



**HAL**  
open science

## Le fer, un métal “ précieux ” au service d’une réaction à économie d’atomes

Adrien Stadler, Richard Gil, Sophie Bezzenine, Jérôme Hannedouche

### ► To cite this version:

Adrien Stadler, Richard Gil, Sophie Bezzenine, Jérôme Hannedouche. Le fer, un métal “ précieux ” au service d’une réaction à économie d’atomes. *L’Actualité Chimique*, 2022, 473-474, pp.33-39. hal-03850243

**HAL Id: hal-03850243**

**<https://hal.science/hal-03850243>**

Submitted on 18 Nov 2022

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

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

# Le fer, un métal précieux au service d'une réaction à économie d'atomes

Adrien Stadler, Richard Gil, Sophie Bezzenine et Jérôme Hannedouche\*

<sup>1</sup>Université Paris-Saclay, CNRS, Institut de chimie moléculaire et des matériaux d'Orsay (ICMMO), 91405 Orsay cedex, France; adrien.stadler@universite-paris-saclay.fr; richard.gil@universite-paris-saclay.fr; sophie.bezzenine@universite-paris-saclay.fr; [jerome.hannedouche@universite-paris-saclay.fr](mailto:jerome.hannedouche@universite-paris-saclay.fr)

**Résumé** L'addition directe d'une liaison N-H sur une double liaison carbone-carbone non activée, appelée réaction d'hydroamination des alcènes, est l'une des approches les plus attractives pour la synthèse d'amines, offrant un procédé économe en atomes à partir de réactifs relativement peu onéreux et faciles d'accès. Ces dernières années, l'essor de la catalyse au fer a donné naissance à des stratégies nouvelles et efficaces qui reposent non seulement sur des modes d'activation classiques à deux électrons, mais aussi sur de nouvelles réactivités radicalaires. Cet article présente ces différentes stratégies ferrocatalysées qui ont conduit à des avancées majeures dans le domaine de la réaction d'hydroamination des alcènes non activés.

**Mots-clés :** fer, hydroamination d'alcènes, amines.

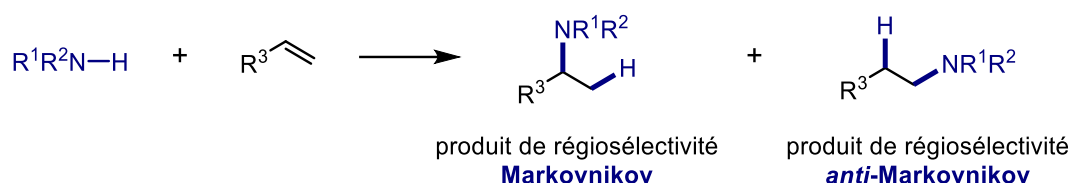
**Abstract** **Iron: a « precious » metal for an atom-economical reaction**

The direct addition of an N-H bond to an unactivated carbon-carbon double bond, known as the alkene hydroamination reaction, is one of the most attractive approaches for the synthesis of amines, offering an atom-economical process from relatively inexpensive and ubiquitous reagents. In recent years, the growth of iron catalysis has given birth to new and effective strategies that rely not only on classical two-electron activation modes but also on novel radical reactivities. This article presents these different iron-catalysed strategies which have led to major advances in the field of non-activated alkene hydroamination reaction.

**Keywords:** Catalysis, iron, alkene hydroamination, amines.

## 1. Introduction

Les amines, famille de composés possédant l'un des groupements fonctionnels les plus importants en chimie organique, sont utilisées dans de nombreux domaines tels que la chimie pharmaceutique, la chimie lourde ou la chimie de spécialités. Elles sont donc des briques moléculaires privilégiées pour la construction d'architectures plus complexes. Le développement de méthodes de synthèse efficaces, peu coûteuses et respectueuses de l'environnement, est un enjeu majeur de la chimie moderne. L'addition directe d'une liaison N-H sur une double liaison carbone-carbone non activée, appelée réaction d'hydroamination des alcènes, est l'une des approches les plus attractives. Elle offre en effet un procédé 100 % économe en atomes sans formation d'aucun sous-produit, et ceci à partir de réactifs relativement peu onéreux et facilement disponibles. Bien que thermodynamiquement possible, cette réaction, *a priori* simple, souffre d'une barrière d'activation élevée due en partie à la répulsion électronique intrinsèque entre les électrons  $\pi$  de l'oléfine non activée et les doublets non liants de l'atome d'azote. De plus, l'entropie négative de la réaction rend inefficace l'élévation de température pour surmonter cette barrière énergétique. Cette approche est donc cinétiquement difficile en l'absence de catalyseur. Néanmoins, la catalyse offre des opportunités pour le contrôle de la chimio-, régio- et stéréosélectivité de la transformation, qui est essentiel pour une application de la méthodologie en synthèse.



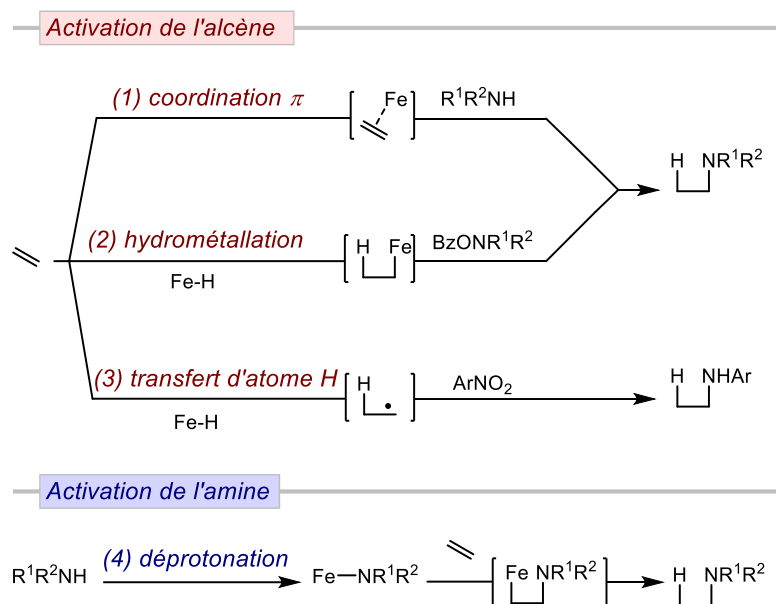
**Figure 1** - Réaction d'hydroamination des alcènes non activés.

À la lumière de ces défis, une variété de systèmes catalytiques a été développée au fil des années pour résoudre certaines de ces difficultés. Bien que des avancées importantes aient été réalisées ces dernières décennies à l'aide de catalyseurs à base d'éléments des groupes 1-5, la demande croissante pour des catalyseurs d'hydroamination à plus forte compatibilité fonctionnelle et à plus large champ d'applications a stimulé le développement de systèmes catalytiques à base de métaux de transition tardifs ou exempts de métal. Si la faible réactivité inhérente des alcènes simples non activés au regard de l'addition peut être contournée en utilisant des alcènes plus réactifs comme des styrènes, des diènes 1,2 ou 1,3 ou des alcènes possédant une tension de cycle comme le norbornène ou le norbornadiène, l'addition directe d'une amine sur un alcène aliphatique hautement régio- et énantiocontrôlée reste toujours aujourd'hui un défi majeur à relever. De plus, malgré l'intérêt industriel, la régiosélectivité *anti*-Markovnikov reste moins développée que la régiosélectivité Markovnikov (*figure 1*), même si la catalyse photoredox a récemment apporté des solutions concluantes pour certaines oléfines riches en électrons. La chimiosélectivité peut également être problématique avec certains métaux de transition tardifs en raison de la réaction d'élimination de type  $\alpha$ -hydrure compétitive et souvent favorable, conduisant à la formation des produits secondaires d'amination oxydante. Un autre défi important à surmonter lors du développement de systèmes catalytiques à base de métaux de transition tardifs est la forte aptitude des amines primaires non protégées à se coordonner au centre métallique souvent acide de Lewis, réduisant fortement sa réactivité. Cette particularité a conduit les chercheurs à focaliser leur attention sur des amines de faible basicité, via dans certains cas, l'emploi d'une stratégie de protection-déprotection qui est préjudiciable à l'efficacité globale du processus. L'addition directe d'amines primaires non protégées pour une « synthèse idéale » reste un objectif de recherche ambitieux mais souvent problématique.

L'essor grandissant de la catalyse avec des métaux de transition abondants a naturellement envahi et remodelé le domaine de l'hydroamination en donnant naissance à des stratégies nouvelles et efficaces qui reposent non seulement sur des modes d'activation classiques, mais aussi sur de nouvelles réactivités de type radicalaire. Parmi les métaux abondants, le fer offre aujourd'hui la palette de stratégies d'activation la plus diversifiée et tend à devenir un métal « précieux », enclin à résoudre les défis de cette réaction à économie d'atomes en proposant une méthodologie à faible impact environnemental. Cet article présente les différentes stratégies d'activation au fer mises en place au cours des années et les avancées prometteuses réalisées pour lever certains verrous scientifiques en catalyse d'hydroamination. L'accent est mis sur les systèmes catalytiques mettant en jeu exclusivement des alcènes non activés (excluant les diènes 1,2 et 1,3) et pour lesquels des études mécanistiques ont été menées afin d'élucider les modes d'activation et de fonctionnement du métal.

## 2. Stratégies d'activation

Au fil des années, différentes approches ont vu le jour pour s'attaquer aux défis liés à cette réaction à économie d'atomes. Selon la nature des systèmes catalytiques impliqués, ces premières approches reposent sur des stratégies d'activation par le métal, soit de la fonction alcène, soit de la fonction amine. En présence d'un métal acide de Lewis, l'alcène peut être électroniquement activé par coordination  $\pi$  de la double liaison carbone-carbone au métal, pour faciliter une attaque nucléophile de l'amine (*figure 2, (1)*).



**Figure 2** - Différentes stratégies d'activation mises en jeu par le fer en catalyse d'hydroamination des alcènes non activés.

D'autre part, de manière similaire à la famille bien connue des catalyseurs à base des éléments des groupes 1-5, la réaction de formation de la liaison C-N peut être initiée par la déprotonation de la fonction amine via un catalyseur de fer muni d'un ligand basique. Cette étape conduit à la formation d'un complexe métal-amido réactif (*figure 2, (4)*). La formation de la liaison C-N résulte alors de l'insertion de l'alcène dans la liaison  $\sigma$  métal-amido.

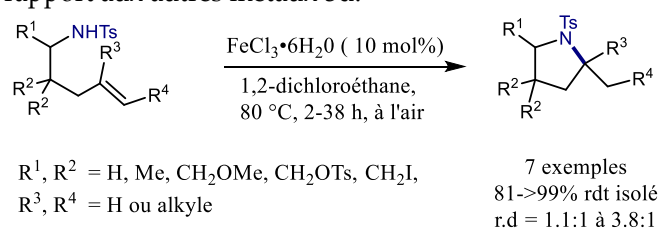
En plus de ces deux stratégies d'activation bien établies, de nouvelles stratégies formelles impliquant des espèces Fe-H ont récemment émergé pour l'activation de la fonction alcène. En effet, un complexe hydruure de fer généré *in situ* dans le milieu réactionnel peut réagir avec l'oléfine par une réaction d'hydrométallation (*figure 2, (2)*) ou de transfert d'atome d'hydrogène (*figure 2, (3)*) pour former une nouvelle espèce nucléophile possédant une liaison fer-carbone ou portant un radical alkyle. La réaction de la liaison fer-carbone avec un composé azoté électrophile ( $BzONR^1R^2$ ), et non plus nucléophile, conduit à la formation de la liaison C-N envisagée. Pour le carboradical, une séquence successive de réduction monoélectronique, promue par des espèces hydruure de fer, et de couplage radicalaire intermoléculaire conduit, par réaction avec un dérivé nitré aromatique utilisé comme précurseur de la fonction amine ( $ArNO_2$ ), au produit d'hydroamination.

### 3. Activation de l'alcène par coordination- $\pi$ en présence d'amines électrodéficientes

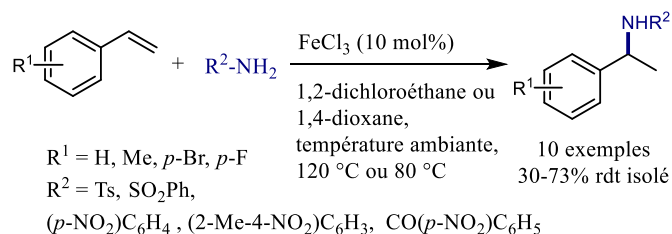
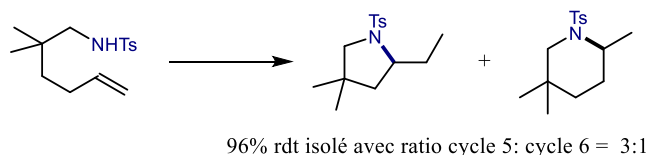
Bien que la première réaction d'hydroamination catalysée par un métal de transition ait été rapportée au début des années 1970, il a fallu attendre 2006 pour voir apparaître les premiers exemples de catalyse d'hydroamination des alcènes mettant en jeu des sels de fer aux degrés d'oxydation élevés ( $\geq +II$ ) [1]. Ceci est d'autant plus surprenant que le caractère acide de Lewis de ces sels a été exploité depuis de nombreuses années dans le cadre de la formation de liaisons carbone-carbone ou carbone-hétéroatome, pour l'activation de groupements fonctionnels insaturés carbonyles (via la formation d'un complexe  $\pi$  entre l'oxygène et le métal) ou carbonés (via une coordination- $\pi$  de la liaison). La source métallique la plus communément utilisée est le chlorure de fer commercialement disponible au degré d'oxydation +III, en présence ou non de sels d'argent ( $AgX$ ,  $X = OTf$  ou  $SbF_6$ ) en excès par rapport au fer. L'addition de sels d'argent permet de générer dans le milieu réactionnel d'autres sources de fer(III) tels que  $FeX_3$  par abstraction des atomes de chlore. La nature faiblement coordinante de ces contre-anions  $X$  exacerbe l'acidité de Lewis du métal et augmente donc sa réactivité. En présence de ces divers sels de fer, les réactions d'hydroamination peuvent être réalisées

sans besoin d'exclure l'oxygène et l'humidité de l'air. Lors du développement de réactions catalysées par des acides de Lewis, une attention particulière doit être accordée à la possibilité d'une catalyse par acide de Brønsted dissimulé dans le milieu réactionnel. En effet, la simple présence de traces d'eau peut par exemple engendrer l'hydrolyse même partielle des chlorures et triflates de sels métalliques, et conduire à une formation d'acides de Brønsted qui peuvent eux-mêmes catalyser la réaction.

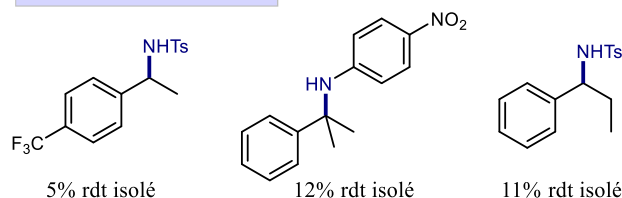
Les premiers travaux ont porté sur des réactions d'hydroamination intramoléculaires. Le trichlorure de fer(III) hexahydrate en quantité catalytique peut promouvoir la cyclisation des aminoalcènes dont la fonction amine est protégée par un groupement tosylé pour former des pyrrolidines (cycles à cinq chaînons) avec de bons rendements [1] (figure 3, haut). La nature du contre-ion et le degré d'oxydation du fer influencent le résultat de la réaction. Le chlorure de fer(II) hexahydrate donne des rendements plus faibles et d'autres sources de fer(III) ne montrent aucune réactivité. Parmi les autres chlorures et triflates de métaux de transition abondants testés (Co, Zn, Ni, Cu), seule la combinaison  $\text{Cu}(\text{OTf})_2/\text{AgOTf}$  donne un rendement satisfaisant mais avec un temps de réaction huit fois plus long. Ceci illustre l'avantage que peut apporter le fer en catalyse d'hydroamination par rapport aux autres métaux 3d.



#### Illustration des limitations



#### Illustration des limitations



**Figure 3** - Réaction d'hydroamination intra- et intermoléculaire des amines tosylées catalysée par le trichlorure de fer.

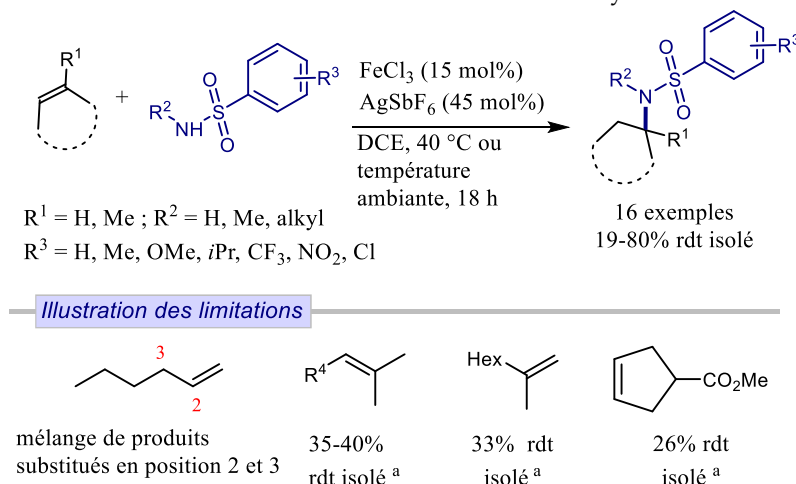
La méthodologie est compatible avec des oléfines terminales mono- ou disubstituées, et avec des oléfines internes qui sont réputées difficilement réactives. Elle accepte aussi la présence de groupements fonctionnels tels qu'un ester, un alcool tosylé et même un iodure. Ce dernier ne subit pas de réaction d'élimination comme cela est classiquement observé avec les métaux de transition tardifs. Néanmoins, la limitation majeure de cette méthode est la perte de régiosélectivité de la réaction lors de la construction de cycles à six ou sept chaînons, qui conduisent majoritairement à la formation du cycle à cinq chaînons (figure 3, haut). Il est à noter que l'activité de la réaction catalysée par

$\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  est inhibée en présence d'un piège à proton comme la 2,6-di-tert-butylpyridine (10 mol%), mais aucune réaction de cyclisation n'a lieu en présence d'acide chlorhydrique (30 mol%) comme catalyseur.

Les premiers exemples de réaction d'hydroamination intermoléculaire ont été rapportés l'année suivante, à l'aide du trichlorure de fer [2] (figure 3, bas). L'addition d'amines porteuses de groupements électroattracteurs sur des dérivés styréniques en présence de  $\text{FeCl}_3$  (10 mol%), hexahydraté ou anhydre, conduit régiosélectivement à la formation d'amines  $\alpha$ -arylés avec des rendements modérés à élevés. De nouveau, la source de fer utilisée joue un rôle important puisque d'autres sels de fer à différents degrés d'oxydation donnent une conversion nulle ou faible. Bien que des limitations aient été observées (figure 3, bas), cette méthodologie a récemment permis l'addition intermoléculaire de dérivés *N*-hétérocycliques sur des alcènes (hétéro)arylés [3-4].

Plus récemment, la réaction d'hydroamination intermoléculaire du *p*-toluènesulfonamide et du cyclohexène a été étudiée en présence d'une quantité catalytique de sels de fer [5] (figure 4). Il a été montré que l'ajout de sels d'argent ( $\text{AgSbF}_6$  ou  $\text{AgAsF}_6$ , trois équivalents par rapport au fer) était nécessaire pour observer une conversion convenable en produit d'hydroamination Markovnikov. Des expériences de contrôle suggèrent que le fer joue le rôle du catalyseur principal. D'autres classes d'amines électrodéficientes ne fournissent pas de produit d'hydroamination, probablement en raison d'une plus forte coordination au métal. D'autres cycles de petite taille (cyclopentène, cycloheptène) réagissent aussi bien, tandis que des cycles de plus grande taille (cyclooctène, cyclododécane) ne donnent pas de produit d'hydroamination. Des alcènes non symétriques, tels que l'hex-1-ène, fournissent un mélange de produits substitués en position 2 et 3, probablement lié à une transposition lors de la formation d'un carbocation. Pour les oléfines trisubstituées plus réactives, même si de plus faibles rendements sont obtenus, il a été nécessaire d'effectuer la transformation en l'absence de sels d'argent car ces derniers favorisaient la réaction de dimérisation de l'oléfine au profit de la réaction d'hydroamination (figure 4).

Les travaux menés ces dernières années avec les sels de fer(III) comme acides de Lewis illustrent bien le potentiel du fer à résoudre certains défis liés à la réaction d'hydroamination intra- et intermoléculaire. Néanmoins, un des points bloquants de ces systèmes, qui est intrinsèquement lié au mode d'activation mis en jeu, est le besoin de recourir à des amines déficientes en électrons afin de prévenir la coordination préférentielle de l'amine au centre métallique au détriment de l'alcène. De plus, il est indispensable d'employer des oléfines propices à une attaque nucléophile et ne pouvant subir une réaction d'isomérisation de la fonction alcène métallo-catalysée.

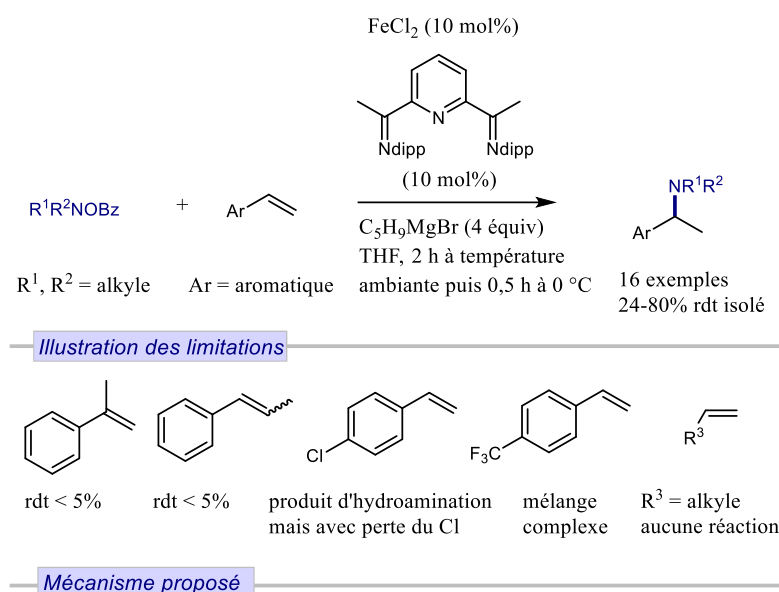


**Figure 4** - Réaction d'hydroamination intermoléculaire des oléfines aliphatiques et des sulfonamides catalysée par le trichlorure de fer en présence de sels d'argent. <sup>a</sup> :  $\text{FeCl}_3$  seul.

#### 4. Activation par hydrométallation

En 2014, une stratégie alternative à l'addition directe d'une liaison N-H sur une double liaison carbone-carbone non activée a été développée [6]. Cette stratégie exploite la chimie de réduction des complexes d'hydrure de fer (généralisé *in situ*) et le caractère électrophile des esters d'hydroxylamines. Dans cette approche, la combinaison de dichlorure de fer(II) et de 2,6-diiminopyridine, en présence de quatre équivalents de bromure de cyclopentylmagnésium comme agent réducteur, est efficace pour promouvoir de façon catalytique la réaction d'hydroamination entre une large gamme d'oléfines aromatiques et d'esters d'hydroxylamines avec une régiosélectivité Markovnikov (*figure 5*). Cette stratégie d'amination électrophile a initialement été développée à partir de catalyseurs d'hydrure de cuivre associés à des biphosphines énantiopures et générés à partir d'hydrosilanes [7]. L'avènement de cette stratégie au cuivre a aujourd'hui révolutionné le domaine de l'hydroamination et a amené la méthodologie d'hydroamination à un haut niveau d'applications en synthèse qui n'a jamais été atteint par aucun procédé d'hydrofonctionnalisation métallo-catalysé. Néanmoins, le champ d'applications de ce protocole au fer n'est pas aussi étendu que celui au cuivre (*figure 5*).

D'un point de vue mécanistique, le dichlorure de fer est tout d'abord alkylé par le réactif de Grignard pour former l'espèce catalytique active **A** (*figure 5*). La coordination du styrène sur cet intermédiaire suivie d'une  $\sigma$ -élimination d'hydrure conduit au complexe d'hydrure de fer **C**. Celui-ci s'engage ensuite dans une réaction d'insertion migratoire 1,2 régiosélective d'alcène pour former l'alkyle de fer **D**. L'amination électrophile avec la *O*-benzoyl-*N*-hydroxylamine conduit alors à la formation de la liaison C-N. L'espèce catalytique active **A** est finalement régénérée par réaction du réactif de Grignard en excès avec le benzoate de fer **E**.



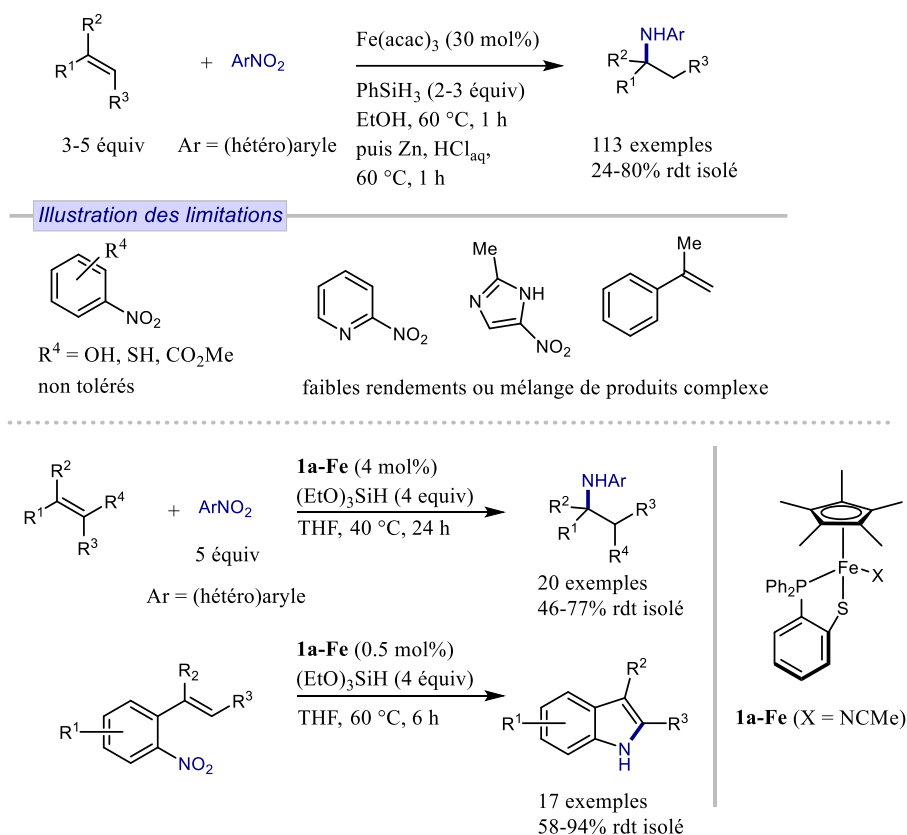
**Figure 5** - Hydroamination s\u00e9lective de type Markovnikov des vinyлар\u00e8nes et des esters d'hydroxylamine catalys\u00e9e par le fer.

## 5. Activation par transfert d'atome d'hydrog\u00e8ne

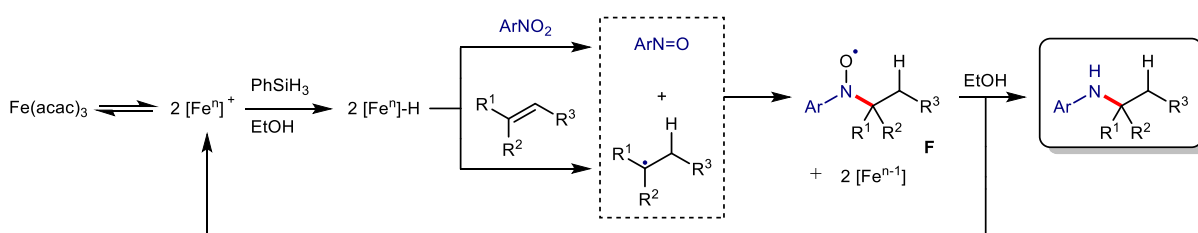
En 2015, a \u00e9t\u00e9 rapport\u00e9 un nouveau proc\u00e9d\u00e9 faisant appel \u00e0 la r\u00e9activit\u00e9 radicalaire des complexes hydrures de fer, et plus particuli\u00e8rement leur habilit\u00e9 \u00e0 transf\u00e9rer un atome d'hydrog\u00e8ne \u00e0 un alc\u00e8ne [8]. Cette approche, qui diff\u00e8re des strat\u00e9gies d'activation reposant sur une r\u00e9activit\u00e9 \u00e0 deux \u00e9lectrons pr\u00e9sent\u00e9e jusqu'\u00e0 maintenant, avait d\u00e9j\u00e0 \u00e9t\u00e9 exploit\u00e9e avec succ\u00e8s pour la formation radicalaire de liaison carbone-carbone [9]. Ce proc\u00e9d\u00e9 d'hydroamination formelle au fer permet la pr\u00e9paration d'(h\u00e9t\u00e9)arylamines secondaires substitu\u00e9es \u00e0 partir d'alc\u00e8nes mono- ou polysubstitu\u00e9s et de nitro(h\u00e9t\u00e9)ar\u00e8nes. Une grande vari\u00e9t\u00e9 d'amines secondaires h\u00e9t\u00e9roaryl\u00e9es encombr\u00e9es peut \u00eatre produite par cette m\u00e9thode avec une totale s\u00e9lectivit\u00e9 en faveur du produit Markovnikov (*figure 6*, haut). L'ac\u00e9tylac\u00e9tonate de fer(III) et le ph\u00e9nylsilane utilis\u00e9 comme r\u00e9ducteur favorisent la formation *in situ* d'esp\u00e8ces hydrures de fer  $[\text{Fe}^{\text{n}}]-\text{H}$ . Ces derni\u00e8res provoquent la r\u00e9duction simultan\u00e9e du nitro(h\u00e9t\u00e9)ar\u00e8ne et de l'ol\u00e9fine en respectivement un nitroso(h\u00e9t\u00e9)ar\u00e8ne et un radical alkyle par



transfert d'atome d'hydrogène (figure 7). Le produit d'hydroamination formelle résulterait de l'attaque du radical alkyle sur le nitroso(hétéro)arène, conduisant à une nouvelle espèce radicalaire **F** qui subirait ensuite une étape d'éthanolysé suivie d'une réduction par transfert monoélectronique [10].



**Figure 6** - Réactions d'hydroamination inter- et intramoléculaire d'alcènes à partir de nitro(hétéro)arènes catalysée par le fer.



**Figure 7** - Mécanisme d'hydroamination des alcènes à partir de nitro(hétéro)arènes par transfert d'atome d'hydrogène promu par un espèce hydrure de fer.

Le principal avantage de ce système catalytique, comparé aux autres méthodes de formation de liaisons C-N, repose sur sa compatibilité à l'oxygène et à l'air, et avec un nombre remarquable de groupes fonctionnels. Cependant, ce protocole est surtout limité aux nitro(hétéro)arènes avec quelques exceptions (figure 6, haut). Cette réaction peut être appliquée à des nitroalcanes, avec néanmoins une plus faible réactivité, et à des oléfines aliphatiques mais qui doivent être utilisées en excès, ce qui constitue une véritable limitation. Par la suite, l'emploi de l'isopropoxy(phényl)silane à la place du phénylesilane et des complexes d'amine-bis(phénolate) de fer(III) au lieu de l'acétylacétonate de fer(III) ont permis de rendre le système catalytique plus actif, et de mener les réactions avec des charges catalytiques nettement inférieures à celles utilisées originellement, voire, dans certains cas, d'effectuer ces réactions à température ambiante [11-13].

Cette stratégie basée sur l'utilisation de dérivés nitrés continue de susciter un vif intérêt puisqu'en 2020, un nouveau système catalytique composé d'un complexe de fer(II) de structure demi-sandwich bien définie **1a-Fe** et de triéthoxysilane a été décrit pour la formation de diverses arylamines secondaires et de dérivés indoliques fonctionnalisés par hydroamination inter- et intramoléculaire (*figure 6, bas*) [14]. Ce système catalytique fournit, à partir d'alcènes aliphatiques et aryliques, des amines secondaires avec de meilleurs rendements que le système précédent, mais surtout ne nécessite que l'hydrosilane comme agent réducteur, contrairement au système précédent qui comprend un traitement réducteur additionnel par Zn/HCl<sub>aq</sub>.

## 6. Activation de l'amine par déprotonation

En 2014, notre groupe a rapporté une méthodologie inédite d'hydroamination des alcènes mettant en jeu directement des amines primaires non protégées grâce à l'emploi d'un catalyseur de fer de basse coordinence [15]. Cette méthodologie s'appuie cette fois sur l'activation de l'amine par une réaction de déprotonation avec un catalyseur de fer au caractère basique, conduisant à la formation d'un complexe métal-amido réactif. Ce mode d'activation est largement répandu en hydroamination avec des catalyseurs des groupes 1-5 mais reste peu développé avec les métaux 3d. De plus, contrairement à la stratégie d'activation de l'alcène par coordination- $\pi$ , cette approche s'affranchit de recourir à des amines protégées par un groupement électro-attracteur, et améliore donc l'efficacité globale du procédé en termes d'atomes et d'étapes de réaction.



limitante d'aminolyse selon l'état de transition **K**. Compétitivement, le complexe d'insertion **J** peut évoluer via une réaction d'élimination de type  $\sigma$ -hydrure pour former des sous-produits d'amination oxydante (imine and aminoalcène réduit). L'addition au milieu réactionnel d'une quantité catalytique de cyclopentylamine améliore la sélectivité de la réaction en faveur du produit d'hydroamination en réduisant la formation de ces produits. Cette amélioration peut provenir de la participation de la cyclopentylamine à l'étape limitante d'aminolyse. Cependant, la présence de cet équilibre influe négativement sur la vitesse de réaction. Afin de remédier à cet inconvénient, une stratégie alternative impliquant une modification rationnelle du ligand  $\sigma$ -dicétimate a récemment été explorée [17]. Grâce à l'étude mécanistique menée, il a été postulé qu'une augmentation de la gêne stérique autour du métal devrait défavoriser la voie d'élimination  $\sigma$ -H compétitive, et ainsi améliorer la sélectivité de la réaction en faveur du produit d'hydroamination. L'étude du comportement en catalyse de divers nouveaux complexes de fer dissymétriques possédant des variations électroniques et stériques sur l'un des groupements aryles du ligand a montré que l'introduction d'un groupement méthoxy en position *ortho* permet d'obtenir le complexe **2b-Fe** qui est significativement plus actif et sélectif que le système **2a-Fe**/cyclopentylamine (figure 8).

## 7. Conclusion Le fer, un métal précieux pour des avancées prometteuses

Le fer est devenu aujourd'hui un métal « précieux » dans l'arsenal du chimiste moderne souhaitant relever les défis de la réaction d'hydroamination des alcènes non activés et proposer une méthodologie à faible impact environnemental. Les propriétés intrinsèques de ce métal 3d a été un puissant levier pour l'émergence de stratégies d'activation alternatives et complémentaires qui reposent non seulement sur des réactivités classiques à deux électrons mais aussi sur des réactivités monoélectroniques originales. Ces nouvelles stratégies ferrocatalysées ont conduit à des avancées majeures dans le domaine tout en enrichissant le portefeuille des stratégies d'activation disponibles. Il est fort à parier que ces nouvelles stratégies inspireront le développement futur d'une chimie fascinante autour de cette réaction à économie d'atomes métallo-catalysée.

- [1] K. Komeyama, T. Morimoto, K. Takaki, A simple and efficient iron-catalyzed intramolecular hydroamination of unactivated olefins, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, p. 2938-41.
- [2] J. Michaux, V. Terrasson, S. Marque, J. Wehbe, D. Prim, J.-M. Campagne, Intermolecular FeCl<sub>3</sub>-catalyzed hydroamination of styrenes, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, *2007*, p. 2601-03.
- [3] Y. Peng, C. Quin, X. Chen, J. Li, H. Li, W. Wang, Iron-catalyzed anti-Markovnikov hydroamination of vinylpyridines, *Asian J. Org. Chem.*, **2017**, *6*, p. 694-697.
- [4] E. Xiao, X.-T. Wu, F. Ma, X. Feng, P. Chen, Y.-J. Jiang, Fe(OTf)<sub>3</sub>- and  $\gamma$ -cyclodextrin-catalyzed hydroamination of alkenes with carbazoles, *Org. Lett.*, **2021**, *23*, p. 449-453.
- [5] P.T. Marcyk, S.P. Cook, Iron-catalyzed hydroamination and hydroetherification of unactivated alkenes, *Org. Lett.*, **2019**, *21*, p. 1547-50.
- [6] C.B. Huehls, A. Lin, J. Yang, Iron-catalyzed intermolecular hydroamination of styrenes, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, p. 3620-3623.
- [7] Y.R. Liu, S.L. Buchwald, CuH-catalyzed olefin functionalization: from hydroamination to carbonyl addition, *Acc. Chem. Res.*, **2020**, *53*, p. 1229-43.
- [8] J. Gui *et al.*, Practical olefin hydroamination with nitroarenes, *Science*, **2015**, *348*, p. 886-891.
- [9] J.C. Lo, J. Gui, Y. Yabe, C.-M. Pan, P.S. Baran, Functionalized olefin cross-coupling to construct carbon-carbon bonds, *Nature*, **2014**, *516*, p. 343-348.
- [10] Le traitement Zn/HCl sert à réduire en produit d'hydroamination le produit secondaire résultant de la réaction entre le radical alkyle et le radical O-centré **F**.
- [11] C. Obradors, R.M. Martinez, R.A. Shenvi, Ph(i-PrO)SiH<sub>2</sub>: an exceptional reductant for metal-catalyzed hydrogen atom transfers, *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, *138*, p. 4962-71.
- [12] K. Zhu, M.P. Shaver, S.P. Thomas, Amine-bis(phenolate) iron(III)-catalyzed formal hydroamination of olefins, *Chem. Asian J.*, **2016**, *11*, p. 977-980.

- [13] K. Zhu, M.P. Shaver, S.P. Thomas, Chemoselective nitro reduction and hydroamination using a single iron catalyst, *Chem. Sci.*, **2016**, *7*, p. 3031-35.
- [14] H. Song, Z. Yang, C.-H. Tung, W. Wang, Iron-catalyzed reductive coupling of nitroarenes with olefins: intermediate of iron-nitroso complex, *ACS Catal.*, **2020**, *10*, p. 276-281.
- [15] E. Bernoud, P. Oulié, R. Guillot, M. Mellah, J. Hannedouche, Well-defined four-coordinate iron(ii) complexes for intramolecular hydroamination of primary aliphatic alkenylamines, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, p. 4930-34.
- [16] C. Lepori, E. Bernoud, R. Guillot, S. Tobisch, J. Hannedouche, Experimental and computational mechanistic studies of the  $\beta$ -diketiminatoiron(ii)-catalysed hydroamination of alkenes tethered to primary amines, *Chem. Eur. J.*, **2019**, *25*, p. 835-844.
- [17] C. Lepori, R. Guillot, J. Hannedouche *C<sub>i</sub>*-symmetric  $\beta$ -diketiminatoiron(ii) complexes for hydroamination of primary alkenylamines, *Adv. Synth.Catal.*, **2019**, *361*, p. 714-719.