



**HAL**  
open science

# Synthèse multicomposant d'amines $\alpha$ , $\alpha$ -disubstituées

Caroline Haurena

► **To cite this version:**

Caroline Haurena. Synthèse multicomposant d'amines  $\alpha$ ,  $\alpha$ -disubstituées. Autre. Université Paris-Est, 2010. Français. NNT : 2010PEST1065 . tel-00596881

**HAL Id: tel-00596881**

**<https://theses.hal.science/tel-00596881>**

Submitted on 30 May 2011

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

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

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Est  
Ecole Doctorale SIE : Sciences, Ingénierie et Environnement  
Spécialité : Chimie Organique

Présentée par :

**Caroline Hauréna**

Pour obtenir le grade de docteur de l'Université Paris-Est

**Sujet de la thèse :**

Réaction entre organozinciques aromatiques ou benzyliques, amines et  
aldéhydes : Synthèse multicomposant d'amines  $\alpha,\alpha$ -disubstituées

*Thèse soutenue le 11 octobre 2010 devant le jury composé de :*

**Pr. Laurent Elkaïm**, rapporteur

**Dr. Julien Legros**, rapporteur

**Pr. Jean Rodriguez**, examinateur

**Dr. Jacques Royer**, examinateur

**Dr. Olivier Lavergne**, examinateur

**Pr. Thierry Martens**, examinateur

**Dr. Erwan Le Gall**, examinateur



## Remerciements

Ce projet de thèse a été réalisé à partir d'octobre 2007 au sein du laboratoire ESO « Electrochimie et Synthèse Organique », une des six équipes de l'Institut de Chimie et des Matériaux de Paris-Est. Je tiens à remercier le Pr Jean-Yves Nédelec, directeur du laboratoire au début de ma thèse, pour m'avoir accueilli au sein du laboratoire.

Ce projet a été mené sous la direction du Pr. Thierry Martens. Je le remercie pour m'avoir offert l'opportunité de travailler sur un projet scientifique intéressant et stimulant. Je le remercie tout particulièrement pour ses conseils et sa disponibilité lors de la rédaction du manuscrit. Ce projet a été co-encadré par le Dr. Erwan Le Gall. Je le remercie pour m'avoir également offert l'opportunité de travailler sur ce projet ainsi que pour sa disponibilité et ses conseils tout au long de ces 3 années de thèse.

J'adresse mes sincères remerciements à M. Laurent Elkaïm, professeur à l'ENSTA, ainsi qu'à M. Julien Legros, chargé de Recherche au laboratoire BIOCIS-CNRS, pour m'avoir fait l'honneur d'être les rapporteurs scientifiques de ce travail.

Mes remerciements vont également à M. Jean Rodriguez, professeur à l'iSm2, Institut des Sciences Moléculaires de Marseille, à M. Jacques Royer, directeur de Recherche au laboratoire Synthèse et Structure de Molécules d'Intérêt Pharmacologique de l'université René Descartes, ainsi qu'à M. Olivier Lavergne, responsable scientifique au sein du groupe IPSEN qui ont bien voulu examiner et juger ce projet de thèse.

Je remercie M. Michel Troupel pour sa disponibilité et ses précieuses remarques sur le projet de thèse. Je remercie également M. Jacques Penelle pour m'avoir permis d'utiliser le ReactIR. J'associe également à ces remerciements M. Michael Rivard, notamment pour les discussions scientifiques autour du ReactIR, ainsi que M. Christophe Pichon pour ses conseils RMN et autres et plus largement pour leurs sympathies et les moments agréables passés à leurs côtés.

Je tiens également à adresser mes sincères remerciements à Mme Isabelle Lachaise, ACO du laboratoire, pour sa disponibilité au moindre problème sécurité, et plus largement pour sa bonne humeur.

Je remercie aussi Mme Christine Jacobowicz, responsable de la GC-MS, pour toutes les analyses effectuées, tous ses conseils et les entretiens effectués de la CPG, mais aussi pour sa gentillesse et sa disponibilité.

Je remercie également les autres permanents du laboratoire : M. Eric Leonel et M. Jean-Paul Paugam, qui tout deux, par leurs discussions sur « St Jean » et les débats rugbylistiques ont mis un peu de Sud-Ouest dans le laboratoire. J'ajouterai aussi Mme Sylvie Condon, M. Rachid Bardadhi, Mme Christine Cachet-Vivier ainsi que Mme Gladys Bernari et Mr. Daniel Dupré pour leur convivialité.

Un grand merci à Mme Annie Marleix, ancienne secrétaire du laboratoire, pour tous ses conseils et sa bonne humeur. J'associe également Pascal Thomas pour tous ses dépannages techniques et sa sympathie.

Je remercie infiniment Mlle Céline Laurencé pour tous les bons moments passés ensemble. Un grand merci pour son soutien et son écoute. Je te souhaite sincèrement tout le meilleur pour la suite et tout mon courage pour cette dernière année de thèse.

Je remercie évidemment Mlle Ines N'go et M. Rogerio Tavares pour la très bonne ambiance créée autour de la gazette de l'ESO.

Je n'oublie pas également de remercier tous les non permanents croisés au long de ces trois années pour les agréables moments passés en leur compagnie : Moussa Diomandé, Bénédicte Cassirame, Carine Bughin, Claire Ceballos, Ivan Roche mais aussi Isabelle Aillaud, postdoctorante durant l'année 2008/2009, que je remercie aussi pour nos discussions autour des  $\alpha$ -aminoesters. Je tiens également à remercier Mlle Julia Bensemhoun pour sa gentillesse, en te souhaitant le meilleur pour la suite.

Je tiens également à remercier, Mlle Jeanne-Marie Begouin et M. Stéphane Sengmany que j'ai eu l'occasion de croiser à plusieurs reprises.

Je remercie également les « voisins » du SPC : M. Julien Babinot, pour sa disponibilité aussi bien pour les analyses infrarouge que pour les déplacements du ReactIR et M. Nicolas Illy et surtout je les remercie pour leur bonne humeur communicative.

Je remercie également Guillaume Sahli, stagiaire de L3, durant l'année 2008, pour son aide à la mise au point des réactions diastéréosélectives à l'aide de (*L*)-proline.

Je finirai en remerciant évidemment mes proches, qui m'ont aidé tout au long de cette thèse. Par leur présence quotidienne, cette thèse a pu être menée à bien. Dans l'ombre, leur écoute au jour le jour a été plus que primordiale pour la conduite de ce projet. L'ensemble de ces travaux leur est dédié.



## Résumé

Les réactions multicomposant sont des réactions faisant intervenir au minimum trois composés pour la préparation d'un produit contenant la majeure partie des atomes de départ. Elles constituent l'un des procédés les plus performants en synthèse organique. En diminuant les coûts et les rejets par rapport aux réactions classiques de chimie organique, elles sont également plus économes et plus respectueuses de l'environnement. De plus, en permettant la formation rapide et efficace d'une large librairie de molécules complexes à partir de substrats simples, elles représentent un outil à forte valeur ajoutée dans le domaine pharmaceutique pour l'élaboration de chimiothèques. Face à ces enjeux, le laboratoire a développé en 2006 une réaction multicomposant de type Mannich entre des organozinciques aromatiques, des amines secondaires et des aldéhydes. Cette réaction permet la synthèse en une opération d'une variété de diarylméthylamines, dont la structure amine  $\alpha,\alpha$ -disubstituée est rencontrée dans de nombreux composés d'intérêt pharmacologique.

A partir de ces travaux, le premier objectif du projet de thèse a été d'étendre la réaction multicomposant à d'autres types d'amines  $\alpha,\alpha$ -disubstituées. Tout d'abord, la préparation de nombreuses  $\beta$ -aryléthylamines, et notamment d' $\alpha$ -aminoesters, a été mise au point de manière rapide et efficace à l'aide d'organozinciques benzyliques formés *in situ* dans des conditions de type Barbier. Ces conditions opératoires présentent l'avantage d'éviter l'étape préliminaire de formation de l'organozincique. En raison de l'intérêt de ces composés, la synthèse d' $\alpha$ -aminoesters à partir d'organozinciques aromatiques a ensuite été réalisée, en préformant l'organométallique à partir du dérivé bromé correspondant par une catalyse au cobalt.

Au delà de l'extension de cette réaction, le deuxième objectif du projet de thèse a été de développer des versions diastéréosélectives de la réaction multicomposant à partir d'amines chirales. Des résultats corrects en termes de diastéréosélectivité ont été obtenus, notamment à l'aide de (*R*)-phényléthylamine. Dans un dernier temps, le mécanisme réactionnel a été étudié par suivi de la réaction par infrarouge à l'aide d'un appareillage ReactIR. Les données recueillies sur les intermédiaires réactionnels potentiels serviront de base pour l'élaboration de stratégies énantiosélectives.

**Mots clés : réaction multicomposant, organozinciques, amines  $\alpha,\alpha$ -disubstituées,  $\alpha$ -aminoesters.**



## Summary

Multicomponent reactions are processes in which at least three starting materials react together to form a final compound containing most of the starting atoms. They constitute one of the most efficient processes in synthetic organic chemistry. They are also more economical and environmentally friendly than classic organic reactions. Moreover, since they allow a straightforward access to large libraries of compounds containing the same core unit, they represent a valuable tool for pharmaceutical industries, especially for high-throughput screening. In 2006, the laboratory developed a Mannich-type multicomponent reaction between aromatic organozinc compounds, aldehydes and secondary amines allowing the efficient preparation of diarylmethylamines. These structures, and more generally the  $\alpha,\alpha$ -disubstituted amine core unit, are found in a large range of compounds displaying diverse pharmacological properties.

The main purpose of this PhD project was to extend the multicomponent process to other types of  $\alpha,\alpha$ -disubstituted amines. In the first part of this work, a range of  $\beta$ -arylethylamines, and in particular those bearing a carboxyethyl group at the position  $\alpha$  to the nitrogen, have been prepared starting from in situ-generated benzylic organozinc compounds (Barbier-like conditions), carbonyl compounds and primary or secondary amines. These conditions present the advantage to avoid the pre-formation of the organometallic compound. Due to their broad potential applications, the synthesis of  $\alpha$ -aminoesters has also been undertaken starting from functionalized aromatic organozinc species. It could be noticed that in this case, due to possible side-reactions, the formation of the organometallic reagent had to be undergone prior to the three-component coupling. In a second part of this work, diastereoselective versions of the reaction have been developed starting from chiral amines. Interesting results, regarding both chemical yields and diastereoselectivity, have been obtained, especially with (*R*)-phenylethylamine. Concomitantly, the mechanism was evaluated via the monitoring of the reaction by in-situ infrared spectroscopy (ReactIR apparatus). Data obtained should help to develop strategies for the further development of enantioselective versions of the reaction.

**Key words: Multicomponent reaction; Organozinc compound;  $\alpha,\alpha$ -disubstituted amines;  $\alpha$ -aminoesters**



## Sommaire

|   |    |
|---|----|
| <b>Abréviations</b> .....   | 15 |
| <b>Introduction générale</b> .....  | 17 |
| <b>Chapitre 1 Les amines <math>\alpha,\alpha</math>-disubstituées</b> .....     | 19 |
| A. Intérêt pharmacologique des amines $\alpha,\alpha$ -disubstituées.....       | 21 |
| B. Rappels bibliographiques sur les voies de synthèse.....                      | 22 |
| I. Introduction sur les différentes voies de synthèses séquentielles.....       | 22 |
| 1. Voie 1 : Alkylation d'amines.....  | 22 |
| 2. Voie 2 : Amination réductrice.....   | 24 |
| 3. Voie 3 : Hydroamination.....   | 29 |
| 4. Voie 4 : Hydroaminoalkylation.....   | 30 |
| 5. Voie 5 : Addition sur des imines.....  | 32 |
| a. Addition sur des cétones énolisables et dérivés.....                         | 32 |
| i. Addition de cétones énolisables.....   | 32 |
| ii. Addition d'énolates.....  | 34 |
| iii. Addition de malonates .....  | 37 |
| b. Addition de type Friedel & Crafts.....                                       | 38 |
| c. Addition d'acide cyanhydrique .....  | 40 |
| d. Addition d'organométalliques.....  | 43 |
| i. Additions diastéréosélective et organocatalysée.....                         | 43 |
| ii. Addition catalysée à l'aide d'organométalliques.....                        | 45 |
| e. Addition sur des équivalents d'imines.....                                   | 47 |
| f. Addition de diènone : réaction de Mannich vinylogue.....                     | 50 |
| g. Addition radicalaire.....  | 51 |
| II. Les réactions multicomposant.....   | 53 |
| 1. Principe.....  | 53 |
| 2. Historique.....  | 54 |
| 3. La réaction de Mannich.....  | 56 |
| a. Principe.....  | 56 |
| b. Synthèses multicomposant dérivées de la réaction de<br>Mannich initiale..... | 59 |

|  |  |           |
|--|--|-----------|
| i.   | Synthèse à partir de cétones énolisables et dérivés.....   | 59        |
| ii.  | Synthèse à partir d'alcynes terminaux.....   | 61        |
| iii.   | Synthèse à partir d'acides organoboroniques : réaction<br>de Petasis.....                            | 64        |
| iv.  | Réaction de Mannich aromatique.....  | 66        |
| C.   | Synthèse développée au laboratoire avant le début du projet de thèse.....                            | 67        |
| <b>Chapitre 2 Synthèse de <math>\beta</math>-aryléthylamines dans des conditions de type Barbier..</b> |  | <b>71</b> |
| A.   | Rappels bibliographiques.....  | 72        |
| I.   | Principe de la synthèse dans des conditions de type Barbier.....                                     | 72        |
| II.  | Synthèse d'amines $\alpha,\alpha$ -disubstituées dans des conditions de type Barbier                 | 72        |
| 1.   | Addition sur des imines ou dérivés.....  | 72        |
| 2.   | Réaction de Mannich dans des conditions de type Barbier.....   | 73        |
| B.   | Synthèse d'amines $\alpha,\alpha$ -disubstituées dans des conditions de type Barbier.....            | 74        |
| I.   | Résultats préliminaires.....   | 74        |
| II.  | Synthèse de $\beta$ -aryléthylamines.....  | 77        |
| 1.   | Variation de l'amine et de l'aldéhyde.....   | 77        |
| 2.   | Variation du dérivé bromé benzylique.....  | 79        |
| III.   | Synthèse d' $\alpha$ -aminoesters.....   | 85        |
| 1.   | Synthèse d' $\alpha$ -aminoesters à partir d'organozinciques benzyliques..                           | 85        |
| 2.   | Synthèse d' $\alpha$ -aminoesters à partir d'organozinciques aromatiques..                           | 87        |
| <b>Chapitre 3 Synthèse d'<math>\alpha</math>-aminoesters à partir d'organozinciques aromatiques..</b>  |  | <b>89</b> |
| A.   | Préparation des organozinciques aromatiques.....   | 90        |
| I.   | Rappels bibliographiques sur la synthèse d'organozinciques aromatiques                               | 90        |
| 1.   | Insertion directe de zinc dans la liaison carbone-halogène.....                                      | 90        |
| 2.   | Transmétallation stœchiométrique.....  | 92        |
| II.  | Synthèses d'organozinciques aromatiques développées au laboratoire....                               | 93        |
| 1.   | Procédé électrochimique.....   | 94        |
| 2.   | Procédé chimique.....  | 95        |
| B.   | Synthèse d' $\alpha$ -aminoesters formés à partir d'organozinciques aromatiques.....                 | 97        |
| I.   | Mise au point de la synthèse d' $\alpha$ -aminoesters à partir d'organozinciques<br>aromatiques..... | 98        |
| 1.   | Mise au point de la réaction multicomposant à l'aide de bromure<br>de phénylzinc.....                | 98        |

|  |  |            |
|--|--|------------|
| a.   | Influence de la température.....   | 98         |
| b.   | Ajout de sels organométalliques, influence de la quantité<br>d'organozincique aromatique.....              | 99         |
| c.   | Influence de la quantité de glyoxylate d'éthyle.....   | 100        |
| 2.   | Mise au point de la réaction multicomposant avec l'organozincique<br>dérivé du bromoanisole.....           | 101        |
| 3.   | Mise au point de la réaction multicomposant avec l'organozincique<br>dérivé du bromobenzoate d'éthyle..... | 103        |
| 4.   | Influence du cobalt.....   | 108        |
| II.  | $\alpha$ -aminoesters préparés au laboratoire à partir d'organozinciques<br>aromatiques.....               | 113        |
| <b>Chapitre 4 Synthèses diastéréosélectives d'amines <math>\alpha,\alpha</math>-disubstituées.....</b> |  | <b>117</b> |
| A.   | Synthèses diastéréosélectives à partir d'amines chirales.....  | 118        |
| I.   | Amines chirales dérivées d' $\alpha$ -aminoacides.....   | 118        |
| 1.   | Emploi de ( <i>L</i> )-proline et dérivés.....   | 118        |
| a.   | Réaction multicomposant à l'aide d'organozinciques<br>benzyliques.....                                     | 119        |
| b.   | Réaction multicomposant à l'aide d'organozinciques<br>aromatiques.....                                     | 121        |
| 2.   | Emploi d' $\alpha$ -aminoesters non cycliques.....   | 124        |
| II.  | Autres amines chirales.....  | 128        |
| 1.   | Amines chirales primaires.....   | 128        |
| 2.   | Amine chirale secondaire dérivée de la pipérazine.....   | 133        |
| B.   | Etude mécanistique.....  | 136        |
| I.   | Introduction.....  | 136        |
| II.  | Présentation du ReactIR.....   | 137        |
| III.   | Suivi réactionnel lors de l'emploi d'amines primaires.....   | 138        |
| IV.  | Suivi réactionnel lors de l'emploi d'amines secondaires.....   | 143        |
| <b>Conclusions.....</b>  |  | <b>149</b> |
| <b>Perspectives.....</b>   |  | <b>151</b> |
| <b>Partie expérimentale.....</b>   |  | <b>155</b> |



## Abréviations

|   |          |  |
|---|----------|--|
|   | <i>A</i> | <b>EDG</b> : groupement donneur d'électrons  |
| <b>Ac</b> : acétyle                                       |          | <b>EWG</b> : groupement attracteur d'électrons                                     |
|   | <i>B</i> | <b>eq.</b> : équivalent  |
| <b>BINAP</b> : 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyl |          | <b>Et</b> : éthyle   |
| <b>BINOL</b> : 1,1'-Bi-2-naphthol                         |          | <i>I</i>   |
| <b>Bn</b> : benzyle                                       |          | <b><i>i</i>-Pr</b> : isopropyle  |
| <b>bpy</b> : 2,2'-bipyridine                              |          | <i>M</i>   |
| <b>Bu</b> : butyle  |          | <b>MeCN</b> : acétonitrile   |
|   | <i>C</i> | <b>MeOH</b> : méthanol   |
| <b>cat.</b> : catalyseur                                  |          | <i>N</i>   |
| <b>CAN</b> : Cérium (IV) ammonium nitrate                 |          | <b>NMP</b> : <i>N</i> -méthylpyrrolidine   |
| <b>COD</b> : 1,5-Cyclooctadiène                           |          | <i>P</i>   |
|   | <i>D</i> | <b><i>p</i></b> : para   |
| <b>dppf</b> : 1,1'-bis(diphénylphosphino)ferrocène        |          | <b><i>p</i>-cymène</b> : 1-méthyl-4-(1-méthyléthyl)benzène                         |
| <b>de</b> : excès diastéréoisomérique                     |          | <b>PG</b> : groupement protecteur  |
| <b>dia</b> : diastéréoisomère                             |          | <b>Ph</b> : phényle  |
| <b>dr</b> : ratio diastéréoisomérique                     |          | <b>Ph-bod</b> : (1 <i>R</i> ,4 <i>R</i> )-2,5-diphénylbicyclo[2,2,2]octa-2,5-diène |
| <b>DPEPhos</b> : bis(2-diphénylphosphinophényl)éther      |          | <b>PMHS</b> : polyméthyl-hydrosiloxane   |
| <b>DMAC</b> : N,N-diméthylacétamide                       |          | <b>PMP</b> : paraméthoxyphényle  |
| <b>DMSO</b> : diméthylsulfoxyde                           |          | <b>Py</b> : pyridine   |
| <b>DMF</b> : diméthylformamide                            |          | <i>R</i>   |
|   | <i>E</i> | <b>rdt</b> : rendement   |
| <b>ee</b> : excès énantiomérique                          |          |  |

## *T*

***t*-bu** : tertibutyle

**TA** : température ambiante

**TBS** : tertibutylsilyle

**TFA** : acide trifluoroacétique

**TFAA** : anhydride trifluoroacétique

**THF** : tétrahydrofurane

**TMS** : tétraméthylsilane

**TMU** : 1,1,3,3-tétraméthylurée

**Tol.** : tolyle

**Tos** : tosyl

**Xyliphos** : (*R*)-2-(diphénylphosphanyl)ferrocényl]éthyl-di(3,5-xyl)phosphane

## Introduction générale

Mon projet de thèse s'est déroulé au sein du laboratoire ESO « Electrochimie et Synthèse Organique », une des six équipes de l'Institut de Chimie et Matériaux de Paris-Est.

Ce travail s'inscrit dans deux des quatre thématiques principales de l'Institut intitulées « Environnement et Développement Durable » et « Santé, Interaction avec le Vivant ». Dans ce contexte, il est axé sur le développement de réactions multicomposant pour la préparation de composés biologiquement actifs.

Les réactions multicomposant sont un des procédés les plus performants en synthèse organique puisque, en associant au minimum trois entités chimiques, elles fournissent un accès direct à des structures complexes à partir de substrats simples. De plus, en réduisant les coûts de production et les rejets, ces procédés sont plus économiques et ont moins d'impacts sur l'environnement que les procédés classiques de synthèse organique.

Pour les industries pharmaceutiques, ces réactions sont particulièrement avantageuses. En effet, ces dernières années, la Recherche pharmaceutique a multiplié les criblages à haut débit en biologie moléculaire pour la recherche de nouveaux candidats au développement et a ainsi introduit la chimie combinatoire, outil majeur pour l'optimisation des leads.<sup>1</sup> Dans ce domaine, les réactions multicomposant possèdent une forte valeur ajoutée puisqu'elles donnent accès à une large bibliothèque de molécules de manière rapide et efficace, elles sont économes en atomes, faciles à mettre en œuvre et potentiellement automatisables.

Face à ces enjeux, le laboratoire a développé en 2006 une réaction multicomposant de type Mannich entre des organozinciques aromatiques, des amines secondaires et des aldéhydes aromatiques pour la préparation d'une large gamme de diarylméthylamines.<sup>2</sup> Ces amines, et plus largement les amines  $\alpha,\alpha$ -disubstituées, sont rencontrées dans de nombreux composés à activité pharmacologique.

---

<sup>1</sup> Un « lead » est un composé possédant une activité biologique reconnue. Sa structure sert de squelette de base en chimie médicinale et est ensuite modifiée pour améliorer ses propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques et conduire ainsi à un nouveau candidat au développement. L'optimisation des leads s'effectue par des programmes de chimie combinatoire ou de chimie classique.

<sup>2</sup> (a) Le Gall, E.; Troupel, M.; Nédélec, J.-Y. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 2497-2500. (b) Le Gall, E.; Troupel, M.; Nédélec, J.-Y. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 9953-9965. (c) Sengmany, S.; Le Gall, E.; Le Jean, C.; Troupel, M.; Nédélec, J.-Y. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3672-3681. (d) Sengmany, S.; Le Gall, E.; Troupel, M. *Synlett.* **2008**, *7*, 1031-1035.

A partir de ces travaux, nous nous sommes intéressés à l'extension de cette réaction multicomposant pour la préparation de  $\beta$ -aryléthylamines dans des conditions de type Barbier et pour la préparation d' $\alpha$ -aminoesters. Nous nous sommes également orientés vers le développement de versions diastéréosélectives à partir d'amines chirales.

Ainsi, dans ce manuscrit, je présenterai tout d'abord l'intérêt des amines  $\alpha,\alpha$ -disubstituées et les méthodes actuelles permettant leurs préparations.

Je développerai ensuite les extensions de la réaction initiale que nous avons réalisées : tout d'abord la synthèse d'amines  $\alpha,\alpha$ -disubstituées dans des conditions de type Barbier suivie de la préparation d' $\alpha$ -aminoesters. Puis, je décrirai les synthèses diastéréosélectives effectuées à partir de diverses amines chirales associées à une étude du mécanisme basée sur un suivi réactionnel par Infra-Rouge à l'aide d'un appareillage ReactIR. Enfin je conclurai sur les travaux réalisés et sur les perspectives du projet de Recherche.

A cela s'ajoute en fin de manuscrit une partie expérimentale afin de préciser les protocoles opératoires employés lors des différentes synthèses ainsi que la liste des composés isolés avec les analyses effectuées pour permettre leurs caractérisations.

## Chapitre 1

# Les amines $\alpha,\alpha$ -disubstituées



## A. Intérêt pharmacologique des amines $\alpha,\alpha$ -disubstituées

La structure « amine  $\alpha,\alpha$ -disubstituée » est rencontrée dans de nombreux composés à activité pharmacologique possédant des propriétés thérapeutiques variées.<sup>3</sup> Quelques exemples de principes actifs présentant une structure de type amine  $\alpha,\alpha$ -disubstituée généralement chirale sont représentés ci-dessous (Figure 1).

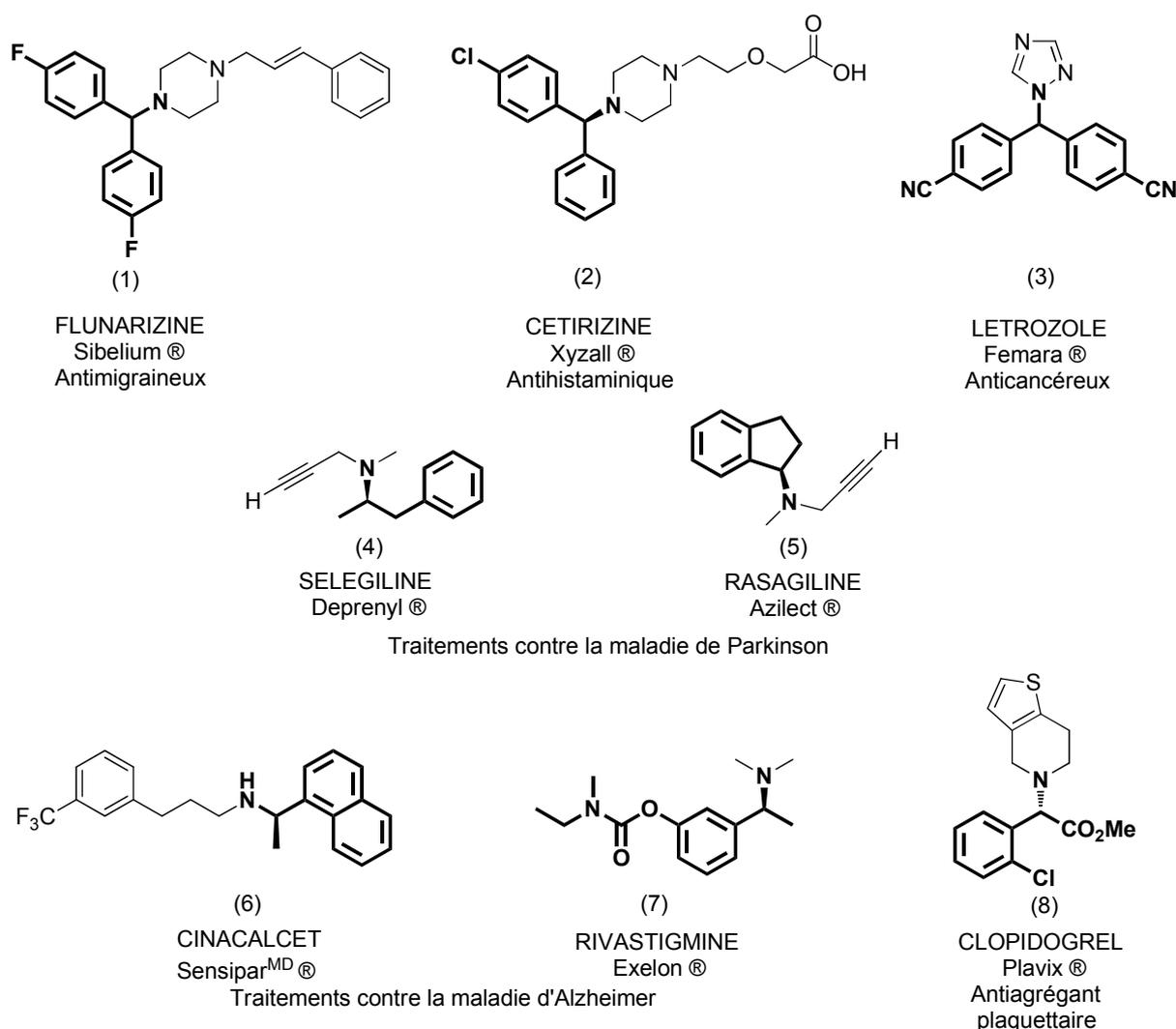


Figure 1 : Exemples de principes actifs possédant une structure de type amine  $\alpha,\alpha$ -disubstituée

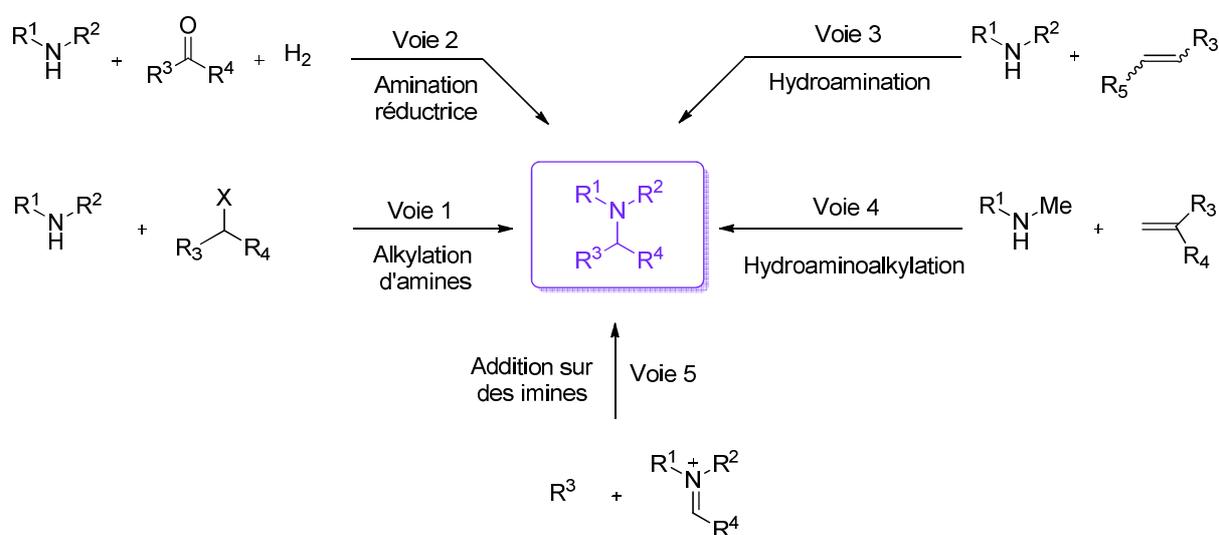
<sup>3</sup> (a) Bishop, M. J.; Mc Null, R. W. *Biorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, *5*, 1311-1314. (b) Sakurai, S.; Ogawa, N.; Suzuki, T.; Kato, K.; Ohaski, T.; Yasuda, S.; Kato, H.; Ito, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1996**, *44*, 765-777. (c) Sasse, A.; Stark, H.; Ligneau, X.; Elz, S.; Reidemeister, S.; Ganellin, C. R.; Scharwtz, J.-C.; Schunak, W. *Biorg. & Med. Chem.* **2000**, *8*, 1139-1149. (d) Dyatkin, A. B.; Gong, Y.; Miskowski, T. A.; Kimball, E. S.; Prouty, S. M.; Fisher, M. C.; Santulli, R. J.; Schneider, C. R.; Wallace, N. H.; Hornby, P. J.; Diamond, C.; Kinney, W. A.; Maryanoff, B. E.; Damiano, B. P.; He, W. *Biorg. & Med. Chem.* **2005**, *13*, 6693-6702. (e) Jagt, R. B. C.; Toullec, P. Y.; Geerdink, D.; De Vries, J. G.; Feringa, B. L.; Minnaard, A. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2789-2791.

Parmi eux, on retrouve des composés de type diarylméthylamine (1) (2) (3),  $\beta$ -aryléthylamine (4) et  $\alpha$ -aminoester (8), dont la synthèse des squelettes a été réalisée au laboratoire par une réaction multicomposant et sera décrite au cours de ce manuscrit comme énoncé en introduction.

## B. Rappels bibliographiques sur les voies de synthèse d'amines $\alpha,\alpha$ -disubstituées

### I. Introduction sur les voies de synthèse séquentielles

Dans cette partie, sont regroupées les principales voies d'accès aux amines  $\alpha,\alpha$ -disubstituées par utilisation de synthèses séquentielles (*Schéma 1*). Du fait de l'importance de la configuration absolue des molécules bioactives lorsque celles-ci sont chirales, l'accent sera mis les cas échéants sur les versions asymétriques existantes.



*Schéma 1* : Principales voies d'accès aux amines  $\alpha,\alpha$ -disubstituées par utilisation de synthèses séquentielles

#### 1. Voie 1 : Alkylation d'amines

L'alkylation d'amines permet la synthèse d'amines  $\alpha,\alpha$ -disubstituées par création de la liaison simple carbone-azote. Cette méthode, aussi appelée alkylation d'Hofmann, consiste en la substitution nucléophile d'un dérivé halogéné par des amines primaires ou secondaires (*Schéma 2*).

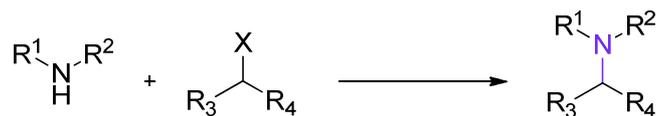


Schéma 2 : Principe de la formation d'amines  $\alpha,\alpha$ -disubstituées par alkylation d'amines

Cette stratégie a notamment été employée pour la préparation de leads.<sup>4</sup> En effet, Astra Zeneca a utilisé cette voie de synthèse pour la préparation de nombreuses diarylméthylamines (12) (Schéma 3), analogues des composés bioactifs SNC-80 (13) et SNC-86 (14) (Figure 2).<sup>4c, 4d</sup> Des halogénures de benzhydryle (10) sont tout d'abord obtenus en deux étapes à partir de dérivés carbonylés aromatiques (9) puis substitués par des amines secondaires (11) de type pipéridine, pipérazine ou morpholine.

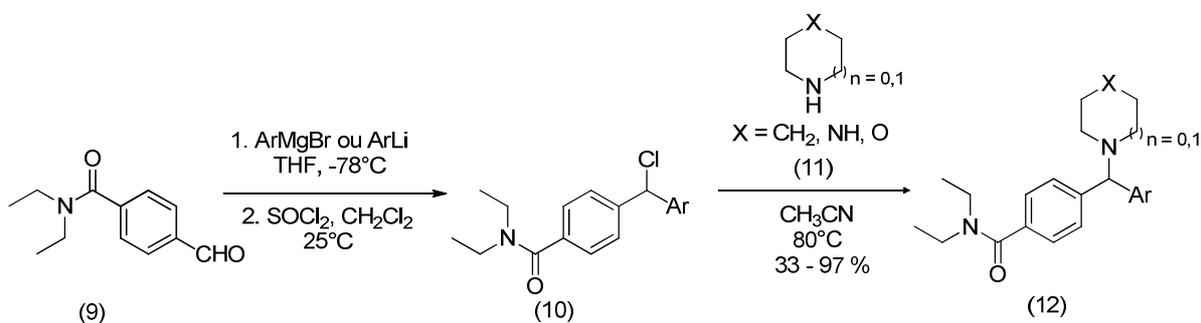


Schéma 3 : Synthèse multi-étapes de diarylméthylamines décrites par Plobeck et coll.

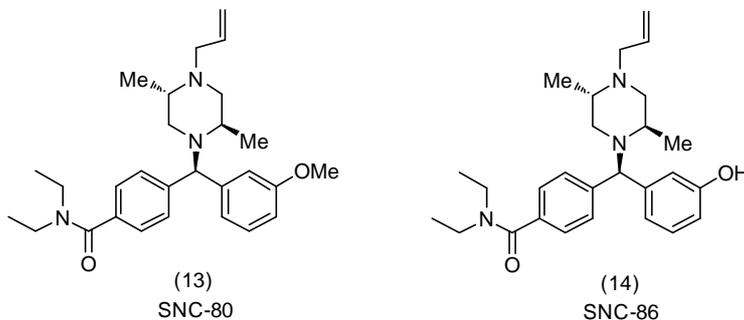


Figure 2 : Molécules biologiquement actives SNC-80 et SNC-86

Cette méthodologie est néanmoins limitée par des problèmes de polyalkylations d'amine.

<sup>4</sup> (a) Corey, E. J.; Helal, C. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4837-4840. (b) Washburn, W. N.; Sher, P. M.; Poss, K. M.; Girotra, R. N.; McCann, P. J.; Gavai, A. V.; Mikkilineni, A. B.; Mathur, A.; Cheng, P.; Dejneka, T. C.; Sun, C. Q.; Wang, T. C.; Harper, T. W.; Russell, A. D.; Slusarchyk, D. A.; Skwish, S.; Allen, G. T.; Hillyer, D. E.; Frohlich, B. H.; Abboa-Offei, B. E.; Cap, M.; Waldron, T. L.; George, R. J.; Tesfamariam, B.; Ciosek, C. P.; Ryono, D.; Young, D. A.; Dickinson, K. E.; Seymour, A. A.; Arbeeny, C. M.; Gregg, R. E. *Bioorg & Med. Chem. Lett.* **2001**, *11*, 3035-3039. (c) Delorme, D.; Berthelette, C.; Lavoie, R.; Roberts, E. *Tetrahedron: asymmetry* **1998**, *9*, 3963-3966. (d) Plobeck, N.; Delorme, D.; Wei, Z. Y.; Yang, H.; Zhou, F.; Schwarz, P.; Gawell, L.; Gagnon, H.; Pelcman, B.; Schmidt, R.; Yue, S. Y.; Walpole, C.; Brown, W.; Zhou, E.; Labarre, M.; Payza, K.; St-Onge, S.; Kamassah, A.; Morin, P. E.; Projean, D.; Ducharme, J.; Roberts, E. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 3878-3894.

## 2. Voie 2 : Amination réductrice

De même que pour la voie 1 (Alkylation d'amines), la synthèse d'amines  $\alpha,\alpha$ -disubstituées par amination réductrice s'effectue par création de la liaison simple carbone-azote.

Plus précisément, cette méthode met en jeu une amine et un dérivé carbonyle en présence d'un réducteur. Dans le cas des amines primaires ou de l'ammoniac, l'amine s'additionne sur le dérivé carbonyle pour former une imine qui est ensuite réduite en amine par le réducteur présent dans le milieu réactionnel (Schéma 4).

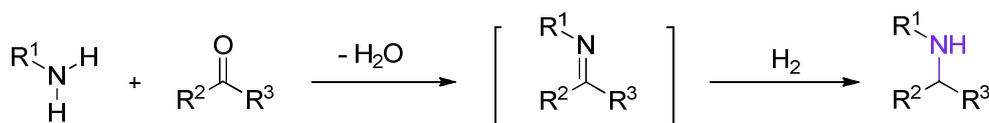


Schéma 4 : Principe de l'amination réductrice avec des amines primaires ou de l'ammoniac

Dans le cas des amines secondaires, l'intermédiaire formé est un iminium (Schéma 5).

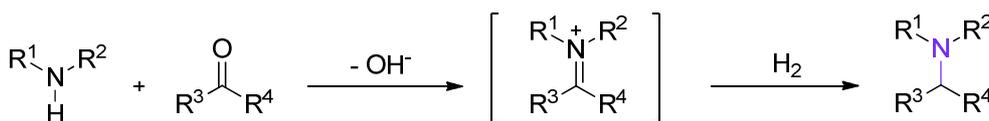


Schéma 5 : Principe de l'amination réductrice avec des amines secondaires

Le réducteur a pour rôle de réduire sélectivement l'intermédiaire réactionnel en amine  $\alpha,\alpha$ -disubstituée sans réduire le réactif carbonyle en alcool correspondant. De manière racémique, les réducteurs classiquement employés sont le dihydrogène associé à un métal de transition (Pd, Rh, Ir...) sous haute pression ou des hydrures ( $\text{NaBH}_3\text{CN}$ ,  $\text{NaB}(\text{OAc})_3\text{H}$ ,  $\text{NaBH}_4$ ...).<sup>5</sup>

Par une voie plus complexe, divers travaux ont présenté l'amination réductrice entre des amines et des dérivés carbonyles formés *in situ*. Ces dérivés sont généralement obtenus par oxydation de l'alcool correspondant à l'aide d'un catalyseur organométallique.<sup>6</sup> Ce même

<sup>5</sup> Quelques exemples récents : (a) Imao, D.; Fujihara, S.; Yamamoto, T.; Ohta, T., Iton, Y. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6988-6992. (b) Robichaud, A.; Nait Ajjou, A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3633-3636. (c) Heydari, A.; Arefi, A.; Esfandyari, M. *J. Mol. Cat. A: Chemical* **2007**, *274*, 169-172. (d) Heydari, A.; Khaksar, S.; Esfandyari, M.; Tajbakhsh, M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3363-3366. (e) Alinezhad, H.; Tajbakhsh, M.; Salehian, F.; Fazli, K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 659-661. (f) Cho, B. T.; Kang, S. K. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5725-5734. (g) Da Silva R. A.; Estevam I. H. S.; Bieber L. W. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 7680-7682.

<sup>6</sup> (a) Naskar, S.; Bhattacharjee, M. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 3367-3370. (b) Watanabe, Y.; Tsuji, Y.; Ige, H.; Ohsugi, Y.; Ohta, T. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3359-3363. (c) Cami-Kobeci, G.; Slatford, P. A.; Whittlesey, M. K.; Williams, J. M. J. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 535-537. (d) Cami-Kobeci, G.; Williams, J. M. J. *Chem. Comm.* **2004**, 1072-1073. (e) Fujita, K.-I.; Li, Z.; Ozeki, N.; Yamaguchi, R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 2687-2690. (f) Fujita, K.-I.; Enoki, Y.; Yamaguchi, R. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1943-1954. (g) Tillack, A.; Hollmann, D.; Michalik, D.; Beller, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8881-8885.

catalyseur sert ensuite à réduire l'imine ou iminium en amine  $\alpha,\alpha$ -disubstituée. Cette stratégie a notamment permis à Williams et coll. pour GlaxoSmithKline de préparer le composé Piribedil (15) utilisé pour le traitement de la maladie de Parkinson ainsi que quatre anti-histaminiques (16a-d) (Schéma 6).<sup>7</sup> Leurs voies de synthèse font intervenir des aldéhydes formés par oxydation d'alcools à l'aide d'un complexe au Ruthénium.

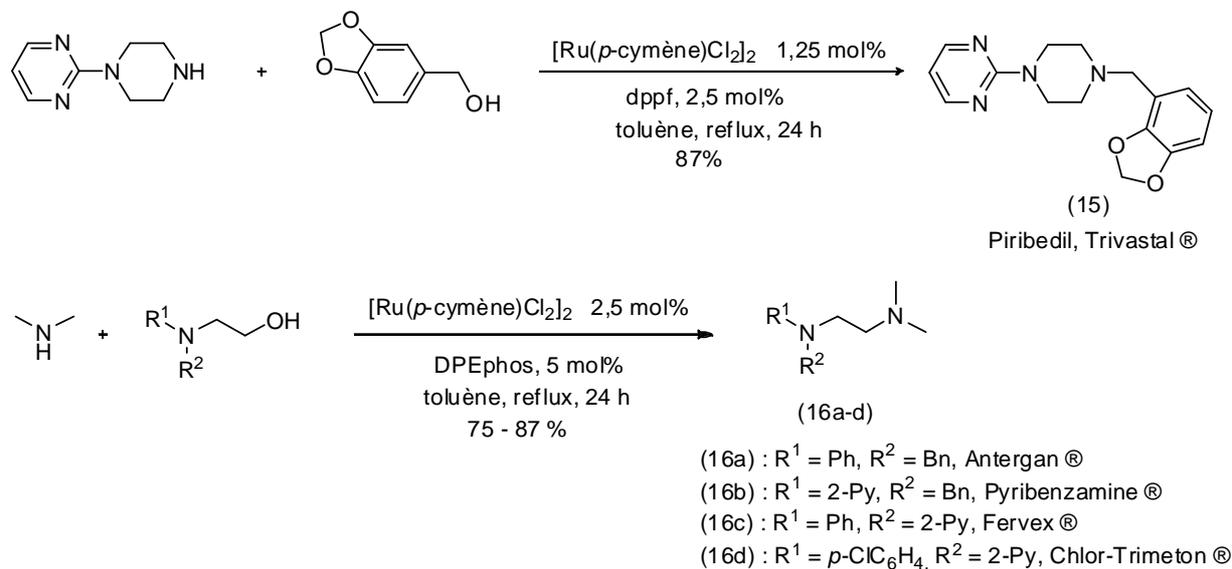


Schéma 6 : Synthèses de principes actifs décrites par Williams et coll.

De manière plus originale, Beller et coll. ont généré des aldéhydes *in situ* par carbonylation d'alcènes. Ces aldéhydes réagissent ensuite par amination réductrice avec la pipéridine en présence d'un catalyseur composé de rhodium et d'un ligand carbénique (Schéma 7).<sup>8</sup> Cette réaction est toutefois limitée par des problèmes de régiosélectivité. En effet, des mélanges des produits (17) et (18) sont obtenus dans un rapport généralement en défaveur du produit (18) de structure amine  $\alpha,\alpha$ -disubstituée. Cette réaction ne constitue donc pas à l'heure actuelle une stratégie efficace pour la préparation d'amines  $\alpha,\alpha$ -disubstituées.

<sup>7</sup> Hamid, H. S. A.; Alle, C. L.; Lamb, G. W.; Maxwell, A. C.; Maytum, H. C.; Watson, A. J. A.; Williams, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1766-1774.

<sup>8</sup> Seayad, A. M.; Selvakumar K. Beller, A.; Beller, M. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1679-1683.

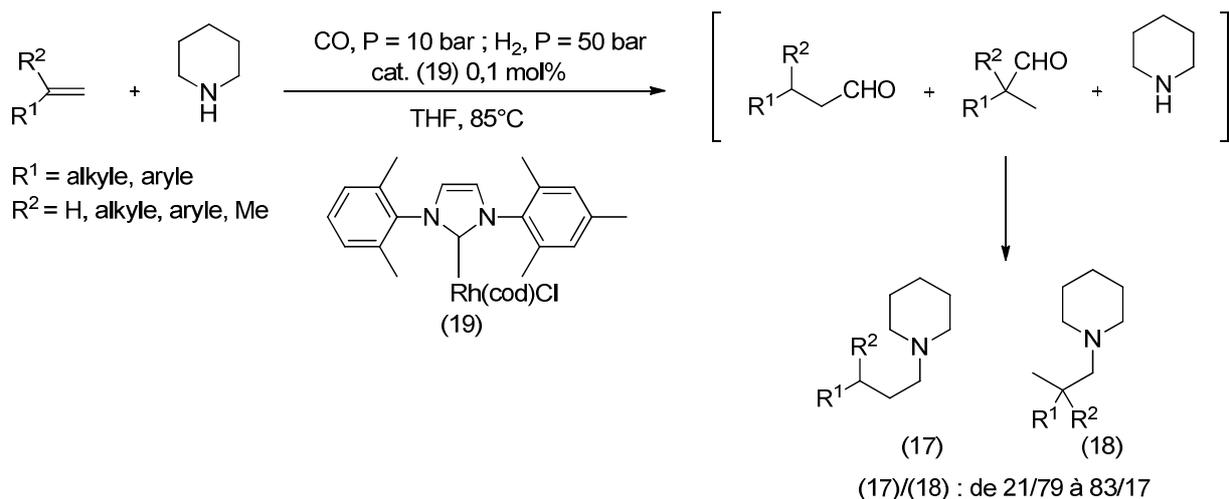


Schéma 7 : Amination réductrice décrite par Beller et coll.

En parallèle, quelques aminations réductrices diastéréosélectives à partir d'amines ou de cétones chirales ont été développées.<sup>9</sup> Par exemple, dans l'une des étapes de la synthèse totale du Lopinavir (20) (Kaletra<sup>®</sup>, Aluvia<sup>®</sup>), inhibiteur de VIH protéase, Menche et coll. ont procédé à l'amination réductrice d'une  $\beta$ -hydroxycétone chirale (21) à l'aide de complexes de titane (Schéma 8).<sup>10</sup> Ces synthèses diastéréosélectives n'ont cependant pas été appliquées à la préparation de diarylméthylamines ou  $\beta$ -aryléthylamines.

<sup>9</sup> (a) Loncle, C.; Salmi, C.; Letourneux, Y.; Brunel, J. M. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 12968-12974. (b) Alexakis, A.; Gille, S.; Prian, F.; Rosset, S.; Ditrach, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1449-1451. (c) Nugent, T. C.; Ghosh, A. K.; Wakchaure, V. N.; Mohanty, R. R. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 1289-1299. (d) Nugent, T. C.; El-Shazly, M.; Wakchaure, V. N. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1297-1305. (e) Tanuwidjaja, J.; Peltier, H. M.; Ellman, J. A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 626-629. (f) Dutheuil, G.; Couve-Bonnaire, S.; Pannecoucke, X. *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1312-1314. (g) Dutheuil, G.; Couve-Bonnaire, S.; Pannecoucke, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1290-1292.

<sup>10</sup> Menche, D.; Arikian, F.; Li, J.; Rudolph, S. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 267-270.

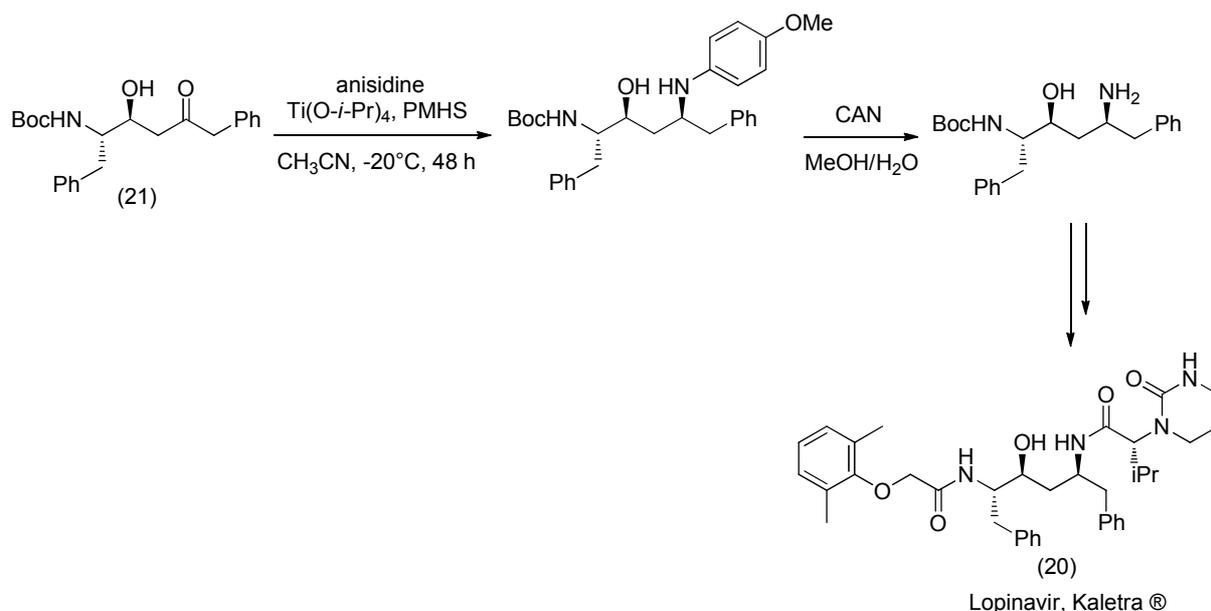


Schéma 8 : Synthèse du Lopinavir décrite par Menche et coll.

De façon plus élaborée, de nombreuses aminations réductrices énantiosélectives ont été décrites depuis une dizaine d'années *via* une réduction énantiosélective de l'imine ou iminium intermédiaire.<sup>11</sup> Cette réduction a été développée soit par hydrogénation moléculaire catalysée par des métaux de transition (Ir<sup>12</sup>, Pd<sup>13</sup>, Ru<sup>14</sup>) associés à des ligands chiraux ou soit par organocatalyse<sup>15</sup> à l'aide majoritairement d'acides de Lewis chiraux.

La première amination réductrice énantiosélective a été décrite en 1999 par Blaser et coll. pour la préparation d'un intermédiaire de synthèse de l'herbicide Metolachlor (22) (Dual®) (Schéma 9)<sup>16</sup>. Cet intermédiaire énantiomériquement enrichi (23) a été obtenu *via* une hydrogénation moléculaire énantiosélective de l'imine formée *in situ*. Benaglia et coll. ont récemment synthétisé le composé (23) par amination réductrice organocatalysée.<sup>15d</sup>

<sup>11</sup> Nugent, T. C.; El-Shazly, M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 753-819.

<sup>12</sup> (a) Chi, Y.; Zhou, Y.-G.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4120-4122. (b) Li, C.; Villa-Marcos, B.; Xiao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 6967-6969. (c) Bondarev, O.; Bruneau, C. *Tetrahedron: asymmetry* **2010**, sous presse.

<sup>13</sup> Rubio-Prez, L.; Prez-Flores, F. J.; Sharma, P.; Velasco, L.; Cabrera, A. *Org. Lett.* **2009**, 11, 265-268.

<sup>14</sup> Chi, Y.; Zhou, Y.-G.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 4120-4122.

<sup>15</sup> (a) Hoffmann, S.; Seayad, A. M.; List, B. *Angew. Chem.* **2005**, 117, 7590-7593. (b) Hoffmann, S.; Seayad, A. M.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 7424-7427. (c) Hoffmann, S.; Nicoletti, M.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 13074-13075. (d) Guizzetti, S.; Benaglia, M.; Cozzi, F.; Annunziata, R. *Tetrahedron* **2009**, 65, 6354-6363. (e) Dorta, R.; Brogini, D.; Stoop, R.; Rügger, H.; Spindler, F.; Togni, A. *Chem. Eur. J.* **2003**, 10, 267-268.

<sup>16</sup> Blaser, H.-U.; Buser, H.-P.; Jalett, H.-P.; Pugin, B.; Spindler, F. *Synlett* **1999**, 867-868.

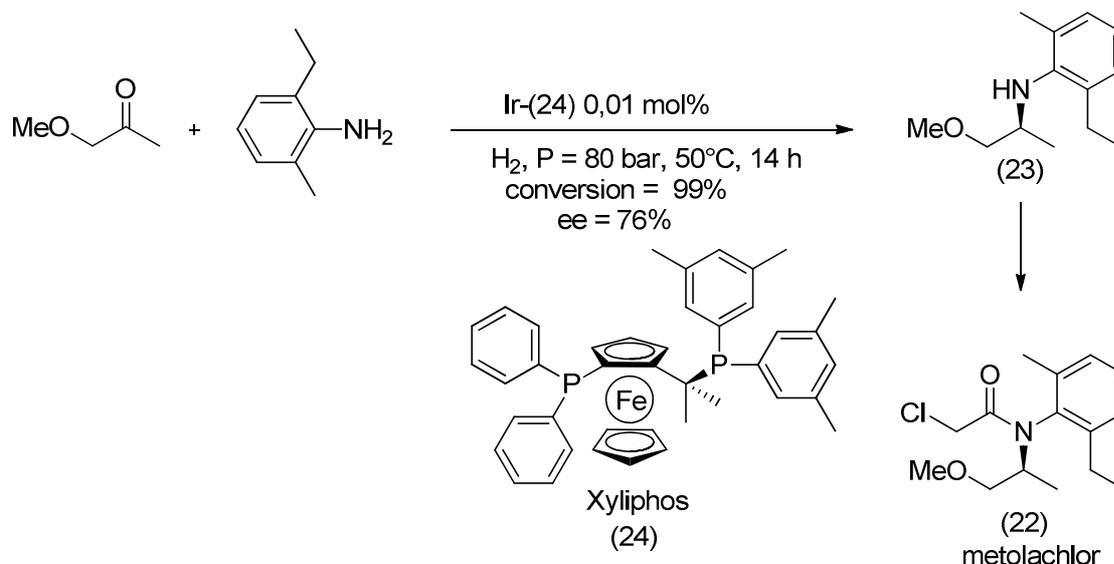


Schéma 9 : Synthèse du Metolachlor décrite par Blaser et coll.

De manière similaire, l'amination réductrice peut également être appliquée à la préparation d'acides  $\alpha$ -aminés en employant un acide céto-carboxylique comme dérivé carbonyle (Schéma 10).<sup>17</sup>

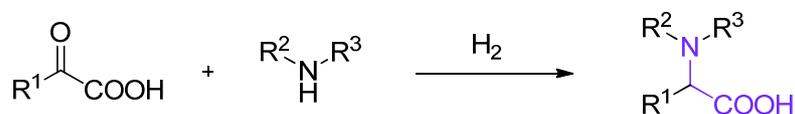


Schéma 10 : Synthèse d'acides  $\alpha$ -aminés par amination réductrice

Börner et coll. en ont notamment décrit une version énantiosélective à l'aide d'un catalyseur organométallique (Schéma 11).<sup>17b</sup>

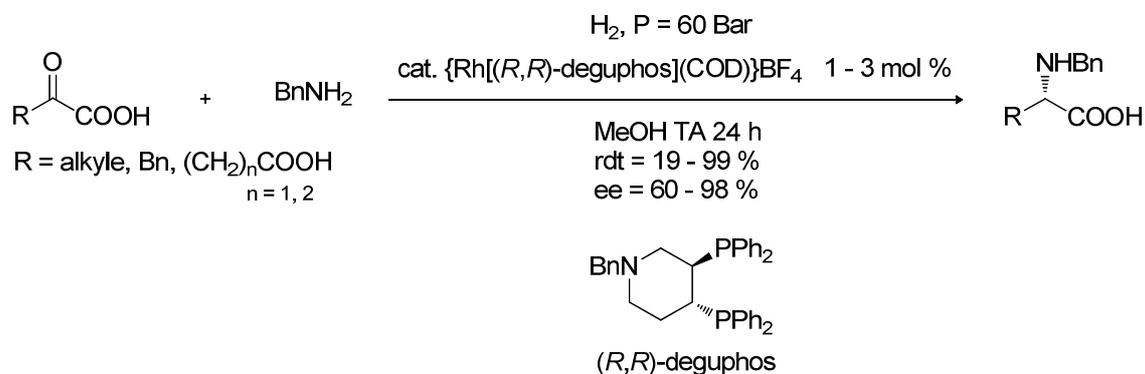


Schéma 11 : Synthèse d'acides  $\alpha$ -aminés décrite par Börner et coll

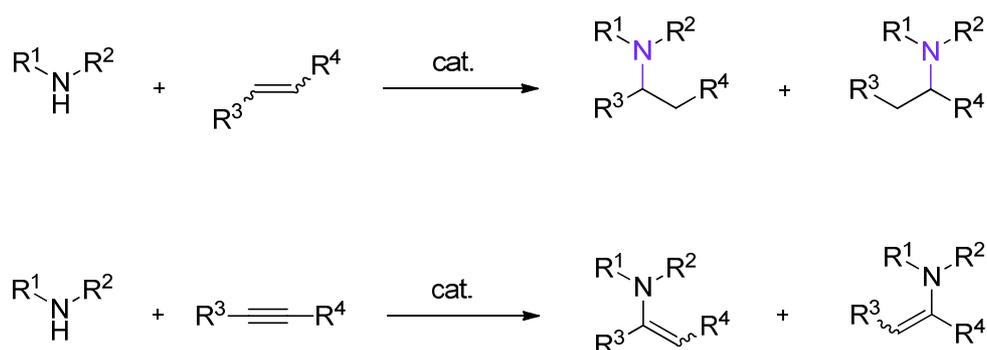
<sup>17</sup> (a) Kitamura, M.; Lee, D.; Hayashi, S.; Tanaka, S.; Yoshimura, M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8685-8687. (b) Kadyrov, R.; Riermeier, T. H.; Dingerdissen, U.; Tararov, V. I.; Börner, A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4067-4070. (c) Busnel, O.; Bi, L.; Baudy-Floc'h, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7073-7075.

De nombreux travaux ont ainsi démontré l'efficacité de l'amination réductrice pour la préparation d'amines  $\alpha,\alpha$ -disubstituées. Toutefois, les versions énantiosélectives existantes restent limitées par la réduction du réactif carbonylé en alcool ainsi que, dans le cas de la réduction par hydrogénation, par la complexation des métaux de transition avec l'amine de départ ou le produit final. De plus, même si ces méthodes offrent de bons résultats avec des cétones dérivées de l'acétophénone ; à notre connaissance, elles n'ont pas été décrites de manière efficace pour la préparation de diarylméthylamines ou  $\beta$ -aryléthylamines, structures qui font l'objet d'une partie du travail de thèse.

Pour la préparation énantiosélective d'amines  $\alpha,\alpha$ -disubstituées plus diversifiées, l'alternative est de préformer l'imine puis de la réduire énantiosélectivement afin de s'exempter des réactions secondaires de l'amination réductrice. Les méthodes de réduction asymétrique par hydrogénation moléculaire, transfert d'hydrogène et organocatalyse ont été largement décrites dans la littérature.<sup>18</sup>

### 3. Voie 3 : Hydroamination

L'hydroamination est l'addition d'amines primaires ou secondaires sur des alcènes ou alcynes pour former respectivement des amines plus substituées ou des énamines (*Schéma 12*). Elle permet également l'obtention d'amines  $\alpha,\alpha$ -disubstituées par création de la liaison simple carbone-azote.



*Schéma 12* : Hydroamination des alcènes et alcynes

<sup>18</sup> (a) Blaser, H.-U.; Buser, H.-P.; Jalett, H.-P.; Pugin, B.; Spindler, F. *Synlett* **1999**, 867-868. (b) Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069-1094. (c) Rueping, M.; Sugiono, E.; Azap, C.; Theissmann, T.; Bolte, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781-3783. (d) Zhu, C.; Akiyama, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4180-4183. (e) Da Silva, W. A.; Rodrigues, M. T.; Shankaraiah, N.; Ferreira, R. B.; Kleber, C.; Andrade, Z.; Pilli, R. A.; Santos, L. S. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3238-3241. (f) Ireland, T.; Fontanet, F.; Tchao, G.-G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4383-4387. (g) Malkov, A. V.; Vrankova, K.; Stoncius, S.; Kocovsky, P. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5839-5849. (h) Malkov, A. V.; Vrankova, K.; Sigerson, R. C.; Stoncius, S.; Kocovsky, P. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 9481-9486.

Afin de synthétiser des amines  $\alpha,\alpha$ -disubstituées, une multitude de catalyseurs a été développée pour permettre l'hydroamination d'alcènes de manière majoritairement racémique. Ces catalyseurs sont amplement présentés dans deux revues de Müller et coll. parues en 1998 et en 2008.<sup>19</sup> Ce sont principalement des organométalliques, des acides ou bases de Brønsted, des sels de mercure (II).

Beller et coll. ont appliqué cette voie de synthèse à la préparation de dérivés de l'amphétamine (25) (Schéma 13).<sup>20</sup> Lors de cette réaction, du  $\beta$ -méthylstyrène est tout d'abord généré *in situ* à partir d'allylbenzène puis réagit avec des amines secondaires par amination réductrice pour former les dérivés de l'amphétamine (25).

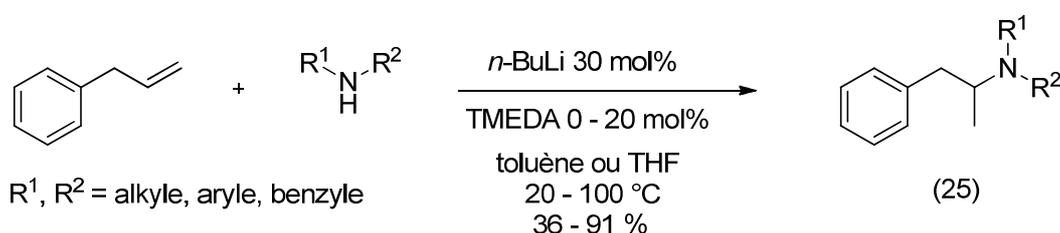


Schéma 13 : Synthèse de dérivés de l'amphétamine par Beller et coll.

#### 4. Voie 4 : Hydroaminoalkylation

En 2007, Hartwig et coll. ont développé l'hydroaminoalkylation d'alcènes mono ou 2,2-disubstitués par des amines secondaires. Cette réaction repose sur l'activation de la liaison C-H en  $\alpha$  de l'atome d'azote par des complexes de Tantale et son addition sur la double liaison.<sup>21</sup> Ils ont mis au point cette méthodologie pour des amines de type *N*-méthyl-*N*-arylamine ou dialkylamine ainsi qu'à la 1,2,3,4 tétrahydroquinoléine de manière efficace et régiosélective (Schéma 14).

<sup>19</sup> (a) Müller, T. E.; Beller, M. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 675-703. (b) Müller, T. E.; Hultsch K. C.; Yus, M.; Foubelo, F.; Tada M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3795-3892. (c) Yadav, J. S.; Subba Reddy, B. V.; Srinivasa Rao, T.; Bala, B.; Krishna, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 5351-5353.

<sup>20</sup> Hartung, C. G.; Breindl C.; Tillack, A.; Beller, M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 5157-5162.

<sup>21</sup> (a) Herzon, S. B.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6690-6691. (b) Herzon, S. B.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14940-14941. (c) Eisenberger, P., Ayinla, R. O., Lauzon, J. M. P., Schafer L. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8361-8365.

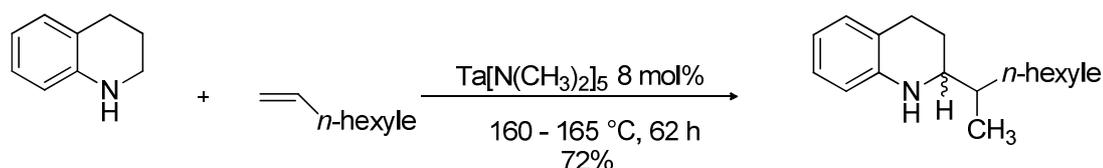
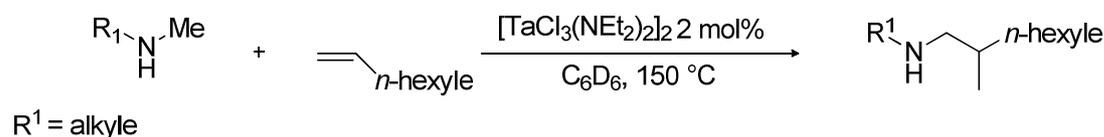
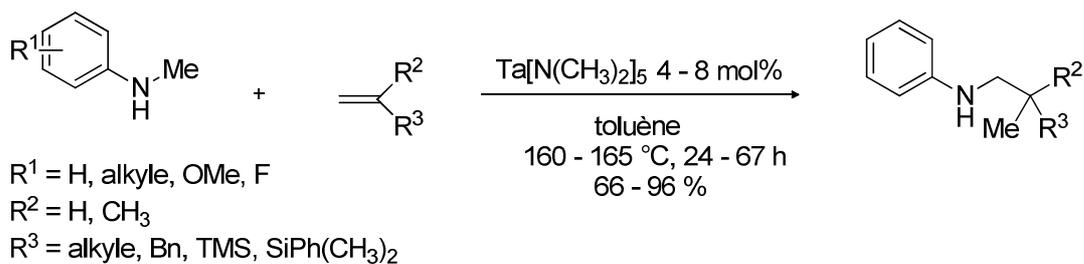


Schéma 14 : Hydroaminoalkylations d'alcènes décrites par Hartwig et coll.

En 2009, Doye et coll. ont repris cette méthode pour la préparation d'amines  $\alpha,\alpha$ -disubstituées à partir de *N*-alkyl-*N*-arylamines catalysée par des complexes de titane.<sup>22</sup> Cette version est cependant moins régiosélective que la version initiale (de 95/5 à 50/50 entre les composés (26) et (27)) (Schéma 15).

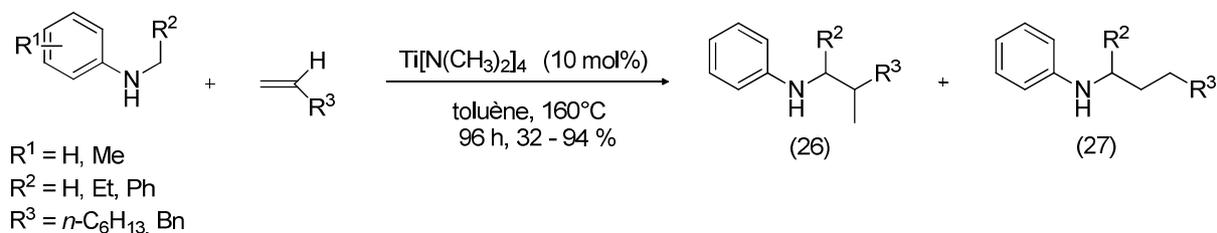


Schéma 15 : Synthèse d'amines  $\alpha,\alpha$ -disubstituées par hydroaminoalkylation décrite par Doye et coll.

<sup>22</sup> Kubiak, R.; Prochnow, I.; Doye, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1153-1156.

## 5. Voie 5 : Additions sur des imines et dérivés

L'addition sur des imines permet la synthèse d'amines  $\alpha,\alpha$ -disubstituées par la création d'une liaison carbone-carbone en  $\alpha$  de l'atome d'azote (Schéma 16).



Schéma 16 : Principe de la formation d'amines  $\alpha,\alpha$ -disubstituées par addition sur des imines

### a. Addition de cétones énolisables et dérivés

L'addition de cétones énolisables ou d'un de ses dérivés sur des imines conduit à la formation de  $\beta$ -aminocétones, motif retrouvé dans de nombreux produits biologiquement actifs (Schéma 17).

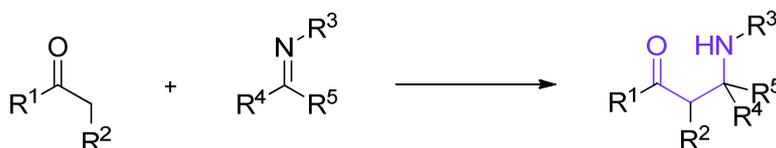


Schéma 17 : Principe de l'addition de cétones énolisables ou d'un de ses dérivés sur des imines

Il s'agit de la version séquencée de la réaction de Mannich, réaction multicomposant qui sera développée dans la partie B de ce chapitre (page 56).

### i. Addition de cétones énolisables

Comme indiqué ci-dessus, l'addition de cétones énolisables sur des imines permet la synthèse de  $\beta$ -aminocétones. Diverses versions énantiosélectives ont été développées, principalement par organocatalyse à l'aide de (*L*)-proline ou d'un de ses dérivés.<sup>23</sup> Elles font suite aux

<sup>23</sup> (a) Notz, W.; Sakthivel, K.; Bui, T.; Zhong, G.; Barbas, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 199-201. (b) Cordova, A.; Watanabe, S.-I.; Tanaka, F.; Notz, W.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1866-1867. (c) Mitsumori, S.; Zhang, H.; Cheong, P. H.; Kouk, K. N.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9630-9631. (d) Cordova, A. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 102-112. (e) Ibrahim, I.; Cordova, A. *Chem. Comm.* **2006**, 1191-1193. (f) Ibrahim, I.; Samec, J. S. M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3965-3968. (g) Fustero, S.; Jimenez, D.; Sanz-Cerveza, J. F.; Sanchez-Rosello, M.; Esteban, E.; Simon-Fuentes, A. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3433-3436. (h) Yang, J. W.; Stadler, M.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 609. (i) Enders, D.; Vetrov, M. *Synthesis* **2006**, 2155-2158. (j) Enders, D.; Grondal, C.; Vretou, M. *Synthesis* **2006**, 3597-3604. (k) Yang, H.; Carter, R. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2246-2249. (l) Zhang, H.; Mitsumori, S.; Utsumi, N.; Imia, M.; Garcia-Delgado, N.; Mifsud, M.; Albertshofer, K.; Cheong, P. H.-Y.; Houk, K. N.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 875-886. (m) Cordova, A.; Barbas, C. F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7749-7752. (n) Cordova, A.; Notz, W.; Zhong, G.; Betancort, J. M.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *9*, 1842-1843. (o) Pouliquen, M.; Blanchet, J.; Lasne, M.-C.; Rouden, J. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1029-1032. (p) Zhao, G.-L.; Cordova,

travaux de List et coll. sur la catalyse énantiosélective de la réaction d'aldolisation et de la réaction de Mannich à l'aide de (*L*)-proline.<sup>24</sup>

En particulier, Ley et coll. ont développé en 2005 des dérivés de la (*L*)-proline en substituant le groupement acide carboxylique par des groupements permettant d'obtenir une meilleure solubilité du catalyseur dans des solvants usuels de chimie organique et leur emploi dans des quantités inférieures à 20 mol%. Le groupement tétrazole a donné les meilleurs résultats (Schéma 18).<sup>25</sup>

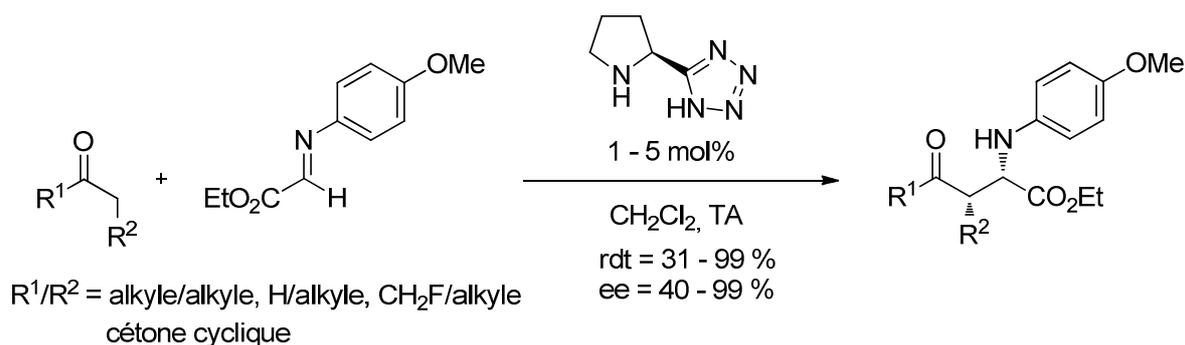


Schéma 18 : Synthèse de  $\beta$ -aminocétone décrite par Ley et coll.

Depuis, d'autres stratégies d'organocatalyse ont été développées pour l'addition énantiosélective de cétones ou dicétones énolisables sur des imines. Elles s'effectuent principalement à l'aide d'acides phosphoriques ou d'alcaloïdes dérivés de la quinine.<sup>26,27</sup>

Il est également possible d'employer des  $\alpha$ -hydroxycétones comme cétones énolisables qui permettent la préparation d' $\alpha$ -hydroxy- $\beta$ -aminocétone. Les versions énantiosélectives de cette addition ont notamment été menées par catalyse organométallique à base de zinc ou par

A. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 7417-7421. (q) Hosseini, M.; Stiasni, N.; Barbieri, V.; Kappe, C. O. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1417-1424. (r) Chi, Y.; English, E. P.; Pomerantz, W. C.; Horne, W. S.; Joyce, L. A.; Alexander, L. R.; Fleming, W. S.; Hopkins, E. A.; Gellman, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 6050-6055. (s) Mitsumori, S.; Zhang, H.; Cheong, P. H.; Kouk, K. N.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1040-1041.

<sup>24</sup> (a) List, B.; Lerner, R. A.; Barbas, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 2395-2396. (b) Notz, W.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7386-7387.

<sup>25</sup> Cobb, A. J. A.; Shaw, D. M.; Longbottom, D. A.; Gold, J. B.; Ley, S. V. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, 3, 84-96

<sup>26</sup> (a) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713-5743. (b) Friestad, G. K.; Mathies, A. K. *Tetrahedron* **2007**, 63, 2541-2569.

<sup>27</sup> (a) Terada, M.; Sorimachi, K.; Uruguchi, D. *Synthesis* **2006**, 133-136. (b) Uruguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5356-5357.

organocatalyse à l'aide d' $\alpha$ -aminoacides chiraux.<sup>28</sup> De plus, cette réaction a été adaptée à la synthèse directe de dérivés de carbohydrates, composés possédant diverses activités biologiques et utilisés comme intermédiaires en synthèse totale.<sup>29</sup> Cette extension est réalisée en employant l'acétonide de la dihydroxyacétone (28) comme réactif carbonyle, et peut également être organocatalysée à l'aide de (*L*)-proline comme l'ont présenté Westermann et coll. (Schéma 19).<sup>30</sup>

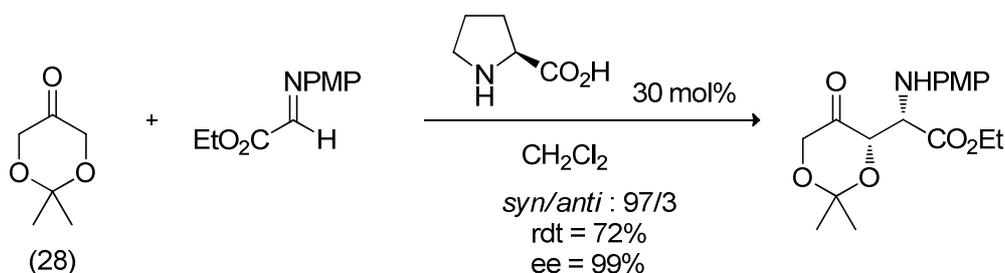


Schéma 19 : Synthèse d'aminosucres par Westermann et coll.

Cette stratégie a également été appliquée par Enders et coll. pour préparer l'acide polyoxamique (29) (Schéma 20).<sup>23i</sup>

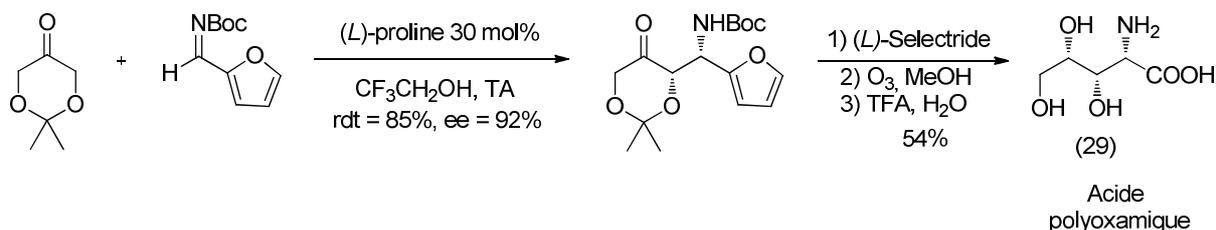


Schéma 20 : Synthèse de l'acide polyoxamique par Enders et coll.

## ii. Addition d'énolates préformés

Une autre stratégie de synthèse de  $\beta$ -aminocétone repose sur l'addition d'énolates silylés sur des imines. De même que pour l'addition de cétones énolisables, diverses versions énantiosélectives ont été développées. Elles sont effectuées à l'aide de catalyseurs organométalliques associant des métaux de transition à des ligands chiraux de type diamine

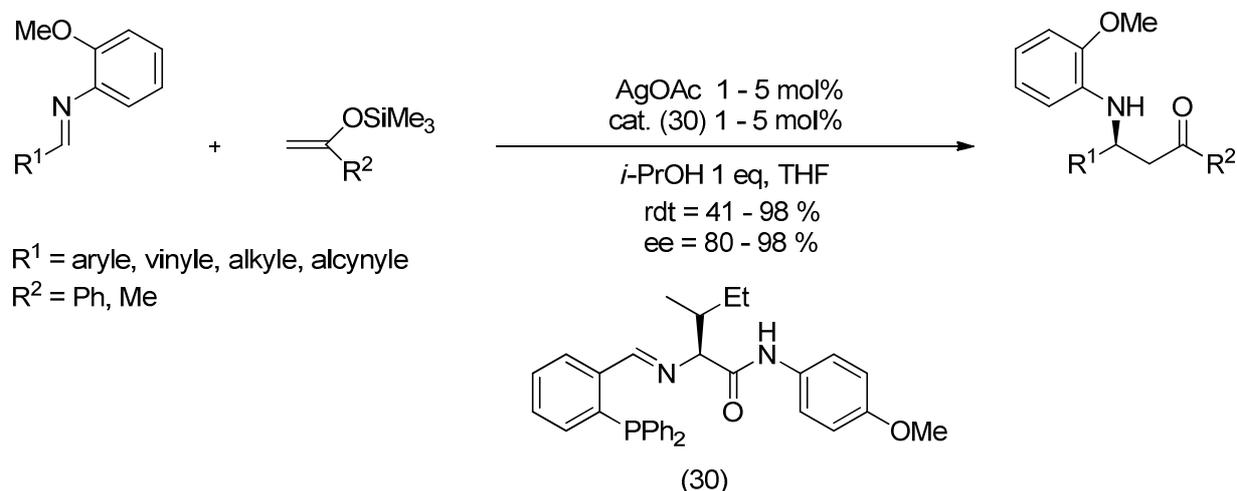
<sup>28</sup> (a) Yamaguchi, A.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 3985-3989. (b) Trost, B. M.; Jaratjaroonphong, J.; Reutrakul, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964-12965. (c) Ibrahim, I.; Cordova, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2839-2843.

<sup>29</sup> (a) Koeller, K. M.; Wong, C.-H.; *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4465-4493. (b) Nicolaou, K. C.; Mitchell, H. J. *Angew. Chem.* **2001**, *113*, 1625-1672. (c) Nicolaou, K. C.; Mitchell, H. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 1576-1624. (d) Kunz, H.; Ruch, K. *Angew. Chem.* **1993**, *105*, 355-377. (e) Kunz, H.; Ruch, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1993**, *32*, 336-358.

<sup>30</sup> Westermann, B.; Neuhaus, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4077-4079.

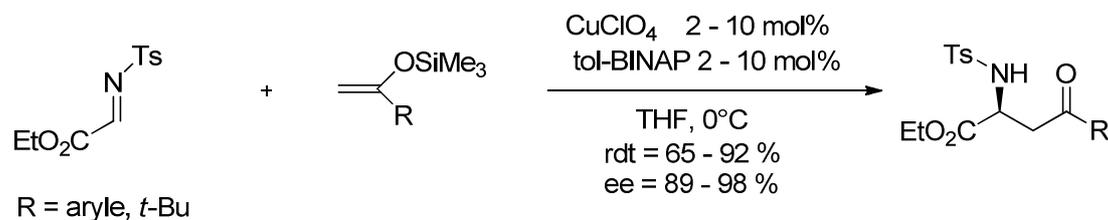
chirale, tol-BINAP ou ferrocène.<sup>31</sup> Parmi celles-ci, les méthodes de Hoveyda et coll.<sup>32</sup> et Lectka et coll.<sup>33</sup> s'avèrent être très sélectives.

En effet, Hoveyda et coll. ont décrit la synthèse de  $\beta$ -aminocétone avec des excès énantiomériques de l'ordre de 80-98%, par catalyse avec des sels d'argent et un ligand iminophosphine chiral (*Schéma 21*).



*Schéma 21* : Synthèse de  $\beta$ -aminocétone décrite par Hoveyda et coll.

Lectka et coll. ont quant à eux préparé des  $\alpha$ -amino- $\beta$ -cétoesters à l'aide de sels de cuivre (I) et de tol-BINAP avec des excès énantiomériques supérieurs à 89% (*Schéma 22*).



*Schéma 22* : Synthèse d' $\alpha$ -amino- $\beta$ -cétoesters décrite par Lectka

De plus, l'addition d'acétalmonosilylé a également été décrite pour la synthèse de  $\beta$ -aminoesters. De manière énantiosélective, elle a tout d'abord été conduite par catalyse

<sup>31</sup> (a) Hagiwara, H.; Fujii, A.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2474-2475. (b) Fujii, A.; Hagiwara, E.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5450-5458. (c) Kobayashi, S.; Hamada, T.; Manabe, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5640-5641. (d) Hamada, T.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 7768-7769. (e) Gonzalez, A. S.; Arrayas, R. G.; Carretero, J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2977-2980.

<sup>32</sup> Josephson, N. S.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12964-12965.

<sup>33</sup> Ferraris, D.; Young, B.; Dudding, T.; Lectka, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4548-4549.

organométallique,<sup>23e,34</sup> notamment par Kobayashi et coll. à l'aide de sels de Zirconium (IV) associés à des ligands BINOL (Schéma 23).

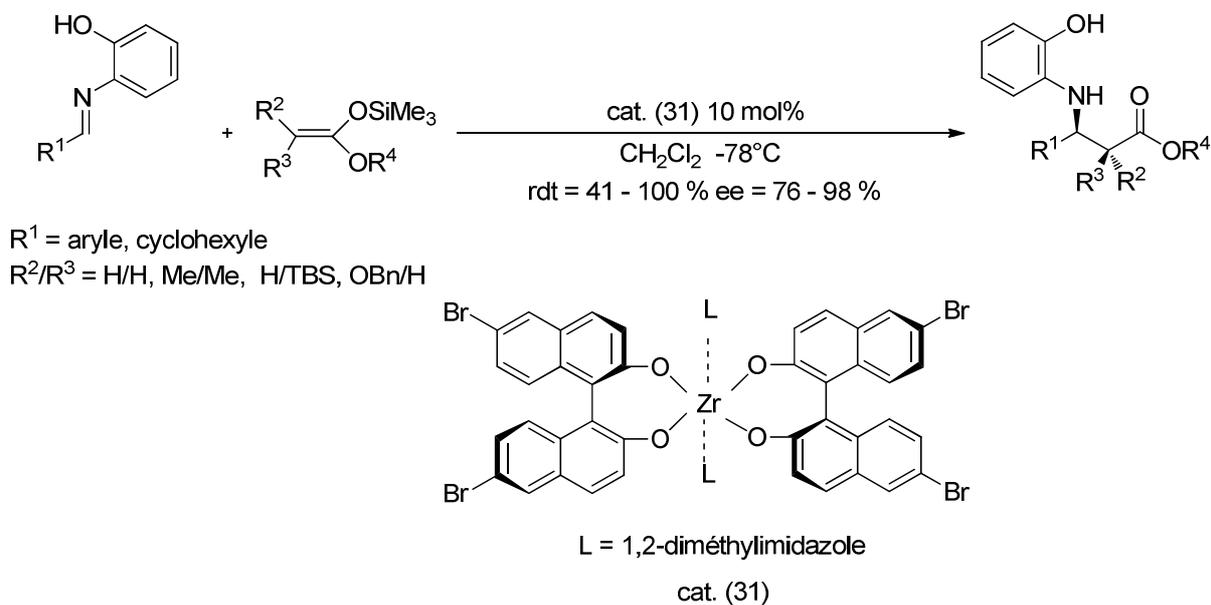


Schéma 23 : Synthèse de  $\beta$ -aminoesters décrite par Kobayashi et coll.

A cela s'ajoutent des stratégies de synthèses énantiosélectives organocatalysées à l'aide d'acides phosphoriques, d'imines, ou encore à l'aide de sels d'ammonium chiraux.<sup>35</sup> Dans ce domaine, Akiyama et coll. ont obtenu de très bons résultats à l'aide d'acides phosphoriques chiraux (Schéma 24).

<sup>34</sup> (a) Ishitani, H.; Ueno, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 7153-7154. (b) Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Ueno, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 431-432. (c) Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Yamashita, Y.; Ueno, M.; Shimizu, H. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 861-866. (d) Yamashita, Y.; Ueno, M.; Kuriyama, Y.; Kobayashi, S. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 929-931. (e) Jaber, N.; Carrée, F.; Fiaud, J.-C.; Collin, J. *Tetrahedron: asymmetry* **2003**, *14*, 2067-2071.

<sup>35</sup> (a) Akiyama, T.; Itoh, J.; Yokota, K.; Fuchibe, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1566-1568. (b) Wenzel, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12964. (c) Wenzel, A. G.; Lalonde, M. P.; Jacobsen, E. N. *Synlett* **2003**, 1919. (d) Hasegawa, A.; Naganawa, Y.; Fushimi, M.; Ishihara, K.; Yamamoto, H. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3175. (e) Takayashi, E.; Fujisawa, H.; Yanai, T.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **2005**, *34*, 468-469.

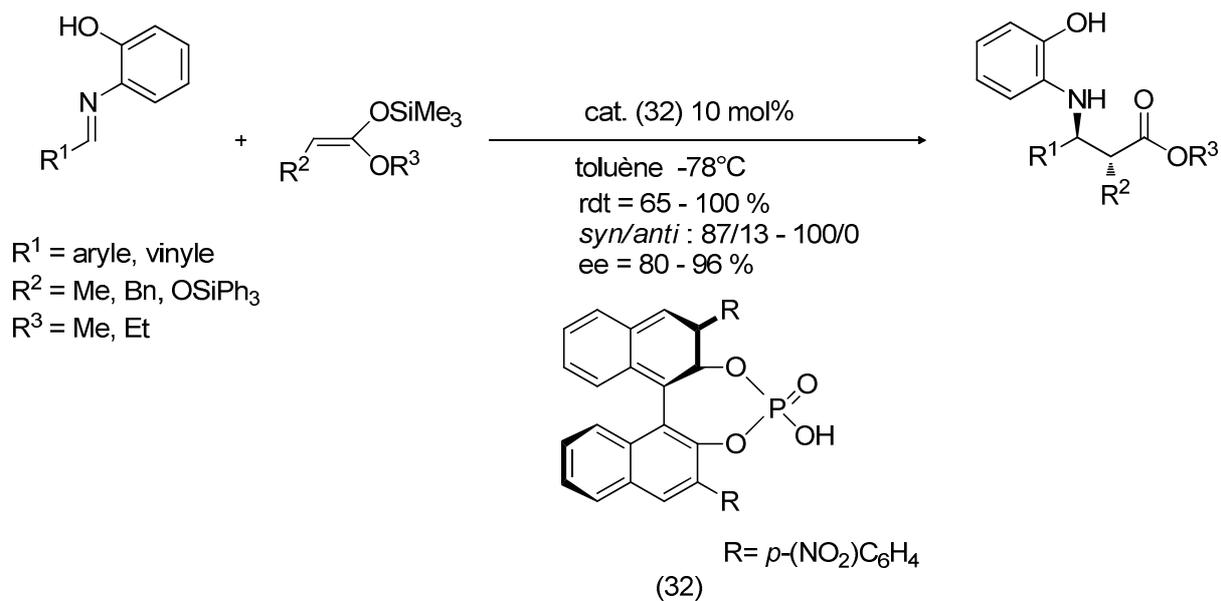


Schéma 24 : Synthèse de  $\beta$ -aminoesters décrite par Akiyama et coll.

### iii. Addition de manolates

Une attention particulière a également été portée à l'addition énantiosélective de malonates sur des imines car les composés obtenus peuvent être facilement transformés en  $\beta$ -aminoesters.<sup>36</sup> Elle a principalement été décrite organocatalysée à l'aide de dérivés d'alcaloïdes. Dixon et coll. ont développé de nombreux exemples d'addition de malonates et de  $\beta$ -cétoesters sur des imines (Schéma 25).<sup>36d</sup>

<sup>36</sup> (a) Lou, S.; Taoka, B. M.; Ting, A.; Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11256-11257. (b) Ting, A.; Lou, S.; Schaus, S. E. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2003-2006. (c) Song, J.; Wang, Y.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6048-6049. (d) Tillman, A. L.; Ye, J.; Dixon, D. J. *Chem. Commun.* **2006**, 1191-1193.

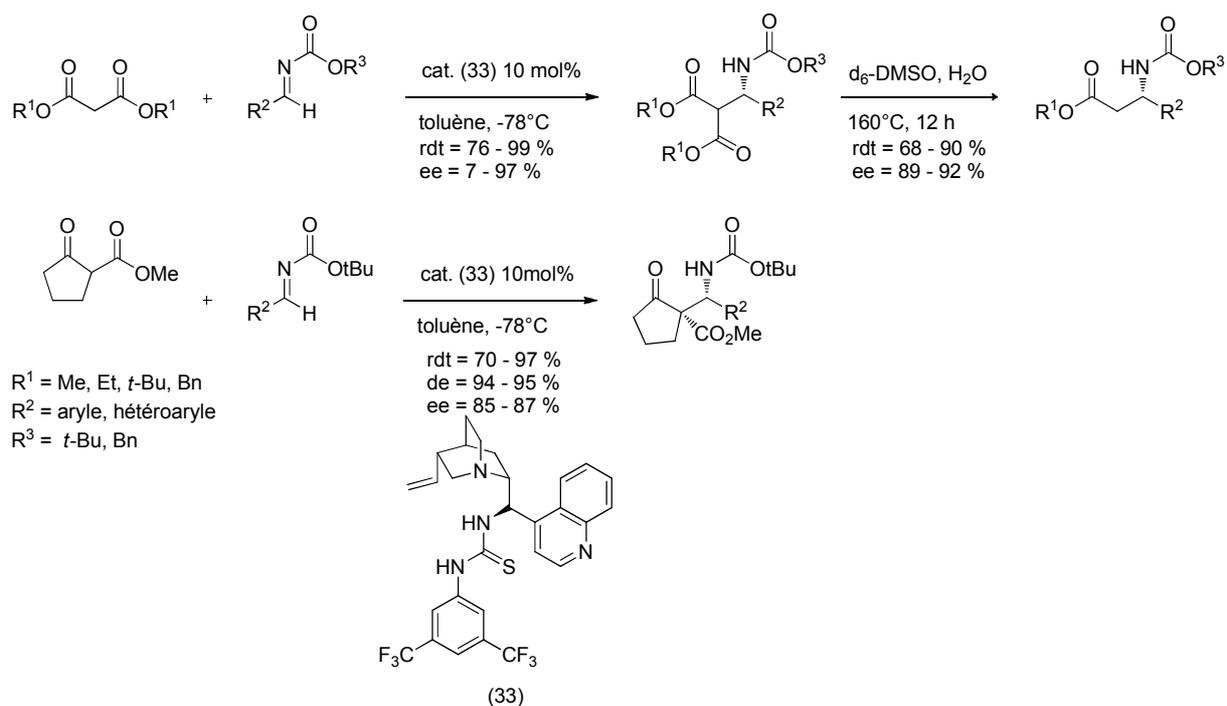


Schéma 25 : Addition de malonates et de  $\beta$ -cétoesters décrites par Dixon et coll.

## b. Substitution électrophile de type Friedel & Crafts

Des amines  $\alpha,\alpha$ -disubstituées peuvent également être synthétisées par substitution électrophile de type Friedel & Crafts de cycles aromatiques ou hétéroaromatiques riches en électrons sur des imines.<sup>37</sup> Ces études font suite aux travaux de Katritzky et Risch sur l'addition racémique de naphтол sur des iminiums préformés.<sup>38</sup> Des versions énantiosélectives ont été développées depuis une dizaine d'années concernant principalement l'addition d'hétérocycles sur des imines activés.<sup>39,40</sup>

Elles sont entreprises à l'aide de catalyseurs organométalliques à base de cuivre ou bien par organocatalyse (acides de Brønsted, alcaloïdes, carbènes,...).

<sup>37</sup> (a) Equivias, J.; Arrayas, R. G.; Carretero, J. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 629-633. (b) Luo, Y. M.; Li, C. J. *Chem. Comm.* **2004**, 1930-1931. (c) Wang, Z.; Sun, X.; Wu, J. *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 5013-5018.

<sup>38</sup> (a) Grumbach, H.-J.; Arend, M.; Risch, N. *Synthesis* **1996**, 883-887. (b) Katritzky, A. R.; Abdel-Fattah, A. A. A.; Tymoshenko, D. O.; Belyakov, S. A.; Ghiviriga, I.; Steel, P. J. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6071-6075.

<sup>39</sup> (a) Johannsen, M. *Chem. Comm.* **1999**, 2233-2234. (b) Saaby, S.; Fang, X.; Gathergood, N.; Jorgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4114-4116. (c) Uraguchi, D.; Sorimachi, K.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11804-11805. (e) Kang, Q.; Zhao, Z.; You, S. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1603-1607.

<sup>40</sup> (a) Jia, Y. X.; Xie, J. H.; Duan, H. F.; Wang, L. X.; Zhou, Q. L. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1621-1624. (b) Yu, P.; He, J.; Yang, L.; Pu, M.; Guo, X. *J. Catal.* **2008**, *260*, 81-85. (d) Liu, Z.; Shi, M. *Tetrahedron: asymmetry* **2009**, *20*, 119-123.

Jorgensen et coll., parmi les pionniers dans ce domaine, ont élaboré une des versions énantiosélectives pour la préparation d' $\alpha$ -aminoesters possédant le plus large champ d'application (Schéma 26).<sup>41</sup>

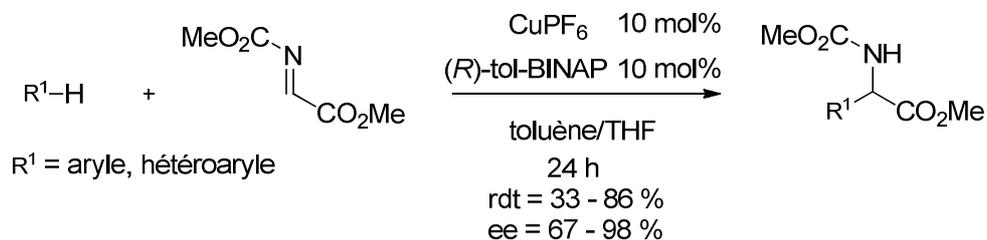


Schéma 26 : Synthèse d' $\alpha$ -aminoesters décrite par Jorgensen & coll.

Par organocatalyse, Deng et coll. ont quant à eux utilisé des alcaloïdes pour l'addition énantiosélective d'indoles sur des *N*-tosylimines (Schéma 27).<sup>42</sup>

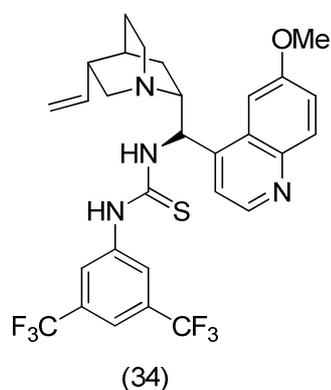
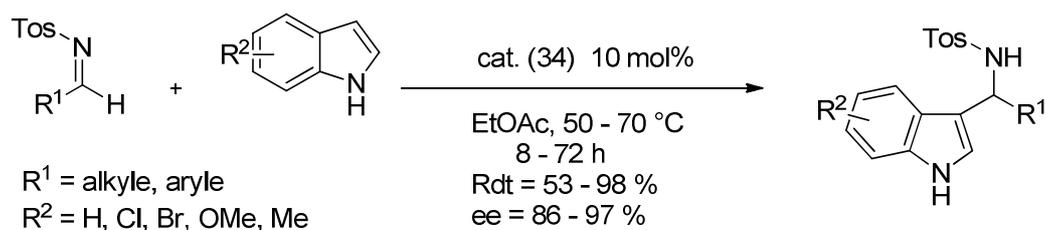


Schéma 27 : Substitution électrophile de type Friedel & Crafts développée par Deng et coll.

<sup>41</sup> Saaby, S.; Bayon, P.; Aburel, P. S.; Jorgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4352-4361.

<sup>42</sup> Wang, Y. Q.; Song, J.; Hong, R.; Li, H. M.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8156-8157.

### c. Addition d'acide cyanhydrique

L'addition d'acide cyanhydrique sur des imines permet la synthèse d' $\alpha$ -aminonitriles (Schéma 28).

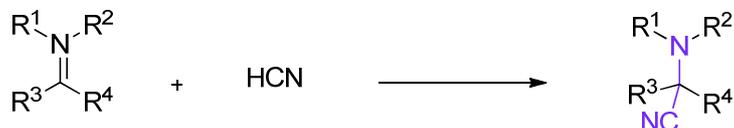


Schéma 28 : Principe de l'addition d'acide cyanhydrique sur des imines

Depuis une dizaine d'années, plusieurs versions énantiosélectives ont été décrites. Elles s'effectuent par catalyse organométallique ou par organocatalyse.<sup>26b,43</sup>

En matière de catalyse organométallique, il s'agit principalement de catalyseurs associant des métaux de transition à des ligands chiraux dérivés du salen,<sup>44</sup> méthode initiée par Jacobsen et coll. en 1998 (Schéma 29).

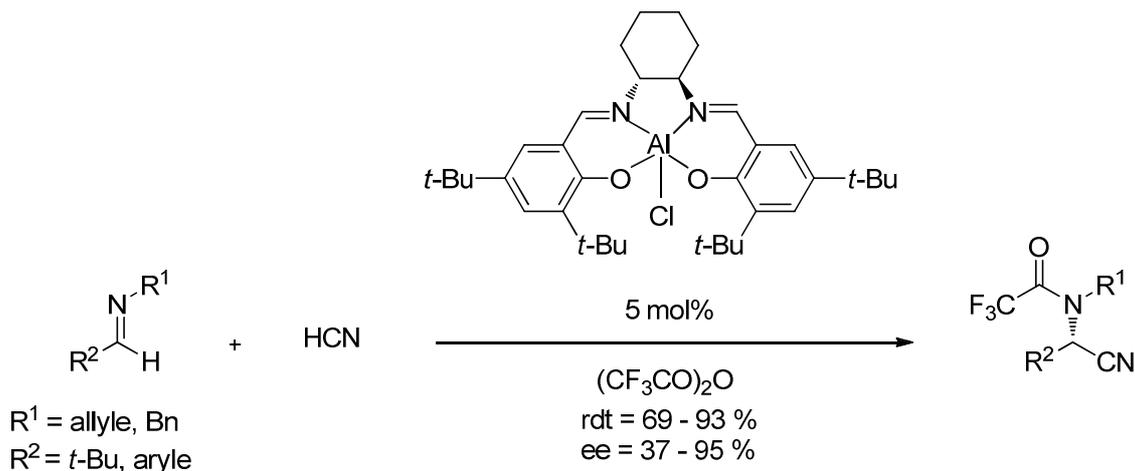


Schéma 29 : Addition énantiosélective d'acide cyanhydrique sur des imines décrite par Jacobsen et coll.

Plus récemment, Shibasaki et coll. ont développé une catalyse organométallique employant des complexes de lanthanide associés à des ligands dérivés du glucose<sup>45</sup> et l'ont appliquée à la synthèse totale d'un dérivé de la lactacystine (35) (Schéma 30).<sup>46</sup>

<sup>43</sup> Kobayashi, S.; Ishitani, H. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1069-1094.

<sup>44</sup> (a) Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5315-5316. (b) Blacker, J.; ClutterBuck, L.A.; Crampton, M.R.; Grosjean, C.; North, M. *Tetrahedron: asymmetry* **2006**, *17*, 1449-1456.

<sup>45</sup> (a) Masumoto, S.; Usuda, H.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5634-5655. (b) Kato, N.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3147-3151. (c) Kato, N.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3153-3155. (d) Fukuda, N.; Sasaki, K.; Sastry, T. V. R. S.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1220-1225. (e) Suzuki, M.; Kato, N.; Kanai, M.;

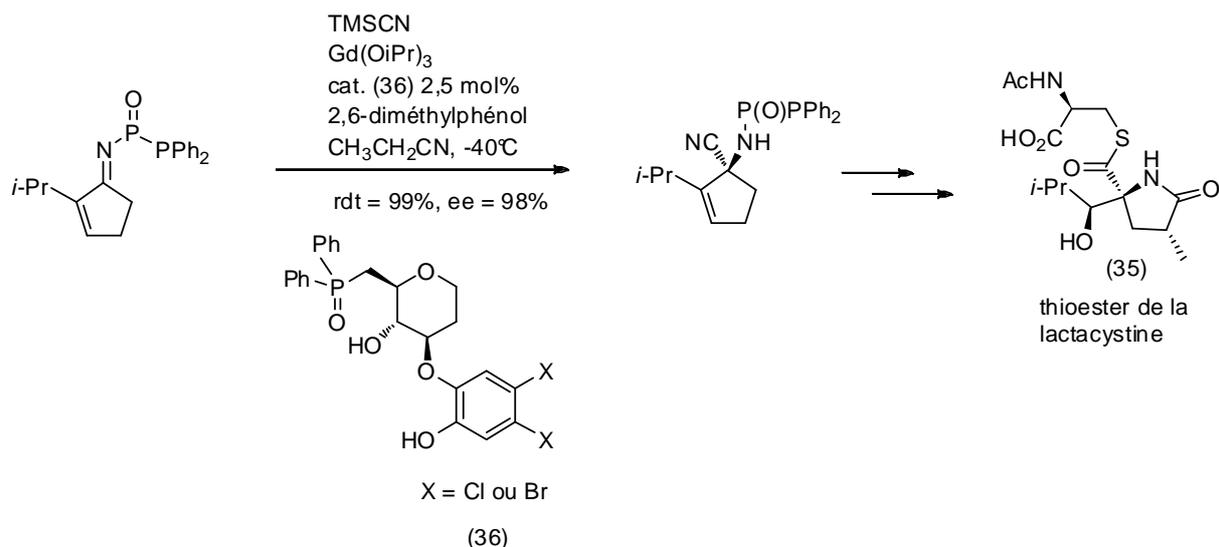


Schéma 30 : Synthèse énantiosélective d'un dérivé de la lactacystine décrite par Shibasaki et coll.

En matière d'organocatalyse, plusieurs approches ont été développées.

Jacobsen et coll. ont également été les pionniers dans ce domaine en développant dès 1998 la cyanation d'imines catalysée par des imines et des thioimines chirales (Schéma 31).<sup>47</sup> Ces catalyseurs ont depuis été employés pour la cyanation de liaison carbonyle<sup>48</sup> et pour l'acylcyanation de *N*-benzylimines.<sup>49</sup>

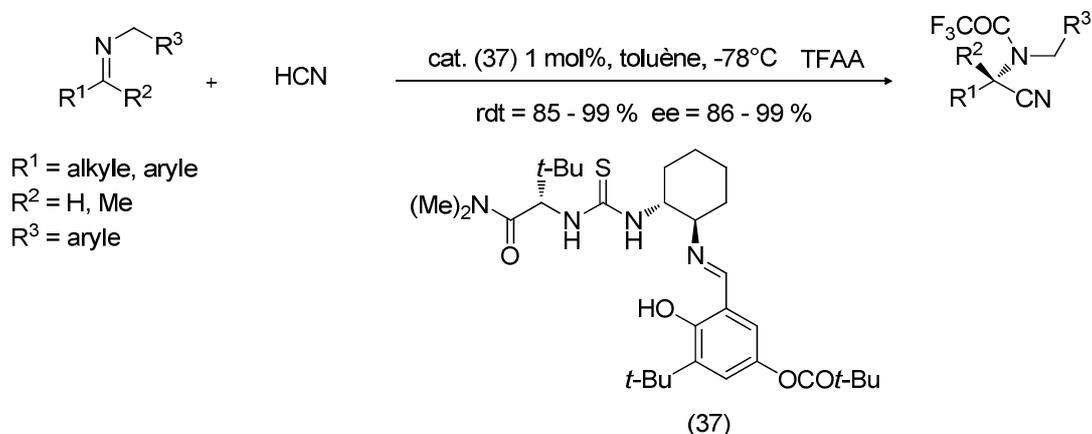


Schéma 31 : Addition énantiosélective d'acide cyanhydrique sur des imines décrite par Jacobsen et coll

Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2527-2530. (f) Kato, N.; Mita, T.; Kanai, M.; Therrien, B.; Kawano, M.; Yamaguchi, K.; Danjo, H.; Sei, Y.; Sato, A.; Furusho, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6768-6769.

<sup>46</sup> Fukuda, N.; Sasaki, K.; Sastry, T. V. R. S.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1220-1225.

<sup>47</sup> (a) Sigman, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4901-4902. (b) Vachal, P.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10012-10014.

<sup>48</sup> (a) Fuerst, D. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8964-8965. (b) Steele, R. M.; Monti, C.; Gennari, C.; Piarulli, U.; Andreoli, F.; Vanthuyne, N.; Roussel, C. *Tetrahedron: asymmetry* **2006**, *17*, 999-1006.

<sup>49</sup> Pan, S. C.; Zhou, J.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 612.

Corey et coll. en 1999 ont quant à eux eu recours à des sels de guanidine afin d'effectuer la cyanation de *N*-benzhydrylimines (38) avec un excès énantiomérique de 86% (Schéma 32).<sup>50</sup>

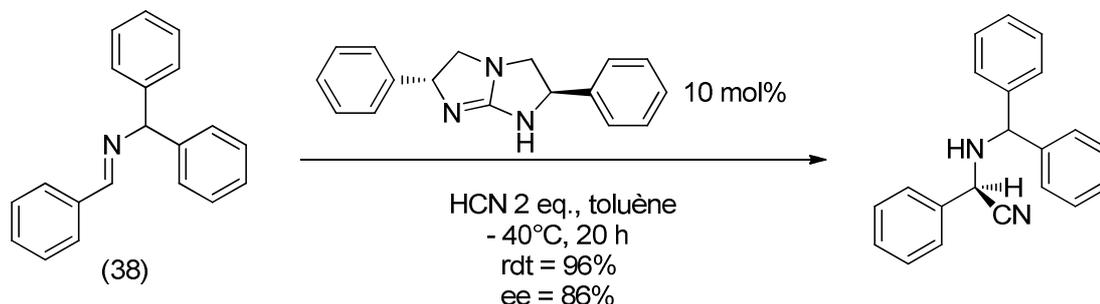


Schéma 32 : Cyanation énantiosélective de *N*-benzhydrylimines décrite par Corey et coll.

Enfin, pour obtenir la cyanation de *N*-benzylimines, divers acides phosphoriques<sup>51</sup> et sels d'ammonium énantiomériquement purs<sup>52</sup> ont été employés donnant des excès énantiomériques supérieurs à 85%.

Ainsi de nombreuses stratégies permettent à l'heure actuelle de préparer des  $\alpha$ -aminonitriles chiraux par addition d'acide cyanhydrique sur des imines, aussi bien par organocatalyse qu'à l'aide de catalyseurs organométalliques. Ces composés sont des substrats très importants en chimie organique puisque, par hydrolyse de la fonction nitrile, ils sont les précurseurs d' $\alpha$ -aminoacides (Schéma 33). Leurs synthèses énantiosélectives donnent donc accès à des  $\alpha$ -aminoacides énantiomériquement enrichis.

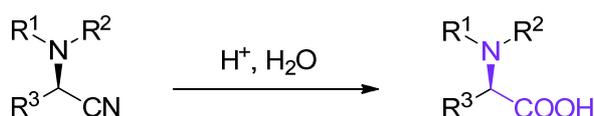


Schéma 33 : Hydrolyse des aminonitriles

De plus, les  $\alpha$ -aminonitriles peuvent être transformés en amines  $\alpha,\alpha$ -disubstituées par la réaction de Bruylants.<sup>53</sup> Cette réaction s'effectue par l'addition d'un premier équivalent

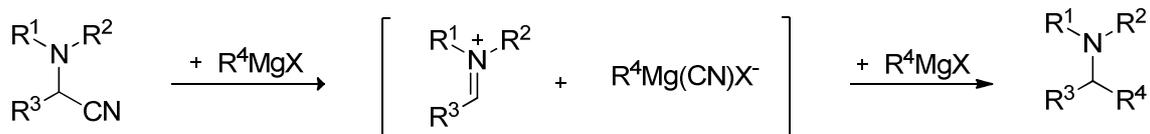
<sup>50</sup> Corey, E. J.; Grogan, M. J. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 157.

<sup>51</sup> Rueping, M.; Sugiono, E.; Azap, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2617-2619.

<sup>52</sup> (a) Ooi, T.; Uematsu, Y.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2548-2549. (b) Huang, J.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 5027.

<sup>53</sup> (a) Beaufort-Droal, V.; Pereira, E.; Théry, V.; Aitken, D. J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 11948-11954. (b) Reimann, E.; Etmayr, C. *Monatshefte für Chemie* **2004**, *135*, 1289-1295. (c) Hammon, J.; Vignon, J.; Kamenka, J. M. *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, *31*, 489-495. (d) Suau, R.; Najera, F.; Rico, R. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 9713-9723. (e) Bonjoch, J.; Fernandez, J. C.; Terricabras, D.; Valls, N. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 9407-9414.

d'organomagnésien sur l' $\alpha$ -aminonitrile générant intermédiairement un iminium sur lequel s'additionne un second équivalent d'organomagnésien (*Schéma 34*).



*Schéma 34* : Principe de la réaction de Bruylants<sup>53a</sup>

#### d. Addition d'organométalliques

Du fait des très nombreuses études menées sur l'addition d'organométalliques sur des imines, seules les versions asymétriques seront introduites dans ce paragraphe.

##### i. Additions diastéréosélectives ou organocatalysées

L'addition diastéréosélective d'organométalliques sur des imines chirales a largement été décrite et de nombreux résultats sont présents dans les revues de Bloch,<sup>54</sup> Enders et coll.<sup>55</sup> ainsi que Friestad et coll.<sup>26b</sup> et Kobayashi et coll.<sup>18b</sup> Les groupements chiraux sont généralement liés à l'amine servant à la formation de l'imine, et jouent alors le rôle d'auxiliaires chiraux, ôtés après addition de l'organométallique pour obtenir une amine primaire énantiomériquement enrichie.<sup>56</sup>

Cette méthodologie a été employée à plusieurs reprises pour la préparation d'un intermédiaire de synthèse de la cétirizine (2).<sup>57</sup> En particulier, Plobeck et coll. l'ont réalisé par addition du 4-chlorophényllithium sur une *N*-sulfinylimine chirale (*Schéma 35*).

<sup>54</sup> Bloch, R. *Chem. Rev.* **1998**, 98, 1407-1438.

<sup>55</sup> Enders, D.; Reinhold, U. *Tetrahedron: asymmetry* **1997**, 8, 1895-1946.

<sup>56</sup> (a) Kuduk, S. D.; Dipardo, R. M.; Chang, R. K.; Ng, C.; Bock, M. G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 6641-6643. (d) Jung, P. M. J.; Beaudegnies, R.; De MesMaeker, A.; Wendeborn, S. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 43, 293-297. (e) Cogan, D. A.; Liu, G.; Ellman, J. *Tetrahedron* **1999**, 55, 8883-8884. (f) Alvaro, G.; Savoia, D.; Valentinetti, M. R. *Tetrahedron* **1996**, 52, 12571-12586. (g) Higashiyaman K.; Inoue, H.; Takahashi, H. *Tetrahedron* **1994**, 50, 1083-1092. (h) Zhou, P.; Chen, B.-C.; Davis, F. A. *Tetrahedron* **2004**, 60, 8003-8030. (i) Moreau, P.; Essiz, M.; Mérour, J.-Y.; Bouzard, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 591-598.

<sup>57</sup> (a) Plobeck, N.; Powell, D. *Tetrahedron: asymmetry* **2002**, 13, 303-310. (b) Delorme, D.; Berthelette, C.; Lavoie, R.; Roberts, E. *Tetrahedron: asymmetry* **1998**, 9, 3963-3966. (c) Pflum, D. A.; Krishnamurthy, D.; Han, Z.; Wald, S. A.; Senanayake, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 923-926. (d) Han, Z.; Krishnamurthy, D.; Grover, P.; Fang, Q. K.; Pflum, D. A.; Senanayake, C. H. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 4195-4197.

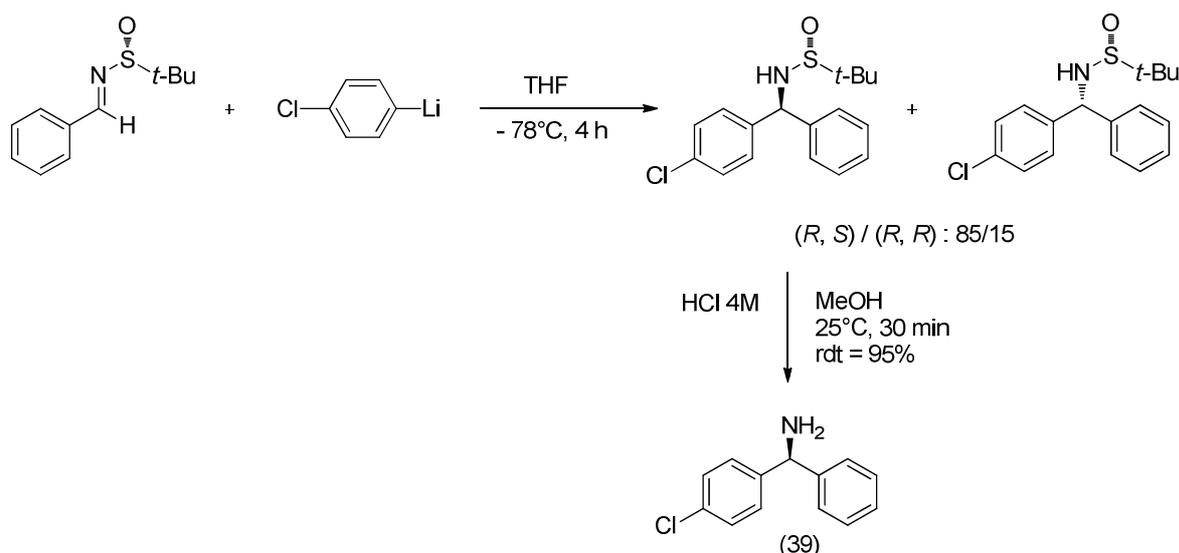


Schéma 35 : Synthèse d'un intermédiaire de la Cétirizine (39) par Plobeck et coll.

Ils ont également préparé l'énantiomère opposé (*S*) du composé (39) en remplaçant l'organolithien par un organomagnésien ; la différence de stéréosélectivité étant due à la formation d'un intermédiaire réactionnel cyclique à 6 chaînons entre l'organomagnésien et l'imine.

De manière plus élaborée, des additions énantiosélectives d'organométalliques sur des imines ont été décrites depuis une vingtaine d'années. L'addition énantiosélective d'alkyllithiens a été la première à avoir été présentée dans le début des années 90 par Tomioka et coll.. Sa réalisation repose sur une catalyse à l'aide d'un aminoéther chiral. Les excès énantiomériques sont cependant faibles (Schéma 36).<sup>58</sup>

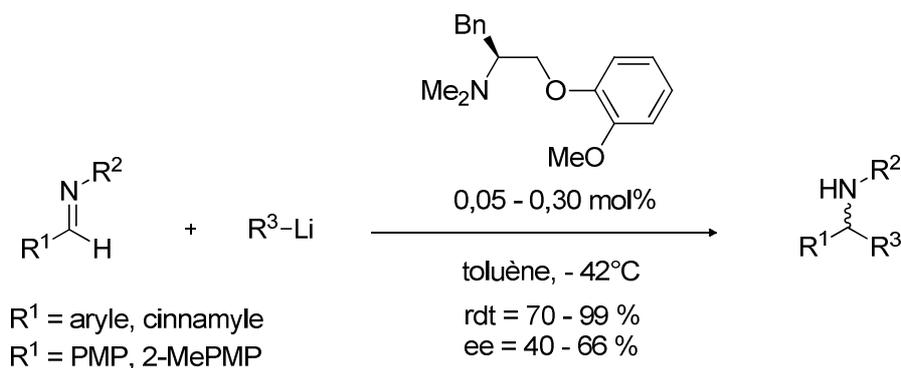


Schéma 36 : Addition énantiosélective d'organolithiens sur des imines décrite par Tomioka et coll.

<sup>58</sup> (a) Tomioka, K.; Inoue, I.; Shindo, M.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 6681-6684. (b) Tomioka, K.; Inoue, I.; Shindo, M.; Koga, K. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3095-3098. (c) Inoue, I.; Shindo, M.; Koga, K.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4429-4438. (d) Inoue, I.; Shindo, M.; Koga, K.; Tomioka, K. *Tetrahedron: asymmetry* **1993**, *4*, 1603-1606 (e) Inoue, I.; Shindo, M.; Koga, K.; Kanai, M.; Tomioka, K. *Tetrahedron: asymmetry* **1995**, *6*, 2527-2533.

Depuis, d'autres additions énantiosélectives d'alkyl ou aryllithiens et d'alkylmagnésiens ont été décrites à l'aide d'organocatalyseurs chiraux.<sup>59</sup> Cependant, l'utilisation de ce type d'organométalliques reste limitée du fait de leur forte basicité, qui empêche une large fonctionnalisation des réactifs ou, dans le cas d'imines énoles, engendre la formation d'énamines.

Pour contourner ces problèmes, de nombreuses additions de nucléophiles plus doux comme des diorganozincs ont été développées par organocatalyse à l'aide d'acides ou de bases de Lewis.<sup>60</sup> Ces additions restent cependant principalement restreintes à l'emploi de diéthylzinc et à des imines activées par des groupements attracteurs de type *N*-acyl ou *N*-phosphinoylimines pour augmenter leur électrophilie.

## ii. Addition par catalyse à l'aide d'organométalliques

L'addition d'organométalliques sur des imines catalysée par des complexes métalliques chiraux est une technique de choix largement décrite dans la littérature pour la préparation d'amines  $\alpha,\alpha$ -disubstituées. Elle a permis d'augmenter considérablement le champ d'application des additions énantiosélectives sur des imines.

Lors de cette addition, l'espèce nucléophile clé est formée *in situ* par transmétallation du réactif organométallique par le catalyseur chiral. Cette espèce s'additionne ensuite de manière énantiosélective sur l'imine.

---

<sup>59</sup> (a) Denmark, S. E.; Nakajima, N.; Nicaise, O. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8797-8798. (b) Denmark, S. E.; Stiff, C. M. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5875-5878. (c) Cabello, N.; Kizirian J.-C.; Alexakis, A. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4639-4642. (d) Kizirian, J.-C.; Cabello, N.; Pinchard, L.; Caille, J.-C.; Alexakis, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 8939-8946. (e) Cabello, N.; Kizirian, J.-C.; Gille, S.; Alexakis, A.; Bernardinelli, G.; Pinchard, L.; Caille, J.-C. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4835-4842. (f) Gille, S.; Cabello, N.; Kizirian, J.; Alexakis, A. *Tetrahedron: asymmetry* **2006**, *17*, 1045-1047. (g) Cabello, N.; Kizirian, J.; Gille, S.; Alexakis, A.; Bernardinelli, G.; Pinchard, L.; Caille, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 4835-4842. (h) Sugimoto, H.; Nakamura, S.; Hattori, M.; Ozeki, S.; Shibata, N.; Toru, T. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 8941-8944. (i) Andersson, P. G.; Guijaro, D.; Tanner, D. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 7364-7375.

<sup>60</sup> (a) Soai, K.; Hatanaka, T.; Miyazawa, T. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1992**, 1097-1098. (b) Jimeno, C.; Reddy, K. S.; Sola, L.; Moyano, A.; Pericas, M. A.; Riera, A. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3157-3159. (c) Dahmen, S.; Brase, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5940-5941. (d) Zhang, H.-L.; Zhang, X.-M.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Cui, X.; Jiang, Y.-Z.; Choi, M. C. K.; Chan, A. S. C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1399-1402. (e) Zhang, X.-M.; Zhang, H.-L.; Lin, W.-Q.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Cui, X.; Jiang, Y.-Z.; Yu, K.-B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4322-4329. (f) Beresford, K. J. M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 6041-6044. (g) Zhang, H.-L.; Jiang, F.; Zhang, X.-M.; Cui, X.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Wu, Y.-D. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 1481-1492. (h) Liu, H.; Zhang, H.-L.; Wang, S.-J.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Gong, L.-Z. *Tetrahedron: asymmetry* **2005**, *16*, 2901-2907. (i) Porter, J. R.; Traverse, J. F.; Hoveyda, A. H.; Snapper, M. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 984-985 (j) Cimarelli, C.; Palmieri, G.; Volpini, E. *Tetrahedron: asymmetry* **2002**, *13*, 2011-2018. (h) Van Der Sluis, M.; Dalmolen, J.; De Lange, B.; Kaptein, B.; Kellogg, R. M.; Broxterman, Q. B. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3943-3946.

De très nombreux types d'organométalliques ont ainsi pu être additionnés (organoétain, organobore, organotitane, organozinc,... de type généralement aryle, alkyle ou allyle) par des catalyses principalement au Rhodium<sup>61</sup> (mais aussi au cuivre, palladium, lanthanides, titane,...) associé à divers ligands chiraux (BINOL, diamines, phosphine,...).<sup>62</sup>

Dans ce domaine, Hayashi et coll. ont mis au point des méthodes parmi les plus sélectives basées sur des catalyses au Rhodium et ils ont été d'ailleurs les premiers à décrire l'addition d'aryl-organométalliques sur des imines en 2000 (*Schéma 37*).<sup>63</sup>

---

<sup>61</sup> (a) Patel, S. J.; Jamison, T. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 3941-3944. (b) Kuriyama, M.; Soeta, T.; Hao, X.; Chen, Q.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 8128-8129. (c) Jagt, R. B. C.; Toullec, P. Y.; Geerdink, D.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L.; Minnaard, A. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2789-2791. (d) Duan, H.-F.; Jia, Y.; Wang, L.; Zhou, Q. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2567-2569. (e) Weix, D. J.; Shi, Y.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1092-1093 (f) Hao, X.; Kuriyama, M.; Chem, Q.; Yamamoto, Y.; Yamada, K.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4470-4473 (g) Krug, C.; Hartwig, J. F. *Organometallics* **2004**, *23*, 4594-4607.

<sup>62</sup> Quelques exemples de catalyse au cuivre : (a) Boezio, A. A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1692-1693. (b) Boezio, A. A.; Pytkowitz, J.; Côté, A.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14260-14261. (c) Li, X.; Cun, L.-F.; Gong, L.-Z.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z. *Tetrahedron: asymmetry* **2003**, *14*, 3819-3821. (d) Wang, M.-C.; Liu, L.-T.; Hua, Y.-Z.; Zhang, J.-S.; Shi, Y.-Y.; Wang, D.-K. *Tetrahedron: asymmetry* **2005**, *16*, 2531-2534. (e) Desrosiers, J.-N.; Côté, A.; Charette, A. B. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6186-6192. (f) Pizzuti, M. G.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 940-947. (g) Fujihara, H.; Nagai, K.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12055-12056. (h) Wada, R.; Shibuguchi, T.; Makino, S.; Oisaki, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7687-7691. (i) Black, D. A.; Arndtsen, B. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5133-5138.

Exemple de catalyse au titane : Basra, S.; Fennie, M.; Kozlowski, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2659-2662.

Quelques exemples de catalyse au palladium : (a) Nakamura, H.; Nakamura, K.; Yamamoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4242-4243. (b) Bao, M.; Nakamura, H.; Burger, E. C.; Tunge, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10002-10003. (c) Shimizu, M.; Kimura, M.; Watanabe, T.; Tamaru, Y. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 637-640 (d) Fernandes, R. A.; Yamamoto, Y. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 735-738.

Quelques exemples de catalyse au zinc : (a) Hamada, T.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3927-3930. (b) Hermanns, H.; Dahmen, S.; Bolm, C.; Brase, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3692-3694. (c) Hatano, M.; Suzuki, S.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9998-9999.

<sup>63</sup> (a) Hayashi, T.; Ishigedani, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 976-977. (b) Hayashi, T.; Ishigedani, M. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2589-2595. (c) Tokunaga, N.; Otomaru, Y.; Okamoto, K.; Ueyama, K.; Shintani, R.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13584-13585. (d) Hayashi, T.; Kawai, M.; Tokunaga, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6125-6128. (e) Hayashi, T.; Kawai, M.; Tokunaga, N. *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6251-6254. (f) Otomaru, Y.; Tokunaga, N.; Shintani, R.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 307-310. (g) Otomaru, Y.; Kina, A.; Shintani, R.; Hayashi, T. *Tetrahedron: asymmetry* **2005**, *16*, 1673-1679. (h) Nishimura, T.; Yasuhara, Y.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 979-981.

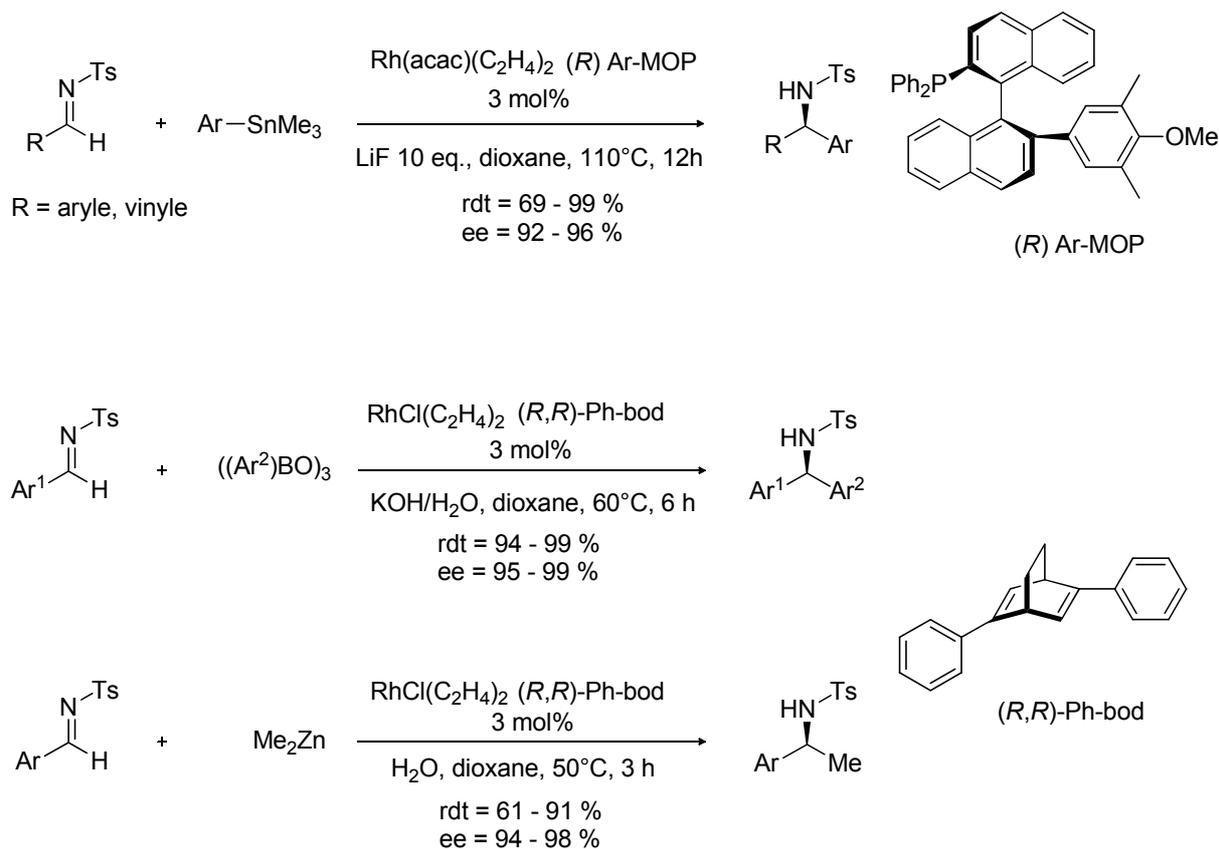


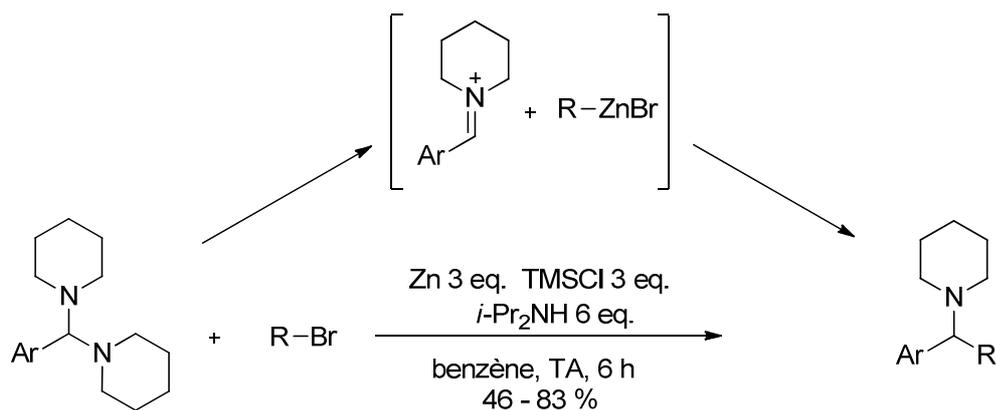
Schéma 37 : Exemples d'additions énantiosélectives d'organométalliques décrites par Hayashi et coll.

### e. Addition sur des équivalents d'imines

Pour pallier le faible caractère électrophile des imines qui impose souvent la nécessité de les activer (par des groupements attracteurs (sulfinyl, phosphonyl,..) ou par des acides de Lewis), une alternative est d'employer des équivalents d'imines.

Tout d'abord, des aminaux et *N,O*-acétals peuvent être utilisés comme équivalent d'imines dans la synthèse d'amines  $\alpha,\alpha$ -disubstituées.<sup>64</sup> Hatano et coll. ont récemment réalisé l'allylation et l'alkylation d'aminaux par des organozinciques (Schéma 38).<sup>64b</sup> La réaction nécessite l'emploi de TMSCl pour générer un iminium intermédiaire sur lequel s'additionne l'organozincique formé *in situ*.

<sup>64</sup> (a) Ferraris, D.; Young, B.; Dudding, T.; Drury, W. J.; Lectka, T. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8869-8882. (b) Hatano, B.; Nagahashi, K.; Kijima, T. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9188-9191. (c) Nolen, E. G.; Allocco, A.; Broody, M.; Zuppa, A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 73-74.



R = allyle, benzyle, CH<sub>2</sub>CN, CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et

Schéma 38 : Allylation et alkylation d'aminals décrites par Hatano

Les *N,O*-acétals peuvent également être considérés comme des iminiums masqués.<sup>64a,65</sup> Leur synthèse peut être effectuée par voie chimique.<sup>66</sup> Une voie électrochimique peut aussi être envisagée par oxydation anodique d'amines générant un iminium piégé par le méthanol employé comme solvant.<sup>67</sup>

Comme équivalent d'imines, des sels d'iminiums, plus réactifs que les imines ou amins, ont également été utilisés. Ces sels sont facilement synthétisables (par alkylation d'imine, clivage d'aminals, électrochimie...), certains sont connus et parfois même commerciaux (sel d'Eschenmoser) (*Figure 3*).<sup>68</sup>

<sup>65</sup> (a) Yamasaki, S.; Iida, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 307-310. (b) Yamasaki, S.; Iida, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 8857-8867. (c) Sakai, N.; Asano, J.; Kawada, Y.; Konakahara, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 917-922.

<sup>66</sup> (a) Han, G.; Laporte, M. G.; McIntosh, M. C.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 9483-9493. (b) Sun, P.; Sun, C.; Weinreb, S. M. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4337-4345.

<sup>67</sup> (a) Shono, T.; Matsumura, Y.; Inoue, K.; Ohmizu, H.; Kashimura, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 5753-5757. (b) Shono, T. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 811-850. (c) Torii, S.; Inokuchi, T.; Kubota, M. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 4157-4160. (d) Shono, T.; Matsumura, Y.; Tsubata, K.; Uchida, K.; Kanazawa, T.; Tsuda, K. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3711-2716. (e) Shono, T.; Hamaguchi, H.; Matsumura, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 4264-4268.

<sup>68</sup> (a) Schreiber, J.; Maag, H.; Hashimoto, N.; Eschenmoser, A. E. *Angew. Chem.* **1971**, *83*, 355. (b) Kinast, G.; Tietze, L. F. *Angew. Chem.* **1976**, *88*, 261. (c) Kinast, G.; Tietze, L. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1976**, *15*, 239. (d) Dean, R. T.; Padgett, H. C.; Rapoport, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7448-7449. (e) Stanforth, S. P. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 461-464. (f) Yoshida, J. I.; Suga, S.; Suzuki, S.; Kinomura, N.; Yamamoto, A.; Fujiwara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 9546-9549. (g) Kim, S.; Hayashi, K.; Kitano, Y.; Tada, M.; Chiba, K. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3735-3735. (h) Kende, A. S.; Martin Hernandez, J. I.; Milbank, J. B. *J. Tetrahedron* **2002**, *58*, 61-74. (i) Agami, C.; Bihan, D.; Puchot-Kadouri, C. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 9079-9086.



Figure 3 : Exemples de sels d'iminiums

Cependant, l'emploi de sels d'iminiums est généralement limité par leur forte hygroscopicité et donc par la difficulté de les préparer et de les manipuler. De plus, les iminiums possédant un proton acide sont relativement instables et évoluent en énamines.

Pour remédier à la faible stabilité de ces sels, l'alternative est d'employer des benzotriazolylamines (40). Ces composés ont été développés par Katritzky et coll. au début des années 90. Ils correspondent à des iminiums masqués synthétisés à partir de benzotriazole, d'amines et d'aldéhydes.<sup>69</sup> Depuis, le piégeage de cet électrophile a été réalisé par de nombreux nucléophiles (organométallique, hydrure aromatique, énolate, vinylamine,...) permettant ainsi la synthèse efficace d'amines  $\alpha,\alpha$ -disubstituées (Schéma 39).<sup>70</sup>

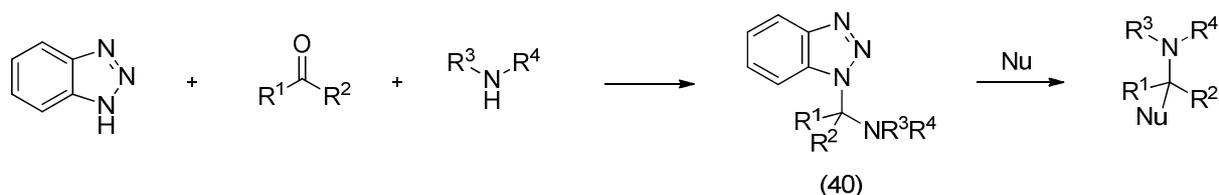


Schéma 39 : Principe de la formation d' $\alpha$ -benzotriazolylamine et son piégeage par un nucléophile

De plus, l'intérêt de cette méthode a été mis en avant par la préparation de plusieurs composés biologiquement actifs dont les leads SNC 80 et SNC 86 présentés auparavant (Figure 2, page 23) respectivement par Furness et coll. (Schéma 40) et par Bishop et coll..<sup>71</sup>

<sup>69</sup> Katritzky, A. R.; Drewniak, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans.1* **1988**, 2339.

<sup>70</sup> (a) Grumbach, H. J.; Merla, B.; Risch, N. *Synthesis* **1999**, 6, 1033-1097. (b) Katritzky, A. R.; Shobana, N.; Harris, P.A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4247-4248. (c) Katritzky, A. R.; Rachwall, S.; Rachwall, B. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4932-4939. (d) Katritzky, A. R.; Lan, X.; Yang, J. Z.; Denisko, O. V. *Chem Rev.* **1998**, 98, 409. (e) Katritzky, A. R.; Abdel-Fattah, A. A. A.; Tymoshenko, D. O.; Belyakov, S. A.; Ghivira, I.; Steel, P. J. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 6071-6075. (f) Katritzky, A. R.; Manju, K.; Singh, S. K.; Meher, N. K. *Tetrahedron* **2005**, 61, 2555-2581. (g) Tan, C. Y. K.; Wainman, D.; Weaver, D. F. *Bioorg. Mol. Chem.* **2003**, 11, 113-122. (h) Wang, X.; Li, J.; Zhang, Y. *Synth. Commun.* **2003**, 33, 3575-3582. (i) Prashad, M.; Liu, Y.; Har, D.; Repic, O.; Blacklock, T. J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 5455-5458.

<sup>71</sup> (a) Furness, S.; Zhang, X.; Coop, A.; Jacobson, A. E.; Rothman, R. B.; Dersch, C. M.; Xu, H.; Porreca, F.; Rice, K. C. *J. Med. Chem.* **2000**, 43, 3193-3196. (b) Bishop, M. J.; McNutt, R. W. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1995**, 5, 1311-1314. (c) Fray, J.; Bish, G.; Fish, P. V.; Stobie, A.; Wakenhut, F.; Whitlock, G. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2006**, 16, 4349-4353. (d) Tan, C. Y. K.; Wainman, D.; Weaver, D. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, 11, 113-121.

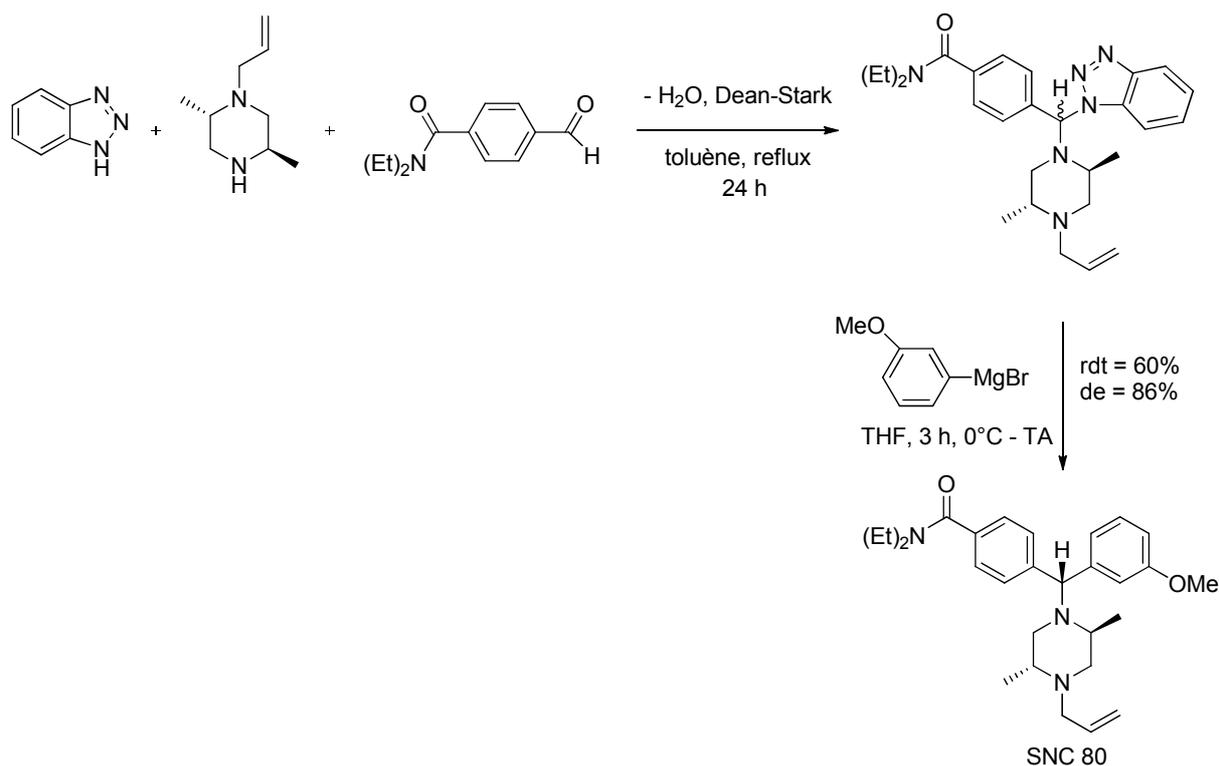


Schéma 40 : Synthèse du composé SNC 80 décrite par Furness et coll.<sup>71a</sup>

#### f. Addition de diénols : réaction de Mannich vinylogue

L'addition de diénols (ou dérivés) sur des iminiums ou équivalents est également appelée « Réaction de Mannich vinylogue ». Elle conduit à la formation de dérivés  $\delta$ -aminocarbonylés (Schéma 41).



Schéma 41 : Principe de la réaction de Mannich vinylogue

De nombreux travaux ont décrits cette addition sur des iminiums, aminaux, *N,O*-acétals ainsi que sur des imines activées par des acides de Lewis.<sup>72</sup> En particulier, des diénols cycliques, principalement des silyloxyfuranes, ont été utilisés comme nucléophiles (Schéma 42).

<sup>72</sup> (a) Bur, S. K.; Martin, S. F. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3221-3242. (b) Martin, S. F. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 895-904. (c) Casiraghi, G.; Zanardi, F.; Appendino, G.; Rassu, G. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 1929-1972. (d) Rassu, G.; Zanardi, F.; Battistini, L.; Casiraghi, G. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 109-118.



Schéma 42 : Principe de la réaction de Mannich vinylogue à l'aide de silyloxyfuranes

L'une des applications majeures de cette réaction est l'emploi d'iminiums cycliques pour la préparation d'alcaloïdes. Stevens et coll.<sup>73</sup> ont notamment effectué la synthèse totale de la karachine par l'enchaînement d'une réaction de Mannich vinylogue suivie d'une addition intramoléculaire de Michael puis d'une cyclisation intramoléculaire (Schéma 43).

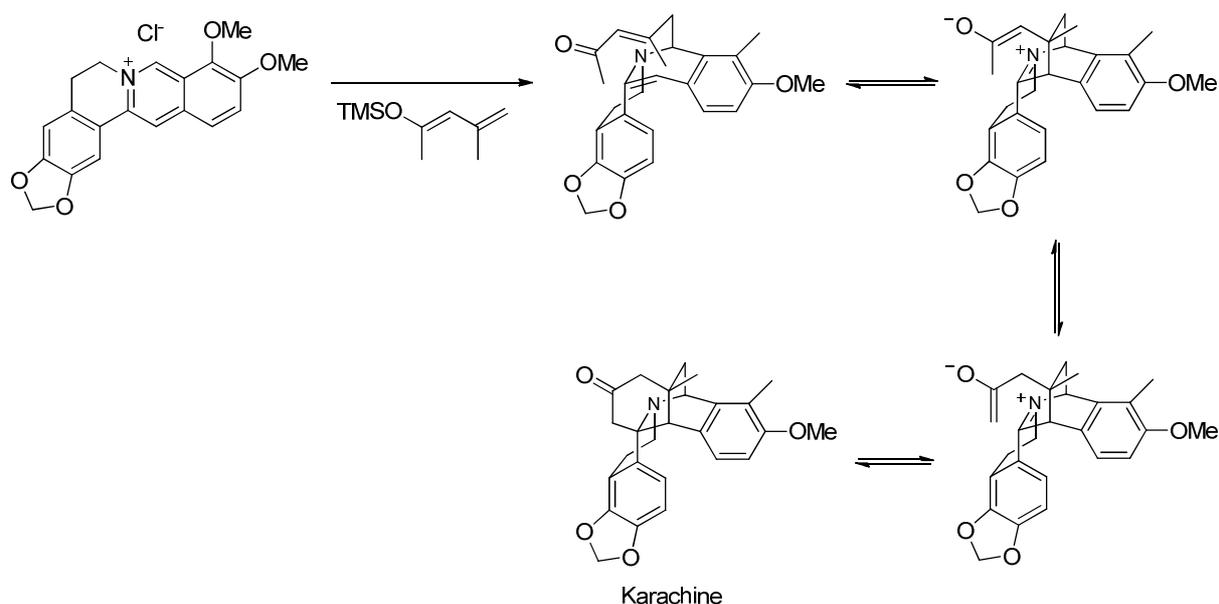


Schéma 43 : Synthèse de la karachine par Stevens et coll.<sup>73</sup>

#### g. Addition radicalaire

En complément des additions sur des imines précédemment décrites, les amines  $\alpha,\alpha$ -disubstituées peuvent être préparées par addition radicalaire sur des imines (Schéma 44).

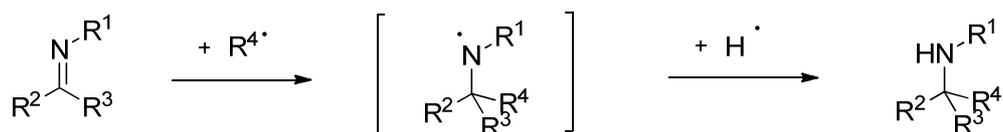


Schéma 44 : Principe de l'addition radicalaire sur des imines

<sup>73</sup> Stevens, R. V.; Pruitt, J. R. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1983**, 1425.

Néanmoins, très peu de synthèses énantiosélectives ont été développées à ce jour et la majorité porte sur l'alkylation d'hydrazones ou d'oximes.<sup>74</sup> Les quelques additions radicalaires asymétriques sur des imines qui ont toutefois été décrites présentent des excès énantiomériques très faibles. A titre d'exemple, Naito a été le premier à décrire par addition radicalaire asymétrique la préparation d' $\alpha$ -aminoesters (Schéma 45).<sup>75</sup>

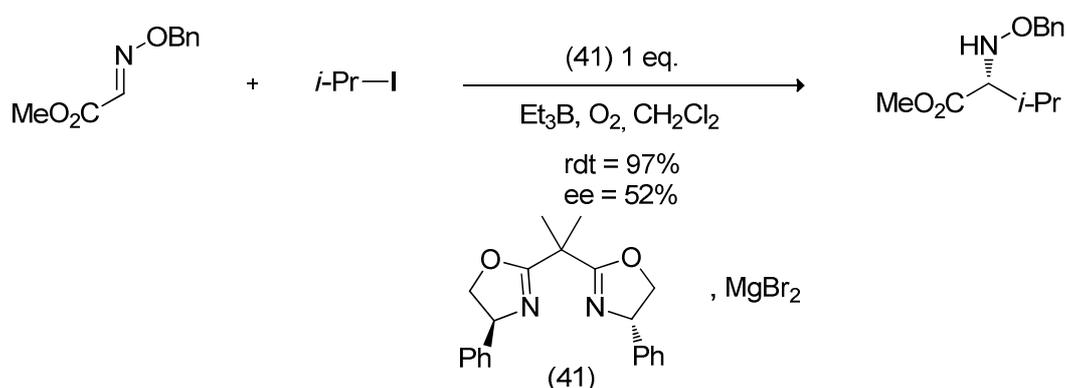


Schéma 45 : Addition radicalaire énantiosélective décrite par Naito et coll.

Ainsi, à l'heure actuelle, les amines  $\alpha,\alpha$ -disubstituées peuvent être préparées par différentes voies de synthèses séquencées de manière efficace et souvent stéréosélective. En parallèle de ces stratégies, des réactions multicomposant ont également été mise au point pour leurs préparations. Fortement développées ces dernières années, ces réactions présentent de nombreux avantages vis-à-vis des voies de synthèses séquencées et seront introduites dans la partie suivante.

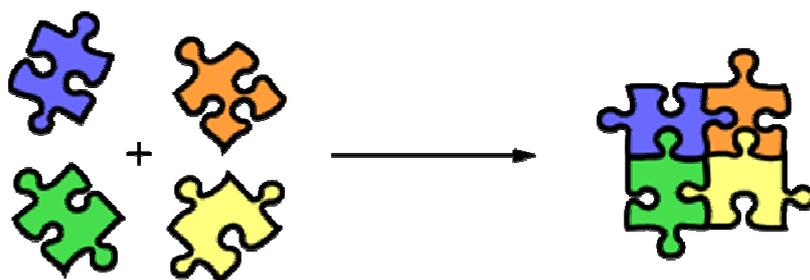
<sup>74</sup> (a) Friestad, G. K.; Qin, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9922-9923. (b) Friestad, G. K.; Deveau, A. M.; Marie, J. C. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 3249-3252. (c) McNabb, S. B.; Ueda, M.; Miyabe, H.; Sugino, H.; Miyata, O.; Naito, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6190-6193.

<sup>75</sup> (a) Miyabe, H.; Ushiro, C.; Naito, T. *Chem. Comm.* **1997**, 1789-1790. (b) Halland, N.; Jorgensen, K. A. *J. Chem. Soc., Perkin Trans* **2001**, 1290-1295. (c) Miyabe, H.; Yamaoka, Y.; Takemoto, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2099-2106.

## II. Les réactions multicomposant

### 1. Principe

Contrairement aux réactions classiques de chimie organique, les réactions multicomposant font interagir au minimum trois entités chimiques pour la préparation d'un seul produit contenant la majeure partie des atomes de départ (*Schéma 46*). Elles peuvent être effectuées en solution ou sur support solide.



*Schéma 46* : Principe des réactions multicomposant

D'un point de vue mécanistique, le produit ne se forme pas par couplage simultané de tous les réactifs mais à la suite d'une série d'étapes élémentaires. La réaction multicomposant est donc d'autant plus efficace si l'une de ces étapes est irréversible et déplace alors les équilibres des étapes précédentes vers la formation du produit voulu. L'ensemble de ces étapes élémentaires se déroule au cours d'un même processus contrairement aux synthèses multi-étapes classiques ce qui permet de se dispenser de toutes les purifications nécessaires à l'isolement des produits intermédiaires ou des lavages intermédiaires de la phase supportée. La cinétique de la réaction multicomposant influe également sur son efficacité. En effet, si le procédé est limité par des réactions secondaires irréversibles, plus le procédé multicomposant sera rapide par rapport à celles-ci, plus il sera efficace.

Les réactions multicomposant constituent donc des procédés plus rapides, plus économes en atomes et plus respectueux de l'environnement que les réactions de chimie organique classiques. Réalisées dans un même montage, elles sont simples à mettre en œuvre et potentiellement automatisables. Elles se caractérisent également par la complexité moléculaire obtenue à partir de substrats commerciaux ou facilement synthétisables et par la diversité de molécules à laquelle il est possible d'accéder de manière efficace en fonctionnalisant les substrats de départ.

Par les multiples avantages énumérés ci-dessus, les réactions multicomposant sont donc devenues des outils de choix pour la chimie combinatoire car elles peuvent permettre la formation rapide et efficace d'une large gamme de molécules complexes possédant la même structure de base qui servira dès lors de chimiothèque pour le criblage à haut débit. Développer des réactions multicomposant pour la préparation de molécules bioactives est donc d'autant plus intéressant et innovant.

## 2. Historique

Les réactions multicomposant décrites pour la préparation de dérivés azotés font généralement intervenir un intermédiaire électrophile formé entre une amine et un composé oxygéné sur lequel s'ajoute ensuite un nucléophile présent dans le milieu (Schéma 47).<sup>76</sup>

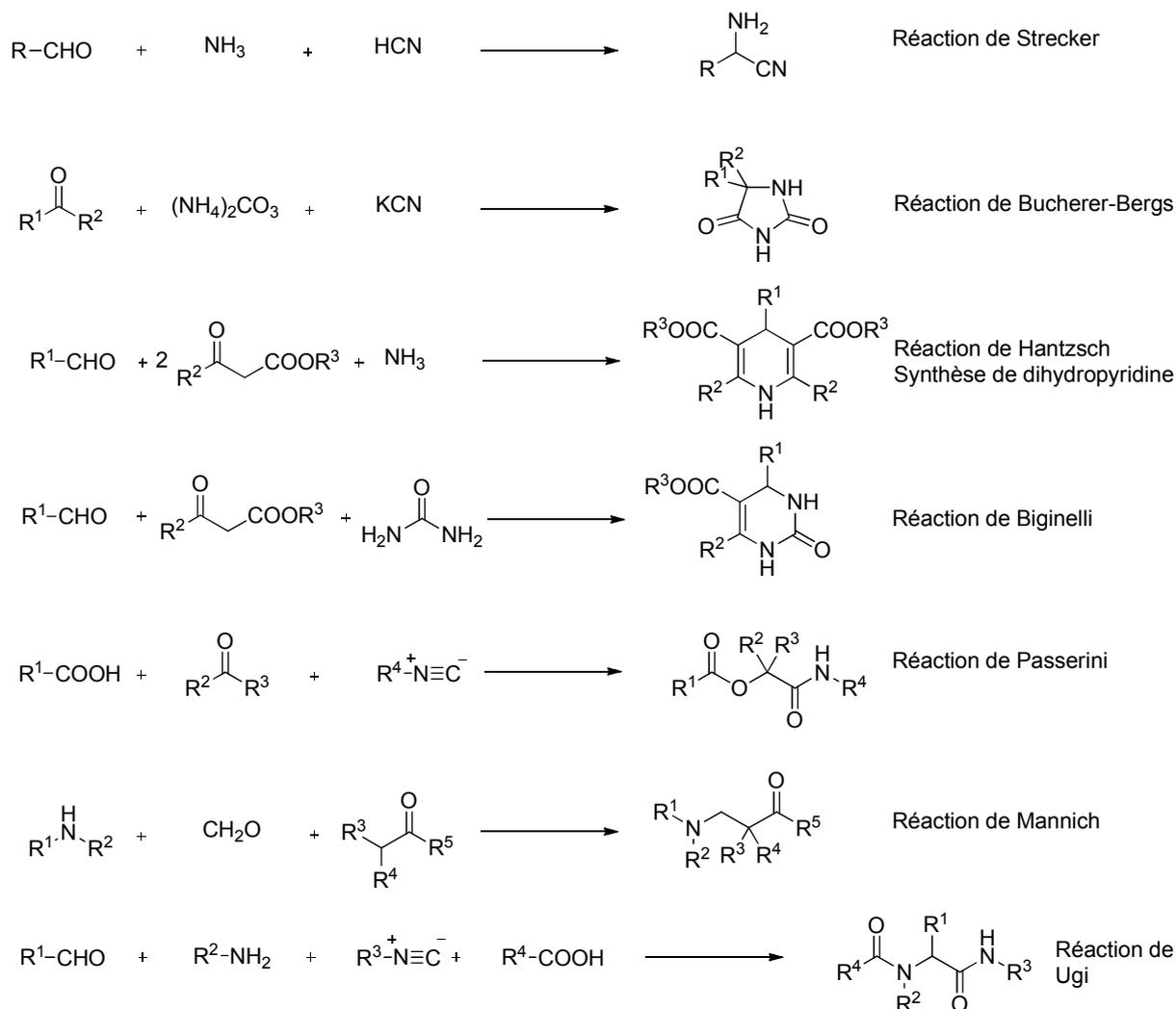


Schéma 47 : Principales réactions multicomposant décrites pour la synthèse de dérivés azotés

<sup>76</sup> (a) Armstrong, R. W.; Combs, A. P.; Tempest, P. A.; Brown, S. D.; Keating, T. A. *Acc. Chem. Res.* **1996**, *29*, 123-131. (b) Domling, A; Ugi, I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3168-3210.

La première réaction multicomposant à avoir été décrite est la réaction de Strecker publiée en 1850.<sup>77</sup> Il s'agit de la réaction entre un aldéhyde, de l'ammoniac et de l'acide cyanhydrique conduisant à la formation d' $\alpha$ -aminonitriles, qui peuvent ensuite être hydrolysés pour former des  $\alpha$ -aminoacides. Elle correspond à la version multicomposant de l'addition d'acide cyanhydrique sur des imines décrite dans la partie A de ce chapitre (page 40) ; l'imine se formant ici *in situ*. Cette réaction aurait été déjà réalisée en 1838 par Laurent et Gerhardt par extraction d'un produit issu de la réaction entre de l'huile d'amande amère et de l'ammoniac.<sup>78</sup>

La réaction de Bucherer-Bergs publiée en 1929 est souvent décrite comme une extension de la réaction de Strecker par « addition de CO<sub>2</sub> ». Elle fait intervenir une cétone, du cyanure de potassium et du carbonate d'ammonium pour former des hydantoïnes.<sup>79</sup>

En 1882, Hantzsch a décrit la formation de 1,4-dihydropyridine. Il s'agit de la première synthèse multicomposant hétérocyclique. Elle s'effectue par condensation d'un aldéhyde avec deux molécules de  $\beta$ -cétosters et de l'ammoniac.<sup>80</sup> Quelques années plus tard, en 1891, Biginelli a présenté la synthèse de dihydropyrimidinones symétriques, réaction entre des  $\beta$ -cétosters, des aldéhydes et l'urée.<sup>81</sup>

Puis, en 1912, Mannich a publié la formation de  $\beta$ -aminocétones par réaction entre le formaldéhyde, une amine et un composé carbonyle énolisable.<sup>82</sup> Cette réaction a connu de nombreuses applications dans la synthèse de composés naturels, notamment des alcaloïdes.<sup>83</sup> Par exemple, Robinson a décrit en 1917 la préparation du produit naturel tropinone par addition de dialdéhyde succinique sur la méthylamine et l'acétone dicarboxylate (*Schéma 48*).<sup>83b</sup>

---

<sup>77</sup> (a) Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1850**, 75, 27-51. (b) Strecker, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1854**, 91, 349-351.

<sup>78</sup> Gerhardt, C. F. *Ann. Chimie Phys.* **1838**, 66, 181.

<sup>79</sup> (a) Bergs, H. Ger. pat. 1929, DE-B566,094. (b) Bucherer, H. T.; Fischbeck, H. T. *J. Prakt. Chem.* **1934**, 140, 69. (c) Bucherer, H. T.; Steiner, W. *J. Prakt. Chem.* **1934**, 140, 291.

<sup>80</sup> (a) Hantzsch, A. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1882**, 215, 1. (b) Hantzsch, A. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1890**, 23, 1474

<sup>81</sup> (a) Biginelli, P. *Chem. Ber.* **1891**, 24, 1317 (b) Biginelli, P. *Chem. Ber.* **1891**, 24, 2962. (c) Biginelli, P. *Chem. Ber.* **1893**, 26, 447.

<sup>82</sup> Mannich, C.; Krosche, W. *Arch. Pharm.* **1912**, 250, 647-667.

<sup>83</sup> (a) Woodward, B.; Cava, M. P.; Ollis, W. D.; Hunger, A.; Daeniker, H. U.; Schenker K. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 4749-4751. (b) Robinson, R. *J. Chem. Soc. Trans.* **1917**, 111, 762-768. (c) Traxler, P.; Trinks, U. Buchdunger, E.; Mett, H.; Meyer, T.; Müller, M.; Regenass, U.; Rösel, J.; Lydon, N. *J. Med. Chem.* **1995**, 39, 2441-2448. (d) Dimmock, J. R.; Sidhul, K. K.; Chen, M.; Reid, R. S.; Allen, T. M.; Kao, G. Y.; Truitt, G. A. *Eur. J. Med. Chem.* **1993**, 36, 2243-2252.

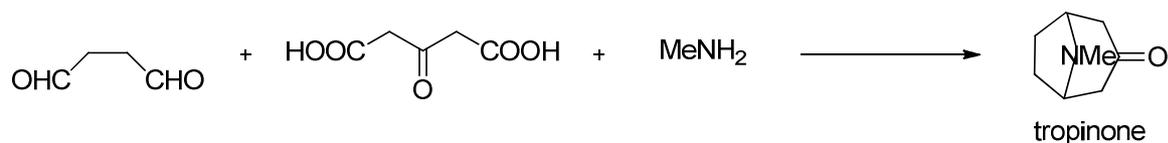


Schéma 48 : Synthèse de Robinson

Une dizaine d'années après, en 1921, Passerini a présenté la première réaction multicomposant faisant intervenir un isonitrile, associé à un acide carboxylique et à un composé carbonylé.<sup>84</sup>

Plus récemment, en 1959, Ugi a décrit la synthèse d' $\alpha$ -amidoamides par réaction multicomposant entre un aldéhyde, une amine, un isonitrile et un acide carboxylique.<sup>85</sup>

La réaction de Mannich est la réaction multicomposant la mieux adaptée pour la synthèse d'amines  $\alpha,\alpha$ -disubstituées. De plus, le projet de thèse a été centré sur le développement d'une de ses variantes. Le reste de l'étude bibliographique lui sera donc dédié.

### 3. La réaction de Mannich

#### a. Principe

Comme évoqué précédemment, Karl Mannich a présenté en 1912 la synthèse de  $\beta$ -aminocétone aussi connues sous le nom de bases de Mannich par réaction entre le formaldéhyde, une amine primaire ou secondaire et un composé carbonylé énolisable. Cette réaction s'effectue par catalyse acide dans un solvant protique. Un iminium est tout d'abord généré par addition nucléophile de l'amine sur le formaldéhyde (Schéma 49). Cet iminium subit ensuite l'addition nucléophile de l'atome de carbone en  $\alpha$  du dérivé carbonylé énolisable, présent dans le milieu protique sous forme d'énol, pour former la  $\beta$ -aminocétone.

<sup>84</sup> (a) Passerini, M.; Simone, L. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 126-129. (b) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1921**, *51*, 181-189. (c) Passerini, M. *Gazz. Chim. Ital.* **1922**, *52*, 432-435.

<sup>85</sup> (a) Ugi, I.; Meyr, R.; Fetzer, U.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 386. (b) Ugi, I.; Steinbrückner, C. *Angew. Chem.* **1960**, *72*, 267-268.

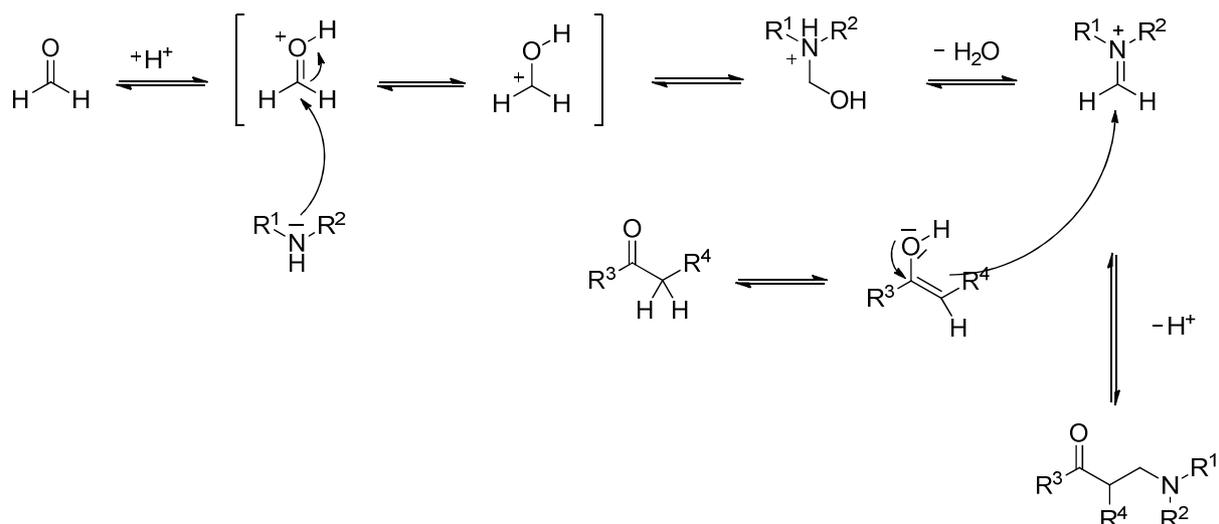


Schéma 49 : Mécanisme général de la réaction de Mannich

Sous cette forme originelle, la réaction de Mannich est assez limitée.<sup>86</sup> Plusieurs réactions secondaires peuvent en effet avoir lieu :

- Attaque d'une seconde molécule d'énol sur la  $\beta$ -aminocétone conduisant à la formation de bicétone (42) par élimination du groupement amine (Schéma 50)

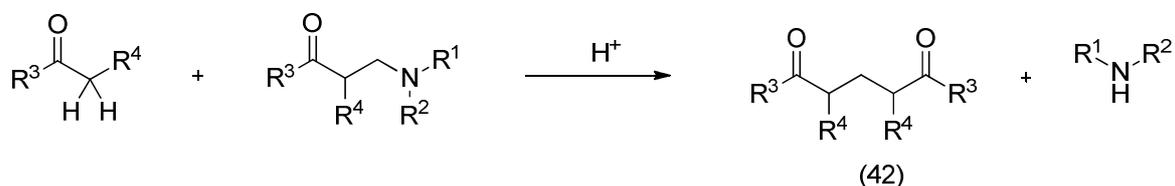


Schéma 50 : Substitution de la  $\beta$ -aminocétone par la cétone énolisable

- Double réaction de Mannich dans le cas des amines primaires (Schéma 51) :

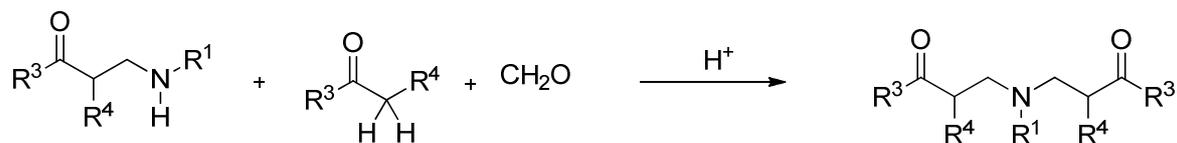


Schéma 51 : Double réaction de Mannich

- Polyadditions du dérivé carbonyle énolisable si ce dernier possède plusieurs protons acides (Schéma 52).

<sup>86</sup> Arend, M.; Westermann, B.; Risch, N. *Angew Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1044-1070.

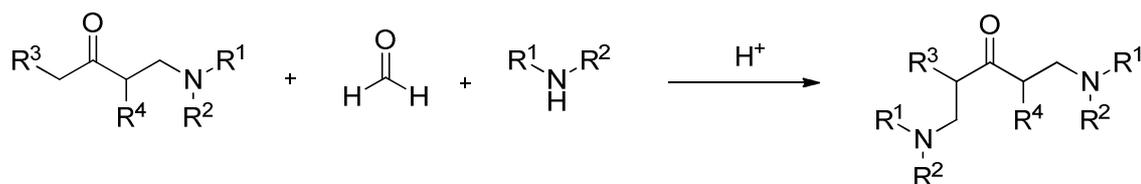


Schéma 52 : Polyadditions du dérivé carbonyle énolisable

De plus, la réaction souffre d'une mauvaise régiosélectivité dans le cas des composés carbonylés possédant plusieurs protons acides. Enfin, l'emploi de formaldéhyde ne permet pas d'aboutir à des composés de structure (43) qui possède un groupement  $R^5$  différent de H (Figure 4).

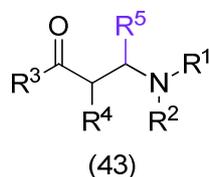


Figure 4

A partir de la version initiale de la réaction de Mannich, de nombreuses variantes ont alors été développées afin d'en améliorer l'efficacité et d'en élargir le champ d'application. Cela se traduit soit par la formation préalable de l'électrophile de type imine ou équivalent, version séquencée de la réaction de Mannich présentée précédemment (page 32), soit par l'ajout de catalyseurs au milieu réactionnel ou soit enfin par l'emploi d'autres nucléophiles plus sélectifs que les cétones énolisables. A cela s'ajoute également le développement de la réaction de Mannich de manière intramoléculaire. Cette version a été appliquée à de nombreuses reprises en synthèse totale.<sup>87</sup>

Seules les versions multicomposant intermoléculaires seront développées ci-après.

<sup>87</sup> (a) Winkler, J. D.; Siegel, M. G.; Stelmach, J. E. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 6509-6512. (b) Stevens, R. V.; Hrib, N. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1422-1424. (c) Stevens, R. V.; Hrib, N. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1983**, 1425. (d) Hong, C. Y.; Kado, N.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 11028-11029. (e) Knight, S. D.; Overman, L. E.; Pairaudeau, G. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5776-5788.

b. Synthèses multicomposant développées à partir de la réaction de Mannich

i. Synthèse à partir de cétones énolisables et dérivés

Afin d'augmenter le champ d'application de la réaction de Mannich telle qu'elle a été décrite dans sa version initiale, de nombreux catalyseurs ont été ajoutés au milieu réactionnel et/ou des dérivés de cétones énolisables tels que des éthers d'énols ont été employés.

De manière racémique, de nombreux acides de Lewis ont été utilisés<sup>88</sup> ( $\text{NbCl}_5$ ,  $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ ,  $\text{NaB}(\text{Ar})_4$ ,  $\text{InCl}_3$ ,...), notamment des sels de bismuth,<sup>89</sup> afin d'activer l'aldéhyde de départ ou pour chélater l'imine intermédiaire.

Une première version énantiosélective de la réaction de Mannich a tout d'abord été présentée par Shibasaki et coll. en 1999 à l'aide d'un complexe bimétallique chiral. Toutefois les rendements étaient médiocres ( $\leq 16\%$ ) et les excès énantiomériques faibles (64%).<sup>65b</sup>

L'année suivante, List et coll. ont développé l'une des améliorations les plus importantes apportée à la réaction de Mannich en décrivant de manière efficace la synthèse multicomposant énantiosélective entre des cétones énolisables, aldéhydes et amines à l'aide de (*L*)-proline. Les rendements sont de l'ordre de 35-90% pour des excès énantiomériques supérieurs à 61% (*Schéma 53*).<sup>90</sup>

---

<sup>88</sup> (a) Wang, R.; Li, B.; Huang, T.; Shi, L.; Lu, X. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2071-2073. (b) Yang, Y.-Y.; Shou, W.-G.; Wang, Y.-G. *Tetrahedron* **2006**, *47*, 9257-9259. (c) Wu, H.; Shen, Y.; Fan, L.; Wan, Y.; Zhang, P.; Chen, C.; Wang, W. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 2404-2408. (d) Chang, C.-T.; Liao, B.-S.; Liu, S.-T. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 9257-9259. (e) Eftekhari-Sis, B.; Abdollahifar, A.; Hashemi, M. M.; Zirak, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 5152-5157. (f) Khan, A. T.; Parvin, T.; Choudhury, L. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 834-839. (g) Loh, T.-P.; Chen, S.-L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3647-3650.

<sup>89</sup> (a) Li, H.; Zeng, H.-Y.; Shao, H.-W. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6858-6860. (b) Zhang, X.; Yin, S.; Qiu, R.; Xia, J.; Dai, W.; Yu, Z.; Au, C.-T.; Wong, W.-Y. *J. Organomet. Chem.* **2009**, *694*, 3559-3564. (c) Ollevier, T.; Nadeau, E. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9292-9295. (d) Ollevier, T.; Nadeau, E. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3126-3134. (e) Loh, T.-P.; Chen, S.-L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3647-3650.

<sup>90</sup> (a) List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9336-9337. (b) List, B.; Pojarliev, P.; Biller, W. T.; Martin, H. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 827-833.

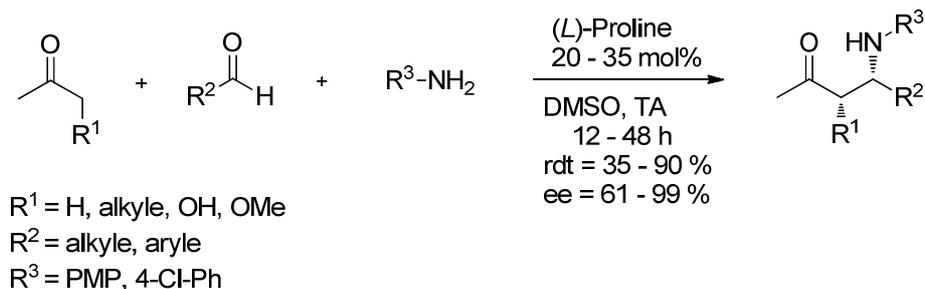


Schéma 53 : Catalyse énantiosélective de la réaction de Mannich par List et coll.

Le mécanisme proposé inclut la formation catalytique d'une énamine chirale formée à partir de (*L*)-proline et de la cétone énolesable. Cette énamine chirale s'additionne ensuite sur l'imine formée entre l'amine et l'aldéhyde pour générer un iminium. L'eau dégagée lors de la formation des précédents intermédiaires s'additionne ensuite sur cet iminium pour former le produit final et régénérer le catalyseur (Schéma 54).<sup>90b</sup>

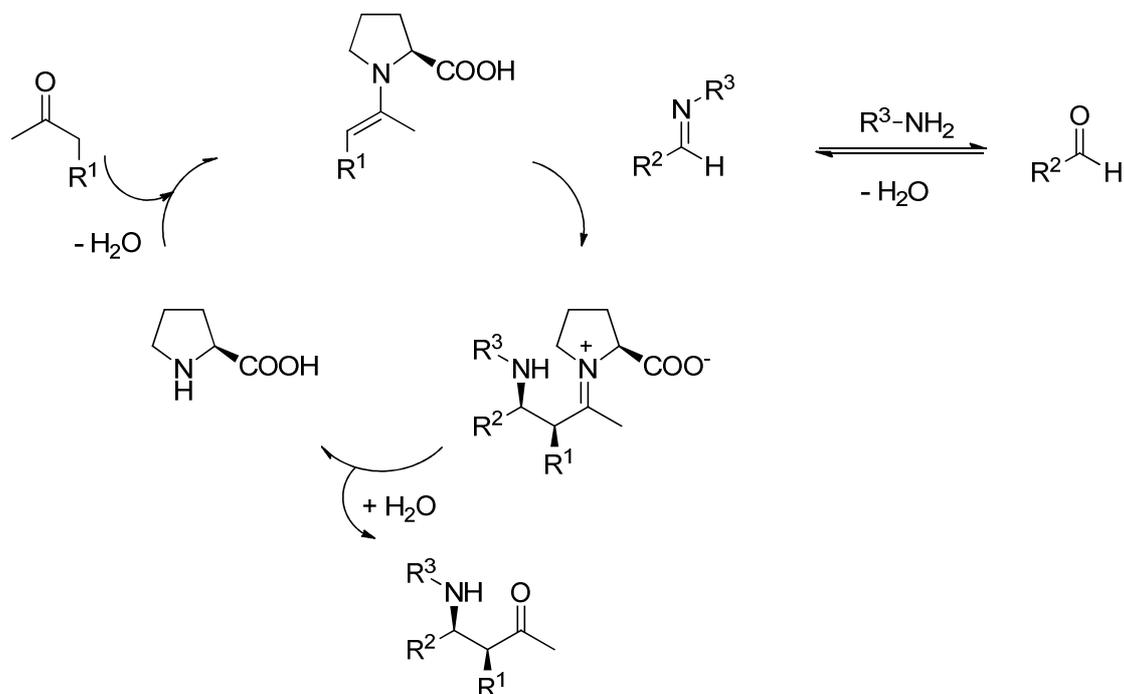


Schéma 54 : Mécanisme de la réaction de Mannich catalysée par la (*L*)-proline décrit par List et coll.

Depuis, de nombreuses variantes basées sur l'emploi de (*L*)-proline ou d'un de ses dérivés ont été développées à partir des travaux de List et coll..<sup>91</sup> De plus, des stratégies de synthèse

<sup>91</sup> (a) Ibrahim, I.; Casas, J.; Cordova, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6528-6531. (b) Hayashi, Y.; Tsuboi, W.; Ashimine, I.; Urushima, T.; Shoji, M.; Sakai, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3677-3680. (c) Kantam, M. L.; Rajasekhar, C. V.; Gopikrishna, G.; Reddy, K. R.; Choudary, B. M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5965-5967. (d) List, B. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5573-5590. (e) Enders, D.; Grondal, C.; Vrettou, M.; Raabe, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4079-4083. (f) Ibrahim, I.; Cordova, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3363-3367. (g) Sasaoka, A.; Uddin, I.; Shimomoto, A.; Ichikawa, Y.; Shiro, M.; Kotsuki, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*,

énantiosélectives basées sur l'emploi d'autres acides aminés chiraux<sup>92</sup> ou s'appuyant sur une catalyse organométallique ont été décrits.<sup>93</sup> Ces stratégies ont été développées pour la réaction multicomposant faisant intervenir des cétones énolisables ou un dérivé (énol, diènone, l'acétonide de la diacétone...).

## ii. Synthèse à partir d'alcynes terminaux

La réaction de Mannich a été étendue à la préparation d'amines propargyliques par l'utilisation d'alcynes vrais à la place de cétones énolisables (Schéma 55).

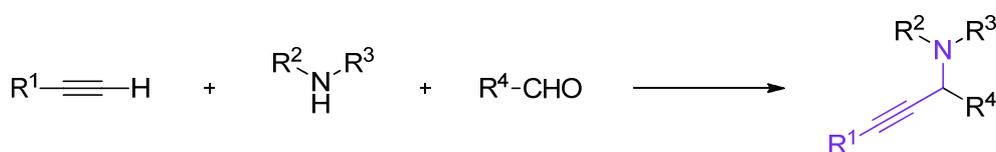


Schéma 55 : Principe de la synthèse multicomposant d'amines propargyliques

L'intérêt porté à la synthèse de ces amines réside sur le fait que cette structure est retrouvée dans de nombreux composés biologiquement actifs et également dans de nombreux intermédiaires de synthèse de molécules bioactives.<sup>94</sup>

Cette réaction multicomposant s'effectue généralement en présence d'un catalyseur métallique. Le mécanisme repose alors sur la formation catalytique d'un acétylure métallique qui s'additionne ensuite sur l'imine ou équivalent formée *in situ*.

Suite aux travaux de Li et coll. qui, en 2002, ont présenté la première addition énantiosélective d'alcynes vrais sur des imines catalysée par des sels de cuivre (I) associés à

2963-2969. (h) Chowdari, N. S.; Ahmad, M.; Albertshofer, K.; Tanaka, F.; Barbas, C. F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2839-2842.

<sup>92</sup> (a) Ibrahim, I.; Zou, W.; Engqvist, M.; Xu, Y.; Cordova, A. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 7024-7029. (b) Cheng, L.; Wu, X.; Lu, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 1018-1020. (c) Dziedzic, P.; Ibrahim, I.; Cordova, A. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 803-807.

<sup>93</sup> (a) Chen, S.; Hou, Z.; Zhu, Y.; Wang, J.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 5884-5887. (b) Zhang, Q.; Hui, Y.; Zhou, X.; Lin, L.; Liu, X.; Feng, X. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 976-980

<sup>94</sup> (a) Konishi, M.; Ohkuma, H.; Tsuno, T.; Oki, T.; VanDuyne, G. D.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3715-3716. (b) Huffman, M. A.; Yasuda, N.; Decamp, A. E.; Grabowski, E. J. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 1590-1594. (c) Nilsson, B.; Vargas, H. M.; Ringdahl, B.; Hacksell, U. *J. Med. Chem.* **1992**, *35*, 285-294. (d) Hattori, K.; Miyata, M.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 1151-1152. (e) Jenmalm, A.; Berts, W.; Li, Y. L.; Luthman, K.; Csoregh, I.; Hacksell, U. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1139-1148. (f) Miura, M.; Enna, M.; Okuro, K.; Nomura, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 4999-5004.

des ligands bisoxazolines chiraux,<sup>95</sup> de nombreuses versions multicomposant ont été développées.

Tout d'abord, de manière racémique, le protocole de Li et coll. a été adapté à des versions multicomposant par l'emploi de liquides ioniques ou de catalyseurs supportés qui permettent une meilleure récupération et réutilisation du catalyseur.<sup>96</sup> La réaction multicomposant a également été réalisée à l'aide d'ultrasons ou de micro-ondes<sup>97</sup> ou à l'aide d'autres types de catalyseurs métalliques.<sup>98</sup> Elle a également été décrite de manière diastéréosélective à partir majoritairement d'amines chirales de type (*L*)-proline ou (*R*)-phényléthylamine et à l'aide de complexes d'or.<sup>99</sup>

En parallèle, de nombreuses synthèses multicomposant énantiosélectives d'amines propargyliques ont été présentés ces dernières années. Les travaux de Knochel et coll. et de Singh et coll., tout deux basés sur une catalyse au cuivre (I), restent à l'heure actuelle les plus performants.<sup>100</sup>

Dans un premier temps, Knochel et coll. ont utilisé du bromure de cuivre (I) associé à des ligands de type (*S*)-Quinap pour l'addition d'alcynes vrais sur des amines secondaires symétriques et des aldéhydes (Schéma 56).

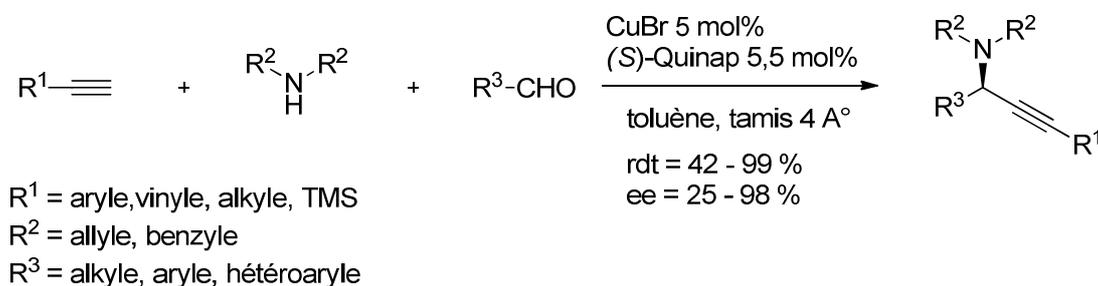


Schéma 56 : Synthèse d'amines propargyliques par Knochel et coll.

<sup>95</sup> Wei, C.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5638-5639.

<sup>96</sup> (a) Li, Z.; Wei, C.; Chen, L.; Varma, R. S.; Li, C.-J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2443-2446. (b) Choudary, B. M.; Sridhar, C.; Kantam, M. L.; Sreedhar, B. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7319-7321.

<sup>97</sup> (a) Sreedhar, B.; Reddy, P. S.; Prakash, B. V.; Ravindra, A. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7019-7022. (b) Shi, L.; Tu, Y.-Q.; Wang, M.; Zhang, F.-M.; Fan, C.-A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1001-1003. (c) Yamamoto, Y.; Hayasho, H. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10149-10160.

<sup>98</sup> (a) Reddy, K. M.; Babu, N. S.; Suryanarayana, I.; Prasaid, P. S. S.; Lingaiah, N. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7563-7566. (b) Cao, K.; Zhang, F.-M.; Tu, Y.-Q.; Zhuo, X.-T.; Fan, C.-A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6332-6334. (c) Yao, X.; Li, C.-J. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4997-4999. (d) Wei, C.; Li, Z.; Li, C.-J. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4473-4475. (e) Wei, C.; Li, C.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9584-9585.

<sup>99</sup> Kar-Yan Lo, V.; Liu, Y.; Wong, M.-K.; Che, C.-M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1529-1532.

<sup>100</sup> (a) Gommermann, N.; Koradin, C.; Polborn, K.; Knochel, P.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5763-5766. (b) Gommermann, N.; Knochel, P. *Chem. Comm.* **2005**, 4175-4177. (c) Gommermann, N.; Knochel, P. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 11418-11426. (d) Gommerman, N.; Knochel, P. *Synlett* **2005**, 2799-2801. (e) Gommermann, N.; Gehrig, A.; Knochel, P. *Synlett* **2005**, 2796-2798. (f) Gommermann, N.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4380-4392. (g) Bisai, A.; Singh, V. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2405-2408.

Ils ont appliqué leur méthodologie à la synthèse énantiosélective de la (*S*)-coniine (44), alcaloïde toxique dérivé de la pipéridine (Schéma 57).<sup>101</sup>

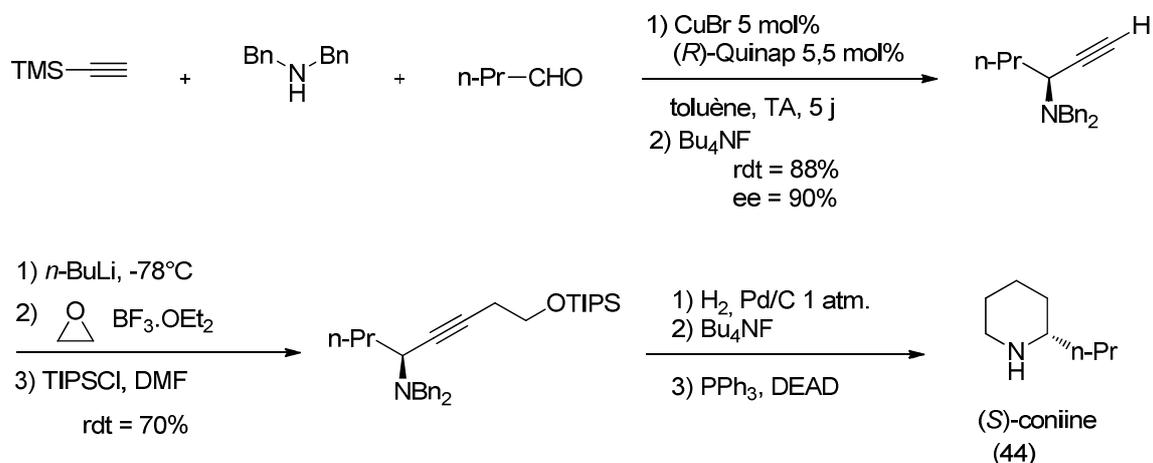


Schéma 57 : Synthèse multi-étapes de la (*S*)-coniine décrite par Knochel et coll.

Suite aux travaux de Knochel et coll, Singh et coll. ont associé des sels de cuivre à des ligands de type (*i*-Pr-pybox-diPh) pour catalyser l'addition d'alcynes vrais sur des amines aromatiques primaires et des aldéhydes aromatiques (Schéma 58).<sup>100f</sup>

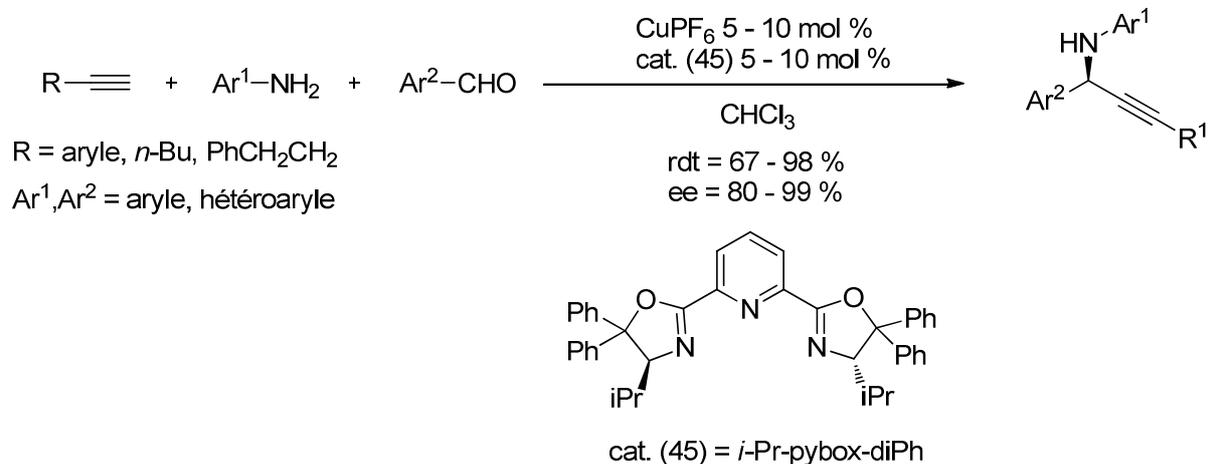


Schéma 58 : Synthèse d'amines propargyliques par Singh et coll.

<sup>101</sup>Gommermann, N.; Knochel, P. *Chem. Comm.* **2004**, 2324-2325.

iii. Synthèse à partir d'acides organoboroniques : Réaction de Petasis

En 1993, Petasis et coll. ont décrit une variante de la réaction de Mannich en employant des acides organoboroniques à la place de cétones énolisables permettant la préparation de diverses amines  $\alpha,\alpha$ -disubstituées. La réaction de Petasis, également appelée borono-Mannich, fait intervenir des acides organoboroniques de type vinyle, aryle ou hétéroaryle, des amines et aldéhydes (Schéma 59).<sup>102</sup>

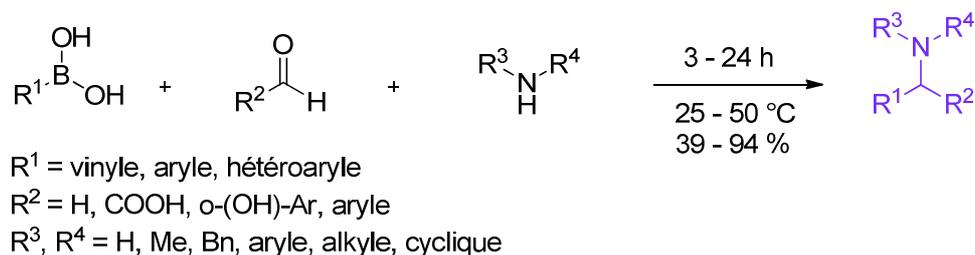


Schéma 59 : Réaction multicomposant décrite par Petasis et coll. pour la synthèse d'amines  $\alpha,\alpha$ -disubstituées

Petasis et coll. ont appliqué leur méthode à la préparation en une étape du composé antifongique naftifine (46) (Nafin®) (Schéma 60).<sup>102a</sup>

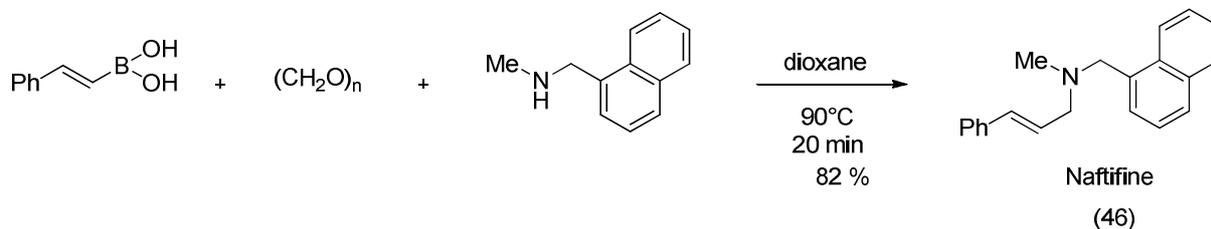


Schéma 60 : Synthèse de la naftifine décrite par Petasis et coll.

La réaction de Petasis est très efficace pour des organoboroniques portant des groupements vinyloxy ou des cycles aromatiques non substitués ou substitués par des groupements donateurs d'électrons, des amines primaires ou secondaires et des aldéhydes portant un groupement susceptible de former un complexe de type boronate. Toutefois, elle n'a pas été décrite avec des acides arylboroniques portant des groupements attracteurs.

<sup>102</sup> (a) Petasis, N. A.; Akritopoulou, I. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 583-586. (b) Petasis, N. A.; Goodman, A.; Zavialov, I. A. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16463-16470. (c) Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 445-446. (d) Petasis, N. A.; Zavialov, I. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11798-11799. (e) Petasis, N. A.; Patel, Z. D. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9607-9611. (f) Petasis, N. A.; Boral, S. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 539-542. (g) Petasis, N. A. *Aust. J. Chem.* **2007**, *60*, 795-798.

A partir de ces travaux, d'autres versions de la réaction de Petasis ont été élaborées par l'emploi d'organotrifluoroborates, d'amines tertiaires, ou encore de benzène.<sup>103</sup> Elle a également été développée de manière diastéréosélective par Harwood et coll. à l'aide d'une amine chirale (Schéma 61)<sup>104</sup> et de manière énantiosélective par Schaus et coll. par organocatalyse (Schéma 62).<sup>105</sup>

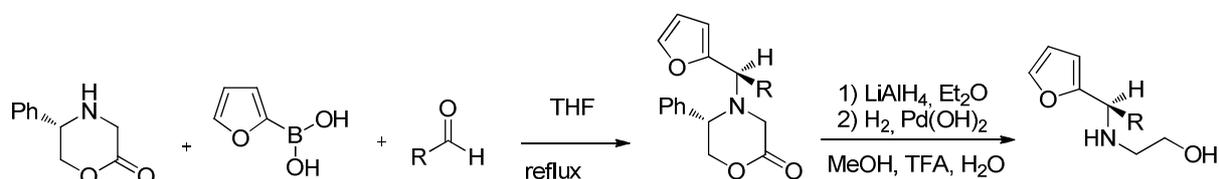


Schéma 61 : Réaction de Petasis diastéréosélective décrite par Harwood et coll.

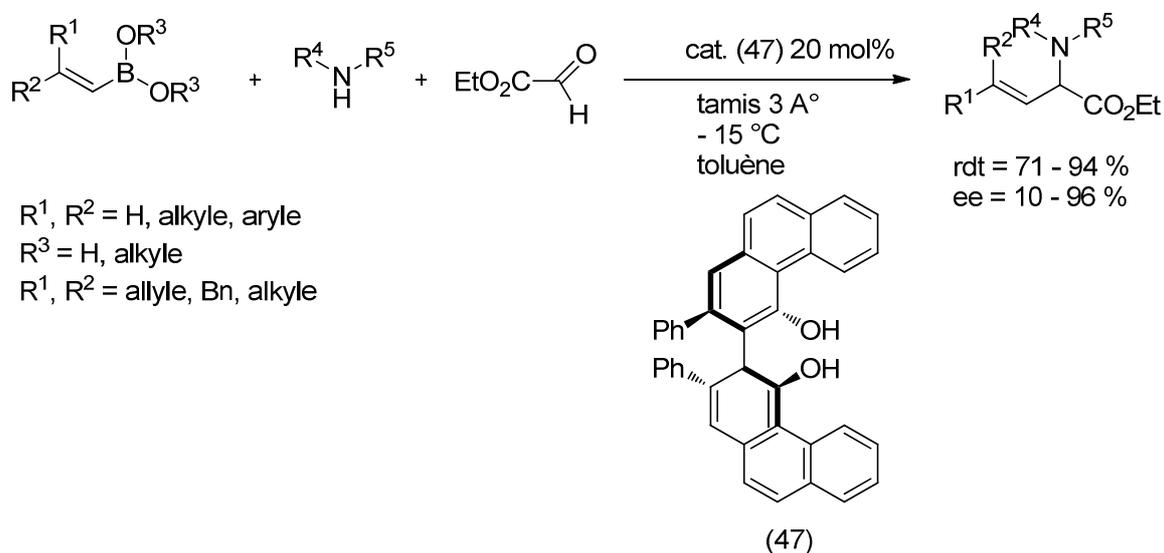


Schéma 62 : Réaction de Petasis énantiosélective décrite par Schaus et coll.

<sup>103</sup> (a) Follmann, M.; Gaul, F.; Schäfer, T.; Kopec, S.; Hamley, P. *Synlett* **2005**, 1009-1011. (b) Naskar, D.; Roy, A.; Seibel, W. L. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8861-8863. (c) Naskar, D.; Roy, A.; Seibel, W. L.; Portlock, D. E. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5819-5821. (d) McLean, N. J.; Tye, H.; Whittaker, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 993-995. (e) Candeias, N. R.; Cal, P. M. S. D.; André, V.; Duarte, M. T.; Veiros, L. F.; Gois, P. M. P. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 2736-2745. (f) Tremblay-Morin, J.-P.; Raeppl, S.; Gaudette, F. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3471-3474.

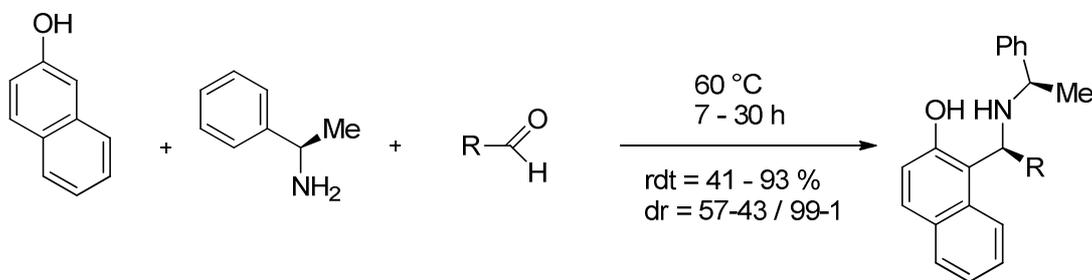
<sup>104</sup> Currie, G. S.; Drew, M. G. B.; Harwood, L. M.; Hugues, D. J.; Luke, R. W. A.; Vickers, R. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **2000**, 2983-2990.

<sup>105</sup> Lou, S.; Schaus, S. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6922-6923.

iv. Synthèse à partir de groupements aromatiques riches en électrons : Réaction de Mannich aromatique

Les groupements aromatiques riches en électrons ont également été évalués comme nucléophiles dans la réaction de Mannich. Il s'agit de la version multicomposant de l'addition de type Friedel & Crafts sur des imines développée dans le paragraphe A de ce chapitre (page 38).

Cette réaction, baptisée Mannich aromatique, fait généralement intervenir des dérivés du naphтол ou phénol.<sup>106</sup> Des versions diastéréosélectives à partir d'amines chirales ont en outre été mises au point, notamment dans une version sans solvant par Volpini et coll. (*Schéma 63*).<sup>107</sup>



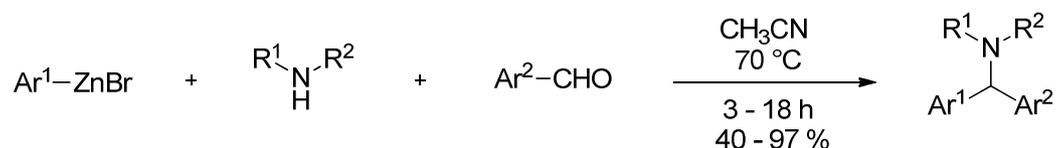
*Schéma 63* : Réaction de Mannich aromatique diastéréosélective décrite par Volpini et coll.

<sup>106</sup> (a) Saidi, M. R.; Azizi, N.; Naimi-Jamal, R. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8111-8113. (b) Kumar, A.; Kumar, M.; Gupta, M. K. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7024-7027.

<sup>107</sup> (a) Cimarelli, C.; Mazzanti, A.; Palmieri, G.; Volpini, E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4759-4765. (b) Saidi, M. R.; Azizi, N. *Tetrahedron: asymmetry* **2003**, *14*, 389-392.

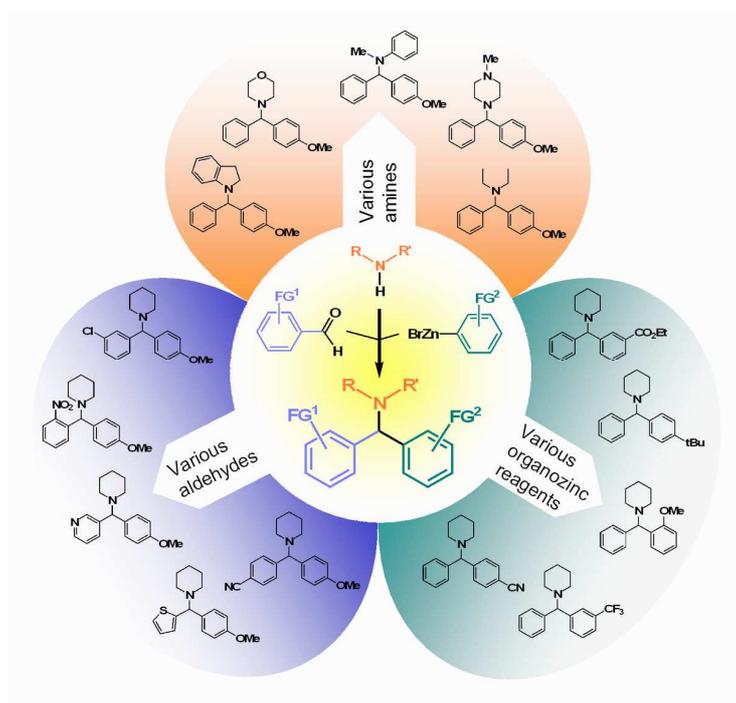
## C. Synthèse développée au laboratoire

En 2006, le laboratoire a décrit une réaction multicomposant entre des organozinciques aromatiques, des amines secondaires et des aldéhydes aromatiques (*Schéma 64*). Cette synthèse facile à mettre en œuvre permet un accès direct à des structures de type diarylméthylamines.<sup>2a, 2b</sup>



*Schéma 64* : Synthèse de diarylméthylamines développée au laboratoire en 2006

Au vu des réactions multicomposant décrites précédemment, seules la réaction de Petasis et la réaction de Mannich aromatique permettent d'obtenir de tels motifs. Néanmoins, ces deux réactions restent limitées à l'emploi de réactifs activés. En effet, la réaction de Petasis n'est efficace que lorsque des acides organoboroniques enrichis en électrons sont employés et la réaction de Mannich aromatique fait essentiellement intervenir des dérivés du naphthol comme nucléophile. A l'opposé, la réaction mise au point au laboratoire offre de bons rendements avec une gamme variée d'organozinciques aromatiques. Cette étude a fait l'objet d'une publication qui a fait la couverture du numéro 62 (issue 42) de la revue *Tetrahedron* (*Figure 5*).<sup>2b</sup>



*Figure 5* : Figure de couverture de la revue *Tetrahedron* (volume 62, issue 42)

La réaction multicomposant a ensuite été adaptée à la préparation de diarylméthylpipérazines par emploi de dérivés de la pipérazine car ces composés présentent de nombreuses propriétés biologiques comme la flunarizine (1) ou la cetirizine (2) présentées dans la *figure 1* (Schéma 65).<sup>2c</sup>

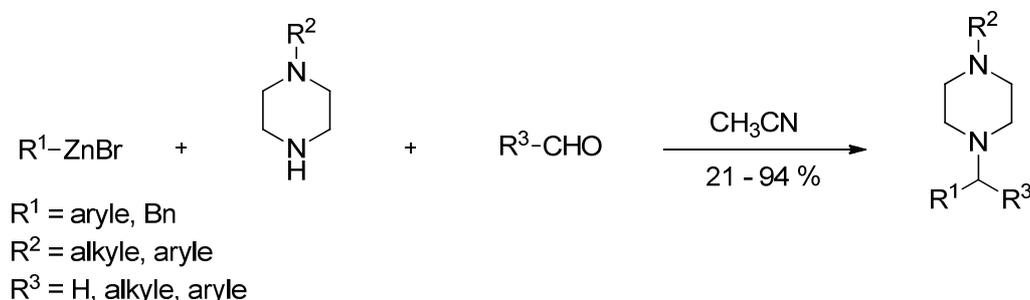


Schéma 65 : Synthèse décrite en 2007 à partir de dérivés de la pipérazine

En utilisant des organozinciques benzyles et des aldéhydes aliphatiques, aromatiques ou le paraformaldéhyde, des  $\beta$ -aryléthylpipérazines,  $\alpha$ -alkyl- $\beta$ -aryléthylpipérazines et 1,2-diaryléthylpipérazines ont également pu être synthétisées de manière efficace.

Ces travaux ont également fait l'objet d'une publication qui a fait la couverture du numéro 63 (issue 18) de la revue *Tetrahedron* (Figure 6).

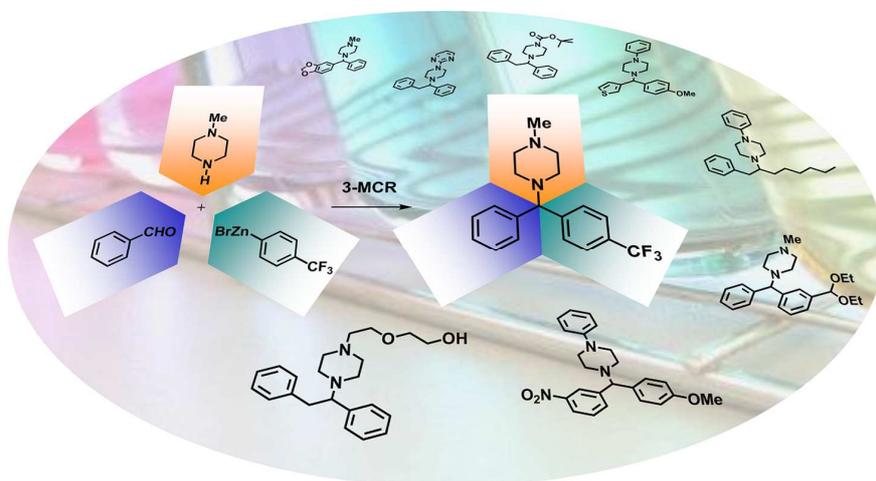


Figure 6 : Figure de couverture de la revue *Tetrahedron* (volume 65, issue 18)

Enfin, la réalisation de la réaction multicomposant dans des conditions de type Barbier où l'espèce organométallique est formée *in situ*, a été envisagée.<sup>2d</sup> Ces conditions présentent l'avantage d'éviter l'étape préalable de formation de l'organozincique. Dans ce cas, des

dérivés halogénés sont activés par de la poudre de zinc en présence ou non d'un catalyseur au cobalt et couplés avec une amine et un aldéhyde présents dans le milieu réactionnel.

Afin d'élargir le champ d'application des conditions opératoires de type Barbier, le premier objectif de ce travail de thèse a été de démontrer qu'une gamme importante de dérivés bromés benzyliques est efficace dans ces conditions et également, en raison de l'intérêt que peuvent susciter ces composés, d'étendre le procédé à la préparation d' $\alpha$ -aminoesters.



## Chapitre 2

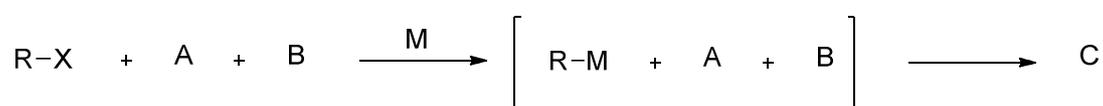
### **Synthèse d'amines $\alpha,\alpha$ -disubstituées dans des conditions de type Barbier**

## A. Rappels bibliographiques

### I. Principe de la synthèse dans des conditions de type Barbier

Philippe Barbier a décrit à la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle l'addition de dérivés halogénés sur des composés carbonylés en présence de magnésium ou de zinc. Lors de cette réaction, un organométallique se forme *in situ* à partir du dérivé halogéné et du métal puis s'additionne sur la fonction carbonyle pour former l'alcool correspondant.<sup>108</sup>

Depuis, par extension, on désigne par synthèse dans des conditions de type Barbier, une synthèse faisant intervenir une espèce organométallique formée *in situ* en présence des autres composés mis en jeu dans la réaction (*Schéma 66*).



*Schéma 66* : Principe des synthèses dans des conditions de type Barbier

### II. Synthèse d'amines $\alpha,\alpha$ -disubstituées dans des conditions de type Barbier

#### 1. Addition sur des imines et dérivés

L'addition d'organométalliques sur des imines, des aminaux et des  $\alpha$ -benzotriazolylamines dans des conditions de type Barbier a principalement été décrite pour l'addition de bromures d'allyle en présence de zinc ou d'indium.<sup>64b,109</sup>

Des versions diastéréosélectives ont été déclinées à partir d'imines formées par addition d'amines chirales sur des aldéhydes ou cétones. Ces amines chirales sont généralement des dérivés d'acides aminés<sup>110</sup>, des hydrazones<sup>111</sup> ou liées à des groupements sulfinyl chiraux.<sup>112</sup>

<sup>108</sup> Barbier, P. *Compt. Rend.* **1899**, 128, 110-111.

<sup>109</sup> (a) Wang, D.-K.; Dai, L.-X.; Hou, X.-L.; Zhang, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4187-4188. (b) Katritzky, A. R.; Shobana, N.; Harris, P. A. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4247-4248. (c) Vilaivan, T.; Winotapan, C.; Shinada, T.; Ohfuné, Y. *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 9073-9076. (d) Sain, B.; Prajapati, D.; Sandhu, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 4795. (e) Andrews, P. C.; Peatt, A. C.; Raston, C. L. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 243-248. (f) Hilt, G.; Smolko, K. I.; Waloch, C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 1437-1439.

<sup>110</sup> (a) Loh, T.-P.; Ho, D. S.-C.; Xu, K.-C.; Sim, K.-Y. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 865-868. (b) Yanada, R.; Negoro, N.; Okaniwa, M.; Ibuka, T. *Tetrahedron* **1999**, 55, 13947-13956. (c) Lee, C.-L. K.; Ling, H. Y.; Loh, T.-

La diastéréosélectivité obtenue dépend de la nature de l'imine et de l'organométallique ainsi que des conditions opératoires (solvant, acides ou bases de Lewis présents dans le milieu réactionnel).

De manière plus élaborée, Cook et coll. ont décrit l'addition asymétrique d'iodures d'allyles (49) sur des hydrazones (48) à l'aide d'indium et de ligands BINOL (50) (Schéma 67).

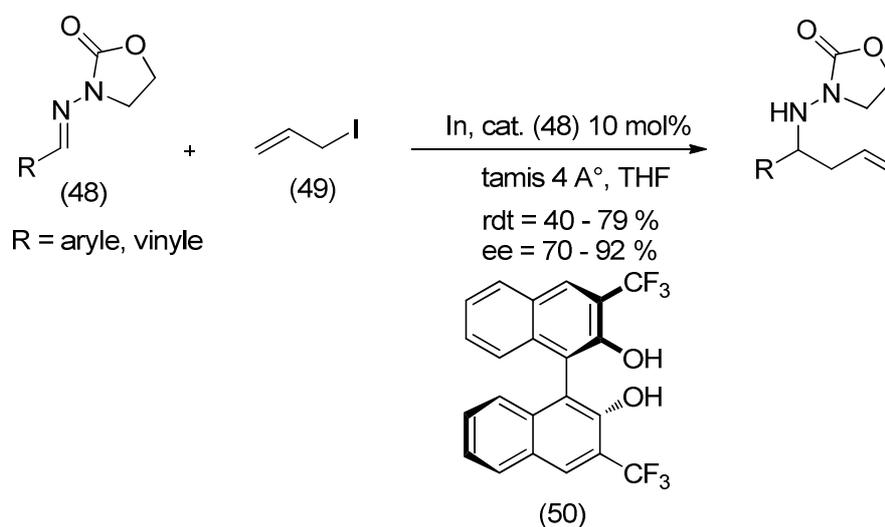


Schéma 67 : Addition d'iodure d'allyle sur des hydrazones décrite par Cook et coll.

L'addition d'alcynes vrais sur des imines catalysée par des sels de cuivre est aussi une réaction réalisée dans des conditions de type Barbier. En effet, un acétylure métallique est formé *in situ* en présence de l'imine. Elle a été décrite pour la première fois de manière énantiosélective par Li et coll. comme évoqué au chapitre précédent (page 61).

## 2. Réaction de Mannich dans des conditions de type Barbier

La synthèse d'amines propargyliques par une réaction multicomposant entre des alcynes vrais, d'amines et d'aldéhydes est la réaction de type Mannich réalisée dans des conditions de type Barbier la plus répandue. Cette réaction a également été présentée au chapitre précédent (page 61).

P. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7787-7789. (d) Vilaivan, T.; Winotapan, C.; Banphavichit, V.; Shinada, T.; Ohfuné, Y. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3464-3471.

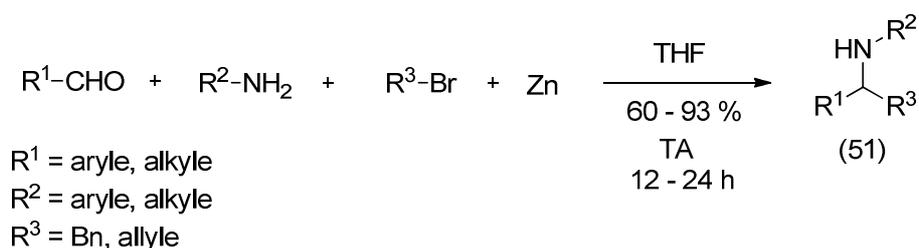
<sup>111</sup> Cook, G. R.; Maity, B. C.; Kargbo, R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1741-1743.

<sup>112</sup> (a) Chan, T. H.; Lu, W. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8605. (b) Lu, W.; Chan, T. H. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8589-8594. (c) Lu, W.; Chan, T. H. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 3467-3473. (d) Sun, X.-W.; Xu, M.-H.; Lin, G.-Q. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4979-4982. (e) Foubelo, F.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2004**, *15*, 3823-3825.

D'autres synthèses multicomposant de type Mannich ont été menées dans des conditions de type Barbier. Elles concernent principalement l'addition de bromures d'allyle sur des amines primaires ou secondaires et des aldéhydes.<sup>113</sup>

A noter que Fan et coll. ont réalisé la synthèse de  $\beta$ -aryléthylamines (51) par formation *in situ* d'organozinciques benzyliques et leur addition sur des aldéhydes et des amines primaires.<sup>114</sup>

Cette version, semblable à la réaction développée au laboratoire qui sera présentée dans le paragraphe suivant, offre de bons rendements. Mais elle s'effectue de manière beaucoup plus lente que la synthèse développée au laboratoire et de plus, aucun exemple n'a été donné pour des amines secondaires (*Schéma 68*).

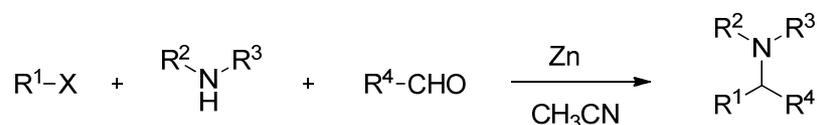


*Schéma 68* : Synthèse de  $\beta$ -aryléthylamines par Fan et coll.

## B. Synthèse d'amines $\alpha,\alpha$ -disubstituées dans des conditions de type Barbier

### I. Résultats préliminaires

Comme indiqué brièvement à la fin du chapitre 1, le laboratoire a envisagé d'adapter la synthèse d'amines  $\alpha,\alpha$ -disubstituées réalisée à partir d'organozinciques préformés, amines et aldéhydes dans des conditions de type Barbier (*Schéma 69*).



*Schéma 69* : Réaction de type Mannich développée au laboratoire dans des conditions de type Barbier

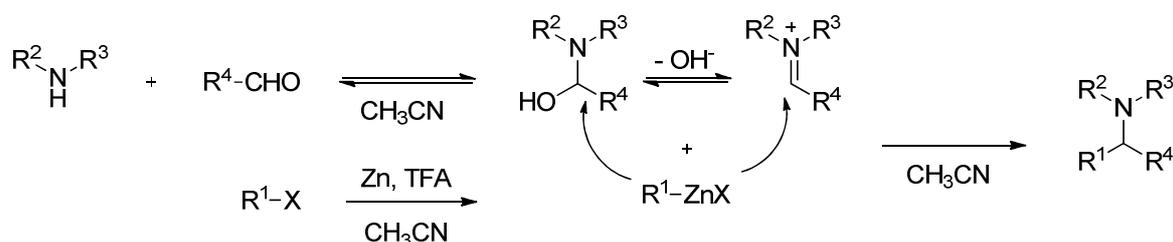
La réaction s'effectue alors dans l'acétonitrile en présence de zinc préalablement activé par de l'acide trifluoroacétique. L'aldéhyde est introduit à raison de 1,1 équivalents par rapport à l'amine qui est le réactif limitant. Le dérivé bromé est introduit à raison de 2,5 équivalents par

<sup>113</sup> (a) Estevam, I. H. S.; Bieber, L. W. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 667-670. (b) Choucair, B.; Léon, H.; Miré, M.-A.; Lebreton, C.; Mosset, P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1851-1853.

<sup>114</sup> Fan, R.; Pu, D.; Q., L.; Wen, F.; Yao, G.; Wue, J. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 3149-3151.

rapport à l'amine : un premier équivalent est consommé lors de la formation de l'intermédiaire de type imine ou équivalent tandis que le second est engagé dans la réaction de couplage. Enfin, 0,5 équivalent de dérivé bromé supplémentaire sert à compenser sa dimérisation.

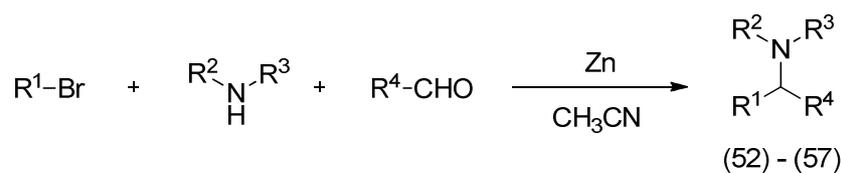
Le bilan global de la réaction repose sur l'addition de l'organozincique formé au sein du milieu réactionnel sur l'espèce intermédiaire de type hémiaminal ou de type imine ou iminium formée par addition de l'amine sur l'aldéhyde (*Schéma 70*).

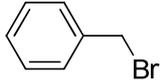
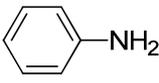
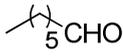
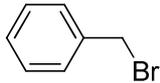
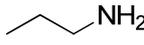
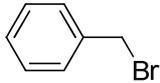
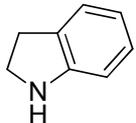
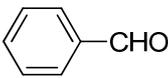
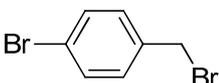
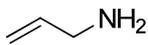
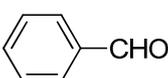
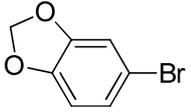
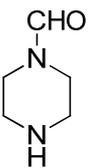
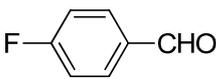
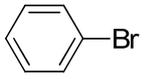
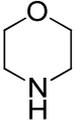
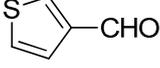


*Schéma 70* : Principe de la réaction de type Mannich réalisée dans des conditions de type Barbier

Les résultats préliminaires publiés en 2008 sont présentés dans le tableau suivant (*Tableau I*).<sup>2d</sup>

Tableau 1 : Résultats préliminaires obtenus pour la réaction multicomposant dans des conditions de type Barbier



| Entrée | Dérivé Halogéné   | Amine   | Aldéhyde  | Conditions Supp.                               | Temps (h) | Produit | Rdt <sup>a</sup> |
|--------|---|---|---|--|-----------|---------|------------------|
| 1      |    |    |    | -  | 1         | (52)    | 79%              |
| 2      |    |    |    | -  | 0,5       | (53)    | 70%              |
| 3      |    |    |    | -  | 0,5       | (54)    | 74%              |
| 4      |    |    |    | -  | 1         | (55)    | 65%              |
| 5      |  |   |  | CoBr <sub>2</sub><br>ZnBr <sub>2</sub><br>60°C | 2         | (56)    | 70%              |
| 6      |  |  |  | CoBr <sub>2</sub><br>ZnBr <sub>2</sub><br>60°C | 2         | (57)    | 80%              |

<sup>a</sup>: rendements en produits isolés

A partir de ces premiers résultats, nous avons tout d'abord voulu confirmer la possibilité de former des organozinciques *in situ* lors de la réaction de type Mannich entre des organozinciques, amines et aldéhydes en étendant la gamme de substrats employés.

Dans le cadre de cette thèse, l'accent a été principalement mis sur l'emploi d'organozinciques benzyliques. Pour ce faire, les dérivés bromés ont été choisis comme dérivé halogéné modèle car ils offrent le meilleur compromis entre la réactivité de l'organozincique et le coût du dérivé halogéné par rapport aux dérivés iodés et chlorés.

## II. Synthèse de $\beta$ -aryléthylamines

La synthèse de  $\beta$ -aryléthylamines (58) a été réalisée à partir de dérivés bromés benzyliques (59), d'amines primaires ou secondaires et d'aldéhydes fonctionnalisés (Schéma 71). La réaction s'effectue dans les mêmes conditions que celles décrites lors de la présentation des résultats préliminaires.

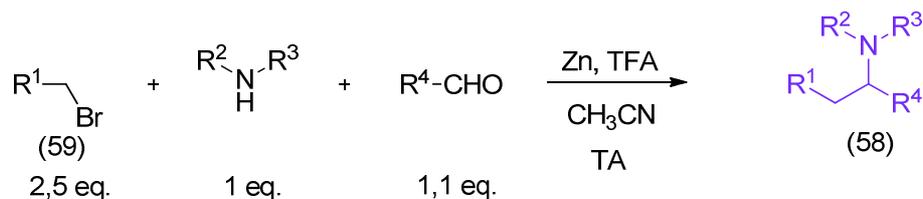


Schéma 71 : Synthèse de  $\beta$ -aryléthylamines dans des conditions de type Barbier

### 1. Variation de l'amine et de l'aldéhyde

La gamme d'amines et d'aldéhydes pouvant réagir efficacement dans cette synthèse a tout d'abord été étudiée en employant divers aldéhydes et amines fonctionnalisés et du bromure de benzyle (Schéma 72).

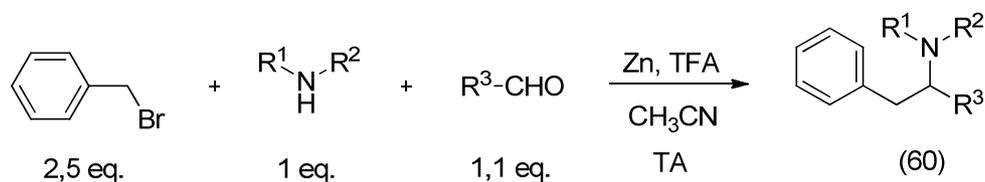


Schéma 72 : Synthèse de  $\beta$ -aryléthylamines (60) à partir de bromure de benzyle, amines et aldéhydes

Les résultats sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 2).

Tableau 2 : Synthèse de  $\beta$ -aryléthylamines à partir de bromure de benzyle, d'amines et aldéhydes fonctionnalisés

| Entrée | Amine | Aldéhyde          | Temps (h) | Produit | Rendement Produit isolé |
|--------|-------|-------------------|-----------|---------|-------------------------|
| 1      |       |                   | 1,5       | (61)    | 77%                     |
| 2      |       |                   | 1         | (62)    | 76%                     |
| 3      |       |                   | 1         | (63)    | 86%                     |
| 4      |       |                   | 1         | (64)    | 73%                     |
| 5      |       |                   | 1         | (65)    | 89%                     |
| 6      |       |                   | 0,5       | (66)    | 84%                     |
| 7      |       |                   | 1         | (67)    | 54%                     |
| 8      |       |                   | 0,5       | (68)    | 67%                     |
| 9      |       |                   | 0,5       | (69)    | 83%                     |
| 10     |       | CH <sub>2</sub> O | 1         | (70)    | 90%                     |

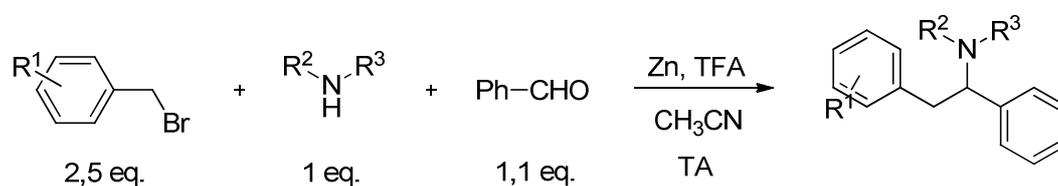
La réaction s'avère rapide et efficace lors de l'emploi d'amines aussi bien primaires que secondaires, cycliques ou aliphatiques et d'aldéhydes aliphatiques, aromatiques ou hétéroaromatiques. Elle est toutefois plus limitée lorsque des aldéhydes trop encombrés sont employés (Entrée 7), l'amine devant alors plus difficilement s'additionner sur l'aldéhyde. Du

paraformaldéhyde a également pu être employé en tant qu'équivalent de formaldéhyde (entrée 10) afin d'avoir accès à des benzylamines.

Ces résultats démontrent que le procédé employé est efficace pour une large gamme d'amines et d'aldéhydes fonctionnalisés.

## 2. Variation du dérivé bromé benzylique

Une deuxième étude a permis d'évaluer la gamme de dérivés bromés benzyliques pouvant réagir efficacement dans ce procédé (*Schéma 73*). La réaction multicomposant s'effectue alors à partir de dérivés bromés benzyliques et amines fonctionnalisés et du benzaldéhyde.



*Schéma 73* : Synthèse de  $\beta$ -aryléthylamines à partir de dérivés bromés benzyliques, d'amines et de benzaldéhyde

Les résultats sont regroupés ci-après (*Tableau 3*).

Tableau 3 : Synthèse de  $\beta$ -aryléthylamines à partir de dérivés bromés benzyliques, d'amines et de benzaldéhyde

$\text{R}^1\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{Br}$  +  $\text{R}^2\text{-NH-R}^3$  +  $\text{Ph-CHO}$   $\xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN}]{\text{Zn, TFA}}$   $\text{R}^1\text{-C}_6\text{H}_4\text{-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N(R}^2\text{)R}^3$   
 2,5 eq.                      1 eq.                      1,1 eq.                      TA                      (71) - (79)

| Entrée | Dérivé bromé | Amine | Durée (h) | Produit | Rendement en Produit isolé |
|--------|--------------|-------|-----------|---------|----------------------------|
| 1      |              |       | 3         | (71)    | 59%                        |
| 2      |              |       | 12        | (72)    | 35%                        |
| 3      |              |       | 20        | (73)    | 71%                        |
| 4      |              |       | 1         | (74)    | 46%                        |
| 5      |              |       | 1         | (75)    | 55%                        |
| 6      |              |       | 1         | (76)    | 81%                        |
| 7      |              |       | 1         | (77)    | 96%                        |
| 8      |              |       | 2,5       | (78)    | 72%                        |
| 9      |              |       | 3,5       | (79)    | 60%                        |

Au vu de ces résultats, la réaction multicomposant menée dans des conditions de type Barbier est compatible avec de nombreux dérivés bromés benzyliques fonctionnalisés.

Néanmoins, les rendements obtenus sont moins homogènes que ceux présentés dans le *tableau 2* où ils sont de l'ordre de 70-80% quand seul le bromure de benzyle est employé comme nucléophile. En effet, plusieurs réactions secondaires interviennent de manière variable en fonction du dérivé bromé benzylique employé.

Tout d'abord, les organozinciques benzyliques peuvent dimériser par réaction avec leur dérivé bromé correspondant. Cette dimérisation est plus importante pour les organozinciques enrichis en électrons.

De plus, l'imine ou dérivé peut également dimériser. Ce dimère ne se forme qu'en présence de zinc, qui doit certainement réduire l'imine ou iminium intermédiaire. Ce type de composé, formé en présence d'un métal, avait déjà été mis en évidence par Kalyanam et coll.<sup>115</sup>

Il en découle une compétition entre trois réactions principales (Schéma 74) :

- Voie 1 : la réaction multicomposant aboutissant au produit désiré (80)
- Voie 2 : la dimérisation de l'organozincique (81)
- Voie 3 : la dimérisation de l'imine ou dérivé en présence de zinc générant le composé (82)

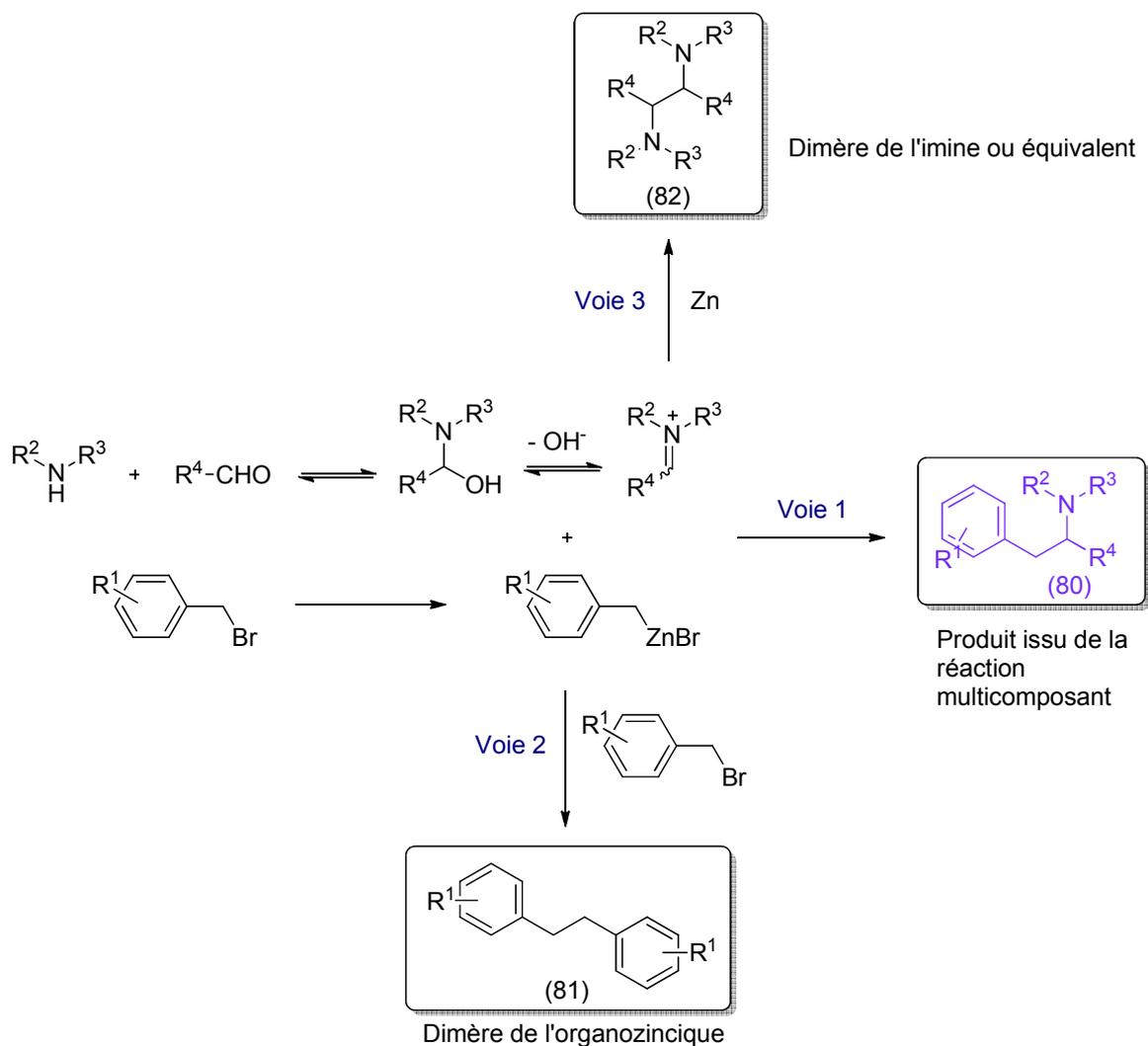
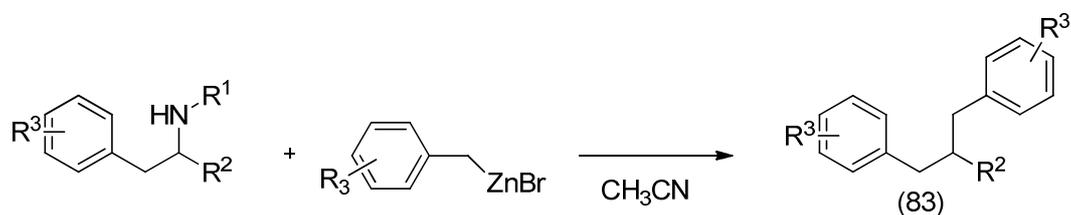


Schéma 74 : Réactions en compétition dans des conditions de type Barbier

<sup>115</sup> Kalyanam, M.; Venkateswara Rao, G. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 1647-1648.

A noter que, dans des proportions néanmoins négligeables (inférieures à 5% par rapport au produit de couplage multicomposant), un produit de structure (83) est obtenu par substitution du groupement amine par l'organozincique (*Schéma 75*).



*Schéma 75*

Si on observe plus précisément les résultats présentés dans le tableau 3, on remarque que les rendements diffèrent nettement entre les entrées 5 et 6 du tableau où seule la nature du dérivé bromé change. Le rendement est beaucoup plus faible lorsque le noyau aromatique est substitué par un groupement donneur en électrons (Entrée 5, rdt = 55%) plutôt que par un groupement attracteur en électrons (Entrée 6, rdt = 81%).

En effet, si l'organozincique est riche en électrons, il est plus réactif et dimérise d'avantage ; l'excès de dérivé bromé introduit pour compenser une dimérisation modérée de l'organozincique ne permet plus d'assurer la quantité d'organozincique nécessaire à son addition sur l'imine qui dimérise alors (*Tableau 4*).

*Tableau 4* : Influence de la nature de l'organozincique sur la nature des produits obtenus

| Entrée du tableau 3 | Dérivé bromé | % dans le brut réactionnel d'après une analyse CPG |   |                   | Rdt en produit isolé |
|---------------------|--------------|--|---|-------------------|----------------------|
|                     |              | Dimère de l'organozincique                         | Produit issu du couplage multicomposant | Dimère de l'imine |                      |
| Entrée 5            |              | 24   | 65                                      | 11                | 55%                  |
| Entrée 6            |              | 14   | 85                                      | 1                 | 81%                  |

Une alternative envisagée pour limiter la dimérisation des organozinciques benzyliques riches en électrons a été l'emploi des dérivés chlorés moins réactifs que les dérivés bromés (*Schéma 76*).

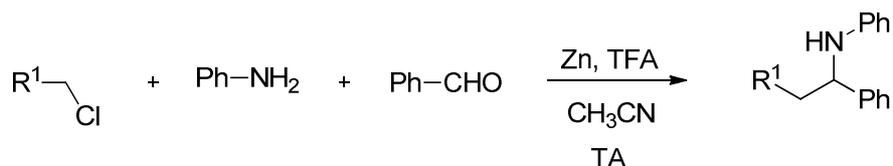
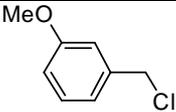
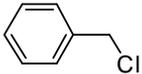


Schéma 76 : Synthèse multicomposant envisagée à partir de dérivés benzyliques chlorés

Sans succès, le dimère de l'imine est très majoritairement observé (Tableau 5).

Tableau 5 : Réactions multicomposant à l'aide de dérivé chloré

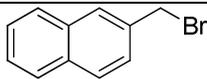
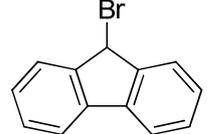
| Entrée   | Dérivé chloré   | % dans le brut réactionnel d'après une analyse CPG |  |                   |
|----------|---|--|--|-------------------|
|          |   | Dimère de l'organozincique                         | Produit issu de la réaction multicomposant | Dimère de l'imine |
| Entrée 1 |  | 0  | 0  | 100               |
| Entrée 2 |  | 12   | 12   | 76                |

Pour l'entrée 1, la quantité de dérivé chloré ne diminue pas au cours du temps d'après les analyses CPG effectuées, même après 3 heures de réaction : l'organozincique ne se forme pas. Pour l'entrée 2, le dérivé chloré trop léger n'est pas visible de manière distincte en CPG. Pour évaluer le rendement en organozincique à partir du chlorure de benzyle, sa synthèse a été effectuée dans les mêmes conditions : un rendement de seulement 20% est obtenu après 1,5 heures de réaction.

Les organozinciques issus de dérivés benzyliques chlorés ne se forment donc que très peu dans ces conditions opératoires.

D'autres dérivés bromés de type benzylique ont été employés. Les résultats sont regroupés ci-après (Tableau 6).

Tableau 6 : Réaction multicomposant dans des conditions de type Barbier entre des dérivés bromés de type benzylique, amines et benzaldéhyde

| $  \begin{array}{c}  \text{R}^1\text{-CH}_2\text{-Br} + \text{R}^2\text{-NH-R}^3 + \text{Ph-CHO} \xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN}]{\text{Zn, TFA}} \text{R}^1\text{-CH}_2\text{-CH(Ph)-N(R}^2\text{)R}^3 \\  \text{2,5 eq.} \qquad \qquad \qquad \text{1 eq.} \qquad \qquad \qquad \text{1,1 eq.} \qquad \qquad \qquad \text{TA}  \end{array}  $ |   |   |    |           |         |                            |
|---|---|---|----|-----------|---------|----------------------------|
| Entrée  | Dérivé halogéné   | Amine   | T  | Durée (h) | Produit | Rendement en produit isolé |
| 1   |  | Ph-NH <sub>2</sub>  | TA | 1         | (84)    | 50%                        |
| 2   |  |  | TA | 2         | -       | 0                          |

Le rendement moyen obtenu avec du bromonaphtalène (Entrée 1) s'explique également par une forte dimérisation de l'organozincique, qui n'est plus en quantité suffisante pour s'ajouter totalement sur l'imine qui dimérise.

Le 9-bromofluorène (entrée 2) ne fournit pas non plus la moindre trace de produit issu de la réaction multicomposant. En effet, trop réactif, il dimérise quasi-instantanément.

Ainsi, l'efficacité de la réaction multicomposant réalisée dans des conditions de type Barbier dépend essentiellement de la nature du dérivé bromé benzylique employé : sa réactivité doit être suffisante pour assurer la formation de l'organozincique *in situ*. Cependant, une trop forte réactivité de l'organozincique entraîne sa dimérisation. De plus, son addition sur l'imine ou équivalent doit s'effectuer de manière relativement rapide car, dans le cas contraire, l'intermédiaire dimérise en présence de zinc.

En compétition avec ces réactions secondaires de dimérisation qui s'avèrent être irréversibles, l'efficacité de la réaction multicomposant mise au point fait ainsi face à des problèmes de cinétique : elle doit avoir lieu de manière plus rapide que ces réactions secondaires pour que le couplage multicomposant soit efficace.

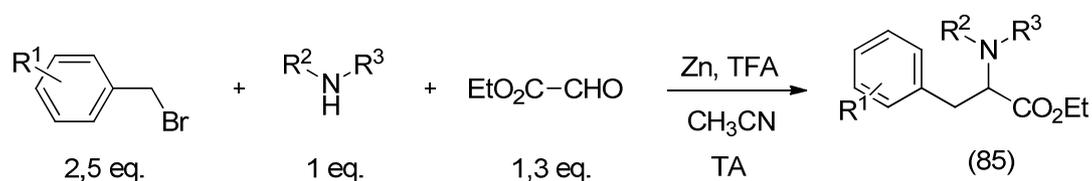
La large gamme de produits obtenus au cours de cette étude avec de très bons rendements met donc en avant le large champ d'application et l'intérêt que possèdent la réaction multicomposant développée au laboratoire.

### III. Synthèse d' $\alpha$ -aminoesters

Dans le but d'étendre le champ d'application de la synthèse multicomposant réalisée dans des conditions de type Barbier et en raison de l'intérêt que peuvent susciter ces composés, la synthèse d' $\alpha$ -aminoesters à partir d'organozinciques benzyliques ou aromatiques a ensuite été envisagée.

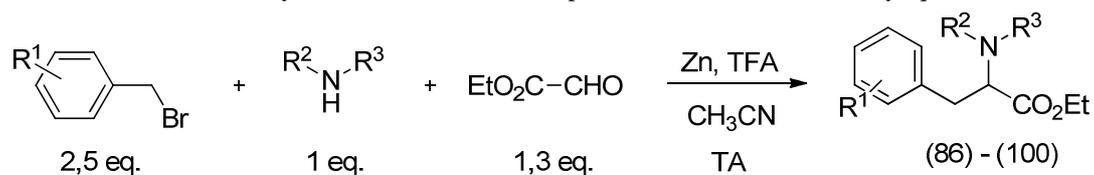
#### 1. Synthèse d' $\alpha$ -aminoesters à partir d'organozinciques benzyliques

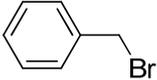
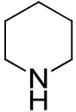
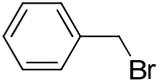
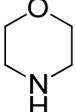
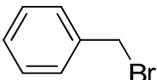
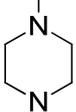
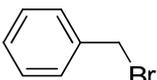
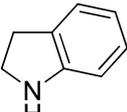
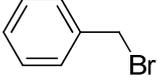
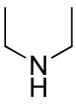
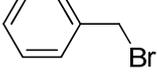
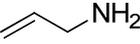
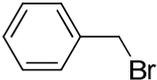
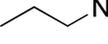
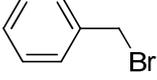
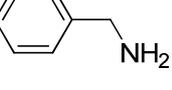
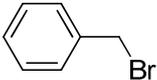
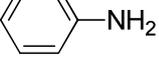
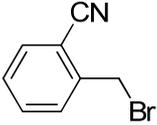
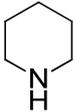
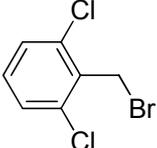
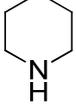
La synthèse d' $\alpha$ -aminoesters à partir d'organozinciques benzyliques (85) a été réalisée à partir de dérivés bromés benzyliques, d'amines et de glyoxylate d'éthyle (*Schéma 77*).



Les résultats obtenus à partir de divers dérivés bromés benzyliques et amines fonctionnalisés sont présentés dans le tableau suivant (*Tableau 7*).

Tableau 7 : Synthèse d' $\alpha$ -aminoesters à partir de dérivés bromés benzyliques



| Entrée | Dérivé bromé  | Amine   | Durée (h) | Produit | Rendement<br>Produit isolé |
|--------|---|---|-----------|---------|----------------------------|
| 1      |    |    | 0,5       | (86)    | 95%                        |
| 2      |    |    | 1         | (87)    | 83%                        |
| 3      |    |    | 0,5       | (88)    | 41%                        |
| 4      |   |   | 1         | (89)    | 89%                        |
| 5      |  |  | 0,5       | (90)    | 93%                        |
| 6      |  |  | 0,33      | (91)    | 80%                        |
| 7      |  |  | 0,33      | (92)    | 83%                        |
| 8      |  |  | 0,5       | (93)    | 74%                        |
| 9      |  |  | 0,5       | (94)    | 65%                        |
| 10     |  |  | 1         | (95)    | 78%                        |
| 11     |  |  | 1         | (96)    | 87%                        |

Suite du tableau page suivante

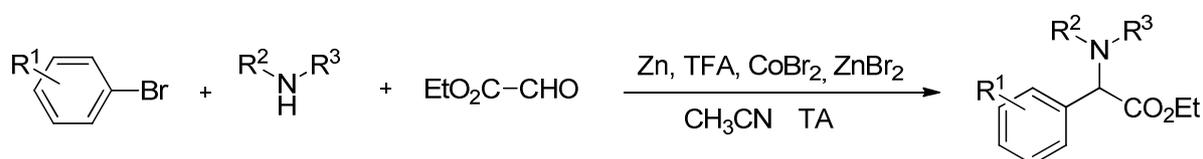
| Entrée | Dérivé bromé | Amine | Durée (h) | Produit | Rendement<br>Produit isolé |
|--------|--------------|-------|-----------|---------|----------------------------|
| 12     |              |       | 1         | (97)    | 80%                        |
| 13     |              |       | 1         | (98)    | 55%                        |
| 14     |              |       | 1         | (99)    | 77%                        |
| 15     |              |       | 1         | (100)   | 67%                        |

Les résultats obtenus prouvent que les organozinciques benzyliques réagissent rapidement et efficacement avec le glyoxylate d'éthyle et avec une large variété d'amines quelle que soit la nature et la position du groupement fonctionnel porté par le dérivé bromé benzylique.

Un point également intéressant est la possibilité d'employer de l'anisidine (Entrée 15) dont le groupement PMP peut être ôté par clivage oxydant et permettre ainsi l'accès à des  $\alpha$ -aminoesters dérivés de la phénylalanine.

## 2. Synthèse d' $\alpha$ -aminoesters à partir d'organozinciques aromatiques

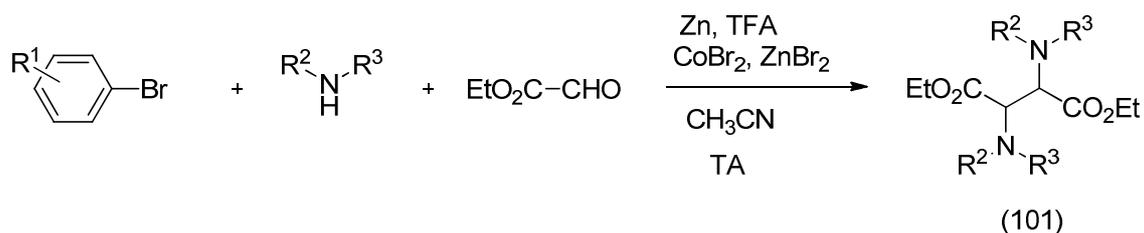
La synthèse d' $\alpha$ -aminoesters a ensuite été envisagée à partir d'organozinciques aromatiques, d'amines secondaires et de glyoxylate d'éthyle (*Schéma 78*).



*Schéma 78* : Synthèse envisagée pour la préparation d' $\alpha$ -aminoesters à partir de dérivés bromés aromatiques

Pour pouvoir former l'organozincique aromatique *in situ*, des sels de cobalt et de zinc doivent être ajoutés dans le milieu réactionnel chauffé à 60°C. La synthèse d'organozinciques aromatiques catalysée par des sels de cobalt a été développée au laboratoire par le Dr. Gosmini. Le principe de cette méthode sera détaillé au chapitre suivant.

Néanmoins, lors de cette synthèse, aucun produit issu de la réaction multicomposant n'a été observé : seul le composé (101) est obtenu par dimérisation de l'intermédiaire (*Schéma 79*).



*Schéma 79* : Réaction multicomposant entre des dérivés bromés aromatiques, amines secondaires et glyoxylate d'éthyle

Les organozinciques aromatiques ne permettent donc pas la synthèse d' $\alpha$ -aminoesters dans des conditions de type Barbier.

Ainsi, la synthèse d'amines  $\alpha,\alpha$ -disubstituées dans des conditions de type Barbier a pu être évaluée à partir de différents dérivés bromés benzyliques, amines et aldéhydes.

L'efficacité du procédé dépend essentiellement de la réactivité du dérivé bromé employé et de sa vitesse d'addition sur l'imine ou équivalent. De bons rendements ont pu être obtenus à l'aide de dérivés bromés benzyliques permettant la synthèse de  $\beta$ -aryléthylamines en une seule étape, à l'aide d'un protocole opératoire plus facile à mettre en œuvre et plus rapide que celui décrit dans l'article paru en 2007<sup>2c</sup> où l'organozincique devait être préparé au préalable.

La réaction multicomposant mise au point permet donc la synthèse d'une large gamme de  $\beta$ -aryléthylamines de manière rapide et efficace.

Le procédé employant des dérivés bromés benzyliques a également pu être étendu à la synthèse d' $\alpha$ -aminoesters. Néanmoins, du fait de la faible réactivité des dérivés bromés aromatiques dans des conditions de type Barbier, la réaction multicomposant réalisée dans ces conditions n'a pas pu être étendue à la synthèse d' $\alpha$ -aminoesters à partir d'organozinciques aromatiques.

Au vu de l'importance de cette famille de composés, la mise au point de la synthèse d' $\alpha$ -aminoesters à partir d'organozinciques aromatiques a alors été mise au point en formant au préalable l'organozincique aromatique et sera présentée au chapitre suivant.

## Chapitre 3

# Synthèses d' $\alpha$ -aminoesters à partir d'organozinciques aromatiques

## A. Préparation des organozinciques aromatiques

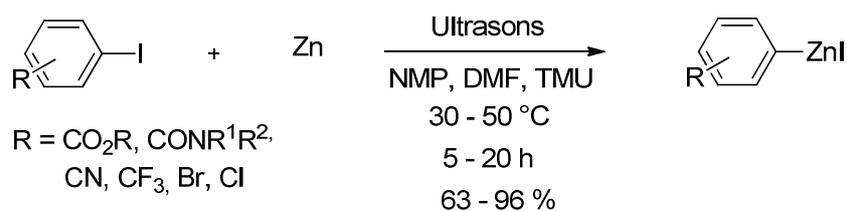
Contrairement aux organozinciques benzyliques ou allyliques qui peuvent se former de manière spontanée à partir de dérivés bromés et de zinc, les organozinciques aromatiques sont plus délicats à préparer. Les méthodes classiquement employées pour activer la synthèse d'organomagnésiens (cristal d'iode, chauffage...) ne sont également pas suffisantes.<sup>116</sup> Des voies de synthèses plus élaborées ont donc été développées pour permettre leurs préparations.

### I. Rappels bibliographiques sur la préparation d'organozinciques aromatiques

#### 1. Insertion directe de zinc dans la liaison carbone-halogène

La synthèse d'organozinciques aromatiques par insertion directe de zinc dans la liaison carbone-halogène a été développée dans les années 90 à partir de dérivés halogénés principalement iodés mais aussi bromés.

A partir de dérivés aromatiques iodés, leur préparation a été réalisée en premier lieu à l'aide d'ultrasons dans des solvants polaires par Takagi et coll. (*Schéma 80*).<sup>117</sup>



*Schéma 80* : Synthèse d'organozinciques aromatiques à l'aide d'ultrasons décrite par Takagi et coll.

Une autre voie de préparation d'organozinciques dans le même type de solvant a été réalisée par Knochel et coll. s'appuyant sur une activation du zinc à l'aide de 1,2-dibromoéthane (*Schéma 81*).<sup>118</sup>

<sup>116</sup> (a) Knochel, P.; Singer, R. D. *Chem. Rev.* **1993**, *93*, 2117-2188. (b) Knochel, P.; Almendra Perea, J. J.; Jones, P. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 8275-8319.

<sup>117</sup> (a) Takagi, K. *Chem. Lett.* **1993**, 469-472. (b) Takagi, K.; Shimoishi, Y.; Sasaki, K. *Chem. Lett.* **1994**, 2055-2058. (c) Mutule, I.; Suna, E. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2909-2912.

<sup>118</sup> Majid, T. N.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 4413-4416.

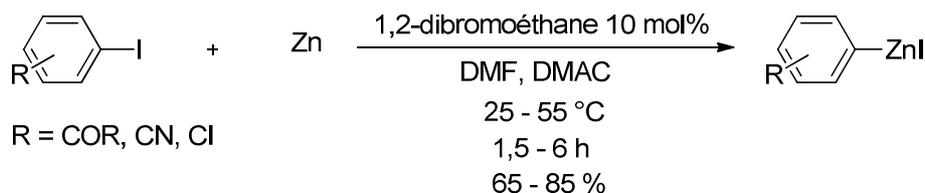


Schéma 81 : Synthèse d'organozinciques aromatiques à l'aide de 1,2-dibromoéthane décrite par Knochel et coll.

Suite à ces travaux, ces deux équipes ont préparé des organozinciques aromatiques à partir de dérivés iodés dans des solvants éthers, soit à l'aide de chlorure de triméthylsilyle par Takagi et coll. (Schéma 82)<sup>119</sup> ou soit à l'aide de chlorure de lithium par Knochel et coll. (Schéma 83).<sup>120</sup>

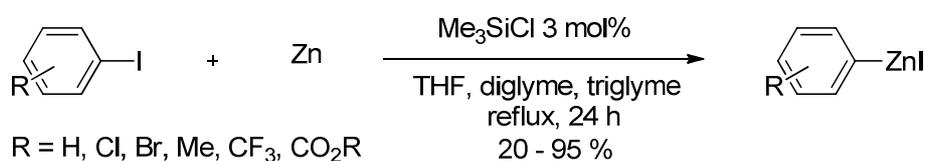


Schéma 82 : Synthèse d'organozinciques aromatiques à l'aide de chlorure de triméthylsilyle par Takagi et coll.

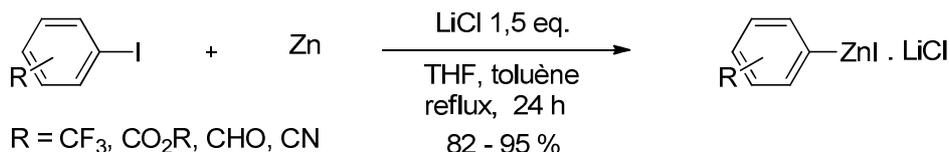


Schéma 83 : Synthèse d'organozinciques aromatiques à l'aide de chlorure de lithium par Knochel et coll.

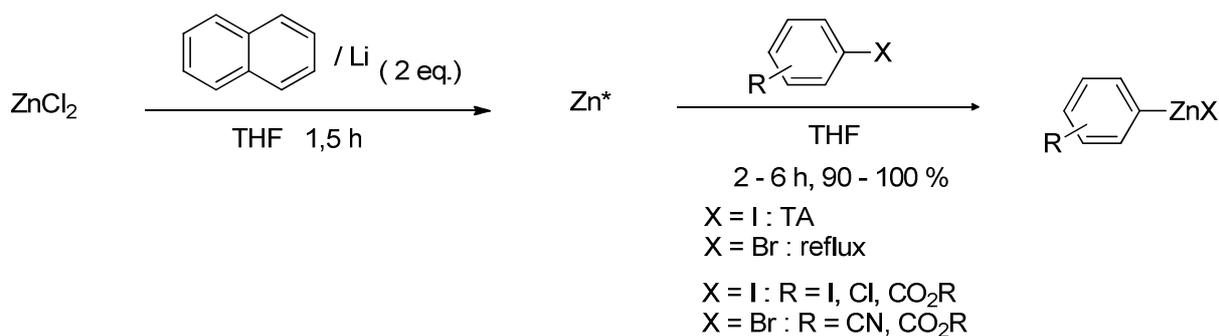
En parallèle de ces travaux, Rieke et coll. ont également entrepris la préparation d'organozinciques aromatiques par insertion directe de zinc. Comme les voies de synthèse précédentes, leur méthode emploie des dérivés aromatiques iodés mais elle permet surtout l'emploi de dérivés aromatiques bromés, moins onéreux que leurs homologues iodés. Cette synthèse est basée sur l'utilisation d'un zinc activé, appelé « zinc de Rieke », préparé par réduction de chlorure de zinc à l'aide de naphthalène et de lithium (Schéma 84).<sup>121</sup> Cependant, la manipulation du « zinc de Rieke » est relativement complexe et l'efficacité de la synthèse est alors variable selon les conditions opératoires employées.

<sup>119</sup> Ikegami, R.; Koresawa, A.; Shibata, T.; Takagi, K. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2195-2199.

<sup>120</sup> (a) Krasovskiy, A.; Malakhov, V.; Gavryushin, A.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6040-6044.

(b) Boudet, N.; Sase, S.; Sinha, P.; Liu, C.-Y.; Krasovskiy, A.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12358-12359.

<sup>121</sup> (a) Zhu, L.; Wehmeyer, R. M.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1445-1453. (b) Wu, X.; Rieke, R. D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6658-6659. (c) Kim, S.-H.; Hanson, M. V.; Rieke, R. D. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2197-2200. (d) Rieke, R. D.; Hanson, M. V. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1925-1956. (e) Rieke, R. D. *Aldrichimica Acta* **2000**, *33*, 52-60.



*Schéma 84* : Synthèse d'organozinciques aromatiques décrite par Rieke et coll.

## 2. Synthèse par transmétallation stœchiométrique

Les organozinciques aromatiques peuvent également être synthétisés par transmétallation d'une autre espèce organométallique par des sels de zinc (II) en quantité stœchiométrique. Les organomagnésiens et les organolithiens aromatiques sont classiquement employés car ils sont faciles à obtenir et suffisamment réactifs pour permettre la transmétallation avec les sels de zinc (II).<sup>122</sup> Cependant, en raison de leur trop forte réactivité à température ambiante, ces deux organométalliques doivent être synthétisés et convertis en organozinciques à basse température lorsqu'ils comportent des fonctions sensibles (cétone, ester, nitrile,...).

Pour ce faire, à basse température, les organolithiens sont alors préparés par échange halogène-métal. Les organomagnésiens sont synthétisés quant à eux à l'aide d'une autre espèce organométallique préformée. Chacun de ces deux organométalliques est ensuite transmétallé par des sels de zinc (II) pour obtenir l'organozincique aromatique correspondant.

Dans le cas des organomagnésiens, leur préparation a été principalement réalisée par Knochel et coll. à des températures comprises entre 0 et -70°C (*Schéma 85*).<sup>123</sup>

<sup>122</sup> (a) Tucker, C. E.; Majid, T. N.; Knochel, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 3983-3985. (b) Klement, I.; Rottländer, M.; Tucker, C. E.; Majid, T. N.; Knochel, P.; Venegas, P.; Cahiez, G. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7201-7220. (c) Boudier, A.; Bromm, L. O.; Lotz M.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 4414-4435 (d) Krasovskiy, A.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3333-3336. (e) Melzig, L.; Gavryushin, A.; Knochel, P. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5529-5532.

<sup>123</sup> (a) Boymond, L.; Rottländer, M.; Cahiez, G.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1701-1703. (b) Bérillon, L.; Leprêtre, A.; Turck, A.; Plé, N.; Quéguiner, G.; Cahiez, G.; Knochel, P. *Synlett* **1998**, 1359-1360. (c) Rottländer, M.; Boymond, L.; Cahiez, G.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1080-1081. (d) Abarbri, M.; Dehmel, F.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7449-7453. (e) Rottländer, M.; Boymond, L.; Bérillon, L.; Leprêtre, A.; Varchi, G.; Avolio, S.; Laaziri, H.; Quéguiner, G.; Ricci, A.; Cahiez, G.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 767-770. (f) Delacroix, T.; Bérillon, L.; Cahiez, G.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8108-8110. (g) Varchi, G.; Jensen, A. E.; Dohle, W.; Ricci, A.; Cahiez, G.; Knochel, P. *Synlett* **2001**, 477-480. (h) Jensen, A. E.; Dohle, W.; Sapountzis, Y.; Lindsay, D. M.; Vu, V. A.; Knochel, P. *Synthesis* **2002**, *4*, 565-569.



Schéma 85 : Synthèse d'organozinciques par transmétallation d'organomagnésiens

Dans le cas des organolithiens, leur réactivité supérieure à celle des organomagnésiens impose de les préparer à des températures encore plus basses par échange halogène-métal à l'aide de *n*-butyllithium, généralement entre  $-78^\circ\text{C}$  et  $-100^\circ\text{C}$  (Schéma 86).<sup>124</sup>

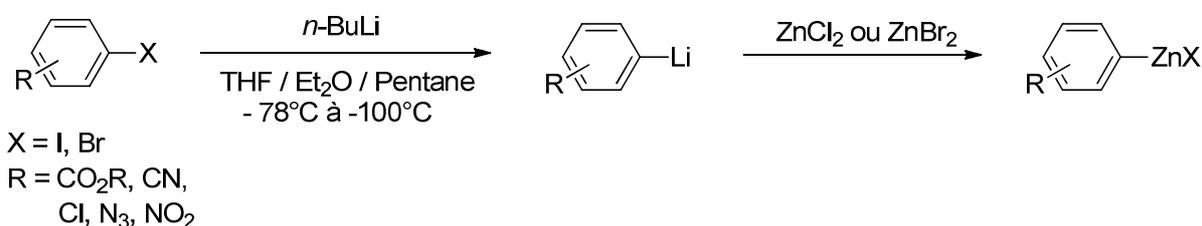


Schéma 86 : Synthèse d'organozinciques par transmétallation d'organolithiens

## II. Synthèses d'organozinciques aromatiques développées au laboratoire

Les deux méthodes décrites précédemment pour la synthèse d'organozinciques aromatiques offrent de bons rendements mais présentent certains inconvénients. En effet, l'insertion directe de zinc dans la liaison carbone-halogène impose l'emploi de dérivés aromatiques iodés relativement chers ou l'emploi de « zinc de Rieke », délicat à manipuler et à stocker. Les techniques basées sur des transmétallations stœchiométriques nécessitent une étape préliminaire de formation d'organomagnésiens ou d'organolithiens, à des très basses températures.

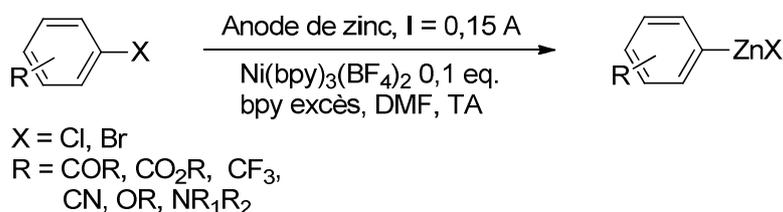
Afin d'améliorer les procédés existants, le laboratoire a développé dès le début des années 90 une alternative basée sur une transmétallation catalytique d'une espèce organométallique

<sup>124</sup> (a) Parham, W. E.; Jones, D. L.; Sayed, Y. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2394-2399. (b) Parham, W. E.; Jones, L. D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1187-1191. (c) Parham, W. E.; Jones, L. D. *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 2704-2706. (d) Parham, W. E.; Piccirilli, R. M. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 257-260.

formée *in situ*. Cette méthode a tout d'abord été mise au point par un procédé électrochimique puis adaptée depuis une dizaine d'années à un procédé chimique.

### 1. Procédé électrochimique

La synthèse des organozinciques aromatiques par voie électrochimique a tout d'abord été mise en oeuvre à l'aide de complexes de nickel (II).<sup>125</sup> Cette synthèse est basée sur l'emploi de dérivés aromatiques bromés ou chlorés, d'une anode de zinc et d'une quantité catalytique de complexes de Ni<sup>II</sup>(BF<sub>4</sub>)<sub>2</sub>(2,2'-bipyridine)<sub>3</sub> dans le DMF à température ambiante. Les conditions opératoires assurent la réduction du Ni (II) en Ni (0) capable alors de s'insérer dans les liaisons carbone-halogène (*Schéma 87*).



*Schéma 87* : Synthèse électrochimique d'organozinciques aromatiques catalysée au nickel (II)

Depuis, ce procédé a été rendu plus respectueux de l'environnement en employant des complexes de cobalt au lieu de complexes de nickel (métal cancérigène et allergisant) dans des solvants moins toxiques que le DMF.<sup>126</sup>

La synthèse est alors basée sur l'emploi de dérivés aromatiques iodés, bromés ou chlorés, d'une anode de zinc et d'une quantité catalytique de sels de cobalt (II) à température ambiante dans un mélange acétonitrile/pyridine ou dans l'acétonitrile pur associé à des sels de zinc (II). Les conditions opératoires permettent alors la réduction du cobalt (II) en cobalt (I) capable de réaliser une addition oxydante sur le dérivé halogéné (*Schéma 88*).

<sup>125</sup> (a) Sibylle, S.; Ratovelomanana, V.; Périchon, J. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1992**, 283-284. (b) Sibylle, S.; Ratovelomanana, V.; Nedelec, J.-Y.; Périchon, J. *Synlett* **1993**, 425-426.

<sup>126</sup> (a) Gosmini, C.; Rollin, Y.; Périchon, J. Brevet n°99/08480, **1999**. (b) Gosmini, C.; Rollin, Y.; Nédélec, J.-Y.; Périchon, J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 6024-6026. (c) Le Gall, E.; Gosmini, C.; Nedelec, J.-Y.; Périchon, J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1923-1927. (d) Fillon, H.; Gosmini, C.; Nedelec, J.-Y.; Périchon, J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 3843-3846.

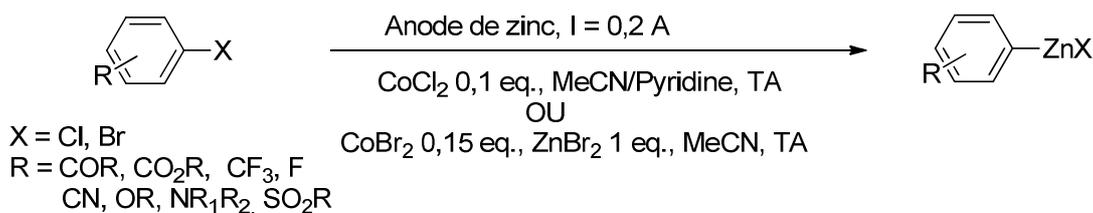


Schéma 88 : Synthèse électrochimique d'organozinciques aromatiques catalysée au cobalt (II)

## 2. Procédé chimique

Sur la base de ce procédé électrochimique, le Dr. Gosmini a développé au laboratoire dans les années 2000 un processus chimique de synthèse d'organozinciques aromatiques par catalyse au cobalt (II). La réaction se déroule dans l'acétonitrile, à partir de dérivés halogénés bromés ou iodés, en présence de quantités catalytiques de bromure de cobalt (II), d'un excès de zinc sous forme de poudre, de traces d'acide trifluoroacétique et de chlorure d'allyle à température ambiante.<sup>127</sup> Pour les dérivés aromatiques chlorés, les conditions opératoires doivent être légèrement modifiées du fait de leur plus faible réactivité (Schéma 89).<sup>128</sup>

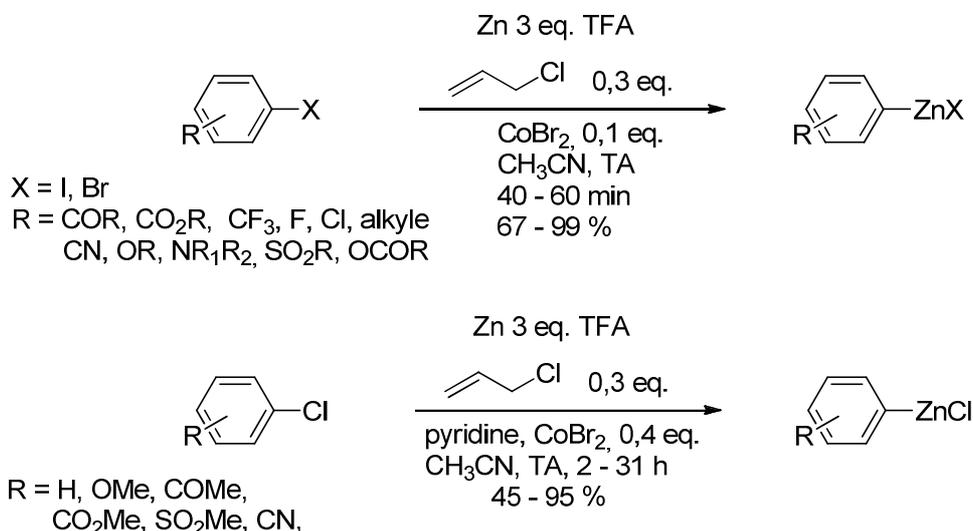
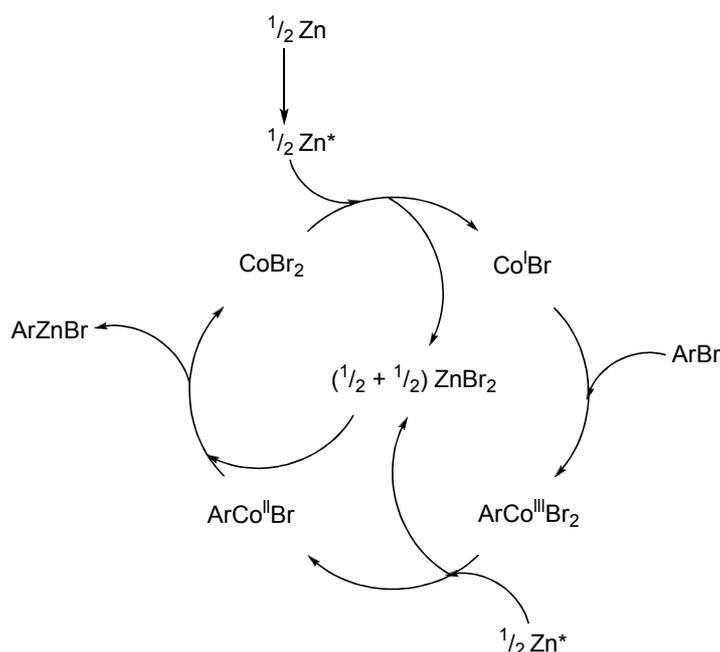


Schéma 89 : Synthèse d'organozinciques aromatiques décrite par l'équipe de Corinne Gosmini

<sup>127</sup> (a) Fillon, H.; Gosmini, C.; Périchon J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 3867-3870. (b) Fillon, H.; Gosmini, C.; Périchon J. Brevet n°01/08880, France, **2001**. (c) Kazmierski, I.; Gosmini, C.; Paris, J.-M.; Périchon, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6417-6420.

<sup>128</sup> Gosmini, C.; Amatore, M.; Claudel, S.; Périchon, J. *Synlett* **2005**, *14*, 2171-2174.

Le mécanisme proposé pour la synthèse d'organozinciques se base sur des analyses électrochimiques.<sup>129</sup> Le zinc, préalablement activé à l'aide d'acide trifluoroacétique, initie le cycle catalytique en réduisant  $\text{Co}^{\text{II}}\text{Br}_2$  en  $\text{Co}^{\text{I}}\text{Br}$ . Puis, l'addition oxydante de  $\text{Co}^{\text{I}}\text{Br}$  dans la liaison carbone-halogène conduit à la formation de l'intermédiaire  $\text{ArCo}^{\text{III}}\text{Br}_2$ , qui est ensuite réduit par le zinc pour former  $\text{ArCo}^{\text{II}}\text{Br}$ . La dernière étape du cycle consiste en la transmétallation de ce composé avec  $\text{ZnBr}(\text{II})$  formé lors des étapes précédentes. Cette transmétallation aboutit à la formation de l'organozincique aromatique et à la régénération des sels de cobalt (II) (*Figure 7*).



*Figure 7* : Cycle catalytique envisagé pour la synthèse d'organozinciques aromatiques

Les produits secondaires obtenus dans des quantités variables sont le produit de dimérisation de l'organozincique de type Ar-Ar et le produit de protonation ArH.

Le chlorure d'allyle sert à diminuer la quantité d'ArH formé et à générer des sels de zinc (II). *In situ*, ce composé est en effet converti en allylzincique qui réagit avec les sources de protons pour former du propène et libérer des sels de zinc (II) dans le milieu réactionnel.

Ce protocole est facile à mettre en œuvre, rapide et s'avère être efficace pour une large gamme d'organozinciques aromatiques.

<sup>129</sup> Seka, S.; Buriez, O.; Nedelec, J.-Y.; Périchon, J. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2534.

## B. Synthèse d' $\alpha$ -aminoesters formés à partir d'organozinciques aromatiques

Comme énoncé à la fin du chapitre 2, la synthèse d' $\alpha$ -aminoesters à partir d'organozinciques aromatiques n'a pas pu être réalisée dans des conditions de type Barbier. En effet, en présence de zinc, le dimère de l'intermédiaire (101) est obtenu de manière très rapide (Schéma 79, page 88). Pour contourner cette limitation, leur préparation a alors été envisagée en préformant l'organozincique aromatique à partir de dérivé bromé selon une méthode proche de celle du Dr. C. Gosmini (Schéma 83). Dans ce cas, du 1,2-dibromoéthane est employé à la place du chlorure d'allyle pour générer *in situ* des sels de zinc (II) (Schéma 90).



Schéma 90 : Voie de synthèse d'organozinciques utilisée durant les travaux de thèse

La synthèse d' $\alpha$ -aminoesters a ainsi été entreprise à partir d'organozinciques aromatiques, de glyoxylate d'éthyle et d'amines secondaires (Schéma 91).

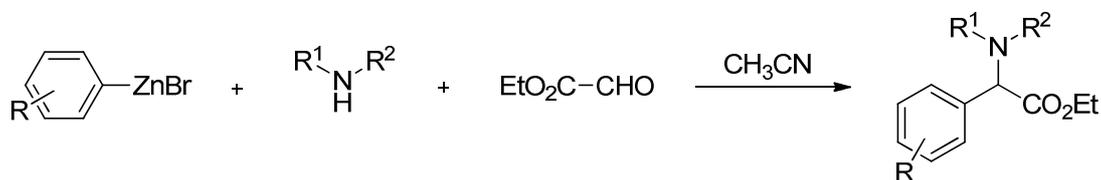


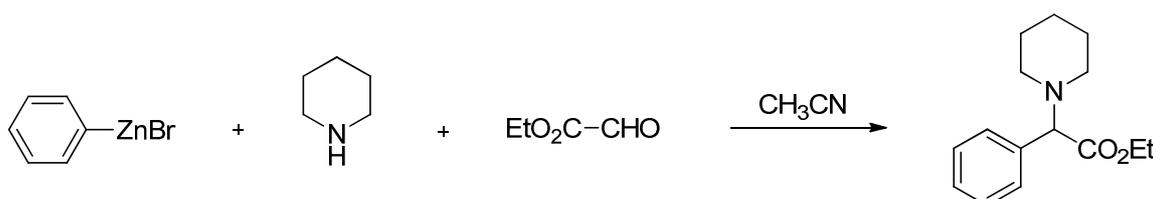
Schéma 91 : Synthèse d' $\alpha$ -aminoesters à partir d'organozinciques aromatiques envisagée

A partir d'amines primaires, la réaction multicomposant conduit à la formation d'imines. En effet, dans ces conditions, les organozinciques aromatiques ne s'additionnent pas sur l'imine pour former l'amine  $\alpha,\alpha$ -disubstituée correspondante. Ceci constitue, pour l'instant, une des principales limites de l'emploi d'organozinciques aromatiques.

## I. Mise au point de la synthèse d' $\alpha$ -aminoesters à partir d'organozinciques aromatiques

### 1. Mise au point de la réaction multicomposant à l'aide de bromure de phénylzinc

La synthèse d' $\alpha$ -aminoesters a tout d'abord été mise au point à partir de bromure de phénylzinc, de pipéridine et de glyoxylate d'éthyle (*Schéma 92*).

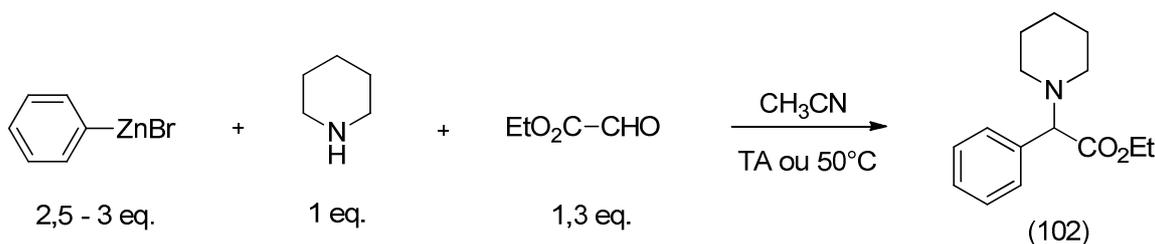


*Schéma 92* : Réaction multicomposant entre le bromure de phénylzinc, la pipéridine et le glyoxylate d'éthyle

Le bromure de phénylzinc est préalablement formé à partir de bromobenzène. A la fin de sa synthèse, après décantation du zinc, la solution d'organométallique surnageante est prélevée puis additionnée à la pipéridine et au glyoxylate d'éthyle dissous dans l'acétonitrile.

#### a. Influence de la température

La réaction a été conduite en additionnant environ 2,5 équivalents de bromure de phénylzinc à 1,3 équivalents de glyoxylate d'éthyle et 1 équivalent de pipéridine dissous dans l'acétonitrile (*Schéma 93*).



*Schéma 93* : Mise au point de la réaction multicomposant entre le bromure de phénylzinc, la pipéridine et le glyoxylate d'éthyle

Dans un premier temps, l'influence de la température a été étudiée. Les rendements obtenus en produit isolé (102) sont regroupés dans le tableau 8.

Tableau 8 : Rendements en produits isolés en fonction de la température

| Entrée | Température | Rdt en produit isolé (102) | Durée  |
|--------|-------------|----------------------------|--------|
| 1      | TA          | 29%                        | 3h     |
| 2      | 35°C        | 31%                        | 2h     |
| 3      | 50°C        | <b>53%</b>                 | 30 min |

Au vu de ces premiers résultats, la réaction semble être plus efficace et plus rapide quand le milieu réactionnel est chauffé à 50°C.

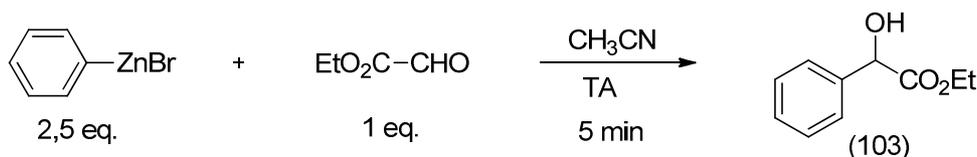
Bien qu'aucun produit secondaire ne soit observé en CPG et que tout l'organozincique soit consommé au cours de la réaction, le rendement maximum obtenu n'est que de 53%. Des essais supplémentaires ont alors été effectués afin d'améliorer le procédé.

b. Ajout de sels organométalliques, influence de la quantité d'organozincique aromatique

Tout d'abord, de nombreux complexes métalliques ont été additionnés au milieu réactionnel dans le but de favoriser soit l'addition de l'amine sur le glyoxylate d'éthyle ou soit l'attaque de l'organozincique sur l'intermédiaire réactionnel formé entre l'amine et le glyoxylate d'éthyle. Des complexes métalliques tels que CuI, AlCl<sub>3</sub>, Me<sub>2</sub>Zn, ZnBr<sub>2</sub> ont été ajoutés au milieu réactionnel de température ambiante à 50°C, dans des proportions de l'ordre catalytique à stœchiométrique. Aucun de ces sels n'a donné des rendements supérieurs à 53%.

Puis, la réaction a été réitérée dans les conditions opératoires décrites à l'entrée 3 du tableau 8 permettant l'obtention de 53% de rendement en produit (102). Quand la réaction n'évolue plus<sup>130</sup> et qu'il ne reste plus d'organozincique dans le milieu réactionnel, un équivalent de bromure de phénylzinc supplémentaire est ajouté. Aucune augmentation de la quantité d' $\alpha$ -aminoesters ni la formation d'alcool (103) n'est observée. Or, lorsque dans ces conditions, cet organozincique est mis en présence de glyoxylate d'éthyle (sans pipéridine), l'alcool (103) se forme de manière quantitative en 5 minutes et est visible de manière nette en CPG (*Schéma 94*).

<sup>130</sup> Le rapport des aires produit/témoin interne en CPG n'augmente plus.



*Schéma 94* : Réaction entre le bromure de phénylzinc et le glyoxylate d'éthyle

Ces deux observations montrent que lorsque la réaction est bloquée à 53% de rendement, il n'y a plus d'organozincique et de glyoxylate d'éthyle dans le milieu réactionnel sans pour autant que de l'alcool (103) ou un autre produit secondaire soit observé en CPG.

De plus, l'efficacité du procédé est très variable selon la quantité d'organozincique introduite. En effet, dans toutes les réactions multicomposant mises au point auparavant au laboratoire<sup>2</sup> entre des organozinciques, des amines et des aldéhydes, 2 équivalents d'organozinciques par rapport à l'amine sont suffisants pour réaliser le couplage :

- un premier équivalent est consommé par la formation de l'intermédiaire réactionnel et est converti en ArH
- Le second équivalent s'additionne sur l'intermédiaire pour former l'amine  $\alpha,\alpha$ -disubstituée.

Or, dans cette réaction (*Schéma 93*), le rendement ne varie pas si on augmente la quantité d'organozincique de 2,5 à 3,5 équivalents mais chute radicalement si seulement 2 à 2,5 équivalents d'espèce organométallique sont introduits.

Ces observations laissent supposer que lors de la réaction multicomposant une partie du glyoxylate d'éthyle et de l'organozincique sont piégées sans que l'alcool (103) ou un autre produit secondaire ne soient observés en CPG.

Ces résultats amènent à étudier l'influence de la quantité de glyoxylate d'éthyle sur l'efficacité du procédé.

### c. Influence de la quantité de glyoxylate d'éthyle

Les rendements obtenus en variant la quantité de glyoxylate d'éthyle sont présentés ci-après (*Tableau 9*). En doublant la quantité de glyoxylate d'éthyle, la réaction est réalisée avec un rendement de 88% aussi bien à 50°C qu'à température ambiante.

Tableau 9 : Rendements obtenus en produits isolés en fonction de la quantité de glyoxylate d'éthyle et de la température

| Entrée | Température | Equivalent de glyoxylate d'éthyle | Rendement en produit isolé (102) | Durée   |
|--------|-------------|-----------------------------------|----------------------------------|---------|
| 1      | 50°C        | 1,3                               | 53%                              | 30 min  |
| 2      |             | 2,6                               | 88%                              | 30 min. |
| 3      | TA          | 1,3                               | 29%                              | 3h      |
| 4      |             | 2,6                               | 88%                              | 30 min  |

Les résultats confirment l'hypothèse précédente : une partie du glyoxylate d'éthyle pourrait être piégée soit par une réaction secondaire dont on n'observe pas le produit résultant en CPG soit piégée par un intermédiaire réactionnel qui n'évoluerait pas vers le produit de couplage multicomposant.

Ainsi, la synthèse du produit (102) a pu être menée de manière rapide et efficace à température ambiante en présence d'un excès d'organozincique et de glyoxylate d'éthyle (Schéma 95).

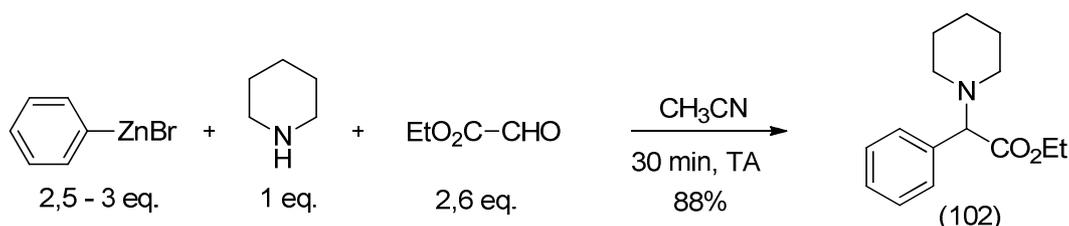


Schéma 95: Conditions optimales pour la réaction multicomposant entre le bromure de phénylzinc, la pipéridine et le glyoxylate d'éthyle.

Pour valider ces conditions opératoires, les résultats ont ensuite été comparés à ceux obtenus à l'aide d'organozinciques aromatiques enrichis ou appauvris en électrons.

## 2. Mise au point de la réaction multicomposant avec l'organozincique dérivé du bromoanisole

A partir de l'optimisation de la réaction faite à l'aide de bromure de phénylzinc, le protocole opératoire a été adapté à l'emploi d'un organozincique plus riche en électrons. Celui dérivé du bromoanisole a été pris comme organozincique modèle (Schéma 96).

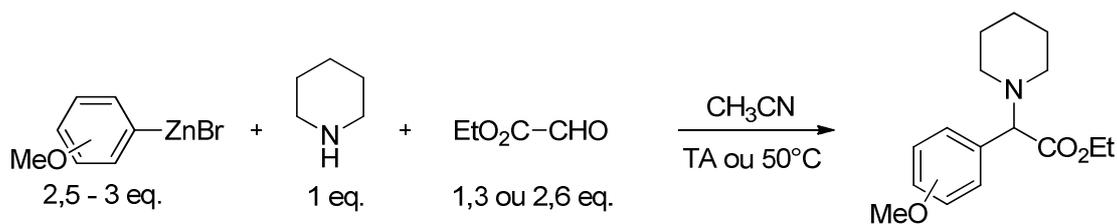


Schéma 96 : Synthèse multicomposant à partir d'organozinciques dérivés du bromoanisole, de la pipéridine et du glyoxylate d'éthyle

Les résultats sont regroupés dans le tableau suivant.

Tableau 10 : Rendements obtenus en produits isolés à partir d'organozinciques dérivés du bromoanisole

| Entrée | MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -ZnBr | TA               |                         | 50 °C            |                  | Produit |
|--------|---|------------------|-------------------------|------------------|------------------|---------|
|        |   | 1,3 éq.          | 2,6 éq.                 | 1,3éq.           | 2,6 éq.          |         |
| 1      | 4-OMe                                   | 50% <sup>a</sup> | <b>62%</b> <sup>b</sup> | 52% <sup>b</sup> | 50% <sup>b</sup> | (104)   |
| 2      | 3-OMe                                   | — <sup>c</sup>   | 60%                     | —                | —                | (105)   |
| 3      | 2-OMe                                   | —                | 57%                     | —                | —                | (106)   |

<sup>a</sup> : durée : 2 heures

<sup>b</sup> : durée : 30 minutes

<sup>c</sup> : le symbole « \_ » signifie que la réaction multicomposant n'a pas été réalisée dans ces conditions

A température ambiante, les résultats obtenus confirment que l'augmentation de la quantité de glyoxylate d'éthyle améliore le procédé. A 50°C, cette optimisation n'est pas observée. En effet, avec 2,6 équivalents de glyoxylate d'éthyle à 50°C, l'organozincique s'additionne en partie sur le glyoxylate d'éthyle formant l'alcool correspondant (107) dans des proportions 68/32 en faveur du produit de couplage multicomposant (Schéma 97).

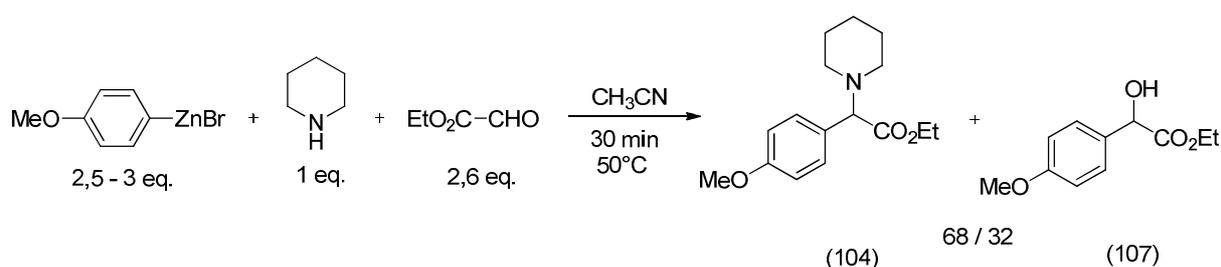
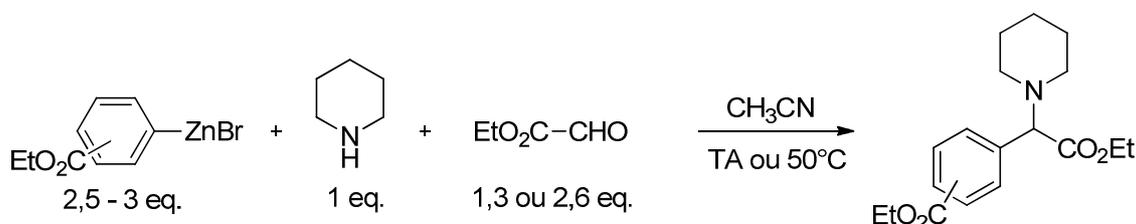


Schéma 97 : Réaction multicomposant à partir de l'organozincique dérivé du 4-bromoanisole, de la pipéridine et d'un excès de glyoxylate d'éthyle à 50°C

Les meilleures conditions opératoires obtenues ont été appliquées aux organozinciques dérivés du 3-bromoanisole (Entrée 2) et du 2-bromoanisole (Entrée 3). Des rendements proches sont atteints.

3. Mise au point de la réaction multicomposant avec l'organozincique dérivé du bromobenzoate d'éthyle.

La réaction multicomposant a ensuite été réalisée avec un organozincique aromatique substitué par un groupement attracteur. Celui formé à partir de bromobenzoate d'éthyle a été pris comme organozincique modèle (*Schéma 98*).



*Schéma 98* : Synthèse multicomposant à partir d'organozinciques dérivés du bromobenzoate d'éthyle, de la pipéridine et de glyoxylate d'éthyle

Les résultats sont présentés dans le tableau suivant.

*Tableau 11* : Rendements obtenus en produits isolés à partir d'organozinciques dérivés du 4-bromobenzoate d'éthyle, de pipéridine et de glyoxylate d'éthyle

| Entrée |                      | glyoxylate d'éthyle |                                      | Produit |
|--------|----------------------|---------------------|--------------------------------------|---------|
|        |                      | 1,3 eq.<br>50°C     | 2,6 eq.<br>50°C<br>TA                |         |
| 1      | 4-CO <sub>2</sub> Et | 29% <sup>a</sup>    | 55% <sup>b</sup><br>28% <sup>b</sup> | (108)   |
| 2      | 3-CO <sub>2</sub> Et |                     | 32% <sup>b</sup>                     | (109)   |
| 3      | 2-CO <sub>2</sub> Et |                     | 0%                                   | –       |

<sup>a</sup> : durée : 45 min.

<sup>b</sup> : durée : 20 min.

L'augmentation de la quantité de glyoxylate d'éthyle permet une nouvelle fois d'améliorer le rendement. La température doit toutefois être maintenue à 50°C.

Le meilleur rendement obtenu de 55% reste moyen. Dans ces conditions opératoires, seulement 32% de rendement est obtenu avec l'organozincique substitué en *mé*ta et aucune trace de produit n'est formé avec celui substitué en *ortho* certainement trop encombré.

Pourtant, la totalité de l'organozincique est consommée en 5 minutes alors qu'aucun alcool issu de l'addition directe de l'organozincique sur le glyoxylate d'éthyle n'est observé. De plus, une quantité importante du produit de protonation de l'organozincique ArH se forme de manière très rapide (*Tableau 12*).

*Tableau 12 : Rapports des aires mesurées en CPG entre le composé et un témoin interne*

| Temps (min) | ArH  | ArZnBr | Dimère de l'organozincique | Produit (108) |
|-------------|------|--------|----------------------------|---------------|
| 0           | 3,8  | 10,9   | 0,6                        | 0             |
| 5           | 13,2 | 0      | 2                          | 3,3           |
| 20          | 13,2 | 0      | 2                          | 3,6           |

En employant un organozincique dérivé du 4-bromobenzoate d'éthyle, le procédé est donc limité par une réaction secondaire aboutissant très rapidement à la formation d'ArH. Le milieu réactionnel ne semble toutefois pas disposer d'une source de protons suffisante pour consommer l'intégralité de l'organozincique présent dans le milieu réactionnel de manière aussi rapide.

Afin de comprendre l'origine de cette réaction secondaire, l'organozincique a été mis tour à tour en présence des deux autres réactifs dans les mêmes proportions que celles employées lors de la réaction multicomposant.

Dans un premier temps, une solution d'organozincique a été ajoutée sur la pipéridine dissoute dans l'acétonitrile à 50°C. Au bout de 10 minutes, le milieu n'évolue plus. Environ 25% d'organozincique est consommé et la quantité d'ArH augmente d'un facteur 1,4 (*Tableau 13*).

*Tableau 13 : Rapport des aires observées en CPG entre les composés et un témoin interne*

| Produit | t = 0 | t = 10 min |
|---------|-------|------------|
| ArH     | 2,3   | 3,2        |
| ArZnBr  | 9,3   | 7          |
| Ar-Ar   | 1     | 1,4        |

La perte d'une partie de l'organozincique s'explique par hydrolyse de l'organométallique avec l'eau contenue dans l'acétonitrile qui a servi à dissoudre l'amine. Elle peut également être due à des réactions avec l'acétonitrile comme l'a montré l'équipe de C. Gosmini.<sup>131</sup>

Néanmoins, ces résultats ne permettent pas de rendre compte de la forte quantité de produit ArH observée lors de la réaction multicomposant.

<sup>131</sup> Kazmierski, I. *Thèse de l'université Paris XII, 2004.*

Dans un deuxième temps, la solution d'organozincique est additionnée à 50°C sur une solution de glyoxylate d'éthyle dissoute dans de l'acétonitrile. L'organozincique est entièrement consommé au bout de 10 minutes et la quantité d'ArH augmente d'un facteur 2,4 (Tableau 14).

Tableau 14 : Rapport des aires observées en CPG entre le composé et un témoin interne

| Produit | t = 0 | 10 min |
|---------|-------|--------|
| ArH     | 2,3   | 5,5    |
| ArZnBr  | 8,9   | 0      |
| Ar-Ar   | 0,9   | 1,3    |

L'alcool issu de l'addition de l'organométallique sur le glyoxylate d'éthyle n'est pas observé en CPG. Toutefois, un nouveau produit est caractérisé dans des faibles proportions. D'après les analyses de spectrométrie de masse, ce composé, de masse exacte égale à 206, correspondrait au tartrate de diéthyle (110) (Schéma 99).

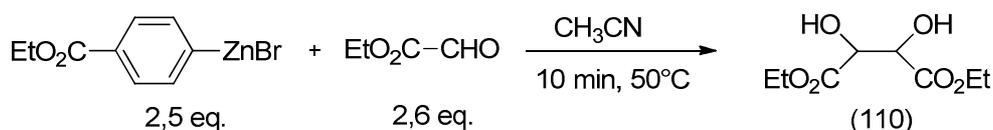


Schéma 99 : Produit secondaire observé en GC-MS formé entre l'organozincique dérivé du 4-bromobenzoate d'éthyle et le glyoxylate d'éthyle

La formation de tartrate de diéthyle (110) laisse supposer qu'une réaction d'oxydoréduction entre le glyoxylate d'éthyle et l'organozincique du 4-bromobenzoate d'éthyle se produit (Schéma 100). Cette réaction aboutirait dans un premier temps à la formation du radical anion (111). Ce radical anion pourrait, en captant un radical proton de l'acétonitrile, évoluer vers le composé (112) qui, par réaction acido-basique, conduirait au composé (113) trop léger pour être détecté en CPG. Le radical pourrait également dimériser pour aboutir au tartrate de diéthyle (110).

De manière parallèle, le radical anion (111) pourrait être à nouveau réduit pour former l'anion (114) qui s'additionnerait ensuite sur le glyoxylate d'éthyle pour former le tartrate de diéthyle (110) ou, par réaction acido-basique, former le composé (113).

Lors de la réaction multicomposant, on n'observe pas de dimère (110). Vu la présence d'autres composés dans le milieu (pipéridine, intermédiaires réactionnels, produit (108)), la probabilité que ce radical dimérise diminue et il capterait alors plus facilement un radical

proton du solvant pour conduire après protonation au composé (113). En ce qui concerne l'organozincique, il formerait un radical de type  $\text{Ar}^\bullet$  qui formerait  $\text{ArH}$  en captant un radical proton ou  $\text{Ar-Ar}$  par élimination réductrice d'un composé métallique de type  $\text{ArMAr}$ .

La réaction entre l'organozincique et le glyoxylate d'éthyle expliquerait donc la forte proportion de composé  $\text{ArH}$  et la dimérisation de l'organozincique observées lors de la réaction multicomposant.

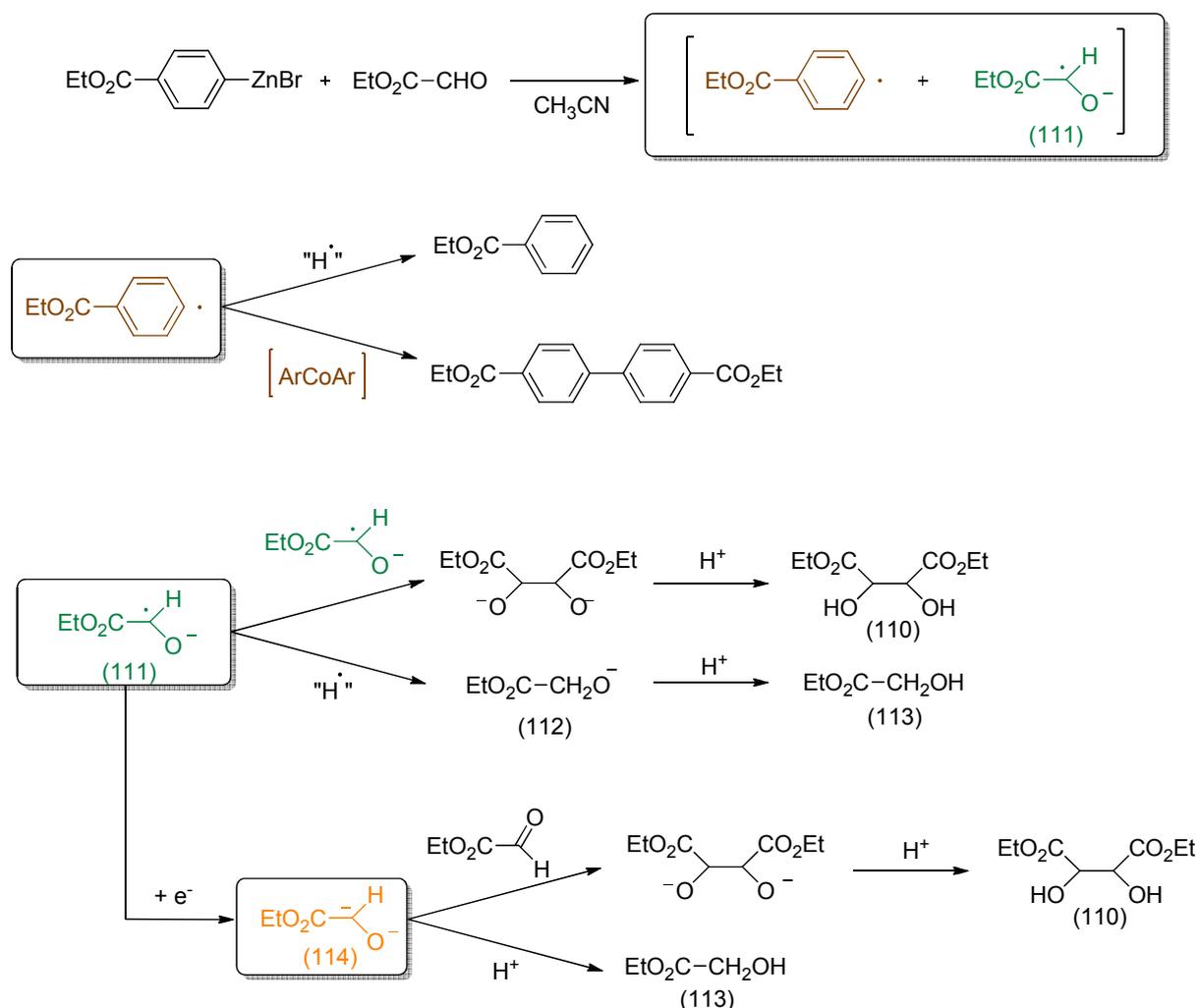


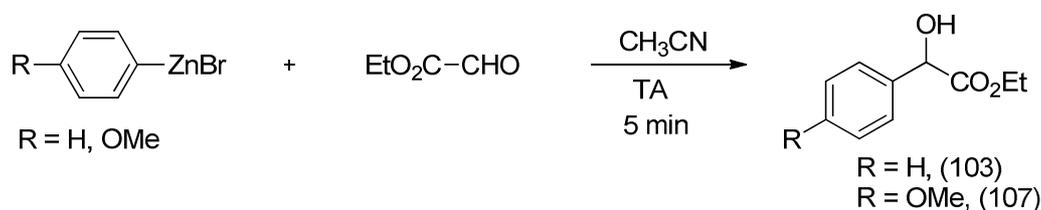
Schéma 100 : Réactions d'oxydoréduction envisagées entre l'organozincique dérivé du 4-bromobenzoate d'éthyle et le glyoxylate d'éthyle

Dans la littérature, de nombreux articles décrivent la réduction d'aldéhydes et leur dimérisation en diols par couplage pinacolique. Néanmoins, à notre connaissance, seuls deux articles décrivent la formation de tartrate de dialkyle par réduction de glyoxylate d'alkyle. Cette réduction a tout d'abord été présentée par Schwartz et coll. à partir du glyoxylate de

méthyle.<sup>132</sup> Le mécanisme envisagé pour le couplage fait intervenir le couplage de deux radicaux. Quatre ans plus tard, Fang et coll. ont décrit le couplage réductif de glyoxylate de menthyle à l'aide de SmI<sub>2</sub>.<sup>133</sup> Deux mécanismes y sont envisagés selon un principe similaire à celui envisagé sur le schéma 100. Le premier repose sur le couplage de deux radicaux, le second s'effectue par voie ionique.

Les résultats obtenus indiquent que lors de la réaction multicomposant réalisée avec l'organozincique dérivé du 4-bromobenzoate d'éthyle, une réaction secondaire se produit entre l'organométallique et le glyoxylate d'éthyle selon un processus rédox.

Avec les organozinciques dérivés du bromoanisole et du bromobenzène, leurs additions sur du glyoxylate d'éthyle conduit à la formation rapide de l'alcool (*Schéma 101*). Dans le cas de ces deux organométalliques, le tartrate de diéthyle (110) n'est pas observé.



*Schéma 101* : Réaction entre l'organozincique dérivé du bromobenzène ou bromoanisole et le glyoxylate d'éthyle

Dans les conditions opératoires optimales de la réaction multicomposant, pour ces deux organométalliques, ils doivent être introduits à hauteur de 2,5 équivalents. Cet excès n'entraîne pas la formation secondaire d'alcool (103) ou (107). Ceci indique qu'une partie de l'organozincique et/ou du glyoxylate d'éthyle est consommé par une autre voie ne donnant pas de produits visibles en CPG. On peut donc envisager que, sur le mode de celles proposées pour l'organozincique dérivé du 4-bromobenzoate d'éthyle, des réactions secondaires d'oxydoréduction ont également lieu entre ces deux organozinciques et le glyoxylate d'éthyle.

Ainsi, la réaction multicomposant semble limitée par deux réactions secondaires :

- L'addition nucléophile de l'organozincique aromatique sur le glyoxylate d'éthyle
- La réduction du glyoxylate d'éthyle par l'organozincique

Les proportions de ces deux réactions secondaires dépendent de la nature du groupement fonctionnel porté par le noyau aromatique (*Schéma 102*).

<sup>132</sup> Barden, M. C.; Schwartz, J. J. *Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5484-5485

<sup>133</sup> Fang, J.-M.; Chen, M.-Y.; Shiue, J.-S.; Lu, L.; Hsu, J.-L. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4633-4636.

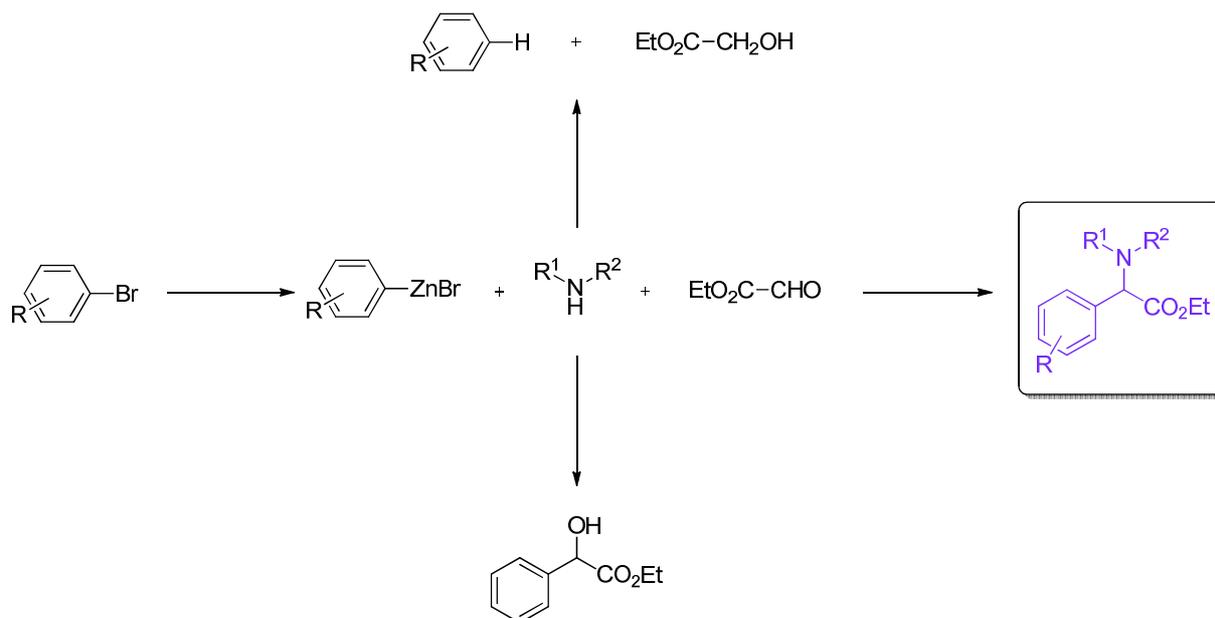


Schéma 102 : Réactions mises en jeu entre un organozincique aromatique, la pipéridine et le glyoxylate d'éthyle

#### 4. Influence du cobalt

Le dernier composé présent dans le milieu réactionnel et dont les proportions n'ont pas été modifiées jusqu'à présent est le bromure de cobalt (II) qui sert à catalyser la formation d'organozincique (*Figure 7*, page 96). Son influence a été examinée.

En raison du large excès d'organozincique aromatique utilisé lors de ces synthèses, le bromure de cobalt (II) introduit dans la réaction multicomposant correspond à une quantité d'environ 0,4 - 0,5 équivalent de cobalt par rapport à l'amine.

Pour étudier son influence, 0,5 équivalent supplémentaire est ajouté à la pipéridine et au glyoxylate d'éthyle avant l'addition de l'organozincique (*Schéma 103*).

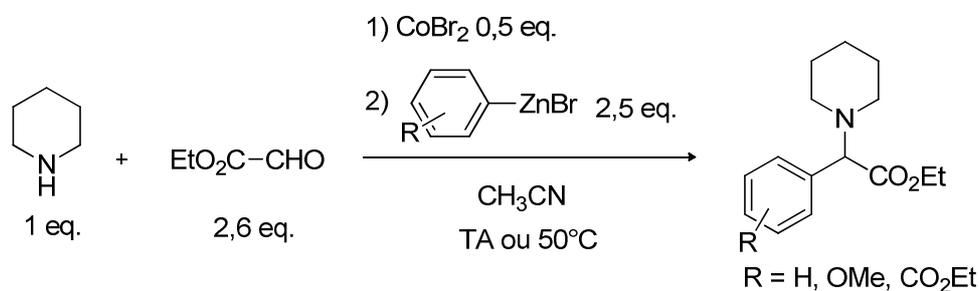
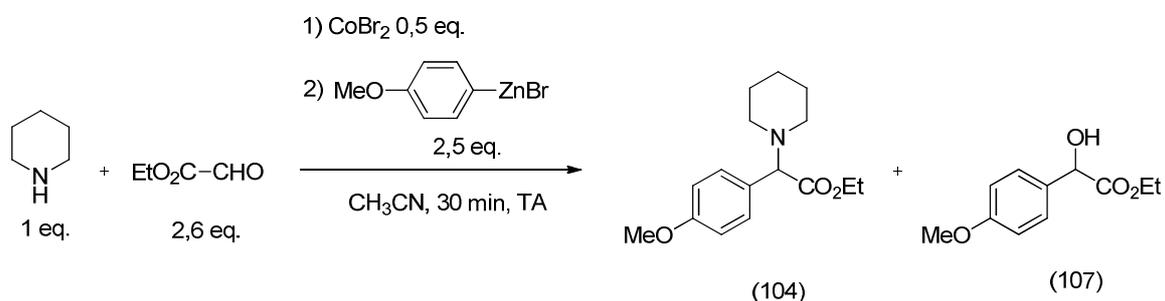


Schéma 103 : Synthèse multicomposant en présence de cobalt (II) supplémentaire

Lorsque le bromure de phénylzinc est employé, l'ajout d'un supplément de cobalt (II) dans le milieu réactionnel n'a aucune influence sur le rendement de la réaction multicomposant.

Les essais ont ensuite été menés à l'aide de l'organozincique dérivé du 4-bromoanisole (*Schéma 104*).



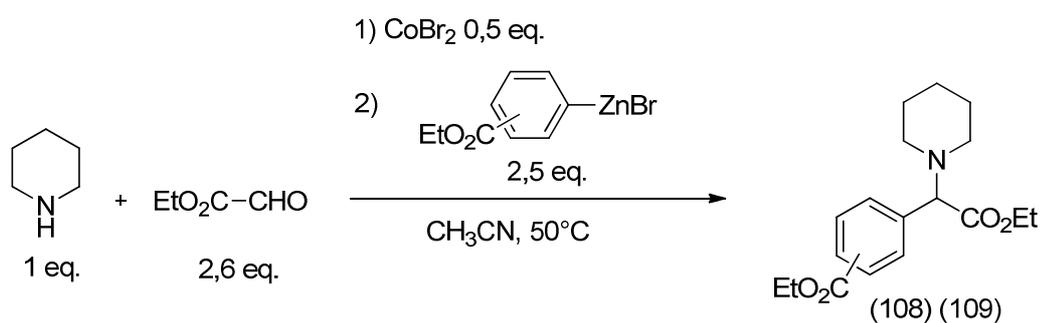
*Schéma 104* : Synthèse multicomposant entre l'organozincique dérivé du 4-bromoanisole, la pipéridine et le glyoxylate d'éthyle, en présence de  $\text{CoBr}_2$  supplémentaire

L'ajout de sels de cobalt (II) dans le milieu réactionnel engendre la formation parasite d'alcool (107) (*Tableau 15*).

*Tableau 15* : Résultats obtenus lors de l'addition de  $\text{CoBr}_2$  dans le milieu réactionnel

| Entrée | Ajout de $\text{CoBr}_2$<br>(Eq. par rapport à la<br>pipéridine) | Rendement<br>en produit isolé<br>(104) | Rapports CPG des<br>composés<br>(104) / (107) |
|--------|--|--|---|
| 1      | 0  | 62%                                    | 100/0   |
| 2      | 0,5  | 55%                                    | 89/11   |

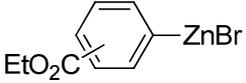
En dernier lieu, les essais ont été menés avec le bromobenzoate d'éthyle substitué en *ortho*, *méta* ou *para*. (*Schéma 105*).



*Schéma 105* : Synthèse multicomposant entre l'organozincique dérivé du bromobenzoate d'éthyle, la pipéridine et le glyoxylate d'éthyle, en présence de  $\text{CoBr}_2$  supplémentaire

Les résultats sont répertoriés ci-dessous (*Tableau 16*).

*Tableau 16* : Rendements en produits isolés obtenus en ajoutant des sels de cobalt (II) à 50°C

| Entrée |  | Sans<br>CoBr <sub>2</sub> supp. | 0,2 eq. de<br>CoBr <sub>2</sub> supp | 0,5 eq. de<br>CoBr <sub>2</sub> supp. |
|--------|---|---------------------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| 1      | 4-CO <sub>2</sub> Et  | 55%                             | 67%                                  | 97%                                   |
| 2      | 3-CO <sub>2</sub> Et  | 32%                             | –                                    | 54%                                   |
| 3      | 2-CO <sub>2</sub> Et  | 0%                              | –                                    | 0%                                    |

Contrairement aux résultats obtenus avec les organozinciques dérivés du bromobenzène et du bromoanisole, l'ajout de sels de cobalt augmente considérablement le rendement. En effet, pour l'organozincique substitué en *para*, à 50°C, le rendement devient quantitatif (97%) lorsque 0,5 éq. de CoBr<sub>2</sub> est introduit. Cet effet est également visible à température ambiante où le rendement double pour atteindre 56% contre 28% sans ajout de cobalt. Pour l'organozincique substitué en *méta*, le rendement augmente également (entrée 2).

L'introduction supplémentaire de sels de cobalt ne permet pas néanmoins de réduire de 2,6 à 1,3 équivalents la quantité de glyoxylate d'éthyle nécessaire pour obtenir un bon rendement.

Le rôle des sels de cobalt (II) dans la réaction multicomposant n'est pas clair. En améliorant nettement l'efficacité de la réaction menée avec l'organozincique dérivé du 4-bromobenzoate d'éthyle qui était auparavant limitée par des réactions d'oxydo-réduction, il semble pouvoir augmenter le caractère nucléophile de l'espèce organométallique. L'effet semble analogue lors de la réaction menée avec l'organozincique dérivé du 4-bromoanisole, mais dans ce cas, l'augmentation de la nucléophilie de l'organométallique provoque aussi son addition sur le glyoxylate d'éthyle.

Une première hypothèse serait que l'organozincique ArZnBr effectue une transmétallation avec les sels de cobalt (II) pour former une espèce de type ArCo<sup>II</sup>Br.

Or cette transmétallation est la réaction inverse de celle intervenant dans la dernière étape du cycle catalytique de formation d'organozincique (*Figure 7*, page 96) ; ce qui impliquerait alors qu'elle soit réversible.

D'autre part, lorsque les solutions d'organozinciques sont additionnées en quantité stœchiométrique sur du bromure de cobalt (II) dissous dans de l'acétonitrile, tout l'organozincique est converti en dimère ArAr en moins de 5 minutes (*Schéma 106*).

L'organométallique est certainement oxydé intermédiairement et est présent dans le milieu réactionnel sous la forme  $\text{ArCoAr}$ , composé qui, après élimination réductrice, évolue en produit de dimérisation  $\text{Ar-Ar}$ . Le sel de cobalt serait réduit en  $\text{Co}^{\text{I}}\text{Br}$ .

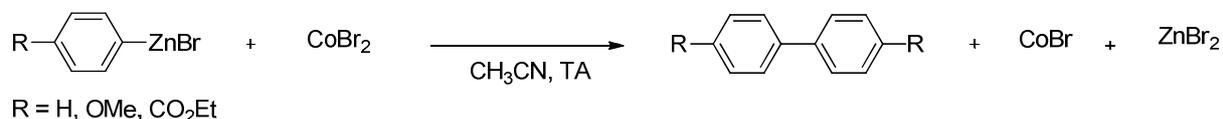


Schéma 106 : Réaction entre organozinciques aromatiques et bromure de cobalt (II)

L'organozincique pourrait ensuite effectuer une transmétallation avec  $\text{Co}^{\text{I}}\text{Br}$  pour former un organométallique de type  $\text{ArCo}$ . A notre connaissance, aucune étude n'a été menée sur des transmétallations d'organozinciques par des sels de cobalt (I). Néanmoins, les diorganozinc ont été décrit dans la littérature comme étant capables d'effectuer une transmétallation au rhodium (I), métal situé dans la même colonne du tableau périodique que le cobalt.<sup>61,63,134</sup>

En revanche, quelques réactions d'additions d'organozinciques ont été décrites par catalyse à l'aide de sels de cobalt (II) et de cobalt (I).<sup>135</sup> Notamment, Wang et coll.<sup>135d</sup> ont mis au point une synthèse d'oléfines par une réaction de type Wittig entre des organozinciques et des aldéhydes catalysée par  $\text{Co}^{\text{I}}\text{Cl}(\text{PPh}_3)$  (Schéma 107). La réaction offre de moins bons rendements lorsque des sels de cobalt (II) sont employés, ce qui amène à s'interroger sur la possibilité que, lors de cette réaction, l'organozincique ait réduit les sels de cobalt (II) en cobalt (I) capable alors de catalyser la réaction.

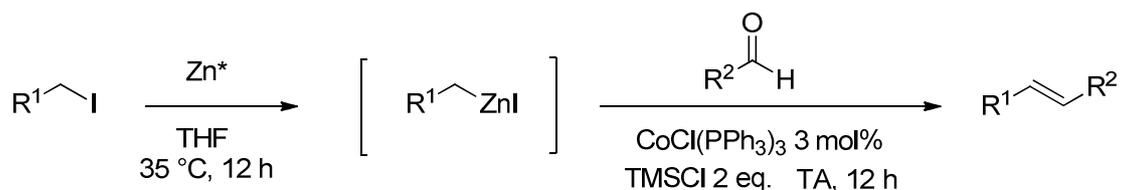


Schéma 107 : Réaction de type Wittig entre des organozinciques et aldéhydes catalysée par des sels de cobalt (I)

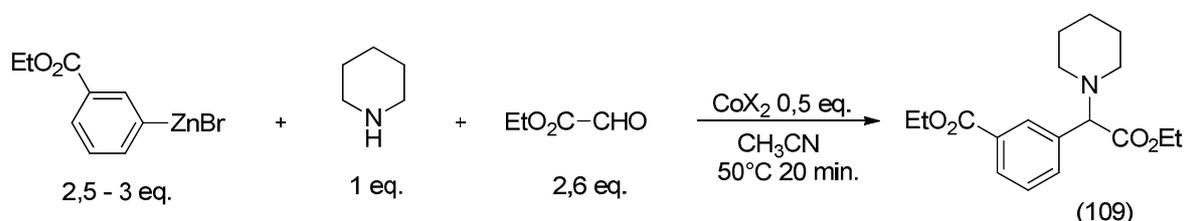
Il aurait été intéressant d'effectuer la réaction à partir d'organocobalt afin de comparer leur réactivité à celle des organozinciques mais ces composés sont trop réactifs pour être accumulés dans le milieu.

<sup>134</sup> Krug, C.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1674-1679.

<sup>135</sup> (a) Devasagayaraj, A.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8411-8414. (b) Reddy, C. K.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 1700-1701. (c) Avedissian, H.; Bérillon, L.; Cahiez, G.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 6163-6166. (d) Wang, J.-X.; Fu, Y.; Hu, Y.; Wang, K. *Synthesis* **2003**, 1506-1510. (e) De Vries, A. H. M.; Feringa, B. L. *Tetrahedron: asymmetry* **1997**, *8*, 1377-1378. (f) Lumby, R. J. R.; Joensuu, P. M.; Lam, H. W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4367-4370.

De plus, l'influence du cobalt dans le cas de l'organozincique dérivé du 4-bromobenzoate n'est pas catalytique : elle dépend de la quantité de sels de cobalt introduite (*Tableau 15*, page 110). Si une transmétallation s'effectue entre l'organozincique aromatique et les sels de cobalt (II) ou (I), ces sels ne seraient donc pas régénérés lors du procédé et donc il est difficile d'affirmer qu'une seule et même espèce organométallique intervienne lors de la réaction multicomposant mais plutôt qu'il y aurait une intervention de plusieurs espèces de type organozincique et organocobalt.

Afin d'améliorer encore le procédé, d'autres sels de cobalt (II) ont été testés sur l'organozincique dérivé du 3-bromobenzoate d'éthyle car ce dérivé bromé offre un rendement intermédiaire même en ajoutant du bromure de cobalt (II) et donc permet de visualiser l'influence du sel de cobalt employé (*Schéma 108*).



*Schéma 108* : Influence des sels de cobalt (II) dans la réaction multicomposant entre l'organozincique dérivé du 3-bromobenzoate, la pipéridine et le glyoxylate d'éthyle

Les résultats sont présentés ci-dessous (*Tableau 17*). Les rendements restent proches de celui obtenu en ajoutant du bromure de cobalt (II).

*Tableau 17* : Rendements en produit isolé (109) lors de la réaction multicomposant catalysée par des sels de cobalt (II)

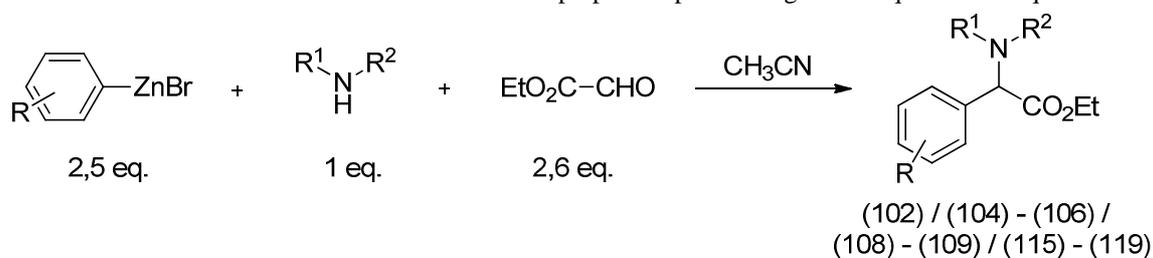
| Entrée | Ajout de Co(II)   | Rendement en produit isolé (109) |
|--------|-------------------|----------------------------------|
| 1      | CoBr <sub>2</sub> | 54%                              |
| 2      | CoCl <sub>2</sub> | 42%                              |
| 3      | Co(II) acétate    | 61%                              |

A partir de toutes ces observations, la réaction multicomposant a été étendue à d'autres organozinciques fonctionnalisés et d'autres amines secondaires. Les résultats sont présentés dans le paragraphe suivant.

## II. $\alpha$ -aminoesters préparés au laboratoire à partir d'organozinciques aromatiques

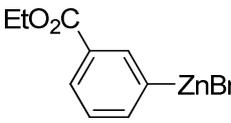
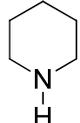
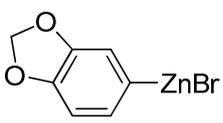
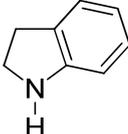
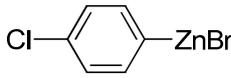
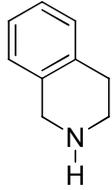
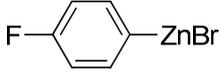
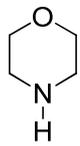
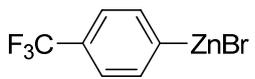
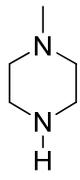
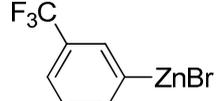
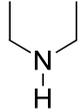
En se basant sur les précédents résultats, divers organozinciques aromatiques et amines fonctionnalisés ont été utilisés en adaptant la température ainsi que la quantité de cobalt dans le milieu réactionnel en fonction de l'organométallique employé. L'ensemble des résultats est répertorié dans le tableau bilan suivant (*Tableau 18*). Pour le bromure de phénylzinc et les organozinciques aromatiques substitués par un groupement donneur d'électrons ou un halogène, la réaction s'est déroulée à température ambiante. Lorsque les organozinciques sont appauvris en électrons, le milieu réactionnel est chauffé à 50°C.

*Tableau 18* : Rendements en  $\alpha$ -aminoesters préparés à partir d'organozinciques aromatiques



| Entrée | Organozincique | Amine | T (°C) | Durée  | Produit | Rdt en produit isolé |
|--------|----------------|-------|--------|--------|---------|----------------------|
| 1      |                |       | 25     | 30 min | (102)   | 88%                  |
| 2      |                |       | 25     | 30 min | (104)   | 62%                  |
| 3      |                |       | 25     | 30 min | (105)   | 60%                  |
| 4      |                |       | 25     | 30 min | (106)   | 57%                  |
| 5      |                |       | 50     | 20 min | (108)   | 97% <sup>b</sup>     |

Suite du tableau page suivante

| Entrée | ArZnBr  | Amine   | T (°C) | Durée   | Produit | Rdt en produit isolé |
|--------|---|---|--------|---------|---------|----------------------|
| 6      |    |    | 50     | 20 min  | (109)   | 54% <sup>b</sup>     |
| 7      |    |    | 25     | 1 heure | (115)   | 67% <sup>a</sup>     |
| 8      |    |    | 25     | 30 min  | (116)   | 66%                  |
| 9      |    |    | 25     | 30 min  | (117)   | 78%                  |
| 10     |  |   | 50     | 30 min  | (118)   | 37%                  |
| 11     |  |  | 50     | 30 min  | (119)   | 84%                  |

<sup>a</sup> L'amine et le glyoxylate d'éthyle sont additionnés à l'organozincique préalablement filtré pour éliminer le zinc résiduel.

<sup>b</sup> 0,5 éq. de CoBr<sub>2</sub> sont ajoutés à l'amine et l'aldéhyde avant l'introduction de l'organométallique

Une large gamme d'organozinciques et d'amines ont ainsi permis la préparation d' $\alpha$ -aminoesters de manière rapide et efficace. Un moins bon rendement est cependant obtenu dans le cas de l'emploi de *N*-méthylpiperazine (Entrée 10), dû à la réactivité plus faible de cette amine. En effet, lorsque la réaction multicomposant entre cette amine, l'organozincique dérivé du 4-trifluorométhylbromobenzène et le benzaldéhyde est effectuée, seulement 48% de rendement en produit isolé (120) est atteint tandis que dans la plupart des cas des rendements d'environ 85% sont obtenus pour la formation de diarylméthylamines (Schéma 109).<sup>111</sup>

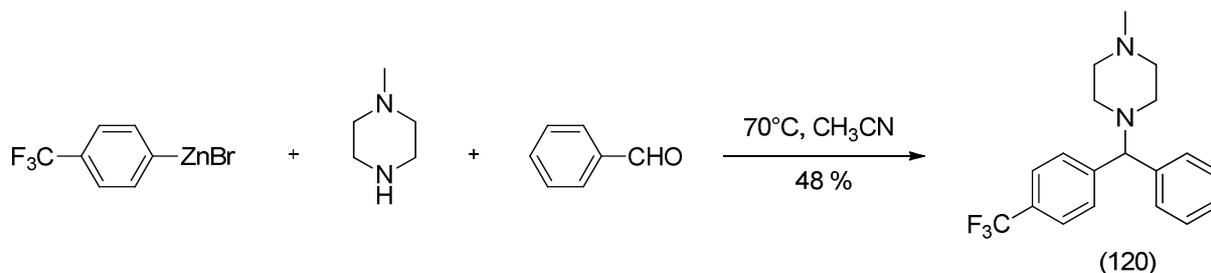


Schéma 109 : Réaction multicomposant entre l'organozincique dérivé du 4-trifluorométhylbromobenzène, la *N*-méthylpipérazine et le benzaldéhyde

De plus, cette méthodologie a été appliquée par Isabelle Aillaud, sous contrat postdoctoral financé par une industrie pharmaceutique durant l'année universitaire 2008/2009, pour la synthèse multicomposant d'un de leurs principes actifs possédant une structure de type  $\alpha$ -aminoester. Pour des raisons de confidentialité, un brevet étant en cours, la synthèse multicomposant pour former ce principe actif ne peut être décrite dans ce manuscrit. A noter que nous avons également pu préparer un second principe actif du groupe de structure  $\beta$ -aryléthylamine.

Enfin, dans le cadre d'une collaboration avec l'Université Fédérale du Pernambuco (Brésil), certains composés ((116) à (118)) ont été testés en tant que larvicide du moustique *Aedes aegypti*, vecteur de diverses maladies tropicales. Les premiers résultats encourageants ont amené l'équipe brésilienne à vouloir poursuivre la collaboration en souhaitant analyser d'autres  $\alpha$ -aminoesters analogues des composés déjà testés.

Ainsi, la synthèse d' $\alpha$ -aminoesters à partir d'organozinciques aromatiques, d'amines secondaires et de glyoxylate d'éthyle a pu être mise au point de manière rapide avec de bons rendements. L'efficacité du procédé s'avère fonction de la réactivité de l'organozincique. Suivant son caractère nucléophile et son caractère réducteur, le procédé est limité par deux réactions secondaires dans des proportions variables : l'addition nucléophile de l'organozincique sur le glyoxylate d'éthyle ainsi que la réduction du glyoxylate d'éthyle par l'organométallique. L'intérêt de cette méthodologie a pu être mis en exergue par un accès rapide et facile à une bibliothèque de composés permettant la pharmacomodulation de larvicide ainsi que par la préparation d'un composé à forte valeur ajoutée dans le cadre du contrat postdoctoral.

Tout comme le principe actif synthétisé dans le cadre du contrat postdoctoral, de nombreux composés biologiquement actifs présentant une structure de type amine  $\alpha,\alpha$ -disubstituée sont des composés chiraux. Une amélioration du procédé serait donc de le rendre énantiosélectif. Afin d'en envisager une telle version, la réaction multicomposant a tout d'abord été développée de manière diastéréosélective à partir d'amines chirales et des études mécanistiques ont été menées dans le but d'éclaircir le mécanisme réactionnel et d'imaginer alors des stratégies de synthèse énantiosélective. Ces travaux sont présentés dans le chapitre suivant.

## Chapitre 4

# Synthèses diastéréosélectives d'amines $\alpha,\alpha$ -disubstituées

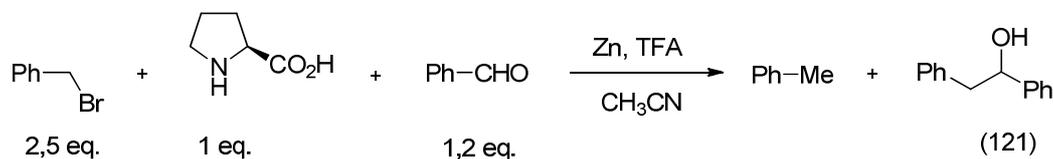
## A. Synthèses diastéréosélectives à partir d'amines chirales

### I. Amines chirales dérivées d' $\alpha$ -aminoacides

#### 1. Emploi de (*L*)-proline et dérivés

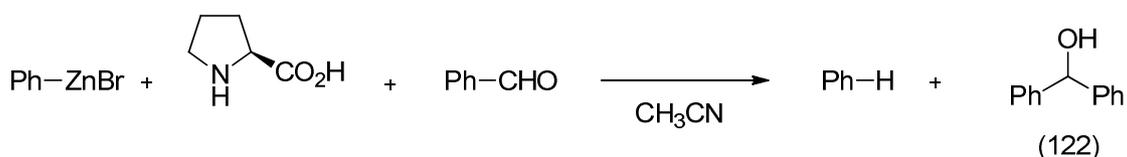
Suite aux travaux menés sur l'extension de la réaction multicomposant à la préparation de  $\beta$ -aryléthylamines et  $\alpha$ -aminoesters, le projet de thèse a été orienté vers le développement de versions diastéréosélectives de la réaction multicomposant à partir d'amines chirales.

Dans un premier temps, la (*L*)-Proline a été employée. Cette amine nécessite toutefois une modification de la fonction acide carboxylique car, engagée telle quelle dans la réaction, elle ne permet pas l'obtention d'un produit de couplage triple. En effet, la réaction dans des conditions de type Barbier entre le bromure de benzyle, la (*L*)-proline et le benzaldéhyde conduit essentiellement à la formation de toluène et à la formation d'alcool (121) (*Schéma 110*). Le toluène est certainement formé par réaction acido-basique entre l'organozincique et la fonction carboxylique de la (*L*)-proline.



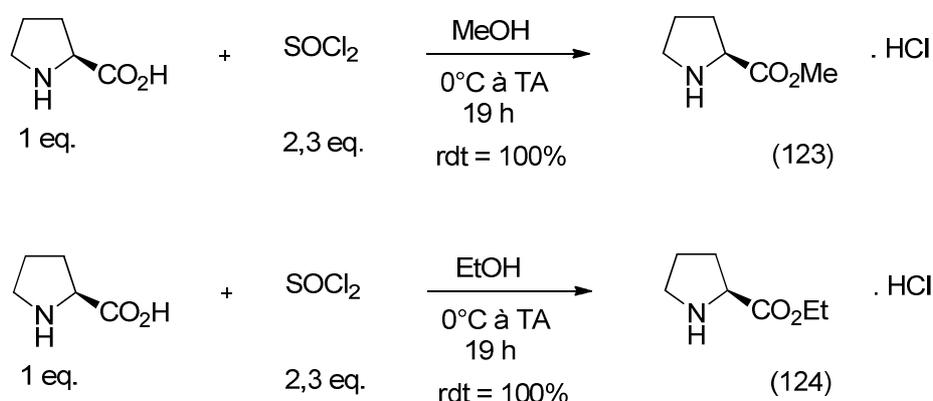
*Schéma 110* : Réaction multicomposant entre le bromure de benzyle, la (*L*)-proline et le benzaldéhyde

L'emploi de bromure de phénylzinc amène au même constat. L'organométallique introduit est principalement hydrolysé en benzène ou s'additionne sur le benzaldéhyde pour former l'alcool (122) (*Schéma 111*).



*Schéma 111* : Réaction multicomposant entre le bromure de phénylzinc, la (*L*)-proline et le benzaldéhyde

En conséquence, la fonction acide de la (*L*)-proline a été estérifiée à l'aide de chlorure de thionyle en excès pour obtenir les esters méthylique (123) et éthylique (124) (*Schéma 112*).<sup>136</sup>



*Schéma 112* : Synthèse des esters méthylique et éthylique de (*L*)-proline (123) et (124)

Les amines (123) et (124) sont isolées sous forme de chlorhydrates. Afin de les engager sous forme libre dans la réaction multicomposant, elles ont été extraites avec une solution saturée aqueuse de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  et divers solvants organiques. Cependant, au vu des faibles rendements d'extraction, ces amines ont été engagées sous forme de chlorhydrates dans la réaction multicomposant et un équivalent supplémentaire d'organozincique a alors dû être ajouté pour jouer le rôle de base.

#### a. Réaction multicomposant à l'aide d'organozinciques benzyliques

La réaction entre des organozinciques benzyliques, les dérivés de la (*L*)-proline (123) et (124) et des aldéhydes ont été réalisées dans des conditions de type Barbier.

Afin d'évaluer laquelle des deux amines offre les meilleurs résultats en terme de réactivité et de diastéréosélectivité, elles ont toutes deux été testées dans la réaction multicomposant avec le bromure de benzyle et le benzaldéhyde (*Schéma 113*).

<sup>136</sup> Trotter, N. S.; Brimble, M. A.; Harris, P. W. R.; Callis, D. J.; Sieg, F. *Bioorg. & Med. Chem.* **2005**, *13*, 501-517.



Tableau 20 : Résultats obtenus lors de la réaction multicomposant entre l'estér méthylique de (L)-Proline, des organozinciques benzyliques et aldéhydes fonctionnalisés

| Entrée | Organozincique benzylique | Aldéhyde               | Produit | Rdt en produit isolé | Rapport des deux diastéréoisomères |                 | ed <sup>b</sup> |
|--------|---------------------------|------------------------|---------|----------------------|------------------------------------|-----------------|-----------------|
|        |                           |                        |         |                      | RMN <sup>13</sup> C <sup>a</sup>   | GC-MS           |                 |
| 1      |                           |                        | (125)   | 60%                  | 82:18                              | 85:15           | 64%             |
| 2      |                           |                        | (129)   | 51%                  | 85:15                              | 86:14           | 70%             |
| 3      |                           |                        | (130)   | 32%                  | 75:25                              | dia non séparés | 50%             |
| 4      |                           |                        | (131)   | 42%                  | 77:23                              | 82:18           | 54%             |
| 5      |                           |                        | (132)   | 64%                  | 86:14                              | 86:14           | 72%             |
| 6      |                           |                        | (133)   | 65%                  | 88:12                              | dia non séparés | 76%             |
| 7      |                           | EtO <sub>2</sub> C-CHO | (134)   | 23%                  | 60:40                              | 53:47           | 20%             |

<sup>a</sup> : analyses RMN enregistrées dans le méthanol deutéré

<sup>b</sup> : excès diastéréoisomérique calculé à partir des analyses RMN <sup>13</sup>C

Les rendements obtenus sont d'environ 50%. La réaction semble principalement limitée par la formation d'alcool dont la proportion par rapport au produit de couplage multicomposant est généralement comprise entre 0 et 10 %. Celle-ci devient néanmoins critique lors de l'emploi d'un aldéhyde encombré (Entrée 3 : Produit (130)/Alcool = 25/65 ; Entrée 4 : Produit (131)/alcool = 60/40) ; l'amine (123) devant s'ajouter plus difficilement sur l'aldéhyde.

Les excès diastéréoisomériques sont compris entre 50 et 76 % d'après les analyses RMN <sup>13</sup>C, à l'exception de l'entrée 7. Dans ce cas, l'emploi de glyoxylate d'éthyle comme dérivé carbonyle engendre un très faible excès diastéréoisomérique. De plus, au vu de ces résultats, l'encombrement de l'aldéhyde ou de l'organozincique n'a aucune influence notable sur les excès diastéréoisomériques obtenus.

b. Réaction multicomposant à l'aide d'organozinciques aromatiques

Des essais menés avec des organozinciques aromatiques, l'amine dérivée de la (*L*)-proline (128) et des aldéhydes avaient été réalisés par Stéphane Sengmany avant mon arrivée au laboratoire. Les résultats obtenus sont présentés ci-après (*Tableau 21*).

*Tableau 21* : Résultats obtenus lors de la réaction multicomposant entre l'ester méthylique de (*L*)-Proline, des organozinciques aromatiques et aldéhydes fonctionnalisés

| Entrée | Organozincique | Aldéhyde | Produit | Rdt (%) | Rapport diastéréoisomérique RMN <sup>1</sup> H <sup>a</sup> | Ed  |
|--------|----------------|----------|---------|---------|---|-----|
| 1      |                |          | (135)   | 41      | –   | –   |
| 2      |                |          | (136)   | 36      | 87:13   | 64% |
| 3      |                |          | (137)   | 33      | 85:15   | 70% |
| 4      |                |          | (138)   | 62      | 87:13   | 64% |
| 5      |                |          | (139)   | 52      | 90:10   | 80% |
| 6      |                |          | (140)   | 23      | 89:11   | 78% |
| 7      |                |          | (141)   | 61      | 98:2  | 96% |
| 8      |                |          | (142)   | 47      | 86:14   | 72% |
| 9      |                |          | (143)   | 70      | 98:2  | 96% |

<sup>a</sup> : Analyses RMN enregistrées dans le chloroforme deutéré

A partir de ces résultats, des essais ont été menés pour améliorer le rendement obtenu à l'aide de bromure de phénylzinc et de benzaldéhyde (Entrée 1), en modifiant la température, l'ordre d'introduction des réactifs ou encore les traitements du brut réactionnel. Les rendements n'ont cependant jamais dépassé la valeur de 41% énoncée ici.

Les rendements en produits isolés sont équivalents à ceux obtenus avec des organozinciques benzyliques et avoisinent les 50% pour des durées de réaction toutefois beaucoup plus longues.

Les rapports diastéréoisomériques ont été calculés en comparant les intégrations du singulet du proton benzylique pour les deux diastéréoisomères. Ces singulets, dont les déplacements chimiques se situent aux alentours de 5 ppm, sont fortement espacés des autres signaux de la molécule et permettent ainsi une bonne visibilité des deux diastéréoisomères. Les résultats montrent que les excès diastéréoisomériques sont légèrement supérieurs à ceux obtenus avec des organozinciques benzyliques. Ils sont de l'ordre de 70% (ed ~ 60% pour les organozinciques benzyliques), à l'exception des entrées 8 et 10 où un seul diastéréoisomère est observé en RMN  $^1\text{H}$ . En prenant en compte l'incertitude sur l'analyse RMN, on peut considérer que ces deux composés sont présents avec un rapport diastéréoisomérique de 98:2. Cette diastéréosélectivité excellente paraît néanmoins surprenante au vue des autres résultats. L'importance de l'analyse des diastéréoisomères devient alors cruciale. Afin d'avoir un signal RMN fiable sur le diastéréoisomère minoritaire, les composés (141) et (143) ont été analysés par RMN dans d'autres solvants deutérés.

Les résultats sont présentés ci-dessous (*Tableau 22*).

*Tableau 22* : Rapports diastéréoisomériques obtenus par RMN dans différents solvants pour les composés (141) et (143)

| Entrée | Produit | Solvant RMN            | Rapport diastéréoisomériques |
|--------|---------|------------------------|------------------------------|
| 1      | (141)   | $\text{CDCl}_3$        | 98:2 <sup>a</sup>            |
|        |         | $\text{CD}_3\text{OD}$ | 98:2 <sup>a</sup>            |
| 2      | (143)   | $\text{CDCl}_3$        | 98:2 <sup>a</sup>            |
|        |         | $\text{C}_6\text{D}_6$ | 98:2 <sup>b</sup>            |

<sup>a</sup> : un seul diastéréoisomère observé en RMN, un rapport de 98/2 est noté pour tenir compte de l'incertitude sur l'analyse.

<sup>b</sup> : les deux diastéréoisomères sont observés en RMN  $^1\text{H}$  dans un rapport de 98/2.

L'enregistrement des analyses RMN dans d'autres solvants deutérés confirment les résultats précédemment énoncés. Pour le composé (141), l'analyse RMN dans le méthanol deutéré ne permet de visualiser qu'un seul diastéréoisomère. Pour le composé (143), les deux diastéréoisomères sont séparés dans le benzène deutéré dans un rapport 98:2.

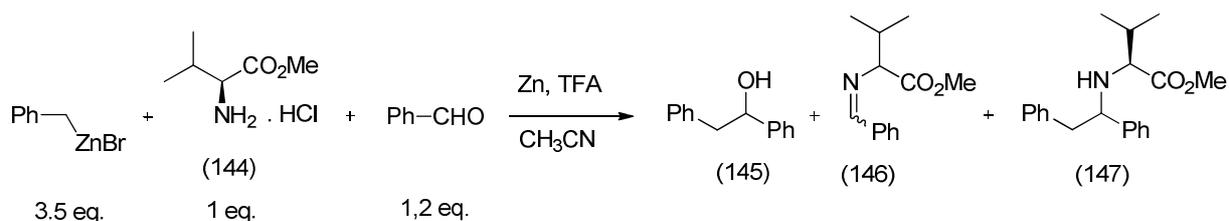
Le laboratoire s'étant doté depuis d'une HPLC, l'analyse de ces composés par HPLC apporterait dans un premier temps d'autres éléments de réponse. Une autre alternative encore plus performante serait d'effectuer une analyse par LC-MS.

Au vue de ces résultats qui semblent excellents, il serait intéressant de réaliser le couplage multicomposant à l'aide du 3-méthoxybenzaldéhyde ou du 3-méthylbenzaldéhyde, d'autres organozinciques fonctionnalisés et l'amine (123) afin de confirmer l'excellente induction observée pour les composés (141) et (143).

Néanmoins, au vu des rendements moyens obtenus aussi bien pour des organozinciques benzyliques qu'aromatiques, l'emploi de dérivés de (*L*)-proline ne semble donc pas permettre une réaction multicomposant efficace. La réaction a ensuite été conduite à l'aide d' $\alpha$ -aminoesters non cycliques.

## 2. Emploi d' $\alpha$ -aminoesters non cycliques

La réaction multicomposant avec un  $\alpha$ -aminoester non cyclique a été mise au point avec l'ester méthylique de (*L*)-valine (144) (*Schéma 114*).



*Schéma 114* : Synthèse diastérosélective à partir de bromure de benzylzinc, d'amine (144) et de benzaldéhyde

Elle a tout d'abord été réalisée dans les mêmes conditions que celles employées avec l'ester méthylique de la (*L*)-proline, à savoir que l'amine et l'aldéhyde sont additionnés une fois que le bromure de benzylzinc est formé. L'influence de la température sur l'efficacité du couplage multicomposant a été évaluée et est présentée dans le tableau 23.

Tableau 23 : Pourcentages d'alcool (145), d'imine (146) et de produit (147) présents dans le milieu réactionnel d'après les analyses CPG

| Entrée | T (°C)   | Durée (heure) | Alcool (145) | Imine (146) | Produit (147) |
|--------|--|---------------|--------------|-------------|---------------|
| 1      | 0  | 1             | 13           | 82          | 5             |
| 2      | 25   | 1             | 10           | 82          | 8             |
| 3      | 50   | 1             | 14           | 80          | 6             |
| 4      | 25 + CoBr <sub>2</sub> <sup>supp</sup><br>(1eq.) | 1             | 27           | 70          | 3             |

Quelle que soit la température, la réaction multicomposant n'évolue plus au bout d'une heure. Curieusement, à température ambiante, très peu de produit (147) s'est formé d'après les analyses CPG alors que de l'organozincique est encore présent mais ne s'additionne plus sur l'imine (146) largement présente dans le milieu réactionnel (Entrée 2). De l'alcool (145) est également formé. De même que pour les essais menés avec l'ester de la (*L*)-proline, ces résultats sont surprenants car les réactions multicomposant menés entre des organozinciques benzyliques, amines primaires et aldéhydes ont permis d'obtenir des  $\beta$ -aryléthylamines avec de très bons rendements.

Modifier la température ou ajouter du cobalt ne permet pas d'activer l'addition de l'organométallique sur l'imine.

La réaction n'est guère plus efficace avec l'ester méthylique de la (*L*)-phénylalanine (148) (Schéma 115) où l'imine (149) est largement présente dans le milieu réactionnel.

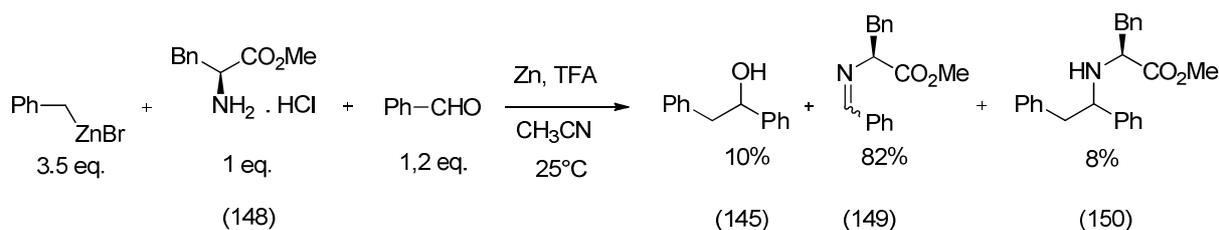


Schéma 115 : Réaction multicomposant entre le bromure de benzylzinc, l'amine (154) et le benzaldéhyde

Ce dernier résultat est d'autant plus surprenant que, lorsque la réaction est menée à l'aide de (*R*)-phényléthylamine, la réaction donne un rendement de 82% en produit (151) comme cela sera détaillé dans le paragraphe suivant (Schéma 116).

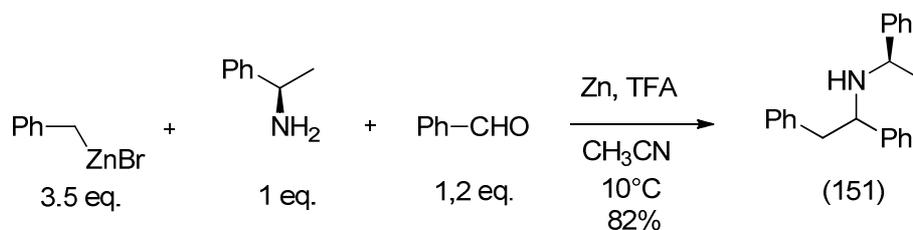


Schéma 116 : Réaction multicomposant entre le bromure de benzylzinc, la (*R*)-phényléthylamine et le benzaldéhyde

La présence d'un groupement ester sur l'amine semble donc gêner la réaction multicomposant. La réaction employant la (*R*)-phényléthylamine a alors été réitérée en ajoutant un équivalent d'acétate d'éthyle dans le milieu réactionnel (Schéma 117). Dans ces conditions, la réaction n'évolue plus au bout d'une heure, il ne reste alors plus de bromure de benzylzinc dans le milieu réactionnel tandis que de l'imine est encore présente. Un rendement en produit isolé (151) de 63% est obtenu contre 82% en absence d'acétate d'éthyle.

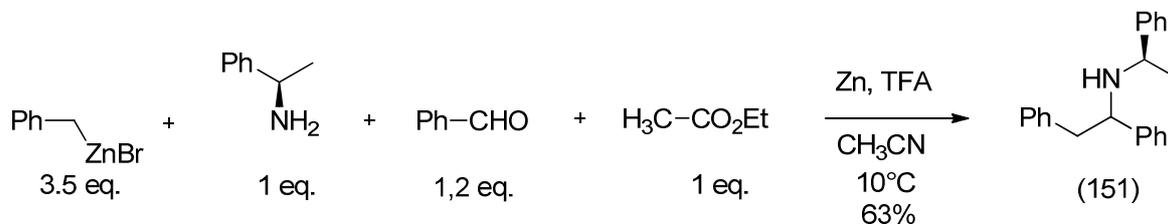


Schéma 117 : Réaction multicomposant entre le bromure de benzylzinc, la (*R*)-phényléthylamine et le benzaldéhyde en présence d'un équivalent de benzoate de méthyle

Le groupement ester porté par l'ester méthylique de la (*L*)-valine ou de la (*L*)-phénylalanine (148) semble donc bien interagir avec l'organozincique. En effet, lorsque le bromure de benzylzinc est mis en présence de l'amine (144) dans les mêmes conditions opératoires : 75% de l'organozincique disparaît au bout d'une heure alors que la quantité de toluène et celle du dimère de l'organozincique augmentent (Tableau 24).

Tableau 24 : Suivi de l'organozincique en présence d'ester méthylique de (*L*)-valine (144) : rapports des produits par rapport à un témoin interne

| Entrée | Composé | t = 0 | t = 20 min | t = 1 h |
|--------|---------|-------|------------|---------|
| 1      | RH      | 0,5   | 0,6        | 1,3     |
| 2      | RZnBr   | 6     | 3,2        | 1,6     |
| 3      | R-R     | 0,8   | 0,9        | 1       |

L'augmentation de la quantité du produit de protonation RH est en partie due à l'introduction de l'amine sous forme de chlorhydrates, mais ce dernier point n'explique pas la totalité des pertes de l'organométallique.

Ainsi, la synthèse multicomposant entre des organozinciques benzyliques, des  $\alpha$ -aminoesters chiraux et des aldéhydes semble être limitée par deux facteurs :

- La faible réactivité de l'organozincique vis à vis des imines dérivées d' $\alpha$ -aminoesters
- Une réactivité entre la fonction ester portée par l'amine chirale et l'organozincique

Pour tenter d'obtenir le produit de couplage triple, une autre stratégie a consisté à former l'imine avant l'ajout du bromure de benzylzinc. La réaction a alors été conduite en mélangeant dans un premier temps l'amine (144) et le benzaldéhyde en présence de tamis moléculaire 3A° pour favoriser une formation quantitative de l'imine avant l'addition du bromure de benzylzinc. Dans ces conditions, aucun alcool (145) n'est formé. Lorsque la réaction n'évolue plus au bout d'une heure, l'imine (146) et le produit (147) sont présent en quantités équivalentes ((146)/(147) = 56/44). De plus, les rendements sont faibles puisque seulement 20% en produit isolé est obtenu avec des rapports diastéréoisomériques de 83:17 d'après les analyses RMN  $^{13}\text{C}$  (82:18 d'après les analyses GC-MS) (Schéma 118).

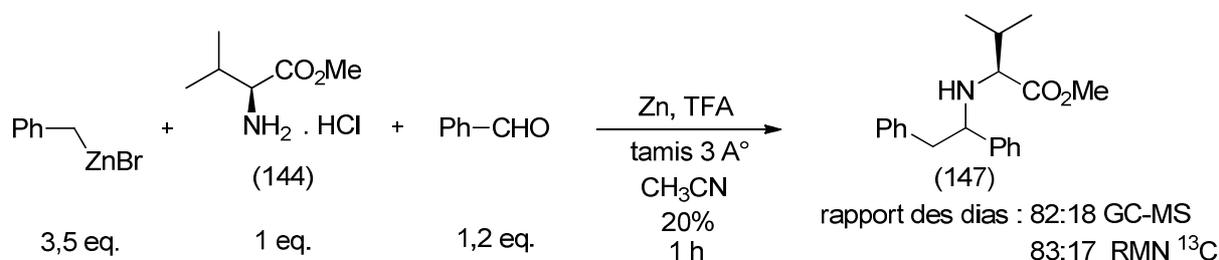


Schéma 118: Réaction multicomposant entre le bromure de benzylzinc, l'ester méthylique de la (L)-valine et le benzaldéhyde

Les résultats sont voisins en employant l'ester méthylique de la phénylalanine (154). En effet, à peine 21% de rendement en produit isolé (155) est obtenu avec un rapport diastéréoisomérique de 80:20 d'après les analyses RMN  $^{13}\text{C}$  (82:18 d'après les analyses GC-MS) (Schéma 119).

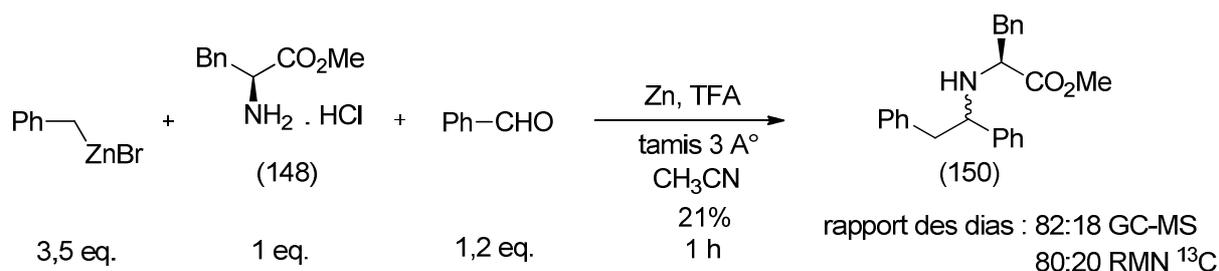


Schéma 119 : Réaction multicomposant entre le bromure de benzylzinc, l'ester méthylique de la (*L*)-phénylalanine et le benzaldéhyde

Les rapports diastéréoisomériques obtenus lors des réactions menées avec l'ester méthylique de la valine (144) et celui de la phénylalanine (148) sont similaires. La substitution d'un groupement isopropyle de l' $\alpha$ -aminoester (144) par un groupement phényle plus volumineux n'a donc aucune influence sur la diastéréosélectivité de la réaction.

Afin d'augmenter le rendement, la substitution du groupement ester de l'amine (148) par un groupement CH<sub>2</sub>OH a été envisagée afin de stabiliser l'imine formée sous forme d'oxazolidine.<sup>137</sup> Cependant aucun produit n'est observé entre l'amine (160), le bromure de benzylzinc et le benzaldéhyde, même en introduisant l'organozincique en large excès (Schéma 120). Des essais supplémentaires en protégeant la fonction alcool devront être réalisés.

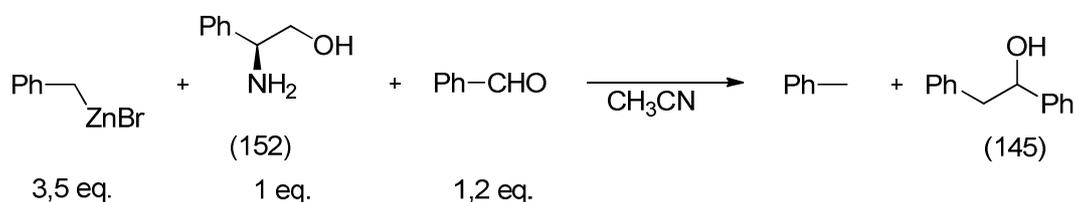


Schéma 120 : Réaction multicomposant entre le bromure de benzylzinc, l'amine chirale (152) et le benzaldéhyde

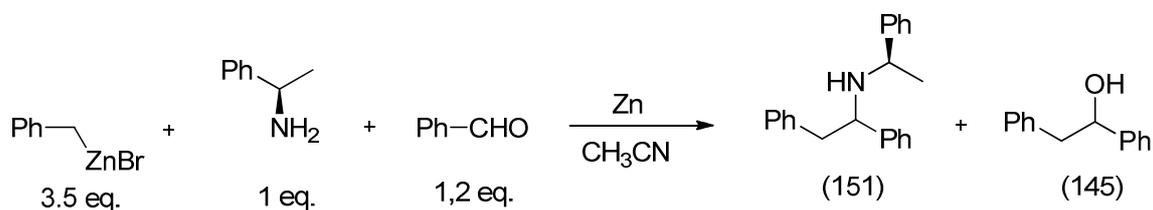
## II. Autres amines chirales

### 1. Amines chirales primaires

En raison des faibles rendements obtenus avec des amines chirales dérivés d' $\alpha$ -aminoacides, la réaction a alors été entreprise à l'aide de (*R*)-phényléthylamine. Comme pour les essais précédents, la réaction a été de nouveau conduite en formant l'organozincique benzylique avant l'ajout des autres réactifs et non dans des conditions de type Barbier. Ceci afin d'éviter

<sup>137</sup> (a) Metlushka, K. E.; Kashemirov, B. A.; Zheltukhin, V. F.; Sadkova, D. N.; Büchner, B.; Hess, C.; Kataeva, O. N.; McKenna, C. E.; Alfonsov, V. A. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 6718-6722.

une nouvelle fois la réaction secondaire d'alkylation de l'amine chirale par le dérivé bromé benzylique. Dans ces conditions opératoires, la réaction a été mise au point avec le bromure de benzylzinc et le benzaldéhyde (*Schéma 121*).



*Schéma 121* : Synthèse diastéréosélectives à partir de bromure de benzylzinc, de (*R*)-phényléthylamine et de benzaldéhyde

L'effet de la température sur la formation du produit (151) ainsi que sur le rapport diastéréoisomérique a été évalué et les résultats sont présentés ci-après (*Tableau 25*).

*Tableau 25* : Mise au point de la réaction entre le bromure de benzylzinc, la (*R*)-phényléthylamine et le benzaldéhyde

| Entrée   | T (°C)    | Durée (heure) | Rapport des produits (151)/(145) <sup>a</sup> | Rdt en produit isolé (151) | Rapport diastéréoisomérique RMN <sup>13</sup> C <sup>b</sup> | ed         |
|----------|-----------|---------------|---|----------------------------|--|------------|
| 1        | 0         | 2             | 82/18   | 62%                        | 80:20  | 60%        |
| <b>2</b> | <b>10</b> | <b>1,5</b>    | <b>90/10</b>                                  | <b>82%</b>                 | <b>83:17</b>   | <b>66%</b> |
| 3        | 24        | 1             | 75/25   | 56%                        | 75:25  | 50%        |
| 4        | 60        | 1             | 50/50   | 53%                        | 70:30  | 40%        |

<sup>a</sup> : rapport des aires des pics observés en CPG

<sup>b</sup> : analyses enregistrées dans le méthanol deutéré

Le meilleur rendement et le meilleur excès diastéréoisomérique en produit (151) sont obtenus lorsque la réaction est menée à 10°C. En effet, plus le milieu réactionnel est chauffé, plus l'organozincique s'additionne sur le benzaldéhyde pour former l'alcool correspondant. A froid, la réaction est également moins efficace ; la proportion d'alcool formée est plus importante qu'à température ambiante, peut-être induite par une formation plus lente de l'imine. A noter également qu'aucune trace d'imine n'est présente dans le milieu réactionnel à la fin de la synthèse.

La réaction a ensuite été élargie à d'autres organozinciques benzyliques et aldéhydes fonctionnalisés (*Tableau 26*).

Tableau 26 : Résultats obtenus lors de la réaction multicomposant entre des organozinciques benzyliques, la (*R*)-phényléthylamine et des aldéhydes

| Entrée | Organozincique | Aldéhyde               | Durée (heure) | Produit | Rdt <sup>a</sup> | Rapport diastéréoisomériques |                                  | ed <sup>c</sup> |
|--------|----------------|------------------------|---------------|---------|------------------|------------------------------|----------------------------------|-----------------|
|        |                |                        |               |         |                  | GC-MS                        | RMN <sup>13</sup> C <sup>b</sup> |                 |
| 1      |                |                        | 1,5           | (151)   | 82%              | 82:18                        | 83:17                            | 66%             |
| 2      |                |                        | 2             | (153)   | 93%              | 82:18                        | 77:23                            | 54%             |
| 3      |                | EtO <sub>2</sub> C-CHO | 2             | (154)   | 30%              | 62:38                        | 75:25                            | 50%             |
| 4      |                |                        | 0,5           | (155)   | 86%              | 82:18                        | 83:17                            | 66%             |
| 5      |                |                        | 0,5           | (156)   | 84%              | 84:26                        | 80:20                            | 60%             |

<sup>a</sup> : rendement en produit isolé

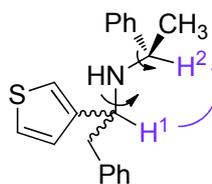
<sup>b</sup> : analyses enregistrées dans le méthanol deutéré

<sup>c</sup> : excès diastéréoisomériques calculés à partir des analyses RMN <sup>13</sup>C

Les excès diastéréoisomériques obtenus sont de l'ordre de 60%. Néanmoins, on remarque une nouvelle fois que l'emploi de glyoxylate d'éthyle engendre une baisse de cet excès (entrée 3). Encombrer les substrats en position *ortho* (entrée 2 et 5) diminue également, dans une moindre proportion, la diastéréosélectivité du couplage multicomposant.

Par ailleurs, pour le composé (155) (entrée 4), les deux diastéréoisomères ont pu être séparés et le diastéréoisomère majoritaire a été étudié en RMN <sup>1</sup>D et <sup>2</sup>D. Le squelette du diastéréoisomère majoritaire a été élucidé à partir des données DEPT, HSQC, HMBC et COSY. D'après le spectre NOESY, seules des corrélations entre le proton H<sup>1</sup> et le proton H<sup>2</sup> ont été observées (Figure 8). La détermination de la configuration absolue de l'atome de carbone asymétrique créée n'a pas pu être réalisée ; le positionnement dans l'espace des groupements hétéroaromatique et benzyle restant pour l'instant indéterminé. En effet, en raison du recouvrement de certains signaux (protons aromatiques et hétéroaromatiques) ainsi

que la possibilité de rotation autour des liaisons simples carbone-carbone, la détermination de la configuration absolue du diastéréoisomère est difficile à obtenir.



(155)

Figure 8 : Diastéréoisomère majoritaire du composé (155)

Afin de déterminer la configuration absolue du composé (155), des analyses par diffraction des rayons X devront être réalisées. Cependant, ce produit est isolé sous forme d'huile. Des études sont en cours pour tenter de le cristalliser sous forme de sel.

De plus, une autre stratégie pour déterminer la configuration absolue du diastéréoisomère majoritaire est envisagée. Elle repose sur une corrélation chimique avec un composé de configuration absolue connue. Pour le composé (155), les deux diastéréoisomères obtenus sont de configuration (*R,S*) et (*R,R*) (Schéma 122). Afin de déterminer lequel correspond au diastéréoisomère majoritaire, il faudrait comparer le spectre RMN <sup>13</sup>C du mélange au spectre RMN <sup>13</sup>C du composé (157) de configuration (*R,R*). Ce composé pourrait être préparé par alkylation d'Hofmann de la (*R*)-phényléthylamine par le dérivé bromé (158), le groupement ester devant *a priori* éviter une racémisation éventuelle lors de la réaction d'alkylation.

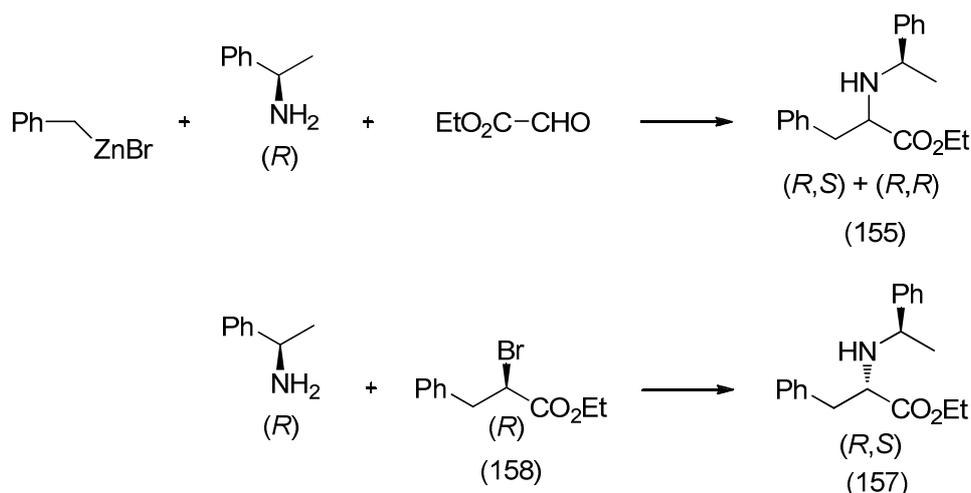


Schéma 122 : Corrélation chimique envisagée entre les mélanges de diastéréoisomères (*R,S*) et (*R,R*) du composé (155) et le composé (157) de configuration (*R,R*)

De plus, l'intérêt de l'utilisation de (*R*)-phényléthylamine, outre son faible coût, est la possibilité de la considérer comme un auxiliaire chiral et ainsi par clivage *via* des méthodes douces du groupement porté par l'amine, elle permettrait d'obtenir une amine primaire énantiomériquement enrichie (158) (Schéma 123).<sup>138</sup> Des études à ce sujet devront être examinées.

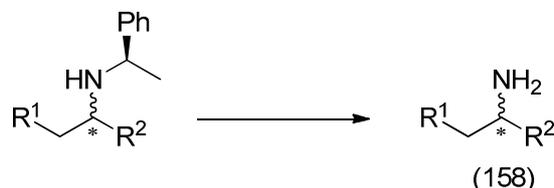


Schéma 123 : Synthèse d'amines primaires énantiomériquement enrichies

Afin d'augmenter le rapport diastéréoisomérique obtenu avec la (*R*)-phényléthylamine, la réaction a été conduite avec la (*S*)-naphtyléthylamine qui possède un groupement naphthyle plus volumineux que le groupement phényle de la (*R*)-phényléthylamine (Schéma 124). Un rendement de 47% en produit (159) est obtenu après 3,5 heures de réaction à 10°C. Au delà de 3,5 heures, la réaction n'évolue plus tandis que de l'imine et de l'organozincique sont toujours présents dans le milieu réactionnel (Proportions imine/produit/organozincique : 29/55/16). Des essais à plus haute température devront être entrepris afin de favoriser l'addition de l'organozincique sur l'imine. Un rapport entre les deux diastéréoisomères de 90:10 est atteint d'après les analyses RMN <sup>13</sup>C (85:15 d'après les analyses GC-MS). Ce rapport diastéréoisomérique est supérieur à celui obtenu avec la (*R*)-phényléthylamine (83:17).

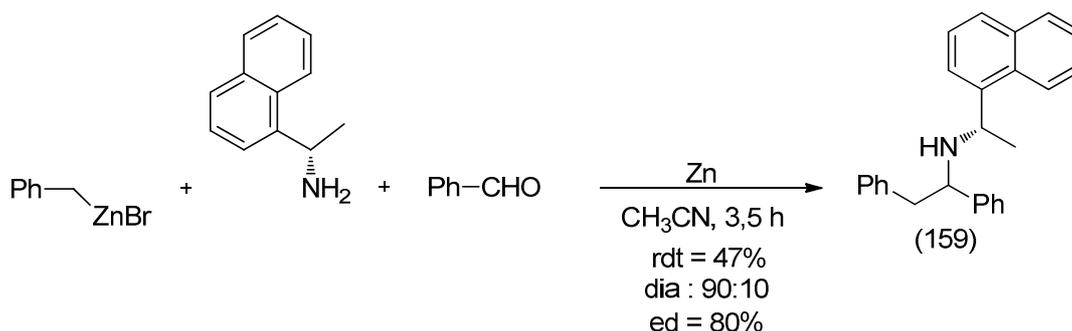


Schéma 124 : Réaction multicomposant entre le bromure de phénylzinc, la (*S*)-naphtyléthylamine et le benzaldéhyde

<sup>138</sup> (a) Balducci, D.; Contaldi, S.; Lazzari, I.; Porzi, G. *Tetrahedron: asymmetry* **2009**, *20*, 1398-1401. (b) Huang, W.; Zhang, X.; Liu, H.; Shen, J.; Jiang, H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 5965-5967. (c) Ferioli, F.; Piccinelli, F.; Porzi, G.; Sandri, S. *Tetrahedron: asymmetry* **2002**, *13*, 1181-1187.

## 2. Amine chirale dérivée de la pipérazine

L'amine chirale dérivée de la pipérazine (160) a ensuite été employée car elle donne accès à des diarylméthylpipérazines chirales, unité structurale présente dans divers composés d'intérêt pharmacologique (Figure 2, page 23). La réaction a tout d'abord été mise au point à l'aide de bromure de benzylzinc et de benzaldéhyde (Schéma 125).

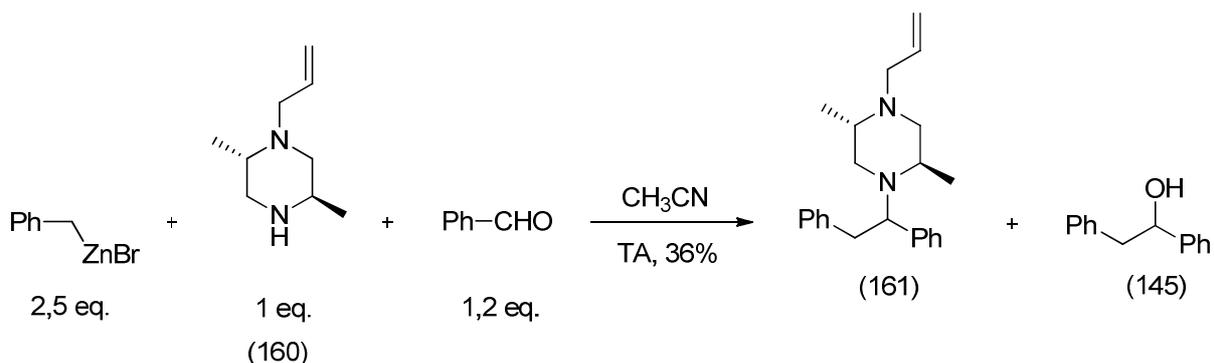


Schéma 125 : Réaction multicomposant entre le bromure de benzylzinc, l'amine (160) et le benzaldéhyde

A température ambiante, la réaction entre le bromure de benzylzinc préformé, l'amine (160) et le benzaldéhyde n'aboutit qu'à 36% de rendement en produit isolé (161) (Tableau 27). La réaction est en effet limitée par la formation parallèle d'alcool (151). Un rendement similaire est obtenu dans des conditions de type Barbier (Entrée 3). Afin de limiter la formation d'alcool, l'organozincique a été ajouté au goutte au goutte au milieu réactionnel (Entrée 4), la quantité d'alcool est alors en effet réduite mais un autre produit secondaire apparaît dont la structure n'a pas pu être déterminée.

Tableau 27 : Résultats obtenus lors de la mise au point de la réaction multicomposant entre le bromure de benzylzinc, l'amine (160) et le benzaldéhyde

| Entrée         | T (°C) | Durée (heure) | Produit (161) / alcool / produit secondaire inconnu | Rendement produit isolé (161) | Rapport des deux diastéréoisomères |       | ed  |
|----------------|--------|---------------|---|-------------------------------|------------------------------------|-------|-----|
|                |        |               |   |                               | RMN <sup>13</sup> C <sup>c</sup>   | GC-MS |     |
| 1              | 25     | 3             | 57/43/0   | 36%                           | 87:13                              | 94:6  | 74% |
| 2              | 10     | 15            | 68/32/0   | 34%                           | 90:10                              | 93:7  | 80% |
| 3 <sup>a</sup> | 25     | 5             | 51/49/0   | 29%                           | 89:11                              | 94:6  | 78% |
| 4 <sup>b</sup> | 25     | 3             | 74/16/10  | 23%                           | 88 :12                             | 94:6  | 76% |

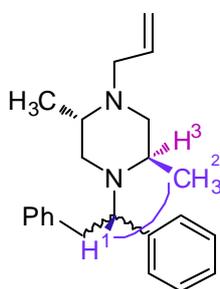
<sup>a</sup> : Conditions opératoires de type Barbier : l'organozincique est formé *in situ*

<sup>b</sup> : L'organozincique est ajouté goutte à goutte sur l'amine et l'aldéhyde dissout dans l'acétonitrile

<sup>c</sup> : analyses enregistrées dans le méthanol deutéré

Les deux diastéréoisomères du composé (161) ont été séparés et le diastéréoisomère majoritaire a été analysé en RMN  $^1\text{D}$  et  $^2\text{D}$ .

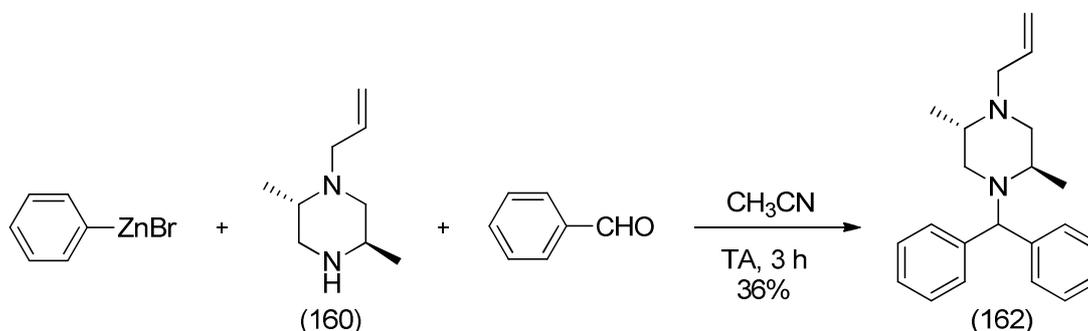
D'après les analyses DEPT, HSQC, HMBC et COSY l'identification des protons et carbones a pu être menée à bien. L'analyse NOESY a ensuite permis d'établir la carte de corrélation. Une corrélation NOESY entre le proton  $\text{H}^1$  et les protons  $\text{H}^2$  du groupement méthyle a été observée (*Figure 9*). Par contre, aucune corrélation NOESY n'a été observée entre le proton  $\text{H}^1$  et le proton  $\text{H}^3$ . Toutefois, le positionnement du groupement phényle et benzyle n'a pu être déterminé. Les protons aromatiques de ces deux groupements possèdent des déplacements chimiques trop proches les uns des autres pour que l'identification des protons aromatiques puisse être effectuée.



*Figure 9* : Diastéréoisomère majoritaire du composé (161)

Pour déterminer la configuration absolue de ce diastéréoisomère, il faudrait également réaliser des analyses de diffraction de rayons X. Ce produit, isolé sous forme d'huile, devra tout d'abord être cristallisé.

La réaction avec l'amine (160) a ensuite été menée avec le bromure de phénylzinc (*Schéma 126*). Les résultats obtenus sont encore faibles et seulement 36% de rendement en produit isolé (162) est atteint.



*Schéma 126* : Réaction multicomposant entre le bromure de phénylzinc, la pipérazine chirale (153) et le benzaldéhyde.

Ces données confirment les résultats précédemment décrits au laboratoire à savoir la plus faible efficacité de la réaction multicomposant constatée généralement lorsque la pipérazine est employée par rapport aux amines monoazotées.<sup>2a,2b</sup>

Ainsi, au cours de cette étude, le développement de versions diastéréosélectives de la réaction a été effectuée à l'aide d'amines chirales de type cycliques ou acycliques, primaires ou secondaires.

Les divers essais menés pour évaluer la diastéréosélectivité potentielle du couplage multicomposant ont porté sur l'évaluation du type de substrat chiral employé mais aussi sur l'évaluation de l'influence de l'encombrement stérique des substrats.

L'induction du système générée par les différentes amines chirales est généralement correcte voire bonne. En effet, les excès diastéréoisomériques obtenus sont compris en moyenne entre 60 et 80 %. Ils sont principalement liés à l'amine employée. L'encombrement de l'organométallique et du dérivé carbonyle n'influe que très peu sur la diastéréosélectivité du couplage multicomposant.

Néanmoins, deux exceptions ont été mises en avant. Tout d'abord, l'emploi de glyoxylate d'éthyle, engendre une chute du rapport diastéréoisomérique lorsque la réaction est menée aussi bien avec un dérivé de la (*L*)-proline que la (*R*)-phényléthylamine. De plus, les aldéhydes portant un groupement méthyle ou méthoxy en *mé*ta semblent avoir induit un excellent rapport diastéréoisomérique lorsqu'elles ont été employées avec l'ester méthylique de la (*L*)-proline. Des essais supplémentaires avec ces composés carbonyles et d'autres amines chirales devront être réalisés.

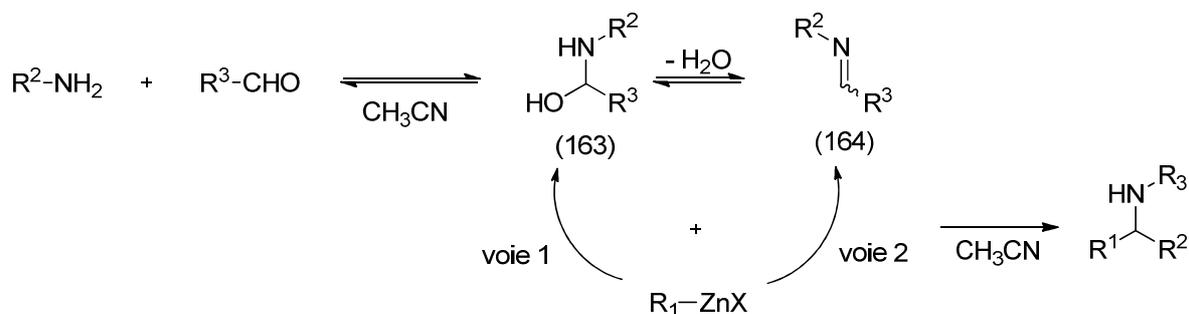
En dernier lieu, l'apport de cette étude sur le mécanisme réactionnel nécessite la connaissance de la configuration absolue des diastéréoisomères majoritaires. En complément, le mécanisme réactionnel de la réaction multicomposant a été évalué par un suivi réactionnel de la réaction par infrarouge à l'aide d'un appareillage ReactIR. Ces travaux sont présentés dans la partie B. suivante.

## B. Etudes mécanistiques

### I. Introduction

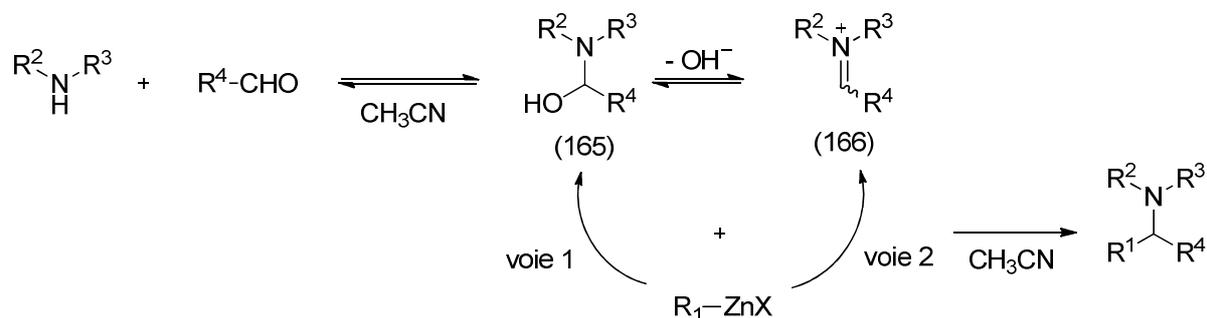
Obtenir des informations sur le mécanisme réactionnel est non seulement nécessaire pour pouvoir relier la structure des diastéréoisomères majoritaires des composés (155) et (161) à leur étape de formation stéréosélective mais surtout pour envisager des stratégies de synthèses énantiosélectives.

Dans le cas des amines primaires, l'intermédiaire réactionnel peut être de type hémiaminal (163) ou imine (164) sur lesquels l'organozincique peut ensuite s'additionner (*Schéma 127*).



*Schéma 127* : Principe de la réaction multicomposant entre des organozinciques, des amines primaires et des aldéhydes

Dans le cas des amines secondaires, l'intermédiaire réactionnel peut être de type hémiaminal (165) ou iminium (166) (*Schéma 128*).



*Schéma 128* : Principe de la réaction multicomposant entre des organozinciques, des amines secondaires et des aldéhydes.

La préparation des intermédiaires réactionnels envisagés (composés (163) à (166)) aurait été intéressante pour évaluer la réactivité de l'organozincique et sa vitesse d'addition sur ces composés. Cependant, alors qu'il est facile de synthétiser des imines ou des équivalents

d'iminiums dont certains sont même commerciaux (Iminium d'Eschenmoser, *Figure 3*, page 41) ; à notre connaissance, aucune réaction n'a été décrite pour la préparation d'hémiacétal non cyclique. La comparaison souhaitée n'est donc pas réalisable.

L'alternative choisie pour acquérir des informations sur le mécanisme réactionnel est de suivre la réaction à l'aide d'un appareil ReactIR à transformée de Fourier.

## II. Présentation du ReactIR

L'appareil ReactIR permet de suivre un processus chimique en effectuant des spectres infrarouge *in situ* au cours du temps. C'est une technique analytique puissante permettant de recueillir des données essentielles pour optimiser un protocole opératoire, visualiser des intermédiaires réactionnels et élucider un mécanisme réactionnel.

L'appareil est constitué de (*Figure 10*) :

- Une *unité système* refroidie à l'aide d'azote liquide
- Un *bras articulé* constitué d'un jeu de miroirs acheminant l'onde infrarouge jusqu'à la *sonde* de type diamant positionnée à l'extrémité du bras articulé
- Un *ordinateur* gérant l'ensemble du système.



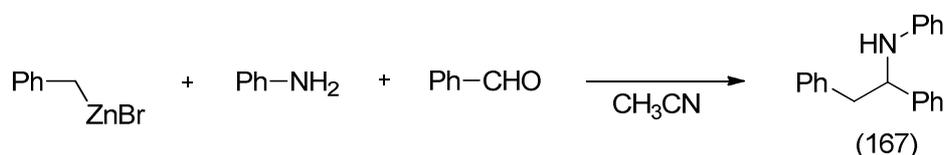
*Figure 10* : photo du ReactIR avec le bras articulé non déplié

Le bras articulé, la sonde et l'unité système sont purgés à l'air comprimé pour éliminer les traces d'humidité. La sonde de type diamant fonctionnant d'après le principe ATR (Attenuated Total Reflectance) est plongée dans le milieu réactionnel et analyse ce dernier au minimum toutes les 15 secondes. La plage optique est comprise entre 650 et 4000  $\text{cm}^{-1}$  ; en ôtant la zone d'absorption du diamant comprise entre 1950 et 2250  $\text{cm}^{-1}$ .

La condition essentielle pour l'étude du mécanisme de la réaction multicomposant à l'aide du ReactIR est l'identification de bandes d'absorption spécifiques à chacune des espèces présentes dans le milieu réactionnel (réactifs, intermédiaires, produit). Ces bandes ne doivent pas se juxtaposer à d'autres bandes d'absorption. Une fois détectées, elles servent alors de référence pour suivre l'évolution des espèces de manière qualitative au cours de la synthèse.

### III. Suivi réactionnel lors de l'emploi d'amines primaires

Pour comprendre le mécanisme de la réaction multicomposant engageant une amine primaire, le couplage a été envisagé entre des substrats peu fonctionnalisés afin d'obtenir des spectres Infrarouge les plus simples possibles. La réaction entre le bromure de benzylzinc, l'aniline et le benzaldéhyde conduisant au produit (167) a été considérée comme modèle (*Schéma 129*).

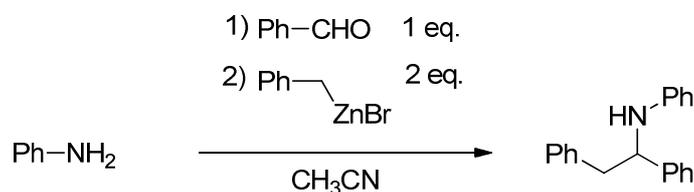


*Schéma 129* : Réaction multicomposant entre le bromure de benzylzinc, l'aniline et le benzaldéhyde

Après avoir analysé indépendamment le solvant et toutes les espèces présentes dans le milieu réactionnel à l'aide du ReactIR, des bandes d'absorption caractéristiques à chacun des réactifs, de la *N*-benzylidèneaniline et du produit (167) ont été détectées. Les valeurs des nombre d'ondes correspondantes sont les suivantes :

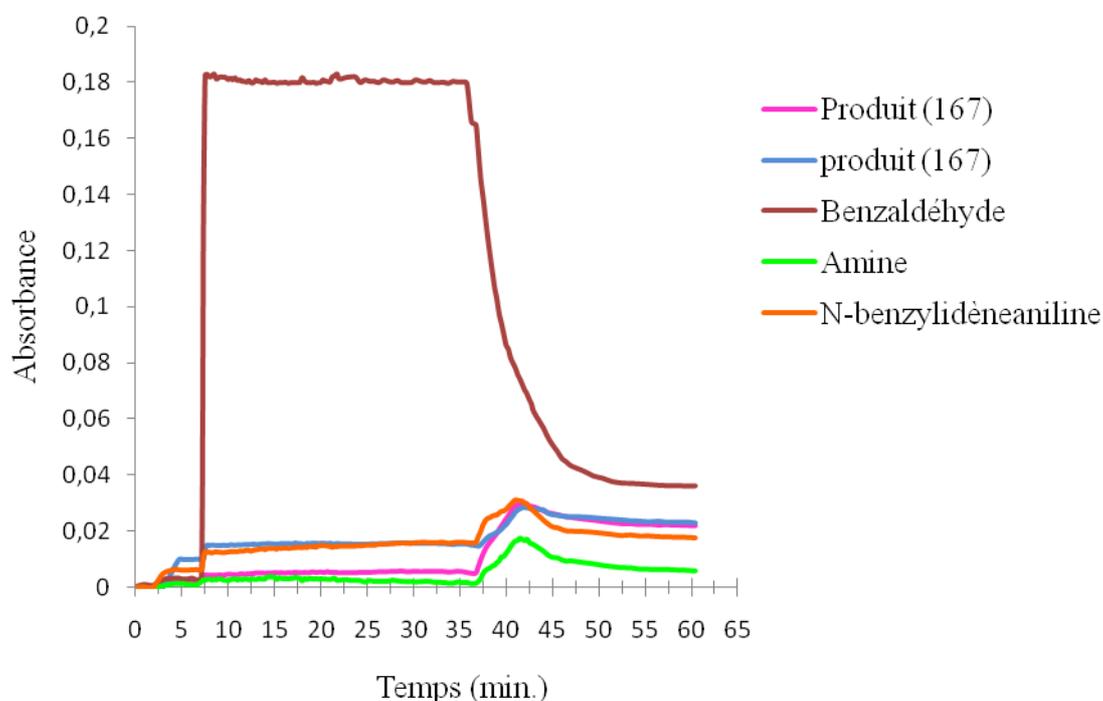
- Pour le benzaldéhyde : 1703  $\text{cm}^{-1}$
- Pour l'aniline : 3470  $\text{cm}^{-1}$
- Pour la *N*-benzylidèneaniline : 1580  $\text{cm}^{-1}$
- Pour le produit (167) : 1181  $\text{cm}^{-1}$  et 1140  $\text{cm}^{-1}$

La réaction a été analysée comme suit. Une fois la sonde plongée dans l'acétonitrile, l'aniline puis le benzaldéhyde sont introduits et enfin l'organozincique est additionné au goutte à goutte (*Schéma 130*).



*Schéma 130*

Le suivi au cours du temps de l'absorbance des bandes spécifiques aux composés du milieu réactionnel est représenté ci-dessous (*Schéma 131*).



*Schéma 131* : Suivi réactionnel correspondant au schéma 130

Plusieurs observations peuvent être faites :

- A  $t = 3$  min, l'aniline est introduite dans le milieu réactionnel suivi du benzaldéhyde à  $t = 7$  min (courbes verte et marron). Jusqu'à  $t = 36$  min, seules ces deux espèces sont présentes dans l'acétonitrile. L'absorbance des bandes spécifiques à l'aniline et à la liaison carbonyle semblent légèrement diminuer durant cette période tandis que l'absorbance de la bande d'absorption spécifique à l'imine (courbe orange) augmente faiblement : l'équilibre

entre l'aniline, le benzaldéhyde et l'imine ne semble être que très peu déplacé vers la formation de *N*-benzylidèneaniline (Schéma 132).

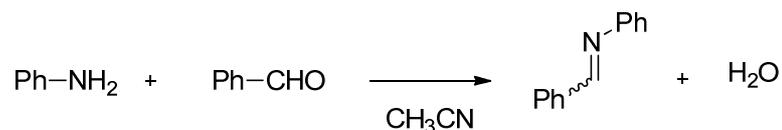


Schéma 132

De plus, aucune autre bande d'absorption n'apparaissent ce qui écarte l'hypothèse de la présence d'hémiaminal.

- A  $t = 36$  min, l'organozincique est additionné au goutte à goutte en 10 minutes. Dès le début de l'addition, l'absorbance de la bande caractéristique de l'imine (courbe orange) augmente nettement et celles du produit (167) (courbes bleue et rose) apparaissent tandis que celle de la liaison carbonyle chute considérablement. Quand l'absorbance de la bande de l'imine commence à décroître, celles du produit (167) augmentent de manière plus modérée. La stabilisation de l'absorbance de la bande de l'imine à  $t = 44$  min correspond à la stabilisation de celles du produit (167).

- La courbe correspondant à l'amine semble augmenter lorsque l'organozincique est additionné. En réalité, au nombre d'onde choisie, l'amine et l'organozincique présentent tout des bandes d'absorption très proches ; l'augmentation de l'amine correspond donc à l'introduction de la solution d'organométallique.

Au vu de ces observations, lorsque l'aniline et le benzaldéhyde sont introduits dans l'acétonitrile, l'équilibre entre ces composés et la *N*-benzylidèneaniline est très faiblement déplacé vers la formation de l'imine. L'introduction de la solution d'organozincique permet d'accélérer la formation de l'imine qui semble alors être l'intermédiaire réactionnel sur lequel il s'additionne (Schéma 133).

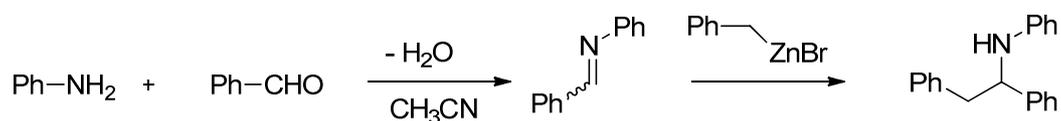


Schéma 133

Afin de déterminer si les sels de zinc contenus dans la solution d'organozincique servent à activer la formation de l'imine, 0,5 équivalent de sels de zinc (II) ont été additionnés de manière qualitative à l'aniline et le benzaldéhyde (Schéma 134).

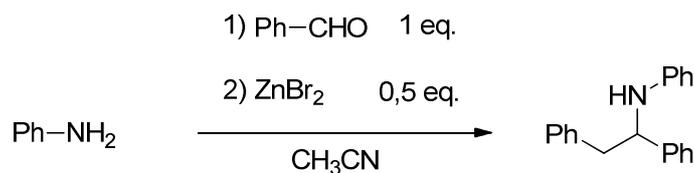


Schéma 134 : Mise en présence d'aniline, benzaldéhyde et sels de zinc (II)

Les résultats sont présentés ci-dessous (Schéma 135).

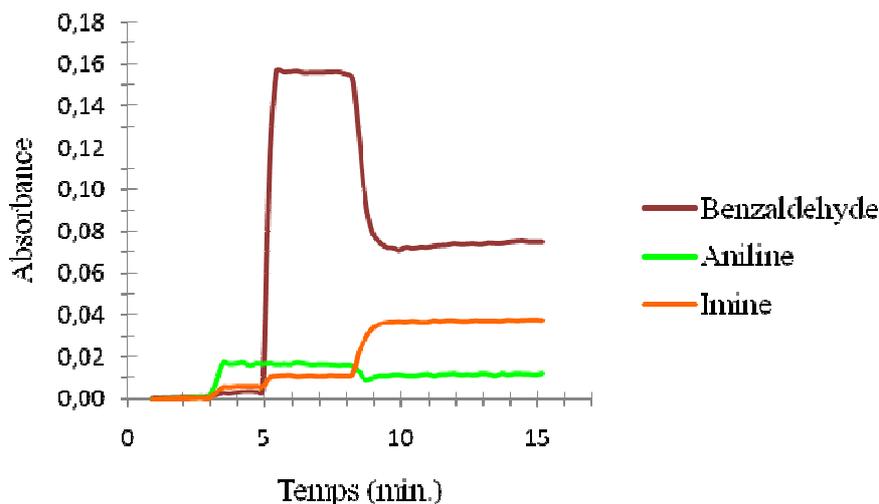


Schéma 135 : Suivi réactionnel correspondant au schéma 134

- A  $t = 2,7$  min, l'aniline est introduite dans le milieu réactionnel, puis le benzaldéhyde à  $t = 5$  min. Une très faible augmentation de l'absorbance de l'imine apparaît alors (courbe orange), montrant à nouveau que l'équilibre entre l'aniline, le benzaldéhyde et la *N*-benzylidèneaniline n'est que très peu déplacé vers la formation de l'imine. Toutefois, lorsque 0,5 équivalent de bromure de zinc (II) est introduit à  $t = 8,4$  min, la formation d'imine devient conséquente. L'activation de la liaison carbonyle observée est due au caractère acide de Lewis des sels de zinc (II). Au cours du processus d'activation, il perd ici ce caractère, ce qui explique le taux de conversion qui semble être aux alentours de 50%.

A la solution précédente contenant l'amine, l'aldéhyde, l'imine et les sels de zinc, l'organozincique benzylique est additionné afin de vérifier que le produit (167) se forme. Les résultats sont présentés sur le graphe suivant (Schéma 136).

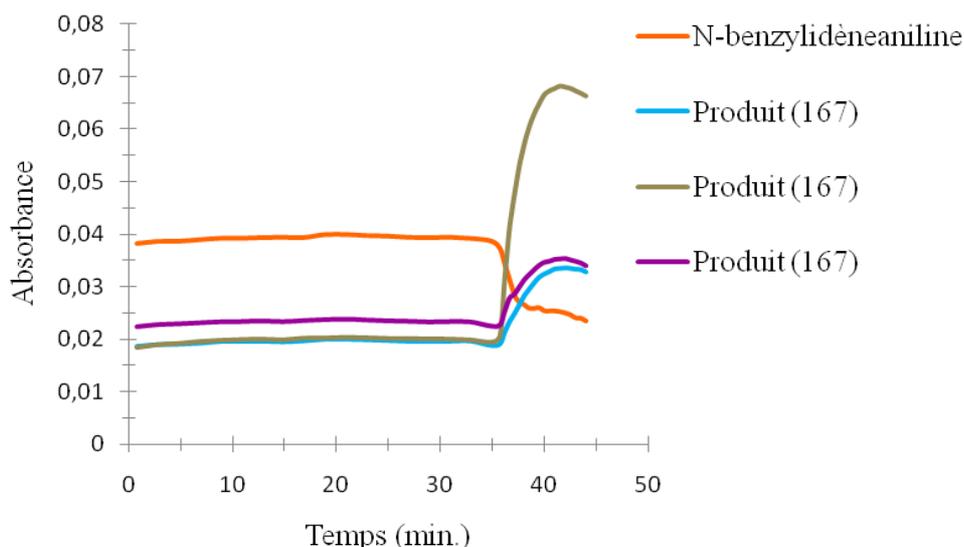


Schéma 136 : Suivi réactionnel de l'addition de bromure de phénylzinc sur la solution précédente décrit au schéma 128 contenant l'imine, l'aldéhyde le benzaldéhyde et des sels de zincs

- A  $t = 36$  min, la solution d'organozincique commence à être additionnée au goutte à goutte en 5 minutes. Le produit (167) se forme dès le début de l'ajout et la quantité de produit obtenue se stabilise lorsque l'absorbance de la bande spécifique à l'imine devient constante.

Ainsi lorsque la réaction multicomposant s'effectue entre un organozincique benzylique, une amine primaire et un aldéhyde, les sels de zinc contenus dans la solution d'organozincique active la formation d'imine. L'organométallique s'additionne ensuite pour former l'amine  $\alpha,\alpha$ -disubstituée (Schéma 137).

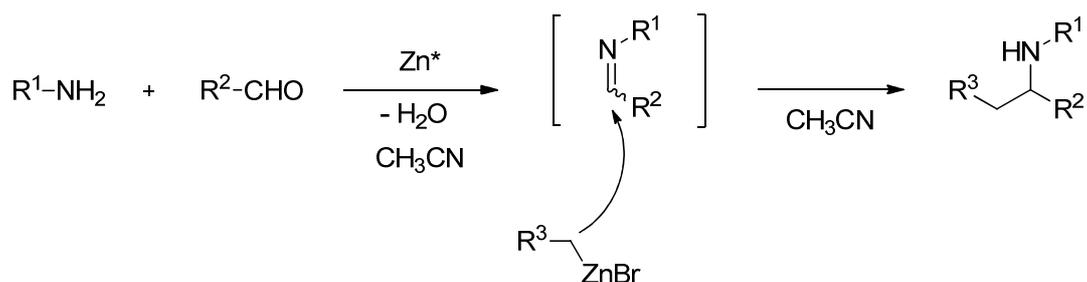
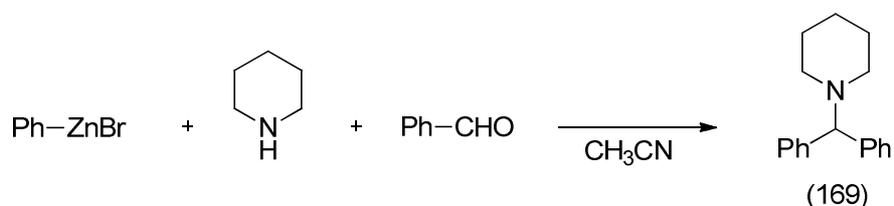


Schéma 137 : Mécanisme réactionnel supposé lors de la réaction multicomposant entre des organozinciques benzyliques, des amines primaires et des benzaldéhydes

#### IV. Suivi réactionnel lors de l'emploi d'amines secondaires et d'organozinciques aromatiques

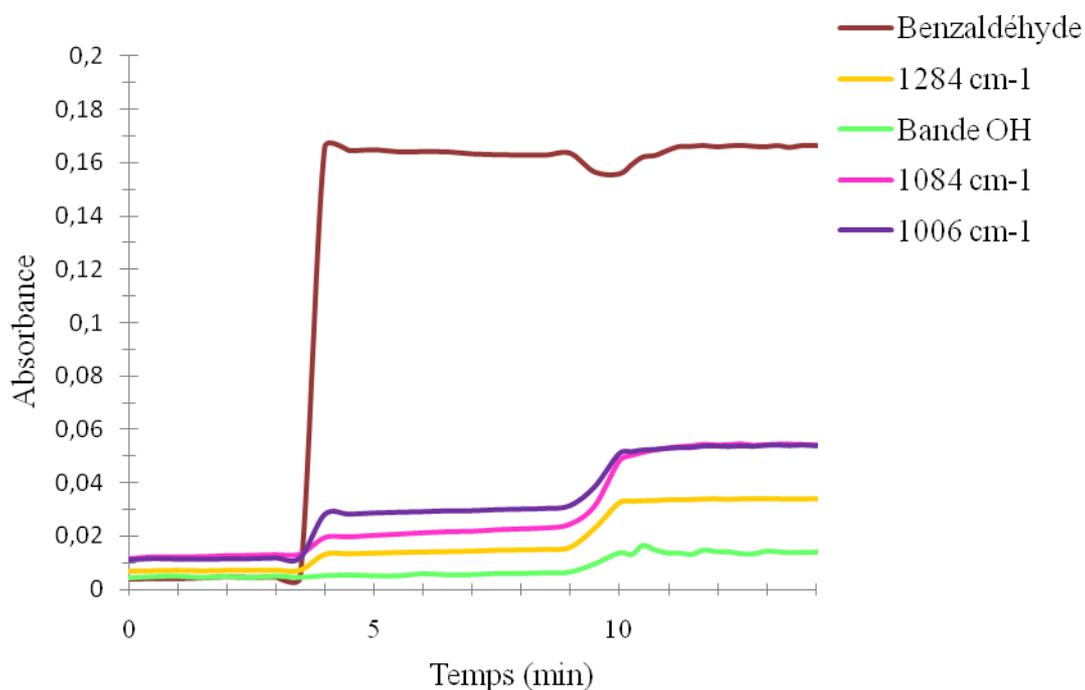
Pour comprendre le mécanisme de la réaction multicomposant engageant une amine secondaire, le couplage entre le bromure de phénylzinc, la pipéridine et le benzaldéhyde aboutissant au produit (169) a été pris comme modèle (*Schéma 138*).



*Schéma 138*

Etant donné l'influence des sels de zinc sur la formation de l'imine, du bromure de zinc (II) a tout d'abord été additionné à la pipéridine et au benzaldéhyde.

Le suivi réactionnel par infrarouge est présenté dans le schéma 139.

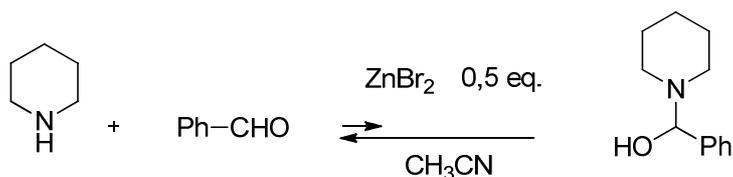


*Schéma 139*

- A  $t = 0$ , la pipéridine est introduit dans le milieu réactionnel.

- L'introduction du réactif carbonyle à  $t = 3,6$  min engendre l'apparition faible de 3 bandes d'absorption à 1284, 1084 et  $1006\text{ cm}^{-1}$  ainsi que d'une bande OH ( $3300\text{-}3600\text{ cm}^{-1}$ ).
- Lorsque les sels de zinc (II) sont additionnés à  $t = 9$  min, l'intensité de ces pics augmente. Les sels de zinc semblent à nouveau activer la formation d'un intermédiaire.

Au vu des valeurs des nombres d'onde, l'intermédiaire formé pourrait correspondre à un hémiaminal. En effet, la formation d'hémiaminal se traduit par la formation d'une liaison simple C-N, d'une liaison simple C-O et d'un alcool secondaire. D'après les tables infrarouge, la bande d'absorption à  $1006\text{ cm}^{-1}$  correspondrait à la liaison C-N (valeurs théoriques :  $1020\text{-}1220\text{ cm}^{-1}$ ), celle à  $1084\text{ cm}^{-1}$  à la liaison C-O (valeur théorique :  $1050\text{-}1160\text{ cm}^{-1}$ ) et enfin la bande à  $1084\text{ cm}^{-1}$  correspondrait à un alcool secondaire (valeur théorique :  $1260\text{-}1350\text{ cm}^{-1}$ ), auxquelles s'ajoute la bande d'absorption caractéristique des alcools observée entre  $3300$  et  $3600\text{ cm}^{-1}$  (*Schéma 140*). La légère fluctuation de la courbe marron correspondant au benzaldéhyde indique que l'équilibre n'est que très peu déplacé vers la formation d'hémiaminal.



*Schéma 140*

Un intermédiaire de type iminium pourrait également être envisagée. Pour vérifier si cette espèce est également présente dans le milieu réactionnel, le spectre infrarouge de l'iminium d'Eschenmoser (figure 3, page 49) a été analysé dans l'acétonitrile à l'aide du même appareillage. (*Schéma 141*).

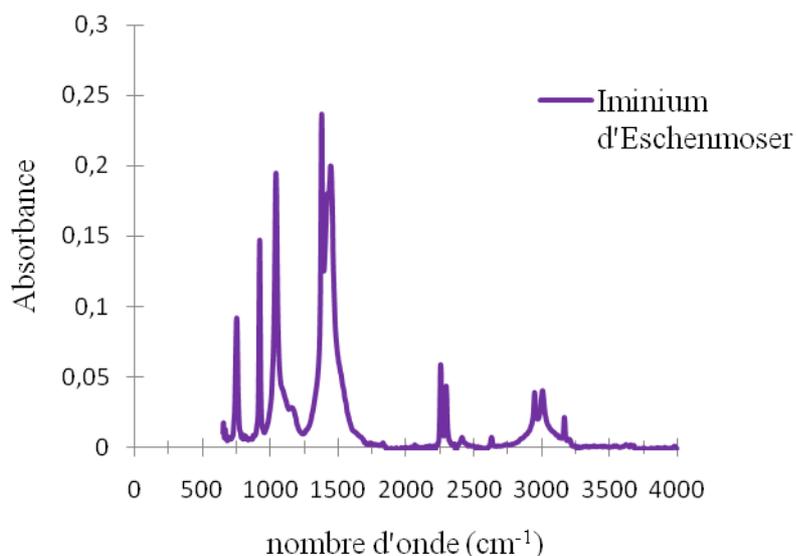


Schéma 141 : Spectre infrarouge de l'iminium d'Eschenmoser

D'après les tables infrarouge, une fonction imine présente une absorbance moyenne aux alentours de  $1600\text{ cm}^{-1}$  ; dans le cas de l'iminium d'Eschenmoser, la bande de l'iminium pourrait se situer aux alentours de  $1500\text{ cm}^{-1}$ . Lors de la réaction multicomposant, l'iminium envisagé serait conjugué et le nombre d'onde de la fonction iminium devrait être plus faible que dans le cas de l'iminium d'Eschenmoser.

Lors de l'analyse du milieu réactionnel, aucune bande d'absorption située entre  $1400$  et  $1700\text{ cm}^{-1}$  n'a été observée. Seules les bandes d'absorption correspondant à l'hémiaminal ont été visualisées et ne peuvent pas correspondre à une fonction iminium.

Seul l'hémiaminal semble donc être formé lorsque les sels de zinc (II) sont ajoutés à la pipéridine et benzaldéhyde.

A la suite de cela, une seconde expérience a été réalisée en introduisant dans l'acétonitrile la pipéridine, le benzaldéhyde et enfin l'organozincique au goutte à goutte afin d'évaluer si l'hémiaminal observé sur le schéma 139 se forme lors de l'addition de l'organométallique (Schéma 142).

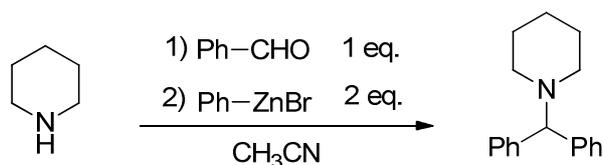
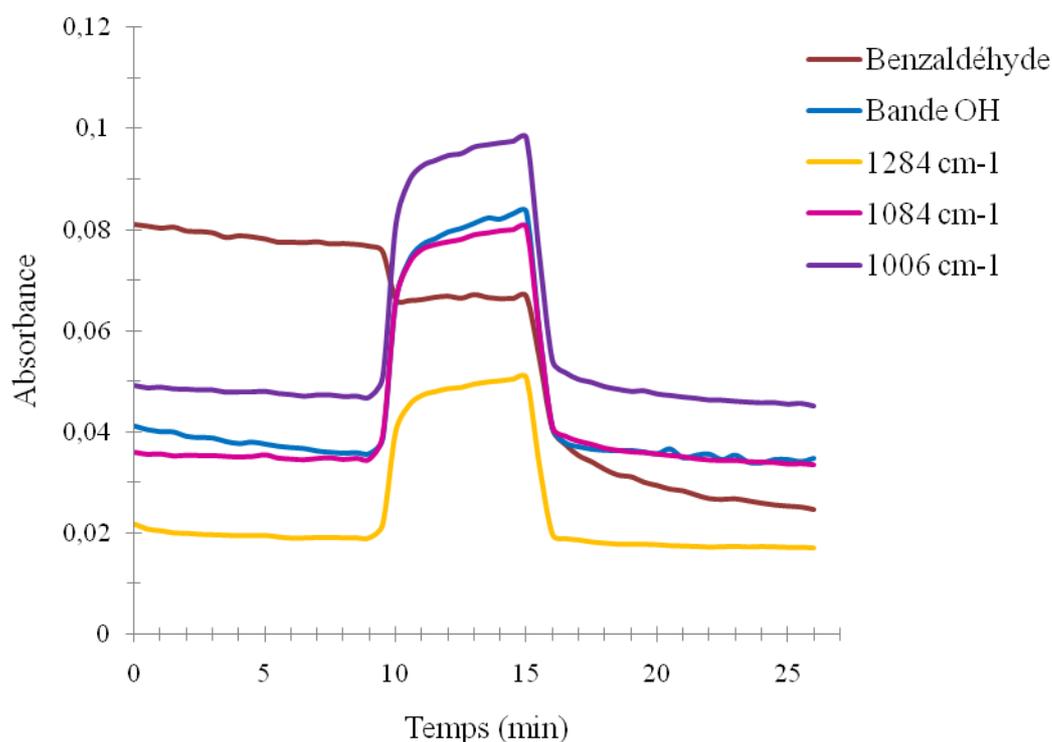


Schéma 142 : réaction multicomposant entre la pipéridine, le benzaldéhyde et le bromure de benzylzinc

Le suivi réactionnel des différentes espèces est montré ci-après (*Schéma 143*).

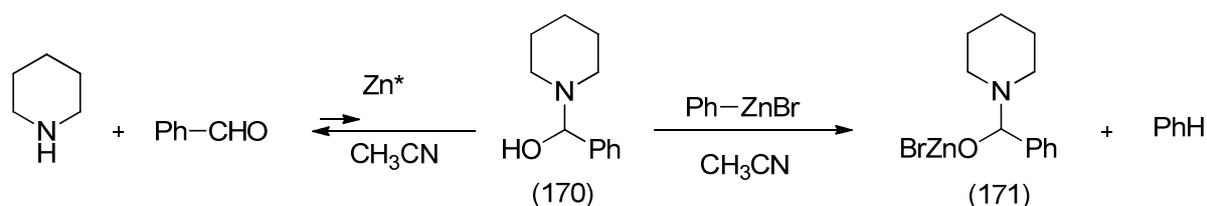


*Schéma 143* : Suivi réactionnel correspondant au schéma 142

- A  $t = 0$ , l'amine et l'aldéhyde sont introduits dans l'acétonitrile. L'absorbance de la bande relative à la fonction carbonyle diminue très faiblement ; l'équilibre entre l'amine, l'aldéhyde et l'intermédiaire de type hémiaminal est très peu déplacé vers la formation de l'intermédiaire.
- Lorsque l'organozincique aromatique est additionnée au goutte à goutte dès  $t = 9,5$  min, plusieurs bandes d'absorption apparaissent : une bande OH (entre  $3300$  et  $3600\text{ cm}^{-1}$ ) et trois bandes à  $1284$ ,  $1084$  et  $1006\text{ cm}^{-1}$  qui correspondent à celles observées sur le schéma 133 et attribuées à un intermédiaire de type hémiaminal. La concentration de ce composé semble être relativement constante jusqu'à  $t = 15$  min. Il ne s'accumule donc pas dans le milieu réactionnel.
- A  $t = 15$  min, un équivalent d'organozincique a été additionné. A partir de cet instant, les bandes d'absorption de l'hémiaminal ainsi que celle du benzaldéhyde chutent.

Ainsi, lors de cette expérience, les sels de zincs introduits *via* la première goutte de solution d'organométallique génèrent une quantité relativement faible d'hémiaminal (170). La concentration d'hémiaminal semble restée constante jusqu'à ce qu'un équivalent

d'organozincique soit additionnée. Cela pourrait être expliqué de la manière suivante. L'organozincique, par réaction acido-basique, capterait le proton de l'hémiaminal pour former le composé (171); ce qui entraîne le déplacement de l'équilibre vers la formation d'hémiaminal dont la concentration et donc l'absorbance restent alors constantes jusqu'à ce qu'un équivalent d'organozincique soit additionné au milieu réactionnel. A un équivalent d'organométallique ajouté, l'ensemble de l'hémiaminal pouvant être formé a réagi avec l'organométallique ; l'absorbance des bandes de l'hémiaminal chutent (*Schéma 144*) ; ce composé évoluerait en produit multicomposant ce qui est confirmé d'après des analyses CPG.



*Schéma 144* : Interprétation des observations faites à l'aide du ReactIR

L'absorbance de la bande correspondant à l'aldéhyde semble diminuée dès le début de l'addition de l'organozincique puis restée constante durant l'addition du premier équivalent d'organométallique. Cette observation peut paraître surprenante. Ceci pourrait être dû à l'apparition de bande d'absorption d'un intermédiaire réactionnel dont le nombre d'onde serait proche de celui de la fonction carbonyle. Cette dernière fonction semblerait donc restée constante jusqu'à ce que l'intermédiaire disparaisse. De plus, lors de cette réaction multicomposant, le milieu devient hétérogène lors de l'introduction de l'organométallique, et des sels métalliques précipités à la surface de la sonde pourraient altérer l'analyse.

Au vu du suivi réactionnel présenté sur le *schéma 143*, la réaction multicomposant entre des organozinciques aromatiques, des amines secondaires et des aldéhydes semble donc faire intervenir un hémiaminal et non un iminium.

Ainsi, l'étude mécanistique menée à l'aide du ReactIR a permis de mettre en évidence un intermédiaire réactionnel de type imine dans le cas d'amines primaires et de type hémiaminal dans le cas d'amines secondaires. Ces caractérisations permettront de développer des stratégies énantiosélectives, qui seront brièvement discutées dans les conclusions et perspectives qui suivent.



## Conclusion

Ce projet de thèse a eu pour premier objectif d'élargir le champ d'application de la réaction multicomposant entre des organozinciques aromatiques, des amines secondaires et des aldéhydes, développée au laboratoire depuis 2006.

Dans un premier temps, la réaction a été mise au point à l'aide d'organozinciques benzyliques formés *in situ* pour obtenir une gamme variée de  $\beta$ -aryléthylamines. Ce procédé multicomposant, facile à mettre en œuvre, rapide et efficace pour une importante variété de substrats, a ainsi permis la préparation d'une large gamme de  $\beta$ -aryléthylamines dans des conditions de type Barbier qui évitent la formation préalable de l'organozincique. Néanmoins, dans ces conditions opératoires, la synthèse multicomposant est concurrencée par deux réactions secondaires irréversibles : la dimérisation de l'intermédiaire réactionnel azoté ainsi que la dimérisation de l'organozincique. Le couplage multicomposant s'avère cependant être plus rapide que ces réactions secondaires irréversibles dans la grande majorité des cas.

Cette étude a fait l'objet d'un article paru l'année dernière.<sup>139</sup>

Dans un deuxième temps, la réaction multicomposant a été étendue à la préparation d' $\alpha$ -aminoesters en employant du glyoxylate d'éthyle comme dérivé carbonylé. A l'aide d'organozinciques benzyliques, elle a pu être réalisée dans des conditions de type Barbier ce qui a permis la synthèse de nombreux  $\alpha$ -aminoesters avec de très bons rendements et notamment la synthèse de dérivés de la phénylalanine. Ces conditions opératoires n'ont toutefois pas permis l'emploi d'organozinciques aromatiques, puisque seul le dimère de l'intermédiaire réactionnel azoté est observé dans ce cas. Afin d'obtenir un procédé multicomposant performant, la préparation d' $\alpha$ -aminoesters à partir d'organozinciques aromatiques a alors été réalisée en préformant l'organométallique par une catalyse au cobalt. Des rendements variables, compris entre 40 et 97 %, ont été atteints en employant l'organométallique et le glyoxylate d'éthyle en excès.

Ainsi, la réaction multicomposant initiale a pu être étendue de manière efficace à la synthèse de  $\beta$ -aryléthylamines et d' $\alpha$ -aminoesters, compatibles avec la présence de nombreux

---

<sup>139</sup> Le Gall, E.; Hauréna, C.; Sengmany, S.; Martens, T.; Troupel, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7970-7973.

groupements fonctionnels sur les substrats. Ce procédé multicomposant permet donc un accès direct et rapide à des bibliothèques de composés ayant la même structure de base.

Dans le cadre d'une collaboration menée avec l'Université Fédérale du Pernambuco, ce procédé a été appliqué à la préparation de divers  $\alpha$ -aminoesters analogues employés comme larvicides contre le moustique *aedes aegypti*, vecteur de diverses maladies tropicales. De plus, cette étude a fait l'objet d'une collaboration avec une industrie pharmaceutique pour appliquer la synthèse multicomposant à la préparation de deux principes actifs du groupe de structure  $\alpha$ -aminoester et  $\beta$ -aryléthylamine. Elle a également fait l'objet de deux articles.<sup>140</sup>

De nombreux composés biologiquement actifs, de structure amine  $\alpha,\alpha$ -disubstituée, sont des composés chiraux. Une amélioration du procédé serait donc de le rendre stéréosélectif.

Dans cet objectif, le projet de thèse a été orienté vers le développement de versions diastéréosélectives à partir d'amines chirales.<sup>141</sup> Des amines chirales cycliques ou acycliques, primaires ou secondaires, ont été employées. L'induction asymétrique apportée par les différentes amines chirales est généralement bonne voire excellente. En effet, les excès diastéréoisomériques obtenus sont compris en moyenne entre 60 et 80 % et, dans deux cas particuliers, cet excès a atteint 96%. La diastéréosélectivité de la réaction est principalement liée au type d'amine chirale employée et ne semble pas être influencée par la nature de l'organozincique ou de l'aldéhyde. Une diastéréosélectivité correcte a également été obtenue lors de l'emploi de glyoxylate d'éthyle et de la (*R*)-phényléthylamine.

En complément, le suivi de la réaction multicomposant par infrarouge menée à l'aide du ReactIR a apporté des informations supplémentaires sur le mécanisme réactionnel. Dans le cas des amines primaires, l'intermédiaire réactionnel semble être de structure imine. Lorsque des amines secondaires sont employées, un intermédiaire de type hémiaminal a été détecté.

---

<sup>140</sup> (a) Hauréna, C.; Sengmany, S.; Huguen, P.; Le Gall, E.; Martens, T.; Troupel, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 7121-7123. (b) Hauréna, C.; Le Gall, E.; Sengmany, S.; Martens, T.; Troupel, M. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2645-2650.

<sup>141</sup> Hauréna, C.; Sengmany, S.; Le Gall, E.; Martens, T. *Tetrahedron* **2010**, sous presse

## Perspectives

En lien avec le premier objectif de la thèse, l'extension de la réaction pourrait être poursuivie en diversifiant les substrats employés. L'emploi de dérivés bromés de type Reformatsky pourrait être envisagé dans la préparation de  $\beta$ -aminoesters. La réaction pourrait également être étendue à l'emploi de cétones.

La méthodologie multicomposant mise au point au laboratoire pourrait être mise en valeur par la préparation de cibles d'intérêt pharmacologique, telles que la sélégiline ou le composé liarozole, avec la possibilité, dans ce dernier cas, d'échanger la fonctionnalisation de l'organozincique et de l'aldéhyde (Schéma 145).

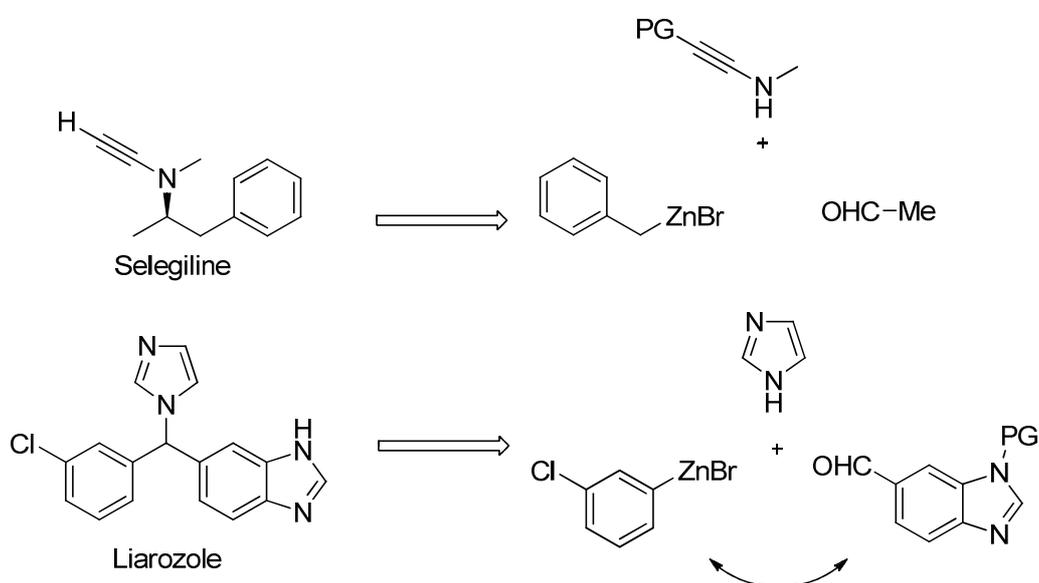


Schéma 145 : Schémas rétrosynthétiques envisagés pour la préparation de la sélégiline et du liarozole

A partir des  $\beta$ -aryléthylamines préparées dans des conditions de type Barbier à l'aide de dérivés bromés benzyliques riches en électrons, une autre perspective envisagée serait d'effectuer une réaction de Pictet-Spengler afin d'obtenir des dérivés de la 1,2,3,4 tétrahydroisoquinoléine (Schéma 146).<sup>142</sup>

<sup>142</sup> (a) Pictet, A.; Spengler, T. *Ber.* **1911**, *44*, 2030. (b) Larghi, E. L.; Amongero, M.; Bracca, A. B. J.; Kaufman, T. S. *Arkivoc* **2005**, 98-153. (c) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10558-10559. (d) Seayad, J.; Seayad, A. M.; List, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1086-1087. (e) Vinu, A.; Kalita, P.; Samie, L.; Chari, M. A.; Pal, R.; Subba Reddy, B. V. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 702-706. (f) Youn, S. W. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2521-2523. (g) Ofial, A. R.; Mayr, H. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5823-5830.

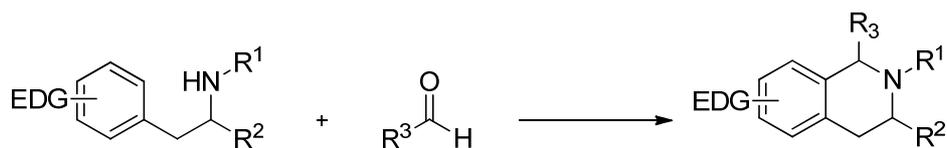


Schéma 146 : Réaction de Pictet-Spengler à partir de  $\beta$ -aryléthylamines

Lorsque le groupement phényle est substitué par un groupement électro-attracteur, la synthèse de ces composés hétérocycliques peut être envisagée à partir d'un dérivé bromé benzylique substitué en *ortho* par un brome à la suite de deux réactions de Mannich successives (Schéma 147).

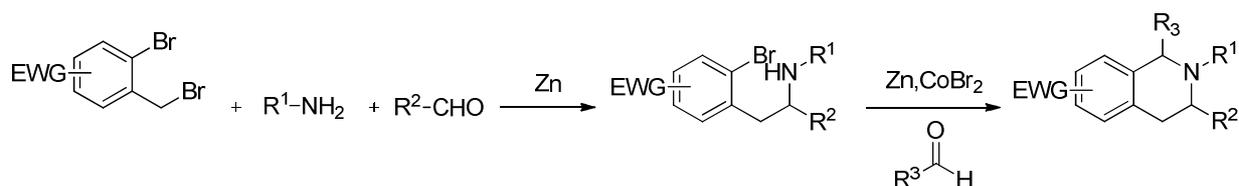


Schéma 147 : Synthèse de dérivés de la 1,2,3,4 tétrahydroisoquinoléine à la suite de deux réactions de type Mannich successives

Concernant les stratégies diastéréosélectives, elles pourraient également être poursuivies. Tout d'abord, il serait intéressant d'étudier l'effet des aldéhydes portant un groupement en position *mé*ta de type méthyle ou méthoxy pour lesquels les meilleurs excès énantiomériques ont été observés (ed = 96%).

L'accès à des amines  $\alpha,\alpha$ -disubstituées énantiomériquement enrichies pourrait être obtenu en utilisant la (*R*)-phényléthylamine comme auxiliaire chiral. En effet, les résultats en termes de diastéréosélectivité et de rendements sont particulièrement intéressants. Des études sur la déprotection de l'amine seront à entreprendre. La configuration absolue des diastéréoisomères majoritaires devra également être élucidée soit par analyse de diffractions des rayons X soit par corrélation chimique.

Une des limites du procédé étant à l'heure actuelle le manque de réactivité des organozinciques aromatiques envers les imines, des études pour activer ces intermédiaires, à l'aide de chloroformiate d'alkyle ou de chlorure d'acide, seraient également à évaluer.

En dernier lieu, les études menées à l'aide du ReactIR ont permis d'obtenir des informations supplémentaires quant au mécanisme réactionnel. Ces observations devront servir de point de départ pour définir des stratégies de synthèses énantiosélectives. Comme pour toute réaction multicomposant, la méthode de catalyse envisagée ne devra pas permettre la catalyse de

réactions secondaires, minimisées lors de l'optimisation de la réaction de manière racémique, d'autant plus si elles sont irréversibles. Ici, il s'agit par exemple de ne pas accélérer la réaction d'addition de l'organométallique sur l'aldéhyde.

Pour que la catalyse soit efficace, il semble *a priori* que la réaction doive être réalisée à plus basse température. En effet, la réaction multicomposant s'avère être déjà très rapide à température ambiante. Le catalyseur devra alors favoriser la formation de l'imine ou hémiaminal dont la vitesse de formation diminue lorsque la température est abaissée.

De plus, une stratégie énantiosélective par organocatalyse risque d'être limitée par la présence dans le milieu réactionnel de nombreux sels métalliques et de nombreux substrats susceptibles de piéger le ligand chiral. Une autre stratégie basée sur une catalyse organométallique semble donc être plus envisageable dans un premier temps, par exemple selon une méthodologie similaire à celle de Knochel et coll (*Schéma 56*, page 62).<sup>100c</sup>



## **Partie expérimentale**



## A. Généralités

### I. Solvants et réactifs

Les solvants employés sont de qualité commerciale et ont été utilisés sans purification supplémentaire. Tous les réactifs organiques et inorganiques sont commerciaux (Aldrich, Acros, Fluka, Alfa Aesar...) et ont été utilisés sans purification supplémentaire.

### II. Chromatographie en phase gazeuse (CPG)

Les analyses de chromatographie en phase gazeuse ont été effectués à l'aide d'un chromatographe de modèle Varian 3400CX muni d'une colonne capillaire apolaire BP1 (longueur = 5 m, diamètre intérieur = 0,32 mm, épaisseur du film = 0,5  $\mu\text{m}$ ) couplé à un intégrateur Spectra-Physics type Chromjet.

### III. GC-MS

Les analyses de spectrométrie de masse ont été effectuées à l'aide d'un appareil GC-MS THERMO scientifique, comprenant un spectromètre de masse ITQ700 et un chromatographe de modèle chromato focus. Ce chromatographe est muni d'une colonne de modèle thermo TR-5ms (longueur = 30 m, diamètre intérieur = 0,25 mm, épaisseur du film = 0,5  $\mu\text{m}$ ).

### IV. Résonance magnétique nucléaire (RMN)

Les spectres RMN ont été enregistrés sur un appareil Brücker Avance 400 opérant à 400 MHz pour le proton  $^1\text{H}$ , 100 MHz pour le carbone  $^{13}\text{C}$  et 376 MHz pour le  $^{19}\text{F}$ . Les solvants deutérés employés sont le chloroforme deutéré pour les composés décrits dans les chapitres 2 et 3 et le méthanol deutéré pour les composés décrits au chapitre 4. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm (partie par million) et la multiplicité des signaux est signalée à l'aide des abréviations suivantes : s, d, t, q, m, dd indiquant respectivement : singulet, doublet, triplet, quadruplet, multiplet, doublet de doublets.

## V. Infra-rouge (IR)

Les spectres infra-rouge ont été enregistrés sur un appareil Brücker Tensor utilisant la méthode ATR (Attenuated Total Reflectance). Les nombres d'onde d'absorption sont exprimés en  $\text{cm}^{-1}$  à leur maximum d'intensité.

## VI. Chromatographie sur couche mince (CCM)

Les analyses de chromatographie sur couche mince (CCM) ont été réalisées sur des plaques de silice Merck DC 60F<sub>254</sub> sur feuille d'aluminium. La révélation des produits a été effectuée à l'aide d'une lampe Ultra-Violet (254 nm).

## VII. Chromatographie sur gel de silice

Les chromatographies sur gel de silice (chromatographie flash) ont été effectuées sur gel de silice SDC silice 60 ACC de granulométrie 35 - 70  $\mu\text{m}$ . Les éluants employés contiennent 2% de triéthylamine afin de désactiver la silice.

## VIII. Spectrométrie de masse haute-résolution (HR-MS) et analyse élémentaire

Les analyses HR-MS et analyses élémentaires ont été effectuées par la plateforme analytique Imagif de l'Institut de Chimie des Substances naturelles situé à Gif sur Yvette.

## IX. ReactIR

Le suivi réactionnel de la réaction multicomposant a été effectué à l'aide d'un appareillage ReactIR de type Mettler toledo ReactIR ic10 utilisant la méthode ATR (attenuated total reflectance).

## B. Protocoles opératoires

### I. Protocoles opératoires relatifs au Chapitre 2 pour la synthèse d'amines $\alpha,\alpha$ -disubstituées dans des conditions de type Barbier

- **Mode opératoire général pour la préparation des composés (61) à (70)**

40 mL d'acétonitrile sont introduits dans un ballon de 100 mL préalablement placé sous atmosphère d'argon. Du zinc sous forme de poudre (2 g, 30 mmol), du bromure de benzyle (3mmol), du dodécane (témoin interne, 0,2 mL) et de l'acide trifluoroacétique (0,2 mL) sont additionnés et la solution est agitée durant 5 minutes. Puis, le bromure de benzyle (25 mmol), l'amine (10 mmol) et l'aldéhyde (11 mmol) sont ajoutés à la solution précédente et le milieu réactionnel est agité à température ambiante. La réaction est exothermique. Lorsque la réaction n'évolue plus d'après les analyses CPG, soit au bout d'environ une heure d'agitation en moyenne, le milieu réactionnel est versé dans une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (150 mL) et les composés organiques sont extraits à l'aide de dichlorométhane (2 X 100 mL). Les phases organiques regroupées sont séchées sur sulfate de sodium anhydre et évaporées à sec. Le brut réactionnel est purifié par un traitement acido-basique décrit ci-après.

- **Traitement acido-basique employé pour la purification du milieu réactionnel suite à une réaction multicomposant entre des organozinciques benzyliques, amines et aldéhydes.**

Le brut réactionnel issu d'une réaction multicomposant réalisée sur 10 mmol de réactif limitant est dissout dans de l'éther diéthylique (150 mL). De l'acide sulfurique concentré est additionné lentement au goutte à goutte dans le milieu réactionnel. Celui-ci est ensuite laissé sous agitation durant 5 minutes. Le sel insoluble obtenu est filtré et lavé avec de l'éther diéthylique (2 X 50 mL). Le solide est ensuite dissous dans une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium à 5% (100 mL) et le produit est ensuite extrait avec du dichlorométhane (2 X 100 mL). Les phases organiques regroupées sont séchées sur sulfate de sodium anhydre et évaporées à sec. Le produit est alors obtenu avec une pureté supérieure à 97% d'après les analyses CPG.

- **Mode opératoire général pour la préparation des composés (71) à (79) et (84).**

40 mL d'acétonitrile est placé dans un ballon de 100 mL préalablement sous atmosphère d'argon. Du zinc sous forme de poudre (2 g, 30 mmol), du bromure de benzyle (0,4 mL, 3 mmol), du dodécane (témoin interne, 0,2 mL) et de l'acide trifluoroacétique (0,2 mL) sont additionnés et la solution est agitée durant 5 minutes. Puis, le dérivé bromé benzylique (25 mmol), l'amine (10 mmol) et le benzaldéhyde (1,1 mL, 11 mmol) sont introduits à la solution précédente et le milieu réactionnel est agité à température ambiante. La réaction est exothermique. Lorsque la réaction n'évolue plus d'après les analyses CPG, soit au bout d'environ une heure d'agitation, le milieu réactionnel est versé dans une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (150 mL) et extraite au dichlorométhane (2 X 100 mL). Les phases organiques regroupées sont séchées sur sulfate de sodium anhydre et évaporées à sec. Le brut réactionnel est purifié par un traitement acido-basique.

- **Mode opératoire général pour la préparation des composés (86) à (100).**

40 mL d'acétonitrile sont introduits dans un ballon de 100 mL préalablement placé sous atmosphère d'argon. Du zinc sous forme de poudre (2 g, 30 mmol), du dodécane (témoin interne, 0,2 mL) et de l'acide trifluoroacétique (0,2 mL) sont additionnés et la solution est agitée pendant 5 minutes. Le dérivé bromé benzylique (25 mmol), l'amine (10 mmol) et le glyoxylate d'éthyle (solution dans le toluène ~50%, 2,6 mL, ~13 mmol) sont ensuite ajoutés et la solution est agitée à température ambiante. Lorsque la réaction n'évolue plus d'après les analyses CPG, soit entre 20 minutes et une heure d'agitation, le milieu réactionnel est additionné à une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium et les composés organiques sont extraits au dichlorométhane (2 X 100 mL). Les phases organiques regroupées sont séchées sur sulfate de sodium anhydre et évaporées à sec. Le brut réactionnel est purifié par un traitement acido-basique.

## II. Protocoles opératoires relatifs au chapitre 3 pour la synthèse d' $\alpha$ -aminoesters à partir d'organozinciques aromatiques

- **Mode opératoire général pour la préparation des composés (102), (104) à (106), (116) et (117)**

25 mL d'acétonitrile sont introduits dans un ballon de 100 mL préalablement placé sous Argon. Du zinc sous forme de poudre (4 g, 61 mmol), de l'acide trifluoroacétique (0,2 mL), du dodécane (témoin interne, 0,1 mL) et du 1,2-dibromoéthane (0,3 mL, 3 mmol) sont additionnés. La solution résultante est chauffée au pistolet thermique jusqu'à ce que l'ébullition apparaisse. Dès lors le chauffage est stoppé et la solution est laissée sous agitation pendant 10 minutes. Le dérivé bromé aromatique (20 mmol) ainsi que le bromure de cobalt (II) (0,44 g, 2 mmol) sont ensuite ajoutés au milieu réactionnel. La synthèse est généralement terminée au bout de 30 minutes. Le suivi de la formation de l'organozincique s'effectue par iodolyse, ce protocole est expliqué ci-après. L'agitation est alors stoppée afin de faire décanter le zinc. La solution surnageante est prélevée à l'aide d'une seringue et additionnée dans un second ballon de 100 mL contenant l'amine (5 mmol) et le glyoxylate d'éthyle (solution à ~50% dans le toluène, 2,6 mL, ~13 mmol, préalablement dépolymérisée durant 30 minutes dans un bain à 60°C) dissous dans 4 mL d'acétonitrile. Après une heure d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est versé dans une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (100 mL). Les produits organiques sont extraits à l'aide de dichlorométhane (2 X 100 mL). Après évaporation du solvant, les produits sont purifiés à l'aide d'un traitement acido-basique décrit ci-après.

- **Mode opératoire pour suivre la formation de l'organozincique par iodolyse**

La formation de l'organozincique est suivie par iodolyse. Une fraction du milieu réactionnel (~ 100  $\mu$ L) est prélevée et additionnée à des cristaux d'iode. L'organozincique est ainsi converti en dérivé iodé.

L'excès d'iode est ensuite neutralisé par une solution saturée de thiosulfate de sodium pour donner des ions iodure selon l'équation :  $I_2 + 4 Na^+ + 2 S_2O_3^{2-} \rightarrow 4 Na^+ + 2 I^- + S_4O_6^{2-}$ . Les composés organiques sont extraits à l'aide d'éther diéthylique.

Le dérivé iodé formé est ensuite dosé par chromatographie en phase gazeuse (CPG) en utilisant un témoin interne. Le rendement est obtenu par comparaison des rapports des aires des pics du dérivé iodé sur le témoin à l'instant t et du dérivé bromé sur le témoin à l'instant initial.

- **Traitement acido-basique pour la purification des  $\alpha$ -aminoesters préparés à partir d'organozinciques aromatiques**

Le brut réactionnel obtenu lors de la formation des  $\alpha$ -aminoesters est dissout dans 100 mL d'éther diéthylique. Une solution d'acide sulfurique à 15% est ensuite ajoutée jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de produit dans la phase étherée. A la phase aqueuse acide, une solution d'hydroxyde de sodium à 5% est additionnée jusqu'à ce que le pH devienne basique. La phase aqueuse résultante est ensuite extraite avec 2 X 100 mL de dichlorométhane. Les phases organiques sont regroupées et séchées sur sulfate de sodium puis évaporées à sec.

- **Mode opératoire général pour la préparation des composés (108) et (109)**

25 mL d'acétonitrile sont introduits dans un ballon de 100 mL préalablement placé sous Argon. Du zinc sous forme de poudre (4 g, 61 mmol), de l'acide trifluoroacétique (0,2 mL), du dodécane (témoin interne, 0,1 mL) et du 1,2-dibromoéthane (0,3 mL, 3 mmol) sont additionnés. La solution résultante est chauffée au pistolet thermique jusqu'à ce que l'ébullition apparaisse. Dès lors, le chauffage est stoppé et la solution est laissée sous agitation pendant 10 minutes. Le dérivé bromé aromatique (20 mmol) ainsi que le bromure de cobalt (II) (0,44 g, 2 mmol) sont ajoutés au milieu réactionnel. La synthèse de l'organozincique, suivie par iodolyse, est généralement terminée au bout de 30 minutes. L'agitation est alors stoppée afin de faire décanter le zinc. La solution surnageante est prélevée à l'aide d'une seringue et additionnée dans un second ballon de 100 mL contenant l'amine (5 mmol), le glyoxylate d'éthyle à 50°C (solution à ~50% dans le toluène, 2,6 mL, ~13 mmol, préalablement dépolymérisée durant 30 minutes dans un bain à 60°C) et du bromure de cobalt (II) (0,55 g, 2,5 mmol). Après une heure d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est ensuite versé dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium saturée (100 mL). Les produits organiques sont extraits à l'aide de dichlorométhane (2 X 100 mL). Après évaporation du solvant, les produits sont purifiés à l'aide d'un traitement acido-basique décrit ci-dessus.

- **Mode opératoire général pour la préparation des composés (118) et (119)**

25 mL d'acétonitrile sont introduits dans un ballon de 100 mL préalablement placé sous Argon. Du zinc sous forme de poudre (4 g, 61 mmol), de l'acide trifluoroacétique (0,2 mL), du dodécane (témoin interne, 0,1 mL) et du 1,2-dibromoéthane (0,3 mL, 3 mmol) sont additionnés. La solution résultante est chauffée au pistolet thermique jusqu'à ce que l'ébullition apparaisse. Dès lors, le chauffage est stoppé et la solution est laissée sous agitation pendant 10 minutes. Le dérivé bromé aromatique (20 mmol) ainsi que le bromure de cobalt (II) (0,44 g, 2 mmol) sont ajoutés au milieu réactionnel. La synthèse de l'organozincique, suivie par iodolyse, est généralement terminée au bout de 30 minutes. L'agitation est alors stoppée afin de faire décanter le zinc. La solution surnageante est prélevée à l'aide d'une seringue et additionnée dans un second ballon de 100 mL contenant l'amine (5 mmol), le glyoxylate d'éthyle à 50°C (solution à ~50% dans le toluène, 2,6 mL, ~13 mmol, préalablement dépolymérisée durant 30 minutes dans un bain à 60°C). Après une heure d'agitation à 50°C, le milieu réactionnel est ensuite versé dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium saturée (100 mL). Les produits organiques sont extraits à l'aide de dichlorométhane (2 X 100 mL). Après évaporation du solvant, les produits sont purifiés à l'aide d'un traitement acido-basique décrit ci-dessus.

- **Mode opératoire pour la préparation du composé (115)**

25 mL d'acétonitrile sont introduits dans un ballon de 100 mL préalablement placé sous Argon. Du zinc sous forme de poudre (4 g, 61 mmol), de l'acide trifluoroacétique (0,2 mL), du dodécane (témoin interne, 0,1 mL) et du 1,2-dibromoéthane (0,3 mL, 3 mmol) sont additionnés. La solution résultante est chauffée au pistolet thermique jusqu'à ce que l'ébullition apparaisse. Dès lors, le chauffage est stoppé et la solution est laissée sous agitation pendant 10 minutes. Le dérivé bromé aromatique (20 mmol) ainsi que le bromure de cobalt (II) (0,44 g, 2 mmol) sont ajoutés au milieu réactionnel. La synthèse, suivie par iodolyse, est terminée au bout de 25 minutes. L'agitation est alors stoppée afin de faire décanter le zinc. La solution surnageante est prélevée à l'aide d'une seringue et placée dans un second ballon de 100 mL. La pipéridine (0,5 mL, 5 mmol) et le glyoxylate d'éthyle (~50% solution à ~50% dans le toluène, 2,6 mL, ~13 mmol, préalablement dépolymérisée durant 30 min. dans un bain à 60°C) sont ajoutés. Après une heure d'agitation, le milieu réactionnel est versé dans une

solution aqueuse de chlorure d'ammonium saturée (100 mL). Les produits organiques sont extraits à l'aide de dichlorométhane (2 X 100 mL). Après évaporation du solvant, les produits sont purifiés à l'aide d'un traitement acido-basique décrit précédemment.

### III. Protocoles opératoires relatifs au chapitre 4 employés lors des synthèses diastéréosélectives d'amines $\alpha,\alpha$ -disubstituées

- **Mode opératoire employé pour la synthèse de l'amine (123) dérivée de (L)-proline**

Dans un ballon de 250 mL, surmonté d'une ampoule de coulée et d'une garde à chlorure de calcium, le méthanol (60 mL) et la (L)-proline (4,66 g, 60 mmol) sont introduits. Le milieu est ensuite refroidi à 0°C à l'aide d'un bain de glace. Le chlorure de de thionyle (7 mL, 93 mmol) est ensuite additionné au goutte en goutte en 15 minutes. A la fin de l'addition, le bain de glace est ôté et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 19 heures. La solution est ensuite évaporée à sec. L'huile est reprise deux fois avec du toluène et réévaporée à sec.

- **Mode opératoire pour la synthèse de l'amine (124) dérivée de (L)-proline**

Dans un ballon de 250 mL, surmonté d'une ampoule de coulée et d'une garde à chlorure de calcium, l'éthanol (60 mL) et la (L)-proline (4,66 g, 60 mmol) sont introduits. Le milieu est ensuite refroidi à 0°C à l'aide d'un bain de glace. Le chlorure de de thionyle (7 mL, 93 mmol) est ensuite additionné au goutte en goutte en 15 minutes. Après la fin de l'addition, le bain de glace est ôté et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 19 heures. La solution est ensuite évaporée à sec. L'huile est reprise deux fois avec du toluène et réévaporée à sec.

- **Mode opératoire général pour la préparation des composés (125) et (127)**

Dans un ballon de 25 mL sous argon, l'acétonitrile (15 mL), le zinc (0,7 g, 10,6 mmol), le dodécane (témoin interne, 0,05 mL) et l'acide trifluoroacétique (40  $\mu$ L) sont introduits. Après 5 min d'agitation, le bromure de benzyle (0,87 mL, 7 mmol) est additionné et la formation

d'organozincique exothermique démarre alors. La formation de l'organozincique benzylique est suivie par iodolyse et dure généralement 10 minutes. Au bout de 10 minutes, l'organozincique est donc formé et le milieu réactionnel est revenu à température ambiante. L'amine (2 mmol) et le benzaldéhyde (0,24 mL, 2,4 mmol) sont alors ajoutés. Lorsque la réaction n'évolue plus d'après les analyses CPG, le milieu est versé dans une solution saturée de chlorure d'ammonium (50 mL) et les composés organiques sont ensuite extraits à l'aide de dichlorométhane (2 X 100 mL). La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium anhydre et évaporée à sec. Le brut réactionnel est purifié sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange pentane/dichlorométhane/triéthylamine 88/10/2.

- **Mode opératoire général pour la préparation des composés (129) à (134)**

Dans un ballon de 25 mL sous argon, l'acétonitrile (15 mL), le zinc (0,7 g, 10,6 mmol), le dodécane (témoin interne, 0,05 mL) et l'acide trifluoroacétique (40 µL) sont introduits. Après 5 min d'agitation, le dérivé bromé benzylique (7 mmol) est additionné et la formation d'organozincique exothermique démarre alors. La formation de l'organozincique benzylique est suivie par iodolyse et dure généralement 10 minutes. Au bout de 10 minutes, l'organozincique est donc formé et le milieu réactionnel est revenu à température ambiante. L'amine (2 mmol) et l'aldéhyde (2,4 mmol) sont alors ajoutés. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, le milieu est versé dans une solution saturée de chlorure d'ammonium (50 mL) et les composés organiques sont ensuite extraits à l'aide de dichlorométhane (2 X 100 mL). La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium anhydre et évaporée à sec. Le brut réactionnel est purifié sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange pentane/dichlorométhane/triéthylamine 88/10/2.

- **Mode opératoire général pour la préparation des composés (147) et (150)**

Dans un ballon de 25 mL sous argon, l'acétonitrile (15 mL), le zinc (0,7 g, 10,6 mmol), le dodécane (témoin interne, 0,05 mL) et l'acide trifluoroacétique (40 µL) sont introduits. Après 5 min d'agitation, le bromure de benzyle (0,87 mL, 7 mmol) est additionné et la formation du bromure de benzylzinc démarre alors de manière exothermique. La synthèse de l'organométallique, suivie par iodolyse, dure 10 minutes. Au bout de 10 minutes,

l'organozincique est donc formé et le milieu réactionnel est revenu à température ambiante. La solution d'organozincique est alors prélevée et ajoutée à une solution contenant l'amine (2 mmol) et le benzaldéhyde (0,24 mL, 2,4 mmol) préalablement agités durant 30 minutes à 50°C en présence de tamis moléculaire 3 A°. Après 1 heure d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est versé dans une solution saturée de chlorure d'ammonium (50 mL) et les composés organiques sont ensuite extraits à l'aide de dichlorométhane (2 X 100 mL). La phase organique est ensuite lavée à l'aide d'une solution d'acide chlorhydrique 1M, séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le brut réactionnel est purifié sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange pentane/dichlorométhane/triéthylamine 93/5/2.

- **Mode opératoire général pour la préparation des composés (151), (153) à (156) et (159)**

Dans un ballon de 25 mL sous argon, l'acétonitrile (10 mL), le zinc (0,5 g, 7,5 mmol), le dodécane (témoin interne, 0,05 mL) et l'acide trifluoroacétique (30 µL) sont introduits. Après 5 min d'agitation, le dérivé bromé benzylique (5 mmol) est additionné et la formation d'organozincique exothermique démarre alors. Cette formation, suivie par iodolyse est généralement terminée après 10 minutes d'agitation. Au bout de 10 minutes, l'organozincique est donc formé de manière quantitative et le milieu réactionnel est revenu à température ambiante. Ce dernier est alors refroidi à 10°C et l'amine (2 mmol) et l'aldéhyde (2,4 mmol) sont ajoutés. Lorsque la réaction n'évolue plus d'après les analyses CPG, le milieu est versé dans une solution saturée de chlorure d'ammonium (50 mL) et les composés organiques sont ensuite extraits à l'aide de dichlorométhane (2 X 100 mL). La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le brut réactionnel est ensuite purifié sur colonne de silice en utilisant comme éluant un mélange pentane/dichlorométhane/triéthylamine 93/5/2.

- **Mode opératoire pour la préparation du composé (161)**

Dans un ballon de 25 mL sous argon, l'acétonitrile (15 mL), le zinc (0,5 g, 7,5 mmol), le dodécane (témoin interne, 0,05 mL) et l'acide trifluoroacétique (30 µL) sont introduits. Après 5 min d'agitation, le bromure de benzyle (0,62 mL, 5 mmol) est additionné et la formation d'organozincique exothermique démarre alors. Cette formation, suivie par iodolyse est généralement terminée après 10 minutes d'agitation. Au bout de 10 minutes, le bromure de benzylzinc est donc formé et le milieu réactionnel est revenu à température. Ce dernier est

alors refroidi à 10°C et l'amine (0,34 mL, 2 mmol) et le benzaldéhyde (0,24 mL, 2,4 mmol) sont alors ajoutés. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, la réaction n'évolue plus d'après les analyses CPG. le milieu est versé dans une solution saturée de chlorure d'ammonium (50 mL) et les composés organiques sont ensuite extraits à l'aide de dichlorométhane (2 X 100 mL). La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium et évaporé à sec. Le brut réactionnel est purifié sur colonne de silice en utilisant comme un mélange pentane/dichlorométhane/triéthylamine 88/10/2 comme éluant.

- **Mode opératoire pour la préparation du composé (162)**

10 mL d'acétonitrile sont introduits dans un ballon de 25 mL préalablement placé sous Argon. Du zinc sous forme de poudre (2 g, 30 mmol), de l'acide trifluoroacétique (0,1 mL), du dodécane (témoin interne, 0,05 mL) et du 1,2-dibromoéthane (0,13 mL, 1,3 mmol) sont additionnés. La solution résultante est chauffée au pistolet thermique jusqu'à ce que l'ébullition apparaisse. Dès lors le chauffage est stoppé et la solution est laissée sous agitation pendant 10 minutes, alors revenue à température ambiante. Le bromobenzène (10 mmol, 1,1 mL) ainsi que le bromure de cobalt (II) (0,22 g, 1 mmol) sont ensuite ajoutés au milieu réactionnel. La synthèse du bromure de phénylzinc, suivie par iodolyse, est terminée au bout de 20 minutes. L'agitation est alors stoppée afin de faire décanter le zinc. La solution surnageante est prélevée à l'aide d'une seringue et additionnée à l'amine (0,34 mL, 2 mmol) et le benzaldéhyde (0,24 mL, 2,4 mmol) tout deux préalablement dissous dans 3 mL d'acétonitrile. Après 3 heures d'agitation à température ambiante, le milieu réactionnel est alors versé dans une solution saturée de chlorure d'ammonium (50 mL) et les composés organiques sont ensuite extraits à l'aide de dichlorométhane (2 X 100 mL). La phase organique est ensuite séchée sur sulfate de sodium et évaporé à sec. Le brut réactionnel est purifié sur colonne de silice en utilisant comme un mélange pentane/dichlorométhane/triéthylamine 88/10/2 comme éluant.

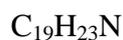
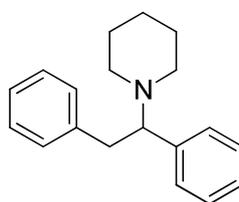
## C. Analyses des différents composés synthétisés

### I. Analyse des composés décrits au chapitre II.

- **Description des composés (61) à (79) et du composé (84)**

Ces composés ont été décrits dans la publication parue en 2009.<sup>139</sup>

➤ **(1,2-diphenylethyl)piperidine (61)**



Aspect : Huile jaune pâle

Rendement = 77% (m = 2,05 g)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $cm^{-1}$ ) : 3026, 2930, 1495, 1451, 748, 696

MS, m/z (%) : 175 (14), 174 ( $[M-CH_2Ph]^+$ , 100), 91 (21)

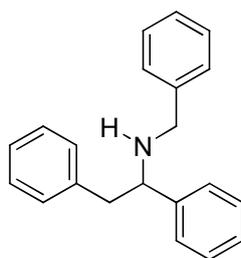
$^1H$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,37-7,10 (m, 8H), 7,07 (d,  $J = 7,0$  Hz, 2H), 3,66 (dd,  $J_1 = 9,4$  Hz,  $J_2 = 5,2$  Hz, 1H), 3,39 (dd,  $J_1 = 13,3$  Hz,  $J_2 = 5,2$  Hz, 1H), 3,66 (dd,  $J_1 = 13,3$  Hz,  $J_2 = 9,5$  Hz, 1H), 2,62-2,36 (m, 4H), 1,72-1,51 (m, 4H), 1,49-1,35 (m, 2H)

$^{13}C$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  139,9 ; 139,3 ; 129,4 ; 129,0 ; 127,9 ; 127,7 ; 126,9 ; 125,7 ; 72,4 ; 51,4 ; 39,2 ; 26,4 ; 24,7

Analyse élémentaire calculée pour  $C_{19}H_{23}N$  : C, 85,99 ; H, 8,74 ; N, 5,28

Analyse élémentaire obtenue pour le produit (61) : C, 86,32 ; H, 8,93 ; N, 5,48

➤ **N-benzyl-(1,2-diphenylethyl)amine (62)**



$C_{21}H_{21}N$

Aspect : Solide jaune pâle

Rendement = 76% (m = 2,19 g)

Point de fusion : 58 - 60°C

MS, m/z (%) : 197 (11), 196 (80), 92 (8), 91 (100), 65 (8)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $cm^{-1}$ ) : 3304, 3026, 1492, 1453, 1228, 1152, 729, 697

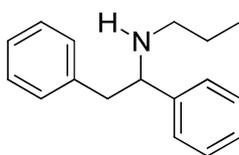
$^1H$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,52-7,26 (m, 11H), 7,21 (d,  $J = 7,3$  Hz, 4H), 4,04-3,94 (m, 1H), 3,76 (dd,  $J_1 = J_2 = 13,5$  Hz, 1H), 3,57 (dd,  $J_1 = J_2 = 13,5$  Hz, 1H), 3,12-2,94 (m, 2H), 1,85 (s, 1H)

$^{13}C$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  143,8 ; 140,4 ; 138,9 ; 129,4 ; 128,5 (2 pics) ; 128,4 ; 128,0 ; 127,5 ; 127,2 ; 126,8 ; 126,4 ; 63,7 ; 51,4 ; 45,4

Analyse élémentaire calculée pour  $C_{21}H_{21}N$  : C, 87,76 ; H, 7,36 ; N, 4,87

Analyse élémentaire obtenue pour le produit (62) : C, 87,41 ; H, 7,46 ; N, 4,77

➤ ***N*-(1,2-diphenylethyl)*n*-propylamine (63)**



$C_{17}H_{21}N$

Aspect : Huile jaune pâle

Rendement = 86% (m = 2,06 g)

MS, m/z (%) : 240 ( $[M+1]^+$ , 6), 149 (11), 148 ( $[M-CH_2Ph]^+$ , 100), 106 (27), 79 (13)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $cm^{-1}$ ) : 3322, 3026, 2957, 2929, 1602, 1494, 1453, 756, 697

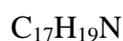
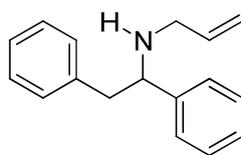
$^1H$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,43-7,13 (m, 10H), 3,96-3,84 (m, 1H), 3,06-2,88 (m, 2H), 2,50-2,32 (m, 2H), 1,69-1,35 (m, 3H), 0,83 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H)

$^{13}C$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  144,0 ; 139,0 ; 129,3 ; 128,4 ; 128,3 ; 127,3 ; 127,0 ; 126,3 ; 64,8 ; 49,7 ; 45,4 ; 23,1 ; 11,7

Analyse élémentaire calculée pour  $C_{17}H_{21}N$  : C, 85,30 ; H, 8,84 ; N, 5,85

Analyse élémentaire obtenue pour le produit (63) : C, 84,92 ; H, 8,95 ; N, 5,59

➤ ***N*-(1,2-diphenylethyl)prop-2-en-1-amine (64)**



Aspect : Huile orange

Rendement = 73% (m = 1,74 g)

MS, m/z (%) : 165 (5), 147 (12), 146 ( $[M-CH_2Ph]^+$ , 100), 129 (7), 104 (5), 92 (5), 91 (36)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $cm^{-1}$ ) : 3325, 3027, 2918, 1642, 1602, 1494, 1453, 915, 757, 697

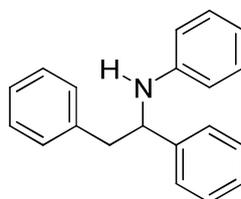
$^1H$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,43-7,20 (m, 8H), 7,19 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 5,90-5,74 (m, 1H), 5,08 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 5,05 (s, 1H), 4,02-3,92 (m, 1H), 3,21-3,10 (m, 1H), 3,07-2,91 (m, 3H), 1,39 (s, 1H)

$^{13}C$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  143,6 ; 138,7 ; 136,8 ; 129,3 ; 128,4 (2 pics) ; 127,4 ; 127,1 ; 126,4 ; 115,6 ; 63,9 ; 50,0 ; 45,3

Analyse élémentaire calculée pour  $C_{17}H_{19}N$  : C, 86,03 ; H, 8,07 ; N, 5,90

Analyse élémentaire obtenue pour le produit (64) : C, 85,17 ; H, 8,16 ; N, 5,67

➤ ***N*-(1,2-diphenylethyl)aniline (65)**



Aspect : Solide marron clair

Rendement = 73% (m = 1,74 g)

Point de fusion : 57 - 59 °C

MS, m/z (%) : 183 (15), 182 ( $[M-CH_2Ph]^+$ , 100), 180 (6), 104 (25), 77 (14)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $cm^{-1}$ ) : 3410, 3025, 2932, 2907, 1599, 1504, 748, 694

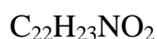
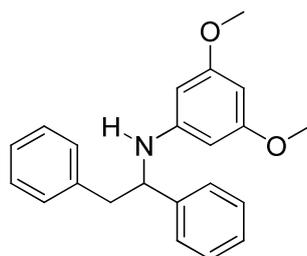
$^1H$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,45-7,23 (m, 8H), 7,19 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 7,12 (t,  $J = 7,7$  Hz, 2H), 6,70 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 6,53 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 4,70-4,61 (m, 1H), 4,23 (s, 1H), 3,26-3,01 (m, 2H)

$^{13}C$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  147,3 ; 143,4 ; 137,7 ; 129,3 ; 129,1 ; 128,6 (2 pics) ; 127,1 ; 126,8 ; 126,5 ; 117,6 ; 113,7 ; 59,3 ; 45,2

Analyse élémentaire calculée pour C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>N : C, 87,87 ; H, 7,01 ; N, 5,12

Analyse élémentaire obtenue pour le produit (65) : C, 87,69 ; H, 7,22 ; N, 4,95

➤ ***N*-(1,2-diphenylethyl)-3,5-dimethoxyaniline (66)**



Aspect : Solide marron clair

Rendement = 84% (m = 2,80 g)

Point de fusion : 129 - 131 °C

MS, m/z (%) : 243 (16), 242 ([M-CH<sub>2</sub>Ph]<sup>+</sup>, 100), 226 (7), 137 (10)

ATR-FTIR (nombre d'onde, cm<sup>-1</sup>) : 3404, 3019, 2961, 2934, 1615, 1200, 1144, 807, 697

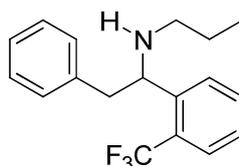
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) : δ 7,39-7,21 (m, 8H), 7,16 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H), 5,86 (s, 1H), 5,72 (s, 2H), 4,63 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 4,20 (s, 1H), 3,68 (s, 6H), 3,22-3,00 (m, 2H),

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz) : δ 161,5 ; 149,2 ; 143,3 ; 137,6 ; 129,2 ; 128,6 ; 127,1 ; 126,7 ; 126,4 ; 92,6 ; 90,0 ; 59,3 ; 55,0 ; 45,0

Analyse élémentaire calculée pour C<sub>22</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> : C, 79,25 ; H, 6,95 ; N, 4,20

Analyse élémentaire obtenue pour le produit (66) : C, 78,93 ; H, 7,07 ; N, 4,09

➤ ***N*-[2-phenyl-1-[2-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]*n*-propylamine (67)**



Aspect : Huile jaune pâle

Rendement = 54% (m = 1,67 g)

MS, m/z (%) : 217 (7), 216 (60), 209 (9), 196 (6), 155 (9), 154 (100), 134 (23)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3326, 3029, 2960, 2928, 1606, 1454, 1309, 1156, 1034, 768, 698, 657

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,86 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,55 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,49 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 7,30-7,11 (m, 6H), 4,26 (d,  $J = 9,7$  Hz, 1H), 2,94 (dd,  $J_1 = 13,5$  Hz,  $J_2 = 2,3$  Hz, 1H), 2,55 (dd,  $J_1 = 13,4$  Hz,  $J_2 = 10,2$  Hz, 1H), 2,25-2,05 (m, 2H), 1,55-1,09 (m, 3H), 0,61 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H)

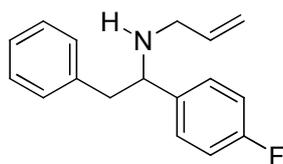
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  144,3 ; 138,8 ; 132,1 ; 129,2 ; 128,6 ; 128,4 ; 128,2 (q,  $J = 29,6$  Hz) ; 126,7 ; 126,6 ; 125,4 (q,  $J = 6,0$  Hz) ; 124,7 (q,  $J = 274,0$  Hz) ; 59,2 ; 49,5 ; 45,3 ; 22,9 ; 11,5

$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz):  $\delta$  -57,76,

Analyse élémentaire calculée pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}$  : C, 70,44 ; H, 6,56 ; N, 4,56

Analyse élémentaire obtenue pour le produit (67) : C, 70,76 ; H, 6,74 ; N, 4,43

➤ ***N*-[1-(4-fluorophenyl)-2-phenylethyl]prop-2-en-1-amine (68)**



$\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}$

Aspect : Solide jaune pâle

Rendement = 67% (m = 1,72 g)

Point de fusion : 36 - 38°C

MS, m/z (%) : 165 (11), 164 ( $[\text{M}-\text{CH}_2\text{Ph}]^+$ , 100), 122 (6), 109 (21)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3327, 3028, 2918, 1602, 1508, 1454, 1220, 1155, 833, 698

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,41-7,21 (m, 5H), 7,14 (d,  $J = 7,3$  Hz, 2H), 7,03 (t,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 5,88-5,72 (m, 1H), 5,14-4,98 (m, 2H), 3,94 (t,  $J = 7,0$  Hz, 1H), 3,21-2,85 (m, 4H), 1,61 (s, 1H)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  162,0 (d,  $J = 244,5$  Hz) ; 139,2 (d,  $J = 3,0$  Hz) ; 138,5 ; 136,7 ; 129,3 ; 128,8 (d,  $J = 7,9$  Hz) ; 128,4 ; 126,5 ; 115,7 ; 115,1 (d,  $J = 21,2$  Hz) ; 63,2 ; 49,9 ; 45,3

$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz) :  $\delta$  -115,84

Analyse élémentaire calculée pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{FN}$  : C, 79,97 ; H, 7,11 ; N, 5,49

Analyse élémentaire obtenue pour le produit (68) : C, 79,13 ; H, 7,06 ; N, 5,06

➤ **N-[2-phenyl-1-(thiophen-3-yl)ethyl]prop-2-en-1-amine (69)**



Aspect : Huile marron

Rendement = 83% (m = 2,03 g)

MS, m/z (%) : 154 (7), 153 (13), 152 ( $[M-CH_2Ph]^+$ , 100), 135 (7), 125 (6), 97 (36), 91 (8)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $cm^{-1}$ ) : 3027, 2977, 2929, 1494, 1453, 917, 781, 698

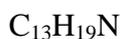
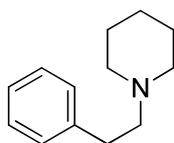
$^1H$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,37-7,18 (m, 4H), 7,18-7,01 (m, 4H), 5,90-5,73 (m, 1H), 5,15-5,00 (m, 2H), 4,08 (t,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 3,29-2,93 (m, 4H), 1,59 (s, 1H)

$^{13}C$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  144,9 ; 138,7 ; 136,8 ; 129,3 ; 128,4 ; 126,4 (2 pics) ; 125,6 ; 121,4 ; 115,8 ; 59,4 ; 50,0 ; 44,3

Analyse élémentaire calculée pour  $C_{15}H_{17}NS$  : C, 74,03 ; H, 7,04 ; N, 5,76

Analyse élémentaire obtenue pour le produit (69) : C, 72,47 ; H, 7,12 ; N, 5,23

➤ **1-Phenethylpiperidine (70)**



Aspect : Huile jaune pâle

Rendement = 90% (m = 1,71 g)

MS, m/z (%) : 105 (5), 99 (8), 98 ( $[M-CH_2Ph]^+$ , 100), 96 (6), 70 (28)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $cm^{-1}$ ) : 3026, 2932, 1602, 1452, 1154, 1113, 744, 697

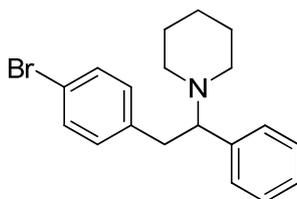
$^1H$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,35-7,17 (m, 5H), 2,90-2,79 (m, 2H), 2,63-2,56 (m, 2H), 2,49 (s, 4H), 1,65 (dt,  $J_1 = 11,2$  Hz,  $J_2 = 5,6$  Hz, 4H), 1,54-1,40 (m, 2H)

$^{13}C$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  140,7 ; 128,7 ; 128,4 ; 126,0 ; 61,5 ; 54,6 ; 33,7 ; 26,1 ; 24,5

Analyse élémentaire calculée pour  $C_{13}H_{19}N$  : C, 82,48 ; H, 10,12 ; N, 7,40

Analyse élémentaire obtenue pour le produit (70) : C, 81,48 ; H, 10,14 ; N, 7,44

➤ **1-[2-(4-Bromophenyl)-1-phenylethyl]piperidine (71)**



Aspect : Huile orange pâle

Rendement = 59% (m = 1,04 g)

MS, m/z (%) : 175 (14), 174 ( $[M-BrPhCH_2]^+$ , 100), 91 (18)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $cm^{-1}$ ) : 3025, 2931, 1486, 1451, 1070, 1011, 804, 701

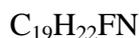
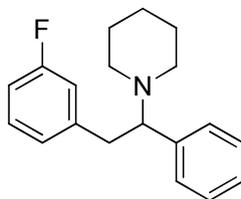
$^1H$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,31-7,13 (m, 5H), 7,12 (d,  $J = 6,5$  Hz, 2H), 6,88 (d,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 3,55 (dd,  $J_1 = 9,3$  Hz,  $J_2 = 5,4$  Hz, 1H), 3,27 (dd,  $J_1 = 13,4$  Hz,  $J_2 = 5,4$  Hz, 1H), 2,96 (dd,  $J_1 = 13,4$  Hz,  $J_2 = 9,3$  Hz, 1H), 2,53-2,30 (m, 4H), 1,67-1,48 (m, 4H), 1,42-1,31 (m, 2H)

$^{13}C$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  138,9 ; 131,1 ; 130,9 ; 128,9 ; 127,8 ; 127,0 ; 119,5 ; 72,1 ; 51,4 ; 38,6 ; 26,3 ; 24,6

Analyse élémentaire calculée pour  $C_{19}H_{22}BrN$  : C, 66,28 ; H, 6,44 ; N, 4,07

Analyse élémentaire obtenue pour le produit (71) : C, 66,62 ; H, 6,50 ; N, 4,17

➤ **1-[2-(3-fluorophenyl)-1-phenylethyl]piperidine (72)**



Aspect : Solide jaune pâle

Rendement = 35% (m = 0,50 g)

Point de fusion : 58 - 60 °C

MS, m/z (%) : 175 (12), 174 ( $[M-FPhCH_2]^+$ , 100), 91 (23)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3028, 2932, 1614, 1588, 1488, 1448, 1248, 1139, 779

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,22-6,91 (m, 6H), 6,70-6,58 (m, 3H), 3,50 (dd,  $J_1 = 9,1$  Hz,  $J_2 = 5,4$  Hz, 1H), 3,22 (dd,  $J_1 = 13,3$  Hz,  $J_2 = 5,3$  Hz, 1H), 2,89 (dd, 12,9 Hz,  $J_1 = J_2 = 9,7$  Hz, 1H), 2,48-2,18 (m, 4H), 1,57-1,40 (m, 4H), 1,33-1,17 (m, 2H)

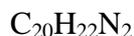
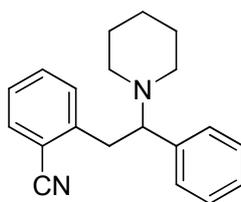
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  162,5 (d,  $J = 249,4$  Hz) ; 142,5 (d,  $J = 7,4$  Hz) ; 138,8, 129,2 (d,  $J = 8,3$  Hz) ; 128,9 ; 127,8 ; 125,1 (d,  $J = 2,7$  Hz) ; 116,2 (d,  $J = 21,0$  Hz) ; 112,6 (d,  $J = 21,0$  Hz) ; 72,1 ; 51,4 ; 38,8 ; 26,2 ; 24,6

$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz) :  $\delta$  -114,31

Analyse élémentaire calculée pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{22}\text{FN}$  : C, 80,53 ; H, 7,82 ; N, 4,94

Analyse élémentaire obtenue pour le produit (72) : C, 80,85 ; H, 7,97 ; N, 4,89,

➤ **2-[2-phenyl-2-(piperidin-1-yl)ethyl]benzonitrile (73)**



Aspect : Huile jaune

Rendement = 71% (m = 1,03 g)

MS, m/z (%) : 175 (15), 174 ( $[\text{M}-\text{NCPHCH}_2]^+$ , 100), 91 (17)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3027, 2932, 2223, 1600, 1487, 1450, 1095, 756, 701

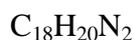
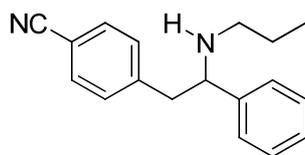
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,51 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,38-7,09 (m, 7H), 7,04 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 3,77-3,57 (m, 2H), 3,12 (dd,  $J_1 = 8,5$  Hz,  $J_2 = 13,1$  Hz, 1H), 2,69-2,29 (m, 4H), 1,67-1,49 (m, 4H), 1,43-1,31 (m, 2H)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  144,0 ; 139,0 ; 132,5 ; 132,1 ; 130,7 ; 128,7 ; 127,9 ; 127,2 ; 118,4 ; 112,9 ; 71,4 ; 51,6 ; 37,6 ; 26,3 ; 24,6

Analyse élémentaire calculée pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{N}_2$  : C, 82,72 ; H, 7,64 ; N, 9,65

Analyse élémentaire obtenue pour le produit (73) : C, 82,40 ; H, 7,46 ; N, 9,47

➤ **4-[2-phenyl-2-(propylamino)ethyl]benzonitrile (74)**



Aspect : Solide jaune pâle

Rendement = 46% (m = 0,61 g)

Point de fusion : 53 - 55 °C

MS, m/z (%) : 149 (11), 148 ([M-NCPPhCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 100), 106 (28), 79 (11)

ATR-FTIR (nombre d'onde, cm<sup>-1</sup>) : 3029, 2957, 2924, 2224, 1604, 1453, 759, 699

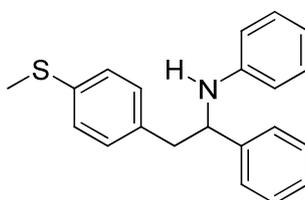
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) : δ 7,50 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,30-7,03 (m, 7H), 3,85 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 3,11-2,90 (m, 2H), 2,40 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,52-1,32 (m, 3H), 0,82 (t, J = 7,4 Hz, 3H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz) : δ 144,7 ; 142,9 ; 132,0 ; 130,2 ; 128,4 ; 127,3 ; 127,2 ; 119,0 ; 110,1 ; 64,5 ; 49,6 ; 45,1 ; 23,2 ; 11,7

Analyse élémentaire calculée pour C<sub>18</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub> : C, 81,78 ; H, 7,63 ; N, 10,60

Analyse élémentaire obtenue pour le produit (74) : C, 81,54 ; H, 7,58 ; N, 10,42

➤ **N-[2-[4-(methylthio)phenyl]-1-phenylethyl]aniline (75)**



Aspect : Huile marron pâle

Rendement = 55% (m = 0,88 g)

MS, m/z (%) : 183 (15), 182 ([M-MeSPhCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 100), 104 (22), 77 (10)

ATR-FTIR (nombre d'onde, cm<sup>-1</sup>) : 3399, 3021, 2920, 1600, 1504, 1493, 748, 695

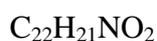
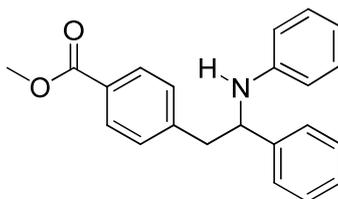
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) : δ 7,53-7,34 (m, 5H), 7,33 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,29-7,13 (m, 4H), 6,82 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,75 (dd, J<sub>1</sub> = 7,8 Hz, J<sub>2</sub> = 6,0 Hz, 1H), 4,31 (s, 1H), 3,30-3,08 (m, 2H), 2,57 (s, 3H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz) : δ 147,4 ; 143,4 ; 136,8 ; 134,7 ; 129,9 ; 129,3 ; 128,8 ; 127,3 ; 126,9 ; 126,7 ; 117,9 ; 113,9 ; 59,3 ; 44,6 ; 16,1

Analyse élémentaire calculée pour C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NS : C, 78,95 ; H, 6,63 ; N, 4,38

Analyse élémentaire obtenue pour le produit (75) : C, 79,19 ; H, 6,76 ; N, 4,51

➤ **Methyl 4-[2-phenyl-2-(phenylamino)ethyl]benzoate (76) :**



Aspect : Huile marron pâle

Rendement = 81% (m = 1,35 g)

MS, m/z (%) : 300 (5), 183 (15), 182 ([M-MeO<sub>2</sub>CPhCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 100), 104 (15), 77 (8)

ATR-FTIR (nombre d'onde, cm<sup>-1</sup>) : 3402, 3023, 2956, 1699, 1598, 1509, 1446, 1431, 1278, 1205, 1109, 747, 701, 690

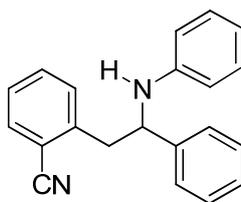
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) : δ 8,07-7,96 (m, 2H), 7,47-7,29 (m, 7H), 7,17 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 6,75 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,61 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,73 (dd, J<sub>1</sub> = 7,9 Hz, J<sub>2</sub> = 6,2 Hz, 1H), 4,32 (s, 1H), 3,99 (s, 3H), 3,29-3,12 (m, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz) : δ 167,2 ; 147,2 ; 143,2 ; 138,5 ; 133,9 ; 130,5 ; 130,4 ; 129,2 ; 128,8 ; 128,7 ; 128,1 ; 127,3 ; 126,6 ; 117,7 ; 113,8 ; 59,4 ; 52,2 ; 44,9

Analyse élémentaire calculée pour C<sub>22</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub> : C, 79,73 ; H, 6,39 ; N, 4,23

Analyse élémentaire obtenue pour le produit (76) : C, 78,95 ; H, 6,39 ; N, 4,27

➤ **2-[2-phenyl-2-(phenylamino)ethyl]benzonitrile (77)**



Aspect : Solide marron pâle

Rendement = 96% (m = 1,44 g)

Point de fusion 109 - 111 °C

MS, m/z (%) : 183 (14), 182 ([M-NPhCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 100), 104 (25), 77 (13)

ATR-FTIR (nombre d'onde, cm<sup>-1</sup>) : 3397, 3064, 3022, 2951, 2226, 1600, 1515, 1497, 1450, 1306, 748, 694

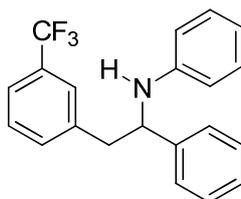
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) : δ 7,66 (d, J = 6,8 Hz, 1H), 7,59-7,23 (m, 8H), 7,13 (dd, J<sub>1</sub> = 8,4 Hz, J<sub>2</sub> = 7,4 Hz, 2H), 6,71 (t, J = 7,3 Hz, 1H), 6,60 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 4,80 (dd, J<sub>1</sub> = 8,4 Hz, J<sub>2</sub> = 6,0 Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,46-3,28 (m, 2H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz) : δ 146,7 ; 142,4 ; 142,3 ; 133,0 ; 132,9 ; 130,5 ; 129,2 ; 128,9 ; 127,6 ; 127,4 ; 126,5 ; 118,5 ; 117,9 ; 113,8 ; 113,0 ; 59,1 ; 43,6

Analyse élémentaire calculée pour C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>N<sub>2</sub> : C, 84,53 ; H, 6,08 ; N, 9,39

Analyse élémentaire obtenue pour le produit (77) : C, 84,36 ; H, 6,01 ; N, 9,47

➤ **N-[1-phenyl-2-[3-(trifluoromethyl)phenyl]ethyl]aniline (78)**



Aspect : Solide marron pâle

Rendement = 72% (m = 1,23 g)

Point de fusion : 72 - 74 °C

ATR-FTIR (nombre d'onde, cm<sup>-1</sup>) : 3400, 3030, 2922, 1599, 1508, 1319, 1153, 1117, 1071, 804, 751

MS, m/z (%) : 183 (14), 182 ([M-F<sub>3</sub>CPhCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 100), 104 (23), 77 (10)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) : δ 7,54 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,46-7,24 (m, 8H), 7,14 (t, J = 7,9 Hz, 2H), 6,71 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 6,57 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 4,67 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 4,17 (s, 1H), 3,20 (d, J = 7,1 Hz, 2H)

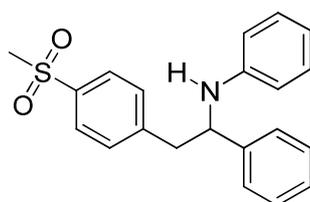
<sup>13</sup>C NMR (100 MHz) : δ 146,9 ; 142,6 ; 138,7 ; 132,6 ; 130,7 (q, J = 32,1 Hz) ; 129,2 ; 128,9 ; 128,7 ; 127,4 ; 126,5 ; 126,1 (q, J = 3,7 Hz) ; 124,1 (q, J = 272,3 Hz) ; 123,6 (q, J = 3,8 Hz) ; 117,8 ; 113,7 ; 59,2 ; 44,6

<sup>19</sup>F NMR (376 MHz) : δ - 62,48

Analyse élémentaire calculée pour C<sub>21</sub>H<sub>18</sub>F<sub>3</sub>N : C, 73,89 ; H, 5,31 ; N, 4,10

Analyse élémentaire obtenue pour le produit (78) : C, 73,78 ; H, 5,34 ; N, 4,10

➤ ***N*-[2-[4-(methylsulfonyl)phenyl]-1-phenylethyl]aniline (79)**



Aspect : Solide marron pâle

Rendement = 60% (m = 1,06 g)

Point de fusion : 178 - 180 °C

MS, m/z (%) : 183 (15), 182 ([M-MeO<sub>2</sub>SPhCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 100), 104 (21), 77 (8)

ATR-FTIR (nombre d'onde, cm<sup>-1</sup>) : 3408, 3052, 1602, 1504, 1296, 1144, 757

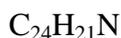
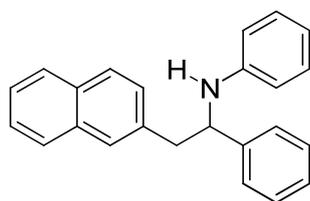
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) : δ 7,73 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H), 7,25-7,15 (m, 7H), 7,05-6,98 (m, 2H), 6,63 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H), 6,50 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 4,55 (t, *J* = 7,0 Hz, 1H), 3,25-3,10 (m, 2H), 2,94 (s, 3H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz) : δ 145,6 ; 144,2 ; 141,4 ; 138,9 ; 130,2 ; 129,2 ; 128,8 ; 127,7 ; 127,5 ; 126,7 ; 118,9 ; 114,6 ; 59,9 ; 44,5 ; 44,1

Analyse élémentaire calculée pour C<sub>21</sub>H<sub>21</sub>NO<sub>2</sub>S : C, 71,76 ; H, 6,02 ; N, 3,99

Analyse élémentaire obtenue pour le produit (79) : C, 68,91 ; H, 5,84 ; N, 3,93

➤ ***N*-[2-(naphthalen-2-yl)-1-phenylethyl]aniline (84)**



Aspect : Huile incolore

Rendement = 56% (m = 1,82 g)

MS, m/z (%) : (%): 183 (15), 182 ([M-C<sub>11</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup>, 100), 104 (18), 77

ATR-FTIR (nombre d'onde, cm<sup>-1</sup>) : 3408, 3051, 1600, 1502, 1315, 1266, 816, 745, 691

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  8,01-7,82 (m, 3H), 7,72 (s, 1H), 7,66-7,12 (m, 10H), 6,78 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 6,64 (dd,  $J_1 = 8,6$  Hz,  $J_2 = 0,9$  Hz, 2H), 4,85 (dd,  $J_1 = 8,1$  Hz,  $J_2 = 5,8$  Hz, 1H), 4,36 (s, 1H), 3,43 (dd,  $J_1 = 14,0$  Hz,  $J_2 = 5,7$  Hz, 1H), 3,31 (dd,  $J_1 = 14,0$  Hz,  $J_2 = 8,2$  Hz, 1H)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  147,3 ; 143,5 ; 135,3 ; 133,6 ; 132,5 ; 129,2 ; 128,8 ; 128,4 ; 128,0 ; 127,8 ; 127,7 ; 127,6 ; 127,3 ; 126,6 ; 126,3 ; 125,8 ; 117,7 ; 113,9 ; 59,2 ; 45,4

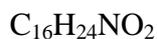
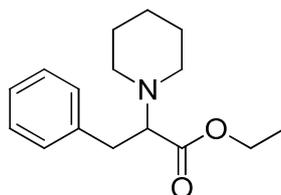
Analyse élémentaire calculée pour  $\text{C}_{24}\text{H}_{21}\text{N}$  : C, 89,12 ; H, 6,54 ; N, 4,33

Analyse élémentaire obtenue pour le produit (84) : C, 88,94 ; H, 6,46 ; N, 4,18

- **Analyses des composés (86) à (100)**

Ces composés ont été décrits dans la publication parue en 2010.<sup>146b</sup>

- **Ethyl 3-phenyl-2-(piperidin-1-yl)propanoate (86)**



Aspect : Huile incolore

Rendement = 95% (m = 2,48 g)

MS, m/z (%) : 188 ( $[\text{M}-\text{CO}_2\text{Et}]^+$ ,79), 170 ( $[\text{M}-\text{PhCH}_2]^+$ ,100), 142 (37), 124 (5), 105 (15), 96 (6)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2933, 1726, 1184, 1148, 1115, 1053, 747, 698

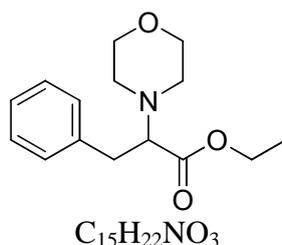
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,29-7,18 (m, 5H), 4,11-4,03 (m, 2H), 3,41 (dd,  $J_1 = 9,8$ ,  $J_2 = 5,5$  Hz, 1H), 3,11-2,94 (m, 2H), 2,77-2,49 (m, 4H), 1,68-1,42 (m, 6H), 1,15 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  171,4 ; 138,4 ; 129,3 ; 128,2 ; 126,3 ; 70,4 ; 59,9 ; 51,1 ; 35,9 ; 26,5 ; 24,6 ; 14,4

HRMS calculée pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 262,1807

HRMS obtenue pour le produit (86) :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 262,1815

- **Ethyl 2-morpholino-3-phenylpropanoate (87)**



Aspect : Huile jaune pâle

Rendement = 83% (m = 2,19 g)

MS, m/z (%) : 191 (9), 190 (79), 173 (8), 172 ( $[M-PhCH_2]^+$ , 100), 144 (36), 105 (10), 91 (6)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $cm^{-1}$ ) : 2959, 1725, 1453, 1154, 1115, 748

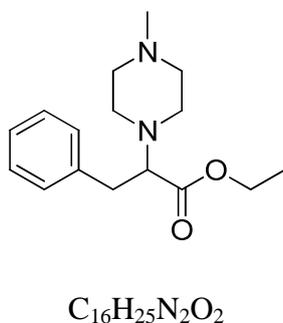
$^1H$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,37-7,15 (m, 5H), 4,18-3,99 (m, 2H), 3,80-3,64 (m, 4H), 3,42 (dd,  $J_1 = 9,3$ ,  $J_2 = 6,0$  Hz, 1H), 3,14-2,90 (m, 2H), 2,81-2,58 (m, 4H), 1,16 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H),

$^{13}C$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  171,0 ; 137,9 ; 129,2 ; 128,3 ; 126,5 ; 69,9 ; 67,3 ; 60,3 ; 50,3 ; 35,5 ; 14,4

HRMS calculée pour  $C_{15}H_{22}NO_3$   $[M+H]^+$  : 264,1600

HRMS obtenue pour le produit (87) :  $[M+H]^+$  : 264,1600

➤ **Ethyl 2-(4-methylpiperazin-1-yl)-3-phenylpropanoate (88)**



Aspect : Huile jaune

Rendement = 41% (m = 1,12 g)

MS, m/z (%) : 276 ( $[M]^+$ , 5), 203 ( $[M-CO_2Et]^+$ , 55), 185 ( $[M-PhCH_2]^+$ , 100), 160 (31), 131 (5), 112 (18), 98 (76), 70 (40), 56 (5)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $cm^{-1}$ ) : 2936, 2794, 1726, 1454, 1284, 1156, 1142, 1011, 747

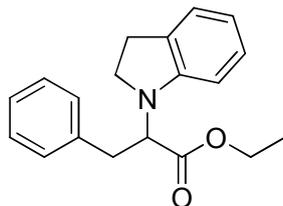
$^1H$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,22-7,13 (m, 5H), 4,02-3,97 (m, 2H), 3,37 (dd,  $J_1 = 9,4$ ,  $J_2 = 5,8$  Hz, 1H), 3,05-2,96 (m, 1H), 2,92-2,86 (m, 1H), 2,76-2,66 (m, 2H), 2,64-2,56 (m, 2H), 2,39 (s, 3H), 2,22 (s, 3H), 1,08 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H),

$^{13}C$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  170,9 ; 138,1 ; 129,2 ; 128,2 ; 126,3 ; 69,5 ; 60,1 ; 55,4 ; 49,6 ; 46,0 ; 35,6 ; 14,3

HRMS calculée pour  $C_{16}H_{25}N_2O_2$   $[M+H]^+$  : 277,1916

HRMS obtenue pour le produit (88) :  $[M+H]^+$  : 277,1908

➤ **Ethyl 2-(indolin-1-yl)-3-phenylpropanoate (89)**



$C_{19}H_{21}NO_2$

Aspect : Huile jaune

Rendement = 89% (m = 2,63 g)

MS, m/z (%) : 295 ( $[M]^+$ , 12), 222 ( $[M-CO_2Et]^+$ , 26), 204 ( $[M-PhCH_2]^+$ , 100), 176 (52), 130 (51), 105 (8), 91 (12)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $cm^{-1}$ ) : 3027, 1729, 1605, 1488, 1256, 1158, 1024, 742, 698

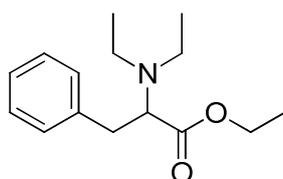
$^1H$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,55-7,22 (m, 5H), 7,21-7,04 (m, 2H), 6,76-6,70 (m, 1H), 6,60-6,56 (m, 1H), 4,50 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 4,14 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,73 (t,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 3,41-3,34 (m, 1H), 3,22-3,14 (m, 1H), 3,10-2,99 (m, 2H), 1,17 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H)

$^{13}C$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  171,5 ; 150,5 ; 137,8 ; 129,9 ; 129,0 ; 128,5 ; 127,2 ; 126,7 ; 124,6 ; 117,9 ; 106,9 ; 60,7 ; 60,3 ; 48,6 ; 35,5 ; 28,3 ; 14,2

HRMS calculée pour  $C_{19}H_{21}NO_2Na$   $[M+Na]^+$  : 318,1470

HRMS obtenue pour le produit (89) :  $[M+Na]^+$  : 318,1478

➤ **Ethyl 2-(diethylamino)-3-phenylpropanoate (90)**



$C_{15}H_{24}NO_2$

Aspect : Huile jaune pâle

Rendement = 93% (m = 2,33 g)

MS, m/z (%) : 177 (14), 176 ([M-CO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup>, 100), 159 (7), 158 ([M-PhCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 89), 148 (8), 131 (5), 130 (39), 105 (11), 84 (5), 56 (5)

ATR-FTIR (nombre d'onde, cm<sup>-1</sup>) : 3029, 2970, 1726, 1157, 747, 698

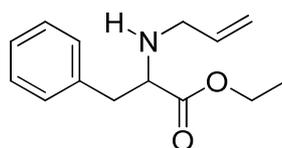
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) : δ 7,20-7,09 (m, 5H), 4,02-3,96 (m, 2H), 3,53 (dd, *J*<sub>1</sub> = 8,4, *J*<sub>2</sub> = 6,5 Hz, 1H), 2,99 (dd, *J*<sub>1</sub> = 13,4, *J*<sub>2</sub> = 8,9 Hz, 1H), 2,81 (dd, *J*<sub>1</sub> = 13,4, *J*<sub>2</sub> = 6,2 Hz, 1H), 2,77-2,65 (m, 2H), 2,53-2,40 (m, 2H), 1,08 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H), 0,81 (t, *J* = 7,1 Hz, 6H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz) : δ 172,7, 138,8, 128,9, 128,1, 126,2, 65,0, 60,0, 44,5, 36,4, 14,3, 13,8

HRMS calculée pour C<sub>15</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 250,1807

HRMS obtenue pour le produit (90) : [M+H]<sup>+</sup> : 250,1811

➤ **Ethyl 2-(allylamino)-3-phenylpropanoate (91)**



Aspect : Huile jaune

Rendement = 80% (m = 1,86 g)

MS, m/z (%) : 160 ([M-CO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup>, 75), 142 ([M-PhCH<sub>2</sub>]<sup>+</sup>, 100), 128 (24), 114 (45), 91 (38), 68 (30)

ATR-FTIR (nombre d'onde, cm<sup>-1</sup>) : 3228, 3029, 1729, 1418, 1027, 919, 743, 699

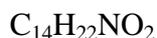
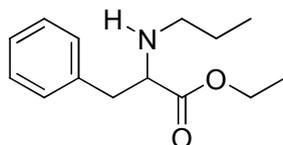
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) : δ 7,22-7,08 (m, 5H), 5,78-5,68 (m, 1H), 5,06-4,97 (m, 2H), 4,01 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,45 (t, *J* = 6,9 Hz, 1H), 3,22-3,16 (m, 1H), 3,03 (dd, *J*<sub>1</sub> = 13,9, *J*<sub>2</sub> = 6,1 Hz, 1H), 2,92-2,82 (m, 2H), 1,61 (s, 1H), 1,06 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H),

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz) : δ 174,6 ; 137,3 ; 136,2 ; 129,3 ; 128,4 ; 126,7 ; 116,4 ; 62,1 ; 60,6 ; 50,6 ; 39,8 ; 14,2

HRMS calculée pour C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 234,1494

HRMS obtenue pour le produit (91) : [M+H]<sup>+</sup> : 234,1498

➤ **Ethyl 3-phenyl-2-(propylamino)propanoate (92)**



Aspect : Huile incolore

Rendement = 83% (m = 1,95 g)

MS, m/z (%) : 236 ( $[\text{M}+\text{H}]^+$ , 5), 162 ( $[\text{M}-\text{CO}_2\text{Et}]^+$ , 100), 144 ( $[\text{M}-\text{PhCH}_2]^+$ , 83), 132 (15), 120 (63), 116 (51), 103 (16), 91 (23), 77 (8), 70 (15)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3230, 2959, 2933, 1730, 1455, 1031, 743, 698

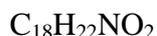
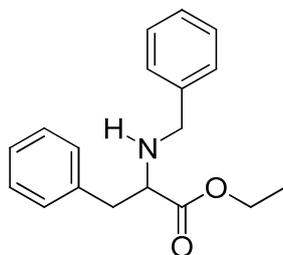
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,22-7,10 (m, 5H), 4,02 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,42 (t,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 2,93-2,81 (m, 2H), 2,51-2,34 (m, 2H), 1,53 (s, 1H), 1,44-1,33 (m, 2H), 1,07 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 0,79 (t,  $J = 7,4$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  174,8 ; 137,4 ; 129,2 ; 128,4 ; 126,6 ; 63,1 ; 60,5 ; 50,0 ; 39,8 ; 23,2 ; 14,2 ; 11,6

HRMS calculée pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 236,1651

HRMS obtenue pour le produit (92) :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 236,1648

➤ **Ethyl 2-(benzylamino)-3-phenylpropanoate (93)**



Aspect : Huile incolore

Rendement = 74% (m = 2,09 g)

MS, m/z (%) : 210 ( $[\text{M}-\text{CO}_2\text{Et}]^+$ , 33), 192 ( $[\text{M}-\text{PhCH}_2]^+$ , 70), 118 (11), 91 (100), 65 (5)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3333, 3028, 2980, 1728, 1454, 1027, 736, 696

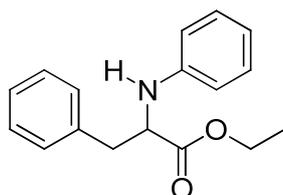
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,21-7,09 (m, 10H), 4,02 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,74 (d,  $J = 13,2$  Hz, 1H), 3,57 (d,  $J = 13,2$  Hz, 1H), 3,45 (t,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 2,88 (d,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 1,75 (s, 1H), 1,09 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  174,7 ; 139,7 ; 137,4 ; 129,3 ; 128,4 ; 128,2 ; 127,0 ; 126,7 ; 62,2 ; 60,6 ; 52,0 ; 39,8 ; 14,2

HRMS calculée pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 284,1651

HRMS obtenue pour le produit (93) :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 284,1653

➤ **Ethyl 3-phenyl-2-(phenylamino)propanoate (94)**



$\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$

Aspect : Huile marron claire

Rendement = 65% (m = 1,76 g)

MS, m/z (%) : 269 ( $[\text{M}]^+$ , 11), 196 ( $[\text{M}-\text{CO}_2\text{Et}]^+$ , 31), 178 ( $[\text{M}-\text{PhCH}_2]^+$ , 100), 150 (12), 132 (7), 118 (52), 104 (74), 77 (18)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3391, 3055, 3028, 2981, 1730, 1601, 1506, 1497, 1189, 1027, 746, 692

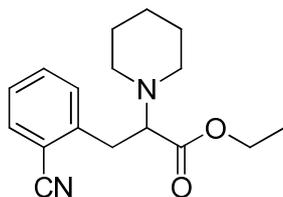
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,37-7,21 (m, 7H), 6,80 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 6,69 (t,  $J = 7,8$  Hz, 2H), 4,42 (t,  $J = 6,3$  Hz, 1H), 4,21 (s, 1H), 4,17 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,24-3,15 (m, 2H), 1,22 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H)

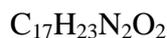
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  173,2 ; 146,5 ; 136,5 ; 129,4 ; 128,5 ; 127,0 ; 118,5 ; 113,7 ; 61,2 ; 57,8 ; 38,7 ; 14,2

HRMS calculée pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{19}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 292,1313

HRMS obtenue pour le produit (94) :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 292,1317

➤ **Ethyl 3-(2-cyanophenyl)-2-(piperidin-1-yl)propanoate (95)**





Aspect : Huile incolore

Rendement = 65% (m = 2,24 g)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2936, 2226, 1713, 1450, 1337, 1170, 762

MS, m/z (%) : 213 ( $[\text{M}-\text{CO}_2\text{Et}]^+$ , 100), 184 ( $[\text{M}-\text{NCPH}]^+$ , 16), 170 ( $[\text{M}-\text{NCPHCH}_2]^+$ , 81), 142 (24), 82 (107)

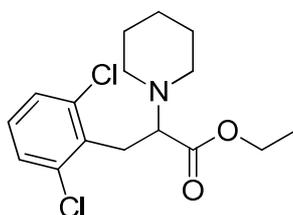
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,61 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,49 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,36-7,27 (m, 2H), 4,18-4,05 (m, 2H), 3,52-3,48 (m, 1H), 3,22-3,20 (m, 2H), 2,77-2,71 (m, 2H), 2,52-2,47 (m, 2H), 1,56-1,51 (m, 4H), 1,44-1,39 (m, 2H), 1,19 (t,  $J = 7,2$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  170,9 ; 142,8 ; 132,8 ; 132,4 ; 130,7 ; 126,9 ; 118,0 ; 113,1 ; 69,0 ; 60,4 ; 51,1 ; 33,7 ; 26,4 ; 24,5 ; 14,4

HRMS calculée pour  $\text{C}_{17}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 287,1760

HRMS obtenue pour le produit (95) :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 287,1748

➤ **Ethyl 3-(2,6-dichlorophenyl)-2-(piperidin-1-yl)propanoate (96)**



Aspect : Huile orange

Rendement = 87% (m = 2,87 g)

MS, m/z (%) : 299 (6), 281 (6), 259 (6), 258 (40), 257 (10), 256 ( $[\text{M}-\text{CO}_2\text{Et}]^+$ , 64), 190(5), 175 (9), 173 (6), 171 (11), 170 ( $[\text{M}-\text{Cl}_2\text{PhCH}_2]^+$ , 100), 168 (5), 164 (6), 161 (7), 159 (7), 143 (7), 142 (31), 137 (6), 124 (5), 69 (5)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2934, 1727, 1561, 1434, 1180, 1158, 1105, 1034, 767

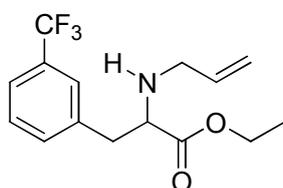
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,17 (d,  $J = 8,0$  Hz, 2H), 6,98 (t,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 4,07-4,00 (m, 2H), 3,55 (t,  $J = 7,5$  Hz, 1H), 3,29 (dd,  $J_1 = 13,7$ ,  $J_2 = 8,0$  Hz, 1H), 3,15 (dd,  $J_1 = 13,7$ ,  $J_2 = 7,1$  Hz, 1H), 2,73-2,68 (m, 2H), 2,43-2,39 (m, 2H), 1,46-1,40 (m, 4H), 1,34-1,30 (m, 2H), 1,11 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  171,6 ; 136,0 ; 135,3 ; 128,1 ; 127,8 ; 66,6 ; 60,1 ; 51,3 ; 30,8 ; 26,4 ; 24,5 ; 14,4

HRMS calculée pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 330,1028

HRMS obtenue pour le produit (96) :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 330,1020

➤ **Ethyl 2-(allylamino)-3-(3-(trifluoromethyl)phenyl)propanoate (97)**



Aspect : Huile jaune

Rendement = 80% (m = 2,41 g)

MS, m/z (%) : 302 ( $[\text{M}+1]^+$ , 5), 228 ( $[\text{M}-\text{CO}_2\text{Et}]^+$ , 88), 208 (14), 191 (10), 159 (22), 142 ( $[\text{M}-\text{F}_3\text{CPhCH}_2]^+$ , 100), 114 (40), 91 (7), 68 (24)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3350, 2983, 1730, 1326, 1161, 1121, 1026, 702

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,50-7,38 (m, 4H), 5,86-5,76 (m, 1H), 5,17-5,07 (m, 2H), 4,11 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,53 (t,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 3,28 (dd,  $J_1 = 13,9$ ,  $J_2 = 5,9$  Hz, 1H), 3,13 (dd,  $J_1 = 13,9$ ,  $J_2 = 6,1$  Hz, 1H), 3,07-2,94 (m, 2H), 1,78 (s, 1H), 1,16 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H)

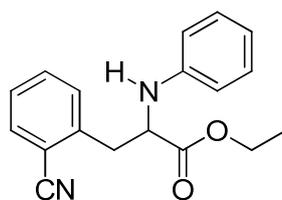
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  174,3 ; 138,4 ; 136,0 ; 132,8 ; 130,6 (q,  $J = 32,2$  Hz) ; 128,8 ; 126,0 (q,  $J = 3,8$  Hz) ; 124,1 (q,  $J = 272,3$  Hz) ; 123,5 (q,  $J = 3,8$  Hz) ; 116,6 ; 61,7 ; 60,8 ; 50,6 ; 39,5 ; 14,1

$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz) :  $\delta$  -62,67

HRMS calculée pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 302,1368

HRMS obtenue pour le produit (97) :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 302,1365

➤ **Ethyl 3-(2-cyanophenyl)-2-(phenylamino)propanoate (98)**



Aspect : Huile jaune

Rendement = 55% (m = 1,62 g)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3372, 2981, 2224, 1731, 1601, 1507, 1184, 1024, 749, 692

MS, m/z (%) : 295 (5), 294 ( $[\text{M}]^+$ , 35), 222 (17), 221 ( $[\text{M}-\text{CO}_2\text{Et}]^+$ , 98), 219 (16), 205 (7), 204 (41), 179 (14), 178 ( $[\text{M}-\text{NCPHCH}_2]^+$ , 100), 150 (11), 128 (5), 104 (37), 77 (11)

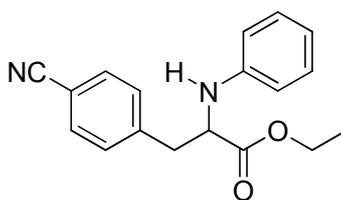
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,56 (dd,  $J_1 = 7,8$ ,  $J_2 = 1,0$  Hz, 1H), 7,44 (dd,  $J_1 = 7,7$ ,  $J_2 = 1,3$  Hz, 1H), 7,31-7,25 (m, 2H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,69-6,65 (m, 1H), 6,57-6,55 (m, 2H), 4,36 (t,  $J = 6,8$  Hz, 1H), 4,12-4,02 (m, 2H), 3,33-3,21 (m, 2H), 1,11 (t,  $J = 7,1$  Hz 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  172,5 ; 146,1 ; 140,8 ; 133,0 ; 132,8 ; 130,6 ; 129,4 ; 127,5 ; 118,8 ; 118,1 ; 113,7 ; 113,3 ; 61,6 ; 57,4 ; 37,4 ; 14,1

HRMS calculée pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 317,1266

HRMS obtenue pour le produit (98) :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 317,1260

➤ **Ethyl 3-(4-cyanophenyl)-2-(phenylamino)propanoate (99)**



Aspect : Huile jaune

Rendement = 77% (m = 2,27 g)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3348, 3026, 2912, 2228, 1717, 1603, 1520, 1291, 1194, 826, 747, 694

MS, m/z (%) : 294 ( $[\text{M}]^+$ , 11), 221 ( $[\text{M}-\text{CO}_2\text{Et}]^+$ , 34), 178 ( $[\text{M}-\text{NCPHCH}_2]^+$ , 100), 150 (13), 132 (6), 118 (12), 104 (60), 77 ( $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ , 15)

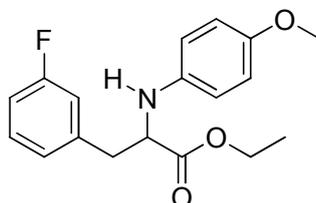
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,59 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,31-7,27 (m, 2H), 7,23-7,18 (m, 2H), 6,79 (t,  $J = 8,3$  Hz, 1H), 6,63 (d,  $J = 8,3$  Hz, 2H), 4,40 (t,  $J = 6,1$  Hz, 1H), 4,21-4,11 (m, 2H), 3,26-3,14 (m, 2H), 1,21 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  172,4 ; 145,9 ; 142,2 ; 132,2 ; 130,2 ; 129,5 ; 118,9 ; 113,7 ; 110,9 ; 61,5 ; 57,4 ; 38,5 ; 14,2

HRMS calculée pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 317,1266

HRMS obtenue pour le produit (99) :  $[\text{M}+\text{Na}]^+$  : 317,1272

➤ **Ethyl 3-(3-fluorophenyl)-2-(4-methoxyphenylamino)propanoate (100)**



Aspect : Huile orange

Rendement = 67% ( $m = 2,13$  g)

MS,  $m/z$  (%) : 317 ( $[\text{M}]^+$ , 18), 299 (11), 244 ( $[\text{M}-\text{CO}_2\text{Et}]^+$ , 15), 226 (7), 208 ( $[\text{M}-\text{FPhCH}_2]^+$ , 100), 162 (12), 134 (95), 109 (5)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3365, 2936, 2835, 2588, 1733, 1511, 1175, 1139, 1030, 823, 785

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,26-7,20 (m, 1H), 6,97-6,83 (m, 3H), 6,83-6,73 (m, 4H), 4,29-4,25 (m, 1H), 4,05 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 3,72 (s, 3H), 3,26-3,10 (m, 2H), 1,09 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  171,7 ; 162,7 (d,  $J = 245,9$  Hz) ; 154,6 ; 138,6 (d,  $J = 7,4$  Hz) ; 137,0 ; 129,9 (d,  $J = 8,3$  Hz) ; 125,1 (d,  $J = 2,9$  Hz) ; 117,8 ; 116,3 (d,  $J = 21,3$  Hz) ; 114,9 ; 113,9 (d,  $J = 21,0$  Hz) ; 61,4 ; 60,7 ; 55,6 ; 37,8 ; 14,0

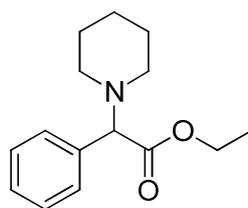
HRMS calculée pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{FNO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 318,1505

HRMS obtenue pour le produit (100) :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 318,1519

## II. Analyse des composés décrits au chapitre III

Ces composés ont été décrits dans la publication parue en 2010.<sup>140</sup>

➤ **Ethyl 2-phenyl-2-(piperidin-1-yl)acetate (102)**



Aspect : Huile orange

Rendement = 88% (m = 1,09 g)

MS, m/z (%) : 174 ( $[M-CO_2Et]^+$ , 100), 117 (7), 91 (53)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $cm^{-1}$ ) : 3029, 2933, 2851, 2801, 2758, 1731, 1210, 1150, 1116, 1037, 728, 697

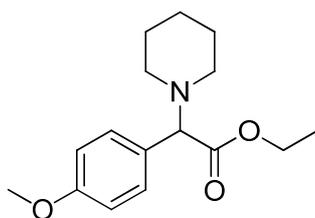
$^1H$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,38-7,35 (m, 2H), 7,25-7,19 (m, 3H), 4,13-4,01 (m, 2H), 3,88 (s, 1H), 2,33-2,31 (m, 4H), 1,54-1,49 (m, 4H), 1,38-1,32 (m, 2H), 1,12 (t,  $J = 6,9$  Hz, 3H)

$^{13}C$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  171,8 ; 136,4 ; 128,8 ; 128,4 ; 128,1 ; 75,0 ; 60,7 ; 52,4 ; 25,8 ; 24,4 ; 14,2

HRMS calculée pour  $C_{15}H_{22}NO_2$   $[M+H]^+$  : 248,1651

HRMS obtenue pour le produit (102) :  $[M+H]^+$  : 248,1634

➤ **Ethyl 2-(4-methoxyphenyl)-2-(piperidin-1-yl)acetate (104)**



Aspect : Huile jaune

Rendement = 62% (m = 0,86 g)

MS, m/z (%) : 174 ( $[M-CO_2Et]^+$ , 100), 117 (7), 91 (53)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $cm^{-1}$ ) : 2633, 1731, 1610, 1510, 1245, 1151, 1067, 835

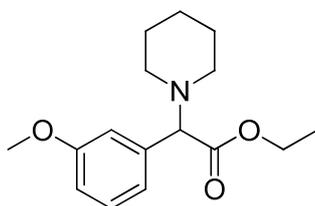
$^1H$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,28 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 6,79 (d,  $J = 8,7$  Hz, 2H), 4,16-4,00 (m, 2H), 3,81 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 2,45-2,20 (m, 4H), 1,55-1,47 (m, 4H), 1,38-1,32 (m, 2H), 1,13 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  172,1 ; 159,5 ; 130,0 ; 128,3 ; 113,8 ; 74,4 ; 60,7 ; 55,3 ; 52,4 ; 25,8 ; 24,4 ; 14,2

HRMS calculée pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 278,1756

HRMS obtenue pour le produit (104) :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 278,1745

➤ **Ethyl 2-(3-methoxyphenyl)-2-(piperidin-1-yl)acetate (105)**



$\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_3$

Aspect : Huile orange

Rendement = 60% (m = 0,84 g)

MS, m/z (%) : 204 ( $[\text{M}-\text{CO}_2\text{Et}]^+$ , 100), 121 (14)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2934, 2835, 2758, 1732, 1254, 1152, 1029, 693

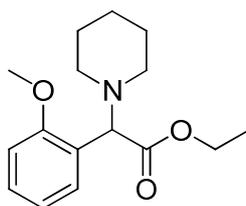
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,17 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 7,01 (s, 1H), 6,95 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 6,79 (dd,  $J_1 = 8,2$ ,  $J_2 = 2,6$  Hz, 1H), 4,16-4,04 (m, 3H), 3,75 (s, 3H), 2,51-2,41 (m, 4H), 1,62-1,56 (m, 4H), 1,41-1,36 (m, 2H), 1,14 (t,  $J = 8,2$  Hz, 3H)

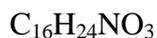
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  171,1 ; 159,8 ; 136,7 ; 129,4 ; 121,5 ; 114,3 ; 74,1 ; 61,0 ; 55,4 ; 52,2 ; 25,3 ; 24,1 ; 14,1

HRMS calculée pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 278,1756

HRMS obtenue pour le produit (105) :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 278,1750

➤ **Ethyl 2-(2-methoxyphenyl)-2-(piperidin-1-yl)acetate (106)**





Aspect : Huile jaune

Rendement = 57% (m = 0,79 g)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2933, 2851, 2804, 2757, 1735, 1242, 1180, 1152, 1027, 754

MS, m/z (%) : 204 ( $[\text{M}-\text{CO}_2\text{Et}]^+$ , 100), 188 (8), 121 (10)

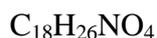
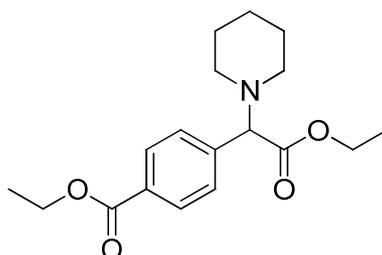
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,43-7,40 (m, 1H), 7,22-7,18 (m, 1H), 6,90 (dd,  $J_1 = 7,5$ ,  $J_2 = 1,0$  Hz, 1H), 6,80 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 4,51 (s, 1H), 4,14-4,03 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 2,43 (s, 4H), 1,54-1,53 (m, 4H), 1,37-1,33 (m, 2H), 1,13 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  171,6 ; 157,6 ; 129,6 ; 129,0 ; 120,6 ; 110,8 ; 66,3 ; 60,5 ; 55,6 ; 52,1 ; 26,0 ; 24,3 ; 14,3

HRMS calculée pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 278,1756

HRMS obtenue pour le produit (106) :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 278,1748

➤ **Ethyl 4-(2-ethoxy-2-oxo-1-(piperidin-1-yl)ethyl)benzoate (108)**



Aspect : Huile jaune

Rendement = 97% (m = 1,55 g)

MS, m/z (%) : 246 ( $[\text{M}-\text{CO}_2\text{Et}]^+$ , 100), 218 (31), 135 (5)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2980, 2935, 2853, 2805, 2759, 1717, 1272, 1152, 1103, 1022, 775

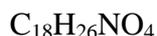
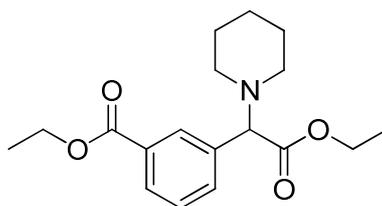
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,94 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,46 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 4,29 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 4,14-4,03 (m, 2H), 3,97 (s, 1H), 2,33 (s, 4H), 1,54-1,50 (m, 4H), 1,38-1,30 (m, 5H), 1,14 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  171,2 ; 166,4 ; 141,5 ; 130,3 ; 129,7 ; 128,8 ; 74,7 ; 61,0 (2 pics), 52,4 ; 25,8 ; 24,3 ; 14,4 ; 14,1

HRMS calculée pour  $\text{C}_{18}\text{H}_{26}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 320,1862

HRMS obtenue pour le produit (108) :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 320,1858

➤ **Ethyl 3-(2-ethoxy-2-oxo-1-(piperidin-1-yl)ethyl)benzoate (109)**



Aspect : Huile jaune

Rendement = 54% (m = 0,87 g)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $cm^{-1}$ ) : 2980, 2935, 2852, 2805, 2759, 1718, 1153, 1108, 1081, 744

MS, m/z (%) : 246 ( $[M-CO_2Et]^+$ , 100), 218 (25)

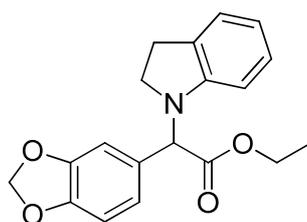
$^1H$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,99 (s, 1H), 7,92 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,63 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,35 (t,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 4,38 (q,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 4,17-3,98 (m, 2H), 3,97 (s, 1H), 2,33 (s, 4H), 1,56-1,50 (m, 4H), 1,38-1,31 (m, 5H), 1,14 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H),

$^{13}C$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  171,4 ; 166,4 ; 133,1 ; 130,7 ; 130,0 ; 129,4 ; 128,6 ; 74,6 ; 61,1 ; 52,3 ; 25,8 ; 24,3 ; 14,4 ; 14,2

HRMS calculée pour  $C_{18}H_{26}NO_4$   $[M+H]^+$  : 320,1862

HRMS obtenue pour le produit (109) :  $[M+H]^+$  : 320,1862

➤ **Ethyl (benzo[1,3]dioxol-5-yl)-(2,3-dihydro-indol-1-yl)-acetate (115)**



Aspect : Huile marron claire

Rendement = 67% (m = 1,09 g)

MS, m/z (%) : 25 ( $M^+$ , 13), 253 (15), 252 ( $[M-CO_2Et]^+$ , 100), 194 (6), 192 (5), 135 (29), 130 (20), 77 (5)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $cm^{-1}$ ) : 2979, 1736, 1605, 1503, 1442, 1234, 1173, 1157, 1035, 1025, 933, 743

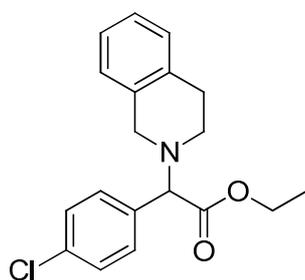
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  6,99-6,92 (m, 2H), 6,84 (s, 1H), 6,77 (d,  $J = 8,1$  Hz, 1H), 6,70 (d,  $J = 8,0$  Hz, 1H), 6,59 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 6,34 (d,  $J = 7,8$  Hz, 1H), 5,87 (s, 2H), 5,04 (s, 1H), 4,18-4,07 (m, 2H), 3,54 (q,  $J = 8,8$  Hz, 1H), 3,12-3,06 (m, 1H), 2,91-2,77 (m, 2H), 1,15 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  171,3 ; 150,9 ; 148,0 ; 147,7 ; 130,4 ; 129,0 ; 127,2 ; 124,7 ; 122,2 ; 118,4 ; 109,1 ; 108,3 ; 107,0 ; 101,3 ; 63,8 ; 61,1 ; 50,0 ; 28,2 ; 14,3

HRMS calculée pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{NO}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 326,1392

HRMS obtenue pour le produit (115) :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 326,1390

➤ **Ethyl 2-(4-chlorophenyl)-2-(3,4-dihydroisoquinolin-2(1H)-yl)acetate (116)**



Aspect : Huile orange

Rendement = 66% (m = 1,09 g)

MS, m/z (%) : 256 ( $[\text{M}-\text{CO}_2\text{Et}]^+$ , 100), 125 (8), 105 (9)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2979, 1732, 1489, 1090, 1015, 744

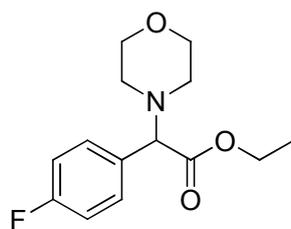
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz) : 7,39 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,27 (d,  $J = 8,5$  Hz, 2H), 7,06-7,01 (m, 3H), 6,87 (d,  $J = 6,9$  Hz, 1H), 4,16-4,09 (m, 3H), 3,65-3,55 (m, 2H), 2,82-2,67 (m, 4H), 1,16 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) : 171,2 ; 134,8 ; 134,3 ; 134,2 ; 134,1 ; 130,1 ; 128,9 ; 128,7 ; 126,7 ; 126,3 ; 125,7 ; 72,8 ; 61,2 ; 53,7 ; 48,3 ; 28,8 ; 14,2

HRMS calculée pour  $\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{ClNO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 330,1261

HRMS obtenue pour le produit (116) :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 330,1253

➤ **Ethyl 2-(4-fluorophenyl)-2-morpholinoacetate (117)**



Aspect : Huile jaune

Rendement = 78% (m = 1,05 g)

MS, m/z (%) : 194 ( $[\text{M}-\text{CO}_2\text{Et}]^+$ , 100), 123 (13), 109 (15)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2957, 2856, 1753, 1507, 1155, 1115, 1029, 808

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,39-7,35 (m, 2H), 6,99-6,95 (m, 2H), 4,14-4,02 (m, 2H), 3,87 (s, 1H), 3,67-3,65 (m, 4H), 2,38 (s, 4H), 1,13 (t,  $J=7,2$  Hz, 3H)

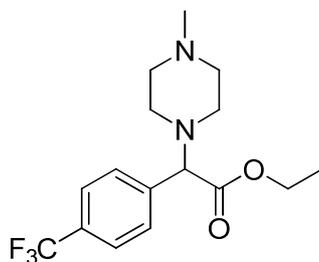
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  172,0 ; 162,8 (d,  $J = 247,4$  Hz) ; 130,5 (d,  $J = 8,1$  Hz) ; 115,6 (d,  $J = 21,5$  Hz) ; 73,7 ; 66,8 ; 61,1 ; 51,5 ; 14,1

$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz):  $\delta$  -113,51

HRMS calculée pour  $\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{FNO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 268,1349

HRMS obtenue pour le produit (117) :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 268,1346

➤ **Ethyl 2-(4-methylpiperazin-1-yl)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)acetate (118)**



Aspect : Huile jaune

Rendement = 37% (m = 0,62 g)

MS, m/z (%) : 330 ( $[\text{M}]^+$ , 17), 257 ( $[\text{M}-\text{CO}_2\text{Et}]^+$ , 100), 214 (31), 159 (8), 98 (6), 70 (13)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2940, 2799, 1735, 1323, 1161, 1122, 1066, 840

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,55-7,50 (m, 4H), 4,16-4,01 (m, 2H), 3,97 (s, 1H), 2,44 (s, 8H), 2,24, (s, 3H), 1,14 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H)

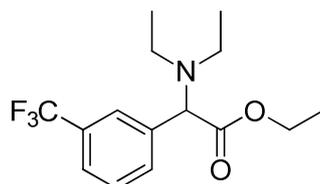
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  170,7 ; 140,1 (q,  $J = 1,3$  Hz) ; 130,6 (q,  $J = 32,4$  Hz) ; 129,1 ; 125,5 (q,  $J = 3,8$  Hz) ; 124,0 (q,  $J = 273,2$  Hz) ; 73,7 ; 61,3 ; 54,8 ; 50,8 ; 45,8 ; 14,1

$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz):  $\delta$  -62,66

HRMS calculée pour  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 331,1633

HRMS obtenue pour le produit (118) :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 331,1648

➤ **Ethyl 2-(diethylamino)-2-(3-(trifluoromethyl)phenyl)acetate (119)**



$\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}_2$

Aspect : Huile jaune

Rendement = 84% (m = 1,28 g)

MS, m/z (%) : 231 (14), 230 ( $[\text{M}-\text{CO}_2\text{Et}]^+$ , 100), 214 (6), 203 (6), 202 (30), 175 (7), 174 (16), 159 (17), 127 (18), 109 (6)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2973, 1734, 1447, 1329, 1160, 1123, 1073, 1026, 796, 710, 660

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,65 (s, 1H), 7,55 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,45 (d,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 7,35 (t,  $J = 7,7$  Hz, 1H), 4,46 (s, 1H), 4,16-4,06 (m, 2H), 2,54 (q,  $J = 7,1$  Hz, 4H), 1,14 (t,  $J = 7,1$  Hz, 3H), 0,91 (t,  $J = 7,2$  Hz, 6H)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  170,6 ; 137,8 ; 131,0 ; 129,6 (q,  $J = 32,3$  Hz) ; 127,7 ; 124,4 (q,  $J = 3,8$  Hz) ; 124,1 (q,  $J = 261,4$  Hz) ; 123,6 (q,  $J = 3,8$  Hz) ; 67,7 ; 59,8 ; 42,8 ; 13,1 ; 11,0

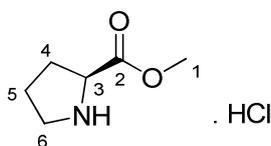
$^{19}\text{F}$  NMR (376 MHz):  $\delta$  -62,71

HRMS calculée pour  $\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 304,1524

HRMS obtenue pour le produit (119) :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 304,1534

### III. Analyse des produits décrits au chapitre IV

➤ **(S)-méthyl pyrrolidine-2-carboxylate (123)**



$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{NO}_2 \cdot \text{HCl}$

Aspect : Huile incolore

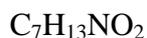
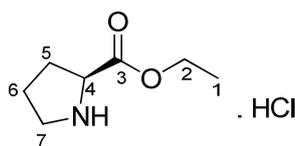
Rendement = 100% (m = 6,62 g)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3377, 2900 (large), 2737 (large), 1738, 1592, 1567, 1442, 1342, 1236, 1090, 1042, 1003, 918, 850, 657

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  4,46 (dd,  $J_1 = J_2 = 7,8$  Hz,  $\text{H}_3$ ), 3, 86 (s, 3H,  $\text{H}_1$ ), 3,47-3,36 (m,  $2\text{H}_6$ ), 2,50-2,40 (m,  $\text{H}_4$ ), 2,21-2,14 (m,  $\text{H}_5$ ), 2,13-2,04 (m,  $2\text{H}_6$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  170,6 ; 60,7 ; 53,9 ; 47,2 ; 29,3 ; 24,5

➤ (S)-éthyl pyrrolidine-2-carboxylate (124)



Aspect : Huile incolore

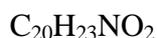
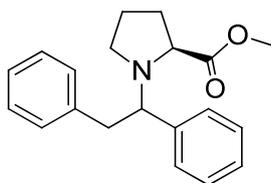
Rendement = 100% (m = 7,18 g)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3376, 2901 (large), 2737 (large), 1738, 1567, 1441, 1355, 1234, 1091, 1042, 1002, 918, 658

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  4,43 (dd,  $J_1 = 8,4$  Hz,  $J_2 = 6,8$  Hz,  $\text{H}_4$ ), 4,32 (q,  $J = 7,1$  Hz,  $2\text{H}_2$ ), 3,39 (m,  $2\text{H}_7$ ), 2,44 (m,  $\text{H}_5$ ), 2,12 (m,  $\text{H}_5$ ), 2,08 (m,  $2\text{H}_6$ ), 1,33 (t,  $J = 7,0$  Hz,  $3\text{H}_1$ )

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  170,2 ( $\text{C}_3$ ) ; 64,0 ( $\text{C}_2$ ) ; 60,8 ( $\text{C}_4$ ) ; 47,2 ( $\text{C}_7$ ) ; 29,4 ( $\text{C}_5$ ) ; 24,6 ( $\text{C}_6$ ) ; 14,4 ( $\text{C}_1$ )

➤ (2S)-methyl 1-(1,2-diphenylethyl)pyrrolidine-2-carboxylate (125)



Aspect : Huile jaune

Rendement = 60% (m = 0,33 g)

R<sub>f</sub> (Pentane/dichlorométhane/triéthylamine : 87/10/3) : 0,55

MS, m/z (%) : 250 ([M-CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>, 5), 218 ([M-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>, 100), 181 ([C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>]<sup>+</sup>, 7), 121 (92), 91 ([C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>, 10), 70 (7)

ATR-FTIR (nombre d'onde, cm<sup>-1</sup>) : 3062, 3025, 2974, 1729, 1600, 1495, 1453, 1171, 1079, 747, 698

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) : δ 7,15-7,09 (m, 5H), 7,06-7,01(m, 3H), 6,85-6,81 (m, 2H), 3,72 (dd, J<sub>1</sub> = 10,9 Hz, J<sub>2</sub> = 4,4 Hz, 1H), 3,53 (dd, J<sub>1</sub> = 9,8, J<sub>2</sub> = 3,6, 1H), 3,43 (s, 3H), 3,36 (dd, J<sub>1</sub> = 12,8 Hz, J<sub>2</sub> = 4,1 Hz, 1H), 2,95-2,88 (m, 1H), 2,71-2,63 (m, 1H), 2,14-2,07 (m, 1H), 1,99-1,77 (m, 4H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz) : δ 177,3 ; 142,3 ; 140,2 ; 130,5 ; 130,3 ; 129,0 ; 128,9 ; 128,4 ; 126,8 ; 72,8 ; 65,0 ; 53,7 ; 52,0 ; 42,9 ; 31,1 ; 24,7

HRMS calculée pour C<sub>20</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 310,1807

HRMS obtenue pour le produit (125) : [M+H]<sup>+</sup> : 310,1804

➤ **(2S)-ethyl 1-(1,2-diphenylethyl)pyrrolidine-2-carboxylate (127)**



C<sub>21</sub>H<sub>25</sub>NO<sub>2</sub>

Aspect : Huile jaune pâle

Rendement = 45% (m = 291 mg)

R<sub>f</sub> (Pentane/dichlorométhane/triéthylamine : 87/10/3) : 0,60

ATR-FTIR (nombre d'onde, cm<sup>-1</sup>) : 3062, 3028, 2975, 1727, 1602, 1495, 1453, 1369, 1269, 1174, 1080, 1028, 747, 698

MS, m/z (%) : 250 ([M-CO<sub>2</sub>C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 8), 232 ([M-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>, 100), 204 (60), 181 ([C<sub>14</sub>H<sub>13</sub>]<sup>+</sup>, 8), 135 (15), 91 ([C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>, 6), 70 (39)

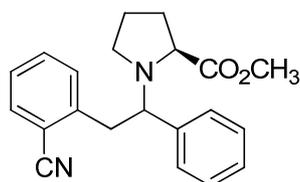
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) : δ 7,16-7,14 (m, 1H), 7,13 (d, J = 4,4 Hz, 2H), 7,12-7,10 (m, 2H), 7,06-7,04 (m, 2H), 7,04-7,00 (m, 1H), 6,85-6,81 (m, 2H), 3,75 (dd, J<sub>1</sub> = 10,8 Hz, J<sub>2</sub> = 4,0 Hz, 1H), 3,53 (dd, J<sub>1</sub> = 6,1 Hz, J<sub>2</sub> = 3,5 Hz, 1H), 3,50 (q, J = 7,0 Hz, 2H), 3,37 (dd, J<sub>1</sub> = 13,2 Hz, J<sub>2</sub> = 4,1 Hz, 1H), 3,30-3,25 (m, 1H), 2,91 (dd, J<sub>1</sub> = 12,7 Hz, J<sub>2</sub> = 10,6 Hz, 1H), 2,71-2,64 (m, 1H), 2,18-2,01 (m, 2H), 1,97-1,76 (m, 2H), 1,19 (t, J = 7,0 Hz, 3H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz) : 177,0 ; 142,6 ; 140,1 ; 130,5 ; 130,3 ; 128,9 ; 128,4 ; 126,8 ; 72,8 ; 65,1 ; 61,5 ; 53,8 ; 51,2 ; 42,7 ; 31,1 ; 24,7 ; 14,5

HRMS calculée pour  $C_{21}H_{25}NO_2$  :  $[M+H]^+$  : 324,1964

HRMS obtenue pour le produit (126) :  $[M+H]^+$  : 324,1976

➤ **(2S)-methyl 1-(2-(2-cyanophenyl)-1-phenylethyl)pyrrolidine-2-carboxylate (129)**



$C_{21}H_{22}N_2O_2$

Aspect : Huile jaune

Rendement = 51% (m = 341 mg)

$R_f$  (Pentane/dichlorométhane/triéthylamine : 87/10/3) : 0,31

MS, m/z (%) : 327 (7), 281 (23), 275 ( $[M-CO_2CH_3]^+$ , 10), 253 (18), 225 (7), 218 ( $[M-C_8H_6N]^+$ , 100), 207 (76), 191 (16), 179 (9), 121 (43), 91 (8), 70 (6)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $cm^{-1}$ ) : 3062, 3029, 2949, 2843, 2223, 1731, 1599, 1486, 1451, 1434, 1273, 1195, 1167, 1086, 759, 701

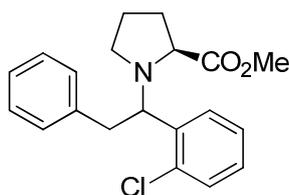
$^1H$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,54-7,50 (m, 1H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,23-7,19 (m, 1H), 7,16-7,14 (m, 1H), 7,16-7,12 (m, 1H), 7,15-7,10 (m, 2H), 6,89 (d,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 3,90 (dd,  $J_1 = 11,6$  Hz,  $J_2 = 3,8$  Hz, 1H), 3,62 (dd,  $J_1 = 13,0$  Hz,  $J_2 = 4,8$  Hz, 1H), 3,49 (dd,  $J_1 = 9,6$  Hz,  $J_2 = 3,7$  Hz, 1H), 3,41 (s, 3H), 3,10 (dd,  $J_1 = 12,9$  Hz,  $J_2 = 11,2$  Hz, 1H), 2,84-2,75 (m, 2H), 2,20-2,08 (m, 1H), 2,00-1,87 (m, 2H), 1,86-1,77 (m, 1H)

$^{13}C$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  177,4 ; 144,0 ; 141,4 ; 133,6 ; 133,5 ; 132,2 ; 130,2 ; 129,1 ; 128,8 ; 127,9 ; 119,3 ; 114 ; 71,6 ; 65,3 ; 53,7 ; 52,1 ; 41,3 ; 31,2 ; 24,8

HRMS calculée pour  $C_{21}H_{22}N_2O_2$   $[M+H]^+$  : 335,1760

HRMS obtenue pour le produit (129) :  $[M+H]^+$  : 335,1758

➤ **(2S)-methyl 1-(1-(2-chlorophenyl)-2-phenylethyl)pyrrolidine-2-carboxylate (130)**



$C_{20}H_{22}ClNO_2$

Aspect : Huile jaune

Rendement = 32% (m = 219 mg)

R<sub>f</sub> (Pentane/dichlorométhane/triéthylamine : 87/10/3) : 0,55

MS, m/z (%) : 284 ([M- CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>]<sup>+</sup>,7), 252 ([M-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>,100), 215 ([M-C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>2</sub>]<sup>+</sup>,5), 157 (13), 155 (39)

ATR-FTIR (nombre d'onde, cm<sup>-1</sup>) : 3062, 3028, 2949, 2843, 1732, 1495, 1471, 1435, 1354, 1262, 1194, 1167, 1051, 1034, 756, 699

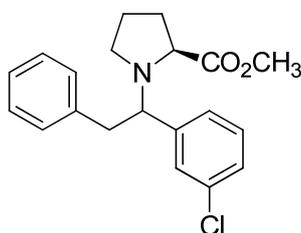
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) : δ 7,63-7,58 (m, 2H), 7,14-7,10 (m, 2H), 7,06-7,03 (m, 3H), 6,91-6,87 (m, 2H), 4,55 (dd, J<sub>1</sub> = 10,7 Hz, J<sub>2</sub> = 4,5 Hz, 1H), 3,57-3,51 (m, 2H), 3,42 (s, 3H), 3,41-3,35 (m, 1H), 2,92 (dd, J<sub>1</sub> = 13,0 Hz, J<sub>2</sub> = 10,8 Hz, 1H) 2,72-2,74 (m, 1H), 2,18-2,07 (m, 1H), 2,00-1,78 (m, 4H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz) : δ 177,2 ; 139,9 ; 139,1 ; 135,9 ; 131,7 ; 130,5 (2 pics) ; 130,1 ; 129,5 ; 129,4 ; 128,8 ; 127,7 ; 127,0 ; 66,1 ; 64,9 ; 53,6 ; 52,0 ; 42,4 ; 31,2 ; 24,8

HRMS calculée pour C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>2</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 344,1417

HRMS obtenue pour le produit (130) : [M+H]<sup>+</sup> : 344,1424

➤ **(2S)-methyl 1-(1-(3-chlorophenyl)-2-phenylethyl)pyrrolidine-2-carboxylate (131)**



C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>ClNO<sub>2</sub>

Aspect : Huile jaune

Rendement = 42% (m = 289 mg)

R<sub>f</sub> (Pentane/dichlorométhane/triéthylamine : 87/10/3) : 0,56

ATR-FTIR (nombre d'onde, cm<sup>-1</sup>) : 3062, 3027, 2949, 2841, 1731, 1595, 1573, 1474, 1454, 1194, 1166, 1077, 787, 750, 698

MS, m/z (%) : 284 ([M- CO<sub>2</sub>Me]<sup>+</sup>,8), 252 ([M- C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>,100), 179 (9), 155 (41), 130 (5)

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) : δ 7,17 (s, 1H), 7,15-7,13 (m, 1H), 7,13-7,12 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 7,07-7,04 (m, 1H), 6,99-6,95 (m, 1H), 6,85 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 3,75 (dd, J<sub>1</sub> = 11,5 Hz, J<sub>2</sub> = 4,9 Hz, 1H), 3,51 (dd, J<sub>1</sub> = 9,6 Hz, J<sub>2</sub> = 3,3 Hz, 1H), 3,48 (s, 3H), 3,37 (dd, J<sub>1</sub> = 13,4 Hz, J<sub>2</sub>

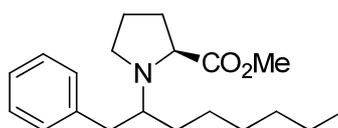
= 4,7 Hz, 1H), 3,29-3,22 (m, 1H), 2,90-2,82 (m, 1H), 2,68 (q,  $J = 7,4$  Hz, 1H), 2,16-2,05 (m, 1H), 1,93-1,85 (m, 2H), 1,85-1,78 (m, 1H)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  177,2 ; 145,2 ; 139,6 ; 134,9 ; 130,5 ; 130,3 ; 130,1 ; 129,0 ; 128,7 ; 128,4 ; 127,1 ; 72,2 ; 65,2 ; 53,5 ; 52,0 ; 42,7 ; 31,1 ; 24,0

HRMS calculée pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{22}\text{ClNO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 344,1417

HRMS obtenue pour le produit (131) :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 344,1421

➤ **(2S)-methyl 1-(1-phenyloctan-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylate (132)**



$\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_2$

Aspect : Huile jaune pâle

Rendement = 42% (m = 406 mg)

$R_f$  (Pentane/dichlorométhane/triéthylamine : 87/10/3) : 0,73

MS, m/z (%) : 256 (3), 226 ( $[\text{M} - \text{C}_7\text{H}_7]^+$ , 100), 166 (24), 70 (8)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 2957, 2927, 2855, 1732, 1704, 1495, 1455, 1435, 1194, 1165, 1102, 744, 699

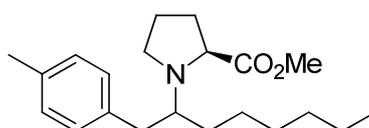
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,16-7,13 (m, 1H), 7,07-7,04 (m, 4H), 3,58 (s, 3H), 3,46 (dd,  $J_1 = 8,2$  Hz,  $J_2 = 4,3$  Hz, 1H), 2,91-2,85 (m, 1H), 2,84-2,81 (m, 1H), 2,80-2,76 (m, 1H), 2,70-2,62 (m, 1H), 2,42-2,33 (m, 1H), 1,85-1,77 (m, 2H), 1,76-1,68 (m, 2H), 1,30-1,24 (m, 3H), 1,18-1,11 (m, 2H), 1,11-1,02 (m, 5H), 0,75 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  177,6 ; 142,0 ; 130,3 ; 129,4 ; 126,9 ; 63,7 ; 62,6 ; 52,2 ; 47,1 ; 36,7 ; 33,3 ; 33,0 ; 30,6 ; 30,2 ; 27,1 ; 25,1 ; 23,7 ; 14,5

HRMS calculée pour  $\text{C}_{20}\text{H}_{31}\text{NO}_2$  :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 318,2433

HRMS obtenue pour le produit (132) :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 318,2429

➤ **(2S)-methyl 1-(1-(p-tolyl)octan-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylate (133)**



$\text{C}_{21}\text{H}_{33}\text{NO}_2$

Aspect : Huile jaune

Rendement = 65% (m = 430 mg)

R<sub>f</sub> (Pentane/dichlorométhane/triéthylamine : 87/10/3) : 0,73

MS, m/z (%) : 226 ([M-C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup>, 100), 166 (46), 70 (13)

ATR-FTIR (nombre d'onde, cm<sup>-1</sup>) : 3047, 2926, 2855, 1733, 1704, 1515, 1457, 1436, 1276, 1194, 1165, 803, 758, 724

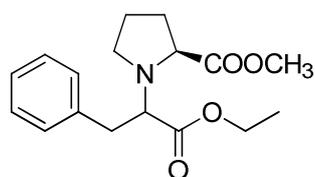
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) : δ 7,10-7,02 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,56 (dd, J<sub>1</sub> = 8,2 Hz, J<sub>2</sub> = 4,2 Hz, 1H), 3,00-2,94 (m, 1H), 2,92-2,83 (m, 2H), 2,80-2,72 (m, 1H), 2,43 (dd, J<sub>1</sub> = 12,3 Hz, J<sub>2</sub> = 8,2 Hz, 1H), 2,30 (s, 3H), 2,02-1,95 (m, 1H), 1,94-1,86 (m, 2H), 1,85-1,78 (m, 1H), 1,40-1,35 (m, 3H), 1,26-1,22 (m, 2H), 1,21-1,14 (m, 5H), 0,86 (t, J = 6,9 Hz, 3H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz) : δ 177,3 ; 138,8 ; 136,4 ; 130,2 ; 130,0 ; 63,6 ; 62,5 ; 52,2 ; 47,1 ; 36,3 ; 33,3 ; 32,9 ; 30,5 ; 30,2 ; 27,1 ; 25,0 ; 23,7 ; 21,1 ; 14,4

HRMS calculée pour C<sub>21</sub>H<sub>33</sub>NO<sub>2</sub> : [M+H]<sup>+</sup> : 332,2590

HRMS obtenue pour le produit (133) : [M+H]<sup>+</sup> : 332,2581

➤ **(2S)-methyl-1-(1-ethoxy-1-oxo-3-phenylpropan-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylate (134)**



C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub>

Aspect : Huile incolore

Rendement = 23% (m = 141 mg)

R<sub>f</sub> (Pentane/dichlorométhane/triéthylamine : 87/10/3) : 0,53

MS, m/z (%) : 246 ([M-CO<sub>2</sub>Me]<sup>+</sup>, 41), 232 ([M-CO<sub>2</sub>Et]<sup>+</sup>, 95), 214 ([M-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>, 100), 186 (24), 172 (40), 158 (6), 135 (6), 103 (5), 70 (10)

ATR-FTIR (nombre d'onde, cm<sup>-1</sup>) : 2974, 2926, 2851, 1726, 1488, 1437, 1310, 1165, 1004, 749, 700

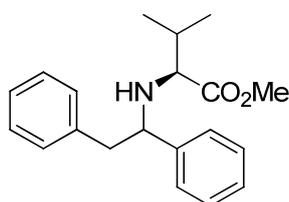
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) : δ 7,28-7,23 (m, 2H), 7,22-7,17 (m, 2H), 7,20-7,17 (m, 1H), 3,98 (q, J = 7,3 Hz, 2H), 3,83 (dd, J<sub>1</sub> = 9,1 Hz, J<sub>2</sub> = 6,7 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,19-3,03 (m, 1H), 3,09-3,03 (m, 1H), 3,03-2,98 (m, 1H), 2,83-2,76 (m, 2H), 2,20-2,06 (m, 1H), 1,95-1,89 (m, 1H), 1,87-1,80 (m, 2H), 1,14 (t, J = 8,7 Hz, 3H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz) : δ 176,2 ; 173,3 ; 139,5 ; 130,2 ; 129,3 ; 127,4 ; 65,8 ; 63,9 ; 61,4 ; 52,4 ; 52,3 ; 37,8 ; 30,4 ; 24,7 ; 14,6

HRMS calculée pour C<sub>17</sub>H<sub>23</sub>NO<sub>4</sub> [M+H]<sup>+</sup> : 306,1705

HRMS obtenue pour le produit (134) :  $[M+H]^+$  : 306,1708

➤ **(2S)-methyl 2-((1,2-diphenylethyl)amino)-3-methylbutanoate (147)**



$C_{20}H_{25}NO_2$

Aspect : Huile jaune

Rendement = 20% (m = 130 mg)

$R_f$  (Pentane/dichlorométhane/triéthylamine : 87/10/3) : 0,69

MS, m/z (%) : 252 (6), 220 (100), 181 (14), 166 (5), 160 (35), 143 (6), 121 (6), 91 (8)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $cm^{-1}$ ) : 3062, 3027, 2960, 1732, 1495, 1467, 1454, 1433, 1196, 1178, 1148, 841, 797

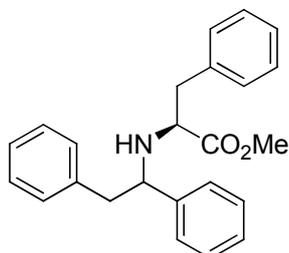
$^1H$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,30-7,08 (m, 12H), 3,69 (dd,  $J_1 = 8,0$  Hz,  $J_2 = 6,0$  Hz, 1H), 3,58 (s, 3H), 2,82-2,95 (m, 2H), 2,67 (d,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 1,79-1,66 (m, 1H), 0,87 (d,  $J = 6,6$  Hz, 3H), 0,79 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H)

$^{13}C$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  176,8 ; 144,3 ; 139,8 ; 130,4 ; 129,3 (2 pics) ; 128,9 ; 128,4 ; 127,4 ; 66,0 ; 64,4 ; 51,8 ; 46,6 ; 32,8 ; 19,7 ; 19,2

HRMS calculée pour  $C_{20}H_{25}NO_2$   $[M+H]^+$  : 312,1964

HRMS obtenue pour le produit (147) :  $[M+H]^+$  : 312,1948

➤ **(2S)-methyl 2-((1,2-diphenylethyl)amino)-3-phenylpropanoate (150)**



$C_{24}H_{25}NO_2$

Aspect : Huile jaune

Rendement = 21% (m = 145 mg)

$R_f$  (Pentane/dichlorométhane/triéthylamine : 87/10/3) : 0,57

MS, m/z (%) : 268 (100), 208 (21), 181 (19), 166 (8), 117 (6), 91 (8)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3062, 3028, 2947, 1733, 1698, 1601, 1495, 1453, 1197, 1171, 756, 697

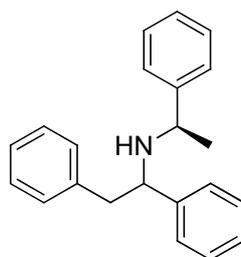
$^1\text{H}$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,22-7,15 (m, 10H), 7,06-7,02 (m, 5H), 3,79 (t,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 3,52 (s, 3H), 3,18 (t,  $J = 7,1$  Hz, 1H), 2,86-2,83 (m, 2H), 2,79 (dd,  $J_1 = 6,5$ ,  $J_2 = 2,9$ , 2H)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  176,2 ; 143,6 ; 139,5 ; 138,6 ; 130,4 ; 130,3 ; 129,3 (3 pics); 128,7 ; 128,3 ; 127,6 ; 127,4 ; 64,1 ; 61,6 ; 52,0 ; 46,4 ; 40,8

HRMS calculée pour  $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 360,1964

HRMS obtenue pour le produit (150) :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 360,1958

➤ **1,2-diphenyl-*N*-((*R*)-1-phenylethyl)ethanamine (151)<sup>a</sup>**



$\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}$

Aspect : Huile jaune

Rendement = 82% (m = 472 mg)

$R_f$  (Pentane/dichlorométhane/triéthylamine : 87/10/3) : 0,64

MS, m/z (%) : 210 (94), 165 (9), 106 (100), 91 ( $[\text{C}_7\text{H}_7]^+$ , 9), 79 (38), 77 ( $[\text{C}_6\text{H}_5]^+$ , 21), 51 (5)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3061, 3026, 2924, 2852, 1493, 1452, 1155, 1129, 1070, 1028, 758, 696

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,33-7,30 (m, 2H), 7,29-7,27 (m, 1H), 7,27-7,24 (m, 2H), 7,24-7,22 (m, 2H), 7,22-7,19 (m, 2H), 7,19-7,17 (m, 1H), 7,15-7,11 (m, 2H), 7,10-7,07 (m, 1H), 6,92-6,88 (m, 2H), 3,83 (dd,  $J_1 = 8,9$  Hz,  $J_2 = 5,6$  Hz, 1H), 3,76 (q,  $J = 6,4$  Hz, 1H), 3,18 (dd,  $J_1 = 13,2$  Hz,  $J_2 = 5,6$  Hz, 1H), 2,87 (dd,  $J_1 = 13,1$  Hz,  $J_2 = 8,9$  Hz, 1H), 1,32 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H)

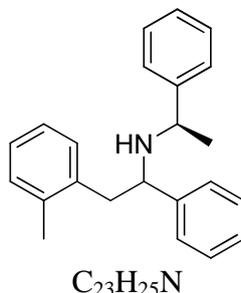
$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  146,4 ; 144,0 ; 140,1 ; 130,4 ; 129,6 ; 129,3 ; 129,1 ; 128,8 ; 128,2 ; 128,1 ; 127,9 ; 127,1 ; 63,7 ; 56,2 ; 44,1 ; 22,4

HRMS calculée pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{N}$  :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 302,1909

HRMS obtenue pour le produit (151) :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 302,1916

<sup>a</sup> : composé décrit dans la publication : Bytschkov, I.; Doye, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 4411-4418

➤ **1-phenyl-N-((R)-1-phenylethyl)-2-(o-tolyl)ethanamine (153)**



Aspect : Huile incolore

Rendement = 93% (m = 587 mg)

R<sub>f</sub> (Pentane/dichlorométhane/triéthylamine : 87/10/3) : 0,71

MS, m/z (%) : 210 ([M-C<sub>8</sub>H<sub>9</sub>]<sup>+</sup>, 100), 165(5), 106 (100), 79 (28), 77 ([C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>]<sup>+</sup>, 16)

ATR-FTIR (nombre d'onde, cm<sup>-1</sup>) : 3061, 3025, 2962, 2924, 2860, 1492, 1451, 1369, 1118, 1070, 1054, 1026, 844, 756

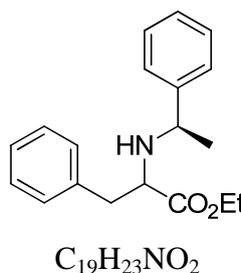
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) : δ 7,33-7,26 (m, 2H), 7,26-7,23 (m, 1H), 7,23-7,21 (m, 2H), 7,21-7,19 (m, 2H), 7,19-7,16 (m, 1H), 7,11-7,07 (m, 2H), 6,99-6,96 (m, 1H), 6,91-6,89 (m, 1H), 6,89-6,87 (m, 1H), 6,79-6,75 (m, 1H), 3,83 (dd, J<sub>1</sub> = 8,9 Hz, J<sub>2</sub> = 5,4 Hz, 1H), 3,78 (q, J = 6,8 Hz, 1H), 3,20 (dd, J<sub>1</sub> = 13,3 Hz, J<sub>2</sub> = 5,5 Hz, 1H), 2,87 (dd, J<sub>1</sub> = 13,1 Hz, J<sub>2</sub> = 9,0 Hz, 1H), 2,02 (s, 3H), 1,31 (d, J = 6,6 Hz, 3H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz) : δ 146,6 ; 144,3 ; 138,3 ; 137,7 ; 131,4 ; 131,1 ; 129,6 ; 129,3 ; 128,7 ; 128,2 ; 128,1 ; 127,9 ; 127,3 ; 126,6 ; 62,4 ; 56,5 ; 41,6 ; 22,7 ; 19,6

HRMS calculée pour C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>N [M+H]<sup>+</sup> : 316,2065

HRMS obtenue pour le produit (153) : [M+H]<sup>+</sup> : 316,2074

➤ **ethyl 3-phenyl-2-(((R)-1-phenylethyl)amino)propanoate (154)**



Aspect : Huile jaune

Rendement = 30% (m = 178 mg)

$R_f$  (Pentane/dichlorométhane/triéthylamine : 87/10/3) : 0,59

MS, m/z (%) : 224 ( $[M-CO_2Et]^+$ , 20), 206 ( $[M-C_7H_7]^+$ , 53), 120 (35), 105 ( $[C_8H_9]^+$ , 100), 102 (25), 91 ( $[C_7H_7]^+$ , 79 (17), 74 (5)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $cm^{-1}$ ) : 3062, 3030, 2932, 1729, 1494, 1453, 1179, 1136, 1027, 759, 698

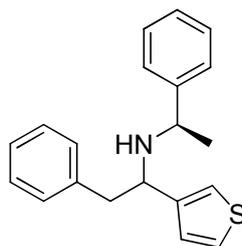
$^1H$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,20-7,18 (m, 1H), 7,18-7,17 (m, 2H), 7,16-7,14 (m, 2H), 7,13-7,11 (m, 1H), 7,11-7,08 (m, 2H), 7,05-7,01 (m, 2H), 3,80-3,66 (m, 2H), 3,65 (q,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 3,36 (dd,  $J_1 = 8,2$  Hz,  $J_2 = 5,9$  Hz, 1H), 2,94-2,88 (m, 1H), 2,80-2,73 (m, 1H), 1,21 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H), 0,89 (d,  $J = 6,9$  Hz, 3H)

$^{13}C$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  144,3 ; 138,3 ; 137,7 ; 131,4 ; 131,1 ; 129,6 ; 129,3 ; 128,7 ; 128,2 ; 127,9 ; 127,3 ; 126,6 ; 62,6 ; 61,2 ; 57,9 ; 40,3 ; 23,3 ; 14,3

HRMS calculée pour  $C_{19}H_{23}NO_2$  :  $[M+H]^+$  : 298,1807

HRMS obtenue pour le produit (154) :  $[M+H]^+$  : 298,1816

➤ **2-phenyl-N-((R)-1-phenylethyl)-1-(thiophen-3-yl)ethanamine (155)**



$C_{20}H_{21}NS$

Aspect : Huile incolore

Rendement = 86% (m = 531 mg)

$R_f$  (Pentane/dichlorométhane/triéthylamine : 87/10/3) : 0,62

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $cm^{-1}$ ) : 3061, 3026, 2961, 2922, 2850, 1493, 1452, 1127, 1077, 1028, 780, 761, 697, 653

MS, m/z (%) : 216 ( $[M-C_7H_7]^+$ , 100), 153 (7), 112 (86), 105 ( $[C_8H_9]^+$ , 62), 103 (15), 85 (14), 79(14), 77 ( $[C_6H_5]^+$ , 11)

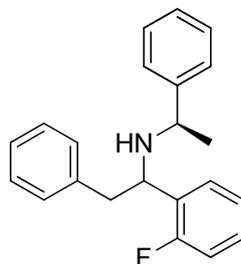
$^1H$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,24-7,18 (m, 3H), 7,17-7,11 (m, 3H), 7,05-6,96 (m, 3H), 6,88 (dd,  $J_1 = 5,1$  Hz,  $J_2 = 1,3$  Hz, 1H), 6,82 (dd,  $J_1 = 2,8$  Hz,  $J_2 = 1,0$  Hz, 1H), 6,82-6,77 (m, 2H), 3,97 (dd,  $J_1 = 9,1$  Hz,  $J_2 = 5,3$  Hz, 1H), 3,82 (q,  $J = 6,6$  Hz, 1H), 3,19 (dd,  $J_1 = 13,0$  Hz,  $J_2 = 5,2$  Hz, 1H), 2,87 (dd,  $J_1 = 13,1$  Hz,  $J_2 = 9,1$  Hz, 1H), 1,35 (d,  $J = 6,7$  Hz, 3H)

$^{13}C$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  146,2 ; 145,0 ; 140,1 ; 130,3 ; 129,6 ; 129,1 ; 128,2 ; 127,9 ; 127,5 ; 127,2 ; 126,7 ; 123,1 ; 59,1 ; 56,5 ; 43,4 ; 22,5

HRMS calculée pour  $C_{20}H_{21}NS$  :  $[M+H]^+$  : 308,1473

HRMS obtenue pour le produit (155) :  $[M+H]^+$  : 308,1458

➤ **1-(2-fluorophenyl)-2-phenyl-N-((R)-1-phenylethyl)ethanamine (156)**



$C_{22}H_{22}FN$

Aspect : Huile incolore

Rendement = 84% (m = 538 mg)

$R_f$  (Pentane/dichlorométhane/triéthylamine : 87/10/3) : 0,68

MS, m/z (%) : 216 ( $[M-C_7H_7]^+$ , 100), 153 (7), 112 (86), 105 ( $[C_8H_9]^+$ , 62), 103 (15), 85 (14), 79(14), 77 ( $[C_6H_5]^+$ , 11)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $cm^{-1}$ ) : 3062, 3027, 2963, 2924, 1487, 1453, 1216, 1128, 1077, 1029, 824, 755, 697

$^1H$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,22-6,80 (m, 14H), 4,14 (dd,  $J_1 = 5,7$  Hz,  $J_2 = 8,9$  Hz, 1H), 3,62 (q,  $J = 6,5$  Hz, 1H), 3,11-3,04 (m, 1H), 2,85-2,78 (m, 1H), 1,20 (d,  $J = 6,8$  Hz, 3H)

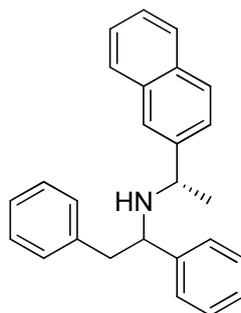
$^{13}C$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  165,3 (d,  $J = 243,2$  Hz) ; 146,2 ; 139,7 ; 130,3 ; 130,1 (d,  $J = 4,7$  Hz) ; 129,8 (d,  $J = 8,4$  Hz) ; 129,5 ; 129,1 ; 128,2 ; 127,9 ; 127,7 ; 127,2 ; 125,3 (d,  $J = 3,4$  Hz) ; 116,1 (d,  $J = 23$  Hz) ; 56,7 ; 56,6 ; 43,0 ; 22,5

$^{19}F$  NMR (376 MHz) :  $\delta$  -123,42

HRMS calculée pour  $C_{22}H_{22}FN$  :  $[M+H]^+$  : 320,1815

HRMS obtenue pour le produit (156) :  $[M+H]^+$  : 320,1819

➤ **N-((S)-1-(naphthalen-2-yl)ethyl)-1,2-diphenylethanamine (159)**



$C_{26}H_{25}N$

Aspect : Huile incolore

Rendement = 46% (m = 320 mg)

R<sub>f</sub> (Pentane/dichlorométhane/triéthylamine : 87/10/3) : 0,60

MS, m/z (%) : 260 ([M-C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>; 81), 155 ([C<sub>12</sub>H<sub>11</sub>]<sup>+</sup>, 100), 128 (7), 106 (18)

ATR-FTIR (nombre d'onde, cm<sup>-1</sup>) : 3027, 2925, 2848, 1510, 1494, 1452, 1169, 1118, 1071, 1028, 799, 777, 757, 697

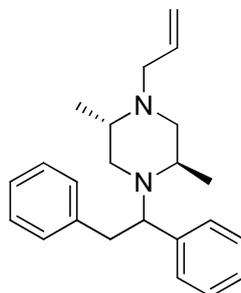
<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) : δ 7,77-7,69 (m, 2H), 7,63 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,45 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,39-7,26 (m, 3H), 7,22-7,15 (m, 6H), 7,13-7,09 (m, 2H), 6,97-6,92 (m, 2H), 4,42 (q, *J* = 6,6 Hz, 1H), 3,99 (t, *J* = 6,6 Hz, 1H), 2,87-3,03 (m, 2H), 1,33 (d, *J* = 6,5 Hz, 3H)

<sup>13</sup>C NMR (100 MHz) : δ 137,8 ; 132,9 ; 130,0 ; 128,3 ; 127,8 ; 127,3 ; 127,1 ; 126,4 ; 126,2 ; 126,1 ; 125,1 ; 124,6 ; 124,5 ; 124,3 ; 122,2 ; 122,0 ; 61,0 ; 49,9 ; 43,5 ; 20,7

HRMS calculée pour C<sub>26</sub>H<sub>25</sub>N [M+H]<sup>+</sup>: 352,2065

HRMS obtenue pour le produit (159) : [M+H]<sup>+</sup> : 352,2056

➤ **(2*S*,5*R*)-1-allyl-4-(1,2-diphenylethyl)-2,5-dimethylpiperazine (161)**



C<sub>23</sub>H<sub>30</sub>N<sub>2</sub>

Aspect : Huile jaune

Rendement = 36% (m = 241 mg)

R<sub>f</sub> (Pentane/dichlorométhane/triéthylamine : 87/10/3) : 0,54

MS, m/z (%) : 243 (100), 228 (12), 201 (36), 91 ([C<sub>7</sub>H<sub>7</sub>]<sup>+</sup>, 15)

ATR-FTIR (nombre d'onde, cm<sup>-1</sup>) : 3061, 3023, 2971, 2926, 2818, 1493, 1450, 1375, 1338, 1176, 1151, 1070, 1055, 997, 915, 744, 726, 694

<sup>1</sup>H NMR (400 MHz) : δ 7,39 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H), 7,26 (dd, *J*<sub>1</sub> = *J*<sub>2</sub> = 7,5 Hz, 2H), 7,21-7,17 (m, 1H), 7,17-7,15 (m, 2H), 7,15-7,13 (m, 2H), 7,08-7,05 (m, 1H), 5,96-5,84 (m, 1H), 5,29-5,25 (m, 1H), 5,25-5,20 (m, 1H), 4,44 (dd, *J*<sub>1</sub> = *J*<sub>2</sub> = 7,6 Hz, 1H), 3,51-3,44 (m, 1H), 3,19 (d, *J* = 7,3 Hz, 2H), 3,00-2,94 (m, 1H), 2,93-2,88 (m, 1H), 2,88-2,84 (m, 1H), 2,66 (dd, *J*<sub>1</sub> = 11,5

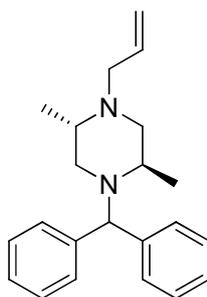
Hz,  $J_2 = 2,7$  Hz, 1H), 2,36 (dd,  $J_1 = J_2 = 10,1$  Hz, 1H), 2,26-2,18 (m, 1H), 2,11 (dd,  $J_1 = J_2 = 10,1$  Hz, 1H), 1,27 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H), 1,02 (d,  $J = 5,9$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  141,6 ; 141,3 ; 134,2 ; 130,9 ; 130,2 ; 129,3 ; 128,9 ; 128,0 ; 126,8 ; 119,9 ; 64,0 ; 60,7 ; 57,5 ; 57,1 ; 53,5 ; 52,9 ; 30,8 ; 17,9 ; 16,9

HRMS calculée pour  $\text{C}_{23}\text{H}_{30}\text{N}_2$  :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 335,2487

HRMS obtenue pour le produit (161) :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 335,2483

➤ **(2*S*,5*R*)-1-allyl-4-benzhydryl-2,5-dimethylpiperazine (162)**



$\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2$

Aspect : Huile jaune

Rendement = 36% (m = 230 mg)

$R_f$  (Pentane/dichlorométhane/triéthylamine : 87/10/3) : 0,60

MS, m/z (%) : 222 (10), 194 (11), 167 ( $[\text{C}_{13}\text{H}_{11}]^+$ , 66), 153 ( $[\text{C}_9\text{H}_{17}\text{N}_2]^+$ , 100), 138 ( $[\text{C}_8\text{H}_{14}\text{N}_2]^+$ , 5), 124 ( $[\text{C}_7\text{H}_{12}\text{N}_2]^+$ , 5), 111 ( $[\text{C}_6\text{H}_{11}\text{N}_2]^+$ , 11), 96 (8), 56 (5)

ATR-FTIR (nombre d'onde,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3060, 3026, 2964, 2936, 2819, 1492, 1447, 1375, 1274, 1175, 1151, 1068, 1052, 1030, 917, 734, 700

$^1\text{H}$  NMR (400 MHz) :  $\delta$  7,32-7,22 (m, 4H), 7,20-7,06 (m, 6H), 5,82-5,70 (m, 1H), 5,20 (s, 1H), 5,26-5,06 (m, 2H), 3,31-3,22 (m, 2H), 2,78 (dd,  $J_1 = 13,7$  Hz,  $J_2 = 8,1$  Hz, 1H), 2,71 (dd,  $J_1 = 11,6$  Hz,  $J_2 = 3,0$  Hz, 1H), 2,59 (dd,  $J_1 = 11,6$  Hz,  $J_2 = 2,8$  Hz, 1H), 2,51-2,36 (m, 2H), 2,10-2,02 (m, 1H), 1,77 (dd,  $J_1 = 11,5$  Hz,  $J_2 = 9,2$  Hz, 1H), 1,10 (d,  $J = 6,0$  Hz, 3H), 0,89 (d,  $J = 6,5$  Hz, 3H)

$^{13}\text{C}$  NMR (100 MHz) :  $\delta$  143,7 ; 134,8 ; 131,4 ; 129,2 ; 129,0 (2 pics) ; 128,3 ; 127,6 ; 119,4 ; 57,7 ; 56,9 ; 54,7 ; 53,2 ; 15,5

HRMS calculée pour  $\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{N}_2$  :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 321,2331

HRMS obtenue pour le produit (162) :  $[\text{M}+\text{H}]^+$  : 321,2339

