THESE

Pour l'obtention du Grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE POITIERS
(ECOLE SUPERIEURE d'INGENIEURS de POITIERS)
(Diplôme National - Arrêté du 25 mai 2016)

École Doctorale 649 :
« *Rosalind Franklin* » - Énergie – Environnement - Biosanté
Secteur de Recherche : Chimie Organique, Minérale, Industrielle

.....

Présentée par :

Hana BENSALEM

****

Mono-amination catalytique de sucres

****

Directeur de Thèse :
Directrice de Thèse : Karine DE OLIVEIRA VIGIER
Co-directrice de Thèse : Sophie HAMEURY

****

Soutenue le 28/09/2023
devant la Commission d'Examen

****

JURY

Rapporteur	M. Christophe DARCEL, Pr, ISCR, Université de Rennes 1
Rapporteur	Mme. Anne PONCHEL, Pr, UCCS, Université d'Artois
Examinatrice	Mme. Florence POPOWYCZ, Pr, ICBMS, INSA de Lyon
Examinateur	M. Yves BLERIOT, Pr, IC2MP, Université de Poitiers
Directrice de thèse	Mme. Karine DE OLIVEIRA VIGIER, Pr, IC2MP, Université de Poitiers
Co-directrice de thèse	Mme. Sophie HAMEURY, MC, IC2MP, Université de Poitiers

Remerciements

Je souhaiterais tout d'abord remercier les membres du jury, le Professeur Christophe DARCEL et la Professeure Anne PONCHEL, pour avoir accepté de juger ces travaux de thèse en tant que rapporteurs. Je remercie la Professeure Florence POPOWYCZ et le Professeur Yves BLÉRIOT de participer à ce jury en tant qu'examinateurs. Je souhaiterais remercier également le Directeur de Recherche François JEROME d'avoir accepté d'être membre de ce jury de thèse et pour les nombreux conseils qu'il a pu me donner pendant ces trois années de thèse.

Je tiens à remercier le Professeur Yannick POUILLOUX pour m'avoir accueilli chaleureusement au sein de son laboratoire de recherche (IC2MP) et de m'avoir permis d'effectuer mes travaux de thèse dans les meilleures conditions. Je remercie également la Région Nouvelle Aquitaine et l'Université de Poitiers pour le financement de ces trois années de thèse.

Je souhaiterais exprimer toute ma gratitude à ma directrice de thèse, Karine DE OLIVEIRA VIGIER, qui m'a accompagné et fait confiance depuis mes premiers stages jusqu'à la fin de cette thèse. Karine, tu as été une personne déterminante dans ma vie professionnelle et personnelle et je t'en remercie infiniment. Merci d'avoir été disponible et d'avoir pris du temps pour aider tes étudiants et les autres membres de l'équipe malgré ton emploi du temps bien chargé. Un grand merci pour tous tes conseils, ton aide et tes explications qui ont permis à ce projet d'avancer et qui m'ont permis, à moi, d'apprendre beaucoup grâce à ton savoir et ton expertise.

Je tiens à remercier ma codirectrice de thèse, Sophie HAMEURY. J'ai été ravie d'être ta première doctorante et j'espère avoir été à la hauteur et que tu as bien apprécié cette première expérience en tant qu'encadrante. Merci de m'avoir appris les différentes astuces et les techniques des manipulations pour la chimie organique (surtout la micro-colonne). J'ai beaucoup appris grâce à toi et je t'en remercie beaucoup. Tu as toujours réussi à trouver du temps pour moi malgré ton emploi du temps chargé. Enfin, merci pour tes encouragements, ton soutien durant toute cette thèse et surtout, pendant ma rédaction.

De plus, je souhaiterais remercier Frédéric GUÉGAN pour m'avoir formée à la chimie théorique et pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire. Je te remercie également pour ta disponibilité et pour les nombreuses connaissances que tu m'as apportées.

Je remercie toutes les personnes de Platina. Cette thèse n'aurait jamais pu être aboutie sans votre contribution. Je pense plus particulièrement à Lilian, Laetitia, Julie, Sandrine, Quentin, Laurent, Kassandra, ainsi que Michel pour les chemises et les réacteurs, Jean Jacques pour la verrerie, Dimitri pour tous les problèmes au B30, Laurence pour l'IR et Karine pour l'administration. Je remercie également l'équipe chimie des sucres au B28 pour m'avoir aidée à séparer mes produits.

J'aimerais remercier toute l'équipe MédiaCat, Élodie, Sabine, Prince, Catherine, et Damien, ainsi que la StartUp Biosedev de Julien et Florent.

Je tiens à remercier tous mes collègues : Isaline, Tony, Armel, Ambeline, Sarah, Nora, Ludivine, Thomas, Adem, Valarmathi, Aymerick, Valeria, Pierre, Simon et Dorian sans oublier le grand sportif Yuri. Je remercie également mes collègues du bureau B1 et B27, Richail pour m'avoir aidé pour mes galères de DFT, Anaelle, Jonathan, Inès et Adrien pour les bons moments partagés ensemble.

J'aimerais remercier également mes collègues et mes amis, Aida, Zeina, Lama, Ghadi, Yeng Yeng, Teja, Ramzi, Teseer, Kafui, Laura et Rony pour m'avoir supporté au cours de ces trois ans, pour les nombreuses pauses repas que l'on a prises ensemble et pour Jawaker où j'ai toujours réussi à gagner!!! Merci également à tous mes collègues du B27, B30 et B35.

Et pour finir, j'aimerai remercier l'ensemble de ma famille et de mes amis qui ont toujours été là pour moi. Je remercie surtout Fabien, pour m'avoir soutenu et supporté pendant toute cette période malgré la distance. J'aimerais également accorder une pensée à mon père là-haut, qui m'a vu débuter cette thèse mais qui, malheureusement, ne me verra pas la finir. J'espère qu'il sera fier de moi de là où il est.

Résumé

Le développement de nouvelles méthodes durables permettant la conversion de composés oxygénés issus de la biomasse en molécules aminées à haute valeur ajoutée est très recherché. Plus particulièrement, l'amination de sucres présente un intérêt particulier pour différents domaines d'applications. Cette réaction est décrite dans la littérature et se fait généralement par amination réductrice et est donc limitée à la position anomérique des sucres. Afin d'aminer les fonctions alcools, il est possible d'utiliser la méthode d'auto-transfert d'hydrogène. L'un des verrous de cette réaction est la maîtrise de sa sélectivité qui peut dépendre de plusieurs paramètres tels que le type de substrat, la nature du catalyseur (homogène, hétérogène) ou les conditions expérimentales utilisées (température, pression, additif…). L'objectif de ces travaux de thèse est donc de réaliser l'amination d'un sucre, le methyl-α-D-glucoside, qui servira de substrat modèle, par réaction d'auto-transfert d'hydrogène. Le principal défi sera d'obtenir un contrôle de la sélectivité de la réaction spécifiquement vers la mono-amination du sucre, mais également un contrôle de la sélectivité vers la formation de l'amine secondaire ou tertiaire. La réaction pourra être contrôlée en modulant les conditions réactionnelles et notamment en utilisant un catalyseur de nature hétérogène ou homogène.

Mots-clés : amination, catalyse homogène, catalyse hétérogène, sucre, auto-transfert d'hydrogène, chimie durable.

Abstract

The development of new and sustainable alternative for the conversion of oxygenated compounds from biomass into high-value amino molecules is highly demanded. Specifically, the amination of sugars holds significant interest across various fields of application. The amination of carbohydrates has been described in the literature and generally occurs *via* reductive amination and is thus limited to the anomeric position. As an alternative to activate the alcohol functions, the borrowing hydrogen methodology can be used. The main scientific hurdle for this reaction is the control of the reaction selectivity which can be tuned by several parameters, including the substrate type, the catalyst nature (homogeneous or heterogeneous), the and experimental conditions (temperature, pressure, additives, etc.). The objective of this work is thus to develop a new methodology for sugar amination using methyl-α-D-glucoside as a model substrate, by borrowing hydrogen. The main challenge lies in controlling the reaction selectivity to achieve mono-amination of the sugar as well as the formation of secondary or tertiary amines. The reaction can be controlled by tuning the reaction conditions and more particularly using a heterogeneous or homogeneous catalyst.

Keywords: amination, homogeneous catalysis, heterogeneous catalysis, sugar, borrowing hydrogen, sustainable chemistry.

Abréviations

Å : Ångström

Ac : acétyle

Ac : acétyle

AcOEt : acétate d'éthyle

Ar : aryle

ATG : analyse thermogravimétrique

Bn : Benzyle

Bu : butyle

^{t}Bu : *tert*-butyle

BET : Théorie Brunauer, Emmett et Teller

BHMF : 2,5-bis(hydroxyméthyl)furane

BH : La méthodologie d'emprunt d'hydrogène

CataCXium® PCy : N-Phenyl-2-(dicyclohexylphosphino)pyrrole

°C : degré Celsius

Cat : catalyseur

Cp* : cyclopentadiènyle

CataCXium® PCy : 2-(Dicyclohexylphosphino)-1-phenyl-1H-pyrrole

Conv : conversion

CPME : méthoxycyclopentane

Dodec: dodécyle

DMSO : diméthylsulfoxyde

d : doublet

dd : doublet de doublet

dppf : 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène

DPEphos : Bis[(2-diphenylphosphino)phenyl] ether

Et : éthyle

équiv. ou éq : équivalent

GVL : γ-valérolactone

HMF: hydroxyméthylfurfural

h : heure

ICP-OES : Spectroscopie d'émission atomique à plasma à couplage inductif

IR : infrarouge

Josiphos : (Diphenylphosphino)ferrocenyl]ethyldicyclohexylphosphine ethanol

MeCN : acétonitrile

MeOH : méthanol

MeTHF : 2-méthyltétrahydrofurane

m : multiplet

Me : méthyle

M : concentration molaire

mol% : pourcentage molaire

MET : microscopie à transmission électronique

nm : nanomètre

***n*-Bu :** n-butyle

Oct: octyle

Prop : propyle

Ph : phényle

ppm : partie par million

q : quadruplet

R : tout groupement

Rdt ou Y : rendement

RMN : résonnance magnétique nucléaire

s : singulet

t : triplet

T : température

***t*-Bu :** *tert*-butyle

wt% : pourcentage massique

δ : déplacement chimique exprimé en ppm

Table des matières

Remerciements 4

Résumé 6

Abstract 7

Abréviations 8

Table des matières 12

Introduction Générale 18

CHAPITRE 1: 22

CHAPITRE 1: Amination d'alcools biosourcés 24

1. Généralités sur les amines 26

2. Les méthodes de production d'amines 28

2.1. Grandes découvertes pour la production d'amines 28

2.2. Amination par N-Alkylation 30

2.2.1. Alkylation d'amine à partir d'halogénures d'alkyles 30

2.2.2. Hydroamination 31

2.3. Amination par N-Acylation 32

2.4. Réaction d'amination réductrice 33

2.5. Amination par auto-transfert d'hydrogène 34

2.6. Conclusions 36

3. Amination d'alcools biosourcés par auto-transfert d'hydrogène 37

3.1. Généralités sur les alcools biosourcés 37

3.2. Amination d'alcools biosourcés en présence de catalyseurs hétérogènes et homogènes 38

3.2.1. Amination d'alcools gras 38

3.2.2. Amination d'alcools furaniques 41

3.2.2.1. Alcool furfurylique 42

3.2.2.2. 5-méthyl-2- furanméthanol 46

3.2.2.3. 2,5-bis(hydroxyméthyl)furane (BHMF) 47

3.2.2.4. 1-(2-furyl)éthanol 47
3.2.3. Amination des polyols 48
3.2.3.1. Diols 49
3.2.3.2. Triols 52
3.2.3.3. Sorbitol et ses dérives 56
3.2.3.3.1. Sorbitol et sorbitan 56
3.2.3.3.2. Isohexides 58
3.2.4. Amination des sucres 63
3.2.4.1. Sucres protégés 64
3.2.4.2. Sucres non protégés 65
4. Conclusions : objectifs et stratégies à partir de l'état de l'art 69
5. Références 72
CHAPTER 2: 82
CHAPTER 2: Experimental Section 84
1. Introduction 86
2. Materials and Methods 86
2.1. Materials 86
2.2. Computational method 87
2.3. Analysis 87
2.3.1. Nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR) 87
2.3.2. High-performance liquid chromatography (HPLC) 88
2.3.3. Liquid chromatography- mass spectrometry (LCMS) 89
2.4. Catalyst characterization methods 89
2.4.1. Thermogravimetry analysis (TGA) 89
2.4.2. Adsorption-desorption of nitrogen 90
2.4.3. Transmission electron microscopy (TEM) 90
2.4.4. Inductively coupled plasma optical emission spectrometry (ICP-OES) 91
3. Catalytic test: batch reactor 92
3.1. Batch reactor 92
3.2. General procedure for amination of methyl- α-D-glucoside in the presence of heterogenous catalyst 92

3.4. General procedure for amination of methyl- α-D-glucoside in the presence of homogenous catalyst 94
4. Synthesis and characterization of the standard aminated products 94
4.1. General synthesis 95
4.2. Synthesis of sugar-NHBu at the C6 position *via* reductive amination 97
4.3. Synthesis of sugar-NBu_2 at the C6 position *via* reductive amination 100
4.4. Synthesis of sugar-NHOct at the C6 position *via* reductive amination 103
4.5. Synthesis of sugar-$NOct_2$ at the C6 position *via* reductive amination 107
4.6. Synthesis of sugar-NHDodec at the C6 position *via* reductive amination 110
4.7. Synthesis of sugar-$NDodec_2$ at the C6 posistion *via* reductive amination 114
5. Conclusion 118
6. References 119
CHAPTER 3: 122
CHAPTER 3: Selective mono-amination of sugars in the presence of heterogenous catalyst 124
1. Introduction 126
2. Results 127
2.1. Amination of methyl- α-D-glucoside: optimization of the experimental conditions 127
2.1.1. Screening of commercial catalysts supported on Carbon 128
2.1.2. Effect of the amount of catalyst 131
2.1.3. Reaction kinetics 132
2.1.4. Effect of the amount of butylamine 133
2.1.5. Effect of the reaction temperature 134
2.1.6. Effect of the hydrogen pressure 135
2.1.7. Proposed mechanism 136
2.1.8. Effect of the solvent 140
2.2. Catalyst Recyclability 142
2.3. Characterization of recycled Ru/C 143
2.3.1. ICP-OES analysis 143
2.3.2. The N_2 adsorption/desorption at 77 K 143
2.3.3. Thermogravimetric (TG) analysis 144

2.3.4. Transmission electron microscopy (TEM) 145
2.4. Reaction scope 146
3. Conclusion 148
4. References 150
CHAPTER 4: 154
CHAPTER 4: Selective mono-amination of sugars in the presence of homogenous catalysts 156
1. Introduction 158
2. Results 161
2.1. Amination of methyl-α-D-glucoside: optimization of the experimental conditions 161
2.1.1. Effect of the atmosphere 163
2.1.2. Effect of the pressure 165
2.1.3. Kinetic profile 167
2.1.4. Reaction mechanism 168
2.1.5. Influence of the ratio between butylamine and methyl-α-D-glucoside 171
2.1.6. Influence of the temperature 172
2.1.7. Effect of the solvent 173
2.1.8. Influence of the catalyst loading 174
2.1.9. Ru-based homogeneous catalysts screening 175
2.2. Scope of the reaction 178
3. Conclusion 179
4. References 181
Conclusion Générale et perspectives 186

Introduction Générale

Depuis le début du XXème siècle, la plupart de nos besoins énergétiques proviennent de l'utilisation de ressources fossiles[1]. Cependant, avec l'émergence de pays comme l'Inde et la Chine, les capacités de production deviendront progressivement insuffisantes pour répondre à la forte demande en énergie[2]. L'utilisation intensive de ces ressources entraîne une forte augmentation des gaz à effet de serre, de la pollution atmosphérique, et engendre ainsi l'augmentation de certaines maladies. De plus, ces ressources ne sont pas ou peu renouvelables[3]. Il est alors aisé de comprendre que de nouvelles alternatives doivent éclore et s'imposer pour limiter ces effets néfastes sur la planète et l'environnement. Dans ce contexte, le remplacement des dérivés pétroliers par des ressources issues de la biomasse apparaît comme une alternative intéressante[1]. Les sucres, une des ressources les plus abondantes au sein de la biomasse, sont des molécules hautement fonctionnalisées, contenant des fonctions hydroxyle (OH) à partir desquelles d'autres fonctionnalités chimiques importantes, telles que la fonction amine, peuvent être introduites.

Les amines sont très utilisées dans l'industrie chimique notamment pour la production de solvants, d'additifs alimentaires, de polymères, de détergents, mais aussi pour la production de nombreux produits pharmaceutiques et agrochimiques. Les amines peuvent être obtenues à partir de différentes méthodes de synthèse comme la réaction de N-alkylation, l'amination réductrice ou l'hydroamination. Ces approches peuvent comporter plusieurs étapes de synthèse et génèrent souvent une quantité stœchiométrique de déchets.

Le principal objectif de ce travail est de développer de nouvelles méthodes alternatives et plus respectueuses de l'environnement, permettant l'amination catalytique directe d'alcools biosourcés à partir de sucres non protégés, tout en maîtrisant la sélectivité de la réaction vis-à-vis de la mono-amination. L'amination catalytique des sucres non protégés est en effet problématique pour des raisons de sélectivité.

La méthode proposée s'appuie sur la méthodologie d'auto-transfert d'hydrogène (ou Borrowing Hydrogen, BH), permettant l'amination d'alcools de sucres non protégés, sans décomposition, en présence de différents catalyseurs (homogènes et hétérogènes) et ne générant que de l'eau comme déchet. Cette méthode, réalisée en une seule étape, répond donc aux

problématiques présentées et est respectueuse de l'environnement puisque son seul sous-produit est de l'eau.

Ce manuscrit de thèse sera décomposé en plusieurs chapitres dans l'ordre qui suit :

Dans le **chapitre 1**, l'état de l'art des différentes méthodes permettant l'amination sera présenté. Il sera suivi par la présentation de l'amination de différents alcools biosourcés par auto-transfert d'hydrogène en présence de catalyseurs hétérogènes d'une part et de catalyseurs homogènes d'autre part. L'amination sélective d'alcools biosourcés a été largement étudiée dans la littérature et seule l'amination des fonctions hydroxyles des sucres reste sporadique en raison de leur stéréochimie complexe.

Dans le **chapitre 2**, les différentes méthodes analytiques utilisées tout au long de la thèse, ainsi que les techniques de caractérisation employées pour les catalyseurs seront décrites. De plus, le réacteur utilisé pour les méthodes de synthèse sera présenté. La seconde partie portera sur la synthèse des étalons analytiques de nos réactions (amines secondaires et tertiaires en position C6 du méthyl-α-D-glucoside), puisque ces composés ne sont pas commerciaux. Ces produits serviront de standards pour notre réaction afin de pouvoir analyser et quantifier les produits souhaités lors du développement des diverses méthodologies.

Dans le **chapitre 3**, la mono-amination sélective du méthyl-α-D-glucoside par auto-transfert d'hydrogène en associant diverses alkylamines aliphatiques comme source d'amines en présence d'un catalyseur hétérogène sous pression de H_2 sera présentée. Des exemples dans la littérature montrent que le Ru/C commercial présente une grande performance catalytique vis-à-vis des réactions d'amination sur les alcools. Nous nous appuierons donc sur ces résultats pour développer notre méthodologie sur le méthyl-α-D-glucoside.

Dans le **chapitre 4**, la mono-amination sélective du méthyl-α-D-glucoside par auto-transfert d'hydrogène en associant diverses alkylamines aliphatiques comme source d'amines sera étudiée en présence d'un catalyseur homogène à base de Ru sous pression de N_2. Cette étude permettra de montrer l'influence que pourrait avoir la nature du catalyseur vis-à-vis de la nature du produit aminé obtenu.

CHAPITRE 1:

Amination d’alcools biosourcés

CHAPITRE 1: Amination d'alcools biosourcés

CHAPITRE 1: Amination d'alcools biosourcés 24
1. Généralités sur les amines 26
2. Les méthodes de production d'amines 28
2.1. Grandes découvertes pour la production d'amines 28
2.2. Amination par N-Alkylation 30
2.2.1. Alkylation d'amine à partir d'halogénures d'alkyles 30
2.2.2. Hydroamination 31
2.3. Amination par N-Acylation 32
2.4. Réaction d'amination réductrice 33
2.5. Amination par auto-transfert d'hydrogène 34
2.6. Conclusions 36
3. Amination d'alcools biosourcés par auto-transfert d'hydrogène 37
3.1. Généralités sur les alcools biosourcés 37
3.2. Amination d'alcools biosourcés en présence de catalyseurs hétérogènes et homogènes 38
3.2.1. Amination d'alcools gras 38
3.2.2. Amination d'alcools furaniques 41
3.2.2.1. Alcool furfurylique 42
3.2.2.2. 5-méthyl-2- furanméthanol 46
3.2.2.3. 2,5-bis(hydroxyméthyl)furane (BHMF) 47
3.2.2.4. 1-(2-furyl)éthanol 47
3.2.3. Amination des polyols 48
3.2.3.1. Diols 49
3.2.3.2. Triols 52
3.2.3.3. Sorbitol et ses dérives 56
3.2.4. Amination des sucres 63
3.2.4.1. Sucres protégés 64
3.2.4.2. Sucres non protégés 65

4. Conclusions : objectifs et stratégies à partir de l'état de l'art _____69
5. Références_____72

1. Généralités sur les amines

Les amines sont des molécules possédant un atome d'azote basique comportant un doublet non liant et qui peut être nucléophile. Les amines sont des dérivés de l'ammoniac (NH_3) dont un ou plusieurs atomes d'hydrogène sont remplacés par un autre groupement tel qu'un alkyle ou un aryle. Selon le degré de substitution de l'atome d'azote, on peut distinguer trois différents types d'amines : les amines primaires, les amines secondaires et les amines tertiaires (**Figure 1.**)[4,5]. Les différents groupes substitués à l'atome d'azote modifient les propriétés physico-chimiques de la molécule associée ce qui permet de moduler sa lipophilie, tandis que le doublet non liant de l'azote augmente sa solubilité[6].

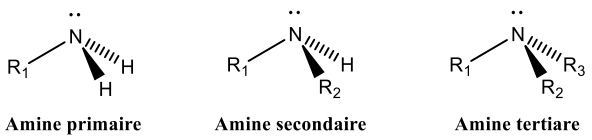


Figure 1. Présentation des différents types d'amines.

La majorité des amines synthétiques sont issues de façon directe ou indirecte de l'ammoniac qui représente une molécules d'intérêt dans plusieurs domaines d'applications[7]. L'ammoniac est l'une des principales matières premières pour l'industrie chimique depuis la découverte du procédé Harber-Bosch[8,9]. La production totale d'amines s'élève à environ 7 millions de tonnes par an[10]. Les amines sont des intermédiaires importants pour l'industrie chimique en tant que blocs de construction pour la production de polymères, de colorants, de produits pharmaceutiques, agrochimiques, mais sont aussi très présents dans les procédés biologiques tel que la synthèse d'acides aminés et la formation de protéines (**Figure 2**)[11,12] En particulier, les alkylamines sont utilisées dans une large gamme d'applications telles que les tensioactifs, les lubrifiants, les assouplissants et autres produits ménagers, car elles ont la capacité de réduire la tension superficielle d'une surface et d'améliorer le mouillage[13,14].



Figure 2. Différentes applications d'amines.

Le marché des amines est un marché complexe et dynamique, englobant une large gamme de produits chimiques utilisés dans diverses industries. La taille du marché et la valeur des amines dépendent de plusieurs facteurs tels que la demande, l'offre, le prix et l'application. Le marché mondial des amines a été évalué à 15,6 milliards de dollars en 2021 et devrait atteindre un taux de croissance annuel de 4,8 % de 2022 à 2030[15]. La croissance du marché des amines peut être attribuée à une demande intense dans diverses industries telles que l'agriculture, les soins personnels, les tensioactifs, les produits pharmaceutiques et la construction (**Figure 3.**).

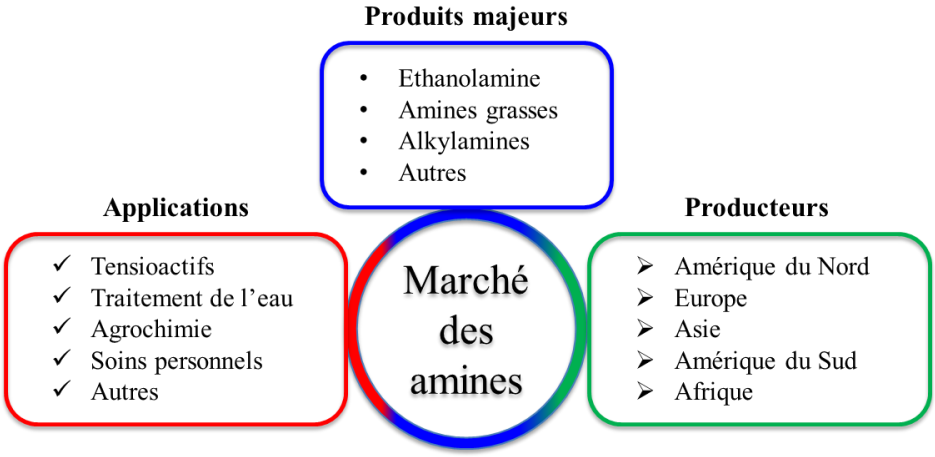


Figure 3. Représentation du marché des molécules aminées

Suite à la forte demande de la production mondiale d'amines et les récents enjeux environnementaux, la recherche autour de ces molécules est aujourd'hui en plein essor, notamment sur le développement de nouvelles méthodes de synthèse plus respectueuses de

l'environnement. Nous résumerons ci-dessous les différentes méthodes de production d'amines, et plus particulièrement les méthodes de production catalytiques d'amines à partir d'alcools.

2. Les méthodes de production d'amines

2.1. Grandes découvertes pour la production d'amines

En 1850, A.W. Von Hofmann a découvert une méthode très utilisée pour la production d'amines. Cette méthode met en réaction de l'ammoniac avec un halogénure d'alkyle conduisant à la formation d'un mélange d'amines primaires, secondaires, tertiaires et d'halogénure d'ammonium quaternaire (**Schéma 1**)[16].

Peu de temps après, en 1881, Hofmann a développé une autre méthode permettant la production d'amines primaires, « le réarrangement d'Hofmann ». Cette méthode implique la réaction d'un amide primaire en présence de brome et d'hydroxyde de sodium permettant la formation intermédiaire d'un isocyanate, qui est ensuite hydrolysé pour obtenir une amine primaire[17]. En 1887, Siegmund Gabriel a développé une méthode plus sélective pour la production d'amines primaires en utilisant du phtalimide de potassium et un halogénure d'alkyle. Après réaction, le N-alkylphtalimide intermédiaire formé est hydrolysé afin de produire l'amine primaire correspondante[18].

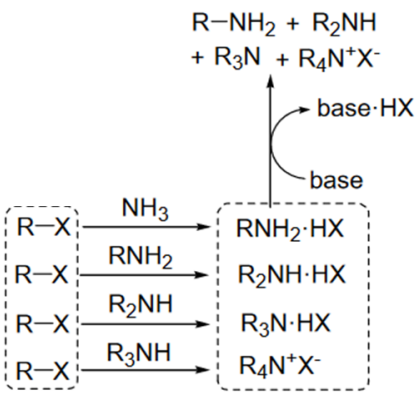


Schéma 1. Description de la synthèse d'Hofmann [19]

La réduction des composés nitrés est une méthode également intéressante pour la production d'aniline. En 1854, Béchamp a développé une méthode permettant de réduire les composés nitrés aromatiques à l'aide de fer et d'acide chlorhydrique pour produire l'amine primaire correspondante[20]. En 1995, la méthode de couplage croisé Buchwald-Hartwig a été

développée pour la production d'arylamines. Cette méthode implique la réaction d'un halogénure d'aryle avec une amine en présence d'un catalyseur au palladium[21]. Ces réactions, très utilisées dans l'industrie, présentent de nombreux avantages tels que l'accès simple et rapide à différents composés issus de produits naturels et de composés organiques. Cependant, elles possèdent également plusieurs inconvénients. Elles sont parfois peu sélectives et engendrent la formation d'un mélange d'amines primaires, secondaires et tertiaires et sont aussi très dépendantes de la nature des amines mises en jeu dans la réaction.

Les méthodes développées dans la littérature pour la synthèse d'amines seront présentées ici (**Figure 4**). Nous nous focaliserons sur la réaction de N-alkylation qui sera divisée en deux parties : (i) l'amination d'halogénures (**Figure 4.a**) mettant en jeu de l'ammoniac (NH_3) ou des alkylamines avec un halogénure, et (ii) l'hydro-amination (**Figure 4.b**) qui est l'amination d'alcènes en présence d'un catalyseur. Également beaucoup décrite, la réaction de N-acylation d'acides ou bien d'esters (**Figure 4.c**) sera présentée puisqu'elle permet d'obtenir un amide à partir d'un acide ou d'un ester aliphatique en présence d'ammoniac et d'un catalyseur métallique. Cet amide peut ensuite être réduit par hydrogénation pour obtenir l'amine souhaitée correspondante. La réaction d'amination réductrice (**Figure 4.d**), une des méthodes les plus utilisées aujourd'hui, sera abordée, de même que l'auto-transfert d'hydrogène **(Figure 4.e**) qui permet la formation d'amines à partir d'alcools.

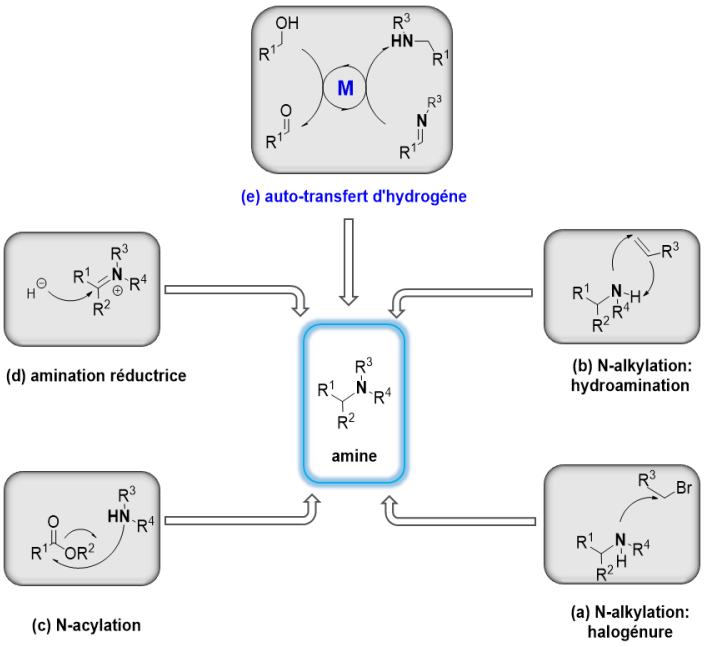


Figure 4. Principales méthodes de formation d'alkylamines [6]

2.2. Amination par N-Alkylation

2.2.1. Alkylation d'amine à partir d'halogénures d'alkyles

L'amination d'halogénures d'alkyles est une réaction mettant en jeu une amine et un halogénure d'alkyle. Cette méthode est généralement réalisée à partir d'une amine ou d'ammoniac en présence d'un catalyseur métallique. Le mécanisme de la réaction débute par une substitution nucléophile du produit aminé sur le dérivé halogéné en milieu basique, permettant la formation d'une liaison C-N suivie d'une déprotonation de l'ion ammonium engendrant la formation du produit souhaité[22,23] (**Schéma 2.**).

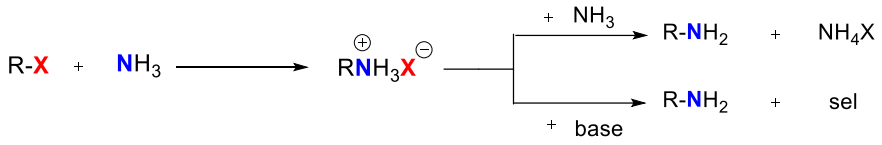


Schéma 2. Description de l'amination à partir d'halogénure d'alkyle et d'ammoniac.

La réaction d'amination d'un halogénure d'alkyle est rarement utilisée pour la monoalkylation d'amines en raison de sa faible sélectivité. En effet, une fois l'alkylation de l'ammoniac effectuée, la réaction peut continuer jusqu'à générer une amine secondaire, puisque l'amine primaire formée est plus nucléophile que l'ammoniac. Cette amine secondaire entre en compétition avec l'amine primaire et peut conduire à la formation d'amines tertiaires[24]. Ainsi, des mélanges d'amines et de sels d'ammonium peuvent être formés et des problèmes de séparation des produits peuvent également être observés.

Salvatore et ses collaborateurs ont réalisé la monoalkylation d'amines primaires à partir d'halogénures d'alkyles en présence d'hydroxyde de césium afin d'obtenir sélectivement les amines secondaires souhaitées[25,26]. La sélectivité de la réaction a été attribuée à l'effet du césium qui semble être plus efficace que d'autres bases utilisées dans cette réaction. Cependant, cette méthode nécessite de réaliser la réaction dans un milieu anhydre (utilisation de tamis moléculaires et séchage des réactifs employés) ce qui la rend moins pratique d'utilisation d'un point de vue industriel[19].

2.2.2. Hydroamination

L'hydroamination est une réaction chimique durant laquelle une amine est additionnée sur un alcène ou un alcyne pour obtenir une liaison C-N en présence d'un catalyseur[5,27,28]. Cette méthode a été rapportée par Whitman en 1954 en présence d'alcènes et d'ammoniac. Il a montré que les métaux alcalins tels que le Na et le Li catalysent l'hydroamination de l'éthylène avec l'ammoniac, conduisant à un mélange comprenant de l'éthylamine, de la diéthylamine et de la triéthylamine[29]. Quelques années plus tard, en 1987, Deeba et ses collaborateurs ont étudié l'activité catalytique de divers catalyseurs acides tels que les zéolithes pour l'hydroamination en phase gazeuse de l'éthylène avec de l'ammoniac[30]. Depuis, cette réaction est très employée dans le domaine pharmaceutique en raison de sa régiosélectivité vers la formation du produit souhaité ainsi que de la disponibilité des matières premières[31,32]. La réaction d'hydroamination peut présenter deux types de régiosélectivité : la sélectivité Markovnikov et la sélectivité Anti-Markovnikov (**Schéma 3**). L'hydroamination de type Markovnikov consiste en l'addition du groupement amino sur le carbone le plus substitué de l'alcène tandis que le deuxième processus de type anti-Markovnikov permet l'addition du groupe amino sur le carbone le moins substitué [33].

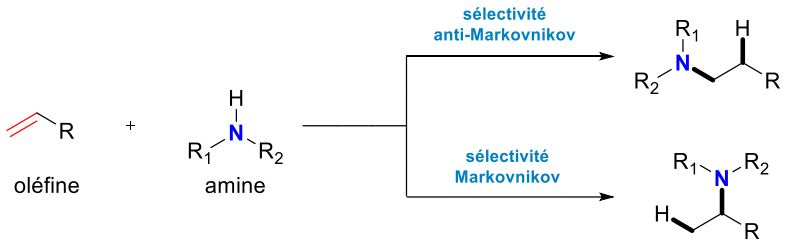


Schéma 3. Hydroamination d'alcènes[33]

Cette réaction catalytique peut être réalisée en présence de différents types de catalyseurs (hétérogène et homogène)[34,35] composés de métaux de transition[36], de métaux alcalins, ou encore de zéolithes[30]. Cette réaction est généralement réalisée à haute température, allant jusqu'à 350 ºC, pour surmonter la barrière énergétique, ainsi qu'à des pressions pouvant aller jusqu'à 300 bar afin de déplacer l'équilibre de la réaction et limiter la formation de sous-produits. Récemment, le groupe de Bell[37] a étudié le mécanisme d'amination de l'isobutène avec l'ammoniac en présence de zéolithes acides à pression atmosphérique avec une forte température de 180 à 210 °C. Ce procédé est intéressant puisque les oléfines sont des molécules hautement disponibles et la réaction permet une économie d'atomes de 100%.

Ces méthodes sont d'intérêt mais nécessitent des conditions réactionnelles drastiques avec des températures et des pressions élevées allant jusqu'à 350 °C et 300 bar respectivement ce qui peut freiner son utilisation. À notre connaissance, l'hydroamination n'est utilisée industriellement que pour la conversion de l'isobutène en *tert*-butylamine dans un procédé commercialisé par BASF avec un rendement de 13 %[37].

2.3. Amination par N-Acylation

L'amination par N-acylation permet d'aminer un acide ou bien un ester aliphatique en présence d'un catalyseur métallique sous haute pression jusqu'à 100 bar et haute température (jusqu'à 450 °C). Cette méthode comporte généralement trois étapes de synthèse et débute par un mécanisme d'addition/élimination conduisant à la formation d'un amide qui, après déshydratation dans une seconde étape, est transformé en nitrile. Celui-ci est ensuite hydrogéné lors de la dernière étape pour former l'amine primaire correspondante [38](**Schéma 4.)**.

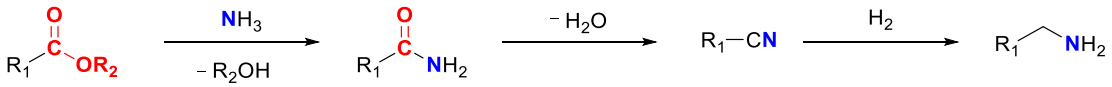


Schéma 4. Amination d'acides ou d'esters

D'un point de vue industriel, ce procédé est intéressant notamment pour la synthèse d'amines grasses. Ce procédé a été amélioré pour obtenir directement une amine à partir d'acides ou d'esters en une seule étape. En effet, de nombreux chercheurs se sont focalisés sur cette voie de synthèse à partir de la réaction de l'ammoniac sur des esters ou des acides en présence d'hydrogène. Les catalyseurs les plus employés dans cette réaction sont les oxydes métalliques et les catalyseurs à base de nickel et de cuivre[38,39]. Cependant, cette méthode comporte de nombreux désavantages comme l'utilisation de catalyseurs métalliques parfois toxiques et des conditions réactionnelles exigeantes en énergie telles que des hautes pressions (jusqu'à 100 bar) et températures (jusqu'à 450 °C). De plus, les catalyseurs utilisés ne permettent pas de contrôler la sélectivité de la réaction puisqu'un mélange d'amines primaires, secondaires et d'amides est obtenu[39,40]. Il serait donc intéressant d'utiliser des catalyseurs multifonctionnels possédants des propriétés acido-basiques pour favoriser l'étape de déshydratation et à caractère métallique pour l'hydrogénation du nitrile. Le groupe de Barrault[41] a notamment répondu à cette problématique en développant un catalyseur multifonctionnel $Cu_{19.6}$-$Co_{2.5}$-$Cr_{1.3}/TiO_2$ permettant de réaliser

l'amination du dodécanoate de méthyle à partir de l'ammoniac sous 50 bar H_2 et à 250 °C, obtenant un rendement de 83% du produit souhaité avec une conversion totale de l'ester.

2.4. Réaction d'amination réductrice

L'amination réductrice est une méthode couramment utilisée comportant deux étapes. Tout d'abord, l'addition de l'amine ou de l'ammoniac est effectuée sur une cétone ou un aldéhyde engendrant la formation d'une imine ou d'une énamine intermédiaire après déshydratation. La nouvelle fonction formée est réduite en présence d'un agent réducteur ou d'un catalyseur sous H_2[42,43] (**Schéma 5.**).

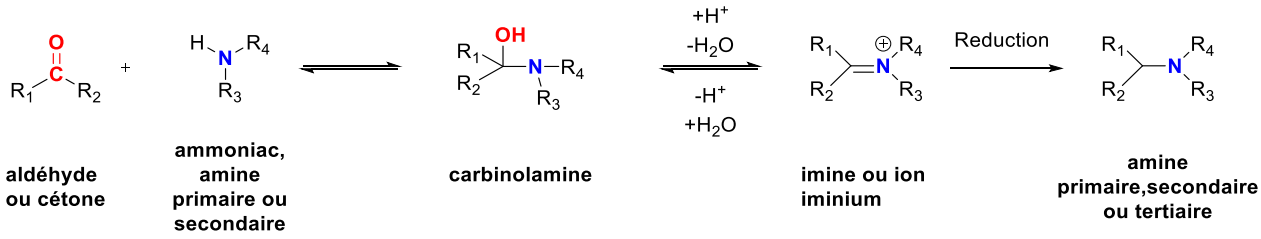


Schéma 5. Mécanisme de l'amination réductrice

Cette méthode donne un accès rapide à différents intermédiaires réactionnels pour la synthèse de produits naturels et de composés organiques, ainsi que pour l'obtention de précurseurs essentiels à la production de nombreux produits chimiques, tels que les produits pharmaceutiques, les colorants, les tensioactifs et autres produits agrochimiques[44,45].

En 1921, Mignonac a décrit pour la première fois l'amination de la fonction carbonyle en présence d'un catalyseur à base de nickel, d'ammoniac et de H_2[46]. Cette méthode a par la suite été largement utilisée pour la transformation d'une grande variétés d'aldéhydes ou de cétones en amines correspondantes à l'aide de différents catalyseurs homogènes ou hétérogènes dans des réacteurs continus ou dans des systèmes en autoclave[47,48].

En 2002, Beller et ses collaborateurs[44] ont rapporté la première réaction d'amination d'aldéhydes par l'ammoniac avec des catalyseurs homogènes. Cette réaction a été réalisée en présence d'un catalyseur à base de rhodium, obtenant un rendement allant jusqu'à 86% et une sélectivité envers la formation d'amines primaires de 97%. La réaction d'amination réductrice a également été très utilisée, que ce soit en présence de catalyseurs homogènes[49], ou encore

avec des réducteurs tels que le formiate d'ammonium et les dérivés borés ($NaBH_4$, $NaBH_3CN$)[50].

Les catalyseurs hétérogènes à base de nickel de Raney, de cobalt ainsi que de métaux nobles (Pt, Pd, Rh Ru) supportés sur charbon peuvent aussi être utilisés[47]. Le groupe de Bódis a montré que les catalyseurs à base de rhodium et de ruthénium sous dihydrogène sont plus actifs et sélectifs pour la production d'amine primaire que les catalyseurs à base de platine et de palladium, favorisant la formation d'amines secondaires[51]. Le groupe de Liang[52] a rapporté que le catalyseur Ru/ZrO_2 est efficace pour l'amination réductrice de molécules carbonylés dérivées de la biomasse à partir d'ammoniaque avec des rendements allant jusqu'à 99% en produits aminés. Ces catalyseurs ont un avantage majeur par rapport aux catalyseur homogènes car ils peuvent être séparés facilement de la réaction par une simple filtration et peuvent être réutilisés par la suite. Ils sont idéaux pour une application industrielle à grande échelle puisqu'ils possèdent une grande stabilité[53]. Cependant, cette méthode ne s'applique qu'aux groupements carbonylés tels que les cétones ou bien les aldéhydes.

2.5. Amination par auto-transfert d'hydrogène

Depuis 1990, l'attention des chimistes s'est portée sur la nécessité de développer des méthodes de synthèse respectueuses de l'environnement avec l'essor de la chimie verte[54–56].

La méthodologie d'emprunt d'hydrogène (BH) appelée aussi auto-transfert d'hydrogène,[6,57–59] est une alternative crédible pour réaliser l'amination directe d'alcools. En effet, la réaction débute par une déshydrogénation de l'alcool en cétone ou aldéhyde permettant l'attaque nucléophile d'une amine, formant l'imine ou l'énamine intermédiaire qui est ensuite réduite en l'amine souhaitée. Cette méthodologie, similaire à l'amination réductrice, présente cependant une différence notable dans son mécanisme. Contrairement à la réaction d'amination réductrice, la source d'hydrogène lors de l'auto-transfert d'hydrogène, n'est pas une source extérieure mais provient de l'étape de déshydrogénation et est réutilisée pour la réduction de l'imine ou de l'énamine, permettant ainsi la formation du produit souhaité. (**Schéma 6.**). Il est important de mentionner que dans certains cas, un ajout de H_2 externe est nécessaire pour la réaction. Un déséquilibre entre l'hydrogène libéré lors de la première étape et l'hydrogène utilisé lors de la dernière étape du cycle peut être observé. Dans ce cas, le H_2 externe peut être nécessaire pour stabiliser le catalyseur, ainsi que pour aider la réaction lors de de la dernière étape du cycle catalytique[56].

L'amination d'alcools par auto-transfert d'hydrogène a été rapportée pour la première fois en 1981 par les groupes de Grigg[60] et Watanabe[61]. Ces groupes ont utilisé pour cela des catalyseurs homogènes à base de Rh et Ru respectivement. Depuis, de nombreux chercheurs[62–65] ont été attirés par cette méthodologie respectueuse de l'environnement puisque l'eau est le seul sous-produit généré et le catalyseur est récupérable. Les travaux rapportés dans la littérature pour cette réaction sont généralement classés en fonction de la nature du catalyseur : les catalyseurs homogènes d'une part et les catalyseurs hétérogènes d'autre part[58,66]. Ces catalyseurs métalliques sont utilisés en raison de leur forte réactivité, et notamment de leurs capacités à déshydrogéner l'alcool de départ et réduire l'imine intermédiaire. En effet, l'utilisation d'un catalyseur homogène ou bien hétérogène est alors nécessaire afin de servir de stockage à cet hydrogène qui sera réutilisé lors de l'étape de réduction et régénérera le catalyseur pour un nouveau cycle réactionnel[5].

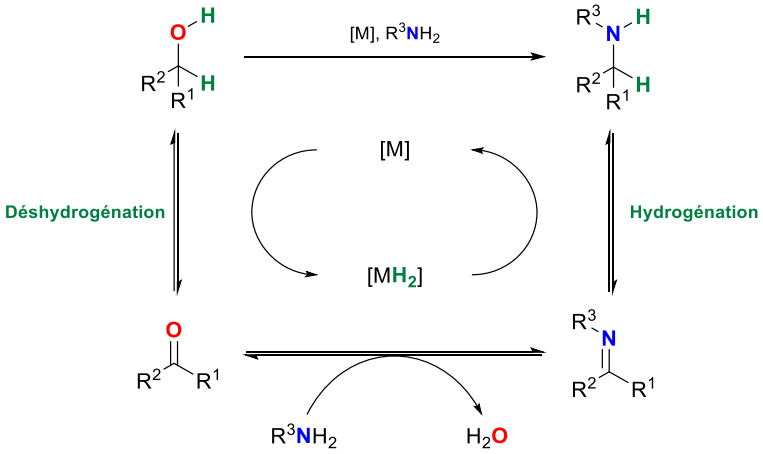


Schéma 6. Description du mécanisme d'auto-transfert d'hydrogène

L'auto-transfert d'hydrogène permet, comme l'amination réductrice, d'obtenir l'amine souhaité catalytiquement, en one-pot et en évitant des étapes de synthèse supplémentaires[56] (**Schéma 7.**). Cependant, l'auto-transfert d'hydrogène est exclusivement réalisée sur des composés saturés tels que les alcools tandis que l'amination réductrice est principalement réalisée sur des composés insaturés comme les aldéhydes ou les cétones.

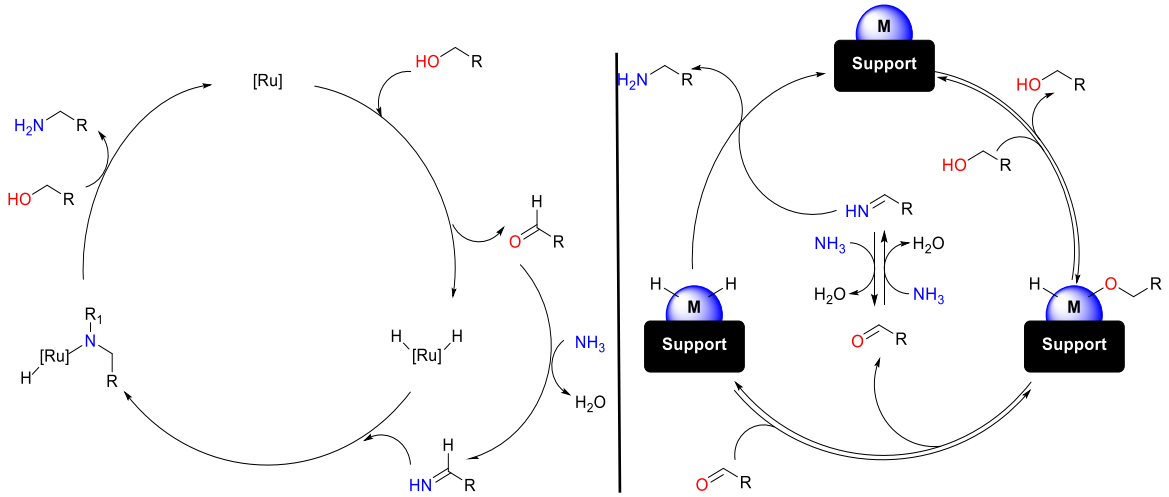


Schéma 7. Mécanismes supposés de l'auto-transfert d'hydrogène entre l'ammoniac et un alcool en présence d'un catalyseur à base de Ru homogène [67] (à gauche) et hétérogène (à droite)[68]

Ces nombreux avantages font que l'auto-transfert d'hydrogène devient une méthode indispensable pour la transformation d'alcools en amines. Par ailleurs, les alcools aliphatiques, les phénols, les polyalcools ainsi que les dérivés de la biomasse font partie des substrats les plus utilisés.

2.6. Conclusions

Bien que les méthodes permettant la formation d'alkylamine sont nombreuses, beaucoup d'entre elles présentent de nombreux désavantages tels que l'utilisation de températures et de pressions élevées, l'utilisation de réactifs toxiques, la génération de déchets non désirés ou encore la nécessité de pré-fonctionnaliser le substrat, ajoutant des étapes de synthèse supplémentaires. L'auto-transfert d'hydrogène est en revanche une méthodologie très intéressante puisqu'elle présente l'avantage de ne générer que de l'eau en tant que sous-produit et, théoriquement, sans apport extérieur d'hydrogène. Cela fait d'elle une méthodologie plus respectueuse de l'environnement avec une forte économie d'atomes[56]. Cette méthodologie d'auto-transfert d'hydrogène sera décrite pour la réaction catalytique d'amination de différents alcools biosourcés.

3. Amination d'alcools biosourcés par auto-transfert d'hydrogène

3.1. Généralités sur les alcools biosourcés

Les molécules biosourcées sont des substances chimiques provenant de matières premières renouvelables et durables et sont issues de la biomasse (céréales, sucres, déchets de bois, algues…). La biomasse est la matière première renouvelable la plus abondante sur terre avec une production naturelle annuelle d'environ 170 milliards de tonnes[69]. Elle est considérée comme une source prometteuse pour la production durable de produits chimiques, de carburants et de polymères. La biomasse est disponible également sous plusieurs formes, chacune ayant ses propres caractéristiques. La lignocellulose représente sa plus grande fraction avec 90% de la biomasse végétale terrestre[11].

La lignocellulose représente notamment le composant structurel le plus important de la paroi cellulaire des plantes. Elle est donc largement disponible et en grande quantité comparé à l'amidon, ou encore aux protéines. De plus, elle est considérée comme une matière non comestible pour l'Homme, ce qui lui permet de ne pas être en concurrence avec les ressources alimentaires[2]. La lignocellulose est composée de cellulose (35–50%), d'hémicellulose (15–35%) et de lignine (15–30%)[5]. La cellulose et l'hémicellulose sont particulièrement intéressantes puisqu'elles sont constituées de polymères glucidiques qui contiennent une grande quantité d'atomes d'oxygène, sous forme de fonctions hydroxyles (-OH) (**Figure 5.**).

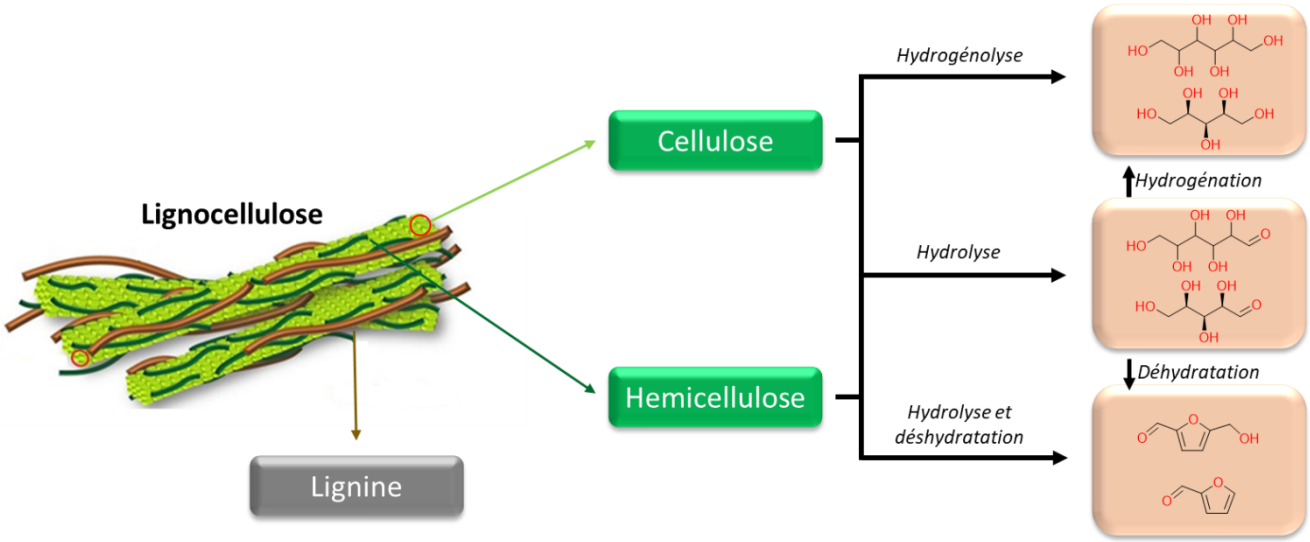


Figure 5. Composition de la lignocelullose et exemples de transformations

De nombreux chercheurs se sont focalisés sur ces composés naturels abondants contenant des fonctions alcools pour la synthèse de produits à haute valeur ajoutée, du fait de leurs faibles coûts et de leurs disponibilités. Plus particulièrement, les produits aminés ont une large gamme d'applications dans plusieurs domaines. Parmi les substrats naturels hydroxylés, les alcools gras, les dérivés de furane, les polyols ainsi que les sucres sont les molécules parmi les plus employées dans la littérature. (**Figure 6)**.

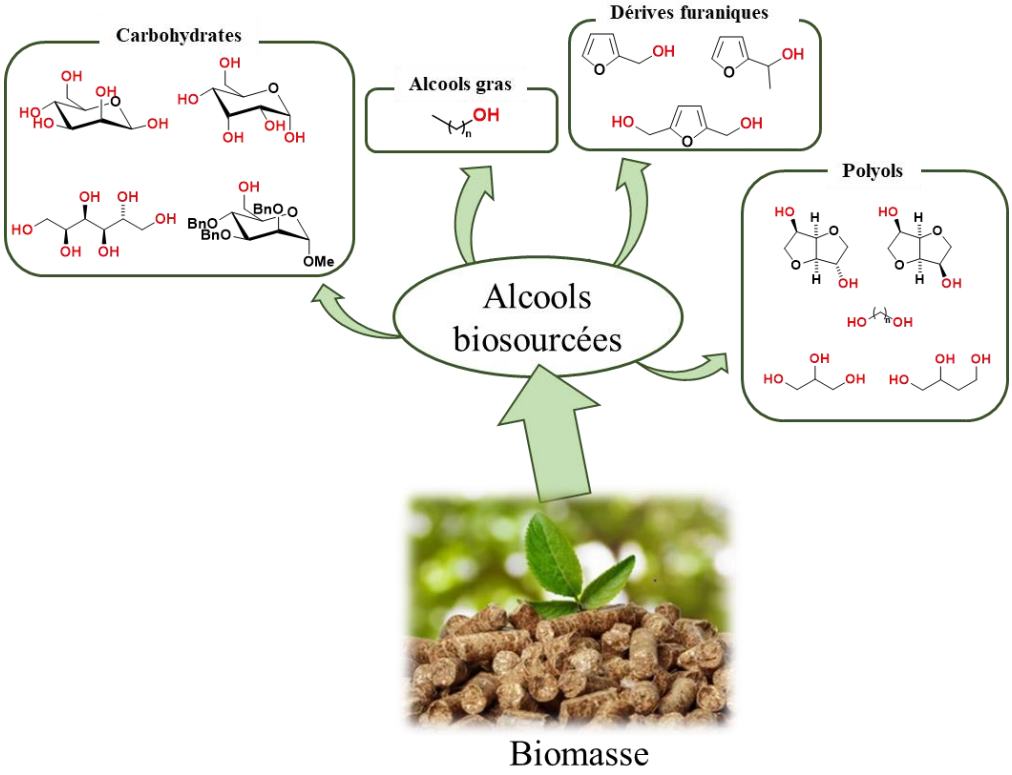


Figure 6. Différentes ressources hydroxylées issues de la biomasse

3.2. Amination d'alcools biosourcés en présence de catalyseurs hétérogènes et homogènes

3.2.1. Amination d'alcools gras

Les alcools gras appelés aussi alcools aliphatiques ou bien alcools cycliques sont des dérivés d'huiles végétales (huile de palme, huile de coco) ou d'acide gras dont la chaîne carbonée contient plus de six atomes de carbone. Ils sont souvent utilisés comme émulsifiants, comme ingrédients dans les produits cosmétiques, lubrifiants, comme tensioactifs ou bien dans les produits pharmaceutiques. Leur production annuelle est d'environ 1 million de tonnes

métriques[2]. L'amination catalytique des alcools gras *via* la méthodologie d'emprunt d'hydrogène a été largement étudiée dans la littérature (**Schéma 8.**).

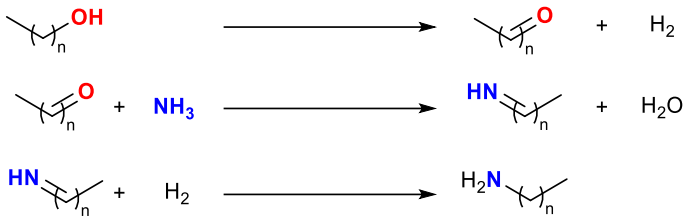


Schéma 8. Amination directe d'alcools gras

Plusieurs catalyseurs homogènes et hétérogènes ont été rapportés pour réaliser la réaction d'amination d'alcools gras à base de Ni[70], Cu[71,72], Co[73], Pt, Ir, Rh, Au, Ru, Pd[74].

Généralement, en présence d'un catalyseur hétérogène, ces réactions fonctionnent avec une haute pression comprise entre 250 et 300 bar d'hydrogène et à des températures comprises entre 250 et 300 °C. Un grand excès d'hydrogène est nécessaire en raison de la faible solubilité de l'alcool gras dans la réaction[2].

En 2002, Li. et coll.[71] ont rapporté l'amination d'alcools gras catalysée par des catalyseurs Cu-Ni supportés sur $CaCO_3$. Dans ce procédé l'ajout de Zn ou de Mg permettrait de diminuer la réductibilité du Ni entraînant ainsi, une meilleure sélectivité du catalyseur sur la réaction. En général, la réductibilité plus faible de Ni^{2+} conduit à une sélectivité plus élevée. Kimura et al.[75] ont rapporté l'amination d'alcool dodécylique avec de la diméthylamine en N,N-diméthyldodécylamine à l'aide de catalyseurs colloïdaux Cu/Ni/Ca/Ba avec une sélectivité de 98% et une conversion de l'alcool de 99% à 210 °C pendant 4 h.

Shimizu et al.[76] ont étudié l'amination du 2-octanol en présence de catalyseurs métalliques supportés sur Al_2O_3. Dans l'ensemble, le Pt, le Ni et l'Ir conduisent à des conversions élevées allant jusqu'à 95%. Les métaux nobles (Pt, Ir) permettent la formation d'un mélange d'amines primaires et secondaires et de produit de départ. Le Pt/Al_2O_3 a été le catalyseur le plus actif donnant 95% de conversion du 2-octanol après 4 h de réaction à 160 °C. Cependant, seulement 41% de rendement en l'amine désirée a été obtenu. L'utilisation de Ni a permis d'aminer sélectivement le 1-octanol et le 2-octanol en amines primaires correspondantes avec un rendement de 81% et une conversion de 83% (**Schéma 9.**).

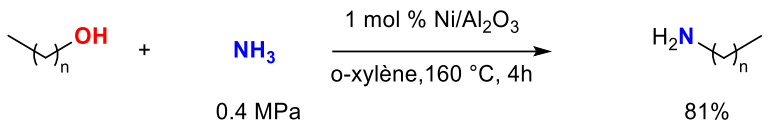


Schéma 9. Amination des alcools gras en présence d'un catalyseur hétérogène

Ruiz et al.[74] ont rapporté l'amination du dodécanol avec l'ammoniac en dodécylamine en présence de catalyseurs hétérogènes à base de ruthénium, de palladium, de platine, d'iridium et d'osmium supportés sur carbone. Les conversions les plus élevées en produits souhaités ont été observées avec l'utilisation de Pd et de Pt. Le Pd a maintenu une excellente sélectivité vis-à-vis de la dodécylamine sur la plage de conversion étudiée (sélectivité > 95% et jusqu'à 77% de conversion), tandis que le Ru et le Pt ont favorisé la formation de l'amine secondaire et du dodécane. Il a été montré que l'hydrogène supplémentaire dans le mélange réactionnel est bénéfique pour la conversion du dodécanol et la sélectivité vers la formation du dodécylamine. En effet, la régénération de surface du catalyseur nécessite la présence d'hydrogène.

Le groupe de Barta a étudié l'amination des alcools gras à partir de l'aniline comme source d'amine dans le méthoxycyclopentane (CPME) en utilisant le [Ni(cod)$_2$] comme catalyseur. La réaction a été réalisée en présence de 30% molaire de KOH comme base permettant d'obtenir entre 85 et 90% de rendement avec une grande sélectivité (**Schéma 10**). Le KOH est utilisé pour stabiliser les nanoparticules de Ni formées *in situ*. Ce groupe a également effectué l'amination d'alcools comportant des chaînes aliphatiques plus courtes avec des rendements similaires. Dans ce système, la longueur de la chaîne aliphatique n'a pas d'impact ni sur la réactivité du système catalytique, ni sur la sélectivité des produits souhaités[70]. Cependant, l'application de cette méthodologie sur les amines aliphatiques est bien moins efficace en raison d'un empoisonnement du catalyseur due à leur forte nucléophilie.

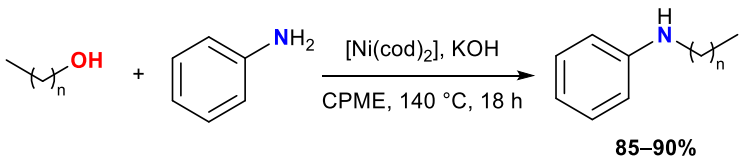


Schéma 10. Amination d'alcools gras en présence de [Ni(cod)$_2$]

En présence d'un catalyseur homogène, l'amination d'alcools gras a également été largement étudiée dans la littérature, conduisant à des conversions et des rendements très importants[77]. Nous pouvons citer pour exemple le groupe de Murahashi qui a réalisé l'amination

de l'octanol en présence du catalyseur [$RuH_2(PPh_3)_4$] sous 180 °C[78]. L'amine secondaire correspondante a été obtenue avec un excellent rendement de 98%. Le groupe de Seayed a également développé une méthode permettant l'amination d'alcools gras à partir d'amines aliphatiques, aromatique ou hétéroaromatique (2-aminopyridine) avec des rendements allant de 90 à 97%. Pour cela, un catalyseur à base de palladium, le [$PdCl_2$]/dppe, a été utilisé à 100 °C ou 130 °C en présence de LiOH[79]. L'amination d'alcools gras comportant des chaînes plus longues est également décrite. Saito et coll. ont réalisé l'amination du dodécanol avec l'aniline à partir de bromure de fer en présence d'acide pyroglutamique et de Cp*H en tant que ligand, et à une température de 200 °C. Le produit aminé souhaité a été obtenu avec un rendement de 86%[80]. Enfin, le groupe de Ding a rapporté l'amination des alcools gras en présence d'un catalyseur homogène efficace à base de Co avec le ^{t}BuOK comme base. D'excellents rendements allant de 90 à 99 % ont ainsi pu être obtenus[73] (**Schéma 11.**).

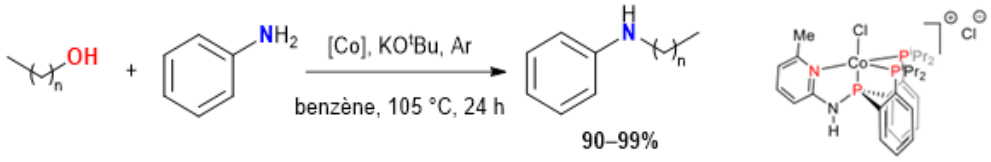


Schéma 11. Amination des alcools gras en présence d'un catalyseur homogène

Pour conclure sur cette partie, l'amination des alcools gras en présence de catalyseurs homogènes ou hétérogènes permet d'obtenir les produits aminés souhaités avec des rendements allant jusqu'à 99%.

3.2.2. Amination d'alcools furaniques

Les alcools furaniques sont produits à partir de ressources renouvelables telles que la biomasse, les déchets agricoles ou les résidus de l'industrie agroalimentaire. Ces composés peuvent être obtenus à partir de plusieurs méthodes tels que par une hydrogénation du furfural ou par une déshydratation de monomères glucidiques en milieu acide[81,82].

Les alcools furaniques sont largement présents dans de nombreux composés synthétiques et peuvent être utilisés dans divers domaines d'applications tels que la chimie finie, la pharmacologie, la cosmétique et les polymères[83]. On peut par exemple citer l'alcool furfurylique, le 1-(2-furyl) éthanol, le 2,5-bis(hydroxyméthyl)furane (BHMF) et l'alcool 5-méthylfurfurylique qui sont très utilisés dans l'industrie (**Schéma 12.**). L'amination de

l'hydroxyméthylfurfural (HMF) ne sera pas traitée ici du fait de la présence d'un carbonyle sur sa structure qui induit des conditions d'amination spécifiques permettant de réaliser à la fois l'amination réductrice de l'aldéhyde et l'amination de l'alcool par auto-transfert d'hydrogène.

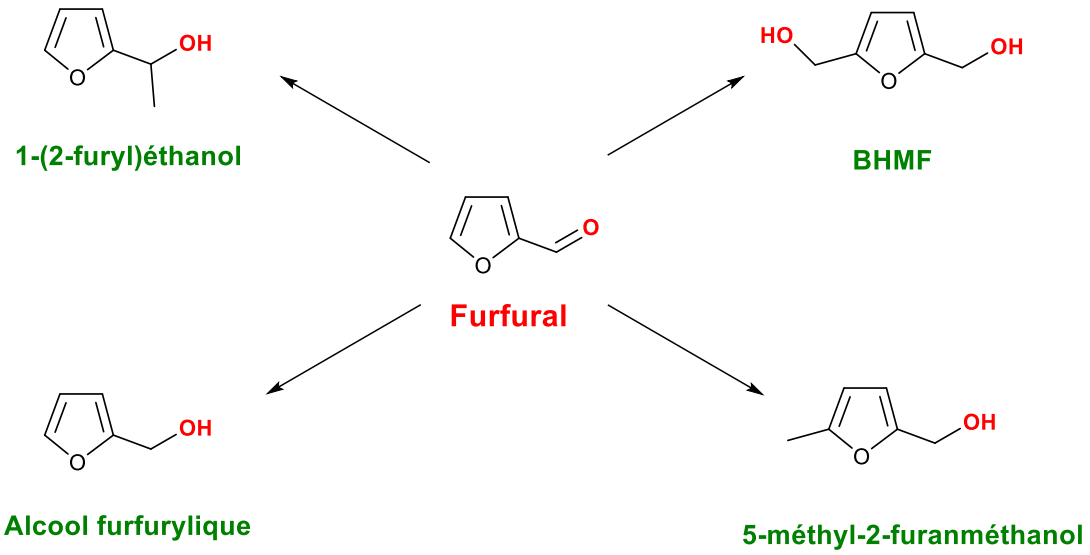


Schéma 12. Exemples d'alcools furaniques

3.2.2.1. Alcool furfurylique

L'amination de l'alcool furfurylique conduit à différents produits aminés qui peuvent varier en fonction des différentes conditions réactionnelles telles que la nature de l'amine (ammoniac, amines primaires ou secondaires) ainsi que la présence ou non d'une source externe d'hydrogène (**Schéma 13.**).

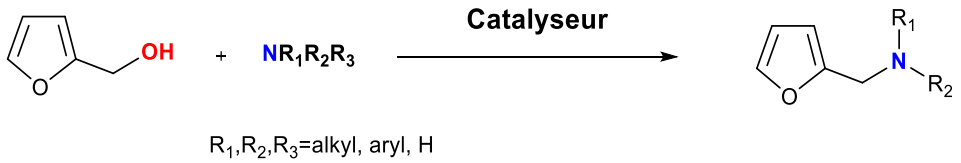


Schéma 13. Amination catalytique d'alcool furfurylique

Plusieurs catalyseurs hétérogènes à base de Ru et de Ni ont été rapportés dans la littérature pour réaliser la réaction d'amination de l'alcool furfurylique en présence de NH_3 comme source d'amine par auto-transfert d'hydrogène[1]. Le groupe de Liang a étudié cette réaction en présence de Ru/Al_2O_3 ou de nanoparticules de Ru non supportés (2-9 nm). Il apparaît que la taille de ces nanoparticules a un effet très important sur la sélectivité en amines

primaires. Cependant, le rendement en amines primaires est assez faible, allant de 38% avec l'utilisation de nanoparticules de Ru non supportées et de seulement 10% en présence de Ru/Al_2O_3[84].

En 2020 le groupe de Hara a étudié cette réaction en présence du catalyseur hétérogène $Ru\text{-}MgO/TiO_2$. Un rendement allant jusqu'à 94% en furfurylamine a été obtenu[68]. Le groupe de Li a utilisé un catalyseur hétérogène à base de Ni de Raney®, un métal non noble, qui est également efficace dans la réaction d'amination de l'alcool furfurylique avec l'ammoniac. En présence de ce catalyseur, l'alcool furfurylique peut être transformé en furfurylamine ou bien en tétrahydrofurfurylamine selon les conditions réactionnelles utilisées (**Schéma 14.**)[85].

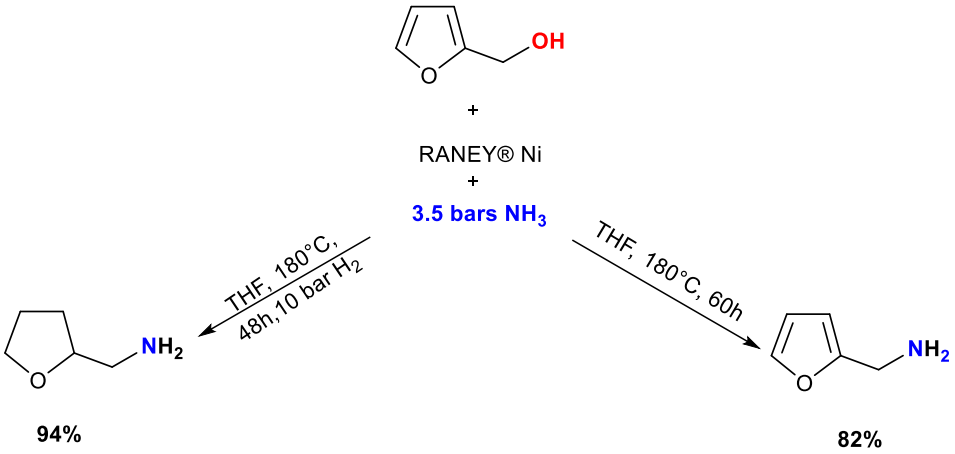


Schéma 14. Amination de furfuryl alcool en présence de Ni de RANEY®[85]

La sélectivité de la réaction est contrôlée par la présence de H_2. En présence d'une source externe d'hydrogène, une hydrogénation du cycle furanique a été obtenue en plus de la réaction d'amination, conduisant à la tétrahydrofurfurylamine avec un rendement de 94%. En revanche, en l'absence de H_2, la furfurylamine a été obtenue avec un rendement de 82% et le catalyseur utilisé est désactivé après avoir réalisé un seul cycle catalytique. En effet, l'ajout de dihydrogène permet au catalyseur de se régénérer et d'être recyclé jusqu'à cinq fois dans le cas de la formation de la tétrahydrofurfurylamine. L'activité catalytique importante du Ni de Raney® est due à la faible différence d'énergie d'absorption entre l'ammoniac et le dihydrogène. Grâce à cette faible différence, une partie des sites actifs du catalyseur sont disponibles pour effectuer la réaction d'amination[85].

L'amination de l'alcool furfurylique avec de l'ammoniac a été rapportée non seulement en présence de catalyseurs hétérogènes, mais aussi en présence de catalyseurs homogènes. En

effet, le groupe de Milstein, en 2008, a étudié la synthèse et l'activité catalytique d'un complexe à base de Ru pour la production d'amines primaires (**Schéma 15**). Un rendement de 95% de furfurylamine a été obtenu après 12 h avec une conversion totale[86]. Ce résultat est dû à la présence d'un ligand composé d'acridine permettant de faciliter la déshydrogénation de l'alcool en fonction carbonyle en captant un hydrure[87]. En 2010, le groupe de Beller a également étudié l'amination de l'alcool furfurylique avec NH_3 en amine primaire. Cependant, un rendement plus faible de 71% a été obtenu en présence de [Ru_3CO_{12}]/CataCXium® PCy comme catalyseur[88]. Malgré la diminution du rendement de la réaction, ce système catalytique présente l'avantage d'utiliser un catalyseur commercial.

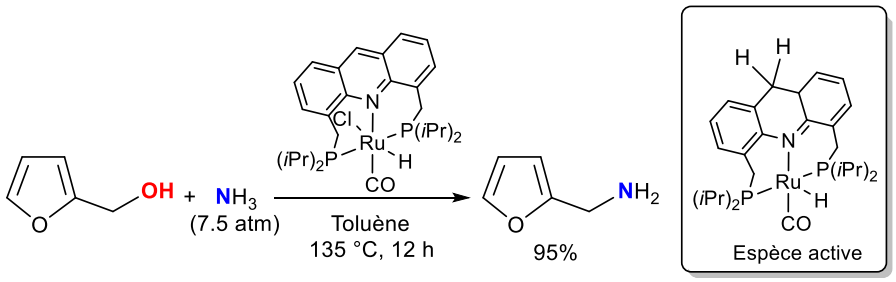


Schéma 15. Amination de l'alcool furfurylique en amine primaire en présence d'un catalyseur homogène

L'amination de l'alcool furfurylique en amines secondaires est également possible en utilisant des amines primaires en présence de différents catalyseurs.

Le groupe de Pera-Titus a mis au point un catalyseur hétérogène efficace pour réaliser cette réaction. Ce catalyseur est le [$Ti^{III}_{0,2}Ti^{IV}_{0,8}(NTf_2)_2(O)_x(OH)_y(H_2O)_z \cdot 2{,}5H_2O$]. Cette réaction a été effectuée en présence d'une amine primaire et de bipyridine ou de terpyridine en tant que ligand sous irradiation micro-ondes. Ce catalyseur a conduit à une excellente sélectivité et un rendement de 98% en amine secondaire. Cette activité importante du catalyseur peut être expliquée par la présence d'un ligand (bipyridine ou terpyridine), permettant de solubiliser le catalyseur tout en augmentant son activité par la formation d'espèces cationiques[89].

Des catalyseurs hétérogènes tels que le $PdZn/Al_2O_3$ ont aussi été efficaces pour effectuer cette réaction. Un rendement de 85% a été obtenu en amine secondaire avec une conversion de 91% de l'alcool furfurylique. Cette activité catalytique élevée du catalyseur intermétallique $PdZn/Al_2O_3$ a été attribuée à la nature oxophile des atomes de Zn qui jouent un rôle très important dans la réaction, tandis que les atomes de Pd sont azophiles[90].

Des zéolithes ont aussi été utilisés comme catalyseurs pour cette transformation. Cependant, un rendement modéré de 52% a été obtenu (**Schéma 16.**). L'activité catalytique du catalyseur est notamment due à son caractère acide. En effet, le mécanisme réactionnel débute par une adsorption de l'alcool sur les sites acides de la zéolite permettant ainsi à l'amine de réagir *via* une SN_2, conduisant à la formation de l'amine souhaitée et à l'élimination d'eau[91].

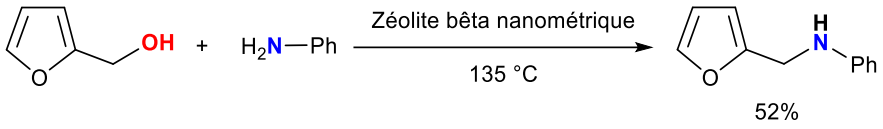


Schéma 16. Amination de l'alcool furfurylique en amine secondaire en présence d'un catalyseur hétérogène

L'activité catalytique de divers catalyseurs homogènes a également été étudiée[86,88,92–97]. Une sélection de ces méthodes est présentée dans le **Tableau 1**. Le groupe de Beller a développé le premier catalyseur homogène à base de Ru, $[Ru_3CO_{12}]$/CataCXium® PCy, pour la production d'amines secondaires. Un rendement modéré de 66% a été obtenu pour cette réaction avec une conversion totale. Ce résultat est dû à la formation de sous-produits (des produits secondaires de difuryle)[92]. Dix ans plus tard, le groupe d'Özdemir a également réalisé cette réaction d'amination en présence d'un catalyseur homogène à base de Ru dans le toluène avec le *t*BuOK comme base, accédant à l'amine secondaire souhaitée avec un excellent rendement de 91% et une sélectivité de 93%[95]. La présence d'une base comme additif est très importante pour augmenter l'activité du catalyseur. La base ajoutée peut aider à déprotoner l'alcool, facilitant ainsi la coordination de l'alcoolate formé sur le centre métallique du Ru[94].

Il n'existe qu'un seul exemple d'amination de l'alcool furfurylique en présence d'une amine tertiaire dans la littérature. Cette réaction est réalisée grâce à la combinaison entre le $[RuCl_3{\cdot}3H_2O]$ et le ligand 1,1-Bis(diphénylphosphino)ferrocène (dppf) permettant d'obtenir l'amine tertiaire souhaitée avec un rendement de 68%[97] (**Schéma 17.**).

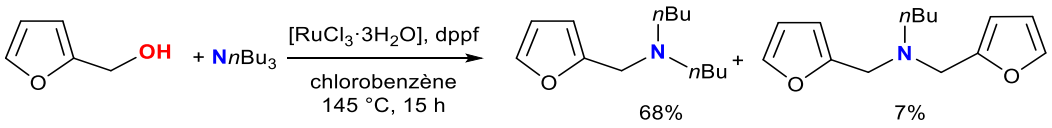


Schéma 17. Synthèse d'amines tertiaires à partir d'alcool furfurylique

Pour conclure, l'amination de l'alcool furfurylique dépend de plusieurs paramètres tels que l'utilisation (ou non) de H_2 externe et de nature d'amine employé. En utilisant l'ammoniac

comme source d'azote, l'ajout de dihydrogène pour les catalyseurs hétérogènes permet d'améliorer la sélectivité de la réaction vers l'amine primaire mais peut également favoriser la réduction du cycle furanique, entraînant la formation de sous-produits. Dans certains cas, l'ajout d'une base comme additif lors de l'utilisation des amines primaires peut être intéressant pour obtenir une sélectivité ples élevées vers la formation d'amines secondaires (**Tableau 1).**

Tableau 1. Amination catalytique d'alcool furfurylique en présence des différents types d'amine

Catalyseurs homogénes	**Amines**	**Conv. (%)**	**Rdt. produit (%)**	**Réf.**
Complexe Ru-PNP	NH_3	100	95	[86]
$[Ru_3CO_{12}]$/CataCXium® PCy	NH_3	99	71	[88]
$[Ru_3CO_{12}]$/CataCXiumPCy®	$(CH_2)_4$-CH_2-NH_2	100	66	[92]
Ru-NHC	$PhNH_2$	91	85	[95]
$[RuCl_3 \cdot 3H_2O]$ /dppf	N*n*Bu_3	-	68	[97]
Catalyseurs hétérogènes	**Amines**	**Conv. (%)**	**Rdt. produit (%)**	**Réf.**
Nanoparticules de Ru	NH_3	42	38	[84]
Ru/Al_2O_3	NH_3	15	10	[84]
Ru– $20MgO/TiO_2$	NH_3	99	94	[68]
RANEY® Ni	NH_3	87	82	[85]
$Ti^{III}_{0.2}Ti^{IV}_{0.8}(NTf_2)_2(O)_x(OH)_y(H_2O)_z \cdot 2.5H_2O$	$PhNH_2$	-	98	[89]
$PdZn/Al_2O_3$	$PhNH_2$	91	77	[90]
Zéolithe-β nanométrique	$PhNH_2$	-	52	[91]

3.2.2.2. 5-méthyl-2- furanméthanol

L'amination par auto-transfert d'hydrogène d'un autre dérivé du furane, le 5-méthyl-2-furanméthanol, a été étudié en présence d'un catalyseur hétérogène à base de Ni (**Schéma 18.**). L'amine primaire souhaitée a été obtenue en utilisant l'ammoniac comme source d'azote avec un rendement de 45% en présence du catalyseur Ni/Al_2O_3-SiO_2 mais à seulement 25% avec du Ni de Raney®[98].

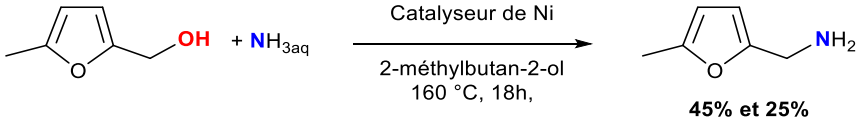


Schéma 18. Amination du 5-méthyl-2-furanméthanol

3.2.2.3. 2,5-bis(hydroxyméthyl)furane (BHMF)

Le 2,5-bis(hydroxyméthyl)furane (BHMF) a été utilisé pour la réaction d'amination avec de l'ammoniac afin d'obtenir du 2,5-bis(aminométhyl)furane (BAMF) comme produit. En utilisant un catalyseur hétérogène Ru–20MgO/TiO_2, une sélectivité très importante a été observée avec un excellent rendement de 86% en amine primaire[68]. En présence d'un catalyseur homogène [RuHCl(acridine-iPr-PNP)(CO)], un rendement similaire de 85% a été obtenu. L'addition de H_2 externe est une condition importante pour l'activité du catalyseur[99] (**Schéma 19.**).

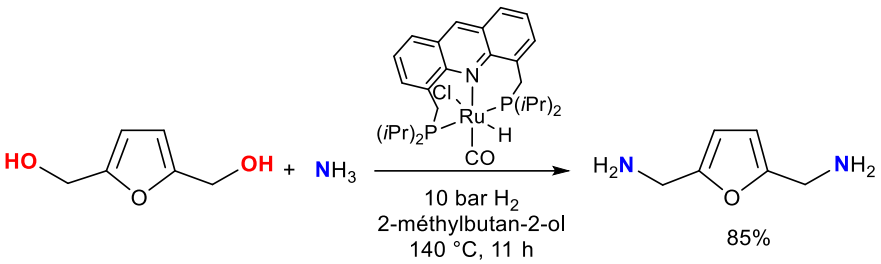


Schéma 19. Amination de BHMF en présence d'un catalyseur homogène

3.2.2.4. 1-(2-furyl)éthanol

L'amination du 1-(2-furyl)éthanol peut être réalisée en présence de deux types de sources d'azote : soit à partir d'une amine primaire ou bien à partir de l'ammoniac, formant respectivement une amine secondaire[92] ou primaire[88]. Les deux réactions se sont déroulées grâce à l'utilisation d'un catalyseur homogène, le [Ru_3CO_{12}], en combinaison avec le ligand monodenté Cata-CXium® PCy. Des rendements de 74% et 82% en amines secondaire et primaire ont été respectivement obtenus avec une conversion totale du 1-(2-furyl)éthanol (**Schéma 20.**).

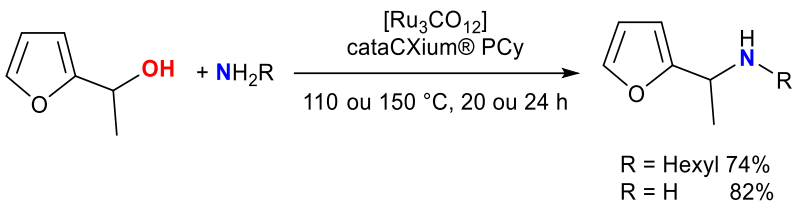


Schéma 20. Amination du 1-(2-furyl)éthanol en présence d'un catalyseur homogène

L'amination des dérivés furaniques a conduit sélectivement dans la plupart des cas aux différents produits aminés souhaités. Cependant, plusieurs sous-produits peuvent être obtenus, tel que ceux isssus de la réduction du cycle furanique. La sélectivité vers la réduction du cycle du furane est due à l'ajout d'une pression externe de H_2. Cela montre l'importance que peuvent avoir les différentes conditions réactionnelles utilisées sur la sélectivité de la réaction lors de ces réactions.

3.2.3. Amination des polyols

Les polyols, aussi appelés alcools polyhidriques, sont des composés chimiques contenant plusieurs groupes hydroxyles (-OH). Les polyols biosourcés sont produits par divers procédés tels que l'hydrogénation des sucres en isohexides. Il est également possible d'accéder à ces composés par hydrolyse d'huiles végétales afin d'obtenir des triglycérides, des polyglycérols ou des diols (**Figure 7.**)[100].

Les polyols sont utilisés dans de nombreuses applications industrielles. Ils servent par exemple comme précurseurs pour la synthèse de polymères (polyéthylène PEG) et de résines, ils sont utilisés également dans les domaines de la cosmétique, pharmaceutique et comme lubrifiants[100–102].

L'amination des polyols biosourcés par auto-transfert d'hydrogène tels que les diols[103,104], les isohexides[105] ainsi que les triols[106,107] sont largement employés dans la littérature en présence des divers catalyseurs homogènes et hétérogènes.

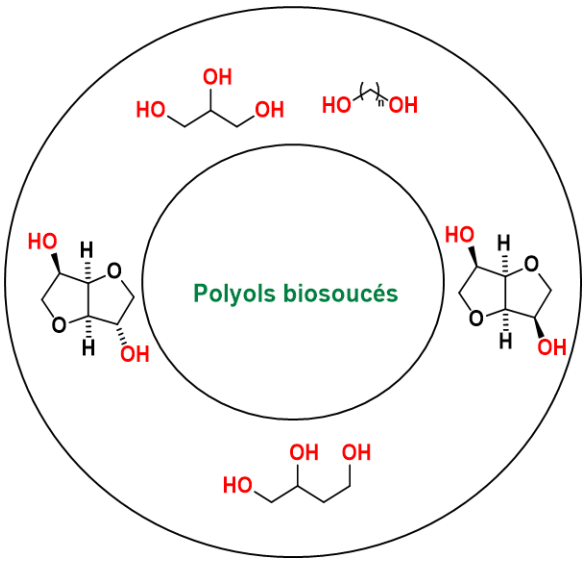


Figure 7. Présentation de différents polyols biosourcés

3.2.3.1. Diols

L'amination des diols est très employée dans la littérature, conduisant à une bibliothèque des produits aminés tels que les diamines formées par la double amination des deux fonctions hydroxyles, les amino alcools issus de l'amination d'un seul groupement hydroxyle et les produits issus d'une cyclisation inter[108,109] ou intra-moléculaire[110,111]. Des oligomères et des dimères sont également souvent formés comme sous-produits lors de ces réactions [112,113].

Dans cette partie, les méthodes permettant d'obtenir les produits mono et diaminés seront uniquement développées. La monoamination de diols est observée lorsque la réaction n'est pas complète[114]. Ces produits ont été obtenus en présence de différents catalyseurs. Dans le tableau suivant, seuls quelques exemples de catalyseurs ont été sélectionnés aux vues du nombre important de publications portant sur l'amination de diols (**Tableau 2**).

La nature des produits d'amination obtenus dépendent de plusieurs paramètres comme la nature du catalyseur, des alcools utilisés, des sources d'azote ainsi que des conditions réactionnelles (température, pression, base).

Dans cette réaction d'amination des diols, les alcools primaires se sont montrés bien plus réactifs que les alcools secondaires. Dans le cas où un alcool primaire et un alcool secondaire sont en compétition, la réaction tend souvent vers la formation d'amino-alcools (**Schéma 21**). Ce résultat montre la réactivité importante des alcools primaires par rapport aux alcools secondaires et l'importance que peut avoir l'encombrement stérique liée aux alcools secondaires[63].

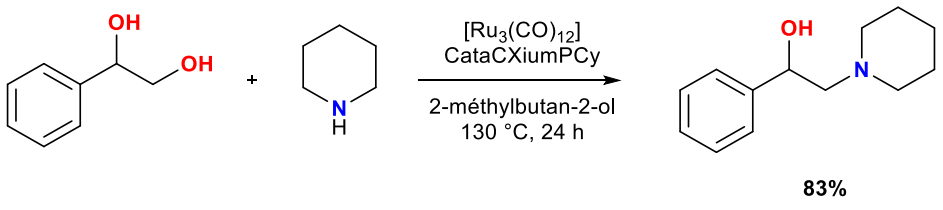


Schéma 21. Amination des diols en amino-alcools

Tableau 2. Catalyseurs utilisés lors de l'amination des diols.

Catalyseurs homogènes	Conv. (%)	Rdt. Diamination(%)	Rdt. Monoamination(%)	Réfs
$[RuCl_3 \cdot xH_20]/PPh_3$	95	2	84	[115]

$[RuCl_3 \cdot xH_20]$	100	80	16	[115]
$[RuCl_2(PPh_3)_3]$	100	9	83	[115]
$[Ru_3(CO)_{12}]$/CataCXium PCy	98 100	72 -	- 83	[63] [63]
$[Ru_3(CO)_{12}]$/ PNP	100	100	-	[116]
$[IrCl_3 \cdot xH_20]/PPh_3$	79	63	8	[115]
$[RuHCl(CO)(PPh_3)_3]$/Xantphos	100	97	-	[117]
$[RuCl_2(p\text{-cymene})]_2$/DPEphos	-	-	62[a]	[118]
$[RuCl_2(p\text{-cymene})]_2$/Josiphos	-	-	96[a]	[119]
Catalyseurs hétérogènes	**Conv. (%)**	**Rdt. Diamination(%)**	**Rdt. Monoamination(%)**	**Réfs**
Ni-Cu-Cr_2O_3	85	57	34	[103]
Co-Fe	95	34	9	[113]
Cu/Al_2O_3	95	65	20	[120]
Nanoparticules de Ni	-	-	67[a]	[70]
Cu-Ni-Ca-Ba	100	93	-	[121]
RhIn/C	11	-	5	[122]
$Co/\gamma\text{-}Al_2O_3$	20	-	15	[123]
$Pt\text{-}Sn/\gamma\text{-}Al_2O_3$	-	91[a]	-	[124]
Ru/Al_2O_3	100	38	-	[125]
Ru/MgO	70	12	48	[125]
RANEY® Ni	92	63	-	[98]
Co-Fe	95	32	9	[113]

[a]rendement isolé

Cependant, dans certains cas, l'amination d'alcools secondaires peut être possible. En effet, l'amination successive de diols primaires et secondaires a été réalisée (**Schéma 22.**). Cependant, la réactivité de l'alcool primaire reste bien plus grande que l'alcool secondaire notamment en raison de son faible encombrement stérique[126].

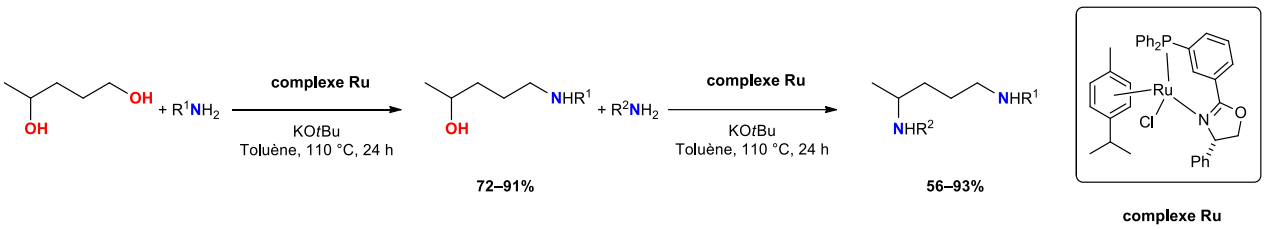


Schéma 22. Amination successive du diol

La sélectivité de la réaction peut également être contrôlée par la longueur et la nature de l'espaceur entre les deux fonctions alcools du diol. Par exemple, l'utilisation d'une chaîne polyéthylène glycole a tendance à favoriser la formation de l'amino-alcool, tandis que l'utilisation d'une chaîne aliphatique simple conduit à l'obtention de la diamine[124].

La sélectivité de la réaction peut également être contrôlée par la nature de la source d'azote utilisée ainsi que de la quantité utilisée. Le groupe de Marsella a montré qu'en présence du catalyseur homogène [$RuCl_2(PPh_3)_2$], l'utilisation d'une amine encombrée stériquement conduit à la formation d'aminoalcools, tandis que l'utilisation d'une amine moins encombrée comme la méthylamine conduit à la formation de composés diaminés (**Schéma 23.**)[127].

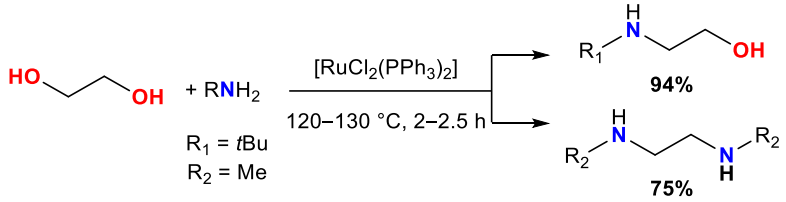


Schéma 23. Effet de l'encombrement stérique sur la sélectivité de la réaction

Dans certains cas, le premier alcool subi une amination classique tandis que le second alcool peut faire l'objet d'une déshydratation puis d'une hydrogénation ultérieure[112,128]. En effet, la quantité d'amine ajoutée joue un rôle très important sur la sélectivité de la réaction. Ainsi, l'utilisation d'un excès d'amines permet parfois d'obtenir les diamines souhaitées tout en évitant la réaction de déshydratation (**Schéma 24.**).

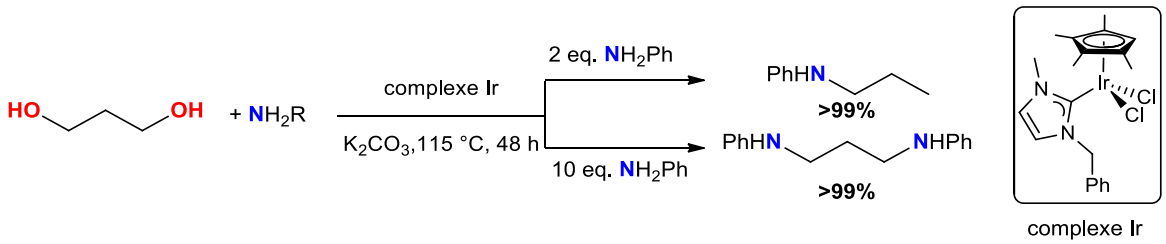


Schéma 24. Réaction de déshydratation.

La sélectivité de la réaction peut également dépendre d'autres paramètres réactionnels. En effet, la température peut notamment être un facteur très important. Le groupe de Wokaunb a étudié la réaction d'amination sur le 1,6-hexanediol à des températures allant de 165 à 230 °C. Un mélange de produits mono- et diaminés a alors été formé. Cependant, la sélectivité de la réaction est dépendante de la température : vers l'amino-alcool avec une température plus faible (180 °C, 90% de sélectivité) ou vers la formation de diamines avec une température plus haute (230 °C, 65% de sélectivité)[129]. La sélectivité dépend également de la quantité du catalyseur[130], ainsi que de la nature du support dans le cas de l'utilisation d'un système hétérogène[125].

3.2.3.2. Triols

Les triols sont des alcools contenant trois groupes hydroxyle (-OH) dans leur structure moléculaire. Les triols biosourcés sont souvent utilisés dans la production de polymères, de résines et de plastiques biodégradables ainsi que dans la fabrication de mousses isolantes[100].

Le triol biosourcé le plus disponible est le glycérol, puisqu'il s'agit d'un sous-produit de la production du biocarburant. Une grande variété de produits a été obtenue à partir du glycérol en utilisant des réactions de déshydratation, d'amination partielle, de formylation d'amine, de condensation, de cyclisation ainsi que de clivage de liaisons C-C.

L'amination du glycérol en utilisant l'ammoniac a été réalisée uniquement en présence d'un catalyseur hétérogène. En effet, le groupe de Yan a étudié cette réaction en présence du RuNi/MgO. Ce catalyseur a permis la formation de l'alanine avec 43% de rendement. Lors de cette réaction, l'acide lactique a tout d'abord été formé puis une amination a eu lieu pour obtenir l'alanine correspondante[131] (**Schéma 25.**).

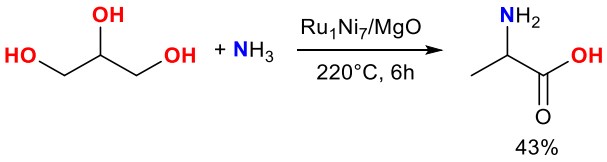


Schéma 25. Formation d'alanine à partir du glycérol

L'amination du glycérol a également été réalisée en présence du catalyseur Ru/C. Cependant, des ruptures de la liaison C-C ont été observées conduisant à un mélange de produits aminés tels que la méthylamine, l'éthylamine ainsi que la propylamine, avec des rendements respectifs de 18%, 14% et 15%. La réaction a été réalisée en utilisant de l'ammoniac comme source d'azote et sous une pression de H_2 (**Schéma 26.**). Différents sous-produits comme la 2,6-diméthylpipérazine, la pipérazine, la 2-méthylpipérazine ainsi que des produits alcooliques (1,2-propanediol, méthanol et éthylène glycol) ont également été observés [132].

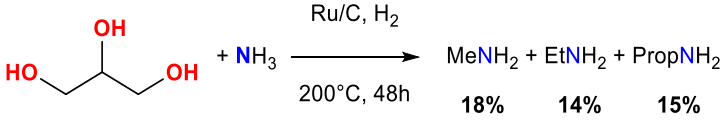


Schéma 26. Formation de méthyl, éthy et propylamine à partir du glycérol

En l'absence d'hydrogène, la formation d'oxazoline a été observée. Le groupe de Rode a en effet également étudié la réaction entre le glycérol et l'ammoniac en présence de Ru/C cette fois sans H_2. Une conversion de 30% avec un rendement de 27% d'oxazoline a été obtenue. Le mécanisme réactionnel proposé par les auteurs débute par une déshydratation du glycérol en acétol suivie par la formation d'une imine qui réagira par la suite avec l'acétol précédent afin d'obtenir l'oxazoline souhaitée[133] (**Schéma 27.**).

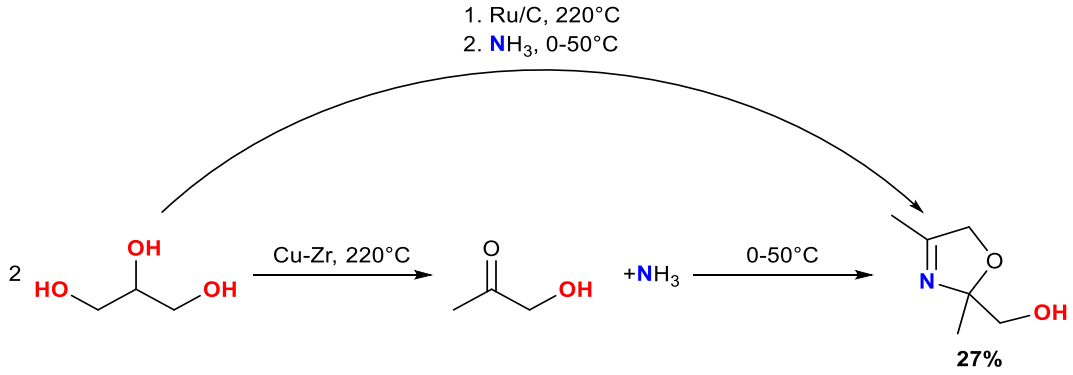


Schéma 27. Formation d'oxazoline à partir de glycérol et d'ammoniac

L'amination du glycérol en présence d'une amine primaire ou secondaire comme source d'azote a été étudiée en présence de différents types de catalyseurs homogènes et hétérogènes. Cette réaction a été rapportée pour la première fois par le groupe Crotti en 2014. Elle met en jeu le glycérol avec une diamine en présence d'un catalyseur homogène à base d'Ir pour réaliser une réaction de cyclisation intermoléculaire. Un mélange de deux composés N-hétérocycliques est obtenu avec des rendements modérés de 30 % et 45% (**Schéma 28.)**. Ce résultat est dû à l'importante réactivité des trois fonctions alcools du glycérol[134].

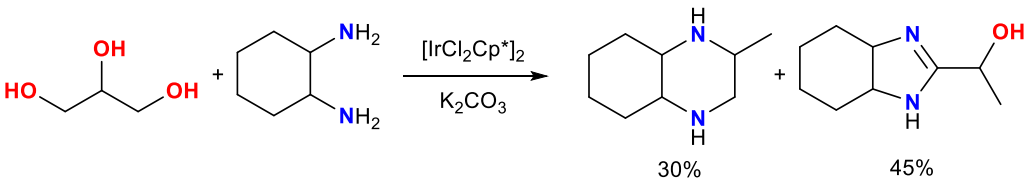


Schéma 28. Cyclisation intermoléculaire du glycérol.

En présence d'un catalyseur hétérogène, le CuNiAlOx, l'amination du glycérol en utilisant différentes amines conduit à la formation de différents produits aminés avec une rupture de la liaison C-C. La réactivité de cette réaction est dépendante du solvant utilisé et des conditions réactionnelles. Lorsque le 1,4-dioxane est utilisé, seule la N-acétonylamine a été

obtenue, tandis que l'ajout d'eau pour un mélange d'eau/1,4-dioxane permet d'accéder à des amines méthylées. Enfin, l'ajout de 5 bar d'O_2 engendre la formation de l'amide correspondante par réaction de formylation[107] (**Schéma 29.**). Les changements des conditions réactionnelles pour cette réaction conduisent à la formation de produits aminés différents. Cela met en évidence la polyvalence du glycérol en tant que substrat.

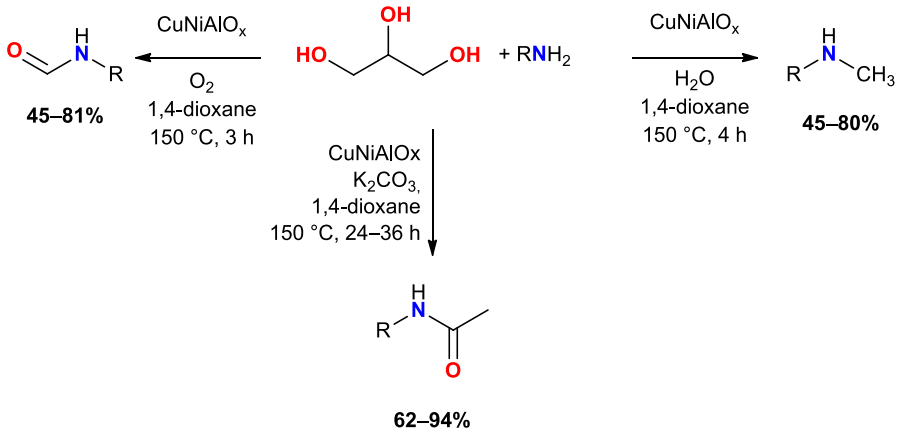


Schéma 29. Réaction d'amination du glycérol via l'utilisation du CuNiAlOx et de différents solvants.

L'amination du glycérol a aussi été réalisée pour obtenir la N-hydroxyéthylation d'amines en milieu basique[106]. Un clivage de la liaison C-C *via* des séquences de réactions de déshydrogénation et de rétro-aldol/décarbonylation a été obtenu (**Schéma 30.**).

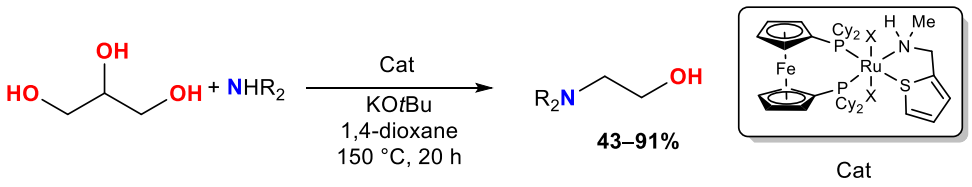


Schéma 30. Formation de N-hydroxyéthylation à partir de glycérol

Afin d'obtenir sélectivement le produit sans clivage de la liaison C-C, il est nécessaire de protéger le glycérol sous forme de solkétal. Grâce à ce procédé, l'amination a pu être réalisée avec des rendements allant jusqu'à 92% (**Schéma 31.**). Le produit peut être facilement déprotégé dans des conditions acides.

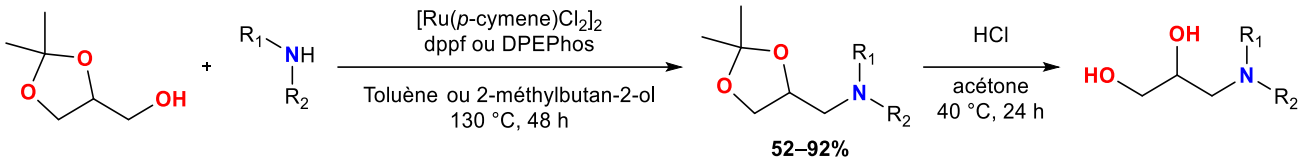


Schéma 31. Amination du solkétal.

Seulement trois exemples d'amination de triols autres que le glycérol ont été décrits dans la littérature. Les trois réactions ont été réalisées en présence d'un catalyseur homogène mais conduisant à des cyclisations intramoléculaires. La première méthode décrite est l'amination du 1,5,9-nonanetriol en présence de $[Ir(NH_3)_3Cp^*][I]_2$ et de l'ammoniac, conduisant à la formation de la quinolizidine sélectivement avec un rendement de 85%[135] (**Schéma 32.**).

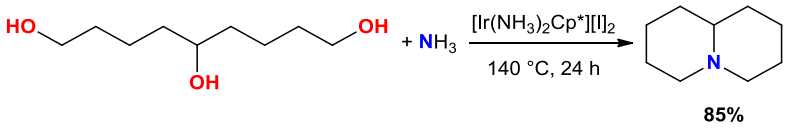


Schéma 32. Amination du 1,5,9-nonanetriol

La deuxième méthode est l'amination du 1,2,4-butanetriol avec le $[RuCl_2(p\text{-cymène})]_2$/Xantphos comme catalyseur et le Cs_2CO_3 en tant que base. Un rendement allant jusqu'à 90% en produits cyclisés a été obtenu (**Schéma 33.**). Cette méthodologie a été appliquée à d'autres types de triols tel que le 1,3,4-hexanetriol et le 1,2,5-pentanetriol et a conduit à la formation du 2-éthyl pyrrolidinol et d'un mélange de pyrrolidine/pipéridine[136].

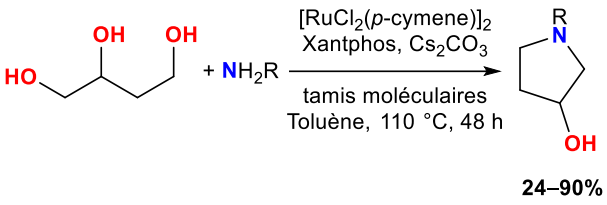


Schéma 33. Amination du 1,2,4-butanetriol.

La troisième méthode est l'amination de 1,2,4-butanetriol et de 1,3,5-pentanetriol en présence d'un catalyseur homogène à base de Ir(III) et de ^{t}BuOK comme base. Des rendements allant jusqu'à 88% en produits cyclisés ont été obtenus pour la formation des 3-pyrrolidinols tandis que les 4-pipéridinols ont été observés avec des rendements allant jusqu'à 86%. Cette méthodologie a été étendue par la suite à la diamination séquentielle de deux triols et a conduit

à l'obtention d'amino-pyrrolidines avec des rendements allant jusqu'à 66% et d'aminopipéridines avec des rendements allant jusqu'à 73% (**Schéma 34**)[137].

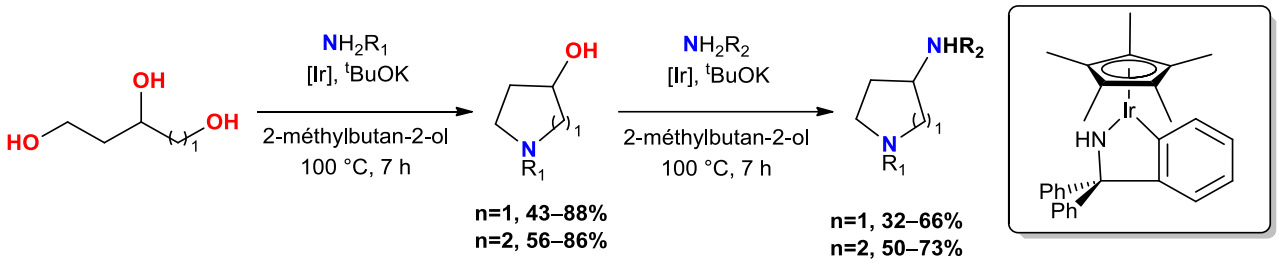


Schéma 34. Amination du 1,2,4-butanetriol et du 1,3,5-pentanetriol

Une grande variété structurelle de produits aminés peut alors être obtenue à partir de polyols, tels que les diamines. Des réactions non complètes conduisent aux amino-alcools, des réactions de cyclisation ou des produits issus d'une déshydratation ont également été formés. La sélectivité de la réaction est contrôlée par la nature des substrats (sources d'azote et/ou des polyols), des catalyseurs ou bien les conditions réactionnelles à l'image de ce qui est décrit pour les diols. La sélectivité de cette réaction reste compliquée en raison de la formation des sous-produits notamment due à la possible rupture de liaisons C-C qui peut être observée lorsque plus de deux fonctions alcools sont présentes sur la même molécule.

3.2.3.3. Sorbitol et ses dérives

3.2.3.3.1. Sorbitol et sorbitan

L'amination de polyols comportant plus de trois groupements hydroxyles (sorbitol, sorbitan) a également été décrite dans la littérature. En effet, le groupe de Chaudhari a décrit l'amination du sorbitol en présence d'un catalyseur Ru/C sous pression de H_2. La réaction a conduit à un mélange d'amines aliphatiques (10% méthylamine, 11% éthylamine, 12% propylamine et 15% autres produits alcoolisés) avec une excellente conversion de 96%[132] (**Schéma 35.**). La sélectivité de la réaction est quant à elle très faible, due aux clivages de la liaison C–C formant ainsi plusieurs produits avec une chaîne carbonée plus petite. Ce même phénomène a également été observé avec l'amination du glycérol par ce même catalyseur[132].

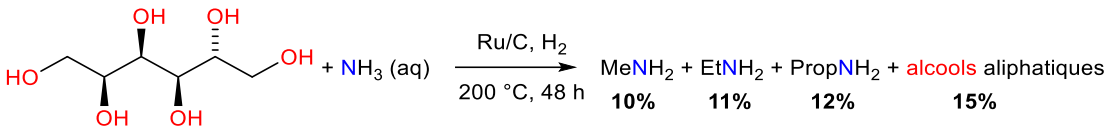


Schéma 35. Amination du sorbitol

L'amination régio- et diastéréoséleective du 1,4-D-sorbitan protégé a été rapportée récemment par le groupe de Popowycz. La réaction a été réalisée en présence de diverses amines primaires et secondaires et d'un catalyseur homogène à base d'Ir et de l'acide diphénylphosphorique comme additif. Des rendements isolés en produits aminés souhaités allant jusqu'à 99% ont été obtenus (**Schéma 36**)[138]. Il est intéressant de noter que la réaction présente une sélectivité marquée sur l'alcool primaire alors qu'une deuxième fonction alcool non protégée est présente sur la molécule.

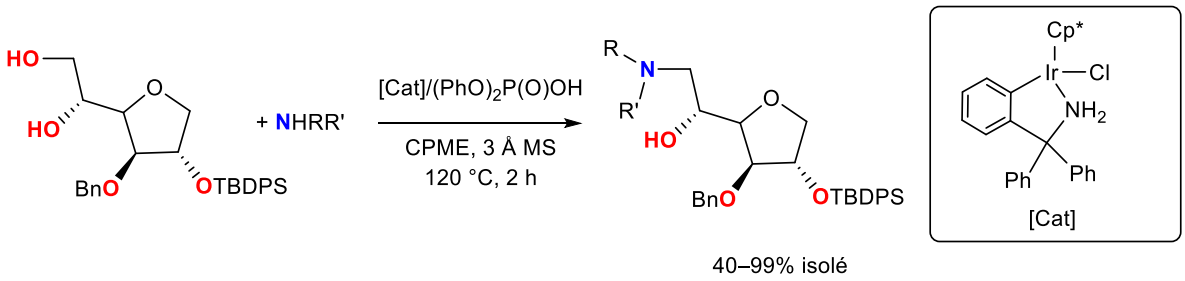


Schéma 36. Amination du 1,4-D-sorbitan protégé

La réactivité d'autres dérivés protégés du 1,4-sorbitan a été étudiée (**Schéma 37**). Cette amination a été réalisée dans les mêmes conditions réactionnelles à l'exception de la température qui a dû être augmentée. En fonction de la stéréochimie de l'alcool présent en position C_3 ou C_4, différentes réactivités ont pu être observées. Cette différence de réactivité est comparable avec ce qui est observé pour l'isosorbide avec une différence de réactivité marquée *endo*/*exo*.[117] Alors que l'amination de la position qui s'apparente à la position *endo* en C_3 n'a pas pu être réalisée, il a été possible d'aminer stéréoséléctivement la position C_4 qui s'apparente à la position *exo*, avec un rendement allant jusqu'à 85%.[138]

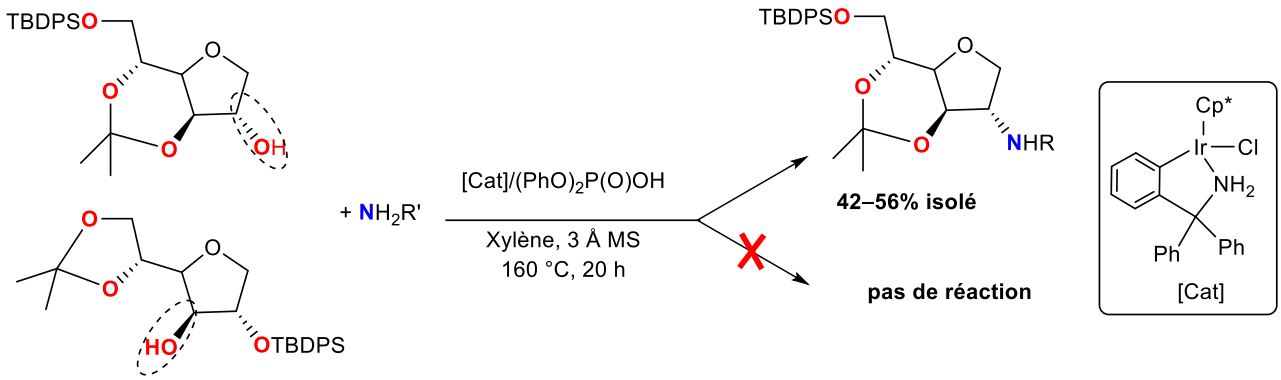


Schéma 37. Amination des alcools secondaires du sorbitan

3.2.3.3.2. Isohexides

Les isohexides sont des diols biosourcés chiraux comportant deux cycles avec un squelette rigide. La différence de réactivité entre les deux groupes hydroxyles, l'alcool *endo* étant plus nucléophile que l'alcool *exo*, permet d'obtenir une réactivité bifonctionnelle. Ces molécules peuvent être utilisées dans différents domaines d'applications tels que les polymères, les tensioactifs ainsi qu'en tant que solvant vert[139].

L'amination des isohexides conduit à différents isomères puisqu'un seul ou deux alcools peuvent être aminés et avoir différentes stéréochimies (**Figure 8**).

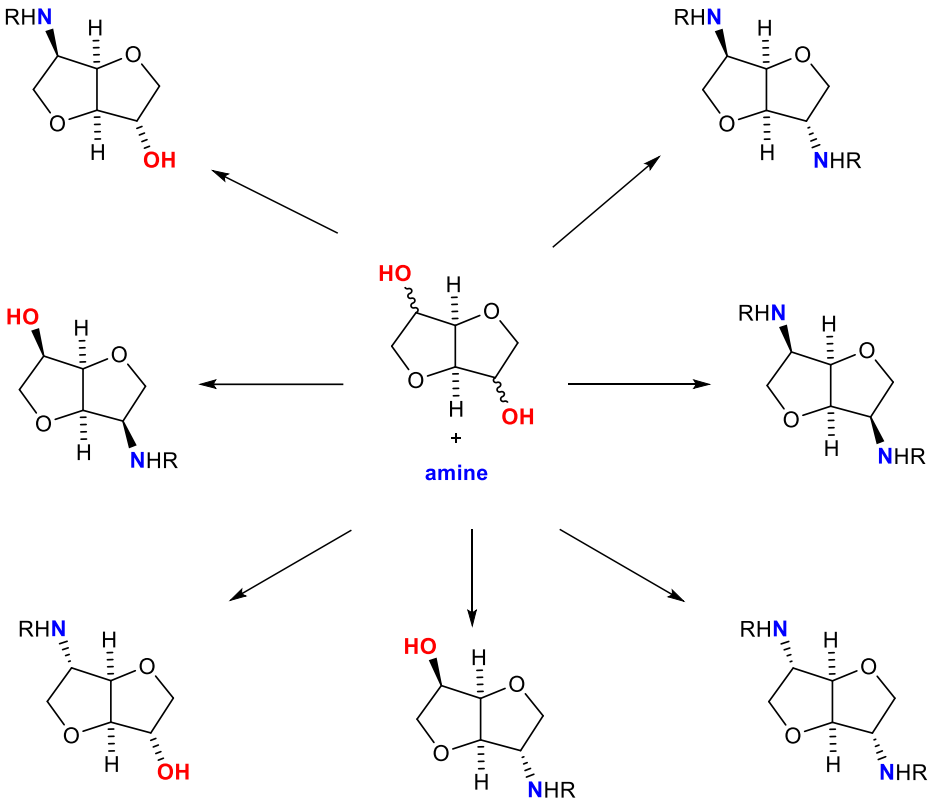


Figure 8. Produits d'amination des isohexides.

La réaction d'amination peut être difficile en raison de la formation de produits d'isomérisation. Ce problème est notamment dû aux différents intermédiaires réactionnels possédant un carbone sp^2. Cette isomérisation peut également avoir lieu en l'absence d'une source d'amine[116].

À notre connaissance, seule l'amination d'isosorbide et d'isomannide en présence de différents catalyseurs homogènes et hétérogènes a été rapportée dans la littérature, permettant d'accéder à des isohexides mono- et/ou diaminés (**Tableau 3).** L'amination d'isohexides en présence d'ammoniac comme source d'amine *via* l'utilisation d'un catalyseur homogène a été mentionnée pour la première fois en 2011, par le groupe de Beller. Ils ont étudié l'amination de l'isosorbide en utilisant un catalyseur à base de Ru conduisant au produit diamine correspondant avec un rendement de 96%[117].

Tableau 3. Amination catalytique des isohexides en présence de l'ammoniac comme source d'amine

Catalyseurs homogènes	Conv. (%)	Rdt. Diamination (%)	Rdt. Monoamination (%)	Réf.
$[RuHCl(CO)(PPh_3)_3]$/Xantphos	100	96	-	[117]
$[Ru_3(CO)_{12}]$/PNP	100	96	-	[116]

[RuHCl(CO)(PPh3)3]	90	20	50	[117]
[RuHCl(CO)(PNP)]	99 98	96 3	3 94	[140] [140]
Catalyseurs hétérogénes	**Conv. (%)**	**Rdt. Diamination (%)**	**Rdt. Monoamination (%)**	**Réf.**
Ru/C	70	17	50	[105]
RANEY® Ni	-	-	32	[98]
$Ni/Al_2O_3–SiO_2$	-	-	51	[98]

Le groupe de Vogt ont rapporté en 2013 l'amination de l'isomannide en utilisant le catalyseur homogène $[Ru_3(CO)_{12}]$/PNP permettant d'accéder à un mélange d'isomannides diaminés avec une conversion totale et un rendement global de 96% sur les trois isomères formés[116] (**Schéma 38.**).

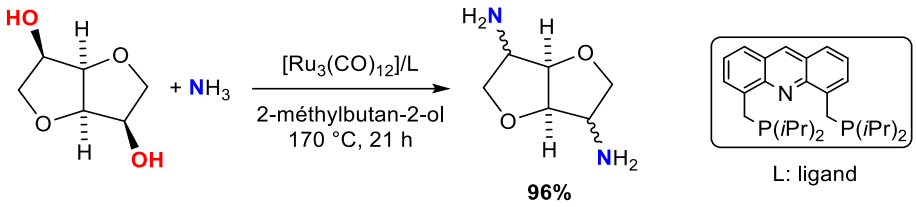


Schéma 38. Amination d'isomannide en présence d'ammoniac.

L'amination d'isosorbide et d'isomannide a été étudiée par le groupe de Schelwies en utilisant également un catalyseur homogène à base de Ru, le [RuHCl(CO)(PNP)] (**Schéma 39.**). Après une optimisation des différents paramètres (la nature des catalyseurs, la pression, la concentration, la quantité stœchiométrique des réactifs), d'excellents sélectivités ont été obtenues pour la mono- ou la diamination allant jusqu'à 94% et 96% respectivement avec des conversion de 99%[140].

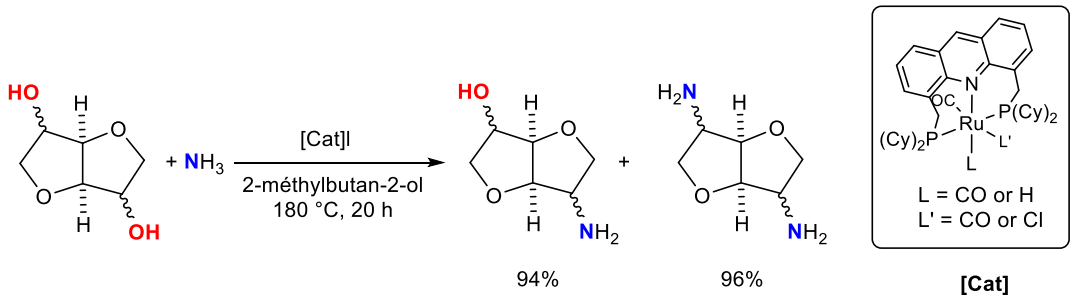


Schéma 39. Mono- et diamination de l'isosorbide et de l'isomannide

Cette réaction a également été étudiée en présence de catalyseurs hétérogènes (**Tableau 3.**). Le groupe de Rose a décrit l'amination des isohexides en aminoalcools ainsi que les réactions d'isomérisation obtenues en utilisant le Ru/C comme catalyseur[105]. Un rendement modéré de 50 % d'un mélange d'aminoalcools *endo* et *exo* a été obtenu pour l'amination de l'isomannide avec seulement 17% de produits diaminés. Les deux substrats étudiés dans cette réaction ont conduit à des réactivités bien différentes pouvant être dues à la différence de configuration des groupes hydroxyle des deux isomères. En effet, il a été mentionné que les alcools *endo* étaient plus réactifs que les *exo* en raison de leur plus grande accessibilité et de leur faible barrière d'activation vis-à-vis de ce catalyseur à base de Ru[105]. Récemment, notre groupe a étudié cette même réaction en utilisant le même catalyseur hétérogène Ru/C, une pression de H_2 et de l'ammoniac NH_3 comme source d'azote. La même réactivité a été observée, et différents paramètres ont été étudiés afin d'expliquer ce système catalytique. Il s'est avéré que la présence d'ammoniac empoisonne le catalyseur à différents degrés en fonction du ratio H_2/NH_3 utilisé. L'isomérisation des groupes OH pendant la réaction d'amination est alors inhibée par l'adsorption de NH_3 à la surface du catalyseur. Cette inhibition explique la formation favorisée d'aminoalcools, du fait de la plus grande réactivité des *endo*-OH par rapport aux *exo*-OH. De plus, le ratio H_2/NH_3 utilisé influence également la formation de sous-produits par hydrogénolyse[141].

L'amination d'isohexides a aussi été décrite par le groupe de Barta en présence des catalyseurs hétérogènes Ni de Raney® et Ni/Al_2O_3-SiO_2 (**Tableau 3.**) conduisant à des rendements modérés en aminoalcools[98].

L'amination d'isohexides en présence d'une amine primaire comme source d'azote a été largement employée en présence de catalyseurs homogènes. Popowycz et ses collaborateurs ont rapporté la première amination stéréosélective de l'isosorbide monobenzylé. Cette réaction a conduit à un nombre plus faible de sous-produits due à la protection d'un des alcools disponibles. La réaction a tout d'abord été réalisée en présence de catalyseurs homogènes à base de Ru très employés dans la littérature, le $[RuCl_2(PPh_3)_3]$, le $[RuClH(CO)(PPh_3)_3]$ et le $[RuCl_2(p\text{-cymene})]_2$. Des rendements modérés allant jusqu'à 17% ont été obtenus, l'ajout d'un ligand (Xantphos, DPE-phos) et d'une base (KOH, ^{t}BuOK) comme additif ne permettant pas d'améliorer le procédé. Les rendements ont cependant augmenté d'une manière significative, jusqu'à 83%, en utilisant un complexe à base d'iridium comme catalyseur et du diphénylphosphate en additif (**Schéma 40**). La méthodologie a été appliquée à d'autres amines avec une excellente diastéréosélectivité et des rendements allant de 44 à 69%. Cependant,

l'utilisation d'amines plus encombrées ou désactivées ont conduit à des rendements plus faibles en produits souhaités[142].

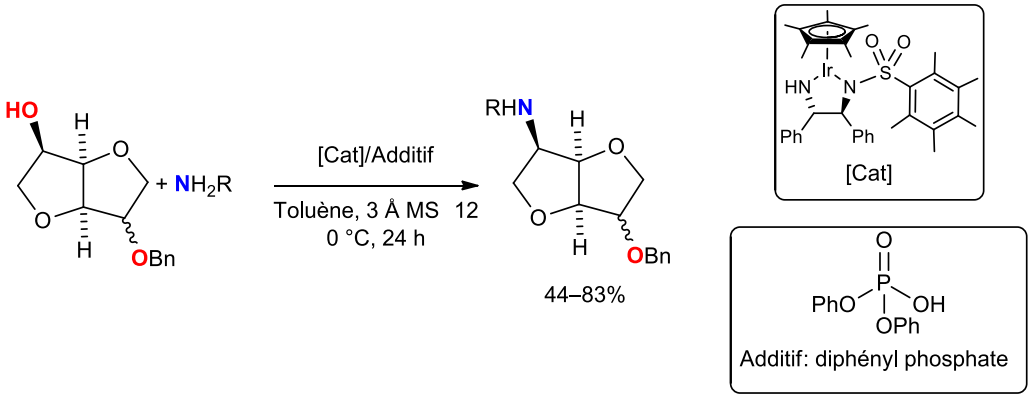


Schéma 40. Amination d'isosorbide monobenzylé

Des résultats intéressants ont été obtenus lorsque la réaction a été réalisée en présence d'isosorbide non protégé. En effet, un seul isomère a été formé avec des rendements allant de 11 à 71% et sélectivement sur la position *exo* (**Schéma 41.**)[143].

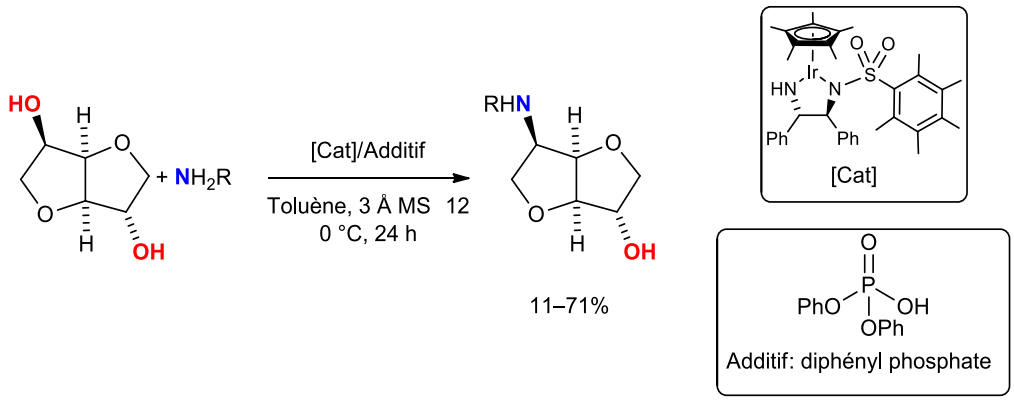


Schéma 41. Amination d'isosorbide en présence d'une amine primaire

La réaction de l'isomannide avec différentes amines a permis d'obtenir les diamines correspondantes stéréosélectivement avec des rendements allant jusqu'à 79% (**Schéma 42.**)[143].

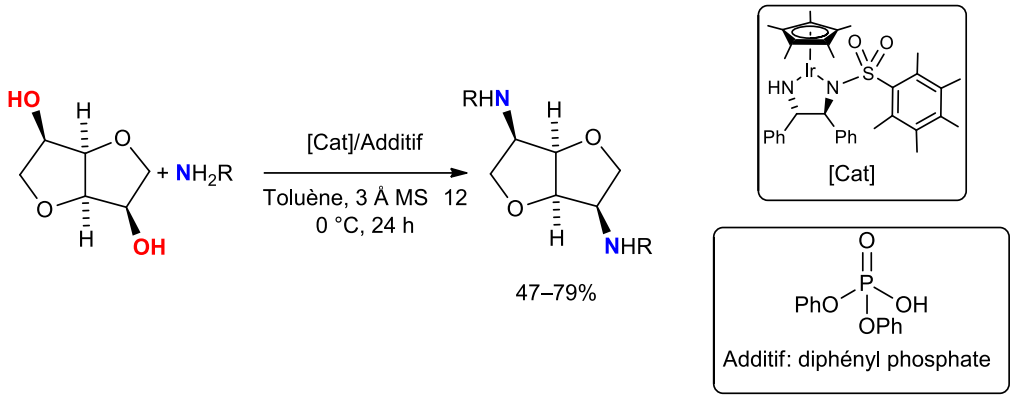


Schéma 42. Amination d'isomannide en présence d'une amine primaire

Pour conclure, l'amination de polyols par auto-transfert d'hydrogène reste à approfondir. En effet, sans protection du réactif, il est difficile de contrôler la sélectivité de la réaction sans obtenir un mélange de produits aminés. Très récemment, de nouvelles méthodologies commencent à émerger permettant le contrôle de la stéréosélectivité de la réaction d'amination de polyols. Dans le cas de l'isohexide, il reste encore à trouver une méthode permettant l'amination de la position *exo*.

3.2.4. Amination des sucres

Les sucres, aussi appelés glucides ou carbohydrates peuvent être obtenus à partir de la dépolymérisation de la lignocellulose (cellulose/hémicellulose) par différentes méthodes tel que par hydrolyse enzymatique ou hydrolyse acide.

Les glucides peuvent exister sous deux formes : soit sous forme d'un cycle fermé ou bien sous forme linéaire. Les deux structures des sucres sont en équilibre dynamique, et la proportion de chaque forme dépend des conditions chimiques et physiques. Pour réaliser une amination par auto-transfert d'hydrogène de ces substrats biosourcés, une amination réductrice est obtenue en premier sur la fonction carbonyle, due à sa réactivité plus importante. La stéréochimie du sucre est très compliquée due aux réactivités des différents alcools. C'est pour cette raison que le contrôle de la sélectivité de la réaction sur une seule position peut s'effectuer par protection des différents groupements hydroxyle, excepté la fonction ciblée. Il existe plusieurs méthodes dans la littérature permettant l'amination d'un sucre protégé et non protégé.

3.2.4.1. Sucres protégés

L'amination des sucres protégés a été étudiée uniquement en présence de catalyseurs homogènes. Le groupe de Cumpstey et Martín-Matute a rapporté cette réaction pour la première fois en 2011. L'amination du mannose protégé a été réalisée en utilisant le $[IrCl_2Cp^*]_2$ comme catalyseur en présence d'une amine glucidique comme source d'azote. Un rendement isolé de 71% a été obtenu en produits souhaités avec une bonne sélectivité vers l'alcool en position C6 (**Schéma 43.**). La réaction d'amination de dérivés de glucose protégés à la place du mannose a également été effectuée conduisant aux produits souhaités avec des rendements allant de 44% à 78%[144].

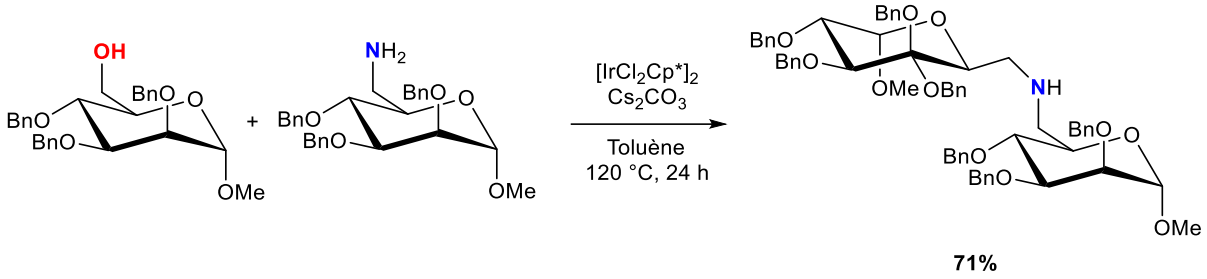


Schéma 43. Amination de carbohydrate protégé.

Ce groupe a également étudié l'amination du cyclohexanol en présence d'amines glucidiques protégées. Un excellent rendement de 90% a été obtenu avec une très bonne sélectivité[144] (**Schéma 44.**).

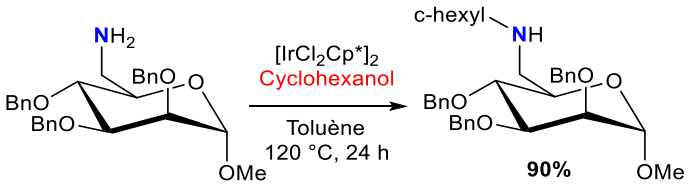


Schéma 44. Amination de cyclohexanol par un sucre aminé et protégé

La réaction d'un alcool (utilisé comme solvant) avec un sucre fonctionnalisé protégé uniquement sur la position anomérique a aussi été étudiée. Les produits souhaités ont été formés avec de bons rendements allant jusqu'à 87% sans formation d'oligomères ou de sous-produits[144] (**Schéma 45.**). Il est intéressant de noter qu'aucun produit oligomérique/polymérique n'a été observé indiquant la faible réactivité des alcools présents (et non protégés) sur le sucre par rapport aux alcools utilisés comme réactifs.

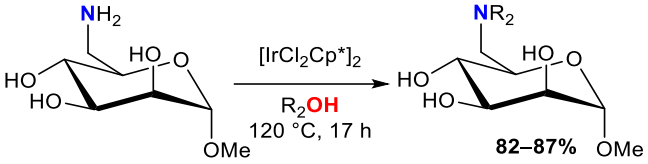


Schéma 45. Amination d'alcools par un sucre aminé non protégé

L'amination de sucres protégés a également été rapportée par le groupe de Takahiro Nishimura en présence d'un catalyseur homogène $[RuCl_2(p\text{-cymene})]_2$. La réaction a été réalisée en présence des divers dérivés d'aniline conduisant aux sucres aminés souhaités avec des rendements élevés allant jusqu'à 97% (**Schéma 46**)[145].

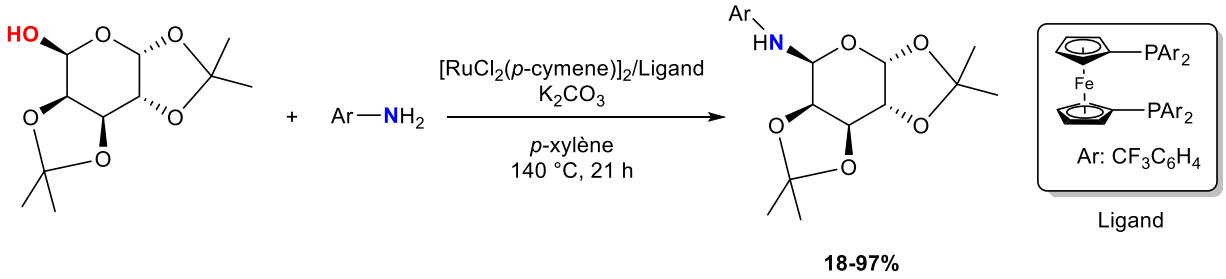


Schéma 46. Amination d'un sucre protégé par des dérivés d'aniline

3.2.4.2. Sucres non protégés

Malgré l'importante sélectivité vers les produits souhaités en utilisant des sucres protégés ou fonctionnalisés par une amine, cette méthode reste bien plus coûteuse que l'utilisation d'un sucre non protégé en raison de l'ajout des plusieurs étapes de synthèse supplémentaires de protection et de déprotection. Plusieurs groupes ont développé des réactions d'amination de sucres non protégés. Cependant, pour l'instant, cette méthode ne conduit pas aux produits attendus mais à un clivage de liaisons C-C du squelette du sucre, comme vu précédemment pour glycérol[146]. Malgré ce clivage, les auteurs de ces travaux ont obtenu une sélectivité allant jusqu'à 92% vers différentes amines possédant un nombre de carbone plus faible que le sucre d'origine (**Tableau 4**).

Il faut mentionner que les réactions d'aminations sur la position anomérique du sucre non protégé ne sont pas rapportées ici puisque ces réactions utilisent l'amination réductrice comme méthode et non l'auto-transfert d'hydrogène[147].

L'amination de carbohydrates a été rapportée par le groupe de Sels permettant la formation d'éthylènediamine en utilisant Ru/C comme catalyseur. Différents mono- et disaccharides comme le glucose, le maltose, la cellobiose ainsi que le xylose (non protégé) ont été utilisés en présence d'une amine et sous pression de dihydrogène H_2. Cela a permis d'obtenir une réaction complète permettant la formation de composés diaminés. D'excellents rendements allant jusqu'à 71% ont été obtenus[146,148] (**Schéma 47.**).

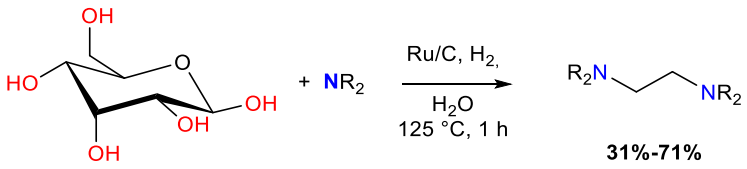


Schéma 47. Formation de C2-diamine à partir du glucose

Le mécanisme réactionnel proposé commence par la formation de l'hémiaminal suivie par la formation de l'ion iminium *via* une déshydratation. Ensuite, une rupture de la liaison C-C de l'iminium a lieu, suivie par une hydrogénation lors de la dernière étape du cycle catalytique permettant de former l'amine attendue[146] (**Schéma 48.**).

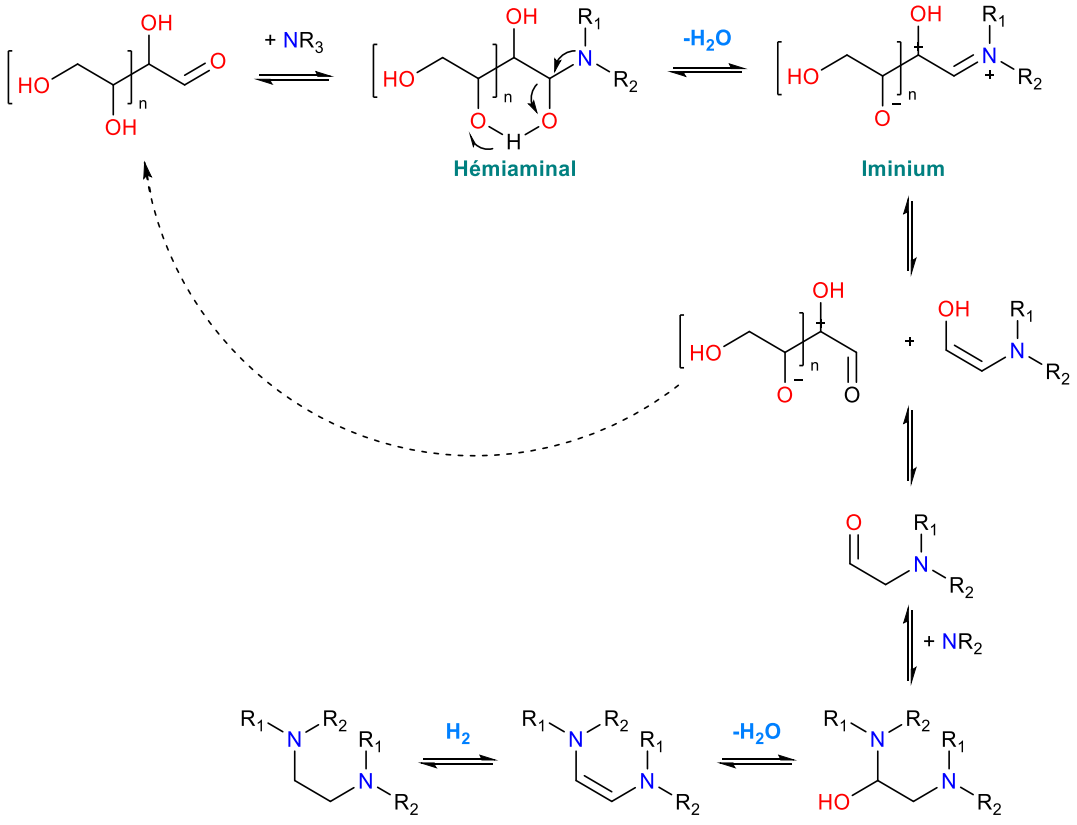


Schéma 48. Mécanisme proposé pour la formation de C2-diamine à partir du glucose

Cette réaction a également été étudiée en présence d'un catalyseur hétérogène à base de Ni pour obtenir des rendements allant jusqu'à 92% en éthylènediamine à partir de différents carbohydrates tels que le mannose, le galactose ou l'arabinose. Cependant, les rendements diminuent en utilisant un di- ou un trisaccharides (cellobiose, maltose et maltotriose) due à la faible hydrolyse de la liaison glycosidique[146].

L'amination du glucose a également été réalisée par voie photocatalytique en présence de nanofeuilles de CdS comme photocatalyseur conduisant à la formation d'analine[149]

Tableau 4. Amination catalytique du sucre non protégé

Catalyseur homogène	Rdt. Ethylène-diamines (%)	Rdt. Ethanol-amines (%)	Réfs
[Ru(2-méthylallyl)$_2$(cod)$_2$]/Xantphos	-	42-78[a]	[150]
[RuCl$_2$(*p*-cymène)]/DCyPF/*N*-MeTMA	-	43-90[a]	[106]
Catalyseur hétérogène	**Rdt. Ethylène -diamines**	**Rdt. Ethanol-amines (%)**	**Réfs**
Ru/C	51	-	[146]
Ru/C	31-71	-	[148]
Ni supporté	84-92	-	[146]

a : rendement isolé

L'amination de sucres en présence de catalyseurs homogènes a également été rapportée. Le clivage de liaison C-C a toujours été obtenu lors de l'amination de sucres non protégés en présence d'un catalyseur. L'amination du glucose en aminoalcools a été réalisée en mettant en jeu le [Ru(2-méthylallyl)$_2$(cod)$_2$]/Xantphos comme catalyseur et un acide comme additif. Cette méthode a permis de former l'éthanolamine avec des rendements allant jusqu'à 84% à partir de différents sucres en C5 et C6 (**Schéma 49.**). Cependant, des rendements plus faibles ont été obtenus avec des disaccharides allant jusqu'à l'obtention de traces de produits en utilisant la cellulose[150] (**Tableau 4**)

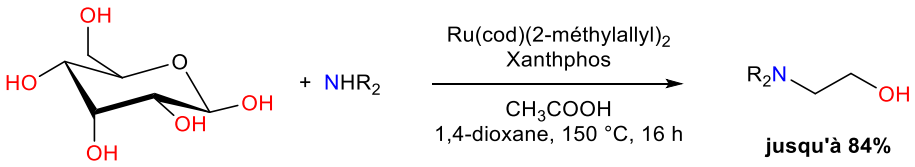


Schéma 49. Formation d'aminoalcools à partir de glucose.

Pour conclure, il est intéressant de noter que l'utilisation de catalyseurs homogènes ou hétérogènes conduit toujours à la rupture de la liaison C-C entraînant le clivage du sucre. Cependant, l'amination de sucres non protégés en présence de différents catalyseurs est sélective dans certaines conditions réactionnelles. En effet, l'utilisation d'un catalyseur homogène favorise l'obtention d'aminoalcools, tandis que l'emploi d'un catalyseur hétérogène mène à la formation de diamines. Cependant, cette réaction ne conduit pas aux produits souhaités mais plutôt à une dégradation du sucre liée à un clivage de liaisons C-C, conduisant à la formation de molécules plus petites. Pour éviter ce problème, deux solutions ont été décrites. La première est l'utilisation d'un sucre protégé et la deuxième est l'utilisation d'un sucre préalablement fonctionnalisé (aminé). Cependant, ces deux méthodes génèrent plusieurs

étapes de synthèses supplémentaires et donc, plus d'énergie et de sous-produits. Il serait donc intéressant de développer un nouveau système catalytique permettant d'aminer sélectivement des sucres non protégés, sans décomposition et dans des conditions plus respectueuses de l'environnement.

4. Conclusions : objectifs et stratégies à partir de l'état de l'art

Un grand intérêt est consacré au développement de nouvelles méthodes durables alternatives permettant la conversion de composés oxygénés issus de la biomasse en molécules aminées à haute valeur ajoutée. La réaction d'amination directe d'alcools biosourcés reste cependant difficile à réaliser en raison de la forte présence de fonctions hydroxyles dans ces composés, de leur réactivité importante et de leur stéréochimie complexe.

De nombreuses méthodologies sont décrites dans la littérature mais ces travaux font face à de nombreuses limitations telles que la décomposition des réactifs employés, des conditions opératoires énergivores et élevées (par exemple l'utilisation d'une pression élevée, pouvant aller jusqu'à 300 bar). La méthode d'auto-transfert d'hydrogène pour réaliser l'amination des alcools biosourcés est une alternative intéressante. Cette méthode à l'avantage de ne comporter qu'une seule étape de synthèse et ne génère que de l'eau en tant que sous-produit.

De ce fait, l'amination des alcools biosourcés par auto-transfert d'hydrogène est un domaine de recherche d'intérêt et le contrôle de la sélectivité de la réaction vers les produits aminés est souhaité.

Le contrôle de la sélectivité de la réaction peut dépendre de plusieurs facteurs tels que la nature du substrat, du catalyseur (homogène, hétérogène) ou d'autres paramètres expérimentaux (température, pression, additif comme l'ajout d'une base ou d'un tamis moléculaire…). Dans le cas des dérivés furaniques, la sélectivité a par exemple pu être contrôlée vers la réduction du cycle furanique grâce à l'ajout d'une pression externe de H_2. Dans le cas des polyols, cette sélectivité a pu être contrôlée en faisant varier la nature du catalyseur (homogène ou bien hétérogène) ainsi que les conditions réactionnelles. En effet, dans le cas de certains diols, la sélectivité vers les composés diaminés augmente avec l'utilisation d'une température élevée alors que la sélectivité envers les amino-alcools est favorisée en présence d'une température plus faible. Cependant, la maîtrise de la sélectivité de la réaction sur les polyols demeure compliquée en raison de la rupture de liaisons C-C souvent observée à partir

des triols. Malgré les progrès réalisés par les différents groupes de recherche concernant le contrôle de la sélectivité des réactions d'amination des alcools biosourcés, la réaction d'amination des fonctions hydroxyle de sucres reste un défi majeur en raison des difficultés mentionnées précédemment.

L'objectif de cette thèse est donc de réaliser une réaction d'amination d'un sucre tel que le méthyl-α-D-glucoside qui servira de substrat modèle pour des oligomères/polymères, par réaction d'auto-transfert d'hydrogène. Le principal défi sera d'obtenir un contrôle de la sélectivité de la réaction, tout en évitant la rupture de la liaison C-C.

À notre connaissance, aucun système catalytique n'a été en mesure de réaliser l'amination sélective de sucres non protégés sans clivage de liaisons C-C en utilisant la méthodologie d'emprunt d'hydrogène. Afin de répondre à cette problématique, une réaction d'amination sera développée à partir d'un sucre uniquement protégé sur sa position anomérique. Une optimisation des différents paramètres réactionnels sera effectuée afin d'obtenir d'excellentes conversions et de rendements. Le contrôle de la sélectivité de cette réaction est un défi majeur en raison de la présence de plusieurs groupements hydroxyles non protégés sur la structure du sucre. Il serait intéressant de pouvoir contrôler la sélectivité de la réaction vers la monoamination du sucre, avec une selectivité vers un seul type d'amine (amine secondaire ou tertiaire). Afin de répondre aux questions soulevées quant au mécanisme réactionnel mis en jeu et à l'orientation des différentes sélectivités, des mécanistiques expérimentales combinées à des études théroriques de DFT ont été réalisées

Enfin, il serait intéressant de comprendre la différence de réactivité et de séléctivité de cette réaction en changeant la nature du catalyseur. Ainsi, un catalyseur homogène possédant le même centre métallique que le catalyseur hétérogène (Ru) a été utilisé afin de pouvoir comparer les deux systèmes. L'étude des différents paramètres réactionnels de la réaction permettra d'optimiser les conversions, les rendements et d'obtenir ainsi une selectivité élevée en monoamination et vers le produit aminé souhaité, tout en évitant une rupture de la liaison C-C. Des études mécanistiques ont été également menées afin de comprendre les différences de réactivités observées dans entre les deux systèmes catalytiques développés.

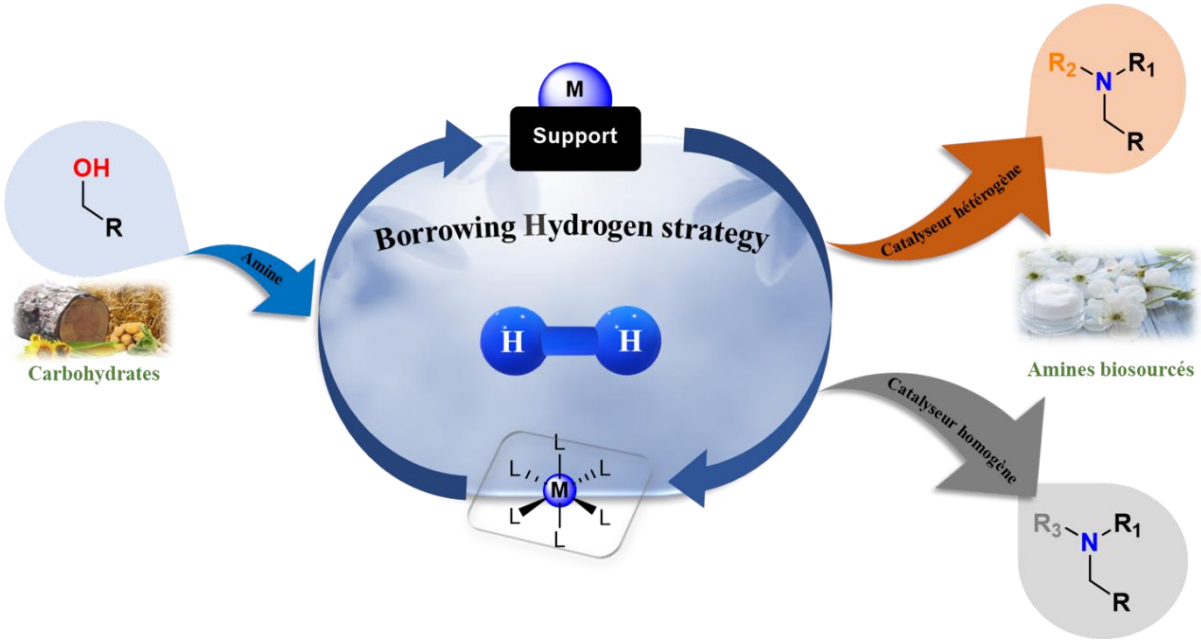


Figure .9. Description schématique du projet de thèse

5. Références

(1) Zhang, J.; Yang, J.; Li, X.; Liu, H.; Yao, X.; Xia, C.; Huang, Z. Recent Advances in the Efficient Synthesis of Useful Amines from Biomass-Based Furan Compounds and Their Derivatives over Heterogeneous Catalysts. *Catalysts* **2023**, *13* (3), 528. https://doi.org/10.3390/catal13030528.

(2) Corma, A.; Iborra, S.; Velty, A. Chemical Routes for the Transformation of Biomass into Chemicals. *Chem. Rev.* **2007**, *107* (6), 2411–2502. https://doi.org/10.1021/cr050989d.

(3) Morais, A. R. C.; da Costa Lopes, A. M.; Bogel-Łukasik, R. Carbon Dioxide in Biomass Processing: Contributions to the Green Biorefinery Concept. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (1), 3–27. https://doi.org/10.1021/cr500330z.

(4) S. A. Lawrence, Amines : Synthesis, Properties and Applications, Cambridge University Press, 2004.

(5) Pelckmans, M.; Renders, T.; Vyver, S. V. de; Sels, B. F. Bio-Based Amines through Sustainable Heterogeneous Catalysis. *Green Chem.* **2017**, *19* (22), 5303–5331. https://doi.org/10.1039/C7GC02299A.

(6) Trowbridge, A.; Walton, S. M.; Gaunt, M. J. New Strategies for the Transition-Metal Catalyzed Synthesis of Aliphatic Amines. *Chem. Rev.* **2020**, *120* (5), 2613–2692. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00462.

(7) Hoover, J. Ammonia Activation at a Metal. *Science* **2016**, *354* (6313), 707–708. https://doi.org/10.1126/science.aaj2332.

(8) Appl, M. The Haber-Bosch Process and the Development of Chemical Engineering; Furter, W. F., Ed.; Springer US: Boston, MA, 1982; pp 29–53. https://doi.org/10.1007/978-1-4899-5289-9_3.

(9) Appl, M. Ammonia, 1. Introduction. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; John Wiley & Sons, Ltd, 2011. https://doi.org/10.1002/14356007.a02_143.pub3.

(10) ReportBuyer. *World Amines Market*. https://www.prnewswire.com/news-releases/world-amines-market-274542701.html (accessed 2023-07-10).

(11) Hameury, S.; Bensalem, H.; De Oliveira Vigier, K. Sustainable Amination of Bio-Based Alcohols by Hydrogen Borrowing Catalysis. *Catalysts* **2022**, *12* (11). https://doi.org/10.3390/catal12111306.

(12) Froidevaux, V.; Negrell, C.; Caillol, S.; Pascault, J.-P.; Boutevin, B. Biobased Amines: From Synthesis to Polymers; Present and Future. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (22), 14181–14224. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.6b00486.

(13) O.D. Stringer, S.H. Abbas, R. Subramanyam, Cleaning Compositions Containing Amine Oxide and Formic Acid, US5858955 A, 1999. Https://Patents.Google.Com/Patent/US5858955A/En.

(14) Fatty Amines Market: Global Industry Analysis and Opportunity Assessment 2015-2020. Future Market Insights 2015.

(15) *Amines Market Size, Share & Global Growth Report, 2030*. https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/amines-industry (accessed 2023-07-12).

(16) Hofmann, A. W. V.; Clark, J. V. Researches Regarding the Molecular Constitution of the Volatile Organic Bases. *Philos. Trans. R. Soc.* **1850**, *140*, 93–131. https://doi.org/10.1098/rstl.1850.0006.

(17) Hofmann, A. W. Ueber die Einwirkung des Broms in alkalischer Lösung auf Amide. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1881**, *14* (2), 2725–2736. https://doi.org/10.1002/cber.188101402242.

(18) Gabriel, S. Ueber Eine Darstellungsweise Primärer Amine Aus Den Entsprechenden Halogenverbindungen. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, *20* (2), 2224–2236. https://doi.org/10.1002/cber.18870200227.

(19) Xu, Q.; Xie, H.; Zhang, E.-L.; Ma, X.; Chen, J.; Yu, X.-C.; Li, H. Selective Catalytic Hofmann N-Alkylation of Poor Nucleophilic Amines and Amides with Catalytic Amounts of Alkyl Halides. *Green Chem.* **2016**, *18* (14), 3940–3944. https://doi.org/10.1039/C6GC00938G.

(20) *Béchamp A. J. Ann. Chim. Phys. 1854, 42, 186-196.*

(21) Guram, A. S.; Rennels, R. A.; Buchwald, S. L. A Simple Catalytic Method for the Conversion of Aryl Bromides to Arylamines. *Angewandte Chemie International Edition in English* **1995**, *34* (12), 1348–1350. https://doi.org/10.1002/anie.199513481.

(22) Roose, P.; Eller, K.; Henkes, E.; Rossbacher, R.; Höke, H. Amines, Aliphatic. In *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*; John Wiley & Sons, Ltd, 2015; pp 1–55. https://doi.org/10.1002/14356007.a02_001.pub2.

(23) Challis, B. C.; Butler, A. R. Substitution at an Amino Nitrogen. In *The Amino Group (1968)*; John Wiley & Sons, Ltd, 1968; pp 277–347. https://doi.org/10.1002/9780470771082.ch6.

(24) Bhattacharyya, S.; Pathak, U.; Mathur, S.; Vishnoi, S.; Jain, R. Selective N-Alkylation of Primary Amines with R–NH2·HBr and Alkyl Bromides Using a Competitive Deprotonation/Protonation Strategy. *RSC Adv.* **2014**, *4* (35), 18229–18233. https://doi.org/10.1039/C4RA01915F.

(25) Salvatore, R. N.; Nagle, A. S.; Jung, K. W. Cesium Effect: High Chemoselectivity in Direct N-Alkylation of Amines. *J. Org. Chem.* **2002**, *67* (3), 674–683. https://doi.org/10.1021/jo010643c.

(26) Salvatore, R. N.; Nagle, A. S.; Schmidt, S. E.; Jung, K. W. Cesium Hydroxide Promoted Chemoselective *N* -Alkylation for the Generally Efficient Synthesis of Secondary Amines. *Org. Lett.* **1999**, *1* (12), 1893–1896. https://doi.org/10.1021/ol9910417.

(27) Trowbridge, A.; Walton, S. M.; Gaunt, M. J. New Strategies for the Transition-Metal Catalyzed Synthesis of Aliphatic Amines. *Chem. Rev.* **2020**, *120* (5), 2613–2692. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.9b00462.

(28) Schafer, L. L.; Yim, J. C.-H.; Yonson, N. Transition-Metal-Catalyzed Hydroamination Reactions. In *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More*; John Wiley & Sons, Ltd, 2014; pp 1135–1258. https://doi.org/10.1002/9783527655588.ch15.

(29) Howk, B. W.; Little, E. L.; Scott, S. L.; Whitman, G. M. *Alkali Metal-catalyzed Amination of Olefins*. 1954, ACS Publications. https://doi.org/10.1021/ja01636a048.

(30) Deeba, M.; Ford, M. E.; Johnson, T. A. Direct Amination of Ethylene by Zeolite Catalysis. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, No. 8, 562–563. https://doi.org/10.1039/C39870000562.

(31) Han, Z.-Y.; Xiao, H.; Chen, X.-H.; Gong, L.-Z. Consecutive Intramolecular Hydroamination/Asymmetric Transfer Hydrogenation under Relay Catalysis of an Achiral Gold Complex/Chiral Brønsted Acid Binary System. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (26), 9182–9183. https://doi.org/10.1021/ja903547q.

(32) Fleischer, S.; Werkmeister, S.; Zhou, S.; Junge, K.; Beller, M. Consecutive Intermolecular Reductive Hydroamination: Cooperative Transition-Metal and Chiral Brønsted Acid Catalysis. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18* (29), 9005–9010. https://doi.org/10.1002/chem.201200109.

(33) Pirnot, M. T.; Wang, Y.-M.; Buchwald, S. L. Copper Hydride Catalyzed Hydroamination of Alkenes and Alkynes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55* (1), 48–57. https://doi.org/10.1002/anie.201507594.

(34) Streiff, S.; Jérôme, F. Hydroamination of Non-Activated Alkenes with Ammonia: A Holy Grail in Catalysis. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50* (3), 1512–1521. https://doi.org/10.1039/C9CS00873J.

(35) Lui, E. K. J.; Schafer, L. L. Facile Synthesis and Isolation of Secondary Amines via a Sequential Titanium(IV)-Catalyzed Hydroamination and Palladium-Catalyzed Hydrogenation. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358* (5), 713–718. https://doi.org/10.1002/adsc.201500861.

(36) Ma, S.; Hartwig, J. F. Progression of Hydroamination Catalyzed by Late Transition-Metal Complexes from Activated to Unactivated Alkenes. *Acc. Chem. Res.* **2023**, *56* (12), 1565–1577. https://doi.org/10.1021/acs.accounts.3c00141.

(37) Ho, C. R.; Bettinson, L. A.; Choi, J.; Head-Gordon, M.; Bell, A. T. Zeolite-Catalyzed Isobutene Amination: Mechanism and Kinetics. *ACS Catal.* **2019**, *9* (8), 7012–7022. https://doi.org/10.1021/acscatal.9b01799.

(38) Barrault, J.; Pouilloux, Y. Synthesis of Fatty Amines. Selectivity Control in Presence of Multifunctional Catalysts. *Catal. Today* **1997**, *37* (2), 137–153. https://doi.org/10.1016/S0920-5861(97)00006-0.

(39) Jamil, Md. A. R.; Siddiki, S. M. A. H.; Touchy, A. S.; Rashed, Md. N.; Poly, S. S.; Jing, Y.; Ting, K. W.; Toyao, T.; Maeno, Z.; Shimizu, K. Selective Transformations of Triglycerides into Fatty Amines, Amides, and Nitriles by Using Heterogeneous Catalysis. *ChemSusChem* **2019**, *12* (13), 3115–3125. https://doi.org/10.1002/cssc.201900365.

(40) Coeck, R.; Vos, D. E. D. One-Pot Reductive Amination of Carboxylic Acids: A Sustainable Method for Primary Amine Synthesis. *Green Chem.* **2020**, *22* (15), 5105–5114. https://doi.org/10.1039/D0GC01441A.

(41) Barrault, J.; Bouchoule, C.; Duprez, D.; Montassier, C.; Guisnet, M.; Pérot, G. *Heterogeneous Catalysis and Fine Chemicals*; Elsevier, 1988.

(42) Abdel-Magid, A. F.; Carson, K. G.; Harris, B. D.; Maryanoff, C. A.; Shah, R. D. Reductive Amination of Aldehydes and Ketones with Sodium Triacetoxyborohydride. Studies on Direct and Indirect Reductive Amination Procedures1. *J. Org. Chem.* **1996**, *61* (11), 3849–3862. https://doi.org/10.1021/jo960057x.

(43) Irrgang, T.; Kempe, R. Transition-Metal-Catalyzed Reductive Amination Employing Hydrogen. *Chem. Rev.* **2020**, *120* (17), 9583–9674. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00248.

(44) Gross, T.; Seayad, A. M.; Ahmad, M.; Beller, M. Synthesis of Primary Amines: First Homogeneously Catalyzed Reductive Amination with Ammonia. *Org. Lett.* **2002**, *4* (12), 2055–2058. https://doi.org/10.1021/ol0200605.

(45) Alinezhad, H.; Yavari, H.; Salehian, F. Recent Advances in Reductive Amination Catalysis and Its Applications. *Current Organic Chemistry* **2015**, *19* (11), 1021–1049.

(46) Mignonac, G. New General Method for Preparation of Amines from Aldehydes or Ketones. Compt. Rend. 1921, 172, 223.

(47) He, J.; Chen, L.; Liu, S.; Song, K.; Yang, S.; Riisager, A. Sustainable Access to Renewable N-Containing Chemicals from Reductive Amination of Biomass-Derived Platform Compounds. *Green Chem.* **2020**, *22* (20), 6714–6747. https://doi.org/10.1039/D0GC01869D.

(48) Liu, J.; Song, Y.; Ma, L. Earth-Abundant Metal-Catalyzed Reductive Amination: Recent Advances and Prospect for Future Catalysis. *Chem. Asian J.* **2021**, *16* (17), 2371–2391. https://doi.org/10.1002/asia.202100473.

(49) Irrgang, T.; Kempe, R. Transition-Metal-Catalyzed Reductive Amination Employing Hydrogen. *Chem. Rev.* **2020**, *120* (17), 9583–9674. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.0c00248.
(50) Baxter, E. W.; Reitz, A. B. Reductive Aminations of Carbonyl Compounds with Borohydride and Borane Reducing Agents. In *Org. React.*; John Wiley & Sons, Ltd, 2004; pp 1–714. https://doi.org/10.1002/0471264180.or059.01.
(51) Bódis, J.; Lefferts, L.; Müller, T. E.; Pestman, R.; Lercher, J. A. Activity and Selectivity Control in Reductive Amination of Butyraldehyde over Noble Metal Catalysts. *Catal Lett* **2005**, *104* (1), 23–28. https://doi.org/10.1007/s10562-005-7431-4.
(52) Liang, G.; Wang, A.; Li, L.; Xu, G.; Yan, N.; Zhang, T. Production of Primary Amines by Reductive Amination of Biomass-Derived Aldehydes/Ketones. *Angew Chem Int Ed Engl* **2017**, *56* (11), 3050–3054. https://doi.org/10.1002/anie.201610964.
(53) Komanoya, T.; Kinemura, T.; Kita, Y.; Kamata, K.; Hara, M. Electronic Effect of Ruthenium Nanoparticles on Efficient Reductive Amination of Carbonyl Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (33), 11493–11499. https://doi.org/10.1021/jacs.7b04481.
(54) Trost, B. The Atom Economy—A Search for Synthetic Efficiency. *Science* **1991**, *254* (5037), 1471–1477. https://doi.org/10.1126/science.1962206.
(55) Jenck, J. F.; Agterberg, F.; Droescher, M. J. Products and Processes for a Sustainable Chemical Industry: A Review of Achievements and Prospects. *Green Chem.* **2004**, *6* (11), 544–556. https://doi.org/10.1039/B406854H.
(56) Guillena, G.; Ramón, D. J.; Yus, M. Hydrogen Autotransfer in the N-Alkylation of Amines and Related Compounds Using Alcohols and Amines as Electrophiles. *Chem. Rev.* **2010**, *110* (3), 1611–1641. https://doi.org/10.1021/cr9002159.
(57) Bähn, S.; Imm, S.; Neubert, L.; Zhang, M.; Neumann, H.; Beller, M. The Catalytic Amination of Alcohols. *ChemCatChem* **2011**, *3* (12), 1853–1864. https://doi.org/10.1002/cctc.201100255.
(58) Corma, A.; Navas, J.; Sabater, M. J. Advances in One-Pot Synthesis through Borrowing Hydrogen Catalysis. *Chem. Rev.* **2018**, *118* (4), 1410–1459. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00340.
(59) Edwards, M. G.; Williams, J. M. J. Catalytic Electronic Activation: Indirect "Wittig" Reaction of Alcohols. *Angew Chem Int Ed Engl* **2002**, *41* (24), 4740–4743. https://doi.org/10.1002/anie.200290034.
(60) Grigg, R.; Mitchell, T. R. B.; Sutthivaiyakit, S.; Tongpenyai, N. Transition Metal-Catalysed N-Alkylation of Amines by Alcohols. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, No. 12, 611–612. https://doi.org/10.1039/C39810000611.
(61) Watanabe, Y.; Tsuji, Y.; Ohsugi, Y. The Ruthenium Catalyzed N-Alkylation and N-Heterocyclization of Aniline Using Alcohols and Aldehydes. *Tetrahedron Letters* **1981**, *22* (28), 2667–2670. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)92965-X.
(62) Kawahara, R.; Fujita, K.; Yamaguchi, R. Multialkylation of Aqueous Ammonia with Alcohols Catalyzed by Water-Soluble Cp*Ir−Ammine Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (43), 15108–15111. https://doi.org/10.1021/ja107274w.
(63) Bähn, S.; Tillack, A.; Imm, S.; Mevius, K.; Michalik, D.; Hollmann, D.; Neubert, L.; Beller, M. Ruthenium-Catalyzed Selective Monoamination of Vicinal Diols. *ChemSusChem* **2009**, *2* (6), 551–557. https://doi.org/10.1002/cssc.200900034.
(64) Irrgang, T.; Kempe, R. 3d-Metal Catalyzed N- and C-Alkylation Reactions via Borrowing Hydrogen or Hydrogen Autotransfer. *Chem. Rev.* **2019**, *119* (4), 2524–2549. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00306.
(65) Yamaguchi, K.; He, J.; Oishi, T.; Mizuno, N. The "Borrowing Hydrogen Strategy" by Supported Ruthenium Hydroxide Catalysts: Synthetic Scope of Symmetrically and Unsymmetrically Substituted Amines. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16* (24), 7199–7207. https://doi.org/10.1002/chem.201000149.
(66) Podyacheva, E.; Afanasyev, O. I.; Vasilyev, D. V.; Chusov, D. Borrowing Hydrogen Amination Reactions: A Complex Analysis of Trends and Correlations of the Various Reaction Parameters. *ACS Catal.* **2022**, *12* (12), 7142–7198. https://doi.org/10.1021/acscatal.2c01133.
(67) Hamid, M. H. S. A.; Allen, C. L.; Lamb, G. W.; Maxwell, A. C.; Maytum, H. C.; Watson, A. J. A.; Williams, J. M. J. Ruthenium-Catalyzed N-Alkylation of Amines and Sulfonamides Using Borrowing Hydrogen Methodology. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131* (5), 1766–1774. https://doi.org/10.1021/ja807323a.
(68) Kita, Y.; Kuwabara, M.; Yamadera, S.; Kamata, K.; Hara, M. Effects of Ruthenium Hydride Species on Primary Amine Synthesis by Direct Amination of Alcohols over a Heterogeneous Ru Catalyst. *Chem. Sci.* **2020**, *11* (36), 9884–9890. https://doi.org/10.1039/D0SC03858J.
(69) Garedew, M.; Lin, F.; Song, B.; DeWinter, T. M.; Jackson, J. E.; Saffron, C. M.; Lam, C. H.; Anastas, P. T. Greener Routes to Biomass Waste Valorization: Lignin Transformation Through Electrocatalysis for Renewable Chemicals and Fuels Production. *ChemSusChem* **2020**, *13* (17), 4214–4237. https://doi.org/10.1002/cssc.202000987.

(70) Afanasenko, A.; Elangovan, S.; Stuart, M. C. A.; Bonura, G.; Frusteri, F.; Barta, K. Efficient Nickel-Catalysed N-Alkylation of Amines with Alcohols. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8* (21), 5498–5505. https://doi.org/10.1039/C8CY01200H.

(71) Qiuxiao, L.; Gaoyong, Z.; Shaoyi, P. Study of the Amination of Fatty Alcohols Catalyzed by Cu−Ni Catalysts. *J Surfact Deterg* **2002**, *5* (3), 229–233. https://doi.org/10.1007/s11743-002-0222-0.

(72) Li, Y.; Li, Q.; Zhi, L.; Zhang, M. Catalytic Amination of Octanol for Synthesis of Trioctylamine and Catalyst Characterization. *Catal Lett.* **2011**, *141* (11), 1635–1642. https://doi.org/10.1007/s10562-011-0686-z.

(73) Paudel, K.; Xu, S.; Hietsoi, O.; Pandey, B.; Onuh, C.; Ding, K. Switchable Imine and Amine Synthesis Catalyzed by a Well-Defined Cobalt Complex. *Organometallics* **2021**, *40* (3), 418–426. https://doi.org/10.1021/acs.organomet.0c00727.

(74) Ruiz, D.; Aho, A.; Saloranta, T.; Eränen, K.; Wärnå, J.; Leino, R.; Murzin, D. Yu. Direct Amination of Dodecanol with NH3 over Heterogeneous Catalysts. Catalyst Screening and Kinetic Modelling. *J. Chem. Eng.* **2017**, *307*, 739–749. https://doi.org/10.1016/j.cej.2016.08.083.

(75) Kimura, H.; Taniguchi, H. Targeting Quantitative Synthesis for the One-Step Amination of Fatty Alcohols and Dimethylamine. *APPL CATAL A-GEN* **2005**, *287* (2), 191–196. https://doi.org/10.1016/j.apcata.2005.03.041.

(76) Shimizu, K.; Kon, K.; Onodera, W.; Yamazaki, H.; Kondo, J. N. Heterogeneous Ni Catalyst for Direct Synthesis of Primary Amines from Alcohols and Ammonia. *ACS Catal.* **2013**, *3* (1), 112–117. https://doi.org/10.1021/cs3007473.

(77) Corma, A.; Navas, J.; Sabater, M. J. Advances in One-Pot Synthesis through Borrowing Hydrogen Catalysis. *Chem. Rev.* **2018**, *118* (4), 1410–1459. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00340.

(78) Murahashi, S.-I.; Kondo, K.; Hakata, T. Ruthenium Catalyzed Synthesis of Secondary or Tertiary Amines from Amines and Alcohols. *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23* (2), 229–232. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(00)86792-1.

(79) Dang, T. T.; Ramalingam, B.; Shan, S. P.; Seayad, A. M. An Efficient Palladium-Catalyzed N-Alkylation of Amines Using Primary and Secondary Alcohols. *ACS Catal.* **2013**, *3* (11), 2536–2540. https://doi.org/10.1021/cs400799n.

(80) Zhao, Y.; Foo, S. W.; Saito, S. Iron/Amino Acid Catalyzed Direct N-Alkylation of Amines with Alcohols. *Angew. Chem.* **2011**, *123* (13), 3062–3065. https://doi.org/10.1002/ange.201006660.

(81) Nakagawa, Y.; Tamura, M.; Tomishige, K. Catalytic Reduction of Biomass-Derived Furanic Compounds with Hydrogen. *ACS Catal.* **2013**, *3* (12), 2655–2668. https://doi.org/10.1021/cs400616p.

(82) Chen, S.; Wojcieszak, R.; Dumeignil, F.; Marceau, E.; Royer, S. How Catalysts and Experimental Conditions Determine the Selective Hydroconversion of Furfural and 5-Hydroxymethylfurfural. *Chem. Rev.* **2018**, *118* (22), 11023–11117. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00134.

(83) Eseyin, A. E.; Steele, P. H. An Overview of the Applications of Furfural and Its Derivatives. *Int. J. Adv. Chem.* **2015**.

(84) Liang, G.; Zhou, Y.; Zhao, J.; Khodakov, A. Y.; Ordomsky, V. V. Structure-Sensitive and Insensitive Reactions in Alcohol Amination over Nonsupported Ru Nanoparticles. *ACS Catal.* **2018**, *8* (12), 11226–11234. https://doi.org/10.1021/acscatal.8b02866.

(85) Zhou, K.; Liu, H.; Shu, H.; Xiao, S.; Guo, D.; Liu, Y.; Wei, Z.; Li, X. A Comprehensive Study on the Reductive Amination of 5-Hydroxymethylfurfural into 2,5-Bisaminomethylfuran over Raney Ni Through DFT Calculations. *ChemCatChem* **2019**, *11* (11), 2649–2656. https://doi.org/10.1002/cctc.201900304.

(86) Gunanathan, C.; Milstein, D. Selective Synthesis of Primary Amines Directly from Alcohols and Ammonia. *Angew. Chem.* **2008**, *120* (45), 8789–8792. https://doi.org/10.1002/ange.200803229.

(87) Ye, X.; Plessow, P. N.; Brinks, M. K.; Schelwies, M.; Schaub, T.; Rominger, F.; Paciello, R.; Limbach, M.; Hofmann, P. Alcohol Amination with Ammonia Catalyzed by an Acridine-Based Ruthenium Pincer Complex: A Mechanistic Study. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (16), 5923–5929. https://doi.org/10.1021/ja409368a.

(88) Imm, S.; Bähn, S.; Neubert, L.; Neumann, H.; Beller, M. An Efficient and General Synthesis of Primary Amines by Ruthenium-Catalyzed Amination of Secondary Alcohols with Ammonia. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49* (44), 8126–8129. https://doi.org/10.1002/anie.201002576.

(89) Payard, P.-A.; Finidori, C.; Guichard, L.; Cartigny, D.; Corbet, M.; Khrouz, L.; Bonneviot, L.; Wischert, R.; Grimaud, L.; Pera-Titus, M. Rational Optimization of Lewis-Acid Catalysts for Direct Alcohol Amination, Part 2 – Titanium Triflimide as New Active Catalyst. *EurJOC* **2020**, No. 22, 3225–3228. https://doi.org/10.1002/ejoc.202000413.

(90) Furukawa, S.; Suzuki, R.; Komatsu, T. Selective Activation of Alcohols in the Presence of Reactive Amines over Intermetallic PdZn: Efficient Catalysis for Alcohol-Based N-Alkylation of Various Amines. *ACS Catal.* **2016**, *6* (9), 5946–5953. https://doi.org/10.1021/acscatal.6b01677.

(91) Reddy, M. M.; Kumar, M. A.; Swamy, P.; Naresh, M.; Srujana, K.; Satyanarayana, L.; Venugopal, A.; Narender, N. N-Alkylation of Amines with Alcohols over Nanosized Zeolite Beta. *Green Chem.* **2013**, *15* (12), 3474–3483. https://doi.org/10.1039/C3GC41345D.

(92) Hollmann, D.; Tillack, A.; Michalik, D.; Jackstell, R.; Beller, M. An Improved Ruthenium Catalyst for the Environmentally Benign Amination of Primary and Secondary Alcohols. *Chem. Asian J.* **2007**, *2* (3), 403–410. https://doi.org/10.1002/asia.200600391.

(93) Luo, N.; Zhong, Y.; Wen, H.; Luo, R. Cyclometalated Iridium Complex-Catalyzed N-Alkylation of Amines with Alcohols via Borrowing Hydrogen in Aqueous Media. *ACS Omega* **2020**, *5* (42), 27723–27732. https://doi.org/10.1021/acsomega.0c04192.

(94) Lee, C.-C.; Chu, W.-Y.; Liu, Y.-H.; Peng, S.-M.; Liu, S.-T. Coordination and Catalytic Activity of Ruthenium Complexes Containing Tridentate P,N,O Ligands. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, *2011* (31), 4801–4806. https://doi.org/10.1002/ejic.201100647.

(95) Kaloğlu, M.; Gürbüz, N.; Sémeril, D.; Özdemir, İ. Ruthenium(II)-(p-Cymene)-N-Heterocyclic Carbene Complexes for the N-Alkylation of Amine Using the Green Hydrogen Borrowing Methodology. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2018**, *2018* (10), 1236–1243. https://doi.org/10.1002/ejic.201701479.

(96) Saidi, O.; Blacker, A. J.; Farah, M. M.; Marsden, S. P.; Williams, J. M. J. Iridium-Catalysed Amine Alkylation with Alcohols in Water. *Chem. Commun.* **2010**, *46* (9), 1541–1543. https://doi.org/10.1039/B923083A.

(97) Luo, J.; Wu, M.; Xiao, F.; Deng, G. Ruthenium-Catalyzed Direct Amination of Alcohols with Tertiary Amines. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (21), 2706–2709. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.03.084.

(98) Liu, Y.; Afanasenko, A.; Elangovan, S.; Sun, Z.; Barta, K. Primary Benzylamines by Efficient N-Alkylation of Benzyl Alcohols Using Commercial Ni Catalysts and Easy-to-Handle Ammonia Sources. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2019**, *7* (13), 11267–11274. https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.9b00619.

(99) Pingen, D.; Schwaderer, J. B.; Walter, J.; Wen, J.; Murray, G.; Vogt, D.; Mecking, S. Diamines for Polymer Materials via Direct Amination of Lipid- and Lignocellulose-Based Alcohols with NH3. *ChemCatChem* **2018**, *10* (14), 3027–3033. https://doi.org/10.1002/cctc.201800365.

(100) Besson, M.; Gallezot, P.; Pinel, C. Conversion of Biomass into Chemicals over Metal Catalysts. *Chem Rev* **2014**, *114* (3), 1827–1870. https://doi.org/10.1021/cr4002269.

(101) Behr, A.; Eilting, J.; Irawadi, K.; Leschinski, J.; Lindner, F. Improved Utilisation of Renewable Resources: New Important Derivatives of Glycerol. *Green Chem.* **2008**, *10* (1), 13–30. https://doi.org/10.1039/B710561D.

(102) Liguori, F.; Moreno-Marrodan, C.; Barbaro, P. Biomass-Derived Chemical Substitutes for Bisphenol A: Recent Advancements in Catalytic Synthesis. *Chemical Society Reviews* **2020**, *49* (17), 6329–6363. https://doi.org/10.1039/D0CS00179A.

(103) Timofeev, A. F.; Bazanov, A. G.; Zubritskaya, N. G. Steric Effects in the Catalytic Amination of γ-, δ-, and ε-Glycols. *Russ J Org Chem* **2016**, *52* (12), 1756–1761. https://doi.org/10.1134/S1070428016120071.

(104) Wu, Y.; Yuan, H.; Shi, F. Sustainable Catalytic Amination of Diols: From Cycloamination to Monoamination. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, *6* (1), 1061–1067. https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.7b03373.

(105) Pfützenreuter, R.; Rose, M. Aqueous-Phase Amination of Biogenic Isohexides by Using Ru/C as a Solid Catalyst. *ChemCatChem* **2016**, *8* (1), 251–255. https://doi.org/10.1002/cctc.201501077.

(106) Xin, Z.; Jia, L.; Huang, Y.; Du, C.-X.; Li, Y. Ru-Catalyzed Switchable N-Hydroxyethylation and N-Acetonylation with Crude Glycerol. *ChemSusChem* **2020**, *13* (8), 2007–2011. https://doi.org/10.1002/cssc.201903151.

(107) Dai, X.; Rabeah, J.; Yuan, H.; Brückner, A.; Cui, X.; Shi, F. Glycerol as a Building Block for Prochiral Aminoketone, N-Formamide, and N-Methyl Amine Synthesis. *ChemSusChem* **2016**, *9* (22), 3133–3138. https://doi.org/10.1002/cssc.201600972.

(108) Corma, A.; Ródenas, T.; Sabater, M. J. A Bifunctional Pd/MgO Solid Catalyst for the One-Pot Selective N-Monoalkylation of Amines with Alcohols. *Chemistry – A European Journal* **2010**, *16* (1), 254–260. https://doi.org/10.1002/chem.200901501.

(109) Shue, Y.-J.; Yang, S.-C.; Lai, H.-C. Direct Palladium(0)-Catalyzed Amination of Allylic Alcohols with Aminonaphthalenes. *Tetrahedron Letters* **2003**, *44* (7), 1481–1485. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(02)02861-7.

(110) Niemeier, J.; Engel, R. V.; Rose, M. Is Water a Suitable Solvent for the Catalytic Amination of Alcohols? *Green Chem.* **2017**, *19* (12), 2839–2845. https://doi.org/10.1039/C7GC00422B.

(111) Tsuji, Y.; Huh, K. T.; Ohsugi, Y.; Watanabe, Y. Ruthenium Complex Catalyzed N-Heterocyclization. Syntheses of N-Substituted Piperidines, Morpholines, and Piperazines from Amines and 1,5-Diols. *J. Org. Chem.* **1985**, *50* (9), 1365–1370. https://doi.org/10.1021/jo00209a004.

(112) Lacroix, S. D.; Pennycook, A.; Liu, S.; Eisenhart, T. T.; Marr, A. C. Amination and Dehydration of 1,3-Propanediol by Hydrogen Transfer: Reactions of a Bio-Renewable Platform Chemical. *Catal. Sci. Technol.* **2012**, *2* (2), 288–290. https://doi.org/10.1039/C1CY00339A.

(113) Fischer, A.; Maciejewski, M.; Bürgi, T.; Mallat, T.; Baiker, A. Cobalt-Catalyzed Amination of 1,3-Propanediol: Effects of Catalyst Promotion and Use of Supercritical Ammonia as Solvent and Reactant. *J. Catal.* **1999**, *183* (2), 373–383. https://doi.org/10.1006/jcat.1999.2408.

(114) Shimizu, K.; Imaiida, N.; Kon, K.; Hakim Siddiki, S. M. A.; Satsuma, A. Heterogeneous Ni Catalysts for N-Alkylation of Amines with Alcohols. *ACS Catal.* **2013**, *3* (5), 998–1005. https://doi.org/10.1021/cs4001267.

(115) Marsella, J. A. Homogeneously Catalyzed Synthesis of .Beta.-Amino Alcohols and Vicinal Diamines from Ethylene Glycol and 1,2-Propanediol. *J. Org. Chem.* **1987**, *52* (3), 467–468. https://doi.org/10.1021/jo00379a035.

(116) Pingen, D.; Diebolt, O.; Vogt, D. Direct Amination of Bio-Alcohols Using Ammonia. *ChemCatChem* **2013**, *5* (10), 2905–2912. https://doi.org/10.1002/cctc.201300407.

(117) Imm, S.; Bähn, S.; Zhang, M.; Neubert, L.; Neumann, H.; Klasovsky, F.; Pfeffer, J.; Haas, T.; Beller, M. Improved Ruthenium-Catalyzed Amination of Alcohols with Ammonia: Synthesis of Diamines and Amino Esters. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (33), 7599–7603. https://doi.org/10.1002/anie.201103199.

(118) Rossi, F. V.; Starr, J. T.; Uccello, D. P.; Young, J. A. Synthesis of PEG-Functionalized Amines Using Ruthenium-Catalyzed Hydrogen Borrowing. *Org. Lett.* **2020**, *22* (15), 5890–5894. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.0c01965.

(119) Yang, L.-C.; Wang, Y.-N.; Zhang, Y.; Zhao, Y. Acid-Assisted Ru-Catalyzed Enantioselective Amination of 1,2-Diols through Borrowing Hydrogen. *ACS Catal.* **2017**, *7* (1), 93–97. https://doi.org/10.1021/acscatal.6b02959.

(120) Vultier, R.; Baikera, A.; Wokaunb, A. Copper Catalyzed Amination of 1,6-Hexanediol. *Appl. Catal.* **1987**, *30* (1), 167–176. https://doi.org/10.1016/S0166-9834(00)81021-0.

(121) Imabeppu, M.; Kiyoga, K.; Okamura, S.; Shoho, H.; Kimura, H. One-Step Amination of α,ω-Alkylenediols over Cu/Ni-Based Catalysts. *Catal. Commun.* **2009**, *10* (6), 753–757. https://doi.org/10.1016/j.catcom.2008.10.046.

(122) Takanashi, T.; Nakagawa, Y.; Tomishige, K. Amination of Alcohols with Ammonia in Water over Rh–In Catalyst. *Chem. Lett.* **2014**, *43* (6), 822–824. https://doi.org/10.1246/cl.140051.

(123) Lei, X.; Gu, G.; Hu, Y.; Wang, H.; Zhang, Z.; Wang, S. Structural Requirements for Chemoselective Ammonolysis of Ethylene Glycol to Ethanolamine over Supported Cobalt Catalysts. *Catalyst* **2021**, *11* (6), 736. https://doi.org/10.3390/catal11060736.

(124) Wang, L.; He, W.; Wu, K.; He, S.; Sun, C.; Yu, Z. Heterogeneous Bimetallic Pt–Sn/γ-Al2O3 Catalyzed Direct Synthesis of Diamines from N-Alkylation of Amines with Diols through a Borrowing Hydrogen Strategy. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52* (52), 7103–7107. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.10.100.

(125) Li, Y.; Cheng, H.; Zhang, C.; Zhang, B.; Liu, T.; Wu, Q.; Su, X.; Lin, W.; Zhao, F. Reductive Amination of 1,6-Hexanediol with Ru/Al2O3 Catalyst in Supercritical Ammonia. *Sci. China Chem.* **2017**, *60* (7), 920–926. https://doi.org/10.1007/s11426-017-9049-5.

(126) Marichev, K. O.; Takacs, J. M. Ruthenium-Catalyzed Amination of Secondary Alcohols Using Borrowing Hydrogen Methodology. *ACS Catal.* **2016**, *6* (4), 2205–2210. https://doi.org/10.1021/acscatal.6b00175.

(127) Marsella, J. A. Ruthenium Catalyzed Reactions of Ethylene Glycol with Primary Amines: Steric Factors and Selectivity Control. *J. Organomet. Chem.* **1991**, *407* (1), 97–105. https://doi.org/10.1016/0022-328X(91)83143-R.

(128) Liu, S.; Rebros, M.; Stephens, G.; Marr, A. C. Adding Value to Renewables: A One Pot Process Combining Microbial Cells and Hydrogen Transfer Catalysis to Utilise Waste Glycerol from Biodiesel Production. *Chem. Commun.* **2009**, No. 17, 2308–2310. https://doi.org/10.1039/B820657K.

(129) Vultier, R.; Baikera, A.; Wokaunb, A. Copper Catalyzed Amination of 1,6-Hexanediol. *Appl. Catal.* **1987**, *30* (1), 167–176. https://doi.org/10.1016/S0166-9834(00)81021-0.

(130) Wu, Y.; Yuan, H.; Shi, F. Sustainable Catalytic Amination of Diols: From Cycloamination to Monoamination. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2018**, *6* (1), 1061–1067. https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.7b03373.

(131) Wang, Y.; Furukawa, S.; Song, S.; He, Q.; Asakura, H.; Yan, N. Catalytic Production of Alanine from Waste Glycerol. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59* (6), 2289–2293. https://doi.org/10.1002/anie.201912580.

(132) Du, F.; Jin, X.; Yan, W.; Zhao, M.; Thapa, P. S.; Chaudhari, R. V. Catalytic H2 Auto Transfer Amination of Polyols to Alkyl Amines in One Pot Using Supported Ru Catalysts. *Catal. Today* **2018**, *302*, 227–232. https://doi.org/10.1016/j.cattod.2017.03.028.

(133) Pandya, R.; Mane, R.; Rode, C. V. Cascade Dehydrative Amination of Glycerol to Oxazoline. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8* (11), 2954–2965. https://doi.org/10.1039/C8CY00185E.

(134) Crotti, C.; Farnetti, E.; Licen, S.; Barbieri, P.; Pitacco, G. Iridium-Catalyzed N-Alkylation of Diamines with Glycerol. *J Mol Catal A Chem* **2014**, *382*, 64–70. https://doi.org/10.1016/j.molcata.2013.10.029.
(135) Kawahara, R.; Fujita, K.; Yamaguchi, R. Multialkylation of Aqueous Ammonia with Alcohols Catalyzed by Water-Soluble Cp*Ir−Ammine Complexes. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132* (43), 15108–15111. https://doi.org/10.1021/ja107274w.
(136) Xu, Q.-S.; Li, C.; Xu, Y.; Xu, D.; Shen, M.-H.; Xu, H.-D. Ruthenium Catalyzed Amination Cyclization of 1,2,4-Butanetriol with Primary Amines: A Borrowing Hydrogen Strategy for 3-Pyrrolidinol Synthesis. *Chin Chem Lett* . **2020**, *31* (1), 103–106. https://doi.org/10.1016/j.cclet.2019.05.027.
(137) Larduinat, M.; François, J.; Jacolot, M.; Popowycz, F. Ir-Catalyzed Synthesis of Functionalized Pyrrolidines and Piperidines Using the Borrowing Hydrogen Methodology. *J. Org. Chem.* **2023**, *88* (11), 7512–7517. https://doi.org/10.1021/acs.joc.3c00329.
(138) Lucie, G.; Marian, P.; Florence, P.; Maïwenn, J. 1,4-d-Sorbitan: A Promising Biobased-Platform for the Synthesis of Chiral Amines. *J. Org. Chem.* **2023**, *88* (4), 2642–2647. https://doi.org/10.1021/acs.joc.2c02827.
(139) Rose, M.; Palkovits, R. Isosorbide as a Renewable Platform Chemical for Versatile Applications—Quo Vadis? *ChemSusChem* **2012**, *5* (1), 167–176. https://doi.org/10.1002/cssc.201100580.
(140) Schelwies, M.; Brinks, M.; Schaub, T.; Melder, J.-P.; Paciello, R.; Merger, M. Process for the Homogeneously Catalyzed Amination of Alcohols with Ammonia in the Presence of a Complex Catalyst Which Comprises No Anionic Ligands. US20140024833A1, January 23, 2014. https://patents.google.com/patent/US20140024833A1/en?oq=us20140024833a1 (accessed 2022-09-01).
(141) Hu, H.; Ramzan, M. A.; Wischert, R.; Jerôme, F.; Michel, C.; de Oliveira Vigier, K.; Pera-Titus, M. Unraveling the Role of H2 and NH3 in the Amination of Isohexides over a Ru/C Catalyst. *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2023**, *11* (22), 8229–8241. https://doi.org/10.1021/acssuschemeng.2c07501.
(142) Jacolot, M.; Moebs-Sanchez, S.; Popowycz, F. Diastereoselective Iridium-Catalyzed Amination of Biosourced Isohexides Through Borrowing Hydrogen Methodology. *J. Org. Chem.* **2018**, *83* (16), 9456–9463. https://doi.org/10.1021/acs.joc.8b01162.
(143) Bahé, F.; Grand, L.; Cartier, E.; Jacolot, M.; Moebs-Sanchez, S.; Portinha, D.; Fleury, E.; Popowycz, F. Direct Amination of Isohexides via Borrowing Hydrogen Methodology: Regio- and Stereoselective Issues. *EurJOC.* **2020**, *2020* (5), 599–608. https://doi.org/10.1002/ejoc.201901661.
(144) Cumpstey, I.; Agrawal, S.; Eszter Borbas, K.; Martín-Matute, B. Iridium-Catalysed Condensation of Alcohols and Amines as a Method for Aminosugar Synthesis. *Chem comm.* **2011**, *47* (27), 7827–7829. https://doi.org/10.1039/C1CC12800K.
(145) Tsuge, K.; Kubota, S.; Sakamoto, K.; Kitayama, K.; Nishimura, T. Ruthenium-Catalysed N-Alkylation of Anilines with Primary Carbohydrate Alcohols via Borrowing Hydrogen Strategy. *Chem. Commun.* **2023**, *59* (46), 7052–7055. https://doi.org/10.1039/D3CC01931D.
(146) Pelckmans, M.; Mihaylov, T.; Faveere, W.; Poissonnier, J.; Van Waes, F.; Moonen, K.; Marin, G. B.; Thybaut, J. W.; Pierloot, K.; Sels, B. F. Catalytic Reductive Aminolysis of Reducing Sugars: Elucidation of Reaction Mechanism. *ACS Catal.* **2018**, *8* (5), 4201–4212. https://doi.org/10.1021/acscatal.8b00619.
(147) Lichtenthaler, F. W. Unsaturated O- and N-Heterocycles from Carbohydrate Feedstocks. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35* (9), 728–737. https://doi.org/10.1021/ar010071i.
(148) Pelckmans, M.; Vermandel, W.; Van Waes, F.; Moonen, K.; Sels, B. F. Low-Temperature Reductive Aminolysis of Carbohydrates to Diamines and Aminoalcohols by Heterogeneous Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (46), 14540–14544. https://doi.org/10.1002/anie.201708216.
(149) Song, S.; Qu, J.; Han, P.; Hülsey, M. J.; Zhang, G.; Wang, Y.; Wang, S.; Chen, D.; Lu, J.; Yan, N. Visible-Light-Driven Amino Acids Production from Biomass-Based Feedstocks over Ultrathin CdS Nanosheets. *Nat. Commun.* **2020**, *11* (1), 4899. https://doi.org/10.1038/s41467-020-18532-3.
(150) Jia, L.; Makha, M.; Du, C.-X.; Quan, Z.-J.; Wang, X.-C.; Li, Y. Direct Hydroxyethylation of Amines by Carbohydrates via Ruthenium Catalysis. *Green Chem.* **2019**, *21* (11), 3127–3132. https://doi.org/10.1039/C9GC01195A.

CHAPTER 2:

Experimental section

CHAPTER 2: Experimental Section

CHAPTER 2: Experimental Section 84

1. Introduction 86

2. Materials and Methods 86

2.1. Materials 86

2.2. Computational method 87

2.3. Analysis 87

2.3.1. Nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR) 87

2.3.2. High-performance liquid chromatography (HPLC) 88

2.3.3. Liquid chromatography- mass spectrometry (LCMS) 89

2.4. Catalyst characterization methods 89

2.4.1. Thermogravimetry analysis (TGA) 89

2.4.2. Adsorption-desorption of nitrogen 90

2.4.3. Transmission electron microscopy (TEM) 90

2.4.4. Inductively coupled plasma optical emission spectrometry (ICP-OES) 91

3. Catalytic test: batch reactor 92

3.1. Batch reactor 92

3.2. General procedure for amination of methyl- α-D-glucoside in the presence of heterogenous catalyst 92

3.3. General procedure for amination of methyl- α-D-glucoside in the presence of homogenous catalyst 94

4. Synthesis and characterization of the standard aminated products 94

4.1. General synthesis 95

4.2. Synthesis of sugar-NHBu at the C6 position *via* reductive amination 97

4.3. Synthesis of sugar-NBu_2 at the C6 position *via* reductive amination 100

4.4. Synthesis of sugar-NHOct at the C6 position *via* reductive amination 103

4.5. Synthesis of sugar-$NOct_2$ at the C6 position *via* reductive amination 107

4.6. Synthesis of sugar-NHDodec at the C6 position *via* reductive amination 110

4.7. Synthesis of sugar-$NDodec_2$ at the C6 posistion *via* reductive amination 114

5. Conclusion _____118
6. References_____119

1. Introduction

In this experimental section, we will describe the various analytical and computational methods used throughout the thesis, as well as the different characterization techniques of the catalyst. Additionally, we will present the batch reactor utilized for the synthesis methods and the general procedures performed for amination of methyl-α-D-glucoside in tne presence of heterogenous or homogenous catalyst. The second part will focus on the synthesis of the analytical standards for our reactions (secondary and tertiary amines at the C6 position, of methyl-α-D-glucoside), as these compounds are not commercially available. This will enable us to analyze and quantify the products formed during the development of methyl-α-D-glucoside amination methodologies.

2. Materials and Methods

2.1. Materials

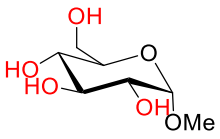
Methyl-α-D-glucoside (≥ 99.5 %, Sigma-Aldrich), butylamine (≥ 99.5%, Acros Organics), octylamine (≥ 99.5 %, Sigma-Aldrich), dodecylamine (≥ 99.5%, Acros Organics), methyl 6-amino-6-deoxy-α-D-glucopyranoside (99 %, Biosynth. Carbosynth.), butanal (96%, Sigma-Aldrich), octanal (96%, Sigma-Aldrich), dodecyl aldehyde (96%, Sigma-Aldrich), sodium cyanobohrydride (95% Sigma-Aldrich) were used as reagents.

5 wt. % Ru/C (Sigma-Aldrich), 5 wt. % Ru/Al_2O_3 (Alfa Aesar), 5 wt. % Pt/C (Sigma-Aldrich), 5wt.% Pd/C (Sigma-Aldrich), $[RuClH(CO)(PPh_3)_3]$ (Sigma-Aldrich), $[RuH_2(CO)(PPh_3)_3]$ (Sigma-Aldrich), $[Ru_3(CO)_{12}]$ (Sigma-Aldrich), $[RuCl_3.xH_2O]$ (Sigma-Aldrich), PPh_3 (Sigma-Aldrich) were used as catalysts.

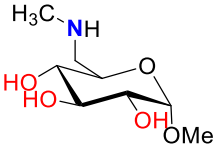
Anhydrous Na_2SO_4 (95% Sigma-Aldrich) was used as drying agent, *tert*-butyl alcohol (99.5%, Sigma-Aldrich), *tert*-amyl alcohol (99.5%, Sigma-Aldrich), isopropyl alcohol (99.9%, Carlo-Erba), γ-valerolactone (99.9% Sigma-Aldrich), 5-methyltetrahydrofolic acid (Sigma-Aldrich), 1,4-dioxane (Sigma-Aldrich), ethanol (99.9%, Carlo Erba), methanol (99.9%, Fisher chemical), tetrahydrofuran (99.9% Carlo Erba), chloroform (99.9% Carlo Erba), toluene anhydrous (Sigma-Aldrich) acetonitrile (99.8% Sigma-Aldrich), MilliQ ultra-pure water, were used as solvent or eluent for HPLC. D_2O, acetone d6 and CD_3OD (Sigma-Aldrich) were used as deuterated solvents for NMR analysis.

2.2. Computational method

In order to get more insight on the observed selectivity, we conducted DFT calculations. We opted for two gas phase models: the starting protected sugar, and its monoaminated derivative (amination on carbon atom C6, the butyl group being modelled by a methyl).



methyl-a-D-glucoside



sugar-NHMe at the C6 position

In order to ensure that the most stable conformation was selected, we used the *Conformer-Rotamer Ensemble Sampling Tool* developed by the group of Grimme. This program uses semi-empirical density-functional tight-binding calculations to search automatically for all possible conformers and rotamers associated to the input geometry and lying within a user-defined energy window (by default 6 kcal/mol). We then selected the lowest structure in terms of energy, and reoptimised it at the DFT level (B3LYP/def2-TZVP level of theory).

We then studied the vertical ionisation (removal of one electron at constant geometry), and studied the associated reorganisation of electron density:

$$\Delta\rho(r) = \rho_N(r) - \rho_{N-1}(r)$$

with N and N-1 referring to, respectively, the neutral and cationic forms.

2.3. Analysis

2.3.1. Nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR)

Nuclear magnetic resonance spectroscopy (NMR) is a technique for determining the structure of organic compounds. Each compound can be characterized using several descriptors including the chemical shift, spin multiplicity, coupling constants, and integration. In this study, liquid NMR analysis was used to identify the structure of the products generated in the different reactions. The NMR spectra were recorded on 500 MHz or 400 MHz Bruker spectrometers.

2.3.2. High-performance liquid chromatography (HPLC)

The quantification of reagents and products was quantified using a High-Performance Liquid Chromatography (HPLC) Shimadzu High Performance with a refractive index (RID) detector and NH2P-50 4E column with a mixture of acetonitrile / water (80/20 vol./vol.) as the mobile phase at a flow rate of 0.6 mL.min^{-1} for 15 min. The temperature of the column was set at 35 °C (**Figure 10**).

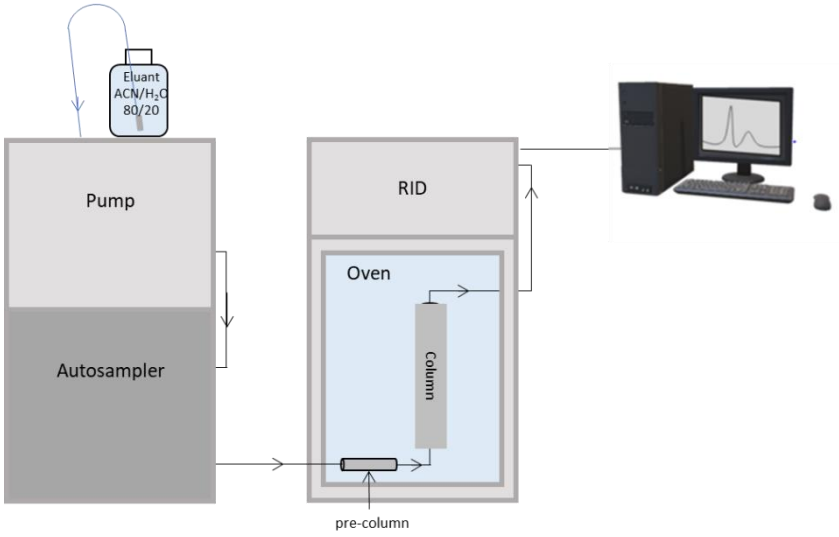


Figure 10. High-Performance Liquid Chromatography (HPLC-RID).

Calibration curves were performed by external standards using different concentration of standards in an ultrapure water/acetonitrile (40/60 vol./vol.) mixture. During the analysis of the compounds by HPLC-RID, 20 µL of the standard solutions were eluted in an acetonitrile/water mixture (80/20) degassed with a flow rate of 0.6 mL.min^{-1} and passed through the NH2P-50 column 4E placed in an oven at a constant temperature of 35 °C for 15 min. A peak corresponding to the injected compound appears with a precise retention time. The integrated area under the peak is reported on a standard calibration curve of the pure product with an R^2 of at least 0.99.

For the analysis of the reaction media, 20 µL of solution is eluted in the same conditions reported above. The compounds are identified by comparing its retention time with the retention time of the standard product synthesized and injected separately. To quantify, the integrated area under the peak is reported on a calibration curve of the pure product. For the different reactions, the conversion of reactants, product yields and the selectivity were calculated using

the following equations where n_0 is the initial total molar amount of reactant, measured is the molar amount of product after reaction, n_{theo} is the theoretical total molar amount of product calculated from initial reactant:

$$Conversion\ (\%) = \left(1 - \frac{n_{measured}}{n_0}\right) \times 100$$

$$Yield\ (\%) = \left(\frac{n_{measured}}{n_{therotical}}\right) \times 100$$

$$\text{Selectivity}\ (\%) = \left(\frac{yield}{\text{conversion}}\right) \times 100$$

2.3.3. Liquid chromatography- mass spectrometry (LCMS)

Liquid chromatography- mass spectrometry (LC-MS) combines the physical separation of liquid chromatography (or HPLC) with mass analysis of mass spectrometry (MS). Herein, the analyses were conducted using a LC-QExactive Mass Spectrometry (Thermo) (Source Type ESI, Scan Begin 50 m/z, Scan End 1000 m/z, Ion Polarity Positive).

2.4. Catalyst characterization methods

2.4.1. Thermogravimetry analysis (TGA)

Thermogravimetry is a technique that involves monitoring the mass evolution of a sample as a function of temperature under a specific atmosphere. The thermogravimetric curve (TGC) is commonly used to determine the species adsorbed on the catalyst surface by observing the weight loss over a specific temperature range. Differential Thermal Analysis (DTA) is a technique in which the temperature difference between the sample and a reference material is monitored as a function of temperature under a specific atmosphere. DTA curves typically display the temperature difference on the y-axis and the reference temperature on the x-axis. These curves provide information on the mass loss resulting from the temperature variation between the sample and an inert reference, such as a platinum crucible.

Herein, thermal analysis (TA) was performed on various catalysts using an SDT Q600 TA Instruments under an inert atmosphere (nitrogen) with a heating rate of 10 °C per minute up to a final temperature of 800 °C, followed by an isothermal hold for 5 min.

2.4.2. Adsorption-desorption of nitrogen

Nitrogen adsorption-desorption is a widely used technique to characterize the specific surface area of porous materials. It involves measuring the adsorbed and desorbed amount of nitrogen in a sample at various relative pressures. In this method, a solid sample is placed in a specialized analysis chamber and exposed to nitrogen at different pressures. Nitrogen is adsorbed onto the surface of the material, filling the pores and interstices. As the pressure increases, the amount of adsorbed nitrogen also increases until it reaches a plateau, indicating surface saturation. Subsequently, the pressure is gradually reduced, causing nitrogen to desorb from the surface. The amount of adsorbed nitrogen is plotted against pressure, and the resulting isotherm helps determine the porosity of the material (micro/meso/macroporous) based on its shape (Type I to VI) and hysteresis. The specific surface area of the material is estimated from the amount of desorbed nitrogen using the Brunauer-Emmett-Teller (BET) equation. This technique provides information about pore size and pore size distribution, which are measured from the desorption curve using the Barrett-Joyner-Halenda (BJH).

To perform nitrogen adsorption-desorption experiments at 77 K, we utilized a TriStar 3000 instrument to determine the specific surface area using the BET method. Prior to the measurements, a Micromeritics VacPrep061 was employed to remove water and any previously adsorbed carbonaceous impurities by heating the sample under vacuum at 300 °C overnight.

2.4.3. Transmission electron microscopy (TEM)

Transmission electron microscopy (TEM) analysis is an imaging technique used to study the structure and morphology of samples at the nanoscale. It involves transmitting an electron beam through an ultra-thin sample, typically a few nanometers thick, to generate a detailed image of its internal structure. The sample is placed in an electron column and illuminated by a high-energy electron beam. The electrons that pass through the sample are then focused and directed onto a fluorescent screen or an electron-sensitive detector, producing a high-resolution image of the material being examined.

Herein, TEM images of the catalyst were obtained using a JEOL JEM 2100 UHR instrument equipped with a Gatan ultrascan charge-coupled device (CCD) camera and a lanthanum hexaboride (LaB6) filament. An accelerating voltage of 200 kV was used, and the images were captured using a Gatan 832 CCD camera. The samples were prepared by

dispersion in ethanol using an ultrasonic bath for 5 minutes followed by deposition onto a carbon film on a copper grid. The particle size distribution was determined by analysing manually the micrographs using ImageJ software.

2.4.4. Inductively coupled plasma optical emission spectrometry (ICP-OES)

Inductively Coupled Plasma Optical Emission Spectrometry (ICP-OES) is an analytical technique used to determine the chemical composition of a liquid sample. It relies on the use of an inductively coupled plasma (ICP) to excite atoms present in the liquid sample.

The liquid sample is introduced into the plasma, which is generated by ionizing a high-temperature gas using an induction coil. When the atoms in the sample are excited by the plasma, they emit light at specific wavelengths characteristic of each chemical element. This emitted light is then dispersed by a spectrometer, which measures the intensity of the light at different wavelengths. The obtained results are compared to previously created calibration curves under the same ionization conditions, allowing for the determination of the chemical composition of the sample.

3. Catalytic test: batch reactor

3.1. Batch reactor

A Paar Instrument Company 75 cm^3 cylindrical stainless-steel batch reactor was installed in an experimental setup capable of accommodating six reactors simultaneously, all operating at the same stirring speed. This reactor was employed for conducting catalytic sugar amination tests (**Figure 11**). The reactor consists of two main parts. The lower part serves as container for the reaction mixture, with a Teflon container inserted within the reactor body to prevent any reaction with the steel. The upper part of the reactor is equipped with gas inlet and outlet valves, a safety valve, a pressure sensor, and a temperature thermocouple. It is crucial to ensure that heating is limited to 300 °C and the pressure limited to 200 bar. A temperature program is defined via software for each individual reactor.

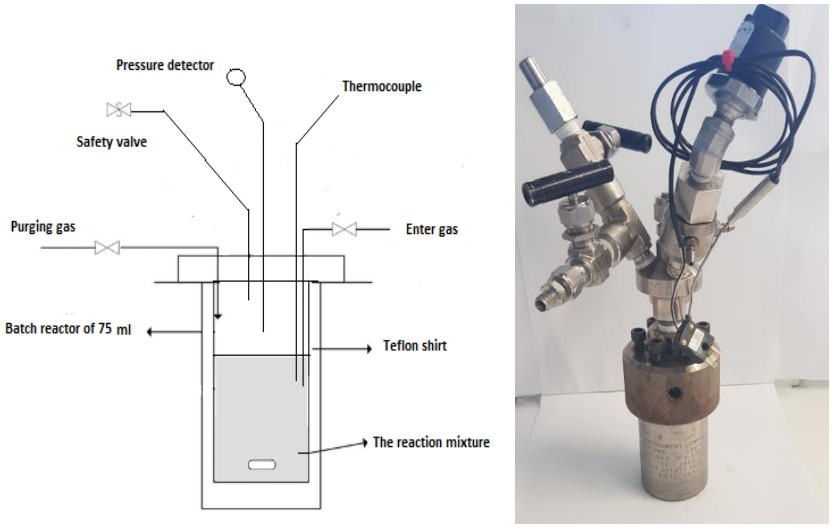


Figure 11. Batch reactor by Paar Instrument Company

3.2. General procedure for amination of methyl- α-D-glucoside in the presence of heterogenous catalyst

A mixture containing 242 mg (1 eq) of methyl-α-D-glucoside, 650 uL of butylamine (5.3 eq) and 30 wt% of catalyst (72.6 mg) (Ru/C) was dissolved in *tert*-butylalcohol (9.29 mL) was prepared and placed in a teflon container which fits the cylindrical stainless-steel reactor (Multiple Reactor System Series 5000 by Paar Instrument Company) (**Figure 11**). The teflon vessel was inserted into the reactor which was sealed and flushed three times with H_2 and then filled with H_2 (50 bar). The reaction mixture was stirred at 180 °C for 24 h. At the end of the

reaction, the reactor was cooled to room temperature and placed at atmospheric pressure. The reaction mixture was filtered through a syringe filter to remove the catalyst and the solvent was evaporated under reduced pressure. The solid obtained was diluted in 1 mL of a mixture ultrapure water/acetonitrile (40/60) before analysis. To this end, an HPLC-RID with a NH2P-50 4E column and acetonitrile/water: 80/20 as eluent are employed to quantify amines products by external calibration of previously synthesized compounds.

For recycling experiments (**Figure 12**), after the reaction, the catalyst (Ru/C) was separated from the products by centrifugation. The recovered solid was washed with ethanol and centrifuged to remove the washing solvent. This operation was repeated three times and the catalyst was dried overnight in an oven at 50 °C. The catalyst was then reused under the same reaction conditions as before, adjusting the parameters according to the quantity of catalyst recovered.

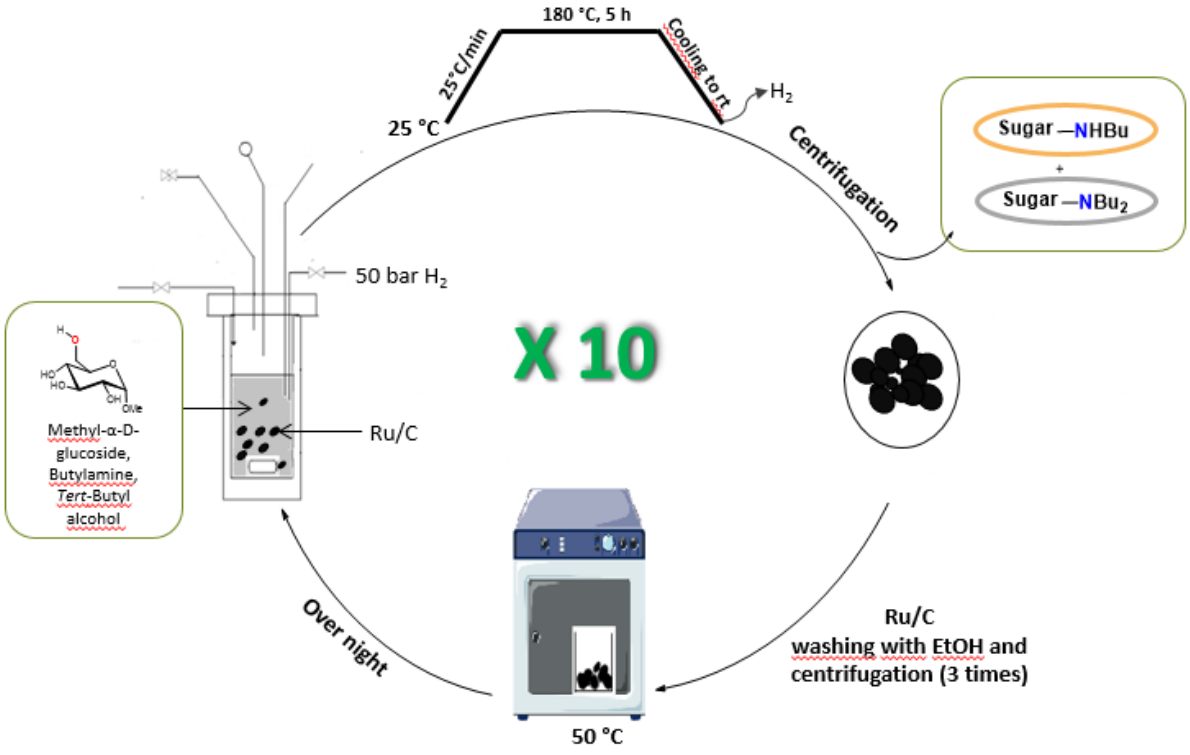


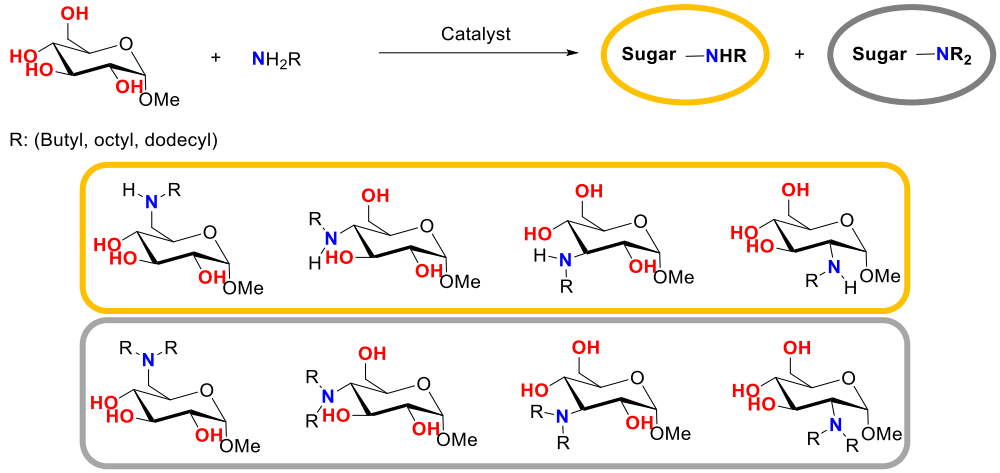
Figure 12. Recycling of the Ru/C for the amination of methyl-α-D-glucoside

3.3. General procedure for amination of methyl- α-D-glucoside in the presence of homogenous catalyst

A mixture containing, methyl-*α*-D-glycoside (0.582 g, 1.00 mmol, 1 eq.), butylamine (0.433 g, 0.198 mL, 2.00 mmol, 2 eq.), catalyst (2 mol% Ru weighed in the glove box) was dissolved in 8.3 mL of 2-methyl-propan-2-ol (30 eq.) and was placed in a teflon container which fits the cylindrical stainless-steel reactor (Multiple Reactor System Series 5000 by Paar Instrument Company) (**see Figure 11**). The teflon vessel was inserted into the reactor which was sealed and flushed three times with N_2 to remove air and stirring was applied (1000 rpm). Pressure of 5 bar of N_2 was added at ambient temperature. A ramp of 5 °C.min^{-1} was programmed and the T0 was set when the temperature reached 180 °C. The total pressure in the batch reactor achieved almost 15 bar and remained constant for 24 h. At the end of the reaction, the agitation and heating were stopped and the pressure released when the reactor was cooled to room temperature. The reaction mixture was filtered off on silica to remove the catalyst. The silica was washed with 3 ml of 2-methyl-propan-2-ol. The solvent was then removed under reduced pressure. The solid obtained was diluted in 1 mL of a mixture ultrapure water/acetonitrile (40/60) before analysis. The products were quantified using a High-Performance Liquid Chromatography (HPLC).

4. Synthesis and characterization of the standard aminated products

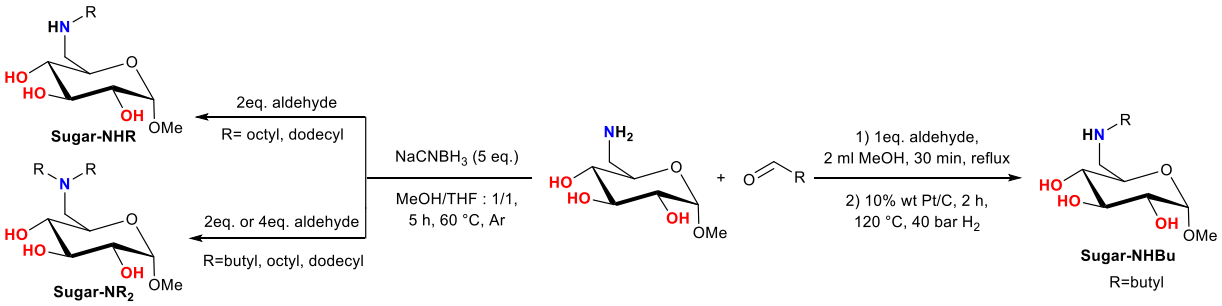
During the course, we will use methyl α-D-glucopyranoside as a model molecule. Several nitrogen sources were used in the amination reactions: butylamine, octylamine, dodecylamine. Due to the methodology we intend to use, two types of amines can be obtained: secondary and/or the tertiary amines (**Scheme 50**). As these compounds are not commercially available, the secondary and tertiary amines at C6 position with various alkyl chains (butyl, octyl and dodecylamine) were synthesized. These products were prepared using a reductive amination methodology[1]. The products obtained will be used as standards throughout our study, enabling us to accurately analyze and quantify the desired products.



Scheme 50. Synthesis of secondary and tertiary amines from methyl-α-D-glucoside and alkylamines

4.1. General synthesis

The procedures used to obtain the desired aminated molecules were adapted from the work of Dubber et al.[1]. The synthesis of sugar amines was carried out in the presence of an aldehyde, replacing nonadecan-10-one used in Dubber's work. The selectivity of the reaction was tuned by the number of equivalents of aldehyde used. Specifically, whereas 2 eq. were used to favor the secondary amine Sugar-NHR, 4eq. were needed to synthesize the tertiary amine Sugar-NR_2. Note that in the case of sugar-NHBu only 2eq. of butanal were sufficient to provide a good selectivity toward the formation of the corresponding tertiary amine (**Scheme 51**). Even though this procedure was efficient for the synthesis of most of the targeted amines, it could not be applied to the synthesis of Sugar-NHBu. Indeed, only Sugar-NBu_2 was selectively obtained instead. Decreasing the aldehyde molar ratio or using milder reaction conditions did not favor to the mono-alkylation reaction enough to allow an efficient purification. Consequently, the procedure was modified using a two-step method: the first step involving the reaction between the amine and the aldehyde to produce the corresponding imine. This reaction was favored by refluxing the reaction mixture in methanol for 30 min as described by Silioc[2]. The imine formed *in situ* was then reduced in a second step. Several heterogeneous catalysts were used for this purpose and the best results were obtained with Pt/C under 40 bar of H_2. These two steps allowed the formation the desired Sugar-NHBu with 43% yield.



Scheme 51. The different synthesis of the Sugar-NHR and Sugar-NR_2 at the C_6 position via reductive amination

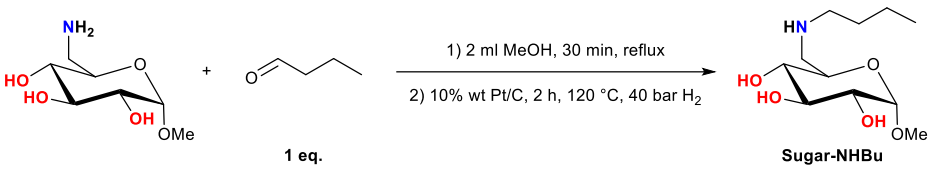
In all cases, complicated mixtures of products were obtained at the end of the reaction. The purification of the different synthesized amines was performed by column chromatography. This methodology could not be applied to Sugar-NHBu, the separation was therefore carried out using liquid chromatography, using a Shimadzu equipment equipped with an NH2P-50 4E column (acetonitrile/water: 80/20) at a flow rate of 0.6 mL/min for 10 minutes. The product was collected between the retention times of 6.7 minutes and 7.4 minutes at the outlet of the column.

All products were characterized by NMR, which demonstrated successful product formation in all cases, as evidenced by the shift of the alkyl-chain protons and the disappearance of the aldehyde signal. Yields ranging from 9 to 76% were obtained, and the newly synthesized secondary and tertiary amines were used to provide HPLC calibration curves.

The calibration curves obtained with the secondary and tertiary amines in the C6 position of the carbohydrates were used to quantify the overall conversion of secondary and tertiary amines obtained within the course of our catalytic reactions. We hypothesized that the response coefficients obtained from the calibration curves for each product will be applied to the four other position isomers, *i.e.* the position of the amine on the carbohydrate will not impact the response coefficient. We opted for this analytical approach due to the complexity of the synthesis and the challenging separation of the various amino products at each position of the sugar. Indeed, despite numerous attempts, the separation (with the intention of quantifying) of the amines formed during our catalytic tests could not be achieved. However, this methodology enables us to analyze and quantify secondary and tertiary amines products formed during the catalytic tests. Note that in order to ensure this hypothesis, we compared the experimental mass of products formed to the calculated masses for the different products in each catalytic test. We

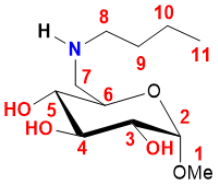
never observed more than the usual 5% analytical error, strengthening the reliability of the method.

4.2. Synthesis of sugar-NHBu at the C6 position *via* reductive amination



Scheme 52. Synthesis of the Sugar-NHBu at the C_6 position via reductive amination

A mixture of methyl 6-amino-6-deoxy-α-D-glucopyranoside (89 mg, 0.46 mmol, 1 eq.) and butanal (33 mg, 0.46 mmol, 1 eq.) was heated in 2 mL of methanol under reflux for 30 min until complete dissolution of the reactant. The solution was cooled down to room temperature for 15 min. Pt/C (10 wt%, 8.9 mg) was added and the solution was then placed in an autoclave at 120 °C. After 2 h under 40 bar of H_2, the reactor was cooled down to room temperature. The catalyst was filtered off and the product was purified by liquid chromatography using an Agilent equipped with an NH2P-50 4E column (acetonitrile / water: 80/20) at a flow rate of 0.6 mL.min-1 for 10 min. The product was collected between the retention time 6.7 min and 7.4 min at the exit of the column. The product was finally dried under reduced pressure to afford a slightly yellow liquid in 43% yield (49 mg).



Sugar-NHBu

^{1}H NMR (500 MHz, D_2O, δ ppm): 4.75 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H_2) 3.70 (td, *J* = 9.5, 2.4 Hz, 1H, H_6), 3.58 (dd, *J* = 9.6, 9.2 Hz, 1H, H_4), 3.50 (dd, *J* = 9.8, 3.8 Hz, 1H, H_3) 3.36 (s, 3H, H_1), 3.20 (dd, *J* = 9.6, 9.4 Hz, 1H, H_5), 2.97 (dd, *J* = 12.9, 2.3 Hz, 1H, H_7), 2.72 (dd, *J* = 12.9, 9.2 Hz, 1H, H_7), 2.67-2.58 (m, 2H, H_8), 1.46-1.42 (m, 2H, H_9), 1.30-1.25 (m, 2H, H_{10}), 0.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 3H, H_{11}) (**Figure 13**.).

^{13}C NMR (126 MHz, D_2O, δ ppm) : 99.0 (C_2), 72.8 (C_4), 71.7 (C_5), 71.1 (C_3), 69.2(C_6), 55.0 (C_1), 49.1 (C_7), 48.2 (C_8), 30.0 (C_9), 19.6 (C_{10}), 13.0 (C_{11}) (**Figure 14.**).

HRMS (ESI$^+$) calcd for $C_{11}H_{23}NO_5$ *m/z* 250.1610 $[M+H]^+$; found 250.1659.

IR (neat, cm^{-1}) ν: 3298 (O-H), 2924 (C-H and C-N), 1662 (N-H), 1546 (N-H), 1454 (C-H), 1369 (C-H), 1103 (C-O-C), 1037 (C-OH)[3,4] (**Figure 15.**)

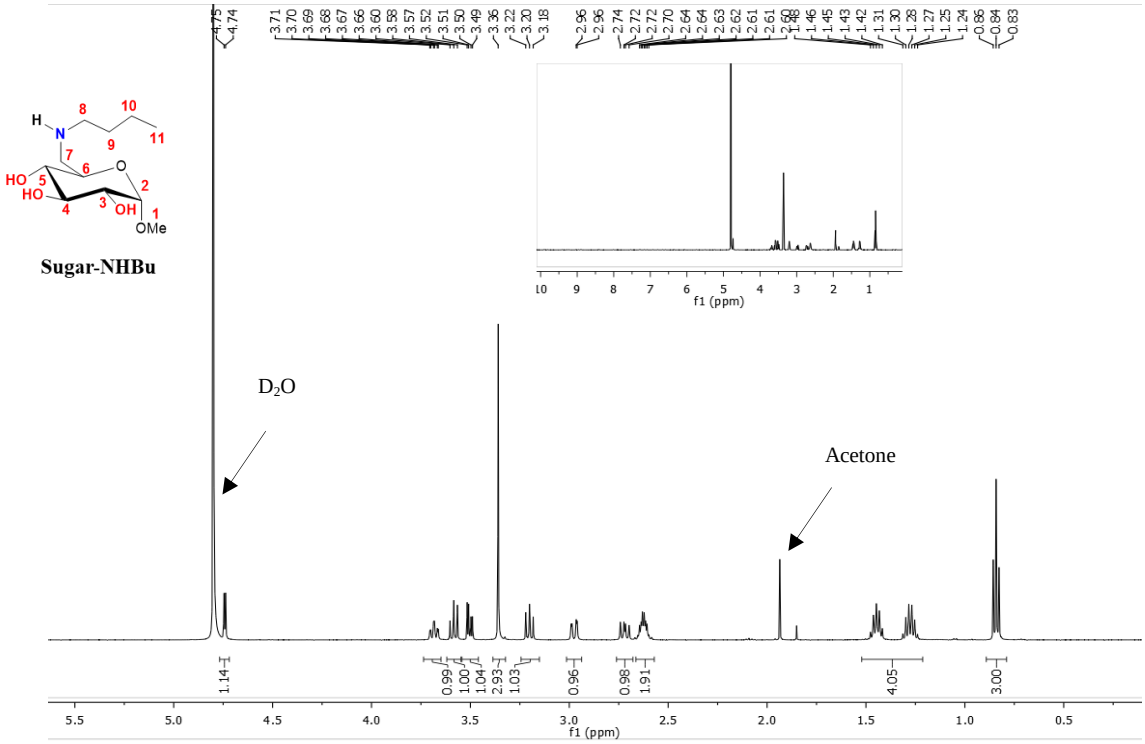


Figure 13. ^{1}H NMR spectrum of Sugar-NHBu

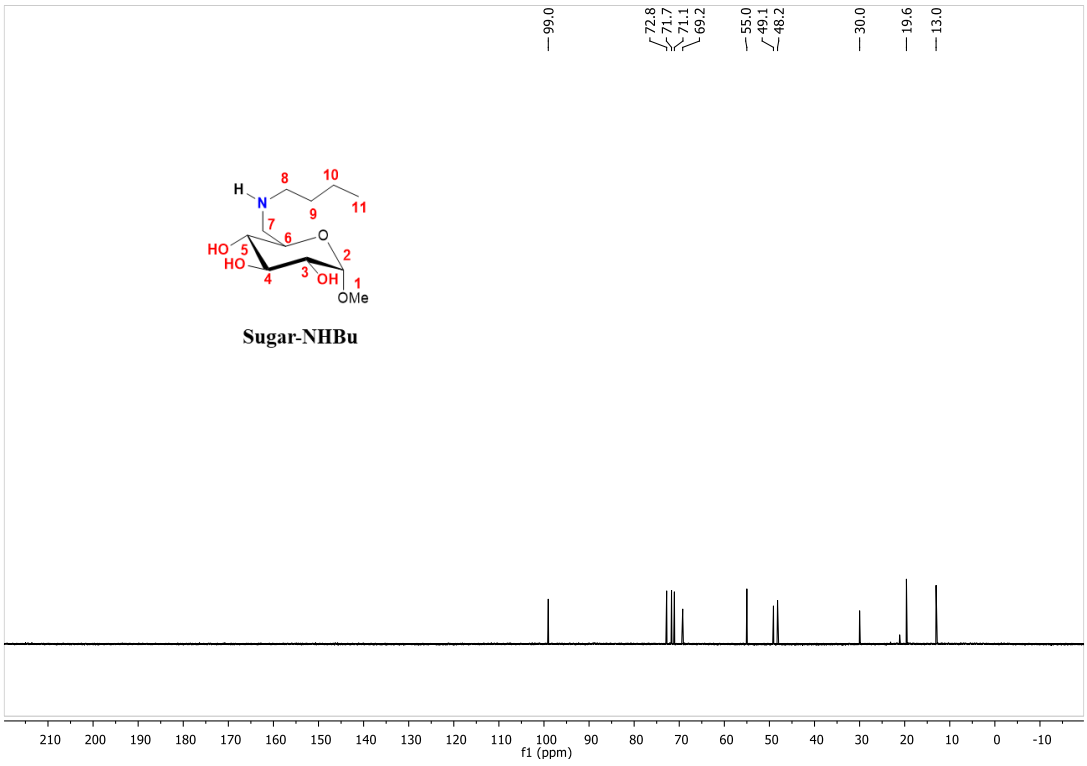


Figure 14. ^{13}C NMR spectrum of Sugar-NHBu

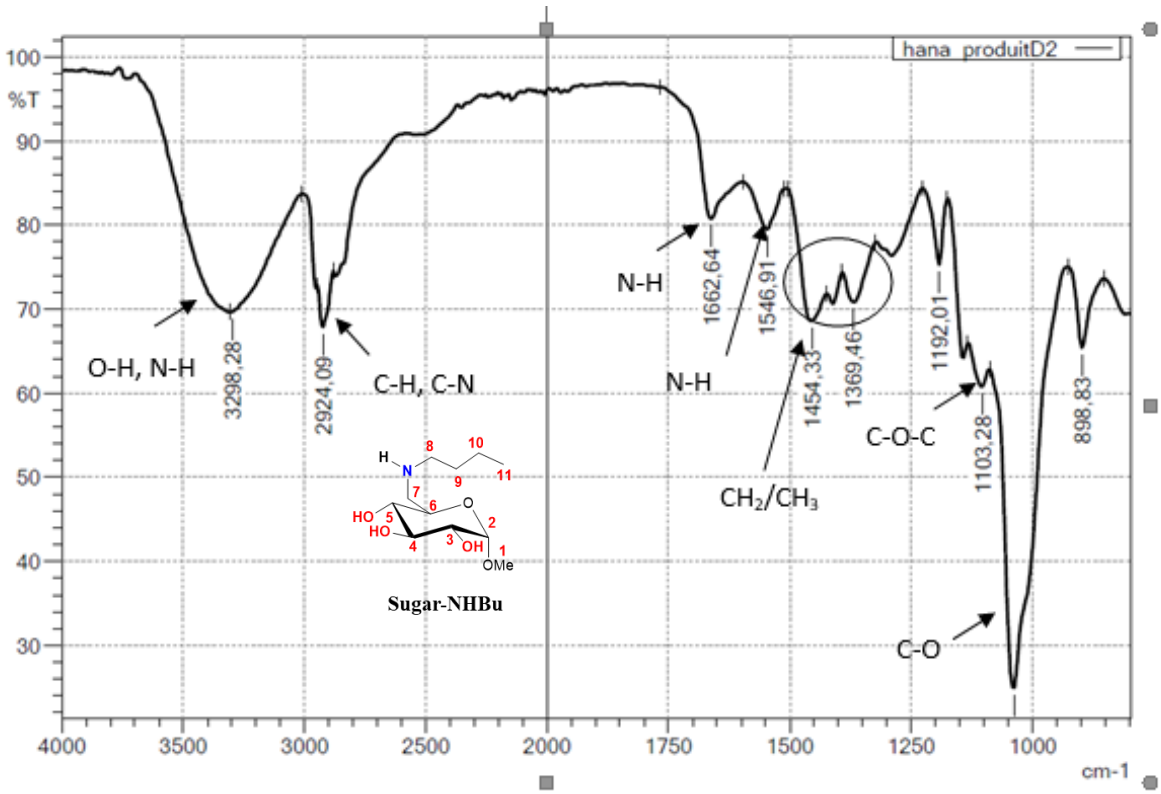


Figure 15. IR spectrum of Sugar-NHBu

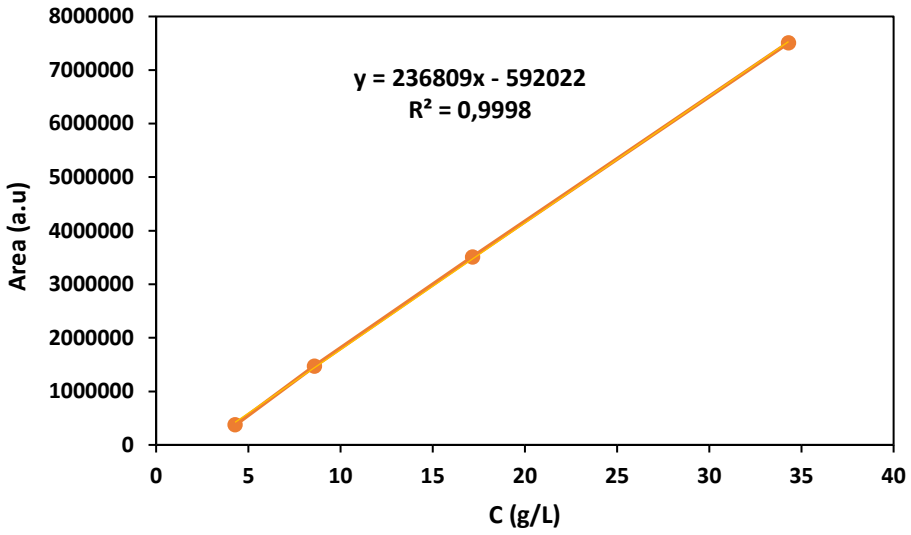
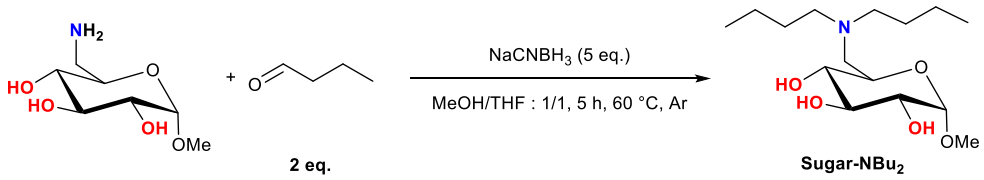


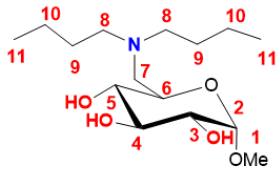
Figure 16. HPLC-RID calibration curve of Sugar-NHBu

4.3. Synthesis of sugar-NBu_2 at the C6 position *via* reductive amination



Scheme 53. Synthesis of the Sugar-NBu_2 at the C_6 position via reductive amination

A mixture of methyl 6-amino-6-deoxy-α-D-glucopyranoside (89 mg, 0.46 mmol, 1 eq.), butanal (66 mg, 0.92 mmol, 2 eq.) and $NaCNBH_3$ (145 mg, 2.31 mmol, 5 eq.) was dissolved in MeOH/THF (1:1, 2 mL) under argon at room temperature. The reaction was then heated at 60 °C for 5 h. After the reaction, the residue was diluted in $CHCl_3$, washed successively with H_2O (15 mL) and brine (15 mL) and dried over anhydrous Na_2SO_4. The solvent was removed under reduced pressure to afford 106 mg of a colourless powder (76% yield).



Sugar-NBu$_2$

^{1}H NMR (500 MHz, D_2O, δ ppm) : 4.71 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H_2) 3.79 (td, *J* = 10.3, 1.9 Hz, 1H, H_6), 3.58 (dd, *J* = 9.5, 9.3 Hz,1H, H_4), 3.47 (dd, *J* = 9.7, 3.7 Hz, 1H, H_3) 3.40 (s, 3H, H_1), 3.14 (dd, *J* = 9.4, 9.4 Hz, 1H, H_5), 2.93 (dd, *J* = 14.5, 2.3 Hz, 1H, H_7), 2.66 (dd, *J* = 14.5, 8.4 Hz, 1H, H_7), 2.55-2.52 (m, 4H, H_8), 1.45-1.39 (m, 4H, H_9), 1.26-1.19 (m, 4H, H_{10}), 0.84 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H, H_{11}) (**Figure 17.**).

^{13}C NMR (126 MHz, D_2O, δ ppm) : 99.4 (C_2), 72.6 (C_4), 72.5 (C_5), 71.0 (C_3), 67.9 (C_6), 55.9 (C_1), 54.3(C_7), 53.3 (C_8), 27.1 (C_9), 20.1 (C_{10}), 13.2 (C_{11}) (**Figure 18.**).

HRMS (ESI^+) Calcd for $C_{15}H_{31}NO_5$ *m/z* 305.2202 $[M+H]^+$; found 305.2279.

IR (neat, cm^{-1}) ν: 3356 (O-H), 3290 (O-H), 3178 (O-H), 2954 (C-H and C-N), 2927 (C-H and C-N), 1465 (C-H), 1377 (C-H), 1114 (C-O-C), 1041 (C-OH) (**Figure 19.**).

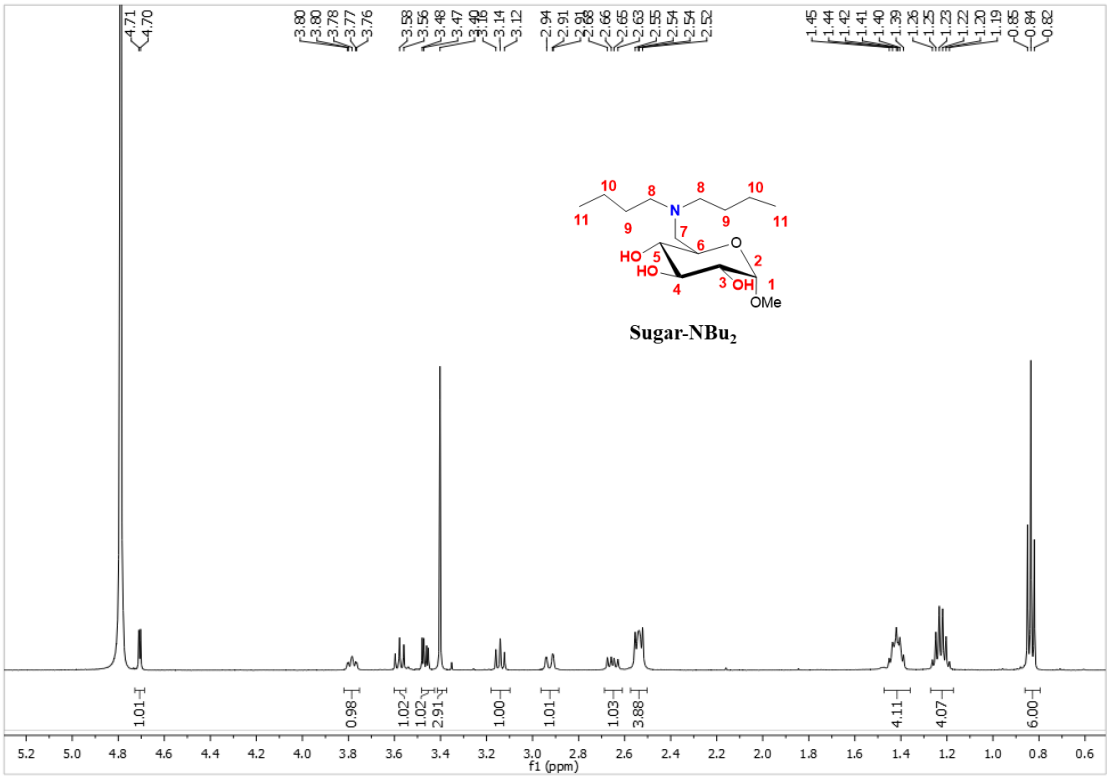


Figure 17. ^{1}H NMR spectrum of Sugar-NBu$_2$

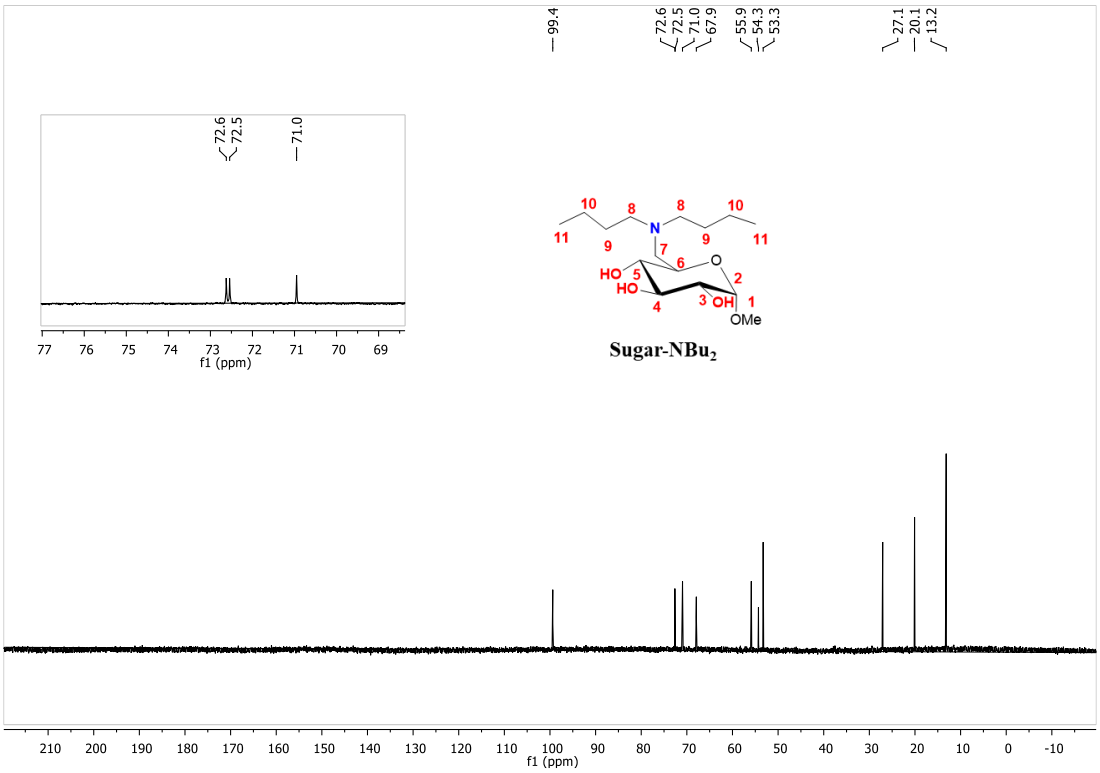


Figure 18. ^{13}C NMR spectrum of Sugar-NBu$_2$

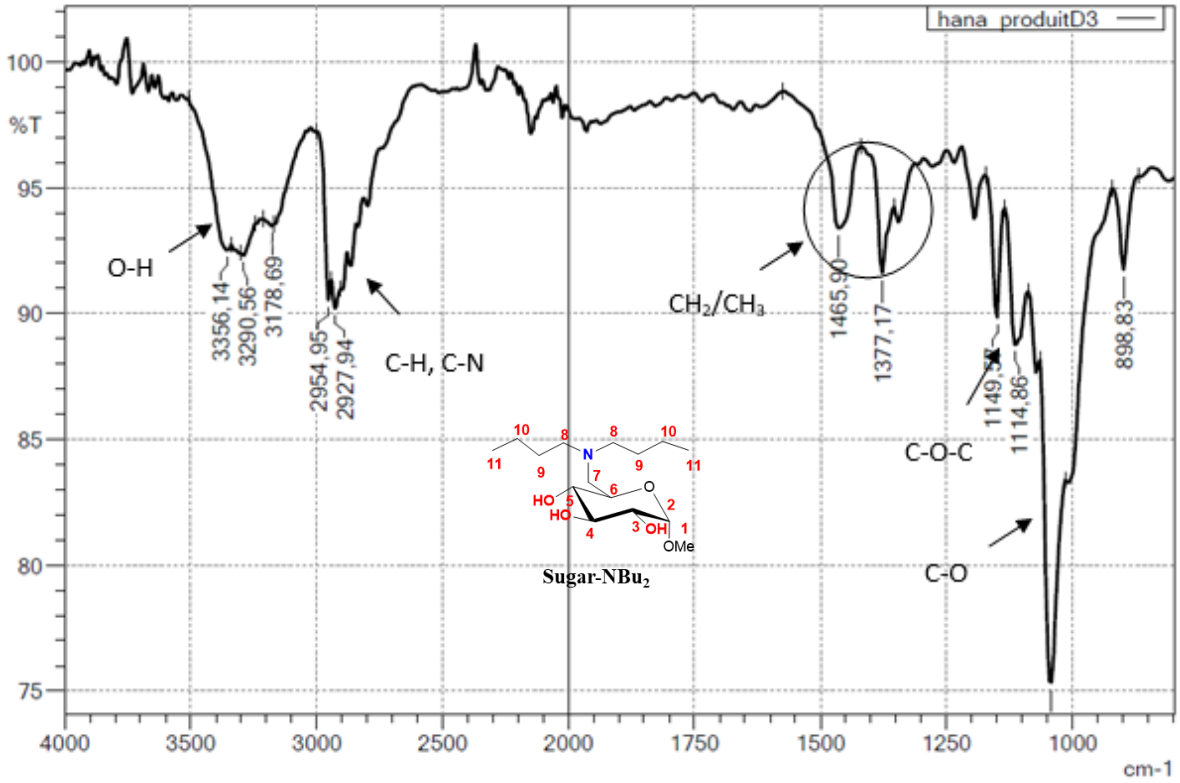


Figure 19. IR spectrum of Sugar-NBu$_2$

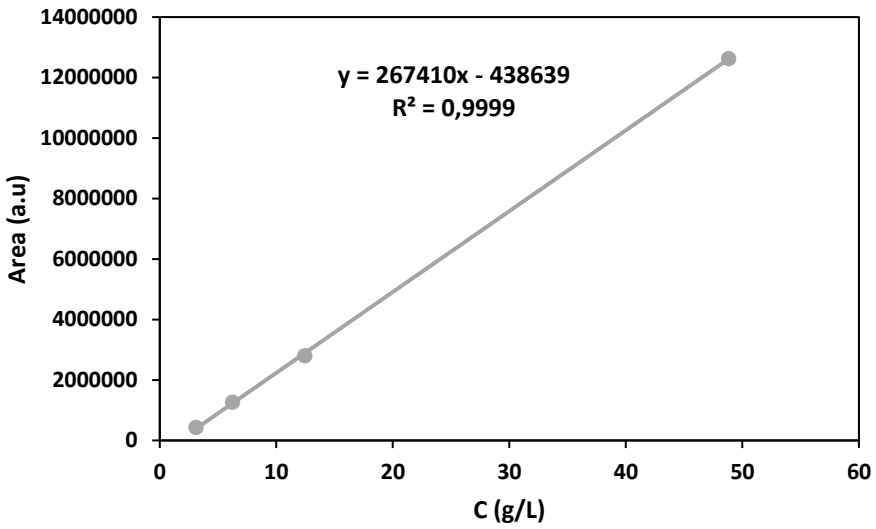
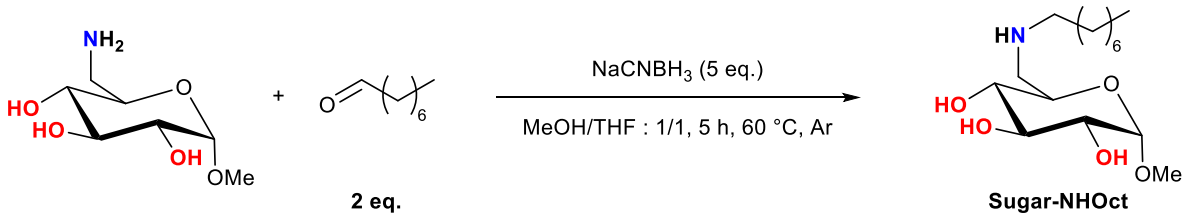


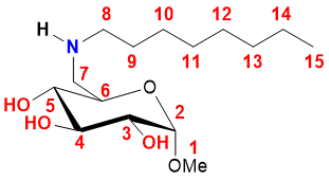
Figure 20. HPLC-RID calibration curve of Sugar-NBu$_2$

4.4. Synthesis of sugar-NHOct at the C6 position *via* reductive amination



Scheme 54. Synthesis of the Sugar-NHOct at the C_6 position via reductive amination

A mixture of methyl 6-amino-6-deoxy-α-D-glucopyranoside (89 mg, 0.46 mmol, 1 eq.), octanal (118 mg, 0.920 mmol, 2 eq.), and $NaCNBH_3$ (145 mg, 2.31 mmol, 5 eq.) was dissolved in MeOH/THF (1:1, 2 mL) under argon at room temperature and was then heated at 60 °C for 5 h. The resulting mixture was diluted in $CHCl_3$ (15 ml), washed successively with H_2O (15 mL) and brine (15 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated. The crude reaction mixture was concentrated under reduced pressure and purified by column chromatography using AcOEt with 2% NH_3 (aq.) as eluent to obtain 17 mg of a colourless powder (12% yield) with 85% purity (purity was determined by NMR using phenol as standard).



Sugar-NHOct

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD, δ ppm) : 4.68 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H_2) 3.69 (td, *J* = 9.5, 2.9 Hz, 1H, H_6), 3.60 (dd, *J* = 9.4, 9.1 Hz, 1H, H_4), 3.42 (s, 3H, H_1) 3.40 (dd, *J* = 9.7, 3.7 Hz, 1H, H_3), 3.14 (dd, *J* =12.1, 11.4 Hz, 1H, H_5), 3.05 (dd, *J* = 12.5, 3.3 Hz, 1H, H_7), 2.75 (dd, *J* = 12.2, 8.6 Hz, 1H, H_7), 2.70-2.66 (m, 2H, H_8), 1.58-1.52 (m, 2H, H_9), 1.34-1.30 (m, 10H, $H_{10\text{-}14}$), 0.90 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H, H_{15}) (**Figure 21.**).

^{13}C NMR (101 MHz, CD_3OD, δ ppm): 101.3 (C_2), 74.8 (C_4), 74.3 (C_5), 73.5 (C_3), 70.5 (C_6), 55.9 (C_1), 51.8 (C_7), 50.4 (C_8), 33.0 (C_9), 30.5 (C_{10}), 30.3 (C_{11}), 29.8 (C_{12}), 28.3 (C_{13}), 23.7 (C_{14}), 14.4 (C_{15}) (**Figure 22.**).

HRMS (ESI^+) calcd for $C_{11}H_{23}NO_5$ *m/z* 306.2236 $[M+H]^+$; found 306.2272.

IR (neat, cm^{-1}) ν: 3314 (O-H), 2920 (C-H and C-N), 2855(C-H and C-N), 1647 (N-H), 1558 (N-H), 1458 (C-H), 1366 (C-H), 1111 (C-O-C), 1042 (C-OH) (**Figure 23.**).

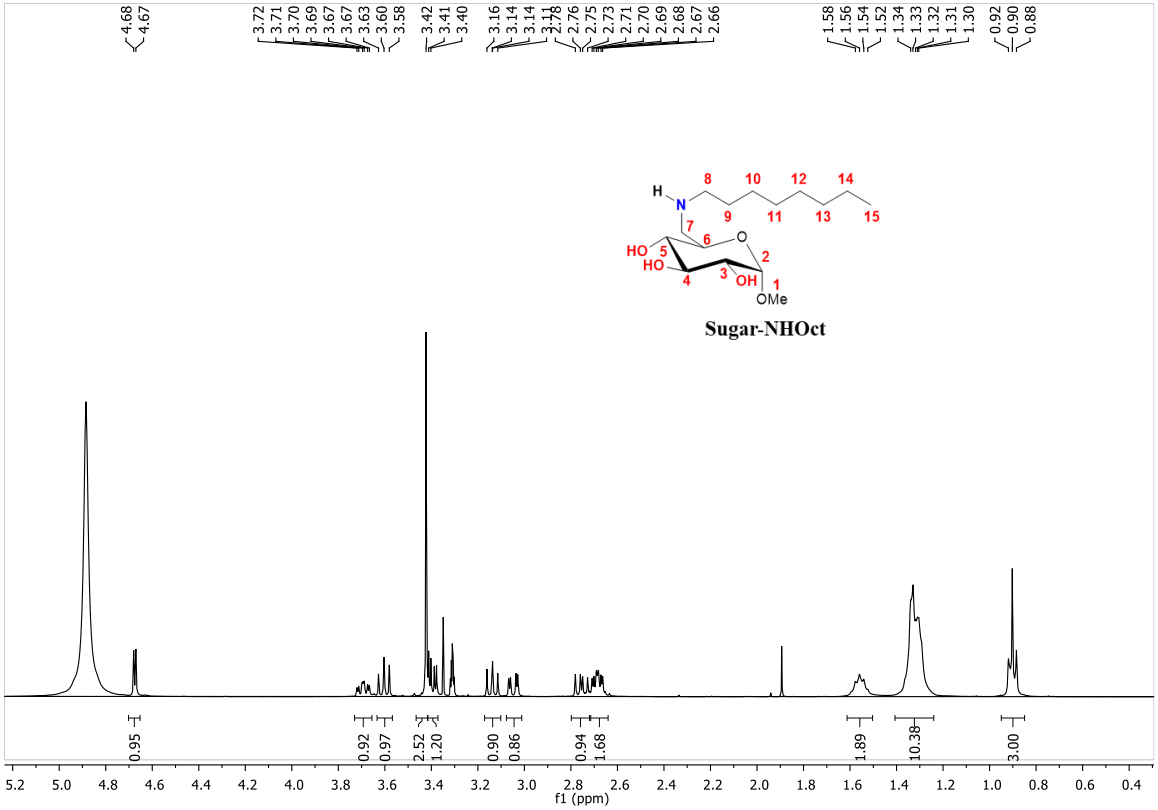


Figure 21. ^{1}H NMR spectrum of Sugar-NHOct

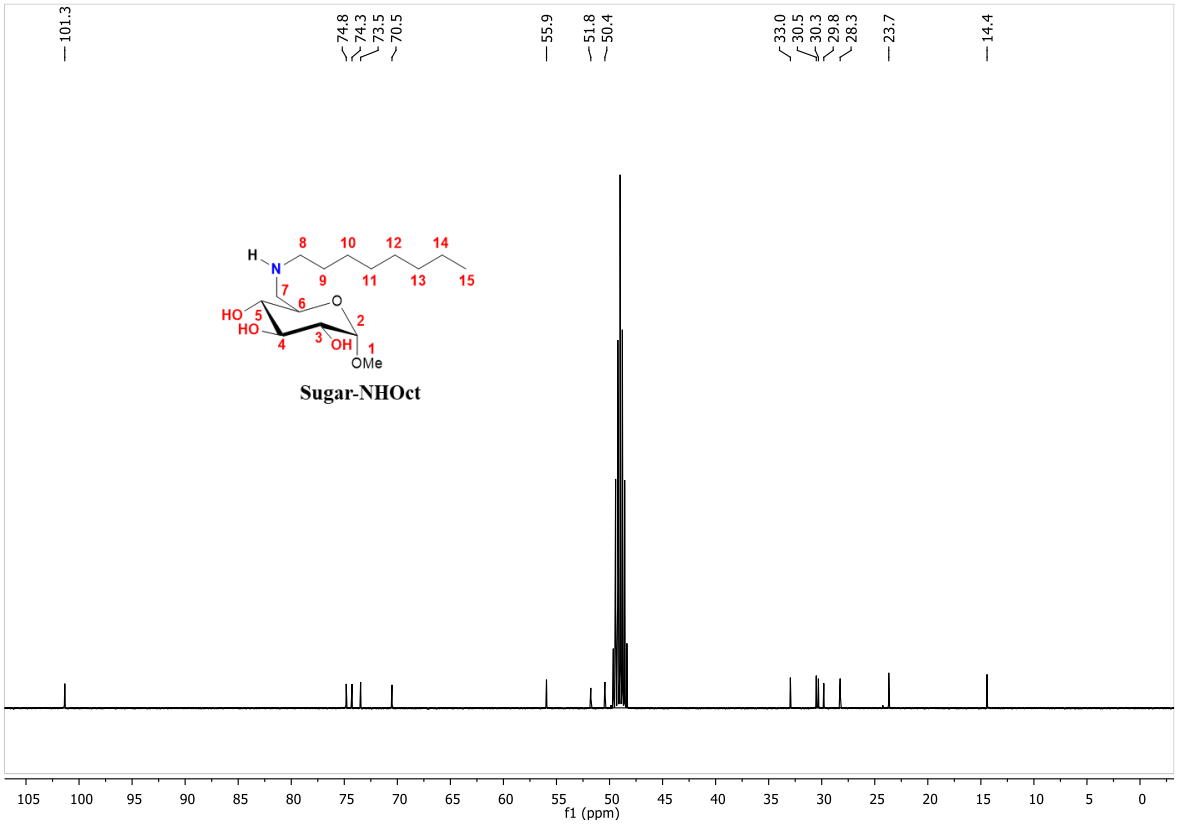


Figure 22. ^{13}C NMR spectrum of Sugar-NHOct

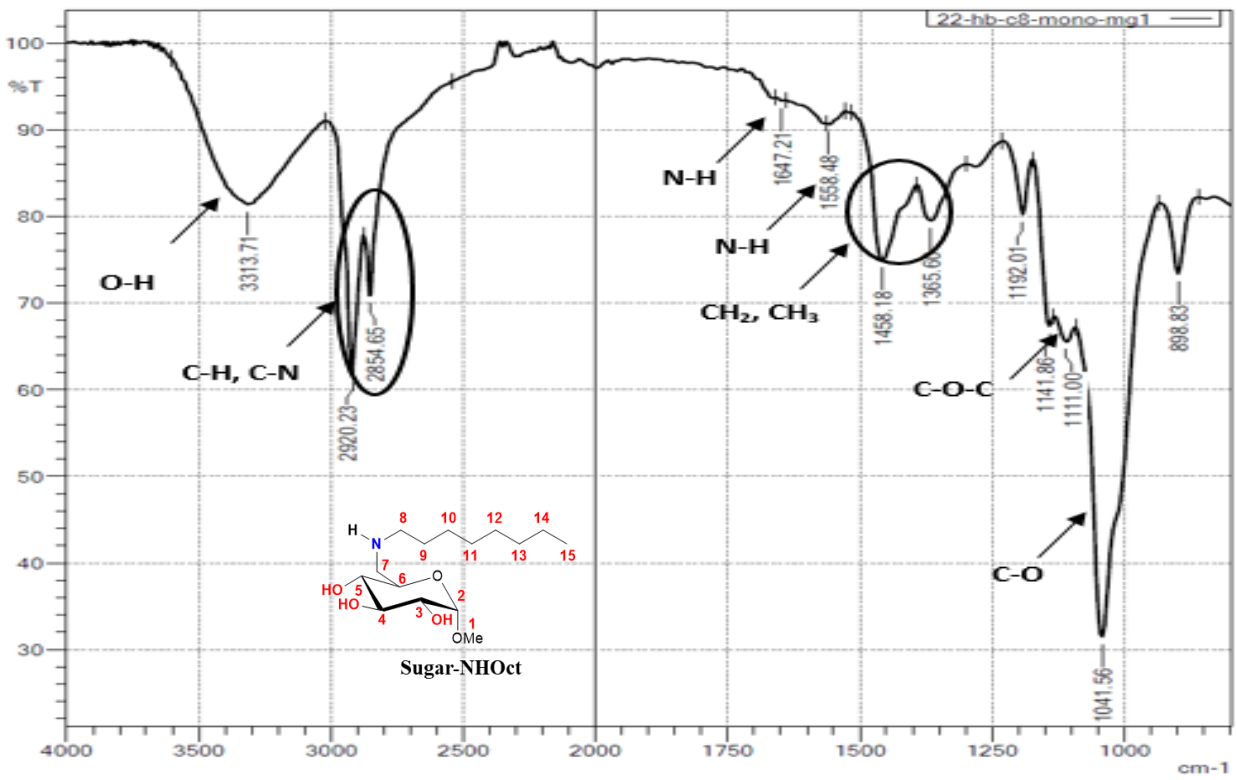


Figure 23. IR spectrum of Sugar-NHOct

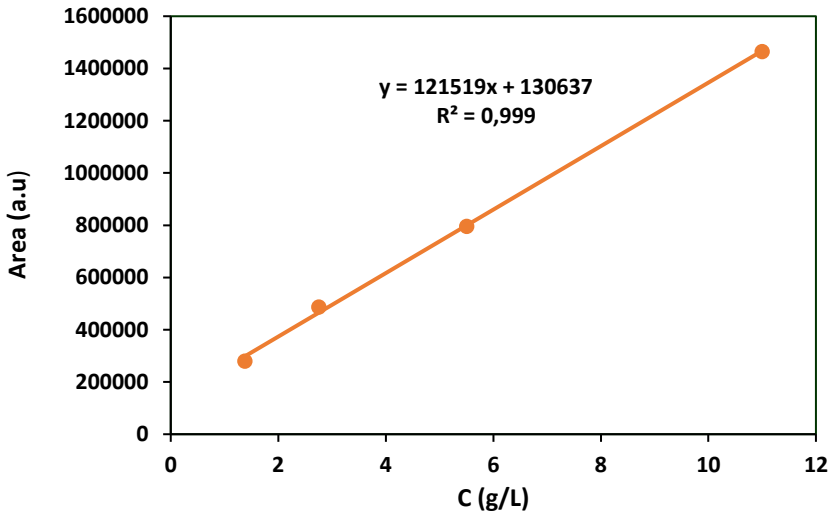
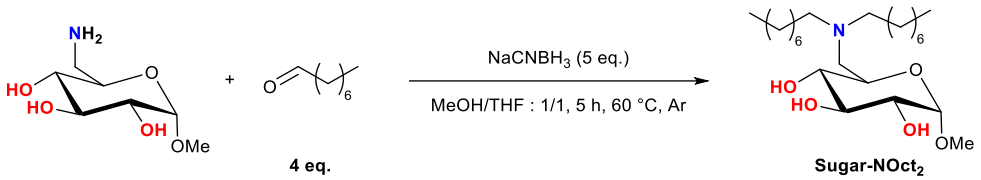


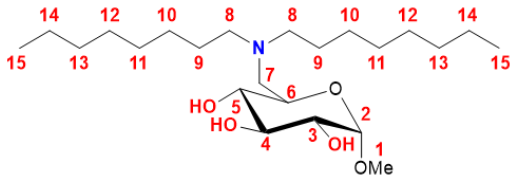
Figure 24. HPLC-RID calibration curve of Sugar-NHOct

4.5. Synthesis of sugar-NOct$_2$ at the C6 position *via* reductive amination



Scheme 55. Synthesis of the Sugar-NOct$_2$ at the C$_6$ position via reductive amination

A mixture of methyl 6-amino-6-deoxy-α-D-glucopyranoside (89 mg, 0.46 mmol, 1 eq.), octanal (236 mg, 1.84 mmol, 4 eq.), and $NaCNBH_3$ (145 mg, 2.31 mmol, 5 eq.) was dissolved in MeOH/THF (1:1, 2 mL) under argon at room temperature and was then heated at 60 °C for 5 h. The resulting mixture was diluted in $CHCl_3$ (15 mL), washed successively with H_2O (15 mL) and brine (15 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated. The crude reaction mixture was purified by flash column chromatography using AcOEt with 2% NH_3 (aq.) as eluent to afford 60 mg of a colorless powder (31% yield) with 86% purity (purity was determined by NMR using phenol as standard).



Sugar-NOct$_2$

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD, δ ppm) : 4.62 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H$_2$) 3.72-3.68 (m, 1H, H$_6$), 3.60 (dd, *J* =9.4, 9.1 Hz,1H, H$_4$), 3.43 (s, 3H, H$_1$) 3.36 (dd, *J* = 9.9, 3.8 Hz,1H, H$_3$), 3.14 (dd, *J* = 9.4 Hz, 1H, H$_5$), 2.89 (dd, *J* = 13.6, 4.7 Hz, 1H, H$_7$), 2.61 (dd, *J* = 13.6, 6.9 Hz, 1H, H$_7$), 2.60-2.46 (m, 4H, H$_8$), 1.55-1.44 (m, 4H, H$_9$), 1.36-1.27 (m, 20H, H$_{10\text{-}14}$), 0.91 (t, *J* = 6.9 Hz, 6H, H$_{15}$) (**Figure 25.**).

^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD, δ ppm): 100.5 (C$_2$), 74.7 (C$_4$), 73.7 (C$_5$), 72.3 (C$_3$), 68.2 (C$_6$), 56.7 (C$_7$), 55.2 (C$_1$), 54.9 (C$_8$), 32.0 (C$_9$), 29.7 (C$_{10}$), 29.4 (C$_{11}$), 27.6 (C$_{12}$), 26.6 (C$_{13}$), 22.8 (C$_{14}$), 13.5 (C$_{15}$) (**Figure 26.**).

HRMS (ESI$^+$) Calcd for $C_{15}H_{31}NO_5$ *m/z* 418.3488 $[M+H]^+$; found 418.3529.

IR (neat, cm^{-1}) ν: 3368 (O-H), 3291 (O-H), 2920 (C-H and C-N), 2855 (C-H and C-N), 1466 (C-H), 1377 (C-H), 1111 (C-O-C), 1045 (C-OH) (**Figure 27.**).

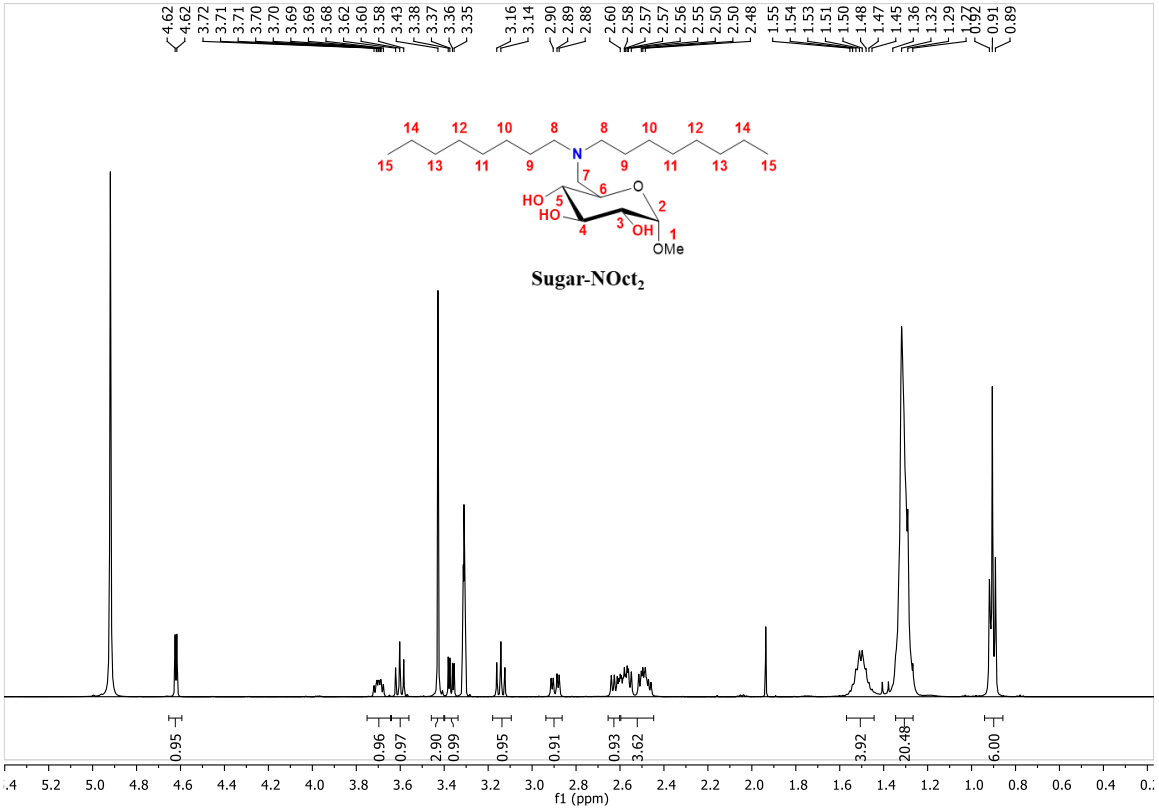


Figure 25. ^{1}H NMR spectrum of Sugar-NOct$_2$

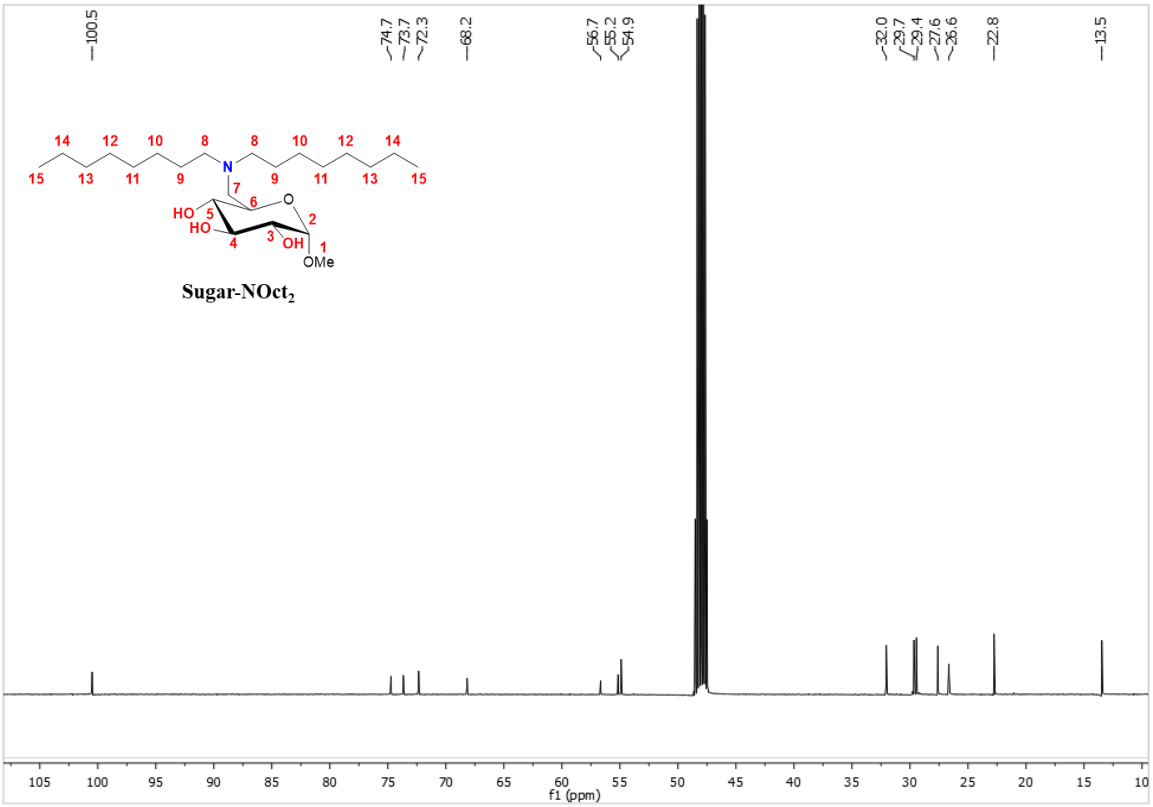


Figure 26. ^{13}C NMR spectrum of Sugar-NOct$_2$

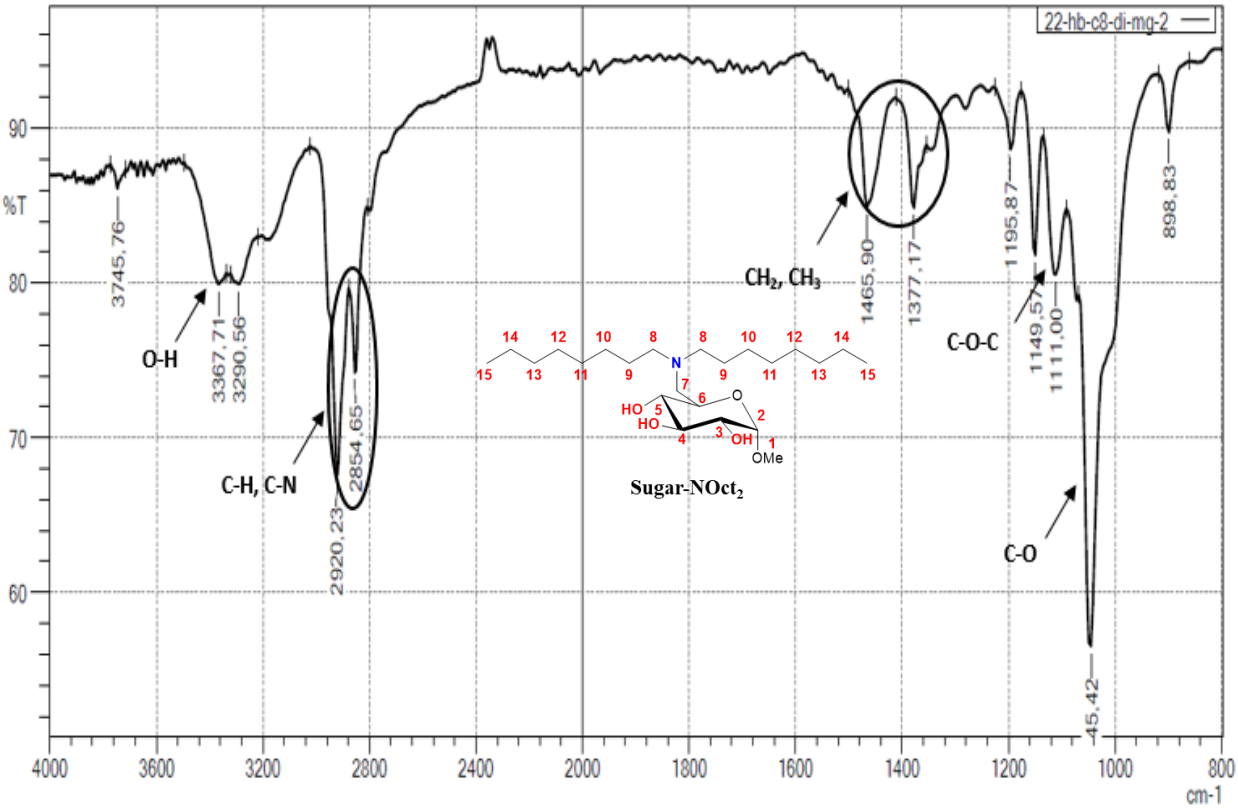


Figure 27. IR spectrum of Sugar-NOct$_2$

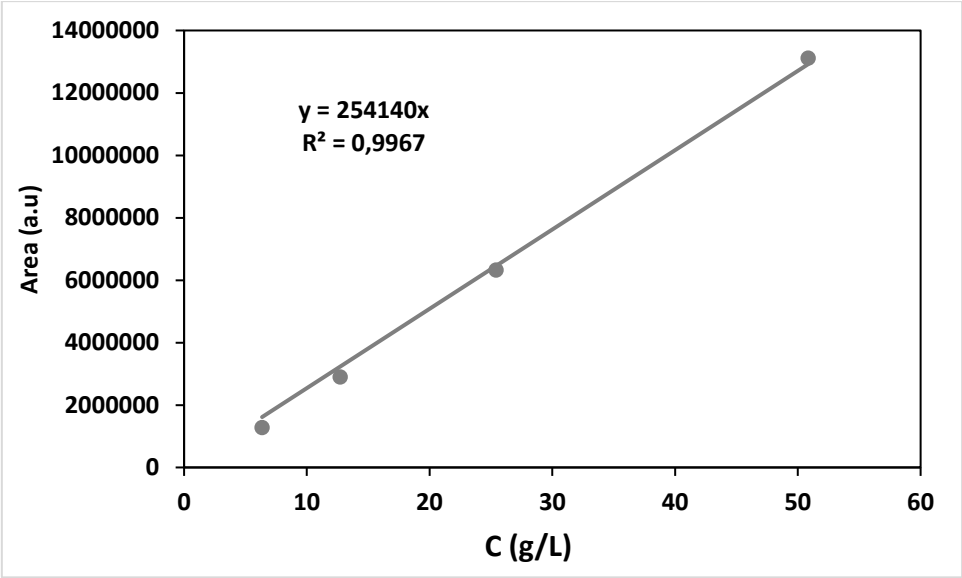
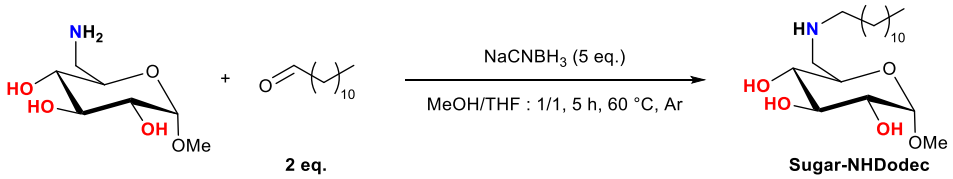


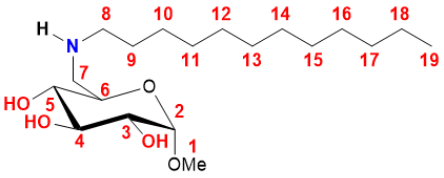
Figure 28. HPLC-RID calibration curve of Sugar-NOct$_2$

4.6. Synthesis of sugar-NHDodec at the C6 position *via* reductive amination



Scheme 56. Synthesis of the Sugar-NHDodec at the C_6 position via reductive amination

A mixture of methyl 6-amino-6-deoxy-α-D-glucopyranoside (89 mg, 0.46 mmol, 1 eq.), dodecyl aldehyde (169 mg, 0.92 mmol, 2 eq.), and $NaCNBH_3$ (145 mg, 2.31 mmol, 5 eq.) was dissolved in MeOH/THF (1:1, 2 mL) under nitrogen at room temperature and was then heated at 60 °C for 5 h. The reaction mixture was diluted in $CHCl_3$ (15 mL), washed successively with H_2O (15 mL) and brine (15 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated. The resulting residue was purified by flash column chromatography using AcOEt with 2% NH_3 (aq.) as eluent to obtain 14 mg of a white powder (9% yield) with 85% purity (purity was determined by NMR using phenol as standard).



Sugar-NHDodec

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD, δ ppm) : 4.70 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H_2) 3.74 (td, *J* = 9.2, 2.8 Hz, 1H, H_6), 3.61 (dd, *J* = 9.3, 9.2 Hz, 1H, H_4), 3.44 (s, 3H, H_1) 3.40 (dd, *J* = 9.6, 3.8 Hz, 1H, H_3), 3.18 (dd, *J* = 9.3, 3.0 Hz, 1H, H_7), 3.15 (dd, *J* = 9.4, 4.1 Hz, 1H, H_5), 2.89 (dd, *J* = 12.6, 8.9 Hz, 1H, H_7), 2.81 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H_8), 1.63-1.59 (m, 2H, H_9), 1.35-1.29 (m, 18H, $H_{10\text{-}18}$), 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H_{19}) (**Figure 29.**).

^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD, δ ppm) : 100.4 (C_2), 73.6 (C_4), 73.0 (C_5), 72.3 (C_3), 68.9 (C_6), 55.1 (C_1), 50.1 (C_7), 59.0 (C_8), 32.1 (C_9), 29.8 (C_{10}), 29.7 (C_{11}), 29.7 (C_{12}), 29.6 (C_{13}), 29.5 (C_{14}), 29.5 (C_{15}), 27.8 (C_{16}), 27.0 (C_{17}), 22.7 (C_{18}), 13.5 (C_{19}) (**Figure 30.**).

HRMS (ESI^-) calcd for $C_{19}H_{39}NO_5$ *m/z* 360.2828 $[M\text{-}H]^+$; found 360.2738.

IR (neat, cm^{-1}) ν: 3368 (O-H), 3294 (O-H), 2920 (C-H and C-N), 2851 (C-H and C-N), 1651 (N-H), 1462 (C-H), 1377 (C-H), 1107 (C-O-C), 1045 (C-OH) (**Figure 31.**).

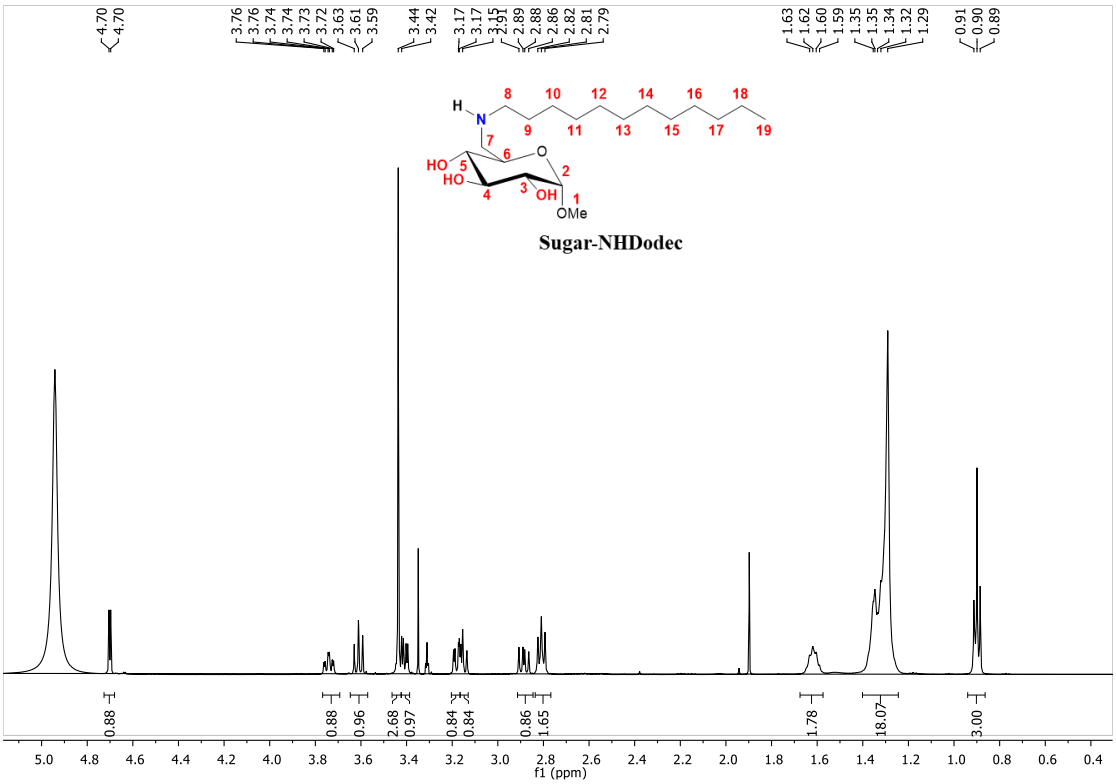


Figure 29. ^{1}H NMR spectrum of Sugar-NHDodec

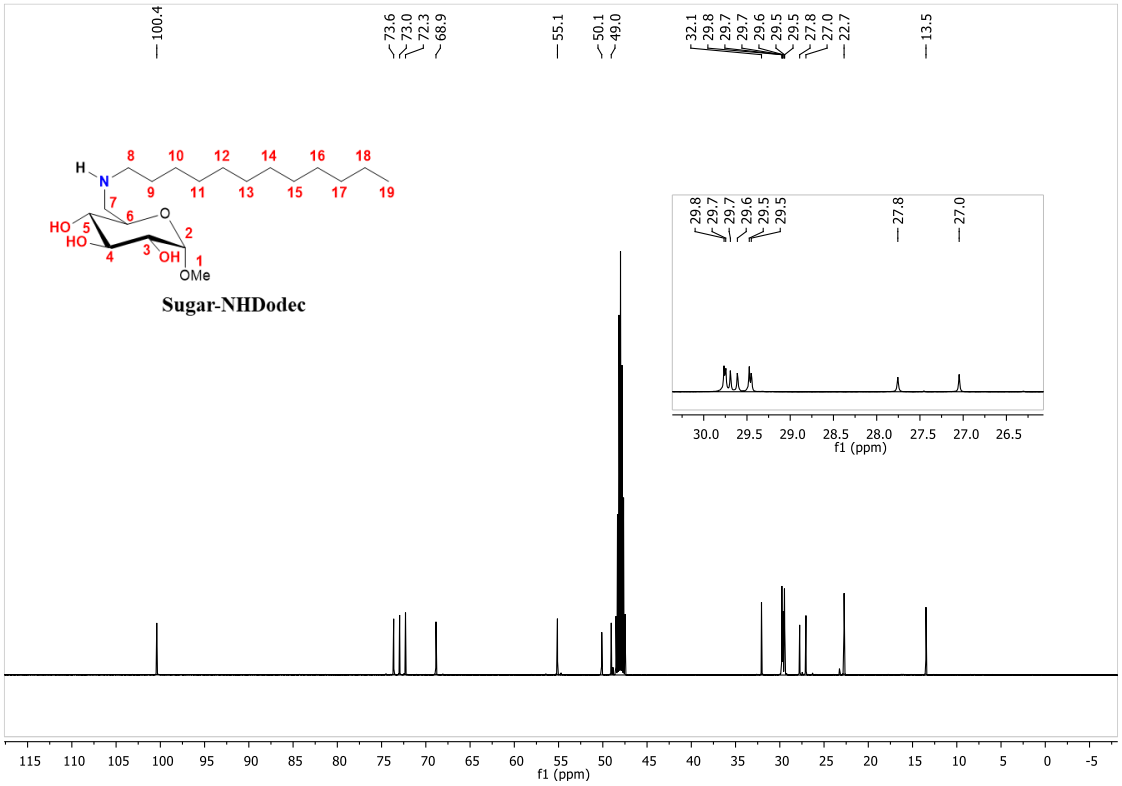


Figure 30. ^{13}C NMR spectrum of Sugar-NHDodec

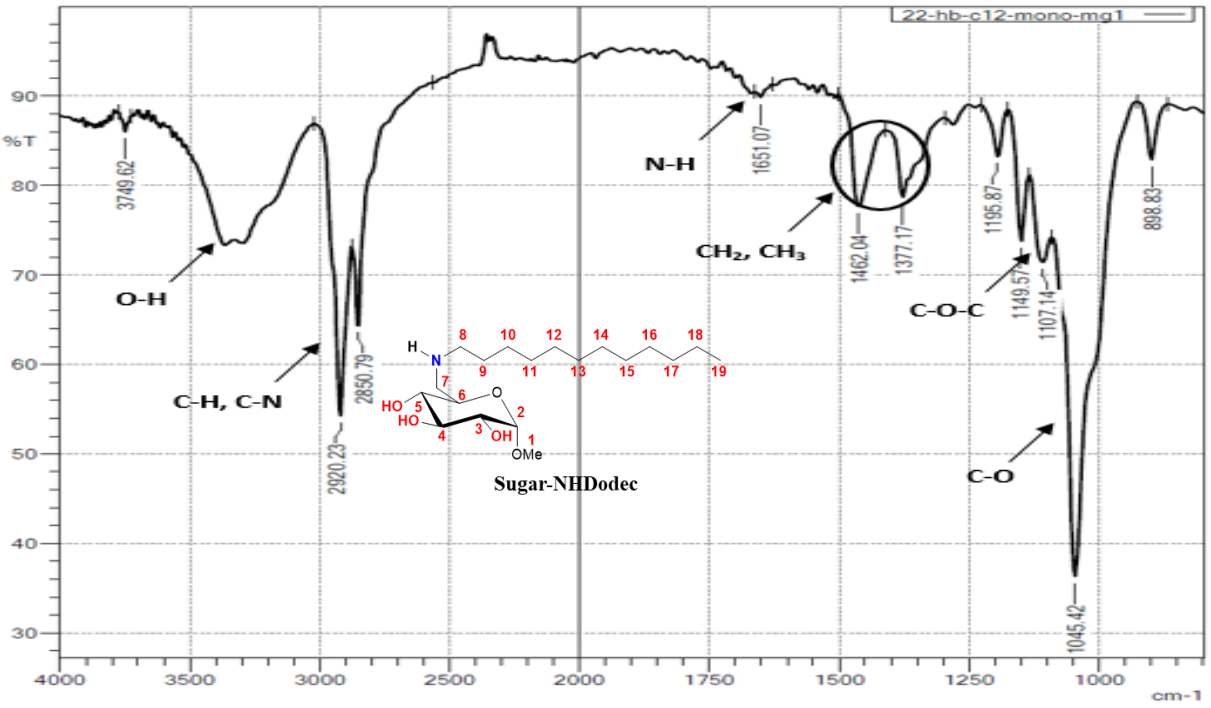


Figure 31. IR spectrum of Sugar-NHDodec

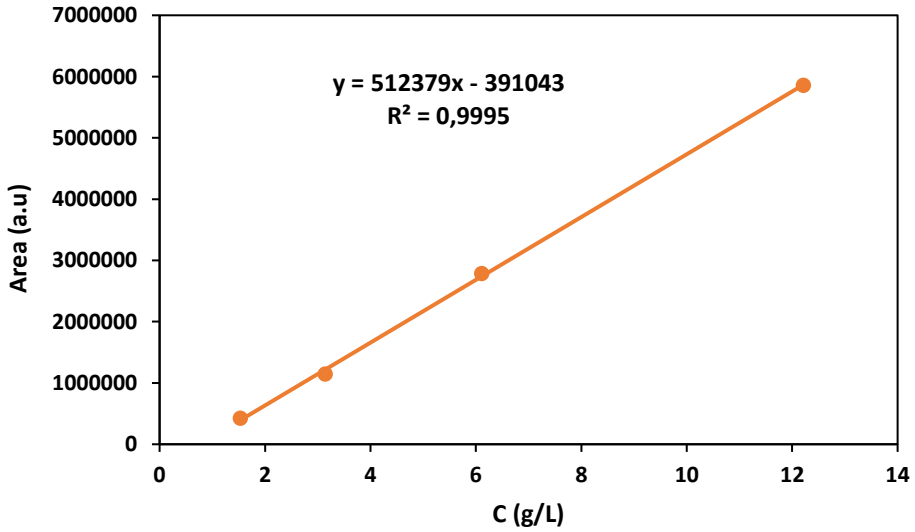
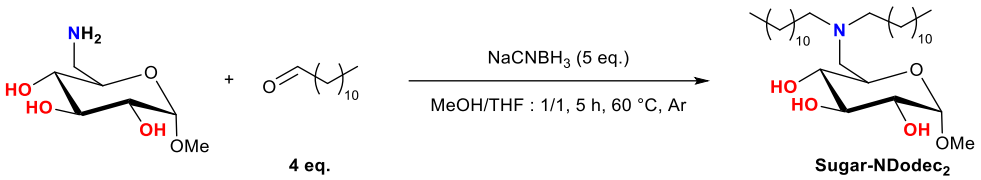


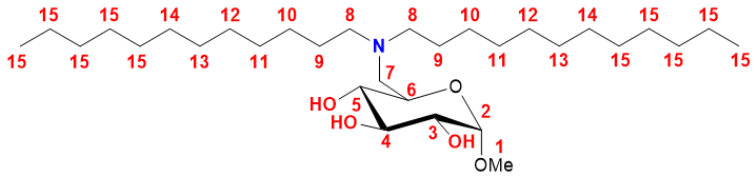
Figure 32. HPLC-RID calibration curve of Sugar-NHDodec

4.7. Synthesis of sugar-NDodec$_2$ at the C6 posistion *via* reductive amination



Scheme 57. Synthesis of the Sugar-NDodec$_2$ at the C$_6$ position via reductive amination

A mixture of methyl 6-amino-6-deoxy-α-D-glucopyranoside (89 mg, 0.46 mmol, 1 eq.), dodecyl aldehyde (339 mg, 1.84 mmol, 4 eq.), and $NaCNBH_3$ (145 mg, 2.31 mmol, 5 eq.) was dissolved in MeOH/THF (1:1, 2 mL) under nitrogen at room temperature and was then heated at 60 °C for 5 h. The resulting mixture was diluted in $CHCl_3$ (15 mL), washed successively with H_2O (15 mL) and brine (15 mL), dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated. The resulting residue was purified by flash column chromatography using AcOEt/MeOH (90/10) with 2% NH_3(aq.) as eluent to obtain 47 mg of a colourless powder (19% yield) with 97% purity (purity was determined by NMR using phenol as standard).



Sugar-NHDodec$_2$

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD, δ ppm) : 4.63 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H$_2$) 3.72-3.68 (m, 1H, H$_6$), 3.60 (dd, *J* = 9.3, 9.2 Hz, 1H, H$_4$), 3.43 (s, 3H, H$_1$) 3.38 (dd, *J* = 9.5, 3.5 Hz, 1H, H$_3$), 3.14 (dd, *J* = 9.3, 9.2 Hz, 1H, H$_5$), 2.91 (dd, *J* = 13.5, 4.9 Hz, 1H, H$_7$), 2.63 (dd, *J* = 13.6, 6.8 Hz, 1H, H$_7$), 2.61-2.47 (m, 4H, H$_8$), 1.53-1.49 (m, 4H, H$_9$), 1.34-1.30 (m, 36H, H$_{10\text{-}18}$), 0.90 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, H$_{19}$) (**Figure 33**.).

^{13}C NMR (126 MHz, CD_3OD, δ ppm) : 101.5 (C$_2$), 75.7 (C$_4$), 74.7 (C$_5$), 73.3 (C$_3$), 69.2 (C$_6$), 57.7 (C$_1$), 56.2 (C$_7$), 55.8 (C$_8$), 33.1 (C$_9$), 30.8 (C$_{10}$), 30.8 (C$_{11}$), 30.8 (C$_{12}$), 30.7 (C$_{13}$), 30.7 (C$_{14}$), 30.5 (C$_{15}$), 28.6 (C$_{16}$), 27.6 (C$_{17}$), 23.8 (C$_{18}$), 14.5 (C$_{19}$) (**Figure 34**.).

HRMS (ESI$^+$) calcd for $C_{31}H_{63}NO_5$ *m/z* 530.4740 [M-H]$^+$; found 530.2738.

IR (neat, cm^{-1}) ν: 3368 (O-H), 3294 (O-H), 2920 (C-H and C-N), 2851 (C-H and C-N), 1466 (C-H), 1377 (C-H), 1115 (C-O-C), 1049 (C-OH) (**Figure 35**.).

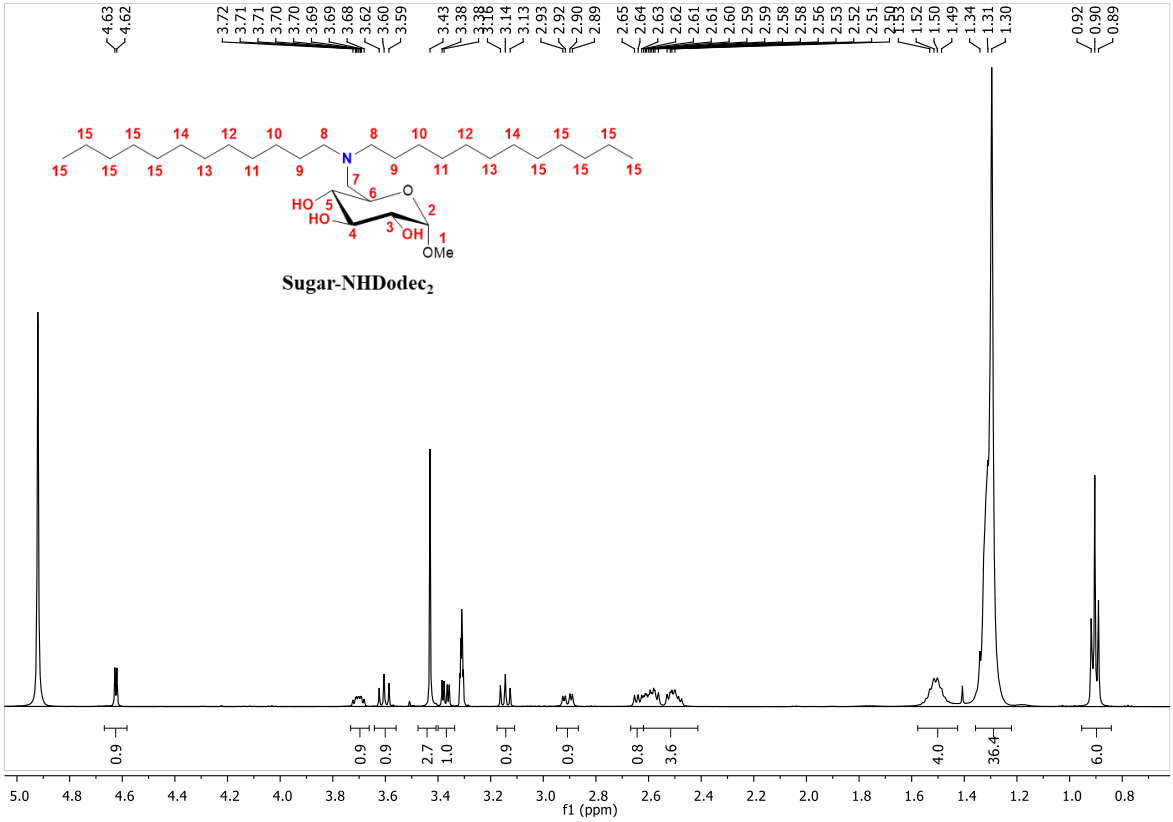


Figure 33. ^{1}H NMR spectrum of Sugar-NDodec$_2$

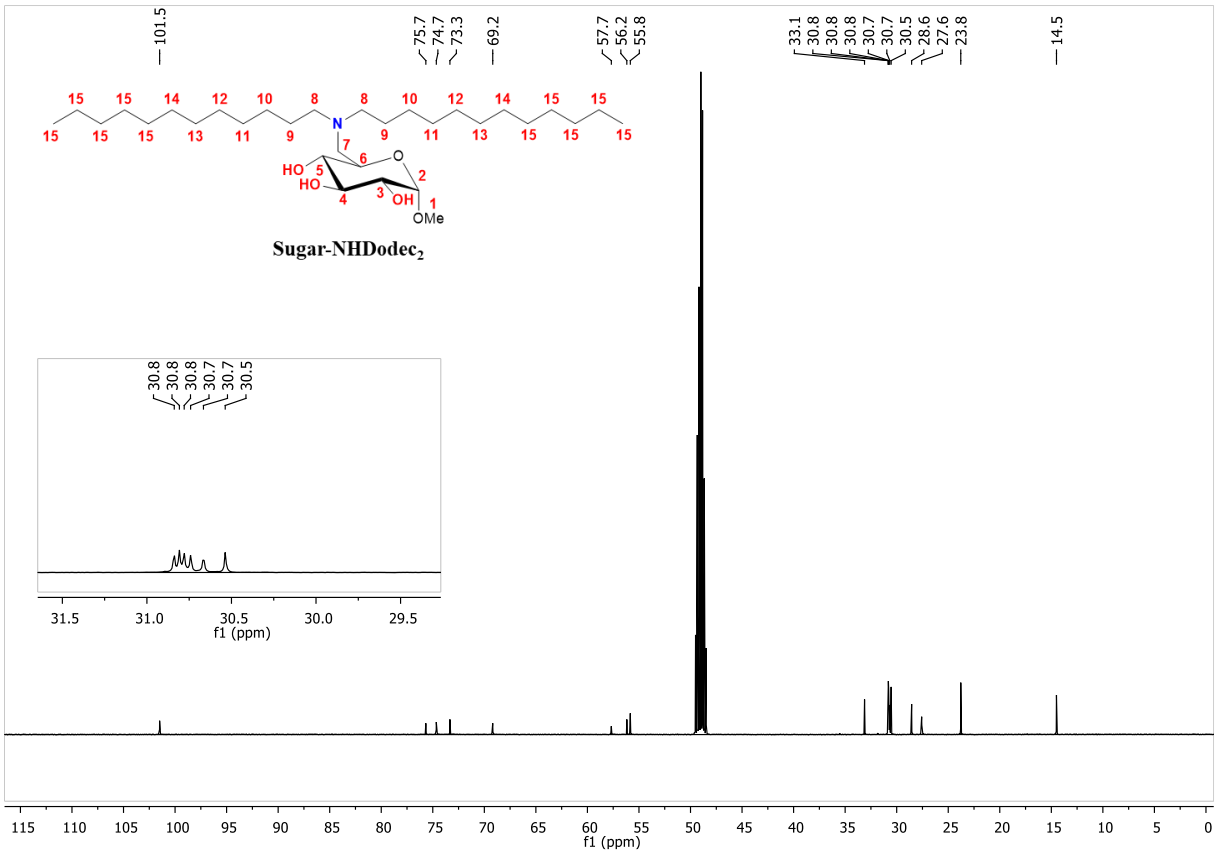


Figure 34. ^{13}C NMR spectrum of Sugar-NDodec$_2$

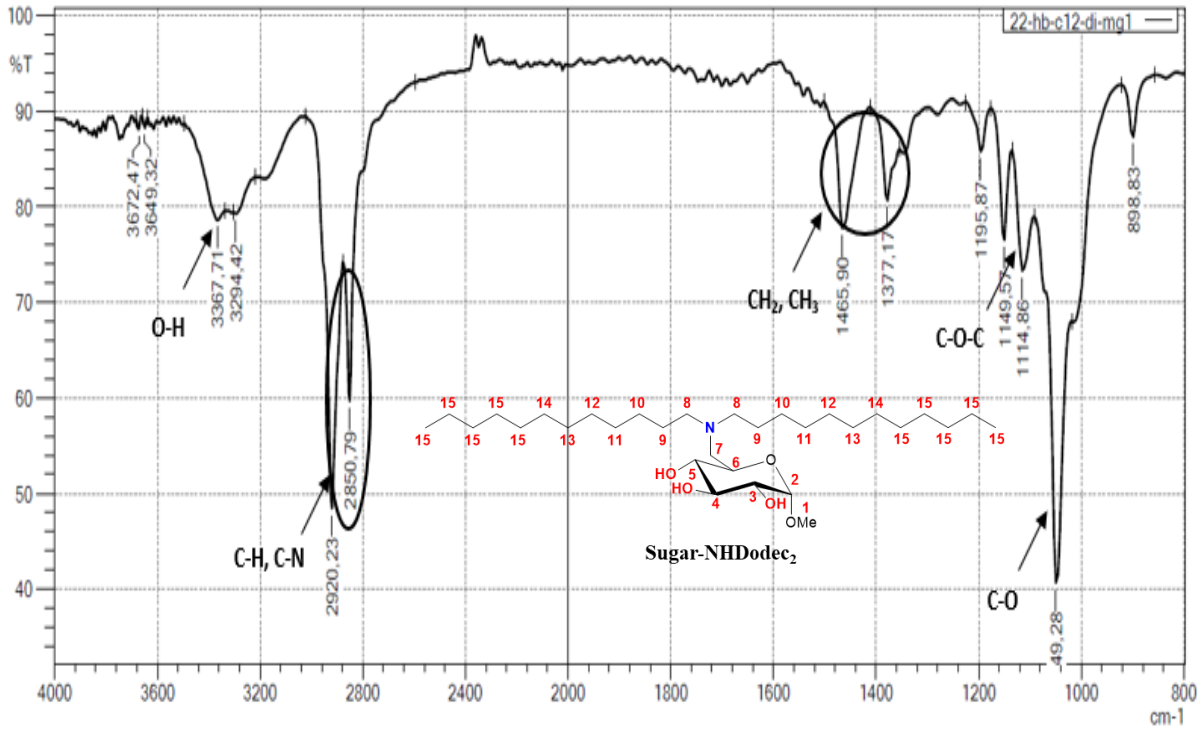


Figure 35. IR spectrum of Sugar-NDodec$_2$

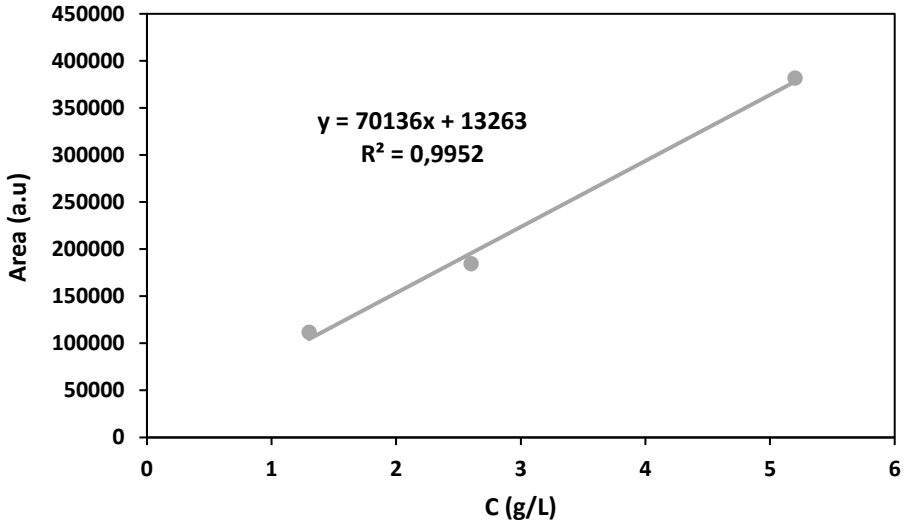


Figure 36. HPLC-RID calibration curve of Sugar-NDodec$_2$

5. Conclusion

To conclude, we successfully synthesized the desired secondary and tertiary amino products at the C6 position using methyl 6-amino-6-deoxy-α-D-glucopyranoside and aldehydes through reductive amination reactions. We manage to adapt the procedures to the length of the alkyl chains and to obtain enough material to perform the calibration curves for further analysis of our catalytic reactions. These products were thus utilized as standards in our study. We successfully conducted calibration of the synthesized products using HPLC-RID (High-Performance Liquid Chromatography with Refractive Index Detection).

6. References

(1) Dubber, M.; Patel, A.; Sadalapure, K.; Aumüller, I.; Lindhorst, T. K. Synthesis of Functionalized Amphiphilic Glycoconjugates and Glycoclusters. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, *2006* (23), 5357–5366. https://doi.org/10.1002/ejoc.200600612.

(2) Silioc, C. Synthèse et étude des propriétés d'auto-association de molécules amphiphiles dérivées de D-glucose. phdthesis, Université Claude Bernard - Lyon I, **2012**. https://theses.hal.science/tel-01127474 (accessed 2023-06-14).

(3) Kim, H. S.; Kim, S.-K.; Jeong, G.-T. Efficient Conversion of Glucosamine to Levulinic Acid in a Sulfamic Acid-Catalyzed Hydrothermal Reaction. *RSC Adv.* **2018**, *8* (6), 3198–3205. https://doi.org/10.1039/C7RA12980G.

(4) Zhang, Q.; Dong, J.; Peng, M.; Yang, Z.; Wan, Y.; Yao, F.; Zhou, J.; Ouyang, C.; Deng, X.; Luo, H. Laser-Induced Wettability Gradient Surface on NiTi Alloy for Improved Hemocompatibility and Flow Resistance. *Mater. Sci. Eng. C.* **2020**, *111*, 110847. https://doi.org/10.1016/j.msec.2020.110847.

CHAPTER 3:

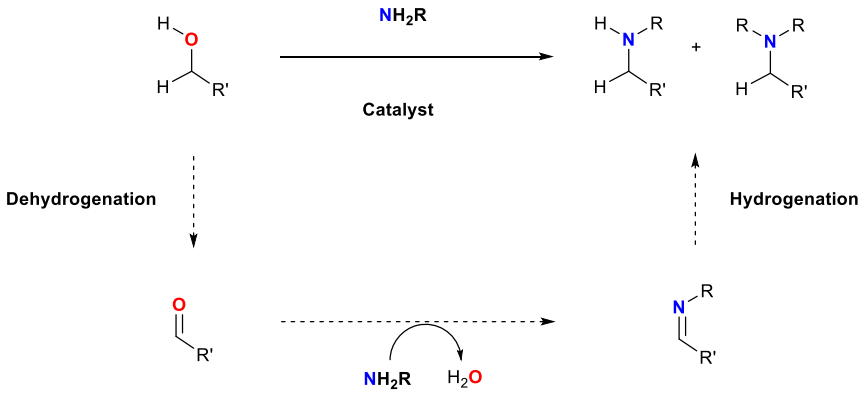
Selective mono-amination of sugars in the presence of heterogeneous catalysts

CHAPTER 3: Selective mono-amination of sugars in the presence of heterogenous catalyst

CHAPTER 3: Selective mono-amination of sugars in the presence of heterogenous catalyst 124
1. Introduction 126
2. Results 127
2.1. Amination of methyl- α-D-glucoside: optimization of the experimental conditions 127
2.1.1. Screening of commercial catalysts supported on Carbon 128
2.1.2. Effect of the amount of catalyst 131
2.1.3. Reaction kinetics 132
2.1.4. Effect of the amount of butylamine 133
2.1.5. Effect of the reaction temperature 134
2.1.6. Effect of the hydrogen pressure 135
2.1.7. Proposed mechanism 136
2.1.8. Effect of the solvent 140
2.2. Catalyst Recyclability 142
2.3. Characterization of recycled Ru/C 143
2.3.1. ICP-OES analysis 143
2.3.2. The N_2 adsorption/desorption at 77 K 143
2.3.3. Thermogravimetric (TG) analysis 144
2.3.4. Transmission electron microscopy (TEM) 145
2.4. Reaction scope 146
3. Conclusion 148
4. References 150

1. Introduction

The amination of carbohydrates is of prime interest, carbohydrates being an interesting class of molecules with unique potential as a sustainable source of building blocks for chemicals, materials, and biofuels owing to their low cost, ready availability, and stereochemical diversity. However, even if the chemistry of sugars is highly diversified due to their complex stereochemistry[1,2], the introduction of amine on sugars *via* N-Alkylation through hydrogen transfer is an issue for selectivity reasons. If the reductive amination of carbohydrates is well reported[1], the amination of non-protected sugars on all the carbon except on the anomeric one is more challenging. The amination of alcohol is performed *via* borrowing hydrogen methodology (BH) (**Scheme 58**) that provides an environmentally benign tool for amination reactions of alcohols[2–7].



Scheme 58. Reaction mechanism to secondary and tertiary amines: (i) dehydrogenation of alcohol into carbonyl, (ii) condensation of carbonyl and alkyl amine into an intermediate imine with concomitant H_2O formation and (iii) hydrogenation to the secondary amine or imine alkylation to the tertiary amine.

In the amination of carbohydrates, Cumpstey, Martin-Matute, and co-workers reported for the first time, the N-alkylation of carbohydrate-based amines by alcohols in the presence of $[IrCl_2\ Cp^*]_2$ with a good selectivity to C6 alcohol amination (71%)[8]. If the amination of protected carbohydrates can be performed in the presence of homogeneous catalysts, the use of non-protected carbohydrates with heterogeneous or homogeneous catalysts led to C–C cleavage leading to small carbon chains[9–13]. Hence, the amination of sorbitol in the presence of Ru/C catalyst under H_2 pressure was investigated and a complex mixture of aliphatic amines (10% methylamine, 11% ethylamine, 12% propylamine and 15% other alcoholic products) was obtained. In a similar way, the group of Sels obtained C2-diamines from glucose, fructose, 2-deoxy-D-glucose and xylose in the presence of a Ru/C catalyst[10,11]. In this reaction, the presence

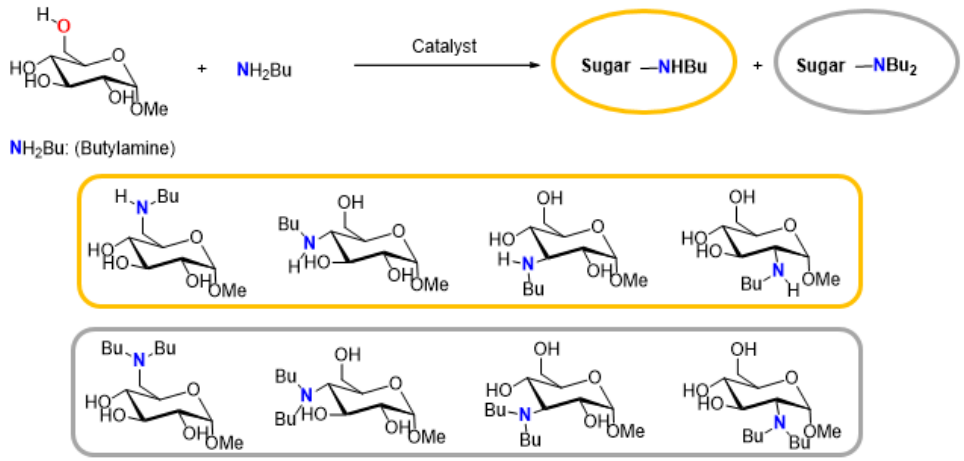
of H_2 pressure was mandatory to avoid decomposition of the starting material and to obtain complete reaction (ie the formation of diaminated product instead of monoaminated). Based on the literature, carbohydrate protection to deactivate multiple positions amination or use of aminated carbohydrate as amination agent were the only ways to access more complex structures[8]. Indeed, without these strategies, C-C bond cleavage can be observed even though selective reaction could occur under specific conditions or the main reaction is the reductive amination of the carbohydrates. Consequently, it is of interest to study the amination of all the hydroxyl groups of carbohydrates except the anomeric one.

Herein, we report the selective monoamination of methyl-α-D-glucosides through hydrogen transfer in the presence of a heterogeneous catalyst under H_2 pressure. The objective of this study is to obtain the desired amino product with high selectivity, without cleavage of C-C bonds. Methyl-α-D-glucoside was chosen as the substrate because the hydroxyl group in the anomeric position was protected, preventing the reductive amination of glucose, which would be the main reaction in the absence of protection. The selective monoamination of methyl-α-D-glucoside alcohols through hydrogen auto-transfer using different aliphatic alkylamines as amine sources will be studied. In order to achieve excellent conversions and yields, optimization of various reaction parameters will be performed. The reaction mechanism will be further investigated to explain the selectivity of the reaction, and density functional theory (DFT) modeling calculations will be conducted to provide additional insights into the mechanism.

2. Results

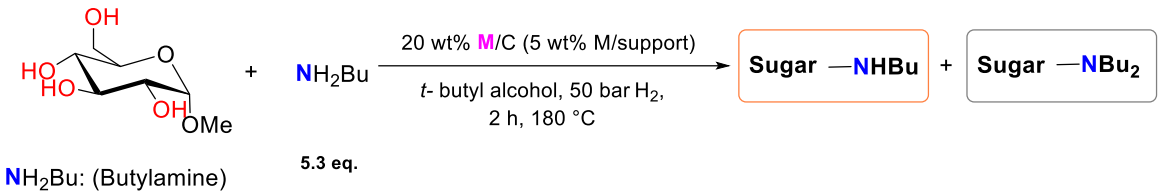
2.1. Amination of methyl- α-D-glucoside: optimization of the experimental conditions

The amination of methyl-α-D-glucoside with butylamine under H_2 toward the formation of secondary amines (Sugar-NHBu) and tertiary amines (Sugar-NBu_2) was studied. In this reaction, as depicted in **Scheme 59,** it is possible to obtain two families of amine products: secondary amines (orange) and tertiary amines (grey). Moreover, these aminations can take place on each of the positions of the alcohols of methyl-α-D-glucoside. The obtained products being not commercial, they were synthesized for analytical purpose (**see**, **chapter 2**, Synthesis and characterization of the standard aminated).



Scheme 59. Synthesis of secondary and tertiary amines from methyl-α-D-glucoside and butylamine

2.1.1. Screening of commercial catalysts supported on Carbon



Scheme 60. Screening of commercial catalysts supported on Carbon

In a first set of experiments, the nature of the catalyst was studied. To this aim, commercially available Ru/C, Pd/C, Pt/C (5 wt% metal) solids were employed. Ru[13,14], Pt[15,16], and Pd[17–20] were selected due to the known efficiency of these metals in amination reactions. Carbon support was chosen due to its hydrophobic properties that can be an advantage for its recovery, carbohydrates being soluble in hydrophilic solvents.

A mixture containing methyl-α-D-glucoside (1 eq.), butylamine (5.3 eq.) and 20 wt.% catalyst was dissolved in *tert*-butylalcohol and stirred at 180 °C for 2 h under 50 bar H_2. Pt/C and Pd/C catalysts are almost inactive (**Scheme 60, Figure 37**).

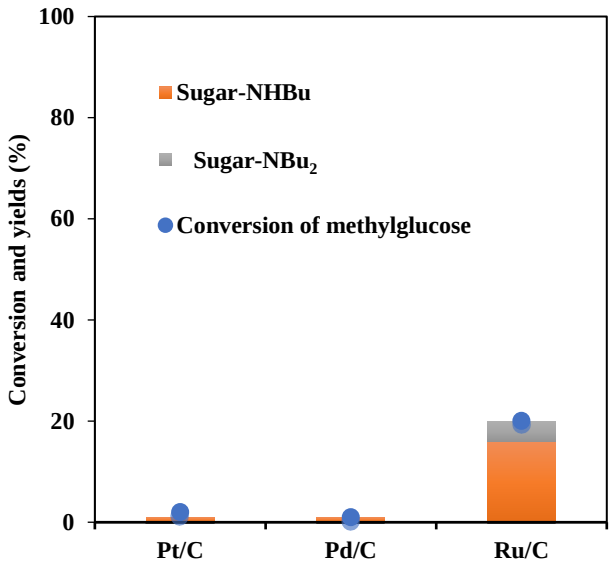


Figure 37. Amination of methyl-α-D-glucoside over supported metal catalysts. Reaction conditions: 20 wt% catalyst (48 mg), methyl-α-D-glucoside (0.242 g), butylamine (0.484 g), tert-butylalcohol (726 g), H_2 (50 bar), 2 h, 180 °C.

Interestingly, the use of Ru/C led to 20% methyl-α-D-glucoside conversion with 16% of secondary amines formation (Sugar-NHBu) and 4% of tertiary amines (Sugar-NBu_2). One can mention that only mono-amination reactions were observed. From the proposed mechanism in **Scheme 58**, this observation can be rationalized. Indeed, the reaction is expected to begin by an oxidation, thus by the abstraction of electrons from the reagent. Such an ionisation process should target the "least bound electrons" in the reagent, or in a molecular orbital framework the electrons from the highest occupied MO, which will likely correspond to lone pairs in the Lewis structures. In the case of methyl-α-D-glucoside, abstraction could occur at the different oxygen atom positions, while we may expect it to be centered at the nitrogen atom in the case of Sugar-NHBu, since N electronegativity is lower than that of O (3.04 against 3.44 on Pauling's scale, respectively). DFT calculations were carried out in collaboration with Dr Fréderic Guegan. Calculations on methyl-α-D-glucoside and its monoaminated derivative on carbon atom C6 nicely meet these expectations: upon vertical ionisation, an electron density reorganisation map can be drawn (**Figure** 38), showing a delocalized electron density depletion in the case of methyl-α-D-glucoside, while it is strictly centered around the N atom in the case of the aminated derivative. From this, one may expect amination to occur at various positions on the carbon backbone of methyl-α-D-glucoside, but second amination to be prevented by the "relocation of reactivity" on the amine group. Instead, transformation of the secondary amine into a tertiary one is observed[21–23].

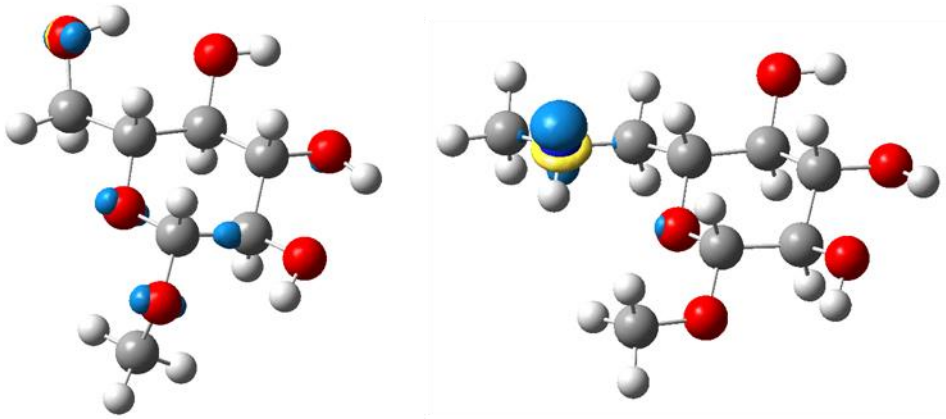


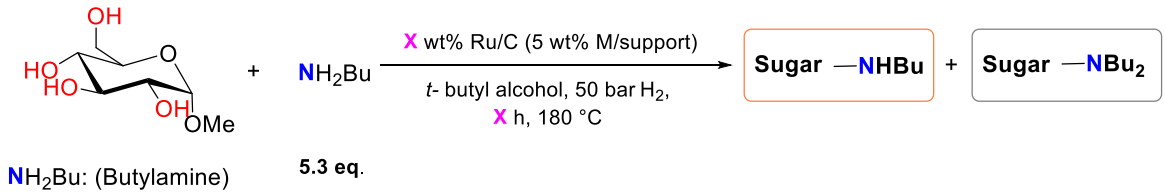
Figure 38. Electron density depletion isosurfaces (isovalue 0.015 a.u.) for methyl-α-D-glucoside (left) and its monoaminated derivative (at position C6, right). Butyl chain was modeled by a methyl group. Deletion areas are depicted in blue, while yellow areas depict relocation (electron density relaxation). Calculations performed at the B3LYP/def2-TZVP level of theory, using Gaussian 16 rev A01.

From these first results, we were pleased to see that Ru/C allows the mono-amination of methyl-α-D-glucoside. Ru and Pt supported over carbon present the highest surface area compare to the Pd based catalyst (**Table 5**). However, the pore volume and the pore size are similar for the three catalysts. Thus the difference in activity of the three catalysts in the amination of methyl-α-D-glucoside can be due to the oxophilicity of Ru that is greater than Pt and Pd and that can help to perform this reaction[13,24]. This result can also be attributed to the significant adsorption of H_2 molecules on the surface and active sites of Ru nanoparticles, leading to the formation of Ru-H bonds, in contrast to the other metals[25,26]. Similarly, high activities of homogeneous Ru catalysts in N-alkylation reactions were obtained in the literature, demonstrating that this metal is of interest for such reaction. This catalyst was chosen and the effect of the catalyst loading, the pressure of hydrogen, the temperature, the ratio between methyl-α-D-glucoside and butylamine was studied.

Table 5. Physical-chemical properties of all noble metal catalysts.

Catalysts	S_{BET} (m^2/g)	Pore volume (cm^3/g)	Pore size (nm)
Ru/C	714	0.69	7.2
Pt/C	796	0.63	4.9
Pd/C	581	0.56	6.6

2.1.2. Effect of the amount of catalyst



Scheme 61. Effect of the amount of catalyst

To achieve high conversion and selectivity to secondary amines, the effect of the catalyst amount was investigated **(Scheme 61, Figure** 39 **(a) and (b))**. The decrease of the catalyst loading down to 15 wt.% led to similar methyl-α-D-glucoside conversion with a similar yield into secondary amines with 21% of yield. The amount of the catalyst was increased up to 30 wt.% and a significant rise of the conversion was observed from 41% to 75% for 16 h. The yield of the secondary amines was significantly better since 52% of Sugar-NHBu was obtained. Note that independently of the quantity of catalyst used, from 14 to 21% tertiary amine were obtained during the reaction. Thanks to these results a catalyst loading of 30 wt.% was selected to ensure a fast reaction and a high selectivity towards secondary amines.

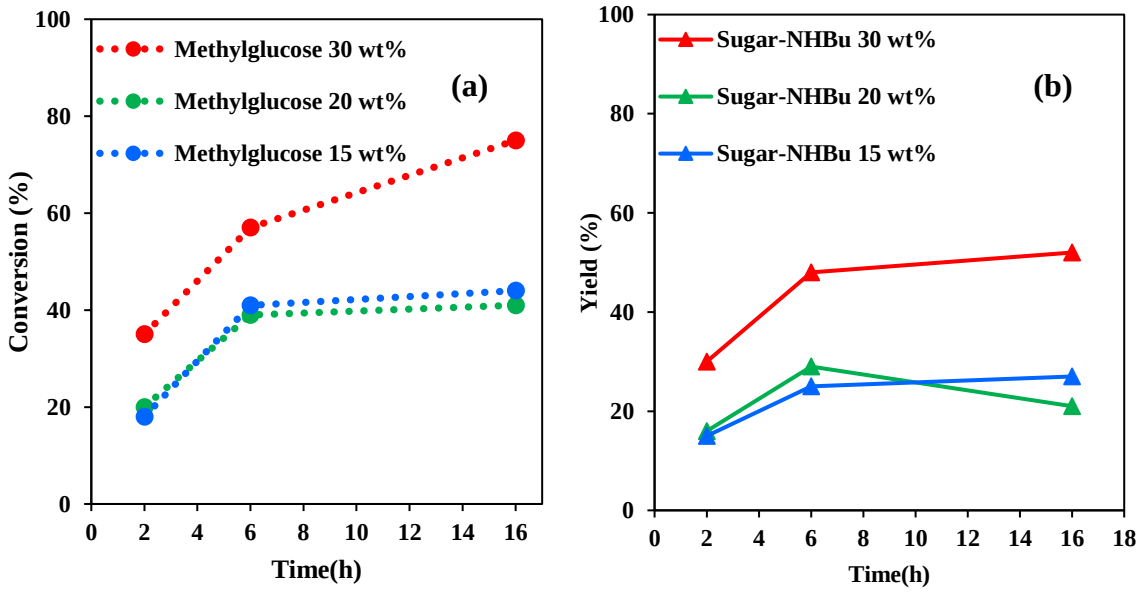
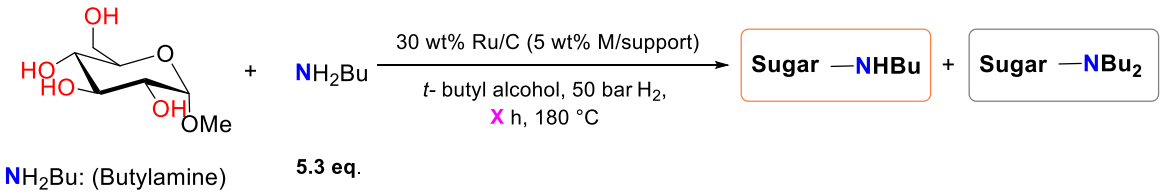


Figure 39. a) Effect of the amount of the catalyst on the conversion of methyl-α-D-glucoside overtime b) Effect of the amount of the catalyst on the yield of secondary amines overtime. Reaction conditions: Ru/C, methyl-α-D-glucoside (0.242 g), butylamine (0.484 g), tert-butylalcohol (726 g), H_2 (50 bar), 2 -16 h.

2.1.3. Reaction kinetics



Scheme 62. Kinetic of the methylglucose amination reaction

The kinetic profile of the reaction was studied (**Scheme 62, Figure 40**). In the early stage of the reaction, 6% of methyl-α-D-glucoside was converted into Sugar-NHBu and Sugar–$NHBu_2$ with 4% and 2% yield respectively. After 30 min, around 19% methyl-α-D-glucoside was converted to 12% of Sugar-NHBu and 6% of Sugar-$NHBu_2$. This observation suggests a fast reaction with a substantial difference in secondary and tertiary amines selectivity. However, when the reaction was prolonged up to 5 h, the conversion reached 57% with 46% of secondary amines and only 11% toward tertiary amines. When the reaction time was prolonged up to 24 h and 48 h, a complete conversion of methyl-α-D-glucoside was obtained with 79% yield of Sugar-NHBu. Tertiary amines formation remains almost constant with time.

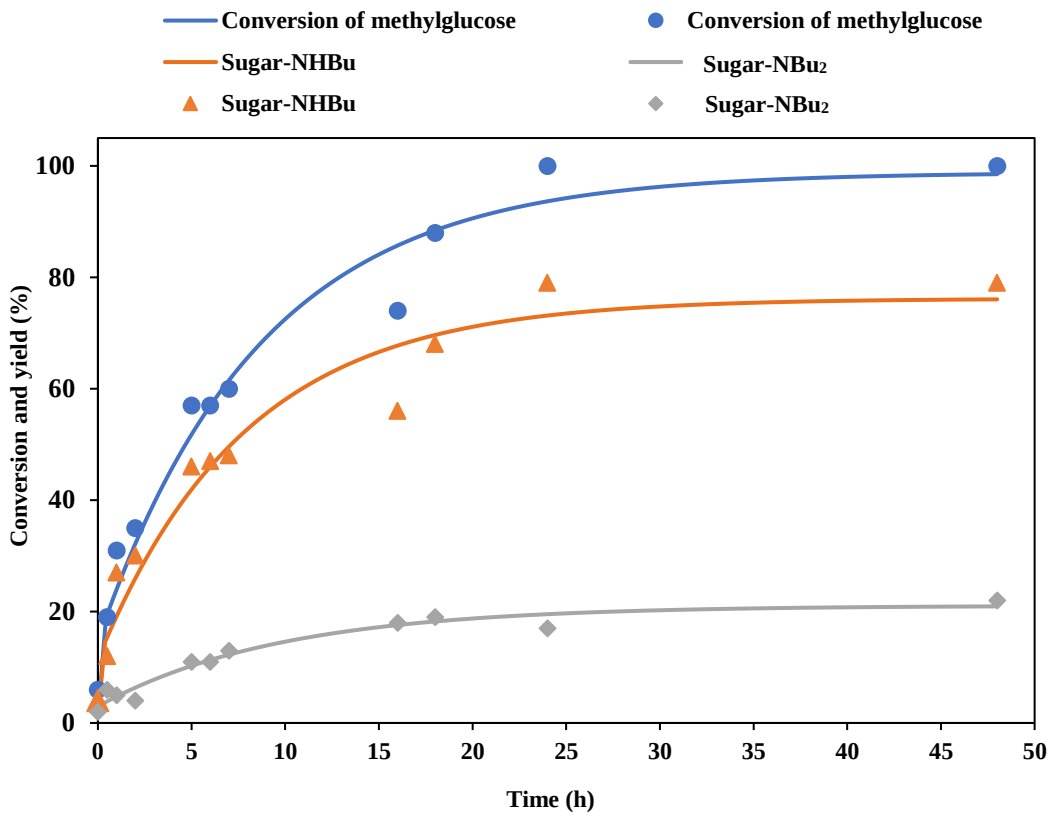
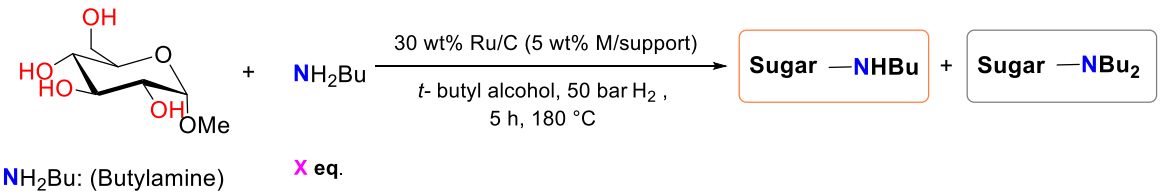


Figure 40. Time-evolution of the amination of methyl-α-D-glucoside. Reaction conditions : 30 wt. % Ru/C (73 mg), methyl-α-D-glucoside (0.242 g), butylamine (0.484 g), tert-butylalcohol (726 g), H_2 (50 bar), 180 °C.

2.1.4. Effect of the amount of butylamine



Scheme 63. Effect of the amount of butylamine

The influence of the ratio between butylamine and methyl-α-D-glucoside was investigated to increase the selectivity in Sugar-NHBu (**Scheme 63, Figure 41**). Firstly, a 1/1 butylamine/methyl-α-D-glucoside molar ratio allowed 33% conversion with a 30% yield toward secondary amines. The use of a 2,65/1 ratio led to a similar yield (31%) with a higher conversion of methyl-α-D-glucoside (44%). The increase of this ratio to 5,3/1 raised the conversion to 57% with 46% yield toward Sugar-NHBu. Finally, further increased of this ratio to 10/1 only allowed a slight growth of the conversion (61%) in line with similar yield to secondary amines (43%). The reaction time was increased to 16 h using a molar ratio of 1/1,

leading to an increase in conversion up to 45% with 39% yield toward Sugar-NHBu. Thanks to these results, the 5.3/1 ratio butylamine/methylglucose was selected to increase the conversion and selectivity to the secondary amines. As a conclusion, the amount of butylamine plays a role on the kinetic of the reaction but has only a slight effect on the selectivity of the reaction.

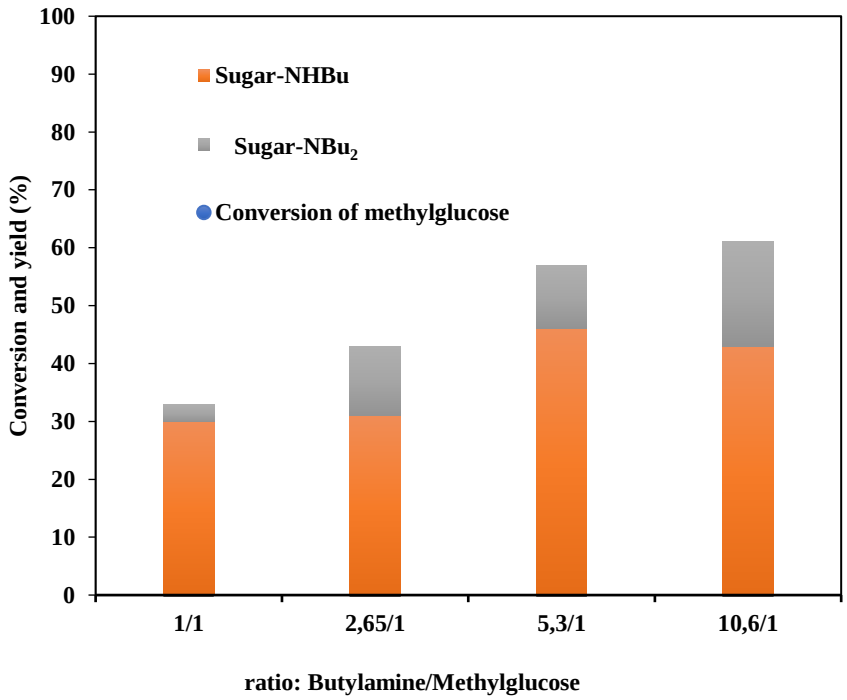
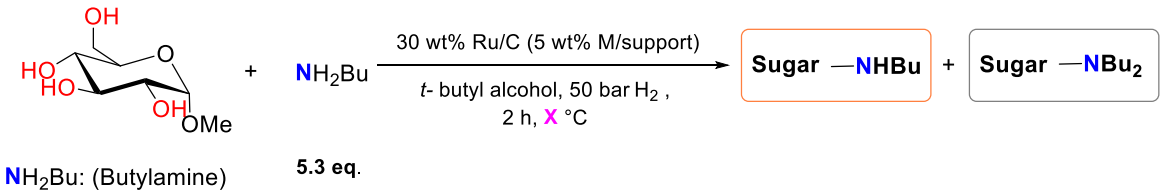


Figure 41. Effect of the ratio butylamine/methylglucose on the formation of amines. Reaction conditions : 30 wt.% Ru/C (73 mg), methyl-α-D-glucoside (0.242 g), ratio: butylamine/methylglucose, tert-butylalcohol (726 g), H_2 (50 bar), 5 h, 180 °C.

2.1.5. Effect of the reaction temperature



Scheme 64. Effect of the reaction temperature

The influence of temperature on the reaction was then investigated (**Scheme 64, Figure 42**). As expected, the temperature decrease led to a decrease in the methyl-α-D-glucoside conversion. Interestingly, low temperatures also led to secondary amines. In the course of this project, our main interest being devoted to the reaction selectivity to secondary amines, 180 °C was selected as optimal temperature since 30% of secondary amines was reached and only 4%

of tertiary amines for 35% of methyl-α-D-glucoside conversion. With the increase of the temperature, the selectivity of tertiary amines increases. This result will be explained later on in the mechanism part.

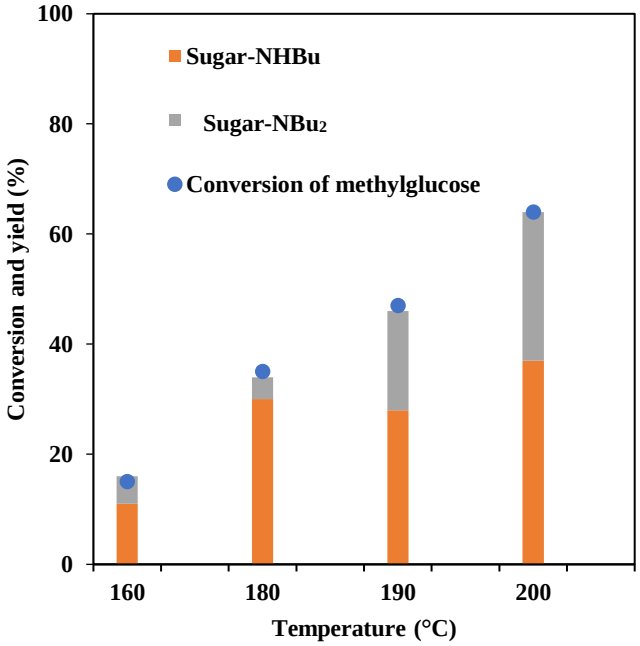
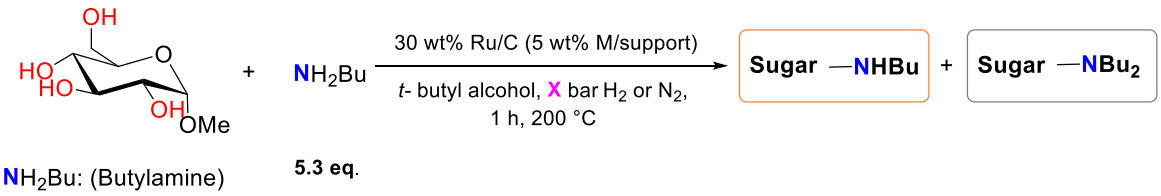


Figure 42. Effect of temperature on the catalytic performance of Ru/C in the formation of secondary amines. Conditions: 30 wt.% Ru/C (73 mg), methyl-α-D-glucoside (0.242 g), butylamine (0.484 g), tert-butylalcohol (726 g), H_2 (50 bar), 2 h.

2.1.6. Effect of the hydrogen pressure



Scheme 65. Effect of the hydrogen pressure

The effect of the H_2 pressure was then investigated (**Scheme 65, Figure 43**). The reaction was performed at 200 °C for 1 h with various hydrogen pressures. This temperature was chosen due to the highest conversion and the selectivity that was lower to secondary amines. Hence, the main objective was to understand the role of hydrogen in this reaction. The use of 50 bar of H_2 allows 52% methyl-α-D-glucoside conversion with 33% yield toward secondary amines. Decreasing the pressure to 30 bar, led to a slight decrease of the methyl-α-

D-glucoside conversion along with a drastic drop in yield of Sugar-NHBu on the benefit of the formation of Sugar-NBu_2 (25% of secondary amines yield). However, no by-product was observed during this reaction. The decrease to 20 bar of H_2 reduced drastically the conversion of methyl-α-D-glucoside to 25%. The reactivity decrease was attributed to the lower solubility of H_2 in the reaction mixture at this pressure. Interestingly, in the absence of H_2, under an atmospheric pressure of N_2, low conversion was observed (8%) with a selective formation of tertiary amines instead of the expected secondary amines. A reaction was performed in the presence of 50 bar of N_2, during 1 h at 200 °C. Under these conditions, 28% of methyl-α-D-glucoside was converted to 21% of tertiary amines and 4% of secondary amines. All these results demonstrate that the H_2 pressure seems to be a critical parameter thus driving the selectivity of the reaction. Moreover, the hydrogen pressure seems not to play a role on the catalyst as reported in the literature[27] since under 50 bar of nitrogen similar conversion of methyl-α-D-glucoside as under 20 bar of hydrogen was observed. So, the effect of hydrogen in the mechanism will be discussed later on.

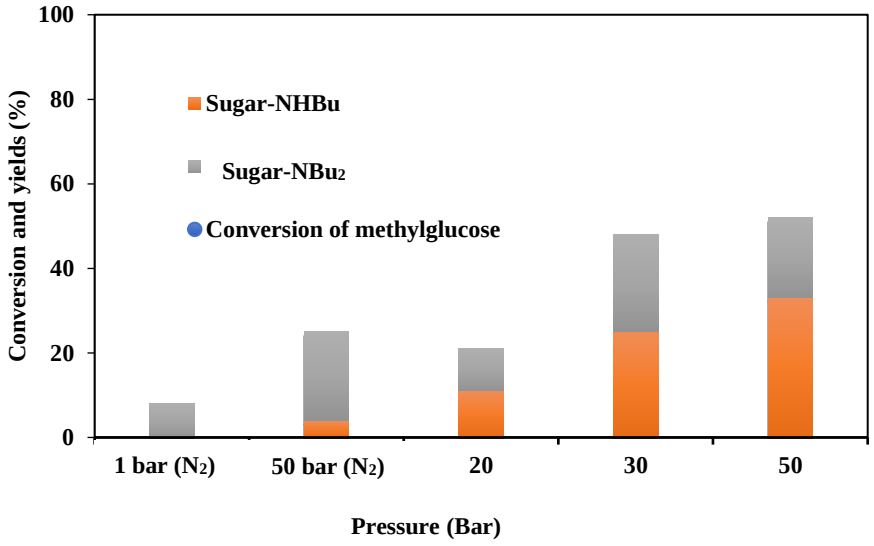


Figure 43. Effect of H_2 pressure on the catalytic performance of Ru/C in the amination of methyl-α-D-glucoside. Reaction conditions : 30 wt.% Ru/C (73 mg), methyl-α-D-glucoside (0.242 g), butylamine (0.484 g), tert-butylalcohol (726 g), H_2, 1 h, 200 °C.

2.1.7. Proposed mechanism

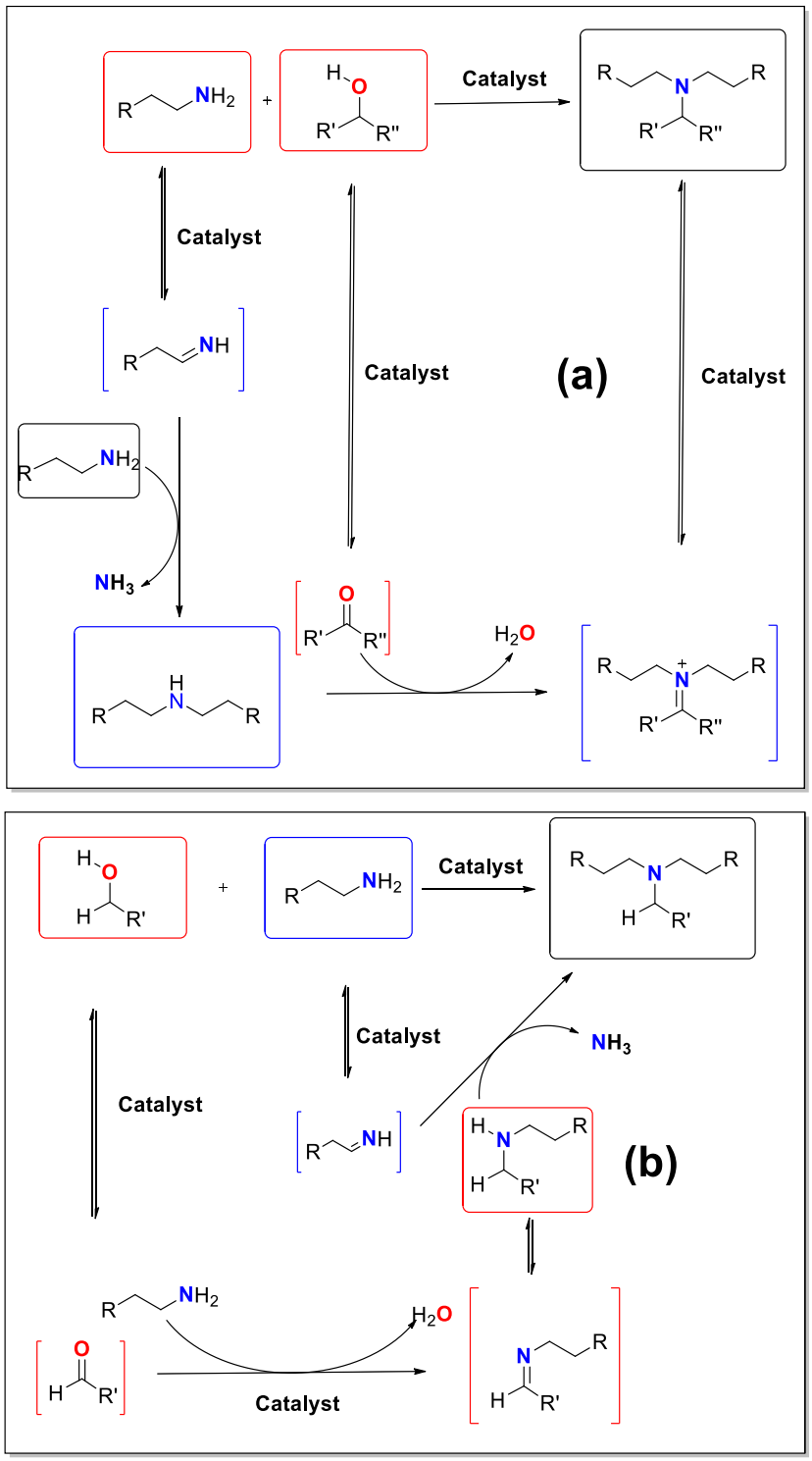
Based on all these results, the mechanism was investigated in order to rationalize the results obtained in the optimization of the reaction conditions. The main product was secondary amines (Sugar-NHBu) independently of the experimental conditions used, except for the

hydrogen pressure and when the temperature is 200 °C. The hydrogen pressure seems to govern the selectivity of the reaction. Hence, in absence of hydrogen the main products are tertiary amines (Sugar-NBu_2). Two different mechanisms can be proposed for the formation of tertiary amine (**Scheme 66**). Both mechanisms **(a)** and **(b)** in **Scheme 66** involve the activation of butylamine and its dehydrogenation to butylimine. The formed butylimine can react with Sugar-NHBu to from Sugar-NBu_2 along with ammonia elimination (**Scheme 66 (b)**). The mechanism first begins with an amination of methyl-α-D-glucoside *via* the classical mechanism of secondary amine formation i.e. catalytic dehydrogenation of methyl-α-D-glucoside to provide the corresponding carbonyl, followed by formation of the intermediate imine which will be hydrogenated during the last stage of the catalytic cycle, forming the corresponding secondary amine. This molecule will then react with the butylamine resulting from the catalytic dehydrogenation of the butylamine, thus ensuring the formation of the tertiary amine with the release of ammonia.

Alternatively, the formed butylimine reacts with a second equivalent of butylamine to provide dibutylamine which is then used as nitrogen source in methyl-α-D-glucoside amination (**Scheme 66 (a)**). This mechanism involves the formation of dibutylamine thanks to butylamine dehydrogenation to butylimine which will then react with a second equivalent of butylamine thus releasing ammonia. The formed dibutylamine will then react as nitrogen source in the amination of the alcohol using the classical hydrogen borrowing mechanism (oxidation of the alcohol to provide a carbonyl which will react with the amine to form an imine that will be hydrogenated).

A reaction was performed from dibutylamine using the same conditions as for butylamine for 2 h of reaction under 50 bar of hydrogen. A conversion of 43% of methyl-α-D-glucoside was observed with 33% of tertiary amines and 7 % of secondary amines. The reaction was then performed under 50 bar of N_2, and the main product was again tertiary amines (20%) with a methyl-α-D-glucoside conversion of 23%. The results demonstrate that tertiary amines can be formed *via* the formation of dibutylamine independently of the nature of the gas used. However, this is not what was observed starting from butylamine, since the nature of the atmosphere plays a role. Indeed, to get more insights in the mechanism, a reaction was carried out starting from butylamine without methyl-α-D-glucoside, in the presence of Ru/C catalyst with the solvent and with or without hydrogen in similar conditions used for the amination of methyl-α-D-glucoside. In the absence of hydrogen, 7% of dibutylamine was obtained with 99% conversion of butylamine after 2 h of reaction, whereas in the presence of hydrogen, only traces

of dibutylamine were observed along with 83% conversion of butylamine, this high conversion is ascribed to the formation of many unidentified by-products detected by GC. These results means that in the presence of hydrogen, butylamine is not prone to react with butylimine to produce dibutylamine probably because only small amount of butylimine is available due to its rapid reduction to butylamine. However, in the absence of H_2, the butylimine formed is free to react with Sugar-NHBu or butylamine in order to form Sugar-NBu_2 directly or Bu_2NH which can then react with methyl-α-D-glucoside accordingly to the pathway a and b of **Scheme 66**. The rapid reduction of butylimine can explain why an excess of butylamine can be used to perform the reaction with good conversion and yield to secondary amines when the reaction is carried out under H_2 atmosphere.

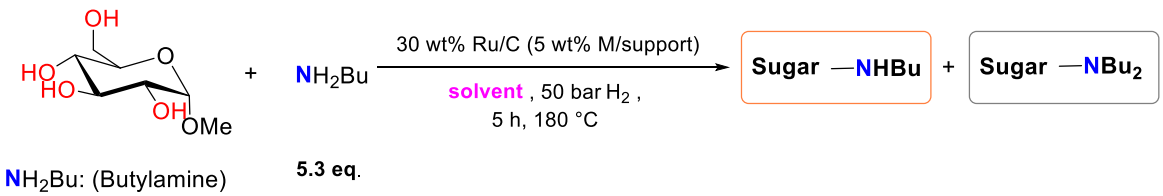


Scheme 66. Plausible mechanisms for the formation of the tertiary amine Sugar-NBu_2 a) from Sugar-NHBu, b) from Bu_2NH.

Nevertheless, one question remains with this mechanistic hypothesis: would the traces of butylimine react with Sugar-NHBu or with butylamine itself? Given the excess of the latter, this indeed needs to be accounted for DFT calculations which also prove helpful. Indeed, a simple conceptual DFT[28] analysis conducted on both Sugar-NHBu and butylamine reveals they present striking differences of nucleophilicity. First, at a global level it may be observed that the ionisation potential of Sugar-NHBu is lower than that of butylamine (ca. 8.42 eV against 9.27 eV), thus the former is more prone to cede away electrons than the latter. This is also retrieved at a local (reactive-site) level: computation of atom-condensed local nucleophilicity[29] (using the Hirshfeld[30]atomic partition) indeed reveals the amine nitrogen atom is much more nucleophilic in Sugar-NHBu (-0.251 a.u.) than in butylamine (-0.115 a.u.), a tendency that is also present when comparing atom-condensed nucleophilic softness (ca. 0.591 a.u. against 0.285 a.u.) or grand-canonical dual descriptor (-1.419 a.u. against -0.318 a.u.). Thus, despite the excess of butylamine in the reaction medium, reaction of butylimine with Sugar-NHBu is much easier, affording tertiary amines.

Having all these results in hand, we propose that when hydrogen is introduced in the reaction media, traces of butylimine can be formed and will react preferentially with the aminated carbohydrates than with butylamine owing to a higher nucleophily of the amino group of Sugar-NHBu compared to butylamine (**Scheme 66 (b)**). Concerning the temperature, it was shown that at 200 °C the yield to tertiary amines increased. Hence, by increasing the temperature, butylamine becomes more and more reactive to produce the corresponding imine that can react with Sugar-NHBu. Hence, by increasing the reaction temperature, the reaction rate is increased, and thus tertiary amines are formed. As a result, to govern the selectivity of the reaction, the control of the temperature and the hydrogen pressure is mandatory.

2.1.8. Effect of the solvent



Scheme 67. Effect of the solvent

The solvents were selected for their relatively high polarity essential to solubilize the substrate and their "green nature". Our goal being to develop an eco-compatible process, care should be devoted to the choice of the solvent used. To attain high selectivity to secondary amines, the effect of the solvent was studied at 180 °C (**Scheme 67**, **Figure 44**).

A comparison was made with tert-butyl alcohol at iso-conversion of methyl-α-D-glucoside. In all the solvent, the yields to secondary and tertiary amines were similar. The use of γ-valerolactone (GVL) and 2-methyltetrahydrofuran (MeTHF) drastically increased the formation of the tertiary amines with 25% and 35% yield, respectively. One can mention that at the end of the experiments, the reaction media was composed of a solid phase (amines products and the catalyst). To make the analysis, tert-butyl alcohol and acetonitrile was used to solubilize the products. This lack of products solubility in these solvents can explain the change in the reaction selectivity as well as a lack of hydrogen solubility since tertiary amines are produced mainly in MeTHF and GVL.

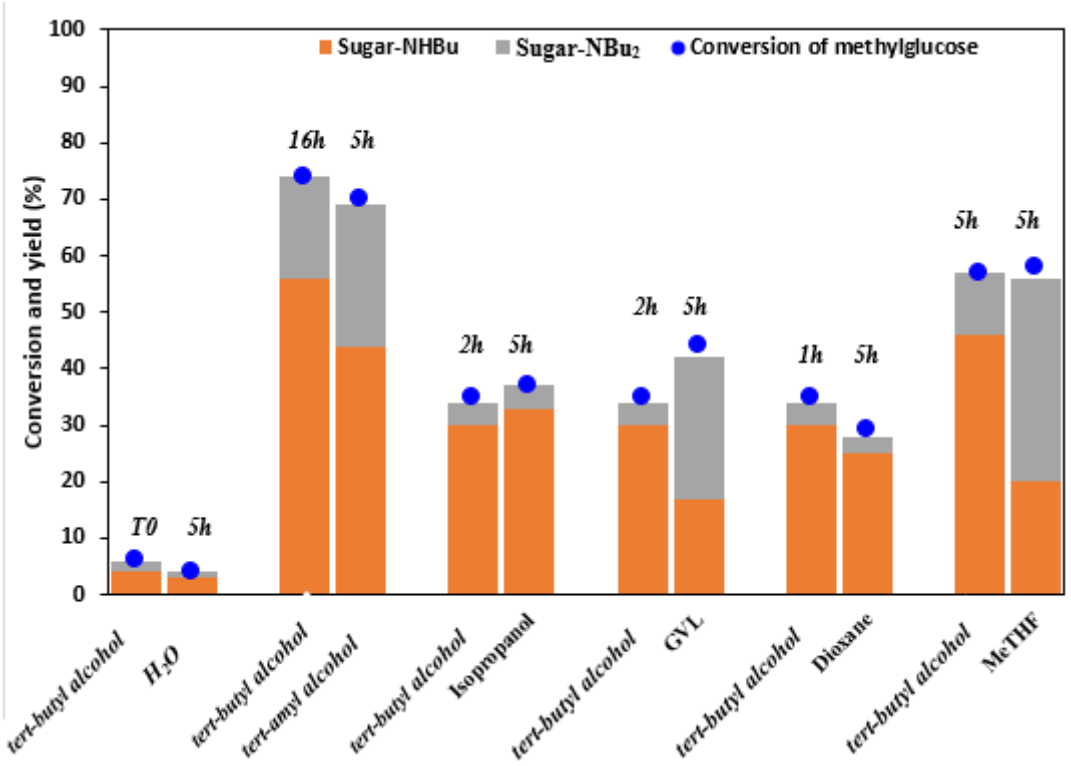
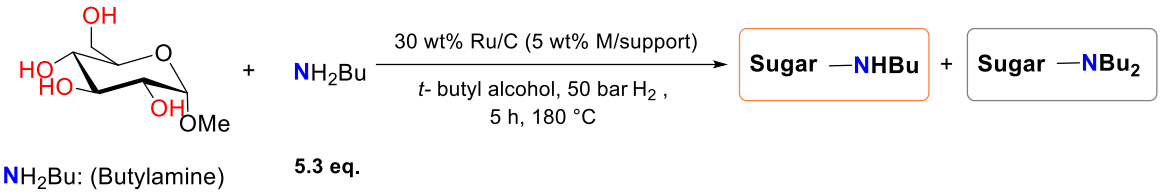


Figure 44. Effect of the solvent at isoconversion on the amination of methyl-α-D-glucoside. Conditions : 30 wt% Ru/C (73 mg), methyl-α-D-glucoside (0.242 g), butylamine (0.484 g), solvent (9.3 mL), H_2 (50 bar), 0-16h, 180 °C.

2.2. Catalyst Recyclability



Scheme 68. Recycling of the Ru/C catalyst

The recycling of the Ru/C catalyst was then studied (**Scheme 68, Figure 45**). After each run, the catalyst was recovered by centrifugation of the reaction and was washed several times with ethanol. The catalyst then was dried in an oven at 50 °C and reused for the next run without any further treatment. The catalyst could be recycled up to 10 cycles. The yields of secondary and tertiary amines such as the conversion of methyl-α-D-glucoside remained almost similar (**Figure** 45). The yields and conversion showed slight variations with no loss of the overall selectivity presumably due to analytic errors or catalyst modification within the course of the reaction. The catalyst was thus characterized to understand this slight decrease in conversion and yield.

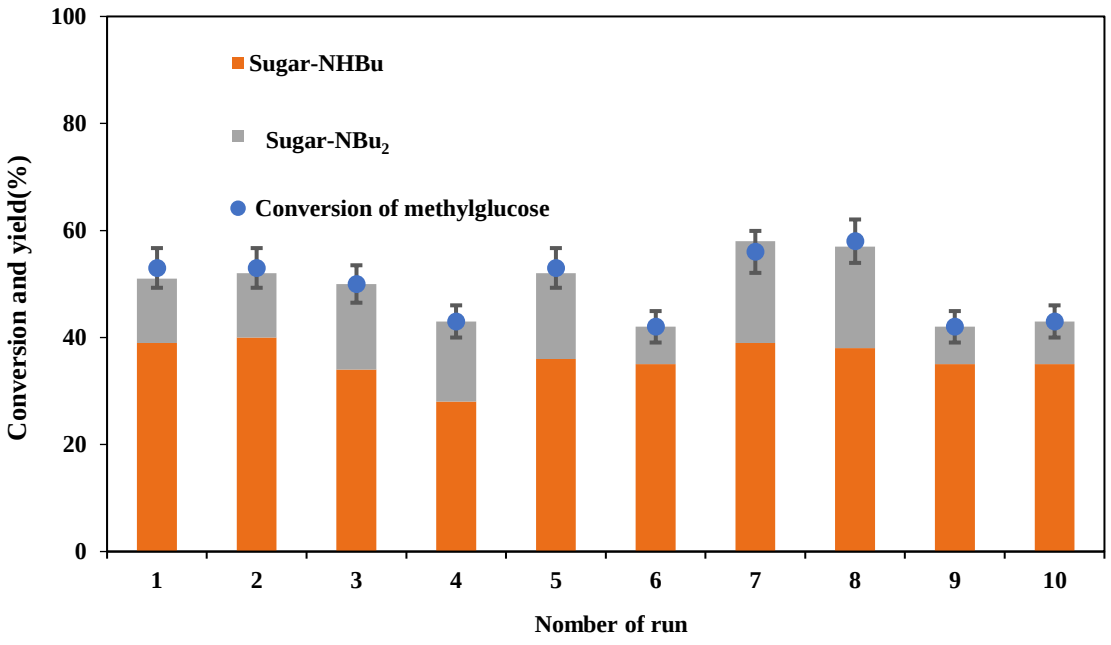


Figure 45. Recycling of Ru/C in the methyl-α-D-glucoside amination to secondary amines. Reaction conditions: 30 wt.% Ru/C, methyl-α-D-glucoside (1 eq.), butylamine (5,3 eq.), tert-butylalcohol, H_2 (50 bar), 5 h, 180 °C.

2.3. Characterization of recycled Ru/C

2.3.1. ICP-OES analysis

The spent catalyst after the 10th run was subjected to characterization using different methods. ICP measurements were performed and indicated no Ru loss during the reaction since < 0,1mg/L of metal was measured in the reaction solution after reaction. The weight percentage of metal also remained constant before reaction and after recycling (**Table.6**). These results rule out any Ru leaching within the course of the reaction.

Table.6. Weight percentage of the metal determined by ICP-OES analysis

Sample	wt.% of metal
Fresh	3.8
Recycled (10th cycle)	3.8

2.3.2. The N_2 adsorption/desorption at 77 K

The N_2 adsorption/desorption curves at 77 K of the fresh and recycled Ru/C catalyst after the 10th run are shown in Table 4 and list the textural properties. The two samples demonstrated the presence of mesopores (**Figure 46**) and the recycled sample presented a significant loss in its specific surface area, pore volume and average pore size (**Table 7**). This result can be explained by the modification of active sites driven by some change of the Ru particles and/or by pore blockage due to coking or the adsorption of organic molecules on the catalyst surface.

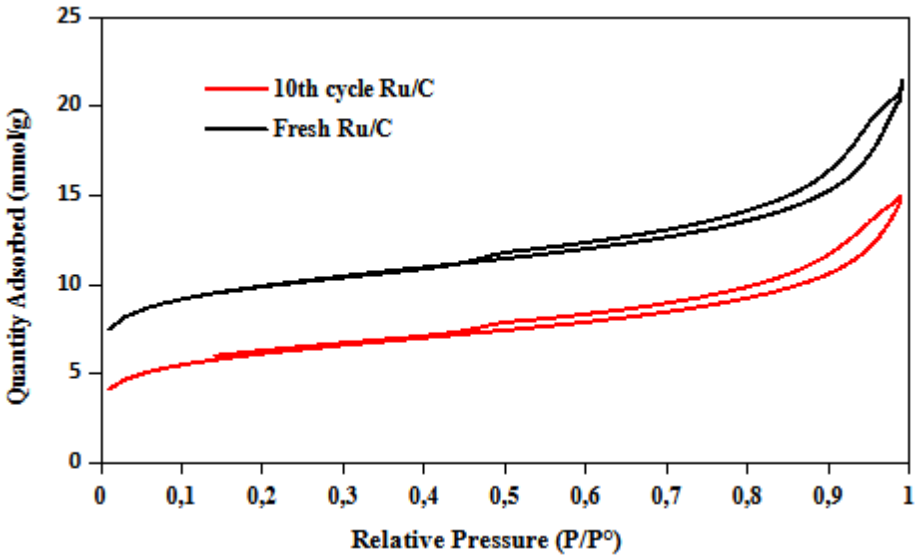


Figure 46. Isotherm linear plot of fresh and spent Ru/C catalyst

Table 7. Textural properties of the Ru/C catalysts.

Catalyst	S_{BET} (m^2/g)	Pore volume (cm^3/g)	Pore size (nm)
Fresh Ru/C	714	0.69	7.2
Recycled Ru/C	502	0.49	6.5

2.3.3. Thermogravimetric (TG) analysis

Thermogravimetric (TG) analysis was then performed on fresh and recycled catalysts (**Figure 47**). The thermal profile of commercial Ru/C has two main regions: (1) water desorption is observed around 100 °C (2) decomposition or vaporization of small organic molecules around 400 °C. The TG curve of the recycled Ru/C shows a rather different thermal profile since three regions were observed. In the temperature range 200-600 °C, the possible formation of carbon deposits is observed. The possible presence of organic molecules is highlighted in the temperature range 600-800 °C. In addition, the total weight loss increased from 16.13% to 20.43% for the recycled catalyst. This weight loss confirms the hypothesis of the presence of organic molecules at the surface of the catalyst already pointed by the N_2 adsorption/desorption.

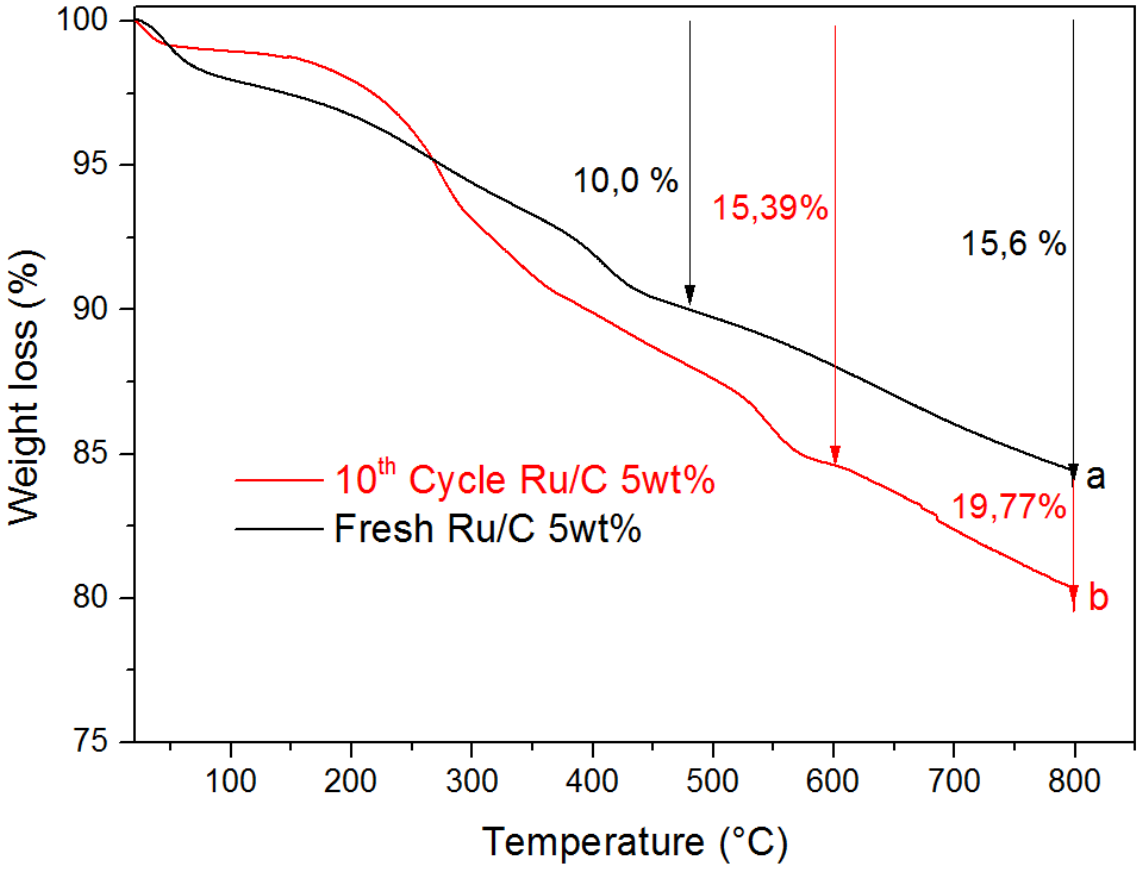


Figure 47. TG profiles of Ru/C under air: (a) fresh and (b) recycled catalyst after the 10th run.

2.3.4. Transmission electron microscopy (TEM)

Transmission electron microscopy (TEM) was performed to measure the size distribution and the average size of Ru nanoparticles in the fresh Ru/C and after the10th cycle (**Figure 48**). Despite strong similarities within the two samples (same support morphology and homogeneous distribution of Ru particles), the average Ru particle size increased upon recycling (from 1.7 to 2.1 nm). This observation confirmed the adsorption of organic molecules at the surface of the catalyst. However, the growth of the particle size has a limited impact on the conversion or selectivity of the reaction.

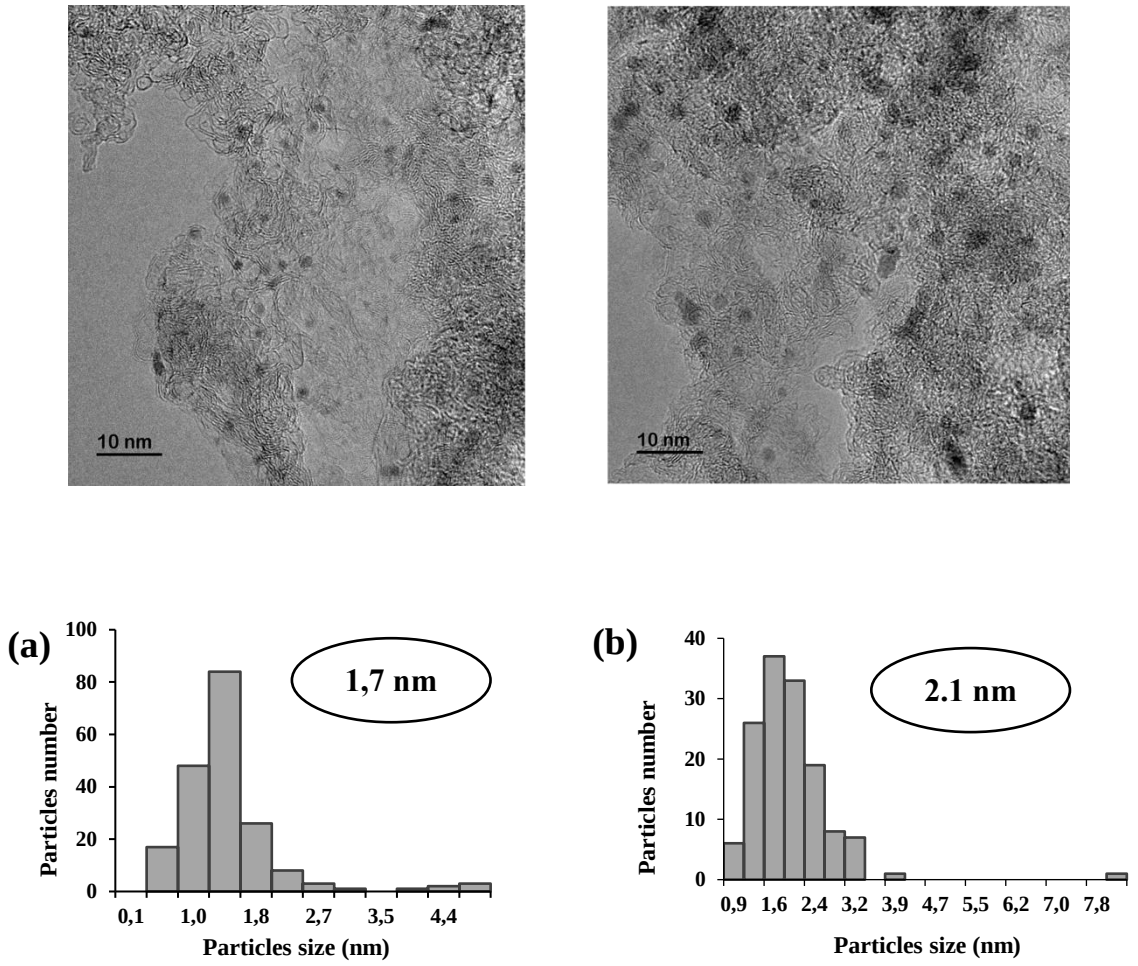
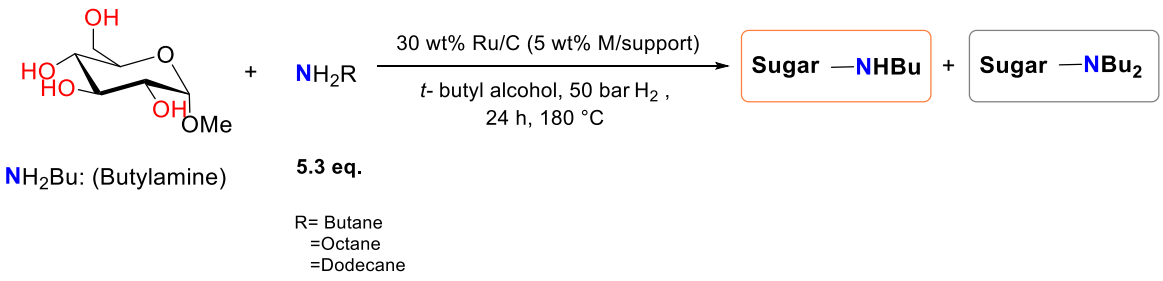


Figure 48. TEM micrographs of the catalyst and distribution of the Ru nanoparticle size. (a) Fresh Ru/C; (b) Recycled Ru/C.

2.4. Reaction scope



Scheme 69. Scope of the reaction in the presence of various alkylamines

The reaction scope was extended with the use of various aliphatic primary amines as nitrogen source for methyl-α-D-glucoside amination (**Scheme 69, Table 8**). Even though a decrease of methyl-α-D-glucoside conversion was observed upon increasing the chain length to octylamine or dodecylamine, a clear selectivity to Sugar-NHBu was obtained. Indeed, less

than 7% tertiary amines were formed when upon chain length increasing. However, when dodecylamine was used as a nitrogen source, a decreased selectivity towards secondary amines along with by-product formation. Indeed, the formation of polymers was evidenced by mass spectrometry analysis (**Figure 49**) and was attributed to the low solubility of dodecylamine in tert-butylalcohol.

Table 8. Secondary and tertiary amines production from methyl-α-D-glucoside using various alkylamines as nitrogen source. Reaction conditions: 30 wt. % Ru/C (73 mg), methyl-α-D-glucoside (0.242 g), alkylamine (5.3 eq.), tert-butylalcohol (726 g), H_2 (50 bar), 180 °C, 24 h

Entry	Nitrogen source	Methyl-α-D-glucoside conversion (%)	Secondary amines selectivity (%)	Tertiary amines selectivity (%)
1	H_2N $_2$	100	79	17
2	H_2N $_6$	52	88	7
3	H_2N $_{10}$	51	59	6

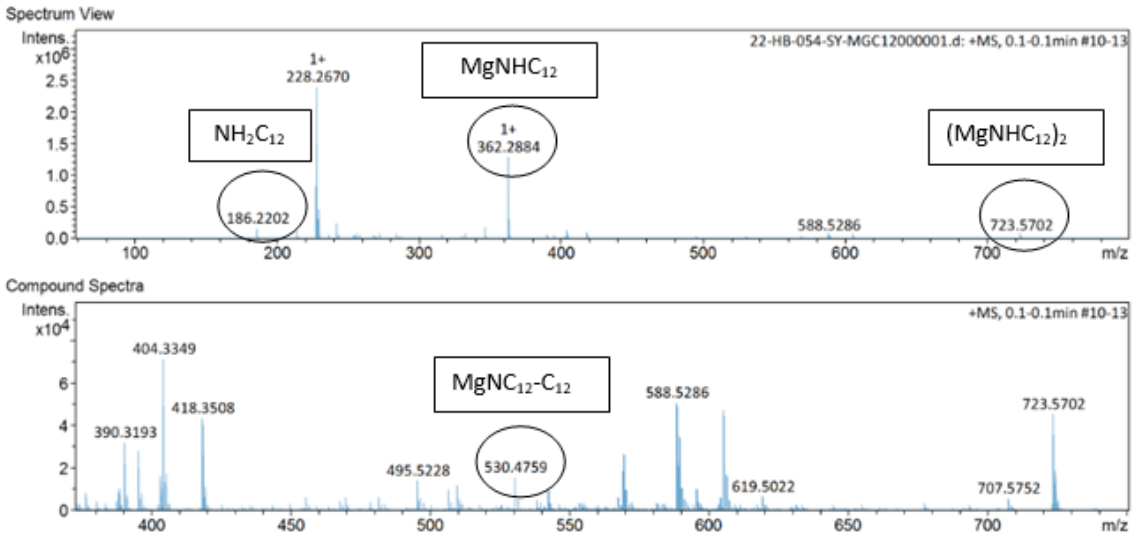


Figure 49. MS analysis of the reaction entry 3

3. Conclusion

In conclusion, we have presented the successful mono-amination of methyl-α-D-glucoside using a commercial Ru/C catalyst in only one-step without the need for stoichiometric amount of toxic reagents. This process provides an excellent atom economy since water is formed as sole by-product and is easily accessible thanks to its commercial catalyst. Up to now, the use of borrowing hydrogen with sugar-based substrates only led to C–C bond cleavage of the carbohydrate scaffold. However, by tuning the catalyst amount, the hydrogen pressure, the reaction temperature, the nature of the solvent and the amine stoichiometry, we were able to access an efficient and selective process for sugar-based mono-amination with up to 79% yield of the corresponding secondary amines. The catalyst is recyclable up to 10 times without any significant loss of catalytic activity. It has been shown that this one-pot methodology could be extended to the use of various aliphatic amines as nitrogen source even though the solubility of the amine revealed to be of critical importance for the reaction selectivity.

The selectivity of the reaction regarding the monoamination of sugars has been demonstrated through DFT (Density Functional Theory) study. This study allowed the calculation of the vertical ionization of methyl-α-D-glucoside and its monoamine derivative. It has been observed that amination facilitates the oxidation process, leading to increased reactivity accompanied by a significant change in stereoselectivity. In fact, the electron density of methyl-α-D-glucoside shows delocalization throughout its carbon skeleton, whereas in the aminated derivative, it is strictly localized around the N atom. This enables amination to occur at various positions on the carbon skeleton of methyl-α-D-glucoside. However, the presence of the amine group limits the possibility of a second amination due to the phenomenon of "reactivity shift" towards this group. Additionally, this study has also demonstrated the reaction mechanism. When butylimine is formed, it preferentially reacts with the aminated carbohydrates Sugar-NHBu rather than with the butylamine due to the higher nucleophily of the amino group. In the presence of hydrogen, the trace of butylimine formed is promptly reduced to butylamine explaining the selectivity of the reaction to secondary amines.

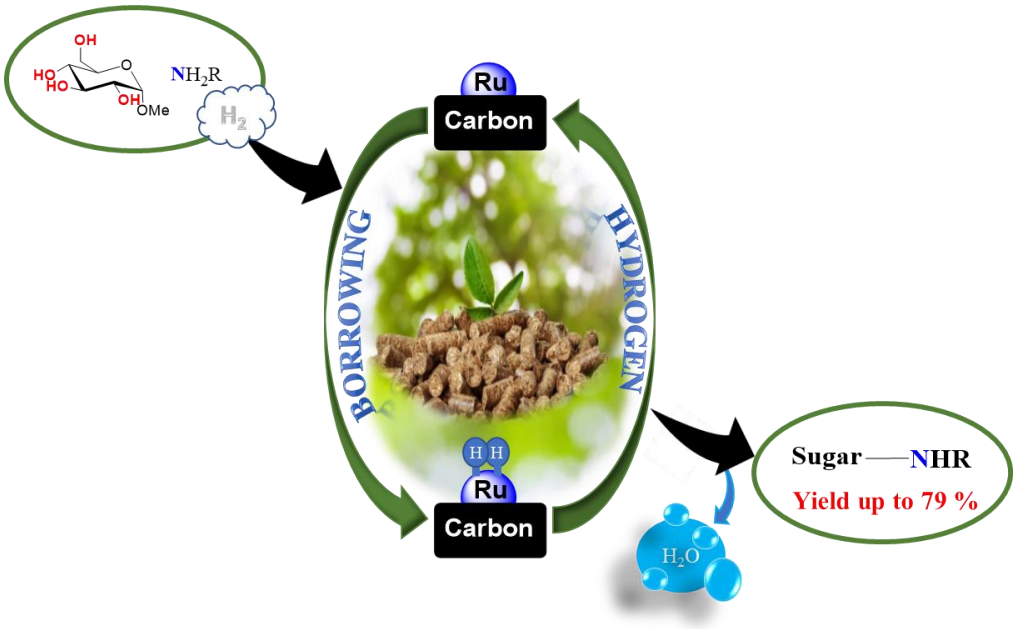


Figure 50. Graphical abstract of mono-amination of sugars over Ru/C catalyst

4. References

(1) He, J.; Chen, L.; Liu, S.; Song, K.; Yang, S.; Riisager, A. Sustainable Access to Renewable N-Containing Chemicals from Reductive Amination of Biomass-Derived Platform Compounds. *Green Chem.* **2020**, *22* (20), 6714–6747. https://doi.org/10.1039/D0GC01869D.

(2) Gupta, N. K.; Reif, P.; Palenicek, P.; Rose, M. Toward Renewable Amines: Recent Advances in the Catalytic Amination of Biomass-Derived Oxygenates. *ACS Catal.* **2022**, *12* (16), 10400–10440. https://doi.org/10.1021/acscatal.2c01717.

(3) Reed-Berendt, B. G.; Latham, D. E.; Dambatta, M. B.; Morrill, L. C. Borrowing Hydrogen for Organic Synthesis. *ACS Cent. Sci.* **2021**, *7* (4), 570–585. https://doi.org/10.1021/acscentsci.1c00125.

(4) Corma, A.; Navas, J.; Sabater, M. J. Advances in One-Pot Synthesis through Borrowing Hydrogen Catalysis. *Chem. Rev.* **2018**, *118* (4), 1410–1459. https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.7b00340.

(5) Pera-Titus, M.; Shi, F. Catalytic Amination of Biomass-Based Alcohols. *ChemSusChem* **2014**, *7* (3), 720–722. https://doi.org/10.1002/cssc.201301095.

(6) Bähn, S.; Imm, S.; Neubert, L.; Zhang, M.; Neumann, H.; Beller, M. The Catalytic Amination of Alcohols. *ChemCatChem* **2011**, *3* (12), 1853–1864. https://doi.org/10.1002/cctc.201100255.

(7) Podyacheva, E.; Afanasyev, O. I.; Vasilyev, D. V.; Chusov, D. Borrowing Hydrogen Amination Reactions: A Complex Analysis of Trends and Correlations of the Various Reaction Parameters. *ACS Catal.* **2022**, *12* (12), 7142–7198. https://doi.org/10.1021/acscatal.2c01133.

(8) Cumpstey, I.; Agrawal, S.; Eszter Borbas, K.; Martín-Matute, B. Iridium-Catalysed Condensation of Alcohols and Amines as a Method for Aminosugar Synthesis. *Chem comm.* **2011**, *47* (27), 7827–7829. https://doi.org/10.1039/C1CC12800K.

(9) Jia, L.; Makha, M.; Du, C.-X.; Quan, Z.-J.; Wang, X.-C.; Li, Y. Direct Hydroxyethylation of Amines by Carbohydrates via Ruthenium Catalysis. *Green Chem.* **2019**, *21* (11), 3127–3132. https://doi.org/10.1039/C9GC01195A.

(10) Pelckmans, M.; Mihaylov, T.; Faveere, W.; Poissonnier, J.; Van Waes, F.; Moonen, K.; Marin, G. B.; Thybaut, J. W.; Pierloot, K.; Sels, B. F. Catalytic Reductive Aminolysis of Reducing Sugars: Elucidation of Reaction Mechanism. *ACS Catal.* **2018**, *8* (5), 4201–4212. https://doi.org/10.1021/acscatal.8b00619.

(11) Pelckmans, M.; Vermandel, W.; Van Waes, F.; Moonen, K.; Sels, B. F. Low-Temperature Reductive Aminolysis of Carbohydrates to Diamines and Aminoalcohols by Heterogeneous Catalysis. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56* (46), 14540–14544. https://doi.org/10.1002/anie.201708216.

(12) Song, S.; Qu, J.; Han, P.; Hülsey, M. J.; Zhang, G.; Wang, Y.; Wang, S.; Chen, D.; Lu, J.; Yan, N. Visible-Light-Driven Amino Acids Production from Biomass-Based Feedstocks over Ultrathin CdS Nanosheets. *Nat. Commun.* **2020**, *11* (1), 4899. https://doi.org/10.1038/s41467-020-18532-3.

(13) Du, F.; Jin, X.; Yan, W.; Zhao, M.; Thapa, P. S.; Chaudhari, R. V. Catalytic H2 Auto Transfer Amination of Polyols to Alkyl Amines in One Pot Using Supported Ru Catalysts. *Catal. Today.* **2018**, *302*, 227–232. https://doi.org/10.1016/j.cattod.2017.03.028.

(14) Niemeier, J.; Engel, R. V.; Rose, M. Is Water a Suitable Solvent for the Catalytic Amination of Alcohols? *Green Chem.* **2017**, *19* (12), 2839–2845. https://doi.org/10.1039/C7GC00422B.

(15) Ruiz, D.; Aho, A.; Saloranta, T.; Eränen, K.; Wärnå, J.; Leino, R.; Murzin, D. Yu. Direct Amination of Dodecanol with NH3 over Heterogeneous Catalysts. Catalyst Screening and Kinetic Modelling. *J. Chem. Eng.* **2017**, *307*, 739–749. https://doi.org/10.1016/j.cej.2016.08.083.

(16) Ruiz, D.; Aho, A.; Mäki-Arvela, P.; Kumar, N.; Oliva, H.; Murzin, D. Yu. Direct Amination of Dodecanol over Noble and Transition Metal Supported Silica Catalysts. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2017**, *56* (45), 12878–12887. https://doi.org/10.1021/acs.iecr.7b03580.

(17) Dumon, A. S.; Wang, T.; Ibañez, J.; Tomer, A.; Yan, Z.; Wischert, R.; Sautet, P.; Pera-Titus, M.; Michel, C. Direct N-Octanol Amination by Ammonia on Supported Ni and Pd Catalysts: Activity Is Enhanced by "Spectator" Ammonia Adsorbates. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8* (2), 611–621. https://doi.org/10.1039/C7CY02208E.

(18) Yan, Z.; Tomer, A.; Perrussel, G.; Ousmane, M.; Katryniok, B.; Dumeignil, F.; Ponchel, A.; Liebens, A.; Pera-Titus, M. A Pd/CeO2 "H2 Pump" for the Direct Amination of Alcohols. *ChemCatChem* **2016**, *8* (21), 3347–3352. https://doi.org/10.1002/cctc.201600855.

(19) Dominguez-Huerta, A.; Perepichka, I.; Li, C.-J. Direct Synthesis of Diphenylamines from Phenols and Ammonium Formate Catalyzed by Palladium. *ChemSusChem* **2019**, *12* (13), 2999–3002. https://doi.org/10.1002/cssc.201900928.

(20) Cuypers, T.; Tomkins, P.; Vos, D. E. D. Direct Liquid-Phase Phenol-to-Aniline Amination Using Pd/C. *Catal. Sci. Technol.* **2018**, *8* (10), 2519–2523. https://doi.org/10.1039/C8CY00193F.

(21) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko,

B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J. V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M. J.; Heyd, J. J.; Brothers, E. N.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A. P.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. Gaussian. https://gaussian.com/citation/ (accessed 2023-07-20).

(22) Stephens, P. J.; Devlin, F. J.; Chabalowski, C. F.; Frisch, M. J. Ab Initio Calculation of Vibrational Absorption and Circular Dichroism Spectra Using Density Functional Force Fields. *J. Phys. Chem.* **1994**, *98* (45), 11623–11627. https://doi.org/10.1021/j100096a001.

(23) Weigend, F.; Ahlrichs, R. Balanced Basis Sets of Split Valence, Triple Zeta Valence and Quadruple Zeta Valence Quality for H to Rn: Design and Assessment of Accuracy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2005**, *7* (18), 3297–3305. https://doi.org/10.1039/B508541A.

(24) Kepp, K. P. A Quantitative Scale of Oxophilicity and Thiophilicity. *Inorg. Chem.* **2016**, *55* (18), 9461–9470. https://doi.org/10.1021/acs.inorgchem.6b01702.

(25) Rivera Rocabado, D. S.; Noguchi, T. G.; Hayashi, S.; Maeda, N.; Yamauchi, M.; Ishimoto, T. Adsorption States of N2/H2 Activated on Ru Nanoparticles Uncovered by Modulation–Excitation Infrared Spectroscopy and Density Functional Theory Calculations. *ACS Nano* **2021**, *15* (12), 20079–20086. https://doi.org/10.1021/acsnano.1c07825.

(26) Bonnin, I.; Mereau, R.; Vigier, K. D. O.; Tassaing, T. In Operando Simultaneous ATR-IR/Raman Spectroscopic Investigation of the Catalytic Activity of Supported Pt, Ru, and Pd Catalysts in H/D Exchange Reactions between H2 and D2O. *Mol. Catal.* **2023**, *547*, 113279. https://doi.org/10.1016/j.mcat.2023.113279.

(27) Pfützenreuter, R.; Rose, M. Aqueous-Phase Amination of Biogenic Isohexides by Using Ru/C as a Solid Catalyst. *ChemCatChem.* **2016**, *8* (1), 251–255. https://doi.org/10.1002/cctc.201501077.

(28) *Conceptual Density Functional Theory: Towards a New Chemical Reactivity Theory - Shubin Liu - Google Livres*. https://books.google.fr/books?hl=fr&lr=&id=38tqEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT26&dq=Shubin+Liu,+%22Conceptual+Density+Functional+Theory:+Towards+a+New+Chemical+Reactivity+Theory%22,+volume+1,+Wiley-VCH&ots=__OMMhw45z&sig=wdoTieOFiyMfJw-JTa1ITmaKss4#v=onepage&q=Shubin%20Liu%2C%20%22Conceptual%20Density%20Functional%20Theory%3A%20Towards%20a%20New%20Chemical%20Reactivity%20Theory%22%2C%20volume%201%2C%20Wiley-VCH&f=false (accessed 2023-07-19).

(29) Morell, C.; Gázquez, J. L.; Vela, A.; Guégan, F.; Chermette, H. Revisiting Electroaccepting and Electrodonating Powers: Proposals for Local Electrophilicity and Local Nucleophilicity Descriptors. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2014**, *16* (48), 26832–26842. https://doi.org/10.1039/C4CP03167A.

(30) Hirshfeld, F. L. Bonded-Atom Fragments for Describing Molecular Charge Densities. *Theoret. Chim. Acta* **1977**, *44* (2), 129–138. https://doi.org/10.1007/BF00549096.

CHAPTER 4:

Selective mono-amination of sugars in the presence of homogeneous catalysts

CHAPTER 4: Selective mono-amination of sugars in the presence of homogenous catalysts

CHAPTER 4: Selective mono-amination of sugars in the presence of homogenous catalysts 156
1. Introduction 158
2. Results 161
2.1. Amination of methyl-α-D-glucoside: optimization of the experimental conditions 161
2.1.1. Effect of the atmosphere 163
2.1.2. Effect of the pressure 165
2.1.3. Kinetic profile 167
2.1.4. Reaction mechanism 168
2.1.5. Influence of the ratio between butylamine and methyl-α-D-glucoside 171
2.1.6. Influence of the temperature 172
2.1.7. Effect of the solvent 173
2.1.8. Influence of the catalyst loading 174
2.1.9. Ru-based homogeneous catalysts screening 175
2.2. Scope of the reaction 178
3. Conclusion 179
4. References 181
Conclusion Générale et Perspectives 186

1. Introduction

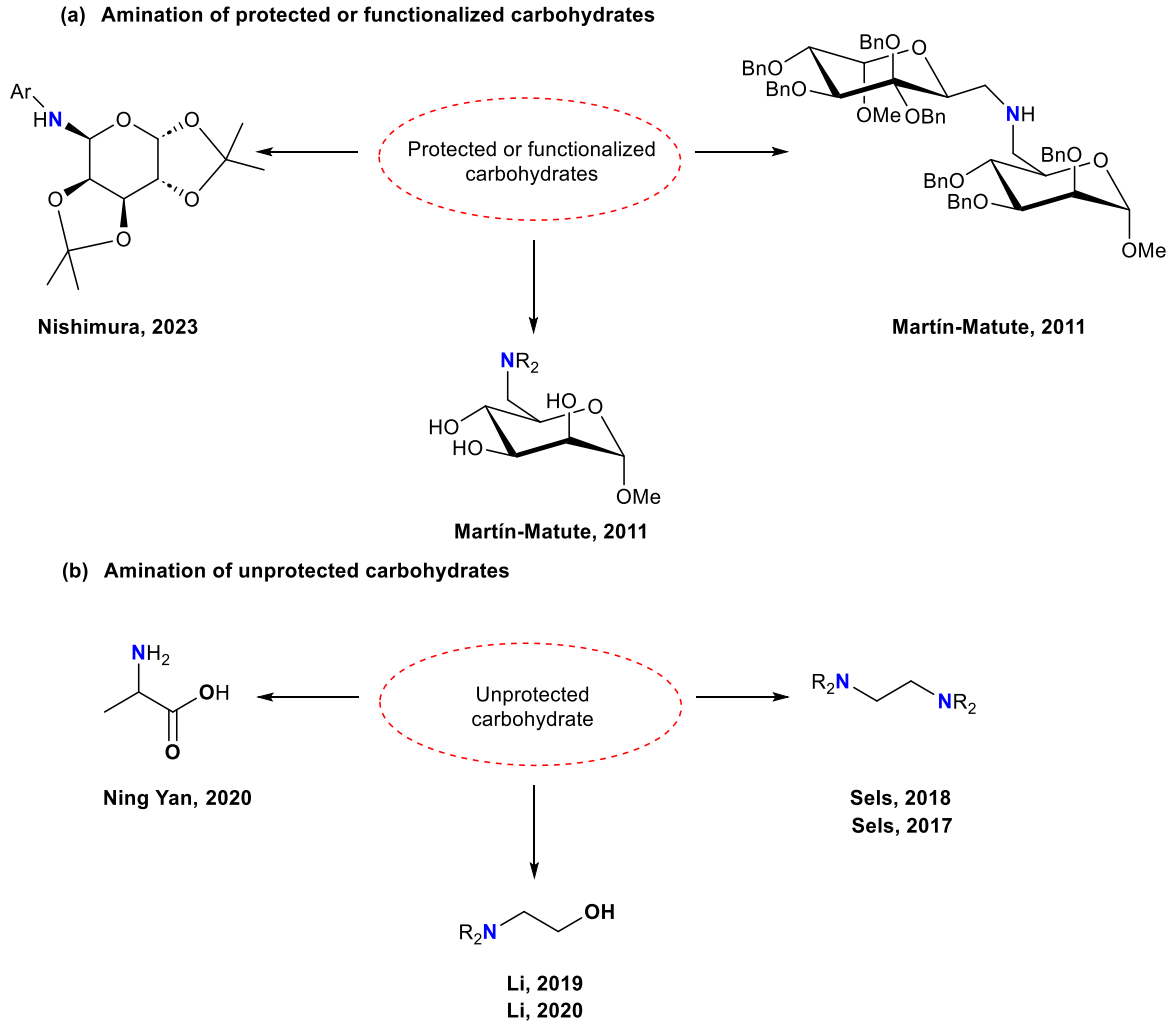
The selective mono-amination of methyl-α-D-glucoside was successfully achieved using a heterogeneous system, resulting in excellent yields and good selectivities towards the secondary amines Sugar-NHBu in the previous chapter. Even though, heterogeneous catalyst are capable of performing amination reactions through borrowing hydrogen, homogeneous catalysts are also well described in the literature. The first examples were reported by Grigg and Watanabe for the amination of primary alcohols using Rh and Ru homogeneous catalysts[1,2]. Afterwards, plethora examples were dedicated to the amination of various alcohols using different homogeneous catalysts such as Ru[3–6] , Ir[7,8], Co[9] or Mn[10]. The direct amination of bio-based alcohols has been studied using both homogeneous and heterogeneous catalysts[11–14].

The first report concerning carbohydrate amination using homogeneous catalysts was reported in 2011 by Martín-Matute. The amination of mannose could be performed using a homogeneous catalyst $[IrCl_2Cp^*]_2$ and Cs_2CO_3 as basic additive. Interestingly, mannose was completely protected except for a single position to result in the desired amino product with an excellent yield of 71%[15]. The same methodology was used by Nishimura *et al.* in 2023 using a Ru-based homogeneous catalyst[16]. Alternatively, the use of an aminated carbohydrate as nitrogen source with different alcohols in the presence of $[IrCl_2Cp^*]_2$ allowed the formation of aminated carbohydrates in 82-87% yields[17]. Even though the desired amino-carbohydrates were synthesized, both methodologies required protecting or functionalized sugar, which generates several additional synthetic steps (**Scheme 70 (a)**). When unprotected carbohydrates are used as substrate with $[Ru(2\text{-methylallyl})_2(cod)_2]$ as catalyst and Xantphos as ligand[18], a cleavage of the C-C bond of glucose in a smaller chain, resulting in C2 diamines with 54% yield was observed instead of the expected carbohydrate amination reaction **(Scheme 70 (b)**). The same behavior was observed with several homogeneous or heterogeneous catalysts[19,20,21].

A new method allowing the selective amination of unprotected or less protected sugar to avoid the degradation of the backbone is still lacking and highly desirable. We have demonstrated in Chapter 3 (**Scheme 70 (c)**) that we could selectively mono-aminate methyl-α-D-glucoside by borrowing hydrogen to provide a mixture of the corresponding secondary amines at various position on the carbohydrate backbone using the heterogeneous Ru/C catalyst. Herein we intend to study the effect of a homogeneous catalyst since they are widely used for this type of transformations and compare its activity with our previously reported

catalytic system. The objective of this study is to control the selectivity of the reaction without the cleavage of the C-C bond and with high conversion. The amination reaction of methyl-α-D-glucoside will be carried out in the presence of an alkylamine and a homogeneous catalyst **(Scheme 70 (d))**. As discussed in Chapter 3, within the course of these reactions, it is also possible to obtain two types of amino products groups: secondary amines (Sugar-NHBu) or tertiary amines (Sugar-NBu_2). Moreover, the amination can be performed on the alcohol function located at each position of the sugar (**Scheme 59**).

The catalytic activity of commercial Ru based catalysts in association with various phosphine ligands will be assessed. The reaction conditions will be optimized with an emphasis on the atmosphere of the reaction. The mechanism of the reaction will also be described.



Scheme 70. Amination of carbohydrates

2. Results

2.1. Amination of methyl-α-D-glucoside: optimization of the experimental conditions

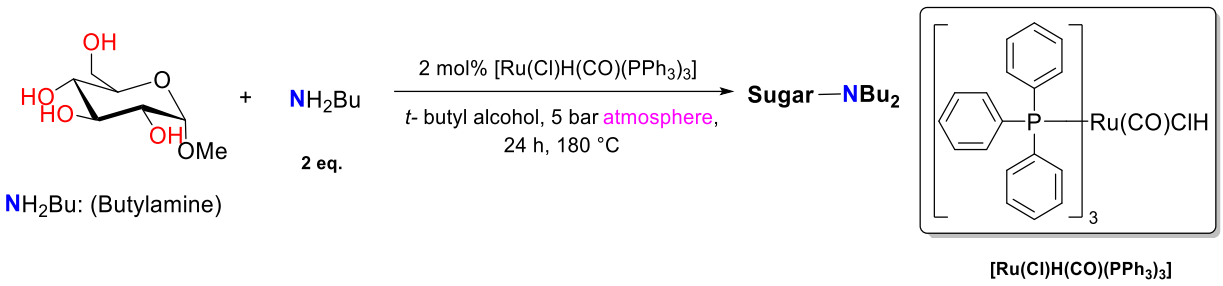
In the initial set of experiments, 1 mmol of methyl-α-D-glucoside was reacted with 2 mmol of $BuNH_2$ as nitrogen source in *tert*-butyl alcohol under air atmosphere in an ace tube with 20 mL of volume. The reaction took place at 180 °C for 24 h in the presence of a Ru-based catalyst (2 mol% Ru) and phosphine based ligand (2eq./Ru). This choice of the Ru catalyst was based on the comparison with the heterogeneous system we developed in Chapter 3. Moreover, this catalyst is commonly used in the literature due to its high reported catalytic activity[22]. However, the obtained conversions and yields of secondary and tertiary amines were relatively low, *i.e.* never exceeding 50% even after a prolonged reaction time (**Table 9**). Various phosphine ligands (monodentate, bidentate and tridentate) were used to examine their impact on the reaction. The variation of electron density, bite angle and/or steric hindrance did not allow any clear improvement of the catalytic activity. This result was in contrast with the good performance of the heterogeneous catalyst Ru/C under the same reaction conditions, which achieved higher conversions. Notably, despite the low conversions achieved in the presence of a homogeneous catalyst, a significant selectivity towards tertiary amines, reaching up to 100% (**entry 2 Table 9**), was obtained. This result differs from the selectivity obtained in the presence of the heterogeneous Ru/C, which favors secondary amines formation. However, similarly to the heterogeneous system, mono-amination of methyl-α-D-glucoside was observed. As in **chapter 3**, this can be explained by the reactivity relocation after the first amination reaction (DFT calculation performed with Dr F. Guégan, see **chapter 3**).

Table 9. Amination of methyl-α-D-glucoside in the presence of various catalyst in an Ace tube reactor

Entry	Catalyst	Ligand	Conv. (%)	Yield Sugar-NHBu (%)	Yield Sugar-NBu_2 (%)
1	-	-	6	0	0
2	$[Ru(Cl)H(CO)(PPh_3)_3]$	-	37	0	37
3	$[RuH_2(CO)(PPh_3)_3]$	-	50	3	46
4	$[RuH_2(PPh_4)_3]$	-	44	4	39
5	$Ru_3(CO)_{12}$	-	12	1	8
6	$[Ru(p\text{-cymene})Cl_2]_2$	-	15	2	10
7	$[Ru(Cl)H(CO)(PPh_3)_3]$	Binaps rac	33	3	28
8	$[Ru(Cl)H(CO)(PPh_3)_3]$	N-Xantphos	20	1	19
9	$[Ru(Cl)H(CO)(PPh_3)_3]$	Xantphos	47	7	39
10	$[Ru(Cl)H(CO)(PPh_3)_3]$	dppe	30	5	23
11	$[Ru(Cl)H(CO)(PPh_3)_3]$	dppm	14	0	13
12	$[Ru(Cl)H(CO)(PPh_3)_3]$	1,2Bis(dicyclohexylphosphino)ethane	26	4	20
13	$[Ru(Cl)H(CO)(PPh_3)_3]$	cataCXium PCy	24	2	20
14	$[Ru(Cl)H(CO)(PPh_3)_3]$	2-(2-(Diphenylphosphino)ethyl)pyridine	39	2	35
15	$[Ru(Cl)H(CO)(PPh_3)_3]$	2-(Diphenylphosphino)benzoic acid	29	3	22
16	$[Ru(Cl)H(CO)(PPh_3)_3]$	Tri(o-tolyl)-phosphine	51	4	41

Reaction conditions: catalyst (2 mol% Ru), ligand (2 eq P /Ru), methyl- α-D-glucoside (1 mmol), $BuNH_2$ (2 mmol), t-butyl alcohol (3 mL), 180 °C, 24 h).

2.1.1. Effect of the atmosphere



Scheme 71. Effect of the atmosphere on methyl-α-D-glucoside amination reaction

To better simulate the conditions used in heterogeneous catalysis, the impact of the nature of the atmosphere was ascribed. When the reaction was conducted under a pressure of 5 bar of N_2 (**entry 2 Table 10**), a significant increase in the conversion of methyl-α-D-glucoside, reaching 45%, along with tertiary amine yields of 45% compared to the reaction conducted under air (**entry 1 Table 10**). Indeed, pressure appears to have a significant effect on the reaction, and the impact of pressure and atmosphere will be discussed later. To easily vary the nature and pressure of the atmosphere inside the reactor, the reaction was first carried out in a 20 mL batch reactor instead of the previously used Ace tube under 5 bar of nitrogen. The volume was kept identical to that of the Ace tube to maintain constant dead volume conditions, which could potentially influence the reaction. This approach allowed us to achieve a similar 48% methyl-α-D-glucoside conversion with 45% yields of tertiary amine (**entry 3 Table 10**). Subsequently, the reaction was performed in a 45 mL batch reactor instead of the 20 mL one, to see the effect of the dead volume ranging from 17 mL up to 36 mL. Using the same catalyst [Ru(Cl)H(CO)(PPh_3)$_3$], as in the reaction conducted in an ace tube (**entry 1 ,Table 10**), the quantities of reactants and solvent were adjusted to fit the new reactor volume (all quantities were multiplied by 3). This adaptation allowed us to observe an increase in the conversion of methyl-α-D-glucoside, up to 59%, along with tertiary amine yields of 56% (**entry 4 Table 10**). As a resut, the dead volume is of importance for this reaction. Therefore, the 45 ml batch reactor was chosen to continue this study, instead of the Ace tube and reactor 20 mL.

Table 10. Amination of methyl-α-D-glucoside in various reactor

Entry	Catalyst	Pressure (bar)	Conv.(%)	Yield Sugar-NHBu (%)	Yield Sugar-NBu_2 (%)
1	$[Ru(Cl)H(CO)(PPh_3)_3]$	air	37	0	37
2	$[Ru(Cl)H(CO)(PPh_3)_3]$	5 bar N_2	45	0	45
3*	$[Ru(Cl)H(CO)(PPh_3)_3]$	5 bar N_2	48	0	45
4**	$[Ru(Cl)H(CO)(PPh_3)_3]$	5 bar air	59	0	56

*Reaction conditions: catalyst (2 mol% Ru), ligand (2 eq P /Ru), methyl- α-D-glucoside (1 mmol), $BuNH_2$ (2 mmol), t-butyl alcohol (3 mL), 180 °C, 24 h, reaction in ace tube, *reaction in batch 20 mL volume, **reaction in batch 45 mL volume.*

After obtaining highly promising results due to the effect of pressure and the change in reactor type, the influence of the atmosphere's nature on the amination reaction of methyl-α-D-glucoside was investigated in the 45 mL batch reactor. Indeed, the atmosphere's nature is known to have a strong impact on the reaction mechanism/selectivity of the reaction[23,24] (**Figure 51**, **Scheme 71**). Several reaction conditions were assessed: under air, inert gas (N_2 or Ar) or H_2. In all cases, mono-amination to the tertiary amines was selectively observed with conversion up to 92% and tertiary amines yield up to 91% (99% selectivity). Similar conversions and yields were obtained with H_2, Ar and N_2, but in the presence of air, the conversion of methyl-α-D-glucoside dropped to 59% probably due to the lower stability of the homogeneous catalyst in the presence of oxygen. As a result, N_2 was selected to optimize the reaction since there was no requirement to add an external source of hydrogen in the presence of a homogeneous catalyst. Moreover, its cost is lower compared to H_2 and Ar, which contributed to the decision.

The selectivity observed toward the formation of tertiary amines strongly contrasts with our previous study (**chapter 3**). Indeed, in the presence of Ru/C as heterogeneous catalyst, the addition of hydrogen gas (H_2) leads to the formation of secondary amines. However, under the same experimental conditions in the presence of a homogeneous catalyst, the addition of hydrogen gas (H_2) only leads to the formation of tertiary amines. This reactivity difference will be discussed within the mechanistic consideration section.

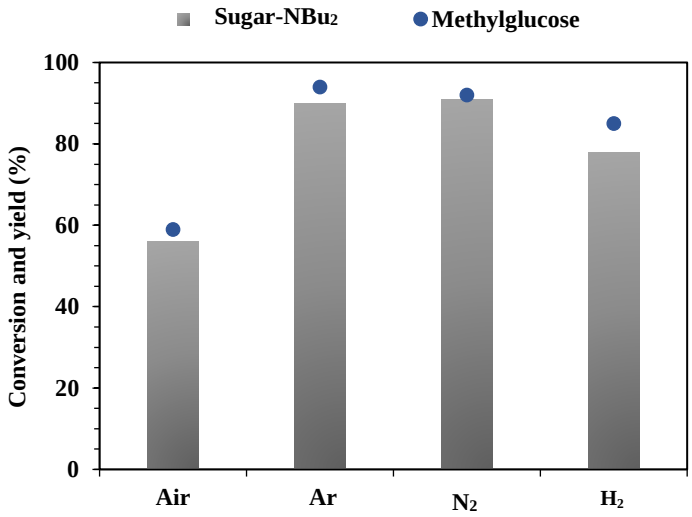
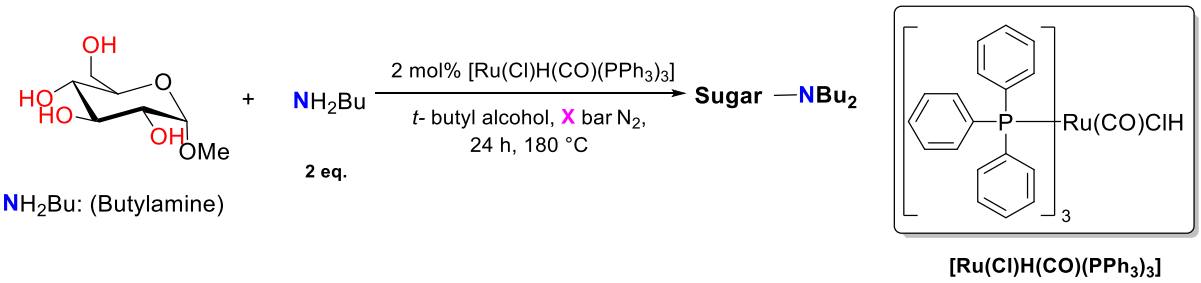


Figure 51. Effect of the atmosphere on the catalytic performance of [RuClH(CO)(PPh$_3$)$_3$] in the formation of tertiary amines. Reaction conditions: 2 mol% [RuClH(CO)(PPh$_3$)], methyl- α-D-glucoside (1 mmol), BuNH$_2$ (2 mmol), t-butyl alcohol (8.3 mL), 5 bar pressure, 180 °C, 24 h.

2.1.2. Effect of the pressure



Scheme 72. Effect of the N_2 pressure on methyl-α-D-glucoside amination reaction

Within the course of our experiments, a pressure dependence was observed. Therefore, the effect of N_2 pressure on the catalytic system was studied (**Figure 52**, **Scheme 72**). When the pressure was set to 1 bar, a conversion to 73% with complete selectivity toward the formation of tertiary amines was observed. An increase to 5 bar N_2 allowed an increase of the conversion to 92 % with 99% selectivity. Further increase to 50 bar surprisingly gave rise to a drop of the conversion to 78%. Even though the nature of the atmosphere is known to have an impact on the nature of the products formed/the efficiency of the borrowing hydrogen amination reaction[23,24], to the best of our knowledge, the effect of inert gas pressure in homogeneous catalysis for alcohol amination has never been reported.

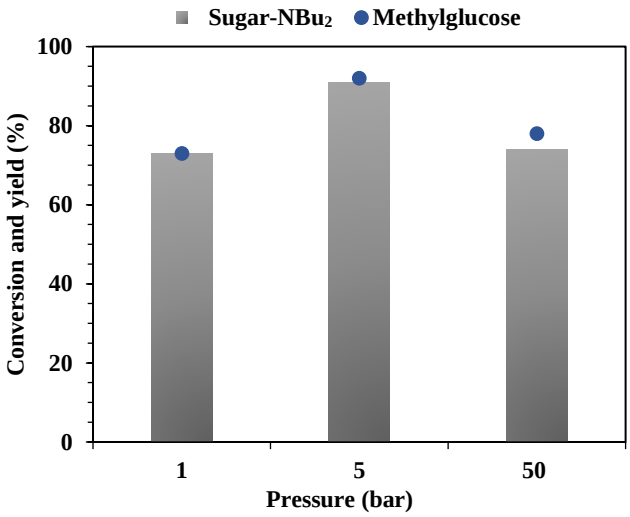


Figure 52. Effect of N_2 pressure on the catalytic performance of [RuClH(CO)(PPh_3)$_3$] in the formation of tertiary amines. Reaction conditions: 2 mol% [RuClH(CO)(PPh_3)$_3$], methyl- α-D-glucoside (1 mmol), $BuNH_2$ (2 mmol), t-butyl alcohol (8.3 mL), N_2, 180 °C, 24 h.

To achieve a better understanding of this pressure dependence, we carried out $^{31}P\{^1H\}$ NMR analysis to study the stability of the catalyst under the reaction conditions. An NMR analysis was therefore performed at each pressure after 24 h reaction. It indicates a degradation of the catalyst for the reactions performed at 1 and 50 bar (**Figure 53**) since multiple non assigned signals appeared after prolonged reaction times whereas only one signal corresponding to the starting catalyst was observed at 5 bar (**Figure 53**). Thus, it seems that the inert gas pressure is an important parameter which has to be taken into account when performing optimization of a catalytic system involving hydrogen borrowing amination presumably due to the relative stability of the catalyst.

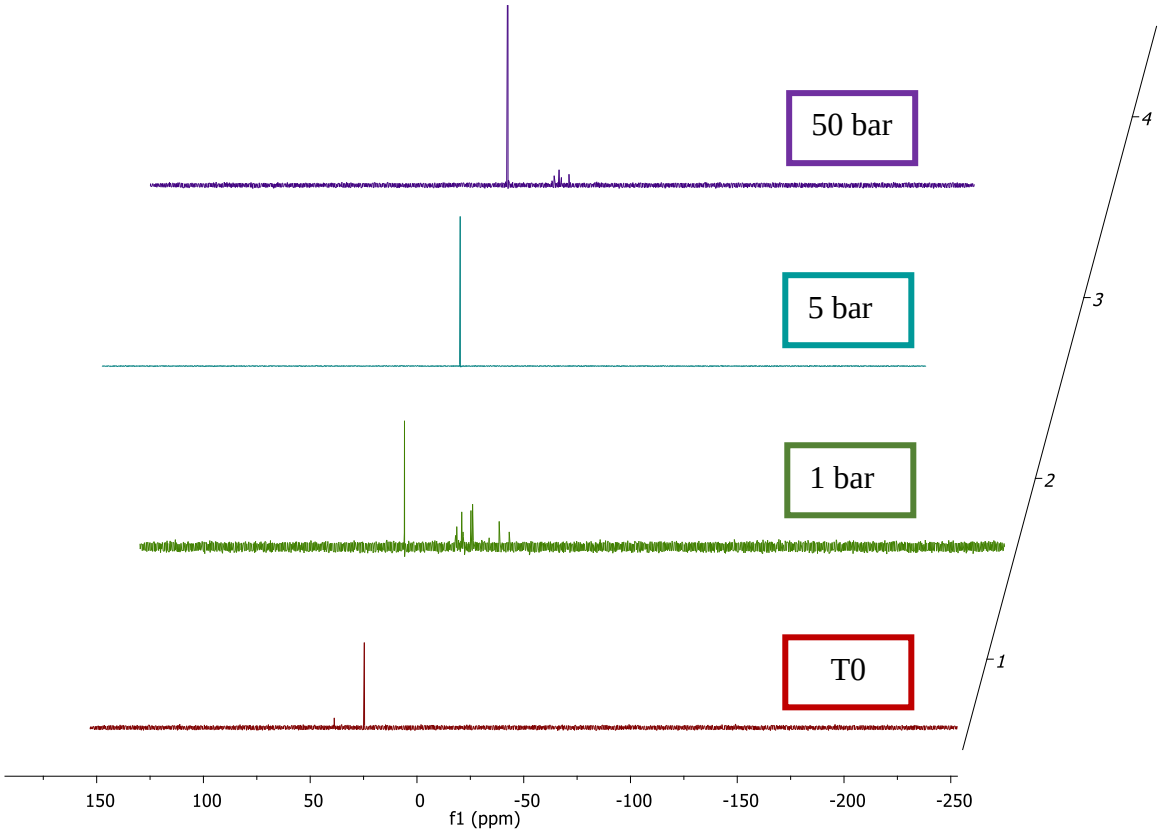
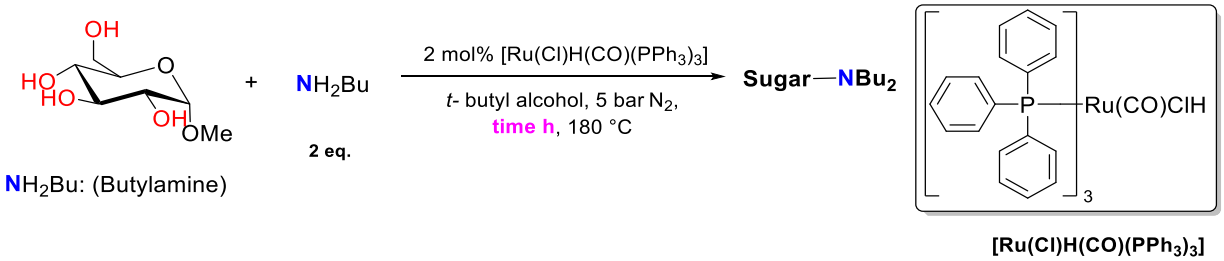


Figure 53. $^{31}P\{^{1}H\}$ NMR spectra of the reaction in the presence of $[RuClH(CO)(PPh_3)_3]$ with ,1, 5 and 50 bar N_2 24 h, T0(starting catalyst)

2.1.3. Kinetic profile



Scheme 73. Kinetic of the methyl-α-D-glucoside amination reaction

The kinetic profile of the reaction over $[RuClH(CO)(PPh_3)_3]$ was studied at 180 °C and under 5 bar of N_2 (**Figure 54**, **Scheme 73**). Interestingly, tertiary amines were formed instantaneously, and no trace of secondary amines was observed even at low reaction time. After 1 h, a methyl-α-D-glucoside conversion of 44% was obtained with a total selectivity in tertiary amines. The products reached a maximum of 90% yield after 16 h. When reaction time was prolonged to 24 h, no product degradation was observed, indicating their stability under

these conditions. To perform the remaining optimization within a shorter timeframe while obtaining sufficient conversion to observe the different variations, the reaction time was set to 2 h.

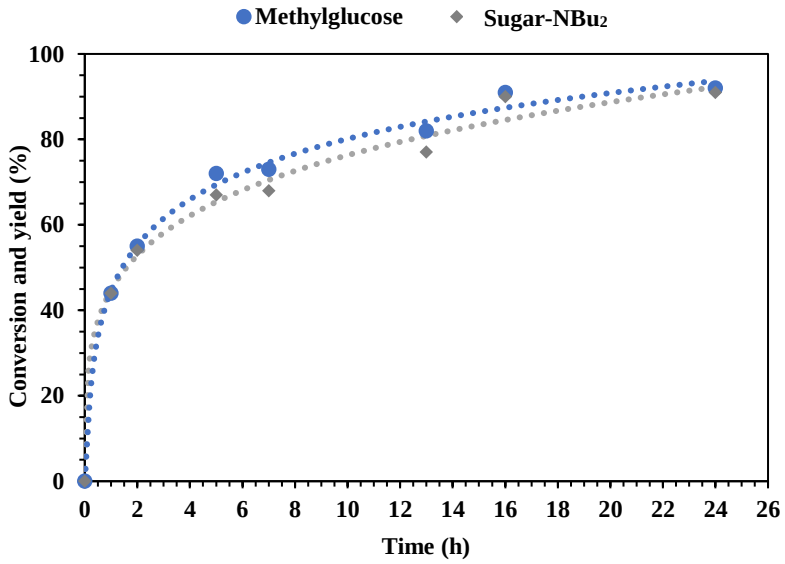
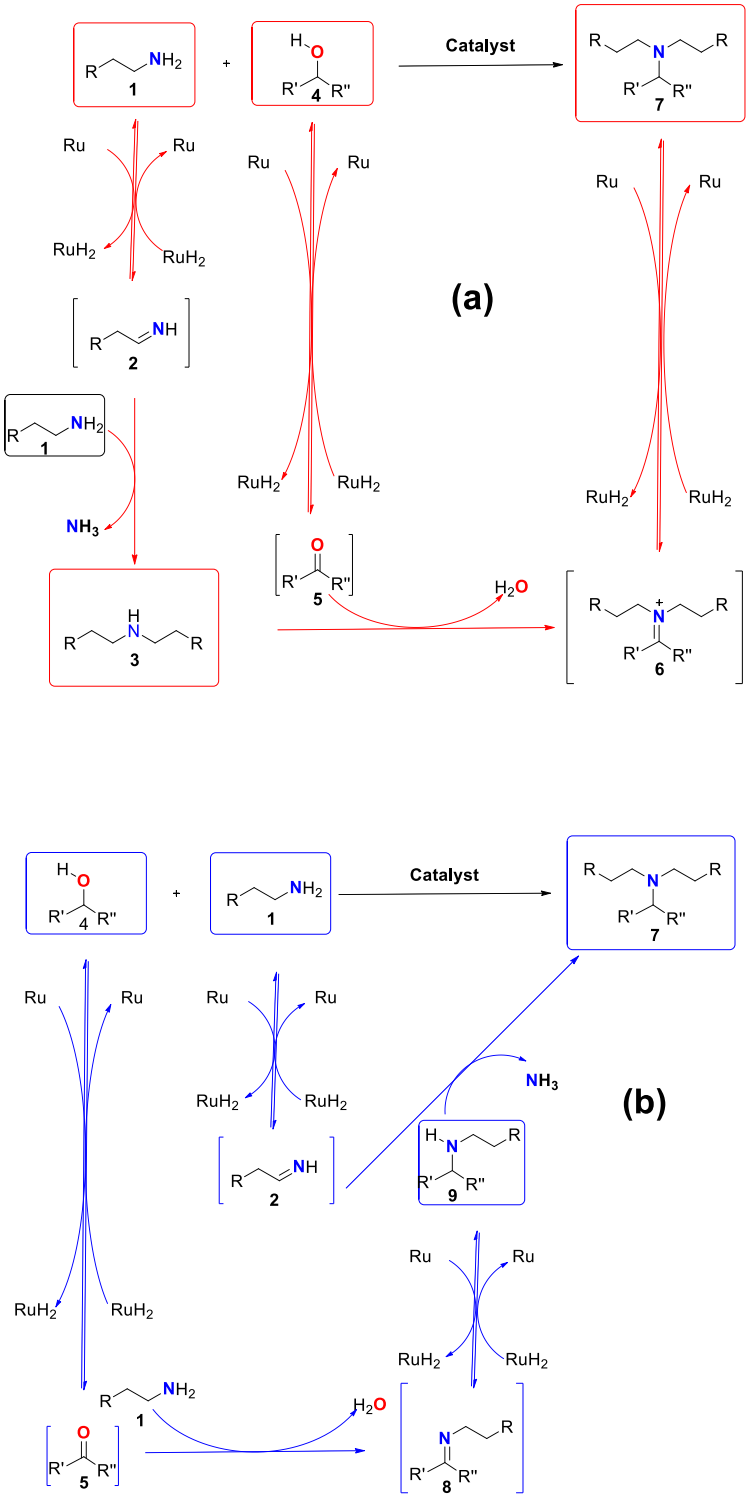


Figure 54. Kinetic profile of the amination of methyl-α-D-glucoside. Reaction conditions: 2 mol% [RuClH(CO)(PPh$_3$)], methyl- α-D-glucoside (1 mmol), BuNH$_2$ (2 mmol), t-butyl alcohol (8.3 mL),5 bar N$_2$, 180 °C.

2.1.4. Reaction mechanism

In order to understand the reaction pathway of methyl-α-D-glucoside amination to tertiary amines in the presence of [RuClH(CO)(PPh$_3$)$_3$] and N$_2$, two mechanisms are proposed as previously described in chapter 3 (**Scheme 74**). In the first mechanism depicted in (**Scheme 74(a)**)[17,25], the formed butylimine reacts with a second equivalent of butylamine to provide dibutylamine which is then used as nitrogen source in methyl-α-D-glucoside amination. The formation of dibutylamine from butylamine in the same reaction conditions (without methyl-α-D-glucoside) for 2 h was attempted and revealed to be efficient since 40% conversion of butylamine with yields of 35% of dibutylamine and only 1% of tributylamine were obtained. Compared to the heterogeneous system reported in chapter 3, the homogeneous catalyst revealed to be more efficient in this transformation. To further confirm this mechanism, a reaction in the presence of 1 equiv. of dibutylamine relative to methyl-α-D-glucoside was carried out. A conversion of 67% with 60% yield of tertiary amines and traces of secondary amines were obtained after 16 h. Surprisingly, this reaction is kinetically slower than the

reaction in the presence of 2 equiv. of butylamine. The mechanism proposed in **Scheme 74 (a)** is thus probably not the only mechanism occurring for the amination of methyl-α-D-glucoside.



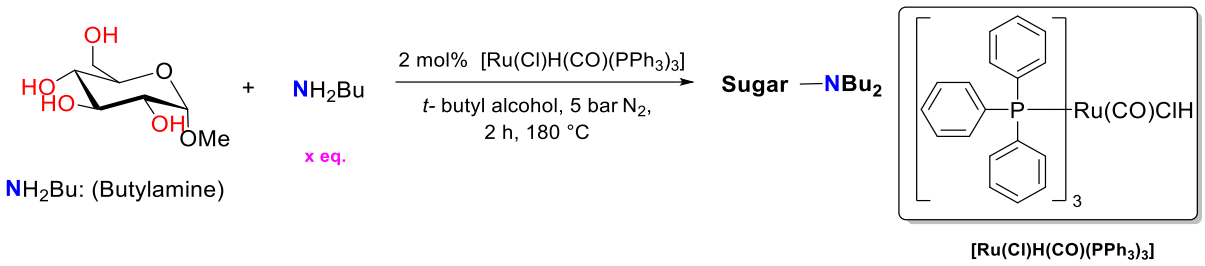
Scheme 74. (a) Proposed mechanism for the formation of tertiary amines from Bu_2NH, (b) proposed mechanism for the formation of tertiary amines from Sugar-NBu_2.

An alternative mechanism is depicted in (**Scheme 74 (b)**) for the formation of tertiary amines from sugar-NHBu and the formed butylimine as reported in chapter 3[26–28]. This route was the one follows using heterogeneous Ru/C catalyst.

For this mechanism to occur, it is necessary that buylimine is formed within the reaction and stable enough to react with Sugar-NHBu. Several parameters can explain this behavior. First the increased nucleophily of Sugar-NHBu compared to Bu-NH_2 (secondary *vs* primary amine) shown in Chapter 3 can lead to a preferred attack of Sugar-NHBu on butylimine compared to butylamine. Additionally, the effect of hyperconjugation which is commonly observed in sugar chemistry[29,30] will favor the reduction of certain regio isomers of the imine Sugar=NBu compared to the reduction of butylimine. Indeed, hyperconjugation interaction occurs *via* transfer of electron density between the bonding orbital σ (C-O) and the neighboring antibonding orbital π* (C=N) within endocyclic structure of the intermediate imine. Consequently, some of the intermediate imines Sugar=NBu are more prone to reduction compared to butylimine which does not display this type of interaction.

Notably, both mechanisms involve the formation of butylimine which stands as key intermediate in the formation of tertiary amines from carbohydrate and butylamine. The heterogeneous catalytic system reported in Chapter 3 displays a different reactivity due to its lower ability to stabilize this key intermediate as highlighted by its lower reactivity in butylamine transformation into dibutylamine compared to the homogeneous system. We assume that this reactivity difference is ascribed to the higher ability of the Ru/C to perform reduction reactions in the presence of H_2 compared to the homogenous catalyst. Indeed, imines can be obtained as by products in amination reactions when homogeneous Ru catalysts[31–33] are used whereas heterogeneous Ru based catalysts in combination with H_2 are commonly used in imine reduction reactions[27,34]. Indeed, the reduction of the imine in the presence of a homogeneous catalyst is slower than in the presence of a heterogeneous catalyst. Additionally, since the formation of the secondary amines is faster than the reduction of the imine formed from butylamine, we predominantly obtained tertiary amines in the homogeneous system and secondary amines in the heterogeneous system. This is further confirmed by the selectivity switch to the formation of tertiary amines when Ru/C is used as catalyst in the absence of H_2. Notably even in the presence of H_2, the homogeneous system described herein only provides tertiary amines formation highlighting the low reduction ability of the homogeneous catalytic system. In conclusion, both routes proposed in **Scheme 74** can occur to produce tertiary amines in the presence of Ru-based homogeneous catalyst.

2.1.5. Influence of the ratio between butylamine and methyl-α-D-glucoside



Scheme 75. Effect of the ratio butylamine/methyl-α-D-glucoside

The influence of the ratio between butylamine and methyl-α-D-glucoside was studied to increase the conversion of methyl-α-D-glucoside (**Figure 55**, **Scheme 75**). Initially, a butylamine/methyl-α-D-glucoside molar ratio of 2/1 was used and resulted in 55% conversion after 2 h (54% yield of tertiary amines; high selectivity of 96%). Increasing the ratio to 2.2/1 led to similar results; a slight excess of butylamine did not influence the reaction. Based on these results, the butylamine/methyl-α-D-glucoside molar ratio of 2/1 was chosen to increase the conversion of methyl-α-D-glucoside while maintaining a high selectivity towards tertiary amines.

A decrease of the ratio to 1/1 logically resulted in a 53% methyl-α-D-glucoside conversion after 2 h with 50% yield towards the formation of tertiary amines. Extending the reaction time to 16 h yield 48% of tertiary amines as expected, confirming the lack of butylamine in the reaction since 2 eq. are required for the formation of tertiary amines, as previously indicated in the reaction mechanism. However, the high conversion of methyl-α-D-glucoside (82%) indicated the formation of by-products and could be attributed to the degradation or the polymerization of the sugar during the reaction. Further analysis is needed to confirm this result.

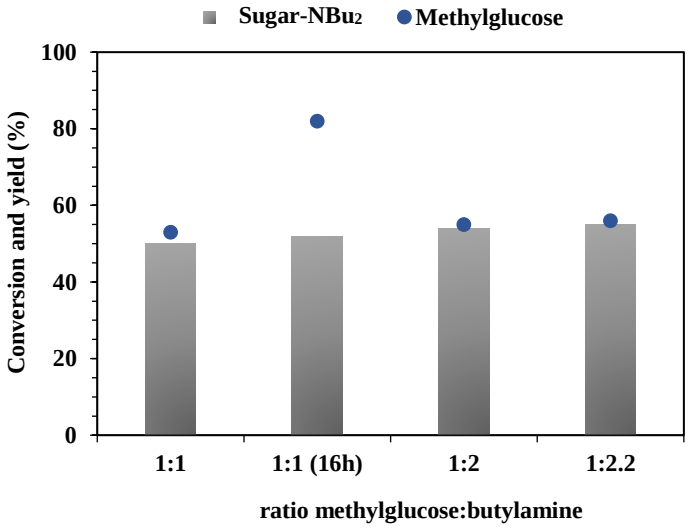
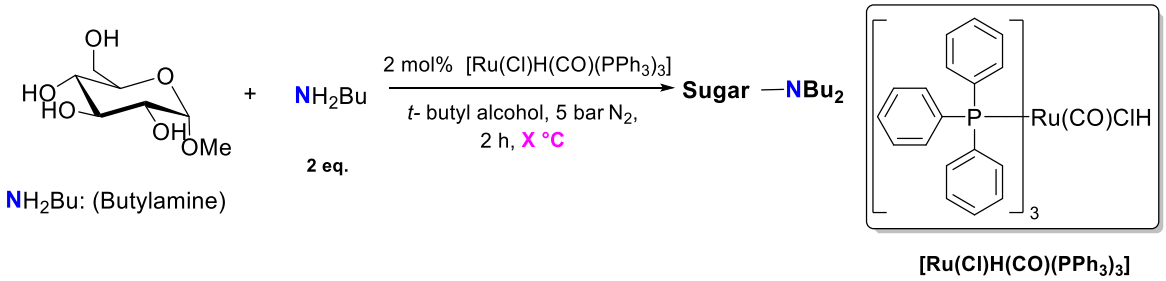


Figure 55. Effect of ratio butylamine/methyl-α-D-glucoside on the formation of tertiary amines. Reaction conditions: 2 mol% [RuClH(CO)(PPh$_3$)], methyl- α-D-glucoside (1 mmol), BuNH$_2$, t-butyl alcohol (8.3 mL),5 bar N$_2$, 180 °C, 2 h.

2.1.6. Influence of the temperature



Scheme 76. Effect of temperature

The influence of temperature on the reaction was then studied (**Figure 56**, **Scheme 76**). After 2 h, the decrease of the temperature led to a decrease of the conversion of methyl-α-D-glucoside. By increasing the reaction time to 16 h at 140, 160 or 180 °C, the conversion logically increased, indicating that the reaction kinetics is logically slower at low temperatures than at high temperatures. It is well-known that hydrogen borrowing requires a high temperature[35] except in the cases where additives such as a base or molecular sieve are used[22]. Whereas the reaction could operate at lower temperature, 180 °C was selected as the optimal temperature to decrease the reaction time. Notably, high temperatures are not detrimental for the reaction selectivity since 98% selectivity towards tertiary amines was achieved.

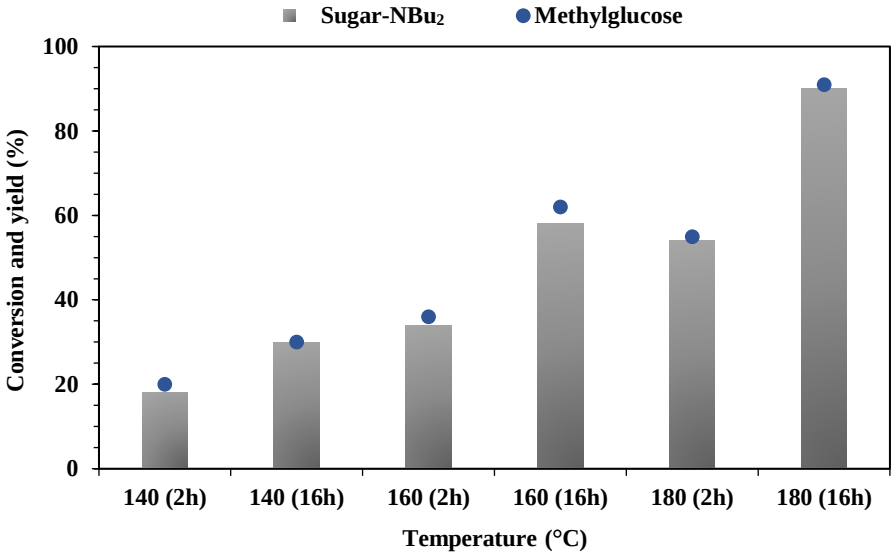
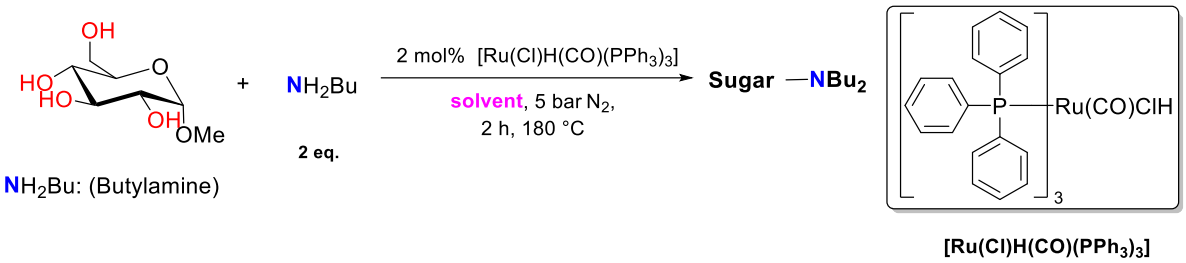


Figure 56. Effect of temperature on the catalytic performance of [RuClH(CO)(PPh$_3$)$_3$] in the formation of tertiary amines. Reaction conditions: 2 mol% [RuClH(CO)(PPh$_3$)], methyl- α-D-glucoside (1 mmol), BuNH$_2$ (2 mmol), t-butyl alcohol (8.3 mL), 5 bar N$_2$, 2 or 16 h.

2.1.7. Effect of the solvent



Scheme. 77. Effect of the solvent

The effect of solvent was then studied at 180 °C for 2 h (**Figure 57**, **Scheme. 77**). Even though the most active homogeneous systems for hydrogen borrowing are operating without solvent or in toluene, the use of greener solvent is highly desirable. For this reason, solvents with low toxicity and high polarity were selected. Toluene was also used as solvent and displayed a good activity (50% conversion with 100% selectivity toward tertiary amines). The use of eco-friendlier solvents allowed similar reactivity independently of the solvent used with excellent selectivity (up to 100%) except when water was used. Indeed, in the presence of H_2O, a low conversion of methyl-α-D-glucoside was observed presumably due to the disfavoured water elimination in water, thus slowing down the condensation step of the catalytic cycle. The group of Rose observed a very long reaction kinetics in the presence of water as a solvent for the hydrogen borrowing amination of alcohols[36].

Tert-butyl alcohol was therefore chosen as the optimal solvent due to its relatively high polarity, which is necessary for substrate solubility, as well as its environmentally friendly nature. Additionally, it is easy to handle, process, and evaporate after the reaction.

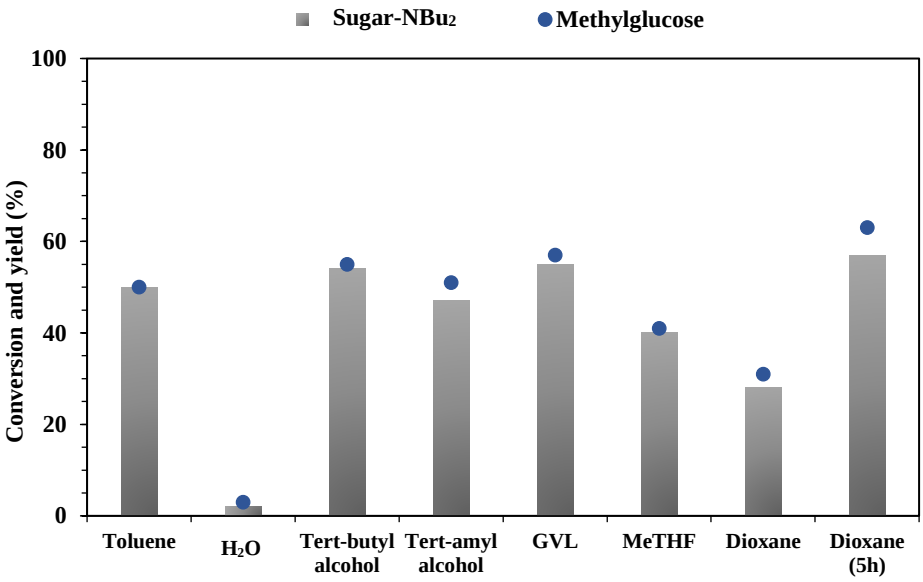
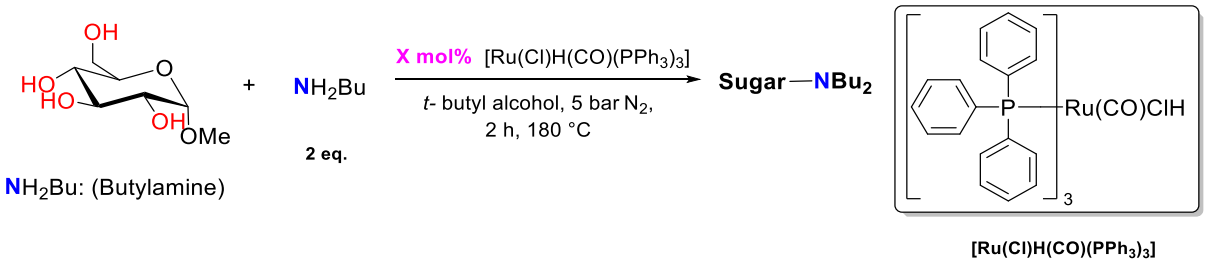


Figure 57. Effect of solvent on the amination of methyl-α-D-glucoside Reaction conditions: 2 mol% [RuClH(CO)(PPh$_3$)], methyl- α-D-glucoside (1 mmol), BuNH$_2$ (2 mmol), solvent (8.3 mL), 5 bar N$_2$, 2 h.

2.1.8. Influence of the catalyst loading



Scheme 78. Effect of the catalyst loading

The use of lower catalyst loading was investigated (**Figure 58**, **Scheme 78**). The amount of metal precursor was decreased to 0.2 and 1 mol%, this resulted in a drastic decrease of the methyl-α-D-glucoside conversion. However, when the reaction time was increased to 5 h with 1 mol% catalyst, we were able to obtain a similar conversion compared to the use of 2 mol% catalyst for 2 h. This suggests that the catalyst loading can be decreased without any degradation of the catalyst as expected from the $^{31}P\{^{1}H\}$ NMR analyses mentioned above (effect of the

pressure section), even though it results in a slower kinetic. Based on these results, a catalyst loading of 2 mol% was selected to ensure a fast reaction.

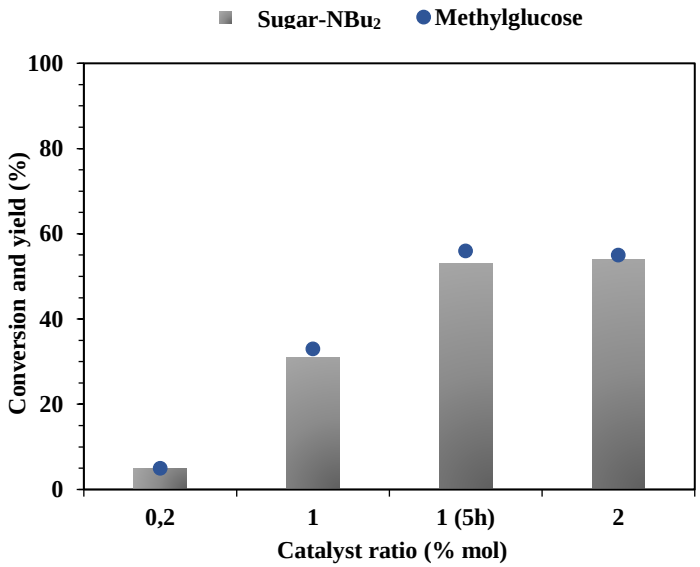
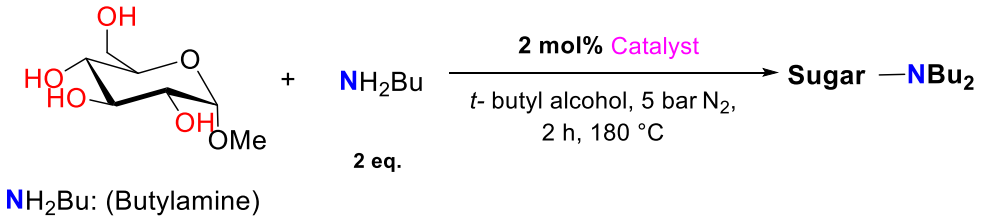


Figure 58. Effect of the catalyst loading. Reaction conditions: x mol% catalyst and methyl- α-D-glucoside (1 mmol), $BuNH_2$ (2 mmol), t-butyl alcohol (8.3 mL), 5 bar N_2, 2 h.

2.1.9. Ru-based homogeneous catalysts screening



Scheme 79. Ru-based homogeneous catalysts screening

The effect of various Ru-based catalysts with well-known catalytic activity in amination reactions *via* borrowing hydrogen was studied: $[RuClH(CO)(PPh_3)_3]$, $[RuH_2(CO)(PPh_3)_3]$, $[Ru_3(CO)_{12}]$, $[RuCl_3 \cdot xH_2O]$ (**Figure 59**, **Scheme 79**)[37–39,39–42].

When the reaction was carried out without any catalyst, a low conversion of 8% without the formation of the expected aminated products. This low conversion can be attributed to either degradation or polymerization of the sugar during the reaction. The two catalysts $[RuClH(CO)(PPh_3)_3]$ and $[RuH_2(CO)(PPh_3)_3]$ led to a similar methyl-α-D-glucoside conversions of 92 and 87% respectively, with a yields 91% and 86% respectively toward the

formation of tertiary amines (sugar-NBu_2). A decrease in methyl-α-D-glucoside conversion was observed with the use of $[Ru_3(CO)_{12}]$ and $[RuCl_3 \cdot xH_2O]$ since 66 and 51% conversion were obtained respectively even though excellent a yields of 66% and 47% respectively toward the formation Sugar-NBu_2 were achieved. In an attempt to increase the stability of the catalyst, 3 eq. PPh_3/Ru was added as ligand. In both cases, in the presence of PPh_3, the conversion increases up to 82% for $[Ru_3(CO)_{12}]$ and to 80% for $[RuCl_3.xH_2O]$ presumably due to the higher stability of the catalyst in the presence of triphenylphosphine as ligand. Indeed, it is well known that the combination of a metal precursor and a phosphine ligand can generate a more active ruthenium catalyst for the amination of alcohols[40,43].

The combination of $[RuCl_3 \cdot xH_2O]$ and PPh_3 was chosen to pursue this study since it presents similar catalytic activity, but lower cost and higher stability compared to the other metallic precursor tested.

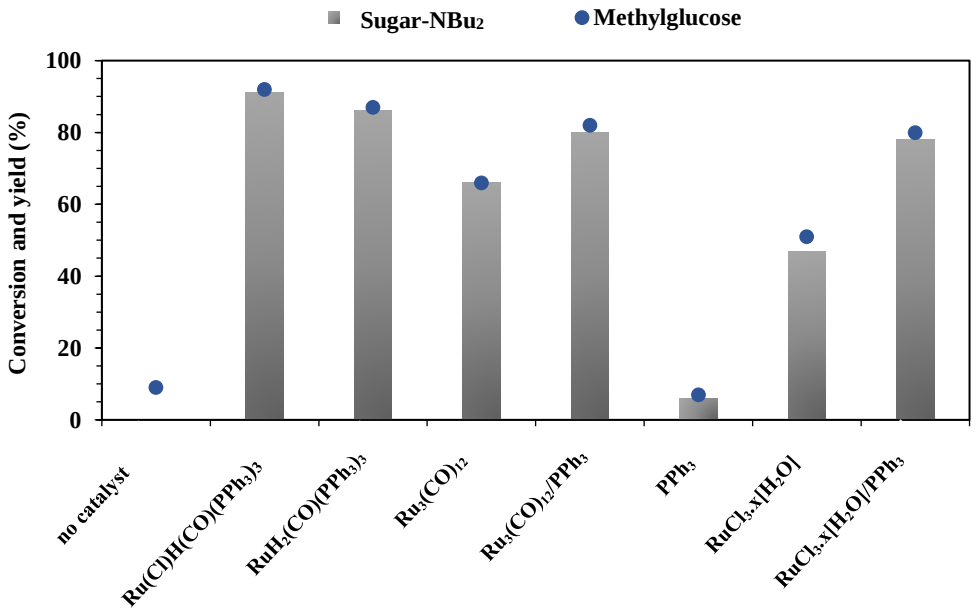
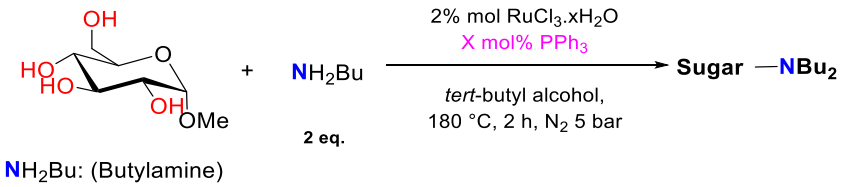


Figure 59. Amination of methyl-α-D-glucoside over catalysts-based Ru. Reaction conditions: 2 mol% catalyst Ru and 1/3 Ru/PPh_3, methyl- α-D-glucoside (1 mmol), $BuNH_2$ (2 mmol), t-butyl alcohol (8.3 mL), 5 bar N_2, 24 h.



Scheme 80. Effect of PPh_3 stoichiometry on the reaction

The effect of the PPh_3 stoichiometry was studied (**Figure 60**, **Scheme 80**). As mentioned earlier, the amination of methyl-α-D-glucoside in the presence of [$RuCl_3 \cdot xH_2O$] and in the absence of PPh_3 provide a conversion of 51% with a yield of 47% towards the formation of tertiary amines.

The addition of 3 eq. PPh_3 per Ru atom enhances the conversion of methyl-α-D-glucoside and the yield of sugar-NBu_2 to 80% and 78%, respectively. However, reducing the molar percentage of PPh_3 to 1 eq. /Ru results in a decrease in both conversion and yield of tertiary amines to 74 and 69%, respectively. Due to the improved stability of this catalytic system, the reaction was also conducted in the presence of air, as this type of catalyst is not typically stored under inert gas. Furthermore, it is known that oxygen (O_2) can sometimes enhance the system's performance by facilitating the initial oxidation step[24]. However, a lower conversion and yield of tertiary amines, 37% and 34% respectively were obtained indicating air or water sensitivity of the catalytically active species.

Based on these results, 2 mol% [$RuCl_3 \cdot xH_2O$] and 6 mol% PPh_3 thus arising in a 1/3 Ru/PPh_3 ratio were chosen to perform further investigations due to their ease of handling and cost-effectiveness.

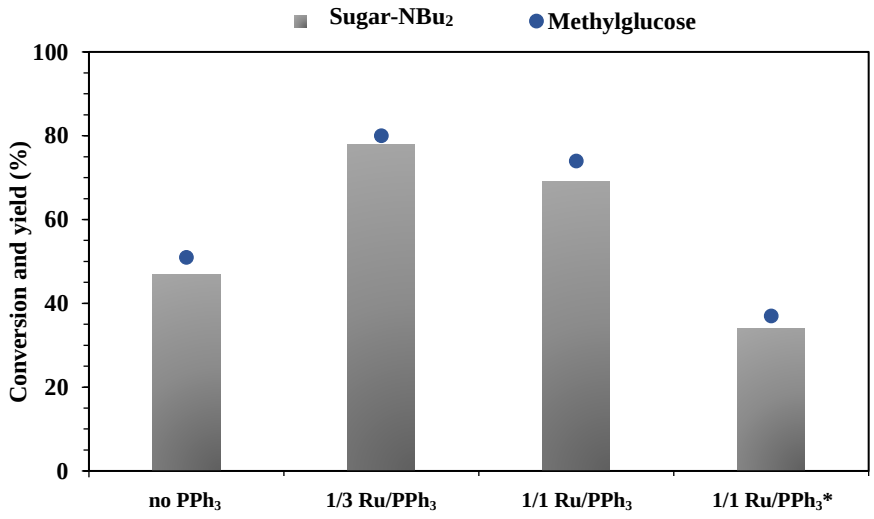
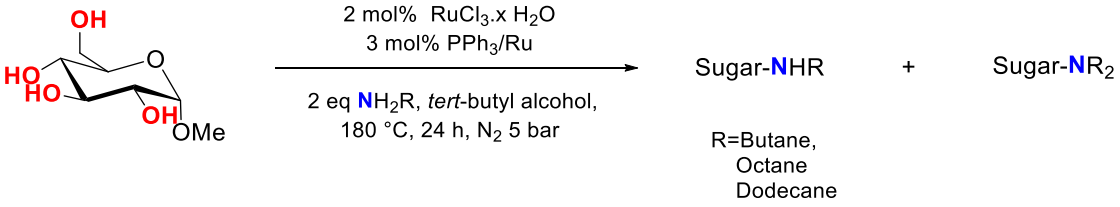


*Figure 60. Effect of Ru/PPh_3 stoechiometry on the formation of tertiary amines. Reaction conditions: 2 mol% [$RuCl_3 \cdot xH_2O$] and 1/X Ru /PPh_3, methyl- α-D-glucoside (1 mmol), $BuNH_2$ (2 mmol), t-butyl alcohol (8.3 mL), 5 bar N_2, 24 h, *5 bar air.*

2.2. Scope of the reaction



Scheme 81. Scope of the reaction in the presence of various alkylamines

In order to extend the scope of the reaction, various alkylamines with longer chains were used as nitrogen sources for the amination of methyl-α-D-glucoside (**Scheme 81**). Increasing the chain length allowed the obtention of similar conversion compared to butylamine **(Figure 61)**. However, slightly lower yield was obtained with long alkyl chains amines since 1 to 2% of secondary amines were observed whereas the formation of secondary amines was never observed during our optimization with butylamine as nitrogen source. Compared to the heterogeneous system reported in Chapter 3, the homogeneous system is providing a good group tolerance toward the length of the alkyl amine used as nitrogen source. Herein no polymeric material was detected, and no limitation due to solubility was observed.

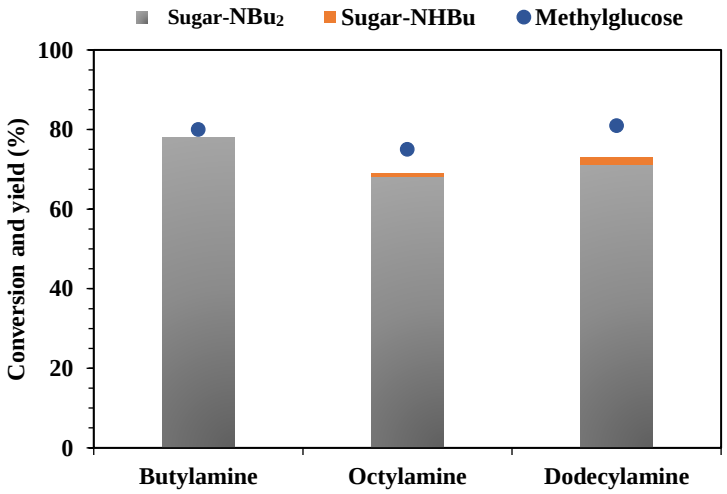


Figure 61. Hydrogen borrowing amination from methyl-α-D-glucoside using various alkylamines as nitrogen source. Reaction conditions: 2 mol% [$RuCl_3 \cdot xH_2O$] and 6 mol% PPh_3, methyl- α-D-glucoside (1 mmol), alkylamine (2 mmol), t-butyl alcohol (8.3 mL), 5 bar N_2, 24 h.

3. Conclusion

In conclusion, we have presented the selective mono-amination of methyl-α-D-glucoside. This system exhibits excellent atom economy as water is the only by-product formed. To the best of our knowledge, no other homogeneous catalytic system has been able to achieve selective amination of unprotected sugars without cleavage of C-C bonds using the hydrogen borrowing methodology. We have also demonstrated the selective synthesis of tertiary amines from methyl-α-D-glucoside and butylamine using the hydrogen borrowing methodology, with a simple and cost-effective system under inert atmosphere. Commercially available homogeneous catalysts, such as $[RuClH(CO)(PPh_3)_3]$ and $[RuCl_3 \cdot xH_2O]/PPh_3$, have proven to be highly efficient in the selective synthesis of a range of tertiary amines. Indeed, through the optimization of various experimental conditions, we have successfully achieved selective monoamination of the sugar with excellent yields of tertiary amines, reaching up to 91% with $[RuClH(CO)(PPh_3)_3]$ and 78% with the air stable $[RuCl_3.xH_2O]/PPh_3$. Furthermore, it has been demonstrated that this methodology can be applied to other alkylamines with longer chains, such as octylamine and dodecylamine, with similar results to those obtained with butylamine indicating a high group tolerance.

The mechanistic aspect of the reaction has been discussed. Whereas the heterogeneous system reported in Chapter 3 was able to selectively provide mono-aminated secondary amines, the use of a homogeneous catalyst provided the formation of the corresponding tertiary amines in excellent yields. Independently of the mechanism used, butylimine stands as the key intermediate for the formation of the tertiary amine. The selectivity divergence observed from homogeneous to heterogeneous system was attributed to the different ability of the catalyst to reduce the butylimine formed.

To complement this study, it would be interesting to apply this methodology to other sugars containing a greater number of carbohydrate units, such as oligo- or polysaccharides. This would allow the production of high-value molecules that could have specific industrial significance. Indeed, these molecules could be utilized as surfactants in various applications, including lubricants or surface cleaners.

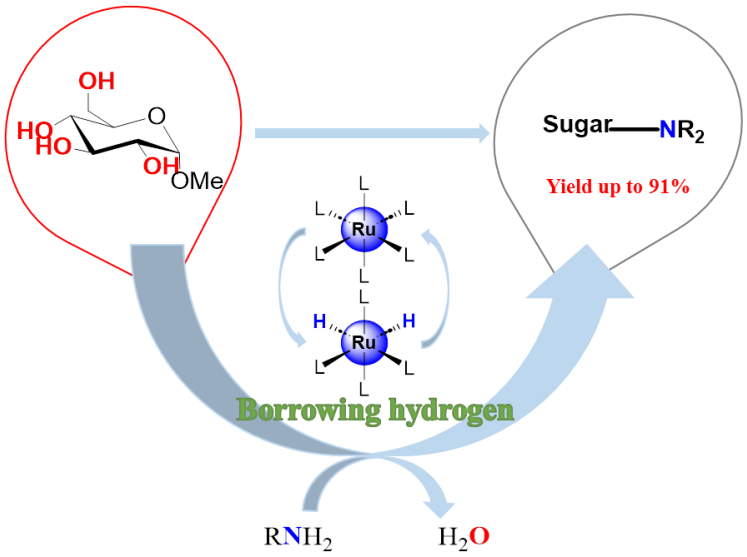


Figure 62. Graphical abstract of mono-amination of sugars over Ru-based homogeneous catalyst

4. References

(1) Grigg, R.; Mitchell, T. R. B.; Sutthivaiyakit, S.; Tongpenyai, N. Transition Metal-Catalysed N-Alkylation of Amines by Alcohols. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, No. 12, 611–612. https://doi.org/10.1039/C39810000611.

(2) Watanabe, Y.; Tsuji, Y.; Ohsugi, Y. The Ruthenium Catalyzed N-Alkylation and N-Heterocyclization of Aniline Using Alcohols and Aldehydes. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22* (28), 2667–2670. https://doi.org/10.1016/S0040-4039(01)92965-X.

(3) Cui, X.; Deng, Y.; Shi, F. Reductive N-Alkylation of Nitro Compounds to N-Alkyl and N,N-Dialkyl Amines with Glycerol as the Hydrogen Source. *ACS Catal.* **2013**, *3* (5), 808–811. https://doi.org/10.1021/cs400049b.

(4) Marichev, K. O.; Takacs, J. M. Ruthenium-Catalyzed Amination of Secondary Alcohols Using Borrowing Hydrogen Methodology. *ACS Catal.* **2016**, *6* (4), 2205–2210. https://doi.org/10.1021/acscatal.6b00175.

(5) Enyong, A. B.; Moasser, B. Ruthenium-Catalyzed N-Alkylation of Amines with Alcohols under Mild Conditions Using the Borrowing Hydrogen Methodology. *J. Org. Chem.* **2014**, *79* (16), 7553–7563. https://doi.org/10.1021/jo501273t.

(6) Jumde, V. R.; Gonsalvi, L.; Guerriero, A.; Peruzzini, M.; Taddei, M. A Ruthenium-Based Catalytic System for a Mild Borrowing-Hydrogen Process. *Mater. Sci. Eng. C* . **2015**, *2015* (8), 1829–1833. https://doi.org/10.1002/ejoc.201403636.

(7) Wetzel, A.; Wöckel, S.; Schelwies, M.; Brinks, M. K.; Rominger, F.; Hofmann, P.; Limbach, M. Selective Alkylation of Amines with Alcohols by Cp*–Iridium(III) Half-Sandwich Complexes. *Org. Lett.* **2013**, *15* (2), 266–269. https://doi.org/10.1021/ol303075h.

(8) Fujita, K.; Enoki, Y.; Yamaguchi, R. Cp∗Ir-Catalyzed N-Alkylation of Amines with Alcohols. A Versatile and Atom Economical Method for the Synthesis of Amines. *Tetrahedron* **2008**, *64* (8), 1943–1954. https://doi.org/10.1016/j.tet.2007.11.083.

(9) Zhang, G.; Yin, Z.; Zheng, S. Cobalt-Catalyzed N-Alkylation of Amines with Alcohols. *Org. Lett.* **2016**, *18* (2), 300–303. https://doi.org/10.1021/acs.orglett.5b03461.

(10) Elangovan, S.; Neumann, J.; Sortais, J.-B.; Junge, K.; Darcel, C.; Beller, M. Efficient and Selective N-Alkylation of Amines with Alcohols Catalysed by Manganese Pincer Complexes. *Nat Commun* **2016**, *7* (1), 12641. https://doi.org/10.1038/ncomms12641.

(11) Pelckmans, M.; Renders, T.; Vyver, S. V. de; Sels, B. F. Bio-Based Amines through Sustainable Heterogeneous Catalysis. *Green Chem.* **2017**, *19* (22), 5303–5331. https://doi.org/10.1039/C7GC02299A.

(12) Zhang, J.; Yang, J.; Li, X.; Liu, H.; Yao, X.; Xia, C.; Huang, Z. Recent Advances in the Efficient Synthesis of Useful Amines from Biomass-Based Furan Compounds and Their Derivatives over Heterogeneous Catalysts. *Catalysts* **2023**, *13* (3), 528. https://doi.org/10.3390/catal13030528.

(13) Hameury, S.; Bensalem, H.; De Oliveira Vigier, K. Sustainable Amination of Bio-Based Alcohols by Hydrogen Borrowing Catalysis. *Catalysts* **2022**, *12* (11). https://doi.org/10.3390/catal12111306.

(14) Pera-Titus, M.; Shi, F. Catalytic Amination of Biomass-Based Alcohols. *ChemSusChem* **2014**, *7* (3), 720–722. https://doi.org/10.1002/cssc.201301095.

(15) Cumpstey, I.; Agrawal, S.; Eszter Borbas, K.; Martín-Matute, B. Iridium-Catalysed Condensation of Alcohols and Amines as a Method for Aminosugar Synthesis. *Chem comm.* **2011**, *47* (27), 7827–7829. https://doi.org/10.1039/C1CC12800K.

(16) Tsuge, K.; Kubota, S.; Sakamoto, K.; Kitayama, K.; Nishimura, T. Ruthenium-Catalysed N-Alkylation of Anilines with Primary Carbohydrate Alcohols via Borrowing Hydrogen Strategy. *Chem. Commun.* **2023**, *59* (46), 7052–7055. https://doi.org/10.1039/D3CC01931D.

(17) Heider, C.; Pietschmann, D.; Vogt, D.; Seidensticker, T. Selective Synthesis of Primary Amines by Kinetic-Based Optimization of the Ruthenium-Xantphos Catalysed Amination of Alcohols with Ammonia. *ChemCatChem* **2022**, *14* (18), e202200788. https://doi.org/10.1002/cctc.202200788.

(18) Jia, L.; Makha, M.; Du, C.-X.; Quan, Z.-J.; Wang, X.-C.; Li, Y. Direct Hydroxyethylation of Amines by Carbohydrates via Ruthenium Catalysis. *Green Chem.* **2019**, *21* (11), 3127–3132. https://doi.org/10.1039/C9GC01195A.

(19) Pelckmans, M.; Mihaylov, T.; Faveere, W.; Poissonnier, J.; Van Waes, F.; Moonen, K.; Marin, G. B.; Thybaut, J. W.; Pierloot, K.; Sels, B. F. Catalytic Reductive Aminolysis of Reducing Sugars: Elucidation of Reaction Mechanism. *ACS Catal.* **2018**, *8* (5), 4201–4212. https://doi.org/10.1021/acscatal.8b00619.

(20) Pelckmans, M.; Vermandel, W.; Van Waes, F.; Moonen, K.; Sels, B. F. Low-Temperature Reductive Aminolysis of Carbohydrates to Diamines and Aminoalcohols by Heterogeneous Catalysis. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56* (46), 14540–14544. https://doi.org/10.1002/anie.201708216.

(21) Song, S.; Qu, J.; Han, P.; Hülsey, M. J.; Zhang, G.; Wang, Y.; Wang, S.; Chen, D.; Lu, J.; Yan, N. Visible-Light-Driven Amino Acids Production from Biomass-Based Feedstocks over Ultrathin CdS Nanosheets. *Nat. Commun.* **2020**, *11* (1), 4899. https://doi.org/10.1038/s41467-020-18532-3.

(22) Podyacheva, E.; Afanasyev, O. I.; Vasilyev, D. V.; Chusov, D. Borrowing Hydrogen Amination Reactions: A Complex Analysis of Trends and Correlations of the Various Reaction Parameters. *ACS Catal.* **2022**, *12* (12), 7142–7198. https://doi.org/10.1021/acscatal.2c01133.

(23) Wang, C.; Chen, C.; Han, J.; Zhang, J.; Yao, Y.; Zhao, Y. Insight into O2-Promoted Base-Catalyzed N-Alkylation of Amines with Alcohols. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015* (13), 2972–2977. https://doi.org/10.1002/ejoc.201500086.

(24) Liu, C.; Liao, S.; Li, Q.; Feng, S.; Sun, Q.; Yu, X.; Xu, Q. Discovery and Mechanistic Studies of a General Air-Promoted Metal-Catalyzed Aerobic N-Alkylation Reaction of Amides and Amines with Alcohols. *J. Org. Chem.* **2011**, *76* (14), 5759–5773. https://doi.org/10.1021/jo200862p.

(25) Pelckmans, M.; Mihaylov, T.; Faveere, W.; Poissonnier, J.; Van Waes, F.; Moonen, K.; Marin, G. B.; Thybaut, J. W.; Pierloot, K.; Sels, B. F. Catalytic Reductive Aminolysis of Reducing Sugars: Elucidation of Reaction Mechanism. *ACS Catal.* **2018**, *8* (5), 4201–4212. https://doi.org/10.1021/acscatal.8b00619.

(26) Cabrero-Antonino, J. R.; Adam, R.; Papa, V.; Beller, M. Homogeneous and Heterogeneous Catalytic Reduction of Amides and Related Compounds Using Molecular Hydrogen. *Nat. Commun.* **2020**, *11* (1), 3893. https://doi.org/10.1038/s41467-020-17588-5.

(27) Qi, H.; Yang, J.; Liu, F.; Zhang, L.; Yang, J.; Liu, X.; Li, L.; Su, Y.; Liu, Y.; Hao, R.; Wang, A.; Zhang, T. Highly Selective and Robust Single-Atom Catalyst Ru1/NC for Reductive Amination of Aldehydes/Ketones. *Nat Commun* **2021**, *12* (1), 3295. https://doi.org/10.1038/s41467-021-23429-w.

(28) Feller, M. Hydrogenation of Nitriles and Imines for Hydrogen Storage. *Phys. Sci. Rev.* **2019**, *4* (3). https://doi.org/10.1515/psr-2018-0033.

(29) Alabugin, I. V.; Kuhn, L.; Krivoshchapov, N. V.; Mehaffy, P.; Medvedev, M. G. Anomeric Effect, Hyperconjugation and Electrostatics: Lessons from Complexity in a Classic Stereoelectronic Phenomenon. *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50* (18), 10212–10252. https://doi.org/10.1039/D1CS00564B.

(30) Lamine, W.; Guégan, F.; Jérôme, F.; Frapper, G. Theoretical Exploration of the Reactivity of Cellulose Models under Non-Thermal Plasma Conditions—Mechanistic and NBO Studies. *J. Comput. Chem* **2022**, *43* (20), 1334–1341. https://doi.org/10.1002/jcc.26934.

(31) Del Zotto, A.; Baratta, W.; Sandri, M.; Verardo, G.; Rigo, P. Cyclopentadienyl RuII Complexes as Highly Efficient Catalysts for the N-Methylation of Alkylamines by Methanol. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, *2004* (3), 524–529. https://doi.org/10.1002/ejic.200300518.

(32) Naskar, S.; Bhattacharjee, M. Selective N-Monoalkylation of Anilines Catalyzed by a Cationic Ruthenium(II) Compound. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48* (19), 3367–3370. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2007.03.075.

(33) Hsiao, C.-M.; Chen, Y.-F.; Lin, C.-H.; Hu, C.-H.; Cai, Y.-R.; Huang, J.-H. Catalytic Amination of Benzyl Alcohol Using Ruthenium Cymene Compounds Containing Bidentate N,O-Donor Ancillary Ligands. *J. Organomet. Chem.* **2018**, *861*, 10–16. https://doi.org/10.1016/j.jorganchem.2018.02.029.

(34) Komanoya, T.; Kinemura, T.; Kita, Y.; Kamata, K.; Hara, M. Electronic Effect of Ruthenium Nanoparticles on Efficient Reductive Amination of Carbonyl Compounds. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139* (33), 11493–11499. https://doi.org/10.1021/jacs.7b04481.

(35) Imm, S.; Bähn, S.; Zhang, M.; Neubert, L.; Neumann, H.; Klasovsky, F.; Pfeffer, J.; Haas, T.; Beller, M. Improved Ruthenium-Catalyzed Amination of Alcohols with Ammonia: Synthesis of Diamines and Amino Esters. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50* (33), 7599–7603. https://doi.org/10.1002/anie.201103199.

(36) Niemeier, J.; Engel, R. V.; Rose, M. Is Water a Suitable Solvent for the Catalytic Amination of Alcohols? *Green Chem.* **2017**, *19* (12), 2839–2845. https://doi.org/10.1039/C7GC00422B.

(37) Pera-Titus, M.; Shi, F. Catalytic Amination of Biomass-Based Alcohols. *ChemSusChem* **2014**, *7* (3), 720–722. https://doi.org/10.1002/cssc.201301095.

(38) Heider, C.; Pietschmann, D.; Vogt, D.; Seidensticker, T. Selective Synthesis of Primary Amines by Kinetic-Based Optimization of the Ruthenium-Xantphos Catalysed Amination of Alcohols with Ammonia. *ChemCatChem* **2022**, *14* (18), e202200788. https://doi.org/10.1002/cctc.202200788.

(39) Hollmann, D.; Tillack, A.; Michalik, D.; Jackstell, R.; Beller, M. An Improved Ruthenium Catalyst for the Environmentally Benign Amination of Primary and Secondary Alcohols. *Chem. Asian J.* **2007**, *2* (3), 403–410. https://doi.org/10.1002/asia.200600391.

(40) Imm, S.; Bähn, S.; Neubert, L.; Neumann, H.; Beller, M. An Efficient and General Synthesis of Primary Amines by Ruthenium-Catalyzed Amination of Secondary Alcohols with Ammonia. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **2010**, *49* (44), 8126–8129. https://doi.org/10.1002/anie.201002576.

(41) Luo, J.; Wu, M.; Xiao, F.; Deng, G. Ruthenium-Catalyzed Direct Amination of Alcohols with Tertiary Amines. *Tetrahedron Letters* **2011**, *52* (21), 2706–2709. https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.03.084.

(42) Tsuji, Y.; Huh, K. T.; Ohsugi, Y.; Watanabe, Y. Ruthenium Complex Catalyzed N-Heterocyclization. Syntheses of N-Substituted Piperidines, Morpholines, and Piperazines from Amines and 1,5-Diols. *J. Org. Chem.* **1985**, *50* (9), 1365–1370. https://doi.org/10.1021/jo00209a004.

(43) Tillack, A.; Hollmann, D.; Mevius, K.; Michalik, D.; Bähn, S.; Beller, M. Salt-Free Synthesis of Tertiary Amines by Ruthenium-Catalyzed Amination of Alcohols. *EurJOC.* **2008**, *2008* (28), 4745–4750. https://doi.org/10.1002/ejoc.200800671.

Conclusion Générale et Perspectives

L'amination directe du méthyl-α-D-glucoside a été effectuée en présence de catalyseurs à base de ruthénium homogènes et hétérogènes. Cette méthode, s'appuyant sur la réaction d'auto-transfert d'hydrogène, a été utilisée sur un sucre uniquement protégé sur la position anomérique afin d'éviter la réaction d'amination réductrice de la fonction anomérique. Elle permet d'accéder aux sucres aminés correspondant sans rupture de liaisons C-C. Ce système présente une excellente économie d'atomes car l'eau est le seul sous-produit généré. Le principal défi de ces travaux est de contrôler la sélectivité de la réaction, que ce soit vers la mono-amination du sucre, mais également vers la formation d'amines secondaires ou d'amines tertiaires. Ces travaux se sont divisés en deux parties. La première partie a eu pour objectif de réaliser cette réaction en utilisant un système catalytique hétérogène tandis que le deuxième objectif a été d'étudier cette réaction en présence d'un catalyseur homogène. Ceci a permis d'étudier l'influence du système catalytique sur la sélectivité de la réaction d'amination.

La réaction d'amination d'alcools du méthyl-α-D-glucoside a été réalisée en premier lieu en présence d'un catalyseur hétérogène commercial Ru/C. En ajustant la quantité de catalyseur jusqu'à 30 wt%, la pression d'hydrogène à 50 bar, la température de réaction à 180 °C, dans le *tert*-butanol comme solvant avec un rapport molaire de 1/5 sucre/butylamine, nous avons pu accéder à un procédé efficace et sélectif permettant la formation de mono-amines secondaires avec un rendement allant jusqu'à 79%. La réaction nécessite de l'hydrogène supplémentaire qui joue un rôle important pour la sélectivité de la réaction. Le catalyseur utilisé est recyclable jusqu'à 10 fois sans perte significative d'activité catalytique. Il a également été montré que cette méthodologie pouvait être étendue à l'utilisation de diverses amines aliphatiques comme source d'azote, bien que leur solubilité se soit révélée d'une importance critique pour la sélectivité de la réaction. Enfin, la compréhension de cette sélectivité a pu être rationalisée à l'aide de plusieurs études mécanistiques et computationnelles.

Le deuxième objectif de ces travaux a été d'étudier cette réaction d'amination du méthyl-α-D-glucoside par auto-transfert d'hydrogène à l'aide d'un catalyseur homogène à base de Ru. Cette réaction a été réalisée en présence de catalyseurs homogènes commerciaux. Grâce à une optimisation des diverses conditions expérimentales, nous avons réussi à obtenir une mono-amination sélective du sucre avec d'excellents rendements en amines tertiaires, atteignant jusqu'à 91 % avec $[RuClH(CO)(PPh_3)_3]$ et 78 % avec un catalyseur stable à l'air tel que le

[$RuCl_3.xH_2O$]/PPh_3. Il a été démontré que l'ajout d'un ligand permettait d'augmenter de manière significative la conversion ainsi que le rendement des produits. Cette méthodologie peut être appliquée à d'autres alkylamines à chaînes plus longues, telles que l'octylamine et la dodécylamine, avec des résultats similaires à ceux obtenus avec la butylamine montrant la robustesse de cette méthode. Le mécanisme de la réaction a été également étudié. Il a été montré que la butylimine est l'intermédiaire clé pour la formation de d'amines tertiaires.

La sélectivité de la réaction a donc pu être contrôlée en fonction de la nature du catalyseur employé. L'utilisation d'un système hétérogène conduit à la formation de d'amines secondaires tandis qu'effectuer cette réaction en présence d'un système homogène favorise la formation d'amines tertiaires. Cette différence de sélectivité entre les deux systèmes catalytiques peut être expliquée par la différence de réactivité entre les deux catalyseurs. En effet, la formation d'amines tertiaires n'est possible que si de la butylimine se forme. Or, l'utilisation de dihydrogène en présence du Ru/C qui a une grande capacité de réduction par rapport au système homogène utilisé réduit la butylimine dès qu'elle se forme et conduit donc aux amines secondaires.

Malgré l'efficacité de ces deux systèmes catalytiques, il serait intéressant de pouvoir réaliser cette réaction en utilisant des catalyseurs à base de métaux non nobles tels que le nickel ou le cobalt qui sont également connus pour leurs efficacités dans cette réaction. De plus, la séparation des différents isomères obtenus reste un défi majeur en raison de leurs polarités similaires. Il serait intéressant de développer une méthode de purification efficace pour isoler les différentes amines secondaires et tertiaires obtenues lors de la réaction. Il a également été vu que l'ajout d'un additif dans la réaction d'auto-transfert d'hydrogène peut avoir un impact significatif sur l'activité du catalyseur et l'environnement réactionnel utilisé. Il serait alors intéressant d'étudier son influence au sein de notre système afin de réaliser cette méthodologie dans des conditions plus douces (température plus faible que 180 °C).

Pour compléter cette étude, cette méthodologie pourra être appliquée à d'autres sucres contenant un plus grand nombre d'unités glucidiques, comme les oligo- ou les polysaccharides. Cela permettrait de produire des molécules à haute valeur ajoutée qui pourraient avoir un grand intérêt industriel. En effet, elles pourraient être utilisées comme tensioactifs dans diverses applications, notamment des lubrifiants ou des nettoyants de surface.