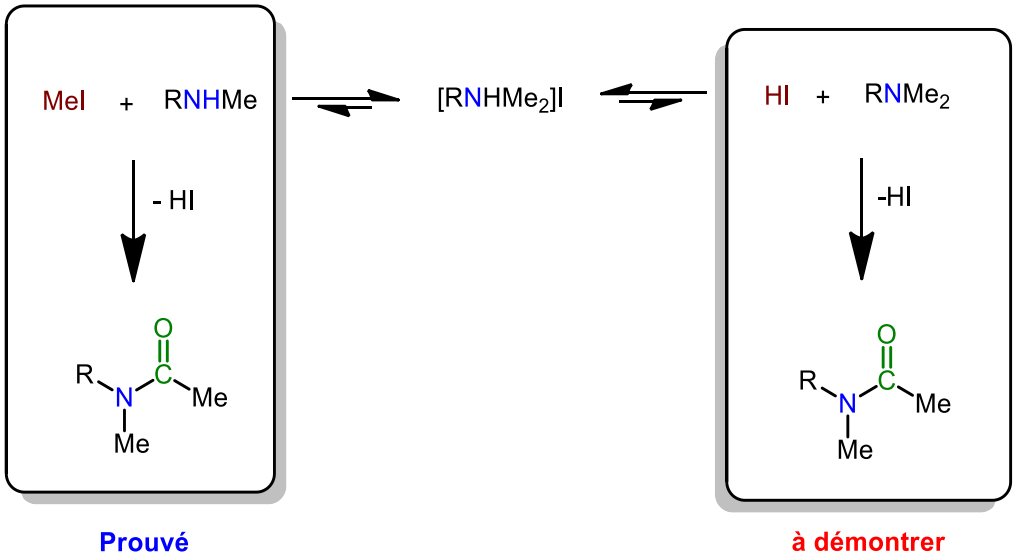


Figure III-17 L'utilisation de HI comme promoteur de la réaction de carbonylation

Or, HI ne semble pas perturber la carbonylation des amines secondaires en amides tertiaires. L'utilisation de HI peut même être envisagée pour promouvoir la carbonylation des amines tertiaires et secondaires à la place de MeI. En effet, les deux équilibres amine/ammonium successifs permettent de générer du MeI in situ depuis l'ammonium formé (Figure III-17).

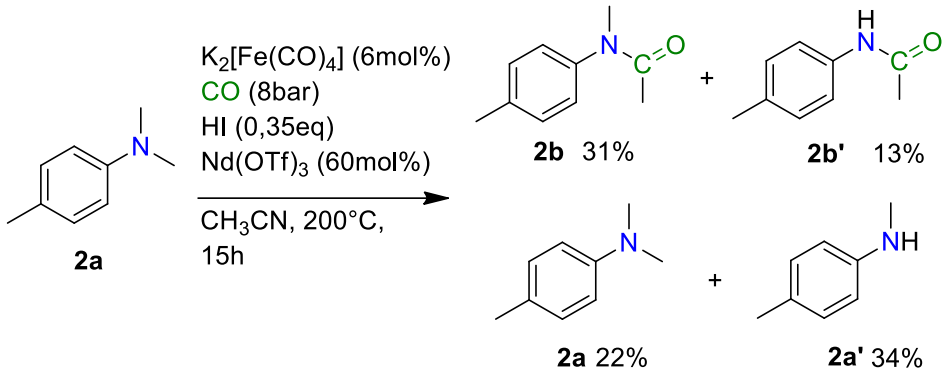


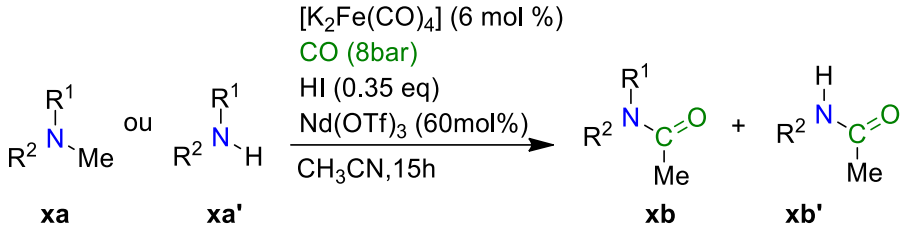
*Figure III-18 Carbonylation de la 4,N,N-triméthylaniline **2a***

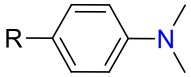
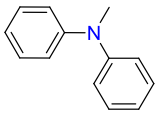
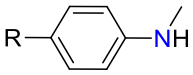
Lorsque la carbonylation de la *N,N*-4-triméthyleaniline (**2a**) est effectuée en présence de 0,35 équivalent de HI, un mélange d'amide tertiaire **2b (**31%) et d'amide secondaire **2b'** (13%) est obtenu (Figure III-18 et Tableau III-6). Il est important de noter que les produits issus de l'équilibre entre les amines secondaires et tertiaires sont aussi observés, avec la présence de 34 % de l'amine secondaire **2a'** et 22% de **2a** (Figure III-18).

Lorsque **3a** est utilisé, des résultats similaires à la carbonylation de **2a** avec HI sont obtenus (Tableau III-6, Entrée 1). L'utilisation de l'iodure d'hydrogène permet donc la carbonylation d'amines tertiaires avec l'obtention d'un mélange où l'amide tertiaire est majoritaire. Cependant, la sélectivité de la réaction est plus faible qu'avec l'iodure de méthyle. Lors de la carbonylation de la *4,N*-méthylaniline (**2a'**), on observe un changement de sélectivité vis-à-vis de l'amide secondaire. En effet, **2a'** est convertie majoritairement en **2b'** (42%) et seulement 27 % en amide tertiaire **2b**. Des résultats similaires sont obtenus pour la carbonylation de **3a'**. Ces résultats s'expliquent par la plus faible concentration en fragment méthyle dans le milieu réactionnel favorisant ainsi la formation majoritaire de l'amide secondaire. De manière similaire, lorsque la *N*-méthyldiphényle amine **5a** est utilisé comme substrat, l'amide tertiaire **5b** est obtenue à hauteur de 23% et la *N,N*-diphénylbenzamide à 12%. Il est a noté que des produits issus de l'activation de la liaison N–C(sp_2) ont ici été observés avec notamment la formation de l'acétaniline à 8% et de *N,N*-diphénylbenzamide à hauteur de 12%.

Le mécanisme réactionnel de la réaction utilisant HI comme promoteur est certainement identique à celui précédemment proposé avec MeI, mais la présence d'eau dans le milieu peut entrainer des perturbations en réagissant avec le complexe acyle afin de former l'acide acétique, qui, en présence d'une amine et de hautes températures, peut malgré tout permettre la formation de l'amide.

Tableau III-6 Étude du champ d'application de la réaction de carbonylation grâce à l'utilisation de HI comme promoteur



Entrée	Réactif	Cvs (%) du réactif	Cvs (%) amide tertiaire **xb**	Cvs (%) amide secondaire **xb'**	R_2NH | R_2NMe | RNH2
1					
	2a, R = Me	78	31	13	34|22|0
	3a, R = F	79	28	18	33|21|0
2	**8a** 	88	23	0	45|12[b]|0
3					
	2a', R = Me	73	27	42	27|4|0
	3a', R = F	62	17	34	38|6|5

[a] Conditons : $K_2[Fe(CO)_4]$ (6 mol%), amine 0.98mmol, $Nd(OTf)_3$ 60mol%, CO (8bars), HI (0.35 eq.), 15h, MeCN, 200 °C [b] 7% d'acetanilide et 13% de *N,N* diphenylbenzamide sont aussi observé

III.2.7 Conclusion

En conclusion de ce chapitre, nous avons développé la première réaction catalytique de carbonylation d'amines tertiaires avec des complexes de fer. Cette réaction consiste en l'insertion formelle d'une molécule de CO dans la liaison C–N. Le complexe de Fe^{-II}, $K_2[Fe(CO)_4]$, a permis la conversion d'amines aromatiques et aliphatiques en amides. La transformation requiert l'utilisation d'un promoteur iodé (HI, MeI, EtI) et d'un acide de Lewis inorganique ($Nd(OTf)_3$) qui agit comme un co-catalyseur favorisant la réaction de carbonylation sous une faible pression de CO (P= 8 bar). Des études complémentaires devront être entreprises, comme le développement de nouveaux catalyseurs plus nucléophiles pouvant permettre l'activation de la liaison C–N directement sur l'ammonium, ce qui permettrait de ne plus dépendre de l'équilibre amine/ammonium et donc de diminuer la température de réaction.

Bibliographie

1. International energy Agency,. *Tracking industrial energy efficiency and CO2 emissions, https://www.iea.org/publications/freepublications/publication/tracking_emissions.pdf*.

2. Henry, M. W. On a Gaseous Compound of Carbonic Oxide and Chlorine. *Philos. Trans. R. Soc. London* **102,** 144–151 (1812).

3. T. Anthony Ryan, Christine Ryan, Elaine A. Seddon, K. R. S Seddon. Chapter 5, Synthesis and formation of phosgene. 223–266 in *Phosgene and Related Carbonyl Halides,* (1996).

4. Ruff, O. & Miltschitzky, G. Das Kohlenoxyfluorid COF2. *Zeitschrift f*[illegible]*r Anorg. und Allg. Chemie* **221,** 154–158 (1934).

5. Wechsberg, M. & Cady, G. H. Comparative Studies of the Catalytic Fluorination of Carbon Monoxide with Elementary Fluorine. *J. Am. Chem. Soc.* **91,** 4432–4436 (1969).

6. T. Anthony Ryan, Christine Ryan, Elaine A. Seddon, K. R. Seddon. Chapter 13, Carbonyl difluoride. 545–664 in *Phosgene and Related Carbonyl Halides* (1996).

7. T. Anthony Ryan, Christine Ryan, Elaine A. Seddon, K. R. S Seddon. Chapter 14, Carbonyl dibromide, 665–677. in *Phosgene and Related Carbonyl Halides* (1996).

8. T. Anthony Ryan, Christine Ryan, Elaine A. Seddon, K. R. S Seddon. Chapter 15, Carbonyl diiodide. in *Phosgene and Related Carbonyl Halides* 679–683 (1996).

9. Bahmanpour, A. M., Hoadley, A. & Tanksale, A. Critical review and exergy analysis of formaldehyde production processes. *Rev. Chem. Eng.* **30,** 583–604 (2014).

10. Heim, L. E., Konnerth, H. & Prechtl, M. H. G. Future perspectives for formaldehyde: Pathways for reductive synthesis and energy storage. *Green Chem.* **19,** 2347–2355 (2017).

11. Bahmanpour, A. M., Hoadley, A. & Tanksale, A. Formaldehyde production via hydrogenation of carbon monoxide in the aqueous phase. *Green Chem.* **17,** 3500–3507 (2015).

12. Bahmanpour, A. M., Hoadley, A., Mushrif, S. H. & Tanksale, A. Hydrogenation of Carbon Monoxide into Formaldehyde in Liquid Media. *ACS Sustain. Chem. Eng.* **4,** 3970–3977 (2016).

13. Hidai, M., Orisaku, M. & Uchida, Y. Rhodium catalyzed carbonylation reactions of cyclipropanes. *Chem. Lett.* **9,** 753–754 (1980).

14. Eisch, J. J., Piotrowski, A. M., Han, K. I., Krüger, C. & Tsay, Y. H. Oxidative Addition of Nickel(0) Complexes to Carbon-Carbon Bonds in Biphenylene: Formation of Nickelole and 1,2-

Dinickelecin Intermediates. *Organometallics* **4,** 224–231 (1985).

15. Yamaguchi, R., Tokita, S., Takeda, Y. & Kawanisi, M. Insertion of an α-diketo group into a strained molecule via an acyltetracarbonylferracycle. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1285–1286 (1985).

16. Bernardinelli, G., Jacquier, Y. & Organique, D. D. C. 1,l-Bis(trimethylsily1)-1H-cyclopropa[b lnaphthaleneltricarbonyl-. *Helv. Chim. Acta* **71,** 1328–1330 (1988).

17. Müller, P., Bernardinelli, G., Jacquier, Y. & Ricca, A. Tricarbonyl-chromium complexes of benzannelated cycloproparenes. *Helv. Chim. Acta* **72,** 1618–1626 (1989).

18. Kurahashi, T. & De Meijere, A. C-C bond activation by octacarbonyldicobalt: [3+1] Cocyclizations of methylenecyclopropanes with carbon monoxide. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **44,** 7881–7884 (2005).

19. Strain, F. & Company, P. G. United states patent office. 2–3 (1951).

20. Peres, Y. & Tkatchenko, I. Carbonylation of tertairy alkylhalides, synthesis of pivaloyl halides. *Tetrahedron Lett.* **29,** 4569–4572 (1988).

21. Clement W.Theobald, C. H. Method of making haloacetyl halides. US2378048 (1945).

22. Tsuji, J., Kiji, J. & Morikawa, M. Organic syntheses by means of noble metal compounds III. Reaction of π -allylpalladium chloride complex with carbon monoxide. *Tetrahedron Lett.* **4,** 1811–1813 (1963).

23. Medema, D., van Helden, R. & Kohll, C. F. Palladium-catalysed carbonylation of unsaturated compounds. *Inorganica Chim. Acta* **3,** 255–265 (1969).

24. Dent, W. T., Long, R. & Whitfield, G. H. 315. The carbonylation of allylic chlorides. *J. Chem. Soc.* 1588 (1964).

25. Noskov, Y. G. & Petrov, E. S. Palladium-catalyzed carbonylation of chlorobenzene in the presence of lewis acids. *React. Kinet. Catal. Lett.* **64,** 359–363 (1998).

26. Fisher, B. J. & Eisenberg, R. Carbon-hydrogen bond activation using a bis(phosphine)iridium carbonyl hydride and the carbonylation of benzene. *Organometallics* **2,** 764–767 (1983).

27. Kunin, A. J. & Eisenberg, R. Photochemical carbonylation of benzene by iridium(I) and rhodium(I) square-planar complexes. *Organometallics* **7,** 2124–2129 (1988).

28. Gordon, E. M. & Eisenberg, R. The photochemical carbonylation of benzene, and hydrogenation

and hydrosilation of benzaldehyde catalyzed by ruthenium(O) complexes. *J. Mol. Catal.* **45,** 57–71 (1988).

29. Sakakura, T., Sodeyama, T., Sasaki, K., Wada, K. & Tanaka, M. Carbonylation of hydrocarbons via carbon-hydrogen activation catalyzed by RhCl(CO)(PMe3)2 under irradiation. *J. Am. Chem. Soc.* **112,** 7221–7229 (1990).

30. Toshiyasu Sakakura, M. T. Catalytic C-H activation by RhCl(CO)(PMe3)2-hv system. *Pure Appl. Chem.* **62,** 1147–1150 (1990).

31. Spillett, C. T. & Ford, P. C. Flash Photolysis Studies of RhCl(CO)L2(L = Trimethyl- or Tritolylphosphine). Evidence for Intermediates in the Photocatalytic Carbonylation of Hydrocarbons. *J. Am. Chem. Soc.* **111,** 1932–1933 (1989).

32. Wink, D. a & Ford, P. C. Reaction dynamics of the tricoordinate intermediates MCl(PPh3)2 (M = Rh or Ir) as probed by the flash photolysis of the carbonyls MCl(CO)(PPh3)2. *J. Am. Chem. Soc.* **109,** 436–442 (1987).

33. Margl, P., Ziegler, T. & Blöchl, P. E. Migratory CO insertion and aldehyde formation in carbonylation of methane by the Rh(PH3)2Cl catalyst. A dynamical density functional study. *J. Am. Chem. Soc.* **118,** 5412–5419 (1996).

34. Olah, G. A., Prakash, G. K. S., Mathew, T. & Marinez, E. R. Superacid-catalyzed selective formation-rearrangement of isoalkanes with carbon monoxide to branched ketones. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **39,** 2547–2548 (2000).

35. Sood, D. S. *et al.* The formylation of toluene in trifluoromethanesulfonic acid. *J. Catal.* **199,** 149–153 (2001).

36. James Yate Johnson. Improvements in the manufacture and production of alkyl esters of formic acid. (1926).

37. Tonner, S. P., Trimm, D. L., Wainwright, M. S. & Cant, N. W. The base-catalyzed carbonylation of higher alcohols. **18,** 215–222 (1983).

38. Liu, Z., Tierney, J. W., Shah, Y. T. & Wender, I. Kinetics of two-step methanol synthesis in the slurry phase. *Fuel Process. Technol.* **18,** 185–199 (1988).

39. Lee, J. S., Kim, J. C. & Kim, Y. G. Methyl formate as a new building block in C1 chemistry. *Appl. Catal.* **57,** 1–30 (1990).

40. Jenner, G. & Bitsi, G. Ruthenium-catalyzed carbonylation of alcohols to alkyl formates. *J. Mol.*

Catal. **45,** 235–246 (1988).

41. Head, R. A. & Tabb, M. I. Platinum-catalysed carbonylation of methanol to methyl formate. *J. Mol. Catal.* **26,** 149–158 (1984).

42. Donald J.Darensbourg, Robert L. Gray, C. O. and M. P. Homogeneous Catalysis of Methyl Formate Production from Carbon monoxide and methanol in the presence of metal carbonyl catalysts.

43. Jali, S., Friedrich, H. B. & Julius, G. R. The effect of Mo(CO) 6 as a co-catalyst in the carbonylation of methanol to methyl formate catalyzed by potassium methoxide under CO, syngas and H 2 atmospheres. HP-IR observation of the methoxycarbonyl intermediate of Mo(CO) 6. *J. Mol. Catal. A Chem.* **348,** 63–69 (2011).

44. Darensbourg, D. J., Gray, R. L. & Ovalles, C. Selective homogeneous production of alkyl formate from co and alcohol using metal carbonyl/alkoxide catalyst systems. **41,** 329–347 (1987).

45. Triandis, H. C. *et al. Applied industrial catalysis*. *Enzymes* **1,** (1973).

46. Paulik, F. E. & Roth, J. F. Novel catalysts for the low-pressure carbonylation of methanol to acetic acid. *Chem. Commun.* 1578a (1968).

47. Sunley, G. J. & Watson, D. J. High productivity methanol carbonylation catalysis using iridium The Cativa TM process for the manufacture of acetic acid. *Catal. Today* **58,** 293–307 (2000).

48. Forster, D. Mechanistic Pathways in the Catalytic Carbonylation of Methanol by Rhodium and Iridium Complexes. in *Advances in Organometallic Chemistry* **17,** 255–267 (1979).

49. Jenner, G., Kheradmand, H., Kiennemann, A. & Deluzarche, A. Reactions CO-H2: carbonylation reductive du dimethyl-ether et de l'acetate de methyle en presence de catalyseurs au ruthenium et au cobalt. *J. Mol. Catal.* **18,** 61–71 (1983).

50. Brodzki, D., Denise, B. & Pannetier, G. Propriétés catalytiques des complexes des métaux précieux: carbonylation du méthanol en acide acétique en presence de composes de l'iridium (I). *J. Mol. Catal.* **2,** 149–161 (1977).

51. Braca, G., Sbrana, G., Valentini, G., Andrich, G. & Gregorio, G. Carbonylation and Homologation of Methanol, Methyl Ethers and Esters in the Presence of Ruthenium Catalysts. *Fundam. Res. Homog. Catal.* 221–238 (1979).

52. Braca, G., Sbrana, G., Valentini, G., Andrich, G. & Gregorio, G. Simultaneous Carbonylation and Homologation of Dimethyl Ether and Homologation of Methyl Acetate to Ethyl Acetate in the

Presence of Ruthenium Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **100,** 6238–6240 (1978).

53. Mei, Q. *et al.* A new route to synthesize aryl acetates from carbonylation of aryl methyl ethers. *Sci. Adv.* 1–8 (2018).

54. Heck, R. F. The Reaction of Epoxides with Cobalt Hydrocarbonyl and Cobalt Tetracarbonyl Anion. *J. Am. Chem. Soc.* **85,** 1460–1463 (1963).

55. Aumann, R., Fröhlich, K. & Ring, H. Lactones and Lactams by Light-Induced Reaction of 2-Vinyloxiranes and 2-Vinylaziridines with Pentacarbonyliron-Insertion of Carbon Monoxide into an Iron-Nitrogen σ Bond. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **13,** 275–276 (1974).

56. Aumann, R., Ring, H., Krüger, C. & Goddard, R. Organische Synthesen mit Übergangsmetallkomplexen, 8. Untersuchungen zur Synthese ungesättigter δ-Lactone durch Cyclocarbonylierung von Vinyloxiranen mit Übergangsmetall-Komplexen. *Chem. Ber.* **112,** 3644–3671 (1979).

57. GARY D. ANNIS and STEVEN & LEY, V. Formation of Lactones from Dienes oia Iron Carbonyl Complexes. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **78,** 581–582 (1977).

58. Aumann, R. & Ring, H. Lactones by Carbonylation of Vinyloxiranes. *Angew. Chemie Int. Ed. English* **16,** 50–50 (1977).

59. Shimizu, I., Maruyama, T., Makuta, T. & Yamamoto, A. Palladium-catalyzed reactions of alkenyloxiranes with carbon monoxide. *Tetrahedron Lett.* **34,** 2135–2138 (1993).

60. Kawato, K., Ohta, H. & Kamiya, Y. REACTION OF THE COMPOUND OF WITH CARBON MONOXIDE The of Reaction of Chemistry , Tokyo , of Engineering , Tokyo Letters , Table Carbonylation of Oxiranes under Various Conditions. *Chem. Lett.* **9,** 1549 (1980).

61. Lee, J. T., Thomas, P. J. & Alper, H. Synthesis of β-Lactones by the Regioselective, Cobalt and Lewis Acid Catalyzed Carbonylation of Simple and Functionalized Epoxides. *J. Org. Chem.* **66,** 5424–5426 (2001).

62. Getzler, Y. D. Y. L., Mahadevan, V., Lobkovsky, E. B. & Coates, G. W. Synthesis of β-Lactones: A Highly Active and Selective Catalyst for Epoxide Carbonylation. *J. Am. Chem. Soc.* **124,** 1174–1175 (2002).

63. Mahadevan, V., Getzler, Y. D. Y. L. & Coates, G. W. [Lewis acid]+[Co(CO)4]-complexes: A versatile class of catalysts for carbonylative ring expansion of epoxides and aziridines. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **41,** 2781–2784 (2002).

64. Schmidt, J. A. R., Lobkovsky, E. B. & Coates, G. W. Chromium(III) Octaethylporphyrinato Tetracarbonylcobaltate: A Highly Active, Selective, and Versatile Catalyst for Epoxide Carbonylation. *J. Am. Chem. Soc.* **127,** 11426–11435 (2005).

65. Kramer, J. W., Lobkovsky, E. B. & Coates, G. W. Practical β-Lactone Synthesis: Epoxide Carbonylation at 1 atm. *Org. Lett.* **8,** 3709–3712 (2006).

66. Molnar, F., Luinstra, G. a, Allmendinger, M. & Rieger, B. Multisite catalysis: a mechanistic study of beta-lactone synthesis from epoxides and CO--insights into a difficult case of homogeneous catalysis. *Chemistry* **9,** 1273–1280 (2003).

67. Meinwald, J., Labana, S. S. & Chadha, M. S. Peracid Reactions. III. 1 The Oxidation of Bicyclo [2.2.1]heptadiene 2. *J. Am. Chem. Soc.* **85,** 582–585 (1963).

68. House, H. O. The Acid-catalyzed Rearrangement of the Stilbene Oxides. *J. Am. Chem. Soc.* **77,** 3070–3075 (1955).

69. Blackett, B. N., Coxon, J. M., Hartshorn, M. P. & Richards, K. E. Stereoselectivity in the boron trifluoride catalyzed rearrangement of a 1,1-disubstituted ethylene oxide. *J. Am. Chem. Soc.* **92,** 2574–2575 (1970).

70. Maruoka, K., Ooi, T. & Yamamoto, H. Migratory aptitude of alkyl substituents in the MABR-promoted epoxide rearrangement. *Tetrahedron* **48,** 3303–3312 (1992).

71. Kulasegaram, S. & Kulawiec, R. J. Palladium-Catalyzed Isomerization of Aryl-Substituted Epoxides: A Selective Synthesis of Substituted Benzylic Aldehydes and Ketones. *J. Org. Chem.* **62,** 6547–6561 (1997).

72. Ranu, B. C. & Jana, U. Indium(III) chloride-promoted rearrangement of epoxides: A selective synthesis of substituted benzylic aldehydes and ketones. *J. Org. Chem.* **63,** 8212–8216 (1998).

73. Anderson, A. M., Blazek, J. M., Garg, P., Payne, B. J. & Mohan, R. S. Bismuth(III) oxide perchlorate promoted rearrangement of epoxides to aldehydes and ketones. *Tetrahedron Lett.* **41,** 1527–1530 (2000).

74. Bhatia, K. A., Eash, K. J., Leonard, N. M., Oswald, M. C. & Mohan, R. S. A facile and efficient method for the rearrangement of aryl-substituted epoxides to aldehydes and ketones using bismuth triflate. *Tetrahedron Lett.* **42,** 8129–8132 (2001).

75. Suda, K., Kikkawa, T., Nakajima, S. & Takanami, T. Highly Regio- and Stereoselective Rearrangement of Epoxides to Aldehydes Catalyzed by High-Valent Metalloporphyrin Complex,

Cr(TPP)OTf. *J. Am. Chem. Soc.* **126,** 9554–9555 (2004).

76. Deng, X. M., Sun, X. L. & Tang, Y. Highly regioselective rearrangement of 2-substituted vinylepoxides catalyzed by gallium(III) triflate. *J. Org. Chem.* **70,** 6537–6540 (2005).

77. Wang, Z. Meinwald Rearrangement. in *Comprehensive Organic Name Reactions and Reagents* 1880–1882 (John Wiley & Sons, Inc., 2010).

78. Herzberger, J. *et al.* Polymerization of ethylene oxide, propylene oxide, and other alkylene oxides: Synthesis, novel polymer architectures, and bioconjugation. *Chem. Rev.* **116,** 2170–2243 (2016).

79. Church, T. L., Getzler, Y. D. Y. L. & Coates, G. W. The Mechanism of Epoxide Carbonylation by [Lewis Acid] + [Co(CO) 4] - Catalysts. *J. Am. Chem. Soc.* **128,** 10125–10133 (2006).

80. Getzler, Y. D. Y. L., Kundnani, V., Lobkovsky, E. B. & Coates, G. W. Catalytic Carbonylation of β-Lactones to Succinic Anhydrides. *J. Am. Chem. Soc.* **126,** 6842–6843 (2004).

81. Wang, M. De, Calet, S. & Alper, H. Regiospecific Carbonylation and Ring Expansion of Thietanes and Oxetanes Catalyzed by Cobalt and/or Ruthenium Carbonyls. *J. Org. Chem.* **54,** 20–21 (1989).

82. Reppe, W., Kröper, H., Pistor, H. J. & Weissbarth, O. Carbonylierung IV. Einwirkung von Kohlenoxyd und Wasser auf cyclische Äther. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **582,** 87–116 (1953).

83. Jenner, G., Kheradmand, H. & Kiennemann, A. Carbonylation du tetrahydrofuranne en presence de catalyseurs au rhodium. Synthese de lactones en C5. *J. Organomet. Chem.* **277,** 427–435 (1984).

84. Alper, H., Urso, F. & Smith, D. J. H. Regiospecific Metal-Catalyzed Ring Expansion of Aziridines to β-Lactams. *J. Am. Chem. Soc.* **105,** 6737–6738 (1983).

85. Calet, S., Urso, F. & Alper, H. Enantiospecific and Stereospecific Rhodium(I)-Catalyzed Carbonylation and Ring Expansion of Aziridines. Asymmetric Synthesis of β-Lactams and the Kinetic Resolution of Aziridines. *J. Am. Chem. Soc.* **111,** 931–934 (1989).

86. Ardura, D., López, R. & Sordo, T. L. A theoretical study of rhodium(I) catalyzed carbonylative ring expansion of aziridines to β-lactams: Crucial activation of the breaking C-N bond by hyperconjugation. *J. Org. Chem.* **71,** 7315–7321 (2006).

87. Alper, H. & Hamel, N. Regiospecific synthesis of α-methylene-β-lactams by a homogeneous palladium catalyzed ring expansion-carbonylation reaction. *Tetrahedron Lett.* **28,** 3237–3240 (1987).

88. Chamchaang, W. & Pinhas, A. R. The conversion of an aziridine to a .beta.-lactam. *J. Org. Chem.* **55,** 2943–2950 (1990).

89. Piotti, M. E. & Alper, H. Inversion of Stereochemistry in the Co 2 (CO) 8 -Catalyzed Carbonylation of Aziridines to -Lactams . The First Synthesis of Highly Strained trans -Bicyclic -Lactams. *J. Am. Chem. Soc.* **118,** 111–116 (1996).

90. Mentasti, E., Pelizzetti, E., Rossetti, R. & Stanghellini, P. L. Redox reactions of metal carbonyls. *Inorganica Chim. Acta* **25,** 7–14 (1977).

91. De Wang, M. & Alper, H. Regioselective Synthesis of Piperidinones by Metal Catalyzed Ring Expansion-Carbonylation Reactions. Remarkable Cobalt and/or Ruthenium Carbonyl Catalyzed Rearrangement and Cyclization Reactions. *J. Am. Chem. Soc.* **114,** 7018–7024 (1992).

92. Roberto, D. & Alper, H. Novel Synthesis of Pyrrolidinones by Cobalt Carbonyl Catalyzed Carbonylation of Azetidines. A New Ring-Expansion-Carbonylation Reaction of 2-Vinylazetidines to Tetrahydroazepinones. *J. Am. Chem. Soc.* **111,** 7539–7543 (1989).

93. Verfahren zur herstellung von hydroxyphenylessigsaureamiden. (1984).

94. Murahashi, S. I., Imada, Y. & Nishimura, K. Palladium-catalysed carbonylation of allylamines. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 1578–1579 (1988).

95. Murahashi, S. I., Imada, Y. & Nishimura, K. Palladium-catalyzed Carbonylation of Allylamines. Synthesis of β,γ-unsaturated amides by one-carbon homologation of Allylamines. *Tetrahedron* **50,** 453–464 (1991).

96. Yu, H., Zhang, G., Liu, Z.-J. & Huang, H. Palladium-catalyzed carbonylation of allylamines via C–N bond activation leading to β,γ-unsaturated amides. *RSC Adv.* **4,** 64235–64237 (2014).

97. Strain, F. & Company, P. G. DiMETHYLFORMAMIDE PRODUCTION. 249–250 (1968).

98. Bellis, H. E. Dimethylacetamide from carbonylation of trimethylamine.EP0185823A1 (1984).

99. Hong, J.-H. & Jang-Hwan. Two Carbonylations of Methyl Iodide and Trimethylamine to Acetic acid and N,N-Dimethylacetamide by Rhodium(I) Complex: Stability of Rhodium(I) Complex under Anhydrous Condition. *Catalysts* **5,** 1969–1982 (2015).

100. Mei, H. *et al.* Palladium-catalyzed unstrained {C} (sp3)—{N} bond activation: the synthesis of {N}, {N}-dimethylacetamide by carbonylation of trimethylamine. *Appl. Organomet. Chem.* **27,** 177–183 (2013).

101. Lei, Y., Zhang, R. & Li, G. Cobalt-Catalyzed Unstrained C-N Bond Activation : the Synthesis of Tertiary Amides by Carbonylation of Tertiary Amines. **1,** 762–764 (2013).

102. Lei, Y. *et al. Promotion effects of Lewis acid/(CH3)4NI on [Co(CO)4]¯-catalyzed C–N bond activation in the carbonylation of trimethylamine*. *Catalysis Communications* **38,** (2013).

103. Lei, Y. *et al.* Palladium-catalyzed carbonylation of quaternary ammonium halides to tertiary amides. *Appl. Organomet. Chem.* **28,** 310–314 (2014).

104. Hong, J.-H. Two Carbonylations of Methyl Iodide and Trimethylamine to Acetic acid and N,N-Dimethylacetamide by Rhodium(I) Complex: Stability of Rhodium(I) Complex under Anhydrous Condition. *Catalysts* **5,** 1969–1982 (2015).

105. Saegusa, T., Kobayashi, S., Hirota, K. & Ito, Y. Synthetic reaction by complex catalyst. II copper catalyzed carbonylation of amine. *Tetrahedron Lett.* **7,** 6125–6129 (1966).

106. LASSAU, D. D. C. Effet of various phosphines on selectivity in the carbonylation of amines. *Tetrahedron Lett.* 2329–2330 (1969).

107. DOMBEK, B. Pentacarbonyliron-catalyzed carbonylation of amines to formamides. *J. Catal.* **48,** 433–435 (1977).

108. WILBUR E. MARTIN, M. F. F. Carbonylation of amines and diamines catalyzed by nickel carbonyl. *J. Organomet. Chem.* 393–397 (1981).

109. YASIHIKO YOSHIDA, SHOICHI ASANO, S. I. Carbonylation of amines catalyzed by organozinc compound. *Chem. Lett.* 1073–1076 (1984).

110. Tsuji, Y., Ohsumi, T., Kondo, T. & Watanabe, Y. Dodecacarbonyltriruthenium catalysed carbonylation of amines and hydroamidation of olefins. *J. Organomet. Chem.* **309,** 333–344 (1986).

111. Süss-Fink, G., Langenbahn, M. & Jenke, T. Rutheniumcluster als Katalysatoren für die Carbonylierung von cyclischen Aminen. *J. Organomet. Chem.* **368,** 103–109 (1989).

112. Procédé de fabrication de formamides., FR2343719A1 (1977).

113. Ramioulle, W. C. A process for the preparation of formamides. DE2710725A1 (1977).

114. Li, X. *et al.* N-Heterocyclic carbene catalyzed direct carbonylation of dimethylamine. *Chem. Commun.* **47,** 7860–7862 (2011).

115. Li, W. & Wu, X. F. A Practical and General Base-Catalyzed Carbonylation of Amines for the

Synthesis of N-Formamides. *Chem. - A Eur. J.* **21,** 14943–14948 (2015).

116. Holmquist, H. & Carnahan, J. Reactions of Carbon Monoxide with Thiols, Sulfides, and Disulfides. *J. Org. Chem.* **25,** 2240–2242 (1960).

117. Crudden, C. M. & Alper, H. Insertion of Carbon Monoxide into Allylic Carbon-Sulfur Bonds Catalyzed by Palladium and Ruthenium Complexes. *J. Org. Chem.* **60,** 5579–5587 (1995).

118. Khumtaveeporn, K. & Alper, H. Novel, Metal-Catalyzed Carbonylation of Acyclic Organic Compounds. The Regiospecific Carbonylation of N,S-Acetals. *J. Org. Chem.* **59,** 1414–1417 (1994).

119. Furuya, M. *et al.* Catalytic synthesis of thiobutyrolactones via CO insertion into the C – S bond of thietanes in the presence of a heterodinuclear organoplatinum – cobalt complex. 2046–2047 (2003).

120. Dunetz, J. R., Magano, J. & Weisenburger, G. A. Large-Scale Applications of Amide Coupling Reagents for the Synthesis of Pharmaceuticals. *Org. Process Res. Dev.* **20,** 140–177 (2016).

121. Kinen, C. O., Rossi, L. I. & de Rossi, R. H. The development of an environmentally benign sulfideoxidation procedure and its assessment by green chemistry metrics. *Green Chem.* **11,** 223–228 (2009).

122. Carey, J. S., Laffan, D., Thomson, C. & Williams, M. T. Analysis of the reactions used for the preparation of drug candidate molecules. *Org. Biomol. Chem.* **4,** 2337 (2006).

123. Constable, D. J. C. *et al.* Key green chemistry research areas: A perspective from pharmaceutical manufacturers. *Green Chem.* **9,** 411–420 (2007).

124. Barnard, C. F. J. Palladium-Catalyzed Carbonylation A Reaction Come of Age. *Organometallics* **27,** 5402–5422 (2008).

125. Reet, A. V. A. N. Process for preparing secondary amides byc arbonylation of a corresponding tertiary amine. (2010).

126. Kenzie Nozaki,. Dimethylacetamide production. US3412151A (1968).

127. Akiyama, F. *et al.* Arylation and alkylation of olefins by arylamines or hydrazines via the carbon-nitrogen bond cleavage in the presence of palladium(II) salts. *J. Org. Chem.* **45,** 2359–2361 (1980).

128. Roglans, A., Pla-Quintana, A. & Moreno-Mañas, M. Diazonium salts as substrates in palladium-

catalyzed cross-coupling reactions. *Chem. Rev.* **106,** 4622–4643 (2006).

129. Taylor, J. G., Moro, A. V. & Correia, C. R. D. Evolution and synthetic applications of the Heck-Matsuda reaction: The return of arenediazonium salts to prominence. *European J. Org. Chem.* 1403–1428 (2011).

130. Felpin, F. X., Nassar-Hardy, L., Le Callonnec, F. & Fouquet, E. Recent advances in the Heck-Matsuda reaction in heterocyclic chemistry. *Tetrahedron* **67,** 2815–2831 (2011).

131. Shi, R. *et al.* Palladium/copper-catalyzed oxidative C-H alkenylation/N-dealkylative carbonylation of tertiary anilines. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **52,** 10582–10585 (2013).

132. Ling, Z., Yun, L., Liu, L., Wu, B. & Fu, X. Aerobic oxidative N-dealkylation of tertiary amines in aqueous solution catalyzed by rhodium porphyrins. *Chem. Commun. (Camb).* **49,** 4214–6 (2013).

133. Zhou, Y., Xie, Y., Yang, L., Xie, P. & Huang, H. Copper-catalyzed aerobic oxidative amination of arylboronic acid with aminal under base-free conditions. *Tetrahedron Lett.* **54,** 2713–2716 (2013).

134. Fang, T., Gao, X., Tang, R., Zhang, X. & Deng, C. A novel Pd-catalyzed N -dealkylative carbonylation of tertiary aminetive carbonylation of tertiary amines for the preparation of amides. *Chem. Commun.* **50,** 14775–14777 (2014).

135. Gao, B. & Huang, H. Palladium-Catalyzed Hydroaminocarbonylation of Alkynes with Tertiary Amines via C − N Bond Cleavage. 6260–6263 (2017).

136. Cheng, H.-C., Hou, W.-J., Li, Z.-W., Liu, M.-Y. & Guan, B.-T. The copper-catalyzed aerobic oxidative amidation of tertiary amines. *Chem. Commun.* **51,** 17596–17599 (2015).

137. Piens, N. & D'hooghe, M. Carbonylation of Aziridines as a Powerful Tool for the Synthesis of Functionalized β-Lactams. *European J. Org. Chem.* **2017,** 5943–5960 (2017).

138. Wenkert, E., Han, A.-L. & Jenny, C.-J. Nickel-induced conversion of carbon–nitrogen into carbon–carbon bonds. One-step transformations of aryl, quaternary ammonium salts into alkylarenes and biaryls. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 975–976 (1988).

139. Jeffrey B. Bonanno, Thomas P. Henry, David R. Neithamer, Peter T. Wolczanski, * and & Lobkovsky, E. B. Arylamine C−N Bond Oxidative Addition to (silox)3Ta (silox = tBu3SiO). (1996).

140. Koreeda, T., Kochi, T. & Kakiuchi, F. Substituent Effects on Stoichiometric and Catalytic Cleavage of Carbon–Nitrogen Bonds in Aniline Derivatives by Ruthenium–Phosphine Complexes.

Organometallics **32,** 682–690 (2013).

141. Koreeda, T., Kochi, T. & Kakiuchi, F. Cleavage of C−N Bonds in Aniline Derivatives on a Ruthenium Center and Its Relevance to Catalytic C−C Bond Formation. *J. Am. Chem. Soc.* **131,** 7238–7239 (2009).

142. Ueno, S., Chatani, N. & Kakiuchi, F. Ruthenium-catalyzed carbon-carbon bond formation via the cleavage of an unreactive aryl carbon-nitrogen bond in aniline derivatives with organoboronates. *J. Am. Chem. Soc.* **129,** 6098–6099 (2007).

143. Cameron, T. M. *et al.* Unusual molybdenum mediated C–N bond activation. *Chem. Commun.* **114,** 1224–1225 (2001).

144. Gandelman, M. & Milstein, D. Homogeneously catalyzed, chelate assisted hydrogenolysis of an amine C-N bond. *Chem. Commun.* 1603–1604 (2000).

145. Mei, H. *et al.* Palladium-catalyzed unstrained C (sp3)—N bond activation: the synthesis of N, N-dimethylacetamide by carbonylation of trimethylamine. *Appl. Organomet. Chem.* **27,** 177–183 (2013).

146. Lei, Y. *et al.* Promotion effects of Lewis acid/(CH3)4NI on [Co(CO)4] catalyzed C-N bond activation in the carbonylation of trimethylamine. *Catal. Commun.* **38,** 45–49 (2013).

147. Collman, J. P., Winter, S. R. & Komoto, R. G. Selective syntheses of aliphatic carboxylic acids, esters, and amides using sodium tetracarbonylferrate(-II). *J. Am. Chem. Soc.* **95,** 249–250 (1973).

148. Dessy, R. E., Pohl, R. L. & King, R. B. Organometallic Electrochemistry. VII. 1 The Nucleophilicities of Metallic and Metalloidal Anions Derived from Metals of Groups IV, V, VI, VII, and VIII. *J. Am. Chem. Soc.* **88,** 5121–5124 (1966).

149. Butts, S. B. *et al.* Activation of Coordinated Carbon Monoxide toward Alkyl and Aryl Migration (CO Insertion) by Molecular Lewis Acids and X-ray Structure of the Reactive Intermediate Mn m r B r 2) C H 3) (CO). *J. Am. Chem. SOC* **102,** 5093–5100 (1980).

150. Collman, J. P., Cawse, J. N. & Brauman, J. I. Role of ion pairing in reactions of metal carbonyl anions. I. Cation-assisted alkyl-acyl migratory insertions. *J. Am. Chem. Soc.* **94,** 5905–5906 (1972).

151. Matsui, T. & Tokura, N. Kinetics for Reversible Menschutkin Reactions. The Effects of Variations in Reactant Structures on the Sensitivity of the Reaction Rate to Solvent Variations. *Bull. Chem.*

Soc. Jpn. **43,** 1751–1762 (1970).

152. Plečnik, C. E., Liu, S. & Shore, S. G. Lanthanide−Transition-Metal Complexes: From Ion Pairs to Extended Arrays. *Acc. Chem. Res.* **36,** 499–508 (2003).

153. Deng, H., Chun, S.-H., Florian, P., Grandinetti, P. J. & Shore, S. G. Direct Lanthanide−Transition Metal Interactions: Synthesis of (NH3)2YbFe(CO)4 and Crystal Structures of {[(CH3CN)3 YbFe(CO) 4]2CH3CN} ∞ and [(CH3CN)3YbFe(CO)4]∞. *Inorg. Chem.* **35,** 3891–3896 (1996).

Partie III – Synthèse d'alkylamines par des procédés d'homologation

PARTIE III – SYNTHESE D'ALKYLAMINES PAR DES PROCEDES D'HOMOLOGATION 111

CHAPITRE IV: INTRODUCTION 113

IV.1 Généralités sur les réactions d'homologation 113

IV.2 Stratégies de synthèse des alkylamines 116

CHAPITRE V: SYNTHESE D'ALKYLAMINES A PARTIR DE CO ET EN PRESENCE D'HYDROSILANES COMME REDUCTEURS 119

V.1 Introduction 119

V.2 Résultats 122

CHAPITRE VI: HOMOLOGATION D'AMINES GRACE A L'UTILISATION D'UN GAZ DE SYNTHESE 141

VI.1 Introduction 141

VI.2 Stratégie de synthèse utilisée 142

VI.3 Preuve de concept : homologation de la N-méthyldiphénylamine en présence de gaz de synthèse (CO/H_2) 148

VI.4 Preuve de concept : Homologation de la N-diphénylamine en présence d'un mélange CO_2/H_2 158

BIBLIOGRAPHIE 162

Chapitre IV: Introduction

IV.1 Généralités sur les réactions d'homologation

Une réaction d'homologation consiste en l'ajout de manière unique ou itérative d'un méthylène à une molécule (Figure IV-1).

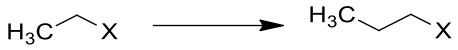


Figure IV-1 Principe de l'homologation

Cette réaction a été popularisée en 1925 avec la synthèse de longues chaines aliphatiques.[1] Ce procédé nommé Fischer Tropch, en l'honneur des deux scientifiques l'ayant découvert, permet grâce à l'utilisation de catalyseurs hétérogènes en présence de gaz de synthèse (CO/H_2) de générer un mélange de composés aliphatiques de différentes longueurs qui est utilisé comme carburant.[2] Par la suite, d'autre stratégies d'homologation de molécules organiques ont vu le jour comme par exemple la synthèse d'Arndt-Eistert, permettant l'ajout d'un groupement méthylénique à un dérivé d'acide carboxylique (Figure IV-2).[3]

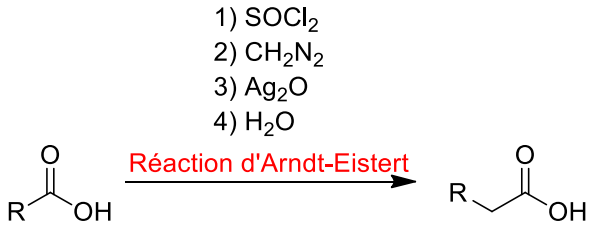


Figure IV-2 Stratégie d'homologation des acides carboxyliques

Cette réaction, bien qu'efficace, présente de nombreux inconvénients comme l'utilisation de produits toxiques, un nombre élevé d'étapes de synthèse et une faible économie d'atome. Une alternative, possédant une meilleure économie d'atome, utilise le gaz de synthèse (CO/H_2) afin d'ajouter un groupement méthylénique à l'acide acétique(Figure IV -3).[4,5]

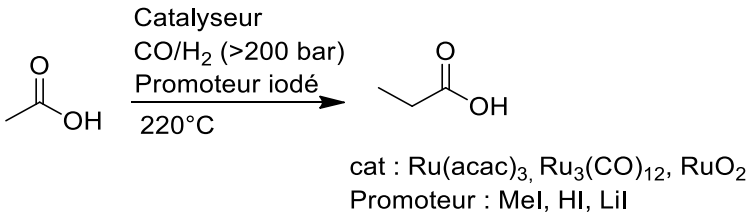


Figure IV-3 Homologation de l'acide acétique grâce au syngas

Cependant, la sélectivité de la réaction n'est pas bonne à cause de la présence de dérivés carboxyliques supérieurs, d'esters et d'éthanol. Le mécanisme réactionnel proposé démarre avec une réaction d'iodination, résultant de la réaction entre le dérivé carboxylique et l'iodure d'hydrogène afin de

générer une molécule d'eau et l'iodure d'acyle. Le catalyseur à base de ruthénium va alors réagir avec l'iodure d'acyle et générer l'intermédiaire métal-acyle qui en présence de dihydrogène va procéder à la réduction de la fonction carbonyle pour former le complexe métal-alkyle. Enfin, une étape d'insertion migratoire va permettre la formation du complexe métal-acyle qui va être piégé par une molécule d'eau et former de l'acide propionique (Figure IV -4). Bien que le procédé puisse être itératif, une forte sélectivité est observée pour les composés C_{n+1}, qui s'explique par une réactivité plus faible des homologues supérieurs.[4]

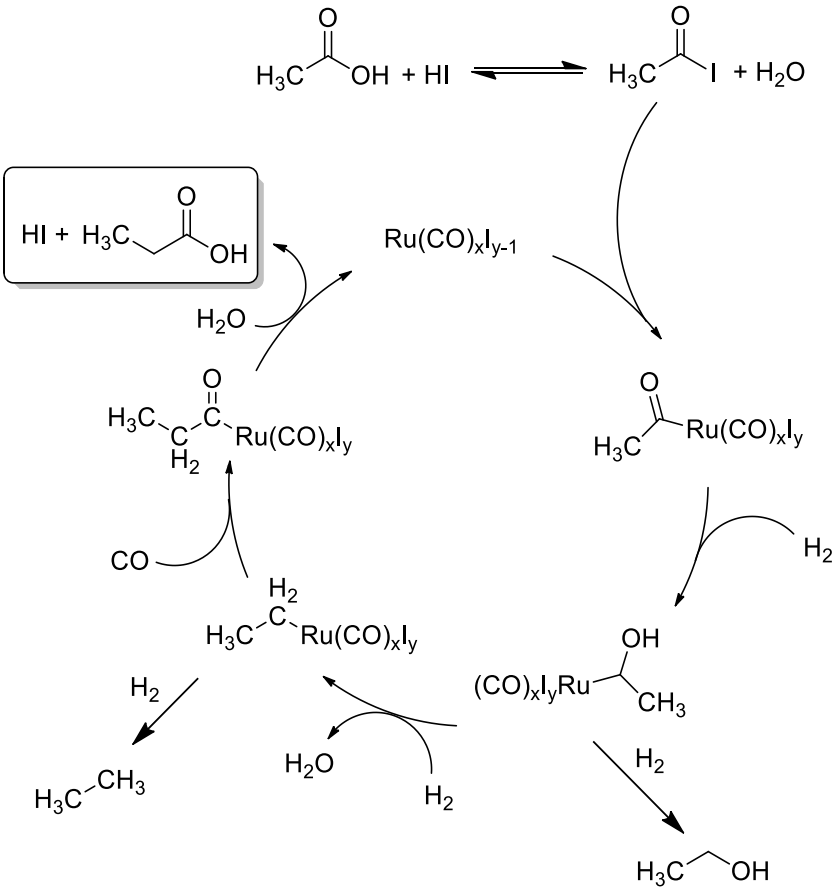


Figure IV-4 Mécanisme d'homologation des acides carboxyliques

Les acides carboxyliques ne sont pas les seuls à pouvoir être homologués de la sorte. L'utilisation d'un gaz de synthèse, dans des conditions de réaction similaires à l'homologation des acides carboxyliques permet l'homologation de nombreux dérivés oxygénés tels que les éthers aliphatiques, les esters, les iodures d'alkyles et les alcools.[6,7] Ces réactions permettent alors, la formation d'espèces homologues dont le nombre d'atomes de carbone est augmenté grâce à l'utilisation de catalyseurs à base de cobalt ($Co_2(CO)_8$, $HCo(CO)_4$), de ruthénium ($Ru_3(CO)_{12}$, RuO_2, $Ru(acac)_3$) et de rhodium ($RhCl_3$).

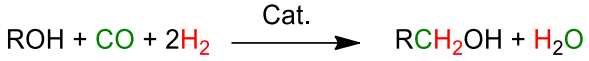


Figure IV-5 Homologation d'un alcool en son homologue

Par exemple, la conversion du méthanol catalysée par [$Co(OAc)_2$] (en présence de gaz de synthèse) permet l'obtention d'une distribution de produits importante comprenant des alcools, des aldéhydes, des éthers et esters ainsi que certains de leurs dérivés supérieurs (Figure IV -6).[7]

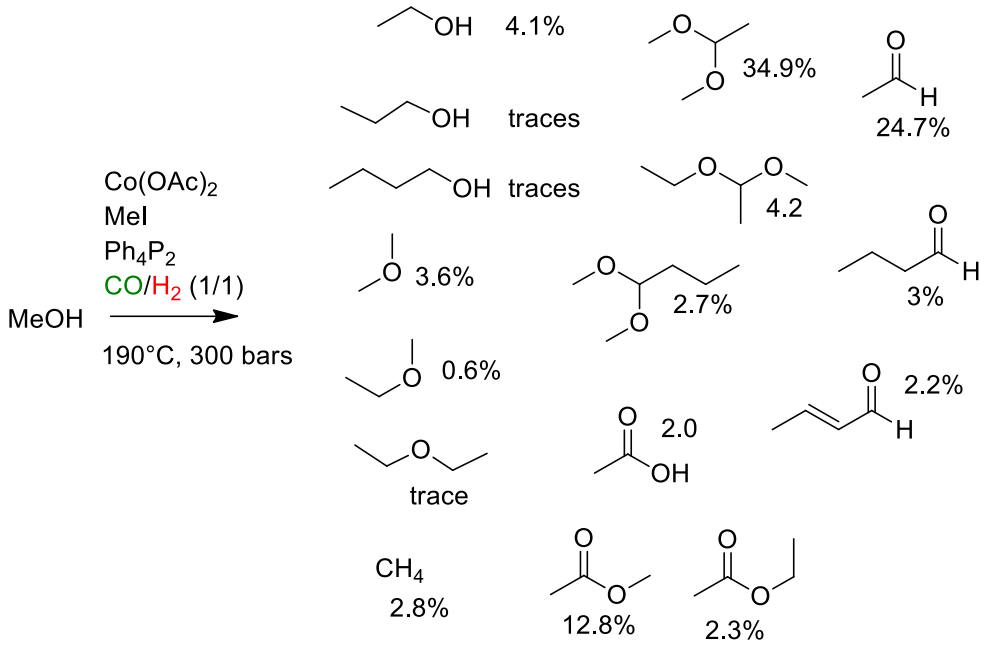


Figure IV-6 Mélange de produits issus de la réaction d'homologation du méthanol catalysée par $Co(OAc)_2$[7]

Sous certaines conditions, la réaction d'homologation du MeOH peut être sélective en faveur de la formation d'éthanol, de l'acétaldéhyde, ou de l'acide acétique grâce à l'optimisation des conditions réactionnelles (ratio de pression, additifs, catalyseurs, température).[8–10]

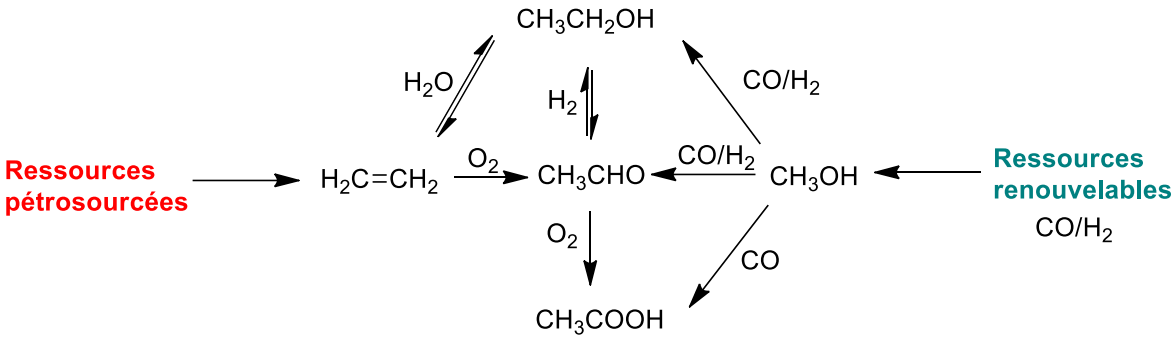


Figure IV-7 Stratégies de synthèse de molécules à haute valeur ajoutée

La conversion du méthanol en molécules à hautes valeurs ajoutées avec l'utilisation du gaz de synthèse permet d'envisager une voie de synthèse plus verte de produits C_2, comme l'acétaldéhyde, l'acide

acétique, l'éthanol, ou bien l'éthylène. Ces molécules sont généralement obtenues depuis l'éthylène, qui est lui-même généré à partir de la transformation de ressources fossiles. L'utilisation du méthanol comme point d'entrée peut donc permettre de s'affranchir de l'utilisation de ressources fossiles dans le cadre de la synthèse de certains produits oxygénés, importants dans le domaine de la chimie fine (Figure IV -7). Même si de nombreuses études ont été réalisées sur l'homologation des dérivés oxygénés, l'homologation des amines n'a jamais été étudiée. Dans ce chapitre, nous présenterons la stratégie développée au cours de cette thèse pour permettre l'homologation d'amines.

IV.2 Stratégies de synthèse des alkylamines

Les amines tertiaires forment une classe importante de produits organiques et sont utilisées dans la synthèse de nombreuses molécules telles que des tensioactifs, de cosmétiques et de conservateurs.[11] De nombreuses voies de synthèse ont été développées comme l'amination des chloroalcanes, l'amination réductrice d'aldéhydes[12], l'hydroamination d'alcènes[13] ou encore l'amination d'alcools aliphatiques[14] (Figure IV -8).[11]

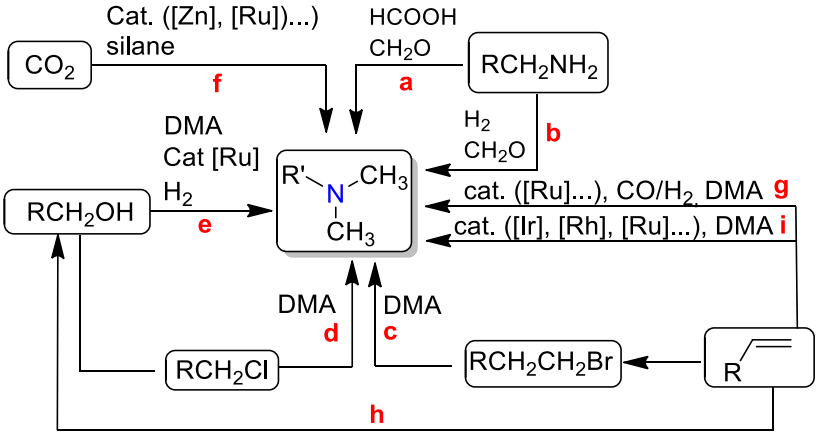


*Figure IV-8 Stratégies de synthèse d'alkylamines **a** Réaction Eschweiler-Clarke **b** Aamination réductrice **c** et **d** Alkylation d'amines **e** Amination d'alcool **f** Méthylation des amines avec CO_2 **g** Hydroaminométhylation (HAM) **h** Hydratation des alcènes **i** Hydroamination des alcènes*

Cependant, pour obtenir l'amine tertiaire voulue, de nombreuses étapes sont requises afin de former les réactifs (*i.e* alcènes, alcools, halogénures d'alkyles) et pour les purifications. Également, l'emploi de produits chimiques toxiques comme les agents de chloration doit être contourné. La réaction d'alkylation de l'amine pose souvent des problèmes de sélectivité avec la présence de la suralkylation

de l'amine en sel d'ammonium. Afin de surmonter ces problèmes, d'autres stratégies ont émergées comme la méthylation des amines avec le CO_2[15] et l'hydroaminométhylation[16,17] (Figure IV -9).

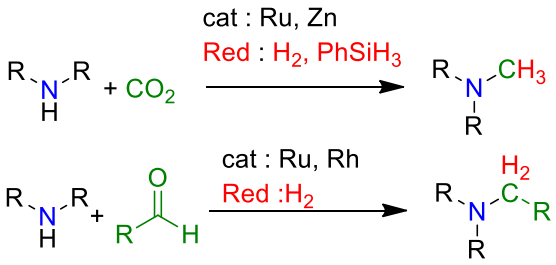


Figure IV-9 Stratégies de synthèse d'alkylamines

Si ces voies présentent de nombreux avantages, elles sont limitées à la chimie du C_1 pour le CO_2 ou dépendent de la préparation préliminaire d'aldéhydes à longue chaîne et de l'amine, ce qui génère des coûts supplémentaires et une faible économie d'atome. Ainsi, l'homologation des amines avec CO peut constituer, comme dans le cas de l'homologation des alcools, une alternative intéressante (Figure IV -10).

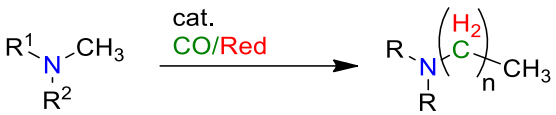


Figure IV-10 Réactions d'homologations des amines développées dans cette thèse

Chapitre V: Synthèse d'alkylamines à partir de CO et en présence d'hydrosilanes comme réducteurs

V.1 Introduction

La stratégie d'accroissement de chaine d'une amine tertiaire a été envisagée comme le résultat de deux réactions consécutives. La première implique la carbonylation de l'amine pour former un amide qui, dans un second temps, est réduit en amine tertiaire homologuée (Figure V -1).

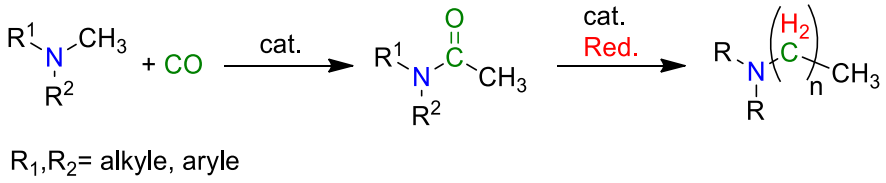


Figure V-1 Stratégie d'homologation développée dans cette thèse

Comme nous l'avons vu dans les chapitres précédents, les métaux nobles ont été abondamment étudiés dans le cadre de la carbonylation des amines, tandis que les métaux de la première ligne n'ont attiré l'attention que ces dernières années. Bien que de nombreuses études aient été menées sur la carbonylation des amines secondaires et primaires via l'activation de la liaison N–H,[18] peu d'exemples ont été rapportés sur la carbonylation d'amines tertiaires via l'activation d'une liaison C–N.

En 2011, le groupe de Li, inspiré par l'utilisation de promoteurs iodés dans le cadre de la carbonylation du méthanol, a développé plusieurs voies de carbonylation d'amines tertiaires et d'ammoniums quaternaires en présence de quantités catalytiques de palladium, ou de cobalt (Figure V -2).[19–23]

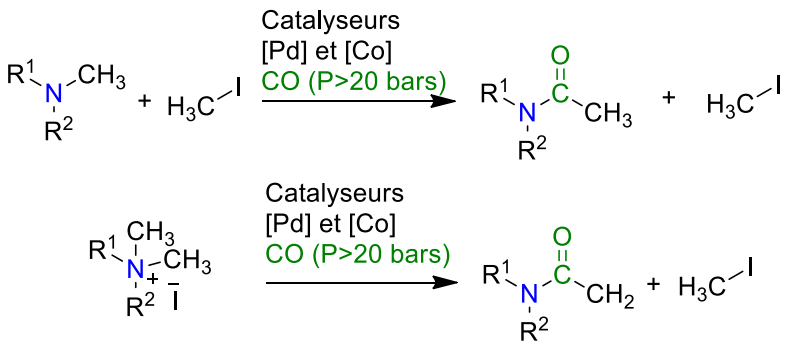


Figure V-2 Réactions de carbonylation développées par Li

La réduction des amides a été largement étudiée, que cela soit par des procédés d'hydrogénation[24–26], d'hydrosilylation[27] ou encore d'hydroboration[28]. La voie la plus intéressante est l'hydrogénation car elle forme de l'eau comme sous-produit (Figure V-3). De plus, l'hydrogène peut être obtenu de manière verte, directement par l'électrolyse de l'eau.[29,30]

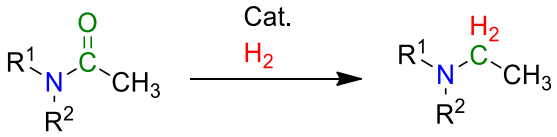


Figure V-3 Hydrogénations des amides

Malgré de nombreux efforts pour hydrogéner sélectivement la fonction amide par rupture de la liaison C=O de l'amide, celle-ci reste moins documentées que la réduction d'amides via la rupture de la liaison C–N (Figure V-4).

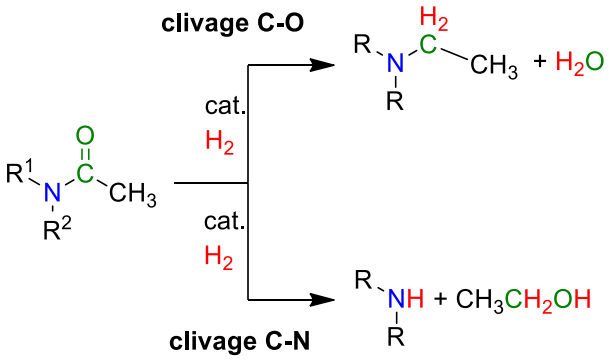


Figure V-4 Deux voix d'hydrogénation des amides

Cette disparité peut s'expliquer par le fait que la réduction des amides intéresse les mondes académique et industriel pour le recyclage des déchets plastiques polyamides. En effet, cette réduction permettrait, en partant d'un amide, de récupérer deux monomères distincts, une amine secondaire et un alcool qui pourrait ensuite être utilisés dans la synthèse de nouveaux dérivés.[31–33] L'hydrogénation d'amides par rupture de la liaison C=O a été décrite pour la première fois par Cole-Hamilton qui a utilisé un catalyseur de ruthénium stabilisé par le 1,3-Bis(diphenylphosphino)-2-(diphenylphosphino)methyl-2-methylpropane en présence d'une quantité catalytique d'acide méthylsulfonique (MSA) sous 10 bar de H_2, à 210°C.[26] Par la suite, Klankermayer optimisa la réaction en utilisant le complexe de Ru(triphos)(tmm) (tmm = triméthylèneméthane) qui permet d'augmenter l'efficacité de la réaction en baissant notamment la température de réaction à 160 °C.[34] De son côté,

Beller, grâce à l'utilisation d'ytterbium ($Yb(OSO_2CF)_3$) a réussi à faire baisser la pression requise en hydrogène à 5 bar contre 10 bar pour Cole-Hamilton.[24] Enfin, deux autres systèmes développés par l'équipe de Zhou utilisent des catalyseurs à base de ruthénium et d'iridium à des températures de réaction de 120 °C (Figure V-5).[25,35]

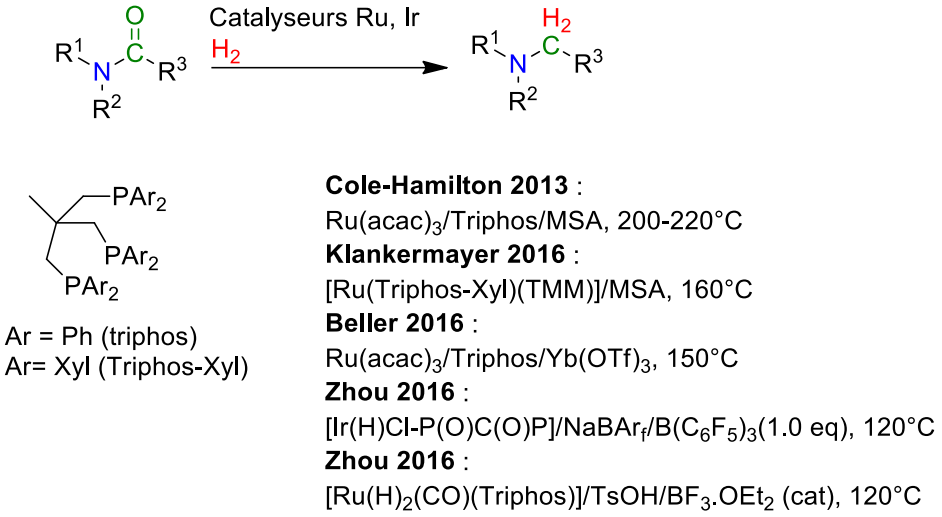


Figure V-5 Différentes voies d'hydrogénation par réduction de la liaison C-O

Les réactions précédentes permettent d'excellents rendements lors de l'hydrogénation des amides secondaires sous de faibles pressions de H_2 (5-15 bar), mais donnent de très faibles rendements lorsqu'il s'agit d'amides tertiaires.

Afin de disposer de procédés efficaces en termes de rendement et de sélectivité, et ce quelles que soient les amines utilisées, nous nous sommes intéressés à la réaction de réduction des amides par les hydrosilanes (Figure V-6). Cette réaction a été abondamment étudiée par de nombreux groupes à travers le monde avec comme catalyseurs des métaux nobles tels que Mo, Ru, Os, Rh, Ir, Pd, Pt, Au, mais aussi avec des métaux dits « non nobles » tels que Cu, Zn, Co ou le Fe.[27]

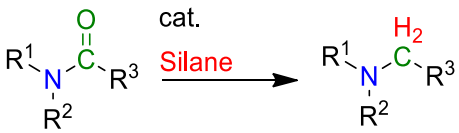


Figure V-6 Hydrosilylation des amides

Un point intéressant est que le catalyseur $[Co_2(CO)_8]$ employé par le groupe de Li dans le cadre de la carbonylation des amines tertiaires a aussi été utilisé par le groupe du Pr Darcel pour catalyser la réaction d'hydrosilylation d'amides tertiaires (Figure V -7).[36]

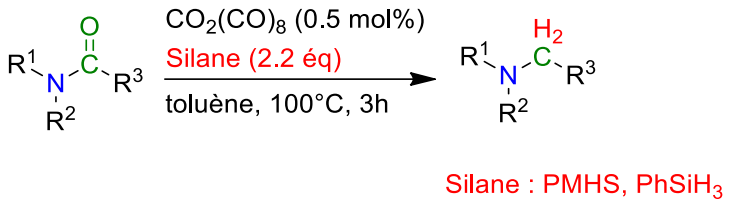


Figure V-7 Réactions d'hydrosilylation développées par Darcel

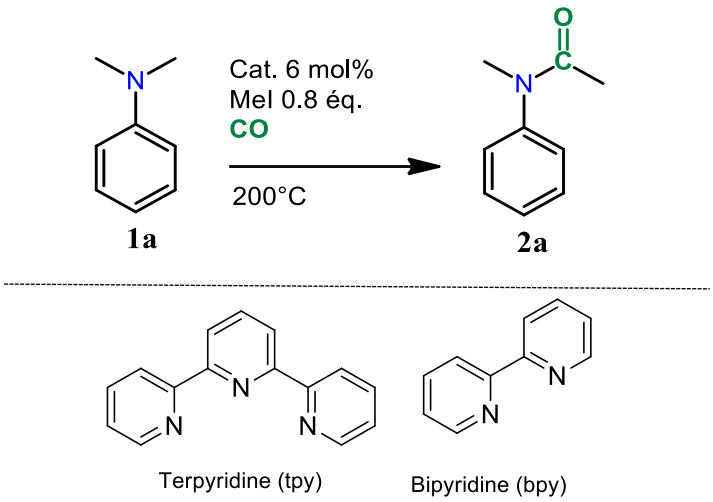
Lorsque les amides sont activés, l'utilisation concomitante du $[Co_2(CO)_8]$ et d'hydrosilanes peu activés tels que le polyméthylhydrosiloxane (PMHS) permet l'hydrosilylation quantitative des amides aromatiques. Les amides aliphatiques ou les amides encombrés nécessitent l'utilisation de phénylsilane ($PhSiH_3$), un hydrosilane plus fort, afin d'obtenir des rendements quantitatifs. Du fait des excellentes performances de $[Co_2(CO)_8]$ comme catalyseur des réactions de carbonylation des amines tertiaires et de réduction des amides tertiaires, nous l'avons considéré comme catalyseur de choix pour l'élaboration d'un procédé de synthèse d'alkylamines, par voie d'homologation.

V.2 Résultats

V.2.1 Optimisations séparées des étapes de carbonylation et de réduction

Dans un premier temps, nous avons optimisé les conditions de carbonylation décrites par le groupe de Li, qui utilise la *N*-méthyl-2-pyrrolidone (NMP) comme solvant de réaction avec comme substrat modèle, la *N,N*-diméthylaniline (**1a**). En effet, la NMP possédant une fonction amide, le choix de ce solvant peut engendrer une compétition avec l'intermédiaire amide formé durant l'étape de réduction du processus d'homologation. Ainsi, une série de solvants a été testée sous des pressions de 60 bar en CO au sein d'un autoclave thermostaté à 200 °C durant 15 h (Tableau V-1). L'utilisation de tétrahydrofurane (THF) ou de toluène (Tol) génère des rendements de carbonylation faibles de l'ordre de 43% et 54%, lorsque $Na[Co(CO)_4]$ (6 mol %) est utilisé comme catalyseur, en présence de MeI (0,8 eq) comme promoteur. Dans l'acétonitrile, les rendements de carbonylation sont fortement augmentés, atteignant 83 % en amide **2a**. L'utilisation de l'acétonitrile favorise une baisse considérable de la pression en monoxyde de carbone et permet l'obtention de 86% de **2a** à 6 bar et 98% à 3 bar. Lorsque le dimère $[Co_2(CO)_8]$ est utilisé, les rendements en **2a** sont quantitatifs à des pressions élevées de CO, mais s'effondrent sous 3 bar de CO (10% de **2a**).

*Tableau V-1 Optimisation de la réaction de carbonylation de **1a***



Entrée	Catalyseur (6 mol%)	Ligand	Solvant	P (bar)	Temps (h)	Rendement (%)
1	$Na[Co(CO)_4]$	-	THF	60	10	43
2	$Na[Co(CO)_4]$	-	Tol	60	10	54
3	$Na[Co(CO)_4]$	-	MeCN	60	7	83
4	$Na[Co(CO)_4]$	-	MeCN	6	10	86
5	$Na[Co(CO)_4]$	-	MeCN	3	11	98
6	$[Co_2(CO)_8]$	-	MeCN	60	7	99
7	$[Co_2(CO)_8]$	-	MeCN	3	11	10
8	$[Co_2(CO)_8]$	bipy	MeCN	60	6	83
9	$[Co_2(CO)_8]$	bipy	MeCN	30	6	91
10	$[Co_2(CO)_8]$	bipy	MeCN	6	10	88
11	$[Co_2(CO)_8]$	tpy	MeCN	6	10	75

Conditions : *N,N*-diméthylaniline (1 mmol), catalyseur 6 mol%, MeI (0.8 eq.), 200°C. Les rendements sont déterminés par GC-MS grâce à l'utilisation d'une calibration externe.

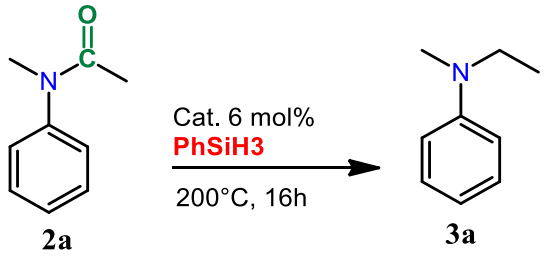
$$[Co_2(CO)_8] + 2\ PR_3 \xrightarrow{-CO} [Co_2(CO)_3(PR_3)_2][Co(CO)_4]$$

$$3\ [Co_2(CO)_8] + 12\ Py \xrightarrow{-CO} 2\ [Co(py)_6][Co(CO)_4]_2$$

Figure V-8 Réactions de dismutation de $[Co_2CO_8]$ en présence de mono phosphine et de pyridine

Ce résultat peut être rationalisé par la différence d'état d'oxydation du métal qui de fait influe sur la nucléophilie de celui-ci. Le $[Co_2(CO)_8]$ est connu pour se dismuter en présence de bases de Lewis fortes pour donner l'espèce anionique $[Co(CO)_4]^-$ et un cation de Co^I ou Co^{II} en fonction des bases de Lewis utilisées (Figure V-8).[37] L'ajout de ligands bipy ou tpy à $[Co_2(CO)_8]$ augmente les rendements à de basses pressions en monoxyde de carbone (Tableau 1). Le rendement est de 10% lorsque $[Co_2(CO)_8]$ est utilisé seul sous 3 bar de CO, et s'élève à 88% avec l'utilisation de la bipyridine ou 75% en présence de terpyridine.L'utilisation de la bipy sous haute pression de CO (P= 60 bar) fait décroître légèrement le rendement de carbonylation. Cela peut s'expliquer par une décoordination des ligands du centre métallique pour reformer une espèce peu réactive.

Tableau V-2 Optimisation de la réduction de l'amine 2a



Entrée	Catalyseur (6 mol%)	Solvant	Rendement (%)
1	$Na[Co(CO)_4]$	THF	>99
2	$Na[Co(CO)_4]$	Tol	>99
3	$Na[Co(CO)_4]$	MeCN	85
4	$Na[Co(CO)_4]$	NMP	<1
5	$[Co_2(CO)_8]$	MeCN	>99

Conditions : *N*-méthylacetanilide **2a** (0.05 mmol), catalyseur 6 mol%, $PhSiH_3$ (2 eq), 200 °C, 16 h. Les rendements sont déterminés par GC-MS grâce à l'utilisation d'une calibration externe.

L'optimisation de la réaction de réduction a montré que $Na[Co(CO)_4]$ permet l'hydrosilylation de l'amide **2a** de manière quantitative avec 2 eq de $PhSiH_3$ comme agent réducteur, dans le THF ou le

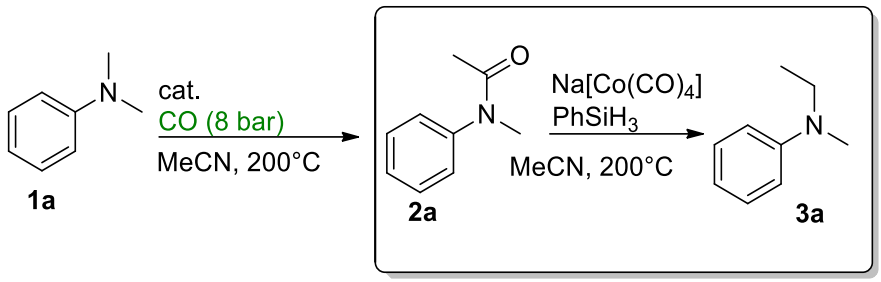
toluène (Tableau 2). Dans l'acétonitrile 85% de l'amine **3a** est obtenue après 16 h à 200 °C. Enfin, le dimère $[Co_2(CO)_8]$ s'avère plus efficace que $Na[Co(CO)_4]$ dans le cadre de l'hydrosilylation de **2a** dans l'acétonitrile.Ces expériences indiquent que $Na[Co(CO)_4]$ est le meilleur catalyseur de carbonylation de l'amine tertiaire car il opère à 3 bar de CO, quand $[Co_2(CO)_8]$ se montre lui, plus efficace dans l'étape de réduction. À ce stade, le $Na[Co(CO)_4]$ semble être le candidat de choix par ses hauts rendements en carbonylation des amines et en réduction d'amides dans l'acétonitrile.

V.2.2 Optimisation de la réaction d'homologation en deux étapes successives

Dans le but de sonder la compatibilité des étapes de carbonylation et de réduction, nous avons entrepris leur étude de manière séquentielle (Tableau 3). Pour cela, les réactions de carbonylation ont été effectuées dans un autoclave Parr de 50 mL, dans lequel sont introduits l'amine (1 mmol), le catalyseur (6 mol%), et le promoteur MeI (0,8 eq) dans l'acétonitrile (6 mL). Après avoir purgé 3 fois l'autoclave avec 5 bar de CO, celui-ci est pressurisé à 3 bar et chauffé durant 11 h à 200 °C. A l'issue de la réaction, une aliquote est prélevée et analysée par GC-MS afin de déterminer le rendement en produit carbonylé. Une seconde aliquote est alors prélevée (300 µl) et transvasée dans un tube Wilmad auquel est ajoutée une source de silane, sous argon ou de monoxyde de carbone. Puis le tube est chauffé à 200 °C. Les premiers essais d'homologation en deux étapes ont été réalisés sous argon (1 bar) afin de vérifier l'efficacité de la réduction de l'amide par notre système catalytique après une étape de carbonylation. Dans un second temps la même réaction a été entreprise, cette fois-ci sous pression de CO, afin de vérifier la compatibilité de la réaction de réduction avec la présence de CO.

La quantité de $PhSiH_3$ joue un rôle crucial sur l'efficacité de la réaction de réduction. En effet, sous argon seulement 10% de *N*-éthyl-*N*-méthylaniline (**3a**) sont obtenus lorsque 2 équivalents (eq) de $PhSiH_3$ sont utilisés, 24% avec 4 eq et enfin 94% avec 10 eq. L'étape de réduction a ensuite été faite sous une pression en CO de 8 bar. Fait intéressant, la réaction d'hydrosilylation de l'amide s'avère insensible à la présence de CO (8 bar), comme le montrent les résultats similaires à ceux obtenus sous 1 bar d'argon (Tableau V-3).

Tableau V-3 Optimisation de l'étape de réduction successive à l'étape de carbonylation



Entrée	$PhSiH_3$ (eq.)	Atmosphère (bar)	Temps (h)	Conversion **2a**(%)[a]	Rendement **3a**(%)[b]
1	2	Ar (1)	18	10	9
2	4	Ar (1)	18	27	24
3	10	Ar (1)	6	96	94
4	2	CO (8)	18	12	10
5	4	CO (8)	18	33	30
6	10	CO (8)	6	96	94

Après une étape de carbonylation, une aliquote (300µL) est prélevée et transvasée dans un tube RMN Wildmad. Le tube est purgé à l'argon ou pressurisé à 8 bar de CO. Enfin, la réaction est chauffée à 200°C. Conditions : $Na[Co(CO)_4]$ (6 mol%), **1a** (1 mmol), MeI (0.8 eq.), 11 h, 200 °C. 2) L'autoclave est purgée avec de 5 bar d'argon. La quantité voulue d'hydrosilane est ajoutée au tube RMN. Le tube est mis à chauffer à 200°C. Les rendements sont déterminés par GC-MS grâce à l'utilisation d'une calibration externe. a) conversion de l'amide b) rendement global de la réaction de **1a** vers **3a**

Il est important de noter que la réduction est sélective, et présente un seul sous-produit, la *N*-méthylaniline (2%), qui est liée à l'hydrogénolyse de l'amide durant l'étape de réduction (pour 10 eq de $PhSiH_3$), phénomène déjà reporté par le groupe de Darcel.[36]

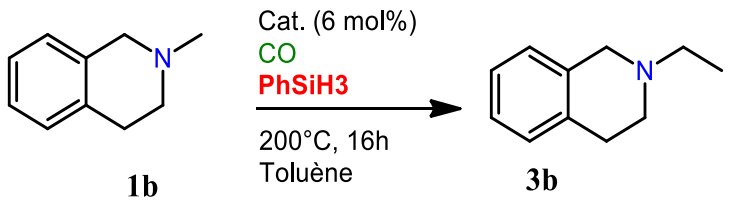
V.2.3 Preuve de concept : Optimisation de la réaction d'homologation en une étape

Afin de prouver que l'homologation d'une amine tertiaire est possible en une seule étape avec tous les réactifs dans le milieu, nous avons réalisé une étude dans des tubes RMN Wilmad « medium wall » qui peuvent supporter des pressions de 15 bar (Tableau V-4). Comme évoqué précédemment, la *N,N* diméthylaniline (**1a**) a été utilisée comme substrat de référence, tout comme la *N*-méthyl-1,2,3,4 tétrahydroisoquinoléine (**1b**) qui nous permettra de comprendre les différences de

comportement du catalyseur vis-à-vis d'amines riches telles que les amines tertiaires aliphatiques. De plus, en possédant un seul site de propagation, l'utilisation de ce substrat (**1b**) nous permettra d'éviter l'homologation sur plusieurs positions qui engendrerait une diminution de la sélectivité de la réaction (la *N,N*-diméthylaniline **1a** possède deux N-CH_3). Cependant, l'homologation de **1b** sera étudiée dans le toluène. En effet, durant nos études préliminaires de la réaction, des rendements d'homologation trop faibles ont été obtenus dans l'acétonitrile.

La réaction d'homologation de **1b** (*N*-méthyl-1,2,3,4 tétrahydroisoquinoléine) est effectuée en une étape dans le toluène sous 8 bar de CO et en présence de 2 eq de $PhSiH_3$ à 200°C. Dans ces conditions réactionnelles, 22% de *N*-éthyle-1,2,3,4 tetrahydroisoquinoléine (**3b**) sont obtenus avec le catalyseur $Na[Co(CO)_4]$ (6 mol%), MeI (0,8 eq). Aucun sous-produit n'est observé. Le remplacement de $Na[Co(CO)_4]$ par $[Co_2(CO)_8]$ permet d'améliorer le rendement en **3b** (41%). Ce résultat est intéressant car la 1er étape de carbonylation de l'amine n'est pas efficace avec $[Co_2(CO)_8]$ alors que $Na[Co(CO)_4]$ semble être efficace à la fois dans la réaction de carbonylation et de réduction. Ce résultat indiquerait que la présence de l'hydrosilane favorise la première étape de carbonylation en présence du catalyseur $[Co_2(CO)_8]$.. L'utilisation d'un excès de $PhSiH_3$ (10 eq) ne permet qu'une faible augmentation du rendement (48% contre 41% avec 2 eq) quand sa diminution (1 eq) impacte négativement la réaction avec l'obtention de seulement 31% de **3b**. (Tableau V-4) Les sources d'hydrures moins activées ont également été envisagées. Ainsi, Ph_2SiH_2 et Et_3SiH donnent des rendements plus faibles que ceux obtenus avec $PhSiH_3$.

*Tableau V-4 Optimisation de la réaction d'homologation de **1b***



Entrée	Cat. (% mol)	Add.	Red. (eq.)	CO (bar)	Temp. (°C)	Rendement (%)
1	$Na[CoCO_4]$(6)	-	$PhSiH_3$ (2)	8	200	22
2	$[Co_2(CO)_8]$ (6)	-	$PhSiH_3$ (2)	8	200	41
3[b]	$[Co_2(CO)_8]$ (6)	-	$PhSiH_3$ (2)	8	200	37
4	$[Co_2(CO)_8]$ (6)	-	$PhSiH_3$ (10)	8	200	48
5	$[Co_2(CO)_8]$ (6)	-	$PhSiH_3$ (1)	8	200	31
6	$[Co_2(CO)_8]$ (6)	-	$PhSiH_3$ (2)	8	150	46
7	$[Co_2(CO)_8]$ (6)	-	$PhSiH_3$ (2)	8	100	45
8	$[Co_2(CO)_8]$ (6)	-	$PhSiH_3$ (2)	8	80	10
10	$[Co_2(CO)_8]$ (6)	-	$PhSiH_3$ (2)	4	200	37
11	$[Co_2(CO)_8]$ (6)	-	Ph_2SiH_2 (2)	8	200	43
12	$[Co_2(CO)_8]$ (6)	-	Et_3SiH (2)	8	200	36
13	$[Co_2(CO)_8]$ (0.7)	-	$PhSiH_3$ (2)	8	200	49[c]
14	$[Co_2(CO)_8]$ (6)	$AlCl_3$	$PhSiH_3$ (2)	8	200	38

Conditions: Substrat 0.05 mmol, $[Co_2(CO)_8]$ (6 mol%), MeI (0.8 eq) additif (0.3 eq), 16 h, Toluène. Les rendements ont été déterminés par GC/MS en utilisant une calibration externe. [a]La conversion est égale au rendement car aucun sous-produit n'est détecté [b] MeI 2.4 équiv. 10 équiv. [c] Rendement après 72 h, rendement après 16 h: 31%

Une optimisation de la température de réaction a été entreprise. Lorsque celle-ci est abaissée à 150°C, **3b** est obtenu avec 46% de rendement tandis qu'à 100 °C le rendement est similaire (45%). A contrario, après 3 jours à 80°C, un rendement de 10% de **3b** est obtenu. La faible influence de la température sur la réaction d'homologation de **1b** dans le toluène (Entrée 5,6,7, Tableau V-4) nous interroge, car il est connu que l'étape de carbonylation est fortement dépendante de la température du fait d'un équilibre entre l'ammonium (inactif) et l'amine tertiaire (plus MeI) comme nous l'avons évoqué dans le chapitre III. Il est vraisemblable que le toluène, solvant moins polaire que l'acétonitrile généralement utilisée dans les réactions de carbonylation, favorise un équilibre beaucoup moins déplacé vers le sel d'ammonium. Ainsi, une quantité de MeI plus importante est présente en solution, et ce, même à de faibles températures. La présence de l'hydrosilane semble jouer un rôle important, car les amines homologuées sont obtenues avec des rendements supérieurs à ceux de l'étape de carbonylation seule (sans $PhSiH_3$).

Par la suite, nous avons étudié l'importance du promoteur iodé sur le bon déroulement de la réaction d'homologation. L'utilisation d'un excès de MeI (2,4 eq) permet l'obtention de 37% de **3b**, avec l'apparition en RMN ^{1}H du signal caractéristique du méthane. La formation de méthane peut être expliquée par une réaction secondaire impliquant l'iodure de méthyle (MeI) et le $PhSiH_3$, catalysée par $[Co_2(CO)_8]$ (Figure V-9).[38]

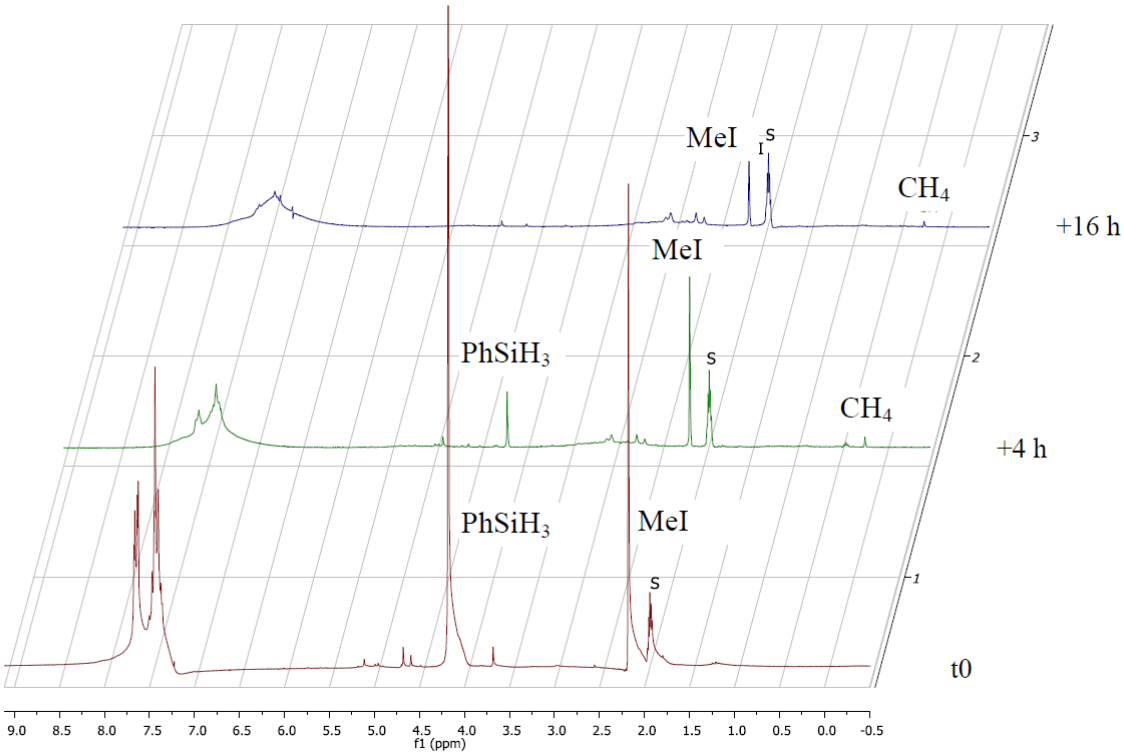


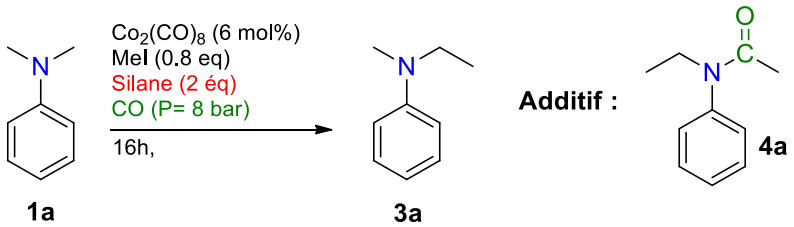
Figure V-9 Suivi RMN ^{1}H de la réaction de déhalogénation de MeI en présence de $PhSiH_3$ (2 eq) et de quantité catalytique de $[Co_2(CO)_8]$

La formation de méthane est aussi observée lorsque la réaction est réalisée sous 4 bar de CO. Cela montre l'importance de bien contrôler les différents paramètres de la réaction afin de limiter au maximum les réactions secondaires (Entrée 10, Tableau V-4). En effet, sous 4 bar de CO, la réaction de carbonylation étant moins favorisée, l'iodure de méthyle peut alors réagir avec le réducteur $PhSiH_3$. Dans le cas de pressions de CO plus élevées, la carbonylation se déroule plus rapidement que la réaction secondaire formant le méthane qui n'est jamais observée.

Dans le but d'améliorer l'efficacité de la réaction, nous avons testé l'influence d'un acide de Lewis. Ceux-ci sont connus pour favoriser les étapes de carbonylation dans de nombreux systèmes catalytiques.[39] Lorsque $AlCl_3$ est utilisé seulement 38% de **3b** sont obtenus contre 41% sans acide de Lewis (Entrée 2 et 14 Tableau V-4).

Les conditions de réaction optimisées pour l'amine **1b** (2 eq $PhSiH_3$, 0,8 eq MeI, 6mol % $[Co_2(CO)_8]$,à 200°C, P(CO)= 8 bar, pendant 16 h) ont été testées sur la *N,N*-diméthylaniline (**1a**). Cependant, l'étude préliminaire de la réaction de carbonylation de **1a** a montré que dans le toluène celle-ci est moins efficace (54% de **2a**) que lorsque l'acétonitrile est utilisé (83% de **2a**) (Tableau V-1). Ainsi, l'optimisation de la réaction d'homologation de la N,N-diméthylaniline (**1a**) se fera dans l'acétonitrile dans lequel de meilleurs rendements de carbonylation sont obtenus. Dans ces conditions, l'amine **1a** est homologuée à hauteur de 35% de **3a** (Tableau V-5, entrée 1). Les rendements d'homologation de **1a** (35% de **3a** dans l'acétonitrile, Entrée 1, Tableau V-5) et **1b** (41% de **3b** dans le toluène, Entrée 2, Tableau V-4) sont plus importants que ceux obtenus pour l'étape de carbonylation seule catalysée par $[Co_2(CO)_8]$ (10% en **2a** dans l'acétonitrile , entrée 7 Tableau V-1). De plus, l'homologation de **1b** est efficace même lorsqu'une température de 100°C est utilisée (45% de **3b**, Entrée 7 Tableau V-4). Or, comme évoqué précédemment, l'utilisation de hautes températures de réaction de carbonylation est nécessaire afin de déplacer l'équilibre amine/ammonium dans lequel est impliqué MeI. Afin de comprendre d'où vient cette promotion, nous avons considéré trois hypothèses. La première hypothèse est basée sur la formation d'une espèce catalytique très réactive par dismutation du $[Co_2(CO)_8]$ en présence de $PhSiH_3$.[40,41] Or, lorsque $Ph_2Si(H)Co(CO)_4$ est synthétisé in situ et utilisé, seul l'amide intermédiaire est obtenu (10%). La seconde hypothèse est que la formation de l'intermédiaire amide favorise la réaction d'homologation.

*Tableau V-5 Optimisation des conditions de la réaction d'homologation de **1a***



Entrée	Substrat	Add. (0.3 eq.)	Red (eq.)	Solvant	T (°C)	Conversion (%)	Rdt (%)
1	**1a**	-	$PhSiH_3$ (2)	MeCN	200	35	35
2 [a]	**1a**	-	$PhSiH_3$ (2)	MeCN	200	10	0
3	**1a**	**4a**	$PhSiH_3$ (2)	MeCN	200	53	53
4	**1a**	**4a**	$PhSiH_3$ (2)	Tol	200	25	25
5	**1a**	Benzanilide	$PhSiH_3$ (2)	Tol	200	10	10
6	**1a**	NMP	$PhSiH_3$ (2)	Tol	200	3	2
7	**1a**	DMF	$PhSiH_3$ (2)	Tol	200	2	2
8	**1a**	**4a**	Ph_2SiH_2 (2)	Tol	200	10	2
9	**1a**	**4a**	Et_2SiH_2 (2)	Tol	200	15	15
10 [b]	**1a**	**4a**	$PhSiH_3$ (2)	Tol	200	10	2
11 [c]	**1a**	**4a**	$PhSiH_3$ (2)	Tol	200	5	5
12	**$PhNMe_3I$**	**4a**	$PhSiH_3$ (2)	MeCN	200	45	45
13	**$PhNMe_3I$**	**4a**	$PhSiH_3$ (2)	MeCN	150	48	48
14	**$PhNMe_3I$**	**4a**	$PhSiH_3$ (2)	MeCN	100	46	46
15	**1b**	**4a**	$PhSiH_3$ (2)	MeCN	200	28	28
16	**1b**	**4a**	$PhSiH_3$ (2)	Tol	200	51	51

Conditions: Amine (0.05 mmol), MeI (0.8 eq.), [$Co_2(CO_8)$] (6 mol%), 16h. Rendements détermines par GC-MS en utilisant un étalonnage externe. a) $Ph_2Si(H)Co(CO)_4$ 6 mol%, 10% de *N*-méthylacétanilide b) 1,9 eq de MeI c) 0,4eq MeI

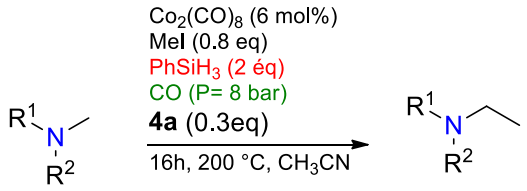
Enfin, la dernière hypothèse est que l'utilisation du toluène comme solvant permet de défavoriser la formation de l'ammonium et permet donc, une meilleure efficacité due à une concentration plus importante de MeI libre dans le milieu. Afin de tester ces hypothèses, la réaction d'homologation de la *N,N*-diméthylaniline (**1a**) a été entreprise dans l'acétonitrile qui est un solvant défavorisant la formation de MeI en stabilisant l'ammonium. L'utilisation de 0,3 eq de *N*-éthylacetanilide (**4a**) comme additif en présence du catalyseur [$Co_2(CO_8)$] permet l'augmentation du rendement en **3a** (46%) dans l'acétonitrile. Lorsque la même réaction (toujours avec l'additif amide **4a**) est effectuée dans le toluène, le rendement de la réaction chute à 25% en **3a**, ce qui indiquerait au contraire que le toluène défavorise la réaction d'homologation de **1a**. D'autres additifs amides ont été testés dans le toluène, dont la benzaniline, la NMP et le DMF, et de très faibles rendements en **3a** sont obtenus. En conclusion, il semble que l'ajout de l'additif amide **4a** soit le seul à permettre l'augmentation de l'efficacité de la réaction d'homologation. Cet additif peut avoir plusieurs effets sur la réaction comme favoriser la dismutation du [Co_2CO_8] pour générer l'espèce de $[Co(CO)_4]^-$ réactive, ou alors favoriser la réduction du dérivé amide intermédiaire permettant ainsi de déplacer les équilibres. Il est intéressant de noter que l'effet de promotion d'un additif amide a déjà été observé par l'équipe de Bernskoetter lors de leurs travaux sur l'hydrogénation des amides.[42] Cependant, malgré de nombreuses études mécanistiques, le mécanisme d'action de l'additif amide est toujours incertain. L'utilisation de réducteurs plus doux, comme Ph_2SiH_2 ou Et_2SiH_2 engendrent une baisse importante de l'efficacité de la réaction (2% et 15% en **3a** respectivement). L'utilisation du sel d'ammonium permet d'obtenir des rendements similaires à l'utilisation de l'amine tertiaire et de 0,8 eq de MeI, et surtout, la réaction n'est pas sensible à la température dans l'acétonitrile au vu des très faibles modifications de rendement entre les réactions d'homologation effectuées à 200°C, 150 °C ou 100°C.

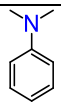
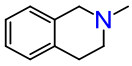
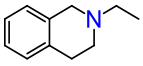
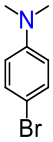
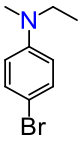
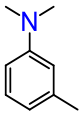
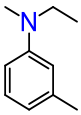
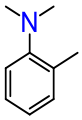
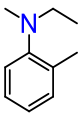
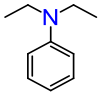
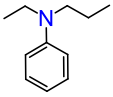
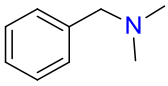
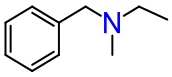
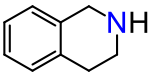
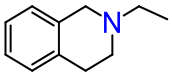
Enfin, dans les conditions optimales de la réaction précédemment trouvées ([$Co_2(CO)_8$] 6mol%, 0,8 eq MeI, 2 eq $PhSiH_3$, 0,3 eq **4a**, CH_3CN, 200°C) l'homologation de **1b** est beaucoup moins efficace (28%) que lorsqu'elle est effectuée dans le toluène (51%). De plus, l'ajout du promoteur amide **4a** a aussi permis d'augmenter le rendement de la réaction d'homologation de **1b**, passant de 41% (sans **4a**) à 51% de **3b** (avec **4a**). Un effet de solvant semble se dégager sur l'homologation de **1b** qui est homologuées de manière beaucoup plus efficace dans le toluène alors que l'homologation de **1a** est plus efficace dans l'acétonitrile. Finalement les conditions de réactions optimales pour homologuer **1a** en **3a** sont l'utilisation de deux équivalents de phénylsilane, le promoteur **4a** à hauteur de 0,3 eq, 0.8 eq de MeI en présence de 6 mol% de [$Co_2(CO)_8$]. L'étude du champ d'application de la réaction se fera à une température de 150°C qui d'après les résultats précédents n'a pas d'influence délétère sur l'efficacité de la réaction. Enfin, l'acétonitrile sera utilisé comme solvant dans le cas des amines aromatiques et le toluène dans le cas des amines aliphatiques.

V.2.4 Champ d'application de la réaction d'homologation des amines tertiaires

La *N,N*-diméthylaniline (**1a**) est homologuée en **3a** à 25% dans le toluène, et 53% dans l'acétonitrile (Tableau V-6). D'autres anilines portant des substituants modifiant les propriétés électroniques et/ou stérique de l'amine ont été testées dans l'acétonitrile. La présence d'un groupement méthyle en position *ortho* comme pour le composé **1e** engendre une diminution du rendement de réaction avec seulement 26% de l'amine homologuée **3e** obtenue. Cette baisse d'efficacité est sûrement causée par la sensibilité de la réaction de réduction à l'encombrement stérique .[36] Lorsque le groupement méthyle est localisé en *méta* (**1d**)**,** 41% de **3d** sont obtenus. L'utilisation de la 4-bromo-*N,N*-diméthylaniline (**1c**) permet de former 33% de 4-bromo-*N*-éthyl-*N*-méthylaniline (**3c**)sans que la liaison C-Br ne soit touchée. Après avoir testé les méthylamines aromatique, nous avons tenté d'homologuer des dérivés alkyles de degrés supérieur, tel que la *N,N*-diéthylaniline (**1f**) en *N*-propyl-*N*-éthylaniline (**3f**) en utilisant non plus le MeI comme promoteur, mais EtI. Cette réaction a permis d'obtenir sélectivement le composé **3f** avec un faible rendement de 17% (Tableau 6). Ce plus faible rendement peut être expliqué par la plus faible réactivité de l'iodure d'éthyle comparé à son homologue méthyle vis-à-vis d'une SN_2. Ce résultat mitigé, reste cependant encourageant, car il laisse envisager un procédé de synthèse d'alkylamines à longues chaînes de type Fischer-Tropsh à partir d'un promoteur en C_1, grâce à l'utilisation itérative des cycles de carbonylation et de réduction. Enfin, des amines aliphatiques ont été testées dans le toluène. L'homologation de la *N,N*-diméthylebenzylamine (**1g**) permet l'obtention de 48% de **3g** après 16 h à 200°C. Enfin, lorsqu'une amine secondaire, la tétrahydroisoquinoléine (**1h**) est utilisée, 40% de **3b** sont obtenus ainsi que **1b** (23%). Ce résultat est intéressant car il montre que la présence de protons dans le milieu réactionnel n'est pas inhibitrice de la réactivité du catalyseur. Cela pourrait donc permettre de faire croître la chaîne directement grâce à l'activation de la liaison N-H.

Tableau V-6 Champ d'application de la réaction d'homologation des amines



Entrée	Substrat		Produit		Conversion (%)	Rendement (%)
1		**1a**		**3a**	53 (25) [b]	53 (25)[b]
2		**1b**		**3b**	28 (51) [b]	28 (51) [b]
3		**1c**		**3c**	33	33
4		**1d**		**3d**	41	41
5		**1e**		**3e**	26	26
6[a]		**1f**		**3f**	17	17
7[c]		**1g**		**3g**	48	48[b]
8[c]		**1h**		**3h**	63	40[b]

Conditions : Amine (0.05 mmol), [$Co_2(CO)_8$] (6 mol%), MeI (0.8 eq.), *N*-éthylacétanilide **4a** (0.3 eq.), $PhSiH_3$ (2 eq.), CO 8 bar, 16 h. [a] EtI (0.8 éq.) a été ajouté à la place de MeI. [b] Dans le toluène [c] Température 200°C Les rendements sont déterminés par GC-MS en utilisant une calibration externe.

V.2.5 Études mécanistiques

Des études de marquage ^{13}C ont été effectuées afin de comprendre le mécanisme réactionnel et de confirmer le passage par un intermédiaire amide qui serait réduit pour donner l'amine

homologuée. Lorsque l'iodure de méthyle ($^{13}CH_3I$) marqué est utilisé dans l'acétonitrile, on observe après quelques minutes à 150°C, l'établissement d'un équilibre rapide entre l'amine tertiaire **1a** et l'ammonium quaternaire correspondant par RMN ^{13}C. Après 30 min, des traces du produit homologué **3a** sont présentes, alors que l'amide intermédiaire n'est pas observé (Figure V-10).

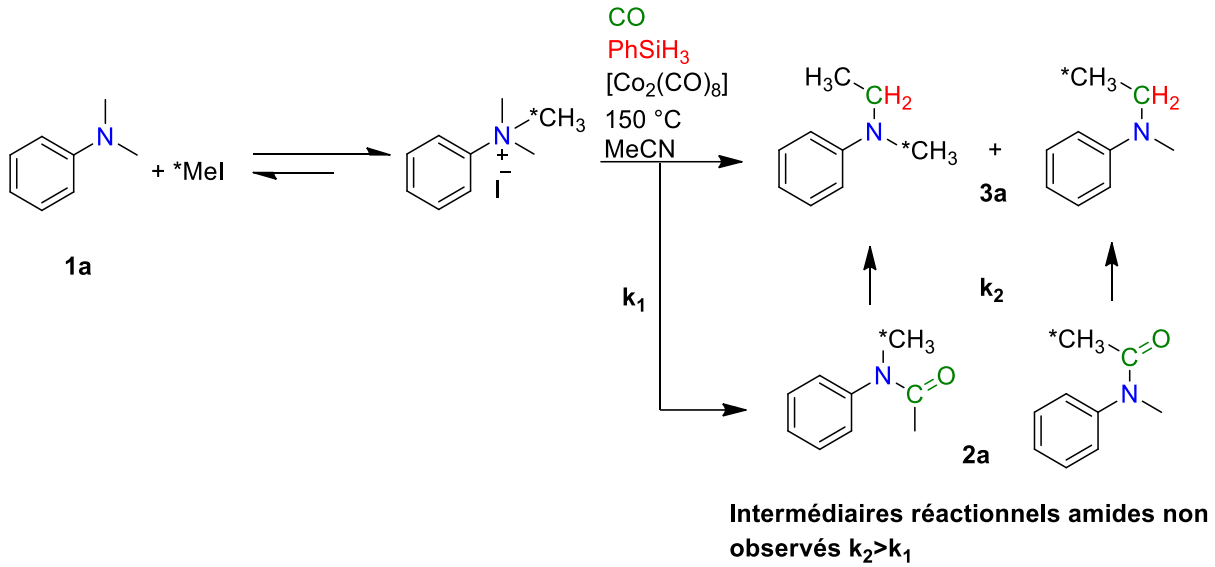


*Figure V-10 Suivi 1H RMN de la réaction d'homologation de **1a***

Cette observation montre que dans le cas de l'homologation de **1a** en **3a**, l'étape de carbonylation est ici l'étape limitante de la réaction car on ne voit pas les amides intermédiaires qui sont réduits instantanément par $PhSiH_3$.

Afin de confirmer cette hypothèse, nous avons utilisé la 2,*N*,*N*-triméthylaniline **1e** qui, comme on l'a vu précédemment, a des rendements d'homologation faibles, certainement à cause d'un encombrement stérique plus important (Figure V-11). L'influence délétère de l'encombrement stérique sur la réaction d'hydrosilylation a déjà été démontrée par le groupe de Darcel.[36] Si cette seconde étape est ralentie, cela peut nous permettre d'observer les intermédiaires amides **2e**. Lorsque l'homologation de **1e** est effectuée en présence d'iodure de méthyle marqué ^{13}C, l'intermédiaire amide est alors observé après seulement 45 min de réaction. Celui-ci est lentement converti en son produit réduit **3e**.

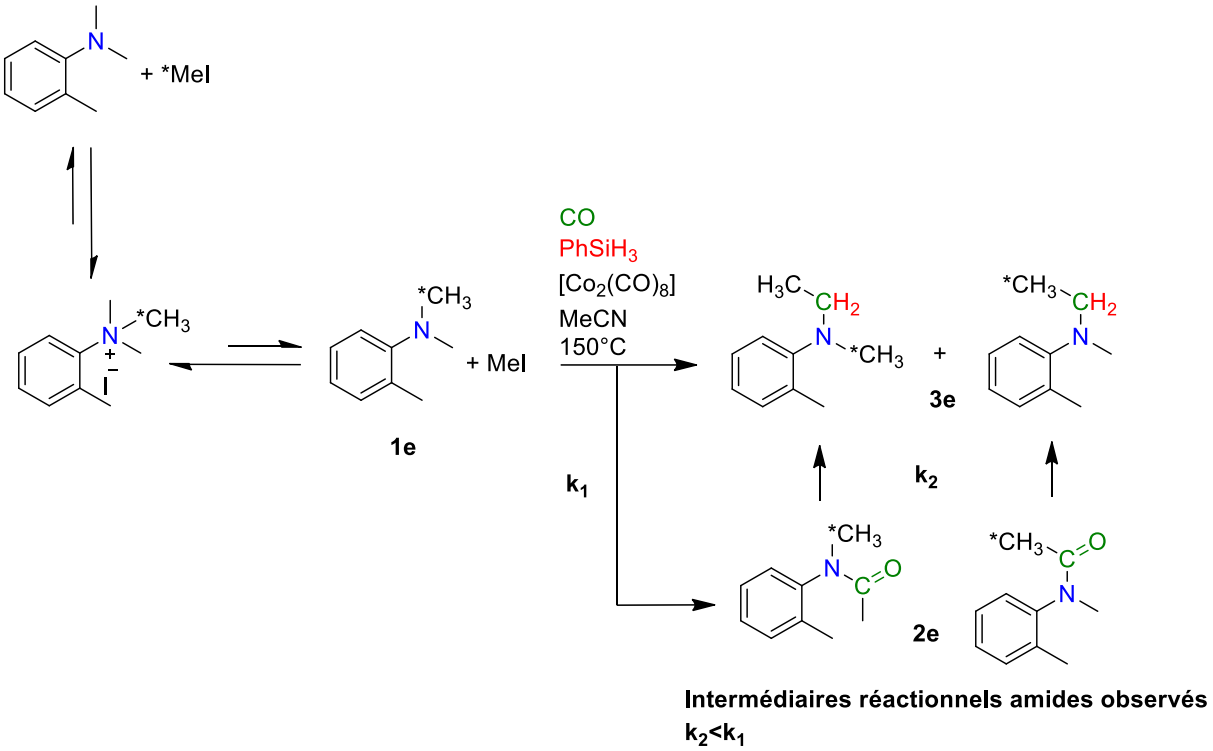


*Figure V-11 Suivi réactionnel de la réaction d'homologation de **1e***

Cette expérience prouve donc le passage par un mécanisme impliquant une étape de carbonylation de l'amine initiale en amide, qui est ensuite réduit en alkyle amine homologuée par l'hydrosilane.

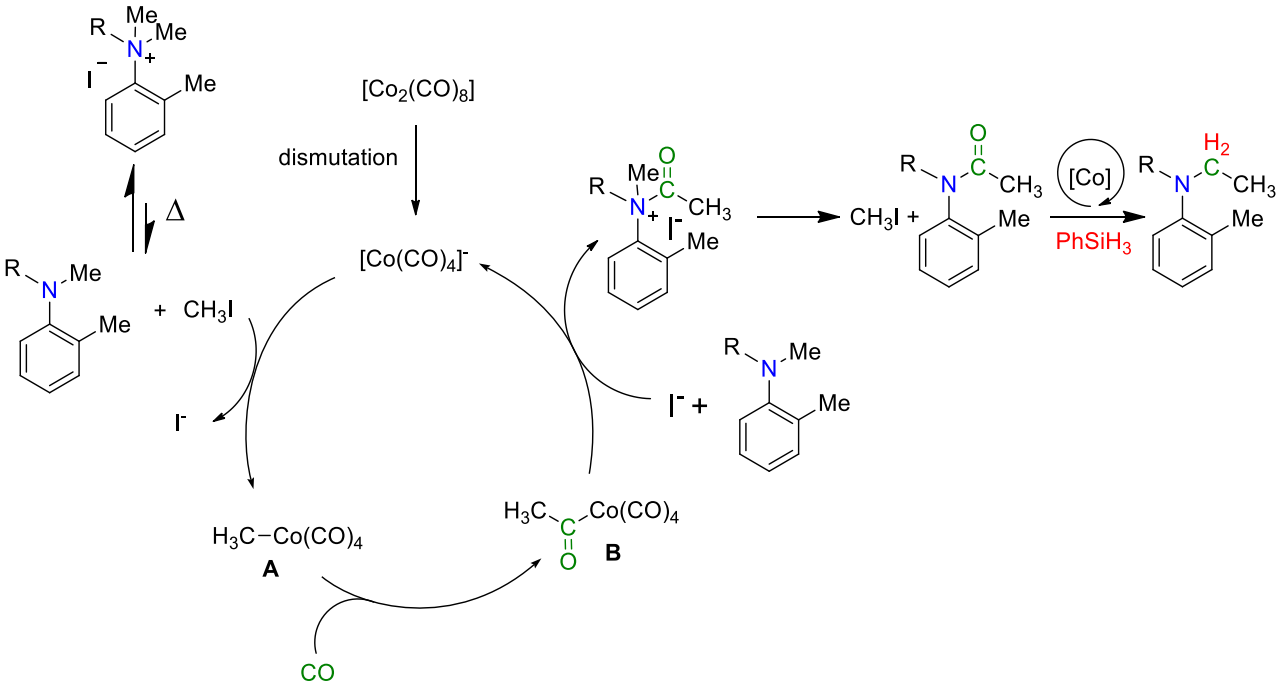


Figure V-12 Mécanisme proposé de la réaction d'homologation des amines

L'ensemble de ces résultats nous permet de proposer un cycle catalytique de la réaction d'homologation des amines tertiaires (Figure V-12). Vraisemblablement, lorsque $[Co_2(CO)_8]$ est utilisé comme catalyseur de la réaction d'homologation, celui-ci dismute par réaction avec une base de Lewis présente dans le milieu réactionnel comme le promoteur amide utilisé. En effet, en présence de bases de Lewis le dimère $[Co_2(CO)_8]$ est connu pour dismuter, et générer une paire d'ions Co^{-I}/Co^{+I} ou $2Co^{-I}/Co^{+II}$ contenant l'anion réactif $[Co(CO)_4]^-$.[37] Une fois l'espèce de Co(-I) formée, celle-ci va réagir avec l'iodure de méthyle pour former l'intermédiaire de Co(I) métal-alkyle **A**. Une étape d'insertion migratoire assistée par la pression de CO va permettre de générer l'espèce acyle électrophile **B**, qui en présence de l'amine tertiaire, va être piégée pour former un ammonium instable et régénérer le catalyseur. L'ammonium va se décomposer en dérivé amide et régénérer le promoteur iodé, MeI. Cet intermédiaire amide est enfin réduit par $PhSiH_3$ en alkylamine homologué d'un groupement méthylénique.

Précédemment nous avons montré que l'homologation d'une liaison $N–CH_3$ permet la formation d'un dérivé $N–CH_2CH_3$ et que celui-ci peut à son tour être homologué en $N–CH_2CH_2CH_3$. Cependant, alors que l'homologation d'un dérivé C_1 vers C_2 nécessite l'utilisation de l'iodure de méthyle comme promoteur, celle d'un dérivé C_2 vers C_3 nécessite l'emploi d'iodure d'éthyle.

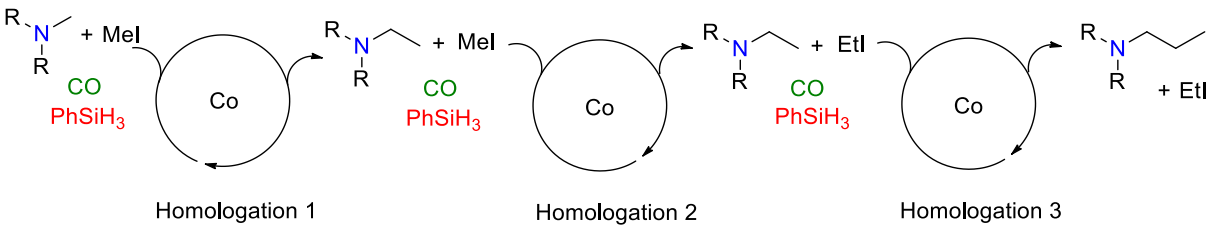


Figure V-13 Croissance de chaînes par homologations itératives

Si on considère une succession de cycles d'homologation, on remarque que la présence des équilibres organiques entre le dérivé iodé et les amines pourrait permettre d'accéder à des homologues supérieurs (Figure V-13). Cependant, comme noté lors de l'homologation de la *N,N*-diéthylaniline, les rendements obtenus sont plus faibles que pour la *N,N*-diméthylaniline. Cette plus faible réactivité des substituants éthyle en comparaison des méthyle est due à la faible réactivité en carbonylation des dérivés iodés à longue chaîne due à une SN_2 (ou addition oxydante) cinétiquement plus défavorable.[43] Si le problème de réactivité vient de la carbonylation, il faudrait opérer avec des pressions en CO plus élevées afin d'aider le catalyseur à carbonyler les homologues iodés supérieurs.

V.2.6 Preuve de concept de l'homologation itérative des amines tertiaires

La réaction d'homologation des deux substrats de référence **1a** et **1b** est réalisée dans des conditions de réaction dures (T= 200 °C, P= 60 bar). Lorsque l'homologation de **1a** est catalysée par $[Co_2(CO)_8]$ (6 mol%) (en présence de MeI (0,8 eq) et $PhSiH_3$ (2 eq) P(CO)= 60 bar, 15h à 200°C), une conversion de 77% de la *N,N*-diméthylaniline (**1a**) est obtenu. En effet, un mélange de produits est formé dont les dérivés **2a**, **3a, 4a**, **5a** et **6a** (Figure V-14).

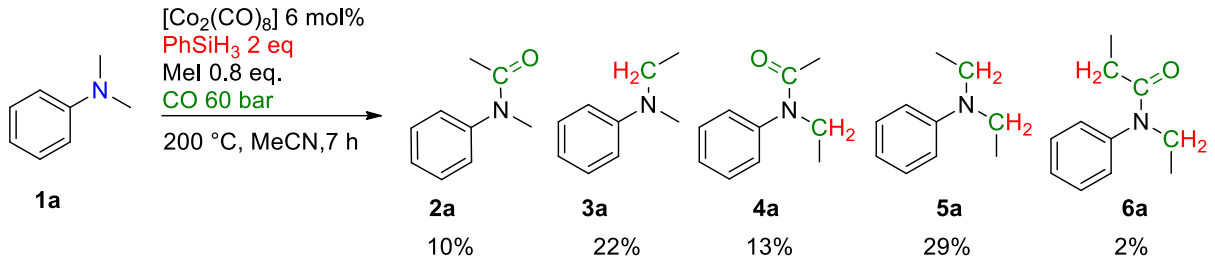


*Figure V-14 Homologation de la N,N-diméthylaniline (**1a**)*

La formation de ces produits établit la première preuve de concept que l'homologation d'une amine tertiaire peut, sous pression de CO, conduire à des homologues supérieurs grâce à un mécanisme itératif de type Fischer-Tropsh. Cependant, **1a** mène essentiellement à l'homologation des deux fragments méthyle et la formation d'une longue chaîne alkyle est défavorisée. Afin d'éviter l'homologation sur les deux positions du substrat **1a**, la N-méthyle 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoléine (**1b**) a été testée sous les mêmes conditions réactionnelles (Figure IV-15).

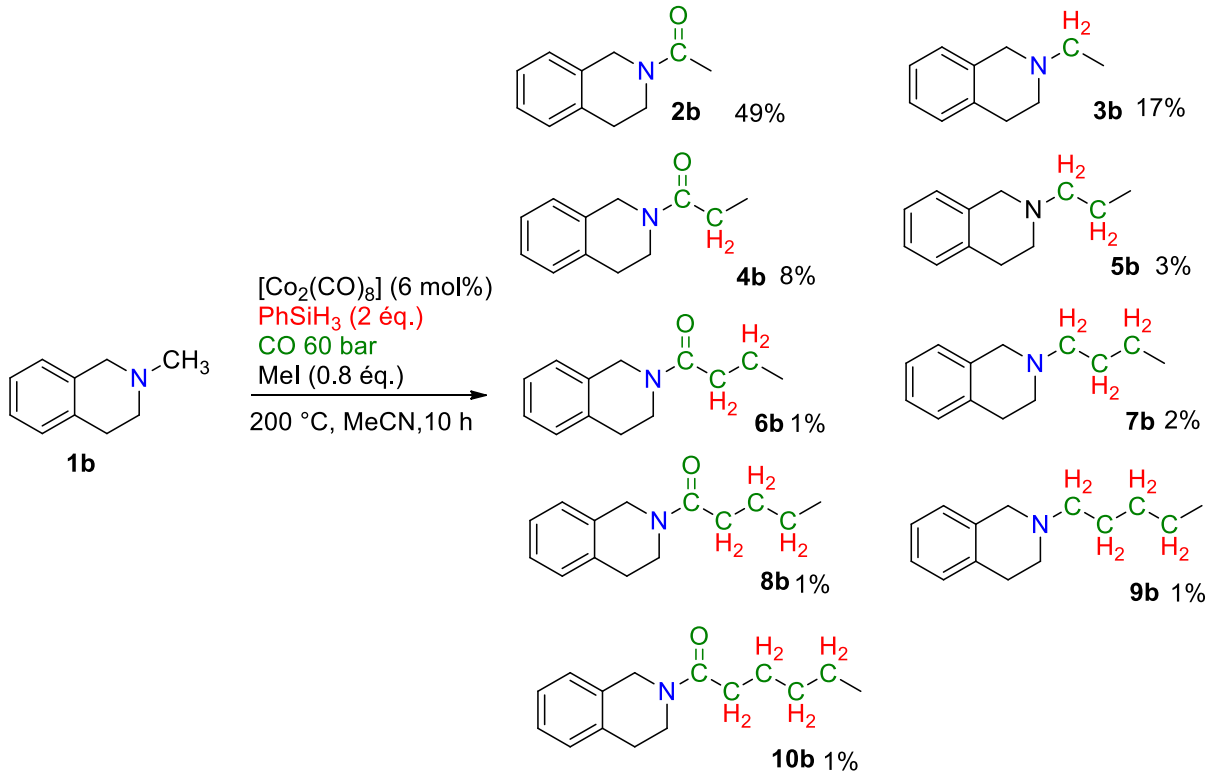


Figure V-15 Réaction d'homologation de la 1,2,3,4 tétrahydroisoquilonéine

L'amine **1b** conduit aux produits homologués C_1, C_2, C_3, C_4 et à des traces des dérivés en C_5 et C_6. Il est important de noter que l'ensemble des intermédiaires amides ont été observés par GC-MS ce qui confirme une fois encore le passage par ces espèces. La distribution des produits est décroissante, avec une grande proportion de molécules à faibles chaînes alkyles et une faible quantité de dérivés alkyle à longue chaîne. Là encore, cette distribution peut s'expliquer par une réactivité moindre des dérivés alkyles à longue chaîne. De plus, il sera intéressant d'étudier la réaction d'homologation de l'amine **1b** dans le toluène où elle est convertie plus efficacement.

V.2.7 Conclusion

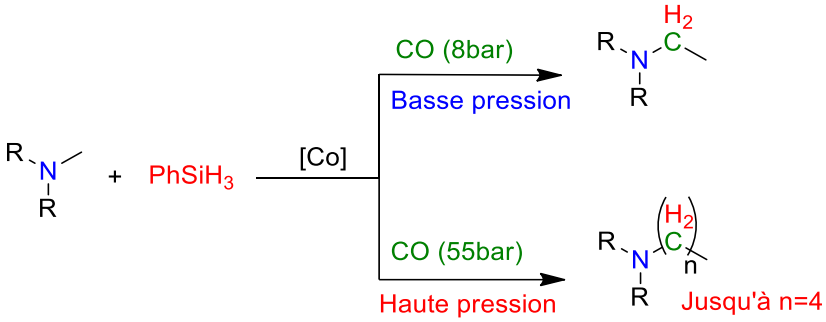


Figure V-16 Résumé des réactions développées dans ce chapitre

En conclusion, nous avons démontré que $[Co_2(CO)_8]$ est efficace pour catalyser l'homologation sélective des liaisons N-CH_3 d'amines tertiaires en leurs homologues N-CH_2-CH_3 dans des conditions de réaction douce. Vraisemblablement, l'espèce active est un Co^{-I} généré lors de la dismutation de $[Co_2(CO)_8]$ avec une base de Lewis du milieu réactionnel (solvant, amine, amide…). La réaction d'homologation se fait en deux étapes. La première est une carbonylation de l'amine tertiaire en amide tertiaire et la seconde est la réduction totale de l'amide par le silane pour former l'alkylamine correspondant et dont la chaine a augmenté d'une unité CH_2. Cette réaction est effectuée sous faible pression (8 bar de CO) et à 150 °C. Ce sont des conditions de réaction douces en comparaison des réactions de carbonylation des amines catalysées au cobalt ou au Pd (>180°C, >30 bar).[19,20]

La réaction est sélective et permet même sur les substrats possédant deux sites homologables comme la *N,N*-diméthylaniline, de procéder à l'homologation sur une seule des deux positions. L'introduction de plusieurs groupements méthylène est possible, mais cela nécessite des pressions en CO plus élevées (P= 60 bar) et des températures supérieures (200 °C). Dans ces conditions, nous avons observé l'insertion maximum de 4 groupements méthylène dans la liaison N-Me.

Chapitre VI: Homologation d'amines grâce à l'utilisation d'un gaz de synthèse

VI.1 Introduction

Le développement de la réaction d'homologation des amines a permis l'utilisation du CO et d'hydrosilanes comme sources de groupement méthylénique. Cette réaction permet la synthèse efficace d'alkylamines dans des conditions de réaction relativement douces. Cependant, l'utilisation des hydrosilanes comme réducteur n'est pas, du point de vue de l'économie d'atome, une stratégie optimale du fait de la génération de sous-produits réactionnels non recyclables (i.e siloxanes). La stratégie idéale, basée sur l'utilisation directe d'un mélange de gaz (CO/H_2) nommé gaz de synthèse permettrait à la fois la carbonylation de l'amine en amide, mais aussi son hydrogénation ultérieure générant de l'eau comme seul sous-produit. Aussi, la molécule d'eau formée peut permettre de reformer du dihydrogène, notamment grâce à des procédés d'électrolyse (Figure VI-1).[29,30]

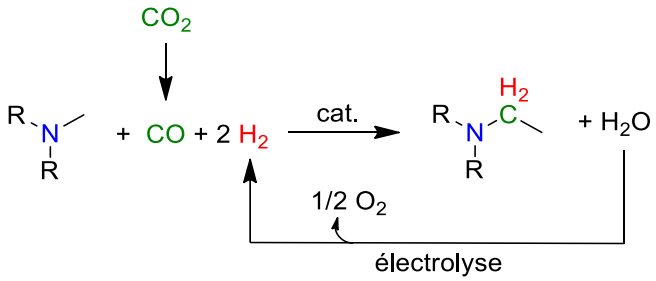


Figure VI-1 Nouvelle transformation catalytique pour l'utilisation du CO et du CO_2 dans la chimie des amines

L'utilisation du gaz de synthèse pour l'homologation des amines pourrait être la première étape vers le développement d'un procédé encore plus intéressant lié non plus à l'utilisation directe du CO mais du CO_2. En effet, le CO_2 peut en présence de dihydrogène et d'un catalyseur être transformé en CO et en eau (Figure VI-2). Cette réaction nommée réaction inverse du gaz à l'eau (i.e reverse water gas shift) a été par exemple envisagée par la NASA pour former de l'eau et de l'oxygène sur Mars mais aussi du plastique grâce à la synthèse d'éthylène.[44]

$$CO_2 + H_2 \xrightarrow{\text{cat.}} CO + H_2O$$

Figure VI-2 Réaction inverse du gaz à l'eau (RWGS= Reverse water-gas shift)

Malheureusement, même si la formation du CO depuis CO_2 est possible, les stratégies d'hydrogénations des amides tertiaires par réduction sélective de la liaison C=O sont rares et peu efficaces vis-à-vis de ces substrats (Voir chapitre V).

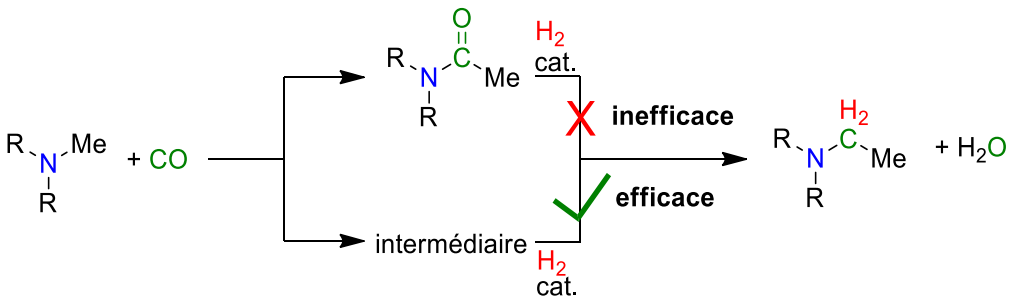


Figure VI-3 Stratégie d'homologation des amines tertiaires avec un gaz de synthèse

L'objectif de ce chapitre sera donc le développement d'une réaction catalytique d'homologation basée sur l'utilisation du gaz de synthèse comme source de carbone et d'hydrure avec un catalyseur moléculaire soluble en phase organique. Pour cela, une nouvelle stratégie de synthèse sera développée utilisant un intermédiaire réactionnel plus facilement réductible (Figure VI-3).

VI.2 Stratégie de synthèse utilisée

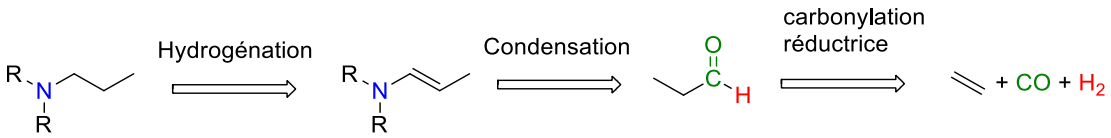


Figure VI-4 Rétro synthèse d'une amine tertiaire homologuée

Afin d'utiliser la réaction d'hydrogénation, il nous faut trouver une autre voie de synthèse impliquant le passage par un intermédiaire aminé ayant incorporé une molécule de CO et qui soit en même temps facilement hydrogénable. C'est dans cet esprit que la rétro synthèse d'une molécule homologuée nous a permis d'envisager l'utilisation d'un intermédiaire énamine (Figure VI-4). En effet, un tel intermédiaire est aisément hydrogénolysable et peut être formé grâce à la condensation d'une amine sur un aldéhyde. Cependant, encore faut-il trouver une stratégie de synthèse de l'aldéhyde en présence du gaz de synthèse (CO/H_2).

VI.2.1L'hydroformylation des alcènes

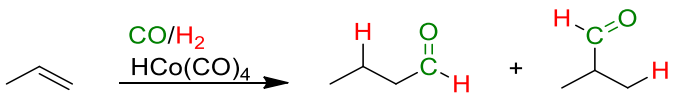


Figure VI-5 Hydroformylation du 1-propène catalysé par $HCo(CO)_4$

En 1938, Roelen découvre qu'en présence d'un gaz de synthèse et d'un catalyseur de Co(I), il lui était possible de synthétiser des aldéhydes (Figure VI-5). Ces réactions, nommées hydroformylations, ou

procédés oxo, correspondent à la carbonylation réductrice des alcènes. La réaction d'hydroformylation catalysée par [$HCo(CO)_4$], nécessite des températures et des pressions élevées. De plus, des problèmes de régiosélectivité engendrent la formation à la fois d'aldéhydes linéaires et branchés. Le mécanisme réactionnel de la réaction d'hydroformylation catalysée au cobalt (I) a été proposé par Heck (Figure VI-6).[45]

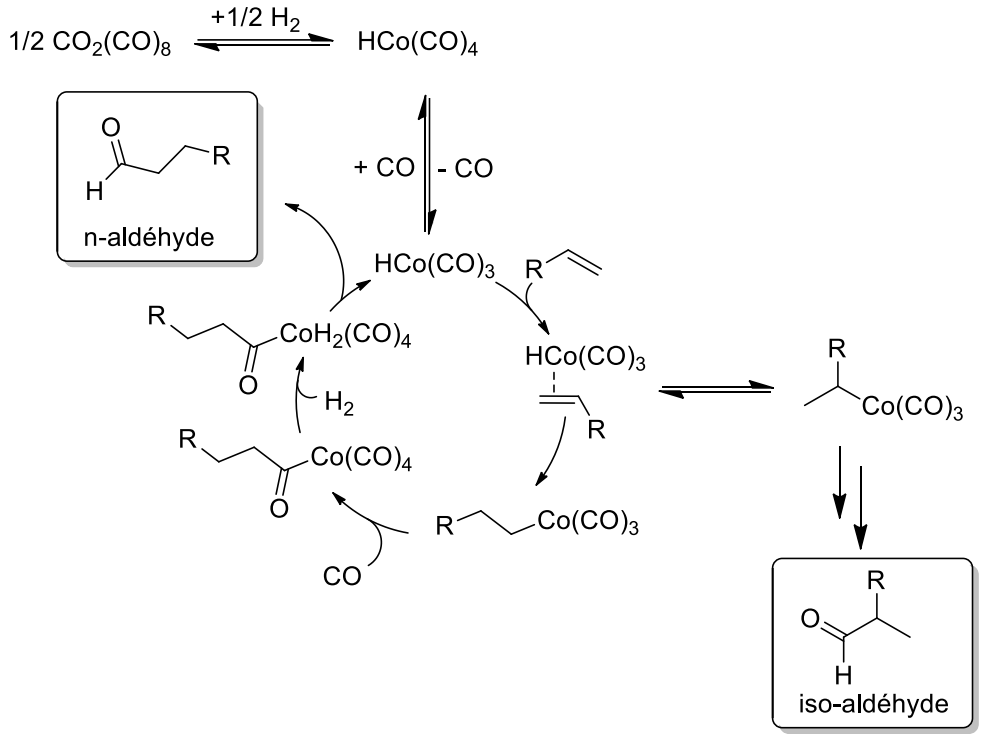


Figure VI-6 Mécanismes réactionnel de l'hydroformylation catalysée au cobalt

Lorsque le dimère [$Co_2(CO)_8$] est utilisé, la première étape est la génération de l'espèce catalytiquement active, [$HCo(CO_3)$], via une première réaction de dismutation du précurseur [$Co_2(CO)_8$], suivie d'une décoordination d'un ligand CO. Une fois formé, [$HCo(CO_3)$] va réagir avec l'alcène pour générer deux complexes Co-Alkyle. C'est à cette étape que le problème de la régiosélectivité des produits finaux se pose. L'intermédiaire non linéaire donnera des aldéhydes ramifiés quand le linéaire lui, donnera des aldéhydes linéaires. Lorsque l'intermédiaire métal-alkyle est suffisamment stabilisé, le complexe va compléter sa sphère de coordination par un ligand CO et va procéder à la carbonylation de la liaison Co-C pour former l'intermédiaire, métal-acyle. Enfin, l'activation d'une molécule de dihydrogène permettra de générer l'aldéhyde voulu ainsi que la régénération de la forme active du catalyseur. (Figure VI-6)

Par la suite, l'utilisation de phosphines a permis de diminuer voir de supprimer totalement les problèmes de régiosélectivité observés lors de la réaction d'hydroformylation des alcènes. Cependant, le gain obtenu en sélectivité de la réaction est contrebalancé par une baisse de réactivité.

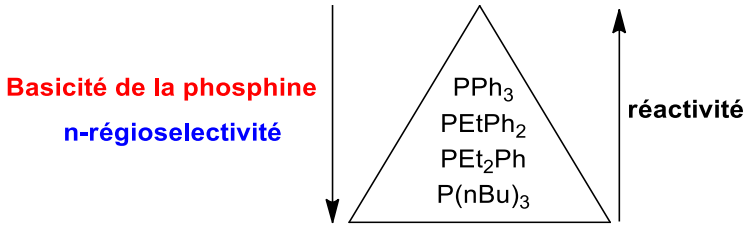


Figure VI-7 Relation entre la réactivité, la n-régioselectivité et la basicité de la phosphine dans le cadre de l'hydroformylation du 1-hexene par $HCo(CO)_3PR_3$

L'utilisation de PPh_3 rend la réaction très efficace, mais peu régioselective. L'utilisation de $P(nBu)_3$ plus basique permet une meilleure régioselectivité, mais la réactivité est plus faible ; il est alors nécessaire d'utiliser des conditions de températures plus élevées afin de maintenir une bonne activité.[45] (Figure VI-7)

Dans les années 200, Tominoga démontre que des clusters de ruthénium ($Ru_3(CO)_{12}$, $H_4Ru_4(CO)_{12}$, $RuCl_2(PPh_3)_3$) peuvent catalyser la réaction d'hydroformylation des alcènes en aldéhydes grâce à l'utilisation d'un mélange CO_2/H_2.[46,47] Les catalyseurs de [Ru] vont dans un premier temps catalyser la formation de CO in situ via la réaction inverse du gaz à l'eau (RWGS). La réaction se déroule à des températures élevées (>140 °C), qui sont nécessaires afin de déplacer l'équilibre de la réaction de RWGS vers la formation de CO.

VI.2.2 L'amination réductrice des aldéhydes

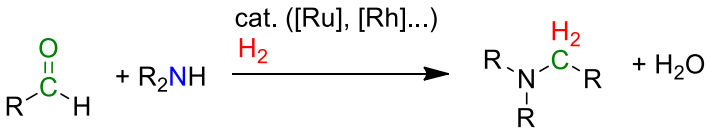
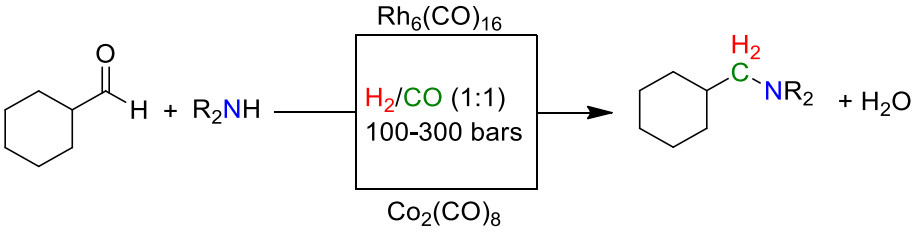


Figure VI-8 Réactions d'amination réductrice

Une fois l'aldéhyde formé, celui-ci va réagir avec l'amine pour former une énamine, qui sous pression de dihydrogène donnera l'amine tertiaire correspondante. Cette réaction correspond à une amination réductrice (Figure VI-8). Le premier exemple de l'utilisation d'aldéhydes pour la synthèse d'alkyles amines par amination réductrice remonte à 1921, lorsque Mignonac décrit l'amination réductrice de d'aldéhyde en utilisant du dihydrogène et un catalyseur hétérogène de Ni.[48] Le premier exemple de catalyse homogène est attribué à Marko et Bako qui en 1974 utilisèrent des catalyseurs de cobalt et de rhodium dans des conditions de réaction difficiles (T> 150°C et P>100bars)(Figure VI-9).[49]

Amination réductrice



Hydroaminométhylation (HAM)

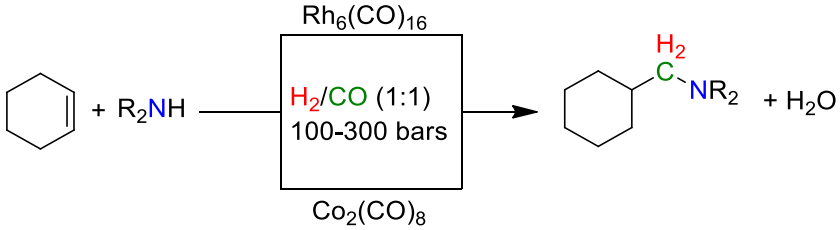


Figure VI-9 Exemples de réactions développés par Marko et Bako

Les conditions de l'amination réductrice étant proches des conditions de la réaction d'hydroformylation, Marko et Bako ont décrit la réaction d'hydroaminométhylation qui met en jeu successivement une étape d'hydroformylation d'un alcène suivi de l'amination réductrice de l'aldéhyde précédemment formé. Cette réaction permet donc la formation d'alkylamines en partant d'un alcène et d'une amine secondaire (Figure VI-9).

VI.2.3 L'hydroaminométhylation

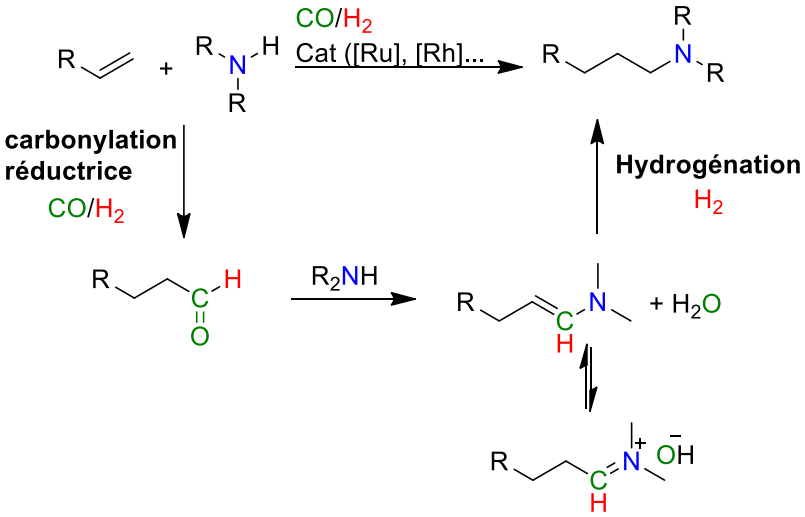


Figure VI-10 Mécanisme d'hydroaminométhylation

La réaction d'hydroaminométhylation a été découverte en 1949 dans les laboratoires de BASF par Walter Reppe (Figure VI-10).[50] La réaction a depuis été utilisée pour la synthèse de nombreuses molécules organiques telles que des amines cycliques, des lactames ou encore pour la synthèse de produits biologiquement actifs en utilisant principalement des catalyseurs à base de Rh, de Co et d'Ir en présence du gaz de synthèse. Récemment, les travaux de Tominaga sur la réaction d'hydroformylation des alcènes à partir d'un mélange CO_2/H_2 ont inspiré le groupe d'Eilbracht qui a développé une réaction d'hydroaminocarbonylation catalysée par le cluster de ruthénium Ru_3CO_{12} en présence d'un mélange CO_2/H_2.[51] Ce catalyseur permet la prise en charge de l'ensemble des sous-réactions catalytiques de la réaction d'hydroaminométhylation et de la RWGS (Figure VI-11).

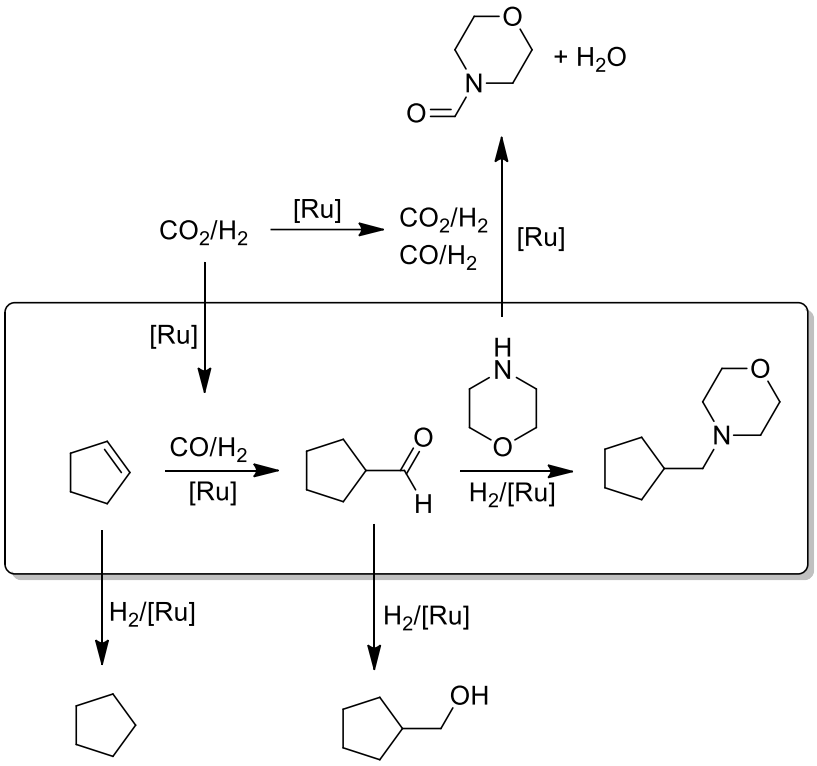


Figure VI-11 Hydroaminométhylation catalysée par $Ru_3(CO)_{12}$ avec le mélange de gaz CO_2/H_2

Dans un premier temps le cluster $[Ru_3(CO)_{12}]$ catalyse la RWGS permettant de générer du CO. Le catalyseur prend ensuite en charge l'hydroformylation de l'alcène en aldéhyde. La condensation de l'amine sur l'aldéhyde conduit à la formation de l'intermédiaire énamine qui sous pression de H_2 est hydrogénée en amine tertiaire. De nombreuses sous réactions peuvent avoir lieu et l'optimisation des conditions réactionnelles accompagnées de l'utilisation de promoteurs a permis d'obtenir une excellente chimiosélectivité. En effet, l'hydrogénation de l'alcène peut être fortement diminuée grâce à des additifs, notamment la combinaison LiCl/BTAC (chlorure de Benzyltriethylammonium), qui favorisent aussi la réaction de RWGS. Dans les conditions de réaction décrites, l'hydrogénation de l'intermédiaire aldéhyde n'est pas observée et l'hydroformylation directe de l'amine est inhibée.

Les travaux précédemment décrits ne font pas mention de processus itératifs permettant l'insertion de plusieurs groupements méthyléniques, du fait de l'absence de phénomène d'échange dynamique de groupement alkyle permettant de propager l'homologation. En effet, une fois l'amine tertiaire formée, les problématiques d'activation de la liaison C–N soulevées dans les précédents chapitres réapparaissent. Afin de générer un processus itératif de croissance de chaine $(CH_2)_n$ dans la liaison N–CH_3, comme développé dans le chapitre précédent, nous nous sommes intéressés aux voies existantes de synthèse d'aldéhydes avec le gaz de synthèse en présence de promoteurs iodés.

VI.2.4 Homologation des alcools

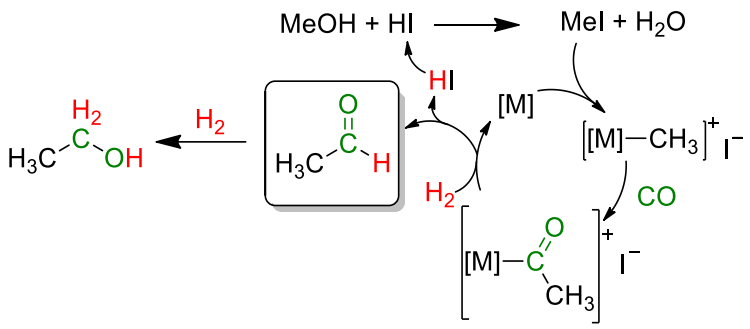


Figure VI-12 Mécanisme d'homologation du méthanol

Les aldéhydes étant des composés importants de l'industrie chimique, de nombreux travaux ont été mené afin de former efficacement l'acétaldéhyde à partir du méthanol (Figure VI-12).[9,52,53] Cette stratégie permet de ne plus utiliser la réaction d'hydroformylation des alcènes, généralement produit à partir de ressources fossiles.

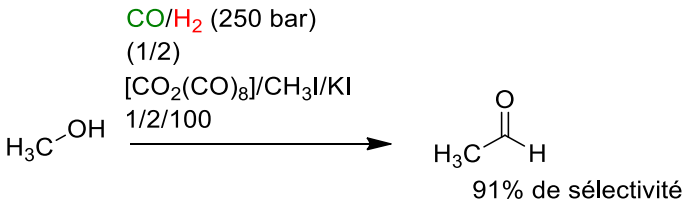


Figure VI-13 Carbonylation réductrice du méthanol

L'activation directe de la liaison C–O étant difficile, l'utilisation de promoteurs iodés est indispensable (i.e HI, MeI, LiI, …) pour avoir de bons rendements de réaction (Figure VI-11 et VI-13). Le dérivé iodé va permettre la conversion du méthanol en iodure de méthyle et en eau. Ici encore, l'iodure de méthyle est l'espèce active qui va subir une carbonylation avant que le complexe acyle ne soit piégé par un hydrure pour former un aldéhyde. Or, si dans les conditions d'homologation du méthanol, sa primo conversion en MeI est nécessaire à la synthèse d'acétaldéhyde, on peut imaginer utiliser directement l'iodure de méthyle comme agent d'activation indirecte des liaisons C–N grâce à sa

conversion en acétaldéhyde. En effet, l'utilisation de MeI permet de retomber sur les mêmes équilibres organiques évoqués dans le chapitre V (traitant de l'homologation des amines grâce à l'utilisation du CO et de silane) qui vont permettre de propager l'homologation (Figure V-14).

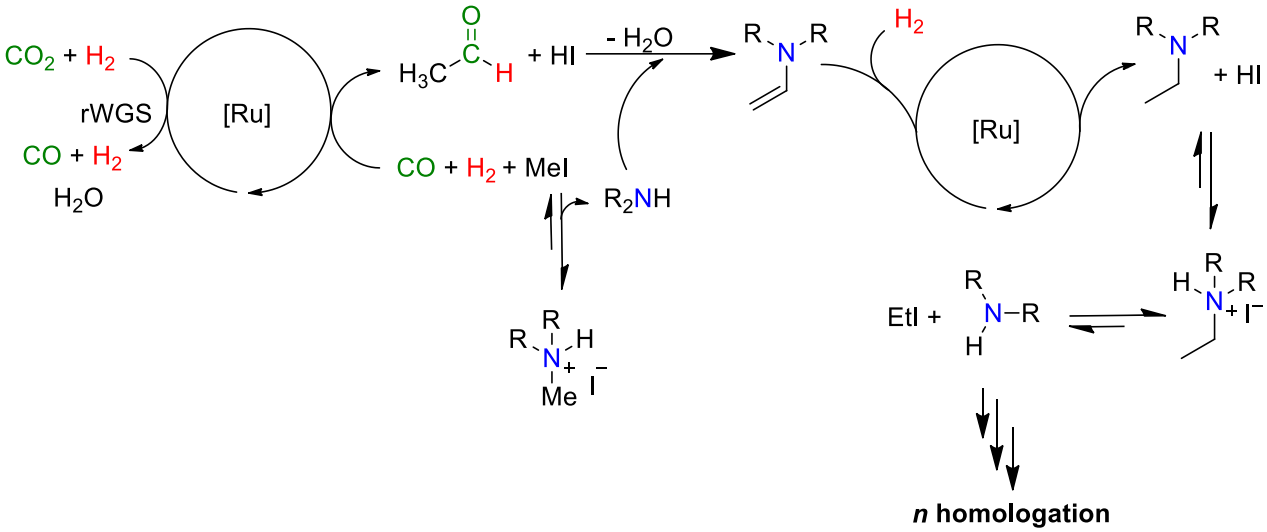


Figure VI-14 Proposition de mécanisme d'homologation des amines grâce à l'utilisation d'intermédiaire énamine en présence d'un gaz de synthèse et ou d'un mélange CO_2/H_2

Le choix du catalyseur est crucial de par la complexité des nombreuses réactions à catalyser. En effet, il doit être efficace lors de l'étape de formylation de l'iodure de méthyle, mais aussi lors de l'hydrogénation de l'intermédiaire énamine. De plus, il est important d'utiliser un catalyseur connu pour catalyser la réaction de RWGS afin de pouvoir effectuer la réaction avec un mélange CO_2/H_2, une fois la preuve de concept démontrée avec le gaz de synthèse (CO/H_2), (Figure VI-14).

VI.3 Preuve de concept : homologation d'amines en présence de gaz de synthèse (CO/H_2)

C'est dans ce cadre que nous avons étudié l'homologation des amines avec le complexe $[Ru_3(CO)_{12}]$ connu pour catalyser les réactions d'hydroaminométhylation à partir d'un gaz de synthèse. Afin d'éviter une trop grande distribution de produits, nous avons considéré la diphénylamine comme substrat de référence. Cette amine, transformée en sel d'ammonium Ph_2NHMe,I par l'ajout d'un équivalent de MeI ne présente qu'un site N–Me homologable et possède une excellente réponse en GC-MS ce qui permet d'observer l'ensemble des produits issus de l'homologation même à l'état de traces. Afin d'éviter au maximum la sous-réaction impliquant une carbonylation de la liaison N–H, un excès de dihydrogène (par rapport au CO) a dans un premier temps été utilisé. En effet, $[Ru_3(CO)_{12}]$ est un catalyseur homogène efficace pour la l'hydroformylation des amines sous pression de CO.[54]

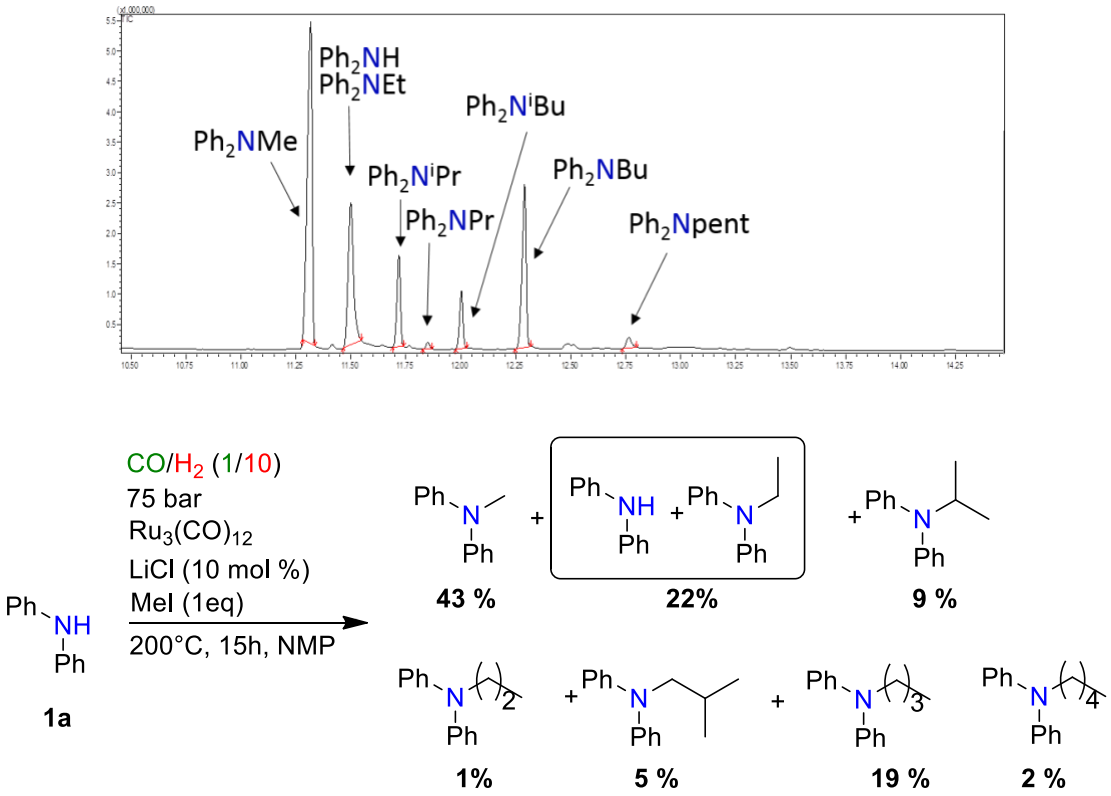


Figure VI-15 Homologation de la N-méthyldiphénylamine avec MeI comme promoteur

La première expérience d'homologation de **1a** est catalysée par $Ru_3(CO)_{12}$ (6 mol%) en présence d'iodure de méthyle (0.8eq) comme promoteur sous 70 bar d'un mélange CO/H_2 (1/10) (Figure VI-15). La réaction est effectuée dans la NMP, un solvant polaire très utilisé dans les réactions de carbonylation. Après 15h à 200°C, une distribution de produits homologués allant du C_1 au C_5 est obtenue sans que l'amide soit observé. De manière surprenante, la distribution des produits n'est pas décroissante comme c'est souvent le cas dans les procédés de type Fischer-Tropch (*i.e* distribution Flory–Schulz) ou comme observé dans le chapitre V avec l'utilisation de silanes à hautes pressions en CO.

Le chromatogramme ci-dessus montre que l'espèce majoritaire du mélange est la *N*-méthyldiphénylamine issue de la méthylation de l'amine (Figure VI-15). La diphénylamine est toujours présente, mais sa conversion n'a pu être déterminée car son pic en GC-MS chevauche celui de la *N*-éthyl diphénylamine. De ce fait, nous considérerons cette première expérience avec précaution compte tenu de l'impossibilité de déterminer les aires des pics respectifs aux deux produits (NH et NEt) et donc de déterminer leurs conversions exactes. Cette première expérience sera donc analysée afin de comprendre les tendances générales et nous ne tiendrons pas compte des conversions. Deux isomères C_3 sont observés. Le premier est la N-isopropyle diphénylamine qui ne peut pas être issue

d'une réaction d'hydroaminométhylation. La présence de ce produit montre qu'une autre voie de synthèse d'alkylamine est possible.

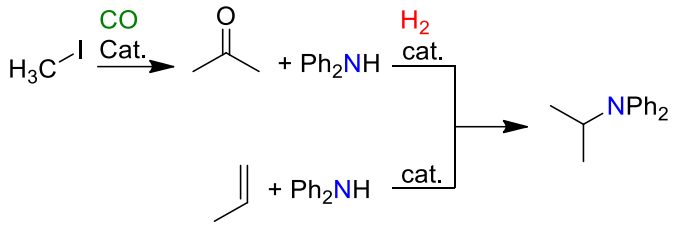


Figure VI-16 Chemins réactionnels possibles vers l'isopropyldiphénylamine

La première hypothèse est que le catalyseur en présence de MeI et de CO catalyse la formation de l'acétone qui peut alors réagir avec l'amine pour former l'énamine correspondante qui sera dans un second temps hydrogéné. Afin de vérifier cette possibilité, une réaction dans laquelle 1 équivalent d'acétone (i.e par rapport à l'amine) est ajouté à un mélange de Ph_2NH + $[Ru_3(CO)_{12}]$ dans la NMP en présence du gaz de synthèse $1CO/10H_2$). La formation de la N-isopropylediphénylamine n'est pas observée (voir partie expérimentale).

La seconde hypothèse est que le produit provient d'une réaction d'hydroamination du propylène en présence de la diphénylamine avec une régiosélectivité de Markovnikov (Figure VI-17).

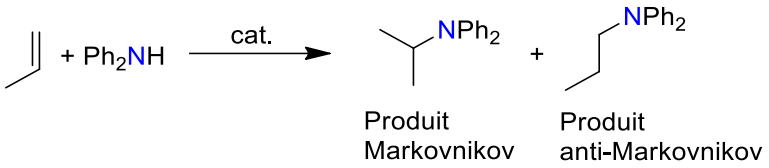


Figure VI-17 Réaction d'hydroamination du propylène

La présence de propylène dans le milieu pourrait s'expliquer par la réaction entre l'iodure de propyle (*i.e* formé grâce à l'homologation) et le centre métallique ou d'une base. De nombreux exemples dans la littérature montrent que les liaisons M–alkyle dans lesquelles un hydrogène est présent en position β peuvent se décomposer par la voie d'une β-H élimination en alcène et en M–H.[55,56] De plus, une simple élimination de type 2 (E_2) initié par l'amine peut aussi être une voie de formation du propène.[57] (Figure VI-18)

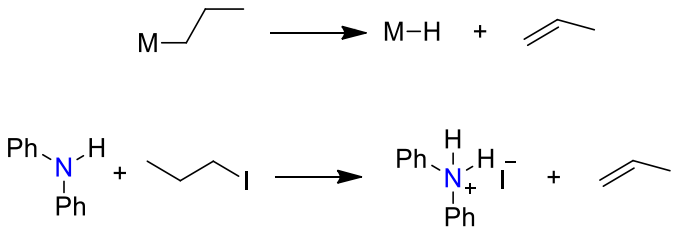


Figure VI-18 Voies possibles expliquant la formation d'alcènes

La N-propyldiphénylamine est détectée en faible quantité (1%) (Figure VI-15). Enfin, si l'iodure d'isopropyle ou l'iodure de propyle sont bien convertis en propène, alors la réaction d'hydroaminométhylation devrait permettre la génération de la *N*-isobutylediphénylamine et la *N*-butyldiphénylamine. Effectivement, dans cette expérience, les deux régio-isomères sont obtenus avec des rendements respectifs de 5% et 19%, ce qui confirme un peu plus le passage possible par des alcènes (Figure VI-15).

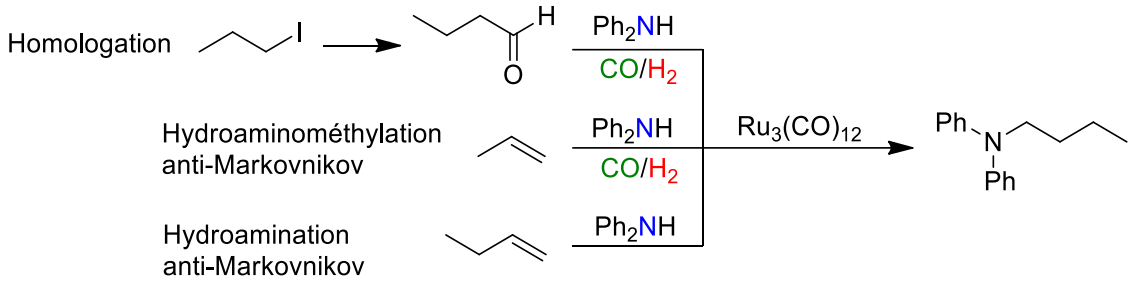


Figure VI-19 Chemins réactionnels possibles expliquant la formation de la N butyldiphénylamine

La N-butyldiphénylamine peut aussi être obtenue via un cycle d'homologation « classique » utilisant directement l'iodure de n-propyle ou encore par réaction d'hydroamination entre la diphénylamine et le butène avec une régiosélectivité anti-Markovnikov. (Figure VI-19) Cependant, l'autre isomère possible venant de l'hydroamination Markovnikov (*i.e* N-(sec-butyle)-N-diphénylamine) n'est pas observé dans les produits finaux de cette réaction, mais a déjà été observé lors d'autres réactions. Finalement, le seul dérivé C_5 détecté à hauteur de 2% est la N-pentyldiphénylamine.

La présence d'une forte proportion de N-méthyldiphénylamine nous a interrogés sur la présence d'une source de méthyle autre que le promoteur MeI. En effet, Dombek a démontré que dans des conditions de réaction quasiment similaires aux nôtres ([$Ru_3(CO)_{12}$], H_2/CO, LiCl (10mol%), 200°C, NMP), l'hydrogénation du CO en méthanol peut avoir lieu.[58] Or, si du méthanol est formé, il est possible qu'il soit aussi une source de fragment méthyle de par les équilibres dans lesquels il peut être impliqué en milieu acide ou par une réaction de méthylation catalysée par le complexe de ruthénium (Figure VI-20).

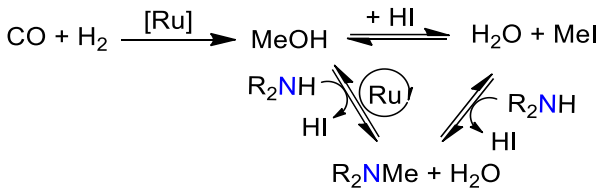


Figure VI-20 Voies de méthylation de l'amine

Une expérience de CO marqué aurait été judicieuse, mais les quantités importantes de gaz nécessaires ainsi que le coût du ^{13}CO nous en ont dissuadés. La réaction a donc été effectuée avec l'iodure d'éthyle (EtI) en lieu et place du l'iodure de méthyle (MeI). En effet, dans ce cas il n'y a pas de source de fragment méthyle dans le système de départ. En conséquence de quoi, si de la N-methyldiphényle est observée lorsque du EtI est utilisé, alors la source de méthyle doit être lié à la présence d'un donneur de méthyle externe. Afin de pouvoir analyser et quantifier les produits issus de la réaction d'homologation, une optimisation de la méthode d'analyse en GC-MS a été entreprise. Celle-ci permet l'observation de l'ensemble des produits d'homologation sans que ceux-ci ne voient leurs signaux se chevaucher.

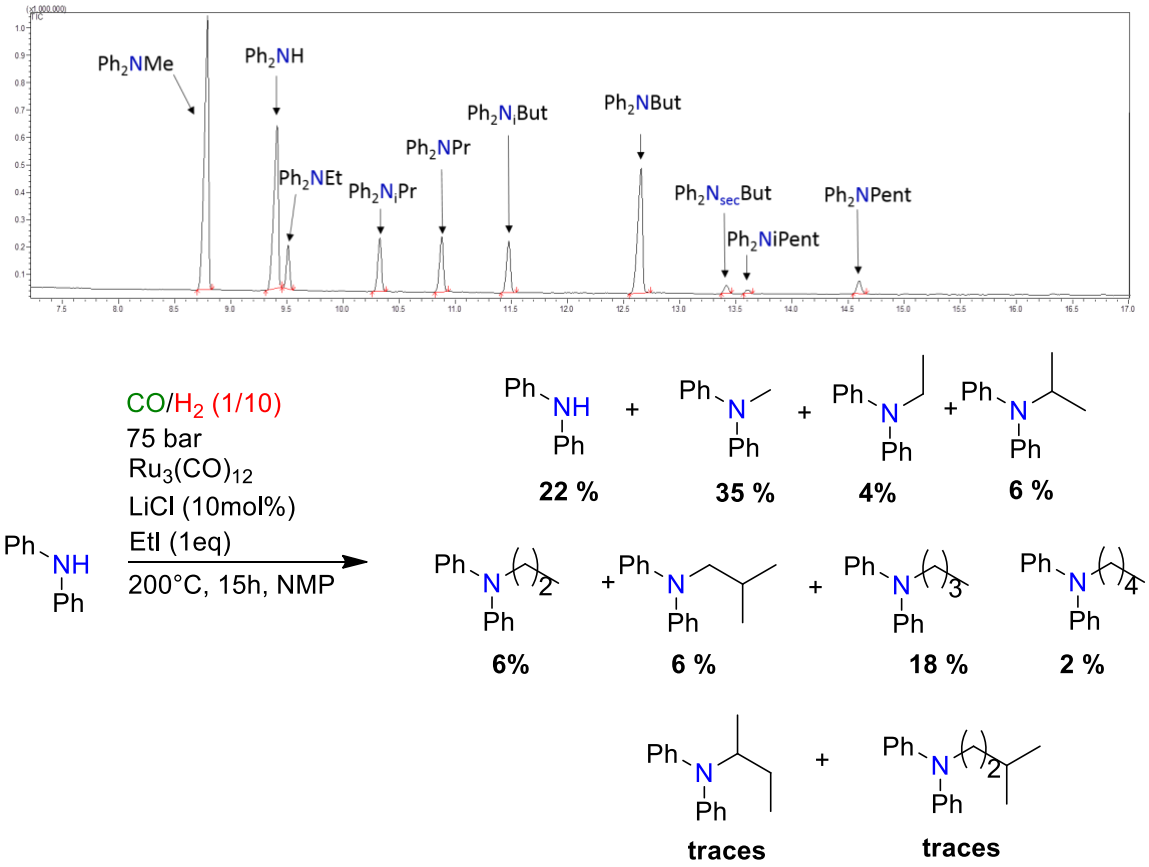


Figure VI-21 Homologations de la N-méthyldiphénylamine avec EtI comme promoteur

Lorsque l'iodure d'éthyle est utilisé comme promoteur (*i.e* absence de fragment méthyle au départ de la réaction) on observe la formation de la *N*-méthyldiphénylamine à hauteur de 35% (Figure VI-21). Ce résultat est un indice supplémentaire de la présence d'un donneur de méthyle, qui pourrait être liée à la formation de méthanol à partir du gaz de synthèse, ou à la dégradation de la NMP (N-Méthyl-2-pyrrolidone) qui possède une liaison N–CH_3.

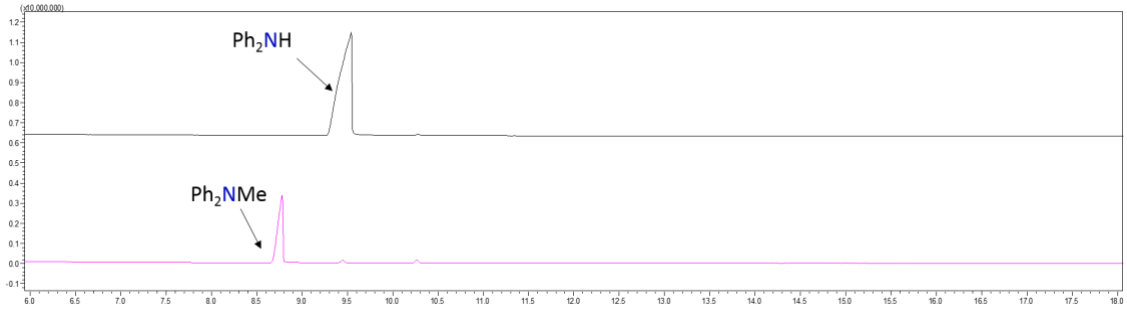


Figure VI-22 Chromatogramme GC-MS de la réaction sans gaz (noir : $Ru_3(CO)_{12}$, LiCl, Ph_2NH) et avec gaz mais sans promoteur (rose : $Ru_3(CO)_{12}$ (6mol%), LiCl (10mol%), Ph_2NH(1mmol) + CO/2H_2 75 bars)

Afin d'exclure la possible intervention du solvant un blanc réactionnel a été conduit, dans lequel Ph_2NH est utilisé seul avec [$Ru_3(CO)_{12}$] sans présence du gaz de synthèse (Figure VI-22, chromatogramme noir). Lorsque la réaction est effectuée, aucune trace de *N*-méthyldiphénylamine n'est observée. A contrario, lorsque la même réaction est réalisée en présence du gaz de synthèse, la Ph_2NH est quantitativement convertie en Ph_2NMe (Figure VI-22, chromatogramme rose). Ces expériences démontrent que le gaz de synthèse est directement impliqué dans la méthylation de l'amine via la formation possible de méthanol. Afin de confirmer la présence de MeOH, celui-ci a été piégé grâce à l'utilisation de TESCl qui a été ajouté au brut réactionnel lors de l'analyse. Le chromatogramme correspondant au brut réactionnel avec l'ajout de TESCl présente un pic dont les fragmentations correspondent à TESOMe. Afin, de confirmer que le pic correspond bien à TESOMe, celui-ci a été préparé séparément et analysé en GCMS avec la même méthode de GC-MS optimisée utilisée dans le cadre de ses travaux (voir partie expérimentale). Les fragmentations des pics ainsi que le temps de rétention correspondent parfaitement, confirmant ainsi que le fragment méthyle provient bien du méthanol qui est formé lors d'une réaction secondaire d'hydrogénation du CO qui entre en compétition avec la réaction d'homologation lorsque cette dernière est difficile.

Similairement à la réaction précédente, ici aussi la *N*-butyldiphénylamine est le produit homologué majoritaire. Les amines homologuées intermédiaires comme la *N*-éthyle, *N*-isopropyle, *N*-propyle et *N*-isobutyle sont observées avec des conversions d'environ 6% (Figure VI-21)

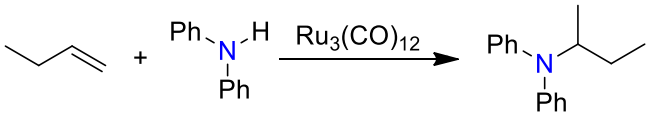


Figure VI-23 Formation de la N-(sec-butyle)-N-diphénylamine par hydroamination du 1-butène

Des traces de la *N*-(sec-butyle)-*N*-diphénylamine provenant de l'hydroamination du 1-butène avec une régioselectivité de Markovnikov sont observées, confirmant le passage par des alcènes (Figure VI-21). Enfin, des traces de *N*-isopentyldiphénylamine sont également détectées.

Afin d'améliorer l'efficacité de la réaction en formant plus d'homologues supérieurs, une légère optimisation du ratio des pressions du gaz de synthèse a été réalisée (Tableau VI-1).

Tableau VI-1 Optimisations du ratio de pression de la réaction d'homologation

Ratio (CO/H_2) (75 bar)	C_0	C_1	C_2	C_3		C_4			C_5	
	R_2NH	Me	Et	^{i}Pr	Pr	^{i}Bu	Bu	^{s}Bu	$^{i}pent$	pent
1/10	22	34	4	6	6	6	18	1	2	2
3/10	10	44	10	11	6	3	13	3	Traces	Traces
1/2	15	3	2	5	2	19	50	Traces	Traces	3

Lorsque le ratio est de 3 pour 10 en CO/H_2, les résultats sont sensiblement similaires à ceux obtenus lors des expériences précédentes avec le ratio 1/10. En effet, la proportion en amine méthylée et en Ph_2NH compte pour plus de 50% dans la distribution des produits.

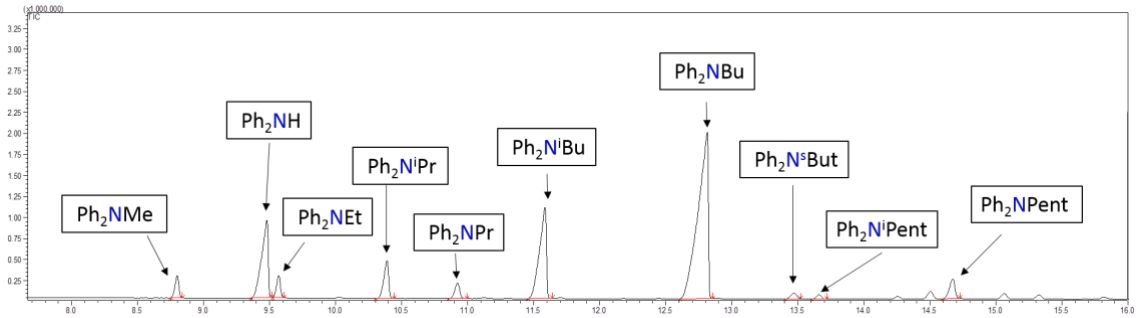


Figure VI-24 Chromatogramme GC-MS de la réaction d'homologation de la diphénylamine. (conditions : $Ru_3(CO)_{12}$(6mol%), LiCl (10mol%), Ph_2NH (1mmol) + EtI+ $CO/2H_2$ 75 bar) Tableau 7

Lorsque le ratio des gaz est de 1 pour 2, la conversion de Ph_2NH est très importante et on obtient très peu d'amines méthylées (3%). Dans ses conditions, la distribution des produits d'homologation est fortement orientée vers les produits en C_4 qui comptent pour près de 70 % (Figure VI-24 et tableau 7). Au sein des produits C_4, le produit majoritaire est la *N*-butyldiphénylamine (50%) lorsque la N-isobutyle diphénylamine est obtenue avec 19% de conversion et des traces de N-$_{sec}$butyldiphénylamine sont détectées. Malgré la forte conversion en dérivés C_4, seulement 3% du dérivé en C_5, la *N*-pentyldiphénylamine sont obtenus. Aucunes traces des composés amides n'ont été détectées malgré la plus forte proportion en CO du gaz de synthèse. L'absence de tels composés peut être due au fait qu'il n'y a pas de carbonylation de Ph_2NH, ou alors que l'hydrogénation de l'amide est rapide et totale. Lorsque la *N,N*-diphénylacétamide est utilisée comme réactif dans les conditions de réaction normales

([$Ru_3(CO)_{12}$], MeI(0,8 eq), LiCl (10mol%), CO/2H_2, 75 bar, 200°C, 15h), on observe un pic conséquent de *N,N*-diphénylacétamide non convertie (voir partie expérimentale). Cette expérience montre que l'hydrogénation de l'amide est très peu efficace, ce qui est en accord avec la littérature[59] et que le passage par l'amide est peu probable.

Finalement, la réaction d'homologation semble avoir une certaine sélectivité vis-à-vis des produits C_4. Notre hypothèse de départ est basée sur les conclusions d'une étude de Schneider qui a montré l'influence de la structure des halogénures d'alkyles sur leur barrière d'activation dans des mécanismes de type SN_2 et E_2.[43] C'est ainsi qu'il a été démontré qu'à chaque ajout d'un groupement méthylène à un halogénure d'alkyle, la barrière cinétique à franchir lors d'une réaction SN_2 est fortement augmentée, rendant donc la réaction SN_2 de plus en plus difficile. Dans le même temps, l'ajout de groupements méthylène diminue la barrière cinétique de la E_2. Ces résultats peuvent être mis en regard de ceux obtenus dans ce projet, et expliquent pourquoi la réaction se déroule efficacement jusqu'au produit C_4, puis chute brutalement pour ne donner que des traces de produits homologués supérieurs. De plus, le fait que l'accroissement de la chaine alkyle tend à favoriser la E_2 va dans le sens de la formation d'alcène ce qui est cohérent avec la formation des isomères ramifiés C_3, C_4 et C_5. Enfin, Foster a noté lors de l'étude de la réaction de carbonylation d'alcools primaires par un catalyseurs de rhodium une diminution de la vitesse de carbonylation suivant l'ordre MeOH > EtOH > n-Pr (vitesses relatives à 170°C, 21 : 1 : 0,47). De plus, il nota (ce qui est en adéquation avec nos observations), lors de la carbonylation du n-PrOH la formation de deux isomères, l'acide butyrique et l'acide isobutyrique. L'acide isobutyrique provenant d'un processus d'isomérisation de l'espèce n-alkyle.[56] Dans le but de confirmer expérimentalement la moins bonne réactivité du produit en C_5, nous avons étudié deux réactions en parallèle (Figure VI-25) :

- Dans la première, l'homologation est effectuée en présence de n-pentène (spectre noir),
- Dans la seconde réaction, le 1-iodopentane est utilisé (spectre rose)

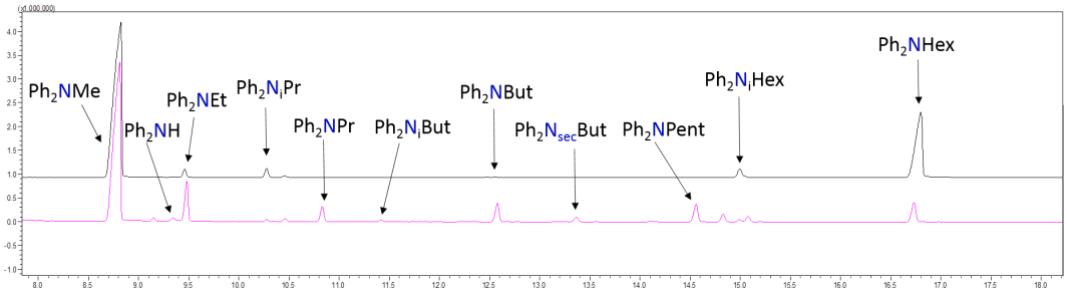


Figure VI-25 Comparaison des spectres GCMS des réactions utilisant le n-pentène (noir) et l'iodure de pentyle (rose) (conditions : $Ru_3(CO)_{12}$(6mol%), LiCl (10mol%), Ph_2NH (1mmol) + CO/2H_2 75 bar)

Comme présenté dans la figure VI-25, l'utilisation du n-pentène permet d'accéder à la *N*-hexyl-diphénylamine, et plus modérément à la N-(2-methylpentyl)-N-phenylaniline (chromatogramme noir).

Cependant, la diphénylamine se retrouve méthylée à 70% alors qu'aucune source de fragment méthyle n'est présente au départ de la réaction. Enfin des traces de Ph_2NEt et de Ph_2N_iPr sont observées.

Lorsque la réaction est réalisée avec de l'iodure de pentyle, la distribution des produits d'homologation est beaucoup plus importante. On peut noter la présence de dérivés C_1, C_2, C_3, C_4, C_5 ainsi que leurs isomères, forcément issus d'un processus d'homologation. La réaction de l'amine Ph_2NH avec le 1-iodopentane étant difficile, peu de dérivés en C_6 sont obtenus et la réaction compétitive de méthylation par le MeOH (*i.e* produit depuis l'hydrogénation de CO) va être favorisée. Une fois la N-méthyldiphénylamine obtenue, les échanges dynamiques entre les chaînes alkyles vont permettre par un jeu d'équilibre, la génération de l'iodure de méthyle ainsi que de ses homologues supérieurs, qui permettront à la réaction d'homologation de se dérouler, même si les conversions des produits homologués sont nettement plus faibles.

Cette expérience démontre que l'utilisation directe du n-pentène permet de former des quantités raisonnables de produit C_6 (30%) ce qui n'est pas le cas de l'iodure de pentyle. Cette observation nous indique que l'homologation d'un produit en C_5 est défavorisée à partir du l'iodure de pentyle, et que malgré sa chaine relativement longue la formation du pentène par un mécanisme E_2 ou par β-H élimination est très limitée comparée à la formation de MeOH. Aussi, même lorsque l'alcène correspondant (le n-pentène) est utilisé on observe la formation de 70% de Ph_2NMe ce qui montre que la réaction d'hydroaminométhylation est tout aussi difficile dans ce cas. L'ensemble des observations suggère que le mécanisme réactionnel de la réaction d'homologation des amines secondaires en présence de gaz de synthèse est beaucoup plus complexe que celui de l'homologation des amines en présence de CO et de silanes. Cette complexité provient d'un ensemble de sous-réactions. En effet, le mécanisme d'homologation se complexifie dès lors que des dérivés à chaînes propyle apparaissent. En effet, c'est à partir de ce fragment que peuvent être formés des alcènes qui vont engendrer la formation de régioisomères lors de l'étape d'hydroformylation (Figure VI-26). Le mécanisme passant par la carbonylation réductrice du dérivé iodé permet la formation d'un seul produit homologué. Cependant si ce dérivé iodé possède un proton en β, celui-ci peut alors former un alcène qui dans notre cas formera deux isomères. L'un permettra la formation d'un aldéhyde linéaire, et l'autre un aldéhyde branché. La formation de l'alcène est d'autant plus favorisée que la chaine alkyle est grande du fait de sa plus faible réactivité vis-à-vis de mécanisme de type SN_2. Les mécanismes E_2, sont quant à eux de plus en plus favorisés lorsque la chaîne alkyle croît. Afin de limiter la formation des régioisomères branchés non désirés, l'utilisation de ligands phosphorés pourra s'avérer très utile comme démontré par Beller lors de l'étude de la réaction d'hydroformylation catalysée par $[Ru_3(CO)_{12}]$.[60]

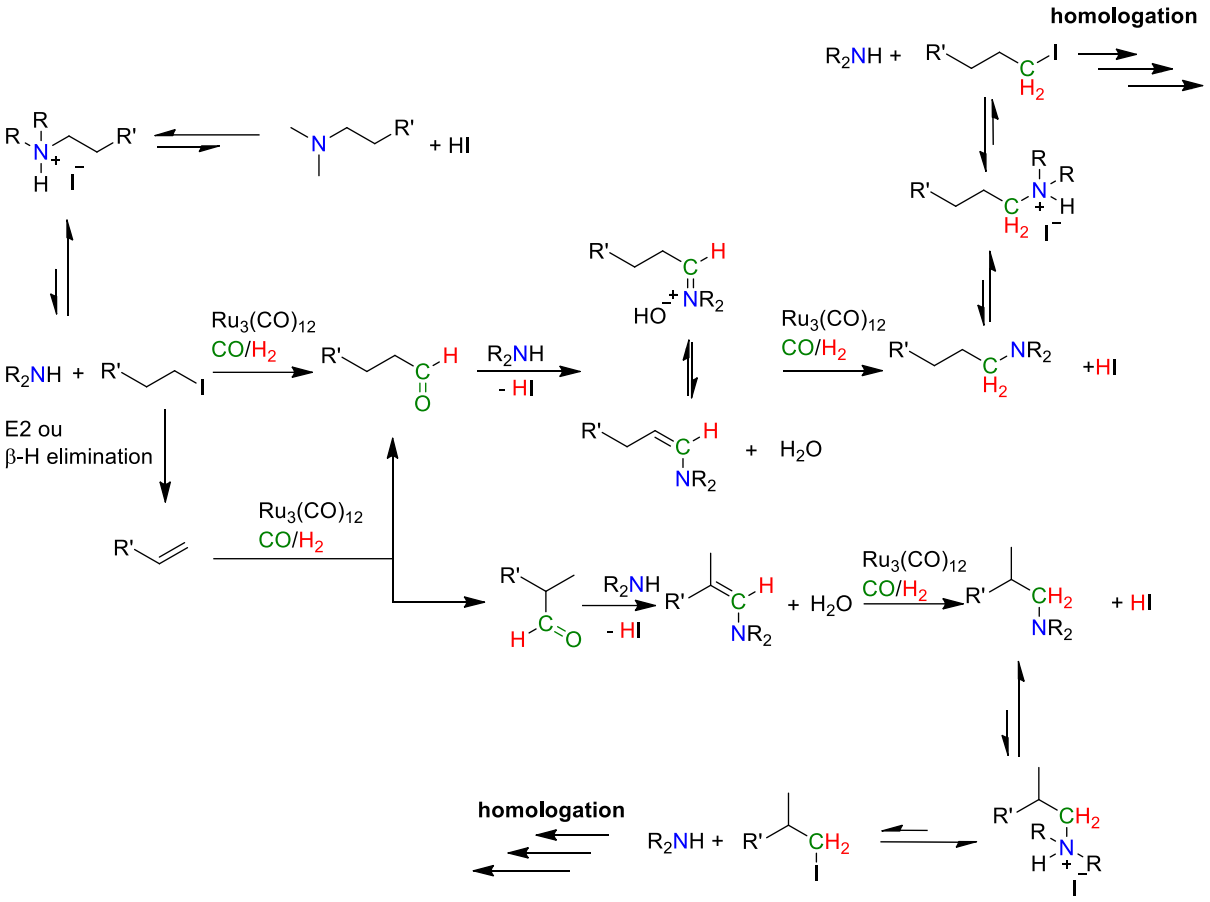


Figure VI-26 Mécanisme réactionnel proposé de l'homologation catalytique des amines par $Ru_3(CO)_{12}$ avec le gaz de synthèse

L'utilisation de ligands fortement encombrés peut permettre de favoriser les isomères linéaires lors de l'étape d'hydroformylation. Cependant, un design de ligands est nécessaire afin de défavoriser la formation d'isomères ramifiés tout en conservant une bonne réactivité en hydroformylation et en hydrogénation. Enfin, nous avons observé, dans les cas où la réaction d'homologation est difficile (*i.e* réaction avec l'iodure de pentane), que l'hydrogénation du CO conduit à la formation de méthanol, qui dans nos conditions de réaction, permet la méthylation de l'amine. Il pourrait être intéressant d'investiguer la possibilité d'utiliser cette réaction secondaire comme source de méthyle, et d'utiliser l'acide iodhydrique afin de maintenir les échanges dynamiques de dérivés alkyles nécessaires à la réaction l'homologation. Des études complémentaires sont nécessaires afin d'optimiser les paramètres de réaction tels que la température, la nature du solvant ou encore la pression pour avoir une réaction sélective en amines linéaires, mais aussi pour qu'elle soit sélective de la formation de la N-butyldiphénylamine. Une fois les conditions optimales obtenues, une étude du champ d'application de la réaction pourra être menée à travers le criblage d'amines secondaires et tertiaires. En effet, des résultats préliminaires ont montrés que l'homologation des amines tertiaire est aussi possible et donne des résultats relativement similaires à l'utilisation l'homologation des amines secondaires.

VI.4 Preuve de concept : Homologation d'amines en présence d'un mélange CO_2/H_2

La nature sait réduire le CO_2 en CO grâce à l'action d'enzymes telles que l'acétylCoa synthase/CO déhydrogénase. En chimie, des réactions photochimique[61] et électrochimique[62] ont rendu possible cette conversion grâce à l'utilisation de catalyseurs métalliques. L'interconversion entre le CO_2 et le CO peut aussi être envisagée via la réaction du gaz à l'eau (Water gas shift, WGS) qui permet à partir d'un mélange de CO et d'eau la formation de dihydrogène et de dioxyde de carbone. La réaction de WGS a été très étudié notamment grâce à l'utilisation de catalyseurs de Fe[63–65] ou de Ru[66] et a vu son importance dans le domaine industriel croitre. En effet, elle permet de fournir du dihydrogène dans le procédés Haber-Bosch (hydrogénation du diazote) et Fischer-Tropsch, ou est une réaction secondaire comme dans le procédé Monsanto qui à cause de l'importante présence d'eau peut permettre la conversion du CO en CO_2.

A contrario, la réaction inverse du gaz à l'eau (Reverse water-gas shift, RWGS) permettant, à partir d'un mélange de CO_2/H_2 de former du monoxyde de carbone et de l'eau a été beaucoup moins étudiée. A température ambiante (25°C) et pression atmosphérique, la réaction de RWGS est endergonique (ΔH= +41 kJ.mol^{-1}) et nécessite l'utilisation d'un catalyseur combiné à des températures de réaction élevées afin de déplacer l'équilibre vers la formation de CO et de H_2O. En 1994, Tominaga et Sasaki décrivent pour la première fois la réaction de RWGS grâce à l'utilisation d'un catalyseur homogène de ruthénium ($[Ru_3(CO)_{12}]$) en présence de chlorure de bis(triphénylphosphine)iminium (PPNCl) dans des solvants sigma donneurs (comme la NMP ou la diméthyle acétamide) et des températures supérieures à 100°C.[67–69]

Dans la continuité de ce travail, Tominaga développa une série de catalyseurs de ruthénium halogénure carbonyle mononucléaire de type $[PPN][RuX_3(CO)_3]$ (X= Cl, Br, and I) pour la réaction de RWGS. Le suivie réactionnel par spectroscopie infrarouge sous de hautes pression a permis de confirmer que lorsque $[PPN][RuCl_3(CO)_3]$ est utilisé comme catalyseur de la réaction de RWGS, $[RuCl_3(CO)_3]^-$ est la seul espèce observée en solution. Enfin en 2000, Tominaga et Sasaki, utilisent un complexe de ruthénium hydrure ($H_4Ru_4(CO)_{12}$) pour catalyser la réaction d'hydroformylation des alcènes grâce à l'utilisation d'un mélange CO_2/H_2.[70] En 2004, la réaction d'hydroformylation a été étendue à l'utilisation de nouveaux catalyseurs dont $[Ru_3(CO)_{12}]$ et $[Ru(CO)_3Cl_2]_2$ en présence de sels d'halogénures ou de liquides ioniques.[47,71]

Les fortes activités du catalyseur [$Ru_3(CO)_{12}$] en RWGS ont récemment inspiré de nombreux travaux dont la synthèse d'éthanol à partir du diméthyléther[72], du paraformaldéhyde[73] et même d'alcools supérieurs via des procédés d'homologations[74,75] (Figure VI-27). Cependant aucune réaction d'homologation des amines n'a encore été développée.

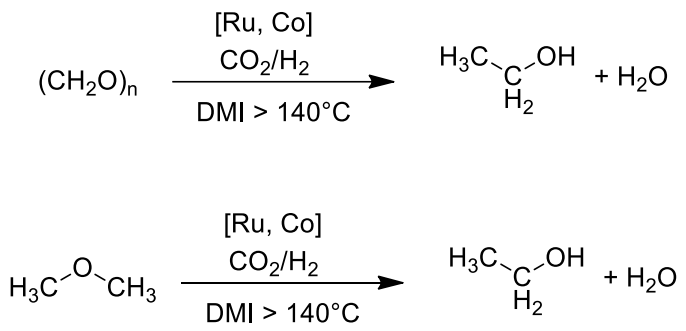


Figure VI-27 Synthèse d'éthanol à partir de formaladéhyde ou de diméthyléther en présence d'un mélange CO_2/H_2

La première réaction d'homologation des amines en présence de gaz de synthèse (CO/H_2) que nous avons décrite précédemment permet d'homologuer une amine secondaire en homologues supérieurs grâce à une croissance de chaîne. Cette stratégie permet la formation d'amines tertiaires possédant une distribution de chaînes aliphatiques comprise entre 1 et 5 fragments CH_2 avec une sélectivité accrue pour les dérivés C_4.

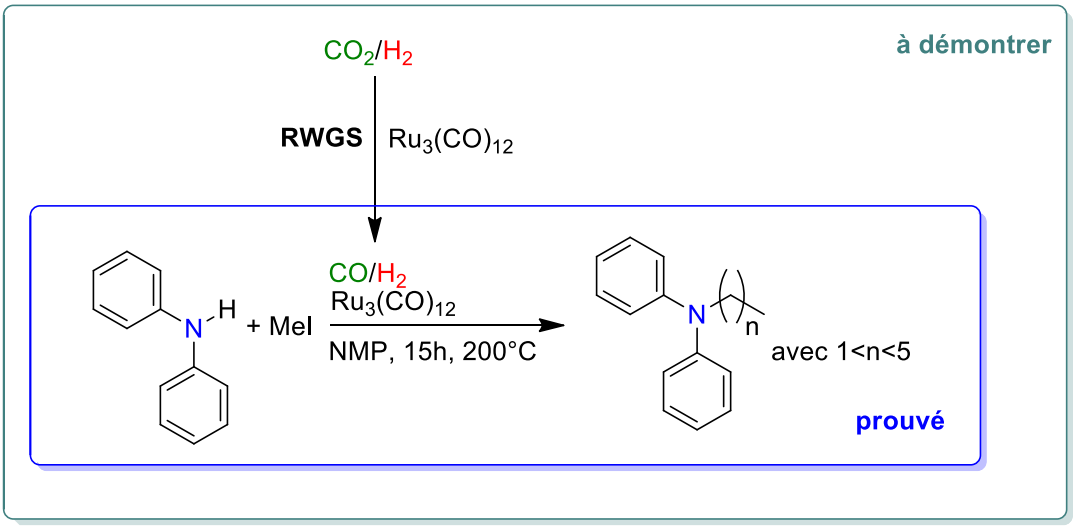


Figure VI-28 Homologation de la N-diphénylamine grâce à l'utilisation d'un mélange CO_2/H_2

Au cours de ce travail, nous avons décidé d'utiliser un complexe métallique de ruthénium capable de catalyser la réaction de RWGS pour que l'homologation puisse se faire ultérieurement directement avec un mélange CO_2/H_2. Les conditions réactionnelles précédemment mises au point pour l'homologation via l'utilisation du gaz de synthèse ont donc été testées ([$Ru_3(CO)_{12}$] 6mol%, MeI 1eq, LiCl, dans la NMP à 200°C pendant 15h) dans le cadre de l'homologation des amines secondaire

depuis CO_2/H_2. Les besoins de la réaction étant d'une molécule de CO_2 pour 3 molécules de dihydrogène un ratio de 1 pour 3 ($1CO/3H_2$) a dans un premier temps été utilisé(Figure VI-29). En effet, un équivalent supplémentaire de dihydrogène est nécessaire pour la réaction de RWGS permettant la formation de CO.

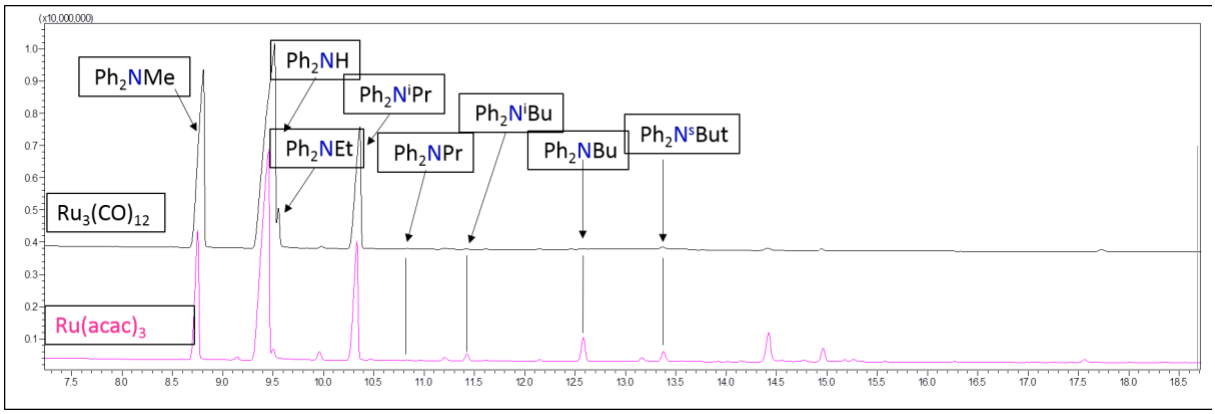


Figure VI-29 Chromatogramme de la réaction d'homologation de la Ph_2NH en présence de $CO_2/3H_2$

Lorsque 75 bar d'un mélange $CO_2/3H_2$ sont utilisé en présence de $[Ru_3(CO)_{12}]$ (6 mol%) de MeI (1eq), et de LiCl, alors après 15h à 200°C un mélange de produits d'homologations est observé (Figure V-31). Les deux espèces majoritaires sont la *N*-méthyldiphénylamine (64%) et la diphénylamine (25%). La *N*-éthyldiphénylamine est obtenue en faible quantité (2%) tout comme la *N*-isopropyldiphénylamine (9%). Les traces de produits d'homologation supérieurs sont aussi observées. Cette expérience prouve que la réaction d'homologation depuis un mélange CO_2/H_2 est possible et ouvre des perspectives intéressantes. Cependant les conditions de réaction ne sont pas du tout optimales avec l'obtention de faibles quantités de produits homologués. Les produits ramifiés présents indiquent la présence d'alcènes ce qui prouve que la réaction utilise des chemins réactionnels similaires impliquant la présence de CO. Aussi, avant l'ouverture de l'autoclave, une partie du mélange de gaz encore présent est prélevé et injecté en GC et la présence d'un pic correspondant à la molécule de CO confirme aussi le passage par un mécanisme de RWGS (voir partie expérimentales). Lorsque dans les mêmes conditions $[Ru(acac)_3]$ (6mol%) est utilisé, une amélioration des conversions de la réaction d'homologation de la diphénylamine est observée. En effet, lorsque celui-ci est utilisé 19% d'isopropyldiphénylamine sont obtenus ainsi que 4% de *N*-butyldiphénylamine et des traces de ses régioisomères C_4. Ces résultats préliminaires sont très encourageants et demanderont de nombreuses optimisations afin d'atteindre des taux de conversion plus élevés ainsi que l'obtention d'une meilleure sélectivité pour les produits linéaires.

Bibliographie

1. Tropsch, D. F. F. und D. H. Verfahren zur Gewinnung mehrgliedriger Paraffinkohlenwasserstoffe aus Kohlenoxyden und Wasserstoff auf katalytischem Wege. (1925).

2. Dry, M. E. The Fischer-Tropsch process: 1950-2000. *Catal. Today* **71,** 227–241 (2002).

3. Arndt, F. & Eistert, B. Ein Verfahren zur Überführung von Carbonsäuren in ihre höheren Homologen bzw. deren Derivate. *Berichte der Dtsch. Chem. Gesellschaft (A B Ser.* **68,** 200–208 (1935).

4. Knifton, J. F. Syngas reactions III. Ruthenium catalyzed homologation of aliphatic carboxylic acids. *J. Mol. Catal.* **11,** 91–106 (1981).

5. Co, T. C. & Box, P. O. Synthesis Gas Homologation of Aliphatic Carboxylic Acids. 41–43 (1981).

6. Braca, G. *et al.* Carbonylation and homologation of dimethyl ether in the presence of ruthenium catalysts. *Ind. Eng. Chem. Prod. Res. Dev.* **20,** 115–122 (1981).

7. Röper, M. & Loevenich, H. The Homologation of Methanol. in 105–134 (1983). doi:10.1007/978-94-009-7040-3_5

8. Andrianary, P., Jenner, G. & Kiennemann, A. Reactions CO/H2 en phase liquide. Synthese de precurseurs de l'ethanol par homologation du methanol.: I. Influences de la temperature et de la pression. *J. Organomet. Chem.* **252,** 209–220 (1983).

9. Jenner, G. & Andrianary, P. Reactions CO-H2 en phase liquide: synthese de l'acetaldehyde par homologation du methanol: II. Homologation en milieu chelatant. *J. Mol. Catal.* **24,** 87–97 (1984).

10. Chen, M. J., Feder, H. M. & Rathke, J. W. Selective homologation of methanol catalyzed by transition metal complexes in methanol-amine solutions. *J. Mol. Catal.* **17,** 331–337 (1982).

11. Roose, P., Eller, K., Henkes, E., Rossbacher, R. & Höke, H. Amines, Aliphatic. in *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry* 1–55 (Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2015). doi:10.1002/14356007.a02_001.pub2

12. Wei, D., Bruneau-Voisine, A., Valyaev, D. A., Lugan, N. & Sortais, J.-B. Manganese catalyzed reductive amination of aldehydes using hydrogen as a reductant. *Chem. Commun.* (2018). doi:10.1039/C8CC01787E

13. Shi, F. & Cui, X. N -Alkyl Amine Synthesis by Hydroamination of Alkene and Diene. in *Catalytic Amination for N-Alkyl Amine Synthesis* 75–116 (Elsevier, 2018). doi:10.1016/B978-0-12-812284-6.00003-2

14. Shi, F. & Cui, X. N -Alkyl Amine Synthesis by Catalytic Alcohol Amination. in *Catalytic Amination for N-Alkyl Amine Synthesis* 1–58 (Elsevier, 2018). doi:10.1016/B978-0-12-812284-6.00001-9

15. Shi, F. & Cui, X. N- Methyl Amine Synthesis by Reductive Amination of CO 2. in *Catalytic Amination for N-Alkyl Amine Synthesis* 139–147 (Elsevier, 2018). doi:10.1016/B978-0-12-812284-6.00005-6

16. Shi, F. & Cui, X. N -Alkyl Amine Synthesis by Hydroaminomethylation. in *Catalytic Amination for N-Alkyl Amine Synthesis* 117–138 (Elsevier, 2018). doi:10.1016/B978-0-12-812284-6.00004-4

17. Kalck, P. & Urrutigoïty, M. Tandem Hydroaminomethylation Reaction to Synthesize Amines from Alkenes. doi:10.1021/acs.chemrev.7b00667

18. Barnard, C. F. J. Palladium-Catalyzed Carbonylation A Reaction Come of Age. *Organometallics* **27,** 5402–5422 (2008).

19. Lei, Y. *et al.* Carbonylation of quaternary ammonium salts to tertiary amides using NaCo(CO)4 catalyst. *J. Mol. Catal. A Chem.* **381,** 120–125 (2014).

20. Mei, H. *et al.* Palladium-catalyzed unstrained C(sp3) - N bond activation: The synthesis of N,N-dimethylacetamide by carbonylation of trimethylamine. *Appl. Organomet. Chem.* **27,** 177–183 (2013).

21. Lei, Y. *et al.* Palladium-catalyzed carbonylation of quaternary ammonium halides to tertiary amides. *Appl. Organomet. Chem.* **28,** 310–314 (2014).

22. Lei, Y. *et al.* Promotion effects of Lewis acid/(CH3)4NI on [Co(CO)4] Ë‰-catalyzed C-N bond activation in the carbonylation of trimethylamine. *Catal. Commun.* **38,** 45–49 (2013).

23. Lei, Y., Zhang, R. & Li, G. Cobalt-Catalyzed Unstrained C-N Bond Activation : the Synthesis of Tertiary Amides by Carbonylation of Tertiary Amines. **1,** 762–764 (2013).

24. Cabrero-Antonino, J. R., Alberico, E., Junge, K., Junge, H. & Beller, M. Towards a general ruthenium-catalyzed hydrogenation of secondary and tertiary amides to amines. *Chem. Sci.* **7,** 3432–3442 (2016).

25. Yuan, M. L., Xie, J. H. & Zhou, Q. L. Boron Lewis Acid Promoted Ruthenium-Catalyzed Hydrogenation of Amides: An Efficient Approach to Secondary Amines. *ChemCatChem* **8,** 3036–3040 (2016).

26. Coetzee, J. *et al.* Homogeneous catalytic hydrogenation of amides to amines. *Chem. - A Eur. J.* **19,** 11039–11050 (2013).

27. Li, B., Sortais, J.-B. & Darcel, C. Amine synthesis via transition metal homogeneous catalysed hydrosilylation. *RSC Adv.* **6,** 57603–57625 (2016).

28. Lampland, N. L., Hovey, M., Mukherjee, D. & Sadow, A. D. Magnesium-Catalyzed Mild Reduction of Tertiary and Secondary Amides to Amines. *ACS Catal.* **5,** 4219–4226 (2015).

29. Lazarides, T. *et al.* Making Hydrogen from Water Using a Homogeneous System Without Noble Metals. *J. Am. Chem. Soc.* **131,** 9192–9194 (2009).

30. Du, P., Knowles, K. & Eisenberg, R. A Homogeneous System for the Photogeneration of Hydrogen from Water Based on a Platinum(II) Terpyridyl Acetylide Chromophore and a Molecular Cobalt Catalyst. *J. Am. Chem. Soc.* **130,** 12576–12577 (2008).

31. Balaraman, E., Gnanaprakasam, B., Shimon, L. J. W. & Milstein, D. Direct hydrogenation of amides to alcohols and amines under mild conditions. *J. Am. Chem. Soc.* **132,** 16756–16758 (2010).

32. Gandelman, M. & Milstein, D. Homogeneously catalyzed, chelate assisted hydrogenolysis of an amine C-N bond. *Chem. Commun.* 1603–1604 (2000). doi:10.1039/b004820h

33. Papa, V. *et al.* Efficient and selective hydrogenation of amides to alcohols and amines using a well-defined manganese-PNN pincer complex. *Chem. Sci.* **8,** 3576–3585 (2017).

34. Meuresch, M., Westhues, S., Leitner, W. & Klankermayer, J. Tailor-Made Ruthenium-Triphos Catalysts for the Selective Homogeneous Hydrogenation of Lactams. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **55,** 1392–1395 (2016).

35. Yuan, M. L., Xie, J. H., Zhu, S. F. & Zhou, Q. L. Deoxygenative Hydrogenation of Amides Catalyzed

by a Well-Defined Iridium Pincer Complex. *ACS Catal.* **6,** 3665–3669 (2016).

36. Dombray, T., Helleu, C., Darcel, C. & Sortais, J.-B. Cobalt Carbonyl-Based Catalyst for Hydrosilylation of Carboxamides. *Adv. Synth. Catal.* **355,** 3358–3362 (2013).

37. Wender, I., Sternberg, H. W. & Orchin, M. The Chemistry of Metal Carbonyls. I. New Concepts Applied to Carbonyls of Cobalt. *J. Am. Chem. Soc.* **74,** 1216–1219 (1952).

38. Nagai, Y. HYDROSILANES AS REDUCING AGENTS. A REVIEW. *Org. Prep. Proced. Int.* **12,** 13–48 (1980).

39. Butts, S. B. *et al.* Activation of Coordinated Carbon Monoxide toward Alkyl and Aryl Migration (CO Insertion) by Molecular Lewis Acids and X-ray Structure of the Reactive Intermediate M n m r B r 2) C H 3) (CO). *J. Am. Chem. SOC* **102,** 5093–5100 (1980).

40. Wrighton, M. S., Graff, J. L., Kazlauskas, R. J., Mitchener, J. C. & Reichel, C. L. Photogeneration of reactive organometallic species. *Pure Appl. Chem.* **54,** 161–176 (1982).

41. Reichel, C. L. & Wrighton, M. S. Photochemistry of Cobalt Carbonyl Complexes Having a Cobalt-Silicon Bond and its Importance in Activation of Catalysis. *Inorg. Chem.* **19,** 3858–3860 (1980).

42. Jayarathne, U., Zhang, Y., Hazari, N. & Bernskoetter, W. H. Selective Iron-Catalyzed Deaminative Hydrogenation of Amides. *Organometallics* **36,** 409–416 (2017).

43. Rablen, P. R., Mclarney, B. D., Karlow, B. J. & Schneider, J. E. How Alkyl Halide Structure A ff ects E2 and S. *J. Org. Chem* 867–879 (2014). doi:10.1016/j.jbusres.2016.10.023

44. Wagner Robert, Z. R. *The case for Mars*. (Free press, 1997).

45. Börner, A. & Franke, R. *Hydroformylation Fundamentals, Processes, and Applications in Organic Synthesis*. (2016). doi:10.1002/9783527677931

46. Tominaga, K. & Sasaki, Y. Ruthenium complex-catalyzed hydroformylation of alkenes with carbon dioxide. *Catal. Commun.* **1,** 1–3 (2000).

47. Tominaga, K. I. & Sasaki, Y. Ruthenium-catalyzed one-pot hydroformylation of alkenes using carbon dioxide as a reactant. *J. Mol. Catal. A Chem.* **220,** 159–165 (2004).

48. Mignonac, G. Nouvelle méthode générale de préparation des amines à partir des aldéhydes ou des cétones. *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **172,** 224–226 (1921).

49. Mark'o, L. & Bakos, J. Homogeneous reductive amination with cobalt and rhodium carbonyls as catalysts. *J. Organomet. Chem.* **81,** 411–414 (1974).

50. Reppe, W. & Vetter, H. Carbonylierung VI. Synthesen mit Metallcarbonylwasserstoffen. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **582,** 133–161 (1953).

51. Srivastava, V. K. & Eilbracht, P. Ruthenium carbonyl-complex catalyzed hydroaminomethylation of olefins with carbon dioxide and amines. *Catal. Commun.* **10,** 1791–1795 (2009).

52. Wegman, R. W., Busby, D. C. & Letts, J. B. Acetaldehyde Production by Reductive Carbonylation of Methanol, Methyl Ketals, and Methyl Esters. *Ind. Chem. via C1 Process.* **328,** 125-135 SE–9 (1987).

53. Moloy, K. G. & Wegman, R. W. Rhodium-catalyzed reductive carbonylation of methanol. **8,** 2883–2892 (1989).

54. Tsuji, Y., Ohsumi, T., Kondo, T. & Watanabe, Y. Dodecacarbonyltriruthenium catalysed carbonylation of amines and hydroamidation of olefins. *J. Organomet. Chem.* **309,** 333–344

(1986).

55. Davidson, P. J., Lappert, M. F. & Pearce, R. Metal .sigma.-hydrocarbyls, MRn. Stoichiometry, structures, stabilities, and thermal decomposition pathways. *Chem. Rev.* **76,** 219–242 (1976).

56. Dekleva, T. W. & Forster, D. The rhodium-catalyzed carbonylation of linear primary alcohols. *J. Am. Chem. Soc.* **107,** 3565–3567 (1985).

57. Cope, A. C., LeBel, N. A., Moore, P. T. & Moore, W. R. Mechanism of the Hofmann Elimination Reaction: Evidence that an Ylide Intermediate is not Involved in Simple Compounds 1. *J. Am. Chem. Soc.* **83,** 3861–3865 (1961).

58. Dombek, B. D. Hydrogenation of carbon monoxide by ruthenium complexes with iodide promoters: catalytic and mechanistic investigations. *J. Organomet. Chem.* **250,** 467–483 (1983).

59. Hirosawa, C., Wakasa, N. & Fuchikami, T. Hydrogenation of amides by the use of bimetallic catalysts consisting of group 8 to 10, and group 6 or 7 metals. *Tetrahedron Lett.* **37,** 6749–6752 (1996).

60. Wu, L., Fleischer, I., Jackstell, R. & Beller, M. Efficient and Regioselective Ruthenium-catalyzed Hydro-aminomethylation of Olefins. *J. Am. Chem. Soc.* **135,** 3989–3996 (2013).

61. Gotico, P. *et al.* Visible-Light-Driven Reduction of CO 2 to CO and Its Subsequent Valorization in Carbonylation Chemistry and 13 C Isotope Labeling. *ChemPhotoChem* 1–6 (2018). doi:10.1002/cptc.201800012

62. Costentin, C., Robert, M., Savéant, J.-M. & Tatin, A. Efficient and selective molecular catalyst for the CO 2 -to-CO electrochemical conversion in water. *Proc. Natl. Acad. Sci.* **112,** 6882–6886 (2015).

63. Zhang, F., Zhao, L., Xu, C. & Chen, Y. Theoretical {Revisit} of a {Fe}({CO})5-{Catalyzed} {Water}–{Gas} {Shift} {Reaction}. *Inorg. Chem.* **49,** 3278–3281 (2010).

64. Rozanska, X. & Vuilleumier, R. Mechanisms of the {Water}–{Gas}-{Shift} {Reaction} by {Iron} {Pentacarbonyl} in the {Gas} {Phase}. *Inorg. Chem.* **47,** 8635–8640 (2008).

65. Barrows, S. E. Theoretical Study of the Gas-Phase Fe(CO)5 Catalyzed Water Gas Shift Reaction: A New Mechanism Proposed. *Inorg. Chem.* **43,** 8236–8238 (2004).

66. Schulz, H., Görling, A. & Hieringer, W. Mechanisms of the Water-Gas Shift Reaction Catalyzed by Ruthenium Pentacarbonyl: A Density Functional Theory Study. *Inorg. Chem.* **52,** 4786–4794 (2013).

67. Tominaga, K., Sasaki, Y., Hagihara, K., Watanabe, T. & Saito, M. Reverse Water-Gas Shift Reaction Catalyzed by Ruthenium Cluster Anions. *Chem. Lett.* **23,** 1391–1394 (1994).

68. Tominaga, K., Sasaki, Y., Watanabe, T. & Saito, M. Homogeneous Hydrogenation of Carbon Dioxide to Methanol Catalyzed by Ruthenium Cluster Anions in the Presence of Halide Anions. *Bull. Chem. Soc. Jpn.,* **68,** 2837–2842 (1995).

69. Tominaga, K., Sasaki, Y., Kawai, M., Watanabe, T. & Saito, M. Ruthenium complex catalysed hydrogenation of carbon dioxide to carbon monoxide, methanol and methane. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* 629–631 (1993). doi:10.1039/C39930000629

70. Tominaga, K. I. & Sasaki, Y. Ruthenium complex-catalyzed hydroformylation of alkenes with carbon dioxide. *Catal. Commun.* **1,** 1–3 (2000).

71. Tominaga, K. & Sasaki, Y. Biphasic Hydroformylation of 1-Hexene with Carbon Dioxide Catalyzed

by Ruthenium Complex in Ionic Liquids. *Chem. Lett.* **33,** 14–15 (2004).

72. Qian, Q. *et al.* Synthesis of ethanol via a reaction of dimethyl ether with CO2and H2. *Green Chem.* **20,** 206–213 (2018).

73. Zhang, J. *et al.* Synthesis of ethanol from paraformaldehyde, CO2and H2. *Green Chem.* **19,** 4396–4401 (2017).

74. Qian, Q. *et al.* Highly selective hydrogenation of CO<inf>2</inf> into C<inf>2+</inf> alcohols by homogeneous catalysis. *Chem. Sci.* **6,** 5685–5689 (2015).

75. Cui, M. *et al.* Bromide promoted hydrogenation of CO2to higher alcohols using Ru-Co homogeneous catalyst. *Chem. Sci.* **7,** 5200–5205 (2016).

Partie IV – Conclusion et perspectives

PARTIE IV – CONCLUSION ET PERSPECTIVES 167

CONCLUSION ET PERSPECTIVE DE LA PARTIE II 169

CONCLUSION ET PERSPECTIVE DE LA PARTIE III 171

Durant cette thèse nous avons développé des stratégies de synthèse d'amides et d'alkylamines grâce à l'utilisation du CO. Ces voies de synthèse ont dès le début été pensées pour pouvoir être transposées au CO_2 comme source de CO via la réaction inverse du gaz à l'eau.

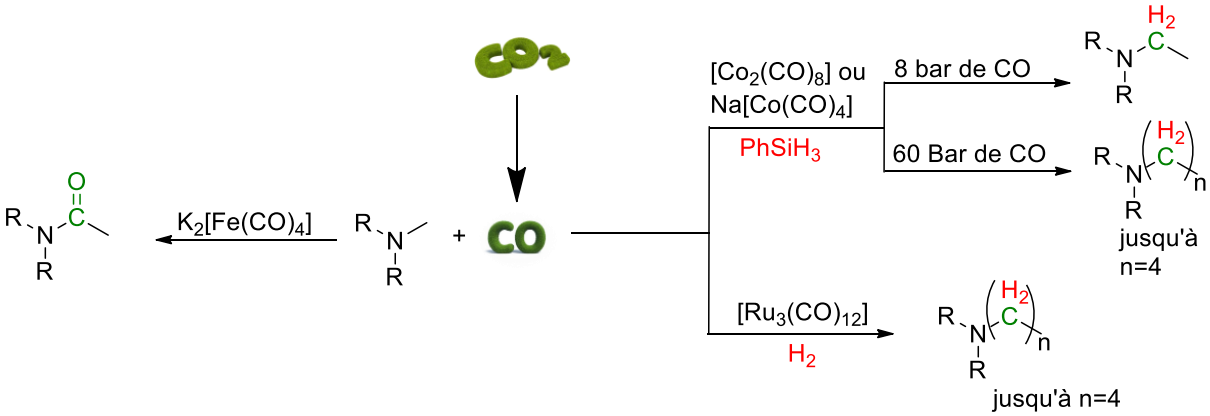


Figure 1 Résumé des travaux présentés dans ce manuscrit

Conclusion et perspective de la partie II

Dans le premier chapitre de ce manuscrit, nous avons présenté la première réaction de carbonylation catalytique des amines tertiaires et secondaires en amides grâce à l'utilisation d'un catalyseur bas valent du fer, $K_2[Fe(CO)_4]$.

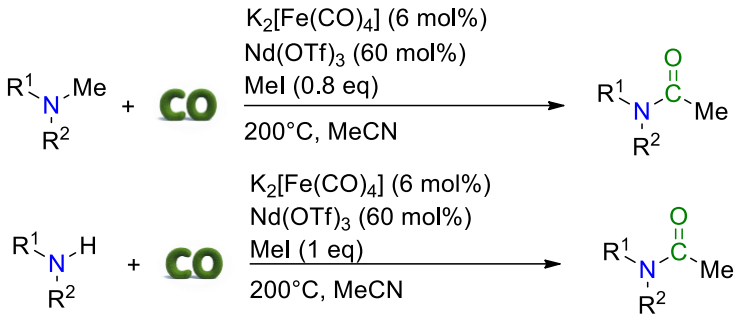


Figure 2 Réaction de carbonylation développée durant cette thèse

Le mécanisme ne procède pas par insertion direct du CO dans la liaison R_2N–R. L'utilisation d'un promoteur iodé (MeI, HI, EtI) permet de former préalablement un complexe alkyle [Fe]–R qui sera carbonylé en dérivé acyle [Fe]–COR. Ce dernier, transférera le fragment acyle à l'amine pour former un sel d'ammonium qui se décomposera en libérant l'amide désirée avec régénération du promoteur et du catalyseur.

Cette réaction a donné de bons résultats sous de fortes pressions de CO (P= 55 bar) avec notamment la conversion quantitative de la *N,N*-diméthylaniline avec $K_2[Fe(CO)_4]$. Les pressions élevées en CO ont cependant pu être abaissées grâce à l'ajout d'un additif inorganique, $Nd(OTf)_3$. Son emploi conduit à des rendements quantitatifs sous 8 bar de CO alors que les réactions analogues de la littérature marchent à des pressions de l'ordre de 30 bar. La réaction de carbonylation des amines secondaires et tertiaires peut être favorisée par HI, qui permet de générer in-situ grâce à des équilibres amines/ammonium le MeI nécessaire pour la formation des amides. Très rapidement, l'importance du chauffage s'est révélée essentielle sur l'efficacité de la réaction. En effet, lorsque l'amine tertiaire est mise en présence du promoteur iodé, la réaction de Menschutkin conduit à la formation d'un sel d'ammonium stabilisé dans l'acétonitrile. Le catalyseur n'étant pas capable d'activer directement la liaison C–N de l'ammonium, des températures de réaction élevées (200°C) doivent être utilisées afin de déplacer l'équilibre amine/ammonium vers la formation de l'amine et de MeI à partir duquel le complexe acyle est formé. L'utilisation de condition de température élevée est un désavantage qu'il est important de surpasser. Pour cela différentes stratégies peuvent être envisagées :

- Dans un premier temps, et dans le but de s'affranchir de la formation de l'ammonium, il peut être envisagé de ne plus utiliser un métal carbonyle comme catalyseur mais une espèce métal-alkyl ou encore métal acyle. Cependant, il faudra être attentif à la stabilité du catalyseur afin d'éviter les possibles sous réactions.

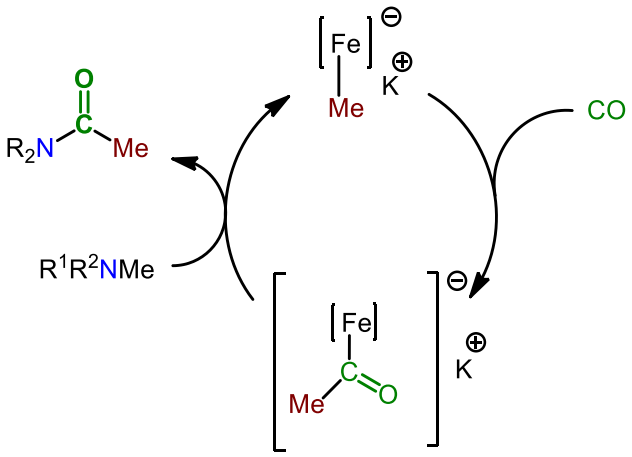


Figure 3 Proposition d'un nouveau catalyseur

- Une autre possibilité est d'utiliser des catalyseurs de fer plus nucléophiles grâce à l'utilisation de ligand pouvant enrichir électroniquement le centre métallique. De tels complexes permettraient soit d'activer directement la liaison C–N des amines tertiaires ou d'activer directement la liaison C–N sur l'ammonium.

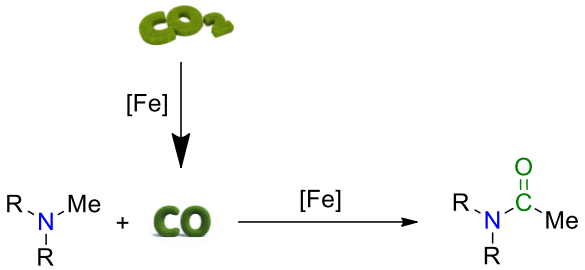


Figure 4 Utilisation du CO_2 comme source de CO dans la réaction de carbonylation des amines

Dans la continuité de ces travaux, le remplacement du CO par un gaz moins toxique (CO_2) apte à libérer du CO in situ, via la RWGS, serait une avancée remarquable. L'équilibre de la transformation CO_2 vers CO étant faiblement déplacé en ce sens, l'utilisation directe du CO_2 ne peut être envisagée que si la réaction de carbonylation opère sous de faibles pressions de CO. Or, nos travaux ont démontré que cela était le cas, et laissent entrevoir des possibilités d'utilisation de CO_2 comme source de carbonyle dans la synthèse d'amides. De plus les complexes de fer carbonyle sont des catalyseurs efficaces de la WGS ($Fe(CO)_5$, $Fe3(CO)_{12}$…), et comme cette réaction est en équilibre avec la RWGS, ceux-ci devraient aussi être efficaces en RWGS grâce à l'optimisation des conditions de réactions.

Conclusion et perspective de la partie III

Dans le Chapitre IV de ce manuscrit nous avons étudié la réaction d'homologation des amines.

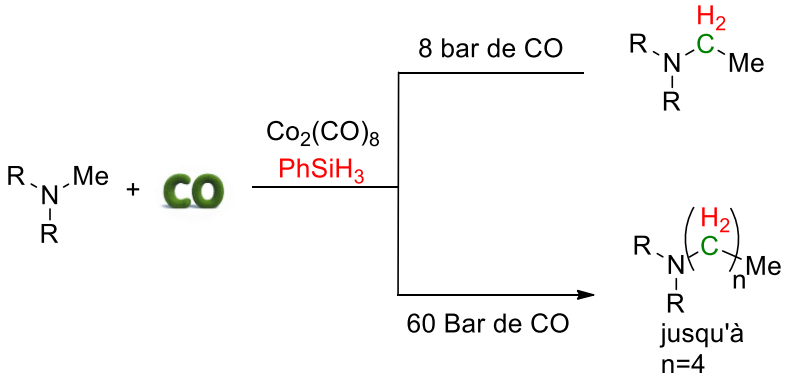


Figure 5 Réactions d'homologation des amines grâce à l'utilisation de CO et de silanes catalysées par $CO_2(CO)_8$

Dans un premier temps, l'utilisation d'un complexe carbonyle de cobalt nous a permis d'homologuer une méthylamine (R_2N–Me) en éthyleamine (R_2N–Et) grâce à sa carbonylation en amide, puis à sa réduction par les hydrosilanes. Cette réaction d'homologation en deux étapes nous a permis d'établir la preuve de l'obtention d'excellents rendements en amine homologuée (environ 90%).

Dans un second temps, nous avons prouvé, après de nombreuses étapes d'optimisation, qu'il était possible d'homologuer une amine en une seule étape dans un même réacteur. Pour cela, des conditions de réactions douces (8 bar de CO et 150°C) ont permis la conversion de dérivés N-méthylamine (R_2N–Me) en N-éthyleamine (R_2N–Et) avec une excellente sélectivité (100%). Cependant, les rendements de réaction sont limités à 50% et des études complémentaires seront nécessaire afin de comprendre pourquoi.

De plus, nous avons pour la première fois démontrer qu'il est possible de rendre le processus d'homologation des amines itératif sous une pression de CO et des températures plus élevée. Par exemple la 1,2,3,4 tétrahydroisoquinoléine peut être homologuée jusqu'à 5 groupements méthylènes supplémentaires. Cependant, cette réaction nécessitera un travail d'optimisation afin de permettre de plus grandes proportions d'homologues supérieurs.

Enfin, comme présenté dans la chapitre 3 de ce manuscrit, les complexes de fer carbonyle ($K_2[Fe(CO)_4]$, $Fe(CO)_5$, $Fe_3(CO)_{12}$,…) permettent la carbonylation d'amines tertiaires et secondaires, et ce sous de faibles pressions de CO (P= 8 bar). Dans la littérature, ces mêmes complexes sont également connus pour catalyser la réduction d'amides avec les hydrosilylanes. En guise de perspective, il sera intéressant d'étudier de la même manière la réaction d'homologation des amines catalysée par des complexes de

fer. Ce système pourrait conduire à des rendements plus importants. Des réactions préliminaires ont montré que la réaction est possible mais de nombreuses optimisations des conditions de réactions seront nécessaires.

Dans le dernier chapitre de cette thèse nous avons développé une réaction d'homologation des amines secondaires et tertiaires en utilisant un gaz de synthèse et avec un catalyseur de Ru(0), ($Ru_3(CO)_{12}$). Cette voie utilise les propriétés du complexe de Ru(0) qui permet en présence de MeI de libérer un intermédiaire aldéhyde immédiatement piégé par une amine du milieu pour former une énamine pouvant être hydrogénée.

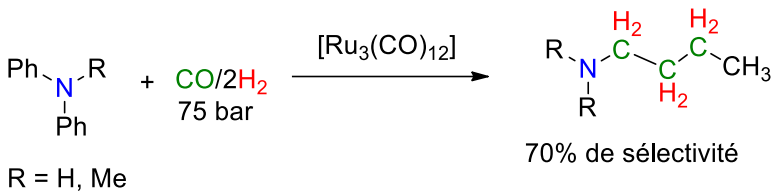


Figure 6 Réaction d'homologation de la Ph_2NH grâce à l'utilisation du gaz de synthèse

Des études poussées sur les produits secondaires nous ont permis de montrer une croissance de chaine de 3 groupement méthylène (CH_2) jusqu'à la *N,N*-butyldiphénylamine. Aussi, une légère optimisation du ratio des pressions nous a permis d'atteindre 70% de rendement en dérivé C_4. Ces résultats préliminaires sont très encourageants. Cette sélectivité est intéressante et semble être liée à la faible réactivité d'un promoteur iodé supérieur à C_4.

Lors de l'analyse des produits de réaction nous avons observé la formation d'isomères d'amines homologuées nous laissant envisager un passage par des alcènes. Les problèmes de sélectivité venant de l'étape d'hydroformylation des produits secondaires (alcènes) ont déjà été très étudiés et peuvent être limités grâce à l'utilisation de ligands. Les prochaines étapes seront d'utiliser des ligands phosphines encombrés afin d'essayer d'obtenir une sélectivité vis à vis des produits linéaires tout en permettant de conserver de hauts rendements. Une fois maitrisée, la réaction d'homologation sera étendue à l'étude d'autres amines tertiaires et secondaires. Aussi, l'étude de la réaction nous a confirmé qu'une réaction secondaire peut entrer en compétition avec la réaction d'homologation dès lors que celle-ci est difficile. Cette réaction consiste en l'hydrogénation du CO en méthanol qui dans un second temps peut permettre la méthylation de l'amine. Or, comme nous l'avons vu notamment dans le chapitre 2 de cette thèse, le méthanol peut très facilement en présence de promoteurs iodés (HI, LiI, KI) donner du MeI qui dans notre cas est l'espèce importante de la réaction permettant l'homologation de l'amine. Ainsi, l'utilisation de promoteurs iodés simple (LiI, KI) pourrait être envisagé afin de générer le MeI in situ grâce à leur réaction avec le méthanol formé lui aussi in situ par l'hydrogénation du CO.

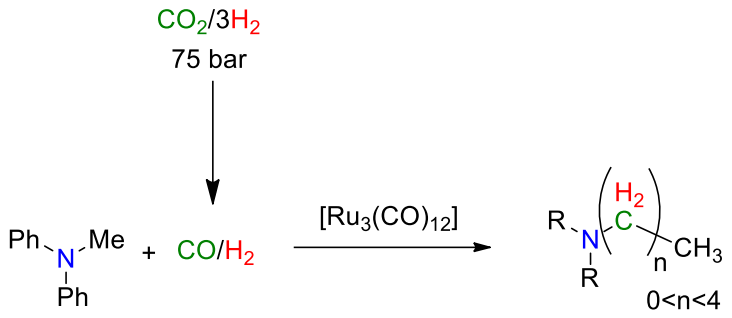


Figure 7 Réaction d'homologation de Ph_2NH à partir d'un mélange CO_2/H_2

Enfin, dans un dernier temps, des résultats préliminaires nous ont permis de démontrer que la réaction d'homologation peut aussi se faire à partir d'un mélange CO_2/H_2. La réaction d'homologation est permise grâce à la formation de CO in-situ (grâce à la réaction de RWGS) qui permet de revenir sur un mécanisme similaire à l'utilisation du gaz de synthèse. Malgré tout, les conversions restent pour le moment faibles et des optimisations seront nécessaires. La première chose à envisager est l'étude de la réaction de RWGS afin de permettre la génération de quantité suffisante de CO pour que la réaction d'homologation soit efficace. En effet, comme nous avons pu le souligner à plusieurs reprise, la réactivité des dérivés iodés diminue plus la chaine alkyle augmente. Ainsi, des pressions de CO de plus en plus élevé sont requises pour permettre leur conversion en aldéhyde. C'est pour cela que dans un premier temps, l'étude des ratios de gaz (CO_2/H_2), et des additifs sur la réaction de RWGS sera envisagée.

Partie V – Partie expérimentale

PARTIE V – PARTIE EXPERIMENTALE 175

CONSIDERATIONS GENERALES 177

PARTIE II : REACTION DE CARBONYLATION DES AMINES 179

PARTIE III : REACTION D'HOMOLOGATION 192

Synthèse d'alkylamine à partir de CO et d'hydrosilanes 192

Homologation d'amines grâce à l'utilisation d'un gaz de synthèse 195

BIBLIOGRAPHIE 199

Considérations générales

Appareillages et produits

Les réactions sensibles à l'air et/ou à l'humidité sont effectuées dans une boîte à gants mBraun LabMaster DP (sous atmosphère d'Argon) ou sur des lignes vide-argon. La verrerie est séchée dans une étuve à 60 ºC ou 120°C avant utilisation. Les spectres RMN sont effectués sur un spectromètre Bruker DPX 200 MHz à 21 °C. Les déplacements RMN ^{1}H et $^{13}C\{^{1}H\}$ sont référencés par rapport aux impuretés des solvants. Sauf mention contraire les produits chimiques sont achetés chez Sigma-Aldrich et utilisés tels quels. Le Tétrahydrofurane (THF), Toluène et leurs analogues deutérés sont séchés sur sodium/benzophénone et distillés avant utilisation. Le chloroforme ($CDCl_3$), le dichlorométhane (CH_2Cl_2), l'acétonitrile et leurs analogues deutérés sont séchés sur CaH_2 et distillés avant utilisation. La N-methylpyrrolidinone (NMP) est séchée sur tamis moléculaire 4 Å activé. Les spectres GC sont obtenus sur un chromatographe Shimadzu GC-2010, muni d'une colonne 30 m carboxen 1006 PLOT. Les spectres GC-MS sont effectués sur un spectromètre de masse Shimadzu GC-MS-QP2010 Ultragas chromatograph équipé d'une colonne capillaire en gel de silice Supelco SLBTM-ms (30 m x 0.25 mm x 0.25 µm) avec de l'hélium de pureté 6.0 provenant de chez Messer comme gaz vecteur.

Autoclaves

Des autoclaves Parr 50mL en acier inoxydable ont été utilisées dans une partie de cette thèse. Afin d'éviter toute contamination de la solution réactionnelle par les autoclaves, des seaux en verre ont été utilisés.

Figure 1 Autoclave 50mL Parr

Figure 2 Glass inlet

Après chaque réaction, les seaux en verre sont dans un premier temps lavé à l'acétone puis introduit dans un bain acide pendant 1h puis un bain basique pendant 1h supplémentaire. Enfin, le seau est lavé à l'eau, puis à l'acétone et mis à séché dans l'étuve à 120 °C. Les autoclaves sont lavés à la main à l'aide d'acétone puis rempli d'acétone et chauffés Durant 3h à 200°C. Dans un dernier temps, les autoclaves sont lavés à la main, et séchés à l'aide un pistolet chauffant.

Spectrométrie RMN

Les spectres RMN ^{1}H et ^{13}C ont été enregistrés sur un spectromètre Bruker DPX 200 MHz, enregistrés à 20 °C. Les spectres RMN ^{1}H et ^{13}C sont référencés par rapport au pic de solvant résiduel non deutéré. Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm) et les constantes de couplage en Hertz (Hz). Les abréviations suivantes sont utilisées pour décrire les spectres RMN : s (singulet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), qt (quintuplet), m (multiplet) et dd (doublet de doublet).

Réaction de carbonylation des amines

Considérations générales:

Le $K_2[Fe(CO)_5]$ est synthétisé à partir d'une méthode déjà publiée.[11] L'acétonitrile et la NMP sont séché et distillé avant utilisation. Les composés commerciaux $[Fe(CO)_5]$, $[Fe_3(CO)_{12}]$, $[Cp2Fe2(CO)_4]$, l'iodure de méthyle et l'iodure d'éthyle ont été acheté sur Aldrich et ont été utilisé tels quel.

Procédure de synthèse des dérivés amides

Les amides **1b, 2b, 3b, 4b, 5b, 6b, 7b, 8b, 9b, 10b,** ont été synthétisés selon la méthode décrite[1] dans la littérature et injectées en GC-MS pour comparer les temps de rétentions et les fragmentations.

Les amines **1a, 2a, 3a, 4a, 5a, 6a, 7a, 8a, 9a, 10a, 1a', 2a', 3a', 4a', 8a', 9a'**ont été achetées chez Aldrich et utilisées directement. Elles ont aussi été injectées en GC-MS afin d'obtenir leur temps de rétention ainsi que leurs fragmentations.

Traces des dérivés azotés observés durant cette étude en GC-MS ainsi que leurs fragmentations :

Méthode GC-MS (OJ4) :

Conditions GC-MS pour l'analyse de tous les échantillons : température injecteur: 250 °C; gaz vecteur: hélium; Pression: 120.0 kPa; Vélocité linéaire: 52.9 cm/sec.; Température four : 40 °C (verrouillé 1 min.) to 50 °C at 2°C/min, après jusqu'à 200°C à 40°C/min puis à 280°C à 15 °C/min (verrouillé 20 min). Détecteur: MS (EI); Température source d'ions: 200 °C; Interface temp.: 250 °C; Voltage détecteur: 0.8 kV

Traces des dérivés de de l'aniline :

1a *N,N*-dimethylaniline : GC-MS traces: temps de rétention : 8.9min, SM IE (m/z): 120 (100), 121 (85), 77 (22), 104 (14), 105 (13), 51 (9), 122 (8), 91 (7), 42 (7), 118 (6)

1a' *N*-methylaniline : GC-MS traces: temps de rétention : 8.8 min, SM IE (m/z): 106 (100), 107 (93), 77 (25), 79 (23), 51 (12), 65 (9)

1b' Acetanilide: GC-MS traces: temps de rétention : 10.5 min, SM IE (m/z): 93 (100), 135 (30), 66 (16), 43 (15), 65 (11), 39 (8)

1b *N*-methylacetanilide: GC-MS traces: temps de rétention : 10.1 min, SM IE (m/z): 106(100), 107 (96), 149 (38), 77 (24), 43 (22), 56 (11), 51 (10), 79 (8)

Traces des dérivés de X=o-CH_3

5a 2,*N,N*-trimethylaniline: GC-MS traces: temps de rétention : 8.9 min, SM IE (m/z): 135 (100), 134 (74), 120 (62), 91 (34), 118 (28), 104 (22), 65 (16), 119 13, 136 10, 77 9

5b 2,*N,N*-trimethylacetanilide: GC-MS traces: temps de rétention : 10.3 min, SM IE (m/z): 106 (100), 121 (94), 120 (85), 163 (75), 56 (74), 91 (43), 148 (40), 43 (40), 65 (26), 104 (21), 77 (18), 118 (14), 164 (10)

Traces des dérivés de X=m-CH_3

6a 3,*N,N*-trimethylaniline: GC-MS traces: temps de rétention : 9.6 min, SM IE (m/z): 134 (100), 135 (80), 91 (22), 119 (16), 118 (13), 65 (9), 136 (8), 66 (7), 77 (6)

6b 3,*N*-dimethylacetanilide : GC-MS traces: temps de rétention : 10.6 min, SM IE (m/z): 121 (100), 120 (94), 163 (47), 91 (23), 43 (19), 56 (16), 65 (12), 77 (10), 122 (9), 106 (7)

Traces des dérivés de X=p-CH_3

Toluedine : GC-MS traces: temps de rétention : 8.8min, SM IE (m/z): 106 (100), 107 (74), 77 (17), 79 (12), 53 (7)

2a 4,*N,N*-trimethylaniline: GC-MS traces: temps de rétention : 9.5 min, SM IE (m/z): 134 (100), 135 (82), 91 (22), 119 (17), 118 (15), 65 (8), 136 (8), 77 (5), 120 (5)

2a' 4,*N*-dimethylaniline: GC-MS traces: temps de rétention :: min, SM IE (m/z): 120 (100), 121 (81), 91 (19), 77 (11), 65 (8), 106 (8), 122 (7)

2b' 4,Methyl acetanilide : GC-MS traces: temps de rétention : 10.9 min, SM IE (m/z): 104 (100), 106 (86), 149 (46), 77 (17), 43 (15), 79 (9), 108 (8), 78 (6)

2b 4,Methy-*N*-methylacetanilide: GC-MS traces: temps de rétention : 10.6min, SM IE (m/z): 120 (100), 121 (95), 163 (42), 91 (24), 56 (20), 43 (18), 65 (14), 77 (12), 106 (9)

Traces des dérivés de X=p-CN

4a'' 4cyano, aniline: GC-MS traces: temps de rétention : 10.8 min, SM IE (m/z): 118 (100), 91 (34), 64(12), 63 (9), 119 (9), 90 (9), 117 (5)

4a' 4cyano, Nmethylaniline: GC-MS traces: temps de rétention : 11.3 min, SM IE (m/z): 131(100), 132 (78), 104 (16), 102 (9), 77 (9), 133 (7), 75 (7), 76 (7)

4a 4cyano, N,Ndimethylaniline: GC-MS traces: temps de rétention : 11.38 min, SM IE (m/z): 145 (100), 146 (71), 102 (16), 129 (16), 130 (10), 147 (8), 42 (7)

4b 4cyano, Nmethylacetanilide: GC-MS traces: temps de rétention : 11.7 min, SM IE (m/z): 132 (100), 131 (66), 43 (46), 174 (21), 102 (11), 133 (9), 75 (6), 104 (6)

4b' 4cyano, acetanilide: GC-MS traces: temps de rétention : 12,3 min, SM IE (m/z): 118 (100), 43 (40), 160 (15), 91 (13), 119 (8), 90 (7)

Traces des dérivés de X= p-F

3a 4Fluoro N,Ndimethylaniline: GC-MS traces: temps de rétention : 9.0 min, SM IE (m/z): 138 (100), 139 (88), 122 (20), 123 (19), 95 (18), 75 (9)

3a' 4Fluoro Nmethylaniline: GC-MS traces: temps de rétention : 8,99 min, SM IE (m/z): 124 (100), 125 (96) 97 (19), 83 (15), 95 (14), 96(13), 75 (10), 77 (9), 126 (8)

3a'' 4Fluoro-aniline : GC-MS traces: temps de rétention : 8.3min, SM IE (m/z): 111 (100), 84 (38), 83 (23), 57 (9), 64 (8)

3b' 4Fluoro acetanilide : GC-MS traces: temps de rétention : 10.5min, SM IE (m/z): 111 (100), 153 (23), 43 (21), 84 (15), 83 (13), 57 (7)

3b 4Fluoro Nmethylacetanilide: GC-MS traces: temps de rétention : 10.1 min, SM IE (m/z): 125 (100), 124 (97), 167 (33), 43 (31), 95 (16), 56 (11), 75 (9)

Autres amines et amides

7a N-N-diethylaniline: GC-MS traces: temps de rétention : 9.7 min, SM IE (m/z): 134 (100), 106 (52), 149 (33), 77 (27), 104 (11), 135 (11), 79 (10), 51 (9), 120 (5)

7b N-ethyl-N-phenylpropioamide: GC-MS traces: temps de rétention : 10.6 min, SM IE (m/z): 106 (100), 121 (34), 177 (23), 77 (21), 57 (18), 120 (9), 107 (8)

9a' Tetrahydroisoquinoline : GC-MS traces : temps de rétention : 10.1 min, SM IE (m/z) 132 (100), 104 (84), 133 (49), 103 (27), 78 (27), 77 (26), 105(21), 130 (21), 106 (16), 51 (15)

9a Nmethyltetrahydroisoquinoline : GC-MS traces temps de rétention : 10 min, SM IE (m/z) 146 (100), 104 (56), 147 (46), 78 (19), 103 (18), 42 (16), 77 (13), 144 (10), 131 (10), 129 (8)

9b Acetyl-tetrahydroisoquinoline : GC-MS traces: temps de rétention : 12.1min, SM IE (m/z) : 175 (100), 132 (68), 104 (65), 117 (65), 116 (27), 118 (25), 43 (23), 103 (20), 105 (19), 77 (18), 78 (17), 115 (16) , 176 (14), 130 (14), 133 (10), 160 (7)

10a Nmethylmorpholine : GC-MS traces: temps de rétention : 3.9 min, SM IE (m/z) 43 (100), 101 (52), 42 (49), 71 (28), 100 (18), 44 (8), 56 (6), 70 (6), 41 (6), 102 (4)

10b Acetyl morpholine : GC-MS traces : temps de rétention : 9.6 min, SM IE (m/z) : 57 (100), 43 (74), 56 (63), 86 (62), 129 (52), 114 (37), 42 (21), 87 (19), 72 (11), 58 (9), 44 (7)

8a' Diphenylamine: GC-MS traces: temps de rétention : 11.6 min, SM IE (m/z) 169 (100), 168 (54), 167 (28), 83 (14), 170 (12), 51 (12), 77 (10), 66 (7), 65 (7), 39 (6)

8a N methyldiphenylamine: GC-MS traces: temps de rétention : 11.4 min, SM IE (m/z)183 (100), 182 (64), 77 (31), 167 (27), 104 (24), 184 (14), 51 (13), 91 (11), 168 (7)

8b N,Ndiphenylacetamide: GC-MS traces: temps de rétention : 12,6 min, SM IE (m/z) 169 (100), 168 (43), 211(29), 167 (25), 43 (19), 51 (17), 77 (15), 170 (13), 118(8)

X N,N Diphenylbenzamide: GC-MS traces: temps de rétention : 15,3 min, SM IE (m/z) 105 (100), 77 (46), 273(23), 51 (12), 180 (8), 106 (7)

Calibration

La calibration a été effectuée grâce au calcul du facteur de réponse relative du détecteur d'ionisation de flamme comme reporté par Scanlan et Willis.[2] (Equations ci-dessous)

$F(R-wt) = integr.unit\ for\ ref \times wt.of\ comp./integr.unit\ for\ comp \times wt.of\ ref$ Eq. 1

$F(R-molar) = F(R-weight)\ MW\ of\ ref./MW\ of\ comp.$ Eq.2

Ici, nous définissons le facteur de réponse molaire relatif :

$F(R-molar) = (area\ counts\ for\ ref. \times n.comp)/(area\ counts\ for\ comp. \times n.ref\ )$ Eq. 3

L'équation 3 est basée sur la sensibilité relative du FID vis à vis d'un mélange équimolaire d'un substrat et du standard. (Comme défini par l'équation 3, un facteur de réponse supérieur à 1 signifie que le détecteur est plus sensible à la référence que le substrat et donc que l'aire obtenu en GC-MS doit être normalisée.) L'utilisation du facteur de réponse permettra ainsi d'obtenir une aire corrigée permettant d'obtenir la même molarité par unité d'aire. La référence sera dans notre cas toujours l'amine tertiaire. Les facteurs de réponse ont été calculés sur plusieurs gammes de concentration ainsi que plusieurs fois afin de minimiser les erreurs de manipulation.

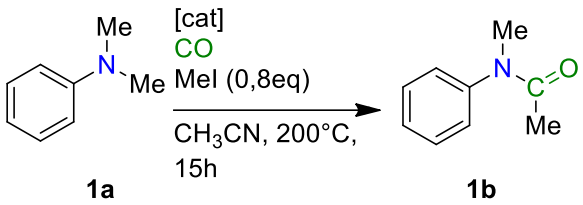
Facteurs de réponse :

Ref/Substrat	Coefficient de réponse	Ref/Substrat	Coefficient de réponse
$F_{N,N\ dimethylaniline/\ aniline}$	1.4329	$F_{4\text{-}(dimethylamino)benzonitrile\ /\ 4\text{-}aminobenzonitrile}$	1.675
$F_{N,Ndimethylaniline/\ Nmethylaniline}$	1.372	$F_{4\text{-}(dimethylamino)benzonitrile\ /\ 4\text{-}(methylamino)benzonitrile}$	1.3247
$F_{N,N\ dimethylaniline/\ acetanilide}$	0.794	$F_{4\text{-}(dimethylamino)benzonitrile\ /\ N\text{-}(4\text{-}cyanophenyl)\text{-}N\text{-}methylacetamide}$	1.107
$F_{N,N\ dimethylaniline/\ Nmethylacetanilide}$	0.987	$F_{4\text{-}(dimethylamino)benzonitrile\ /\ N\text{-}(4\text{-}cyanophenyl)acetamide}$	1.985
$F_{N,N,4\ trimethylaniline/\ toluedine}$	1.65	$F_{4\text{-}F\ N,Ndimethylaniline/4\text{-}F\ Nmethylaniline}$	1.466
$F_{N,N\ 4trimethylaniline/4\text{-}Ndimethylaniline}$	1.38	$F_{4\text{-}F\ N,Ndimethylaniline/4\text{-}Fluoro\text{-}aniline}$	2.3189
$F_{N,N,4\ trimethylaniline/\ N,4\ dimethylacetanilide}$	1.031	$F_{4FluoroN,N,dimethylaniline/\ 4\ F\ Nmethylacetanilide}$	0.740
$F_{N,N,4\ triimethylaniline/\ 4\text{-}methylacetanilide}$	1.308	$F_{4FluoroN,N,dimethylaniline/\ 4\ F\ acetanilide}$	1.204
$F_{N,N,3\ triimethylaniline/\ N,3\ dimethylacetanilide}$	0.94489	$F_{N,N\ diethylaniline/\ N\text{-}ethyl\text{-}aniline}$	0.769
$F_{N,N,2triimethylaniline/\ N,2dimethylacetanilide}$	0.5946	$F_{N,N\ diethylaniline/\ N\text{-}ethyl\text{-}N\text{-}phenylpropioamide}$	0.923
$F_{N\text{-}methyldiphenylamine/\ diphenylamine}$	1.15	$F_{N,N\ diethylaniline/\ N\text{-}methyl\text{-}N\text{-}phenylpropionamide}$	1.02
$F_{N\text{-}methyldiphenylamine/\ N,Ndiphenylacetamide}$	0.724	$F_{N\text{-}methyldiphenylamine/}$*acetanilide*	1,488
$F_{Nmethyl\ tetrahydroisoquinoline/\ Nacetyl\ tetrahydroisoquinoline}$	0.425	$F_{Nmethyl\ morpholine/\ Nacetyl\ morpholine}$	0.71

Etude des catalyseurs

Au sein d'une boite à gants, l'autoclave est chargé avec une solution de catalyseur (6 à 18mol% par atome métallique), la *N,N*-diméthylaniline (0,98 mmol), et MeI (0,8 eq) dans 6mL d'acétonitrile. L'autoclave est ensuite purgé 4 fois avec 5 bar de CO et est pressurisé à 8 bar de CO à température ambiante. La réaction est ensuite chauffée à 200 °C pendant 15h. A la fin de la réaction, l'autoclave est descendu à température ambiante et a pression est libéré doucement. Enfin, 500uL de solution est prélevée puis filtré grâce à l'utilisation de Celite. Finalement la solution est diluée dans 1mL d'acétonitrile avant son analyse à l'aide de la GC-MS.

Tableau 0-1 Optimisation des catalyseurs de fer carbonyle



Entrée	Cat. (mol%)	CO (bar)	Cvs (%)**1b**	PhNHMe|PhNMe2
1	$[Fe(CO)_5]$ (6)	55	40	4|56
2	$[Fe_3CO_{12}]$ (6)	55	72	7|21
3	$[Fe_3CO_{12}]$ (2)	55	49	16|35
4	$[Cp_2Fe_2(CO)_4]$ (6)	55	45	18|37
5	$[Cp_2Fe_2(CO)_4]$ (3)	55	40	16|44
6	$K_2[Fe(CO)_4]$ (6)	55	>99	0|0
7	$[Fe(CO)_5]$ (6)	8	42	0|58
8	$[Fe_3CO_{12}]$ (6)	8	17	10|73
9	$[Cp_2Fe_2(CO)_4]$(6)	8	57	0|43
10	$K_2[Fe(CO)_4]$ (6)	8	58	0|42

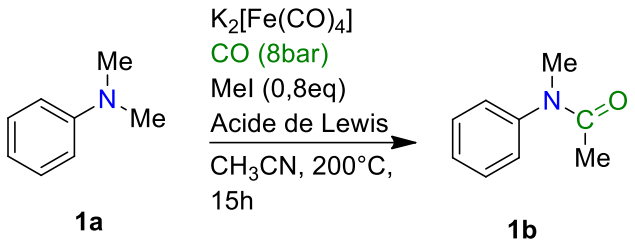
Conditions: [Cat.] (2-6 mol%), *N,N*-diméthylaniline (0.98mmol), MeI (0.8 éq.), P(CO)= 8-55 bar, 15h, MeCN, 200 °C

Etude de l'influence des acides de Lewis

Au sein d'une boite à gants, l'autoclave est chargé avec une solution de catalyseur (6 mol%), la N,N-diméthylaniline (0,98 mmol), MeI (0,8 eq) ainsi qu'un acide de Lewis dans 6mL d'acétonitrile.

L'autoclave est ensuite purgé 4 fois avec 5 bar de CO et est pressurisé à 8 bar de CO à temperature ambiante. La réaction est ensuite chauffée à 200 °C pendant 15h. A la fin de la réaction, l'autoclave est descendu à température ambiante et a pression est libéré doucement. Enfin, 500uL de solution et est filtré grâce à l'utilisation de Celite. Finalement la solution est diluée dans 1mL d'acétonitrile avant son analyse grâce à l'aide de la GC-MS.

Tableau 0-2 Optimisation des acides de Lewis



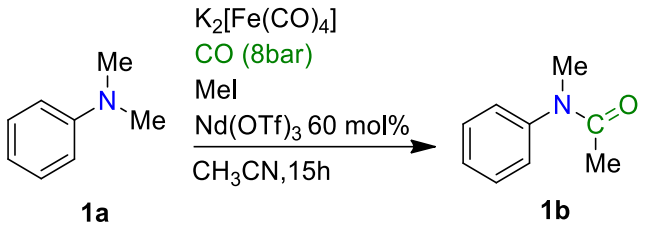
Entrée	Acide de Lewis (mol%)	Cvs (%)**1b**	PhNHMe|PhNMe$_2$	PhNHCOMe
1	-	58	0|42	0
2 (essai 1)	$AlCl_3$ (60)	79	0|13	8
2 (essai 2)	$AlCl_3$ (60)	77	0|13	10
3	$Sc(OTf)_3$ (60)	>99	0|0	0
4	$Ca(OTf)_2$ (60)	17	3|80	0
5 (essai 1)	$Nd(OTf)_3$ (60)	>99	0|0	0
5 (essai 2)	$Nd(OTf)_3$ (60)	>99	0|0	0
5 (essai 3)	$Nd(OTf)_3$ (60)	>99	0|0	0
6	$Nd(OTf)_3$ (40)	79	0|21	0
7	$Nd(OTf)_3$ (30)	77	0|23	0
8	$Nd(OTf)_3$ (6)	19	0|81	0
9[a]	$Nd(OTf)_3$ (60)	26	38|35	0

Conditions: $K_2[Fe(CO)_4]$ (6 mol%), *N,N*-diméthylaniline (0.98mmol), acide de Lewis, MeI (0.8 eq), P(CO)= 8bar, 200 °C, 15h, MeCN, [a] La NMP a été utilisé comme solvant

Étude de l'influence de la température, de solvant et de la quantité de promoteur

Au sein d'une boite à gants, l'autoclave est chargé avec une solution de catalyseur (6 mol%), la *N,N*-diméthylaniline (0,98 mmol), MeI (0,8 ou 0,4 eq) ainsi qu'un $Nd(OTf)_3$ (60 mol%) dans 6mL

d'acétonitrile. L'autoclave est ensuite purgé 4 fois avec 5 bar de CO et est pressurisé à 8 bar de CO à température ambiante. La réaction est ensuite chauffée à 200 °C ou 180 °C pendant 15h. A la fin de la réaction, l'autoclave est descendu à température ambiante et a pression est libéré doucement. Enfin, 500uL de solution et est filtré grâce à l'utilisation de Celite. Finalement la solution est diluée dans 1mL d'acétonitrile ou la NMP avant son analyse grâce à l'aide de la GC-MS.

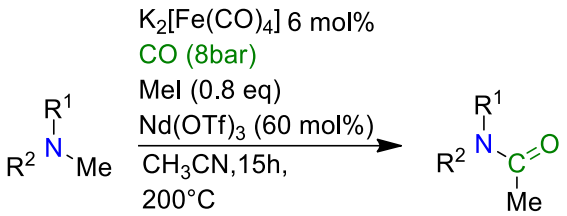


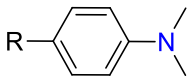
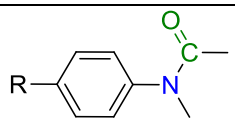
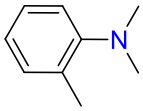
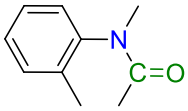
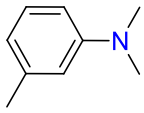
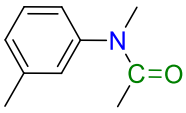
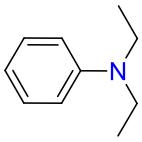
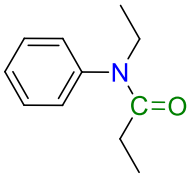
Entrée	T° (C)	Pression (bar)	MeI (Eq)	Cvs (%)**1b**	PhNHMe|PhNMe$_2$	PhNHCOMe
1	200	8	0,8	>99	0|0	0
2	180	8	0,8	35	0|65	0
3	200	8	0,4	23	10|67	0

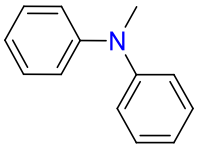
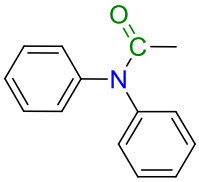
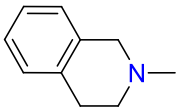
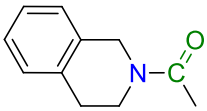
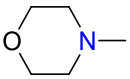
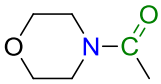
Etude du champ d'application des amines tertiaires

Au sein d'une boite à gants, l'autoclave est chargé avec une solution de catalyseur (6 mol%), la N,N-diméthylaniline (0,98 mmol), MeI (0,8 eq) ainsi Nd(OTf)$_3$ (60mol%) dans 6mL d'acétonitrile. L'autoclave est ensuite purgé 4 fois avec 5 bar de CO et est pressurisé à 8 bar de CO à température ambiante. La réaction est ensuite chauffée à 200 °C pendant 15h. A la fin de la réaction, l'autoclave est descendu à température ambiante et a pression est libéré doucement. Enfin, 500uL de solution et est filtré grâce à l'utilisation de Celite. Finalement la solution est diluée dans 1mL d'acétonitrile avant son analyse à l'aide de la GC-MS.

Table S5. Substrate scope of tertiary amine.



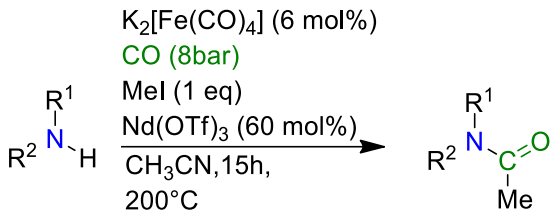
Entrée	Substrats	Produit	Cvs (%) **Xb**	Cvs (%) R_2NH | R_2NMe
1				
	1a, R = H	**1b**, R = H	Essai 1 >99 (83)[a]	0|0
			Essai 2 >99	0|0
			Essai 3 >99	0|0
	2a, R = Me	**2b**, R = Me	81	0|19
	3a, R = F	**3b**, R = F	95	0|5
	4a, R = CN	**4b**, R = CN	55	10|35
2	**5a** 	**5b** 	>99	0|0
3	**6a** 	**6b** 	>99	0|0
4	**7a** 	**7b** 	81	2|2[b]

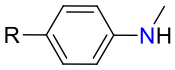
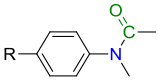
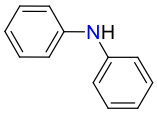
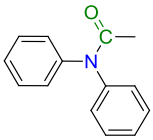
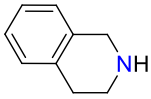
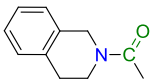
5	**8a**		**8b**		56	24|20
6	**9a**		**9b**		22 (54)[c]	0|78 (0|46)[c]
7	**10a**		**10b**		28	0|72

Conditons : $K_2[Fe(CO)_4]$ (6 mol%), amine 0.98mmol, $Nd(OTf)_3$ 60mol%, MeI (0.8 éq.), CO (8bar) 15h, MeCN [a] Rendement isolé [b] $PhNEt_2$ [c] Après 60h de réaction.

Etude de la carbonylation des amines secondaires

Au sein d'une boite à gants, l'autoclave est chargé avec une solution de catalyseur (6 mol%), la *N,N*-diméthylaniline (0,98 mmol), MeI (1 eq) ainsi $Nd(OTf)_3$ (60mol%) dans 6mL d'acétonitrile. L'autoclave est ensuite purgé 4 fois avec 5 bar de CO et est pressurisé à 8 bar de CO à température ambiante. La réaction est ensuite chauffée à 200 °C pendant 15h. A la fin de la réaction, l'autoclave est descendu à température ambiante et a pression est libéré doucement. Enfin, 500uL de solution et est filtré grâce à l'utilisation de Celite. Finalement la solution est diluée dans 1mL d'acétonitrile avant son analyse grâce à l'aide de la GC-MS.



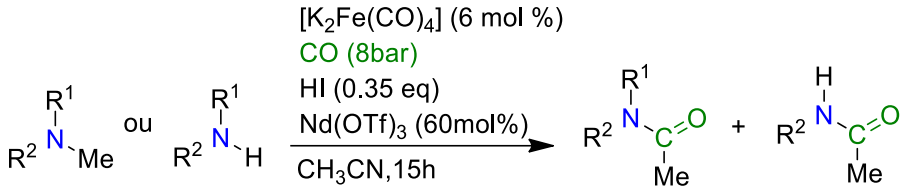
Entrée	Réactif	Produit	Cvs (%) R_2NCOMe	Cvs (%) RNHCOMe	Cvs (%) R_2NH	Cvs (%) R_2NMe	Cvs (%) RNH_2
1							
	1a', R = H	**1b**, R = H	92	8	0	0	0
	2a', R = Me	**2b**, R = Me	94	6	0	0	0
	3a', R = F	**3b**, R = F	88	12	0	0	0
	4a', R = CN	**4b**, R = CN	22	10	37	25	6
2	**8a'** 	**8b** 	13	0	79	8*	0
3	**9a'** 	**9b** 	7	0	0	93	0

[a] Conditons , $K_2[Fe(CO)_4]$ (6 mol%), amine 0.98mmol, $Nd(OTf)_3$ 60mol%, CO (8bars), MeI (1 eq.), 15h, MeCN, 200 °C

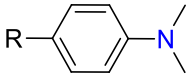
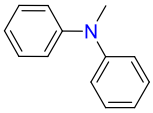
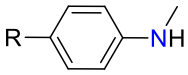
Réaction de carbonylation promue par HI

Au sein d'une boite à gants, l'autoclave est chargé avec une solution de catalyseur (6 mol% par atome métalique), la N,N-diméthylaniline (0,98 mmol), HI (0,35 eq) ainsi $Nd(OTf)_3$ (60mol%) dans 6mL d'acétonitrile. L'autoclave est ensuite purgé 4 fois avec 5 bar de CO et est pressurisé à 8 bar de CO à température ambiante. La réaction est ensuite chauffée à 200 °C pendant 15h. A la fin de la réaction, l'autoclave est descendu à température ambiante et a pression est libéré doucement. Enfin, 500uL de solution et est filtré grâce à l'utilisation de Celite. Finalement la solution est diluée dans 1mL d'acétonitrile avant son analyse grâce à l'aide de la GC-MS.

Tableau 0-3 Étude du champ d'application de la réaction de carbonylation grâce à l'utilisation de HI comme promoteur



R= H, Me, Ph

Entrée	Réactif	Cvs (%) du réactif	Cvs (%) amide tertiaire **xb**	Cvs (%) amide secondaire **xb'**	R_2NH | R_2NMe | RNH2
1					
	2a, R = Me	78	31	13	34|22|0
	3a, R = F	79	28	18	33|21|0
2	**8a** 	88	23	-	45|12[b]|0
3					
	2a', R = Me	73	27	42	27|4|0
	3a', R = F	62	17	34	38|6|5

[a] Conditons : $K_2[Fe(CO)_4]$ (6 mol%), amine 0.98mmol, $Nd(OTf)_3$ 60mol%, CO (8bars), HI (0.35 eq.), 15h, MeCN, 200 °C [b] 7% d'acetanilide et 13% de *N,N* diphenylbenzamide sont aussi observé

Réaction d'homologation

Synthèse d'alkylamine à partir de CO et d'hydrosilanes

L'étude de la réaction d'homologation grâce à l'utilisation de CO et de silane en présence de catalyseur de cobalt est une collaboration avec le Dr Solène Savourey. Pour plus d'information se référer à son manuscrit de thèse.

Considérations générales:

Le ^{13}C iodométhane, $[Co_2CO_8]$, ont été achetés chez Aldrich, $^{13}CH_3{}^{13}CH^2I$ chez Eurisotop, et ont été utilisés tels quels. $Na[Co(CO)_4]$[10] et la N-Ethylacétanilide ont été synthétisés selon la littérature.

Réactions catalytiques:

Carbonylation des amines tertiaires en autoclave: En boîte à gants l'autoclave est chargé avec le catalyseur (6 mol%), l'amine (1 mmol), MeI (0.8 éq.) et éventuellement le ligand. Le solvant (6 mL) est ajouté et l'autoclave, après avoir été scellé, est purgé avec 4 fois avec 5 bar de CO. La réaction est ensuite chauffée à 200 °C. A la fin de la réaction l'autoclave est refroidi à TA et dépressurisé. La solution est filtrée sur Célite avant d'être analysée par GC-MS. Les rendements ont été déterminés en utilisant une courbe de calibration externe de la GC-MS.

Homologation des amines en deux étapes:

En boîte à gants l'autoclave est chargé avec $Na[Co(CO)_4]$(0.06 mmol), l'amine (1 mmol), MeI (0.8 éq.) et CH_3CN (6 ml). L'autoclave, après avoir été scellé, est purgé avec 4 fois avec 5 bar de CO et chauffé à 200 °C sous 3 bar of CO pendant 11 h. A la fin de la réaction l'autoclave est refroidi à TA et dépressurisé. Une fraction (300 µl) de la solution est prélevée et injectée dans un tube RMN J. Young et PhSiH3 (12µl, 10 éq.) est ajouté à la solution dans le tube. Le tube RMN est chauffé pendant 6h à 200°C. A la fin de la réaction, la solution est filtrée sur Célite avant d'être analysée par GC-MS. Les rendements ont été déterminés en utilisant une courbe de calibration externe de la GC-MS.

Homologation des amines dans un pot, en autoclave:

En boîte à gants l'autoclave est chargé avec $[Co_2(CO)_8]$ (0.06 mmol), l'amine (1 mmol), MeI (0.8 éq.) PhSiH3 (2 éq.) et CH_3CN (6 ml). L'autoclave, après avoir été scellé, est purgé 4 fois avec 5 bar de CO et chauffé à 200 °C sous 60 bar de CO pendant 15 h. La solution est filtrée sur Célite avant d'être analysée par GC-MS. Les rendements ont été déterminés en utilisant une courbe de calibration externe de la GC-MS.

Homologation des amines en tube RMN Wilmad :

Dans un tube RMN wildman l'amine (0,05 mmol) et MeI (0,8 eq.) et le silane (2 eq.) sont ajoutés à une solution du catalyseur (0,003mmol) et éventuellement du promoteur amide (0,3 eq.) dans 300 µl de CD_3CN. Le tube est ensuite dégasé et purgé avec 8 bar de CO deux fois. Le tube est ensuite chauffé pendant 16 h sous 8 bar de CO. A la fin de la réaction, la solution est analysée par spectroscopie RMN et/ou GC-MS après filtration sur de la Celite. Les rendements ont été déterminés en utilisant un courbe de calibration externe de la GC-MS.

Resultats :

Optimisation de la reaction one-pot two steps:

En boîte à gants l'autoclave est chargé avec $Na[Co(CO)_4]$ (0.06 mmol), l'amine (1 mmol), MeI (0.8 éq.) et CH_3CN (6 ml). L'autoclave, après avoir été scellé, est purgé 4 fois avec 5 bar de CO et chauffé à 200 °C sous 3 bar de CO pendant 11 h. A la fin de la réaction l'autoclave est refroidi à TA et dépressurisé. Une fraction (300 µl) de la solution est prélevés et injectés dans un tube RMN J. Young et la quantité désirée de $PhSiH_3$ ajoutée (0.1 mmol, 0.2 mmol ou 0.5 mmol). Le tube RMN est chauffé pendant 6 h à 200 °C. A la fin de la réaction, la solution est filtrée sur Célite avant d'être analysée GC-MS. Les rendements ont été déterminés en utilisant une courbe de calibration externe de la GC-MS.

Expériences de marquage :

Dans un tube RMN Wilmad l'amine (0.05 mmol) et l'iodométhane marqué 13C (0.8 éq.) ou $^{13}CH_3{}^{13}CH_2I$ et le silane (2 éq.) sont ajoutés à une solution du catalyseur (0.003 mmol) et éventuellement du promoteur amide (0.3 éq.) dans 300 µl de CD_3CN. Le tube est ensuite dégazé et purgé avec 8 bar de CO deux fois. Le tube est ensuite chauffé pendant 16 h sous 8 bar de CO. A la fin de la réaction, la solution est analysée par spectroscopie RMN et/ou GC-MS après filtration sur de la Celite. Les rendements ont été déterminés en utilisant une courbe de calibration externe de la GC-MS.

Synthèse alkylamines à longues chaînes carbonées à partir de CO:

En boîte à gants l'autoclave est chargé avec $[CO_2CO_8]$ (0.06 mmol), PhNeMe3I (1 mmol), PhSiH3 (2 éq.) et CH_3CN (6 ml). L'autoclave, après avoir été scellé, est purgé 4 fois avec 5 bar de CO et chauffé à 200 °C sous 60 bar de CO pendant 15 h. La solution est filtrée sur Célite avant d'être analysée GC-MS. Les rendements ont été déterminés en utilisant une courbe de calibration externe de la GC-MS.

Identification des produits :

Les amines **1a, 1c, 2c, 1d, 1e, 1f, 1g, 1h,** ont été achetées chez Aldrich et injectées sur la GC-MS pour comparer le temps de rétention et les fragmentations avec les produits obtenus.

1b, 3b, 3e, 3d, 3g, 5b et 7b, 9b ont été synthétisées selon les méthodes décrites dans la littérature et injectées sur la GC-MS pour comparer les temps de rétentions et les fragmentations.[3–8]

Homologation d'amines grâce à l'utilisation d'un gaz de synthèse

Considérations générales:

Le iodométhane, iodoéthane, iodopropyle, 2-iodopropyle, 1-odobutyle, 2-iodobutyle, 1-iodo-2-méthylpropane, iodopentane, 1-iodo-3-methylbutane, n-proprene, 1-iodo-hexane, 2-iodohexane $Ru_3(CO)_{12}$, $Ru(acac)_3$, LiCl, Ph_2NH, l'acétone ont été achetés chez Aldrich et ont été utilisés tels quels. Les dérivés alkyle C_1 à C_6 ont été synthétisé grâce à la méthode de synthèse déjà publiée et les spectres obtenus comparés à la littérature.[9] Les ratios de pression CO/H_2 et CO_2/H_2 ont été paramétré grâce à l'utilisation d'un contrôleur numérique.

Réactions catalytiques :

Carbonylation des amines tertiaires en autoclave: En boîte à gants le sceau en verre est chargé avec le catalyseur (6 mol%), l'amine (1 mmol), MeI (0.8 éq.), LiCl (10mol%) dans la NMP (6 mL) puis est ajouté à l'autoclave. Après avoir été scellé, l'autoclave est purgé avec 4 fois avec 10 bar du gaz de réaction puis est monté en pression (75 bar). La réaction est ensuite chauffée à 200 °C durant 15h. A la fin de la réaction l'autoclave est refroidi à température ambiante et dépressurisé à 10 bar. L'atmosphère de l'autoclave est prélevée et analysé en GC. Une aliquote de 300uL est prélevée puis filtrée sur Célite avant d'être analysée par GC-MS. Les rendements ont été déterminés en utilisant le coefficient de réponse des produits par rapport à la N-méthyldiphénylamine.

Méthode GC-MS classique :

GC-MS conditions pour les analyses de la première réaction : température injecteur: 250 °C; gaz vecteur: hélium; Pression: 120.0 kPa; Vélocité linéaire: 52.9 cm/sec.; Température four : 40 °C (verrouillé 1 min.) to 50 °C at 2°C/min, après jusqu'à 200°C à 40°C/min puis à 280°C à 15 °C/min (verrouillé 20 min). Détecteur: MS (EI); Température source d'ions: 200 °C; Interface temp.: 250 °C; Voltage détecteur: 0.8 kV

Méthode GC-MS optimisée pour la séparation des produits issus de l'homologation de Ph_2NH/Ph_2NMe :

GC-MS conditions pour les analyses de tous les échantillons : température injecteur: 250 °C; gaz vecteur: hélium; Pression: 120.0 kPa; Vélocité linéaire: 52.9 cm/sec.; Température four : 40 °C (verrouillé 1 min.) to 150 °C at 55°C/min. De 150 °C jusqu'à 220°C à 4°C/min puis à 300°C à 55 °C/min (verrouillé 3 min). Détecteur : MS (EI); Température source d'ions: 200 °C; Interface temp.: 250 °C; Voltage détecteur: 0.8 kV

Facteur de réponse :

Ref/Substrat	Coefficient de réponse	Ref/Substrat	Coefficient de réponse
$F_{N\text{-methyldiphenylamine}}/F_{diphenylamine}$	0,937	$F_{N\text{-methyldiphenylamine}}/F_{N\text{-Butyldiphenylamine}}$	0,80
$F_{N\text{-methyldiphenylamine}}/F_{N\text{-ethyldiphenylamine}}$	0,842	$F_{N\text{-methyldiphenylamine}}/F_{N\text{-pentyldiphenylamine}}$	0.79
$F_{N\text{-methyldiphenylamine}}/F_{N\text{-propyldiphenylamine}}$	0,84	$F_{N\text{-methyldiphenylamine}}/F_{N\text{-iPentyldiphenylamine}}$	0.80
$F_{N\text{-methyldiphenylamine}}/F_{N\text{-ipropyldiphenylamine}}$	0,906	$F_{N\text{-methyldiphenylamine}}/F_{N\text{-Hexyldiphenylamine}}$	0.78
$F_{N\text{-methyldiphenylamine}}/F_{N\text{-iButyldiphenylamine}}$	0.83	$F_{N\text{-methyldiphenylamine}}/F_{N\text{-iHexyldiphenylamine}}$	0.79

Spectre démontrant la présence de méthanol.

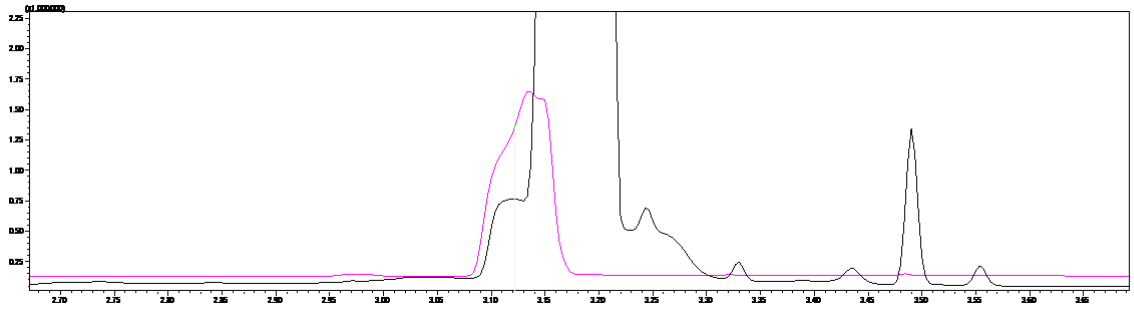


Figure Spectre noir : chromatogramme réactionnel issu de la réaction ($Ru_3(CO)_{12}$ + LiCl (10mol%) + Ph_2NH dans NMP, 75 bar 1CO/2H_2 15h) Spectre rose : chromatogramme de TESOMe pur.

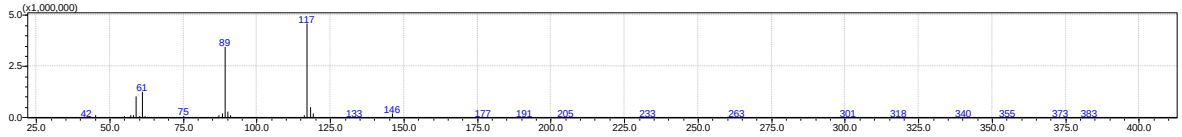


Figure Fragmentation du pic spectre rose correspondant à la synthèse de TES-OMe

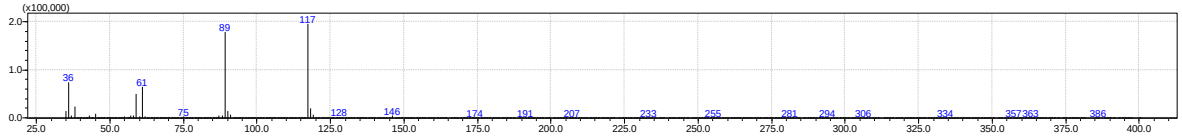


Figure Fragmentation du pic spectre noir correspondant à la réaction $Ru_3(CO)_{12}$ + LiCl (10mol%) + Ph_2NH dans NMP 75 bar 1CO/2H_2 15h

Chromatogramme de la réaction du N acétyldiphénylamine sous les conditions de réactions classiques.

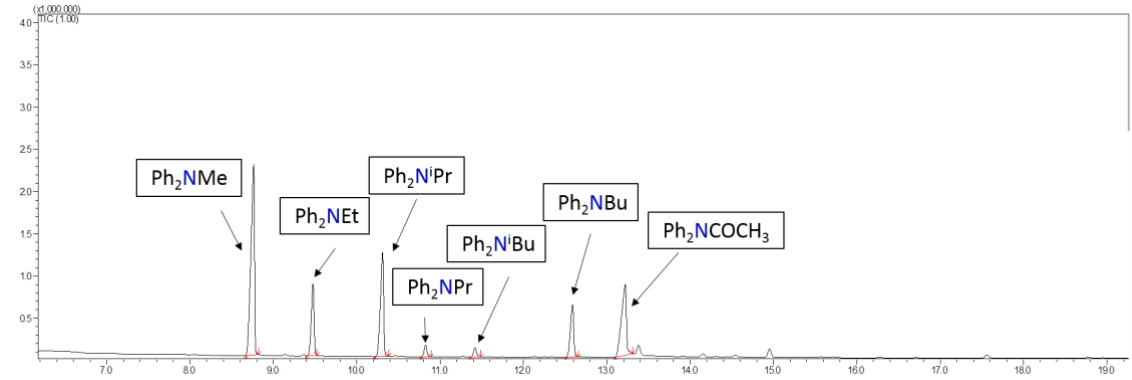


Figure $Ru_3(CO)_{12}$ + LiCl (10mol%) + Ph_2NH, MeI (1 eq) dans NMP, 75 bar 1CO/2H2 15h

Chromatogramme de la réaction d'homologation à partir de la N-méthyldiphénylamine.

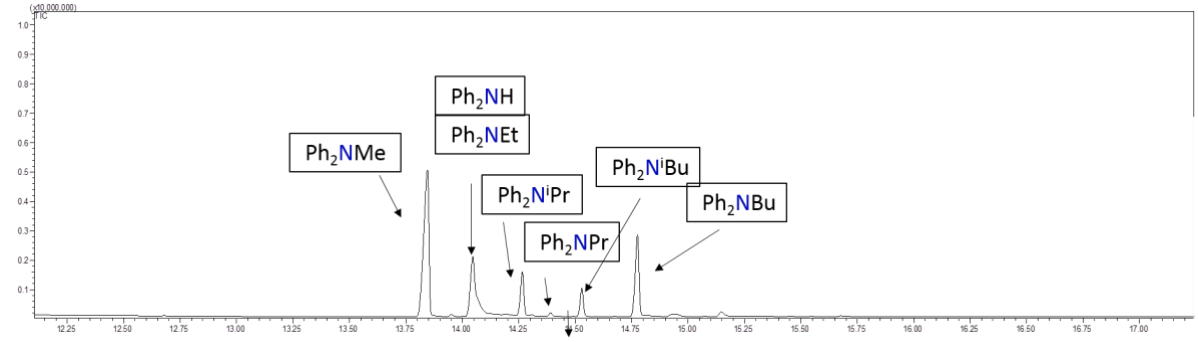


Figure Ru_3CO_{12} (6 mol%), MeI(1eq), LiCl (10mol%), 1CO/10H_2 75bar, Ph_2NMe 200°C, 15h, NMP

Chromatogramme de la réaction entre Ph_2NH et l'acétone sous les conditions de réaction standard.

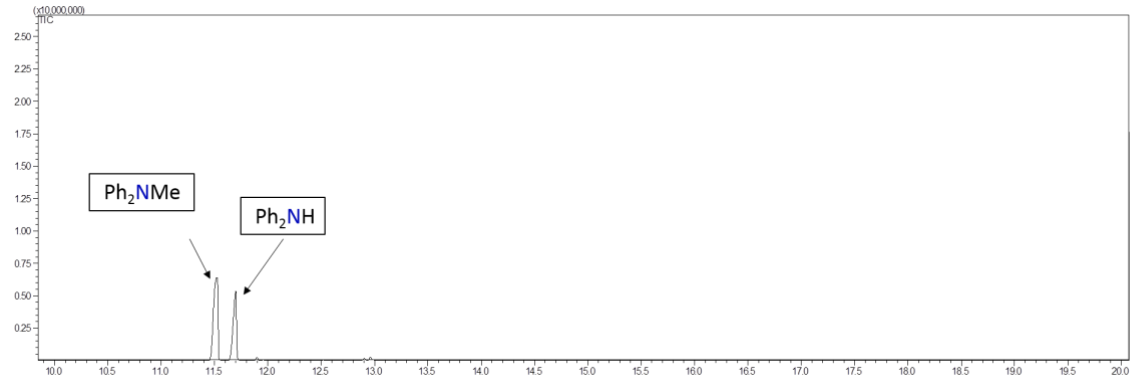


Figure Ru_3CO_{12} (6 mol%), LiCl (10mol%), 1CO/10H_2 75bar, Ph_2NMe 200°C, 15h, NMP

Chromatogramme GC démontrant la présence de CO lors de la réaction d'homologation avec un mélange CO_2/H_2

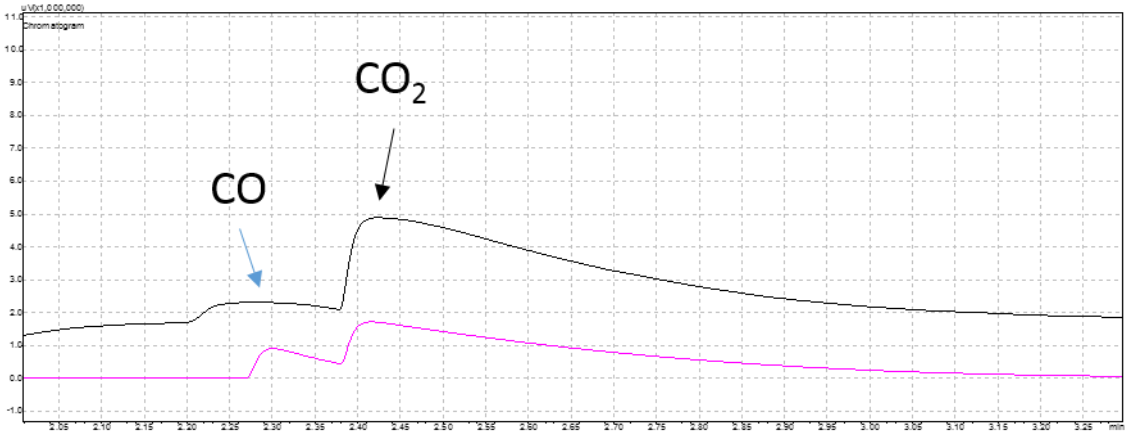


Figure Spectre GC de la phase gaz présente dans l'autoclave à température ambiante après la réaction d'homologation (Spectre rose : Ru_3CO_{12} (6mol%), MeI(1eq), LiCl (10mol%), $1CO_2/3H_2$, Ph_2NMe 200°C 75bar, Spectre noir : GC de CO avec des impuretés de CO_2)

Bibliographie

1. John, J. M., Loorthuraja, R., Antoniuk, E. & Bergens, S. H. Catalytic hydrogenation of functionalized amides under basic and neutral conditions. *Catal. Sci. Technol.* **5,** 1181–1186 (2015).

2. Scanlon, J. T. & Willis, D. E. Calculation of Flame Ionization Detector Relative Response Factors Using the Effective Carbon Number Concept. *J. Chromatogr. Sci.* **23,** 333–340 (1985).

3. Hou, D., Wang, M., Chung, M., Hsieh, Y. & Gavin, H.-H. Formation of 4,5,6,7-Tetrahydroisoindoles by Palladium-Catalyzed Hydride Reduction. *J. Org. Chem.* **72,** 9231–9239 (2007).

4. Selva, M., Perosa, A., Tundo, P. & Ambientali, S. Selective N , N -Dimethylation of Primary Aromatic Amines with Methyl Alkyl Carbonates in the Presence of Phosphonium Salts. 5770–5773 (2006). doi:10.1021/jo060674d

5. Alcázar, J. Reproducibility Across Microwave Instruments: Preparation of a Set of 24 Compounds on a Multiwell Plate under Temperature-Controlled Conditions. *J. Comb. Chem.* **7,** 353–355 (2005).

6. Zheng, J., Darcel, C. & Sortais, J. Methylation of secondary amines with dialkyl carbonates and hydrosilanes catalysed by iron complexes. *Chem. Commun.* **50,** 14229–14232 (2014).

7. Huang, L. & Zhao, J. C60-Bodipy dyad triplet photosensitizers as organic photocatalysts for photocatalytic tandem oxidation/[3+2] cycloaddition reactions to prepare pyrrolo[2,1-a]isoquinoline. *Chem. Commun.* **49,** 3751 (2013).

8. Jaźwiński, J. Interaction of amines with rhodium(II) tetracarboxylates in solution: formation of nitrogenous stereogenic center. *Tetrahedron: Asymmetry* **17,** 2358–2365 (2006).

9. Qiu, D. *et al.* Electrochromic and proton-induced phosphorescence properties of Pt(<scp>ii</scp>) chlorides with arylamine functionalized cyclometalating ligands. *J. Mater. Chem. C* **1,** 695–704 (2013).

10. Walter F.E, Lyford J IV, Preparation of sodium cobalt tetracarbonyl . Inorg. Chem., 1970, 9, (8), 1932-1933

11. J.A. Gladysz, Tam. W., One-flask preparation of analytically pure dipotassium tetracarbonylferrate. J. Org. Chem., 1978, 43 (11), 2279-2280

ÉCOLE DOCTORALE
Sciences chimiques : molécules, matériaux, instrumentation et biosystèmes

Titre : Création de liaisons C–C et C–N par transformation catalytique du CO et du CO_2

Mots clés : Carbonylation, homologation, amine, catalyse homogène, CO, CO_2, hydrogénation, hydrosilylation

Résumé : Hormis la préparation de l'acide salicylique et de l'urée, peu de tentatives ont été réalisées jusqu'à présent pour promouvoir la formation de liaisons C–C et C–N à partir du CO_2. Cette thèse présente de nouveaux procédés catalytiques permettant la formation de molécules organiques azotées grâce à la création de liaisons C–N et C–C par transformation catalytique du CO et du CO_2. Les cibles retenues sont les amides ainsi que les alkylamines qui sont essentiels en chimie organique fine et d'origine pétrosourcés. Dans un premier temps, la synthèse d'amide par carbonylation formelle de la liaison C–N sera étudiée grâce à des catalyseurs à base de métaux carbonyles. Dans un second temps, des procédés d'homologation des amines seront décrits grâce à l'utilisation de catalyseurs métalliques. La première stratégie impliquera l'utilisation de catalyseur de [Co], en présence de CO et de silanes et permettra l'homologation sélective des liaisons N-méthyle en N-éthyle sous de faible pression de CO et jusqu'au N-pentyle sous de fortes pressions. Dans un second temps l'utilisation d'un catalyseur de [Ru] en présence d'un gaz de synthèse (CO/H_2) nous permettra de démontrer la possibilité de l'homologation de la diphénylamine. Enfin, la compréhension de ce système nous permettra de transposer cette réaction à l'utilisation du CO_2 comme subsbtitue du CO.

Title Creation of C–C and C-N bonds by catalytic transformation of CO and CO_2

Keywords : Carbonylation, homologation, amine, homogenous catalysis, CO, CO_2, hydrogenation, hydrosilylation

Abstract : Apart from the preparation of salicylic acid and urea, few attempts have been made so far to promote the formation of C–C and C–N bonds from CO_2. This thesis describes new catalytic processes allowing the formation of nitrogen compounds through the creation of C–N and C–C bonds by catalytic transformations of CO and CO_2. The chosen targets are the amides and the alkylamines which are essential in fine organic chemistry and yet prepared from petrochemicals. In a first part, the amide synthesis by formal carbonylation of the C–N bond was studied using catalysts based on first row transition metal carbonyl complexes. In a second part, methods enabling homologation of amines are described through the use of metal catalysts. The first strategy involved the use of cobalt catalysts in presence of CO and hydrosilanes which allow the selective homologation of N-methyl into N-ethyl derivatives under a low CO pressure (P= 8 bar). Also, the alkyl chain can be homologated under elevated CO pressures to reach N-pentyl derivatives. Finally, the use of a ruthenium catalyst in presence of a synthesis gas (CO / H_2) allowed us to demonstrate the possibility of the homologation of the diphenylamine. Understanding this system led to translate the amine homologation with syngas to the use of CO_2 as a substitute for CO.