



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



S.C.D. - U.H.P. NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE DES SCIENCES
Rue du Jardin Botanique
54600 VILLERS-LES-NANCY



UFR STMP

Ecole Doctorale Lorraine de Chimie et Physico-chimie Moléculaires SESAMES

Thèse

Présentée pour l'obtention du titre de

Docteur de l'Université Henri Poincaré, Nancy-I

En Chimie et Physico-chimie Moléculaires

par

Eric BRENNER

**Nouveaux catalyseurs au nickel pour la création
de liaisons Carbone-Azote et applications
à la synthèse sélective d'arylpipérazines**

Soutenance le 28 septembre 2001

Membres du jury :

Rapporteurs :	M. Jan SZYMONIAK	Professeur à l'Université de Reims
	M. André MANN	Directeur de recherches au CNRS Université Louis Pasteur, Illkirch
Examineurs :	M. Eric ROSE	Directeur de recherches au CNRS Université Pierre et Marie Curie, Paris
	M. Yves FORT	Professeur à l'Université Henri Poincaré, Nancy (Directeur de Thèse)
	M. Raphaël SCHNEIDER	Maître de Conférences Université Henri Poincaré, Nancy

UMR CNRS - UHP 7565 - Synthèse Organique et Réactivité
Faculté des Sciences - Université Henri Poincaré - Nancy-I
BP 239, 54506 Vandoeuvre lès Nancy Cedex

S.C.D. - U.N.E. NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE DES SCIENCES
Rue du Jardin Botanique
54500 VILLERS-LES-NANCY

à ma fiancée Céline, avec tout mon Amour

à mes parents

à mes frères

à mes grands-parents

à mes beaux-parents

**Je tiens à témoigner ma sincère gratitude
à Monsieur Jan SZYMONIAK, Professeur à l'Université de Reims
ainsi qu'à Monsieur André MANN, Directeur de Recherches au CNRS,
à l'Université Louis Pasteur d'Illkirch**

**de l'honneur qu'ils m'ont fait
en acceptant d'être rapporteurs de cette thèse.**

**Je tiens également à remercier
Monsieur Eric ROSE, Directeur de Recherches au CNRS,
à l'Université Pierre et Marie Curie de Paris**

pour avoir accepté de juger ce travail.

**Ce travail a été réalisé au Laboratoire
de Synthèse Organique et Réactivité
de la Faculté des Sciences de l'Université Henri Poincaré de Nancy.**

Je prie

Monsieur le Professeur Yves FORT

Directeur du Laboratoire de Synthèse Organique et Réactivité

**d'agréer l'expression de ma sincère reconnaissance et de toute ma considération
pour m'avoir fait confiance en m'accueillant dans son laboratoire
et pour m'avoir conseillé et encadré durant ces quatre années.**

Je tiens tout particulièrement à remercier

Monsieur Raphaël SCHNEIDER, Maître de Conférences

au Laboratoire de Synthèse Organique et Réactivité

**pour la qualité de son encadrement, sa disponibilité, sa patience,
son soutien, ainsi que pour l'intérêt qu'il m'a porté
durant ces trois années de thèse.**

Je lui témoigne également ma sincère gratitude

pour le savoir qu'il m'a transmis

et pour l'exemple qu'il m'a donné en tant qu'enseignant.

**Je remercie vivement Philippe Gros, Chargé de Recherches
au Laboratoire de Synthèse Organique et Réactivité
pour les conseils qu'il a su me donner.**

**Je remercie Alain Rodriguez, Chargé de Recherches au Laboratoire, pour ses
conseils ainsi que pour les discussions fructueuses que nous avons eues.**

**Je tiens également à remercier les différentes personnes
que j'ai pu rencontrer au Laboratoire pour leur soutien et leur amitié.**

**Mes pensées vont tout d'abord vers Gilles et Jérôme
avec qui j'ai partagé ma passion de la Chimie Organique.**

Je remercie Ivan, Stéphanie, pour leur aide et leurs conseils.

Qu'Agnès, Sabine et Fabien soient remerciés de leur amitié et de leur soutien.

**Je tiens également à remercier Christophe, Xavier, Benoît, David, Guillaume
Cédric, ainsi que tous les camarades rencontrés
pendant ces quatre années au Laboratoire, qui ont apportés cette ambiance
chaleureuse et avec qui ce fut un plaisir de travailler.**

Enfin que soient remerciés :

Bernard Reibel, Claude Mathieu, pour leur aide et leur assistance

**Ainsi que Madame E. Eppiger, Monsieur P. Mutzenhard du Laboratoire de
Méthodologie de Résonance Magnétique Nucléaire.**

- Sommaire -

- Introduction Générale -

1

- Chapitre I -

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I : LES AMINES AROMATIQUES	3
I . 1 : Introduction	3
I . 2 : Les amines aromatiques en pharmacologie	3
I . 3 : Matériaux organiques incorporant l'unité arylamine	6
I . 4 : Emploi des arylamines comme ligand ou support	7
<i>I . 4 . 1 : Pour la mise au point de matériaux électroluminescents</i>	<i>7</i>
<i>I . 4 . 2 : En chimie organométallique</i>	<i>8</i>
 II SYNTHESE D'ARYLAMINES	 9
II . 1 : Introduction	9
II . 2 : Les substitutions nucléophiles aromatiques (S_NAr)	9
<i>II . 2 . 1 : Synthèse d'arylamines par réaction S_NAr sur des complexes arène-métal</i>	<i>13</i>
II . 3 : Réactions arylniques	15
II . 4 : Réactions d'arylations employant du cuivre	20
<i>II . 4 . 1 : Réactions d'arylations de type Ullmann</i>	<i>20</i>
<i>II . 4 . 2 : Arylations apparentées à la réaction d'Ullmann</i>	<i>24</i>
II . 5 : Arylations à l'aide de catalyseurs employant du palladium	27
<i>II . 5 . 1 : Réactions employant $P(o\text{-tolyl})_3$ comme ligand</i>	<i>27</i>
<i>II . 5 . 1 . 1 : Introduction</i>	<i>27</i>
<i>II . 5 . 1 . 2 : Synthèse d'arylamines à partir de stannylamines</i>	<i>28</i>
<i>II . 5 . 1 . 3 : Synthèse d'arylamines à partir d'aminoboranes</i>	<i>30</i>
<i>II . 5 . 1 . 4 : Réactions d'amination à partir de l'amine</i>	<i>31</i>
<i>a) Influence de l'amine et de sa structure</i>	<i>31</i>
<i>b) Influence de la base</i>	<i>33</i>
<i>c) Influence de la nature et de la structure du dérivé halogéné</i>	<i>35</i>
<i>d) Conclusion</i>	<i>37</i>
II . 5 . 2 : Etude mécanistique de la réaction d'arylation par catalyse au palladium	38
<i>II . 5 . 2 . 1 : Introduction</i>	<i>38</i>
<i>II . 5 . 2 . 2 : Mécanisme de la réaction d'arylation</i>	<i>38</i>
<i>II . 5 . 2 . 3 : Mécanisme de formation du produit parasite de réduction</i>	<i>40</i>
<i>II . 5 . 2 . 4 : Etapes cinétiquement déterminantes de la réaction d'arylation</i>	<i>41</i>
II . 5 . 3 : Aminations réalisées avec le ligand 1,1'-diphénylphosphinoferrocène (dppf)	42
<i>II . 5 . 3 . 1 : Arylation des amines primaires</i>	<i>42</i>
<i>II . 5 . 3 . 2 : Arylation des amines secondaires</i>	<i>45</i>
<i>a) Cas des triflates d'aryle</i>	<i>45</i>
<i>b) Cas des iodures d'aryle</i>	<i>46</i>
<i>c) Cas des bromures d'aryle</i>	<i>46</i>
<i>II . 5 . 3 . 3 : Arylation d'azoles, d'imines et d'amides</i>	<i>47</i>

II. 5. 3. 4 : Conclusion	49
II. 5. 4 : Aminations réalisées à l'aide du 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle (BINAP)	50
II. 5. 4. 1 : Amination des triflates d'aryle	50
II. 5. 4. 2 : Amination des iodures d'aryle	51
II. 5. 4. 3 : Amination des bromures d'aryle	52
II. 5. 4. 4 : Amination des bromures d'hétéaryle	55
II. 5. 4. 5 : Amination de chlorures d'aryle	57
II. 5. 4. 6 : Conclusion	58
II. 5. 5 : Aminations employant le DPEphos ou le Xantphos comme ligands	59
II. 5. 5. 1 : Aminations réalisées à l'aide du catalyseur Pd/DPEphos	59
II. 5. 5. 2 : Aminations réalisées à l'aide du catalyseur Pd/Xantphos	60
II. 5. 5. 3 : Conclusion	61
II. 5. 6 : Arylaminations employant des ligands dérivés du dppf	62
II. 5. 6. 1 : Emploi du PPFA ou du PPF-OMe	62
II. 5. 6. 2 : Emploi de bis-dialkylphosphinoferrocènes	64
II. 5. 6. 3 : Arylamination employant des ligands phosphino-arène chrome	65
II. 5. 7 : Aminations réalisées à l'aide d'alkylphosphines	67
II. 5. 7. 1 : Emploi du ligand P(Cy) ₃	67
II. 5. 7. 2 : Emploi du ligand P(t-Bu) ₃	68
II. 5. 8 : Arylaminations employant des dialkylbiphénylphosphines comme ligand	71
II. 5. 9 : Arylaminations employant des carbènes comme ligands	76
II. 5. 10 : Conclusion générale	79
II. 6 : Réactions d'arylaminations à l'aide de catalyseurs employant du nickel	80
II. 6. 1 : Introduction	80
II. 6. 2 : Aminations employant la 1,10-phénanthroline comme ligand	80
II. 6. 3 : Aminations employant le dppf comme ligand	82
II. 6. 4 : Aminations employant le BINAP comme ligand	84
II. 6. 5 : Mécanisme de la réaction d'amination employant du nickel	84

- Chapitre II -

REACTIONS D'ARYLAMINATIONS A L'AIDE DE NOUVEAUX CATALYSEURS AU NICKEL

I : RAPPEL SUR LES PROPRIETES DES SYSTEMES AU NICKEL	86
I. 1 : Introduction	86
I. 2 : Notation des systèmes [NaH - RNa - Ni(0)]	87
I. 3 : Propriétés des systèmes [NaH - RNa - Ni(0)]	87
I. 3. 1 : Utilisation des systèmes [NaH - RNa - Ni(0)] dans des réactions d'hydrogénation	87
I. 3. 2 : Utilisation des systèmes [NaH - RNa - Ni(0)] dans des réactions de réduction de dérivés halogénés	88
I. 3. 3 : Utilisation des systèmes [NaH - RNa - Ni(0)] comme agent de couplage de dérivés halogénés aromatiques	89
II : MISE AU POINT DE NOUVEAUX SYSTEMES AU NICKEL PERMETTANT LA CREATION DE LIAISONS CARBONE-AZOTE	91
II. 1 : Introduction	91
II. 2 : Amination en quantité stœchiométrique	91

II . 2 . 1 : Introduction	91
II . 2 . 2 : Etude préliminaire : Influence de la base [NaH - RNa] sur la réaction d'amination	92
II . 2 . 3 : Etude exploratoire de la réaction d'amination assistée par le nickel	94
II . 2 . 3 . 1 : Introduction	94
II . 2 . 3 . 2 : Modes opératoires de préparation des réactifs	95
II . 2 . 3 . 3 : Utilisation des systèmes [NaH - t-AmONa - Ni(0)] en quantité stœchiométrique	95
II . 2 . 3 . 4 : Influence du solvant et de la température	96
II . 2 . 3 . 5 : Influence de l'alcoolate	98
II . 2 . 3 . 6 : Influence de la quantité d'hydruure sur la réactivité du système Ni/bpy	98
II . 2 . 3 . 7 : Influence de la quantité de pipéridine	100
II . 2 . 3 . 8 : Amination du chlorobenzène	101
II . 2 . 3 . 9 : Conclusion	102
II . 3 : Aminations catalysées par les réactifs Ni/2,2'-bipyridine	103
II . 3 . 1 : Mise au point des conditions opératoires	103
II . 3 . 1 . 1 : Etude exploratoire	103
II . 3 . 1 . 2 : Aminations catalysées par les réactifs Ni/bpy en présence de styrène	106
II . 3 . 2 : Généralisation de la méthode d'arylamination	108
II . 3 . 2 . 1 : Introduction	108
II . 3 . 2 . 2 : Influence du dérivé halogéné	109
II . 3 . 2 . 3 : Arylation d'amines secondaires acycliques	112
a) Etude exploratoire	112
b) Généralisation de la méthode	113
c) Conclusion	115
II . 3 . 3 : Mécanisme des réactions d'arylamination catalysées par le réactif Ni/bpy	116

- Chapitre III -

ARYLAMINATIONS INTRAMOLECULAIRES

I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	122
I . 1 : Introduction	122
I . 2 : Arylamination intramoléculaires employant des catalyseurs au palladium	122
I . 3 : Conclusion	128
II : ARYLAMINATIONS INTRAMOLECULAIRES CATALYSEES PAR LE REACTIF Ni/bpy	129
II . 1 : Synthèse de 2,3-dihydroindoles à l'aide du catalyseur Ni/bpy	129
II . 2 : Arylamination intramoléculaires mettant en jeu des amines secondaires cycliques	130
II . 2 . 1 : Synthèse de la benzo[e]lindolizidine	130
II . 2 . 2 : Synthèse d'indolo[2,1-a]isoquinoléines	131
II . 3 : Conclusion	132

- Chapitre IV -

ARYLATION DE DIAMINES MONO- ET DIARYLATION DE LA PIPERAZINE

I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES	133
I . 1 : Introduction	133
I . 2 : Les <i>N</i>-aryl- et les <i>N,N'</i>-diarylpipérazines en pharmacochimie	134
I . 3 : Synthèse de <i>N</i>-arylpipérazines par catalyse au palladium	136
<i>I . 3 . 1 : Introduction</i>	136
<i>I . 3 . 2 : Synthèse de <i>N</i>-arylpipérazines-<i>N'</i>-alkylées</i>	137
<i>I . 3 . 3 : Synthèse de <i>N</i>-arylpipérazines</i>	139
<i>I . 3 . 4 : Conclusion</i>	143
II : ARYLATION DE DIAMINES A L'AIDE DU SYSTEME Ni/bpy	144
II . 1 : Synthèse de <i>N</i>-arylpipérazines-<i>N'</i>-alkylées	144
<i>II . 1 . 1 : Arylation de la <i>N</i>-méthylpipérazine à l'aide du catalyseur Ni/bpy</i>	144
<i>II . 1 . 2 : Arylation du carboxylate d'éthyle de la pipérazine</i>	146
II . 2 : Monoarylation de pipérazines	148
<i>II . 2 . 1 : Introduction</i>	148
<i>II . 2 . 2 : Monoarylation sélective de la pipérazine à l'aide du catalyseur Ni/bpy</i>	148
<i>II . 2 . 2 . 1 : Etude exploratoire : influence de la quantité de pipérazine</i>	148
<i>II . 2 . 2 . 2 : Généralisation de la méthode</i>	149
<i>II . 2 . 3 : Arylation de pipérazines substituées en position 2-, 2,4- ou 2,6-</i>	152
<i>II . 2 . 3 . 1 : Introduction</i>	152
<i>II . 2 . 3 . 2 : Arylation de la 2-méthylpipérazine</i>	152
<i>II . 2 . 3 . 3 : Arylation de la cis-2,6-diméthylpipérazine</i>	153
<i>II . 2 . 3 . 4 : Arylation de la trans-2,5-diméthylpipérazine</i>	154
<i>II . 2 . 3 . 5 : Conclusion</i>	155
<i>II . 2 . 4 : Monoarylation d'autres diamines : cas de la triméthylène(bis)pipéridine</i>	155
<i>II . 2 . 5 : Conclusion</i>	157
II . 3 : Diarylation de diamines secondaires cycliques	157
<i>II . 3 . 1 : Introduction</i>	157
<i>II . 3 . 2 : Synthèses de 1,4-diarylpipérazines catalysées par le réactif Ni/bpy</i>	157
<i>II . 3 . 2 . 1 : Etude exploratoire : influence de la quantité de chlorure d'aryle</i>	157
<i>II . 3 . 2 . 2 : Synthèses de 1,4-diarylpipérazines symétriques</i>	159
<i>II . 3 . 2 . 3 : Synthèses de 1,4-diarylpipérazines dissymétriques</i>	160
<i>II . 3 . 2 . 4 : Conclusion</i>	161
<i>II . 3 . 3 : Diarylation de la triméthylène(bis)pipéridine catalysée par le réactif Ni/bpy</i>	161
<i>II . 3 . 4 : Conclusion</i>	162
- Conclusion Générale -	163

- Partie Expérimentale -

- INDICATIONS GENERALES -	166
1 : Réactifs et solvants	166
2 : Matériel	167
3 : Analyses chromatographiques	167
4 : Hydrolyse et traitement des milieux réactionnels	167
5 : Purification des produits	168
6 : Caractérisation des produits	168

- Chapitre II -

REACTIONS D'ARYLAMINATIONS A L'AIDE DE NOUVEAUX CATALYSEURS AU NICKEL

I : AMINATIONS EN QUANTITE STOECHIMETRIQUE	169
I . 1 : Etude préliminaire : Influence de la base [NaH - RNa] sur la réaction d'amination (tableau 1)	169
<i>I . 1 . 1 : Mode opératoire</i>	169
<i>I . 1 . 2 : Caractérisation des produits</i>	169
I . 2 : Influence des systèmes au nickel sur l'amination du bromobenzène par la pipéridine (tableau 2)	171
<i>I . 2 . 1 : Description de la méthode A lors de l'utilisation du réactif Ni/bpy (2/2/1/2)</i>	171
<i>I . 2 . 2 : Description de la méthode B lors de l'utilisation du réactif Ni/bpy (2/2/1/2)</i>	172
<i>I . 2 . 3 : Généralisation sur l'ensemble des réactifs utilisés</i>	172
<i>I . 2 . 4 : Caractérisation des produits</i>	172
I . 3 : Influence du solvant et de la température sur le couplage entre la pipéridine et le bromobenzène (tableau 3)	173
I . 4 : Influence de l'alcoolate sur la réaction d'amination du bromobenzène par la pipéridine (schéma 120)	173
I . 5 : Influence de la quantité d'hydrure sur la réactivité du système Ni/bpy (tableau 4)	173
I . 6 : Influence de la quantité de pipéridine (tableau 5)	174
I . 7 : Amination du chlorobenzène (schéma 121)	174
 II : AMINATIONS CATALYSEES PAR LES REACTIFS Ni/2,2'-bipyridine	 175
II . 1 : Aminations en présence d'une quantité catalytique (25 % molaire) de réactif Ni/bpy (tableau 6)	175
II . 2 : Aminations catalysées par les réactifs Ni/bpy en présence de styrène (tableau 7)	175
II . 3 : Synthèses d'arylamines à partir d'amines secondaires cycliques et de chlorures d'aryles (tableau 8)	177
<i>II . 3 . 1 : Modes opératoires</i>	177
<i>II . 3 . 2 : Caractérisation des arylamines 16</i>	178
II . 4 : Amination du chlorobenzène par la N,N-dipropylamine (tableau 9)	183
II . 5 : Arylation d'amines secondaires acycliques (tableau 10)	184
<i>II . 5 . 1 : Modes opératoires</i>	184
<i>II . 5 . 2 : Caractérisation des arylamines 17</i>	185
<i>II . 5 . 3 : Débenzylation de la N-benzyl-N-méthyl-N-phénylamine 17e et de la N,N-dibenzylphénylamine 17g (schéma 125)</i>	188
<i>II . 5 . 3 . 1 : Débenzylation de la N-benzyl-N-méthyl-N-phénylamine 17e</i>	188
<i>II . 5 . 3 . 2 : Débenzylation de la N,N-dibenzylphénylamine 17g</i>	189
<i>II . 5 . 3 . 3 : Traitement des débenzylations</i>	189

- Chapitre III -

ARYLAMINATIONS INTRAMOLECULAIRES

I : ARYLATION INTRAMOLECULAIRE METTANT EN JEU DES AMINES SECONDAIRES ACYCLIQUES	190
I . 1 : Synthèse de 2,3-dihydroindoles à l'aide du catalyseur Ni/bpy (tableau 11)	190
<i>I . 1 . 1 : Mode opératoire</i>	190
<i>I . 1 . 2 : Caractérisation des produits 19</i>	190

II : ARYLATION INTRAMOLECULAIRE METTANT EN JEU DES AMINES SECONDAIRES CYCLIQUES	193
II . 1 : Synthèse de la benzo[e]lindolizidine 21 (tableau 12)	193
<i>II . 1 . 1 : Modes opératoires</i>	193
<i>II . 1 . 2 : Caractérisation de la benzo[e]lindolizidine 21</i>	193
II . 2 : Synthèse de l'indolo[2,1-a]isoquinoléïnes 23 (schéma 143)	194
<i>II . 2 . 1 : Mode opératoire</i>	194
<i>II . 2 . 2 : Caractérisation de l'indolo[2,1-a]isoquinoléïnes 23</i>	194
<i>II . 2 . 3 : Mode opératoire d'aromatisation de l'indolo[2,1-a]isoquinoléïnes 23</i>	195

- Chapitre IV - ARYLATION DE DIAMINES MONO- ET DIARYLATION DE LA PIPERAZINE

I . SYNTHÈSE DE N-ARYLPIPERAZINES-N'-ALKYLEES	196
I . 1 : Arylation de la N-méthylpipérazine à l'aide du catalyseur Ni/bpy (tableau 13)	196
<i>I . 1 . 1 : Modes opératoires</i>	196
<i>I . 1 . 2 : Caractérisation des arylpipérazines 30</i>	197
I . 2 : Arylation du carboxylate d'éthyle de la pipérazine à l'aide du catalyseur Ni/bpy (tableau 14)	203
<i>I . 2 . 1 : Mode opératoire</i>	203
<i>I . 2 . 2 : Caractérisation des arylpipérazines 32</i>	203
I . 3 : Déprotection du groupement carbamate (schéma 154)	206
II . MONOARYLATION DE DIAMINES	207
II . 1 : Monoarylation sélective de la pipérazine à l'aide du catalyseur Ni/bpy	207
<i>II . 1 . 1 : Influence de la quantité de pipérazine sur le rapport mono/bis-arylation (tableau 15)</i>	207
<i>II . 1 . 2 : Monoarylation sélective de la pipérazine catalysée par le réactif Ni/bpy (tableau 16)</i>	207
<i>II . 1 . 2 . 1 : Mode opératoire</i>	207
<i>II . 1 . 2 . 2 : Caractérisation des arylpipérazines 33</i>	207
II . 2 : Monoarylation sélective de la 2-méthylpipérazine catalysée par le réactif Ni/bpy (tableau 17)	213
<i>II . 2 . 1 : Mode opératoire</i>	213
<i>II . 2 . 2 : Caractérisation des arylpipérazines 35</i>	213
II . 3 : Arylation de la cis-2,6-diméthylpipérazine à l'aide du catalyseur Ni/bpy (schéma 155)	216
<i>II . 3 . 1 : Mode opératoire</i>	216
<i>II . 3 . 2 : Caractérisation des produits 37</i>	216
II . 4 : Arylation de la trans-2,5-diméthylpipérazine à l'aide du catalyseur Ni/bpy (schéma 156)	217
<i>II . 4 . 1 : Mode opératoire</i>	217
<i>II . 4 . 2 : Caractérisation du produit 40</i>	218
II . 5 : Monoarylation sélective de la triméthylène(bis)pipéridine catalysée par le réactif Ni/bpy (tableau 18)	218
<i>II . 5 . 1 : Mode opératoire</i>	218
<i>II . 5 . 2 : Caractérisation des produits 42</i>	219

III . DIARYLATION DE DIAMINES SECONDAIRES CYCLIQUES	222
III . 1 : Synthèse de 1,4-diarylpipérazines catalysées par le réactif Ni/bpy	222
<i>III . 1 . 1 : Influence de la quantité de chlorobenzène et de solvant sur le rendement en 1,4-diphénylpipérazine (tableau 19)</i>	222
<i>III . 1 . 2 : Synthèse de 1,4-diarylpipérazines à l'aide du catalyseur Ni/bpy (tableau 20)</i>	222
<i>III . 1 . 2 . 1 : Mode opératoire</i>	222
<i>III . 1 . 2 . 2 : Caractérisation des diarylpipérazines 34</i>	222
<i>III . 1 . 3 : Synthèse de 1,4-diarylpipérazines dissymétriques à l'aide du catalyseur Ni/bpy (tableau 21)</i>	225
<i>III . 1 . 3 . 1 : Mode opératoire</i>	225
<i>III . 1 . 3 . 2 : Caractérisation des diarylpipérazines 44</i>	225
III . 2 : Diarylation de la triméthylène(bis)pipéridine catalysée par le réactif Ni/bpy (tableau 21)	227
<i>III . 2 . 1 : Mode opératoire</i>	227
<i>III . 2 . 2 : Caractérisation des produits 43</i>	227

-Abréviations -

bpy	2,2'-Bipyridine
COD	1,5-Cyclooctadiène
CPG	Chromatographie Phase Gazeuse
Cy	Cyclohexyle
dba	Dibenzylidèneacétone
DME	Diméthoxyéthane
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dppe	Diphénylphosphinoéthane
dppf	1,1'-Bis(diphénylphosphino)ferrocène
dppp	1,3-Bis(diphénylphosphino)propane
eq.	Equivalent
Et₂O	Ether de diéthyle
GC/MS	Chromatographie Gazeuse couplée à une Spectrométrie de Masse
hc	Hexagonale compacte
HMPT	Hexaméthylphosphotriamide
IR	Infrarouge
% mol.	Pourcentage molaire
Rdt	Rendement
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
RPE	Résonance Paramagnétique Electronique
S_NAr	Substitution Nucléophile Aromatique
t. a.	Température ambiante
THF	Tétrahydrofurane

- Introduction Générale -

La synthèse d'amines aromatiques est, depuis, quelques années, un thème de recherche extrêmement développé en raison de l'importance de ce type de structure dans de nombreux domaines de la vie quotidienne. L'unité arylamine est, en effet, présente dans un grand nombre de molécules occupant une place stratégique en pharmacologie et dans des matériaux possédant d'importantes propriétés électroniques et mécaniques. Une liaison arène-azote est présente dans de nombreux composés hétérocycliques comme les indoles, dans des produits naturels comme la Vancomycine et dans des polymères comme les (oligo)anilines.

Bien que de nombreuses méthodes de préparation de ces substrats soient décrites dans la littérature, la majorité de ces procédés souffrent de limitations. Il faut, dans la plupart des cas, employer des quantités stoechiométriques du réactif permettant la création de la liaison carbone-azote. Ces réactions nécessitent également des conditions réactionnelles très dures pour aboutir aux produits recherchés avec de bons rendements. D'autres approches font intervenir des procédés multi-étapes qui conduisent, bien souvent, à des mélanges d'isomères.

En raison de la rapidité du procédé et de "l'économie en atomes", la synthèse d'arylamines à partir d'un halogénure d'aryle et d'une amine par catalyse organométallique constitue la méthode la plus directe d'accès à cette famille de composés.

Pour les différentes raisons évoquées ci-dessus, le développement de systèmes catalytiques permettant la création de liaisons carbone-azote est un sujet d'actualité très important.

Les systèmes susceptibles de catalyser la réaction d'arylation doivent cependant respecter les caractéristiques suivantes :

- ils doivent être efficaces et simples à manipuler.
- la réaction doit être réalisée dans des conditions douces et surtout ne pas nécessiter de boîte à gants.
- le catalyseur doit être d'une utilisation très générale et doit pouvoir être utilisé avec des noyaux aromatiques enrichis ou appauvris en électrons.
- il doit également posséder une bonne compatibilité fonctionnelle.
- les constituants du catalyseur doivent être commerciaux et d'un coût modéré.
- le catalyseur doit enfin être capable de fonctionner dans des réactions impliquant des millimoles de réactif réalisées à l'échelle du laboratoire ainsi que dans des synthèses préparatives au stade industriel.

Bien que de nombreux catalyseurs d'amination employant du palladium ou du nickel aient été développés au cours de ces cinq dernières années, aucun d'entre eux ne satisfait pleinement les critères énumérés ci-dessus. Le palladium est un métal noble de coût élevé et les complexes de nickel utilisés sont, dans la plupart des cas, pyrophoriques. Les ligands employés dans ces couplages sont, de plus, généralement difficiles d'accès, souvent peu stables et très rarement bon marché.

Pour ces différentes raisons, le développement d'une méthode douce et générale de synthèse d'arylamines par catalyse organométallique reste d'un grand intérêt.

Dans ce contexte général, notre laboratoire développe depuis plusieurs années des systèmes catalytiques à base de nickel ligandé capables de créer des liaisons carbone-carbone. Compte tenu de l'analogie des mécanismes de réactions de couplages carbone-carbone et carbone-azote (induites notamment par le palladium), l'objectif que nous nous sommes fixés au cours de ce travail est d'étendre le champ d'applications de ces catalyseurs à la création de liaisons carbone-azote.

Dans un premier temps, nous avons démontré l'efficacité de nos systèmes au nickel dans la création de liaisons carbone-azote. Dans un second temps, nous nous sommes intéressés à montrer que ces réactifs pouvaient constituer une alternative intéressante à la chimie du palladium dans quelques réactions d'arylation utilisées en synthèse. Ce mémoire sera donc divisé en trois parties principales. Une partie bibliographique qui nous permettra de faire le point sur les travaux récemment décrits dans le domaine de l'arylation. Une seconde partie sera consacrée au développement et à l'optimisation de nos réactifs au nickel comme catalyseur de couplage carbone-azote. Dans une troisième partie (divisée en deux chapitres), nous décrirons les solutions que les catalyseurs au nickel apportent pour l'arylation intramoléculaire d'une part, et pour l'arylation sélective de polyamines d'autre part.

- Chapitre I -

RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I : LES AMINES AROMATIQUES

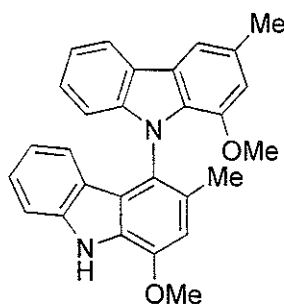
I.1 : Introduction

Les amines aromatiques occupent une place très importante dans de nombreux domaines. Nombre de ces composés trouvent une application en chimie, en pharmacie ou en électronique. Les amines aromatiques constituent également des intermédiaires précieux dans la synthèse et/ou pour le développement de nouveaux matériaux ou molécules.

Dans l'introduction de ce rappel bibliographique portant sur la synthèse d'arylamines, nous avons relevé quelques applications de cette famille de composés apparues dans la littérature au cours de ces derniers mois afin de démontrer l'importance de cette unité structurale dans de multiples domaines.

I.2 : Les amines aromatiques en pharmacologie

Nombre de substances naturelles au nombre desquelles figurent les alcaloïdes renferment le motif arylamine. Nous ne citerons ici que le cas de la Murrastifoline-F, dont une synthèse totale vient d'être publiée par Bringmann.¹



Murrastifoline-F

Figure 1

¹ Bringmann, G. ; Tasler, S. ; Endress, H. ; Kraus, J. ; Messer, K. ; Wohlfarth, M. ; Lobin, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2703.

De manière plus générale, un grand nombre d'amines aromatiques possèdent un large spectre d'activités biologiques parmi lesquelles il faut citer leurs propriétés antibactériennes,^{2,3} antimitotiques⁴ ou fongicides.⁵ La plupart de ces composés renferment un noyau indole ou pyrrole comme représenté ci-dessous pour le dérivé CC-1065³ ou le (-)-Rhazinilam⁴ (figure 2).

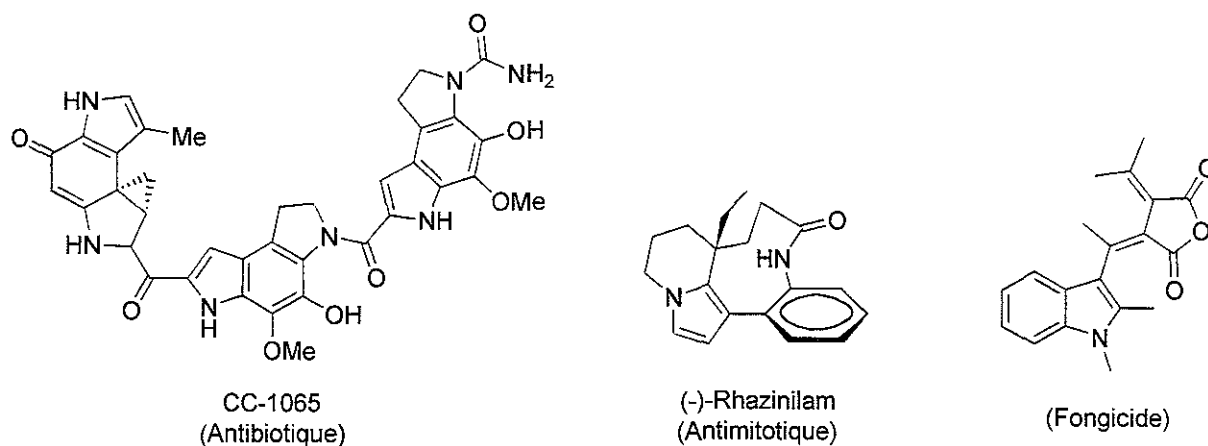


Figure 2

Les arylamines sont également largement utilisées en temps qu'activants ou inhibiteurs d'enzymes. Nous pouvons citer, par exemple, l'Imipramine⁶ qui est un antidépresseur en inhibant la formation des neurotransmetteurs monoaminés, ainsi que l'Indolactame-V et le benzolactame-V8,⁷ qui sont des activants de la protéine kinase C (figure 3).

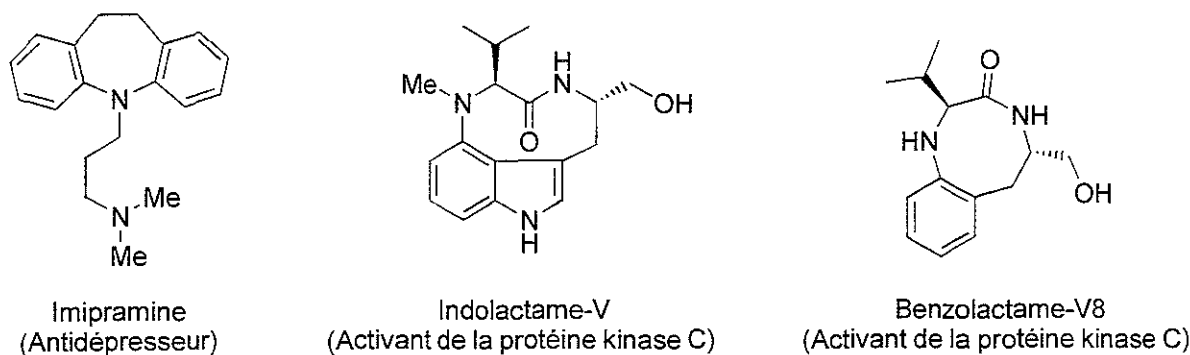


Figure 3

² (a) Kametani, T. ; Takahashi, K. ; Ihara, M. ; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1976**, 389.

(b) Kametani, T. ; Ohsawa, T. ; Ihara, M. ; Fukumoto, K. *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1977**, 460.

³ (a) Tidwell, J. H. ; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 6380.

(b) Tietze, L. F. ; Buhr, W. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1366.

⁴ Baudoin, O. ; Guénard, D. ; Guéritte, F. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 9268.

⁵ Thomas, C. J. ; Wolak, M. A. ; Birge, R. R. ; Lees, W. J. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 1914.

⁶ Broekkamp, C. L. E. ; Leysen, D. ; Peeters, B. W. M. M. ; Pinder, R. M. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 4615.

⁷ Ma, D. ; Yao, J. *Tetrahedron Asym.* **1996**, 7, 3075.

Parmi les arylamines développées récemment pour leur activité enzymatique,^{8,9,10} nous ne donnerons que les quelques exemples décrits sur la figure 4.

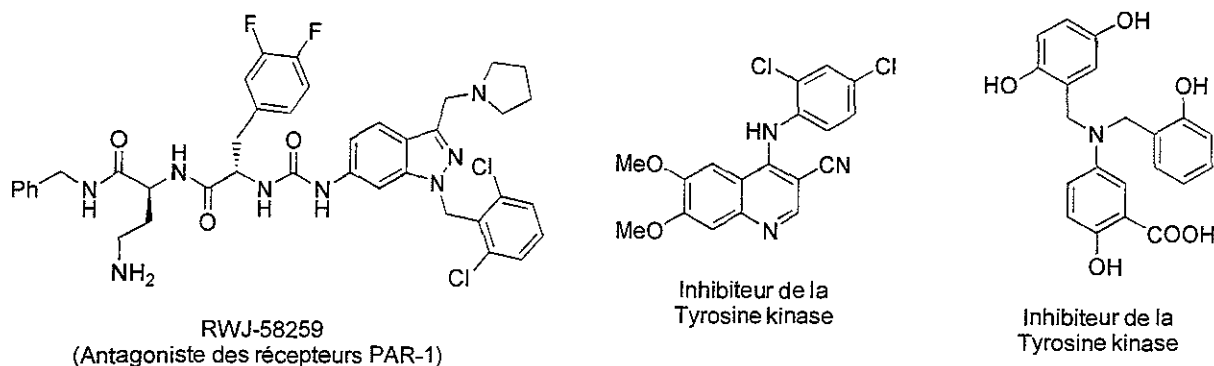


Figure 4

Outre les propriétés pharmacologiques inhérentes à leur structure, certaines arylamines sont également susceptibles de servir de traceurs comme c'est le cas de l'unité 5-diméthylaminonaphtalène-1-sulfoxyde, dotée de propriétés fluorescentes et utilisée pour suivre la dégradation de dérivés glucidiques en présence de souches bactériennes (figure 5).¹¹

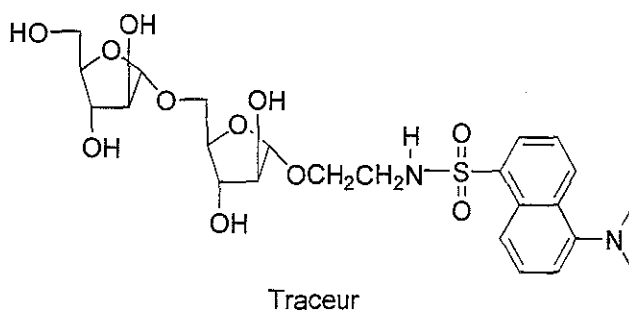


Figure 5

Il faut finalement signaler qu'un grand nombre d'arylamines possèdent une excellente compatibilité physiologique et que des polymères incorporant notamment le motif poly(amino[2.2]paracyclophane) sont couramment employés pour des applications biomédicales (figure 6).¹²

⁸ Zhang, H.-C. ; Derian, C. K. ; Andrade-Gordon, P. ; Hoekstra, W. J. ; Mc Comsey, D. F. ; White, K. B. ; Poulter, B. L. ; Addo, M. F. ; Cheung, W.-M. ; Damiano, B. P. ; Oksenberg, D. ; Reynolds, E. E. ; Pandey, A. ; Scarborough, R. M. ; Maryanoff, B. E. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 1021.

⁹ Boschelli, D. H. ; Wang, Y. D. ; Ye, F. ; Wu, B. ; Zhang, N. ; Dutia, M. ; Powell, D. W. ; Wissner, A. ; Arndt, K. ; Weber, J. M. ; Boschelli, F. *J. Med. Chem.* **2001**, *44*, 822.

¹⁰ Mu, F. ; Coffing, S. L. ; Riese II, D. J. ; Geahlen, R. L. ; Verdier-Pinard, P. ; Hamel, E. ; Johnson, J. ; Cushman, M. J. *Med. Chem.* **2001**, *44*, 441.

¹¹ Pathak, A. K. ; Pathak, V. ; Bansal, N. ; Maddry, J. A. ; Reynolds, R. C. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 979.

¹² Lahann, J. ; Höcker, H. ; Langer, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 726.

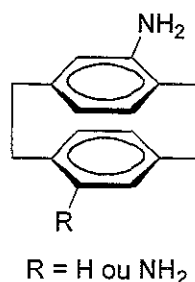


Figure 6

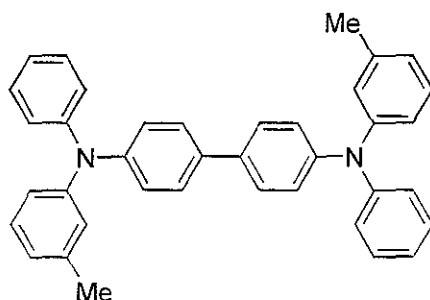
I. 3 : Matériaux organiques incorporant l'unité arylamine

Les arylamines et plus particulièrement les amines polyaromatiques trouvent de nombreuses applications dans le domaine des matériaux.

Les principales caractéristiques de ces composés sont les suivantes :

- ils forment des phases vitreuses susceptibles de présenter différents types de morphologies par fusion suivie d'un refroidissement.
- ils sont facilement oxydables et les cations iminiums ainsi obtenus sont stables et de haut spin. Les cations possèdent, de ce fait, des propriétés électroniques ou magnétiques particulièrement intéressantes puisqu'ils se comportent comme des photo- ou des électroconducteurs.

Le 4,4'-bis[(3-méthylphényl)phénylamino]biphényle (figure 7), doté de propriétés photoréceptrices, est sûrement l'exemple le plus connu de cette famille de composés et plus de 500 brevets ont été déposés sur ce seul substrat.^{13,14}



4,4'-bis[(3-méthylphényl)phénylamino]biphényle

Figure 7

De nombreuses études continuent d'être réalisées afin d'améliorer les propriétés de ces substrats et nous citerons à titre d'exemple, le PBPITP, développé pour ses propriétés émettrices de

¹³ Plater, M. J. ; Mc Kay, M. ; Jackson, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 2695.

¹⁴ Goodbrand, H. B. ; Hu, N.-X. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 670.

lumière¹⁵ ou les oligo (1,4-phénylènevinylène)-*p*-phénylènediamines dont les propriétés conductrices ont récemment été découvertes (figure 8).¹⁶

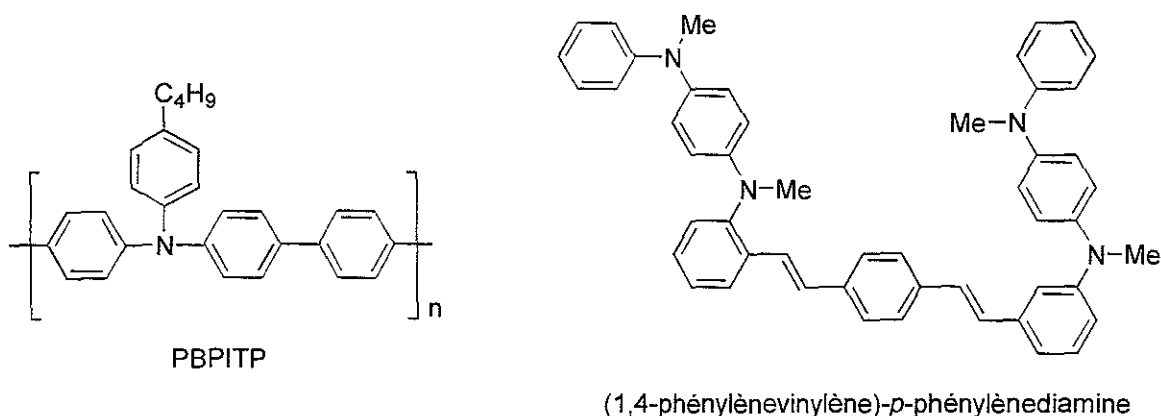


Figure 8

I. 4 : Emploi des arylamines comme ligand ou support

I. 4. 1 : Pour la mise au point de matériaux électroluminescents

Depuis plusieurs années, le développement de matériaux luminescents connaît un développement exponentiel en raison de l'utilisation potentielle de ce type de substrats dans les diodes émettrices de lumière. Seuls quelques complexes de métaux de transition possèdent cette propriété et il convient de citer ici le complexe de zinc de la 2,7-dibenzylamino-1,8-naphthyridine¹⁷ ainsi que certains métallocycles incorporant du molybdène (figure 9).¹⁸

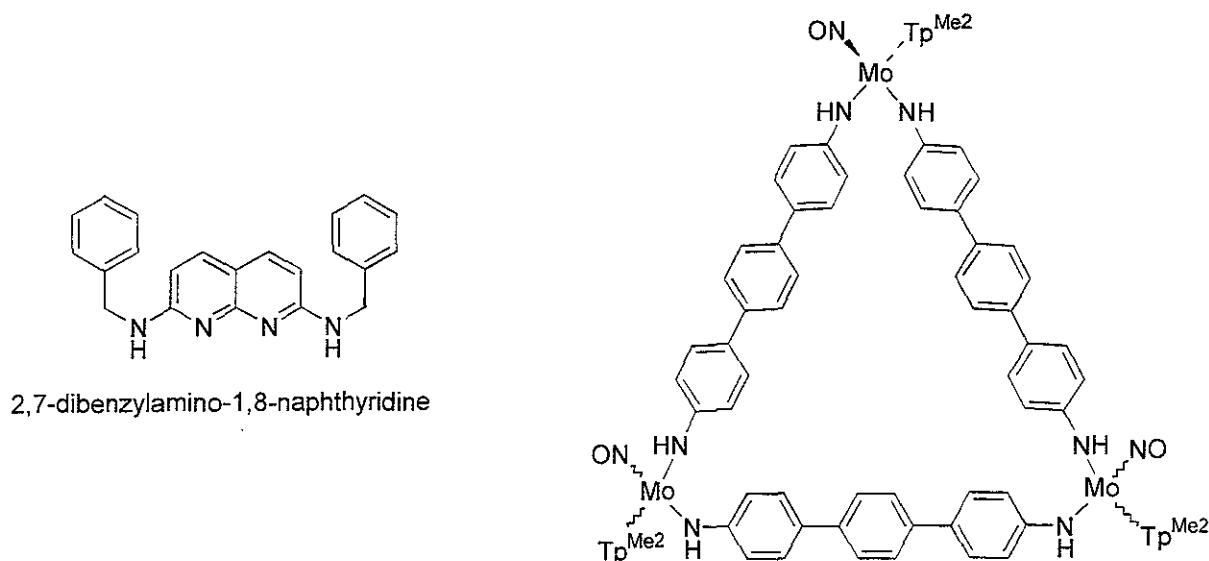


Figure 9

¹⁵ Yu, W.-L. ; Pei, J. ; Huang, W. ; Heeger, A. J. *Chem. Commun.* **2000**, 681.

¹⁶ Van Meurs, P. J. ; Janssen, R. A. J. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5712.

¹⁷ Che, C.-M. ; Wan, C.-W. ; Ho, K.-Y. ; Zhou, Z.-Y. *New J. Chem.* **2001**, 25, 63.

¹⁸ Jones, H. A. ; Hamor, T. A. ; Jones, C. J. ; Mc Quillan, F. S. ; Paxton, K. ; Rowley, N. M. *Inorg. Chem.* **2001**, 40, 1052.

II SYNTHÈSE D'ARYLAMINES

II.1 : Introduction

Comme nous avons pu le voir précédemment, le domaine d'application très étendu des amines aromatiques, a entraîné le développement d'un très grand nombre de méthodes de synthèse de ces substrats.

Dans ce mémoire, nous avons focalisé notre attention sur la synthèse d'arylamines à partir d'halogénures ou de sulfonates d'aryle (schéma 3) bien que de nombreuses anilines puissent également être préparées par réduction de nitro²¹ ou d'azido²² arènes ou par amination de dérivés aromatiques à l'aide d'azodicarboxylates.²³

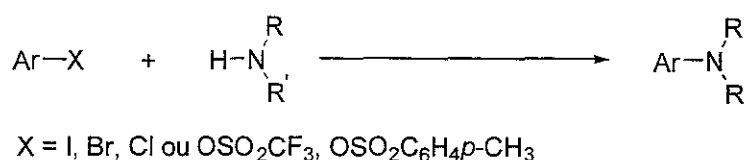


Schéma 3

L'examen de la littérature montre qu'il existe quatre grandes familles de réactions susceptibles de réaliser la transformation décrite sur le schéma 3 :

- les substitutions nucléophiles aromatiques
- les réactions arylniques
- les couplages d'Ullmann employant du cuivre
- les réactions d'arylation catalysées par le palladium ou le nickel.

Dans la suite de cette partie bibliographique, nous développerons chacune de ces réactions et insisterons sur leurs avantages ainsi que sur leurs limitations.

II.2 : Les substitutions nucléophiles aromatiques ($\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$)

La réaction de substitution nucléophile aromatique consiste au déplacement d'un halogène sur un noyau aromatique par un nucléophile. Cette substitution ne peut s'opérer que lorsque le noyau est fortement appauvri en électrons par un ou plusieurs groupements électroattracteurs. Un exemple illustratif de cette réaction est la synthèse de la 2-cyanophénylmorpholine à partir du 2-fluorobenzonitrile et de morpholine (schéma 4).²⁴

²¹ (a) Reetz, M. T. ; Frömbgen, C. *Synthesis* **1999**, 9, 1555.

(b) Bieber, L. W. ; Da Costa, R. C. ; Da Silva, M. F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 4827.

²² Baruah, M. ; Baruah, A. ; Prajapali, D. ; Sandhu, J. S. ; Ghosh, A. C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4559.

²³ Mitchell, H. ; Leblanc, Y. *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 682.

²⁴ (a) Brown, G. R. ; Foubister, A. J. ; Ratcliffe, P. D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1219.

(b) Belfield, A. J. ; Brown, G. R. ; Foubister, A. J. ; Ratcliffe, P. D. *Tetrahedron* **1999**, 50, 13285.

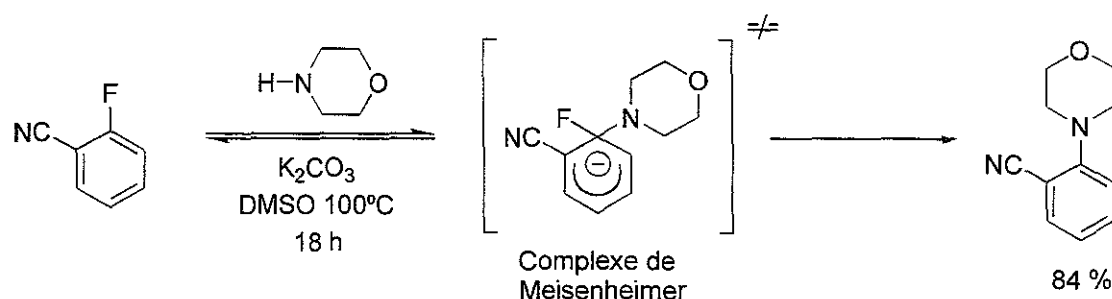


Schéma 4

La position du ou des groupements électroattracteurs revêt une grande importance pour le bon déroulement de la réaction. Une substitution en *ortho* ou *para* de l'halogène par un groupement électroattracteur permet non seulement de diminuer la densité électronique du carbone porteur de l'halogène mais stabilise également le complexe de Meisenheimer intermédiaire. Comme indiqué sur le schéma 4, la substitution peut ainsi être réalisée dans des conditions réactionnelles relativement douces et les arylamines obtenues avec de bons rendements.²⁴

Une substitution en *méta* diminue par contre la stabilité de l'intermédiaire de Meisenheimer et rend donc la S_NAr plus difficile. Ce n'est que très récemment que Brown mis au point des conditions permettant des réactions de type S_NAr avec cette famille de composés (schéma 5).^{24,25}

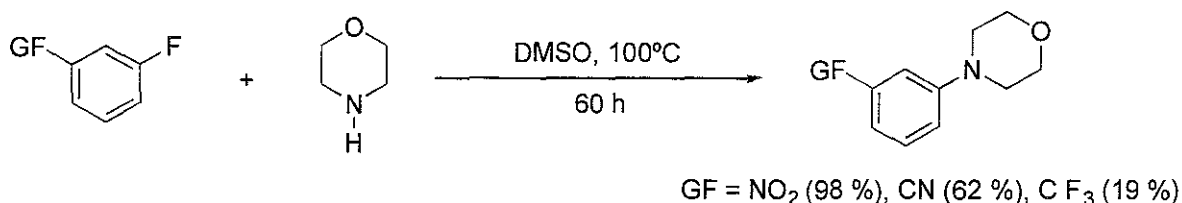
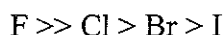


Schéma 5

Des temps réactionnels plus longs ainsi qu'un large excès d'amine (5,5 équivalents) sont nécessaires au bon déroulement de la réaction. La substitution est également limitée aux fluorobenzènes (les dérivés chlorés et bromés sont inertes dans ces conditions).

Cette dernière observation nous permet d'aborder le second facteur limitant des réactions S_NAr , la nature du groupe partant. Afin de faciliter l'attaque de l'amine sur le carbone du noyau aromatique, il est important d'accroître son caractère électropositif et dans la série des halogènes, le classement suivant a été établi :



²⁴ Influence de la structure du groupement électroattracteur en S_NAr : NO₂ > CN > CF₃ > C=O

(a) Brown, G. R. ; Foubister, A. J. ; Ratcliffe, P. D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1219.

(b) Belfield, A. J. ; Brown, G. R. ; Foubister, A. J. ; Ratcliffe, P. D. *Tetrahedron* **1999**, 50, 13285.

²⁵ Belfield, A. J. ; Brown, G. R. ; Foubister, A. J. *Tetrahedron* **1999**, 55, 11399.

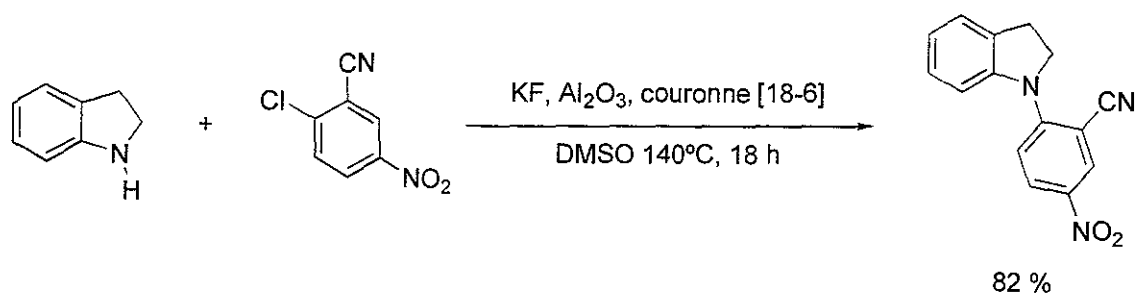


Schéma 9

Les réactions S_NAr réalisées dans ces milieux faiblement basiques nécessitent cependant des temps réactionnels importants (> 15 heures). Ce n'est que très récemment que l'irradiation par micro-ondes a permis de remédier à ce problème (schéma 10).³¹

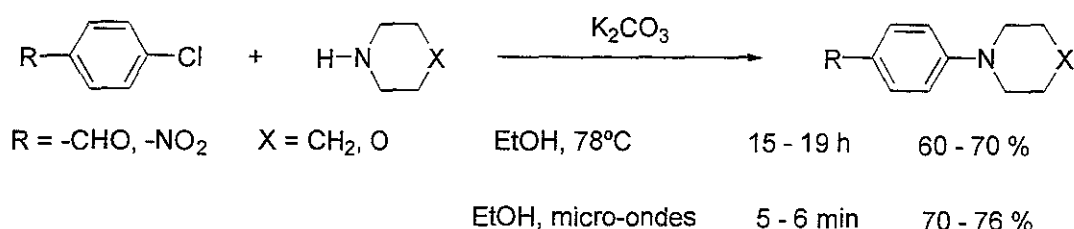


Schéma 10

Ce procédé, a également été employé au cours de la dégradation de Sanger des peptides (traitement par le 2,4-dinitrofluorobenzène).³² Ces conditions réactionnelles très douces ainsi que l'emploi de solvants peu toxiques comme l'éthanol sont les deux principaux avantages de ce procédé.

En résumé, la synthèse d'arylamines par réaction S_NAr est limitée :

- par la substitution du noyau aromatique par des groupements électroattracteurs
- par les conditions réactionnelles souvent très dures (température élevée, temps de chauffage prolongé)
- par l'emploi de solvants polaires protiques comme le DMSO, le DMF ou l'HPMT, toxiques et difficiles à séparer des produits réactionnels.

La nucléophilie plus faible des amines primaires et aromatiques limite, de plus, considérablement leur emploi dans ce type de réaction et de bons résultats en S_NAr ne sont généralement obtenus qu'avec des amines secondaires cycliques. Ces diverses contraintes, ont conduit, au développement de nouveaux procédés employant des complexes de métaux de transition pour diminuer la densité électronique du noyau aromatique et ainsi faciliter les réactions S_NAr .

³¹ Kidwai, M. ; Sapra, P. ; Dave, B. *Synth. Commun.* **2000**, *30*, 4479.

³² Cherng, Y. J. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8287.

II . 2 . 1 : Synthèse d'arylamines par réaction S_NAr sur des complexes arène-métal

Les arènes forment des complexes à dix-huit électrons avec de nombreux métaux de transition tels que le chrome, le manganèse ou le ruthénium.³³ Cette complexation conduit à une diminution de la densité électronique du noyau et facilite par conséquent l'attaque d'un nucléophile sur le système aromatique.

Pearson décrit le premier en 1996 l'utilisation de tels complexes pour réaliser la substitution d'un atome de chlore sur un noyau benzénique à l'aide d'une amine.^{34,35} Selon les conditions expérimentales employées, le complexe (1,4-dichlorobenzène) $Fe^+Cp PF_6^-$ peut conduire à des dérivés 4-chloroaminoarènes ou 1,4-diaminoarènes symétriques ou dissymétriques. La décomplexation totale du métal nécessite cependant des quantités stœchiométriques de 1,10-phénanthroline et un rayonnement lumineux pendant une période de vingt quatre à trente six heures (schéma 11).

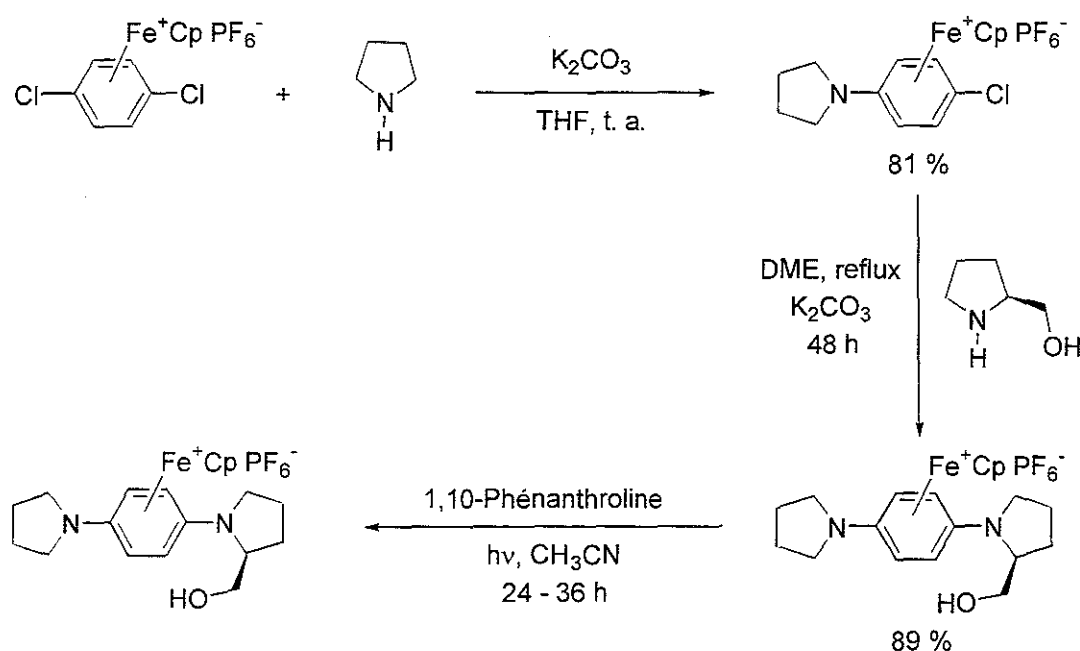


Schéma 11

Récemment Pearson a amélioré l'efficacité de ces substitutions S_NAr en utilisant le complexe (1,4-dichlorobenzène) $Ru^+CpPF_6^-$, d'accès plus facile mais également plus réactif.³⁶

³³ (a) Le Bozec, H. ; Touchard, D. ; Dixneuf, P. H. *Advan. Organomet. Chem.* ; Stone, F. G. A. ; West, R. ; Academic Press, New York, 1989, 29, 163.

(b) Taube, H. *Pure Appl. Chem.* 1979, 51, 901.

(c) Gibson, S. E. ; Reddington, E. G. *Chem. Commun.* 2000, 989.

³⁴ Pearson, A. J. ; Gelomini, A. M. ; Fox, M. A. ; Watkins, D. J. *Org. Chem.* 1996, 61, 1297.

³⁵ Pearson, A. J. ; Gelomini, A. M. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 5123.

³⁶ Pearson, A. J. ; Hwang, J.-J. *J. Org. Chem.* 2000, 65, 3466.

Perez a également montré que les complexes fluoroarènes-chrome tricarbonyle permettaient une préparation efficace d'arylpipérazines (schéma 12).³⁷

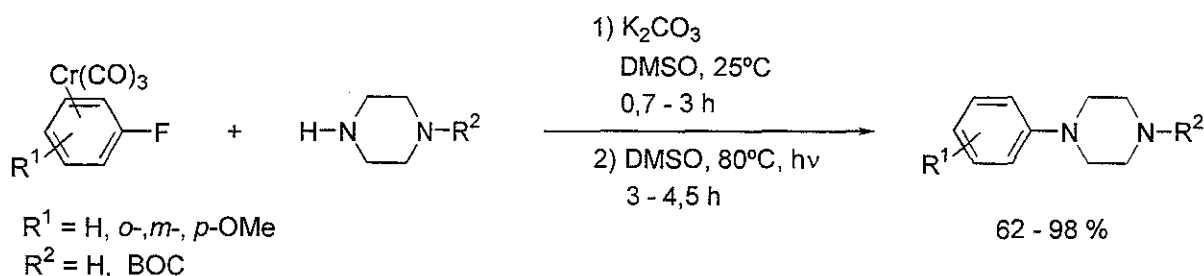


Schéma 12

Ces complexes ont également été employés pour l'arylation d'indoles à l'aide de fluoro- et de chlorobenzènes (schéma 13).³⁸

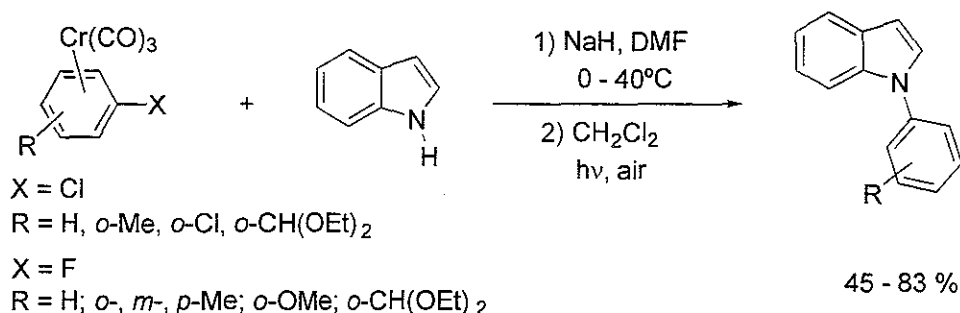


Schéma 13

La décomplexation du chrome est réalisée quantitativement par un barbotage d'air dans le milieu réactionnel soumis à une irradiation lumineuse.

La formation de complexes arène-métal constitue donc une alternative aux réactions S_NAr classiques. La mise en œuvre de ce procédé nécessite cependant deux étapes supplémentaires, l'activation du noyau puis, en fin de réaction, la destruction du complexe. Ces contraintes associées à la sensibilité des arylamines aux conditions réactionnelles de déprotection ($h\nu$ ou milieu aqueux) ont donc limitées la généralisation de cette méthode de synthèse.

³⁷ Perez, M. ; Potier, P. ; Halazy, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8487.

³⁸ Maiorana, S. ; Baldoli, C. ; Buttero, P. D. ; Di Ciolo, M. ; Papagni, A. *Synthesis* **1998**, 735.

II. 3 : Réactions aryniques

Les réactions d'élimination-addition sur un noyau aromatique constituent la deuxième grande méthode de synthèse d'arylamines. La première étape de ce procédé est la genèse d'un aryne à l'aide d'une base forte (généralement NaNH_2 , KNH_2 ou le LDA). La seconde met en jeu l'attaque d'un nucléophile, en l'occurrence une amine, sur l'intermédiaire arynique. Ce dernier possède cependant deux sites d'attaque potentiels et un mélange d'arylamines peut être obtenu après réaction par un mécanisme de ciné-substitution (schéma 14).

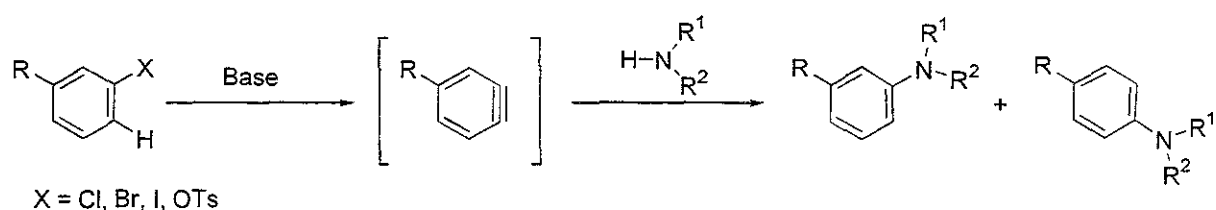


Schéma 14

La nature du groupe partant X revêt également une grande importance. Quelle que soit la base utilisée le classement suivant peut être établi : $\text{I} > \text{OTs} > \text{Br} > \text{Cl} > \text{F}$. Notons que cet ordre est inverse de celui observé pour les réactions $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$. Un examen de la littérature montre que cette méthode est une des plus anciennes permettant la synthèse de dérivés de l'aniline et que, durant de nombreuses années, seule la combinaison de KNH_2 dans NH_3 liq. a donné de bons résultats.³⁹ La nucléophilie de nombreuses amines, notamment les mono- et les dialkylamines, est fortement atténuée dans le solvant NH_3 liq. et les aminobenzènes recherchés ne sont obtenus qu'avec de faibles rendements. Les résultats de ces condensations ont pu être améliorés par l'emploi d'amidure de sodium dans des mélanges THF / HMPT.⁴⁰ La seule limitation de cette méthode devient alors l'emploi d'HMPT, cancérigène et de coût élevé.

Caubère a, par ailleurs, développé des systèmes basiques dénommés "Bases Complexes". Ces réactifs, composés d'amidure de sodium et d'un alcoolate de sodium (*t*-AmONa ou *t*-BuONa), permettent des réactions aryniques à partir de dérivés halogénés aromatiques en milieu THF (schéma 15).^{40b,41}

³⁹ Biehl, E. R. ; Khanopure, S. P. *Acc. Chem. Res.* **1989**, 22, 275.

⁴⁰ (a) Caubère, P. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1967**, 3446.

(b) Caubère, P. ; Hochu, M. F. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 2854.

⁴¹ Caubère, P. ; Derozier, N. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1969**, 1737.

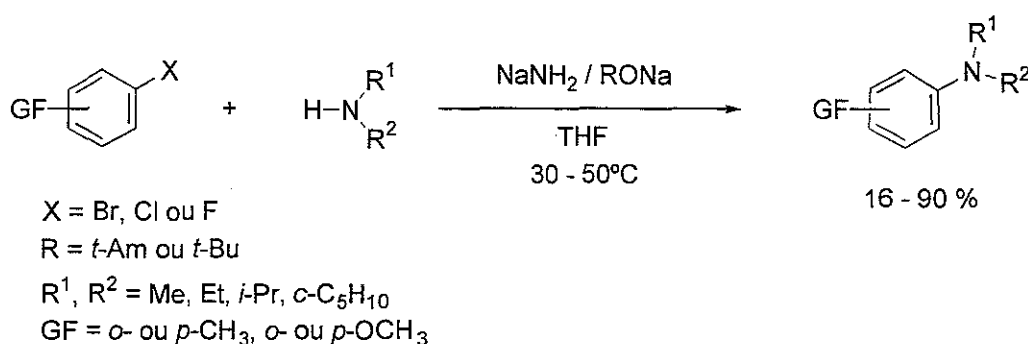


Schéma 15

La réactivité de ces Bases Complexes, notamment vis-à-vis des dérivés fluorés, est remarquable et les rendements en arylamines ne semblent être tributaires que de l'encombrement de l'amine de départ. Comme dans toutes les réactions aryniques, la substitution du noyau joue un rôle très important et des proportions variables d'amines isomères sont obtenus selon la nature du groupement GF.

Le champ d'application des Bases Complexes a, par la suite, été étendu à des systèmes aromatiques polychlorés ou fluorés et nous ne donnerons ici que quelques exemples représentatifs des résultats obtenus avec ces réactifs. Les dérivés *ortho* ou *para* difluorés peuvent, selon les conditions expérimentales et l'amine utilisée, réagir soit par un mécanisme $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ soit par un mécanisme arynique.⁴² Le phénomène d'autoactivation des atomes de fluor pour conduire à une réaction $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ est très marqué en présence de HMPT et lors de l'emploi d'amines très nucléophiles comme la pipéridine. Au contraire, dans le seul THF et avec la diéthylamine, le mécanisme est purement arynique et conduit à des mélanges d'aminofluorobenzènes.

Les phénomènes de ciné-substitution sont encore plus marqués avec les dérivés polychlorés, moins aptes à réagir par un mécanisme $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$.⁴³ La réaction du 1,2,4-trichlorobenzène avec la *N,N'*-diméthyléthylènediamine est particulièrement significative des mélanges pouvant être obtenus dans ce type de condensation (schéma 16).

⁴² Moreau-Hochu, M. F. ; Caubère, P. *Tetrahedron* **1977**, *33*, 955.

⁴³ (a) Lalloz, L. ; Caubère, P. *Synthesis* **1975**, 657.

(b) Caubère, P. ; Lalloz, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, 1983.

(c) Caubère, P. ; Lalloz, L. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1974**, 1996.

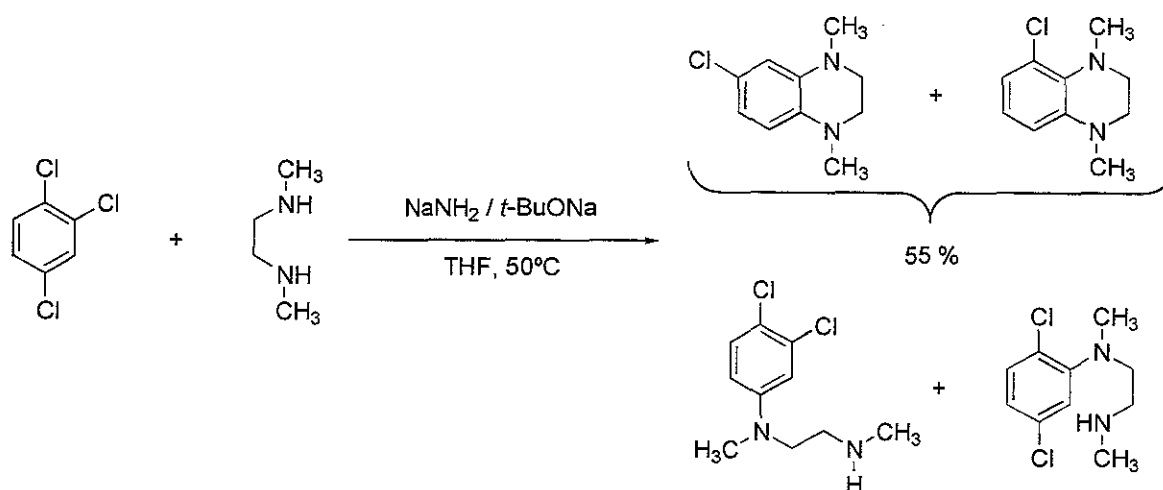


Schéma 16

La forte acidité de l'hydrogène en position 3 est le seul paramètre permettant de diriger la formation de deux arynes représentés ci-dessous (figure 10) et donc de l'obtention des tétrahydroquinoxalines isomères obtenues majoritairement en fin de réaction.

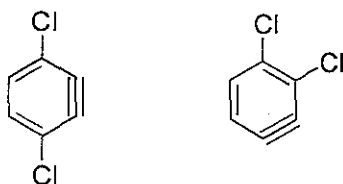


Figure 10

Ces contraintes ont poussées de nombreuses équipes à tenter d'améliorer les conditions de réalisation des substitutions aryniques. En 1991, Wicklam et Scott ont été les premiers à réaliser la synthèse de dérivés de la *N,N'*-diisopropylarylamine à partir des triflates correspondants (schéma 17).⁴⁴

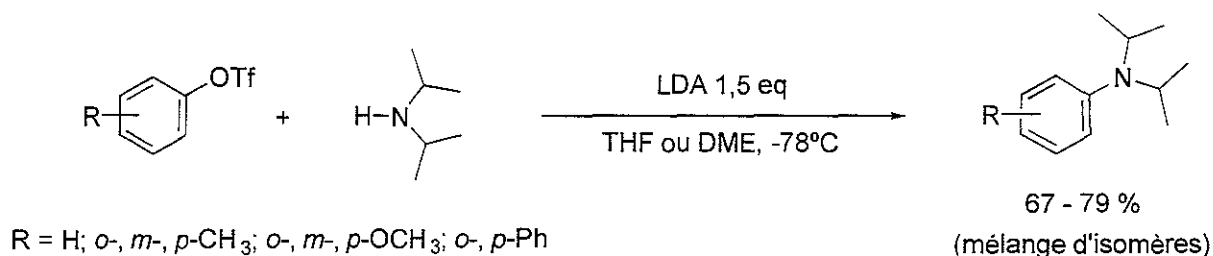


Schéma 17

⁴⁴ Wicklam, P. P. ; Hazen, K. H. ; Guo, H. ; Jones, J. ; Reuter, K. H. ; Scott, W. J. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 2045.

Les rendements de ces condensations sont nettement améliorés (84 - 98 %) lorsque les réactions sont réalisées dans la diisopropylamine. Cette technique revient cependant à employer 70 équivalents d'amine par rapport au substrat de départ. Cet excès devient rédhibitoire lors de l'utilisation d'amines de coût élevé.

Seule la présence d'un groupement méthoxy permet d'obtenir des réactions régiosélectives. Ces propriétés *méta* directrices du groupement méthoxy ont notamment été exploitées dans la synthèse de mono-, di- et triméthoxyaminobenzènes à partir des dérivés bromés correspondants (schéma 18).⁴⁵

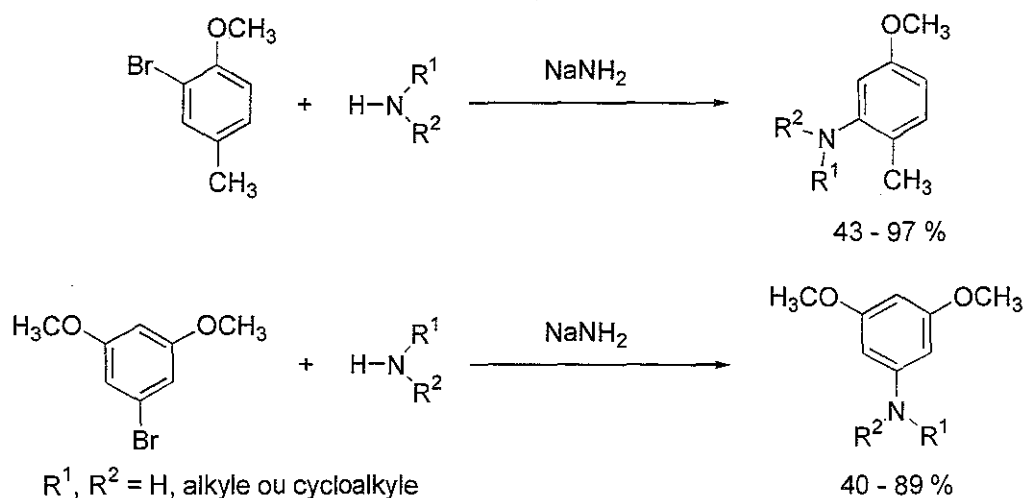


Schéma 18

Ces condensations aryniques sont, comme précédemment, limitées par l'emploi de l'amine comme solvant réactionnel mais également par l'encombrement de cette dernière (lorsque R^1 et / ou $\text{R}^2 = i\text{-Pr}, i\text{-Bu}, c\text{-C}_5\text{H}_{11}$, etc). Un chauffage à reflux de l'amine est, par ailleurs, nécessaire pour d'obtenir un rendement satisfaisant en arylamine.

Notons enfin que Periasamy et Kauth ont développé en 1993 une méthode très douce de synthèse d'arylamines en générant l'aryne *in situ* à partir du bromobenzène et de lithium métallique dispersé (schéma 19).⁴⁶

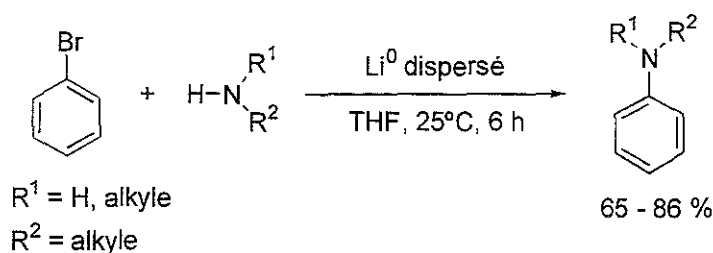


Schéma 19

⁴⁵ Razzuk, A. ; Biehl, E. R. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2619.

⁴⁶ Kauth, J. V. B. ; Periasamy, M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3156.

Cette méthode est utilisable avec une large gamme d'amines primaires et secondaires aliphatiques. Seuls les dérivés de l'aniline ne conduisent pas au produit d'amination souhaité. Cependant l'influence de la substitution du noyau aromatique du dérivé bromé de départ n'a pas été rapportée.

En résumé, il apparaît que les réactions aryniques constituent une méthode efficace de préparation d'arylamines à partir d'halogénures ou de sulfonates d'aryles facilement accessibles. L'intérêt synthétique de ce procédé est cependant très limité en raison de l'obtention de mélanges d'isomères si le noyau est substitué par des groupements fonctionnels autres que *mé*ta-méthoxy. La compatibilité fonctionnelle de cette méthode est de plus très médiocre en raison des conditions basiques très dures imposées pour la génération de l'aryne et de l'excès d'amine généralement utilisé. Ces diverses contraintes ont poussé de nombreuses équipes à développer des méthodes plus sélectives de synthèse d'arylamines notamment par catalyse organométallique.

II. 4 : Réactions d'arylaminations employant du cuivre

Historiquement, les réactions d'Ullmann employant du cuivre sont les premières arylaminations "catalysées" par un métal de transition. Dans la suite de ce rappel bibliographique, nous allons diviser ces réactions en deux catégories distinctes :

- celles utilisant du cuivre métal ou un halogénure de cuivre (I) ou de cuivre (II).
- celles associant un complexe de cuivre à un dérivé organométallique de bore ou de bismuth.

II. 4. 1 : Réactions d'arylaminations de type Ullmann

Deux grandes familles de réaction ont été décrites pour réaliser la synthèse d'amines aromatiques par la méthode d'Ullmann.⁴⁷ Les premières emploient un catalyseur dit homogène comportant un amidure de lithium comme nucléophile et un sel de cuivre (I) ou (II). Ces réactions sont généralement réalisées à des températures voisines de 130 à 140°C dans des solvants comme le triglyme ou le sulfolane.

Les secondes emploient un catalyseur dit hétérogène, composé de cuivre métallique sous diverses formes (copeaux ou poudre de cuivre, bronze, cuivre activé), d'une amine et d'une base (généralement KOH ou Na₂CO₃). Ces réactions sont réalisées dans des alcanes lourds comme l'hexadécane à des températures supérieures à 160°C.

Quelle que soit la catalyse envisagée, ces condensations réalisées à partir d'halogénures d'aryles non activés ne donnent de bons résultats qu'avec les dérivés iodés. Des tentatives de synthèse de la triphénylamine (C₆H₅)₃N à partir de divers halogénures d'aryles et de diphenylamine (C₆H₅)₂NH ont permis d'établir le classement suivant, valable avec un catalyseur homogène ou hétérogène.

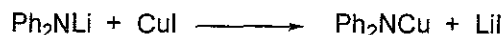
$$k_I \sim 55 \text{ } k_{Br} \sim 480 \text{ } k_{Cl} \sim 3300 \text{ } k_F$$

La structure de l'amine de départ influe également sur le bon déroulement de la réaction. En catalyse hétérogène, seules les amines pouvant être déprotonées à haute température par la base conduisent aux produits d'amination souhaités. Dans ces conditions réactionnelles, les condensations d'Ullmann ne sont réalisables qu'à partir d'amines aromatiques. En catalyse homogène, l'emploi d'amidures de lithium permet d'accroître le champ d'application de la méthode. Les amines peu nucléophiles comme les dialkylamines ne conduisent cependant que très difficilement aux anilines correspondantes.

⁴⁷ Paine, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1496.

Différentes hypothèses mécanistiques ont été formulées pour ces réactions d'amination. La plus probable, commune aux deux types de catalyse, fait intervenir un amidure de cuivre (I).

En catalyse homogène, en présence d'un sel de cuivre (I), sa formation s'explique par la réaction d'échange suivante :



Si un sel de cuivre (II) est employé, l'amidure de lithium est responsable de sa réduction en cuivre (I). La formation de tétraphénylhydrazine a ainsi pu être mise en évidence lors de la réaction d'Ullmann entre Ph_2NLi et PhI en présence de CuBr_2 ou $\text{Cu}(\text{acac})_2$.



En milieu hétérogène, c'est l'oxyde de cuivre Cu_2O qui recouvre la totalité de la surface du métal qui est responsable de la catalyse. Cet oxyde, insoluble dans les solvants organiques et l'eau, peut être mis en solution en milieu fortement basique à l'aide de potasse. Les amines, excellents ligands des ions organocuivreux, peuvent assister ce procédé et favoriser la formation d'amidures de cuivre (I).

La synthèse d'arylamines par catalyse hétérogène est nettement moins efficace que celle en phase homogène : l'emploi de cuivre au degré d'oxydation +1 permet d'augmenter l'efficacité de l'amination d'un facteur 700 par rapport à la même réaction réalisée à partir du métal.

Le mécanisme le plus couramment postulé pour la réaction d'Ullmann est représenté sur le schéma 20.

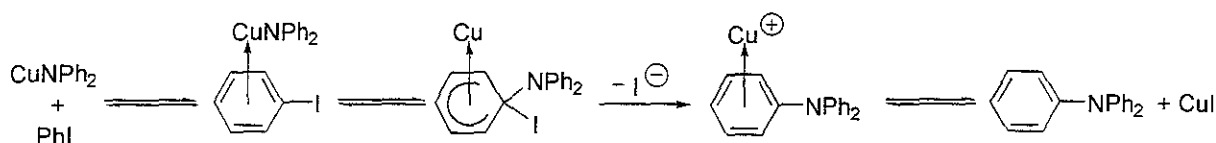


Schéma 20

Ce mécanisme, qui fait intervenir l'attaque de l'amidure Ph_2N^- sur un complexe arène-cuivre, ne rend cependant pas compte de certains effets structuraux de l'iodure d'aryle de départ. Un groupement carboxylate en *ortho* possède en effet un fort effet activant alors que s'il est en position *para*, son influence est nulle. Paine et Couture ont émis l'hypothèse que cette réaction pouvait également se produire par une succession de transferts monoélectroniques mais aucune indications ne permet d'invalidier l'une ou l'autre des deux hypothèses mécanistiques.⁴⁸

⁴⁸ Couture, C. ; Paine, A. J. *Can. J. Chem.* **1985**, 63, 111.

Les conditions réactionnelles dures employées au cours des aminations réalisées par la méthode d'Ullmann n'ont cependant pas conduit à son abandon tant au niveau industriel qu'en chimie fine.⁴⁹ Ce procédé demeure notamment une des grandes voies de synthèse de triarylamines et de nombreuses applications de cette méthode continuent d'être rapportés.

Goodbrand a ainsi montré que le traitement d'un iodure d'aryle par une diphenylamine en présence d'une quantité catalytique de CuCl permettait la synthèse de triarylamines avec de bons rendements (schéma 21).⁵⁰ L'emploi de 1,10-phénanthroline (Phen), ligand des ions Cu(I), permet une accélération notable de cinétique réactionnelle. La durée de la condensation, voisine de 6 heures à 160°C, a ainsi pu être ramenée à 3 heures à 125°C.

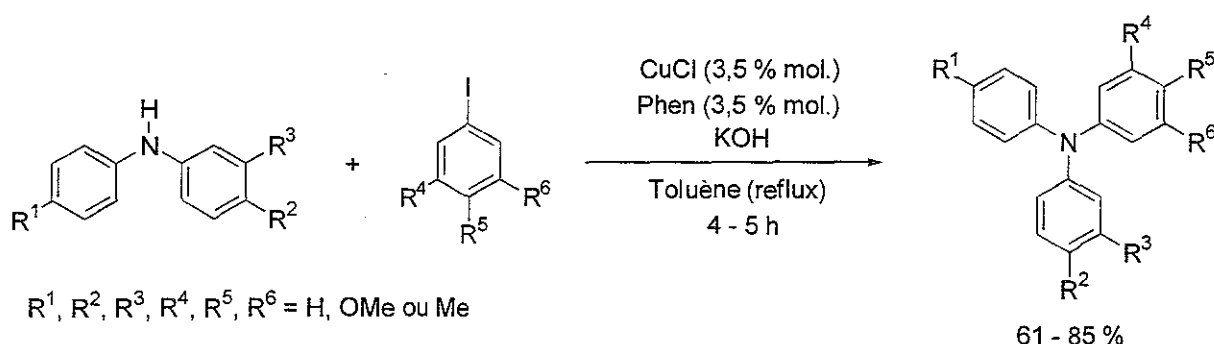


Schéma 21

Un procédé similaire a été employé par Buchwald pour réaliser la synthèse d'arylimidazoles.⁵¹ Des quantités stœchiométriques de 1,10-phénanthroline (Phen) sont cependant nécessaires avec le complexe (CuOTf)₂.benzène pour mener à bien ces réactions. Le ligand Phen permet dans ce cas d'améliorer la solubilité du Cu(I) et prévient l'agglomération du catalyseur. L'ajout de dibenzylidèneacétone (dba) permet, quant à elle, d'accroître la durée de vie du catalyseur en prévenant son oxydation (schéma 22).

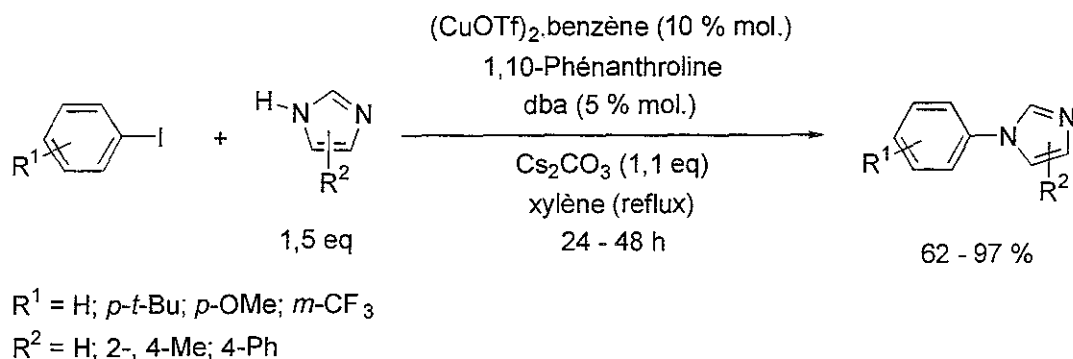


Schéma 22

⁴⁹ Lindley, J. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 1433.

⁵⁰ Goodbrand, H. B. ; Hu, N. X. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 670.

⁵¹ Kiyomori, A. ; Marcoux, J. F. ; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2657.

Très récemment, Plater a montré que le domaine d'utilisation de la réaction d'Ullmann n'était pas limité aux simples amines mais pouvait être étendu à certains amides par l'emploi de carbonate de potassium activé par l'éther couronne [18-6].⁵² Ces réactions restent cependant difficiles et seul un chauffage prolongé (90 h) à reflux d'*ortho*-dichlorobenzène permet d'obtenir les produits souhaités avec de bons rendements (schéma 23).

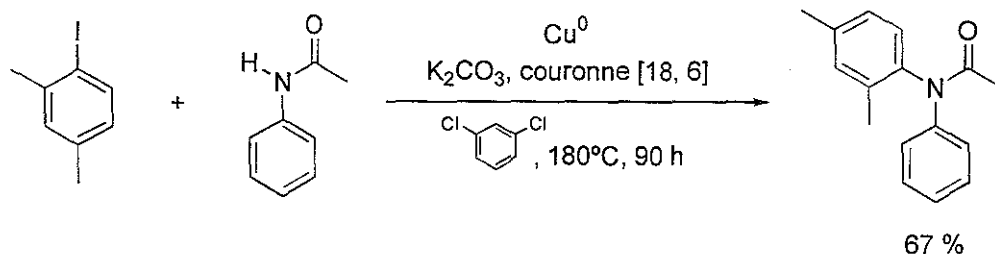


Schéma 23

Il faut également signaler la réactivité très particulière de certains acides α -aminés dans les couplages d'Ullmann.⁵³ Ces aminoacides réagissent en effet en présence d'iodure de cuivre (I) avec les iodures et surtout les bromures d'aryle pour conduire aux acides aminés *N*-arylés correspondants (schéma 24).

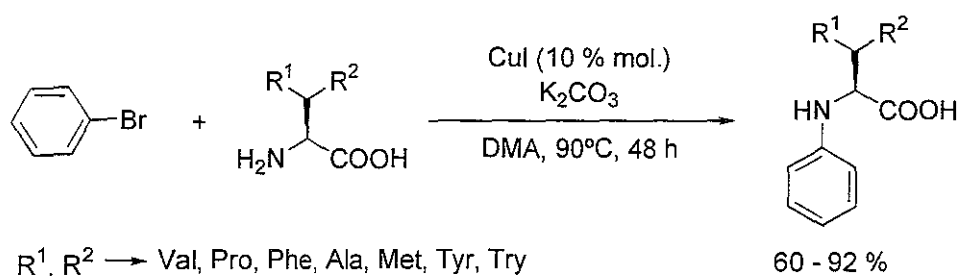


Schéma 24

Ce comportement particulier s'expliquerait par la formation du complexe représenté sur la figure 11. Cependant un tel complexe est difficilement concevable puisqu'il fait intervenir 20 électrons.

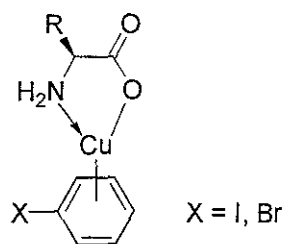


Figure 11

⁵² Plater, M. J. ; Mc Kay, M. ; Jackson, T. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2000, 2695.

⁵³ Ma, D. ; Zhang, Y. ; Yao, J. ; Wu, S. ; Tao, F. *J. Am. Chem. Soc.* 1998, 120, 12459.

Il faut cependant souligner que cette augmentation de réactivité n'est valable que si R est un groupement alkyle. Si la chaîne latérale contient une fonction susceptible de complexer le cuivre (cas de l'acide glutamique ou de la sérine), aucune réaction ne se produit.

Enfin, Kang a très récemment montré que des réactions d'amination d'Ullmann pouvaient être réalisées à température ambiante en employant des sels d'aryliodonium (schéma 25).⁵⁴

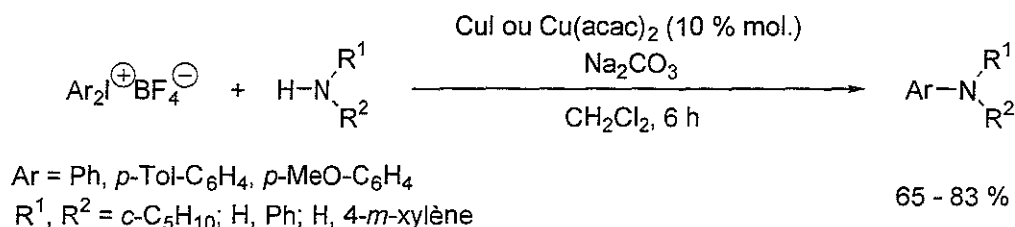


Schéma 25

L'utilisation de ces sels d'aryliodonium permet la généralisation de cette méthode à un grand nombre de dérivés azotés comme les anilines, les azoles ou les lactames.

II. 4. 2 : Arylaminations apparentées à la réaction d'Ullmann

Les diverses contraintes liées aux réactions d'Ullmann (température élevée, emploi de milieu très basiques, ...) ont conduit au développement de variantes plus douces de cette méthode de synthèse d'arylamines dans lesquelles le cuivre est associé à un autre métal comme le bore ou le bismuth.

En 1996, Chan a le premier montré qu'il était possible d'aryler des amides, des urées, des carbamates, ou encore des sulfonamides en employant des organobismuthanes Ar₃Bi en association avec un sel de cuivre (II) (schéma 26).⁵⁵ Ces aminations sont réalisables dans des conditions très douces, à température ambiante dans le dichlorométhane, et ne nécessitent que la présence d'une base faible (Et₃N ou pyridine).

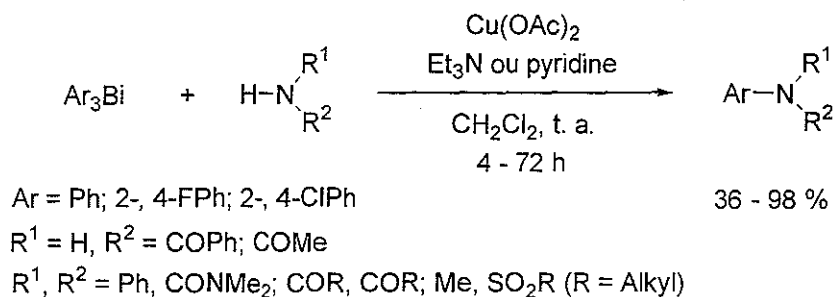


Schéma 26

⁵⁴ Kang, S. K. ; Lee, S. H. ; Lee, D. *Synlett*. 2000, 7, 1022.

⁵⁵ Chan, D. M. T. *Tetrahedron Lett*. 1996, 37, 9013.

Très récemment, Sorenson a montré que cette méthode était généralisable à d'autres amines ayant un caractère acide marqué comme les dérivés de l'aniline.⁵⁶ Un chauffage au reflux de CH_2Cl_2 est toutefois nécessaire pour obtenir les produits souhaités avec de bons rendements.

Chan a, par la suite, réussi à étendre le champ d'application de ce procédé de synthèse d'arylamines en substituant les organobismuthanes par des acides arylboroniques (schéma 27).⁵⁷

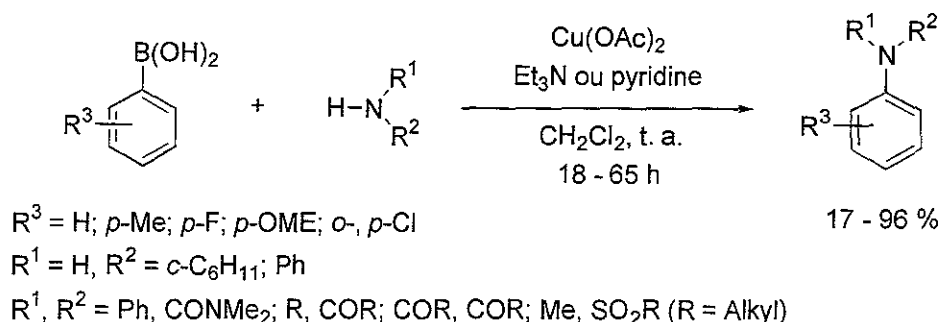


Schéma 27

Cette méthode est applicable à un grand nombre de dérivés azotés (amines primaires, secondaires, aromatiques, imines, ...) et est d'une grande tolérance vis-à-vis des substituants présents sur le noyau aromatique de l'acide arylboronique (amines secondaires, méthoxy, nitro, trifluorométhyl).^{58,59} Ces aminations nécessitent cependant des quantités stoechiométriques d'acétate de cuivre (II) et se déroulent selon le mécanisme décrit sur le schéma 28.

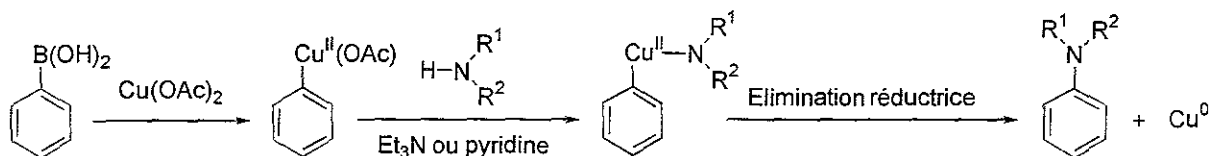


Schéma 28

Une transmétallation de l'acide arylboronique suivie de la substitution de l'acétate par l'amine conduit à un complexe arylaminocuivre (II). Ce dernier subit une élimination réductrice et fournit l'arylamine souhaitée et du cuivre métallique.

Collman a montré que ce procédé pouvait être rendu catalytique si le cuivre (0), obtenu en fin de réaction, était réoxydé en cuivre (II) à l'aide d'oxygène moléculaire (schéma 29).⁶⁰

⁵⁶ Sorenson, R. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7747.

⁵⁷ Chan, D. M. T. ; Monaco, K. L. ; Wang, R-P. ; Winters, M. P. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 2933.

⁵⁸ Cundy, D. J. ; Forsyth, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7979.

⁵⁹ Collot, V. ; Bovy, P. R. ; Rault, S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9053.

⁶⁰ Collman, J. P. ; Zhong, M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1233.

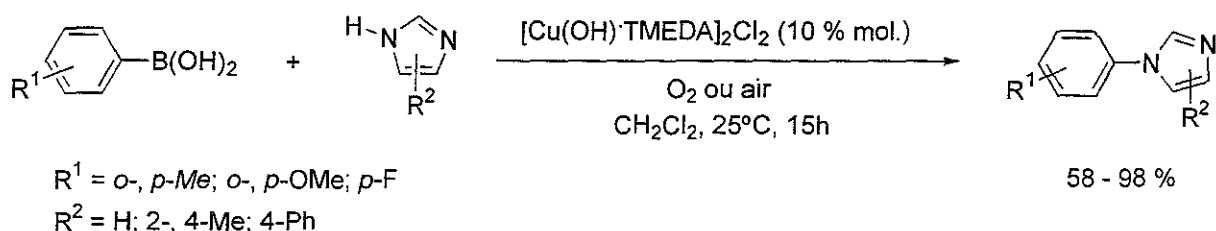


Schéma 29

Le mécanisme de ces arylations d'azoles, inspiré des travaux d'Evans⁶¹ sur le couplage d'acides arylboroniques avec des phénols, est représenté sur le schéma 30.

Le complexe initial de cuivre (I), stabilisé par la TMEDA, est oxydé en cuivre (II) par l'oxygène. Après réaction avec ArB(OH)₂ et chélation de l'azote, une nouvelle oxydation se produit pour conduire à un complexe intermédiaire de cuivre (III). Ce dernier subit l'élimination réductrice de l'arylimidazole et l'espèce catalytique Cu (I) de départ est régénérée.

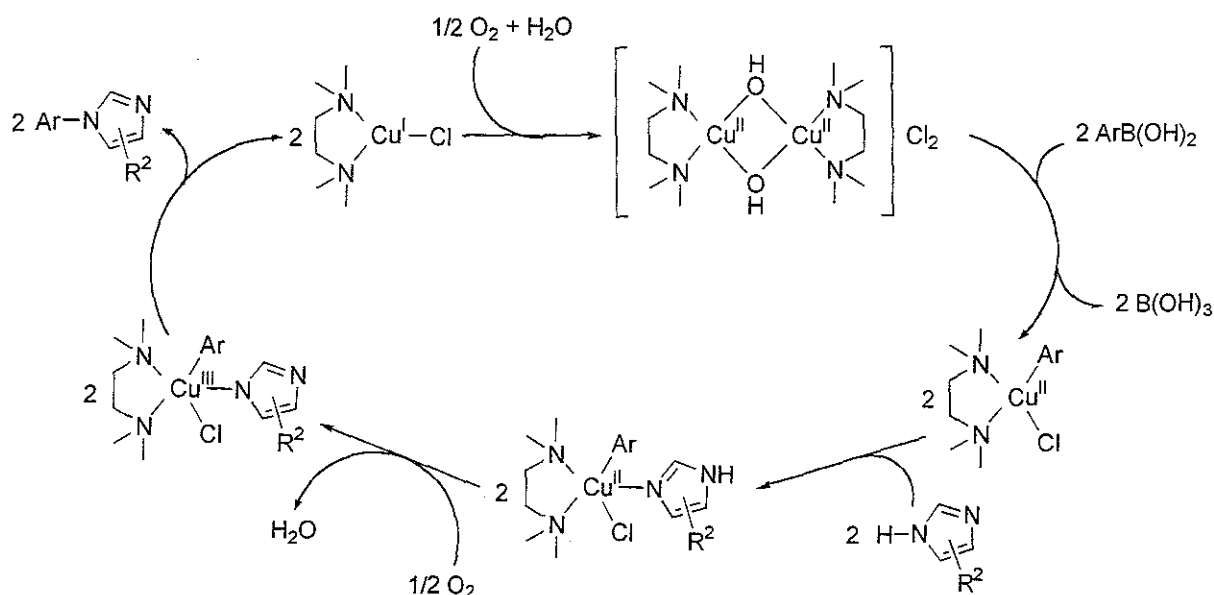


Schéma 30

Ces réactions d'amination employant du cuivre, apparentées à la réaction d'Ullmann, permettent la transformation dans des conditions très douces de dérivés azotés possédant un caractère acide marqué (azoles, anilines, ...) en leurs analogues *N*-arylés. Leur mise en œuvre nécessite cependant l'emploi d'organobismuthanes ou d'acides arylboroniques, sensibles à l'air et de coût très élevé. Ces limitations ont conduit au développement de nouvelles méthodes de synthèse d'arylamines plus générales et plus efficaces notamment à l'aide de palladium.

⁶¹ Evans, D. A. ; Katz, J. L. ; West, T. R. Tetrahedron Lett. 1998, 39, 2937.

II. 5 : Arylaminations à l'aide de catalyseurs employant du palladium

Depuis quelques années, l'utilisation de catalyseurs à base de palladium a permis d'accroître de manière significative l'efficacité des couplages carbones-azote. Dans la suite de ce rappel bibliographique, nous allons montrer que le ligand utilisé au cours de cette réaction d'arylation pallado-catalysée conditionne très nettement l'efficacité ainsi que les limitations du procédé. Nous avons donc choisi de réaliser un classement en fonction du ligand des différents catalyseurs d'amination employant du palladium récemment développés. Exceptées quelques applications ponctuelles que nous détaillerons dans la suite de ce mémoire, le classement est quasi chronologique des travaux réalisés au cours des six dernières années, à l'aide de catalyseurs au palladium.

II. 5. 1 : Réactions employant $P(o\text{-tolyl})_3$ comme ligand

II. 5. 1. 1 : Introduction

En 1983, Migita décrit la synthèse de N,N -diéthylaminobenzènes à l'aide de la N,N -diéthylstannylamine et de dérivés bromés aromatiques en présence du catalyseur $\text{PdCl}_2(\text{P}(o\text{-tolyl})_3)_2$ (schéma 31).⁶² Cette méthode, apparentée à celle de Stille, est la première à permettre la création de liaisons carbone-azote à l'aide de réactifs au palladium.

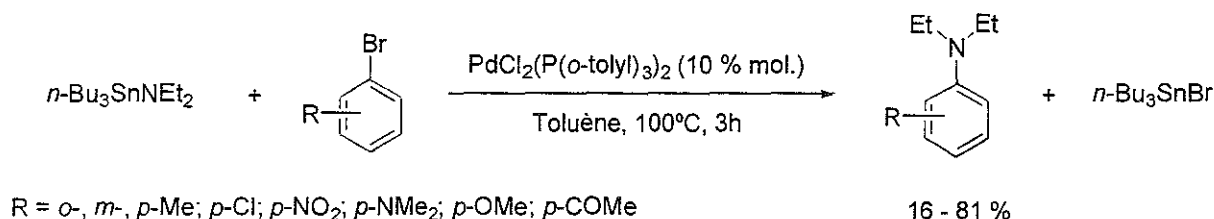


Schéma 31

Seul le complexe $\text{PdCl}_2(\text{P}(o\text{-tolyl})_3)_2$ permet, dans ces conditions réactionnelles, l'obtention des produits d'amination avec des rendements satisfaisants. Les résultats obtenus avec les catalyseurs $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ou $\text{PdCl}_2(\text{P}(o\text{-ClC}_6\text{H}_4)_3)_2$ sont très nettement inférieurs.

La réaction est très sensible à la substitution du noyau aromatique que ce soit par des groupements électroattracteurs ou électrodonneurs. Le bromobenzène (81 %) ainsi que les *méto* et *para*-méthylbromobenzènes (61 et 79 % de rendement respectivement) conduisent aux meilleurs résultats. Les tentatives d'amination de substrats chlorés ou iodés se sont, quant à elles, soldées par des échecs. C'est également pour la première fois qu'un mécanisme potentiel pour ces réactions d'amination est avancé (schéma 32).

⁶² Kosugi, M. ; Kameyama, M. ; Migita, T. *Chem. Lett.* **1983**, 927.

$L = P(o\text{-tolyl})_3$

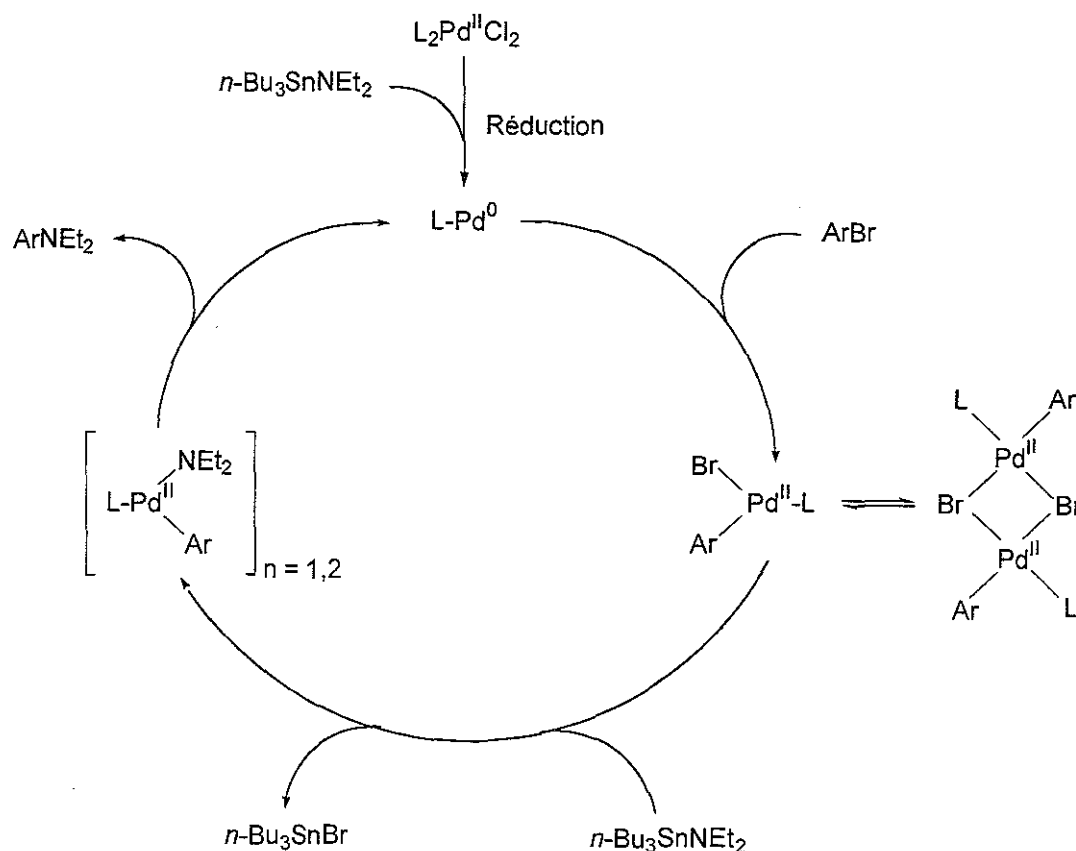


Schéma 32

Le $Pd(II)$ réduit en $Pd(0)$ par la stannylamine subit l'addition oxydante du bromure d'aryle $ArBr$. L'arylamine est obtenue après une transmétalement suivie d'une élimination réductrice.

Durant plus de dix ans, aucune publication ne fait état d'une quelconque avancée dans ces réactions d'amination catalysées par le palladium. Ce n'est qu'en 1994 que Buchwald reprendra les travaux de Migita et généralisera la synthèse d'arylamines à partir de stannylamines à l'aide de catalyseurs au palladium.

II. 5. 1. 2 : Synthèse d'arylamines à partir de stannylamines

En effet la très faible stabilité de nombreuses stannylamines avait conduit Migita à réaliser son étude avec la seule diéthylstannylamine $n\text{-Bu}_3\text{SnNEt}_2$. La génération *in situ* de la stannylamine, par traitement d'un amidure lithié $LiNR^1R^2$ avec le chlorure de tributylétain, inhibe de plus la réaction d'arylation en raison de la formation de chlorure de lithium.

Buchwald a le premier montré qu'il était possible de préparer de nombreuses stannylamines par transamination de $n\text{-Bu}_3\text{SnNEt}_2$ avant la réaction d'amination (schéma 33).⁶³

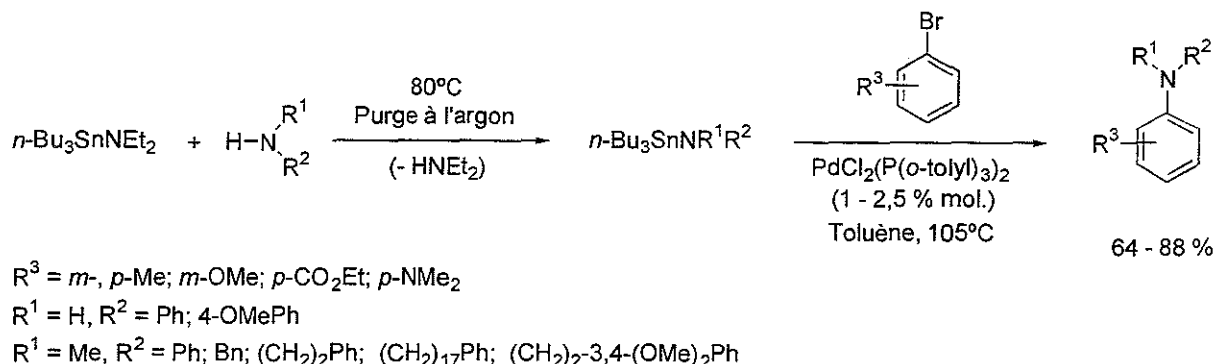


Schéma 33

Les limitations concernant le catalyseur restent les mêmes que celles observées précédemment par Migita, et seul le complexe $\text{PdCl}_2(\text{P}(o\text{-tolyl})_3)_2$ conduit aux produits souhaités avec de bons rendements. La gamme plus importante d'amines utilisables par cette méthode permet cependant la synthèse d'un grand nombre de dérivés de l'aniline diversement substitués sur le noyau aromatique. Les bromobenzènes appauvris en électrons réagissent plus rapidement que ceux substitués par des groupements électrodonneurs. En guise d'exemple, avec la *N*-méthyl-*N*-benzylstannylamine, le temps réactionnel est de 2 heures lorsque $\text{R}^3 = p\text{-CO}_2\text{Et}$ et de 18 heures lorsque $\text{R}^3 = p\text{-NEt}_2$.

La structure de l'amine de départ HNR^1R^2 influe également sur le devenir de la réaction. Les stannylamines issues d'amines secondaires aliphatiques ou aromatiques donnent les meilleurs résultats (les rendements sont alors compris entre 73 et 88 %). Les amines primaires aliphatiques ne conduisent pas aux produits d'amination recherchés. Les anilines sont, quant à elles, beaucoup moins réactives que les amines secondaires : des temps de chauffage voisins de 30 heures sont généralement nécessaires pour accéder aux diarylamine avec des rendements inférieurs à 66 %.

L'encombrement de l'amine HNR^1R^2 joue enfin un rôle important. La *N*-méthyl-*N*-cyclooctylamine par exemple, ne permet pas d'accéder au produit d'arylation correspondant en raison de répulsions stériques avec le ligand $\text{P}(o\text{-tolyl})_3$. C'est à la même période que le groupe d'Hartwig commence à travailler sur les réactions d'arylation catalysées par le palladium. Leur première contribution à ce sujet montre qu'il y a une très nette augmentation de la vitesse si la réaction est effectuée à partir du complexe de palladium (0) $\text{Pd}(\text{P}(o\text{-tolyl})_3)_2$.^{64,65} Hartwig met également en évidence la formation du complexe dimérique représenté sur la figure 12, ce complexe résultant de l'addition oxydante du dérivé bromé sur $\text{Pd}(\text{P}(o\text{-tolyl})_3)_2$ suivie du départ d'une phosphine.

⁶³ Guram, A. S. ; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 7901.

⁶⁴ Paul, F. ; Patt, J. ; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5969.

⁶⁵ Hartwig, J. F. ; Richards, S. ; Barañano, D. ; Paul, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3626.

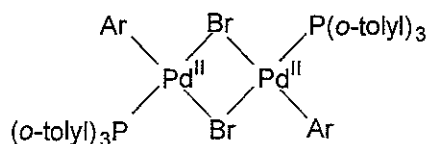


Figure 12

La caractérisation de cet intermédiaire réactionnel par cristallographie a permis de confirmer les hypothèses mécanistiques initialement émises par Migita⁶² et reprises par Buchwald.⁶³

Bien que ces travaux de Buchwald et Hartwig constituent des avancées notables dans la synthèse d'arylamines à l'aide de catalyseurs au palladium, ces réactions pâtissent d'un inconvénient majeur, l'utilisation de stannylamines. Outre leur toxicité très élevée, les stannylamines sont très sensibles à l'air. Leur manipulation nécessite bien souvent l'emploi de boîte à gants afin d'éviter toute hydrolyse ou oxydation partielle. Les sous-produits stanniques issus de la réaction de couplage (principalement Bu_3SnBr) sont, de plus, très difficilement séparables des arylamines, surtout lorsque ces dernières sont peu polaires. Ces diverses limitations ont rapidement conduit à l'abandon de ces synthèses à partir de stannylamines et des alternatives employant des aminoboranes ont tout d'abord été développées.

II. 5. 1. 3 : Synthèse d'arylamines à partir d'aminoboranes

En 1995, Buchwald est le premier à décrire la synthèse d'arylamines à partir de dérivés bromés aromatiques et du tris(diméthylamino)borane (schéma 34).⁶⁶

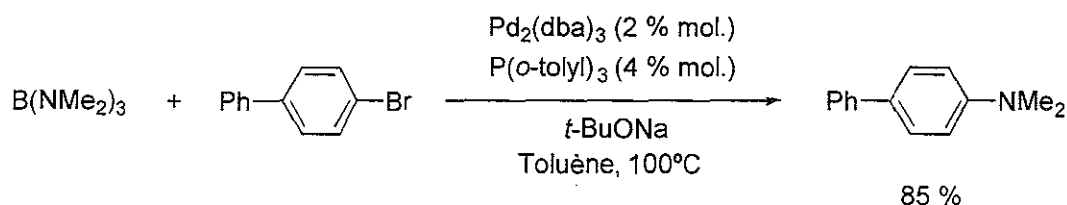


Schéma 34

L'emploi de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ associé au ligand $\text{P}(o\text{-tolyl})_3$ donne de meilleurs résultats que ceux obtenus avec le complexe $\text{PdCl}_2(\text{P}(o\text{-tolyl})_3)_2$. L'emploi de la base *tertio*-butylate de sodium s'avère également nécessaire pour déplacer le diméthylamidure à partir de l'aminoborane. Cette méthode est décrite comme étant plus générale pour la synthèse d'arylamines car de nombreux aminoboranes sont aisément préparés par transamination de $\text{B}(\text{NMe}_2)_3$.

⁶² Kosugi, M. ; Kameyama, M. ; Migita, T. *Chem. Lett.* **1983**, 927.

⁶³ Guram, A. S. ; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7901.

⁶⁶ Guram, A. S. ; Rennels, R. A. ; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1348.

La littérature contient cependant très peu de données sur les limitations de ce procédé de synthèse d'anilines en raison du développement de réactions d'arylation employant les amines elles-mêmes.

II. 5. 1. 4 : Réactions d'amination à partir de l'amine

C'est, en effet, en 1995, que Buchwald a montré que la réaction d'amination pouvait être réalisée directement à partir de l'amine si un excès de *t*-BuONa (généralement 1,4 équivalents par rapport à ArBr) était présent dans le milieu réactionnel (schéma 35).⁶⁶

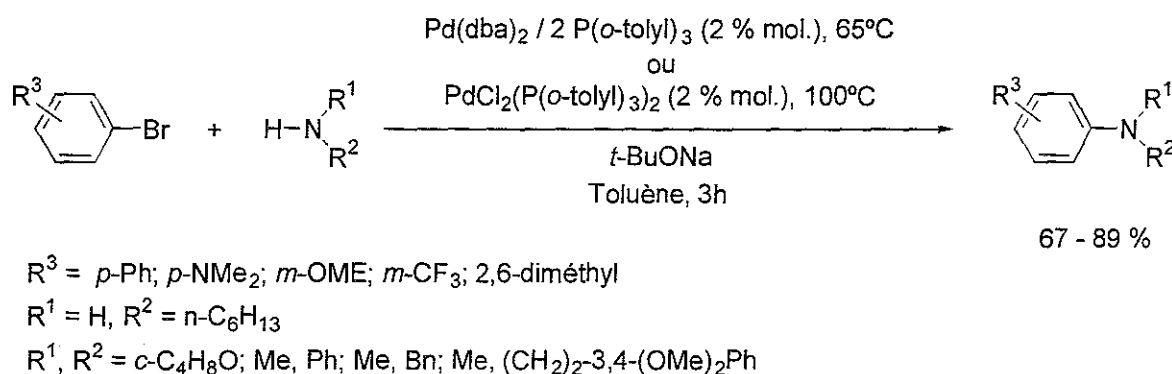


Schéma 35

L'emploi du catalyseur $[\text{Pd}(\text{dba})_2 / 2 \text{ P}(o\text{-tolyl})_3]$, de solubilité et de stabilité accrue par rapport à $\text{PdCl}_2(\text{P}(o\text{-tolyl})_3)_2$ conduit aux meilleurs résultats. D'autres ligands comme PPh_3 , ou le diphénylphosphinopropane (dppp) ont également été testés et se sont avérés totalement inefficaces.

a) Influence de l'amine et de sa structure

La première constatation que l'on puisse faire sur ces réactions d'amination réalisées à l'aide du ligand $\text{P}(o\text{-tolyl})_3$ est que cette méthode est bien adaptée à l'arylation d'amines secondaires. Quelle que soit la nature des groupements R^1 et R^2 présents sur cette dernière (alkyle ou aryle), de bons résultats sont obtenus avec cette catégorie d'amines et les rendements sont compris entre 71 et 89 %. Il convient cependant de noter que le pourcentage de réduction est directement lié à l'encombrement de l'amine.

Les bons résultats obtenus lors de l'arylation d'amines secondaires à l'aide du ligand $\text{P}(o\text{-tolyl})_3$ ont poussé Witulsky à étudier la réactivité d'azacouronnes dans les réactions d'arylation catalysées par ce système (schéma 36).⁶⁷

⁶⁶ Guram, A. S. ; Rennels, R. A. ; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1348.

⁶⁷ Witulski, B. *Synlett.* **1999**, *8*, 1223.

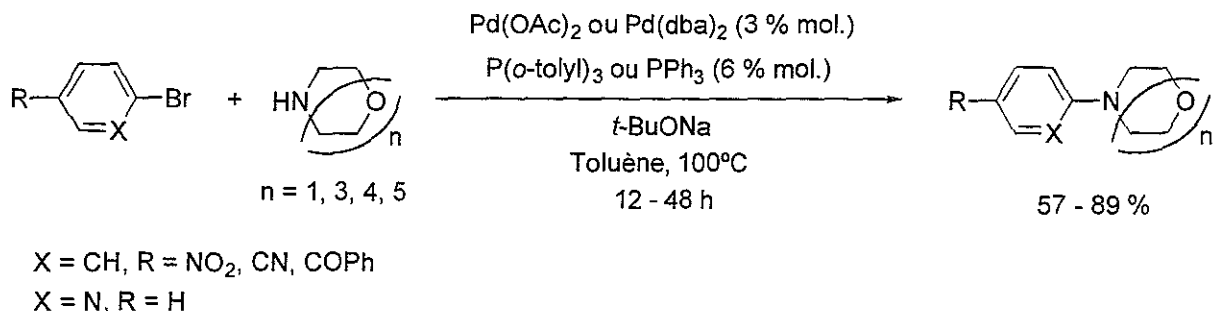


Schéma 36

L'association de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ ou de $\text{Pd}(\text{dba})_2$ au ligand $\text{P}(o\text{-tolyl})_3$ permet l'arylation efficace d'azacouronnes uniquement si le dérivé bromé de départ est déficient en électrons. Il convient également de noter que dans certains cas, l'emploi de PPh_3 , stériquement moins contraint que $\text{P}(o\text{-tolyl})_3$, permet d'obtenir de meilleurs résultats.

L'utilisation du ligand $P(o\text{-tolyl})_3$ pour réaliser l'arylation d'amines primaires est, par contre, plus aléatoire. Les dérivés de l'aniline réagissent généralement avec des rendements supérieurs à 60 % et des résultats voisins de 80 % ont pu être obtenus lorsque le dérivé bromé de départ est appauvri en électrons. Cette réactivité accrue des bromoarènes déficients en électrons a été exploitée par Ward et Willoughby pour réaliser les premières synthèses d'arylamines sur support solide (schéma 37).^{68,69}

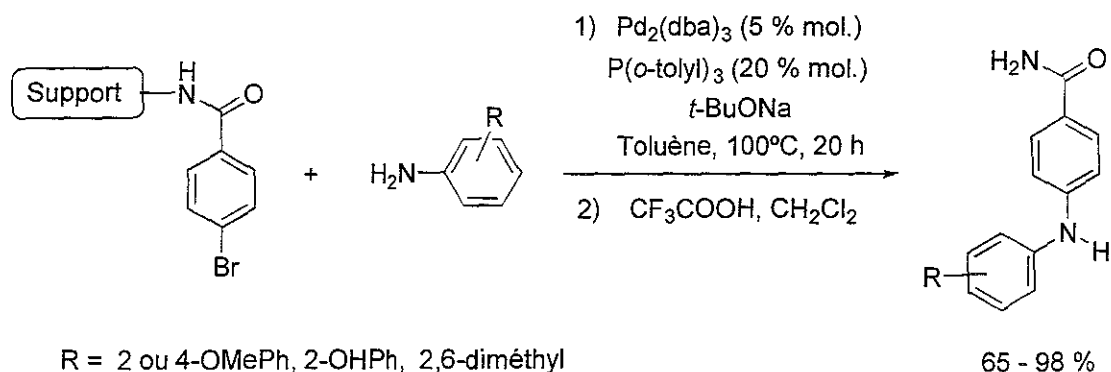


Schéma 37

Il faut également souligner que l'arylation d'aminopyridines n'est pas réalisable à l'aide du ligand $P(o\text{-tolyl})_3$. La forte chelation du palladium par l'azote du noyau pyridinique inhibe totalement sa réactivité et empêche l'addition oxydante du dérivé bromé $ArBr$.

L'arylation d'amines primaires aliphatiques est, quant à elle, plus problématique. Si le couplage est réalisé à partir d'un dérivé bromé aromatique non activé, le produit majoritaire obtenu en fin de réaction est le produit de réduction (schéma 38).

⁶⁸ Ward, Y. D. ; Farina, V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *39*, 6993.

⁶⁹ Willoughby, C. A.; Chapman, K. T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7181.

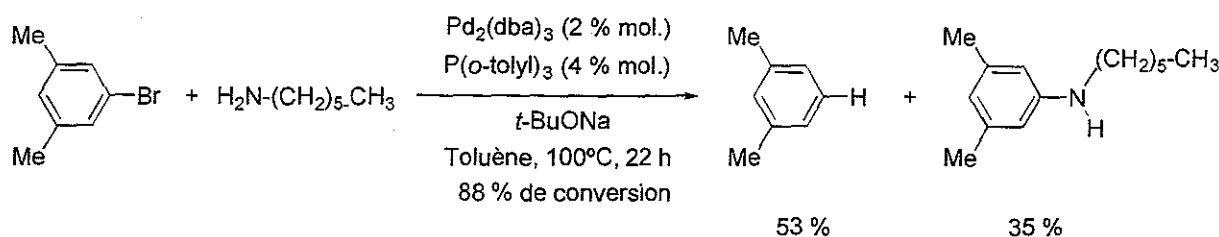


Schéma 38

De meilleurs résultats sont obtenus lorsque le bromoarène de départ est déficient en électrons. La réaction de l'hexylamine avec la 4-bromoacétophénone fournit ainsi 72 % du produit de couplage recherché et la proportion de réduction n'est alors plus que de 27 %.

Une autre limitation du ligand $\text{P}(\text{o-tolyl})_3$ a été mise à jour par Buchwald au cours de l'arylation d'amines primaires chirales.⁷⁰ Un pourcentage important d'épimérisation est en effet détectable lors de la réaction de la (*R*)-méthylbenzylamine avec le 4-bromobiphényle (schéma 39).

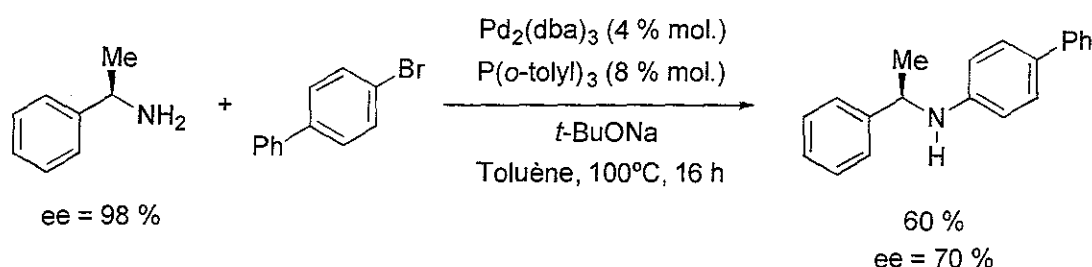


Schéma 39

Cette perte de chiralité s'explique par la formation en cours de réaction d'un complexe iminopalladium obtenu par β -élimination (le mécanisme de formation de cet intermédiaire sera discuté au paragraphe II.5.2.2 de ce rappel bibliographique).

b) Influence de la base

L'utilisation d'un excès de *tertio*-butylate de sodium (généralement de 1,3 à 1,5 équivalents par rapport à ArBr) est indispensable au bon déroulement de la réaction d'arylation. Son rôle est de déprotoner l'amine ligandée au palladium et de permettre la formation du complexe $\text{L-Pd}(\text{Ar})(\text{NR}^1\text{R}^2)$ (schéma 40) (voir discussion mécanistique au paragraphe II.5.2.2).

⁷⁰ Wagaw, S. ; Rennels, R. A. ; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8451.

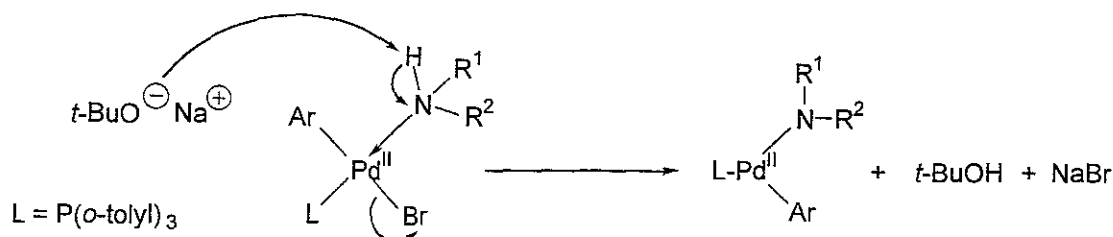


Schéma 40

Le *tertio*-butoxyde de sodium n'est pas la seule base capable de réaliser cette réaction. Hartwig a ainsi montré que l'hexaméthylidisylazane $\text{LiN}(\text{SiMe}_3)_2$ possédait une activité supérieure à celle de $t\text{-BuONa}$ lors de l'arylation d'amines secondaires.⁷¹ Son emploi est par contre beaucoup plus restrictif puisque seules les traces de produit de couplage ont été détectées avec les amines primaires ou aromatiques. L'emploi de $t\text{-BuONa}$ à des températures proches de 100°C n'est pas sans poser certains problèmes de compatibilité fonctionnelle avec les groupements présents sur l'amine ou le dérivé halogéné. Les acétals, les nitriles, les esters de *tert*-butyle ainsi que les cétones non énolisables sont bien tolérés. Des dégradations ont, par contre, été observées avec les aldéhydes, les cétones énolisables et les nitroarènes. Les esters ArCOOR et les carbamates ArNHCOOR comportant un groupement R différent de *tert*-butyle sont systématiquement transestérifiés en $\text{ArCOO}t\text{-Bu}$ et $\text{ArNHCOO}t\text{-Bu}$.

L'emploi de bases plus faibles avec le catalyseur $\text{Pd}/\text{P}(o\text{-tolyl})_3$ s'est avéré inefficace. Le méthylate de sodium ne conduit qu'à la réduction du dérivé bromé de départ. Aucune réaction n'est observée avec K_2CO_3 ou $t\text{-BuOLi}$. Nous verrons par la suite que ces bases sont utilisables avec d'autres ligands du palladium et permettront d'élargir le champ d'applications de la réaction d'arylation.

c) Influence de la nature et de la structure du dérivé halogéné

Seuls les dérivés bromés aromatiques sont aminés de manière efficace avec le catalyseur $\text{Pd}/\text{P}(o\text{-tolyl})_3$. L'utilisation de chloro- ou d'iodoarènes ainsi que de sulfonates d'aryle ne permet pas l'obtention des produits de couplage carbone-azote.

La présence de groupements électroattracteurs sur le noyau aromatique permet de diminuer de manière considérable les temps réactionnels. L'appauvrissement électronique de la liaison carbone-brome favorise l'addition oxydante du complexe de palladium(0) de départ. La différence de réactivité entre le 3,5-diméthylbromobenzène et la 4-bromobenzophénone vis à vis de l'hexylamine est particulièrement significative de ce phénomène (schéma 41).

⁷¹ Louie, J. ; Hartwig, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 21, 3609.

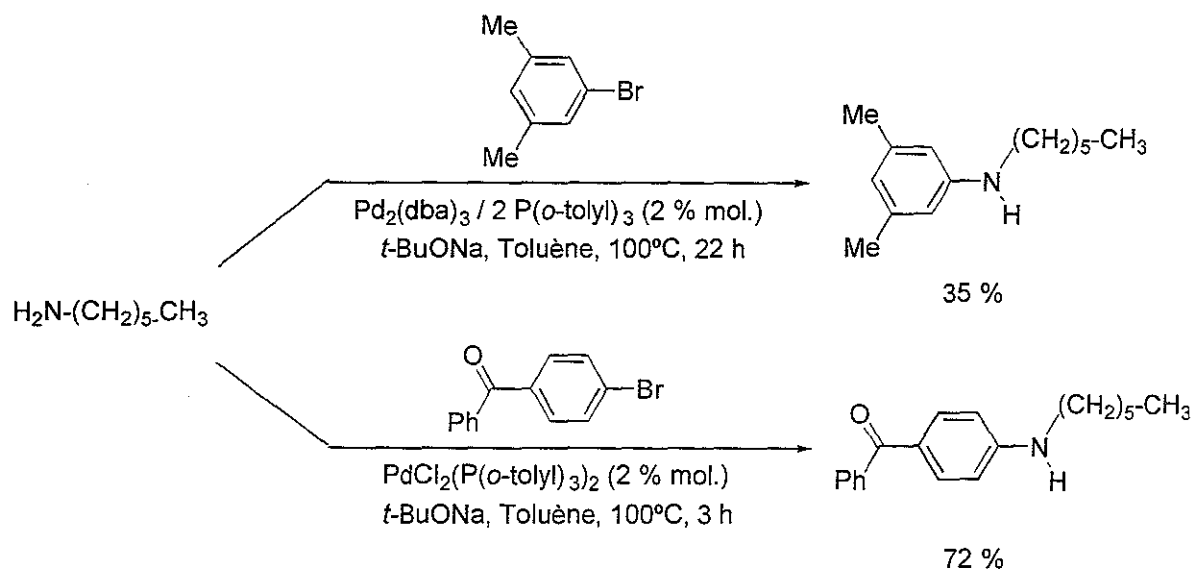


Schéma 41

Au contraire, les groupements électrodonneurs qui enrichissent la liaison carbone-brome en électrons ont pour effet une diminution de la vitesse de la réaction d'arylation.

Si les effets électroniques imposés par les substituants présents sur le noyau influent sur le devenir de la réaction, c'est également le cas de leur position. Le catalyseur $\text{Pd}/\text{P}(o\text{-tolyl})_3$ est très sensible à l'encombrement du dérivé bromé de départ. Une simple substitution en *ortho* de la liaison carbone-brome par un groupement méthyle ou méthoxy fait chuter le rendement de l'arylation à moins de 5 %.

Le système $\text{Pd}/\text{P}(o\text{-tolyl})_3$ a pourtant été un des premiers catalyseurs au palladium employé pour réaliser des polyaminations à partir de dérivés aromatiques polybromés (schéma 42).⁷²

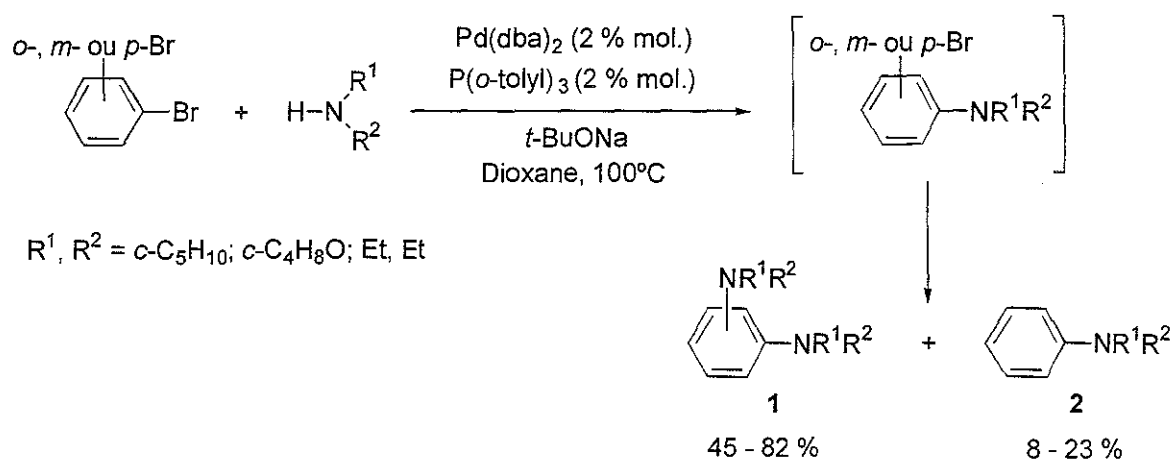


Schéma 42

⁷² Beletskaya, I. P. ; Bessmertnykh, A. G. ; Guillard, R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6393.

Pour les raisons stériques évoquées ci-dessus, l'*ortho*-dibromobenzène ne conduit qu'au produit de monoamination-réduction **2**. Le 1,3-dibromobenzène fournit les meilleurs résultats de diamination en raison du fort effet électroattracteur du groupement *mé*ta-amino introduit au cours de la première étape. Les effets électroniques jouent également un rôle important lors de la polyamination du 1,4-dibromobenzène. L'effet mésomère donneur du groupement *para*-amino rend la seconde amination plus difficile.

Enfin, il est important de noter que l'amination de dérivés chlorés aromatiques a été réalisé pour la première fois par Beller à l'aide d'un catalyseur comportant le motif $P(o\text{-tolyl})_3$, le Palladacycle (schéma 43).⁷³

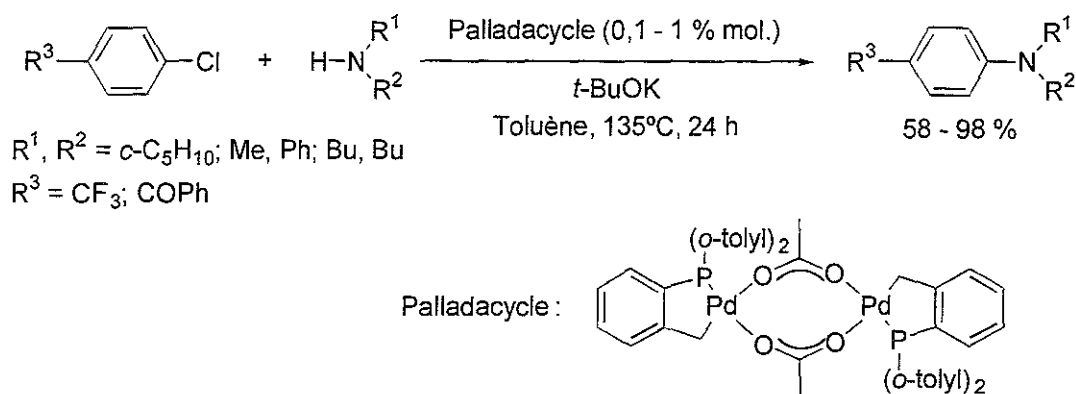


Schéma 43

Dans ce catalyseur le ligand $P(o\text{-tolyl})_3$ présente la particularité d'être relié au palladium par l'atome de phosphore et par un des carbones en position benzylique. Cette liaison carbone-palladium a pour effet d'enrichir en électrons le palladium et d'ainsi favoriser son insertion dans la liaison carbone-chlore. L'arylation d'amines secondaire cycliques ou acycliques a ainsi pu être réalisée à partir de chlorures d'aryle appauvris en électrons, à condition d'utiliser *t*-BuOK comme base et de se placer à 135°C dans le toluène.

Il est important de noter qu'au cours de ces réactions l'isomère *mé*ta est obtenu avec des rendements voisins de 10 %. Il semblerait donc que le produit d'arylation recherché soit en partie issu d'un mécanisme arylique. En l'absence de catalyseur on constate que les conditions réactionnelles employées sont suffisamment dures pour conduire en moyenne à 80 % d'un mélange constitué des isomères *para* et *mé*ta dans des proportions égales. Il apparaît donc clairement que deux réactions rentrent en compétition, la réaction arylique et la réaction catalysée par le palladium.

⁷³ Beller, M. ; Riermeier, T. H. ; Reisinger, C.-P. ; Herrmann, W. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2073.

d) Conclusion

Le système Pd/P(*o*-tolyl)₃ constitue le premier catalyseur au palladium permettant une synthèse efficace d'arylamines à partir de dérivés bromés et d'amines secondaires. Des études mécanistiques poussées ont été réalisées par Buchwald et Hartwig sur ce système catalytique afin de mieux cerner l'influence des différents paramètres réactionnels et ainsi pouvoir franchir les limitations rencontrées avec le catalyseur Pd/P(*o*-tolyl)₃. Les résultats de cette étude, décrits au paragraphe suivant, ont conduit au développement de nouveaux catalyseurs au palladium plus performants et d'emploi plus général pour les réactions d'arylation.

II . 5 . 2 : Etude mécanistique de la réaction d'arylation par catalyse au palladium

II . 5 . 2 . 1 : Introduction

L'étude mécanistique décrite dans ce paragraphe est valable pour tous les catalyseurs d'arylation à base de palladium. La structure ainsi que le nombre d'électrons du complexe de palladium actif au cours de la réaction peut cependant varier selon la nature du ligand L. Nous avons fait le choix de symboliser le complexe actif sous la forme PdL_n où $n = 1$ pour un ligand de type diphosphine, ou un ligand carbenoïde et généralement $n = 2$ pour les monophosphines.

II . 5 . 2 . 2 : Mécanisme de la réaction d'arylation

Les différentes étapes de la réaction d'amination d'un halogénure ou d'un sulfonate d'aryle par catalyse au palladium sont décrites dans le schéma 44.

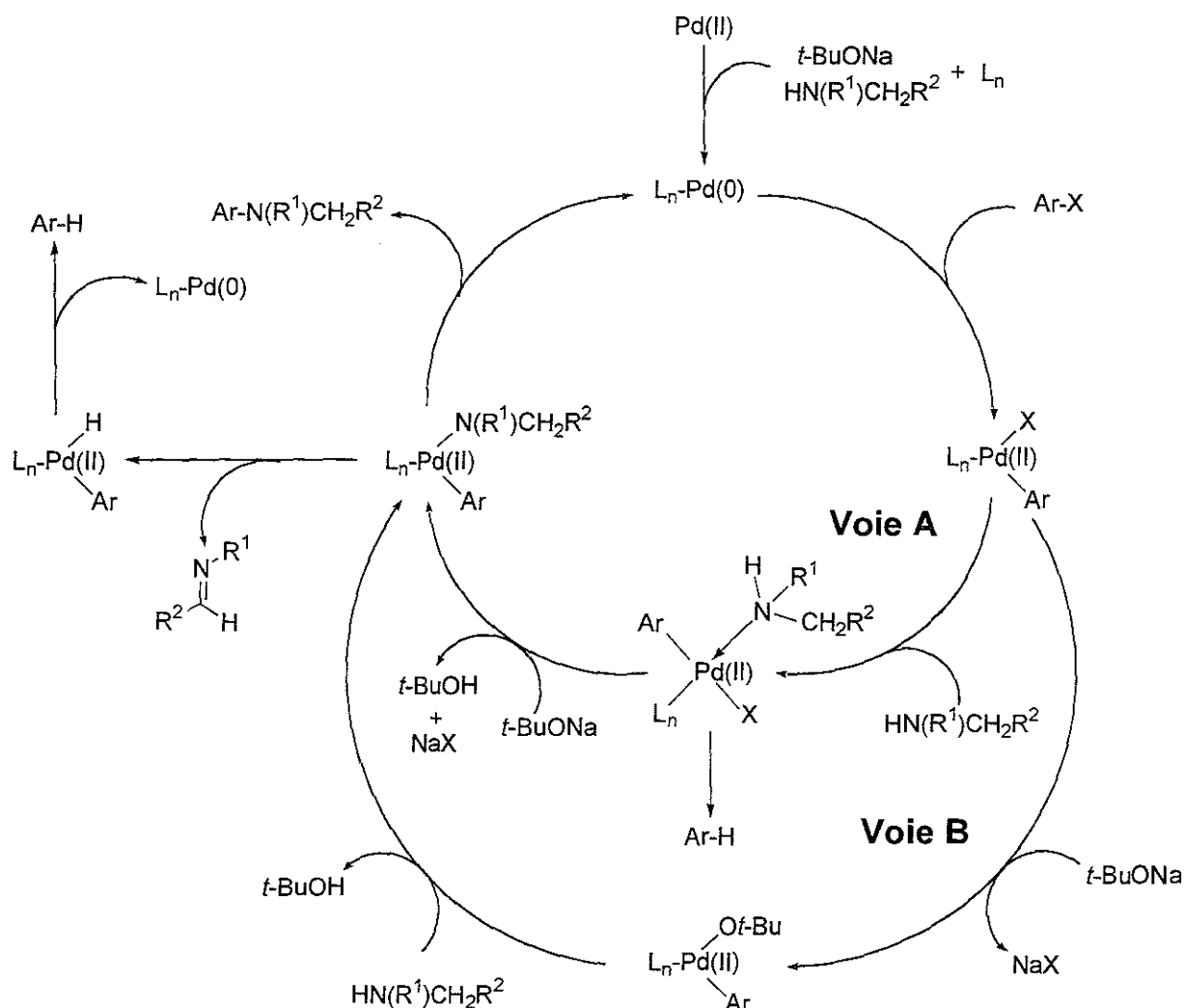


Schéma 44

L'espèce active en début de réaction est le complexe $L_nPd(0)$. Ce catalyseur peut être obtenu de deux manières distinctes :

a) par réduction d'un sel ou d'un complexe de palladium(II) à l'aide de l'amine en présence d'une base (*t*-BuONa, K_2CO_3 ou CS_2CO_3). Buchwald a montré que la transformation du Pd(II) en Pd(0), longtemps attribuée au caractère réducteur de la phosphine employée comme ligand, était en fait réalisée par l'amine (schéma 45).⁶⁶

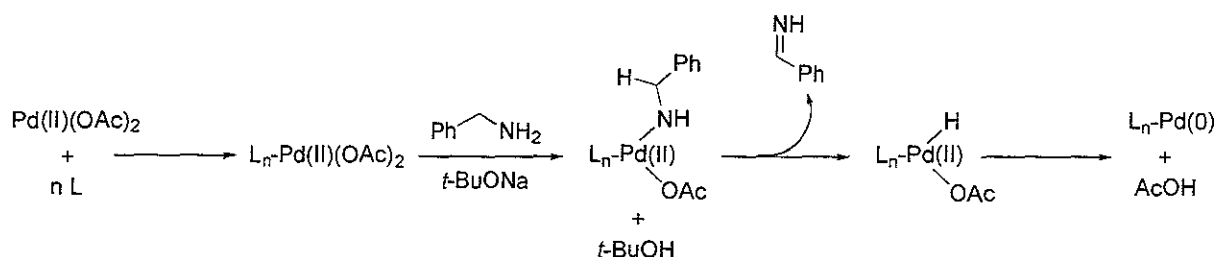


Schéma 45

La base, généralement *t*-BuONa, est indispensable à la formation de l'amidure de palladium. Ce complexe subit une β -élimination d'hydrure et la présence de l'imine résultante a été démontrée par RMN. Une élimination réductrice sur l'hydrure de palladium intermédiaire fournit l'espèce active $L_nPd(0)$.

b) par substitution de ligand à partir d'un complexe de Pd(0).

Les complexes de palladium(0) les plus couramment employés dans les réactions d'amination sont $Pd(dba)_2$ et $Pd_2(dba)_3$ (où dba = dibenzylidène acétone). Ils présentent l'avantage d'être solubles en milieu organique. Cette propriété permettra une substitution très facile par le ligand dur, généralement une phosphine, au détriment du ligand mou dba.

La première étape de la réaction d'arylation est l'addition oxydante du complexe $L_nPd(0)$ sur l'halogénure ou le sulfonate d'aryle ArX . La structure du complexe ainsi obtenu est fonction du ligand employé. Avec $P(o\text{-tolyl})_3$, l'intermédiaire ne comporte qu'une phosphine.^{64,65} Avec des bis-phosphines comme la BINAP, le palladium reste lié à ce ligand bidentate tout au long du cycle catalytique.⁶⁶ Nous verrons par la suite que ces différences de structure auront une grande incidence sur la réaction parasite de réduction.

⁶⁶ Guram, A. S. ; Rennels, R. A. ; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1348.

⁶⁴ Paul, F. ; Patt, J. ; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 5969.

⁶⁵ Hartwig, J. F. ; Richards, S. ; Barañano, D. ; Paul, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3626.

Deux voies réactionnelles sont possibles pour obtenir l'arylamidure de palladium(II) $\text{ArPdN(R}^1\text{)CH}_2\text{R}^2$:

- Après coordination de l'amine sur le palladium, cette dernière est déprotonée par la base présente dans le milieu réactionnel. L'amidure ainsi obtenu substitue le groupement X (X = halogène ou sulfonate) et la formation de l'arylamidure de palladium est observée (voie A).
- Le second mécanisme fait tout d'abord intervenir un échange halogénure / alcoolate et implique donc la formation du complexe $\text{ArPd(O}t\text{-Bu)}$. L'amine se coordine alors sur cet intermédiaire. Après déprotonation et départ de $t\text{-BuOH}$, il y a formation du complexe $\text{ArPdN(R}^1\text{)CH}_2\text{R}^2$ (voie B).

Cette seconde voie réactionnelle a été mise en évidence pour la première fois par Hartwig en 1996.⁷⁴ Ce dernier a en effet montré que le traitement du complexe $\text{ArPd(O}t\text{-Bu)}$ par une amine conduisait au produit ArNR^1R^2 . Prashad a cependant très récemment décrit des réactions d'arylation avec des alcoolates comme l'éthylate ou l'isopropylate de sodium.⁷⁵ Or, si la voie B était majoritaire, une forte proportion de réduction devrait être observée puisque les complexes ArPdOR (où R est substitué en α par un hydrogène) subissent très facilement une β -élimination d'hydrure pour conduire à ArPdH .

La voie réactionnelle B semble donc constituer le mécanisme minoritaire de la réaction d'amination si la base est un alcoolate et peut être invalidée avec les bases peu nucléophiles comme les carbonates ou les phosphates.

La dernière étape de la réaction d'arylation est une élimination réductrice à partir du complexe $\text{ArPdN(R}^1\text{)CH}_2\text{R}^2$ et conduit à l'amine $\text{ArN(R}^1\text{)CH}_2\text{R}^2$ et au Pd(0) de départ.

II. 5. 2. 3 : Mécanisme de formation du produit parasite de réduction

La formation de l'arène ArH peut se produire à deux stades distincts du processus d'arylation.

a) Une β -élimination à partir du complexe $\text{ArPdN(R}^1\text{)CH}_2\text{R}^2$ fournit l'imine $\text{R}^2\text{CH=NR}^1$ et l'hydrure de palladium ArPdH . Ce dernier, après élimination réductrice, conduit à l'arène ArH et à du palladium métal. Hartwig⁶⁵ et Buchwald⁶⁶ ont indépendamment mis en évidence l'existence de ce mécanisme.

⁷⁴ Mann, G. ; Harwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 13109.

⁷⁵ Prashad, M. ; Hu, B. ; Lu, Y. ; Drayer, R. ; Har, D. ; Repiř, O. ; Blacklock, T. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2612.

⁶⁵ Hartwig, J. F. ; Richards, S. ; Barañano, D. ; Paul, F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 3626.

⁶⁶ Guram, A. S. ; Rennels, R. A. ; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1348.

b) Plus récemment, Guillard a émis l'hypothèse que la réduction pouvait également se produire à partir du complexe ArPdX coordonné à l'amine. Il a en effet constaté que des amines à pK_A élevé comme la pipéridine, ou encombrée, conduisaient à une proportion plus élevée de produit de réduction. Cet effet est également marqué lors de l'emploi de bases comme KOH ou Cs_2CO_3 , plus faibles que $t\text{-BuONa}$, qui déprotonent plus difficilement l'amine ligandée au palladium. Guillard a donc émis l'hypothèse qu'une β -élimination d'hydrure pouvait se produire à partir de ce complexe et conduire à l'arène ArH .

II. 5. 2. 4 : Etapes cinétiquement déterminantes de la réaction d'arylation

Selon la nature du ligand employé, deux étapes du processus d'arylation, l'addition oxydante de ArBr ou la formation de la liaison Pd-N , sont susceptibles de constituer les étapes cinétiquement limitantes.

La vitesse de l'addition oxydante est directement fonction de la nature du substrat ArX de départ. Plus la liaison carbone-X (où X = halogène ou sulfonate) sera faible et plus l'insertion du palladium sera facilitée. En partant d'un mélange équimolaire de bromo- et de chlorobenzène, Buchwald a montré que le bromobenzène était consommé à 97 % en fin de réaction d'amination alors que le chlorobenzène n'était quasiment pas touché.⁷⁶

La structure du ligand influe également sur la vitesse de l'addition oxydante. Plus ce dernier est électrodonneur et plus l'addition oxydante du palladium dans la liaison C-X sera facilitée.⁷⁶

Des phosphines encombrées et riches en électrons comme la tri-*tert*-butylphosphine $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ ou le BINAP facilitent considérablement le procédé d'addition oxydante qui ne constitue alors plus l'étape cinétiquement limitante de la réaction d'arylation. L'encombrement de ces deux ligands facilite par ailleurs la formation de la liaison Pd-N et permet d'accélérer l'élimination réductrice par décompression stérique autour du centre métallique. Pour des réactions réalisées avec les ligands très électrodonneurs et très encombrés, Buchwald a, par ailleurs, constaté que la vitesse du procédé d'amination était plus rapide avec les dérivés chlorés qu'avec leurs analogues bromés.⁷⁵ L'addition oxydante du palladium dans la liaison Ar-Br étant plus rapide que dans la liaison Ar-Cl et l'élimination réductrice étant la même pour les deux substrats, la différence de cinétique observée doit intervenir au moment de la formation de la liaison Pd-N . En raison des contraintes stériques imposées par les ligands dppf ou BINAP, la formation de cette liaison est plus difficile à partir du complexe $\text{LPd}(\text{Ar})\text{Br}$ qu'à partir de $\text{LPd}(\text{Ar})\text{Cl}$. La création de la liaison Pd-N est donc susceptible de constituer l'étape cinétiquement déterminante de la réaction d'amination de dérivés bromés aromatiques.

⁷⁶ Wolfe, J. P. ; Tomori, H. ; Sadighi, J. P. ; Yin, J. ; Buschwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158.

II. 5. 3 : Aminations réalisées avec le ligand 1,1'-diphénylphosphinoferrocène (dppf)

Comme nous avons pu le voir précédemment, l'arylation des amines primaires à l'aide du catalyseur Pd/P(*o*-tolyl)₃ est une réaction généralement problématique. Les fortes propriétés coordinantes de cette famille d'amines inhibent la réactivité du centre métallique et font obstacle au processus d'addition oxydante de l'halogénure d'aryle. Cette limitation a conduit au développement de nouveaux catalyseurs au palladium employant d'autres ligands plus chélatants et le 1,1'-diphénylphosphinoferrocène (dppf) est le premier d'entre eux.

II. 5. 3. 1 : Arylation des amines primaires

C'est en 1996 qu'Hartwig décrit pour la première fois l'arylation d'amines primaires à l'aide de dérivés bromés ou iodés aromatiques et du complexe PdCl₂(dppf).⁷⁷ Les très bonnes performances de ce catalyseur ont, par la suite, permis d'étendre le champ d'application de ces aminations aux triflates d'aryle qui ne donnaient pas de résultats satisfaisants avec le ligand P(*o*-tolyl)₃ (schéma 46).⁷⁸

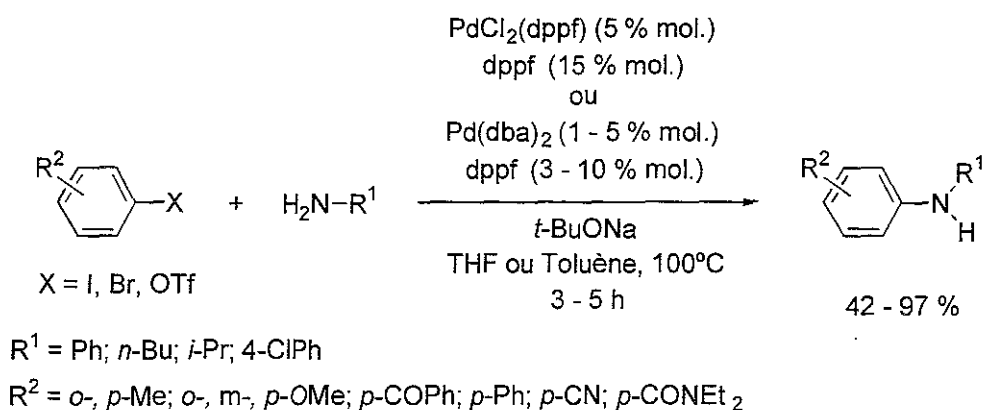


Schéma 46

Les anilines et les amines primaires aliphatiques conduisent aux meilleurs résultats et ceci quelle que soit la nature du dérivé halogéné de départ (rendements > 80 %). La transformation de l'halogénure d'aryle en arène, couramment observée avec le ligand P(*o*-tolyl)₃ lors de l'arylation d'amines primaires, ne se produit quasiment plus (< 5 %). La disparition du produit de réduction résulte donc de la géométrie et des propriétés chélatantes plus fortes du dppf et non de l'encombrement stérique du ligand. Hartwig a montré que le complexe Pd(dppf)₂ était l'espèce active de la réaction d'arylation et que l'addition oxydante du dérivé halogéné sur Pd(dppf)₂ était l'étape cinétiquement déterminante de la réaction.^{79,80}

⁷⁷ Driver, M. S. ; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7217.

⁷⁸ Louie, J. ; Driver, M. S. ; Hamann, B. C. ; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1268.

⁷⁹ Driver, M. S. ; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8232.

⁸⁰ Alcazar-Roman, L. M. ; Hartwig, J. F. ; Rheingold, A. L. ; Liable-Sands, L. M. ; Guzei, I. A. ; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4618.

L'association $\text{Pd}(\text{dba})_2/\text{dppf}$ est préférable à l'emploi du complexe $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ avec les triflates d'aryle $\text{ArOSO}_2\text{CF}_3$. Les rendements sont alors voisins de 70 % mais la réduction ainsi que la transformation du triflate en phénol par $t\text{-BuONa}$ demeurent dans ce cas les principales réactions parasites. La forte réactivité du catalyseur $\text{Pd}(\text{dppf})_2$ lors de l'arylation d'amines primaires ou d'anilines a favorisé son emploi dans de nombreuses réactions d'amination.

Dès 1997, Frost décrit son utilisation pour la synthèse de mimes peptidiques à partir de p -bromophénylamides ou de p -bromophénylesulfamides (schéma 47).⁸¹

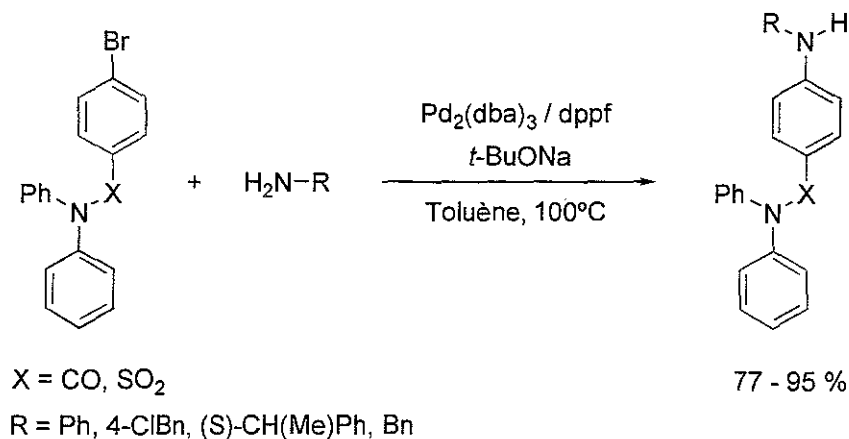


Schéma 47

Plus récemment, Sakamoto a utilisé ce catalyseur lors de la préparation d'anilinopyridines mono- ou dibromées, précurseurs de carbolines (schéma 48).⁸²

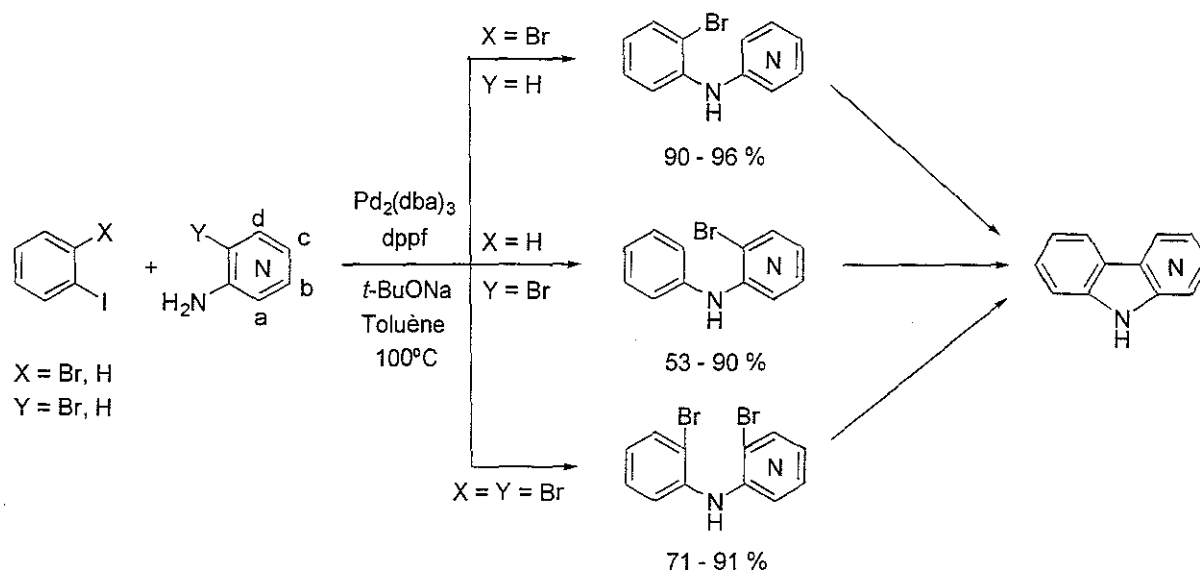


Schéma 48

⁸¹ Frost, C. G. ; Mendonça, P. *Chem. Lett.* 1997, 1159.

⁸² Iwaki, T. ; Yasuhara, A. ; Sakamoto, T. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1999, 1505.

Les résultats obtenus par Sakamoto montrent que, contrairement au système Pd/P(*o*-tolyl)₃, la présence d'un noyau pyridine n'inhibe pas l'activité du catalyseur et que des aminations sélectives sont possibles à partir d'iodobromoarène. On peut, de plus, remarquer qu'une substitution en *ortho* de l'halogène ne nuit pas au rendement de l'arylation.

Guilard décrit également l'utilisation du catalyseur PdCl₂(dppf) pour réaliser l'arylation du 1,3-diaminopropane.⁸³ L'emploi d'un excès d'amine (3 équivalents par rapport à ArX) permet d'isoler sélectivement le produit de monoarylation (schéma 49).

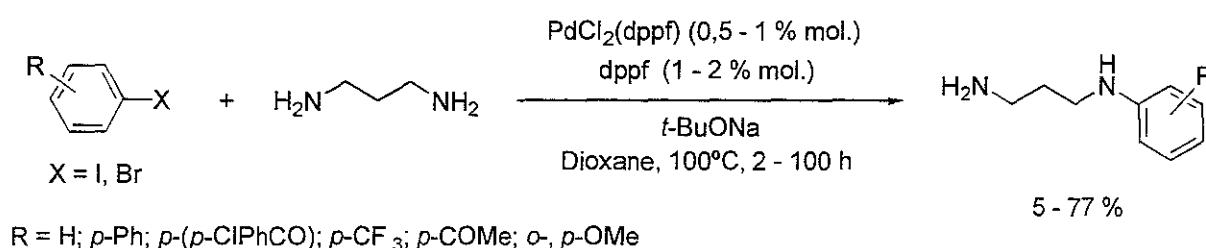


Schéma 49

La réaction est très sensible aux effets électroniques imposés par le substituant R. Les groupements R électroattracteurs conduisent aux meilleurs résultats (rendements > 60 %). Au contraire, si R est électrodonneur (*o*- ou *p*-OMe), l'arylation est très difficile et les produits recherchés ne sont obtenus qu'avec de très faibles rendements (20 et 5 % respectivement pour *o*- et *p*-OMe). L'activité du catalyseur PdCl₂(dppf) est donc clairement atténuée en présence d'une polyamine.

Guilard a, par la suite, exploité cette faiblesse pour réaliser des monoarylations sélectives de substrats polyazotés possédant des fonctions amines primaires et secondaires (schéma 50). L'amination du 4-bromobiphényle se produit exclusivement et avec de bons rendements sur une des amines primaires terminales.

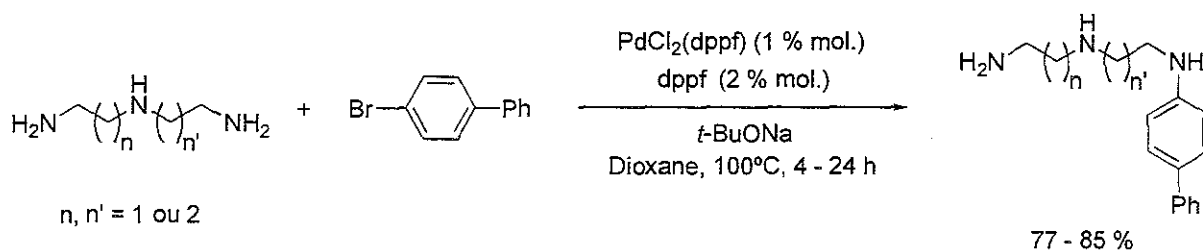


Schéma 50

La forte réactivité du catalyseur PdCl₂(dppf) dans les réactions d'arylation d'amines primaires a permis d'étendre son emploi aux hydrazones. Hartwig a ainsi montré que l'amination d'halogénure

⁸³ Beletskaya, I. P. ; Bessmertnykh, A. G. ; Guilard, R. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 2287.

d'aryle à l'aide de la diphenylhydrazone était réalisable avec de très bons rendements par l'emploi de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ associé au dppf (schéma 51).⁸⁴

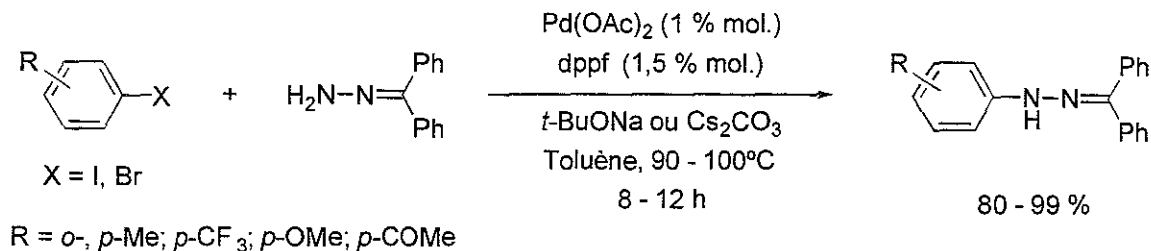


Schéma 51

Aucune trace du produit de diarylation de l'hydrazone n'est observée et la réaction n'est que très peu sensible aux effets électroniques du groupement R présent sur le noyau. On peut également noter que l'acidité plus marquée de l'hydrogène sur la fonction NH_2 terminale permet l'emploi de carbonate de césium comme base.

II. 5. 3. 2 : Arylation des amines secondaires

La réactivité du catalyseur $\text{Pd}/(\text{dppf})_2$ dans les réactions d'arylation d'amines secondaires varie considérablement selon la nature du dérivé aromatique ($\text{X} = \text{OSO}_2\text{CF}_3$, I ou Br).

a) Cas des triflates d'aryle

Seules les amines secondaires cycliques permettent d'obtenir les produits souhaités avec de bons rendements (schéma 52).⁷⁸

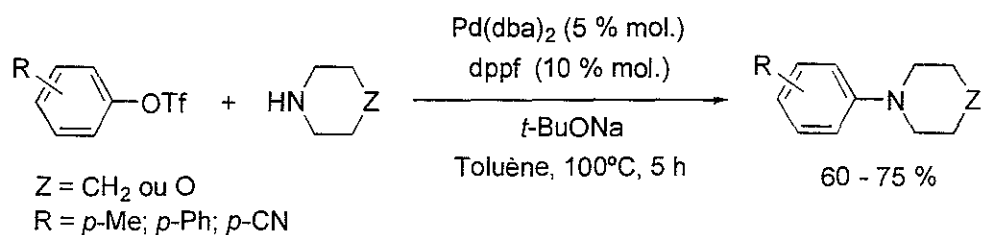


Schéma 52

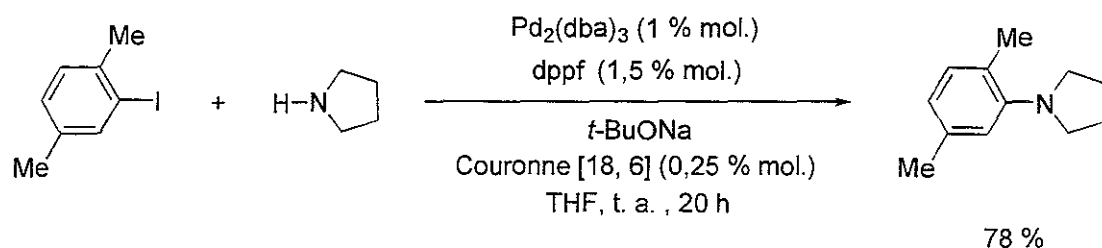
On peut cependant noter la très forte réactivité du triflate dérivé du 2-naphtol qui conduit à 90 % de rendement d'amination par réaction avec la pipéridine ou la morpholine.

⁸⁴ Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2090.

⁷⁸ Louie, J. ; Driver, M. S. ; Hamann, B. C. ; Hartwig, J. F. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1268.

b) Cas des iodures d'aryle

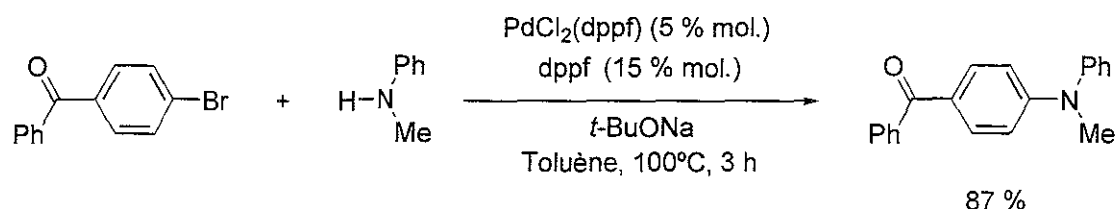
Le comportement des iodures d'aryle est très voisin de celui des triflates. Seules les amines secondaires cycliques conduisent au produit d'arylation avec de bons rendements (schéma 53).⁸⁵

**Schéma 53**

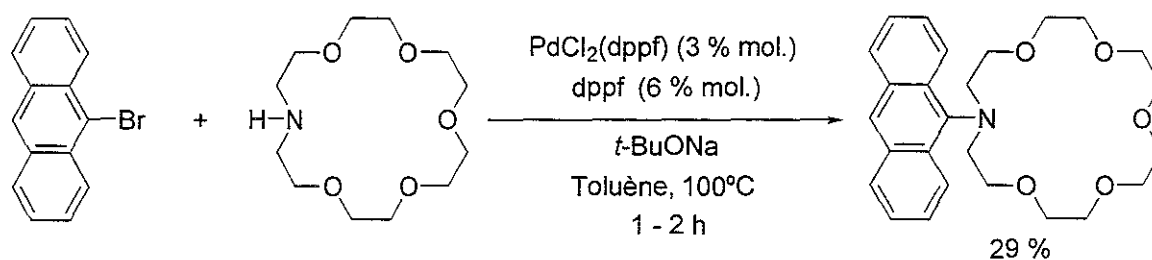
La réaction entre l'iodure d'aryle et l'amine est réalisable dans le THF à température ambiante par addition d'une quantité catalytique de couronne [18-6] dans le milieu réactionnel.

c) Cas des bromures d'aryle

Le catalyseur $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ne permet que l'arylation d'amines secondaires aromatiques. La présence de groupements électroattracteurs est, de plus, indispensable au bon déroulement de la réaction (schéma 54).⁷⁷

**Schéma 54**

Seules des traces de produit d'amination ont pu être détectées avec les amines secondaires cycliques ou acycliques et la réduction du bromure d'aryle est alors majoritaire. Le catalyseur $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ a pourtant été utilisée par Witulski pour réaliser l'arylation d'azacouronne (schéma 55).⁸⁶

**Schéma 55**

⁸⁵ Wolfe, J. P. ; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6066.

⁷⁷ Driver, M. S. ; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 7217.

⁸⁶ Witulski, B. ; Zimmermann, Y. ; Darcos, V. ; Desvergne, J.-P. ; Bassani, D. M. ; Bouas-Laurent, H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 4807.

La *N*-arylazacouronne est ainsi obtenue avec un rendement de 29 % par réaction du 9-bromoanthracène avec l'amine secondaire dans le toluène à reflux. Il est important de noter que l'emploi d'autres ligands comme $P(o\text{-tolyl})_3$, le BINAP ou le diphénylphosphinopropane (dppp) conduit à des résultats inférieurs (respectivement 0, 14 et 12 % de rendement).

II. 5. 3. 3 : Arylation d'azoles, d'imines et d'amides

Hartwig est le premier à montrer en 1998 que le catalyseur $\text{Pd}(\text{dppf})_2$ permettait également les réactions d'arylamination à partir de substrats azotés possédant un hydrogène labile. La synthèse de *N*-aryl imines, pyrroles, indoles ou carbazoles est ainsi possible avec de bons rendements et dans des conditions relativement douces (schéma 56).⁸⁷

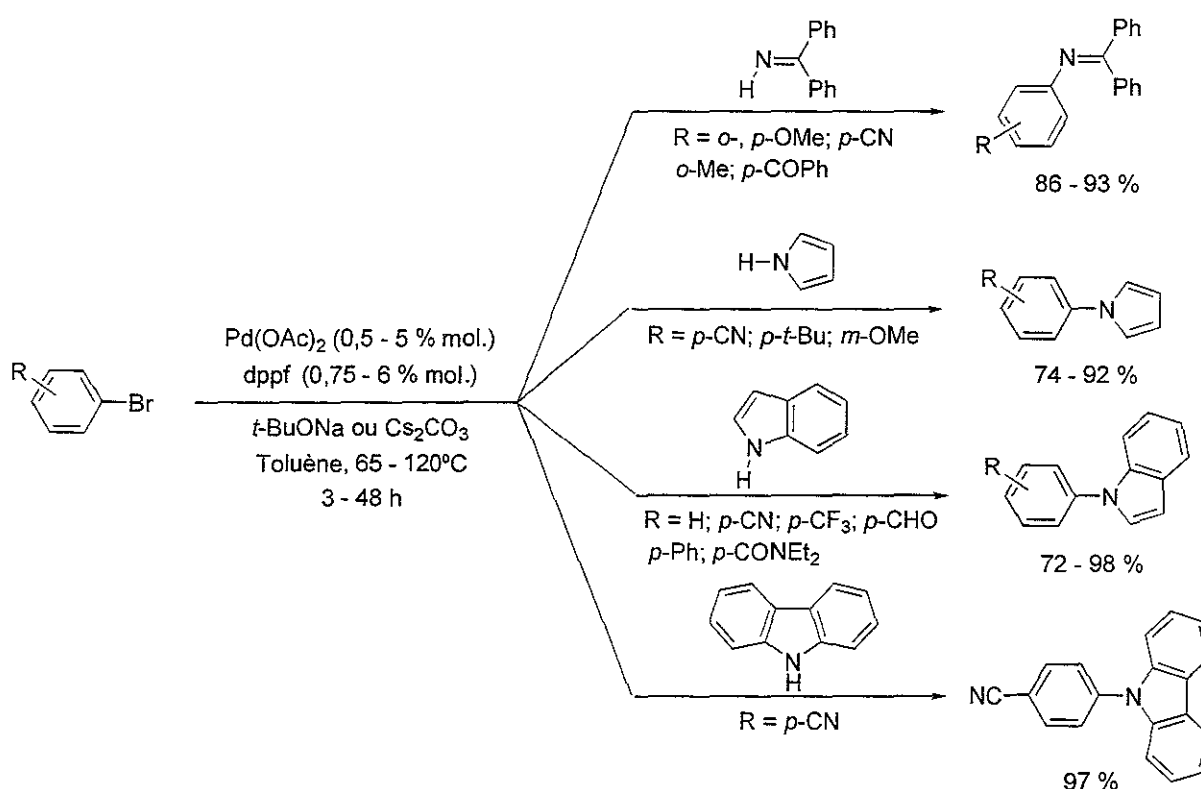


Schéma 56

L'imine de la benzophénone est le substrat le plus réactif. Sa réaction avec le bromure d'aryle est rapide (de 3 à 6 heures) et ne nécessite qu'une faible quantité de catalyseur (0,5 % mol. $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ /0,75 % mol. dppf). Les conditions de réaction des azoles sont plus dures. Un chauffage à 100-120°C sur une période de 12 à 48 heures est nécessaire afin d'obtenir les produits souhaités avec de bons rendements. L'acidité plus forte de l'hydrogène présent sur l'azote permet cependant, dans ce cas, l'emploi de la base Cs_2CO_3 , ce qui n'était pas le cas avec l'imine de la benzophénone.

⁸⁷ Mann, G. ; Hartwig, J. F. ; Driver, M. S. ; Fernández-Rivas, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 827.

Le champ d'applications du catalyseur $\text{Pd}(\text{dppf})_2$ a été étendu à d'autres substrats possédant un hydrogène acide tels les amides et les carbamates. En 1999, Shakespeare montre que l'arylation de lactames à l'aide de dérivés bromés aromatiques est réalisable en employant $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ associé au dppf (schéma 57).⁸⁸

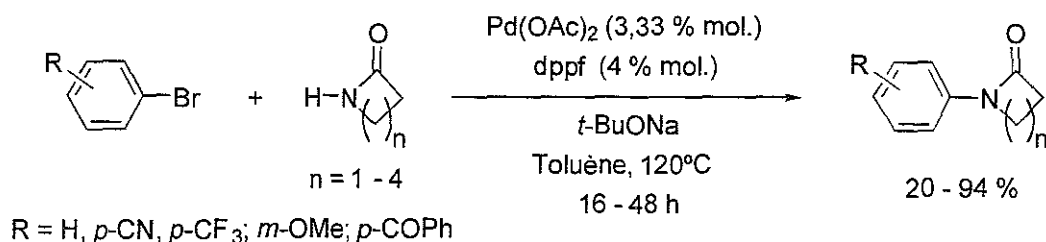


Schéma 57

Les meilleurs résultats sont obtenus avec la 2-pyrrolidinone ($n = 2$). Son arylation est réalisée efficacement quelle que soit la nature du groupement R présent sur le bromure d'aryle. Les résultats obtenus avec les trois autres lactames sont plus aléatoires et dépendent fortement de R. Lorsque $\text{R} = \text{H}$, les rendements de l'arylation sont respectivement de 20, 21 et 43 % pour $n = 1, 3$ et 4. La réaction est facilitée par les groupements R électroattracteurs : les rendements sont alors compris entre 52 et 94 %. Shakespeare attribue cette différence de réactivité entre la pyrrolidinone et les trois autres lactames à sa géométrie ainsi qu'à ses propriétés coordinatrices plus importantes.

A la même époque, Skerlj décrit l'arylation d'un substrat apparenté aux lactames, le *tert*-butylcarbazate (schéma 58).⁸⁹

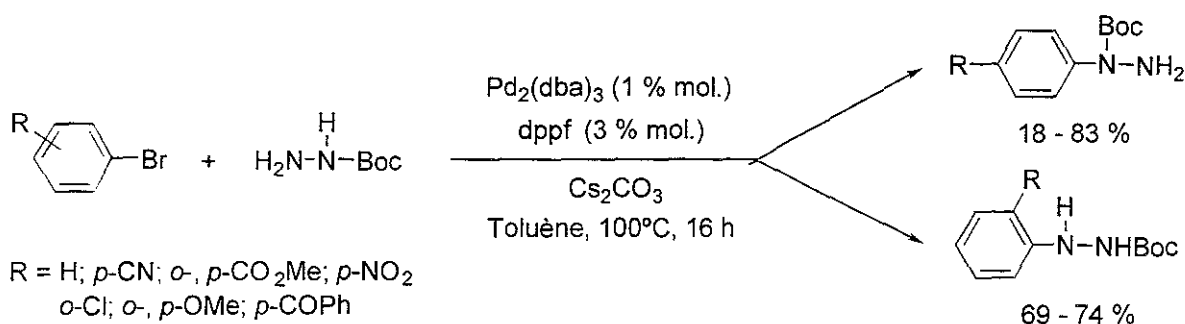


Schéma 58

Avec les dérivés *para*-substitués, la réaction se produit sélectivement sur l'azote porteur de l'hydrogène le plus acide, c'est à dire celui fonctionnalisé par le groupement BOC. Les contraintes stériques influent cependant sur la régiosélectivité de l'arylation. Lorsque le bromure d'aryle est substitué en *ortho*, seul le groupement azoté NH_2 est touché.

⁸⁸ Shakespeare, W. C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2035.

⁸⁹ Wang, Z. ; Skerlj, R. T. ; Bridger, G. J. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3543.

II . 5 . 3 . 4 : Conclusion

Les résultats obtenus par les équipes de Hartwig et Buchwald montrent que les catalyseurs Pd/P(*o*-tolyl)₃ et Pd/dppf ont une activité quasi-complémentaire. Le premier est bien adapté à l'arylation d'amines secondaires cycliques alors que le second est beaucoup plus spécifique des amines primaires. Les deux catalyseurs souffrent cependant de leur manque de réactivité vis à vis des amines secondaires acycliques ainsi que des conditions réactionnelles dures nécessaires à l'arylation de certaines amines aromatiques. Ces contraintes ont poussé ces deux groupes à élaborer de nouveaux systèmes catalytiques palladés, plus performants que ceux décrits ci-dessus.

II . 5 . 4 : Aminations réalisées à l'aide du 2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle (BINAP)

Le palladium ligandé par le BINAP, développé par Buchwald dès 1996, est un des catalyseurs d'amination possédant le plus large domaine d'applications. Il est, de ce fait, très couramment employé pour réaliser l'arylation d'amines primaires ou secondaires à partir de sulfonates ou d'halogénures d'aryle. Par souci de clarté, nous avons fait le choix de classer les utilisations potentielles de ce catalyseur en fonction de la nature du substrat ArX impliqué dans la réaction d'arylation.

II . 5 . 4 . 1 : Amination des triflates d'aryle

Buchwald est le premier à décrire l'amination de triflates d'aryle à l'aide de palladium ligandé par le BINAP. L'emploi possible de carbonate de césium permet d'éviter l'attaque d'une base plus nucléophile comme *t*-BuONa sur le triflate avec génération de phénol dans le milieu réactionnel. Le carbonate de césium permet, de plus, de réaliser l'amination de triflates d'aryle substitués par des esters méthyliques ou des cétones énolisables respectivement transformés ou dégradés avec *t*-BuONa (schéma 59).^{90,91}

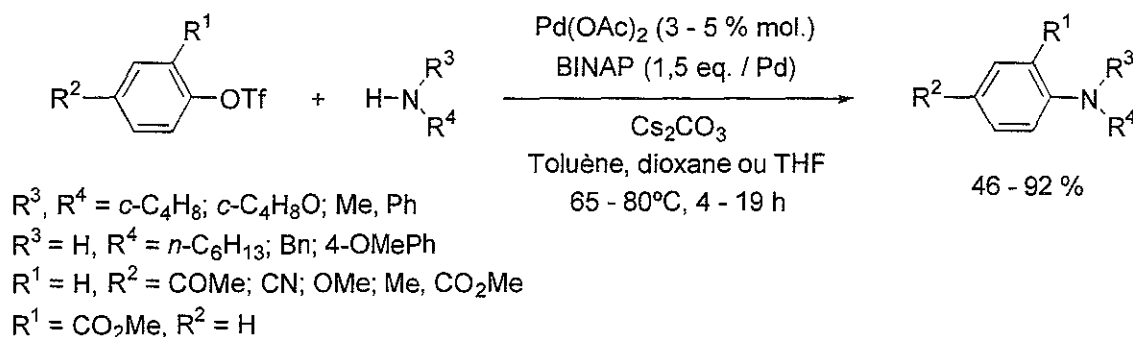


Schéma 59

Les amines secondaires cycliques sont classiquement les plus réactives alors que leurs analogues acycliques ne permettent pas de convertir le triflate d'aryle à plus de 75 %. L'arylation des anilines ne pose pas de problème particulier. L'emploi de deux équivalents d'amine primaire est cependant nécessaire afin d'obtenir les aminobenzènes correspondants avec de bons rendements et de minimiser la formation du produit de bis-arylation.

Buchwald a, par la suite, montré que le palladium ligandé par le BINAP permet l'arylation de l'imine de la benzophénone. Ce procédé permet, par hydrolyse de l'imine en amine, la synthèse d'une large gamme d'anilines substituées sur le noyau aromatique (schéma 60).⁹²

⁹⁰ Wolfe, J. P. ; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1264.

⁹¹ Ahman, J. ; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6363.

⁹² Wolfe, J. P. ; Ahman, J. ; Sadighi, J. P. ; Singer, R. A. ; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 6367.

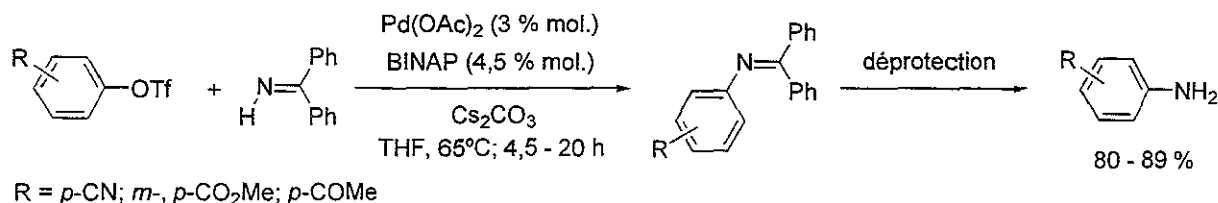


Schéma 60

Très récemment, Brookhart a montré que les conditions réactionnelles très douces requises pour l'amination de triflates d'aryle à l'aide du système Pd/BINAP pouvaient être employées avec un substrat très fragile comme la 2-triflatroponone (schéma 61).⁹³ Un grand nombre de nouvelles anilinothropones diversement substituées en position 2 et/ou 6 a ainsi pu être préparé avec de bons rendements.

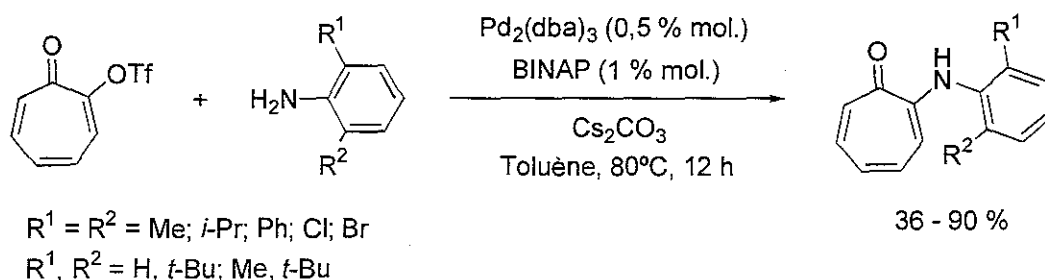


Schéma 61

II. 5. 4. 2 : Amination des iodures d'aryle

Nous verrons dans la suite de ce mémoire que le palladium ligandé par le BINAP est un des réactifs de choix pour réaliser l'amination de bromures d'aryle. La réactivité des iodures d'aryle, de coût plus élevé et de stabilité plus faible, a, de ce fait, été très peu étudiée. L'amination de ces derniers est cependant réalisable dans des conditions très douces (à température ambiante dans le THF) par ajout de couronne [18-6] dans le milieu réactionnel (schéma 62).⁸⁵

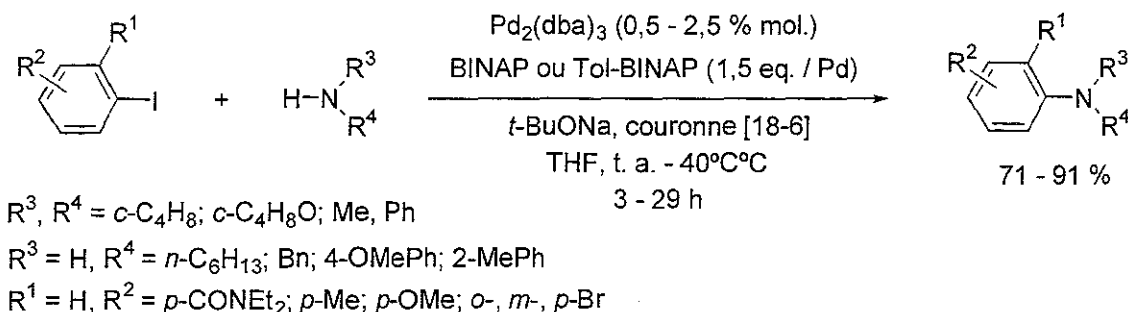


Schéma 62

⁹³ Hicks, F. A. ; Brookhart, M. *Org. Lett.* **2000**, 219.

⁸⁵ Wolfe, J. P. ; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6066.

Notons que le catalyseur Pd/BINAP permet l'amination sélective d'une liaison carbone-iode en présence d'une liaison carbone-brome⁸⁵ ainsi que l'arylation de l'imine de la benzophénone.⁹²

Seul Denmark décrit une utilisation de ce catalyseur avec un iodure d'aryle pour réaliser la synthèse de nouveaux ligands chiraux diazotés (schéma 63).⁹⁴

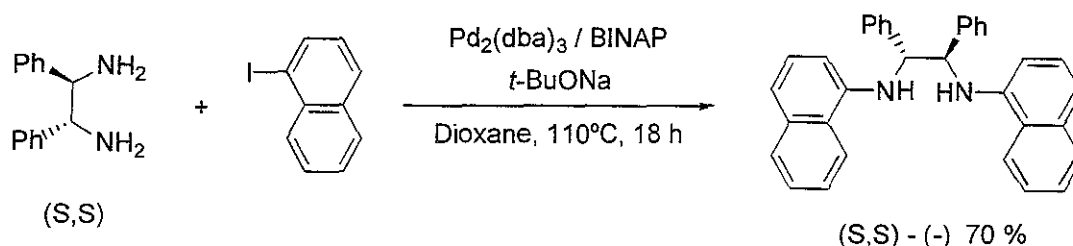


Schéma 63

II. 5. 4. 3 : Amination des bromures d'aryle

Le palladium ligandé par le BINAP est de loin le catalyseur le plus couramment employé pour réaliser l'amination de bromures d'aryle.⁹⁵ Le champ d'applications de ce système, initialement limité par l'emploi de la base *t*-BuONa, a récemment pu être considérablement élargi en utilisant le carbonate de césium Cs_2CO_3 ,⁹⁶ l'amination de dérivés bromés substitués par des esters de méthyle ou d'éthyle, des cétones énolisables ou des groupements nitrés est ainsi devenue réalisable sans dégradation du substrat de départ (schéma 64).

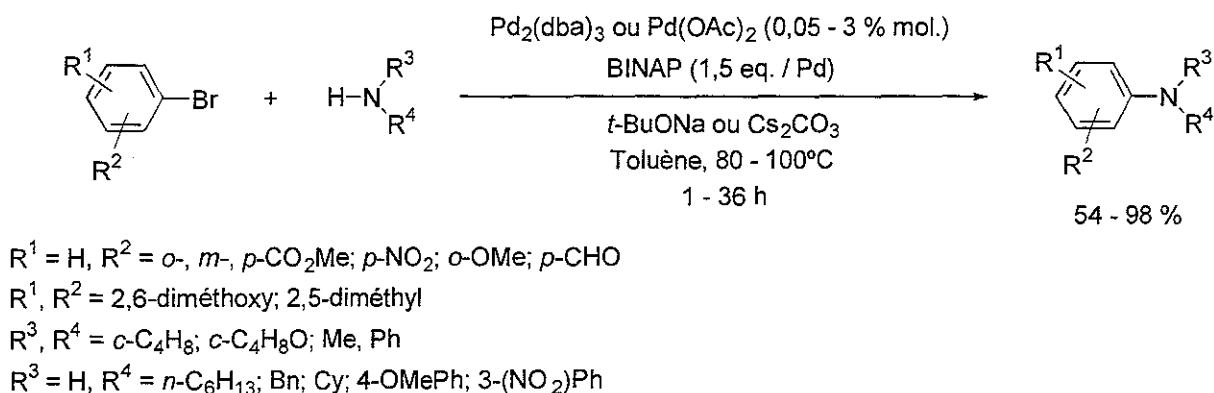


Schéma 64

⁸⁵ Wolfe, J. P. ; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6066.

⁹² Wolfe, J. P. ; Ahman, J. ; Sadighi, J. P. ; Singer, R. A. ; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6367.

⁹⁴ Denmark, S. E. ; Su, X. ; Nishigaichi, Y. ; Coe, D. M. ; Wong, K.-T. ; Winter, S. B. D. ; Choi, J. Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1958.

⁹⁵ Wolfe, J. P. ; Wagaw, S. ; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7215.

⁹⁶ Wolfe, J. P. ; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1144.

Ce système catalytique est très efficace avec les amines primaires et les anilines. La réaction parasite de réduction n'est quasiment pas observée (< 5 %) et certaines baisses de rendement ne sont dues qu'au phénomène de bis-arylation de l'amine primaire de départ. Les résultats obtenus au cours d'arylation d'amines primaires avec le ligand BINAP sont comparables à ceux obtenus avec le dppf. Avec le dppf, des quantités plus importantes de palladium (de 3 à 5 % mol.) sont cependant requises pour atteindre l'efficacité des réactions réalisées à l'aide de BINAP (0,05 - 3 % mol. Pd).

Le palladium ligandé par le BINAP permet également l'arylation des amines secondaires cycliques. La morpholine, la pyrrolidine ou la *N*-méthylpipérazine conduisent aux dérivés *N*-arylés correspondants avec des rendements voisins de 90 %.

La réaction n'est que faiblement sensible à l'encombrement stérique en *ortho* du brome. Diver a récemment montré que le catalyseur Pd/BINAP permettait la synthèse de 1,2-diaminobenzènes chiraux avec de bons rendements (schéma 65).⁹⁷

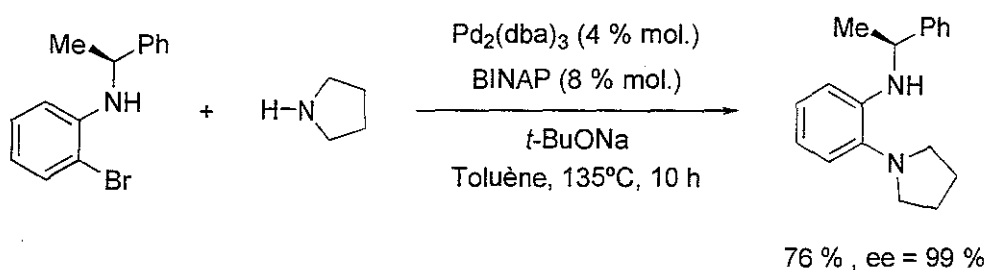


Schéma 65

Il convient cependant de signaler le cas particulier de la pipéridine qui fournit un pourcentage plus important de réduction (15 - 20 %) et la phénylpipéridine n'a été isolée qu'avec un rendement de 80 %.

Les amines secondaires aromatiques comme la *N*-méthylaniline présentent une réactivité similaire à celle des amines secondaires cycliques. Leur arylation est cependant plus sensible à l'encombrement en *ortho* du brome. La présence d'un groupement méthoxy ou diméthylamino en position 2 fait chuter le rendement de l'amination à respectivement 75 et 66 %.

Comme cela avait été observé précédemment avec les ligands $P(o\text{-tolyl})_3$ ou dppf, l'arylation des amines secondaires acycliques est le point sensible de la catalyse d'arylation à l'aide du ligand BINAP. Seule la *N*-méthylbenzylamine conduit à des résultats satisfaisants et les rendements sont alors compris entre 54 et 75 %.

⁹⁷ Rivas, F ; M. ; Riaz, U. ; Diver, S. T. *Tetrahedron Asym.* **2000**, *11*, 1703.

Excepté les deux cas évoqués ci-dessus, le palladium ligandé par le BINAP constitue un catalyseur d'arylation très performant. Le très faible pourcentage de réduction observé est une de ses principales qualités. Cet atout est, comme avec le dppf, lié à sa structure bidendate. En effet, les fortes propriétés chélatantes de ces deux ligands, associées à la structure à 16 électrons des complexes réactionnels intermédiaires, semblent être les facteurs responsables du faible pourcentage de β -élimination d'hydruure observé.

Pour cette raison, le système Pd/BINAP est adapté à l'arylation d'amines optiquement actives. Buchwald a ainsi montré que le traitement d'une amine primaire chirale par un bromure d'aryle en présence du catalyseur Pd/BINAP permettait la synthèse d'arylamines chirales avec un excès énantiomérique supérieur à 99 % (schéma 66).⁹⁸

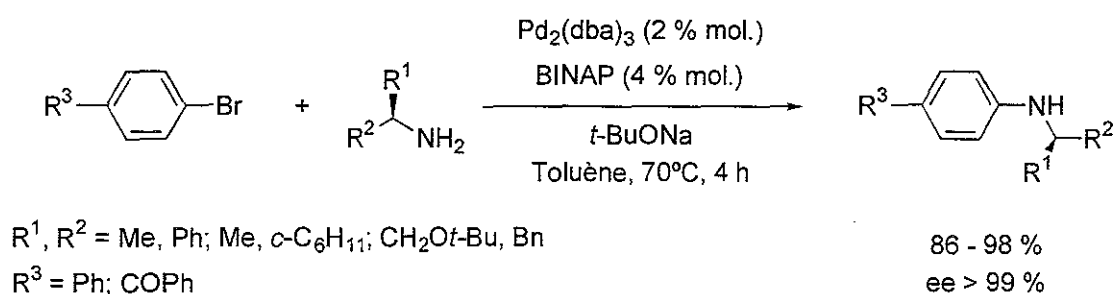


Schéma 66

Le palladium ligandé par le BINAP a également été employé pour réaliser l'amination de substrats polybromés. Mullen a ainsi récemment décrit la préparation de diaminobenzo-coronènes, cristaux liquides connus pour leurs propriétés photoconductrices, à l'aide de ce catalyseur (schéma 67).⁹⁹

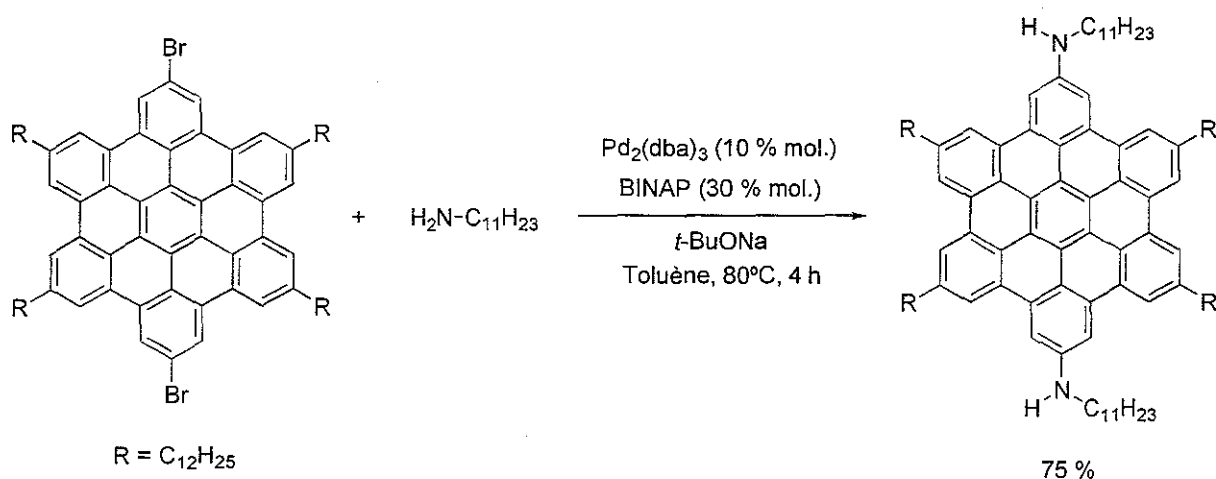


Schéma 67

⁹⁸ Wagaw, S. ; Rennels, R. A. ; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8451.

⁹⁹ Ito, S ; Wehmeier, M. ; Brand, J. D. ; Kübel, C. ; Epsch, R. ; Rabe, J. P. ; Müller, K. *Chem. Eur. J.* **2000**, *6*, 4327.

Finalement, deux équipes décrivent l'utilisation de ce catalyseur pour la synthèse de *para*-aminoamides à partir de dérivés bromés fixés sur support (schéma 68).^{68,69} Des quantités plus importantes de *t*-BuONa (10-20 équivalents) et des temps réactionnels plus longs (20-70 h) sont nécessaires pour réaliser l'arylation de l'amine primaire avec de bons rendements.

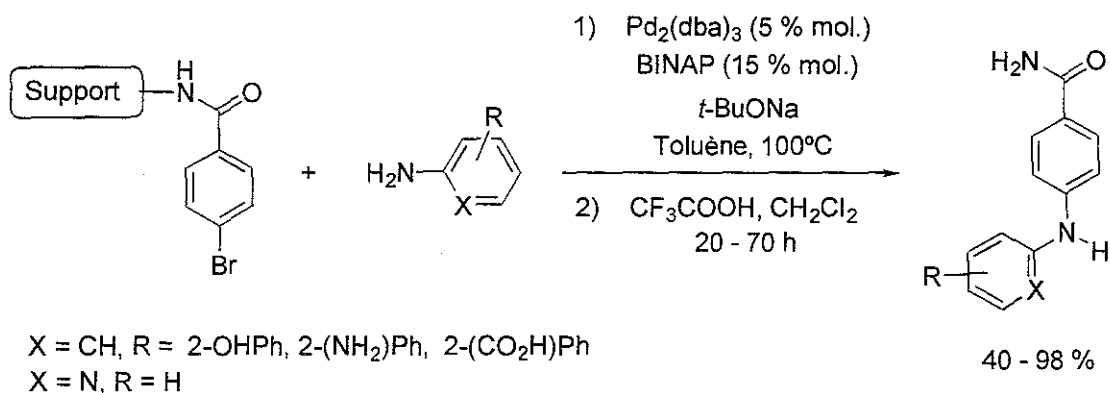


Schéma 68

II. 5. 4. 4 : Amination des bromures d'hétéryle

Les bons résultats obtenus avec les dérivés bromés benzéniques ont poussé diverses équipes à étudier la réactivité du catalyseur Pd/BINAP vis à vis de bromures d'hétéryles. Buchwald est le premier à montrer que ce catalyseur permettait l'amination efficace de bromopyridines et ceci quelle que soit la nature de l'amine de départ (schéma 69).¹⁰⁰

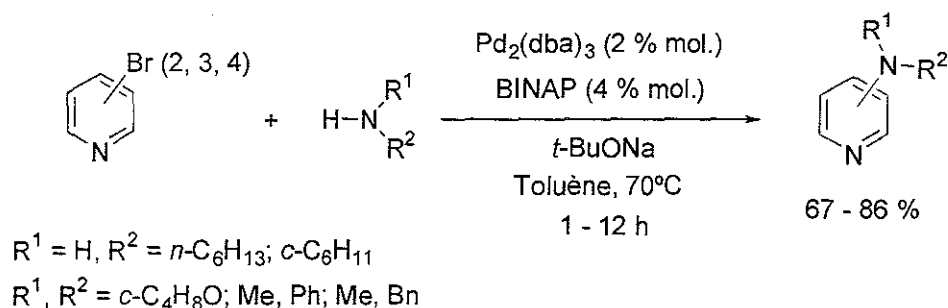


Schéma 69

Mangeney a, par la suite, montré que le système Pd/BINAP conservait toute son efficacité en présence de substrats très chélatants comme les diamines et qu'il permettait la synthèse de *N,N'*-diaryléthylènediamines énantiomériquement pures (schéma 70).¹⁰¹

⁶⁸ Ward, Y. D. ; Farina, V. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 39, 6993.

⁶⁹ Willoughby, C. A. ; Chapman, K. T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 7181.

¹⁰⁰ Wagaw, S ; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7240.

¹⁰¹ Cabanal-Duvillard, I. ; Mangeney, P. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3877.

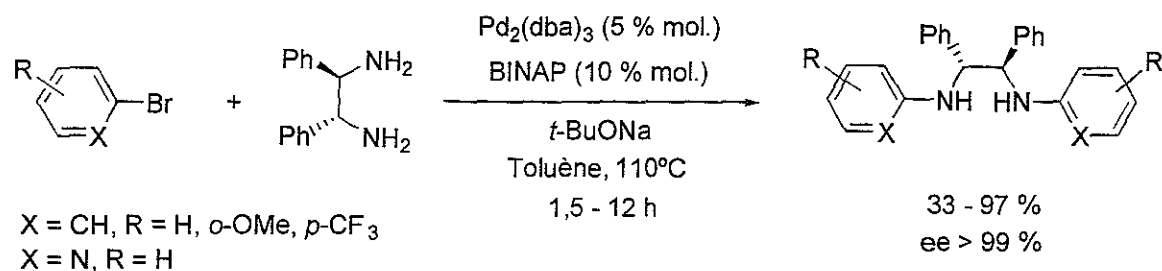


Schéma 70

L'arylation de polyamines peut également être réalisée avec une très bonne sélectivité. Quel que soit le bromure d'aryle de départ, seule l'amine primaire est transformée au cours de la réaction (schéma 71).¹⁰²

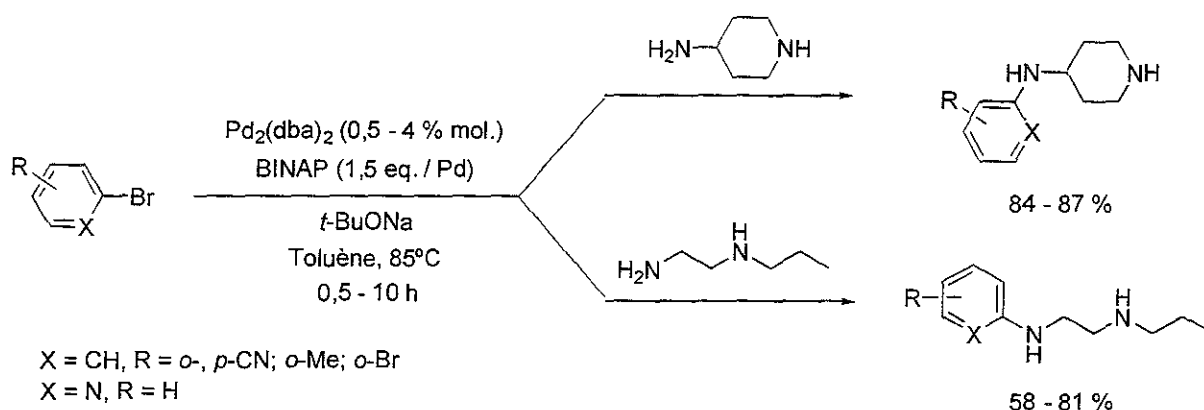


Schéma 71

D'autres hétérocycles azotés ont également pu être aminés à l'aide du catalyseur Pd/BINAP. La synthèse de désoxyguanosines substituées en position N^2 par une amine a ainsi récemment été décrite (schéma 72).¹⁰³ Il faut cependant noter que des quantités plus importantes de palladium (10 % mol.) sont nécessaires à l'amination de ces substrats.

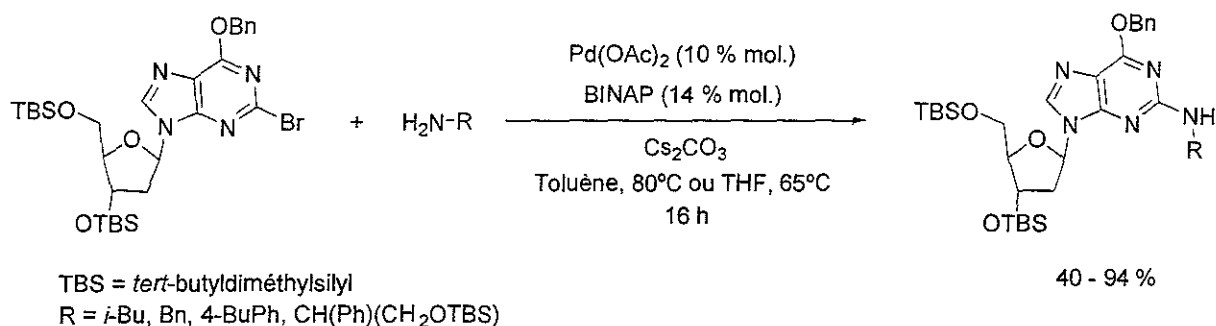


Schéma 72

¹⁰² Hong, Y. ; Senanyake, C. H. ; Xiang, T. ; Vandenbossche, C. P. ; Tanoury, G. J. ; Bakale, R. P. ; Wald, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3121.

¹⁰³ Bonala, R. R. ; Shishkina, I. G. ; Johnson, F. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7281.

Pour finir ce paragraphe traitant de l'amination de dérivés bromés hétérocycliques, il faut signaler que le système Pd/BINAP permet la transformation de 3-bromothiophènes déficients en électrons en aminothiophènes (schéma 73).¹⁰⁴

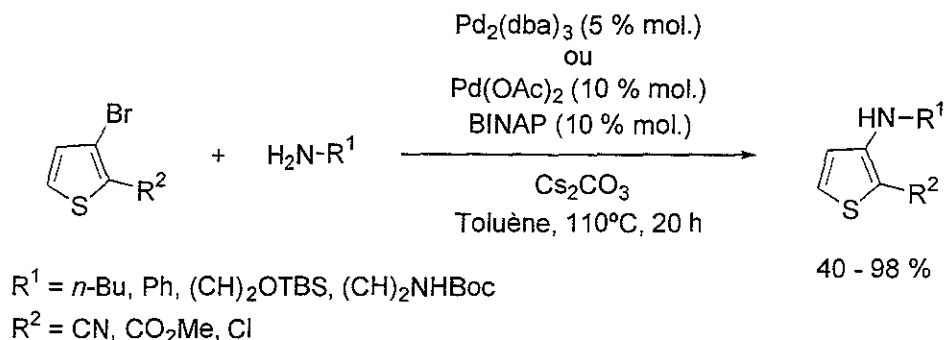


Schéma 73

II. 5. 4. 5 : Amination de chlorures d'aryle

La littérature ne rapporte que très peu d'exemples d'amination de chlorures d'aryle à l'aide du catalyseur Pd/BINAP. Ces derniers nécessitent d'être activés par un ou plusieurs groupements électroattracteurs et les réactions sont, de plus, limitées aux amines primaires. L'amination de la 2-chloropyridine à l'aide de cyclohexylamine est réalisée mais cette transformation nécessite des quantités importantes de palladium (4 % mol.) et les temps réactionnels sont allongés par rapport aux bromures d'aryle (schéma 74).¹⁰⁰

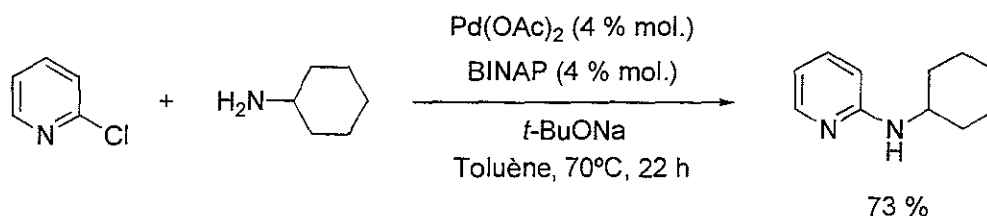


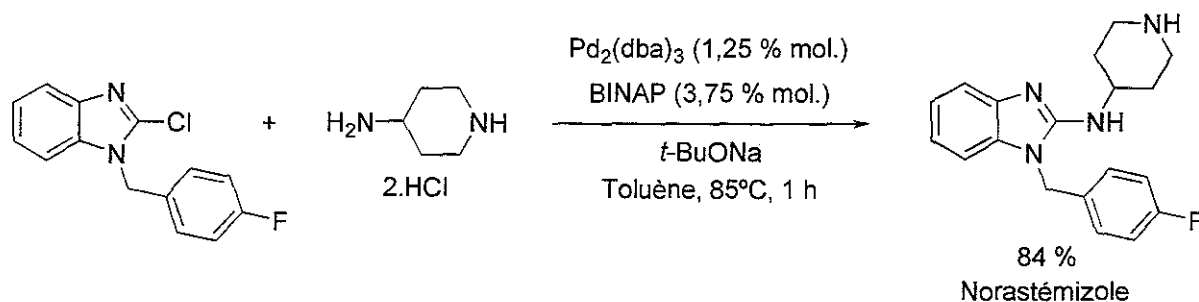
Schéma 74

Un appauvrissement plus important de la liaison carbone-chlore en électrons permet de diminuer la charge en catalyseur comme cela est démontré ci-dessous dans la synthèse du Norastémizole, un antihistaminique, à partir du 2-chlorobenzimidazole (schéma 75).¹⁰²

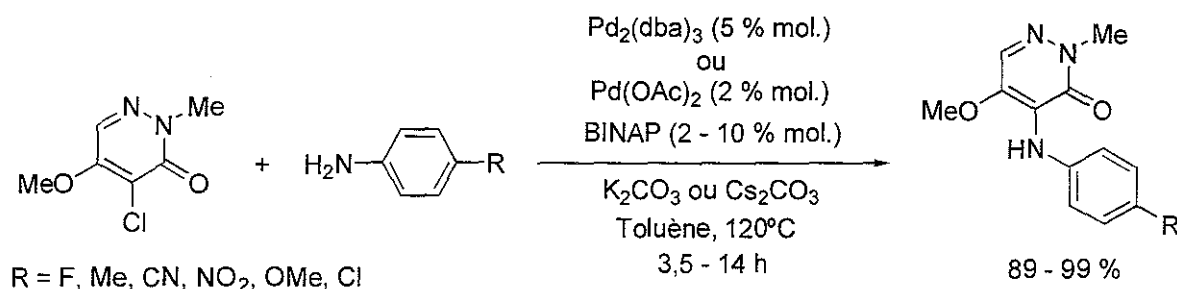
¹⁰⁴ Luker, T. J. ; Beaton, H. G. ; Whiting, M. ; Mete, A. ; Cheshire, D. R. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7731.

¹⁰⁰ Wagaw, S ; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 7240.

¹⁰² Hong, Y. ; Senanyake, C. H. ; Xiang, T. ; Vandenbossche, C. P. ; Tanoury, G. J. ; Bakale, R. P. ; Wald, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 3121.

**Schéma 75**

Lemière a finalement montré que les chloropyridazinones pouvaient également se prêter à une amination à l'aide du catalyseur Pd/BINAP.¹⁰⁵ La forte activation de la liaison carbone-chlore associée aux conditions relativement dures de la réaction (toluène, 120°C) permettent l'emploi de bases comme K_2CO_3 ou Cs_2CO_3 (schéma 76).

**Schéma 76**

II. 5. 4. 6 : Conclusion

Le palladium ligandé par le BINAP est un catalyseur permettant la transformation de nombreux halogénures et sulfonates d'aryle en leurs analogues aminés avec de très bons rendements. Excepté les amines secondaires acycliques, ce système est utilisable avec toutes les autres amines et est donc de portée beaucoup plus générale que le catalyseur Pd/dppf. L'emploi du ligand BINAP permet, de plus, de travailler avec des charges en palladium très inférieures à celles nécessaires aux arylaminations réalisées avec $\text{P}(o\text{-tolyl})_3$ ou le dppf.

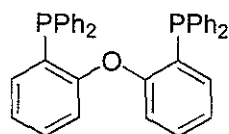
Les seuls inconvénients de ce catalyseur sont directement liés au ligand BINAP : il est de coût très élevé et peu stable à l'air. Sa séparation des produits réactionnels est également souvent difficile et seule une oxydation permet de l'éliminer.

¹⁰⁵ Košmrlj, J. ; Maes, B. U. W. ; Lemière, G. L. F. ; Haemers, A. *Synlett* **2000**, 1581.

II. 5. 5 : Aminations employant le DPEphos ou le Xantphos comme ligands

II. 5. 5. 1 : Aminations réalisées à l'aide du catalyseur Pd/DPEphos

Le coût élevé du ligand BINAP a conditionné la recherche de nouveaux ligands appartenant à la famille des diphosphines. Parmi ces dernières, le DPEphos (figure 13) utilisé précédemment par van Leeuwen dans des réactions d'hydroformylation d'oléfines,¹⁰⁶ fut le premier à permettre des créations de liaisons carbone-azote.¹⁰⁷ Ce ligand est, par ailleurs, beaucoup plus accessible que le BINAP puisqu'il est aisément préparé en deux étapes à partir d'éther de diphenyle.¹⁰⁶



bis[2-(diphénylphosphino)phényl]éther
(DPEphos)

Figure 13

Le palladium associé au DPEphos permet l'arylation d'anilines primaires avec une efficacité comparable à celle du BINAP (schéma 77).¹⁰⁷

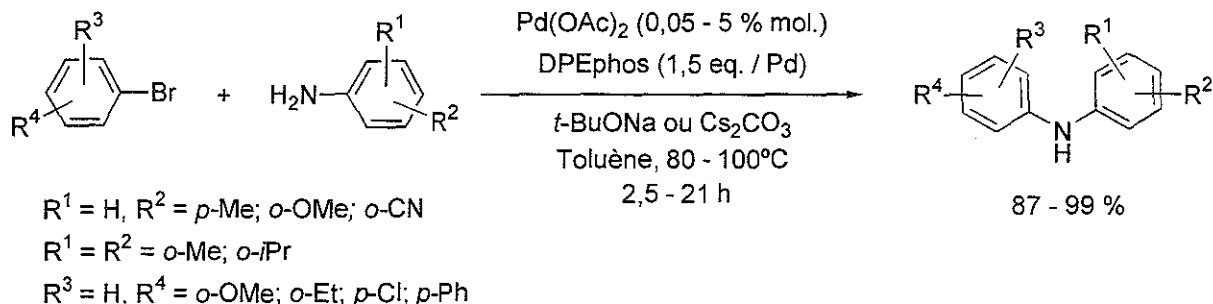


Schéma 77

Le catalyseur Pd/DPEphos est peu sensible à l'encombrement de l'amine et du dérivé bromé de départ et permet la synthèse de diphenylamines avec d'excellents rendements. Excepté le cas de la diphenylamine, ce système n'est pas adapté à l'arylation d'amines primaires ou secondaires : seul l'arène, issu de la réduction du bromure d'aryle de départ, est isolé au cours de ce type de réaction. Buchwald a, par la suite, montré que le catalyseur Pd/DPEphos permettait également la synthèse de nouveaux ligands chiraux par réaction d'anilines avec des triflates de binaphtyle (schéma 78).¹⁰⁸

¹⁰⁶ Kranenburg, M. ; van der Burgt, Y. E. M. ; Kamer P. C. J. ; van Leeuwen, P. W. N. M. ; Goubitz, K. ; Fraanje, J. *Organometallics* **1995**, *14*, 3081.

¹⁰⁷ Sadighi, J. P. ; Harris, M. C. ; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5327.

¹⁰⁸ Singer, R. A. ; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1095.

On peut cependant remarquer que des temps réactionnels plus longs et qu'une charge plus importante en catalyseur sont nécessaires pour réaliser l'amination de ces substrats.

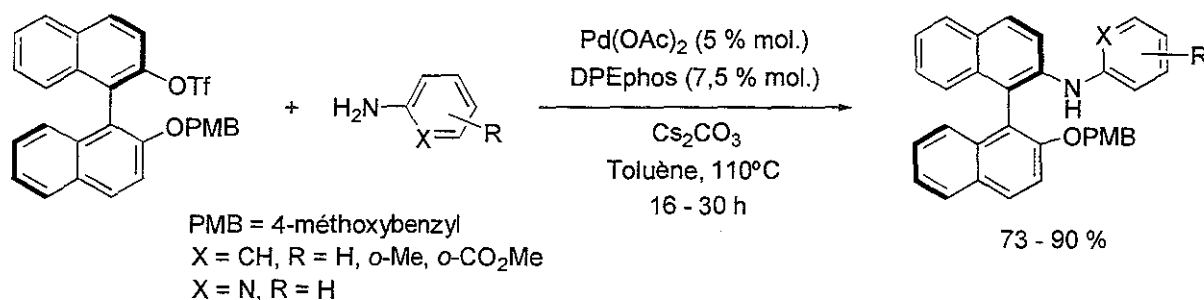


Schéma 78

Le DPEphos ne constitue donc une alternative aux ligands dppf ou BINAP que lors de réactions d'arylation d'anilines primaires.

II. 5. 5. 2 : Aminations réalisées à l'aide du catalyseur Pd/Xantphos

En 1999, van Leeuwen réalise des réactions d'arylation à l'aide d'un ligand de structure proche de celle du DPEphos, le Xantphos (figure 14).¹⁰⁹

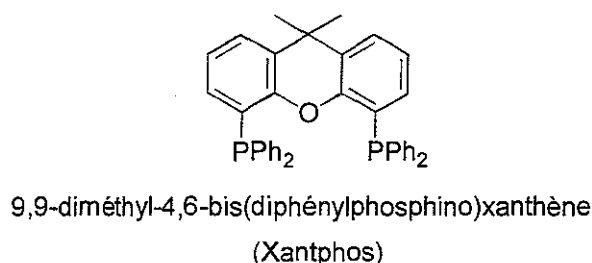


Figure 14

Le champ d'applications du catalyseur Pd/Xantphos est plus large que celui employant le DPEphos puisque ce système permet l'arylation d'amines primaires, secondaires et d'anilines (schéma 79).

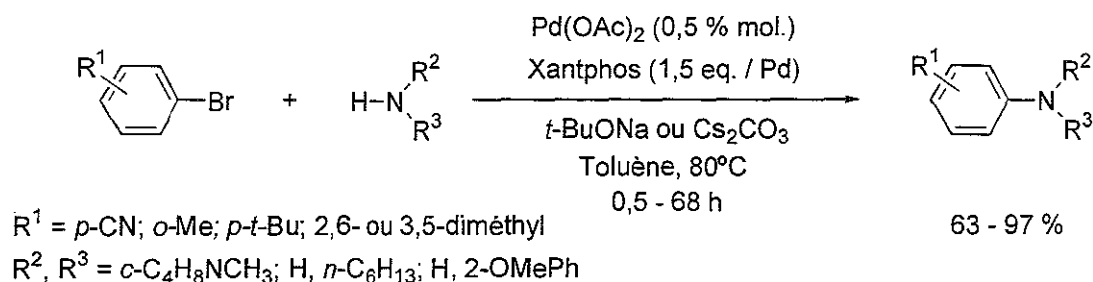


Schéma 79

¹⁰⁹ Guari, Y. ; van Es, D. S. ; Reek, J. N. H. ; Kamer, P. C. J. ; van Leeuwen, P. W. N. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3789.

Les résultats obtenus avec ce ligand sont en fait très proches de ceux obtenus avec le BINAP. Les arylaminations nécessitent une très faible quantité de catalyseur (0,5 % mol.) et sont peu sensibles à l'encombrement ainsi qu'à la nature des substituants sur le dérivé bromé. Cependant, comme avec le BINAP, l'arylation d'amines secondaires acycliques pose problème et la formation de produits de réduction est alors observée.

Buchwald a, par la suite, montré que le Xantphos possédait une activité supérieure à celle du BINAP lors de l'arylation de l'hydrazone de la benzophénone (schéma 80).¹¹⁰ La réaction nécessite jusqu'à vingt cinq fois moins de palladium et conduit aux produits recherchés avec d'excellents rendements.

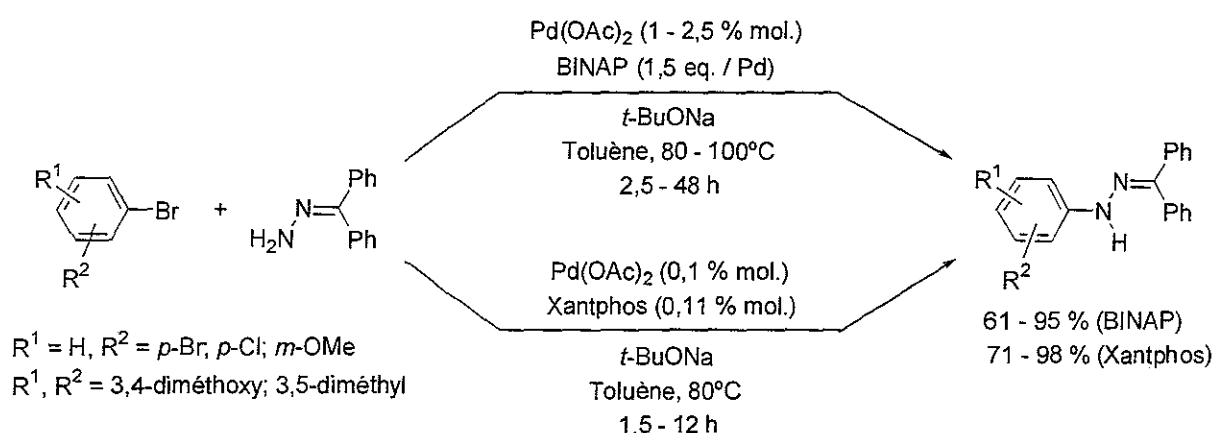


Schéma 80

II. 5. 5. 3 : Conclusion

Le DPEphos et le Xantphos, ligands de structures très proches, ont donc une activité très différente. Les performances très supérieures du Xantphos sont, comme dans le cas du BINAP, attribuées à la rigidité de sa structure. Des études cristallographiques ont en effet montré que les complexes obtenus entre le palladium et ces deux ligands n'étaient pas symétriques et qu'un atome de phosphore était fortement lié au palladium alors que l'autre l'était beaucoup moins. Le caractère σ donneur atténué de la seconde phosphine facilite sa décooordination du palladium et rend ainsi le métal beaucoup plus réactif dans l'étape d'addition oxydante. Le Xantphos, de faible coût, constitue donc une excellente alternative au BINAP dans les réactions d'arylation.

¹¹⁰ Wagaw, S. ; Yang, B. H. ; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10251.

II. 5. 6 : Arylations employant des ligands dérivés du dppf

II. 5. 6. 1 : Emploi du PPFA ou du PPF-OMe

L'arylation des amines secondaires posant de nombreux problèmes de réduction, Buchwald a tenté d'améliorer l'efficacité de ces couplages en faisant varier la nature des groupements présents sur divers dérivés du dppf afin d'optimiser la structure du ligand (figure 15).¹¹¹

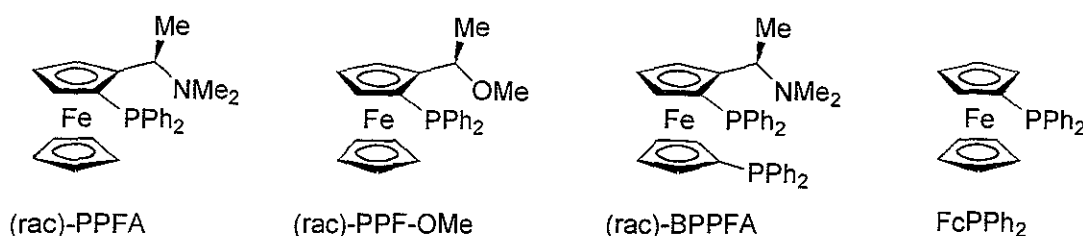


Figure 15

Les résultats de cette étude, réalisée à partir de 4-*tert*-butylbromobenzène et de *N,N*-dibutylamine, sont rassemblés sur le schéma 81.

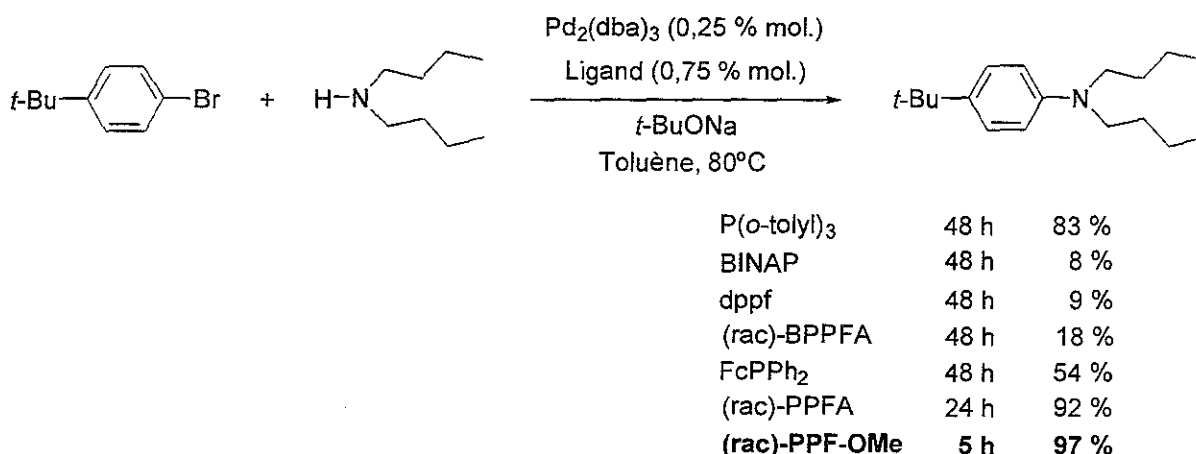


Schéma 81

Deux ligands émergent de ce screening : le (rac)-PPFA mais surtout le (rac)-PPF-OMe qui permet l'arylation quasi quantitative de la dibutylamine en seulement 5 heures de réaction. La présence d'un groupement coordinant faible NMe₂ ou OMe est indispensable pour conférer au ligand une efficacité optimale. Une étude cristallographique réalisée sur le complexe Pd/(rac)-PPF-OMe (figure 16) confirme cette chélation : la liaison Pd-O est anormalement courte (2,215 Å). Il faut également remarquer que la présence d'un second groupement fortement coordinant (cas du (rac)-BPPFA) nuit fortement à l'activité du catalyseur.

¹¹¹ Marcoux, J. F. ; Wagaw, S. ; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1568.

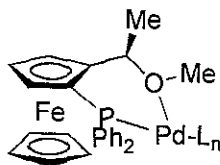


Figure 16

Comme précédemment observé avec le Xantphos, les succès enregistrés avec le (rac)-PPFA et le (rac)-PPF-OMe sont attribuables au caractère mou d'un des deux ligands (OMe ou NMe₂) qui se décoordine aisément du métal et facilite ainsi l'addition oxydante de l'halogénure d'aryle.

Le palladium associé au ligand (rac)-PPF-OMe permet l'arylation de nombreuses amines secondaires acycliques dans des temps réactionnels très courts. Le rendement le plus faible (52 %) a été enregistré avec un substrat très encombré, la *N*-éthyl-*N*-cyclohexylamine (schéma 82).

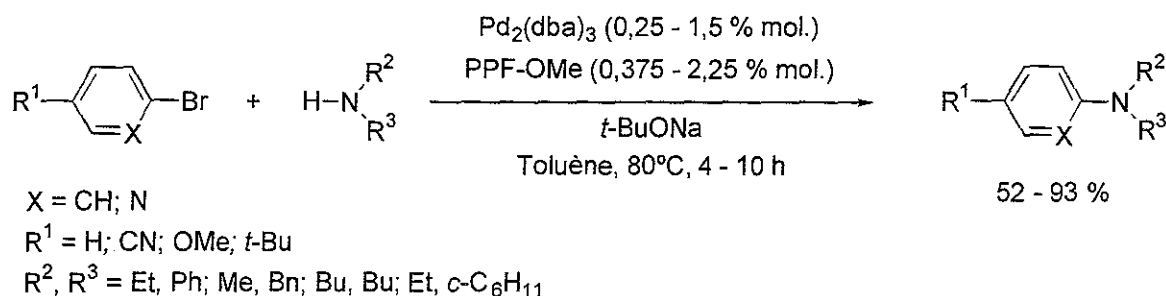


Schéma 82

Le catalyseur Pd/(rac)-PPF-OMe est peu sensible aux effets électroniques imposés par le substituant R¹ présent sur le noyau aromatique mais sa position influe fortement sur le rendement de la réaction. En effet, des rendements très faibles sont obtenus avec des bromures d'aryle *ortho*-substitués. Il est également important de souligner que ce catalyseur n'est pas adapté à l'arylation des amines primaires, qui dans la plupart des cas donnent des rendements très modérés.

Buchwald a, par la suite, montré que ce catalyseur permettait également l'arylation d'amines secondaires cycliques et que sa forte activité permettait l'emploi de la base Cs₂CO₃ (schéma 83).¹¹²

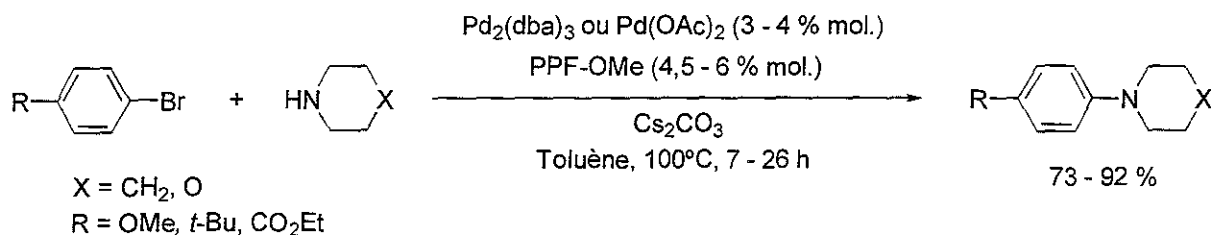


Schéma 83

¹¹² Wolfe, J. P. ; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.* 1997, 38, 6359.

Le palladium ligandé par le (rac)-PPF-OMe est le premier catalyseur permettant l'arylation efficace de toutes les amines secondaires à l'aide de bromures d'aryle ou d'(hét)aryle. Le système présente cependant plusieurs inconvénients majeurs : il est très sensible à la substitution en *ortho* du brome et le ligand est non seulement de synthèse difficile, mais également très fragile.

II. 5. 6. 2 : Emploi de bis-dialkylphosphinoferrocènes

En 1998, Hartwig montre que les bis-dialkylphosphinoferrocènes, représentés figure 17, sont également des ligands efficaces dans des réactions d'arylation.¹¹³

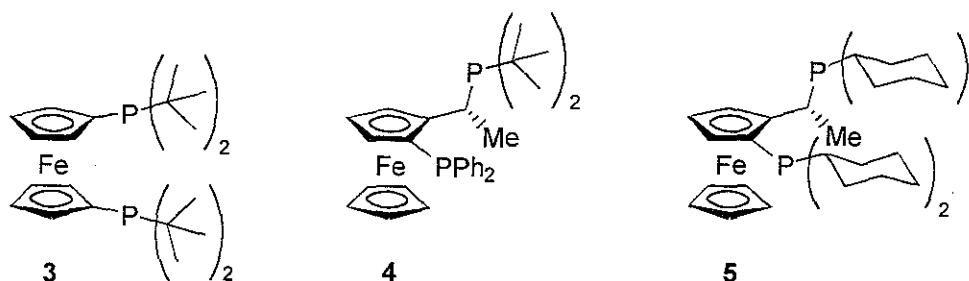


Figure 17

La transformation d'iodures et de bromures d'aryle en anilines est classiquement réalisée avec ces catalyseurs mais ces derniers permettent, pour la première fois, l'amination de tosylates et de chlorures d'aryle (schéma 84).

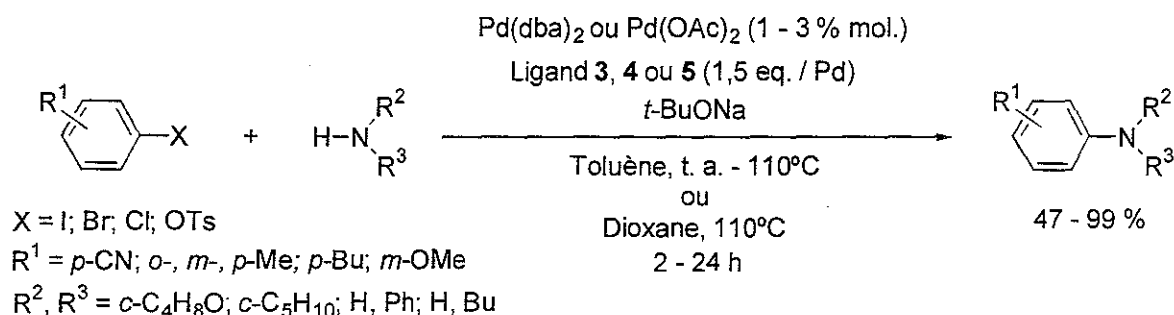


Schéma 84

Les ligands 3, 4 et 5 permettent l'arylation d'amines primaires ou d'amines secondaires cycliques à l'aide de dérivés chlorés avec des rendements compris entre 81 et 99 %. A reflux de toluène, les temps réactionnels sont compris entre 12 et 24 heures. L'emploi de dioxane, plus polaire, permet d'augmenter la vitesse de la réaction et l'arylation est alors réalisable en moins de 4 heures. Les ligands 4 et 5 donnent les meilleurs résultats : leur association au palladium conduit à des catalyseurs peu sensibles à la substitution R¹ sur le chlorure d'aryle et sélectifs en monoarylation avec les amines primaires.

¹¹³ Hamann, B. C. ; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 7369.

Hartwig a montré qu'un complexe $\text{Pd}(\text{dialkylphosphinoferrocène})_2$ était initialement présent dans le milieu réactionnel mais qu'un des ligands se décoordinait totalement du métal générant ainsi l'espèce $\text{Pd}(\text{dialkylphosphinoferrocène})$, complexe actif de la réaction d'amination.

Leur efficacité est liée à leur fort caractère électrodonneur mais également à leur encombrement. Ce dernier déstabilise le complexe $\text{LPd}(\text{Ar})(\text{NR}^2\text{R}^3)$ et permet d'accélérer l'étape d'élimination réductrice. Leur fort potentiel σ donneur enrichit le palladium en électrons et facilite l'addition oxydante du métal dans la liaison carbone-chlore. Ces deux caractéristiques sont indissociables pour avoir une activité optimale. Le 1,1'-bis(diméthylphosphino)ferrocène, électrodonneur mais non encombré, est totalement inefficace pour les réactions d'arylation.

Les ligands dialkylphosphinoferrocènes décrits ci-dessus sont les premiers à permettre l'amination de chlorures et de tosylates d'aryle. Leur utilisation à des fins préparatives pose cependant de nombreux problèmes : leur synthèse est difficile et leur manipulation nécessite, de plus, l'emploi de boîtes à gants. Ces contraintes ont totalement inhibé une étude plus approfondie de leur réactivité dans les réactions d'arylation et ils n'ont, à notre connaissance, jamais plus été employés depuis.

II. 5. 6. 3 : Arylation employant des ligands phosphino-arène chrome

A ce stade de ce rappel bibliographique, il convient de mentionner les travaux de Uemura qui a développé de nouveaux ligands phosphino-arène chrome de structure très proche du PPFA et du PPF-OMe précédemment décrits par Buchwald (figure 18).¹¹⁴

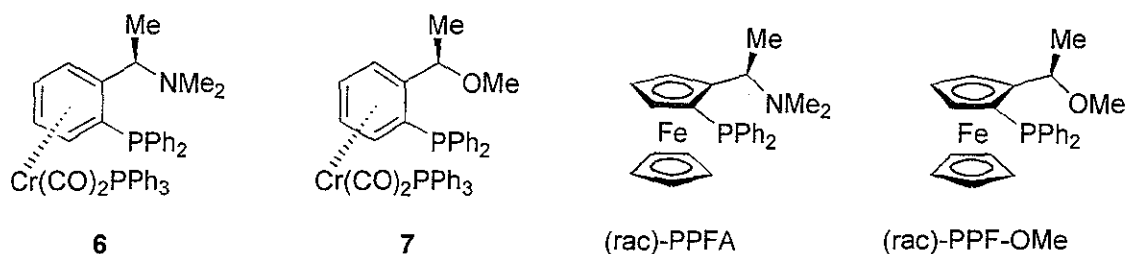


Figure 18

L'association d'un de ces ligands au complexe $\text{Pd}(\text{dba})_2$ permet la formation d'un catalyseur d'activité similaire à celle du système $\text{Pd}/\text{PPF-OMe}$ dans les réactions d'arylation (schéma 85).

¹¹⁴ Kamikawa, K. ; Sugimoto, S. ; Uemura, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8407.

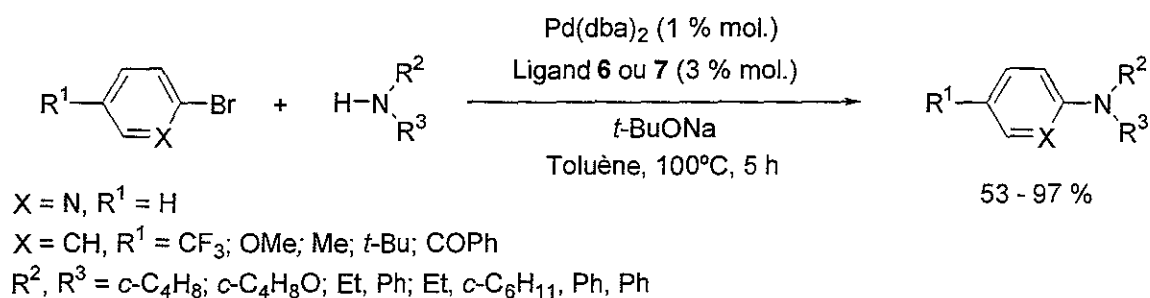


Schéma 85

Ces catalyseurs permettent l'arylation d'amines secondaires cycliques ou acycliques avec de bons rendements. La présence de la triphénylphosphine sur l'atome de chrome est nécessaire pour conférer aux ligands 6 et 7 une efficacité dans les réactions d'arylation. Elle permet d'accroître leur encombrement et d'augmenter la dureté de la phosphine PPh_2 présente sur le noyau aromatique. Le palladium zéro se trouve donc, comme précédemment, coordonné par un ligand très dur, le groupement PPh_2 et par un ligand plus labile, NMe_2 ou OMe n'intervenant qu'en cas de déficience électronique marquée sur le métal.

II. 5. 7 : Aminations réalisées à l'aide d'alkylphosphines

II. 5. 7. 1 : Emploi du ligand $P(Cy)_3$

Comme nous avons pu le voir au cours des paragraphes précédents, l'utilisation d'alkylphosphines comportant des motifs arènes ou ferrocènes a permis la préparation de catalyseurs d'amination très efficaces, actifs sur les chlorures et les tosylates d'aryle. L'encombrement et le fort caractère électrodonneur de ces ligands sont les facteurs clés de ce succès. Un excès de phosphine ne devient plus nécessaire pour stabiliser les complexes de palladium fortement enrichis en électrons et donc très réactifs qui permettent d'accélérer l'addition oxydante du métal sur ArX . L'élimination réductrice est, quant à elle, facilitée par la décompression stérique du complexe $LPd(Ar)(NRR')$. Plusieurs groupes de recherche s'intéressent alors au développement de systèmes catalytiques moins sophistiqués et d'accès plus facile que ceux développés précédemment par Hartwig et Buchwald.

Dès 1997, Tanaka décrit l'emploi du complexe $PdCl_2(PCy_3)_2$ pour réaliser l'arylation d'amines secondaires à l'aide de dérivés chlorés aromatiques (schéma 86).¹¹⁵

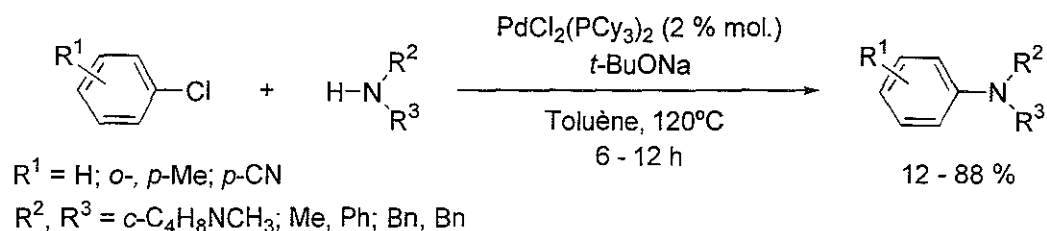


Schéma 86

Les amines secondaires cycliques sont classiquement les plus réactives. Il faut cependant noter qu'un excès de chlorure d'aryle (jusqu'à 2 équivalents par rapport à l'amine) est nécessaire pour accélérer l'étape d'addition oxydante. Ce catalyseur est, par contre, moins efficace avec les amines secondaires acycliques et les produits recherchés ne sont obtenus qu'avec des rendements inférieurs à 23 %.

Notons enfin les succès obtenus avec la dicyclohexylphosphine **8** comportant une unité dioxolane développée par Guram (figure 19).¹¹⁶

¹¹⁵ Reddy, N. P. ; Tanaka, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4807.

¹¹⁶ Bei, X. ; Guram, A. S. ; Turner, H. W. ; Weinberg, W. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1237.

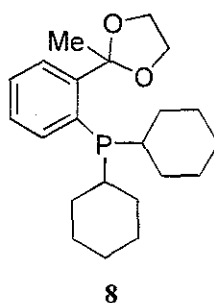


Figure 19

Le palladium associé à ce ligand permet d'arylation de toutes les catégories d'amines dans des temps réactionnels très courts et avec d'excellents rendements (schéma 87).

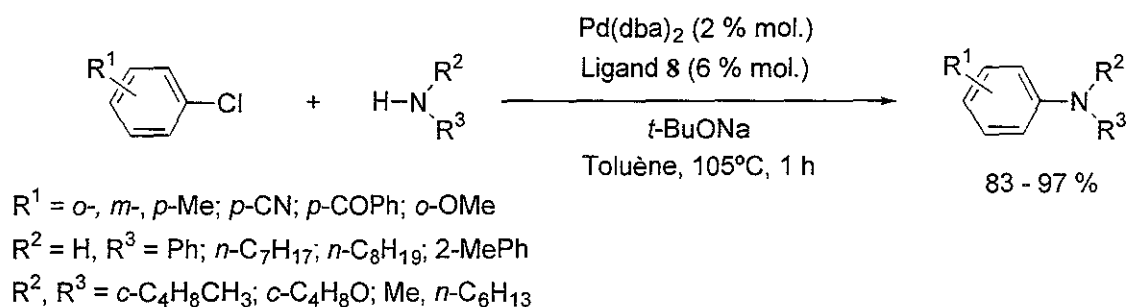


Schéma 87

Ce catalyseur est également insensible aux effets électroniques ainsi qu'à l'encombrement du groupement R¹ présent sur le noyau aromatique. Il faut cependant souligner que le ligand est de préparation difficile et que l'activité optimale du catalyseur n'est atteinte qu'avec une charge importante (6 % molaire) en ce ligand.

II. 5. 7. 2 : Emploi du ligand P(*t*-Bu)₃

Koie associe, quant à lui, le palladium à la tris-*tert*-butylphosphine pour réaliser l'arylation de la pipérazine (schéma 88).¹¹⁷

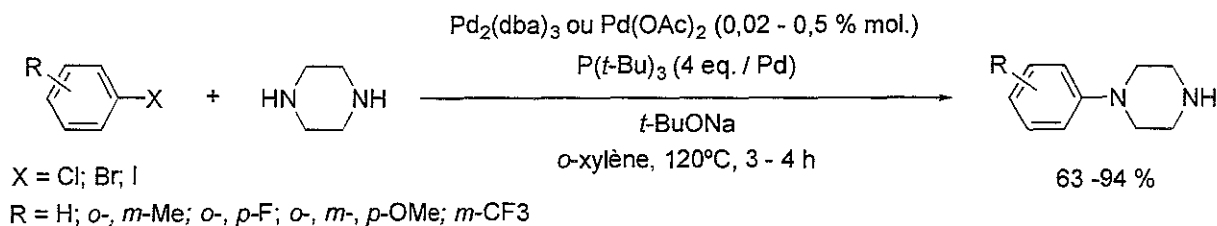


Schéma 88

¹¹⁷ Nishiyama, M. ; Yamamoto, T. ; Koie, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 617.

Un excès d'amine (de 2 à 6 équivalents selon la nature de ArX) est nécessaire pour obtenir sélectivement le produit de monoarylation. Ce catalyseur, beaucoup plus efficace que $\text{PdCl}_2(\text{PCy}_3)_2$, permet une synthèse efficace d'arylpipérazines à partir d'iodures, de bromures et de chlorures d'aryle.

Koie montre, par la suite, que le catalyseur $\text{Pd}/\text{P}(t\text{-Bu})_3$ est également adapté aux réactions de polyamination et réalise ainsi la préparation de di- et de triaminobenzènes avec d'excellents rendements (schéma 89).¹¹⁸

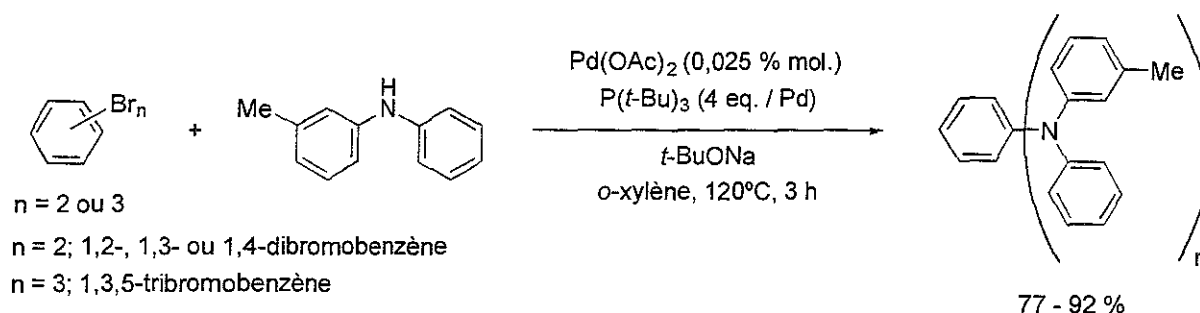


Schéma 89

L'emploi d'acétate de palladium $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ est préférable à celui de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ et permet de travailler avec une très faible charge en métal, 0,025 % molaire.

Très récemment, Watanabe a montré que le système $\text{Pd}/\text{P}(t\text{-Bu})_3$ pouvait être employé pour réaliser l'amination de dibromothiophènes (schéma 90).¹¹⁹ Ce résultat souligne l'efficacité de ce catalyseur vis à vis de dérivés halogénés peu réactifs comme les bromothiophènes.

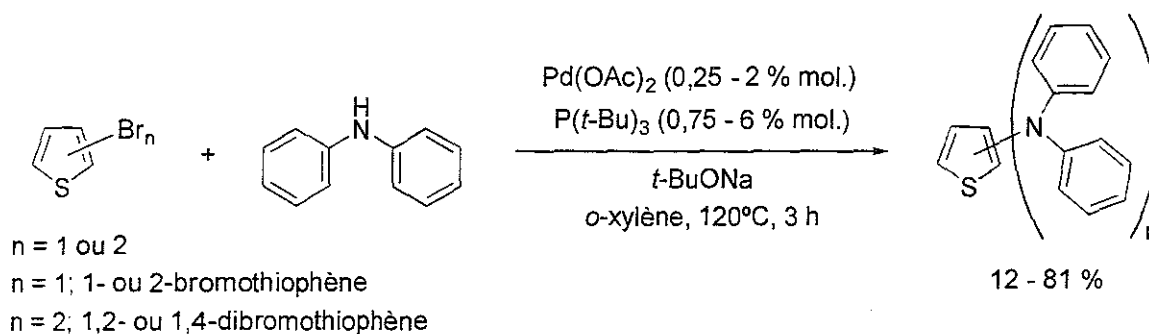


Schéma 90

Les résultats très positifs obtenus par Koie,¹¹⁸ ont conduit Hartwig à réexaminer le comportement de trialkylphosphines encombrées dans les réactions d'arylamination.¹²⁰ Cette étude a montré que l'emploi d'un équivalent de $\text{P}(t\text{-Bu})_3$ par rapport au palladium conduisait à des catalyseurs beaucoup plus réactifs permettant l'amination de dérivés bromés et de certains dérivés chlorés activés à température ambiante (schéma 91).

¹¹⁸ Yamamoto, T. ; Nishiyama, M. ; Koie, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2367.

¹¹⁹ Watanabe, M. ; Yamamoto, T. ; Nishiyama, M. *Chem. Commun.* **2000**, 133.

¹²⁰ Hartwig, J. F. ; Kawatsura, M. ; Hauck, S. I. ; Shaughnessy, K. H. ; Alcazar-Roman, L. M. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 5575.

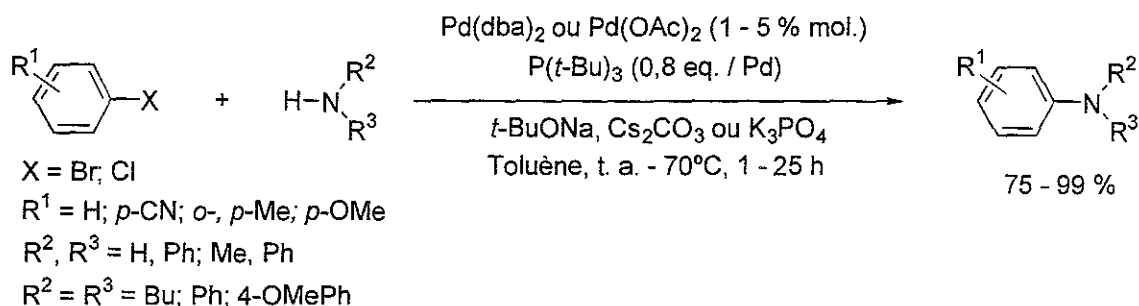


Schéma 91

Cette forte différence de réactivité par rapport aux systèmes Pd/P(*t*-Bu)₃ développés par Koie ou Watanabe est liée à la nature de l'espèce active au cours de la réaction d'arylation. L'emploi d'un excès de phosphine conduit au complexe stable Pd[P(*t*-Bu)₃]₄ dont la dissociation nécessite des températures élevées (généralement 120°C).

Au contraire, si des quantités quasi stoechiométriques de palladium et de P(*t*-Bu)₃ sont employées, Hartwig postule la formation du complexe Pd[P(*t*-Bu)₃]₂ de réactivité beaucoup plus importante. Ce nouveau catalyseur associant le palladium à P(*t*-Bu)₃ permet l'arylation à température ambiante des anilines, des amines secondaires acycliques, des carbamates, des indoles et des pyrroles à l'aide de bromures et de chlorure d'aryle. Seuls les dérivés chlorés substitués par des groupements électrodonneurs nécessitent un chauffage à 70°C. Il faut cependant signaler les problèmes rencontrés par Hartwig avec les amines primaires qui conduisent à un pourcentage important de réduction.

II. 5. 8 : Arylations employant des dialkylbiphénylphosphines comme ligand

La généralisation des réactions d'arylation par catalyse au palladium suppose de disposer d'un ligand de faible coût, d'accès facile, de bonne stabilité et capable de permettre l'arylation de toutes les catégories d'amines. Ces critères, difficilement satisfaits par les ligands évoqués jusqu'à présent, ont conduit Buchwald à étudier la réactivité des dialkylbiphénylphosphines (figure 20) dans ces réactions de création de liaison carbone-azote.

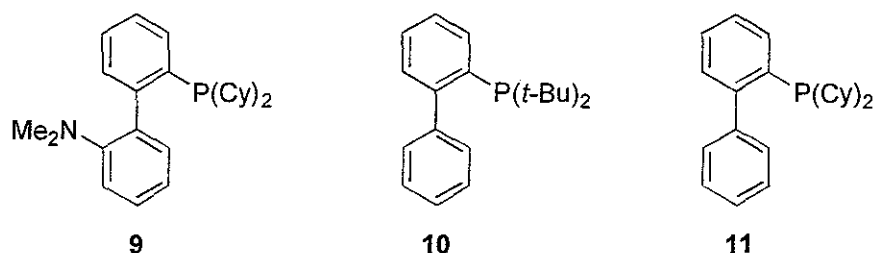


Figure 20

L'arylation de toutes les amines à l'aide de bromures ou de chlorures d'aryle est réalisable à l'aide du ligand **9**.¹²¹ De bien meilleurs résultats, tant du point de vue efficacité qu'au niveau rendement sont cependant obtenus avec les phosphines **10** et **11**, qui plus est d'accès plus aisé (schéma 92).^{122,123}

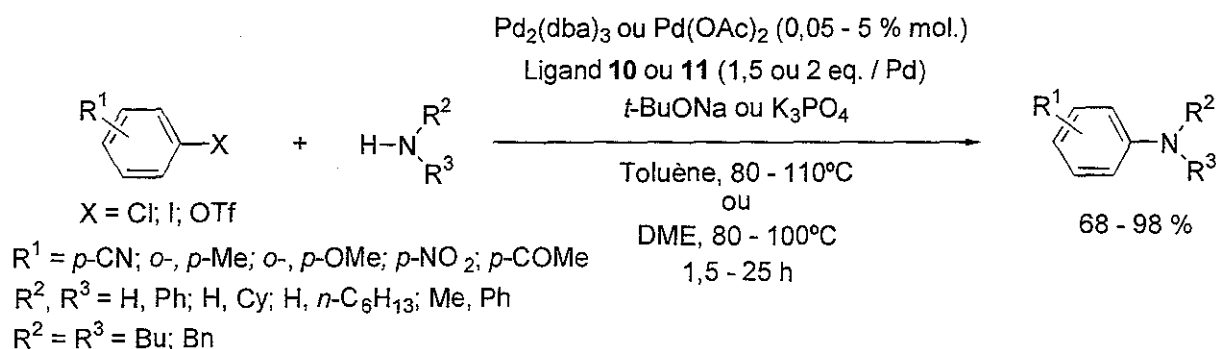


Schéma 92

L'amination de chlorures, de bromures et de triflates d'aryle non fonctionnalisés est réalisable à température ambiante à l'aide de ces ligands et en employant la base $t\text{-BuONa}$. Un chauffage entre 80 et 110°C permet toutefois de considérablement diminuer les temps réactionnels.

Avec des substrats de départ sensibles à $t\text{-BuONa}$, l'emploi de K_3PO_4 est possible. L'utilisation de cette base nécessite toutefois un chauffage à 80 ou 110°C (reflux de DME ou de toluène).

Il faut également noter que le ligand **11** donne les meilleurs résultats lors de réactions d'arylation d'amines secondaires et lors d'amination de dérivés chlorés fonctionnalisés ou de chloropyridines.

¹²¹ Old, D. W. ; Wolfe, J. P. ; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9722.

¹²² Wolfe, J. P. ; Tomori, H. ; Sadighi, J. P. ; Yin, J. ; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158.

¹²³ Tomori, H. ; Fox, J. H. ; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 5334.

Les excellents résultats obtenus avec ces ligands ont rapidement conduit à leur utilisation dans des réactions d'arylation. Des nucléosides amino-arylés ont ainsi été préparés avec de bons rendements à l'aide du ligand **9** associé à la base K_3PO_4 à reflux de DME (schéma 93).¹²⁴

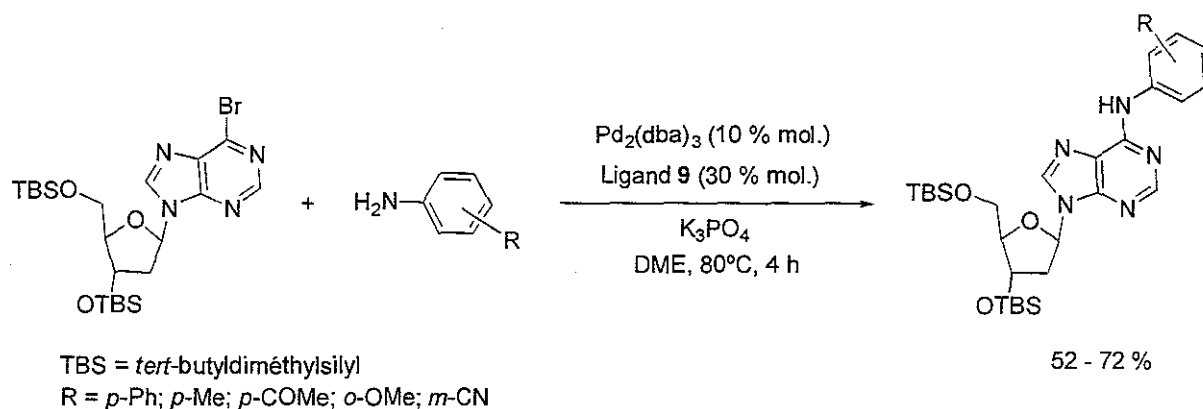


Schéma 93

Ce ligand permet également l'arylation de l'azacouronne [1-15-5] à l'aide de bromures d'aryle (schéma 94).¹²⁵ L'efficacité de ces couplages (charge en palladium, rendement) est nettement supérieure à celle obtenue par Witulski avec le catalyseur $PdCl_2(dppf)$.⁸⁶

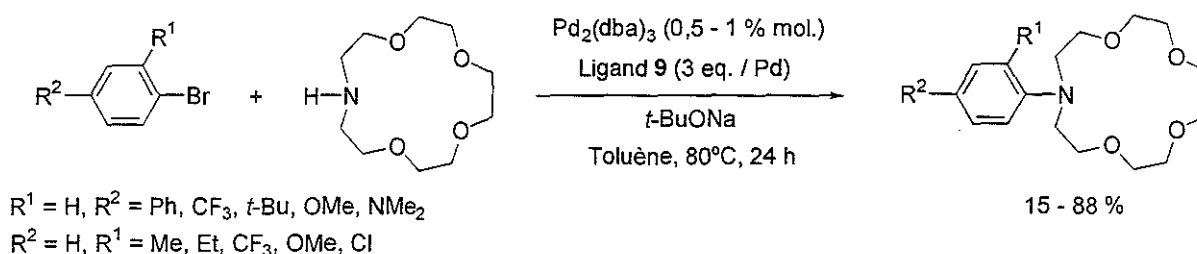


Schéma 94

Le ligand **10** a, quant à lui, été employé dans la synthèse de polyanilines de haute masse moléculaire (schéma 95).¹²⁶

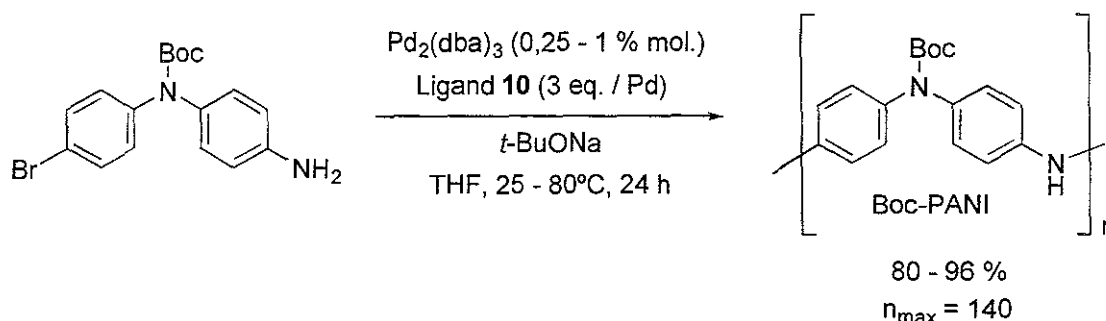


Schéma 95

¹²⁴ Lakshman, M. K. ; Keeler, J. C. ; Hilmer, J. H. ; Martin, J. Q. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6090.

¹²⁵ Zhang, X.-X. ; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8027.

⁸⁶ Witulski, B. ; Zimmermann, Y. ; Darcos, V. ; Desvergne, J.-P. ; Bassani, D. M. ; Bouas-Laurent, H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 4807.

¹²⁶ Zhang, X.-X. ; Sadighi, J. P. ; Mackewitz, T. W. ; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7606.

Les travaux de Buchwald ont montré que l'addition oxydante du palladium était beaucoup plus rapide dans la liaison carbone-brome que dans la liaison carbone-chlore. Cette forte différence de vitesse lui a permis de préparer en une seule étape des triarylamines dissymétriques par réaction d'une aniline avec un mélange de bromure et de chlorure d'aryle (schéma 96).¹²⁷

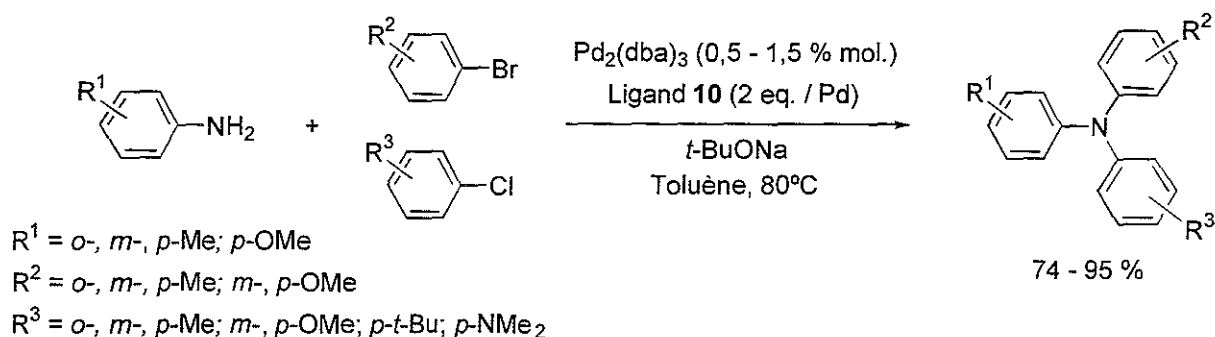


Schéma 96

Cette sélectivité de l'addition oxydante du palladium dans la liaison carbone-halogène a été employée avec succès pour le déblocage d'éthers d'iodoaryle en présence d'éthers de bromo ou de chloroaryle en milieu acide (schéma 97).¹²⁸

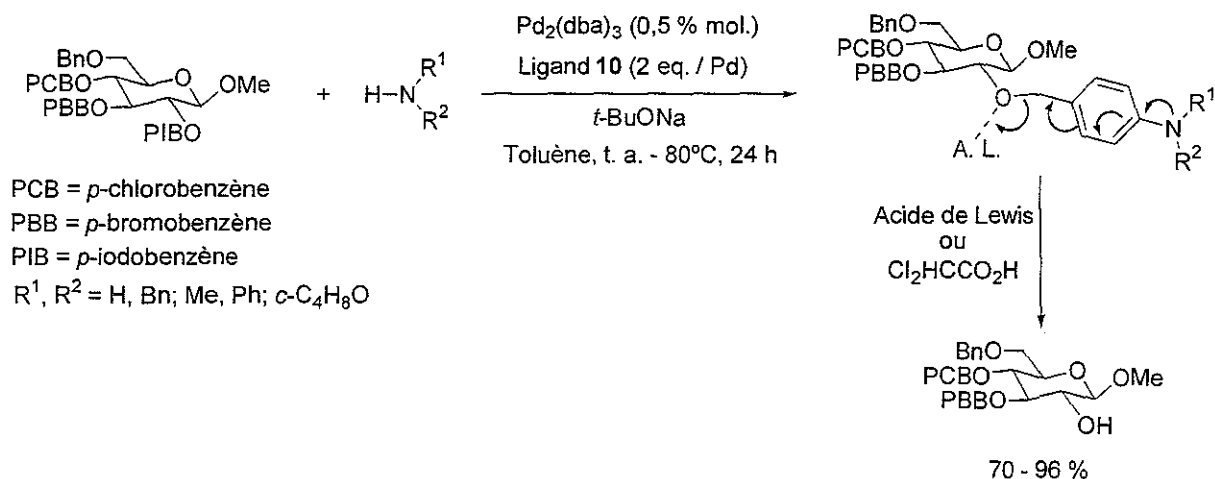


Schéma 97

L'efficacité des ligands 9, 10 et 11 ainsi que de certains de leurs dérivés (figure 21) a été évaluée dans les couplages carbone-azote les plus difficiles avec la majorité des autres ligands, notamment ceux employant des indoles. Les résultats obtenus montrent que l'arylation d'indoles substitués en position 2, 3, 5 ou 7 peut être réalisée efficacement à l'aide de chlorures, de bromures, d'iodures ou de triflates d'aryle (schéma 98).¹²⁹

¹²⁷ Harris, M. C. ; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5327.

¹²⁸ Plante, O. J. ; Buchwald, S. L. ; Seeberger, P. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 7148.

¹²⁹ Old, D. W. ; Harris, M. C. ; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2000**, 65, 8027.

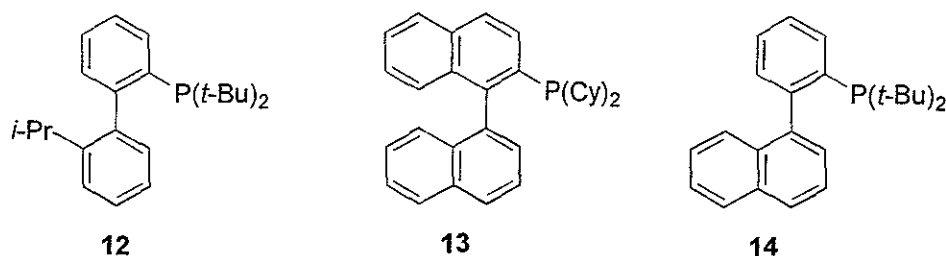


Figure 21

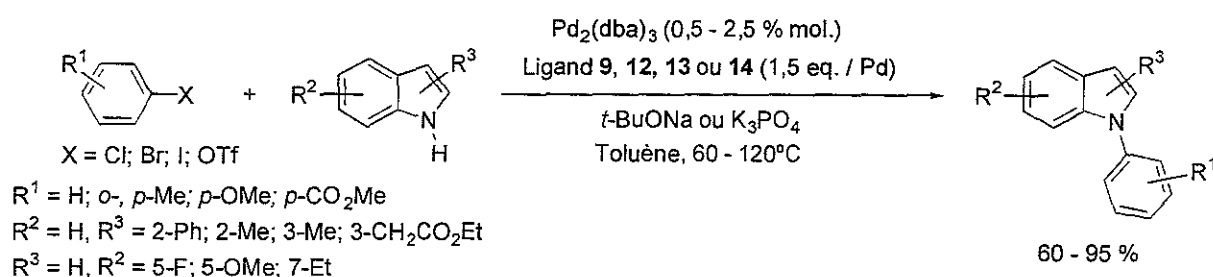


Schéma 98

Une étude systématique, réalisée par Buchwald, a permis la détermination du ligand optimal pour chaque type d'arylation :

- le ligand **12** est le plus efficace avec les chlorures et les bromures d'aryle simples
- les dérivés bromés *ortho* substitués sont aminés avec les meilleurs rendements en utilisant le ligand **13**
- le ligand **14** est le plus adapté à l'arylation d'indoles substitués en 2 ou en 7
- le ligand **9** est, quant à lui, le plus efficace avec les iodures et les triflates d'aryle.

Ces exemples d'utilisation du palladium associé à des dialkyldiphénylphosphines montrent que ces ligands sont efficaces pour l'amination de toutes les catégories de dérivés halogénés et ceci quelle que soit la structure de l'amine. Les rendements d'amination sont très supérieurs à ceux obtenus avec le BINAP, les phosphinoferrocènes ou les trialkylphosphines. La structure biphenyle occupe une part très importante dans les succès obtenus avec ces ligands. Le ligand **15** représenté ci-dessous (figure 22) ne conduit qu'à 33 % de 1-(4-méthylphényl)morpholine s'il est employé avec $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ pour réaliser l'amination du 4-chlorotoluène à l'aide de morpholine.

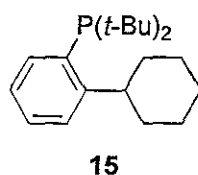


Figure 22

Buchwald attribue ce résultat à une stabilisation du palladium par le système π du groupement phényle présent en position *ortho*. Cette interaction arène-métal va également forcer le noyau aromatique du dérivé halogéné à s'orienter perpendiculairement au plan du biphenyle et va ainsi permettre l'accélérer l'élimination réductrice de l'arylamine.

II. 5. 9 : Arylaminations employant des carbènes comme ligands

Depuis plusieurs années, les carbènes *N*-hétérocycliques constituent des alternatives aux phosphines en catalyse homogène. Ils ont notamment été employés avec succès dans des réactions de Heck et Suzuki,^{130,131} dans des hydrosilylations au rhodium,¹³² et dans des réactions de métathèse d'oléfines catalysées par le ruthénium.¹³³ Ces carbènes ont pour principal avantage de se dissocier très difficilement du centre métallique. Cette propriété a pour conséquence qu'un excès de ligand n'est généralement pas requis pour éviter l'agglomération du catalyseur.

Nolan décrit le premier en 1999 des réactions d'arylation à l'aide de palladium et d'un carbène hétérocyclique, le 1,3-bis(2,6-diisopropylphényl)imidazol-2-ylidène.¹³⁴ Dans ces réactions, le carbène est généré *in situ* à partir d'un sel d'imidazolium et d'un alcoolate (schéma 99).

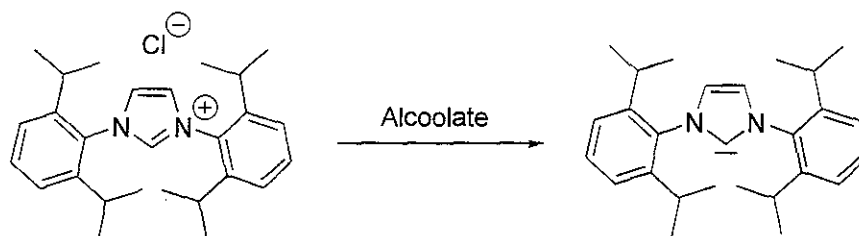


Schéma 99

Le comportement de ce ligand est très proche de celui des alkylphosphines puisqu'il permet l'amination de dérivés chlorés, bromés et iodés et ceci quelle que soit la structure de l'amine (schéma 100).¹³⁴

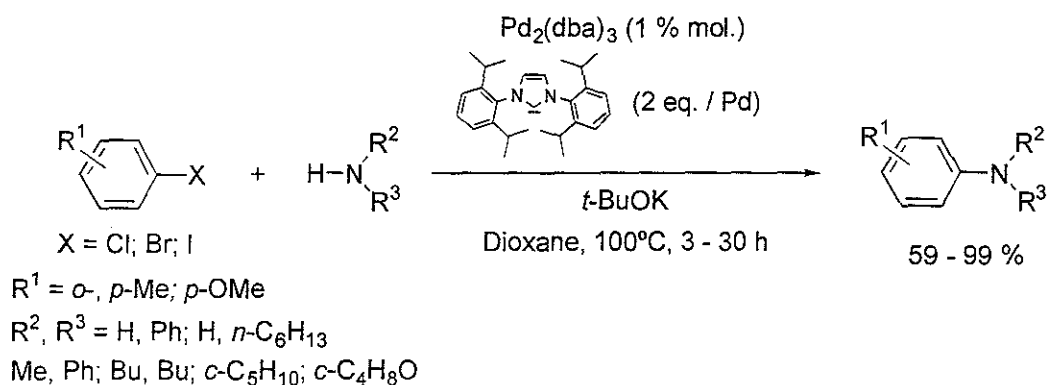


Schéma 100

¹³⁰ Herrmann, W. A. ; Reisinger, C.-P. ; Spiegler, M. *J. Organomet. Chem.* **1998**, 557, 93.

¹³¹ (a) Herrmann, W. A. ; Elison, M. ; Eisher, J. ; Köcher, C. ; Autus, G. R. *J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 2371.

(b) Herrmann, W. A. ; Fisher, J. ; Elison, M. ; Köcher, C. ; Autus, G. R. *J. Chem. Eur. J.* **1996**, 2, 772.

¹³² Herrmann, W. A. ; Goosen, L. T. ; Köcher, C. ; Autus, G. R. *J. Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, 35, 2805.

¹³³ (a) Weskamp, T. ; Schattenmann, W. C. ; Spiegler, M. ; Herrmann, W. A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1998**, 37, 2490.

(b) Scholl, M. ; Trnka, T. M. ; Morgan, J. T. ; Grubbs, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2247.

¹³⁴ Huang, J. ; Grasa, G. ; Nolan, S. P. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1307.

La présence des groupements isopropyle en *ortho* des azotes est indispensable au bon déroulement de la réaction. Ces motifs sont, en effet, directement orientés vers les groupements Ar et NR^2R^3 impliqués dans l'élimination réductrice et accélèrent fortement cette dernière par décompression stérique.

Une simple modification de la substitution du noyau aromatique (présence d'un groupement méthyle en *para* de l'azote) conduit à un carbène totalement inefficace en arylamination bien que possédant un caractère σ donneur plus fort que le 1,3-bis(2,6-diisopropylphényl)imidazol-2-ylidène.

Très récemment, Caddick a montré que l'encombrement nécessaire à l'accélération de l'élimination réductrice pouvait également être localisé sur l'azote. Le complexe bis(1,3-di-*N-tert*-butylimidazol-2-ylidène)palladium (0) (figure 23) permet la création de liaisons carbone-azote.¹³⁵

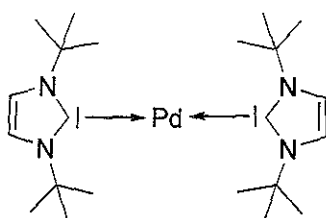


Figure 23

Ce catalyseur, testé dans des réactions d'arylation de la morpholine et de la pipéridine, conduit à des résultats similaires à ceux obtenus précédemment par Nolan (schéma 101).

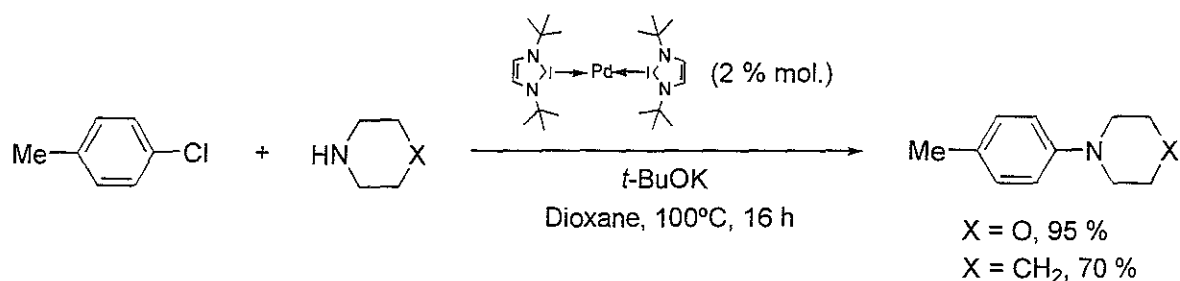


Schéma 101

Les temps réactionnels avec ces deux carbènes insaturés sont cependant importants (16 heures) malgré un chauffage à reflux de dioxane.

Hartwig a montré que l'emploi du carbène saturé décrit sur la figure 24 possédant un caractère σ donneur plus fort, permettait une accélération importante de l'addition oxydante du dérivé halogéné.¹³⁶

¹³⁵ Caddick, S. ; Cloke, F. G. N. ; Clentsmith, G. K. B. ; Hitchcock, P. B. ; Mc Kerrecher, D. ; Titcomb, L. R. ; Williams, M. R. V. *J. Organomet. Chem.* **2001**, 635.

¹³⁶ Stauffer, S. R. ; Lee, S. ; Stambuli, J. P. ; Hauck, S. I. ; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1423.

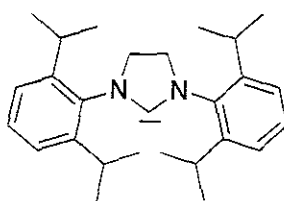


Figure 24

L'emploi de ce ligand permet de réaliser l'amination de chlorures d'aryle à température ambiante dans le DME (schéma 102).

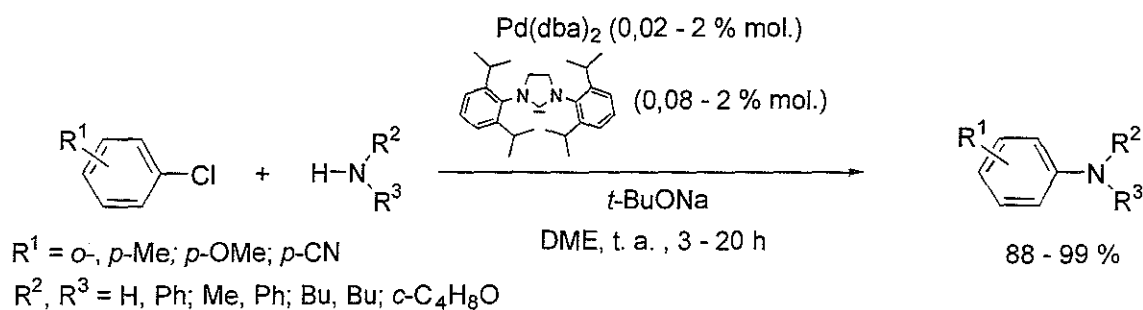


Schéma 102

Ce catalyseur est, par contre, plus limité d'utilisation que ceux employant des carbènes insaturés puisque les amines primaires aliphatiques et les diphenylamines ne conduisent que très difficilement au produit d'arylation correspondant, même à haute température.

II. 5. 10 : Conclusion générale

L'important travail de recherche mené au cours de ces cinq dernières années, notamment par les équipes de Hartwig et Buchwald, a permis le développement ainsi que la mise au point de catalyseurs au palladium permettant la création de liaisons carbone-azote.

Ces travaux ont mis en évidence le rôle crucial que jouait le ligand dans ce type de couplage. L'arylation de toutes les classes d'amines ne peut être réalisée avec une même combinaison métal/ligand que si ce dernier présente des caractéristiques bien définies tant au niveau de sa structure que de ces propriétés électroniques. Un ligand fortement électrodonneur, généralement une phosphine stériquement contrainte, permettra un accroissement de la densité électronique du métal et favorisera ainsi son addition oxydante dans la liaison carbone-halogène.

L'encombrement du ligand joue également un rôle clé au cours de deux étapes du processus d'arylation. A la fois l'échange halogène-amine et l'élimination réductrice de l'amine aromatique sont accélérés par la décompression stérique autour du centre métallique.

Si le ligand joue un rôle très important dans l'efficacité de la réaction d'arylation, celui de la base, indispensable au couplage, n'est pas des moindres. L'utilisation de *tertio*-butylate de sodium a, dans un premier temps permis de s'affranchir des stannylamines, peu stables et très toxiques. Par la suite, la découverte que d'autres bases, comme le carbonate de césium ou le phosphate de potassium, pouvaient suppléer *t*-BuONa a permis le développement de méthodes d'arylation beaucoup plus douces, tolérant notamment une gamme plus large de groupements sur le noyau aromatique.

Ces progrès, associés aux nombreuses applications synthétiques développées parallèlement aux travaux de méthodologie, ont fait de la réaction d'arylation catalysée par le palladium, un outil couramment utilisé de nos jours en synthèse organique.

II . 6 : Réactions d'arylations à l'aide de catalyseurs employant du nickel

II . 6 . 1 : Introduction

Les premières réactions d'arylation d'amines à partir de dérivés chlorés aromatiques et employant du nickel ont été décrites par Buchwald en 1997. A cette date, en effet, les ligands associés au palladium ($P(o\text{-tolyl})_3$, BINAP et dppf) ne permettaient que l'amination de bromures ou iodures d'aryle, plus honorables et moins accessibles que leurs analogues chlorés.

Dans cette dernière partie de ce rappel bibliographique, le classement des différents catalyseurs au nickel sera également effectué en fonction du ligand de manière à souligner les avantages ainsi que les limitations de chaque système.

II . 6 . 2 : Aminations employant la 1,10-phénanthroline comme ligand

Le nickel dicyclooctadiène ($Ni(COD)_2$) associé à la 1,10-phénanthroline (Phen) est le premier catalyseur développé pour l'arylation des amines.¹³⁷ Le système présente les mêmes caractéristiques que les catalyseurs au palladium, c'est à dire que la base $t\text{-BuONa}$ est indispensable pour déprotoner l'amine coordonnée au métal et que la présence d'un réducteur n'est pas nécessaire pour régénérer le complexe actif de nickel zéro (schéma 103).

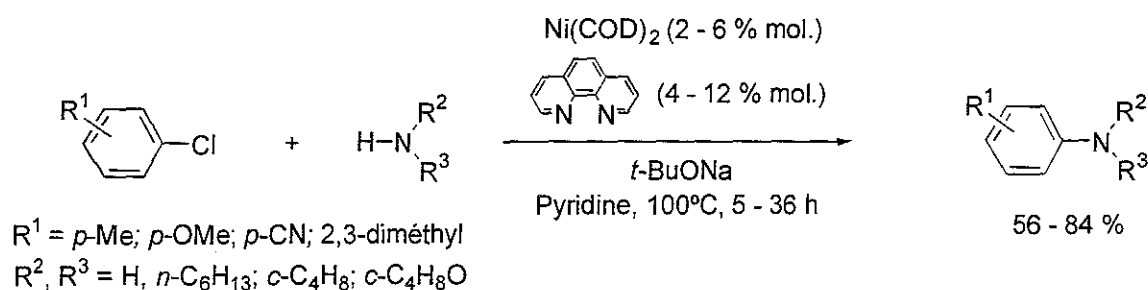


Schéma 103

Le système catalytique $Ni(COD)_2$ /Phen est bien adapté à l'arylation des amines secondaires cycliques : les arylamines recherchées sont obtenues avec des rendements voisins de 80 %. L'arylation d'amines secondaires acycliques ou primaires est, par contre, plus problématique et la formation de produits de réduction est souvent observée. Le traitement du 2,3-diméthylchlorobenzène par l'hexylamine en présence du catalyseur $Ni(COD)_2$ /Phen ne conduit qu'à 63 % d'arylamine accompagné de 37 % d'*ortho*-xylène issu de la réduction du chlorure d'aryle.

¹³⁷ Wolfe, J. P. ; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6054.

L'arylation d'anilines n'est, quant à elle, pas réalisable avec le système $\text{Ni}(\text{COD})_2/\text{Phen}$ et seuls des biaryles résultant de l'homocouplage de ArCl sont obtenus en fin de réaction.

Il convient également de souligner que ces réactions sont très sensibles aux effets électroniques imposés par le groupement R^1 présent sur le noyau aromatique. Si un substituant R^1 électroattracteur permet classiquement d'accroître la vitesse de l'arylation, une forte diminution de la cinétique est par contre observée avec un groupement électrodonneur. Le traitement du *p*-chloroanisole par la pyrrolidine ne conduit par exemple qu'à 58 % de la phénylamine recherchée après 36 heures de réaction à 100°C.

Ce système présente également l'inconvénient d'utiliser le complexe $\text{Ni}(\text{COD})_2$, thermiquement instable et pyrophorique, dont la manipulation nécessite l'usage d'une boîte à gants. Buchwald a alors tenté de préparer le catalyseur Ni/Phen par réduction d'un complexe de $\text{Ni}(\text{II})$ stable à l'air. La réduction de $\text{NiCl}_2(\text{Phen})$ par le zinc activé ne conduit pas à une espèce active de $\text{Ni}(0)$ dans les réactions d'arylation. L'emploi du bromure de méthylmagnésium CH_3MgBr (2 équiv. / $\text{Ni}(\text{II})$) permet, par contre, de générer *in situ* un catalyseur Ni/Phen conduisant à des résultats comparables à ceux obtenus avec la combinaison $\text{Ni}(\text{COD})_2/\text{Phen}$ (schéma 104).¹³⁷

Ce catalyseur souffre cependant d'un manque de reproductibilité. Certaines réactions sont très aléatoires et dépendent du degré de séchage du complexe NiCl_2Phen , par ailleurs très hygroscopique.

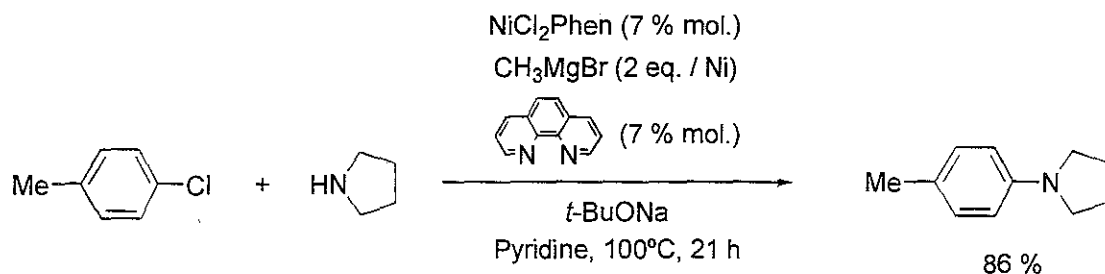


Schéma 104

Le nickel associé à la 1,10-phénanthroline ne permet donc que l'arylation efficace d'amines secondaires cycliques et, dans une moindre mesure, celle d'amines primaires, à l'aide de dérivés chlorés aromatiques.

Les limitations de ce catalyseur, fortement dépendantes de la structure de l'amine, ont conduit Buchwald à tenter de substituer la 1,10-phénanthroline par d'autres ligands afin d'étendre le champ d'application des arylaminations catalysées par le nickel.

¹³⁷ Wolfe, J. P. ; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6054.

II. 6. 3 : Aminations employant le dppf comme ligand

Les phosphines constituèrent l'étape suivante de l'étude menée par Buchwald. Le BINAP, le PPFA, le PPFE, le dppp, le dppe, $P(o\text{-tolyl})_3$ et PPh_3 ne sont pas efficaces en tant que ligand dans les réactions d'arylamination catalysées par le nickel. L'emploi de dppf permet par contre d'étendre le champ d'application des réactions d'arylation aux amines aromatiques (schéma 106).¹³⁷

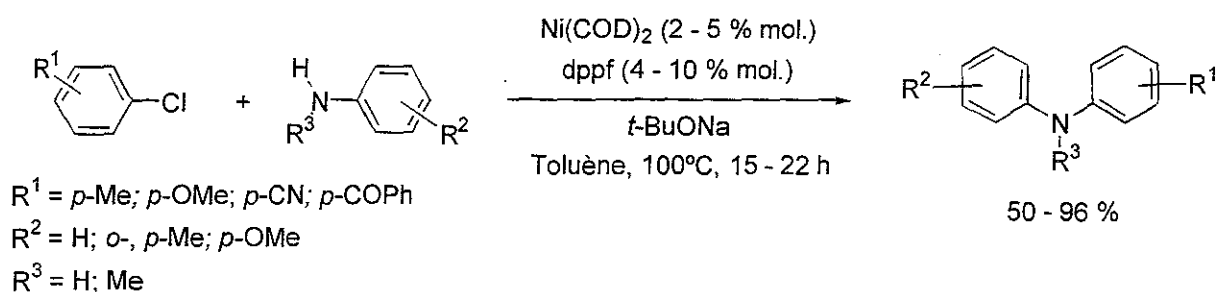


Schéma 106

Le catalyseur Ni/dppf permet de réaliser l'arylation de nombreuses amines dans le toluène à 100°C, ce qui n'était pas le cas avec le système Ni/Phen qui nécessitait la pyridine comme solvant. Les rendements réactionnels sont compris entre 79 et 96 % avec les amines secondaires cycliques ou aromatiques. Les amines primaires conduisent, comme précédemment avec le catalyseur Ni/Phen, à une forte proportion de réduction.

Le système Ni/dppf permet également l'amination de chloropyridines à l'aide d'amines simples mais tolère également l'emploi de l'imine de la benzophénone (schéma 103).⁹²

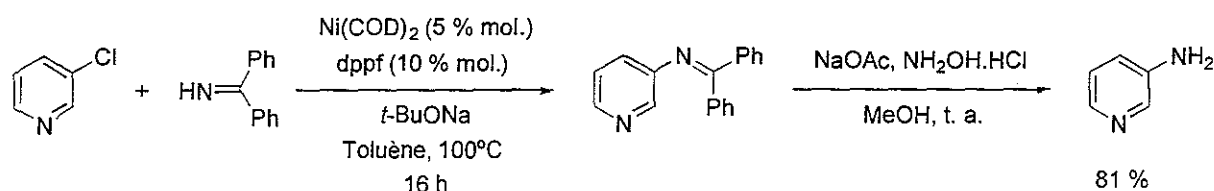


Schéma 103

Le catalyseur Ni/dppf ne permet pas l'amination de bromures d'aryle. Le traitement du 2,3-diméthylbromobenzène par la pyrrolidine en présence de ce complexe ne conduit qu'à 8 % du produit d'amination recherché accompagné de 64 % de réduction.

¹³⁷ Wolfe, J. P. ; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6054.

⁹² Wolfe, J. P. ; Ahman, J. ; Sadighi, J. P. ; Singer, R. A. ; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6367.

L'amination de iodures d'aryle, bien que non étudiée par Buchwald, semblait donc à priori très problématique. Aterburn a cependant montré qu'un dérivé iodé aromatique très déficient en électrons comme le 5-iodouracile pouvait être aminé à l'aide du catalyseur Ni/dppf (schéma 107).¹³⁸

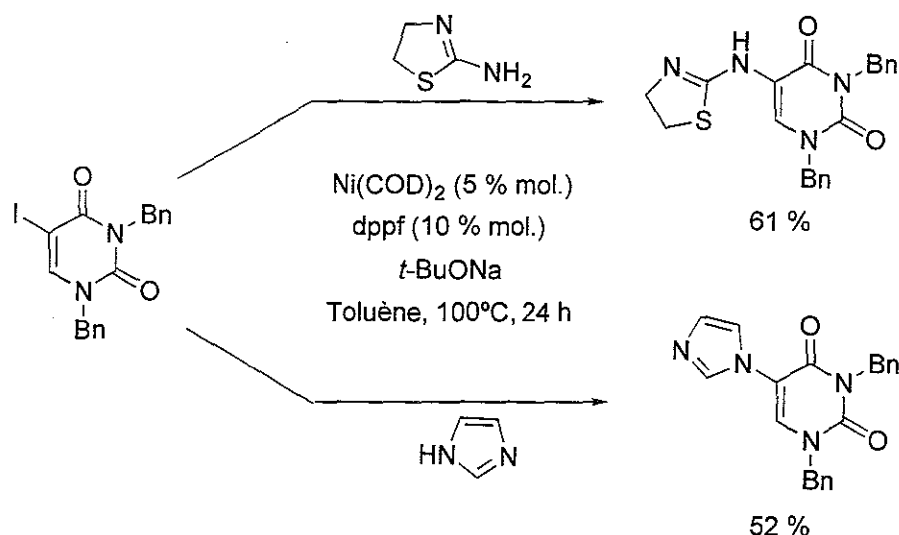


Schéma 107

La substitution du complexe de nickel (0) Ni(COD)_2 par $\text{NiCl}_2(\text{dppf})$, réduit *in situ* par CH_3MgBr , est comme précédemment confronté à un problème de reproductibilité.

Ce n'est que très récemment que Lipschutz trouva une solution à l'emploi de Ni(COD)_2 pyrophorique, en utilisant un nickel finement divisé, préparé par réduction à l'aide de $n\text{-BuLi}$ de nitrate de nickel $\text{Ni(NO}_3)_2$ supporté sur charbon (schéma 108).¹³⁹

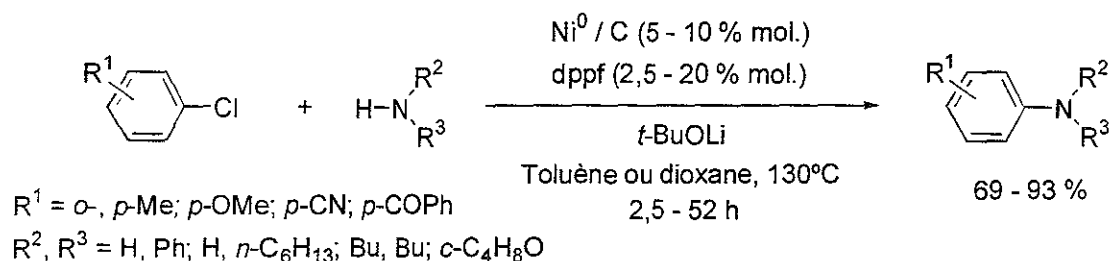


Schéma 108

L'emploi de ce nickel (0) supporté nécessite une quantité plus faible de dppf (généralement ½ ou 1 équivalent par rapport au nickel) que les réactions employant Ni(COD)_2 . Ce catalyseur permet l'arylation de toutes les classes d'amines. La présence de groupements électrodonneurs sur le noyau diminue cependant la vitesse de la réaction mais cela est sans incidence sur le rendement.

¹³⁸ Aterburn, J. B. ; Pannala, M. ; Gonzalez, A. M. *Tetrahedron Lett.* 2001, 42, 1475.

¹³⁹ Lipshutz, B. H. ; Ueda, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2000, 39, 4492.

Il faut également souligner que la base *t*-BuOLi permet d'obtenir les meilleurs résultats d'arylation et que l'emploi de *t*-BuONa ou de *t*-BuOK conduit à un pourcentage plus important de réduction. L'utilisation d'une base plus faible comme Cs₂CO₃ ne permet pas, quant à elle, d'obtenir les produits d'arylation recherchés.

Le catalyseur Ni(0)/C ligandé par le dppf constitue donc un excellent catalyseur de création de liaisons carbone-azote qui permet l'arylation de toutes les catégories d'amines à l'aide de dérivés chlorés aromatiques. La seule limitation de ce catalyseur provient du coût très élevé du dppf qui est par ailleurs difficilement séparable de certaines arylamines peu polaires.

II. 6. 4 : Aminations employant le BINAP comme ligand

La littérature ne décrit qu'une seule fois l'association du Ni(COD)₂ au ligand BINAP pour réaliser l'amination de tosylates d'aryle à l'aide de sulfoximines (schéma 109).¹⁴⁰

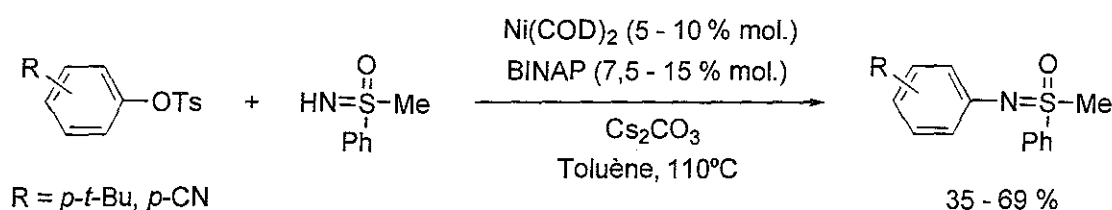


Schéma 109

La sulfoximine d'acidité plus importante que les amines permet l'emploi de la base Cs₂CO₃. Il faut également noter que cette amination d'un tosylate d'aryle n'était pas réalisable à l'aide d'un catalyseur au palladium ligandé par le BINAP.

II. 6. 5 : Mécanisme de la réaction d'amination employant du nickel

Les travaux de Buchwald permettent de faire ressortir les caractéristiques suivantes pour les couplages carbone-azote catalysés par le nickel :

- Avec les complexes NiCl₂(Phen) et NiCl₂(dppf), le réducteur CH₃MgBr est indispensable en début de réaction pour former l'espèce active Ni(0)/L. Le métal au degré d'oxydation zéro est déjà présent lors de l'emploi du complexe Ni(COD)₂.
- L'ajout d'une base, généralement *t*-BuONa, est indispensable pour déprotoner l'amine coordonnée au métal. C'est elle qui permet la formation de l'amidure de nickel.
- L'emploi d'un co-réducteur n'est pas nécessaire pour régénérer l'espèce active de nickel dans la réaction d'arylation.

¹⁴⁰ Bolm, C. ; Hildebrand, J. P. ; Rudolph, J. *Synthesis* 2000, 911.

Ces résultats montrent qu'un mécanisme ne faisant intervenir que des complexes de nickel au degré d'oxydation 0 ou II, similaire à celui décrit pour les réactions d'arylaminoations catalysées au palladium, semble le plus probable (schéma 110).

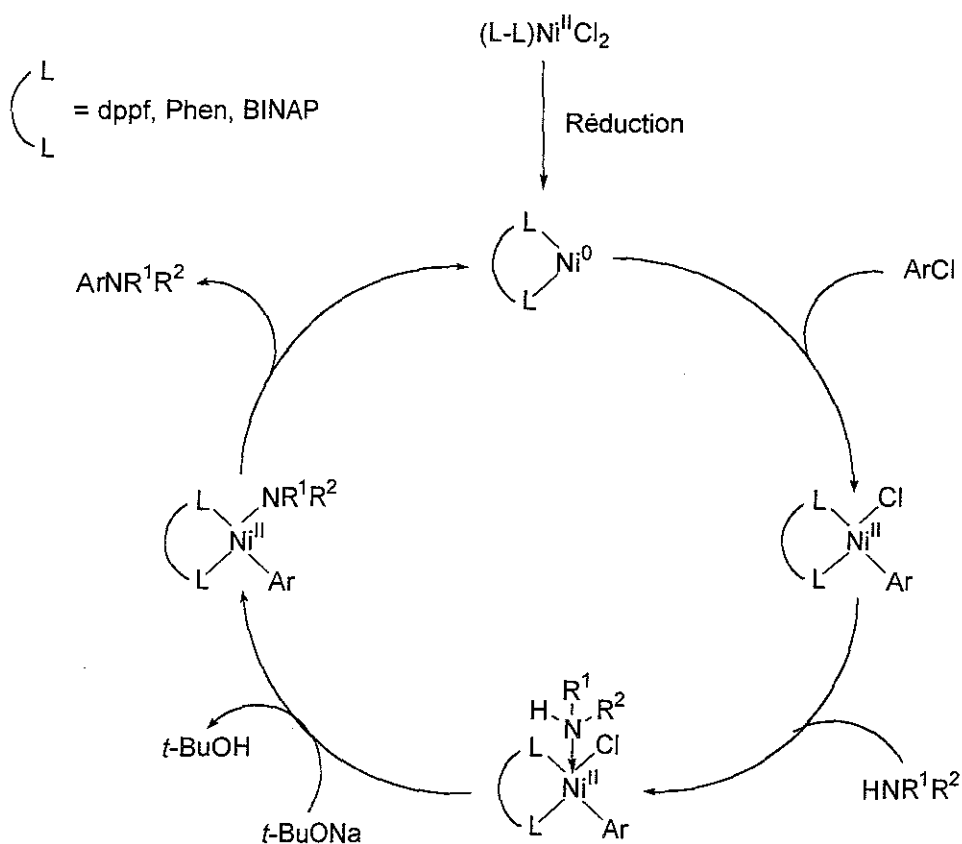


Schéma 110

Le mécanisme débute par l'addition oxydante du nickel dans la liaison carbone-chlore. Après chélation de l'amine et déprotonation par *t*-BuONa, l'arylamidure de nickel (II) subit l'élimination réductrice de l'amine $ArNR^1R^2$ et le complexe de nickel (0) de départ est régénéré.

Malgré ces fortes similitudes avec le palladium, les catalyseurs au nickel présentent une activité bien spécifique liée à la densité électronique du métal. Le caractère plus dur facilitera son insertion dans les liaisons carbone-chlore et permet donc l'amination de chlorures d'aryle sans nécessiter de ligand fortement électrodonneur comme dans le cas du palladium.

- Chapitre II -

REACTIONS D'ARYLAMINOATIONS A L'AIDE DE NOUVEAUX CATALYSEURS AU NICKEL

I : RAPPEL SUR LES PROPRIETES DES SYSTEMES AU NICKEL

I . 1 : Introduction

Des réactifs au nickel composés d'hydruure de sodium, d'un alcoolate, de Ni(0) éventuellement associé à un ligand, sont étudiés depuis de nombreuses années par notre laboratoire. La méthode de préparation de ces réactifs consiste à réduire un sel de nickel (II) à l'aide d'un hydruure alcalin activé par un alcoolate généré *in situ*. L'hydruure de sodium activé étant le réducteur le plus couramment employé, la préparation de ces clusters de nickel (0) peut être décrite par le schéma 111.

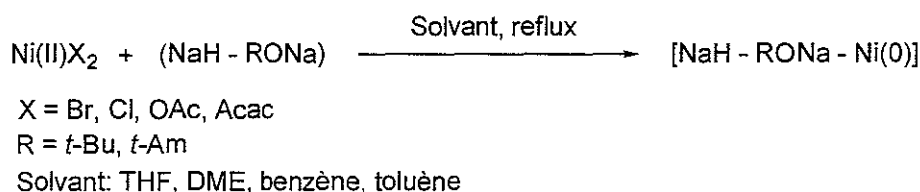


Schéma 111

Les deux équations ci-dessous décrivent la formation *in situ* de l'alcoolate de sodium jouant le rôle d'activant et la réduction du sel de nickel par l'hydruure de sodium ainsi activé (schéma 112).

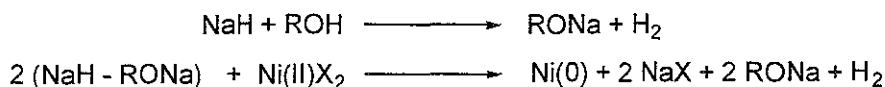


Schéma 112

Le système, une fois préparé, se présente sous la forme d'une suspension colloïdale noire, stable, non décantable et non pyrophorique à l'inverse de la plupart des systèmes au nickel (0) décrits dans la littérature tel que Ni(COD)₂.

I . 2 : Notation des systèmes [NaH - RNa - Ni(0)]

Avant d'aller plus loin dans la présentation de nos systèmes, il est important de fixer un certain nombre de conventions que nous avons choisies au cours de notre étude.

Les proportions relatives des constituants de ces systèmes jouent un rôle très important sur leur réactivité. Ces proportions seront représentées sous la forme : (x/y/z) où x représente la quantité d'hydruure demeurant dans le système après préparation, y celle de l'alcoolate et z celle du nickel au degré d'oxydation zéro. Il est important de noter que la quantité initiale d'hydruure est en fait égale à (x + y + 2z), puisque la valeur y correspond à l'alcoolate généré *in situ* et qu'il faut 2z équivalents d'hydruure de sodium pour réduire le sel de Ni(II) en Ni(0).

Enfin, lorsque le système est préparé en présence d'un ligand, les proportions seront représentées sous la forme (x/y/z/t) où t représente la proportion du ligand.

Ainsi, dans le cas d'un système (2/2/1/2), ces proportions signifient que le système est constitué de 2 équivalents de NaH, 2 équivalents de RNa, 1 équivalent de Ni(0) et de 2 équivalents de ligand.

I . 3 : Propriétés des systèmes [NaH - RNa - Ni(0)]

Ces systèmes au nickel développés depuis de nombreuses années au laboratoire sont particulièrement polyvalents puisqu'ils peuvent être utilisés comme catalyseur organométallique dans des réactions très différentes. Ces réactifs peuvent, en effet, être employés comme catalyseur d'hydrogénation, comme réducteur de dérivés halogénés, ou encore comme agent de couplage de dérivés halogénés aromatiques lorsqu'ils sont utilisés en présence d'un ligand comme la triphénylphosphine ou la 2,2'-bipyridine.

I . 3 . 1 : Utilisation des systèmes [NaH - RNa - Ni(0)] dans des réactions d'hydrogénation

Les systèmes [NaH - RNa - Ni(0)] peuvent être utilisés comme catalyseur d'hydrogénation sous pression normale. Ils permettent l'hydrogénation efficace de dérivés éthyléniques, tout en tolérant un grand nombre de groupements fonctionnels tels que les amines et les dérivés carbonylés.¹⁴¹ Ils permettent également l'hydrogénation partielle de diènes, ainsi que de dérivés acétyléniques.^{141a,b} Enfin, ils sont extrêmement efficaces pour l'hydrogénation sélective de cétones et d'aldéhydes à condition que ceux-ci ne soit pas conjugués ou qu'une double liaison soit présente sur la molécule.^{141b,c}

¹⁴¹ (a) Brunet, J. J. ; Gallois, P. ; Caubère, P. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 45, 3955.

(b) Brunet, J. J. ; Gallois, P. ; Caubère, P. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1937.

(c) Brunet, J. J. ; Gallois, P. ; Caubère, P. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1946.

Il est important de souligner que ces réactifs présentent de nombreux avantages comparés aux différents systèmes développés par Raney : ils sont faciles à préparer, la quantité de nickel est exactement connue et ils ne sont pas pyrophoriques.

I . 3 . 2 : Utilisation des systèmes [NaH - RNa - Ni(0)] dans des réactions de réduction de dérivés halogénés

Les systèmes [NaH - RNa - Ni(0)] sont des agents efficaces pour réaliser la réduction de dérivés halogénés (schéma 113).^{142,143}

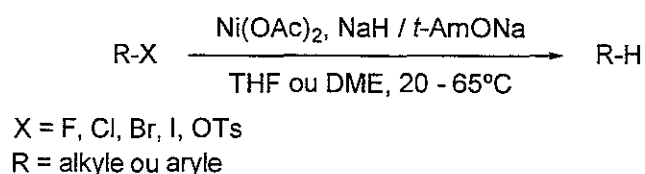


Schéma 113

Tous les dérivés halogénés, quelle que soit leur classe, sont réduits. La réactivité de RX est fonction de la nature de l'halogène (I > Br > Cl > F) mais également de la structure de R (alkyle primaire > secondaire > tertiaire). Tous les halogénures d'aryles sont réduits y compris les dérivés fluorés.

Ce système réducteur possède une bonne compatibilité fonctionnelle : les éthers, les acétals, les cétones, les esters et les acides ne sont pas touchés et des réductions sélectives de substrats polyfonctionnels sont possibles.

Récemment, les propriétés déshalogénantes de ces réactifs au nickel ont été considérablement améliorées par l'emploi de systèmes bimétalliques Ni-Al. Les catalyseurs Ni-Al, constitués de particules nanométriques de nickel incorporées au sein d'oxyde d'aluminium, possèdent une activité catalytique nettement accrue comparée aux réactifs ne contenant que du nickel. C'est la dispersion des clusters de nickel dans la matrice d'alumine qui est à l'origine de cette augmentation de réactivité. L'oxyde d'aluminium empêche la coalescence des nanoparticules de nickel et permet la conservation d'une haute surface spécifique et donc un accroissement de l'activité catalytique.

Les réactifs Ni-Al se sont révélés être des catalyseurs très efficaces pour la réduction de chlorures d'alkyle ou d'aryle et surtout de (poly)chloroarènes.¹⁴⁴

¹⁴² (a) Vanderesse, R. ; Brunet, J. J. ; Caubère, P. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1270.

(b) Caubère, P. *Angew. Chem. Ed. Engl.* **1983**, *22*, 599.

¹⁴³ Fort, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6051.

¹⁴⁴ Massicot, F. ; Schneider, R. ; Fort, Y. ; Illy-Cherrey, S. ; Tillement, O. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 4765.

La réduction du 4,4'-dichlorobiphényle en biphényle, représentée sur le schéma 114, démontre bien la supériorité des réactifs Ni-Al comparé au catalyseur monométallique Ni.

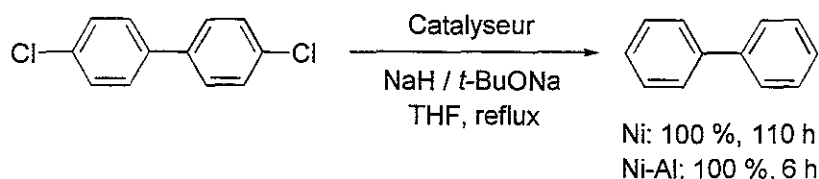


Schéma 114

Enfin, notre laboratoire a très récemment montré que l'ajout d'une quantité catalytique d'alcool simultanément au chlorure d'aryle dans le réactif Ni-Al permettait encore d'accroître son efficacité dans les réactions de déshalogénations de dérivés aromatiques (poly)chlorés (schéma 115).¹⁴⁵

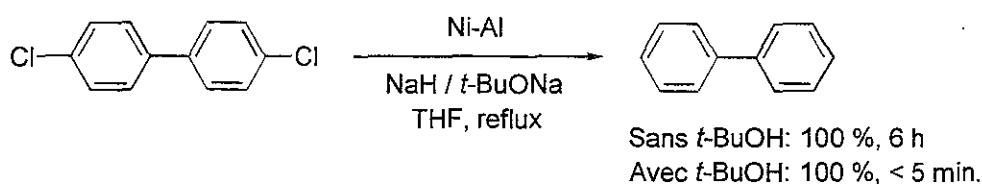


Schéma 115

La forte fragmentation des particules de nickel lors de la réaction de l'alcool avec l'hydruure contenu dans le réactif semble être la cause de ce phénomène.

I. 3. 3 : Utilisation des systèmes [NaH - RNa - Ni(0)] comme agent de couplage de dérivés halogénés aromatiques

Lorsque le système [NaH - RNa - Ni(0)] est préparé en présence d'un ligand tel que la triphénylphosphine ou la 2,2'-bipyridine, il acquiert des propriétés couplantes vis-à-vis des dérivés halogénés aromatiques. Les réactions sont réalisées dans le THF, le DME ou le benzène et sont peu sensibles à l'encombrement stérique des halogénures d'aryle. Hormis le groupement NO₂, de nombreuses fonctions sont tolérées sur le noyau aromatique (F, OH, CF₃, NMe₂, CH(OR)₂, CN).

La synthèse de biphényles symétriques¹⁴⁶ ou dissymétriques¹⁴⁷ est ainsi réalisable avec d'excellents rendements. Dans les réactions de couplages croisés, les meilleurs résultats sont obtenus par réaction d'un dérivé chloré aromatique activé par un groupement électroattracteur avec un dérivé bromé aromatique substitué par un groupement électrodonneur (schéma 116).

¹⁴⁵ Jurvilliers, X. ; Schneider, R. ; Fort, Y. ; Ghanbaja, J. *Applied. Organomet. Chem.* **2001**, sous presse.

¹⁴⁶ Lourak, M. ; Vanderesse, R. ; Fort, Y. ; Caubère, P. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4840.

¹⁴⁷ Lourak, M. ; Vanderesse, R. ; Fort, Y. ; Caubère, P. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4844.

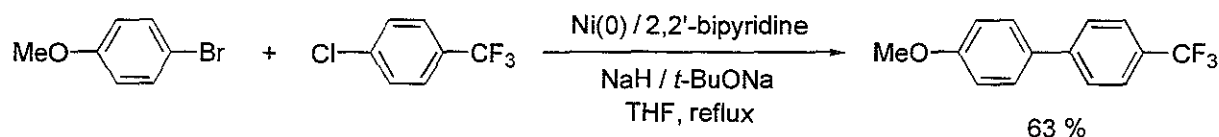


Schéma 116

Il faut également signaler que contrairement à nombre de catalyseurs au palladium, le réactif Ni permet l'homocouplage très efficace de chlorures d'(hét)aryle notamment azotés (schéma 117).¹⁴⁸

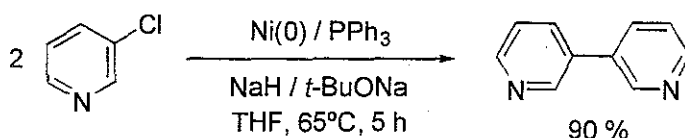


Schéma 117

Une nette diminution de la charge en nickel nécessaire à ces couplages carbone-carbone a pu être obtenue par l'emploi des catalyseurs bimétalliques Ni-Al.¹⁴⁹ La synthèse de biaryles devient alors possible avec seulement 10 % molaire du réactif Ni-Al (schéma 118).

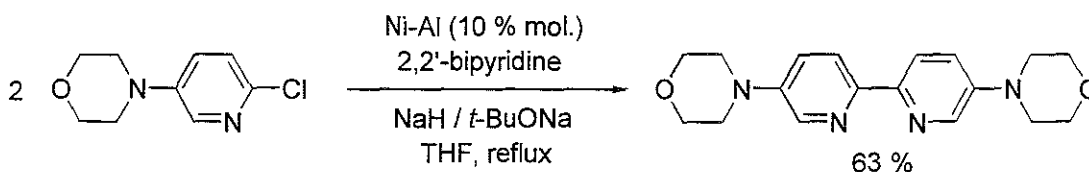


Schéma 118

¹⁴⁸ Fort, Y. ; Becker, S. ; Caubère, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 50, 11893.

¹⁴⁹ Massicot, F. ; Schneider, R. ; Fort, Y. ; Illy-Cherrey, S. ; Tillement, O. *Tetrahedron* **2001**, 57, 531.

II : MISE AU POINT DE NOUVEAUX SYSTEMES AU NICKEL PERMETTANT LA CREATION DE LIAISONS CARBONE-AZOTE

II . 1 : Introduction

Les travaux d'Hartwig et Buchwald ont montré que le mécanisme des réactions d'amination catalysées par le palladium ou le nickel était très proche du mécanisme classique de couplage de dérivés halogénés aromatiques catalysé par ces mêmes métaux.¹⁵⁰ On pouvait alors penser qu'un réactif performant de couplage de dérivés halogénés aromatiques, pourrait également être un bon agent de création de liaisons carbone-azote. Il nous a donc paru intéressant d'examiner la réactivité des systèmes [NaH - RNa - Ni(0)] dans ce domaine. Peu onéreux, comparés aux systèmes employant du palladium, nos réactifs seraient d'autant plus intéressants s'ils pouvaient être utilisés en quantité catalytique dans des conditions douces. Notre catalyseur au nickel présenterait, de plus, l'avantage d'être utilisable avec les chlorures d'aryles dont l'emploi est très limité avec les réactifs au palladium.^{151,152,153}

Nos travaux ont donc porté, dans un premier temps, sur une étude exploratoire des propriétés des différents systèmes [NaH - RNa - Ni(0)] dans le domaine des réactions d'arylamination.

II . 2 : Aminations en quantité stœchiométrique

II . 2 . 1 : Introduction

Des travaux du laboratoire ont montré que des systèmes basiques nommés « bases complexes », constitués d'amidure de sodium et d'alcoolate de sodium, notés [NaNH₂ - RNa], permettent la synthèse d'arylamines par voie arynique à partir d'un dérivé halogéné aromatique et d'une amine.^{40b,41} Le mélange [NaH - RNa] présent dans nos réactifs au nickel [NaH - RNa - Ni(0)], bien que doté de propriétés basiques plus faibles que les bases complexes, est également susceptible de conduire au produit d'amination par voie arynique. Il nous a donc semblé nécessaire, dans un premier temps, d'étudier l'influence de ce milieu sur la réaction d'amination.

¹⁵⁰ Tsou, T. T. ; Kochi, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 6319.

¹⁵¹ Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2046.

¹⁵² Yang, B. H. ; Buchwald, S. L. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 125.

¹⁵³ Belfield, A. J. ; Brown, G. R. ; Foubister, A. J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 11399.

^{40b} Caubère, P. ; Hochu, M. F. *Bull. Soc. Chem. Fr.* **1969**, 2854.

⁴¹ Caubère, P. ; Derozier, N. *Bull. Soc. Chem. Fr.* **1969**, 1737.

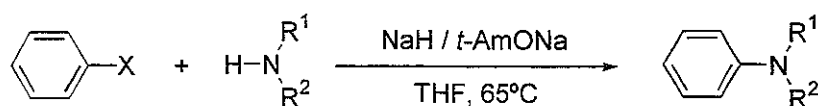
II . 2 . 2 : Etude préliminaire : Influence de la base [NaH - RONa] sur la réaction d'amination

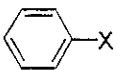
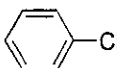
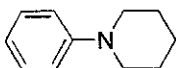
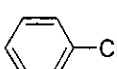
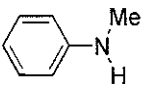
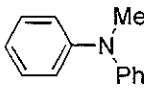
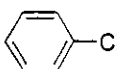
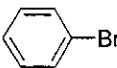
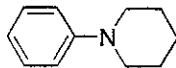
Lors de cette étude préliminaire, nous avons évalué l'influence du milieu basique [NaH - RONa] sur l'éventuelle amination du bromo- ou du chlorobenzène par voie arylique. Notre choix s'est porté sur ces deux halogénures d'aryle puisqu'ils sont représentatifs des deux familles de dérivés halogénés étudiés dans la suite de ce mémoire.

Nous avons tout d'abord fait varier la quantité d'hydruure de manière à étudier son influence sur la réaction. Afin de mettre en évidence l'influence de la structure de l'amine dans ces réactions, nous avons utilisé trois amines ayant des propriétés nucléophiles et acido-basiques distinctes, l'hexylamine, la méthylaniline et la pipéridine.

Enfin, l'ensemble de ces réactions a été réalisé à reflux de THF en utilisant le *tert*-amylate de sodium comme activant de l'hydruure. Deux équivalents de cet alcoolate ont été employés par rapport à l'halogénure d'aryle, ce qui correspond aux conditions réactionnelles utilisées dans la suite de cette étude en quantité stœchiométrique. Les résultats obtenus au cours de ces réactions sont rassemblés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Influence du milieu basique [NaH - RONa] sur l'amination arylique du bromo- et du chlorobenzène.^a



Entrée		Amine	NaH / RONa	Temps (h) ^b	Produit(s), Rdt (%) ^b
a			2 / 2	20	 7
b			2 / 2	4,5	 75
c		H ₂ N-C ₆ H ₁₃	2 / 2	12	Ph-N ^{C₆H₁₃} _H 22 ; Ph-N ^{C₆H₁₃} _{Ph} 22
d			2 / 2	19	 12

(a) Réactions réalisées sur 10 mmoles d'amine et 10 mmoles d'halogénure d'aryle à 65°C dans le THF. (b) Déterminé par CPG par la méthode de l'étalon interne.

L'examen de ces résultats montre que le mélange [NaH - *t*-AmONa] conduit à une proportion importante d'arylation par voie arynique à partir du chlorobenzène avec la *N*-méthylaniline (entrée b) et avec l'hexylamine (entrée c). La *N*-méthylaniline est en effet aisément déprotonée par l'hydru de sodium présent dans le milieu réactionnel et conduit, par un mécanisme arynique, à 75 % de produit d'arylation avec le chlorobenzène (entrée b). L'hexylamine de caractère acide moins marqué conduit, avec ce dérivé chloré, à des proportions équivalentes de produits de mono- et de bis-arylation (entrée c). La formation de la *N,N'*-diphénylhexylamine à partir de la *N*-phénylhexylamine souligne à nouveau la forte réactivité des amines aromatiques dans ces condensations aryniques et par conséquent, l'influence majeure du caractère acide de l'amine lorsque cette dernière sera mise en présence du système basique [NaH - *t*-AmONa].

La pipéridine, qui parmi ces trois amines est la moins acide, ne conduit qu'à de faibles rendements d'arylation. La *N*-phénylpipéridine n'est obtenue qu'avec un rendement de 12 % après 19 heures de réaction avec le bromobenzène (entrée d), dérivé halogéné le plus réactif. Dans les mêmes conditions, l'arylation du chlorobenzène est très faible (7 %, entrée a). Nous n'avons pas estimé le pourcentage d'arylation par voie arynique du bromobenzène avec la *N*-méthylaniline et avec l'hexylamine puisque ces valeurs seront à fortiori supérieures à celles obtenus avec le chlorobenzène, qui est, parmi ces halogénures d'aryle, le moins réactif dans les condensations aryniques.

La mesure du dégagement d'hydrogène lors de l'introduction des 10 mmoles de la *N*-méthylaniline sur le réactif [NaH - *t*-AmONa] montre que cette dernière est déprotonée et que l'amidure de sodium correspondant est formé quantitativement (240 ml d'hydrogène mesuré après 10 minutes pour 240 ml attendu). Ce dégagement d'hydrogène, bien que moins virulent, est également observé avec l'hexylamine (80 ml d'hydrogène dégagé après 10 min., 100 ml après 20 min., 120 ml après 30 min.) et montre que 50 % de cette amine est sous forme d'amidure après seulement 30 minutes de réaction avec le système basique [NaH - *t*-AmONa]. Finalement, le dégagement gazeux est très faible avec la pipéridine (12 ml d'hydrogène sont formés après 3 heures de chauffage à 65°C), ce qui correspond à la formation de 5 % d'amidure.

Ces résultats mettent en évidence que l'amidure, engendré *in situ*, est très majoritairement responsable de la formation de l'aryne et non le réactif [NaH - *t*-AmONa]. Le fait que la pipéridine, amine la plus nucléophile des trois étudiées et théoriquement la plus réactive dans ces conditions aryniques, ne conduise qu'à un faible pourcentage d'arylation, même après un temps de réaction de 19 heures, confirme ce résultat. Nous pouvons donc émettre le mécanisme suivant pour l'arylation de la *N*-méthylaniline et de l'hexylamine en présence du réactif [NaH - *t*-AmONa] (schéma 119).

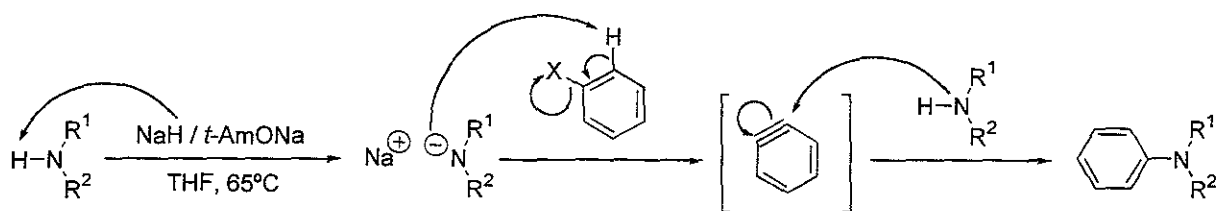


Schéma 119

Cette étude préliminaire a permis de mettre en évidence qu'un système basique constitué d'hydruure activé par un alcoolate permettait de réaliser l'arylation d'amine primaires et aromatiques par voie arynique. Les réactions d'arylaminoation catalysées par le nickel que nous envisageons de réaliser seront donc limitées par ce processus, du moins si la présence d'hydruure de sodium dans le milieu réactionnel est indispensable à la régénération des espèces actives de nickel.

Il convient également de signaler que même si une faible proportion d'arylamino se forme par voie arynique, une étude sur des halogénures d'aryles substitués nous permettra de déterminer le pourcentage exact d'amine aromatique générée par cette réaction. On peut même espérer que, si la condensation arynique et l'arylaminoation catalysée par le nickel sont deux processus compétitifs, la seconde réaction l'emporte et ainsi n'obtenir qu'un seul isomère.

II. 2. 3 : Etude exploratoire de la réaction d'amination assistée par le nickel

II. 2. 3. 1 : Introduction

Lors de cette étude, nous avons évalué l'efficacité de différents catalyseurs au nickel développés par notre laboratoire dans une réaction d'amination test mettant en jeu la pipéridine et le bromobenzène. Le choix de la pipéridine s'appuie sur le fait que cette amine ne conduit qu'à très peu de réaction arynique en présence du système [NaH - RONA]. Le bromobenzène a, quant à lui, été choisi comme représentant de la famille des halogénures d'aryle en raison de sa réactivité accrue par rapport à un dérivé chloré aromatique. Ce dérivé aromatique est, de surcroît, plus facilement réduit que son analogue chloré et l'on pourra ainsi apprécier à leur juste valeur les propriétés couplantes et réductrices de nos différents catalyseurs au nickel.

Nous nous sommes placés dans les conditions les plus favorables à la réaction d'amination, c'est-à-dire en utilisant les systèmes [NaH - RONA - Ni(0)] en quantité stœchiométrique, en nous plaçant à reflux de THF et en utilisant comme alcoolate le *tert*-amylate de sodium comme activant de l'hydruure de sodium. Dans ces conditions réactionnelles, cette étude devait alors nous permettre d'apprécier l'aptitude de nos réactifs à réaliser la création de liaisons carbone-azote mais également déterminer l'importance des réactions secondaires susceptibles d'avoir lieu, à savoir l'homocouplage et la réduction du bromobenzène.

II. 2. 3. 2 : Modes opératoires de préparation des réactifs

De manière à étudier l'influence de la préparation des réactifs sur la réaction d'amination, nous avons utilisé deux modes opératoires.

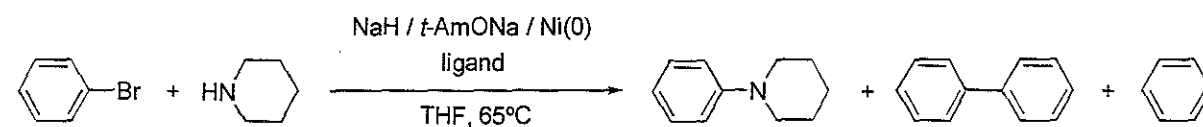
Le premier que nous appellerons méthode A, consiste à additionner l'amine et l'halogénure d'aryle simultanément au réactif [NaH - *t*-AmONa - Ni(0) - (L)]. Ce réactif est obtenu par ajout de l'alcool dans le mélange hydrure/sel de nickel (et éventuellement ligand) porté à 65°C dans le THF.

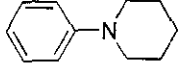
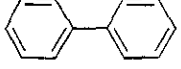
La seconde méthode, notée B, consiste à préparer le réactif [NaH - *t*-AmONa - Ni(0) - (L)] en présence de l'amine. Le sel de nickel et l'éventuel ligand sont ajoutés dans le mélange hydrure/alcoolate/amine/(ligand) porté à 65°C dans le THF. Le dérivé halogéné n'est additionné qu'après réduction totale du Ni(II) en Ni(0).

II. 2. 3. 3 : Utilisation des systèmes [NaH - *t*-AmONa - Ni(0)] en quantité stœchiométrique

Les résultats obtenus lors de ces essais d'arylation de la pipéridine par le bromobenzène en présence d'une quantité stœchiométrique de réactif au nickel sont rassemblés dans le tableau 2.

Tableau 2 : Influence des systèmes au nickel sur l'amination du bromobenzène par la pipéridine^a



Entrée	Réactif	Proportion	Méthode	Temps (h) ^b	 (%) ^b	 (%) ^b	 (%) ^b
a	NaH-RONa	2/2/0/0	-	19	12	0	0
b	Ni(0)	1/2/1/0	A	1,5	1,4	0	98
c	Ni(0)	2/2/1/0	B	2	0	4	96
d	Ni/bpy	2/2/1/2	A	0,75	53	3	44
e	Ni/bpy	2/2/1/2	B	1	78	12	10
f	Ni/PPh ₃	2/2/1/4	A	8,5	8	70	22
g	Ni/PPh ₃	2/2/1/4	B	9	10	64	26
h	Ni/Phen	2/2/1/2	B	4,5	36	0	64

(a) Réactions réalisées sur 10 mmoles de pipéridine et 10 mmoles de bromobenzène à 65°C dans le THF. (b) Déterminé par CPG par la méthode de l'étalon interne.

L'examen de ces résultats montre immédiatement que les meilleurs rendements en *N*-phénylpipéridine sont obtenus avec le système Ni/bpy (entrées d et e). L'utilisation des systèmes non ligandés conduit essentiellement au produit de réduction (entrées b et c). L'emploi de triphénylphosphine comme ligand (entrées f et g) conduit majoritairement à l'homocouplage du bromobenzène. Notons également qu'un ligand tel que la 1,10-phénanthroline, très efficace associée au complexe Ni(COD)₂,¹³⁷ ne conduit avec nos réactifs qu'à 36 % de *N*-phénylpipéridine accompagnée de 64 % de réduction (entrée h).

Les résultats obtenus nous ont donc conduit à retenir le ligand 2,2'-bipyridine pour la suite de nos travaux. Ce ligand est de coût peu élevé et facilement récupérable après la réaction d'arylation.

Concernant le protocole expérimental, on constate que la méthode B (préparation du réactif en présence de l'amine) conduit au meilleur résultat avec 78 % de *N*-phénylpipéridine en 1 heure avec le système Ni/bpy contre 53 % en 45 minutes par la méthode A (comparer les entrées d et e). On remarque également, qu'avec la méthode A, est présente dans une forte proportion (44 %) la réduction du dérivé halogéné de départ, alors qu'avec la méthode B, les produits de réduction et d'homocouplage sont obtenus dans des proportions plus faibles et quasi-identiques (environ 10 %).

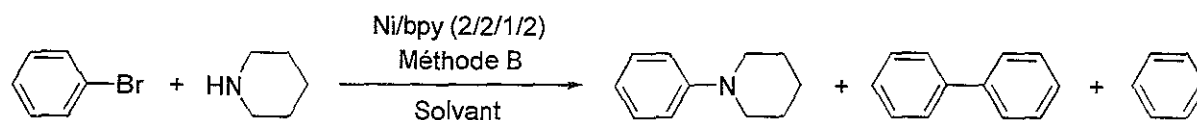
Nous avons donc montré que nos réactifs au nickel ligandés par la 2,2'-bipyridine permettaient la création de liaisons carbone-azote par un processus non-arynique. Le meilleur rendement en *N*-phénylpipéridine (78 %, entrée e) est nettement supérieur à celui obtenu par un processus arylique (12 %, entrée a). Ce résultat démontre clairement qu'une assistance du nickel était indispensable au bon déroulement de la réaction et que le catalyseur Ni/2,2'-bipyridine permettait d'augmenter l'efficacité du couplage carbone-azote. Il nous a cependant paru nécessaire d'étudier l'influence de divers paramètres réactionnels (solvant, quantité d'hydruure, ...), afin d'optimiser le rendement en arylation.

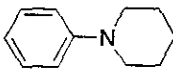
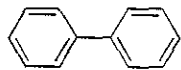
II. 2. 3. 4 : Influence du solvant et de la température

Nous avons tout d'abord étudié l'influence du solvant sur le couplage entre la pipéridine et le bromobenzène à l'aide du système Ni/bpy (2/2/1/2) employé en quantité stœchiométrique. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 3.

¹³⁷ Wolfe, J. P. ; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 6054.

Tableau 3 : Influence du solvant sur le couplage entre la pipéridine et le bromobenzène.^a



Entrée	Solvant	Température (°C)	Temps (h) ^b	 (%) ^b	 (%) ^b	 (%) ^b
a	THF	45	3,5	70	18	12
b	THF	65	1	78	12	10
c	DME	65	2,5	67	10	16
d	DME	85	3	31	7	58
e	Toluène	65	4	48	11	35
f	Toluène	110	4	18	9	64

(a) Réactions réalisées sur 10 mmoles de pipérine et 10 mmoles de bromobenzène. (b) Déterminé par CPG par la méthode de l'étalon interne.

Ces résultats montrent que le THF est le solvant le plus approprié à la réaction d'arylation. Le DME et surtout le toluène conduisent à des résultats très inférieurs que l'on se place 65°C (comparer les entrées b, c et e) ou à la température de reflux du solvant considéré (comparer les entrées b, d et f). Il faut également noter qu'avec le DME ou le toluène, une température réactionnelle supérieure à 65°C est préjudiciable à la réaction d'arylation. Une agglomération par chauffage des particules de nickel pourrait être à l'origine de ce phénomène. Dans le DME ou le toluène, la réaction parasite de réduction est également plus importante que dans le THF.

Il faut finalement remarquer que le couplage carbone-azote est le plus efficace à reflux de THF. Des rendements inférieurs en *N*-phénylpipéridine (70 %, entrée a) ainsi qu'une diminution de la vitesse réactionnelle sont observés si l'on se place à 45 °C (comparer les entrées a et b).

Dans la suite de ces travaux, nous avons donc réalisé les réactions d'arylation dans le THF à 65°C ce qui correspond aux conditions les plus favorables.

II. 2. 3. 5 : Influence de l'alcoolate

Nous avons poursuivi notre étude en faisant varier la nature de l'alcoolate présent dans le catalyseur au nickel. Deux alcoolates tertiaires, le *tert*-amylate et le *tert*-butylate de sodium, sont généralement employés comme activant de l'hydruure de sodium dans les réactifs au nickel. Nous avons, comme précédemment, comparé leur efficacité dans la réaction d'arylation de la pipéridine à l'aide du bromobenzène (schéma 120).

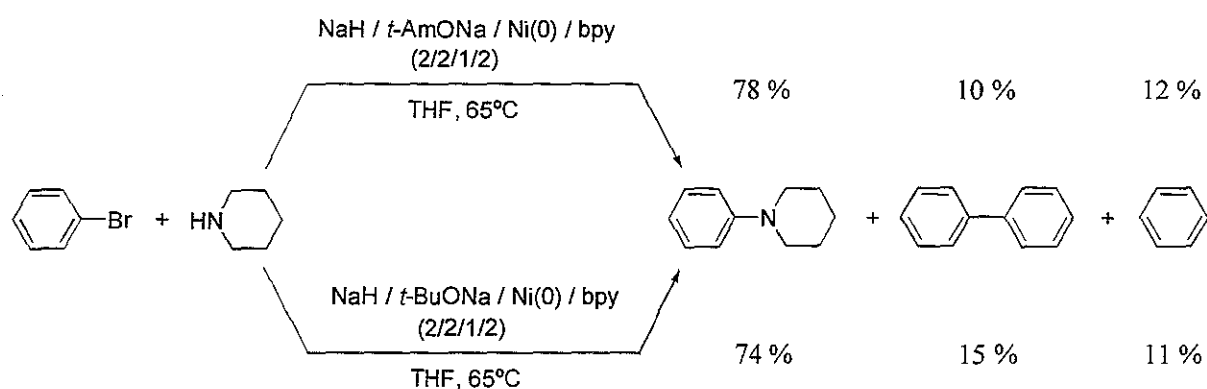


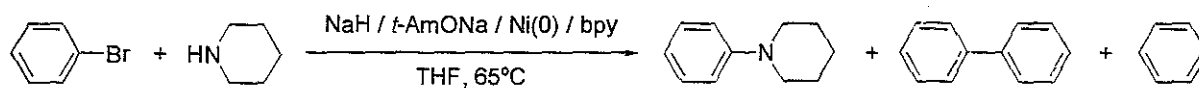
Schéma 120

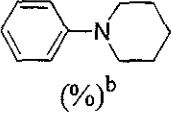
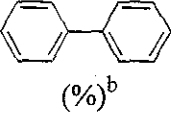
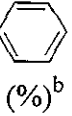
L'alcoolate *tert*-amylate est l'activant le plus efficace de l'hydruure de sodium dans la réaction d'arylation de la pipéridine. La différence avec *t*-BuONa n'est que peu marquée mais ce dernier conduit à une proportion de couplage symétrique légèrement supérieure à celle obtenue avec *t*-AmONa.

II. 2. 3. 6 : Influence de la quantité d'hydruure sur la réactivité du système Ni/bpy

Comme nous l'avons vu précédemment, la réaction d'amination est limitée par l'homocouplage et la réduction du dérivé halogéné. La seconde réaction parasite est directement liée à la proportion d'hydruure contenue dans le réactif. Nous avons donc fait varier sa quantité au sein du catalyseur Ni/2,2'-bipyridine afin de déterminer la teneur optimale en hydruure pour la réaction d'arylation et limiter la réduction du bromobenzène. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Influence de la quantité d'hydrure.^a



Entrée	Ni/bpy	Méthode	Temps (h) ^b	Conversion (%) ^b	 (%) ^b	 (%) ^b	 (%) ^b
a	0/2/1/2	A	3,5	76	59	16	1
b	1/2/1/2	A	1	100	72	25	3
c	2/2/1/2	A	0,75	100	53	3	44
d	3/2/1/2	A	0,75	100	41	8	51
e	0/2/1/2	B	6	51	46	1	4
f	1/2/1/2	B	5	61	52	2	7
g	2/2/1/2	B	1	100	78	12	10
h	3/2/1/2	B	1	100	65	10	25

(a) Réactions réalisées sur 10 mmoles de pipérine et 10 mmoles de bromobenzène à 65°C dans le THF. (b) Déterminé par CPG par la méthode de l'étalon interne.

Ces résultats obtenus montrent qu'à chaque méthode de préparation correspond une quantité optimale d'hydrure excédentaire. Celle-ci est de 1 équivalent avec la méthode A (entrée b) et de 2 équivalents avec la méthode B (entrée g).

Un examen plus approfondi de ces résultats permet, par ailleurs, de faire quelques remarques sur le mécanisme réactionnel. Quelle que soit la méthode utilisée, on constate qu'une augmentation de la quantité d'hydrure conduit à une diminution des temps réactionnels. La régénération des espèces métalliques responsables de la réaction d'arylation dépend donc de l'hydrure.

On constate également que la distribution des produits obtenus au cours de la réaction est très différente selon la méthode utilisée. La conversion totale du bromobenzène n'est atteinte que par l'emploi d'hydrure de sodium en excès dans le réactif (respectivement 1 et 2 équivalents pour les méthodes A et B, entrées b et g). Mais quelle que soit la méthode de préparation du réactif, une augmentation de la teneur en hydrure de sodium induit un accroissement du processus de réduction.

Ce résultat est en accord avec les mécanismes de réduction décrits avec les systèmes [NaH - R₂ONa - Ni(0)].¹⁵⁴ Au minimum, 50 % des atomes d'hydrogène induits dans le produit de réduction sont issus de l'hydruure de sodium.¹⁵⁵ Il faut cependant remarquer que la réduction du bromobenzène est nettement moins marquée par l'emploi de la méthode B (maximum = 25 %, entrée h) que par la méthode A (maximum = 51 %, entrée d).

La proportion de couplage symétrique semble également dépendre du mode de préparation du catalyseur. Excepté le cas de l'entrée b, le rendement en biphenyle avec la méthode A est inversement proportionnel à la teneur en hydruure. Un résultat inverse est obtenu par la méthode B. Nous n'avons pas, à l'heure actuelle, d'explication à ce phénomène.

Cette étude nous a permis de déterminer la proportion d'hydruure optimale pour chacune des méthodes de préparation du réactif : 1 équivalent d'hydruure en excès si le catalyseur est préparé selon la méthode A, 2 équivalents si la méthode B est utilisée.

II. 2. 3. 7 : Influence de la quantité de pipéridine

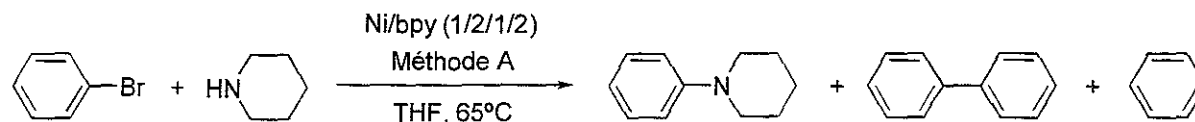
Les différentes études menées sur les réactions d'aminations catalysées par le palladium font mention de l'emploi d'un excès d'amine afin d'améliorer la cinétique réactionnelle ainsi que les rendements d'amination. Il nous a donc paru intéressant d'étudier l'influence de la quantité d'amine sur la réaction d'amination du bromobenzène par la pipéridine.

Nous avons basé cette étude sur l'emploi du réactif Ni/bpy (1/2/1/2) en utilisant la méthode A. Cette méthode qui comme nous avons pu le voir précédemment conduit à un résultat légèrement inférieur à celui obtenu par la méthode B (72 % contre 78 %) semble, en effet, la plus appropriée pour mettre en évidence les variations de rendements liés à la quantité d'amine utilisée. L'ensemble des résultats obtenus est rassemblé dans le tableau 5.

¹⁵⁴ Vanderesse, R. ; Brunet, J.-J. ; Caubère, P. *J. Org. Chem.* **1981**, 46, 1270.

¹⁵⁵ Fort, Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 60, 8336.

Tableau 5 : Influence de la quantité de pipéridine.^a



Entrée	Pipéridine (éq. / PhBr)	Temps (h) ^b	 (%) ^b	 (%) ^b	 (%) ^b
a	1	1	72	25	3
b	1,1	1	75	23	2
c	1,5	0,75	77	22	1

(a) Réactions réalisées sur 10 mmol de bromobenzène à 65°C dans le THF. (b) Déterminé par CPG par la méthode de l'étalon interne.

Nous constatons à la vue de ces résultats, qu'un léger excès d'amine (1,1 équivalents, entrée b) permet d'augmenter le rendement en *N*-phénylpipéridine de 3 % comparé à l'essai (a) réalisé avec des proportions stœchiométriques de réactifs. L'utilisation d'un plus large excès de pipéridine (1,5 équivalents, entrée c) induit une augmentation de rendement quasi similaire. Nous n'avons toutefois pas retenu ces conditions expérimentales puisqu'elles n'améliorent que très légèrement (2 %) le résultat obtenu avec 1,1 équivalents de pipéridine. L'utilisation d'un tel excès d'amine se justifiera encore moins si cette dernière est de coût élevé.

Dans la suite de nos travaux, nous utiliserons donc 1,1 équivalents d'amine, ce qui représente le meilleur compromis entre la quantité d'amine utilisée et le rendement obtenu.

II. 2. 3. 8 : Amination du chlorobenzène

De précédentes études de couplage carbone-carbone réalisées dans notre laboratoire ont montré que l'emploi de dérivés chlorés aromatiques avec les réactifs Ni/bpy conduisait à de meilleurs rendements en biaryle que ceux obtenus avec leurs analogues bromés en raison de la diminution de la réaction parasite de réduction.¹⁴⁶ A ce stade de nos recherches, nous avons donc voulu déterminer la réactivité du chlorobenzène dans les réactions d'amination. L'utilisation de chlorures d'aryle se justifiait d'autant plus que ces composés sont, en général, plus accessibles que les dérivés bromés

¹⁴⁶ Lourak, M. ; Vanderesse, R. ; Fort, Y. ; Caubère, P. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4840.

aromatiques et, qu'au moment où nous avons réalisé ces travaux, les catalyseurs au palladium ne permettaient pas l'amination de liaisons carbone-chlore.^{156,151}

Ces essais ont été réalisés en utilisant les conditions optimales d'amination du bromobenzène, à savoir un réactif Ni/bpy (1/2/1/2) méthode A et un réactif Ni/bpy (2/2/1/2) méthode B. Les résultats obtenus sont représentés sur le schéma 121.

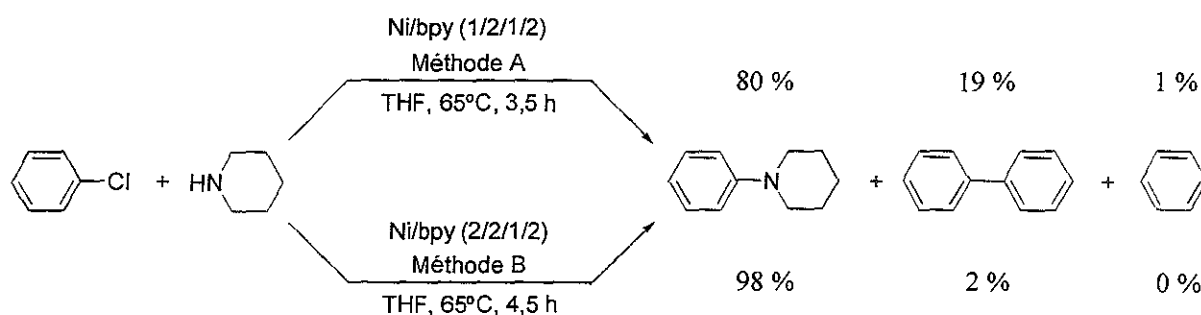


Schéma 121

Malgré des temps réactionnels plus élevés, l'amination du chlorobenzène est beaucoup plus efficace que celle du bromobenzène. La sélectivité en faveur de la réaction d'amination est nettement plus marquée et la formation du produit parasite de réduction n'est quasiment plus observée. Cette amélioration est particulièrement nette lors de l'emploi de la méthode B, la formation de *N*-phénylpipéridine étant alors quasi quantitative (98 % en 4,5 heures).

II. 2. 3. 9 : Conclusion

L'ensemble de cette étude exploratoire nous a permis de montrer que les systèmes Ni/bpy utilisés en quantité stœchiométrique sont des réactifs performants pour réaliser l'amination du bromo- et du chlorobenzène. Nous avons également montré que la quantité d'hydruure excédentaire au sein du système Ni/bpy joue un rôle très important sur la réactivité de ce dernier. Les meilleures conditions opératoires consistent à utiliser un réactif Ni/bpy (2/2/1/2) préparé en présence de l'amine (méthode B) et permettent une synthèse avec un rendement quasi quantitatif à partir du chlorobenzène.

Les éléments recueillis au cours de cette étude montrent de plus, que le nickel est incontestablement l'inducteur de cette réaction. Ces résultats encourageants obtenus avec une quantité stœchiométrique de réactif nous ont poussé à tenter de rendre catalytique en nickel ces couplages carbone-azote.

¹⁵⁶ Frost, C. G. ; Mendonça, P. J. *Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**.

¹⁵¹ Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2046.

II.3 : Aminations catalysées par les réactifs Ni/2,2'-bipyridine

II.3.1 : Mise au point des conditions opératoires

II.3.1.1 : Etude exploratoire

Lors de cette étude, nous avons examiné l'amination du chloro- et du bromobenzène par la pipéridine en présence d'une quantité catalytique de réactif Ni/bpy. Nous avons utilisé les réactifs Ni/bpy conduisant aux meilleurs résultats avec les méthodes A et B en se plaçant dans un premier temps à 25 % en nickel par rapport au dérivé halogéné, ce qui correspond au minimum à trois régénérations de l'espèce active. Les premiers résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Aminations en présence d'une quantité catalytique (25 % mol.) de réactif Ni/bpy.^a

Entrée	Ar-X	Ni/bpy	Méthode	Temps (h) ^b	(%) ^b	(%) ^b	(%) ^b
a		1/2/1/2	A	0,75	30	7	63
b		2/2/1/2	B	3	35	5	60
c		1/2/1/2	A	4,5	55	8	37
d		2/2/1/2	B	4,5	79	6	15

(a) Réactions réalisées sur 40 mmoles d'halogénure d'aryle et 44 mmoles de pipéridine dans 50 ml de THF à 65°C. Le catalyseur Ni/bpy est employé à 25 % molaire. (b) Déterminé par CPG par la méthode de l'étalon interne.

On constate immédiatement que le meilleur rendement est 79 % (soit 316 % / Ni, entrée d) cependant, ces résultats ne sont pas à la hauteur de nos espérances. En effet, quel que soit le dérivé halogéné de départ, on observe une diminution du rendement d'amination au profit de la réduction. Cette diminution est beaucoup plus marquée avec le bromobenzène qui conduit au produit de réduction de façon majoritaire (entrées a et b). Les résultats obtenus avec le chlorobenzène en employant la méthode B (entrée d) restent malgré tout acceptables et la *N*-phénylpipéridine est alors obtenue avec un rendement de 79 %.

La conclusion que l'on peut tirer de ces premiers essais est que les espèces régénérées au cours du processus d'arylaminoation sont beaucoup plus réductrices que les espèces initiales et qu'il ne sera que difficilement possible de réaliser cette réaction de façon catalytique à l'aide de nos réactifs Ni/bpy.

Un phénomène similaire avait déjà été observé lors de la synthèse de biaryles à l'aide du catalyseur Ni/bpy. Les rendements des couplages, proches de 95 % en présence de quantités stœchiométriques du réactif Ni/bpy, chutent à 70 % (soit 280 % / Ni) si ce catalyseur est employé à 25 % molaire.¹⁴⁶

Un mécanisme faisant intervenir des complexes de nickel aux degrés d'oxydation (I) et (III) avait alors été postulé pour ces couplages carbone-carbone et l'hydrure de sodium contenu dans le réactif jouait le rôle de co-réducteur nécessaire à la régénération des espèces actives.

Si on fait l'hypothèse que des complexes actifs de nickel aux degrés d'oxydation (I) et (III) sont également impliqués dans la réaction d'arylaminoation, le mécanisme suivant pourrait être postulé pour les couplages carbone-azote (schéma 122).

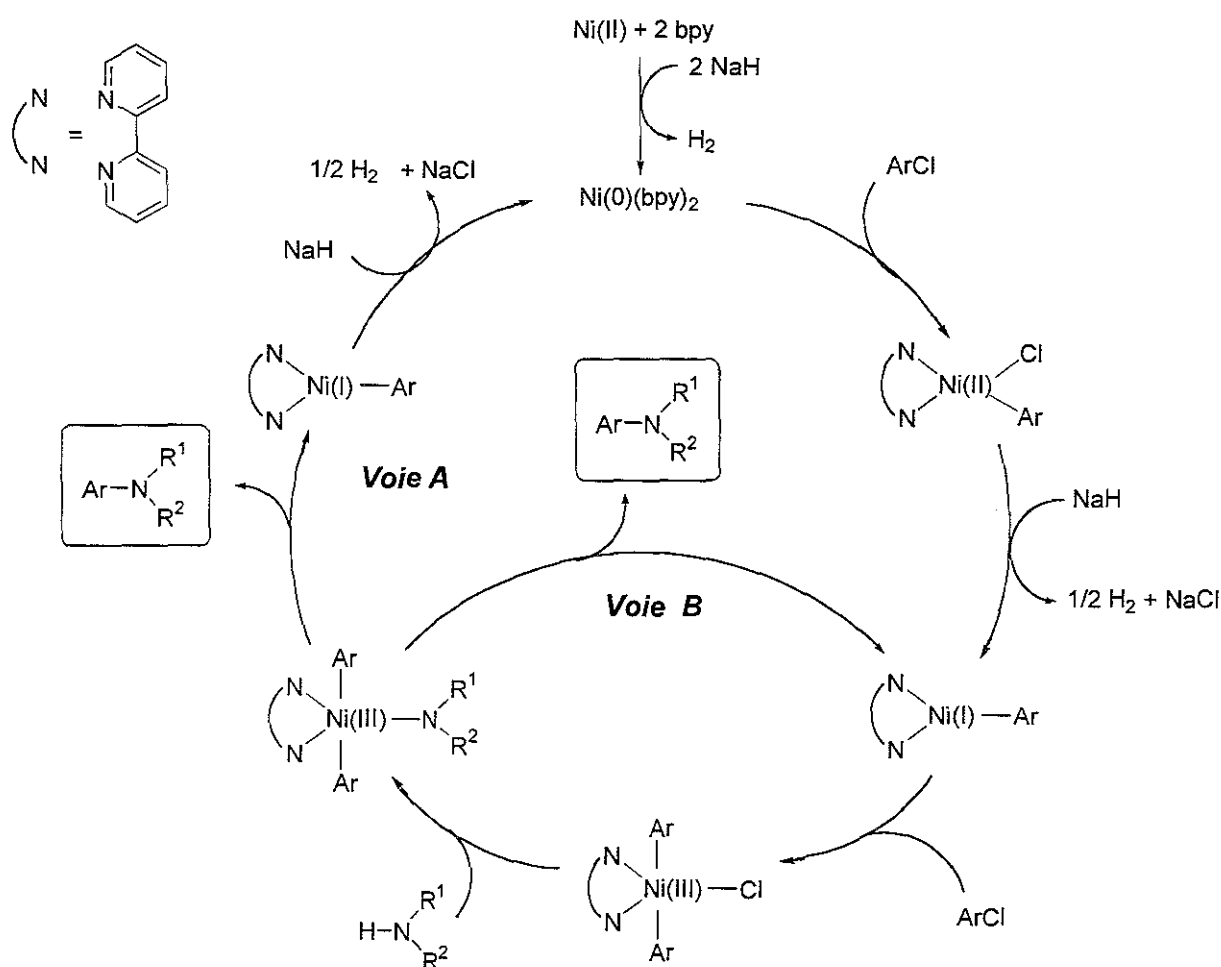


Schéma 122

¹⁴⁶ Lourak, M. ; Vanderesse, R. ; Fort, Y. ; Caubère, P. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4840.

Après addition oxydante du chlorure d'aryle sur le nickel (0) et réduction du complexe de Ni(II) par l'hydruure activé, l'arylnickel (I) formé subit une seconde addition oxydante de ArCl et génère ainsi un complexe de Ni(III). Après l'échange chlorure / amidure, l'intermédiaire $\text{Ar}_2\text{Ni(III)NR}^1\text{R}^2$ subit l'élimination réductrice de l'arylamine ArNR^1R^2 avec reformation de l'arylnickel (I). Deux voies réactionnelles sont alors possibles. L'espèce ArNi(I) peut réintégrer le cycle catalytique **B** ou être réduite par l'hydruure activé et ainsi régénérer le nickel au degré d'oxydation zéro de départ (**voie A**).

Si l'hydruure de sodium joue le rôle de co-réducteur au sein de nos réactifs, un dégagement d'hydrogène issu de la régénération des espèces actives de nickel devrait être observé (schéma 123).



Schéma 123

Nous avons piégé le gaz émis lors de l'amination de 25 mmols de chlorobenzène par la pipéridine à l'aide d'un réactif Ni/bpy (2/2/1/2) et vérifié que le dégagement observé était bien de l'hydrogène. Le volume théorique d'hydrogène moléculaire attendu si tout l'hydruure de sodium n'est impliqué que dans la réduction de ArNi(II)Cl en ArNi(I) et de ArNi(I) en Ni(0) est de 600 ml. Le volume expérimental obtenu n'est que de 180 ml. Cet hydrogène manquant doit donc être piégé au sein de notre catalyseur et/ou utilisé dans une réaction d'hydrogénolyse du dérivé halogéné, réaction classique pour les réactifs $[\text{NaH} - \text{RONa} - \text{Ni(0)}]$ non ligandés. La forte proportion de benzène obtenue en fin de réaction pourrait donc s'expliquer par ce processus d'hydrogénolyse qui se superposerait à une réaction de réduction du dérivé halogéné de départ, également induite par nos réactifs au nickel.

Si nous voulons réaliser l'amination catalytique d'halogénures d'aryle à l'aide de nos réactifs Ni/bpy, l'hydrogène formé lors de la régénération des espèces actives de nickel doit donc être piégé rapidement au sein du milieu réactionnel. Les systèmes $[\text{NaH} - \text{RONa} - \text{Ni(0)}]$ étant des réactifs d'hydrogénation très performants et sachant que ce type de réaction est plus rapide que l'hydrogénolyse de dérivés bromés et chlorés, notre problème pourrait être résolu en introduisant dans le milieu réactionnel un éthylénique facilement hydrogénable et ainsi piéger l'hydrogène formé au cours de la réaction d'arylaminoation. Notre choix s'est porté sur le styrène en raison de sa très forte réactivité vis à vis de nos catalyseurs au nickel (schéma 124).

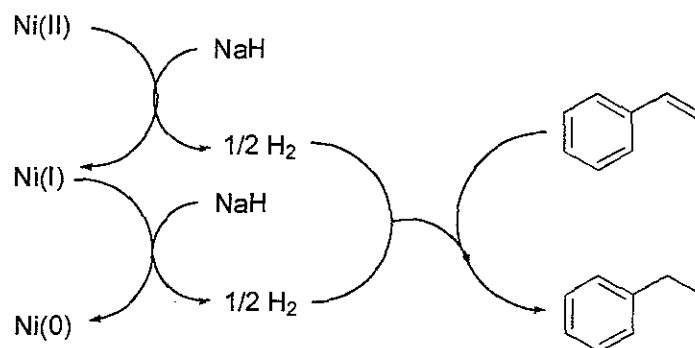


Schéma 124

L'hydrogène moléculaire adsorbé à la surface des clusters de nickel Ni(0) au cours de la préparation du réactif mais également lors de la régénération des espèces actives au cours du couplage, devrait ainsi être rapidement consommé par le styrène et ne serait donc plus disponible pour l'hydrogénolyse du chlorure d'aryle de départ.

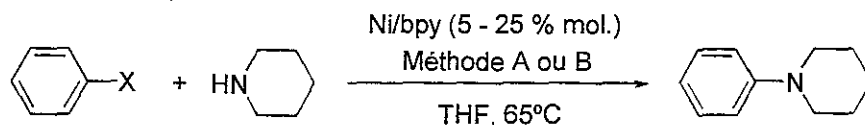
II. 3. 1. 2 : Aminations catalysées par les réactifs Ni/bpy en présence de styrène

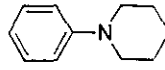
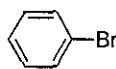
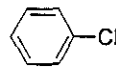
Nous avons donc réalisé l'amination du bromo- et du chlorobenzène à l'aide de la pipéridine en introduisant, simultanément à l'halogénure d'aryle, du styrène dans le milieu réactionnel. Des proportions variables de cet éthylénique par rapport au nickel (de 0,5 à 2 équivalents) ont été employées afin de trouver le meilleur compromis. Les réactions ont été effectuées avec une quantité catalytique de réactif Ni/bpy comprise entre 5 et 25 % molaire. Enfin durant cette étude, nous avons fait varier la proportion d'hydrure et d'alcoolate au sein du réactif de manière à étudier leur influence tout en cherchant à optimiser les résultats. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 7.

Les résultats de ces aminations sont nettement plus satisfaisants que ceux obtenus en l'absence de styrène. L'emploi de chlorobenzène permet l'obtention d'excellents rendements en *N*-phénylpipéridine, que la réaction soit réalisée à 25, 20 ou 10 % molaire en nickel. Dans le cas du bromobenzène, l'arylamine ne peut, par contre, être obtenue qu'avec 50 % de rendement en employant 25 % molaire de nickel (entrée b). Cet échec est sans doute imputable à l'hydrogénolyse très rapide du bromobenzène comparée à celle du chlorobenzène.

On constate également que la quantité d'alcoolate n'influe pas sur le rendement de la réaction et que l'emploi de 2 équivalents de *t*-AmONa par rapport au nickel constitue la proportion optimale (comparer les entrées g et h). Il est également important de noter, qu'à 10 % molaire de nickel, une augmentation de la quantité d'hydrure de sodium permet d'améliorer les rendements d'amination uniquement si la quantité de ligand employée est supérieure à 2 équivalents (comparer par exemple les entrées k et l).

Tableau 7 : Aminations catalysées par les réactifs Ni/bpy en présence de styrène.^a



Entrée	Ph-X	Ni/bpy	Méthode	Ni (% mol.)	Styrène / Ni	Temps (h) ^b	 CPV ^b	isolé ^c (%)
a		2/2/1/2	B	50	0,5	2	80	—
b	"	2/2/1/2	B	25	0,5	4	50	—
c		1/2/1/2	A	25	0,5	3,5	67	—
d	"	2/2/1/2	B	25	0,5	4	94	85
e	"	3/2/1/2	B	20	0,5	4,5	91	85
f	"	2/2/1/2	B	10	0,5	4,5	41	36
g	"	4/2/1/2	B	10	1	5	45	—
h	"	4/6/1/2	B	10	1	5	46	—
i	"	4/6/1/4	B	10	1	5,5	61	52
j	"	6/2/1/4	B	10	1	6,5	77	70
k	"	9/2/1/2	B	10	1	5	47	44
l	"	9/2/1/4	B	10	1	8	89	80
m	"	9/2/1/3	B	10	2	8	95	84
n	"	9/2/1/4	B	10	2	8	94	84
o	"	12/2/1/3	B	10	2	8	91	81
p	"	9/2/1/4	B	5	2	10	36	—
q	"	9/2/1/3	B	5	2	10	37	—
r	"	19/2/1/4	B	5	2	10	48	43

(a) Réactions réalisées sur 40 mmoles d'halogénure d'aryle et 44 mmoles de pipéridine à 65°C dans le THF. (b) Déterminé par CPG par la méthode de l'étalon interne. (c) Rendements isolés après purification par chromatographie éclair.

En effet, l'emploi de 2 équivalents de ligand, quantité minimale théoriquement requise ne permet d'isoler l'arylamino qu'avec un rendement de 44 % (entrée k). A 10 % molaire, l'emploi de 3 équivalents de 2,2'-bipyridine par rapport au nickel permet d'obtenir 84 % de phénylpipéridine (entrée m) et constitue la quantité optimale de ligand puisqu'un plus large excès n'améliore en rien le résultat de l'arylamino (comparer les entrées m et n).

Finalement, nous avons montré que des quantités stœchiométriques de styrène n'étaient pas nécessaires à nos réactions d'amination. A 10 % molaire en nickel, 2 équivalents de styrène par rapport au nickel suffisent pour inhiber la réaction parasite d'hydrogénolyse du chlorobenzène (comparer les entrées l et m).

Les quantités optimales d'hydrure, de ligand et de styrène sont donc respectivement de 9, de 3 et de 2 équivalents par rapport au nickel si ce dernier est employé à 10 % molaire. Il faut également noter que les temps réactionnels sont proportionnels à la charge en nickel. A 20 et 10 % molaire en catalyseur, ces temps sont respectivement de 4 et de 8 heures (entrées d et m). La vitesse de régénération du catalyseur semble donc être constante et l'on peut dire qu'il faut environ 1 heure par cycle catalytique (reformation totale des espèces actives de nickel dans la réaction d'arylamination).

Nous avons finalement tenté de diminuer la teneur en nickel à 5 % molaire (entrées p – r). Lorsque les couplages sont réalisés en présence d'un défaut d'hydrure (9 équivalents de NaH par rapport au nickel alors que 19 sont théoriquement requis, entrées p et q), la *N*-phénylpipéridine n'est obtenue qu'avec un faible rendement de 36 %. L'utilisation de la quantité exacte d'hydrure nécessaire à la régénération des espèces actives ne conditionne qu'une légère augmentation du rendement (43 %, entrée r). Il semble donc que la charge de 10 % molaire en nickel soit le palier au-dessous duquel la réaction d'arylamination catalysée par le réactif Ni/bpy perde en efficacité en faveur de la réduction du chlorobenzène. Dans la suite de notre étude, nous avons donc réalisé les couplages carbone-azote en utilisant 10 % molaire de nickel par rapport au dérivé halogéné de départ.

Nous avons donc mis au point une méthode très efficace d'amination du chlorobenzène par la pipéridine à l'aide d'un catalyseur au nickel ligandé par la 2,2'-bipyridine. Notre protocole expérimental est basé sur la préparation du réactif en présence de l'amine (méthode B) et sur l'ajout d'une quantité catalytique de styrène, simultanément à C_6H_5Cl , dans le milieu réactionnel. Il nous reste maintenant à déterminer si ces conditions permettent la création efficace de liaisons carbone-azote à partir d'autres chlorures d'aryle et d'autres amines.

II. 3. 2 : Généralisation de la méthode d'arylamination

II. 3. 2. 1 : Introduction

Au cours de l'étude précédente, nous avons montré que l'amination catalytique du chlorobenzène à l'aide de la pipéridine était réalisable de manière très efficace en employant le réactif Ni/bpy à 10 % molaire. Nous avons tout d'abord souhaité déterminer si les conditions expérimentales mises au point pour la synthèse de *N*-phénylpipéridine étaient généralisables à d'autres amines

cycliques mais également à d'autres chlorures d'aryles différemment substitués sur le noyau aromatique. L'objectif de cette étude est de cerner la réactivité de notre catalyseur face à une éventuelle gêne stérique et/ou d'effets électroniques induits par les groupements présents sur le dérivé chloré aromatique.

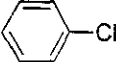
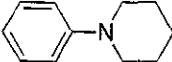
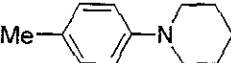
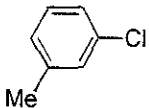
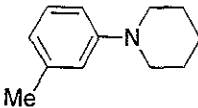
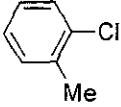
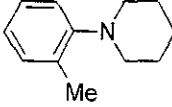
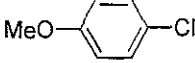
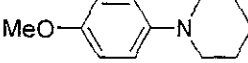
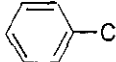
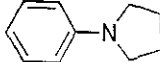
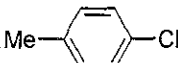
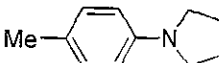
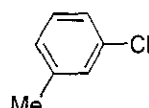
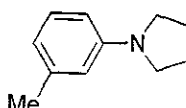
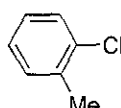
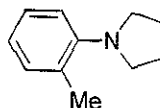
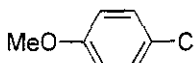
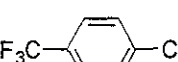
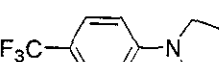
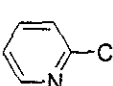
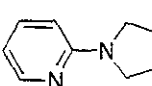
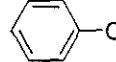
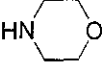
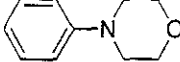
II. 3 . 2 . 2 : Influence du dérivé halogéné

Les catalyseurs employés au cours de cette étude sont ceux ayant conduit aux meilleurs rendements d'amination du chlorobenzène à l'aide de la pipéridine, c'est à dire le réactif Ni/bpy (3/2/1/2) employé à 20 % molaire et le réactif Ni/bpy (9/2/1/3) employé à 10 % molaire. L'arylaminoation est réalisée en présence de styrène, respectivement 0,5 et 2 équivalents par rapport au nickel, pour les réactions à 20 et 10 % molaire en catalyseur. Enfin, cette étude a été réalisée à partir de diverses amines secondaires cycliques, représentatives de cette famille de composés, de manière à déterminer la réactivité de ces substrats vis-à-vis de chlorures d'aryle.

Les résultats obtenus au cours de cette étude (tableau 8) montrent, que pour un même dérivé chloré, la pipéridine et la pyrrolidine ont une réactivité quasi similaire (comparer les entrées a et f, b et g, c et h, d et i). La morpholine est, quant à elle, moins réactive vis-à-vis du chlorobenzène et conduit à 65 et 59 % d'amination avec des charges respectives en catalyseur de 20 et 10 % molaire (entrée m). Ces rendements, inférieurs d'environ 20 % à ceux obtenus avec la pipéridine ou la pyrrolidine, peuvent s'expliquer par la nucléophilie atténuée de la morpholine en raison de l'effet électroattracteur de l'oxygène. Nous avons donc montré que notre catalyseur d'amination, mis au point avec la pipéridine, était utilisable avec d'autres amines secondaires cycliques comme la pyrrolidine ou la morpholine.

Nous avons par la suite étudié l'influence d'une substitution par un groupement alkyle, faiblement désactivant par effet donneur inductif sur le rendement d'amination. Les 2-, 3- et 4-chlorotoluènes ont ainsi été mis à réagir avec la pipéridine ou la pyrrolidine en présence de notre catalyseur employé à 10 ou 20 % molaire. A charge constante en nickel, aucune baisse significative de rendement n'est observable même avec le 2-chlorotoluène (comparer les entrées b, c et d et les entrées g, h et i). Notre catalyseur Ni/bpy, contrairement à certains réactifs employant du palladium, n'est donc que peu sensible à une substitution en *ortho* de l'atome de chlore. Il faut cependant signaler le cas du 2,6-diméthylchlorobenzène qui, traité par la pipéridine, ne conduit pas au produit d'amination recherché. Une substitution en *ortho* et en *ortho'* inhibe donc la réaction d'amination à l'aide du catalyseur Ni/bpy.

Tableau 8 : Synthèses d'arylaminoates à partir d'aminoes secondaires cycliques et de chlorures d'aryles.^a

Entrée	Ar-Cl	Amine	Produit 16	Ni/bpy (% mol.)	Temps (h) ^b	Rdt (%) ^c
a				20	4	85
				10	8	84
b				20	4	81
				10	9	82
c				20	4	82
				10	9	77
d				20	3,5	78
				10	10	76
e				10	12	51
f				20	3,5	85
				10	9	84
g				20	3,5	82
h				20	3	82
				10	10	78
i				20	4	84
				10	10	78
j				20	7	37
k				20	2,5	87
l				20	4	70
m				20	6	65
				10	9	59

(a) Réactions réalisées sur 25 mmol de chlorure d'aryle et 27,5 mmol d'amine à 65°C dans le THF. (b) Déterminé par CPG par la méthode de l'étalon interne. (c) Rendements isolés après purification par chromatographie éclair.

Si notre réactif est peu sensible aux effets stériques des groupements présents sur le noyau aromatique, les effets électroniques induits par les substituants sont beaucoup plus notables. Si le

noyau est activé par un groupement électroattracteur (cas du groupement trifluorométhyle, entrée k), la réaction d'amination est accélérée (comparer les entrées f et k) et la 4-(trifluorométhyl)phénylpyrrolidine **16k** est isolée avec un rendement de 87 %, légèrement supérieur à celui obtenu avec le chlorobenzène (85 %). A l'inverse, la présence d'un groupement électrodonneur sur le noyau enrichit la liaison carbone-chlore en électrons et rend l'addition oxydante du nickel plus difficile. Cet effet est, comme nous l'avons vu ci-dessus, très peu marqué avec les substituants donneurs par effet inductif (cas des chlorotoluènes, entrées b, c, d, g, h et i).

L'influence d'un groupement électrodonneur mésomère est, quant à elle, beaucoup plus importante (cas du groupement *p*-méthoxy, entrées e et j). La réaction d'amination est ralentie par rapport au chlorobenzène et son rendement chute de manière conséquente. A 10 % molaire en nickel, la 4-méthoxyphénylpipéridine **16e** n'est obtenue qu'avec un rendement de 51 % après 12 heures de réaction (entrée e). La réaction du 4-chloroanisole avec la pyrrolidine en présence de 20 % molaire de nickel ne permet, quant à elle, d'obtenir l'arylamine recherchée qu'avec un rendement de 37 % après 7 heures de réaction (entrée j).

Le réactif Ni/bpy permet également l'amination de dérivés chlorés très chélatants vis à vis du nickel comme la 2-chloropyridine (entrée l). Il convient de rappeler que l'amination d'halogénopyridines n'était pas réalisable à l'aide de certains catalyseurs au palladium comme Pd/P(*o*-tolyl)₃. Le rendement relativement faible en 2-pyrrolidinopyridine **16l** obtenu (70 %) s'explique par sa difficile séparation par chromatographie du ligand 2,2'-bipyridine.

Notons également que toutes les arylamines issues de dérivés chlorés substitués sur le noyau aromatique sont obtenues sous la forme d'un isomère unique et qu'aucune trace de réaction arylique n'est détectée au cours de ces couplages.

Les deux réactifs utilisés au cours de cette étude (contenant respectivement 10 et 20 % molaire de nickel) conduisent aux arylamines recherchées avec des rendements similaires. Seuls les temps réactionnels, fonction de la vitesse de régénération des espèces actives, augmentent avec un catalyseur ne contenant que 10 % molaire de nickel.

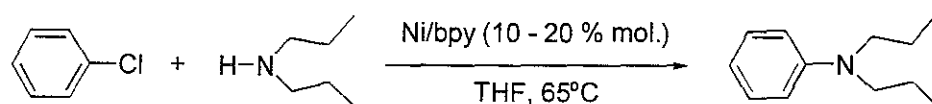
Nous avons donc montré que le catalyseur Ni/bpy utilisé en présence d'une quantité catalytique de styrène permettait l'arylation d'amines secondaires cycliques et ceci quelle que soit la substitution du dérivé chloré de départ. De faible coût et très facile d'emploi, notre réactif est très performant pour ce type de couplage comparé aux catalyseurs employant du palladium. Afin d'étendre son domaine d'application, nous avons tout d'abord souhaité l'employer dans des réactions d'arylation d'amines secondaires acycliques, ce type de substrats posant de nombreux problèmes lors de réactions catalysées par le palladium.

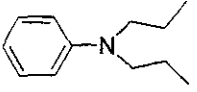
II. 3. 2. 3 : Arylation d'amines secondaires acycliques

a) Etude exploratoire

Les amines secondaires acycliques conduisent généralement à de faibles rendements d'arylation avec les systèmes au palladium. Seul l'emploi de phosphines stériquement encombrées et fortement chélatantes permet la réalisation de ce type de couplage avec des résultats satisfaisants.^{109,111,113} Nous avons donc, tout d'abord, effectué une étude exploratoire basée sur l'arylation de la *N,N*-dipropylamine par le chlorobenzène de manière à évaluer l'efficacité de nos catalyseurs sur ce type d'amine. Lors de cette étude, nous avons utilisé nos réactifs à 10 et 20 % molaire en nickel en faisant varier la quantité d'amine de 1,1 à 3 équivalents afin de déterminer les conditions les plus favorables à la réaction d'arylation. L'ensemble des résultats obtenus est rassemblé dans le tableau 9.

Tableau 9 : Amination du chlorobenzène par la *N,N*-dipropylamine.^a



Entrée	Ni/bpy	Ni (% mol.)	Quantité d'amine (éq. / Ph-Cl)	Temps (h) ^b	 (%)	
					CPV ^b	isolé ^c
a	3/2/1/2	20	1,1	11	25	21
b	3/2/1/2	20	1,5	11	36	31
c	3/2/1/2	20	2	10	74	68
d	3/2/1/2	20	3	10	68	63
e	3/2/1/2	20	4	9	21	18
f	9/2/1/3	10	1,1	15	17	10
g	9/2/1/3	10	2	13	23	19
h	9/2/1/3	10	3	13	29	23

(a) Réactions réalisées sur 25 mmol de chlorobenzène à 65°C dans le THF. (b) Déterminé par CPG par la méthode de l'étalon interne. (c) Rendements isolés après purification par chromatographie éclair.

¹⁰⁹ Guari, Y ; van Es, D. S. ; Reek, J. N. H. ; Kamer, P. C. J. ; van Leeuwen, P. W. N. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 3789.

¹¹¹ Marcoux, J. F. ; Wagaw, S. ; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 1568.

¹¹³ Hamann, B. C. ; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 7369.

A la vue de ces résultats on constate immédiatement que la *N,N*-dipropylamine est beaucoup moins réactive que les amines cycliques précédemment étudiées. A 20 % molaire en nickel, l'emploi de 1,1 équivalent d'amine ne conduit qu'à 21 % de rendement au bout de 11 heures de réaction (entrée a) alors que dans les mêmes conditions la pipéridine conduisait à 85 % de *N*-phénylpipéridine en seulement 4 heures. Une augmentation de la quantité d'amine permet cependant d'accroître de manière très nette le rendement de couplage. Le meilleur résultat est obtenu en employant 2 équivalents de *N,N*-dipropylamine et un catalyseur contenant 20 % molaire de nickel (entrée c). Une baisse de la charge en nickel conditionne immédiatement une chute du rendement (comparer les entrées c et d aux entrées g et h).

On observe, également qu'à 20 % molaire en nickel l'utilisation d'une quantité de *N,N*-dipropylamine supérieure à 2 équivalents fait chuter le rendement de couplage (entrées d et e). Un excès trop important d'amine semble donc inhiber la réaction d'arylation. Il est intéressant de rappeler que ce phénomène a également été observé par Buchwald avec le système Pd/P(*o*-tolyl)₃.⁹⁶ Il semblerait que l'amine utilisée en large excès se chélate fortement au catalyseur inhibant ainsi sa réactivité et empêche ainsi l'addition oxydante de dérivé halogéné.

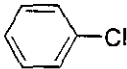
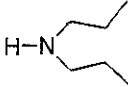
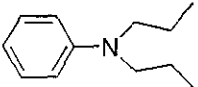
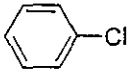
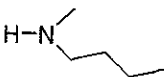
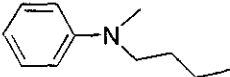
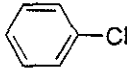
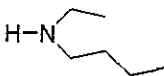
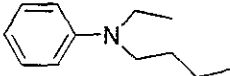
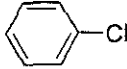
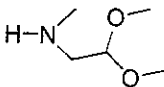
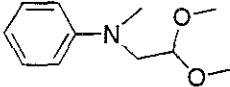
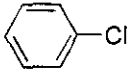
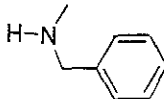
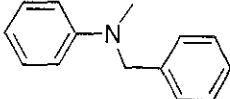
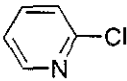
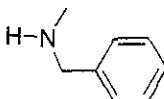
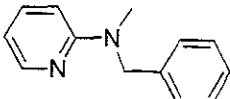
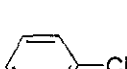
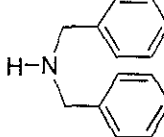
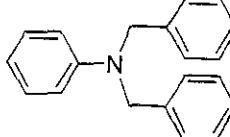
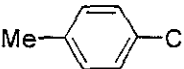
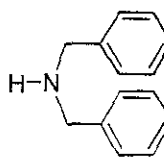
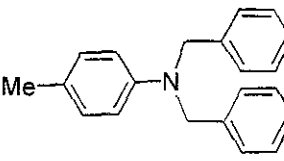
Nous avons donc montré que l'amination du chlorobenzène par la *N,N*-dipropylamine est réalisable à l'aide du catalyseur Ni/bpy. Les conditions réactionnelles optimales consistent à utiliser 2 équivalents d'amine par rapport au dérivé halogéné et de se placer à 20 % molaire en nickel.

b) Généralisation de la méthode

Nous avons tenter de généraliser le résultat obtenu avec la *N,N*-dipropylamine à d'autres amines secondaires acycliques. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 10.

⁹⁶ Wolfe, J. P. ; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1144.

Tableau 10 : Arylation d'amines secondaires acycliques.^a

Entrée	Ar-Cl	Amine	Produit 17	Ni/bpy (% mol.)	Temps (h) ^b	Rdt (%) ^c
a				20	10	68
				10	13	23
b				20	9	63
c				20	12	7
d				20	8	73
e				20	9	71
f				20	9	70
g				20	10	58
h				20	10	57

(a) Réactions réalisées sur 25 mmoles de chlorure d'aryle et 50 mmoles d'amine à 65°C dans le THF. (b) Déterminé par CPG par la méthode de l'étalon interne. (c) Rendements isolés après purification par chromatographie éclair.

L'examen de ces résultats montre que l'arylation d'une grande variété d'amines secondaires acycliques peut être réalisée de manière efficace à l'aide du catalyseur Ni/bpy employé à 20 % molaire si 2 équivalents de l'amine considérée sont employés par rapport au chlorure d'aryle. De très bons résultats sont obtenus avec les amines les moins encombrées, celles substituées par deux groupements alkyles peu volumineux (entrée a) ou par un groupement méthyle et une chaîne alkyle (entrées b, d, e et f). L'emploi de *N,N*-dibenzylamine, amine stériquement plus contraintes que les précédentes, provoque une légère baisse de l'efficacité du couplage mais le rendement en *N*-aryl-*N,N*-dibenzylamine reste tout à fait acceptable (entrées g et h).

Le catalyseur Ni/bpy tolère la présence d'un acétal sur la chaîne latérale de l'amine (entrée d) et on peut remarquer que la présence de ce groupement électroattracteur semble, dans ce cas, favoriser la réaction d'arylation.

Il faut cependant signaler le très mauvais rendement de couplage obtenu avec la *N*-butyl-*N*-éthylamine (entrée c). Ce résultat est surprenant si on le compare à ceux obtenus avec la *N,N*-dipropylamine (entrée a) ou la *N*-butyl-*N*-méthylamine (entrée b). Nous n'avons pas, à l'heure actuelle, trouvé d'explication à cette baisse de réactivité. La seule gêne stérique de l'amine ne peut pas être prise en compte. Seule une disposition spatiale inadéquate de cette amine, liée à la nature des groupements éthyle et butyle, autour du complexe de nickel obtenu après addition oxydante du chlorure d'aryle, pourrait permettre d'expliquer ce résultat.

La *N*-benzyl-*N*-méthylamine ainsi que la *N,N*-dibenzylamine peuvent respectivement servir d'équivalent synthétique de la méthylamine et de l'ammoniac dans les réactions d'arylaminations. Les produits **17e** et **17g** ont ainsi été débenzylés à l'aide d'hydrogène moléculaire en présence du catalyseur Pd/C (schéma 125).¹⁵⁷

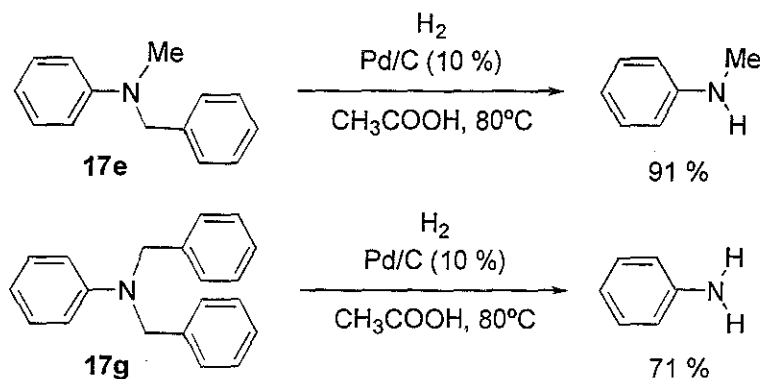


Schéma 125

c) Conclusion

Nous avons montré que l'arylation d'amines secondaires acycliques était réalisable de manière efficace à l'aide du catalyseur Ni/bpy. La faible réactivité de ces substrats par rapport à leurs homologues cycliques nécessite cependant l'emploi de 2 équivalents d'amine par rapport à ArCl et d'une charge en nickel de 20 % molaire.

¹⁵⁷ Velluz, L. ; Amiard, G. ; Heymès, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1954**, 1012.

II.3.3 : Mécanisme des réactions d'arylaminoation catalysées par le réactif Ni/bpy

Au paragraphe II.3.1 nous avons été amené à envisager dans un premier temps un mécanisme d'arylaminoation analogue à celui postulé pour les réactions de couplages induites par le réactif Ni/bpy. Cependant, ce mécanisme apparaît un peu simpliste à la vue des résultats obtenus lors de l'étude réalisée à l'aide de notre catalyseur. De plus, il ne permet pas de rendre compte de l'ensemble des observations que nous avons faites. Nous allons dans ce paragraphe approfondir sensiblement cette analyse mécanistique initiale.

La discussion mécanistique suivante s'appuie sur les résultats obtenus avec le catalyseur Ni/bpy (9/2/1/3) utilisé à 10 % molaire lors de l'amination du chlorobenzène par la pipéridine (schéma 126).

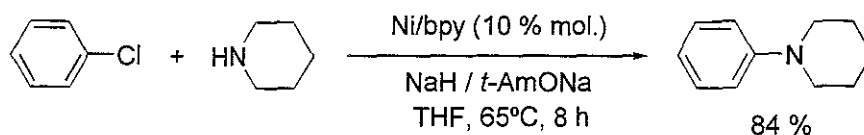


Schéma 126

Deux mécanismes sont, en théorie, possibles pour les couplages carbone-azote réalisés à l'aide du réactif Ni/bpy. Le premier, directement inspiré des travaux de Hartwig et Buchwald sur les réactions d'aminations catalysées par le palladium, ne fait intervenir que des complexes de nickel aux degrés d'oxydation 0 et II (schéma 127).

Le complexe Ni(0)bpy, formé après réduction de Ni(OAc)₂ par l'hydruure activé en présence de 2,2'-bipyridine et libération d'un site de coordination, subit tout d'abord l'addition oxydante du chlorure d'aryle ArCl. Après coordination de l'amine au nickel, cette dernière est déprotonée par la base *t*-AmONa et l'amidure ainsi formé substitue le chlore. Enfin, une élimination réductrice sur l'arylamidure de nickel(II) conduit à l'amine aromatique ArNR¹R² et à la régénération du complexe Ni(0)bpy de départ.

Si ce mécanisme était celui des couplages carbone-azote catalysés par le réactif Ni/bpy l'hydruure activé par *t*-AmONa ne servirait de réducteur qu'en début de réaction (formation de Ni(0) à partir de Ni(OAc)₂). Cet hydruure n'aurait dans la suite du cycle catalytique plus qu'un rôle de base (régénération de *t*-AmONa après déprotonation de l'amine chélatée au nickel ou éventuellement arrachement direct de l'hydrogène porté par l'azote à l'aide de NaH).

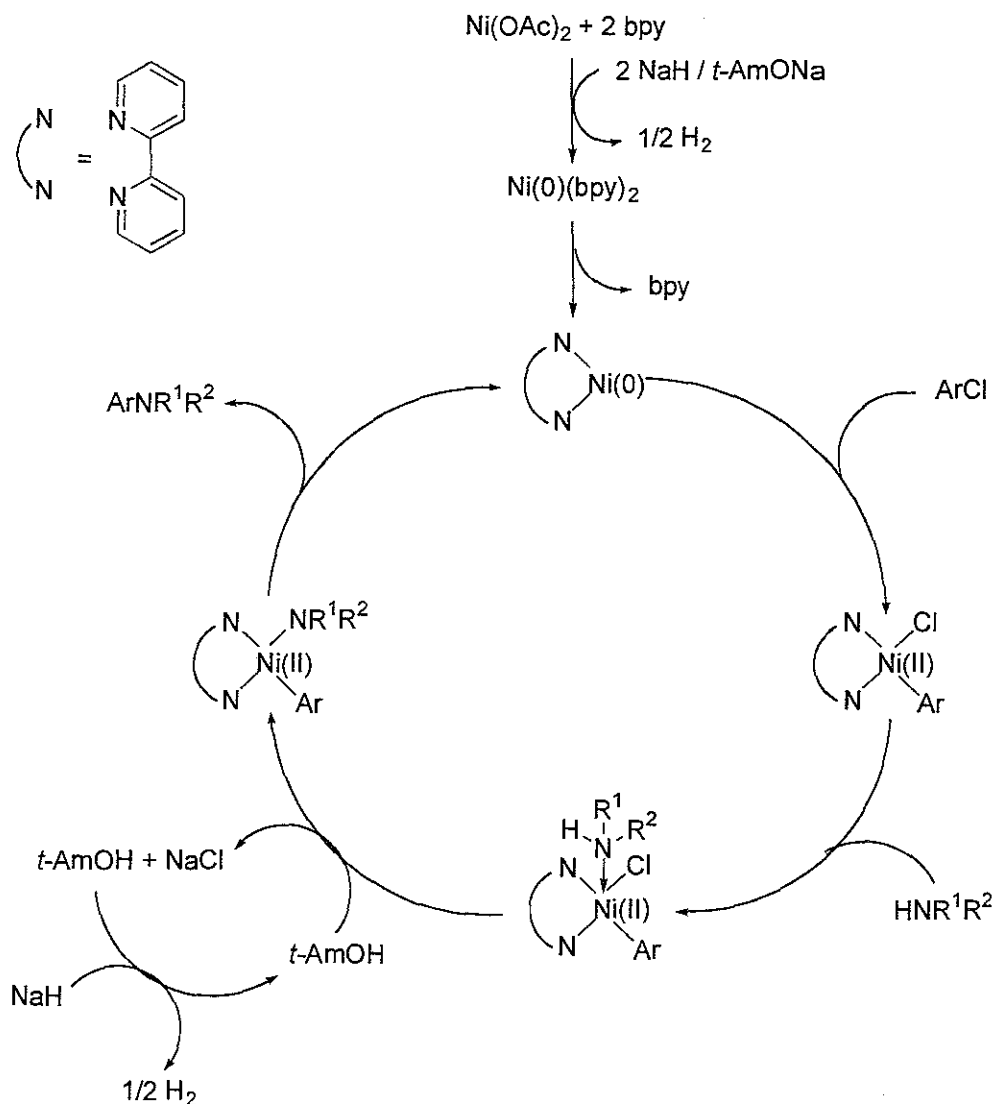


Schéma 127

Les quantités de base (*t*-AmONa, NaH) présentes dans le réactif au moment de l'introduction de ArCl sont de 11 équivalents par nickel. Un équivalent de base étant consommé par cycle catalytique, 11 cycles seraient réalisables par le mécanisme décrit sur le schéma 127 et la conversion totale de ArCl en arylamine ArNR¹R² pourrait ainsi être possible.

Plusieurs résultats expérimentaux nous font cependant douter de la validité de ce mécanisme.

Les travaux de Hartwig, Buchwald et Van Leeuwen ont mis en évidence qu'un mécanisme faisant intervenir l'attaque nucléophile de la base *t*-BuONa sur le complexe Ar-Pd(II)-X avant chélation de l'amine était également possible lors de la réaction d'arylation catalysée par le

palladium.^{151,152,158} Si cette voie réactionnelle se produisait avec nos catalyseurs au nickel, nous assisterions à la formation des complexes Ar-Ni(II)-H ou Ar-Ni(II)-O-*t*-Am (schéma 128). Une élimination réductrice réalisée sur ces intermédiaires conduirait respectivement à l'arène de réduction Ar-H et à l'éther Ar-O-*t*-Am.

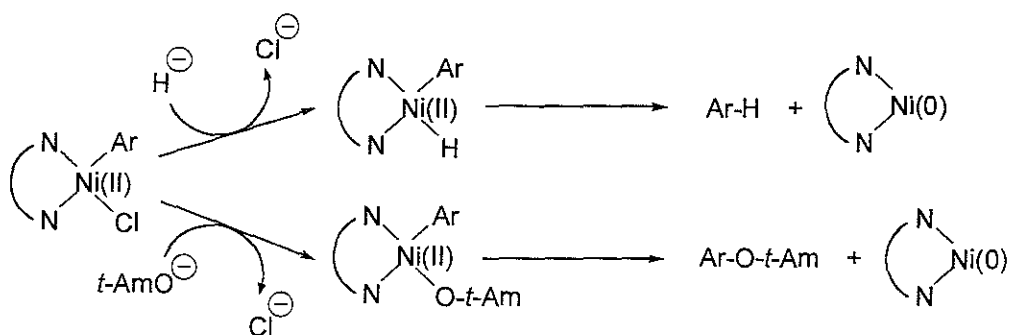


Schéma 128

Comme nous l'avons laissé sous entendre précédemment, l'obtention du produit de réduction ArH semble plutôt provenir d'une réaction d'hydrogénolyse que d'une réduction par un hydruure de nickel. De plus, le suivi réactionnel de tous les couplages réalisés par le catalyseur Ni/bpy n'a jamais permis de mettre en évidence la moindre trace de l'éther d'aryle Ar-O-*t*-Am alors que ce phénomène a été observé à plusieurs reprises à l'aide des réactifs au palladium.

Il est également difficile d'expliquer la formation des biaryles Ar-Ar (généralement obtenus sous forme de traces) si seul des complexes aux degrés d'oxydation 0 et II sont impliqués dans ces réactions. Les mécanismes d'homocouplages réalisés à l'aide d'un catalyseur au nickel (Ni/PPh₃, Ni/bpy) employé en présence d'un co-réducteur (Zn, NaH) font généralement intervenir des complexes aux degrés I et III.¹⁵⁹

Les essais h et i du tableau 7 (réactions réalisées avec des systèmes Ni/bpy (4/6/1/2) et (4/6/1/4)) montrent que la présence d'une quantité plus importante de base *t*-AmONa (6 équivalents) et d'un défaut d'hydruure (4 équivalents) ne permettent d'atteindre que 50 % de rendement en *N*-phénylpipéridine alors que 10 cycles catalytiques sont, en théorie, possibles avec ces réactifs. Ce résultat semble montrer que l'hydruure de sodium est indispensable à la conversion du chlorure d'aryle lors de la réaction d'arylaminoation et que son rôle ne peut pas être restreint à celui d'une base

¹⁵¹ Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2046.

¹⁵² Yang, B. H. ; Buchwald, S. L. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 125.

¹⁵⁸ Guari, Y. ; van Strijdonck, G. P. F. ; Boele, M. D. K. ; Reek, J. N. H. ; Kamer, P. C. J. ; van Leeuwen, P. W. N. M. *Chem. Eur. J.* **2001**, 7, 475.

¹⁵⁹ Percec, V. ; Bae, J.-Y. ; Zhao, M. ; Hill, D. H. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 176.

uniquement nécessaire à la régénération de *t*-AmONa ou à la déprotonation de l'amine coordonnée au nickel.

Le facteur le plus important qui nous a fait douter du mécanisme Ni(0) / Ni(II) décrit dans le schéma 127 repose, en fait, sur le styrène. Seules des quantités catalytiques de cet éthylénique (2 équivalents par rapport au nickel pour les réactions réalisées à 10 % molaire en catalyseur) sont nécessaires pour inhiber la réaction parasite d'hydrogénolyse du dérivé chloré de départ. Nous avons également constaté par un suivi CPV de la réaction d'arylaminoation que le styrène, introduit simultanément à ArCl, n'était consommé partiellement qu'en début de réaction, environ aux deux tiers, et que le tiers restant n'évoluait plus au cours du couplage carbone-azote alors que de l'hydrogène est dégagé tout au long de cette réaction (régénération de *t*-AmONa par NaH ou déprotonation de l'amine coordonnée au nickel par ce même hydrure).

Ces résultats semblent montrer que des complexes de nickel au degré d'oxydation 0, indispensables à l'hydrogénation du styrène en éthylbenzène, ne semblent être présents qu'en début de réaction. Le cycle catalytique d'arylaminoation ne devrait donc se faire intervenir du nickel qu'à des degrés d'oxydation supérieurs à 0. Ces résultats, ajoutés à d'autres faits expérimentaux que nous décrivons ci-dessous, nous font donc privilégier le mécanisme décrit sur le schéma 129.

Ce second mécanisme implique, comme précédemment, la réduction de Ni(OAc)₂ en Ni(0) ligandé suivi de l'addition oxydante du chlorure d'aryle. Le complexe de Ni(II) est alors réduit en arylnickel au degré d'oxydation I par l'hydrure activé et cet intermédiaire subit l'addition oxydante d'une seconde molécule de ArCl. Après l'échange chlorure / amidure, une élimination réductrice fournit l'arylamino ArNR¹R² recherchée et le complexe de Ni(I) de départ.

Ce cycle catalytique ne fait intervenir simultanément de nickel au degré d'oxydation 0 et un dégagement d'hydrogène qu'en début de réaction et rend donc parfaitement compte de nos observations expérimentales où le styrène n'est consommé qu'au cours du premier quart d'heure réactionnel.

Il faut également remarquer que ce mécanisme nécessite un hydrure de plus que celui décrit sur le schéma 127 lors de la réduction de Ar-Ni(II)-Cl en Ar-Ni(I). Un système Ni/bpy (9/2/1/3) permettrait donc la réalisation de 10 cycles catalytiques et resterait donc en accord avec les conditions optimales que nous avons mises au point lors de l'étude décrite dans le tableau 7.

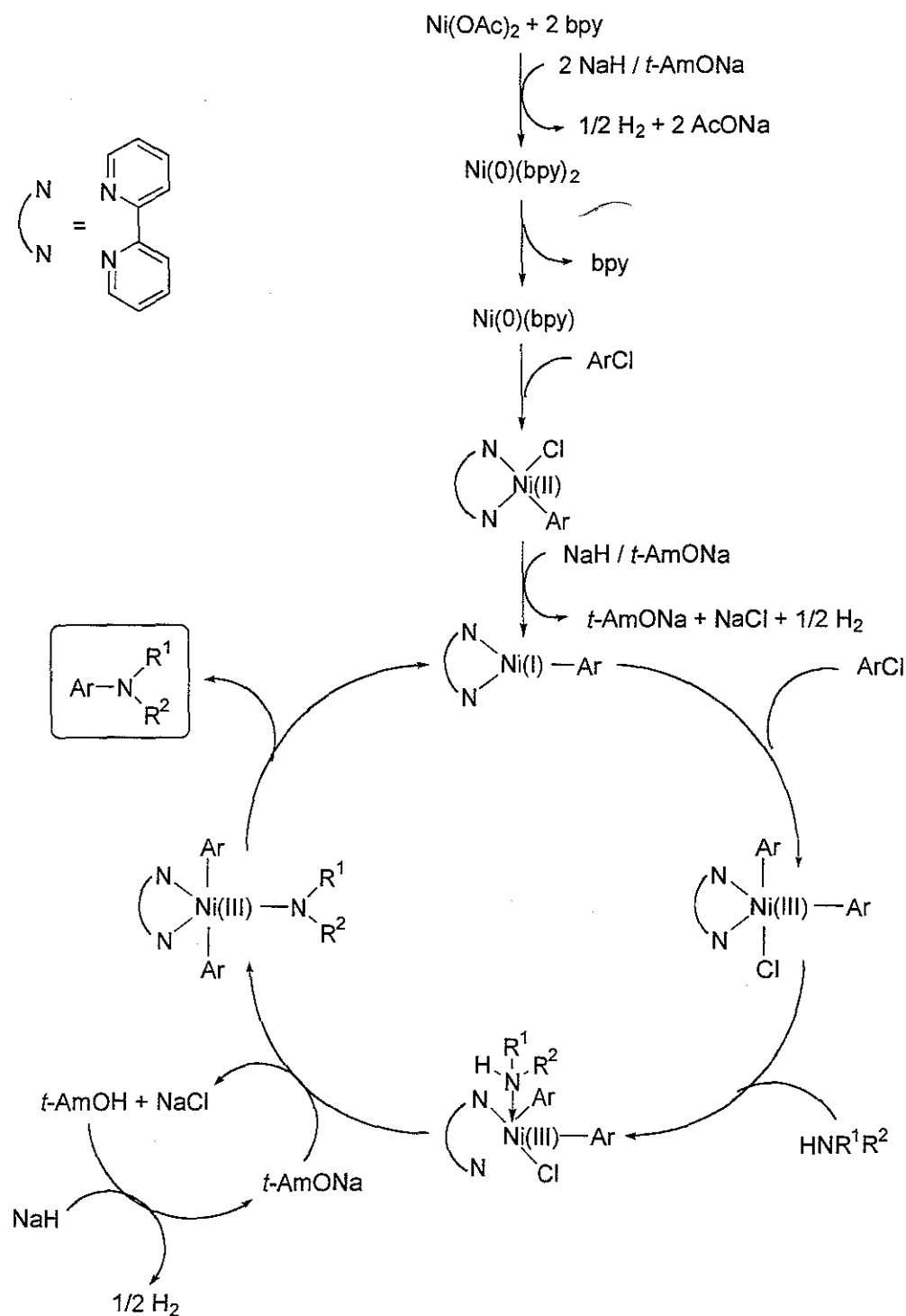


Schéma 129

Le mécanisme décrit ci-dessus permettrait également d'expliquer la formation de biaryles par homocouplage du dérivé chloré de départ (schéma 130).

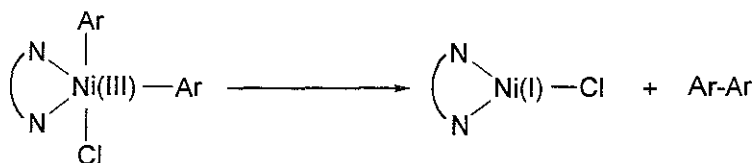


Schéma 130

Une élimination réductrice réalisée sur le complexe de Ni(III) obtenu après l'addition oxydante des deux molécules de chlorure d'aryle conduit à la formation du biaryle Ar-Ar. Cette voie réactionnelle devrait être favorisée par l'emploi d'une base plus faible que NaH / *t*-AmONa qui devrait plus difficilement déprotoner l'amine coordonnée au nickel et ainsi favoriser l'élimination réductrice de Ar-Ar au détriment de l'arylamidure de nickel (III), Ar₂Ni(III)-NR¹R².

Nous avons tenté de vérifier cette hypothèse en réalisant l'amination du chlorobenzène par la pipéridine à l'aide du catalyseur Ni/bpy (9/2/1/3) préparé avec la base LiH / *t*-AmOLi en lieu et place de NaH / *t*-AmONa. Nous observons bien, dans ce cas, une augmentation du rendement en biphényle (35 %) alors que seules des traces de ce produit sont détectées lors des couplages classiques (schéma 131).

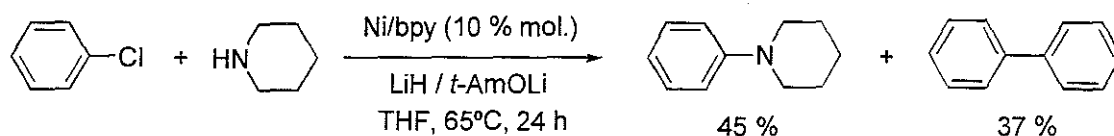


Schéma 131

Le pourcentage plus important en biphényle obtenu lors de l'emploi de la base LiH / *t*-AmOLi ne peut être expliqué par le mécanisme décrit dans le schéma 127 et ce résultat semble confirmer le passage par l'intermédiaire Ar₂Ni(III)-Cl (schéma 129).

En résumé, les faits expérimentaux observés au cours de notre étude semblent privilégier le mécanisme décrit sur le schéma 129 et faisant intervenir des espèces Ni(I) et Ni(III). En absence de données physico-chimiques complémentaires (RPE, électrochimie) nous ne pouvons cependant éliminer totalement le mécanisme du schéma 127 comme mécanisme compétitif lors du couplage carbone-azote.

- Chapitre III -

ARYLAMINATIONS INTRAMOLECULAIRES

I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I . 1 : Introduction

Dans le premier chapitre de ce mémoire, nous avons pu constater que de nombreuses méthodes de synthèses d'arylamines par catalyse au palladium avaient vu le jour au cours de ces dernières années. Certaines d'entre elles permettent la création de liaisons carbone-azote par voie intramoléculaire et donnent ainsi accès à des composés hétérocycliques, susceptibles de présenter un intérêt pharmacologique, tels que les indoles ou les quinoléïnes.

Nos recherches bibliographiques ont montré que les arylaminations intramoléculaires réalisées par catalyse organométallique employaient exclusivement des réactifs au palladium. Il nous a donc paru intéressant d'étudier le comportement du catalyseur Ni/2,2'-bipyridine dans ce type de couplage.

Nous avons tout d'abord fait l'inventaire des différents réactifs au palladium permettant les réactions d'arylaminations intramoléculaires afin de pouvoir établir une comparaison avec notre catalyseur.

I . 2 : Arylaminations intramoléculaires employant des catalyseurs au palladium

La première arylamination intramoléculaire a été réalisée par Boger en 1984.¹⁶⁰ La Lavendamycine, un composé doté de propriétés antibiotiques et antitumorales et possédant un noyau indole, a ainsi pu être préparée avec 84 % de rendement en employant 1,5 équivalents du catalyseur Pd(PPh₃)₄ dans le THF à 80°C (schéma 132).

¹⁶⁰ Boger, D. L. ; Panek, J. S. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 3175.

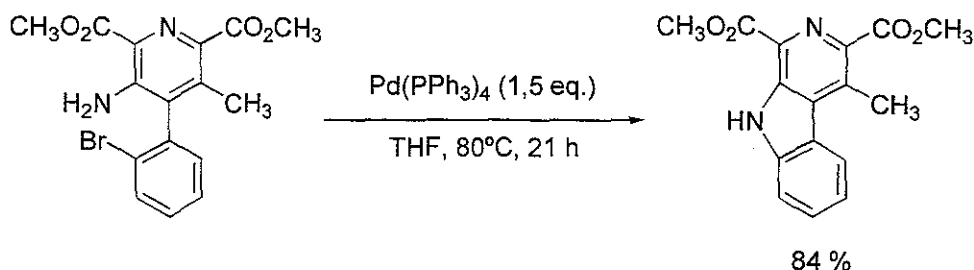


Schéma 132

Il faudra attendre 1995 et le développement des méthodes d'arylation employant la base *t*-BuONa pour que la création de liaisons carbone-azote par voie intramoléculaire soit à nouveau étudiée et surtout réalisée à l'aide d'une quantité catalytique de palladium.

Buchwald est le premier à décrire la synthèse d'hétérocycles azotés par une réaction d'amination intramoléculaire (schéma 133).^{66,161}

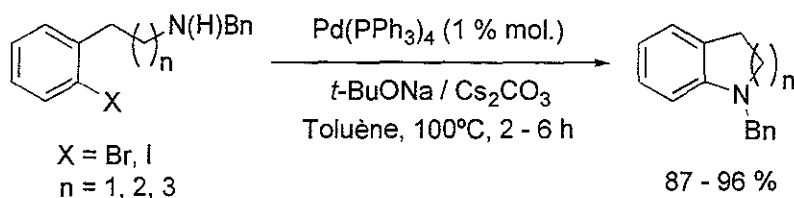


Schéma 133

Le catalyseur $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ conduit aux meilleurs résultats lorsque $n = 1$. Les 2,3-dihydroindoles correspondants sont alors obtenus avec d'excellents rendements ($> 90\%$) et dans des temps réactionnels très courts. Ce procédé reste encore très performant pour la préparation de tétrahydroquinoléines ($n = 2$) mais son efficacité chute lorsque $n = 3$ en raison de la stabilité plus faible de l'hétérocycle formé au cours du couplage.

Notons encore que la cyclisation de la 2-iodophényléthylamine *N*-benzylée en 2,3-dihydroindole est réalisable à température ambiante dans la triéthylamine qui joue le rôle de base et de solvant (schéma 134).

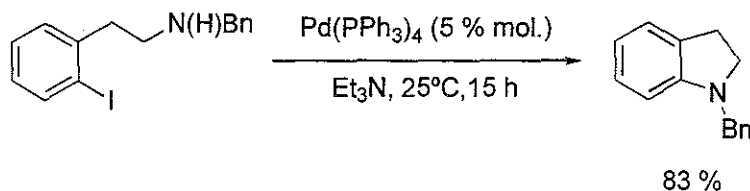


Schéma 134

⁶⁶ Guram, A. S. ; Rennels, R. A. ; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, 34, 1348.

¹⁶¹ Wolfe, J. P. ; Rennels, R. A. ; Buchwald, S. L. *Tetrahedron* **1996**, 52, 7525.

L'analyse des résultats obtenus par Buchwald au cours de ces arylaminations intramoléculaires montre que ces dernières diffèrent en de nombreux points des processus intermoléculaires. Il faut tout d'abord remarquer que la base Cs_2CO_3 permet l'obtention des produits recherchés même si de meilleurs rendements sont obtenus avec la combinaison Cs_2CO_3 / $t\text{-BuONa}$. L'emploi de la base faible Cs_2CO_3 dans les arylaminations intramoléculaires n'était possible qu'avec des halogénures d'aryle fortement appauvris en électrons.⁹⁶

Notons que le catalyseur $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ a également été employé par Buchwald dans une synthèse de tétrahydropyrroloquinoléine (schéma 135).¹⁶²

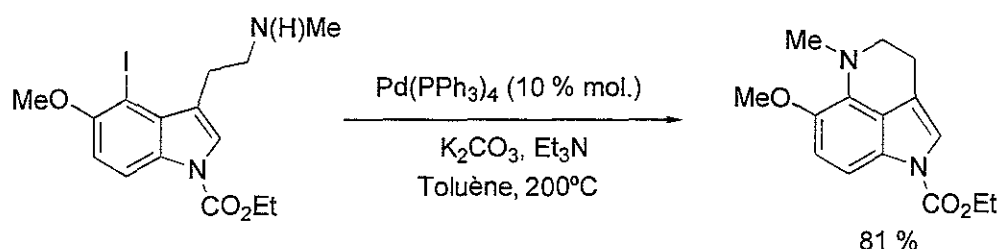


Schéma 135

Il faut cependant souligner les conditions réactionnelles très dures nécessaires à la construction du cycle quinoléine (10 % molaire de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, toluène, 200°C) en raison de la substitution en α de la liaison carbone-iode.

Le fait le plus remarquable de ces cyclisations intramoléculaires est cependant l'utilisation du catalyseur $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ qui conduisait majoritairement à l'arène issu de la réduction lors des couplages intermoléculaires.⁶⁶ Les rendements d'amination médiocres obtenus avec ce catalyseur avaient alors été attribués à la faible contrainte stérique imposée par le ligand PPh_3 qui ne permettait pas d'accélérer l'étape d'élimination réductrice de l'arylamine. Ce phénomène est nettement moins marqué au cours des arylaminations intramoléculaires puisque l'approche des deux centres réactionnels issus de la même molécule génère cet encombrement autour du centre métallique et l'emploi du ligand PPh_3 est, dans ce cas particulier, autorisé.

Les différences entre les procédés inter- et intramoléculaires sont encore plus marquées lors de l'emploi d'halogénures chiraux. Alors qu'une forte épimérisation du carbone asymétrique en α de l'azote par β élimination d'hydruure se produit lors des l'arylaminations intermoléculaires, la

⁹⁶ Wolfe, S. ; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1144.

¹⁶² Peat, A. J. ; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1028.

⁶⁶ Guram, A. S. ; Rennels, R. A. ; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1348.

stéréochimie est totalement conservée lors des couplages intramoléculaires comme l'atteste la synthèse de 2,3-dihydroindoles chiraux décrite dans le schéma 136.⁹⁸

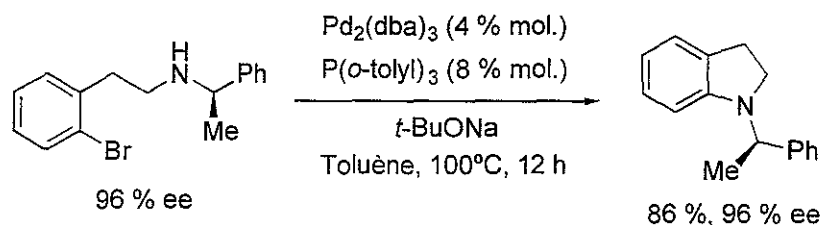


Schéma 136

Les catalyseurs au palladium permettent également l'arylation intramoléculaire de dérivés azotés moins nucléophiles que les amines comme les amides ou les sulfonamides. Ces couplages sont généralement réalisés à l'aide des ligands décrits sur la figure 25.

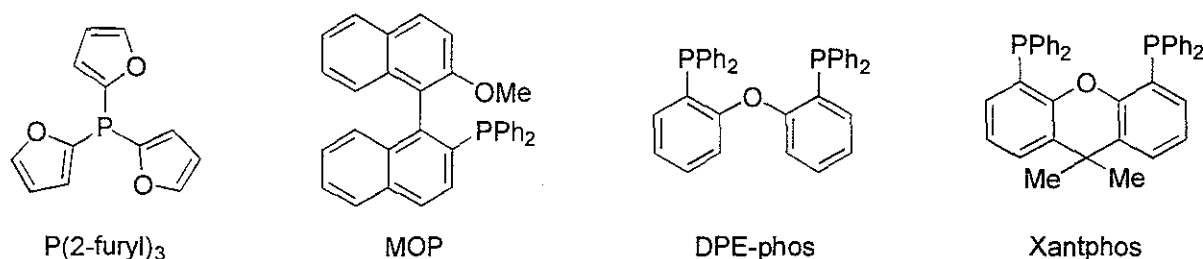


Figure 25

Les premières synthèses de dihydroindoles et de tétrahydroquinoléines *N*-alcoylées ont été décrites par Buchwald en 1996 à l'aide de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ associé au ligand $\text{P}(\text{2-furyl})_3$.¹⁶¹ L'emploi de ce ligand permet d'accroître l'efficacité du couplage comparé à PPh_3 ou $\text{P}(\text{o-tolyl})_3$. Les rendements de ces réactions ne sont cependant satisfaisants que lorsque $n = 1$ (87 – 99 %) et chutent fortement lorsque $n = 2$ (environ 50 %) (schéma 137, A).

Les systèmes catalytiques associant $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ aux ligands MOP, DPE-phos ou BINAP ont, par la suite, non seulement permis d'améliorer tous les rendements mais également d'élargir le champ d'application de ces arylaminations à la création de cycles à 7 (schéma 137, B).¹⁶³

⁹⁸ Wagaw, S. ; Rennels, R. A. ; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 8451.

¹⁶¹ Wolfe, J. P. ; Rennels, R. A. ; Buchwald, S. L. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7525.

¹⁶³ Yang, B. H. ; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 35.

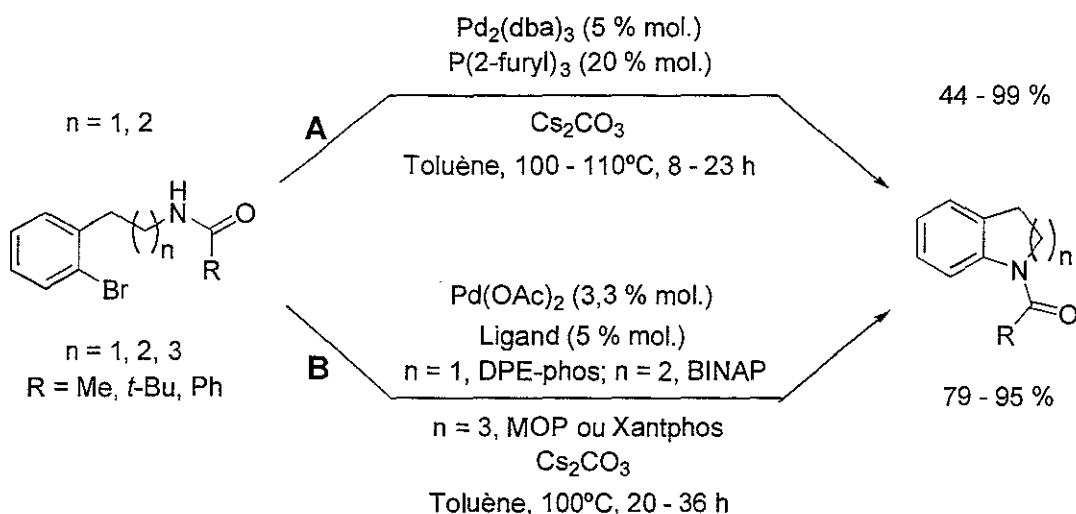


Schéma 137

Les réactifs au palladium permettent également la préparation de lactames aromatiques. Le catalyseur $\text{Pd}/\text{P}(o\text{-tolyl})_3$ ne permet d'accéder aux produits recherchés avec de bons rendements que lorsque $n = 1$ ou 2 (schéma 138, A).¹⁶¹ L'association Pd/MOP est, quant à elle, d'une efficacité supérieure quelle que soit la valeur de n .¹⁶³

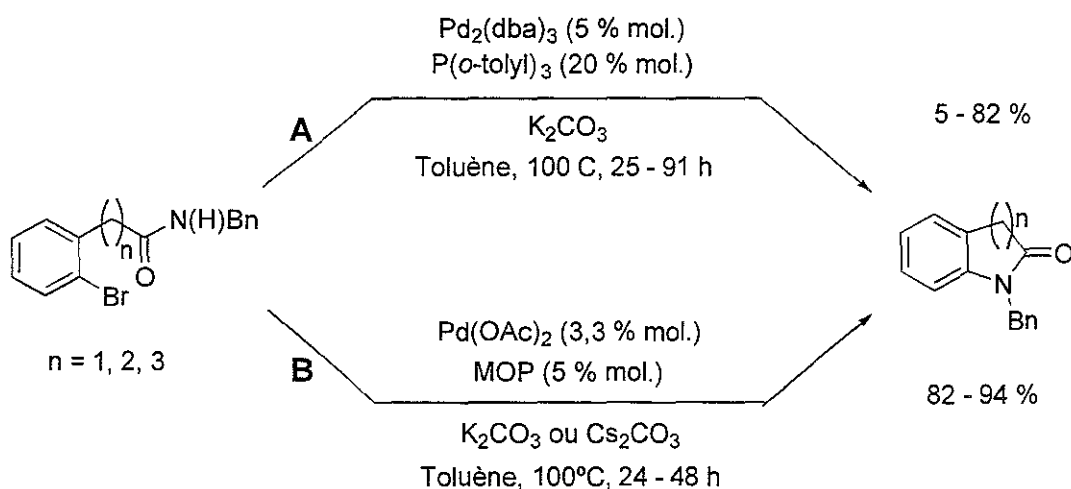


Schéma 138

Les sulfonamides peuvent également servir de substrats dans les réactions d'arylaminations intramoléculaires. Seule l'efficacité du catalyseur $\text{Pd}/\text{P}(o\text{-tolyl})_3$ a été évaluée dans ce type de couplage et des rendements satisfaisants ne sont, comme précédemment, obtenus que lorsque $n = 1$ ou 2 (schéma 139).¹⁶¹

¹⁶¹ Wolfe, J. P. ; Rennels, R. A. ; Buchwald, S. L. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 7525.

¹⁶³ Yang, B. H. ; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 35.

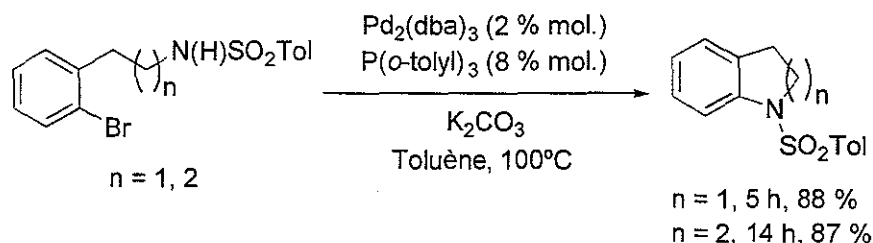


Schéma 139

Il est intéressant de noter que si un bromure d'aryle est mis à réagir avec un amide ou un sulfonamide dans un processus intermoléculaire en présence de la plupart des réactifs au palladium énumérés ci-dessus, aucune trace de produit d'arylaminations n'est détectable. L'efficacité de ces catalyseurs dans les couplages intramoléculaires n'est donc due qu'à la proximité des centres réactionnels.

Brown a finalement montré que la synthèse d'indoles par arylamination intramoléculaire était réalisable à l'aide du catalyseur $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$.¹⁶⁴ Le couplage entre l'énamine et l'iodure d'aryle se produit dans des conditions relativement douces (DMF, 90°C) en employant une base faible comme KOAc (schéma 140).

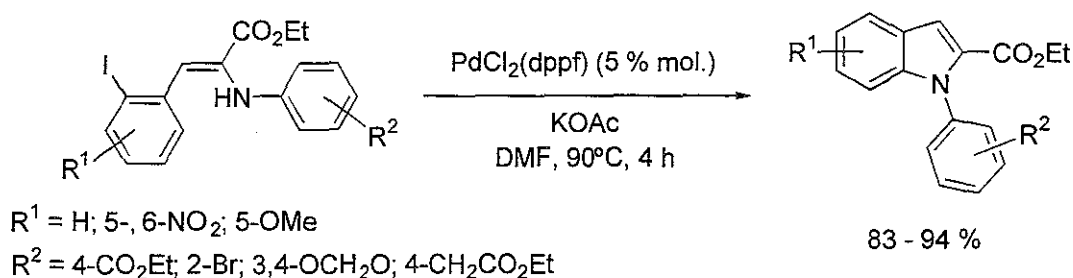


Schéma 140

Cette méthode est applicable à d'autres dérivés azotés (énaminoamides ou énamino-carbamates) et permet la synthèse d'une large famille d'indoles diversement substitués (schéma 141).

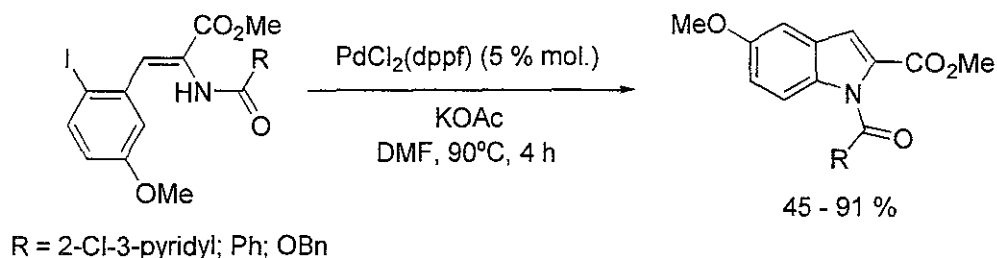


Schéma 141

¹⁶⁴ Brown, J. A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1623.

I . 3 : Conclusion

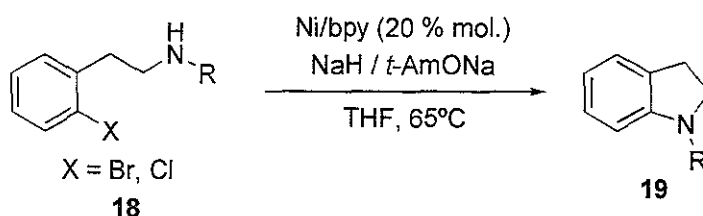
Les catalyseurs au palladium permettent le couplage intramoléculaire entre un iodure ou un bromure d'aryle et un dérivé azoté (amine, amide, sulfonamide, ...). L'efficacité de l'arylation dépend non seulement du ligand employé mais également de la taille du cycle bromé. Les meilleurs résultats sont obtenus avec le MOP, le BINAP, le DPE-phos ou le Xantphos, ligands fortement électrodonneurs mais de demande stérique moyenne qui ne créent pas de forte tension autour du métal lors de l'approche des centres réactionnels.

II : ARYLAMINATIONS INTRAMOLECULAIRES CATALYSEES PAR LE REACTIF Ni/bpy

II . 1 : Synthèse de 2,3-dihydroindoles à l'aide du catalyseur Ni/bpy

Nous avons poursuivi nos recherches en étudiant la réactivité du catalyseur Ni/bpy dans des réactions d'arylaminations intramoléculaires. La transformation de 2-halogénophényléthylamines *N*-alkylées **18** en 2,3-dihydroindoles **19** a constitué notre réaction de référence pour cette étude. En raison de la réactivité atténuée des amines secondaires aliphatiques lors des couplages réalisés avec notre réactif, nous avons employé une charge en nickel de 20 % molaire, correspondant aux meilleurs conditions définis dans le chapitre II paragraphe II 3 1 2. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 11.

Tableau 11 : Synthèse des 2,3-dihydroindoles **19**.^a



Entrée	Ar-X	Produit 19	Conversion (%) ^b	Temps (h) ^b	Rdt (%) ^c
a			87	9	42
b			78	7	45
c			84	7	45
d			81	8	47
e			95	6	44

(a) Réactions réalisées sur 25 mmoles de substrat de départ à 65°C dans le THF. (b) Déterminé par CPG par la méthode de l'étalon interne. (c) Rendements isolés après purification par chromatographie éclair.

Les rendements de ces couplages sont très moyens (voisins de 45 %) et sont assez symptomatiques du manque d'efficacité de notre catalyseur avec les amines secondaires acycliques lorsqu'un excès de ces dernières ne peut être employé au cours de la réaction d'arylation. La transformation des 2-chlorophényléthylamines n'est que partielle (entrée a – d). Des quantités non négligeables (entre 15 et 20 %) des arènes issus de la réduction des substrats **18** ont également été mis en évidence au cours de ces réactions. L'utilisation de l'analogue bromé des composés **18** (entrée e) n'a pas permis d'améliorer le rendement de l'amination. La conversion n'est, dans ce cas, qu'améliorée (95 %) non pas au profit du 2,3-dihydroindole recherché mais en faveur du produit parasite de réduction.

Il est finalement important de noter, qu'au cours de tous ces couplages, nous n'avons jamais pu mettre en évidence la présence de l'indole résultant d'une aromatisation des composés **19**.

Le réactif Ni/2,2'-bipyridine permet les couplages carbone-azote intramoléculaires mais cependant sa réactivité semble demeurer très proche de celle que nous avons établie au cours du chapitre II traitant des réactions intermoléculaires. Nous avons alors poursuivi nos recherches en étudiant la préparation de composés tricycliques par arylation intramoléculaire employant des amines secondaires cycliques.

II . 2 : Arylaminations intramoléculaires mettant en jeu des amines secondaires cycliques

II . 2 . 1 : Synthèse de la benzo[e]lindolizidine

Cette première synthèse a été motivée par le fait que les couplages intramoléculaires mettant en jeu des amines secondaires cycliques n'ont été que très peu étudiés à l'aide de catalyseurs au palladium. La préparation de la benzo[e]lindolizidine **20** à partir de 2-(*o*-bromophényl)-1-(2-pyrrolidine)éthane **21** est le seul exemple décrit à ce jour et reste problématique avec le réactif Pd(PPh₃)₄ (55 % de rendement après 12 heures de réaction à reflux de toluène en employant 10 % molaire de catalyseur).¹⁶¹

Nous avons, à notre tour, tenté de réaliser la préparation du composé **20** à l'aide du réactif Ni/bpy. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 12.

¹⁶¹ Wolfe, J. P. ; Rennels, R. A. ; Buchwald, S. L. *Tetrahedron* **1996**, 52, 7525.

Tableau 12 : Synthèse de la benzo[e]lindolizidine.^a

20 $\xrightarrow[\text{THF, 65}^\circ\text{C}]{\text{Ni/bpy, NaH / } t\text{-AmONa}}$ **21**

X = Br, Cl

Entrée	Ar-X	Produit 21	Ni / Ar-X	Temps (h) ^b	Rdt (%) ^c
a			1	1,5	91
b			0,1	2	84
c			1	4	89
d			0,1	5	85

(a) Réactions réalisées sur 25 mmol de substrat de départ à 65°C dans le THF. (b) Déterminé par CPG par la méthode de l'étalon interne. (c) Rendements isolés après purification par chromatographie éclair.

Des résultats nettement supérieurs à ceux décrits par Buchwald avec le catalyseur $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ sont obtenus que la réaction soit réalisée avec des quantités stœchiométriques (entrées a et c) ou catalytiques (entrées b et d) de réactif Ni/bpy. La benzo[e]lindolizidine **21** a ainsi pu être préparée avec d'excellents rendements (compris entre 84 et 91 %) à partir du bromure (entrées a et b) ou du chlorure d'aryle (entrées c et d) précurseur correspondant.

II. 2. 2 : Synthèse d'indolo[2,1-a]isoquinoléines

Pour clore cette étude et montrer la supériorité du réactif Ni/bpy lors des couplages intramoléculaires réalisés avec des amines secondaires cycliques, nous avons choisi d'étudier la préparation de l'indolo[2,1-a]isoquinoléine **23** à partir de **22** (schéma 142).

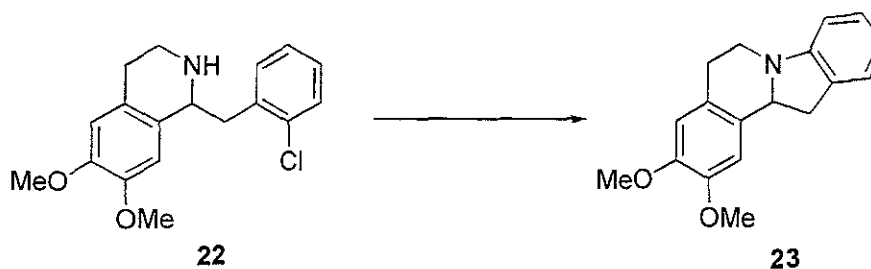
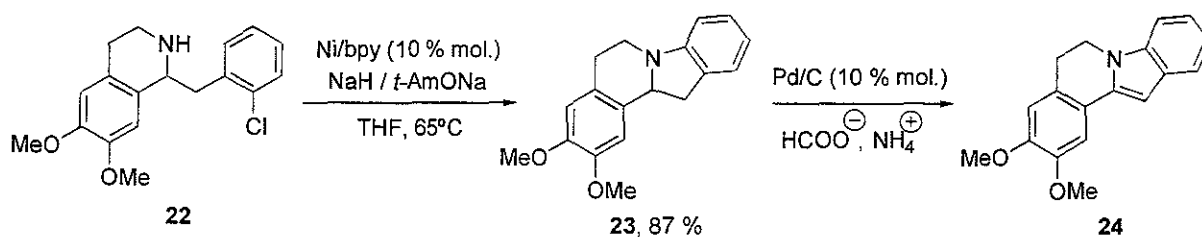


Schéma 142

Ce substrat n'a, en effet, jamais été préparé par catalyse au palladium et la synthèse de dérivés de **23** n'est réalisable par réaction S_NAr que dans des conditions réactionnelles très dures (K_2CO_3 , chauffage à reflux de DMF pendant 48 heures).¹⁶⁵

Mis en présence du réactif Ni/bpy, le composé **22** est transformé en moins de 5 heures en **23** avec 87 % de rendement. L'instabilité de ce substrat nous a cependant contraint à l'oxyder en indole par traitement avec du palladium sur charbon en présence de formiate d'ammonium (schéma 143).



II.3 : Conclusion

Le catalyseur Ni/2,2'-bipyridine permet donc également de réaliser des réactions d'arylation intramoléculaires. Son efficacité n'est que très moyenne si l'amine employée dans le couplage est secondaire acyclique. D'excellents résultats ont par contre été obtenus avec les amines secondaires cycliques et, dans ce type de réaction, notre réactif possède une nette supériorité par rapport aux catalyseurs employant du palladium.

¹⁶⁵ Orito, K. ; Harada, R. ; Uchiito, S. ; Tokuda, M. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1799.

- Chapitre IV -

ARYLATION DE DIAMINES MONO- ET DIARYLATION DE LA PIPÉRAZINE

I : RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES

I . 1 : Introduction

Dans la suite de nos travaux, nous avons cherché à généraliser les résultats obtenus avec les amines secondaires à des diamines. Nous nous sommes tout particulièrement intéressés à une diamine cyclique largement employée en pharmacochimie, la pipérazine. Le motif *N*-arylpipérazine est, en effet, présent dans de nombreux composés possédant une activité biologique.

Parmi les différentes méthodes de préparation de *N*-aryl- ou *N,N'*-diarylpipérazines développées au cours des dernières années, la réaction entre un halogénure d'aryle et la pipérazine en présence d'un catalyseur au palladium constitue la méthode de synthèse la plus efficace de cette famille de composés. Cette méthode présente cependant l'inconvénient de nécessiter un fort excès de pipérazine afin d'éviter la formation du produit de diarylation. Il nous est donc paru intéressant d'étudier le comportement du système Ni/2,2'-bipyridine lors d'essais de *N*-arylation ou de *N,N'*-diarylation de la pipérazine et ainsi comparer son efficacité à celle des catalyseurs employant du palladium.

Dans cette partie, nous rappellerons tout d'abord quelques unes des très nombreuses applications des arylpipérazines en pharmacologie ainsi que leurs différentes méthodes de préparation de ces substrats par catalyse au palladium décrites dans la littérature. Enfin, nous comparerons les résultats obtenus avec notre système au nickel à ceux obtenus avec les différents catalyseurs au palladium.

I.2 : Les *N*-aryl- et les *N,N'*-diarylpipérazines en pharmacochimie

Une large gamme de *N*-arylpipérazines est utilisée à des fins thérapeutiques pour soigner les troubles du système nerveux central ou périphérique. Ces composés sont, pour la plupart, des antagonistes ou des agonistes de nombreux neurotransmetteurs et vont agir en tant que ligand.

En complexant certains récepteurs du système nerveux, ces substances vont inhiber ou stimuler leur activité. Les *N*-arylpipérazines possédant une activité neuropharmacologique sont souvent des antagonistes ou des agonistes de la Sérotonine (5-hydroxytryptamine, 5-HT), neurotransmetteur très important, responsable d'une large variété de réponses physiologiques au niveau des systèmes nerveux périphérique et central (figure 26).

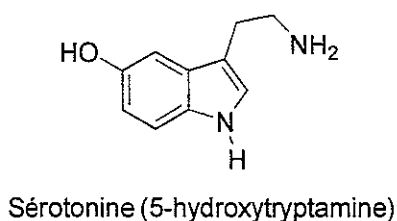


Figure 26

Les récepteurs de la Sérotonine sont divisés en 7 classes (5-HT₁₋₇), elle mêmes divisées en différents types (A, B...). Parmi ces différents récepteurs, le récepteur 5-HT_{1A}, impliqué dans de nombreux désordres psychiatriques comme la dépression ou l'anxiété, est le plus largement étudié.^{166,167,168} Nous pouvons citer, à titre d'exemples, la TFMPP et le NAN-190 qui sont des ligands du récepteur 5-HT_{1A} et qui se comportent comme des agonistes de la Sérotonine (figure 27).^{167,168}

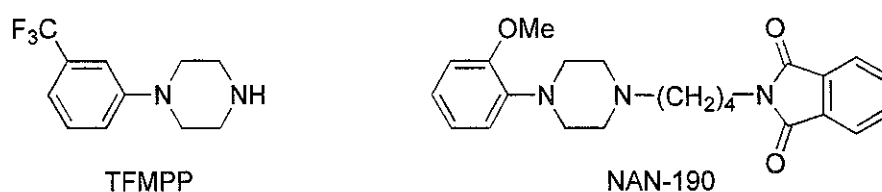


Figure 27

La structure des *N*-arylpipérazines possédant une activité pharmacochimique est très diversifiée. L'atome d'azote non arylé peut être libre ou porteur d'un groupement alkyle. Bon nombre de ces composés sont également substitués par un noyau hétéroatomique. A ce titre, nous pouvons

¹⁶⁶ López-Rodríguez, M. L. ; Morcillo, M. J. ; Fernandez, E. ; Porras, E. ; Murcia, M. ; Sanz, A. M. ; Orensanz, L. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 2653.

¹⁶⁷ López-Rodríguez, M. L. ; Morcillo, M. J. ; Fernandez, E. ; Rosado, M. L. ; Orensanz, L. ; Beneytez, M. E. ; Manzanares, J. ; Fuentes, J. A. ; Schaper, K.-J. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 1679.

¹⁶⁸ Mishani, E. ; Dence, C. S. ; Mc Carthy, T. J. ; Welch, M. J. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 319.

citer trois antidépresseurs, la Quipazine et les composés **25** et **26** qui agissent comme agonistes de la Sérotonine sur les récepteurs 5-HT₃ (figure 28).^{169,170}

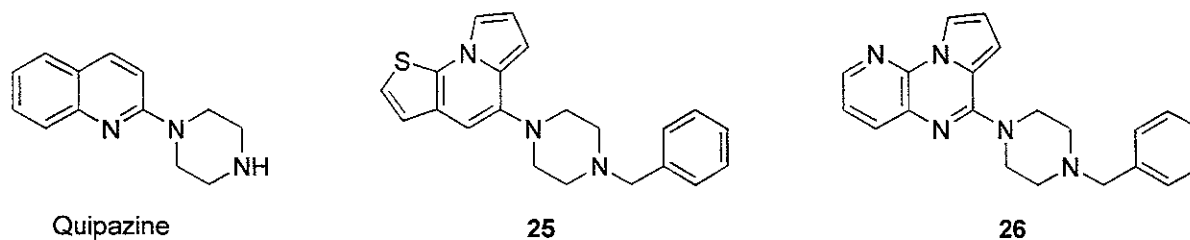


Figure 28

Les *N*-arylpipérazines, en agissant sur les différents récepteurs de la Sérotonine, permettent de lutter contre de nombreuses pathologies neurologiques comme par exemple, la migraine.¹⁷¹ Il est également important de noter, que de nombreuses *N*-arylpipérazines influent sur d'autres récepteurs que ceux de la Sérotonine. Ainsi certains de ces substrats sont des antiallergiques¹⁷² ou des vasodilatateurs en agissant comme des antagonistes de l'Histamine ou encore des anti-inflammatoires¹⁷³ en tant qu'antagonistes de la Bradkinine.

Les *N,N'*-diarylpipérazines possèdent également une activité pharmacologique très étendue (figure 29).

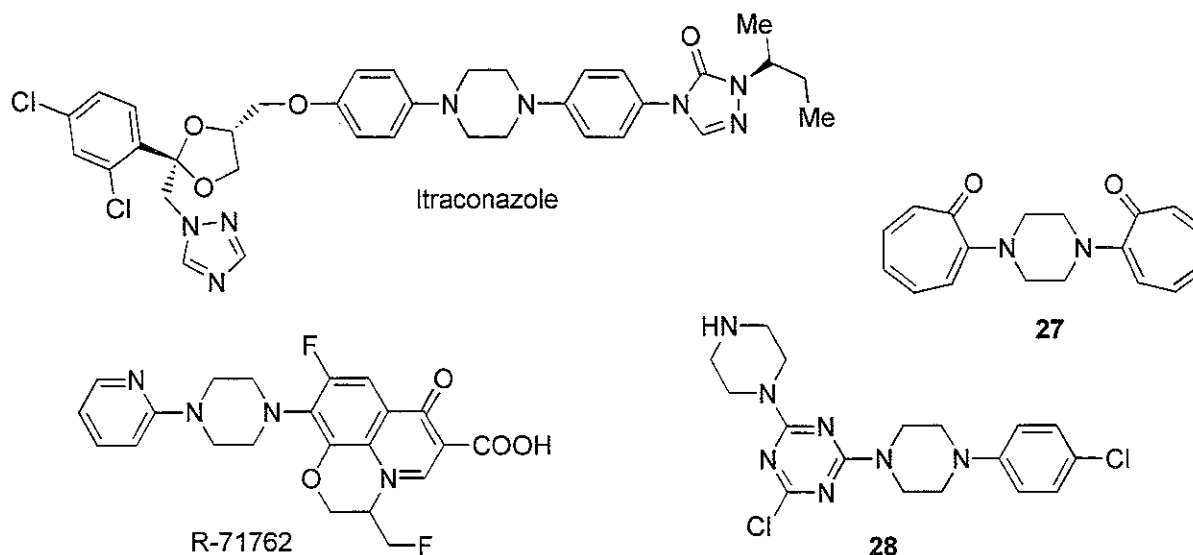


Figure 29

¹⁶⁹ Rouden, J. ; Bernard, A. ; Lasne, M.-C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 8109.

¹⁷⁰ Prunier, H. ; Rault, S. ; Lancelot, J. ; Robba, M. ; Renard, P. ; Delagrangé, P. ; Pfeiffer, B. ; Caignard, D. H. ; Misslin, R. ; Guardiola-Lemaire, B. ; Hamon, M. *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1808.

¹⁷¹ Perez, M. ; Fourrier, C. ; Sigogneau, I. ; Pauwels, P. J. ; Palmier, C. ; John, G. W. ; Valentin, J.-P. ; Halazy, S. *J. Med. Chem.* **1995**, 38, 3602.

¹⁷² Catto, A. ; Motta, G. ; Tajana, A. ; Cazzulani, P. ; Nardi, D. ; Leonardi, A. *J. Med. Chem.* **1987**, 30, 13.

¹⁷³ Choo, H.-Y. P. ; Chung, B.-J. ; Chung, S.-H. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 2727.

L'Itraconazole est un fongicide,^{174,175} le substrat **27**, un agoniste de la Dopamine,¹⁷⁶ le R-71762 possède une activité anti-HIV,¹⁷⁷ et le composé **28** est un inhibiteur de la protéine de transfert des esters de cholestérol.¹⁷⁴

Comme l'attestent ces différents exemples, les *N*-aryl- et les *N,N'*-diarylpipérazines ont un rôle thérapeutique très important. Il semble donc crucial de disposer de méthodes de synthèse efficaces de ces substrats à partir de matières premières de faibles coût et facilement accessibles afin de permettre le développement de cette famille de composés.

I.3 : Synthèse de *N*-arylpipérazines par catalyse au palladium

I.3.1 : Introduction

La littérature rapporte de nombreuses méthodes de synthèse de *N*-arylpipérazines. Les plus anciennes consistent à faire réagir une aniline sur une bis(2-halogénoéthyl)amine¹⁷⁸ ou sur la diéthanolamine¹⁷⁹ (schéma 144).

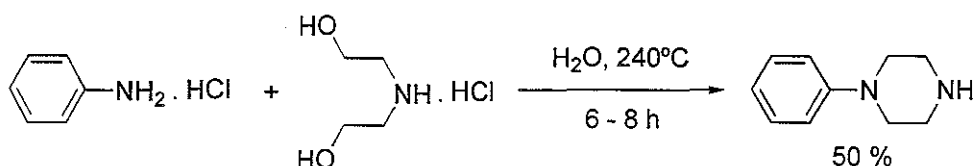


Schéma 144

On peut également citer les substitutions nucléophiles aromatiques entre des amidures de pipérazine lithiés et des alkoxybenzènes,²⁶ ainsi que les substitutions nucléophiles aromatiques sur des complexes fluoroarène-tricarboxylchrome.³⁷ L'ensemble de ces réactions nécessite toutefois des conditions relativement dures et des temps réactionnels élevés pour conduire aux *N*-arylpipérazines désirées. Face à ces inconvénients, une catalyse organométallique au palladium, permettant la préparation de *N*-arylpipérazines dans des conditions réactionnelles plus douces, semble être la méthode la plus efficace d'accès à ces composés.

¹⁷⁴ Hepperle, M. ; Eckert, J. ; Gala, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5655.

¹⁷⁵ Eckert, J. ; Chan, T.-M. ; Osterman, R. M. ; Lambert, J. B. ; Gala, D. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 5661.

¹⁷⁶ Bagli, J. ; Bogri, T. ; Voith, K. *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 875.

¹⁷⁷ Hagihara, M. ; Kashiwase, H. ; Katsube, T. ; Kimura, T. ; Komai, T. ; Momota, K. ; Ohmine, T. ; Nishigaki, T. ; Kimura, S. ; Shimada, K. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 3063.

¹⁷⁸ Kiristy, J. A. ; Yung, D. K. ; Mathony, D. E. *J. Med. Chem.* **1978**, 21, 1301

¹⁷⁹ Pollard, C. B. ; Mac Dowell, L. G. *Commun. to the Edit.* **1934**, 56, 2200.

²⁶ Hoeve, W. T. ; Kruse, C. G. ; Luteyn, J. M. ; Thiecke, J. R. G. ; Wynberg, H. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5101.

³⁷ Perez, M. ; Potier, P. ; Halazy, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 8487.

Dans cette partie, nous décrirons les différents catalyseurs au palladium permettant la synthèse de *N*-arylpipérazines. Nous distinguerons deux types de réaction :

- la synthèse de *N*-arylpipérazines-*N'*-alkylées
- la synthèse de *N*-arylpipérazines possédant la seconde fonction amine libre.

Cette seconde réaction est, beaucoup plus délicate et nécessite des conditions réactionnelles particulières afin d'éviter la formation du produit parasite de diarylation.

I. 3. 2 : Synthèse de *N*-arylpipérazines-*N'*-alkylées

De nombreux catalyseurs au palladium permettent la synthèse de *N*-arylpipérazines-*N'*-alkylées de manière très efficace. Les *N*-alkylpipérazines, bien qu'étant des diamines, présentent une réactivité analogue aux amines secondaires cycliques. Comme nous avons pu le voir dans le premier chapitre de ce mémoire, les catalyseurs au palladium permettant la meilleure arylation des amines secondaires cycliques sont les systèmes employant les ligands $P(o\text{-tolyl})_3$, BINAP, Xantphos, $P(\text{Cy})_3$ et les dialkylphosphinobiphényles.

La *N*-alkylpipérazine est le substrat le plus couramment utilisée afin d'évaluer l'efficacité d'un catalyseur. Les rendements d'arylation obtenus avec cette amine en employant différents systèmes au palladium sont décrit sur le schéma 145.

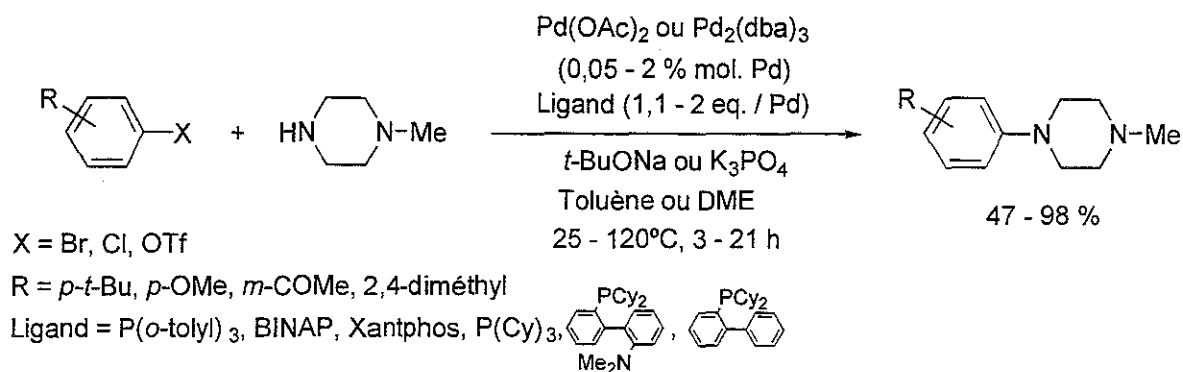


Schéma 145

La transformation de dérivés bromés aromatiques en arylpipérazines peut être réalisée avec les catalyseurs employant les ligands $P(o\text{-tolyl})_3$, Xantphos et BINAP. L'utilisation des ligands $P(o\text{-tolyl})_3$ ⁶⁶ et Xantphos¹⁰⁹ conduit à des rendements d'amination voisins de 80 % en utilisant des charges en palladium de 2 et 0,5 % molaire respectivement. Les meilleurs résultats sont cependant obtenus avec le catalyseur Pd/BINAP⁹⁶ qui permet d'obtenir l'arylpipérazine avec des rendements supérieurs à

⁶⁶ Guram, A. S. ; Rennels, R. A. ; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1348.

¹⁰⁹ Guari, Y. ; van Es, D. S. ; Reek, J. N. H. ; Kamer, P. C. J. ; van Leeuwen, P. W. N. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3789.

⁹⁶ Wolfe, J. P. ; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1144.

90 % en utilisant seulement 0,05 % molaire de palladium. Ce système catalytique est peu sensible à l'encombrement de la position *ortho* du dérivé bromé de départ. L'amination du 2,4-diméthylbromobenzène par la *N*-méthylpipérazine conduit à 94 % de rendement en 6 heures en utilisant 0,05 % molaire de palladium, alors qu'avec le catalyseur Pd/P(*o*-tolyl)₃ seulement 47 % du produit recherché est obtenu après 15 heures de réaction en employant 2 % molaire de palladium.

Le système Pd/BINAP est également le seul à permettre la transformation de triflates d'aryle en arylpipérazines.⁹⁰ Les rendements sont alors voisins de 75 % mais ces réactions nécessitent une charge en palladium plus importante (2 % molaire).

La transformation de chlorures d'aryle en arylpipérazines peut, quant à elle, être réalisée de manière efficace avec le catalyseur PdCl₂[(PCy)₃]₂¹¹⁵ et les systèmes au palladium employant les dialkylphosphinobiphényles comme ligand.¹²²

Le système PdCl₂[(PCy)₃]₂, décrit pour la première fois par Tanaka en 1997, conduit à des rendements d'aminations voisins de 80 % mais nécessite l'emploi de 2 équivalents de dérivé halogéné de départ par rapport à la *N*-méthylpipérazine. Ce catalyseur est également très sensible à l'encombrement du chlorure d'aryle. A titre d'exemple, l'amination du 2-chlorotoluène par la *N*-méthylpipérazine ne conduit qu'à 31 % de rendement en utilisant 2 % molaire de catalyseur et en se plaçant à 120°C dans le toluène.

L'utilisation de dialkylphosphinobiphényles comme ligand est, de loin, la méthode la plus appropriée pour réaliser l'amination des chlorures d'aryle.¹²² Associé à ce type de ligand, le palladium permet la transformation de dérivés chlorés aromatiques non fonctionnalisés en arylpipérazines à température ambiante avec des rendements supérieurs à 90 %. L'amination de chlorures d'aryle substitués par des esters ou des cétones énolisables nécessite, cependant, l'emploi d'une base plus douce, K₃PO₄, et une température réactionnelle de 100°C.

Excepté le catalyseur Pd/P(*o*-tolyl)₃ sensible aux hétérocycles azotés, ces différents catalyseurs permettent de réaliser l'arylation de *N*-alkylpipérazines à partir d'halogénobenzènes, d'halogénonaphtalènes ou encore de dérivés halogénés hétéroaromatiques tels que les halogénoindoles ou les halogénopyridines.

⁹⁰ Wolfe, J. P. ; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1264.

¹¹⁵ Reddy, N. P. ; Tanaka, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4807.

¹²² Wolfe, J. P. ; Tomori, H. ; Sadighi, J. P. ; Yin, J. ; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158.

Il faut enfin citer les récents travaux López-Rodríguez qui ont montré que l'arylation de la *N*-méthylpipérazine pouvait être réalisée à l'aide d'un dérivé halogéné aromatique rarement étudié, le 4-bromobenzimidazole. Cette méthode emploie un ligand inefficace sur la plupart des dérivés halogénés aromatiques, le diphénylphosphinopropane (dppp) (schéma 146).^{180,181}

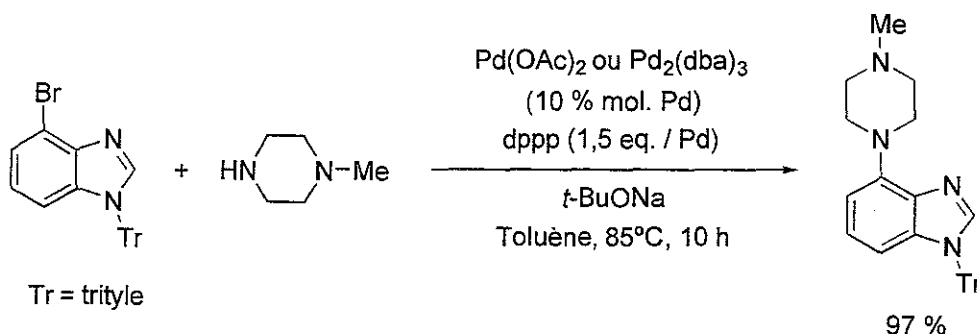


Schéma 146

Il est important de noter que le produit d'arylation est obtenu avec 97 % de rendement en employant une charge très importante en palladium (10 % molaire). Cette contrainte est sans doute due aux fortes propriétés complexantes du 4-bromobenzimidazole vis-à-vis du métal.

De nombreux catalyseurs au palladium permettent donc de réaliser l'arylation de *N*-alkylpipérazines de manière efficace. Il est cependant important de noter que nous n'avons rassemblé ici que les systèmes décrits comme permettant d'effectuer ce type de transformation. D'autres catalyseurs au palladium, notamment ceux associant ce métal à Pd/P(*t*-Bu)₃ ou à un carbène devraient permettre de réaliser l'arylation de ces amines dans de telles conditions.

I. 3. 3 : Synthèse de *N*-arylpipérazines

Comme nous avons pu le voir précédemment, les *N*-arylpipérazines jouent non seulement un rôle très important en pharmacochimie, mais ces substrats constituent également des intermédiaires de synthèse indispensables à la préparation d'autres composés biologiquement actifs comme les 1,4-diarylpipérazines dissymétriques.

Au cours de ces dernières années, l'arylation directe de la pipérazine par voie organométallique, notamment à l'aide de palladium, a constitué une avancée très notable dans l'évolution de cette famille de composés.

¹⁸⁰ López-Rodríguez, M. L. ; Viso, A. ; Benhamú, B. ; Rominguera, J. L. ; Murcia, M. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2339.

¹⁸¹ López-Rodríguez, M. L. ; Benhamú, B. ; Ayala, D. ; Rominguera, J. L. ; Murcia, M. ; Ramos, J. A. ; Viso, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3245.

La première synthèse de *N*-arylpipérazines à l'aide du catalyseur $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{o-tolyl})_3]_2$ a été décrite par Zhao en 1996 (schéma 147).¹⁸²

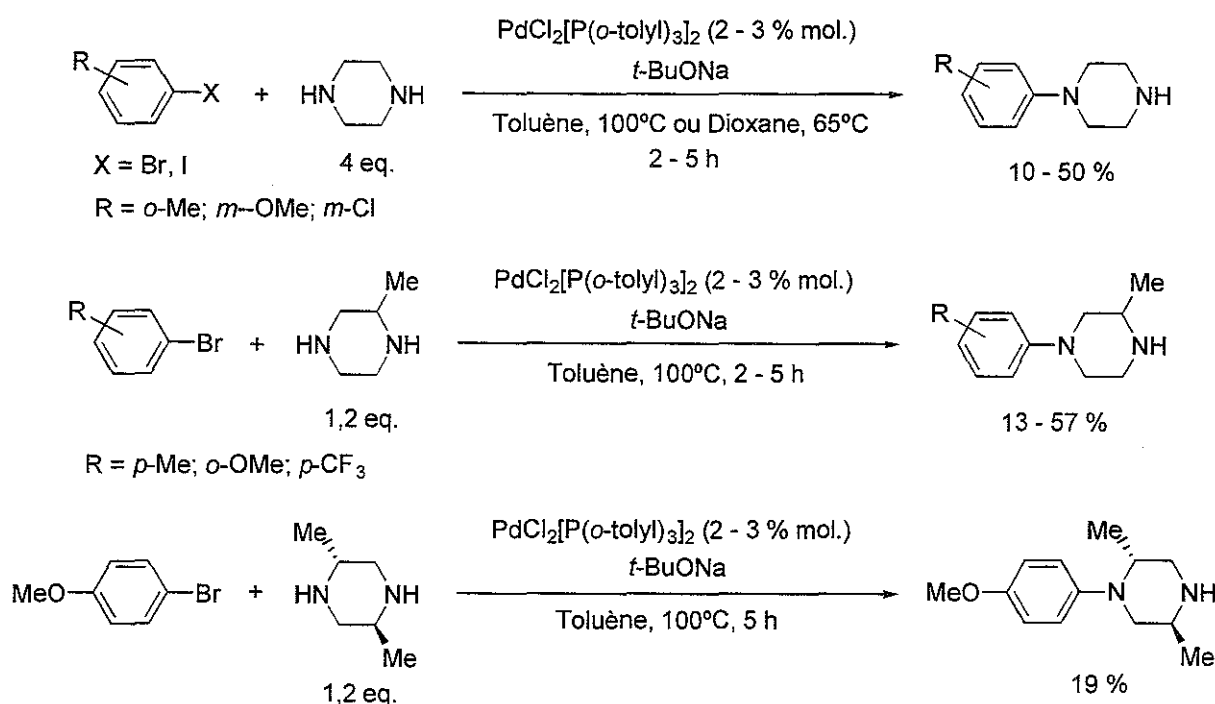


Schéma 147

Cette méthode ne permet de réaliser l'arylation de la pipérazine qu'avec des rendements très moyens, compris entre 10 et 50 %. Elle nécessite, de plus, l'emploi de 4 équivalents de pipérazine afin de limiter la formation du produit secondaire de diarylation. Le catalyseur $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{o-tolyl})_3]_2$ est également sensible à l'encombrement du dérivé halogéné de départ. Le 2-bromotoluène ne conduit, par exemple, qu'à 10 % de 2-méthylphénylpipérazine. Le 2-iodotoluène, dans les mêmes conditions réactionnelles permet cependant d'obtenir 30 % du produit d'amination désiré.

Il faut également noter que cette méthode permet d'aryler des pipérazines-C-alkylées en employant uniquement 1,2 équivalents d'amine de départ. La 2-méthyl- ou les 2,6-diméthylpipérazines réagissent sélectivement par l'azote le moins encombré et les rendements d'arylation sont alors compris entre 13 et 63 %. Au cours de ces couplages, aucune trace de diarylation n'est détectée en raison de l'encombrement du second atome d'azote. La *trans*-2,5-diméthylpipérazine, substituée sur les carbones en α des deux atomes d'azote ne conduit, quant à elle, qu'à 19 % de monoarylation par réaction avec le 4-bromoanisole. Il est important de noter, dans ce cas, qu'une proportion 5/1 de *trans*- et de *cis*-1-(4-méthoxyphényl)-2,5-diméthylpipérazine est obtenue en fin de réaction. Cette perte de stéréochimie, que nous avons déjà pu observée lors de l'étude du catalyseur $\text{Pd}/\text{P}(\text{o-tolyl})_3$ (chapitre I,

¹⁸² Zhao, S.-H. ; Miller, A. K. ; Berger, J. ; Flippin, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4463.

paragraphe II.5.1.4.), est due à une élimination-addition d'hydruure sur le carbone en β de la fonction amine. Les principales limitations du catalyseur $\text{Pd}/\text{P}(o\text{-tolyl})_3$ sont donc sa sensibilité à l'encombrement en α des centres réactionnels et sa tendance à la diarylation avec la pipérazine.

Thomas est le premier à contourner ce problème en synthétisant des *N*-arylpipérazines-*N'*-protégées par le groupement Boc.¹⁸³ Les *N*-arylpipérazines recherchées sont alors facilement obtenues par déprotection de la fonction carbamate à l'aide d'acide trifluoroacétique (schéma 148).

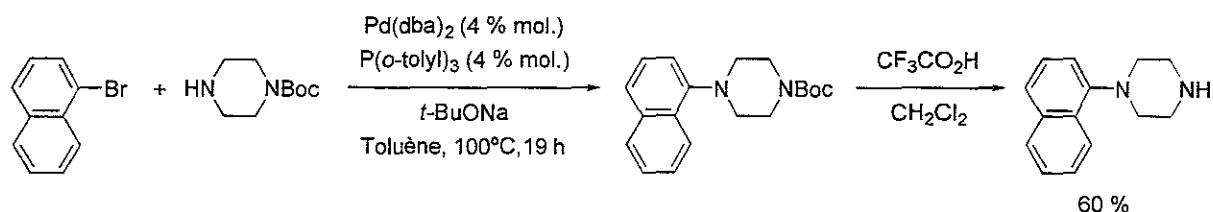


Schéma 148

Malgré la déprotection quantitative du groupement Boc, le rendement en *N*-arylpipérazine sur deux étapes n'est dans le meilleur des cas, que de 60 % en partant du 1-bromonaphtalène. La Boc-pipérazine est, en effet, beaucoup moins réactive que la pipérazine et conduit à une forte proportion de réduction et ceci malgré l'emploi d'une charge en palladium de 4 % molaire. Ce procédé en deux étapes, qui permet de s'affranchir du produit parasite de diarylation, n'améliore donc que de façon très minime le rendement en *N*-arylpipérazine.

A la même époque, Koie montre que l'utilisation de 6 équivalents de pipérazines associées au catalyseur $\text{Pd}/\text{P}(t\text{-Bu})_3$ permet d'augmenter considérablement les rendements de monoarylation.¹¹⁷ La synthèse d'arylpipérazines est ainsi réalisable avec une bonne sélectivité à partir d'iodures, de bromures et de chlorures d'aryle. Ce catalyseur, beaucoup plus efficace que $\text{Pd}/\text{P}(o\text{-tolyl})_3$, permet d'obtenir les produits recherchés avec des rendements compris entre 63 et 94 % en employant une charge en palladium beaucoup plus faible (0,02 – 0,5 % molaire) (schéma 149).

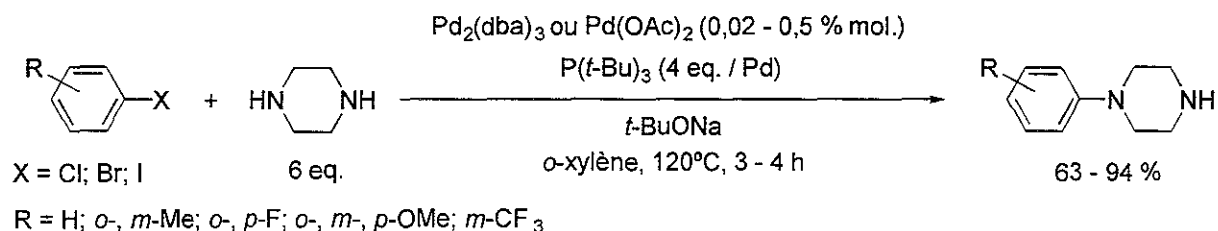


Schéma 149

¹⁸³ Kerrigan, F. ; Martin, C. ; Thomas, G. H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2219.

¹¹⁷ Nishiyama, M. ; Yamamoto, T. ; Koie, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 617.

Le catalyseur Pd/BINAP a également été utilisé pour la synthèse d'arylpipérazines à partir d'halogénures d'aryle. L'animation de liaisons carbones-iode ou carbone-brome est alors réalisable en présence d'une fonction carbone chlore (schéma 150).¹⁸⁴

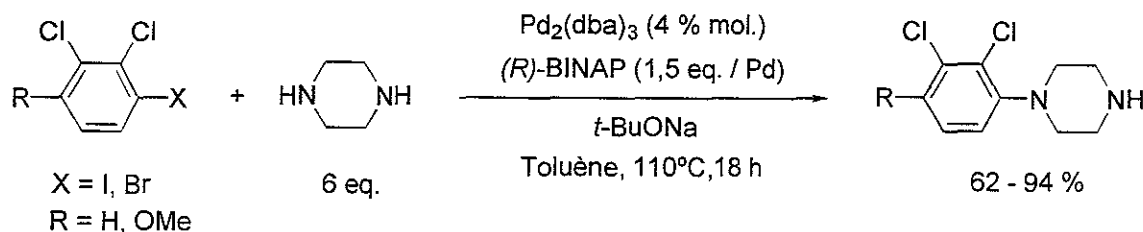


Schéma 150

Notons enfin que ce catalyseur permet une synthèse efficace d'arylpipérazines à partir du 4-bromoimidazole (schéma 151).^{180,181}

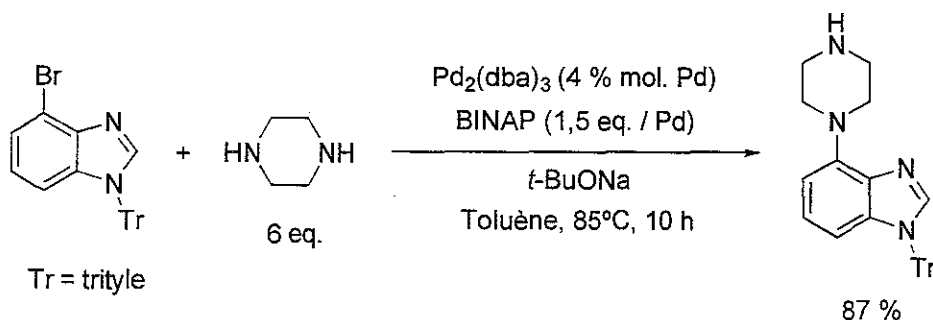


Schéma 151

Une synthèse sélective de *N*-monoarylpipérazine est donc réalisable à l'aide de ces différents catalyseurs au palladium à condition d'employer 6 équivalents de pipérazine par rapport à l'halogénure d'aryle. Récemment, l'utilisation de nouveaux ligands a permis de diminuer la quantité de pipérazine à 4 équivalents tout en conservant une très bonne sélectivité. Il faut tout d'abord citer la méthode développée par Nishiyama ou le palladium est associé à un ligand du type dialkylphosphinoferrocène, et qui permet de réaliser la synthèse de *N*-arylpipérazines à partir du 4-chloro-1-diméthylaminoindole (schéma 152).¹⁸⁵

¹⁸⁴ Morita, S. ; Kitano, K. ; Matsubara, J. ; Ohtani, T. ; Kawano, Y. ; Otsubo, K. ; Uchiba, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 4811.

¹⁸⁰ López-Rodríguez, M. L. ; Viso, A. ; Benhamú, B. ; Rominguera, J. L. ; Murcia, M. *Bioorg. & Med. Chem. Lett.* **1999**, *9*, 2339.

¹⁸¹ López-Rodríguez, M. L. ; Benhamú, B. ; Ayala, D. ; Rominguera, J. L. ; Murcia, M. ; Ramos, J. A. ; Viso, A. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3245.

¹⁸⁵ Watanabe, M. ; Yamamoto, T. ; Nishiyama, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2501.

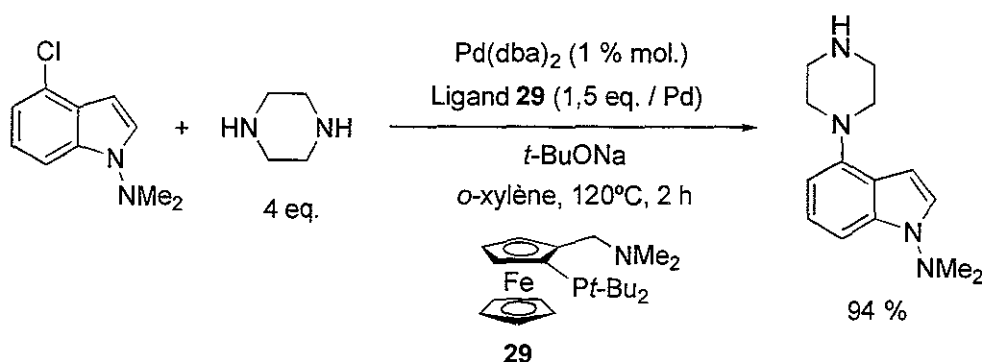


Schéma 152

La seconde méthode ne nécessitant que 4 équivalents de pipérazine emploie un ligand carbénoïde et permet la transformation de chlorures d'aryle en *N*-arylpipérazines avec des rendements voisins de 70 % (schéma 153).¹³⁶

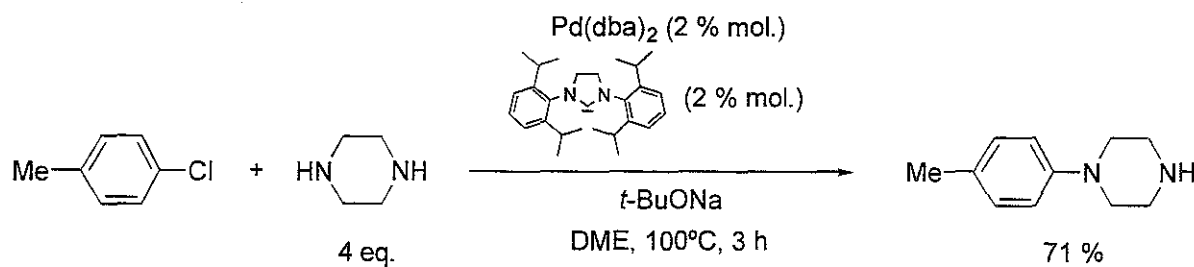


Schéma 153

I. 3. 4 : Conclusion

La monoarylation régiosélective de la pipérazine est donc réalisable à l'aide de plusieurs catalyseurs au palladium ($\text{Pd}/\text{P}(t\text{-Bu})_3$, $\text{Pd}/\text{Carbène}$, $\text{Pd}/\text{Phosphinoferrocène}$, ...) à la seule condition d'employer un fort excès de cette amine (4 ou 6 équivalents) par rapport à l'halogénure d'aryle de départ. L'utilisation de cet excès de pipérazine ne pose pas de problème avec cette amine bon marché mais peu rapidement devenir rédhibitoire avec des substrats plus sophistiqués notamment chiraux. Il faut également remarquer que la plupart de ces couplages pallado-catalysés nécessitent des ligands de coût très élevé ne permettant que difficilement une synthèse préparative de *N*-arylpipérazine. Il nous paraissait donc intéressant d'étudier la réactivité de nos catalyseurs $\text{Ni}/2,2'$ -bipyridine dans ces réactions afin de tenter d'améliorer ce type de couplage.

¹³⁶ Stauffer, S. R. ; Lee, S. ; Stambuli, J. P. ; Hauck, S. I. ; Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1423.

II : ARYLATION DE DIAMINES A L'AIDE DU SYSTEME Ni/bpy

II . 1 : Synthèse de *N*-arylpipérazines-*N'*-alkylées

II . 1 . 1 : Arylation de la *N*-méthylpipérazine à l'aide du catalyseur Ni/bpy

Nous avons débuté nos travaux en étudiant l'arylation de la *N*-méthylpipérazine, amine la plus couramment employée pour évaluer l'efficacité d'un catalyseur vis-à-vis de ces substrats diazotés. Au cours de cette étude, nous avons utilisé les réactifs développés dans le chapitre II avec les amines secondaires cycliques et acycliques, à savoir les catalyseurs Ni/bpy (3/2/1/2) et (9/2/1/3) employés respectivement à 10 et 20 % molaire en nickel. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 13 (ci-après).

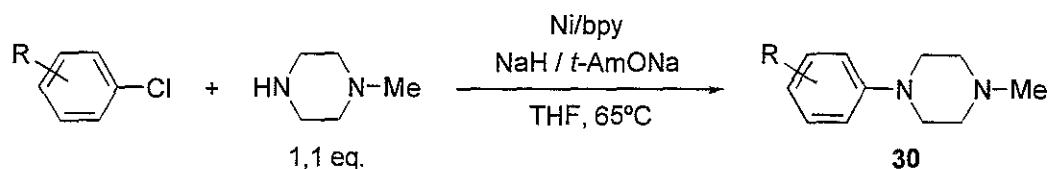
A la vue résultats obtenus, on constate que la *N*-méthylpipérazine se comporte de manière similaire à tous les substrats monoazotés étudiés dans le chapitre 2. A titre d'exemple, l'amination du chlorobenzène à l'aide de *N*-méthylpipérazine ou de pyrrolidine permet d'accéder aux produits recherchés dans des temps réactionnels voisins (respectivement 10 et 9 heures) et avec des rendements similaires (respectivement 85 et 84 %). La présence d'un second atome d'azote fortement chélatant ne nuit donc pas à l'efficacité de nos catalyseurs Ni/2,2'-bipyridine, du moins avec le chlorobenzène.

L'amination du *mé*ta- et du *para*-chlorotoluène (entrées c et d) ne pose aucun problème. Il faut cependant remarquer que l'arylation de la *N*-méthylpipérazine est nettement plus sensible que celle des composés monoazotés à une substitution en α de la liaison carbone-chlore. L'*ortho*-chlorotoluène ne conduit qu'à 41 et 35 % d'amination avec respectivement 20 et 10 % molaire de nickel (entrée e), alors qu'avec la pipéridine, (tableau 8, entrée d), ce substrat se comportait comme ses isomères *mé*ta et *para*.

Nous retrouvons également dans le tableau 11 la réactivité classique des halogénures d'aryle dans le couplage carbone-azote. La réaction est accélérée par la présence de groupements électroattracteurs sur le noyau aromatique (entrées f, h et l) et ralentit par les substituants électrodonneurs (entrée g).

Deux familles de composés, jusqu'alors non étudiés, méritent cependant quelques commentaires. Le groupement nitrile est relativement bien toléré par le réactif Ni/2,2'-bipyridine si la réaction est réalisée avec 20 % molaire de catalyseur. Le 4-(4-méthylpipérazino)benzonitrile **30i** est alors isolé avec 75 % de rendement.

Tableau 13 : Arylation de la *N*-méthylpipérazine catalysée par les réactifs Ni/bpy.^a



Entrée	Ar-Cl	Produit 30	Ni/bpy (% mol.)	Temps (h) ^b	Rdt (%) ^c
a			10	10	85
b			10	13	85
c			10	13	78
d			10	13	76
e			20 10	9 14	41 35
f			10	9	80
g			20 10	8 14	22 19
h			10	10	80
i			20 10	7 15	77 35
j			20 10	9 12	65 57
k			20 10	10 13	36 35
l			20 10	8 11	79 69

(a) Réactions réalisées sur 25 mmol de chlorure d'aryle et 27,5 mmol d'amine à 65°C dans le THF. (b) Déterminé par CPG par la méthode de l'étalon interne. (c) Rendements isolés après purification par chromatographie éclair.

A 10 % molaire le produit **30i** est alors isolé avec 35 % de rendement. Une complexation du nickel par la fonction nitrile est probablement à l'origine de ce phénomène. En effet, l'amination du chlorobenzène par la *N*-méthylpipérazine en présence d'un équivalent de benzonitrile inhibe totalement la réactivité du nickel et le produit **30a** n'est obtenu qu'avec 8 % de rendement. Une charge importante en catalyseur est donc indispensable pour limiter ce phénomène de chélation.

La monoarylation sélective de substrats dichlorés est également réalisable mais la proportion mono/bis-arylation dépend fortement de la structure du dichlorobenzène de départ. Le 1,4-dichlorobenzène conduit majoritairement à la 1-(4-chlorophényl)-4-méthylpipérazine **30j** en raison du fort effet électroattracteur du groupement *para*-amino introduit au cours de la première étape. Le produit de bis-amination **31a** (figure 30) n'est alors isolé qu'avec un rendement de 4 %. Au contraire, avec le 1,3-dichlorobenzène, le substituant *mé*ta-amino facilite fortement la seconde addition oxydante du nickel et il est difficile de s'arrêter au stade de la monoarylation (entrée k). La 1-(3-chlorophényl)-4-méthylpipérazine **30k** n'est enfin obtenue qu'avec 35 % de rendement accompagnée de 28 % du produit **31b**.

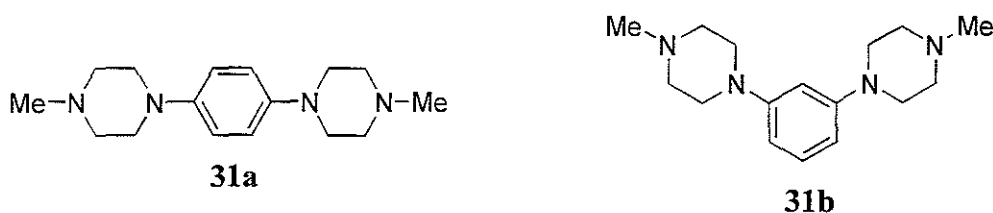


Figure 30

Les résultats décrits dans le tableau 13 montrent que le catalyseur Ni/2,2'-bipyridine permet la transformation efficace de dérivés chlorés aromatiques en *N*-aryl-*N'*-méthylpipérazines. Il nous a immédiatement paru nécessaire d'étudier l'arylation de pipérazines *N*-substituées incompatibles avec les réactifs au palladium. Notre choix s'est porté sur le carboxylate d'éthyle de la pipérazine qui est irrémédiablement transformé en carboxylate de *tert*-butyle en présence de l'excès de *t*-BuONa nécessaire au cours de la catalyse au palladium.

II. 1. 2 : Arylation du carboxylate d'éthyle de la pipérazine

L'arylation du carboxylate d'éthyle de la pipérazine a été réalisé à l'aide du catalyseur Ni/2,2'-bipyridine employé à 10 % molaire. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 14.

Tableau 14 : Arylation du carboxylate d'éthyle de la pipérazine à l'aide du réactifs Ni/bpy.^a

32

Entrée	Ar-Cl	Produit 32	Temps (h) ^b	Rdt (%) ^c
a			10	74
b			11	70
c			9	78
d			8	69

(a) Réactions réalisées sur 25 mmoles de chlorure d'aryle et 27,5 mmoles d'amine à 65°C dans le THF. (b) Déterminé par CPG par la méthode de l'étalon interne. (c) Rendements isolés après purification par chromatographie éclair.

Les arylamines recherchées sont obtenues avec de bons rendements, compris entre 69 et 78 %, et la destruction du carboxylate d'éthyle n'a jamais été observée dans nos conditions réactionnelles. Ces résultats sont très satisfaisants si on les compare à ceux obtenus par Thomas¹⁸³ lors de l'arylation de la Boc-pipérazine où les produits recherchés n'étaient obtenus qu'avec des rendements inférieurs à 60 %.

Il faut finalement noter qu'après déprotection du groupement carbamate, les composés **32** peuvent également constituer des précurseurs de *N*-arylpipérazine. Les carbamates **32b** et **32d** ont ainsi été transformés par traitement avec un excès d'hydruure de lithium et d'aluminium dans le THF (schéma 154).

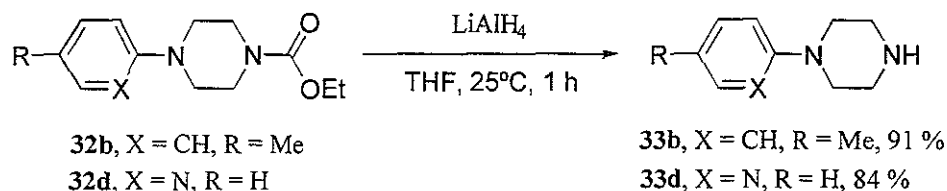


Schéma 154

¹⁸³ Kerrigan, F. ; Martin, C. ; Thomas, G. H. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 2219.

Cette déprotection est toutefois plus contraignante que le déblocage d'un groupement Boc par l'acide trifluoroacétique. Nous n'avons donc pas poursuivi nos recherches dans cette direction et avons considéré qu'une synthèse directe d'arylpipérazines par réaction d'un halogénure d'aryle avec la pipérazine constituait la voie la plus directe pour accéder à cette famille de composés.

II . 2 : Monoarylation de pipérazines

II . 2 . 1 : Introduction

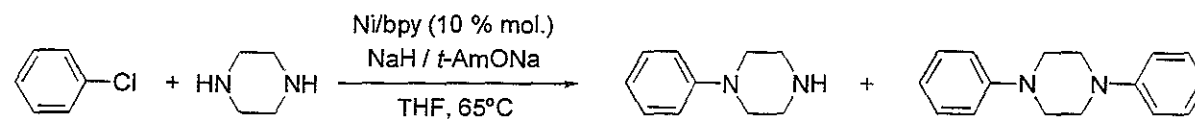
Dans la suite de cette étude nous avons tout d'abord évalué l'efficacité du réactif Ni/2,2'-bipyridine dans la réaction de monoarylation de la pipérazine et nous avons comparé nos résultats à ceux obtenus à l'aide de catalyseurs au palladium. L'influence d'une substitution par un (ou des) groupement(s) méthyle(s) sur le rapport mono/bis-arylation a par la suite été déterminée.

II . 2 . 2 : Monoarylation sélective de la pipérazine à l'aide du catalyseur Ni/bpy

II . 2 . 2 . 1 : Etude exploratoire : influence de la quantité de pipérazine

Comme nous avons pu le voir précédemment, la principale limitation rencontrée au cours de la synthèse directe de *N*-arylpipérazines à partir d'un halogénure d'aryle et de pipérazine est la formation du produit de diarylation. Avec les catalyseurs au palladium, seul l'emploi d'un excès de pipérazine (de 4 à 6 équivalents par rapport au dérivé halogéné) permet de franchir cet obstacle et de favoriser la formation du produit de monoarylation au détriment de la diarylation. Nous avons, par conséquent, commencé notre étude par évaluer l'influence d'une variation de la quantité de pipérazine sur la sélectivité de la réaction de monoarylation à l'aide du réactif Ni/2,2'-bipyridine. Nous avons employé de 1,1 à 4 équivalents de cette diamine par rapport au chlorobenzène et avons employé un réactif Ni/bpy (9/2/1/3) à 10 % molaire. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 15.

Tableau 15 : Influence de la quantité de pipérazine sur le rapport mono/bis-arylation.^a



Entrée	HN NH (eq. / PhCl)	Temps (h) ^b	 (%) ^c	 (%) ^c
a	1,1	8,5	61	16
b	2	6	86	6
c	4	5,5	87	6

(a) Réactions réalisées avec un réactif Ni/bpy (9/2/1/3) employé à 10 % molaire sur 25 mmoles de PhCl à 65°C dans le THF.

(b) Déterminé par CPG par la méthode de l'étalon interne. (c) Rendements isolés après purification par chromatographie éclair.

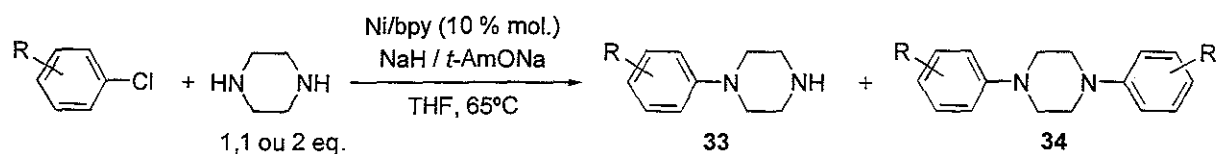
A la vue des résultats obtenus, on constate que le catalyseur Ni/bpy est beaucoup plus sélectif du produit de monoarylation que les réactifs employant du palladium. En effet, l'emploi de 1,1 équivalents de pipérazine permet d'obtenir majoritairement le produit de monoarylation (61 % de rendement, entrée a). Rappelons que le catalyseur Pd/P(*o*-tolyl)₃ utilisé avec 4 équivalents de pipérazine, ne conduisait qu'à des rendements de monoarylation ne dépassant pas 50 %. On remarque également que l'utilisation de 2 équivalents de pipérazine conduit à la *N*-phénylpipérazine avec 86 % de rendement en 6 heures de réaction (entrée b). L'emploi de 4 équivalents d'amine ne nous a pas permis d'améliorer cette sélectivité (entrée c).

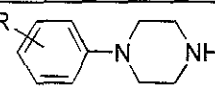
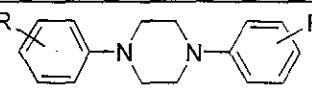
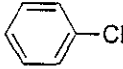
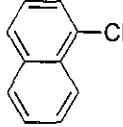
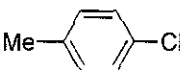
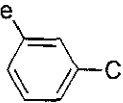
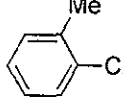
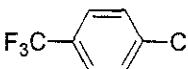
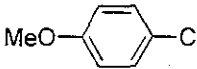
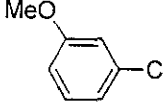
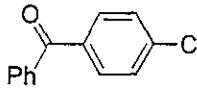
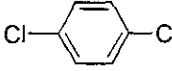
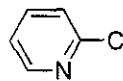
Cette étude préliminaire nous a permis de mettre en évidence le caractère très compétitif du catalyseur Ni/bpy lors de la monoarylation de la pipérazine. Cette tendance était déjà très marquée lors de l'emploi de quantité quasi stœchiométrique de substrats et ne fait que s'améliorer en utilisant 2 équivalents de pipérazine. Ces très bons résultats nous ont poussé à étendre cette réaction à d'autres dérivés chlorés aromatiques.

II. 2. 2. 2 : Généralisation de la méthode

Nous avons donc poursuivi nos travaux en étudiant la monoarylation sélective d'une gamme représentative de chlorures d'aryle. Nous avons, comme précédemment utilisé le catalyseur Ni/bpy à 10 % molaire et utilisé 1,1 ou 2 équivalents de pipérazine. Les résultats obtenus sont rassemblés dans le tableau 16.

Tableau 16 : Monoarylation sélective de la pipérazine catalysées par le réactif Ni/bpy.^a



Entrée	Ar-Cl	HN (eq. / ArCl)	Temps (h) ^b	 33 (%) ^c	 34 (%) ^c
a		1,1 2	8,5 6	61 86	16 8
b		1,1 2	8 5	65 87	23 7
c		1,1 2	9,5 6,5	56 81	15 8
d		1,1 2	9 6	57 82	15 9
e		1,1 2	12 8	29 42	2 traces
f		1,1 2	8 6	62 87	10 4
g		1,1 2	12 8	23 41	1 traces
h		1,1 2	9,5 6	52 87	11 5
i		1,1 2	9 5	84 90	3 traces
j		1,1 2	9,5 7	58 85	28 6
k		1,1 2	8 7	63 78	12 4

(a) Réactions réalisées avec un réactif Ni/bpy (9/2/1/3) employé à 10 % molaire. La réaction est réalisée sur 25 mmoles de chlorure d'aryle à 65°C dans le THF. (b) Déterminé par CPG par la méthode de l'étalon interne. (c) Rendements isolés après purification par chromatographie éclair.

L'efficacité du catalyseur Ni/bpy dans la réaction de monoarylation de la pipérazine est confirmée par les résultats obtenus. Excepté le 4-chloroanisole (entrée g) et la 4-chloroacétophénone (entrée i), l'emploi de 1,1 équivalents d'amine permet d'isoler le produit recherché avec un rendement voisin de 60 %. L'utilisation de 2 équivalents de pipérazine permet, comme précédemment, une amélioration notable de la sélectivité et une diminution des temps de réaction (réduction de 9 à 7 heures en moyenne).

L'effet des substituants sur le noyau aromatique est similaire à celui observé avec les amines secondaires ou les pipérazines *N*-alkylées. Il faut cependant signaler que lors de l'emploi de 1,1 équivalents de pipérazine, la plupart des chlorures d'aryle activés (entrées b, f, i et k) conduisent à une sélectivité mono/bis supérieure à celle obtenue avec les dérivés chlorés simples ou désactivés. Cette tendance est la plus marquée avec la 4-chloroacétophénone (entrée i) qui conduit, dans ces conditions réactionnelles, à 84 % de monoarylation. Cette accroissement de sélectivité semble montrer que lorsque le noyau aromatique est substitué par un groupement électroattracteur, le produit de monoarylation est moins réactif que la pipérazine de départ. Une hypothèse à ce phénomène pourrait être que les effets électroattracteurs du substituant soient relayés jusqu'à l'azote non arylé et diminuent, de ce fait, sa nucléophilie.

Nous retrouvons, par ailleurs, la sensibilité à la substitution en *ortho* de la liaison carbone-chlore déjà observée avec les pipérazines *N*-alkylées. Le 2-chlorotoluène n'est transformé en arylpipérazine qu'avec un rendement de 42 % en employant 2 équivalents de pipérazine (entrée e).

En conclusion, l'ensemble des résultats obtenus au cours de cette étude montrent que le réactif Ni/bpy permet de réaliser une arylation efficace de la pipérazine. Notre catalyseur permet, en n'utilisant qu'1,1 équivalents de cette diamine, d'obtenir majoritairement le produit de monoarylation et le produit parasite de diarylation n'est alors isolé qu'avec des rendements n'excédants pas 28 %. L'emploi de 2 équivalents de pipérazine limite fortement la formation du produit de diarylation et la *N*-arylpipérazine peut alors être obtenue avec des rendements, supérieurs à 80 %. Ces résultats valorisent notre catalyseur par rapport aux différents réactifs employant du palladium puisque ces derniers ne conduisent à une telle sélectivité qu'avec 6 équivalents de pipérazine.

II. 2. 3 : Arylation de pipérazines substituées en position 2-, 2,4- ou 2,6-

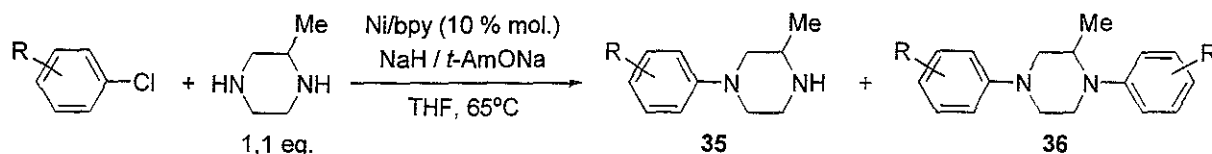
II. 2. 3. 1 : Introduction

Nous avons tout d'abord cherché à étendre le champ d'application de notre réactif à des pipérazines substituées par des groupements alkyles en position 2, 2,4- ou 2,6- puisque de tels substituants sont présents dans de nombreux produits possédant une activité pharmacochimique. Notre méthode, qui emploie des quantités quasi stœchiométriques de substrats, pourrait constituer une alternative très intéressante pour l'arylation de cette famille de diamines généralement très onéreuses.

II. 2. 3. 2 : Arylation de la 2-méthylpipérazine

Nous avons, comme précédemment, employé le catalyseur Ni/bpy (9/2/1/3) à 10 % molaire et utilisé 1,1 équivalents de 2-méthylpipérazine par rapport au dérivé chloré aromatique de départ. L'ensemble des résultats est rassemblé dans le tableau 17.

Tableau 17 : Monoarylation sélective de la 2-méthylpipérazine catalysée par le réactif Ni/bpy.^a



Entrée	Ar-Cl	Produit 35	Temps (h) ^b	35 Rdt (%) ^c
a			9	66
b			10	53
c			9	65
d			13	34
e			8,5	54

(a) Réactions réalisées sur 25 mmoles de chlorure d'aryle et 27,5 mmoles de 2-méthylpipérazine à 65°C dans le THF. (b) Déterminé par CPG par la méthode de l'étalon interne. (c) Rendements isolés après purification par chromatographie éclair.

L'arylation de la 2-méthylpipérazine se produit régiospécifiquement sur l'azote le moins encombré et conduit aux produits recherchés avec des rendements compris entre 34 et 66 %. Au cours de ces couplages, aucune trace du produit de monoarylation sur l'azote le plus encombré n'a pu être mise en évidence. Cette gêne stérique limite également la formation du produit de diarylation. Le produit **36** n'est obtenu que sous la forme de traces (moins de 3 %) et ceci quelle que soit la nature du chlorure d'aryle de départ.

Malgré la faible proportion de diarylation, les rendements en arylpipérazine n'excèdent pas 66 % en raison du fort pourcentage de réduction observé au cours de ces couplages. Dans le cas du 4-chloroanisole, la formation de 10 % de 4,4'-diméthoxybiphényle, résultant de l'homocouplage du chlorure d'aryle de départ, a également pu être mis en évidence. Ce phénomène n'avait jamais été observé avec la pipérazine. La 2-méthylpipérazine présente donc une réactivité atténuée par rapport à son analogue non alkylé en α de l'azote.

Si on compare l'efficacité de notre catalyseur au réactif Pd/P(*o*-tolyl)₃ également employé avec la 2-méthylpipérazine, on constate que des rendements de monoarylation quasi identiques sont obtenus avec ces deux systèmes mais nos temps réactionnels sont légèrement supérieurs (9 heures en moyenne avec le catalyseur Ni/bpy comparé aux 5 heures nécessaires avec le catalyseur Pd/P(*o*-tolyl)₃). Bien que la distribution des produits soit similaire à celle obtenue avec le palladium, notre catalyseur permet de réaliser la monoarylation de la 2-méthylpipérazine dans des conditions plus douces et ceci à partir de chlorures d'aryle plus accessibles. Nous avons donc poursuivi cette étude en étudiant l'influence d'une double substitution sur le cycle de la pipérazine.

II. 2. 3. 3 : Arylation de la *cis*-2,6-diméthylpipérazine

Nous avons débuté notre étude avec la *cis*-2,6-diméthylpipérazine en utilisant comme précédemment un réactif Ni/bpy (9/2/1/3) à 10 % molaire. Les résultats obtenus sont décrits sur le schéma 155.

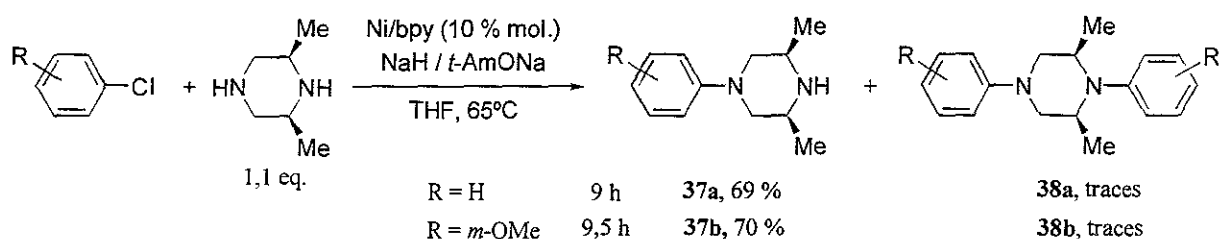


Schéma 155

Comme cela était prévisible après l'étude réalisée sur la 2-méthylpipérazine, l'azote 4 réagit sélectivement et conduit au produit de monoarylation **35** avec de bons rendements. L'encombrement de l'azote 1 gêne fortement son couplage avec le chlorure d'aryle et le produit de diarylation **36** n'est obtenu que sous la forme de traces (moins de 2 %).

Il est également important de noter qu'aucune épimérisation du carbone 2 ou 6, par β -élimination suivi d'addition d'hydruure, n'est observable en fin de réaction. Les *cis*-2,6-diméthyl-4-arylpipérazines **37** sont obtenus pures et la formation de l'isomère *trans* **39** (figure 31) n'est pas détectable par RMN.

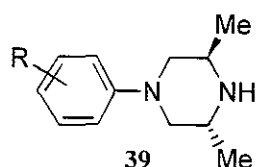


Figure 31

II. 2. 3. 4 : Arylation de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine

Nous avons fini notre étude par une pipérazine substituée en α des deux atomes d'azote, la *trans*-2,5-diméthylpipérazine (schéma 156).

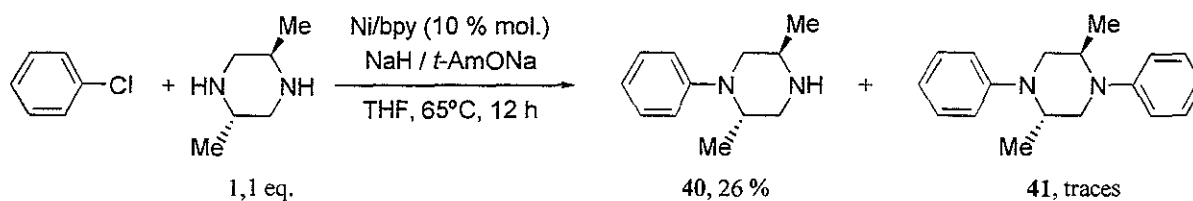


Schéma 156

Le produit de monoarylation **40** est obtenu avec un rendement de 26 % après 12 heures de réaction. Le produit de diarylation n'est, quant à lui, détecté que sous forme de traces par spectrométrie de masse. Ce résultat, comparable à celui obtenu avec le catalyseur Pd/P(*o*-tolyl)₃, est tout à fait acceptable compte tenu de la diamine de départ. Comme précédemment avec la *cis*-2,6-diméthylpipérazine, l'épimérisation des carbones asymétriques n'est pas observable. Cette propriété de nos catalyseurs les rend particulièrement intéressants par rapport à ceux employant du palladium puisque le même couplage réalisé à partir de *trans*-2,5-diméthylpipérazine et du réactif Pd/P(*o*-tolyl)₃ conduit en fin de réaction à un mélange des produits de monoarylation *trans* et *cis* dans une proportion 80/20 (schéma 157).

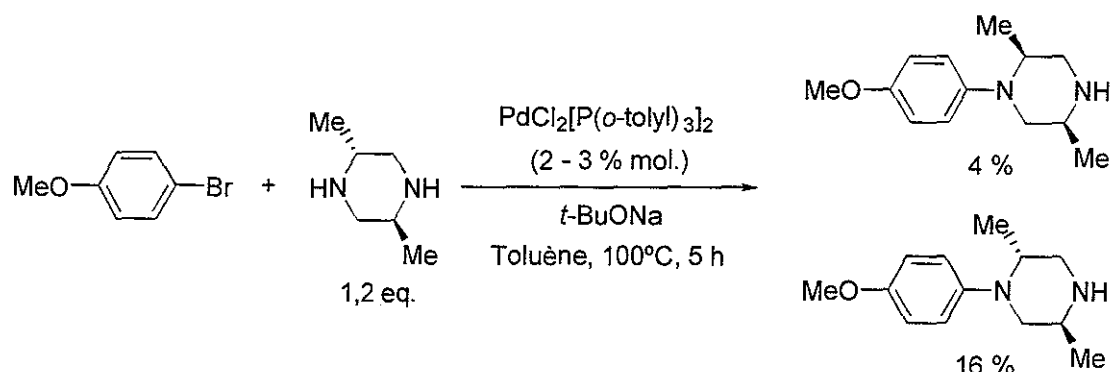


Schéma 157

II. 2. 3. 5 : Conclusion

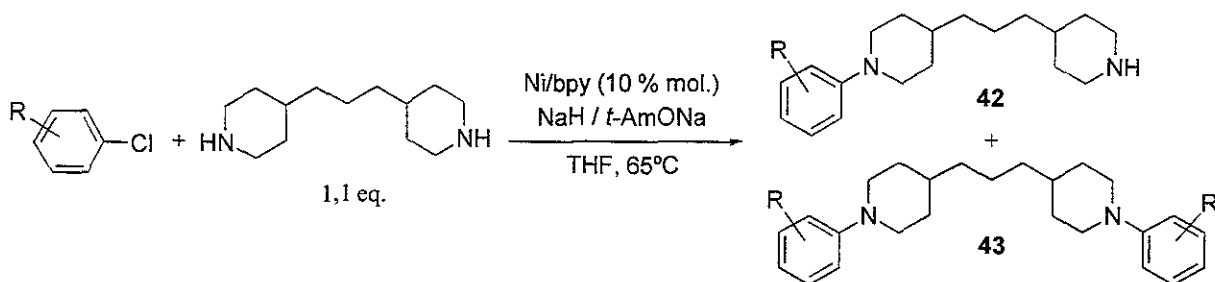
Le catalyseur Ni/bpy permet donc une monoarylation efficace de la pipérazine et de pipérazines substituées en 2, 2,5- ou 2,6- par des groupements alkyles. Si les rendements d'amination n'ont pas toujours été à la hauteur de nos espérances, notamment avec la 2-méthylpipérazine, la conservation de la stéréochimie des diamines de départ confère à notre réactif une nette supériorité par rapport aux catalyseurs employant du palladium.

Pour clore cette étude de monoarylation, nous avons souhaité déterminer si la forte sélectivité mono/bis observée constituait un cas particulier de la pipérazine ou si notre méthode pouvait être étendue à d'autres substrats diazotés.

II. 2. 4 : Monoarylation d'autres diamines : cas de la triméthylène(bis)pipéridine

Au cours de cette étude, nous nous sommes intéressés à la monoarylation sélective d'une diamine bicyclique, la triméthylène(bis)pipéridine. Les couplages ont été réalisés dans les mêmes conditions que celles employées avec les pipérazines c'est à dire, en employant le réactif Ni/bpy (9/2/1/3) à 10 % molaire et en utilisant 1,1 équivalents d'amine par rapport au chlorure d'aryle. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 18.

Tableau 18 : Monoarylation sélective de la triméthylène(bis)pipéridine.^a



Entrée	Ar-Cl	Temps (h) ^b	Produit 42 (%) ^c	Produit 43 (%) ^c
a		12	51	32
b		14	48	29
c		10	43	34
d		11	36	42

(a) Réactions réalisées sur 25 mmol de chlorure d'aryle et 27,5 mmol d'amine à 65°C dans le THF. (b) Déterminé par CPG par la méthode de l'étalon interne. (c) Rendements isolés après purification par chromatographie éclair.

Les résultats obtenus au cours de ces couplages montrent, qu'avec 1,1 équivalents de triméthylène(bis)pipéridine, la sélectivité de la monoarylation est nettement moins marquée qu'avec la pipérazine. Les composés recherchés **42** sont obtenus avec des rendements compris entre 36 et 51 % et, fait jusqu'à présent non observé avec la pipérazine, la réaction de la triméthylène(bis)pipéridine avec le 3-chloroanisole (entrée d) conduit majoritairement au produit de diarylation **43**. Le meilleur résultat est obtenu avec le chlorobenzène (entrée a) et 51 % du produit de monoarylation **42a** ont pu être isolés.

Il faut également remarquer que, contrairement aux résultats obtenus avec la pipérazine, une activation du noyau aromatique par la présence d'un groupement électroattracteur nuit à la monoarylation (comparer les entrées a, c et d). Au cours de notre étude sur la pipérazine, nous avons émis l'hypothèse que la nucléophilie de l'azote non arylé était atténuée par l'effet électroattracteur de ces substituants. Cette tendance semble se confirmer avec la triméthylène(bis)pipéridine. L'azote non arylé, plus distant du premier centre réactionnel, réagit comme une simple amine avec le dérivé chloré aromatique restant et conduit au produit de diarylation **43**.

Avec la triméthylène(bis)pipéridine, la monoarylation n'a pu être que très légèrement favorisée en réalisant le couplage avec un excès d'amine de 2 équivalents. Nos excellents rendements de monoarylation avec la pipérazine constituent donc un cas particulier lié à la structure de cette amine. L'origine de cette sélectivité est sans doute due à la proximité des centres réactionnels azotés puisque nous ne retrouvons pas la même efficacité dans le couplage avec la triméthylène(bis)pipéridine.

II. 2. 5 : Conclusion

Nous avons montré que le réactif Ni/bpy était particulièrement efficace pour réaliser la monoarylation sélective de la pipérazine. L'emploi d'une faible quantité de pipérazine généralement 1,1 équivalents permet d'obtenir la *N*-arylpipérazine recherchée avec des rendements très supérieurs à ceux obtenus avec les catalyseurs au palladium. Notre réactif permet également la synthèse de *N*-arylpipérazines substituées en 2, 2,5- ou 2,6. La fonctionnalisation se produit alors sur le carbone le moins encombré de la pipérazine.

La monoarylation de la triméthylène(bis)pipéridine a finalement été étudiée. Cette réaction est beaucoup moins sélective qu'avec la pipérazine et l'emploi de 2 équivalents de diamine ne conduit qu'à une faible augmentation des rendements de monoarylation. La proximité spatiale des deux atomes d'azote de la pipérazine semble être à l'origine des excellents rendements de monoarylation obtenus notamment avec les chlorures d'aryle appauvris en électrons.

II. 3 : Diarylation de diamines secondaires cycliques

II. 3. 1 : Introduction

Comme nous avons pu le constater en début de chapitre, le motif 1,4-diarylpipérazine est également présent dans un grand nombre de substrats à activité biologique potentielle. La littérature ne décrit cependant que peu de méthodes de synthèse de ces substrats par catalyse organométallique. Nous avons donc poursuivi nos recherches en tentant de réaliser la diarylation des amines précédemment étudiées à l'aide du réactif Ni/2,2'-bipyridine. Cette réaction de diarylation a tout d'abord été envisagée de façon symétrique avant d'être étendue à une version dissymétrique.

II. 3. 2 : Synthèses de 1,4-diarylpipérazines catalysées par le réactif Ni/bpy

II. 3. 2. 1 : Etude exploratoire : influence de la quantité de chlorure d'aryle

La quantité minimale de chlorure d'aryle nécessaire à la formation de la 1,4-diarylpipérazine recherchée est de 2 équivalents si l'on se rapporte à la pipérazine. Il paraît évident qu'un excès de chlorure d'aryle aura pour effet d'accélérer la réaction et/ou d'améliorer le rendement de diarylation.

Dans un premier temps, nous avons donc réalisé une étude exploratoire visant à déterminer l'influence de la quantité chlorure d'aryle sur le rendement de la diarylation. Le but de cette étude étant, bien évidemment, de trouver le meilleur compromis entre la quantité de chlorure d'aryle employé et le rendement de couplage.

Les réactions ont été réalisées avec le réactif Ni/bpy (9/2/1/3) employé à 10 % molaire. Nous avons choisi d'étudier l'influence de deux solvants, le THF et le DME. Bien que conduisant à des rendements d'amination plus faibles, le DME, permet un chauffage à 85°C. Ces conditions réactionnelles plus dures sont susceptibles de nous permettre d'employer une plus faible quantité de chlorure d'aryle et donc d'améliorer l'efficacité du couplage. La synthèse de la 1,4-diphénylpipérazine à partir de chlorobenzène et de pipérazine a été choisie comme réaction test pour cette étude. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 19.

Tableau 19 : Influence de la quantité de chlorobenzène et du solvant sur le rendement en 1,4-diphénylpipérazine.^a

c1ccccc1Cl + C1CCNCC1
 $\xrightarrow[\text{THF ou DME, 65 ou 85}^\circ\text{C}]{\text{Ni/bpy (10 \% mol.), NaH / t-AmONa}}$
c1ccccc1N2CCN(CC2)c3ccccc3

34a

Entrée	 (eq. / pipérazine)	Solvant	Température (°C)	Temps (h) ^b	 (%) ^c
a	3	THF	65	9	38
b	4	THF	65	8	70
c	5	THF	65	8	58
d	3	DME	65	10	29
e	4	DME	65	9	57
f	5	DME	65	8	36
g	3	DME	85	8	48
h	4	DME	85	8	26

(a) Réactions réalisées avec un réactif Ni/bpy (9/2/1/3) à 10 % molaire, sur 25 mmoles de pipérazine. (b) Déterminé par CPG par la méthode de l'étalon interne. (c) Rendements isolés après purification par chromatographie éclair.

Les résultats décrits dans le tableau 19 montrent que le meilleur rendement en 1,4-diphénylpipérazine est obtenu en employant 4 équivalents de chlorobenzène et en travaillant dans le THF (entrée b). L'utilisation d'un plus grand excès de chlorobenzène nuit à la diarylation de la pipérazine et la formation de biphenyle par homocouplage est alors observée.

Quelle que soit la température des couplages réalisés dans le DME (65°C, entrées a – f ; 85°C entrées g et h), le résultat de la diarylation est inférieur à celui obtenu dans le THF à charge en chlorobenzène constante (comparer les entrées a, d et g et les entrées b, e et h).

Une agglomération des particules de nickel, surtout si la réaction est réalisée à 85 °C, pourrait être à l'origine de ce phénomène.

II. 3. 2. 2 : Synthèses de 1,4-diarylpipérazines symétriques

Nous avons tout d'abord, cherché à généraliser les résultats obtenus avec le chlorobenzène à d'autres chlorures d'aryle. La synthèse des 1,4-diarylpipérazines symétriques a été réalisée dans le THF à reflux en employant 4 équivalents de dérivé chloré aromatique et en utilisant le catalyseur Ni/bpy à 10 % molaire. L'ensemble des résultats obtenus est rassemblé dans le tableau 20.

Tableau 20 : Synthèses de 1,4-diarylpipérazines symétriques à l'aide du catalyseur Ni/bpy.^a

4 eq. Ni/bpy (10 % mol.)
NaH / t-AmONa
THF, 65°C 34

Entrée	Ar-Cl	Produit 34	Temps (h) ^b	Rdt (%) ^c
a			8	70
b			12	79
c			7	82
d			10	69
e			7	73

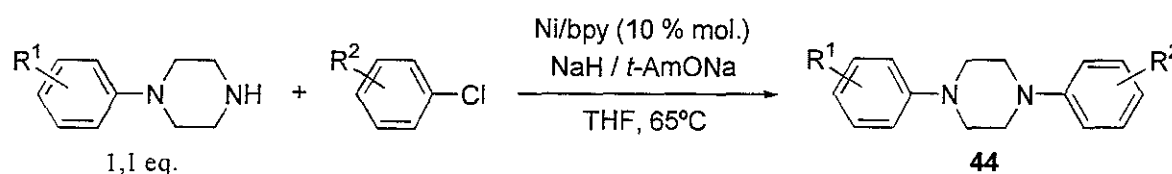
(a) Réactions réalisées avec un réactif Ni/bpy (9/2/1/3) à 10 % molaire sur 25 mmoles de pipérazine dans le THF à 65°C. (b) Déterminé par CPG par la méthode de l'étalon interne. (c) Rendements isolés après purification par chromatographie éclair.

Les résultats obtenus montrent que le catalyseur Ni/bpy permet la synthèse efficace de 1,4-diarylpipérazines symétriques que le chlorure d'aryle soit activé (entrées c – e) ou non (entrées a et b). Les couplages nécessitent de 7 à 12 heures et conduisent aux produits recherchés avec des rendements compris entre 69 et 82 %. Nous avons immédiatement souhaité utiliser notre réactif dans la préparation de 1,4-diarylpipérazines dissymétriques.

II. 3. 2. 3 : Synthèses de 1,4-diarylpipérazines dissymétriques

En effet, disposant d'une très bonne méthode de synthèse de *N*-arylpipérazines, il nous paraissait intéressant d'utiliser ces substrats dans un couplage mettant en jeu un second dérivé chloré aromatique afin d'accéder à de nouvelles 1,4-diarylpipérazines dissymétriques. Ces réactions ont été réalisées en employant le catalyseur Ni/2,2'-bipyridine à 10% molaire et en utilisant 2 équivalents de chlorure d'aryle par rapport à la *N*-arylpipérazine. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 21.

Tableau 21 : Synthèses de 1,4-diarylpipérazines dissymétriques à l'aide du catalyseur Ni/bpy.^a



Entrée	Ar-Cl	Produit 44	Temps (h) ^b	Rdt (%) ^c
a			9	61
b			10	63
c			9	46

(a) Réactions réalisées sur 25 mmol de chlorure d'aryle et 27,5 mmol d'amine à 65°C dans le THF. (b) Déterminé par CPG par la méthode de l'étalon interne. (c) Rendements isolés après purification par chromatographie éclair.

Notre catalyseur permet d'obtenir les produits recherchés avec des rendements compris entre 46 à 63 % et dans des temps réactionnels voisins de 10 heures.

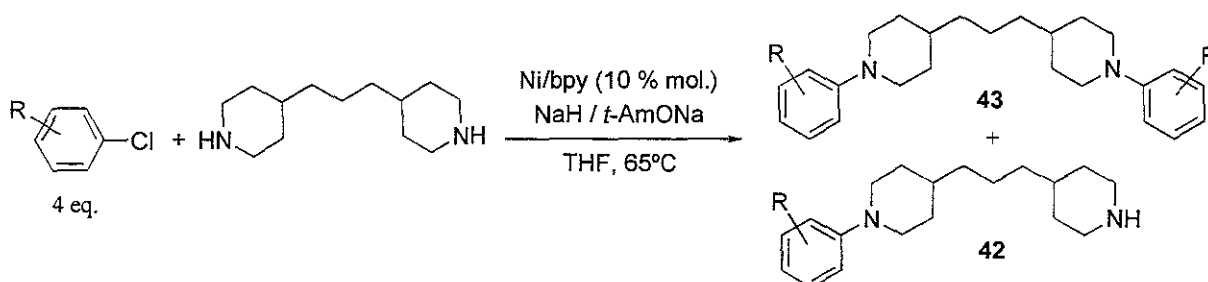
II. 3. 2. 4 : Conclusion

La synthèse de 1,4-diarylpipérazines symétriques et dissymétriques a pu être réalisée de manière efficace à l'aide du catalyseur Ni/bpy. Nous avons, par la suite, cherché à généraliser ces résultats à une autre diamine, la triméthylène(bis)pipéridine.

II. 3. 3 : Diarylation de la triméthylène(bis)pipéridine catalysée par le réactif Ni/bpy

Pour cette étude, nous avons employé les conditions réactionnelles mises au point lors de la synthèse de 1,4-diarylpipérazines symétriques. Nous avons utilisé 4 équivalents de chlorure d'aryle par rapport à l'amine et 10 % molaire de catalyseur. Les résultats sont rassemblés dans le tableau 22.

Tableau 22 : Diarylation de la triméthylène(bis)pipéridine à l'aide du catalyseur Ni/bpy.^a



Entrée	Ar-Cl	Temps (h) ^b	Produit 43 (%) ^c	Produit 42 (%) ^c
a		12	73	8
b		14	54	25
c		11	65	12
d		11	78	5

(a) Réactions réalisées avec un réactif Ni/bpy (9/2/1/3) à 10 % molaire sur 25 mmoles d'amine dans le THF à 65°C. (b) Déterminé par CPG par la méthode de l'étalon interne. (c) Rendements isolés après purification par chromatographie éclair.

Les rendements de diarylation sont similaires à ceux obtenus avec la pipérazine. Le meilleur résultat (78 %) est obtenu avec le 3-chloroanisole (entrée d). L'emploi d'un chlorure d'aryle désactivé comme le 4-chlorotoluène (entrée b) ne permet d'accéder à l'amine diarylée qu'avec un rendement très moyen de 54 % accompagnée de 25 % du produit de monoarylation.

II. 3. 4 : Conclusion

Le catalyseur Ni/bpy employé à 10 % molaire permet la diarylation de diamines secondaires cycliques avec de bons rendements. Nous avons ainsi pu préparé toute une gamme de 1,4-diarylpipérazines symétriques et dissymétriques ainsi que des triméthylène(bis)pipéridine diarylées à partir de chlorures d'aryle facilement accessibles. Ces synthèses sont réalisées dans des conditions relativement douces (reflux de THF) et ne nécessitent pas l'emploi de réactifs onéreux. Notre méthode pourrait donc non seulement permettre un accès plus facile mais également conditionner le développement de cette famille de composés très importants en pharmacochimie.

- Conclusion Générale -

Dans la première partie de ce mémoire, nous avons montré que le catalyseur Ni/2,2'-bipyridine, aisément préparé par réduction de Ni(OAc)₂ à l'aide d'hydruure de sodium activé par *t*-AmONa en présence de 2,2'-bipyridine, constituait une alternative aux catalyseurs employant du palladium ou du nickel pour la synthèse d'amines aromatiques.

Par un choix judicieux des conditions réactionnelles (préparation du réactif en présence de l'amine, ajout de styrène dans le milieu réactionnel), ces couplages carbone-azote peuvent être réalisés avec une faible charge en nickel (généralement 10 % molaire). Ce travail de mise au point du réactif Ni/2,2'-bipyridine nous a permis de déterminer les conditions opératoires permettant d'accéder aux arylamines recherchées avec de bons rendements et de minimiser la formation des produits parasites résultant de l'homocouplage et de la réduction du chlorure d'aryle de départ.

Nous avons, par la suite, étendu l'utilisation du catalyseur Ni/2,2'-bipyridine à des réactions d'arylation intramoléculaires. La synthèse de dérivés azotés polycycliques (benzo[e]lindolizidine, indolo[2,1-*a*]isoquinoléine), a ainsi, pour la première fois, été réalisée avec d'excellents rendements et ceci dans des conditions réactionnelles très douces.

L'excellente activité catalytique du système Ni/2,2'-bipyridine dans les réactions d'arylation d'amines secondaires cycliques nous a poussé à étudier sa réactivité vis-à-vis de substrats diazotés, notamment la pipérazine.

Contrairement à tous les catalyseurs utilisant du palladium, le système Ni/2,2'-bipyridine permet la monoarylation sélective de diamines en partant de quantités stœchiométriques de réactifs. Une synthèse efficace de *N*-arylpipérazines a ainsi été développée à partir de dérivés chlorés aromatiques.

En complément à ces réactions de monoarylation, nous avons également mis au point des procédés de *N,N'*-diarylation. Le traitement de la pipérazine par un excès de chlorure d'aryle en présence du réactif Ni/2,2'-bipyridine permet la synthèse de *N,N'*-diarylpipérazines symétriques. L'arylation séquentielle de cette diamine conduit, quant à elle, à de nouvelles 1,4- diarylpipérazines dissymétriques.

En résumé, comparé aux réactifs à base de palladium, le catalyseur Ni/2,2'-bipyridine, facile à préparer, non pyrophorique et de faible coût, représente une alternative intéressante pour la synthèse d'arylamines et d'arylpipérazines à partir de chlorures d'aryle facilement accessibles.

L'étude décrite dans ce mémoire a constitué la base de travail pour la mise au point de nouvelles structures polyazotés dendrimériques développées depuis deux années dans le laboratoire.

Il a, entre autre, été montré que le catalyseur Ni/2,2'-bipyridine permettait l'amination de dérivés aromatiques (poly)chlorés et que ces couplages réalisés sur le 1,3,5-tris(4-chlorophényl)benzène donnaient accès à des (poly)aminobenzènes aisément transformés en radicaux cations. Cette oxydation réversible permet d'envisager l'incorporation de ces structures dans des matériaux conducteurs (schéma 158).

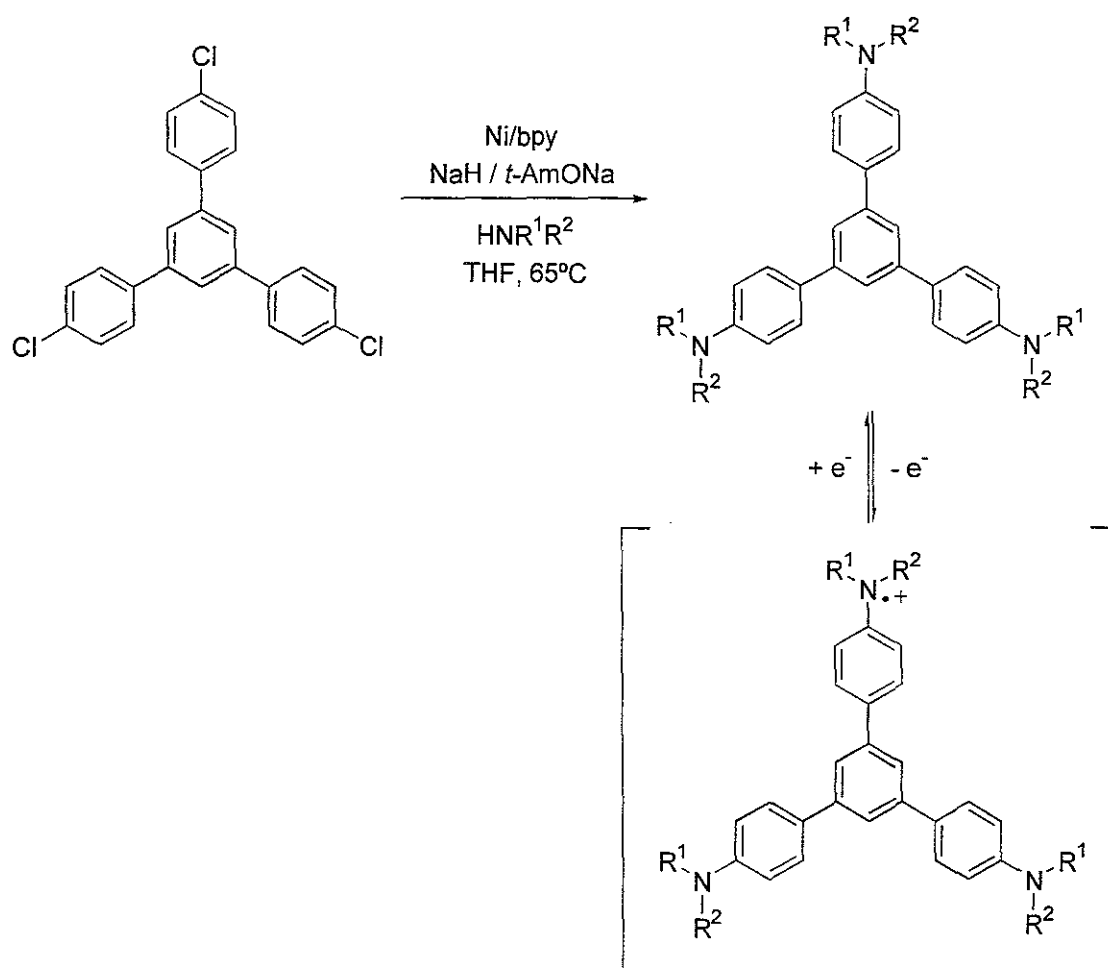


Schéma 158

Nos travaux d'arylation de substrats diazotés associés à ceux portant sur les réactions d'amination sélective de composés (poly)chlorés ont, quant à eux, montré qu'il était possible de

préparer des pipérazines substituées en 1 et en 4 par un motif 3,5-dichlorophényle et qu'une amination séquentielle de ces substrats était possible (schéma 159).

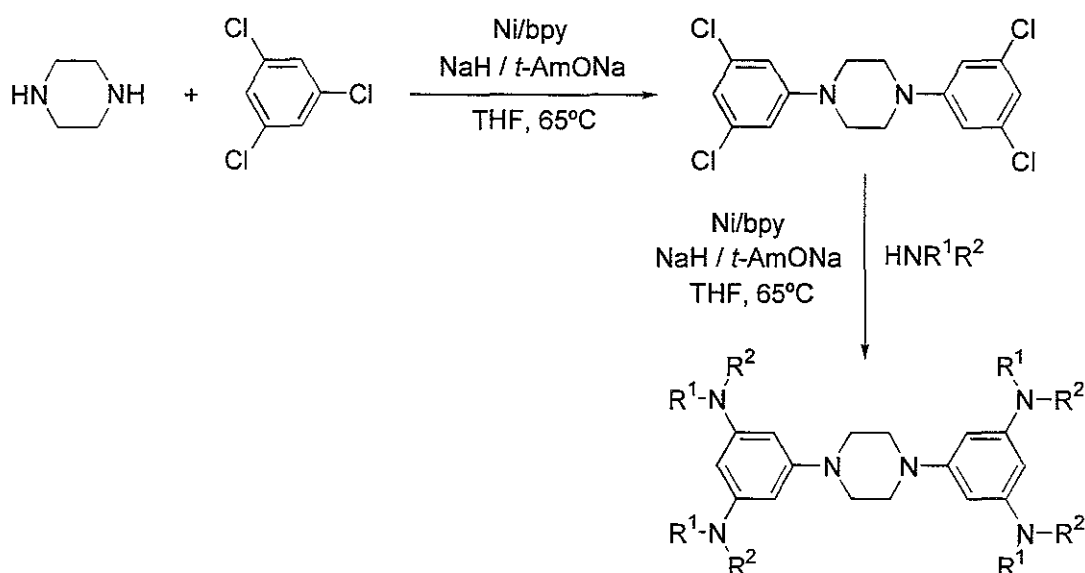


Schéma 159

Ces deux exemples, significatifs des potentialités du catalyseur Ni/2,2'-bipyridine, montrent que ce réactif, complémentaire de ceux utilisant du palladium, devrait permettre la synthèse de nombreuses nouvelles arylamines à partir de dérivés chlorés aromatiques.

- Partie Expérimentale -

- INDICATIONS GENERALES -

1 : Réactifs et solvants

Nous avons utilisé l'hydruure de sodium Fluka (60 à 65 % dans une huile minérale). Avant utilisation, l'hydruure est lavé deux fois par le solvant employé pour la réaction (généralement le THF). Son titre exact a été déterminé la par mesure du dégagement d'hydrogène lors d'une hydrolyse à l'eau.

Le sel de nickel $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ (Fluka) a été préalablement séché sous vide dynamique (6 mbar) pendant 12 heures à 100°C. Il n'est utilisé que lorsque l'eau résiduelle, dosée par un appareil Karl Fisher, n'excède pas 1 % en poids.

Les alcools activants de l'hydruure de sodium (*t*-AmOH ou *t*-BuOH) ont été distillés sur sodium avant utilisation. Les ligands commerciaux comme la triphénylphosphine, la 1,10-phénanthroline et la 2,2'-bipyridine ont utilisés sans purification supplémentaire. Les amines utilisées sont également commerciales (Acros, Aldrich, Fluka, Merck) et ont été préalablement purifiées par distillation. Les dérivés halogénés aromatiques, tous commerciaux, sont également purifiés avant emploi, par distillation ou par recristallisation.

Les solvants employés, le THF, le DME et le toluène, sont fraîchement distillés et conservés sur fil de sodium. Avant chaque utilisation, l'absence de peroxydes dans le THF et le DME a été vérifiée par un test à l'iodure de potassium en milieu acide (HCl 10 %).

2 : Matériel

Toutes les réactions sont effectuées sous atmosphère inerte d'azote R dans un tétracol de 250 mL ou un tricol de 100 mL muni d'un réfrigérant, d'une ampoule de Mariotte et d'un thermomètre. Le chauffage est assuré par un bain d'huile dont la température est régulée par une résistance chauffante couplée à un thermomètre à contact. Lors des mesures de dégagement gazeux, le réfrigérant est connecté à un réservoir classique d'hydrogénation à pression atmosphérique.

3 : Analyses chromatographiques

Le suivi des réactions a été réalisé qualitativement par chromatographie sur couche mince (CCM) sur plaques de silice KIESELGEL 60F₂₅₄ Merck et quantitativement par chromatographie en phase vapeur (CPV) grâce à la méthode de l'étalon interne.

Les analyses par chromatographie en phase vapeur (CPV) ont été effectuées sur un appareil SHIMADZU GC-8A munis d'un détecteur à ionisation de flamme. La colonne utilisée est une Econocap C1 capillaire de 12 m. Les chromatogrammes sont enregistrés sur un intégrateur Merck D-2500. Les dosages ont été réalisés par la méthode de l'étalon interne, l'identification des produits se faisant par piqûre des échantillons authentiques. Les conditions utilisées sont les suivantes : étalon interne dodécane ou décane ; N₂ = 0,5 bar, H₂ = 0,7 bar, Air = 0,5 bar ; température initiale 70°C, température finale 250°C ; température injecteur 260°C ; programmation, 8°C/min.

4 : Hydrolyse et traitement des milieux réactionnels

Après refroidissement à température ambiante, 40 mL d'éther ou de dichlorométhane sont additionnés au milieu réactionnel. Sauf indication contraire, le milieu réactionnel est hydrolysé selon la technique dite de "collage", autrement dit par addition de la quantité minimale d'eau nécessaire à l'hydrolyse (généralement 1 mL). Après filtration sur Büchner, le filtrat est séché sur MgSO₄ et concentré sous pression réduite.

Il est important de noter que cette méthode est la mieux adaptée pour traiter le brut de la réaction. En effet, une extraction ou un relargage du milieu réactionnel conduit à des pertes importantes des produits formés au cours de la réaction.

5 : Purification des produits

Les produits formés au cours de la réactions sont généralement isolés par chromatographie éclair ou flash. Cette chromatographie liquide-solide est réalisée sur silice Geduran 0,040 - 0,063 mm en employant des mélanges AcOEt/hexane ou AcOEt/MeOH comme phase mobile.

Lorsque la séparation des produits est particulièrement délicate, les purification sont réalisées par chromatographie liquide-solide standard sur silice Geduran 0,063 - 0,200 mm.

6 : Caractérisation des produits

– Point de fusion :

Ils sont exprimés en degré Celsius (°C) et ont été mesurés sur un appareil Totoli.

– Infrarouge (IR) :

Les spectres d'absorption ont été enregistrés sur un spectromètre PERKIN ELMER 841 et les nombres d'ondes (fréquences des vibrations) sont donnés en cm^{-1} .

– Résonance Magnétique Nucléaire (RMN) :

Les spectres RMN ont été réalisés au Laboratoire de Méthodologie RMN de l'Université Henri Poincaré, Nancy I sur des spectromètres BRUCKER AM 400 à 400 MHz, 250 MHz (RMN ^1H) et 100 MHz (RMN ^{13}C).

Les échantillons sont en solution dans le chloroforme deutéré (CDCl_3), le méthanol deutéré (CD_3OD) ou le DMSO deutéré ($(\text{CD}_3)_2\text{SO}$). Les déplacements chimiques (δ) des spectres ^1H sont donnés en partie par million (ppm) par rapport au tétraméthylsilane (TMS) pris comme référence interne, ceux des spectres ^{13}C sont donnés en ppm par rapport au chloroforme deutéré (CDCl_3), ceux des spectres ^{19}F sont donnés en ppm par rapport à CFCl_3 . Les constantes de couplage (J) sont exprimés en Hertz (Hz). La multiplicité des signaux est codée comme suit : **s**, singulet ; **d**, doublet ; **dd**, doublet de doublet ; **ddd**, doublet de doublet dédoublé ; **dt**, doublet de triplet ; **t**, triplet ; **tt**, triplet de triplet ; **q**, quadruplet ; **m**, multiplet.

– Analyses :

Les produits ont été analysés par analyse élémentaire ou par spectrométrie de masse à haute résolution (HRMS) au service central d'analyses du CNRS (Vernaison (69)).

- Chapitre II -

REACTIONS D'ARYLAMINATIONS A L'AIDE DE NOUVEAUX CATALYSEURS AU NICKEL

I : AMINATIONS EN QUANTITE STOECHIMETRIQUE

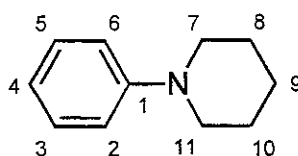
I . 1 : Etude préliminaire : Influence de la base [NaH - RNa] sur la réaction d'amination (tableau 1)

I . 1 . 1 : Mode opératoire

L'alcool *tertio*-amylique *t*-AmOH (20 mmoles ; 1,76 g) en solution dans 5 mL de THF est additionné goutte à goutte à une suspension sous agitation de NaH (40 mmoles ; 1,48 g à 65 %) dans 25 mL de THF préalablement porté à 65°C. Le milieu réactionnel est maintenu à reflux pendant 15 minutes. L'amine considérée (10 mmoles) en solution dans 5 mL de THF est alors additionnée goutte à goutte. Après 15 minutes, le dérivé halogéné aromatique (10 mmoles) en solution dans 5 mL de THF est additionné lentement au milieu réactionnel. L'évolution de la réaction est contrôlée par CPG.

I . 1 . 2 : Caractérisation des produits

1-Phénylpipéridine¹⁸⁶



Rdts : 12 et 7 % (à partir du bromo- et du chlorobenzène respectivement)

Aspect : Liquide incolore

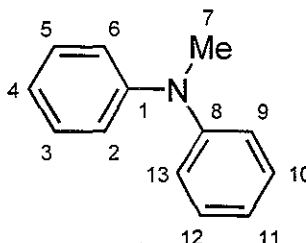
Eluant de purification : AcOEt/hexane: 2/98

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 7,27-7,16 (m, 2 H, CH(3-5)), 6,97-6,86 (m, 2 H, CH(2-6)), 6,78 (dd, 1 H, ³J = ³J' = 5,5 Hz, CH(4)), 3,17-3,12 (m, 4 H, CH₂(7-11)), 1,77-1,62 (m, 4 H, CH₂(8-10)), 1,57-1,48 (m, 2 H, CH₂(9)).

¹⁸⁶ Verardo, G. ; Giumanini, A. G. ; Favret, G. ; Strazzolini, D. *Synthesis* **1991**, 447.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 152,71 (C1) ; 129,45 (C3, C5) ; 119,68 (C4) ; 117,02 (C2, C6) ; 51,16 (C7, C11); 26,33 (C8, C10) ; 24,80 (C9).

N-Méthyldiphénylamine¹⁸⁷



Rdt : 75 %

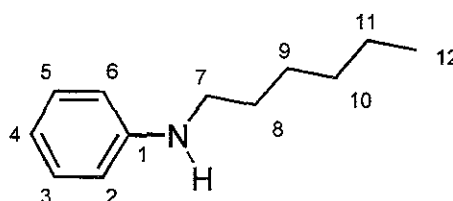
Aspect : Liquide incolore

Eluant de purification : hexane

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,25 (dd, 4 H, $^3J = ^3J' = 7,6$ Hz, CH(3-5-10-12)), 7,01 (dd, 4 H, $^3J = 7,6$ Hz, $^4J = 0,8$ Hz, CH(2-6-9-13)), 6,94 (ddd, 2 H, $^3J = ^3J' = 7,2$ Hz, $^4J = 0,8$ Hz, CH(4-11)), 3,29 (s, 3 H, CH_3 (7)).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 148,97 (C1, C8) ; 129,13 (C3, C5, C10, C12) ; 121,20 (C4, C11) ; 120,39 (C2, C6, C9, C13) ; 40,18 (C7).

N-Hexylphénylamine



Rdt : 22 %

Aspect : Liquide incolore

Eluant de purification : AcOEt/hexane: 5/95

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,18-7,14 (m, 2 H, CH(3-5)), 6,72 (dd, 1 H, $^3J = ^3J' = 7,2$ Hz, CH(4)), 6,58 (dd, 2 H, $^3J = 7,6$ Hz, $^4J = 0,8$ Hz, CH(2-6)), 3,08 (dd, 2 H, $J = J' = 7,2$ Hz, CH_2 (7)), 1,59 (tt, 2 H, $J = J' = 7,2$ Hz, CH_2 (8)), 1,44-1,22 (m, 6 H, CH_2 (9-10-11)), 0,89 (t, 3 H, $J = 6,8$ Hz, CH_3 (12)).

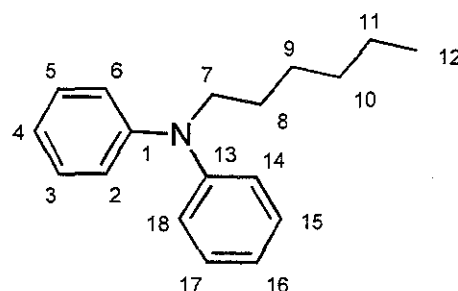
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 148,49 (C1) ; 129,15 (C3, C5) ; 116,99 (C4) ; 112,62 (C2, C6) ; 43,95 (C7) ; 31,62 (C8) ; 29,51 (C9) ; 26,83 (C10) ; 22,61 (C11) ; 14,02 (C12).

IR (NaCl) ν cm^{-1} : 3386 (N-H).

Spectrométrie de masse haute résolution : $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}$: Théorique (m/z) : 177,1517

Expérimentale (m/z) : 177,1519 (M)⁺

¹⁸⁷ Craig, D. J. Am. Chem. Soc. 1933, 55, 3723

N-Hexyldiphénylamine

Rdt : 22 %

Aspect : Liquide jaune pâle

Eluant de purification : hexane

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,27-7,20 (m, 4 H, CH(3-5-15-17)), 6,98 (dd, 4 H, $^3J = 8,4$ Hz, $^4J = 0,8$ Hz, CH(2-6-14-18)), 6,92 (dd, 2 H, $^3J = ^3J' = 7,2$ Hz, CH(4-16)), 3,67 (dd, 2 H, $J = J' = 7,6$ Hz, $\text{CH}_2(7)$), 1,65 (tt, 2 H, $J = J' = 7,2$ Hz, $\text{CH}_2(8)$), 1,37-1,23 (m, 6 H, $\text{CH}_2(9-10-11)$), 0,87 (t, 3 H, $J = 6,8$ Hz, $\text{CH}_3(12)$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 148,07 (C1, C13) ; 129,18 (C3, C5, C15, C17) ; 120,96 (C4, C16) ; 120,84 (C2, C6, C14, C18) ; 52,33 (C7) ; 31,63 (C8) ; 27,38 (C9) ; 26,74 (C10) ; 22,65 (C11) ; 14,01 (C12).

Analyse élémentaire : $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{N}$: **Théorique (%) :** C, 85,37 ; H, 9,10 ; N, 5,53.

Expérimentale (%) : C, 85,18 ; H, 9,05 ; N, 5,63.

I . 2 : Influence des systèmes au nickel sur l'amination du bromobenzène par la pipéridine (tableau 2)

I . 2 . 1 : Description de la méthode A lors de l'utilisation du réactif Ni/bpy (2/2/1/2)

Le sel de nickel $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ (10 mmoles, 1,78 g) et la 2,2'-bipyridine (20 mmoles, 3,12 g) sont ajoutés à température ambiante, à une suspension sous agitation de NaH (60 mmoles, 2,21 g à 65 %) dans 25 mL du même solvant. Le mélange est alors porté à 65°C et l'alcool activant *t*-AmOH (20 mmoles, 1,76 g) en solution dans 5 mL de THF est additionné goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu à reflux pendant 2 heures. La pipéridine (10 mmoles, 0,85 g) en solution dans 5 mL de THF est alors additionnée goutte à goutte. Enfin, après 15 minutes, le bromobenzène (10 mmoles, 1,57 g) en solution dans 5 mL de THF est additionné goutte à goutte au milieu réactionnel. L'évolution de la réaction est contrôlée par CPG.

I. 2. 2 : Description de la méthode B lors de l'utilisation du réactif Ni/bpy (2/2/1/2)

L'alcool activant *t*-AmOH (20 mmoles, 1,76 g) en solution dans 5 mL de THF, est additionné goutte à goutte à une suspension sous agitation de NaH (60 mmoles, 2,21 g à 65 %) dans 15 mL du même solvant préalablement portée à 65°C. Après 15 minutes, la pipéridine (10 mmoles, 0,85 g) en solution dans 10 mL de THF est additionnée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu à reflux pendant 15 minutes avant l'ajout du sel de nickel Ni(OAc)₂ (10 mmoles, 1,78 g) et de la 2,2'-bipyridine (20 mmoles, 3,12 g). Après 2 heures de reflux, le bromobenzène (10 mmoles, 1,57 g) en solution dans 10 mL de THF est additionné goutte à goutte au milieu réactionnel. L'évolution de la réaction est contrôlée par CPG.

I. 2. 3 : Généralisation sur l'ensemble des réactifs utilisés

***Utilisation de la base [NaH - *t*-AmONa] (2/2/0/0) :** Le mode opératoire est similaire à celui décrit dans le paragraphe I.1.1.

***Utilisation du réactif Ni(0) (1/2/1/0) méthode A :** Le mode opératoire est similaire à celui décrit dans le paragraphe I.2.1, excepté que l'on travaille sans ligand et avec 50 mmoles (1,85 g) de NaH.

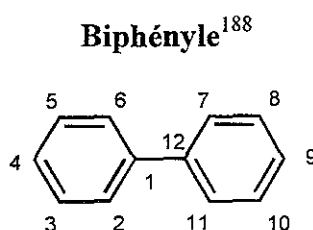
***Utilisation du réactif Ni(0) (2/2/1/0) méthode B :** Le mode opératoire est similaire à celui décrit dans le paragraphe I.2.2, excepté que l'on travaille sans ligand et avec 60 mmoles (2,21 g) de NaH.

***Utilisation du réactif Ni/PPh₃ (2/2/1/4) méthode A ou B :** Le mode opératoire est similaire à celui décrit dans les paragraphes I.2.1 ou I.2.2 selon la méthode utilisée, excepté que l'on travaille avec 40 mmoles (10,48 g) de triphénylphosphine.

***Utilisation du réactif Ni/Phén (2/2/1/2) méthode B :** Le mode opératoire est similaire à celui décrit dans le paragraphe I.2.2, excepté que l'on travaille avec la 1,10-phénanthroline (20 mmoles, 3,52 g).

I. 2. 4 : Caractérisation des produits

Lors de cette étude le produit parasite d'homocouplage est le biphényle.



¹⁸⁸ Chao, C. S. ; Cheng, C. H. ; Chang, C. T. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4904.

Rdts : 0 - 70 %

Aspect : Solide blanc

Point de fusion : 70°C (69 – 70°C)

Eluant de purification : hexane

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 7,93-7,83 (m, 4 H, CH(3-5-8-10)), 7,55-7,37 (m, 4 H, CH(2-6-7-11)), 7,31-7,27 (m, 2 H, CH(4-9)).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : 141,18 (C1, C12) ; 128,70 (C3, C5, C8, C10) ; 127,20 (C4, C9) ; 127,11 (C2, C6, C7, C11).

I . 3 : Influence du solvant et de la température sur le couplage entre la pipéridine et le bromobenzène (tableau 3)

***Utilisation du réactif Ni/bpy (2/2/1/2) méthode B :** L'alcool activant *t*-AmOH (20 mmoles, 1,76 g) en solution dans 5 mL de solvant (THF, DME ou toluène) est additionné goutte à goutte à une suspension sous agitation de NaH (60 mmoles, 2,21 g à 65 %) dans 15 mL du même solvant préalablement portée à la température désirée (45, 65 ou 110°C). Après 15 minutes, la pipéridine (10 mmoles, 0,85 g) en solution dans 10 mL de solvant est additionnée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu à reflux pendant 15 minutes avant l'ajout du sel de nickel Ni(OAc)₂ (10 mmoles, 1,78 g) et de la 2,2'-bipyridine (20 mmoles, 3,12 g). Après 2 heures à 65°C, le bromobenzène (10 mmoles, 1,57 g) en solution dans 10 mL de solvant est additionné goutte à goutte au milieu réactionnel. L'évolution de la réaction est contrôlée par CPG.

I . 4 : Influence de l'alcoolate sur la réaction d'amination du bromobenzène par la pipéridine (schéma 120)

***Utilisation du réactif Ni/bpy (2/2/1/2) méthode B :** Le mode opératoire est similaire à celui décrit dans le paragraphe I.2.2 quel que soit l'alcool employé. Lorsque *t*-BuOH est utilisé, la masse correspondant à cette alcool est de 1,48 g soit 20 mmoles.

I . 5 : Influence de la quantité d'hydrure sur la réactivité du système Ni/bpy (tableau 4)

***Utilisation des réactifs Ni/bpy (x/2/1/2) méthode A ou B :** Le mode opératoire est similaire à celui décrit dans les paragraphes I.2.1 ou I.2.2 selon la méthode utilisée, excepté que l'on travaille avec respectivement 40 (1,48 g), 50 (1,85 g), 70 (2,58 g) et 90 mmoles (3,32 g) de NaH (à 65 %), pour "x" égal à 0, 1, 3 et 5.

I . 6 : Influence de la quantité de pipéridine (tableau 5)

***Utilisation du réactif Ni/bpy (1/2/1/2) méthode A :** Le mode opératoire est similaire à celui décrit dans le paragraphe I.2.1, excepté que l'on travaille avec 50 mmol (1,85 g) de NaH (à 65 %). La quantité de pipéridine utilisée est respectivement de 10 (0,85 g), 11 (0,94 g) et 15 mmol (1,28 g) ce qui correspond à 1, 1,1 et 1,5 équivalents par rapport au bromobenzène.

I . 7 : Amination du chlorobenzène (schéma 121)

***Utilisation du réactif Ni/bpy (1/2/1/2) méthode A :** Le mode opératoire est similaire à celui décrit dans le paragraphe I.2.1, excepté que l'on travaille avec 50 mmol (1,85 g) de NaH (à 65 %).

***Utilisation du réactif Ni/bpy (2/2/1/2) méthode B :** Le mode opératoire est similaire à celui décrit dans le paragraphe I.2.2.

La quantité de pipéridine utilisée est de 11 mmol (0,94 g) soit 1,1 équivalents par rapport au dérivé halogéné quel que soit le mode opératoire employé.

II : AMINATIONS CATALYSEES PAR LES REACTIFS Ni/bpy

II . 1 : Aminations en présence d'une quantité catalytique (25 % molaire) de réactif Ni/bpy (tableau 6)

***Utilisation du réactif Ni/bpy (1/2/1/2) méthode A à 25 % molaire :** Le sel de nickel $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ (10 mmoles, 1,78 g) et la 2,2'-bipyridine (20 mmoles, 3,12 g) sont ajoutés à température ambiante à une suspension sous agitation de NaH (50 mmoles, 1,85 g à 65 %) dans 35 mL de THF. Le mélange obtenu est alors porté à 65°C et l'alcool activant *t*-AmOH (20 mmoles, 1,76 g) en solution dans 5 mL de THF est additionné goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu à reflux pendant 2 heures. La pipéridine (44 mmoles, 3,74 g) en solution dans 10 mL de THF est alors additionnée goutte à goutte. Après 15 minutes, le dérivé halogéné aromatique (40 mmoles, 6,28 g de PhBr ou 4,50 g de PhCl) en solution dans 10 mL de THF est additionné goutte à goutte au milieu réactionnel. L'évolution de la réaction est contrôlée par CPG.

***Utilisation du réactif Ni/bpy (2/2/1/2) méthode B à 25 % molaire :** L'alcool activant *t*-AmOH (20 mmoles, 1,76 g) en solution dans 5 mL de THF, est additionné goutte à goutte à une suspension sous agitation de NaH (60 mmoles, 2,21 g à 65 %) dans 35 mL du même solvant préalablement portée à 65°C. Après 15 minutes, la pipéridine (44 mmoles, 3,74 g) en solution dans 10 mL de THF est additionnée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu à reflux pendant 15 minutes avant l'ajout du sel de nickel $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ (10 mmoles, 1,78 g) et de la 2,2'-bipyridine (20 mmoles, 3,12 g). Après 2 heures à 65°C, le dérivé halogéné aromatique (40 mmoles, 6,28 g de PhBr ou 4,50 g de PhCl) en solution dans 10 mL de THF est additionné goutte à goutte au milieu réactionnel. L'évolution de la réaction est contrôlée par CPG.

II . 2 : Aminations catalysées par les réactifs Ni/bpy en présence de styrène (tableau 7)

***Utilisation du réactif Ni/bpy (2/2/1/2) méthode B à 50 % molaire :** L'alcool activant *t*-AmOH (40 mmoles, 3,52 g) en solution dans 5 mL de THF, est additionné goutte à goutte à une suspension sous agitation de NaH (120 mmoles, 4,43 g à 65 %) dans 35 mL du même solvant préalablement portée à 65°C. Après 15 minutes, la pipéridine (44 mmoles, 3,74 g) en solution dans 10 mL de THF est additionnée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu à reflux pendant 15 minutes avant l'ajout du sel de nickel $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ (20 mmoles, 3,56 g) et de la 2,2'-bipyridine (40 mmoles, 6,24 g). Après 2 heures à 65°C, le bromobenzène (40 mmoles, 6,28 g) et le styrène (10 mmoles, 1,04 g) en solution dans 10 mL de THF sont additionnés simultanément au milieu réactionnel. L'évolution de la réaction est contrôlée par CPG.

***Utilisation des réactifs Ni/bpy (x/2/1/2) méthode A ou B à 25 % molaire :** Les modes opératoires sont similaires à ceux décrits dans le paragraphe II.1 selon la méthode utilisée, excepté que l'on travaille avec respectivement 50 (1,85 g), 60 (2,21 g) et 70 mmoles (2,58 g) de NaH (à 65 %), pour "x" égal à 1, 2, et 3. Le dérivé halogéné aromatique (40 mmoles, 6,28 g de PhBr ou 4,50 g de PhCl) et le styrène (5 mmoles, 0,52 g) en solution dans 10 mL de THF sont additionnés simultanément au milieu réactionnel.

***Utilisation du réactif Ni/bpy (3/2/1/2) méthode B à 20 % molaire :** L'alcool activant *t*-AmOH (16 mmoles, 1,41 g) en solution dans 5 mL de THF, est additionné goutte à goutte à une suspension sous agitation de NaH (56 mmoles, 2,07 g à 65 %) dans 35 mL du même solvant préalablement portée à 65°C. Après 15 minutes, la pipéridine (44 mmoles, 3,74 g) en solution dans 10 mL de THF est additionnée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu à reflux pendant 15 minutes avant l'ajout du sel de nickel Ni(OAc)₂ (8 mmoles, 1,42 g) et de la 2,2'-bipyridine (16 mmoles, 2,50 g). Après 2 heures à 65°C, le chlorobenzène (40 mmoles, 4,50 g) et le styrène (4 mmoles, 0,42 g) en solution dans 10 mL de THF sont additionnés simultanément au milieu réactionnel. L'évolution de la réaction est contrôlée par CPG.

***Utilisation du réactif Ni/bpy (9/2/1/3) méthode B à 10 % molaire :** L'alcool activant *t*-AmOH (8 mmoles, 0,71 g) en solution dans 5 mL de THF, est additionné goutte à goutte à une suspension sous agitation de NaH (52 mmoles, 1,92 g à 65 %) dans 35 mL du même solvant préalablement portée à 65°C. Après 15 minutes, la pipéridine (44 mmoles, 3,74 g) en solution dans 10 mL de THF est additionnée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu à reflux pendant 15 minutes avant l'ajout du sel de nickel Ni(OAc)₂ (4 mmoles, 0,72 g) et de la 2,2'-bipyridine (12 mmoles, 1,87 g). Après 2 heures à 65°C, le chlorobenzène (40 mmoles, 4,50 g) et le styrène (8 mmoles, 0,84 g) en solution dans 10 mL de THF sont additionnés simultanément au milieu réactionnel. L'évolution de la réaction est contrôlée par CPG.

***Utilisation des réactifs Ni/bpy (x/y/1/t) méthode B à 10 % molaire :** Le mode opératoire est similaire à celui décrit précédemment pour le réactif (9/2/1/3), excepté que l'on travaille avec respectivement 24 (0,89 g), 32 (1,18 g), 40 (1,47 g) et 64 mmoles (2,36 g) de NaH (à 65 %), pour "x" égal à 2, 4, 6 et 12. La quantité d'alcool "y" est respectivement de 8 (0,71 g) et 24 mmoles (2,11 g) pour "y" égal à 2 et 6. La quantité de 2,2'-bipyridine est, quant à elle, de 8 (1,25 g) et 16 mmoles (2,50 g) respectivement pour "t" égal à 2 et 4. La quantité de styrène additionné simultanément au chlorobenzène est respectivement de 2 (0,21 g), 4 (0,42 g) et 8 mmoles (0,84 g), ce qui correspond à des rapports "styrène/Ni" de 0,5, 1 et 2.

***Utilisation du réactif Ni/bpy (9/2/1/3) méthode B à 5 % molaire :** L'alcool activant *t*-AmOH (4 mmoles, 0,36 g) en solution dans 5 mL de THF, est additionné goutte à goutte à une suspension sous agitation de NaH (26 mmoles, 0,96 g à 65 %) dans 35 mL du même solvant préalablement portée à 65°C. Après 15 minutes, la pipéridine (44 mmoles, 3,74 g) en solution dans 10 mL de THF est additionnée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu à reflux pendant 15 minutes avant l'ajout du sel de nickel Ni(OAc)₂ (2 mmoles, 0,36 g) et de la 2,2'-bipyridine (6 (0,94 g) ou 8 mmoles, 1,25 g). Après 2 heures à 65°C, le chlorobenzène (40 mmoles, 4,50 g) et le styrène (4 mmoles, 0,42 g) en solution dans 10 mL de THF sont additionnés simultanément au milieu réactionnel. L'évolution de la réaction est contrôlée par CPG.

***Utilisation des réactifs Ni/bpy (x/2/1/t) méthode B à 5 % molaire :** Le mode opératoire est similaire à celui décrit précédemment pour le réactif 9/2/1/3, excepté que l'on travaille avec respectivement 26 (0,96 g) et 46 mmoles (1,70 g) de NaH (à 65 %), pour "x" égal à 9 et 19. La quantité de 2,2'-bipyridine est respectivement de 6 (0,94 g) et 8 mmoles (1,25 g) pour "t" égal à 3 et 4.

II . 3 : Synthèses d'arylamines à partir d'amines secondaires cycliques et de chlorures d'aryles (tableau 8)

II . 3 . 1 : Modes opératoires

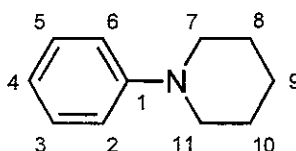
***Utilisation du réactif Ni/bpy (3/2/1/2) méthode B à 20 % molaire :** L'alcool activant *t*-AmOH (10 mmoles, 0,88 g) en solution dans 5 mL de THF, est additionné goutte à goutte à une suspension sous agitation de NaH (35 mmoles, 1,29 g à 65 %) dans 25 mL du même solvant préalablement portée à 65°C. Après 15 minutes, l'amine considérée (27,5 mmoles) en solution dans 5 mL de THF est additionnée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu à reflux pendant 15 minutes avant l'ajout du sel de nickel Ni(OAc)₂ (5 mmoles, 0,89 g) et de la 2,2'-bipyridine (10 mmoles, 1,56 g). Après 2 heures à 65°C, le dérivé chloré aromatique (25 mmoles) et le styrène (2,5 mmoles, 0,26 g) en solution dans 5 mL de THF sont additionnés simultanément au milieu réactionnel. L'évolution de la réaction est contrôlée par CPG.

***Utilisation du réactif Ni/bpy (9/2/1/3) méthode B à 10 % molaire :** L'alcool activant *t*-AmOH (5 mmoles, 0,44 g) en solution dans 5 mL de THF, est additionné goutte à goutte à une suspension sous agitation de NaH (32,5 mmoles, 1,20 g à 65 %) dans 25 mL du même solvant préalablement portée à 65°C. Après 15 minutes, l'amine considérée (27,5 mmoles) en solution dans 5 mL de THF est additionnée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu à reflux pendant 15

minutes avant l'ajout du sel de nickel $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ (2,5 mmoles, 0,45 g) et de la 2,2'-bipyridine (7,5 mmoles, 1,17 g). Après 2 heures à 65°C, le dérivé chloré aromatique (25 mmoles) et le styrène (5 mmoles, 0,52 g) en solution dans 5 mL de THF sont additionnés simultanément au milieu réactionnel. L'évolution de la réaction est contrôlée par CPG.

II.3.2 : Caractérisation des arylamines 16

1-Phénylpipéridine, **16a**¹⁸⁶



Rdts : 85 % (20 % mol. Ni), 84 % (10 % mol. Ni)

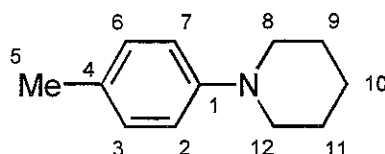
Aspect : Liquide incolore

Eluant de purification : AcOEt/hexane: 2/98

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 7,27-7,16 (m, 2 H, CH(3-5)), 6,97-6,86 (m, 2 H, CH(2-6)), 6,78 (dd, 1 H, ³J = ³J' = 5,5 Hz, CH(4)), 3,17-3,12 (m, 4 H, CH₂(7-11)), 1,77-1,62 (m, 4 H, CH₂(8-10)), 1,57-1,48 (m, 2 H, CH₂(9)).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : 152,71 (C1) ; 129,45 (C3, C5) ; 119,68 (C4) ; 117,02 (C2, C6) ; 51,16 (C7, C11) ; 26,33 (C8, C10) ; 24,80 (C9).

1-(4-Méthylphényl)pipéridine, **16b**¹⁸⁶



Rdts : 81 % (20 % mol. Ni), 82 % (10 % mol. Ni)

Aspect : Liquide incolore

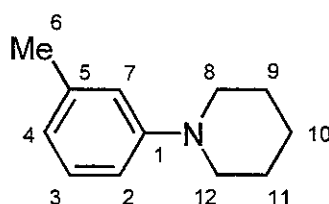
Eluant de purification : AcOEt/hexane: 2/98

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 7,02 (d, 2 H, J = 8,6 Hz, CH(3-6)), 6,84 (d, 2 H, J = 8,6 Hz, CH(2-7)), 3,09-3,01 (m, 4 H, CH₂(8-12)), 2,24 (s, 3 H, CH₃(5)), 1,76-1,62 (m, 4 H, CH₂(9-11)), 1,56-1,47 (m, 2 H, CH₂(10)).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : 150,70 (C1) ; 130,01 (C4) ; 129,34 (C3, C6) ; 117,56 (C2, C7) ; 51,88 (C8, C12) ; 26,40 (C9, C11) ; 24,77 (C10) ; 20,94 (C5).

¹⁸⁶ Verardo, G. ; Giumanini, A. G. ; Favret, G. ; Strazzolini, D. *Synthesis* **1991**, 447.

1-(3-Méthylphényl)pipéridine, 16c¹⁸⁹



Rdts : 82 % (20 % mol. Ni), 77 % (10 % mol. Ni)

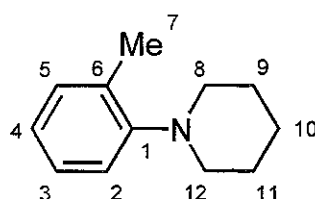
Aspect : Liquide incolore

Eluant de purification : AcOEt/hexane: 2/98

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 7,10 (dd, 1 H, ³J = ³J' = 8,6 Hz, CH(3)), 6,77-6,68 (m, 2 H, CH(4-7)), 6,61 (d, 1 H, J = 8,4 Hz, CH(2)), 3,13-3,05 (m, 4 H, CH₂(8-12)), 2,28 (s, 3 H, CH₃(6)), 1,72-1,61 (m, 4 H, CH₂(9-11)), 1,58-1,48 (m, 2 H, CH₂(10)).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : 152,89 (C1) ; 139,02 (C5) ; 129,35 (C3) ; 120,69 (C4) ; 117,96 (C2) ; 114,25 (C7) ; 51,34 (C8, C12) ; 26,48 (C9, C11) ; 24,92 (C10) ; 20,05 (6).

1-(2-Méthylphényl)pipéridine, 16d¹⁸⁶



Rdts : 78 % (20 % mol. Ni), 76 % (10 % mol. Ni)

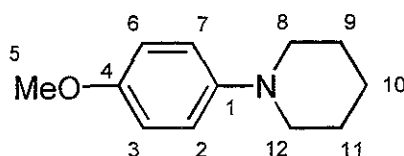
Aspect : Liquide incolore

Eluant de purification : AcOEt/hexane: 2/98

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 7,16-7,08 (m, 2 H, CH(3-5)), 6,97 (d, 1 H, J = 7,6 Hz, CH(2)), 6,92 (ddd, 1 H, ³J = ³J' = 7,6 Hz, ⁴J = 1,2 Hz, CH(4)), 2,84-2,78 (m, 4 H, CH₂(8-12)), 2,28 (s, 3 H, CH₃(7)), 1,72-1,64 (m, 4 H, CH₂(9-11)), 1,58-1,51 (m, 2 H, CH₂(10)).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : 153,38 (C1) ; 133,11 (C6) ; 131,38 (C3) ; 126,87 (C5) ; 123,07 (C4) ; 119,41 (C2) ; 53,83 (C8, C12) ; 27,12 (C9, C11) ; 24,93 (C10) ; 18,32 (C7).

1-(4-Méthoxyphényl)pipéridine, 16e¹⁸⁶



Rdt : 51 % (10 % mol. Ni)

¹⁸⁹ Tsuji, Y. ; Huk, K. T. ; Ohsugi, Y. ; Watanabe, Y. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 1365.

¹⁸⁶ Verardo, G. ; Giumanini, A. G. ; Favret, G. ; Strazzolini, D. *Synthesis* **1991**, 447.

Aspect : Solide blanc

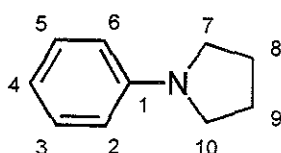
Point de fusion : 35°C (37°C)

Eluant de purification : AcOEt/hexane: 4/96

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 6,89 (d, 2 H, $J = 9,2$ Hz, CH(2-7)), 6,81 (d, 2 H, $J = 9,2$ Hz, CH(3-6)), 3,73 (s, 3 H, CH_3 (5)), 3,03-2,96 (m, 4 H, CH_2 (8-12)), 1,75-1,65 (m, 4 H, CH_2 (9-11)), 1,57-1,47 (m, 2 H, CH_2 (10)).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 153,45 (C4) ; 146,76 (C1) ; 118,65 (C2, C7) ; 114.,15 (C3, C6) ; 55,36 (C5) ; 52,20 (C8, C12) ; 26,01 (C9, C11) ; 24,07 (C10).

1-Phénylpyrrolidine, 16f¹⁹⁰



Rdts : 85 % (20 % mol. Ni), 84 % (10 % mol. Ni)

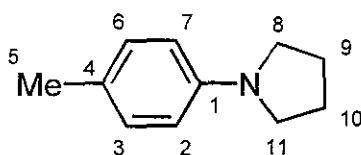
Aspect : Liquide incolore

Eluant de purification : AcOEt/hexane: 2/98

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,25-7,14 (m, 2 H, CH(3-5)), 6,68-6,59 (m, 1 H, CH(4)), 6,56-6,43 (m, 2 H, CH(2-6)), 3,32-3,12 (m, 4 H, CH_2 (7-10)), 2,02-1,82 (m, 4 H, CH_2 (8-9)).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 148,51 (C1) ; 129,52 (C3, C5) ; 115,92 (C4) ; 112,20 (C2, C6) ; 48,10 (C7, C10) ; 26,04 (C8, C9).

1-(4-Méthylphényl)pyrrolidine, 16g¹⁹¹



Rdt : 82 % (20 % mol. Ni)

Aspect : Huile incolore

Eluant de purification : AcOEt/hexane : 2/98

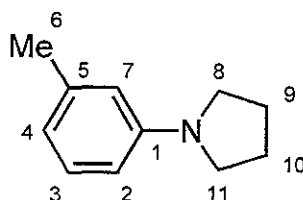
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,02 (d, 2 H, $J = 8,6$ Hz, CH(3-6)), 6,49 (d, 2 H, $J = 8,6$ Hz, CH(2-7)), 3,31-3,12 (m, 4 H, CH_2 (8-11)), 2,24 (s, 3 H, CH_3 (5)), 2,01-1,85 (m, 4 H, CH_2 (9-10)).

¹⁹⁰ Bhaskar Kanth, J. V. ; Periasamy, M. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 3156.

¹⁹¹ Shim, S. C. ; Huh, K. T. ; Park, W. H. *Tetrahedron* **1986**, 42, 259.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 146,01 (C1) ; 129,48 (C4) ; 124,14 (C3, C6) ; 111,72 (C2, C7) ; 46,67 (C8, C11) ; 25,36 (C9, C10) ; 20,28 (C5).

1-(3-Méthylphényl)pyrrolidine, 16h¹⁹¹



Rdt : 82 % (20 % mol. Ni)

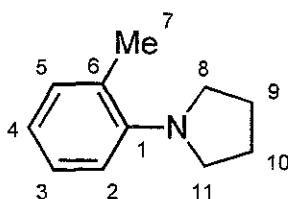
Aspect : Liquide incolore

Eluant de purification : AcOEt/hexane : 2/98

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,17 (dd, 1 H, $^3J = ^3J' = 8,6$ Hz, CH(3)), 6,74-6,64 (m, 2 H, CH(4-7)), 6,57 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz, CH(2)), 3,21-3,09 (m, 4 H, CH_2 (8-11)), 2,23 (s, 3 H, CH_3 (6)), 1,92-1,83 (m, 4 H, CH_2 (9-10)).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 148,93 (C1) ; 138,35 (C5) ; 127,61 (C3) ; 118,53 (C4) ; 115,46 (C2) ; 112,14 (C7) ; 47,44 (C8, C11) ; 25,36 (C9, C10) ; 21,81 (C6).

1-(2-Méthylphényl)pyrrolidine, 16i¹⁹¹



Rdts : 84 % (20 % mol. Ni), 78 % (10 % mol. Ni)

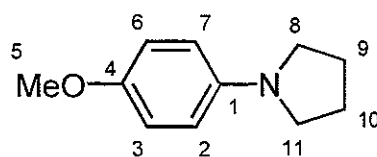
Aspect : Liquide incolore

Eluant de purification : AcOEt/hexane : 2/98

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,12-7,07 (m, 2 H, CH(3-5)), 6,86 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz, CH(2)), 6,82 (ddd, 1 H, $^3J = ^3J' = 7,6$ Hz, $^4J = 0,8$ Hz, CH(4)), 3,19-3,12 (m, 4 H, CH_2 (8-11)), 2,30 (s, 3 H, CH_3 (7)), 1,93-1,86 (m, 4 H, CH_2 (9-10)).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 149,32 (C1) ; 131,58 (C6) ; 128,62 (C3) ; 126,19 (C5) ; 120,17 (C4) ; 115,67 (C2) ; 50,92 (C8, C11) ; 24,87 (C9, C10) ; 20,51 (C7).

¹⁹¹ Shim, S. C. ; Huh, K. T. ; Park, W. H. *Tetrahedron* **1986**, 42, 259.

1-(4-Méthoxyphényl)pyrrolidine, 16j¹⁹¹

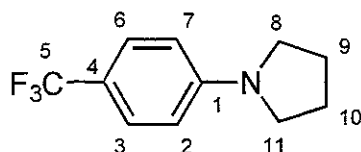
Rdt : 37 % (20 % mol. Ni)

Aspect : Huile jaune pâle

Eluant de purification : AcOEt/hexane : 4/96

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 6,84 (d, 2 H, *J* = 8,6 Hz, CH(2-7)), 6,53 (d, 2 H, *J* = 8,6 Hz, CH(3-6)), 3,68 (s, 3 H, CH₃(5)), 3,32-3,13 (m, 4 H, CH₂(8-11)), 2,04-1,95 (m, 4 H, CH₂(9-10)).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : 150,77 (C1) ; 143,68 (C4) ; 114,78 (C2, C7) ; 112,52 (C3, C6) ; 55,53 (C5) ; 47,63 (C8, C11) ; 25,33 (C9, C10).

1-[(4-Trifluorométhyl)phényl]pyrrolidine, 16k

Rdt : 87 % (20 % mol. Ni)

Aspect : Solide blanc

Point de fusion : 90°C

Eluant de purification : AcOEt/hexane : 5/95

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 7,43 (d, 2 H, *J* = 8,6 Hz, CH(3-6)), 6,54 (d, 2 H, *J* = 8,6 Hz, CH(2-7)), 3,39-3,24 (m, 4 H, CH₂(8-11)), 2,11-1,92 (m, 4 H, CH₂(9-10)).

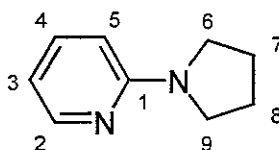
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : 150,20 (C1) ; 127,22 (C3, C6) ; 125,88 (q, *J* = 269 Hz, C5) ; 116,85 (q, *J* = 32 Hz, C4) ; 111,24 (C2, C7) ; 48,09 (C8, C11) ; 26,04 (C9, C10).

RMN ¹⁹F (235 MHz) δ ppm : -61,78.

IR (KBr) ν cm⁻¹ : 1385 (C-F).

Analyse élémentaire : C₁₁H₁₂F₃N : **Théorique (%) :** C, 61,39 ; H, 5,62 ; F, 26,48 ; N, 6,51.

Expérimentale (%) : C, 61,42 ; H, 5,33 ; F, 26,85 ; N, 6,62.

2-Tétrahydro-1*H*-1-pyrrolylpyridine, 16l¹⁹²

¹⁹¹ Shim, S. C. ; Huh, K. T. ; Park, W. H. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 259.

¹⁹² Venuti, M. C. ; Ort, O. *Synthesis* **1988**, 985.

Rdt : 70 % (20 % mol. Ni)

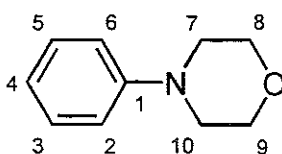
Aspect : Liquide incolore

Eluant de purification : AcOEt/hexane : 20/80

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 8,14 (dd, 1 H, $^3J = 4,75$ Hz, $^4J = 1,25$ Hz, CH(2)), 7,36-7,34 (m, 1 H, CH(4)), 6,48-6,45 (m, 1 H, CH(3)), 6,28-6,26 (m, 1 H, CH(5)), 3,45-3,34 (m, 4 H, $\text{CH}_2(6-9)$), 2,01-1,85 (m, 4 H, $\text{CH}_2(7-8)$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 156,37 (C1) ; 148,41 (C2) ; 137,12 (C4) ; 124,05 (C3) ; 121,29 (C5) ; 46,86 (C6, C9) ; 25,79 (C7, C8).

4-Phénylmorpholine, 16m¹⁹³



Rdts : 65 % (20 % mol. Ni), 59 % (10 % mol. Ni)

Aspect : Solide blanc

Point de fusion : 54°C (52-53°C)

Eluant de purification : AcOEt/hexane: 6/94

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,35-7,17 (m, 2 H, CH(3-5)), 6,96-6,77 (m, 3 H, CH(2-4-6)), 3,85-3,75 (m, 4 H, $\text{CH}_2(8-9)$), 3,15-3,05 (m, 4 H, $\text{CH}_2(7-10)$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 151,76 (C1) ; 129,64 (C3, C5) ; 120,46 (C4) ; 116,14 (C2, C6) ; 67,38 (C8, C9) ; 49,78 (C7, C10).

II . 4 : Amination du chlorobenzène par la *N,N*-dipropylamine (tableau 9)

***Utilisation du réactif Ni/bpy (3/2/1/2) méthode B à 20 % molaire :** L'alcool activant *t*-AmOH (10 mmoles, 0,88 g) en solution dans 5 mL de THF, est additionné goutte à goutte à une suspension sous agitation de NaH (35 mmoles, 1,29 g à 65 %) dans 25 mL du même solvant préalablement portée à 65°C. Après 15 minutes, la *N,N*-dipropylamine (27,5 ; 37,5 ; 50 ; 75 ou 100 mmoles soit respectivement 2,78 ; 3,79 ; 5,05 ; 7,57 et 1,01 g) en solution dans 5 mL de THF est additionnée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu à reflux pendant 15 minutes avant l'ajout du sel de nickel $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ (5 mmoles, 0,89 g) et de la 2,2'-bipyridine (10 mmoles, 1,56 g). Après 2 heures à 65°C, le chlorobenzène (25 mmoles, 2,82 g) et le styrène (2,5 mmoles, 0,26 g) en solution dans 5 mL de THF sont additionnés simultanément au milieu réactionnel. L'évolution de la réaction est contrôlée par CPG.

¹⁹³ Kang, S. K. ; Lee, H. W. ; Choi, W. K. ; Hong, R. K. ; Kim, J. S. *Synthetic Commun.* **1996**, 26, 4219.

***Utilisation du réactif Ni/bpy (9/2/1/3) méthode B à 10 % molaire :** L'alcool activant *t*-AmOH (5 mmoles, 0,44 g) en solution dans 5 mL de THF, est additionné goutte à goutte à une suspension sous agitation de NaH (32,5 mmoles, 1,20 g à 65 %) dans 25 mL du même solvant préalablement portée à 65°C. Après 15 minutes, la *N,N*-dipropylamine (27,5 ; 50 ou 75 mmoles soit respectivement 2,78 ; 5,05 et 7,57 g) en solution dans 5 mL de THF est additionnée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu à reflux pendant 15 minutes avant l'ajout du sel de nickel Ni(OAc)₂ (2,5 mmoles, 0,45 g) et de la 2,2'-bipyridine (7,5 mmoles, 1,17 g). Après 2 heures à 65°C, le chlorobenzène (25 mmoles, 2,82 g) et le styrène (5 mmoles, 0,52 g) en solution dans 5 mL de THF sont additionnés simultanément au milieu réactionnel. L'évolution de la réaction est contrôlée par CPG.

II.5 : Arylation d'amines secondaires acycliques (tableau 10)

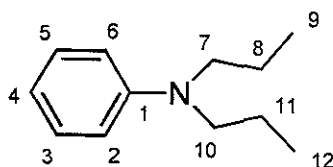
II.5.1 : Modes opératoires

***Utilisation du réactif Ni/bpy (3/2/1/2) méthode B à 20 % molaire :** L'alcool activant *t*-AmOH (10 mmoles, 0,88 g) en solution dans 5 mL de THF, est additionné goutte à goutte à une suspension sous agitation de NaH (35 mmoles, 1,29 g à 65 %) dans 25 mL du même solvant préalablement portée à 65°C. Après 15 minutes, l'amine considérée (50 mmoles) en solution dans 5 mL de THF est additionnée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu à reflux pendant 15 minutes avant l'ajout du sel de nickel Ni(OAc)₂ (5 mmoles, 0,89 g) et de la 2,2'-bipyridine (10 mmoles, 1,56 g). Après 2 heures à 65°C, le dérivé chloré aromatique (25 mmoles) et le styrène (2,5 mmoles, 0,26 g) en solution dans 5 mL de THF sont additionnés simultanément au milieu réactionnel. L'évolution de la réaction est contrôlée par CPG.

***Utilisation du réactif Ni/bpy (9/2/1/3) méthode B à 10 % molaire (entrée a) :** L'alcool activant *t*-AmOH (5 mmoles, 0,44 g) en solution dans 5 mL de THF, est additionné goutte à goutte à une suspension sous agitation de NaH (32,5 mmoles, 1,20 g à 65 %) dans 25 mL du même solvant préalablement portée à 65°C. Après 15 minutes, la *N,N*-dipropylamine (75 mmoles, 7,57 g) en solution dans 5 mL de THF est additionnée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu à reflux pendant 15 minutes avant l'ajout du sel de nickel Ni(OAc)₂ (2,5 mmoles, 0,45 g) et de la 2,2'-bipyridine (7,5 mmoles, 1,17 g). Après 2 heures à 65°C, le chlorobenzène (25 mmoles, 2,82 g) et le styrène (5 mmoles, 0,52 g) en solution dans 5 mL de THF sont additionnés simultanément au milieu réactionnel. L'évolution de la réaction est contrôlée par CPG.

II. 5. 2 : Caractérisation des arylamines 17

N-Phényl-*N,N*-dipropylamine, **17a**¹⁹⁴



Rdts : 68 % (20 % mol. Ni), 23 % (10 % mol. Ni)

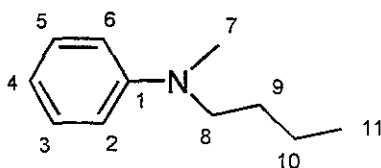
Aspect : Liquide jaune pâle

Eluant de purification : AcOEt/hexane: 2/98

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 7,22-7,11 (m, 2 H, CH(3-5)), 6,65-6,54 (m, 3 H, CH(2-4-6)), 3,18 (t, 4 H, *J* = 7,6 Hz, CH₂(7-10)), 1,63-1,49 (m, 4 H, CH₂(8-11)), 0,88 (t, 6 H, *J* = 7,6 Hz, CH₃(9-12)).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : 148,10 (C1) ; 129,08 (C3, C5) ; 115,07 (C4) ; 111,61 (C2, C6) ; 52,79 (C7, C10) ; 20,33 (C8, C11) ; 11,36 (C9, C12).

N-Butyl-*N*-méthyl-*N*-phénylamine, **17b**¹⁹⁵



Rdt : 63 % (20 % mol. Ni)

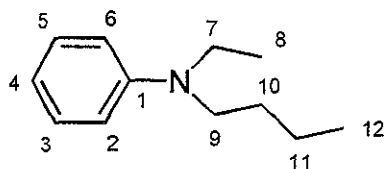
Aspect : Liquide incolore

Eluant de purification : AcOEt/hexane: 2/98

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 7,24-7,11 (m, 2 H, CH(3-5)), 6,75-6,54 (m, 3 H, CH(2-4-6)), 3,24 (t, 2 H, *J* = 7,6 Hz, CH₂(8)), 2,84 (s, 3 H, CH₃(7)), 1,62-1,43 (m, 2 H, CH₂(9)), 1,40-1,19 (m, 2 H, CH₂(10)), 0,91 (t, 3 H, *J* = 7,0 Hz, CH₃(11)).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : 149,22 (C1) ; 128,97 (C3, C5) ; 115,68 (C4) ; 111,95 (C2, C6) ; 52,37 (C8) ; 38,06 (C7) ; 28,76 (C9) ; 20,26 (C10) ; 13,92 (C11).

N-Butyl-*N*-éthyl-*N*-phénylamine, **17c**



¹⁹⁴ Watanabe, Y. ; Tsuji, Y. ; Ige, H. ; Ohsugi, Y. ; Ohta, T. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3359.

¹⁹⁵ Shono, T. ; Matsumura, Y. ; Inoue, K. ; Ohmizu, H. ; Kashimura, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, 104, 5753.

Rdt : 7 % (20 % mol. Ni)

Aspect : Liquide incolore

Eluant de purification : AcOEt/hexane: 2/98

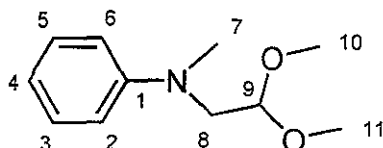
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,23-7,09 (m, 2 H, CH(3-5)), 6,69-6,52 (m, 3 H, CH(2-4-6)), 3,22 (t, 2 H, $J = 7,6$ Hz, $\text{CH}_2(9)$), 3,10 (q, 2 H, $J = 7,6$ Hz, $\text{CH}_2(7)$), 1,66-1,42 (m, 2 H, $\text{CH}_2(10)$), 1,42-1,18 (m, 2 H, $\text{CH}_2(11)$), 1,15 (t, 3 H, $J = 7,6$ Hz, $\text{CH}_3(8)$), 0,88 (t, 3 H, $J = 7,0$ Hz, $\text{CH}_3(12)$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 149,06 (C1) ; 129,04 (C3, C5) ; 115,34 (C4) ; 111,82 (C2, C6) ; 52,43 (C9) ; 47,12 (C7) ; 28,85 (C10) ; 20,31 (C11) ; 17,45 (C8) ; 14,10 (C12).

Spectrométrie de masse haute résolution : $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}$: **Théorique (m/z)** : 177,1517

Expérimentale (m/z) : 177,1518 (M)⁺

***N*-(2,2-Diméthoxyéthyl)-*N*-méthyl-*N*-phénylamine, 17d**



Rdt : 73 % (20 % mol. Ni)

Aspect : Liquide incolore

Eluant de purification : AcOEt/hexane: 5/95

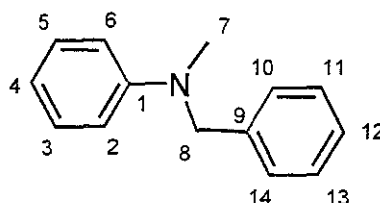
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,26-7,14 (m, 2 H, CH(3-5)), 6,76-6,64 (m, 3 H, CH(2-4-6)), 4,49 (t, 1 H, $J = 5,2$ Hz, CH(9)), 3,42 (d, 2 H, $J = 5,2$ Hz, $\text{CH}_2(8)$), 3,37 (s, 6 H, $\text{CH}_3(10-11)$), 2,96 (s, 3 H, $\text{CH}_3(7)$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 149,09 (C1) ; 129,06 (C3, C5) ; 116,21 (C4) ; 111,79 (C2, C6) ; 103,14 (C9) ; 55,18 (C10, C11) ; 54,42 (C8) ; 39,07 (C7).

Analyse élémentaire : $\text{C}_{11}\text{H}_{17}\text{NO}_2$: **Théorique (%)** : C, 67,69 ; H, 8,71 ; N, 7,18.

Expérimentale (%) : C, 67,85 ; H, 8,55 ; N, 7,05.

***N*-Benzyl-*N*-méthyl-*N*-phénylamine, 17e¹⁹³**



Rdt : 71 % (20 % mol. Ni)

Aspect : Liquide incolore

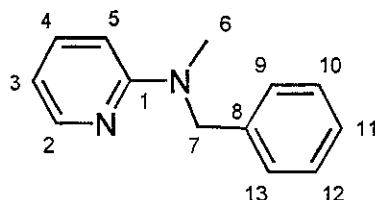
¹⁹³ Kang, S. K. ; Lee, H. W. ; Choi, W. K. ; Hong, R. K. ; Kim, J. S. *Synthetic Commun.* **1996**, 26, 4219.

Eluant de purification : hexane

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,32-7,13 (m, 7 H, CH(3-5-10-11-12-13-14)), 6,74-6,65 (m, 3 H, CH(2-4-6)), 4,47 (s, 2 H, $\text{CH}_2(8)$), 2,95 (s, 3 H, $\text{CH}_3(7)$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 149,63 (C1) ; 138,93 (C9) ; 129,08 (C3, C5) ; 128,46 (C10, C14) ; 126,75 (C12) ; 126,62 (C11, C13) ; 116,44 (C4) ; 112,24 (C2, C6) ; 56,48 (C8) ; 38,37 (C7).

***N*-Benzyl-*N*-méthyl-*N*-(2-pyridyl)amine, **17f**¹⁰⁰**



Rdt : 70 % (20 % mol. Ni)

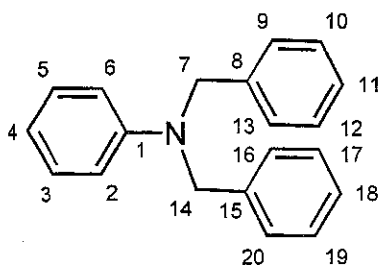
Aspect : Huile jaune pâle

Eluant de purification : AcOEt/hexane: 6/94

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 8,16 (dd, 1 H, $^3J = 4,75$ Hz, $^4J = 1,25$ Hz, CH(2)), 7,41-7,34 (m, 1 H, CH(4)), 7,29-7,13 (m, 5 H, CH(9-10-11-12-13)), 6,54-6,43 (m, 2 H, CH(3-5)), 4,76 (s, 2 H, $\text{CH}_2(7)$), 3,02 (s, 3 H, $\text{CH}_3(6)$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 158,69 (C1) ; 147,78 (C2) ; 138,55 (C8) ; 137,10 (C4) ; 128,34 (C9, C13) ; 126,82 (C10, 12) ; 126,69 (C11) ; 111,63 (C3) ; 105,48 (C5) ; 52,97 (C7) ; 35,93 (C6).

***N,N*-Dibenzylphénylamine, **17g**¹⁹⁶**



Rdt : 58 % (20 % mol. Ni)

Aspect : Solide jaune pâle

Point de fusion : 66°C (65,8 – 67,2°C)

Eluant de purification : hexane

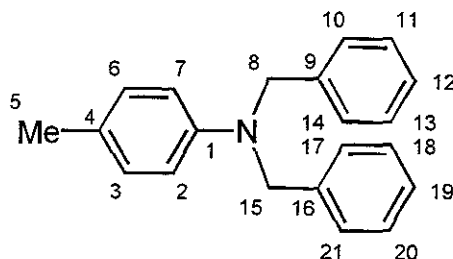
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,33-7,09 (m, 12 H, CH(3-5-9-10-11-12-13-16-17-18-19-20)), 6,73-6,64 (m, 3 H, CH(2-4-6)), 4,60 (s, 4 H, $\text{CH}_2(7-14)$).

¹⁰⁰ Wagaw, S. ; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7240.

¹⁹⁶ Kawakami, T. ; Sugimoto, T. ; Shibata, I. ; Baba, A. ; Matsuda, H. ; Sonoda, N. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2677.

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 149,08 (C1) ; 138,52 (C8, C15) ; 129,16 (C3, C5) ; 128,56 (C9, C13, C16, C20) ; 126,80 (C11, C18) ; 126,57 (C10, C12, C17, C19) ; 116,65 (C4) ; 112,35 (C2, C6) ; 54,08 (C7, C14).

N,N-Dibenzyl-4-méthylphénylamine, **17h**¹⁹⁴



Rdt : 57 % (20 % mol. Ni)

Aspect : Huile jaune

Eluant de purification : hexane

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : : 7,31-7,14 (m, 10 H, CH(10-11-12-13-14-17-18-19-20-21)), 6,95 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz, CH(3-5)), 6,63 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz, CH(2-7)), 4,57 (s, 4 H, CH_2 (8-15)), 2,20 (s, 3 H, CH_3 (5)).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 146,98 (C1) ; 138,78 (C9, C16) ; 129,69 (C3, C5) ; 128,52 (C10, C14, C17, C21) ; 126,73 (C11, C13, C18, C20) ; 126,64 (C12, C19) ; 125,73 (C4) ; 112,60 (C2, C7) ; 54,30 (C8, C15) ; 20,18 (C5).

II . 5 . 3 : Débenzylation de la *N*-benzyl-*N*-méthyl-*N*-phénylamine **17e et de la *N,N*-dibenzylphénylamine **17g** (schéma 125)**

II . 5 . 3 . 1 : Débenzylation de la *N*-benzyl-*N*-méthyl-*N*-phénylamine **17e¹⁵⁷**

Le palladium sur charbon à (10 % Pd/C, 0,63 g) est placé dans un réacteur d'hydrogénation avec 25 mL d'acide acétique. Le montage, placé sous agitation, est purgé par un léger courant d'hydrogène et le réacteur est clos à l'aide d'un septum. La température du milieu réactionnel est alors portée à 80°C. La *N*-benzyl-*N*-méthyl-*N*-phénylamine **17e** (10 mmoles, 1,97 g) en solution dans 7 mL d'acide acétique, est alors additionnée à l'aide d'une seringue au milieu réactionnel. L'évolution de la réaction est contrôlée par CPG.

¹⁹⁴ Watanabe, Y. ; Tsuji, Y. ; Ige, H. ; Ohsugi, Y. ; Ohta, T. *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 3359.

¹⁵⁷ Velluz, L. ; Amiard, G. ; Heymès, R. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1954**, 1012.

II. 5. 3. 2 : Débenzylation de la *N,N*-dibenzylphénylamine **17g**¹⁵⁷

Le palladium sur charbon à (10 % Pd/C, 0,75 g) est placé dans un réacteur d'hydrogénation avec 30 mL d'acide acétique. Le montage, placé sous agitation, est purgé par un léger courant d'hydrogène et le réacteur est clos à l'aide d'un septum. La température du milieu réactionnel est alors portée à 80°C. La *N,N*-dibenzylphénylamine **17g** (12 mmol, 3,27 g) en solution dans 10 mL d'acide acétique, est alors additionnée à l'aide d'une seringue au milieu réactionnel. L'évolution de la réaction est contrôlée par CPG.

II. 5. 3. 3 : Traitement des débenzylation

Le brut de la réaction est filtré sur célite et lavé avec 25 mL de méthanol. Le filtrat est récupéré et l'acide acétique en excès ainsi que le méthanol sont évaporés sous pression réduite. Le sel de l'arylamine recherchée est solubilisé dans 50 mL d'eau et le pH de la solution est ramené en milieu basique (pH $\approx$ 9) à l'aide de carbonate de sodium Na₂CO₃. L'arylamine est extraite au dichlorométhane (3 fois 25 mL). La phase organique est séchée sur MgSO₄ et concentrée sous pression réduite. Le produit de débenzylation est alors purifié par chromatographie sur gel de silice.

La *N*-méthylanilines et l'aniline obtenues après débenzylation des arylamines **17e** et **17g** sont caractérisées par RMN ¹H, ¹³C et par CPG par comparaison avec des échantillons authentiques.

- Chapitre III -

ARYLAMINATIONS INTRAMOLECULAIRES

I : ARYLATION INTRAMOLECULAIRE METTANT EN JEU DES AMINES SECONDAIRES ACYCLIQUES

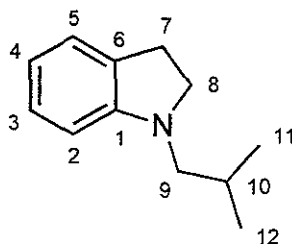
I.1 : Synthèse de 2,3-dihydroindoles à l'aide du catalyseur Ni/bpy (tableau 11)

I.1.1 : Mode opératoire

*Utilisation du réactif Ni/bpy (3/2/1/2) méthode B à 20 % molaire : L'alcool activant *t*-AmOH (10 mmoles, 0,88 g) en solution dans 5 mL de THF, est additionné goutte à goutte à une suspension sous agitation de NaH (35 mmoles, 1,29 g à 65 %) dans 30 mL du même solvant préalablement portée à 65°C. Après 15 minutes, le sel de nickel Ni(OAc)₂ (5 mmoles, 0,89 g) et la 2,2'-bipyridine (10 mmoles, 1,56 g) sont ajoutés au milieu réactionnel. Après 2 heures de reflux, la 2-halogénophényléthylamine *N*-alkylée **18** (25 mmoles) et le styrène (2,5 mmoles, 0,26 g) en solution dans 5 mL de THF sont additionnés simultanément au milieu réactionnel. L'évolution de la réaction est contrôlée par CPG.

I.1.2 : Caractérisation des produits 19

1-Isobutylindoline, **19a**¹⁹⁷



Rdt : 42 %

¹⁹⁷ Gribble, G. W. ; Lord, P. D. ; Skotnicki, J. ; Dietz, S. E. ; Eaton, J. T. ; Johnson, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7812.

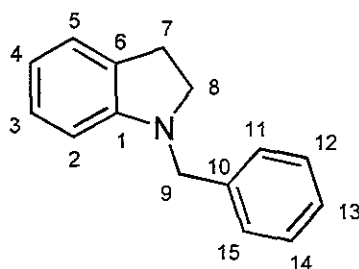
Aspect : Liquide incolore

Eluant de purification : AcOEt/hexane : 1/99

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,07-7,11 (m, 2 H, CH(3-5)), 6,59 (dd, 1 H, $^3J = ^3J' = 7,6$ Hz, CH(4)), 6,41 (d, 1 H, $^3J = 7,6$ Hz, CH(2)), 3,34 (t, 2 H, $J = 8,4$ Hz, $\text{CH}_2(8)$), 2,96 (t, 2 H, $J = 8,4$ Hz, $\text{CH}_2(7)$), 2,79 (d, 2 H, $J = 7,2$ Hz, $\text{CH}_2(9)$), 1,98-1,86 (m, 1 H, CH(10)), 0,97 (d, 6 H, $J = 6,8$ Hz, $\text{CH}_3(11-12)$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 153,73 (C1) ; 129,98 (C6) ; 127,70 (C5) ; 124,73 (C3) ; 117,34 (C4) ; 106,79 (C2) ; 58,45 (C9) ; 54,38 (C8) ; 29,07 (C7) ; 28,12 (C10) ; 21,02 (C11, C12).

1-Benzylindoline, 19b¹⁶¹



Rdts : 45 et 44 %

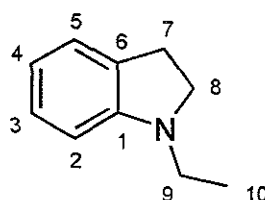
Aspect : Liquide incolore

Eluant de purification : hexane

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,38-7,22 (m, 5 H, CH(11-12-13-14-15)), 7,11-7,02 (m, 2 H, CH(3-5)), 6,66 (dd, 1 H, $^3J = ^3J' = 7,6$ Hz, CH(4)), 6,50 (d, 1 H, $^3J = 7,6$ Hz, CH(2)), 4,23 (s, 2 H, $\text{CH}_2(9)$), 3,29 (t, 2 H, $J = 8,4$ Hz, $\text{CH}_2(8)$), 2,95 (m, 2 H, (t, 2 H, $J = 8,4$ Hz, $\text{CH}_2(7)$)).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 152,33 (C1) ; 138,28 (C6) ; 129,69 (C10) ; 128,34 (C11, C15) ; 127,82 (C12, C14) ; 127,19 (C5) ; 126,86 (C13) ; 124,26 (C3) ; 117,54 (C4) ; 106,87 (C2) ; 53,41 (C9) ; 53,32 (C8) ; 28,32 (C7).

1-Ethylindoline, 19c¹⁹⁷



Rdt : 45 %

Aspect : Liquide incolore

¹⁶¹ Wolfe, J. P. ; Rennels, R. A. ; Buchwald, S. L. *Tetrahedron* **1996**, 52, 7525.

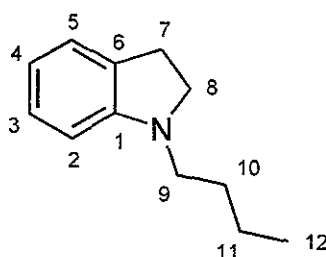
¹⁹⁷ Gribble, G. W. ; Lord, P. D. ; Skotnicki, J. ; Dietz, S. E. ; Eaton, J. T. ; Johnson, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 7812.

Eluant de purification : AcOEt/hexane : 1/99

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,06-6,97 (m, 2 H, CH(3-5)), 6,61 (dd, 1 H, $^3J = ^3J' = 7,6$ Hz, CH(4)), 6,50 (d, 1 H, $^3J = 7,6$ Hz, CH(2)), 3,27 (t, 2 H, $J = 8,4$ Hz, $\text{CH}_2(8)$), 3,10 (q, 2 H, $J = 6,8$ Hz, $\text{CH}_2(9)$), 2,90 (t, 2 H, $J = 8,4$ Hz, $\text{CH}_2(7)$), 1,14 (t, 3 H, $J = 6,8$ Hz, $\text{CH}_3(10)$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 152,21 (C1) ; 130,11 (C6) ; 127,10 (C5) ; 124,21 (C3) ; 117,33 (C4) ; 107,03 (C2) ; 52,15 (C8) ; 42,98 (C9) ; 28,38 (C7) ; 11,85 (C10).

1-Butylindoline, 19d¹⁹⁸



Rdt : 47 %

Aspect : Liquide incolore

Eluant de purification : AcOEt/hexane : 1/99

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,06-6,96 (m, 2 H, CH(3-5)), 6,59 (dd, 1 H, $^3J = ^3J' = 7,6$ Hz, CH(4)), 6,43 (d, 1 H, $^3J = 7,6$ Hz, CH(2)), 3,26 (t, 2 H, $J = 8,4$ Hz, $\text{CH}_2(8)$), 2,99 (t, 2 H, $J = 6,8$ Hz, $\text{CH}_2(9)$), 2,88 (t, 2 H, $J = 8,4$ Hz, $\text{CH}_2(7)$), 1,63-1,48 (m, 2 H, $\text{CH}_2(10)$), 1,46-1,26 (m, 2 H, $\text{CH}_2(11)$), 0,94 (t, 3 H, $J = 6,8$ Hz, $\text{CH}_3(12)$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 152,55 (C1) ; 129,78 (C6) ; 127,10 (C5) ; 124,15 (C3) ; 117,19 (C4) ; 106,77 (C2) ; 52,89 (C8) ; 48,89 (C9) ; 29,37 (C10) ; 28,44 (C7) ; 20,31 (C11) ; 13,85 (C12).

¹⁹⁸ Kost et al. *Chem. Heterocycl. Compd. (Engl. Trans 1)* **1996**, 2, 554.

II : ARYLATION INTRAMOLECULAIRE METTANT EN JEU DES AMINES SECONDAIRES CYCLIQUES

II . 1 : Synthèse de la benzo[e]lindolizidine **21** (tableau 12)

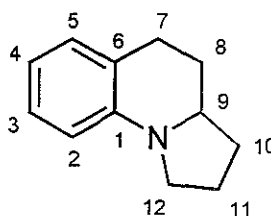
II . 1 . 1 : Modes opératoires

***Utilisation du réactif Ni(0) (2/2/1/0) méthode B en quantité stœchiométrique :** L'alcool activant *t*-AmOH (20 mmoles, 1,76 g) en solution dans 5 mL de THF, est additionné goutte à goutte à une suspension sous agitation de NaH (60 mmoles, 2,21 g à 65 %) dans 30 mL du même solvant préalablement portée à 65°C. Après 15 minutes, le sel de nickel Ni(OAc)₂ (10 mmoles, 1,78 g) et la 2,2'-bipyridine (20 mmoles, 3,12 g) sont ajoutés au milieu réactionnel. Après 2 heures de reflux, le 2-(*o*-halogénophényl)-1-(2-pyrrolidine)éthane **20** (10 mmoles) et le styrène (5 mmoles, 0,52 g) en solution dans 5 mL de THF sont additionnés lentement au milieu réactionnel. L'évolution de la réaction est contrôlée par CPG.

***Utilisation du réactif Ni/bpy (9/2/1/3) méthode B à 10 % molaire :** L'alcool activant *t*-AmOH (5 mmoles, 0,44 g) en solution dans 5 mL de THF, est additionné goutte à goutte à une suspension sous agitation de NaH (32,5 mmoles, 1,20 g à 65 %) dans 30 mL du même solvant préalablement portée à 65°C. Après 15 minutes, le sel de nickel Ni(OAc)₂ (2,5 mmoles, 0,45 g) et la 2,2'-bipyridine (7,5 mmoles, 1,17 g) sont ajoutés au milieu réactionnel. Après 2 heures de reflux, le 2-(*o*-halogénophényl)-1-(2-pyrrolidine)éthane **20** (25 mmoles) et le styrène (5 mmoles, 0,52 g) en solution dans 5 mL de THF sont additionnés simultanément au milieu réactionnel. L'évolution de la réaction est contrôlée par CPG.

II . 1 . 2 : Caractérisation de la benzo[e]lindolizidine **21**

Benzo[e]lindolizidine, **21**¹⁶¹



Rdts : 84 - 91 %

Aspect : Liquide jaune pâle

¹⁶¹ Wolfe, J. P. ; Rennels, R. A. ; Buchwald, S. L. *Tetrahedron* **1996**, 52, 7525.

Eluant de purification : AcOEt/hexane : 1/99

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,06 (dd, 1 H, $J = 7,8$ Hz, $J' = 7,9$ Hz, CH(3)), 6,98 (d, 1 H, $J = 7,3$ Hz, CH(5)), 6,54 (dd, 1 H, $^3J = ^3J' = 7,6$ Hz, CH(4)), 6,39 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz, CH(2)), 3,46-3,16 (m, 3 H, CH(9)-CH₂(12)), 2,91-2,70 (m, 2 H, CH₂(7)), 2,17-1,86 (m, 4 H, CH₂(10-11)), 1,53-1,35 (m, 2 H, CH₂(8)).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 144,72 (C1) ; 128,34 (C6) ; 127,11 (C5) ; 121,13 (C3) ; 114,67 (C4) ; 109,82 (C2) ; 57,92 (C9) ; 46,81 (C12) ; 33,12 (C7) ; 28,10 (C10) ; 27,33 (C11) ; 23,95 (C8).

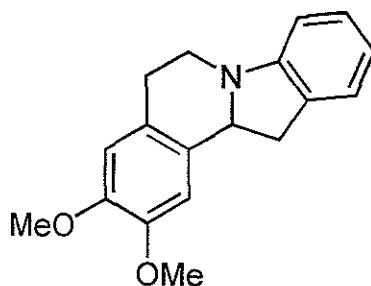
II . 2 : Synthèse de l'indolo[2,1-*a*]isoquinoléine 23 (schéma 143)¹⁹⁹

II . 2 . 1 : Mode opératoire

***Utilisation du réactif Ni/bpy (9/2/1/3) méthode B à 10 % molaire :** L'alcool activant *t*-AmOH (5 mmoles, 0,44 g) en solution dans 5 mL de THF, est additionné goutte à goutte à une suspension sous agitation de NaH (32,5 mmoles, 1,20 g à 65 %) dans 30 mL du même solvant préalablement portée à 65°C. Après 15 minutes, le sel de nickel Ni(OAc)₂ (2,5 mmoles, 0,45 g) et la 2,2'-bipyridine (7,5 mmoles, 1,17 g) sont ajoutés au milieu réactionnel. Après 2 heures de reflux, l'halogénoamine **22** (25 mmoles) et le styrène (5 mmoles, 0,52 g) en solution dans 5 mL de THF sont additionnés simultanément au milieu réactionnel. L'évolution de la réaction est contrôlée par CPG.

II . 2 . 2 : Caractérisation de l'indolo[2,1-*a*]isoquinoléines 23

2,3-Diméthoxy-5,6,12,12a-tétrahydroindolo[2,1-*a*]isoquinoléine, **23**



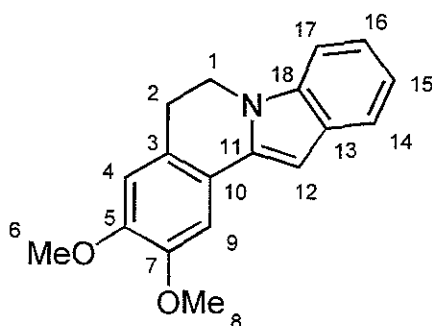
En raison de son instabilité, la tétrahydroindolo[2,1-*a*]isoquinoléine **23** n'a pas été caractérisée mais directement aromatisée en dihydroindolo[2,1-*a*]isoquinoléine **24**.

¹⁹⁹ Orito, K. ; Miyazawa, M. ; Kanbayashi, R. ; Tokuda, M. ; Suginome, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6583.

II. 2. 3 : Mode opératoire d'aromatisation de l'indolo[2,1-*a*]isoquinoléines 23

Au substrat **23** (5,053 mmol, 1,42 g) en solution dans 60 mL d'éthanol anhydre on additionne successivement 1,01 g de palladium sur charbon (à 10 %) puis le formiate d'ammonium (5,053 mmol, 3,18 g) en une seule portion. Le mélange est porté à reflux pendant une heure. Après refroidissement et dilution au dichlorométhane, le milieu réactionnel est filtré sur célite puis concentré sous pression réduite. La 5,6-dihydroindolo[2,1-*a*]isoquinoléine **24** obtenue est purifiée par chromatographie sur gel de silice.

2,3-Diméthoxy-5,6-dihydroindolo[2,1-*a*]isoquinoléine, **24**¹⁶⁵



Rdt : 87 %

Aspect : Liquide incolore

Eluant de purification : AcOEt/hexane: 10/90

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 7,59 (d, 1 H, *J* = 7,6 Hz, CH(14)), 7,29 (d, 1 H, *J* = 8,4 Hz, CH(17)), 7,22 (s, 1 H, CH(12)), 7,17 (ddd, 1 H, ³*J* = 7,2 Hz, ⁴*J* = 1,2 Hz, CH(16)), 7,08 (ddd, 1 H, ³*J* = 7,2 Hz, ⁴*J* = 1,2 Hz, CH(15)), 6,74 (s, 2 H, CH(4-9)), 4,21 (t, 2 H, *J* = 6,4 Hz, CH₂(1)), 3,95 (s, 3 H, CH₃(6)), 3,90 (s, 3 H, CH₃(8)), 3,10 (t, 2 H, *J* = 6,4 Hz, CH₂(2)).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : 148,69 (C7) ; 148,31 (C5) ; 136,55 (C11) ; 135,78 (C18) ; 128,87 (C10) ; 124,89 (C3) ; 121,54 (C13) ; 121,23 (16) ; 120,34 (C15) ; 119,71 (C14) ; 111,18 (C9) ; 108,71 (C4) ; 107,28 (C17) ; 95,04 (C12) ; 56,04 (C6) ; 55,97 (C8) ; 40,17 (C1) ; 28,68 (C2).

¹⁶⁵ Orito, K. ; Harada, R. ; Uchiito, S. ; Tokuda, M. *Org. Lett.* **2000**, 2, 1799.

- Chapitre IV -

ARYLATION DE DIAMINES MONO- ET DIARYLATION DE LA PIPERAZINE

I. SYNTHÈSE DE N-ARYLPIPERAZINES-N'-ALKYLEES

I. 1 : Arylation de la N-méthylpipérazine à l'aide du catalyseur Ni/bpy (tableau 13)

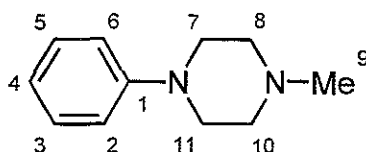
I. 1. 1 : Modes opératoires

***Utilisation du réactif Ni/bpy (3/2/1/2) méthode B à 20 % molaire :** L'alcool activant *t*-AmOH (10 mmoles, 0,88 g) en solution dans 5 mL de THF, est additionné goutte à goutte à une suspension sous agitation de NaH (35 mmoles, 1,29 g à 65 %) dans 25 mL du même solvant préalablement portée à 65°C. Après 15 minutes, la N-méthylpipérazine (27,5 mmoles, 2,50 g) en solution dans 5 mL de THF est additionnée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu à reflux pendant 15 minutes avant l'ajout du sel de nickel Ni(OAc)₂ (5 mmoles, 0,89 g) et de la 2,2'-bipyridine (10 mmoles, 1,56 g). Après 2 heures à 65°C, le dérivé chloré aromatique (25 mmoles) et le styrène (2,5 mmoles, 0,26 g) en solution dans 5 mL de THF sont additionnés simultanément au milieu réactionnel. L'évolution de la réaction est contrôlée par CPG.

***Utilisation du réactif Ni/bpy (9/2/1/3) méthode B à 10 % molaire :** L'alcool activant *t*-AmOH (5 mmoles, 0,44 g) en solution dans 5 mL de THF, est additionné goutte à goutte à une suspension sous agitation de NaH (32,5 mmoles, 1,20 g à 65 %) dans 25 mL du même solvant préalablement portée à 65°C. Après 15 minutes, la N-méthylpipérazine (27,5 mmoles, 2,50 g) en solution dans 5 mL de THF est additionnée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu à reflux pendant 15 minutes avant l'ajout du sel de nickel Ni(OAc)₂ (2,5 mmoles, 0,45 g) et de la 2,2'-bipyridine (7,5 mmoles, 1,17 g). Après 2 heures à 65°C, le dérivé chloré aromatique (25 mmoles) et le styrène (5 mmoles, 0,52 g) en solution dans 5 mL de THF sont additionnés simultanément au milieu réactionnel. L'évolution de la réaction est contrôlée par CPG.

I. 1. 2 : Caractérisation des arylpipérazines 30

1-Méthyl-4-phénylpipérazine, **30a**²⁰⁰



Rdt : 85 % (10 % mol. Ni)

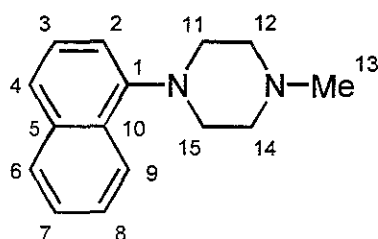
Aspect : Huile jaune pâle

Eluant de purification : MeOH/AcOEt: 25/75

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 7,35-7,22 (m, 2 H, CH(3-5)), 6,96 (d, 2 H, $J = 7,6$ Hz, CH(2-6)), 6,88 (dd, 1 H, $^3J = ^3J' = 7,6$ Hz, CH(4)), 3,35-3,13 (m, 4 H, CH₂(7-11)), 2,66-2,55 (m, 4 H, CH₂(8-10)), 2,38 (s, 3 H, CH₃(9)).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : 151,09 (C1) ; 128,91 (C3, C5) ; 119,46 (C4) ; 115,84 (C2, C6) ; 54,95 (C8, C10) ; 48,87 (C7, C11) ; 45,97 (C9).

1-Méthyl-4-(1-naphtyl)pipérazine, **30b**²⁰⁰



Rdt : 85 % (10 % mol. Ni)

Aspect : Solide blanc

Point de fusion : 54°C (54 - 55°C)

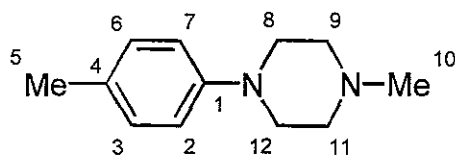
Eluant de purification : MeOH/AcOEt: 25/75

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 8,17 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz, CH(9)), 7,75 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz, CH(6)), 7,52-7,39 (m, 3 H, CH(2-3-8)), 7,33 (dd, 1 H, $J = 8,0$ Hz, $J' = 7,6$ Hz, CH(7)), 7,03 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz, CH(4)), 3,18-2,98 (m, 4 H, CH₂(11-15)), 2,74-2,52 (m, 4 H, CH₂(12-14)), 2,34 (s, 3 H, CH₃(13)).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : 149,35 (C1) ; 134,50 (C5) ; 128,64 (C10) ; 128,15 (C3) ; 125,62 (C2, 6, 8 ou 9) ; 125,52 (C2, 6, 8 ou 9) ; 125,03 (C2, 6, 8 ou 9) ; 123,34 (C2, 3, 6 ou 9) ; 123,22 (C7) ; 114,50 (C4) ; 55,37 (C12, C14) ; 52,64 (C11, C15) ; 45,93 (C13).

²⁰⁰ Ten Hoeve, W. ; Kruse, C. G. ; Luteyn, J. M. ; Thiecke, J. R. G. ; Wynberg, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5101.

1-Méthyl-4-(4-méthylphényl)pipérazine, 30c²⁰⁰



Rdt : 78 % (10 % mol. Ni)

Aspect : Solide blanc

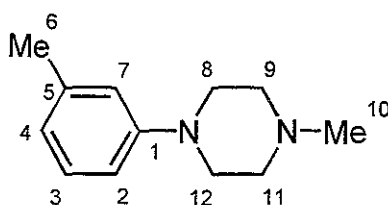
Point de fusion : 73°C (72 - 73°C)

Eluant de purification : MeOH/AcOEt: 25/75

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 7,05 (d, 2 H, *J* = 8,6 Hz, CH(7-2)), 6,82 (d, 2 H, *J* = 8,6 Hz, CH(3-6)), 3,17-3,10 (m, 4 H, CH₂(8-12)), 2,59-2,51 (m, 4 H, CH₂(9-11)), 2,32 (s, 3 H, CH₃(10)), 2,25 (s, 3 H, CH₃(15)).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : 148,93 (C1) ; 129,40 (C3, C5) ; 128,92 (C4) ; 116,19 (C2, C6) ; 54,92 (C9, C11) ; 49,36 (C8, C12) ; 45,87 (C10) ; 20,23 (C5).

1-Méthyl-4-(3-méthylphényl)pipérazine, 30d²⁰⁰



Rdt : 76 % (10 % mol. Ni)

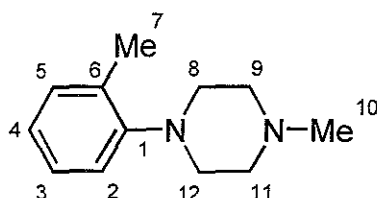
Aspect : Huile jaune pâle

Eluant de purification : MeOH/AcOEt: 25/75

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 7,13 (dd, 1 H, ³*J* = ³*J*' = 7,6 Hz, CH(3)), 6,76-6,70 (m, 2 H, CH(4-7)), 6,66 (d, 1 H, *J* = 7,6 Hz, CH(2)), 3,21-3,14 (m, 4 H, CH₂(8-12)), 2,58-2,51 (m, 4 H, CH₂(9-11)), 2,32 (s, 3 H, CH₃(10)), 2,29 (s, 3 H, CH₃(6)).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : 151,12 (C1) ; 138,46 (C5) ; 128,72 (C3) ; 120,35 (C4), 116,63 (C2) ; 112,96 (C7) ; 54,97 (C9, C11) ; 48,91 (C8, C12) ; 45,93 (C10) ; 21,57 (C6).

1-Méthyl-4-(2-méthylphényl)pipérazine, 30e²⁰¹



²⁰⁰ Ten Hoeve, W. ; Kruse, C. G. ; Luteyn, J. M. ; Thiecke, J. R. G. ; Wynberg, H. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5101.

²⁰¹ Kamikawa, K. ; Sugimoto, S. ; Uemura, M. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 8407.

Rdts : 41 % (20 % mol. Ni), 35 % (10 % mol. Ni)

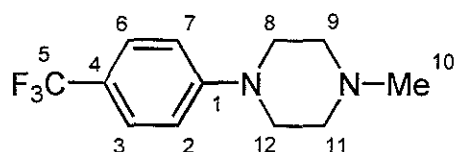
Aspect : Liquide incolore

Eluant de purification : MeOH/AcOEt: 25/75

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,17-7,11 (m, 2 H, CH(3-5)), 7,01 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz, CH(2)), 6,96 (ddd, 1 H, $^3J = ^3J' = 7,6$ Hz, $^4J = 1,2$ Hz, CH(4)), 2,97-2,88 (m, 4 H, $\text{CH}_2(8-12)$), 2,62-2,52 (m, 4 H, $\text{CH}_2(9-11)$), 2,34 (s, 3 H, $\text{CH}_3(10)$), 2,28 (s, 3 H, $\text{CH}_3(7)$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 151,25 (C1) ; 132,34 (C6) ; 130,84 (C3) ; 126,37 (C5) ; 122,95 (C4) ; 118,52 (C2) ; 55,40 (C9, C11) ; 51,42 (C8, C12) ; 45,93 (C10) ; 17,68 (C7).

1-Méthyl-4-[4-(trifluorométhyl)phényl]pipérazine, 30f



Rdt : 80 % (10 % mol. Ni)

Aspect : Solide blanc

Point de fusion : 91°C

Eluant de purification : MeOH/AcOEt: 30/70

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,47 (d, 2 H, $J = 8,8$ Hz, CH(3-6)), 6,91 (d, 2 H, $J = 8,8$ Hz, CH(2-7)), 3,32-3,25 (m, 4 H, $\text{CH}_2(8-12)$), 2,59-2,51 (m, 4 H, $\text{CH}_2(9-11)$), 2,34 (s, 3 H, $\text{CH}_3(10)$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 153,20 (C1) ; 126,31 (C3, C6) ; 124,82 (q, $J = 292$ Hz, C5) ; 120,3 (q, $J = 32$ Hz, C4), 114,41 (C2, C7) ; 54,73 (C9, C11) ; 47,83 (C8, C12) ; 46,04 (C10).

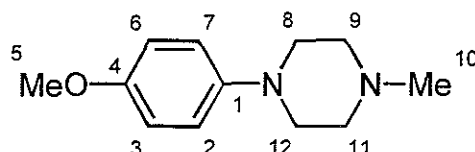
RMN ^{19}F (235 MHz) δ ppm : -61,85.

IR (KBr) ν cm^{-1} : 1333 (C-F).

Spectrométrie de masse haute résolution : $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2$: Théorique (m/z) : 245,1265

Expérimentale (m/z) : 245,1267 (M)⁺

1-(4-Méthoxyphényl)-4-méthylpipérazine, 30g²⁰⁰



Rdts : 22 % (20 % mol. Ni), 19 % (10 % mol. Ni)

Aspect : Solide blanc

²⁰⁰ Ten Hoeve, W. ; Kruse, C. G. ; Luteyn, J. M. ; Thiecke, J. R. G. ; Wynberg, H. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5101.

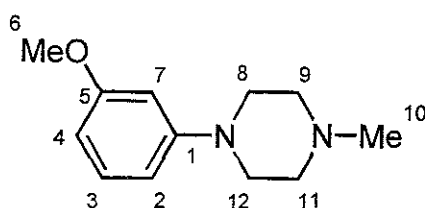
Point de fusion : 66°C (67 – 70°C)

Eluant de purification : MeOH/AcOEt: 25/75

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 6,90 (d, 2 H, $J = 8,8$ Hz, CH(2-7)), 6,83 (d, 2 H, $J = 8,8$ Hz, CH(3-6)), 3,75 (s, 3 H, $\text{CH}_3(5)$), 3,15-3,06 (m, 4 H, $\text{CH}_2(8-12)$), 2,62-2,53 (m, 4 H, $\text{CH}_2(9-11)$), 2,34 (s, 3 H, $\text{CH}_3(10)$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 153,55 (C4) ; 145,56 (C1) ; 118,03 (C2, C7) ; 114,30 (C3, C6) ; 55,42 (C5) ; 55,14 (C9, C11) ; 50,44 (C8, C12) ; 46,01 (C10).

1-(3-Méthoxyphényl)-4-méthylpipérazine, 30h²⁰⁰



Rdt : 80 % (10 % mol. Ni)

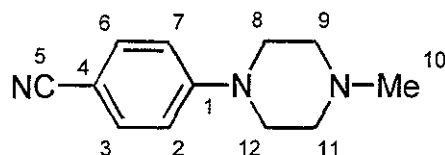
Aspect : Huile jaune pâle

Eluant de purification : MeOH/AcOEt: 25/75

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,14 (dd, 1 H, $^3J = ^3J = 8,4$ Hz, CH(3)), 6,52 (dd, 1 H, $^3J = 8,4$ Hz, $^4J = 1,8$ Hz, CH(4)), 6,46 (d, 1 H, $^4J = 1,8$ Hz, CH(7)), 6,39 (dd, 1 H, $^3J = 8,4$ Hz, $^4J = 1,8$ Hz, CH(2)), 3,74 (s, 3 H, $\text{CH}_3(6)$), 3,23-3,17 (m, 4 H, $\text{CH}_2(8-12)$), 2,62-2,48 (m, 4 H, $\text{CH}_2(9-11)$), 2,31 (s, 3 H, $\text{CH}_3(10)$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 160,27 (C5) ; 152,34 (C1) ; 129,45 (C3) ; 108,49 (C4) ; 104,03 (C2) ; 102,13 (C7) ; 54,77 (C6, C9, C11) ; 48,65 (C8, C12) ; 45,84 (C10).

4-(4-Méthylpipérazino)benzonitrile, 30i²⁰¹



Rdts : 77 % (20 % mol. Ni), 35 % (10 % mol. Ni)

Aspect : Solide blanc

Point de fusion : 110°C (112,5 – 113,5°C)

Eluant de purification : MeOH/AcOEt: 30/70

²⁰⁰ Ten Hoeve, W. ; Kruse, C. G. ; Luteyn, J. M. ; Thiecke, J. R. G. ; Wynberg, H. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 5101.

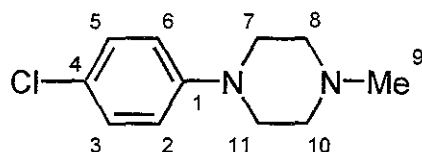
²⁰¹ Kamikawa, K. ; Sugimoto, S. ; Uemura, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8407.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,46 (d, 2 H, $J = 8,8$ Hz, CH(3-6)), 6,84 (d, 2 H, $J = 8,8$ Hz, CH(2-7)), 3,37-3,27 (m, 4 H, CH_2 (8-12)), 2,58-2,48 (m, 4 H, CH_2 (9-11)), 2,32 (s, 3 H, CH_3 (10)).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 152,94 (C1) ; 133,01 (C3, C6) ; 119,68 (C5) ; 113,76 (C2, C7) ; 99,53 (C4) ; 54,18 (C9, C11) ; 46,61 (C8, C12) ; 45,70 (C10).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 2205 (CN).

1-(4-Chlorophényl)-4-méthylpipérazine, 30j



Rdts : 65 % (20 % mol. Ni), 57 % (10 % mol. Ni)

Aspect : Solide blanc

Point de fusion : 78°C

Eluant de purification : MeOH/AcOEt: 25/75

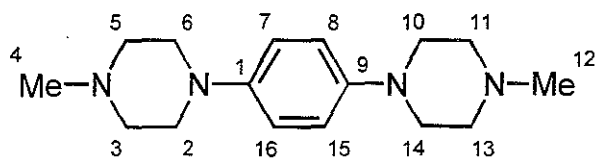
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,19 (d, 2 H, $J = 8,8$ Hz, CH(3-5)), 6,83 (d, 2 H, $J = 8,8$ Hz, CH(2-6)), 3,20-3,13 (m, 4 H, CH_2 (8-12)), 2,60-2,52 (m, 4 H, CH_2 (9-11)), 2,34 (s, 3 H, CH_3 (10)).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 149,70 (C1) ; 128,92 (C3, C5) ; 124,18 (C4) ; 116,98 (C2, C6) ; 54,79 (C9, C11) ; 48,87 (C8, C12) ; 45,95 (C10).

Analyse élémentaire : $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{ClN}_2$: **Théorique (%) :** C, 62,70 ; H, 7,18 ; Cl, 16,83 ; N, 13,30.

Expérimentale (%) : C, 62,71 ; H, 7,32 ; Cl, 16,56 ; N, 13,24.

1-Méthyl-4-[(4-méthylpipérazino)phényl]pipérazine, 31a



Rdt : 4 %

Aspect : Solide jaune

Point de fusion : 164°C

Eluant de purification : MeOH/AcOEt: 35/65

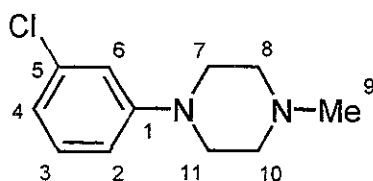
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 6,89 (s, 4 H, CH(7-8-15-16)), 3,21-3,14 (m, 8 H, CH_2 (2-6-10-14)), 2,75-2,65 (m, 8 H, CH_2 (3-5-11-13)), 2,42 (s, 6 H, CH_3 (4-12)).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 145,10 (C1, C9) ; 117,81 (C7, C8, C15, C16) ; 54,89 (C3, C5, C11, C13) ; 49,56 (C2, C6, C10, C14) ; 45,37 (C4, C12).

Analyse élémentaire : $\text{C}_{26}\text{H}_{26}\text{N}_4$: **Théorique (%) :** C, 79,19 ; H, 6,60 ; N, 14,21.

Expérimentale (%) : C, 79,09 ; H, 6,52 ; N, 14,14.

1-(3-Chlorophényl)-4-méthylpipérazine, 30k²⁰²



Rdts : 36 % (20 % mol. Ni), 35 % (10 % mol. Ni)

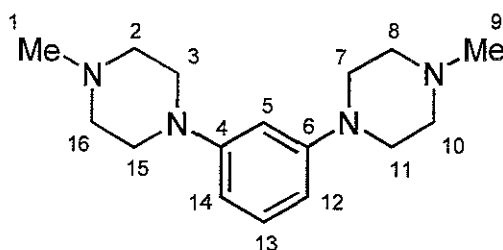
Aspect : Huile incolore

Eluant de purification : MeOH/AcOEt: 25/75

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 7,12 (dd, 1 H, ³J = ³J' = 8,0 Hz, CH(3)), 6,85 (d, 1 H, ⁴J = 1,6 Hz, CH(6)), 6,80-6,72 (m, 2 H, CH(2-4)), 3,22-3,13 (m, 4 H, CH₂(7-11)), 2,57-2,49 (m, 4 H, CH₂(8-10)), 2,31 (s, 3 H, CH₃(9)).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : 152,08 (C1) ; 134,69 (C5) ; 129,81 (C3) ; 118,96 (C4) ; 115,46 (C2) ; 113,62 (C6) ; 54,68 (C8, C10) ; 48,33 (C7, C11) ; 45,89 (C9).

1-Méthyl-3-[(4-méthylpipérazino)phényl]pipérazine, 31b



Rdt : 28 %

Aspect : Solide jaune

Point de fusion : décomposition : 220°C

Eluant de purification : MeOH/AcOEt: 35/65

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ ppm : 7,14 (dd, 1 H, ³J = ³J' = 8,2 Hz, CH(13)), 6,53-6,44 (m, 3 H, CH(5-12-14)), 3,26-3,17 (m, 8H, CH₂(3-7-11-15)), 2,64-2,55 (m, 8H, CH₂(2-8-10-16)), 2,36 (s, 6H, CH₃(1-9)).

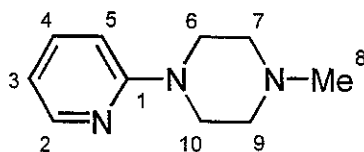
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : 152,23 (C4, C6) ; 129,50 (C13) ; 108,23 (C5) ; 104,64 (C12, C14) ; 55,07 (C2, C8, C10, C16) ; 49,22 (C3, C7, C11, C15) ; 45,98 (C1, C9).

Analyse élémentaire : C₂₆H₂₆N₄ : **Théorique (%) :** C, 79,19 ; H, 6,60 ; N, 14,21.

Expérimentale (%) : C, 79,01 ; H, 6,56 ; N, 14,03.

²⁰² Ames, D. E. *J. Chem. Soc.* 1960, 3163.

1-Méthyl-4-(2-pyridinyl)pipérazine, 30l²⁰⁰



Rdts : 79 % (20 % mol. Ni), 69 % (10 % mol. Ni)

Aspect : Huile jaune pâle

Eluant de purification : MeOH/AcOEt: 35/65

RMN ¹H (250 MHz, CDCl₃) δ ppm : 8,17 (dd, 1 H, ³J = 4,75 Hz, ⁴J = 1,25 Hz, CH(2)), 7,44 (ddd, 1 H, ³J = ³J' = 7,4 Hz, ⁴J = 1,25 Hz, CH(4)), 6,68-6,53 (m, 2 H, CH(3-5)), 3,60-3,50 (m, 4 H, CH₂(6-10)), 2,55-2,46 (m, 4 H, CH₂(7-9)), 2,31 (s, 3 H, CH₃(8)).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : 159,01 (C1) ; 147,48 (C2) ; 136,98 (C4) ; 112,85 (C3) ; 106,62 (C5) ; 54,39 (C7, C9) ; 45,71 (C8) ; 44,63 (C6, C10).

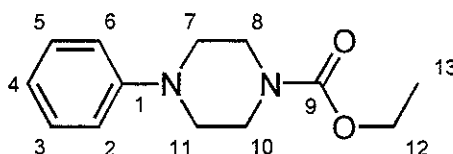
I . 2 : Arylation du carboxylate d'éthyle de la pipérazine à l'aide du catalyseur Ni/bpy (tableau 14)

I . 2 . 1 : Mode opératoire

***Utilisation du réactif Ni/bpy (9/2/1/3) méthode B à 10 % molaire :** L'alcool activant *t*-AmOH (5 mmoles, 0,44 g) en solution dans 5 mL de THF, est additionné goutte à goutte à une suspension sous agitation de NaH (32,5 mmoles, 1,20 g à 65 %) dans 25 mL du même solvant préalablement portée à 65°C. Après 15 minutes, le carboxylate d'éthyle de la pipérazine (27,5 mmoles, 4,35 g) en solution dans 5 mL de THF est additionné goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu à reflux pendant 15 minutes avant l'ajout du sel de nickel Ni(OAc)₂ (2,5 mmoles, 0,45 g) et de la 2,2'-bipyridine (7,5 mmoles, 1,17 g). Après 2 heures à 65°C, le dérivé chloré aromatique (25 mmoles) et le styrène (5 mmoles, 0,52 g) en solution dans 5 mL de THF sont additionnés simultanément au milieu réactionnel. L'évolution de la réaction est contrôlée par CPG.

I . 2 . 2 : Caractérisation des arylpipérazines 32

Carboxylate d'éthyle de la 4-phényltétrahydro-1(2H)-pyrazine, 32a²⁰³



²⁰⁰ Ten Hoeve, W. ; Kruse, C. G. ; Luteyn, J. M. ; Thiecke, J. R. G. ; Wynberg, H. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 5101.

²⁰³ Stewart, H. W. ; Turner, R. J. ; Denton, J. J. ; Kushner, S. ; Brancone, L. M. ; Mc Ewen, W. L. ; Hewitt, R. I. ; Subbarow, Y. *J. Org. Chem.* **1948**, 134.

Rdt : 74 %

Aspect : Solide blanc

Point de fusion : 61°C (61,5°C)

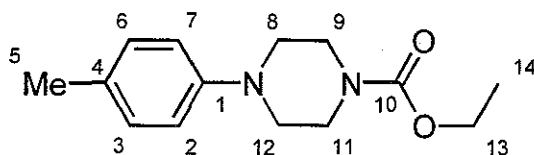
Eluant de purification : AcOEt/hexane: 5/95

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,34-7,21 (m, 2 H, CH(3-5)), 6,98-6,84 (m, 3 H, CH(2-4-6)), 4,17 (q, 2 H, $J = 7,3$ Hz, $\text{CH}_2(12)$), 3,67-3,58 (m, 4 H, $\text{CH}_2(7-11)$), 3,20-3,10 (m, 4 H, $\text{CH}_2(8-10)$), 1,28 (t, 3 H, $J = 7,3$ Hz, $\text{CH}_3(13)$).

RMN ^{13}C (60 MHz, CDCl_3) δ ppm : 155,07 (C9) ; 150,86 (C1) ; 128,81 (C3, C5) ; 119,97 (C4) ; 116,32 (C2, C6) ; 61,06 (C12) ; 49,01 (C7, C8, C11) ; 43,29 (C10) ; 14,37 (C13).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 1711 (C=O).

Carboxylate d'éthyle de la 4-(4-méthylphényl)tétrahydro-1(2H)-pyrazine, 32b



Rdt : 70 %

Aspect : Solide blanc

Point de fusion : 62°C

Eluant de purification : AcOEt/hexane: 5/95

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,08 (d, 2 H, $J = 8,6$ Hz, CH(3-6)), 6,84 (d, 2 H, $J = 8,6$ Hz, CH(2-7)), 4,17 (q, 2 H, $J = 7,3$ Hz, $\text{CH}_2(13)$), 3,67-3,59 (m, 4 H, $\text{CH}_2(8-12)$), 3,12-3,02 (m, 4 H, $\text{CH}_2(9-11)$), 2,27 (s, 3 H, $\text{CH}_3(5)$), 1,28 (t, 3 H, $J = 7,3$ Hz, $\text{CH}_3(14)$).

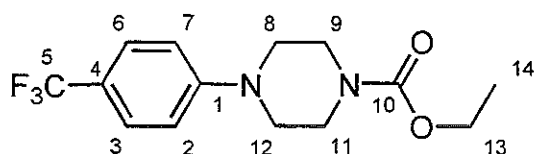
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 155,87 (C10) ; 149,50 (C1) ; 130,40 (C4) ; 130,11 (C3, C6) ; 117,47 (C2, C7) ; 61,82 (C13) ; 50,40 (C8, C9, C12) ; 40,08 (C11) ; 20,83 (C5) ; 15,09 (C14).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 1690 (C=O).

Spectrométrie de masse haute résolution : $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_2$: Théorique (m/z) : 248,1524

Expérimentale (m/z) : 248,1518 (M) $^+$

Carboxylate d'éthyle de la 4-[4-(trifluorométhyl)phényl]tétrahydro-1(2H)-pyrazine, 32c



Rdt : 78 %

Aspect : Solide blanc

Point de fusion : 69 - 70°C

Eluant de purification : AcOEt/hexane: 6/94

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,47 (d, 2 H, $J = 8,6$ Hz, CH(3-6)), 6,90 (d, 2 H, $J = 8,6$ Hz, CH(2-7)), 4,16 (q, 2 H, $J = 7,3$ Hz, CH_2 (13)), 3,66-3,58 (m, 4 H, CH_2 (8-12)), 3,27-3,18 (m, 4 H, CH_2 (9-11)), 1,27 (t, 3 H, $J = 7,3$ Hz, CH_3 (14)).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 155,29 (C10) ; 153,02 (C1) ; 126,61 (C3, C6) ; 124,94 (q, $J = 269$ Hz, C5) ; 120,82 (q, $J = 32$ Hz, C4) ; 114,86 (C2, C7) ; 61,43 (C13) ; 47,87 (C8, C9, C12) ; 43,13 (C11) ; 14,46 (C14).

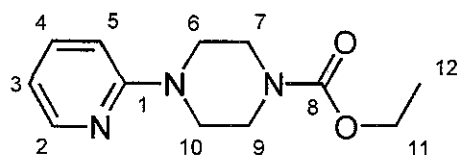
RMN ^{19}F (235 MHz) δ ppm : -61.77.

IR (KBr) ν cm^{-1} : 1703 (C=O).

Spectrométrie de masse haute résolution : $\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$: **Théorique (m/z) :** 302,1241

Expérimentale (m/z) : 302,1255 (M)⁺

Carboxylate d'éthyle de la 4-(2-pyridinyl)tétrahydro-1(2H)-pyrazine, 32d²⁰⁴



Rdt : 69 %

Aspect : Solide blanc

Point de fusion : 66°C (66 - 67°C)

Eluant de purification : AcOEt/hexane: 6/94

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ ppm : 8,17 (d, 1 H, $J = 4,75$ Hz, CH(2)), 7,47 (ddd, 1 H, $^3J = ^3J' = 7,4$ Hz, $^4J = 1,25$ Hz, CH(4)), 6,69-6,57 (m, 2 H, CH(3-5)), 4,16 (q, 2 H, $J = 7,3$ Hz, CH_2 (11)), 3,64-3,45 (m, 8 H, CH_2 (6-7-9-10)), 1,27 (t, 3 H, $J = 7,3$ Hz, CH_3 (12)).

RMN ^{13}C (60 MHz, CDCl_3) δ ppm : 158,92 (C8) ; 155,25 (C1) ; 147,68 (C2) ; 137,28 (C4) ; 113,39 (C3) ; 106,92 (C5) ; 61,17 (C6, C11) ; 44,73 (C7, C10) ; 43,09 (C9) ; 14,43 (C12).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 1686 (C=O).

²⁰⁴ Howard, K. L. ; Stewart, H. W. ; Conroy, E. A. ; Denton, J. J. *J. Org. Chem.* **1953**, 1484.

I.3 : Déprotection du groupement carbamate (schéma 154)

La *N*-arylpipérazine **32** (6,04 mmoles) en solution dans 10 ml de THF est additionnée goutte à goutte à une suspension de LiAlH_4 (24,20 mmoles, 0,92 g) dans 20 ml du même solvant à 0°C. A la fin de l'addition, le mélange est chauffé à reflux de THF pendant 1 heure. Après refroidissement, le milieu réactionnel est hydrolysé (à l'aide de 10 ml d'eau), puis extrait deux fois avec 50 ml d'éther. La phase organique est lavée à l'eau (40 ml) puis séchée sur MgSO_4 avant d'être concentrée sous pression réduite. La *N*-arylpipérazine **33** formée au cours de la réaction est isolée par chromatographie éclair avec un éluant MeOH/AcOEt 40/60.

Les données spectroscopiques correspondant aux arylamines ainsi déprotégées sont fournies aux paragraphes II.1.2.2

II . MONOARYLATION DE DIAMINES

II . 1 : Monoarylation sélective de la pipérazine à l'aide du catalyseur Ni/bpy

II . 1 . 1 : Influence de la quantité de pipérazine sur le rapport mono/bis-arylation (tableau 15)

***Utilisation du réactif Ni/bpy (9/2/1/3) méthode B à 10 % molaire :** L'alcool activant *t*-AmOH (5 mmoles, 0,44 g) en solution dans 5 mL de THF, est additionné goutte à goutte à une suspension sous agitation de NaH (32,5 mmoles, 1,20 g à 65 %) dans 25 mL du même solvant préalablement portée à 65°C. Après 15 minutes, la pipérazine (27,5 (2,37 g), 50 (4,30 g) ou 100 mmoles (8,60 g)) en solution dans 5 mL de THF est additionnée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu à reflux pendant 15 minutes avant l'ajout du sel de nickel Ni(OAc)₂ (2,5 mmoles, 0,45 g) et de la 2,2'-bipyridine (7,5 mmoles, 1,17 g). Après 2 heures à 65°C, le chlorobenzène (25 mmoles, 2,82 g) et le styrène (5 mmoles, 0,52 g) en solution dans 5 mL de THF sont additionnés simultanément au milieu réactionnel. L'évolution de la réaction est contrôlée par CPG.

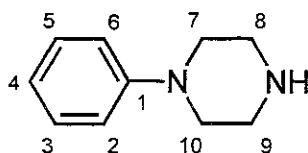
II . 1 . 2 : Monoarylation sélective de la pipérazine catalysée par le réactif Ni/bpy (tableau 16)

II . 1 . 2 . 1 : Mode opératoire

***Utilisation du réactif Ni/bpy (9/2/1/3) méthode B à 10 % molaire :** L'alcool activant *t*-AmOH (5 mmoles, 0,44 g) en solution dans 5 mL de THF, est additionné goutte à goutte à une suspension sous agitation de NaH (32,5 mmoles, 1,20 g à 65 %) dans 25 mL du même solvant préalablement portée à 65°C. Après 15 minutes, la pipérazine (27,5 (2,37 g) ou 50 mmoles, 4,30 g) en solution dans 5 mL de THF est additionnée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu à reflux pendant 15 minutes avant l'ajout du sel de nickel Ni(OAc)₂ (2,5 mmoles, 0,45 g) et de la 2,2'-bipyridine (7,5 mmoles, 1,17 g). Après 2 heures à 65°C, le dérivé chloré aromatique (25 mmoles) et le styrène (5 mmoles, 0,52 g) en solution dans 5 mL de THF sont additionnés simultanément au milieu réactionnel. L'évolution de la réaction est contrôlée par CPG.

II . 1 . 2 . 2 : Caractérisation des arylpipérazines 33

1-Phénylpipérazine, **33a**¹¹⁷



¹¹⁷ Nishiyama, M. ; Yamamoto, T. ; Koie, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 617.

Rdts : 61 % (1,1 eq.), 86 % (2 eq.)

Aspect : Liquide incolore

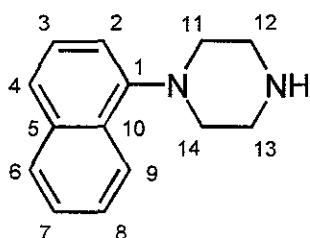
Eluant de purification : MeOH/AcOEt: 40/60

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,23 (dd, 2 H, $J = 7,6$ Hz, CH(3-5)), 6,93-6,80 (m, 3 H, CH(2-4-6)), 3,13-3,03 (m, 4 H, CH_2 (7-10)), 2,99-2,89 (m, 4 H, CH_2 (8-9)), 2,18 (NH).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 152,20 (C1) ; 129,48 (C3, C5) ; 120,09 (C4) ; 116,48 (C2, C6) ; 50,71 (C7, C10) ; 46,48 (C8, C9).

IR (NaCl) ν cm^{-1} : 3353 (N-H).

1-(1-Naphthyl)pipérazine, 33b¹¹⁷



Rdts : 65 % (1,1 eq.), 87 % (2 eq.)

Aspect : Huile brune

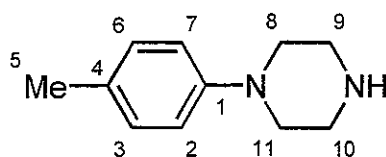
Eluant de purification : MeOH/AcOEt: 40/60

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ ppm : 8,15 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz, CH(9)), 7,72 (d, 1 H, $J = 7,6$ Hz, CH(6)), 7,44-7,30 (m, 3 H, CH(2-3-8)), 7,26 (dd, 1 H, $J' = 8,0$ Hz, $J = 7,6$ Hz, CH(7)), 6,81 (d, 1 H, $J' = 8,0$ Hz, CH(4)), 2,91-2,68 (m, 8 H, CH_2 (11-12-13-14)), 2,03 (NH).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 148,73 (C1) ; 133,39 (C5) ; 127,48 (C10) ; 126,99 (C3) ; 124,54 (C2, 6, 8 ou 9) ; 124,37 (C2, 6, 8 ou 9) ; 123,86 (C2, 6, 8 ou 9) ; 122,25 (C2, 6, 8 ou 9) ; 121,90 (C7) ; 113,21 (C4) ; 52,83 (C11, C14) ; 44,95 (C12, C13).

IR (NaCl) ν cm^{-1} : 3313 (N-H).

1-(4-Méthylphényl)pipérazine, 33c²⁰⁵



Rdts : 56 % (1,1 eq.), 81 % (2 eq.)

Aspect : Huile jaune pâle

Eluant de purification : MeOH/AcOEt: 40/60

¹¹⁷ Nishiyama, M. ; Yamamoto, T. ; Koie, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 617.

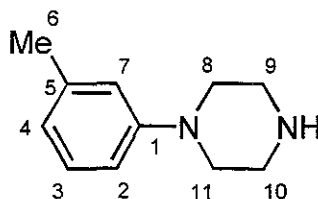
²⁰⁵ Pollard, C. B. ; Wicker, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1853.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,04 (d, 2 H, $J = 8,6$ Hz, CH(3-6)), 6,84 (d, 2 H, $J = 8,6$ Hz, CH(2-7)), 3,20-3,12 (m, 4 H, CH_2 (8-11)), 2,61-2,53 (m, 4 H, CH_2 (9-10)), 2,34 (s, 3 H, CH_3 (5)), 2,26 (NH).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 149,12 (C1) ; 129,26 (C3, C6) ; 129,00 (C4) ; 116,18 (C2, C7) ; 50,04 (C8, C11) ; 45,31 (C9, C10) ; 20,09 (C5).

IR (NaCl) ν cm^{-1} : 3402 (N-H).

1-(3-Méthylphényl)pipérazine, 33d¹¹⁷



Rdts : 57 % (1,1 eq.), 82 % (2 eq.)

Aspect : Solide jaune pâle

Point de fusion : 101°C

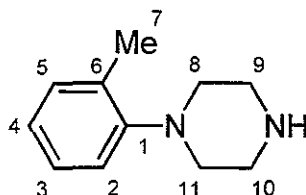
Eluant de purification : MeOH/AcOEt: 40/60

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,10 (dd, 1 H, $^3J = ^3J' = 7,6$ Hz, CH(3)), 6,76-6,60 (m, 3 H, CH(2-4-7)), 3,08-2,98 (m, 4 H, CH_2 (8-11)), 2,93-2,84 (m, 4 H, CH_2 (9-10)), 2,27 (s, 3 H, CH_3 (6)), 1,78 (NH).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 151,28 (C1) ; 137,86 (C5) ; 128,25 (C3) ; 119,87 (C4) ; 116,18 (C2) ; 112,56 (C7) ; 49,75 (C8, C11) ; 45,53 (C9, C10) ; 21,19 (C6).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3383 (N-H).

1-(2-Méthylphényl)pipérazine, 33e¹¹⁷



Rdts : 29 % (1,1 eq.), 42 % (2 eq.)

Aspect : Solide brun

Point de fusion : 177°C

Eluant de purification : MeOH/AcOEt: 40/60

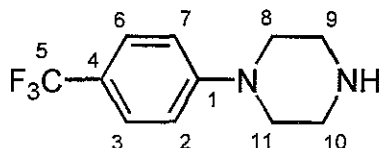
¹¹⁷ Nishiyama, M. ; Yamamoto, T. ; Koie, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 617.

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,15-7,09 (m, 2 H, CH(3-5)), 7,04-6,96 (m, 2 H, CH(2-4)), 3,15-3,07 (m, 4 H, CH_2 (8-11)), 2,75-2,66 (m, 4 H, CH_2 (9-10)), 2,35 (s, 3 H, CH_3 (7)), 2,21 (NH).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 151,61 (C1) ; 132,86 (C6) ; 131,52 (C3) ; 127,21 (C5) ; 122,95 (C4) ; 119,57 (C2) ; 51,73 (C8, C11) ; 46,35 (C9, C10) ; 18,54 (C7).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3391 (N-H).

1-[4-(4-Trifluorométhyl)phényl]pipérazine, 33f²⁰⁶



Rdts : 62 % (1,1 eq.), 87 % (2 eq.)

Aspect : Solide blanc

Point de fusion : 107°C

Eluant de purification : MeOH/AcOEt: 40/60

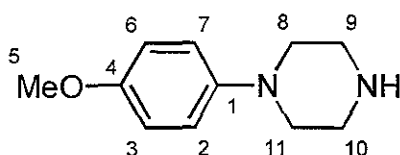
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,49 (d, 2 H, J = 8,8 Hz, CH(3-6)), 6,93 (d, 2 H, J = 8,8 Hz, CH(2-7)), 3,27-3,20 (m, 4 H, CH_2 (8-11)), 3,07-2,98 (m, 4 H, CH_2 (9-10)), 1,84 (NH).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 153,66 (C1) ; 126,28 (C3, C6) ; 124,86 (q, J = 269 Hz, C5); 120,48 (q, J = 32 Hz, C4); 114,41 (C2, C7) ; 49,02 (C8, C11) ; 45,82 (C9, C10).

RMN ^{19}F (235 MHz) δ ppm : -61,79.

IR (KBr) ν cm^{-1} : 1357 (C-F), 3321 (N-H).

1-(4-Méthoxyphényl)pipérazine, 33g¹¹⁷



Rdts : 23 % (1,1 eq.), 41 % (2 eq.)

Aspect : Solide brun

Point de fusion : 167°C

Eluant de purification : MeOH/AcOEt: 40/60

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 6,89 (d, 2 H, J = 8,8 Hz, CH(2-7)), 6,81 (d, 2 H, J = 8,8 Hz, CH(3-6)), 3,71 (s, 3 H, CH_3 (5)), 3,28-3,18 (m, 8 H, CH_2 (8-9-10-11)), 3,02 (NH).

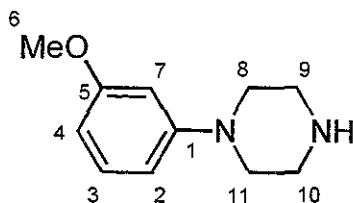
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 152,07 (C4) ; 142,78 (C1) ; 116,49 (C2, C7) ; 112,47 (C3, C6) ; 53,42 (C5) ; 46,02 (C8, C11); 41,64 (C9, C10).

²⁰⁶ Kiritsy, J. A. ; Yung, D. K. *J. Med. Chem.* **1978**, *21*, 1301.

¹¹⁷ Nishiyama, M. ; Yamamoto, T. ; Koie, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 617.

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3417 (N-H).

1-(3-Méthoxyphényl)pipérazine, 33h¹¹⁷



Rdts : 52 % (1,1 eq.), 87 % (2 eq.)

Aspect : Huile jaune pâle

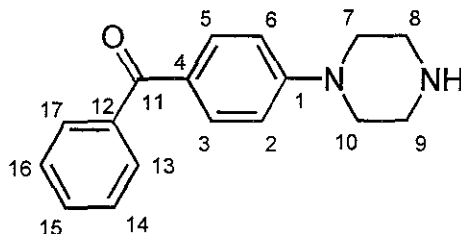
Eluant de purification : MeOH/AcOEt: 40/60

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 7,15 (dd, 1 H, ³J = ³J' = 8,4 Hz, CH(3)), 6,51 (dd, 1 H, ³J = 8,4 Hz, ⁴J = 1,6 Hz, CH(4)), 6,45 (dd, 1 H, ⁴J = ⁴J' = 1,6 Hz, CH(7)), 6,40 (dd, 1 H, ³J = 8,4 Hz, ⁴J = 1,6 Hz, CH(2)), 3,75 (s, 3 H, CH₃(6)), 3,14-3,08 (m, 4 H, CH₂(8-11)), 3,02-2,95 (m, 4 H, CH₂(9-10)), 2,18 (NH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : 160,27 (C5) ; 152,90 (C1) ; 129,47 (C3) ; 108,58 (C4) ; 104,17 (C2) ; 102,17 (C7) ; 54,85 (C6) ; 49,94 (C8, C11) ; 45,77 (C9, C10).

IR (NaCl) ν cm^{-1} : 3323 (N-H).

Phényl(4-pipérazinophényl)méthanone, 33i



Rdts : 84 % (1,1 eq.), 90 % (2 eq.)

Aspect : Solide jaune

Point de fusion : décomposition: 185°C

Eluant de purification : MeOH/AcOEt: 50/50

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 7,70-7,63 (m, 4 H, CH(3-5-13-17)), 7,62-7,56 (m, 1 H, CH(15)), 7,54-7,48 (m, 2 H, CH(14-16)), 7,03-6,95 (m, 2 H, CH(2-6)), 3,36-3,30 (m, 4 H, CH₂(7-10)), 2,94-2,88 (m, 4 H, CH₂(8-9)), 2,65 (NH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : 193,91 (C11) ; 153,14 (C1) ; 137,83 (C12) ; 131,43 (C3, C5) ; 130,60 (C15) ; 128,44 (C13, C17) ; 127,20 (C14, C16) ; 125,97 (C4) ; 112,40 (C2, C6) ; 46,59 (C7, C10) ; 44,17 (C8, C9).

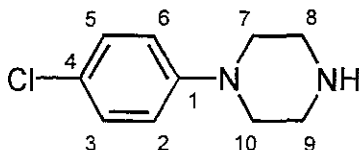
¹¹⁷ Nishiyama, M. ; Yamamoto, T. ; Koie, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 617.

IR (KBr) ν cm^{-1} : 1593 (C=O), 3315 (N-H).

Spectrométrie de masse haute résolution : $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$: Théorique (m/z) : 266,1419

Expérimentale (m/z) : 266,1423 (M)⁺

1-(4-Chlorophényl)pipérazine, **33j**²⁰⁵



Rdts : 58 % (1,1 eq.), 85 % (2 eq.)

Aspect : Solide blanc

Point de fusion : 85°C

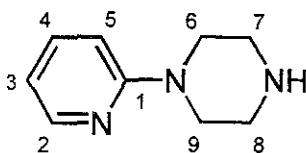
Eluant de purification : MeOH/AcOEt: 40/60

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 7,19 (d, 2 H, J = 8,6 Hz, CH(3-5)), 6,81 (d, 2 H, J = 8,6 Hz, CH(2-6)), 3,21-2,91 (m, 8 H, CH₂(7-8-9-10)), 2,84 (NH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : 150,17 (C1) ; 128,86 (C3, C5) ; 124,34 (C4) ; 117,12 (C2, C6) ; 49,97 (C7, C10) ; 45,66 (C8, C9).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3347 (N-H).

1-(2-Pyridinyl)pipérazine, **33k**²⁰⁷



Rdts : 63 % (1,1 eq.), 78 % (2 eq.)

Aspect : Huile jaune

Eluant de purification : MeOH/AcOEt: 45/55

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 8,17 (dd, 1 H, 3J = 4,75 Hz, 4J = 1,25 Hz, CH(2)), 7,45 (ddd, 1 H, 3J = $^3J'$ = 7,4 Hz, 4J = 1,25 Hz, CH(4)), 6,67-6,57 (m, 2 H, CH(3-5)), 3,53-3,45 (m, 4 H, CH₂(6-9)), 3,01-2,92 (m, 4 H, CH₂(7-8)), 2,33 (NH).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : 159,44 (C1) ; 147,60 (C2) ; 137,11 (C4) ; 112,96 (C3) ; 106,74 (C5) ; 45,98 (C6, C9) ; 45,57 (C7, C8).

IR (NaCl) ν cm^{-1} : 3321 (N-H).

²⁰⁵ Pollard, C. B. ; Wicker, T. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1853.

²⁰⁷ Hamlin, K. E. ; Weston, A. W. ; Fischer, F. E. ; Michaels, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 2734.

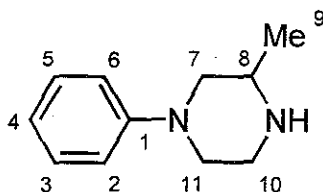
II . 2 : Monoarylation sélective de la 2-méthylpipérazine catalysée par le réactif Ni/bpy (tableau 17)

II . 2 . 1 : Mode opératoire

***Utilisation du réactif Ni/bpy (9/2/1/3) méthode B à 10 % molaire :** L'alcool activant *t*-AmOH (5 mmoles, 0,44 g) en solution dans 5 mL de THF, est additionné goutte à goutte à une suspension sous agitation de NaH (32,5 mmoles, 1,20 g à 65 %) dans 25 mL du même solvant préalablement portée à 65°C. Après 15 minutes, la 2-méthylpipérazine (27,5 mmoles, 2,75 g) en solution dans 5 mL de THF est additionnée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu à reflux pendant 15 minutes avant l'ajout du sel de nickel Ni(OAc)₂ (2,5 mmoles, 0,45 g) et de la 2,2'-bipyridine (7,5 mmoles, 1,17 g). Après 2 heures à 65°C, le dérivé chloré aromatique (25 mmoles) et le styrène (5 mmoles, 0,52 g) en solution dans 5 mL de THF sont additionnés simultanément au milieu réactionnel. L'évolution de la réaction est contrôlée par CPG.

II . 2 . 2 : Caractérisation des arylpipérazines 35

3-Méthyl-1-phénylpipérazine, 35a²⁰⁸



Rdt : 66 %

Aspect : Liquide jaune clair

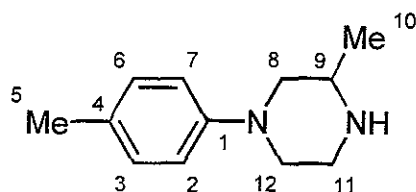
Eluant de purification : MeOH/AcOEt: 40/60

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 7,21 (dd, 2 H, ³J = 8,4 Hz, ³J' = 7,6 Hz, CH(3-5)), 6,86 (d, 2 H, J = 8,4 Hz, CH(2-6)), 6,80 (dd, 1 H, ³J = ³J' = 7,6 Hz, CH(4)), 3,38-3,29 (m, 2 H eq., CH₂(7-11)), 2,99 (ddd, 1 H eq., ²J = 11,6 Hz, ³J = 3,2 Hz, ³J' = 2,8 Hz, CH₂(10)), 2,95-2,84 (m, 2 H ax., CH(8)-CH₂(10)), 2,62 (ddd, 1 H ax., ²J = ³J = 11,6 Hz, ³J' = 3,2 Hz, CH₂(11)), 2,52 (NH), 2,29 (dd, 1 H ax., ²J = ³J = 11,6 Hz, CH₂(7)), 1,06 (d, 3 H, J = 6,4 Hz, CH₃(9)).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : 150,94 (C1) ; 128,50 (C3, C5) ; 119,01 (C4) ; 115,54 (C2, C6) ; 56,23 (C7) ; 49,93 (C8) ; 48,69 (C11) ; 45,21 (C10) ; 19,14 (C9).

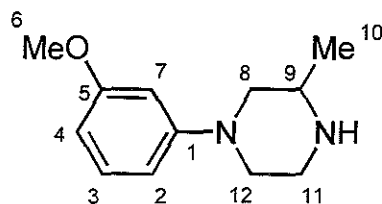
IR (NaCl) ν cm⁻¹ : 3387 (N-H).

²⁰⁸ Cignarella, Pirisimo *Farmaco. Ed. Sci.* 1979, 34, 824.

3-Méthyl-1-(4-méthylphényl)pipérazine, 35b¹⁸²**Rdt :** 53 %**Aspect :** Huile jaune pâle**Eluant de purification :** MeOH/AcOEt: 40/60

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 7,06 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz, CH(3-6)), 6,83 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz, CH(2-7)), 3,47-3,38 (m, 2 H eq., CH₂(8-12)), 3,10 (ddd, 1 H eq., $^2J = 11,6$ Hz, $^3J = 3,2$ Hz, $^3J' = 2,8$ Hz, CH₂(11)), 3,05-2,95 (m, 2 H ax., CH(9)-CH₂(11)), 2,66 (ddd, 1 H ax., $^2J = ^3J = 11,6$ Hz, $^3J' = 3,2$ Hz, CH₂(12)), 2,42 (NH), 2,31 (dd, 1 H ax., $^2J = ^3J = 11,6$ Hz CH₂(8)), 2,26 (s, 3 H, CH₃(5)), 1,12 (d, 3 H, $J = 6,4$ Hz, CH₃(10)).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : 149,22 (C1) ; 129,43 (C3, C6) ; 129,03 (C4) ; 116,37 (C2, C7) ; 57,26 (C8) ; 50,40 (C9) ; 49,69 (C12) ; 45,57 (C11) ; 20,23 (C5) ; 19,45 (C10).

IR (NaCl) ν cm⁻¹ : 3425 (N-H).**1-(3-Méthoxyphényl)-3-méthylpipérazine, 35c****Rdt :** 65 %**Aspect :** Huile orangée**Eluant de purification :** MeOH/AcOEt: 40/60

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 7,14 (dd, 1 H, $^3J = ^3J' = 8,4$ Hz, CH(3)), 6,51 (dd, 1 H, $^3J = 8,4$ Hz, $^4J = 2,0$ Hz, CH(4)), 6,45 (dd, 1 H, $^4J = ^4J' = 2,0$ Hz, CH(7)), 6,40 (dd, 1 H, $^3J = 8,4$ Hz, $^4J = 2,0$ Hz, CH(2)), 3,74 (s, 3 H, CH₃(6)), 3,48 (d, 2 H eq., $^2J = 12$ Hz, CH₂(8-12)), 3,09 (ddd, 1 H eq., $^2J = 12$ Hz, $^3J = 3,2$ Hz, $^3J' = 2,8$ Hz, CH₂(11)), 3,03-2,92 (m, 2 H ax., CH(9)-CH₂(11)), 2,74 (ddd, 1 H ax., $^2J = ^3J = 12$ Hz, $^3J' = 3,2$ Hz, CH₂(12)), 2,48 (NH), 2,41 (dd, 1 H ax., $^2J = ^3J = 12$ Hz CH₂(8)), 1,14 (d, 3 H, $J = 6,4$ Hz, CH₃(10)).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : 160,13 (C5) ; 152,19 (C1) ; 129,36 (C3) ; 108,58 (C4) ; 104,19 (C2) ; 102,21 (C7) ; 55,82 (C8) ; 54,67 (C6) ; 50,07 (C9) ; 48,33 (C12) ; 44,84 (C11) ; 18,68 (C10).

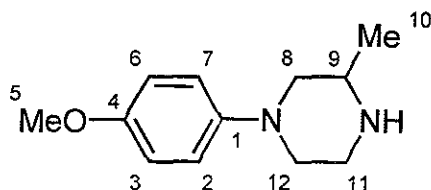
¹⁸² Zhao, S.-H. ; Miller, A. K. ; Berger, J. ; Flippin, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4463.

IR (NaCl) ν cm^{-1} : 3364 (N-H).

Spectrométrie de masse haute résolution : $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$: Théorique (m/z) : 206,1419

Expérimentale (m/z) : 206,1426 (M)⁺

1-(4-Méthoxyphényl)-3-méthylpipérazine, 35d



Rdt : 34 %

Aspect : Huile jaune pâle

Eluant de purification : MeOH/AcOEt: 40/60

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 6,89 (d, 2 H, J = 9,2 Hz, CH(2-7)), 6,83 (d, 2 H, J = 9,2 Hz, CH(3-6)), 3,75 (s, 3 H, CH₃(5)), 3,42-3,33 (m, 2 H eq., CH₂(8-12)), 3,13-2,99 (m, 3 H, 1 H eq. CH₂(11), 2 H ax. CH(9)-CH₂(11)), 2,67 (ddd, 1 H ax., 2J = 3J = 11,6 Hz, $^3J'$ = 3,2 Hz, CH₂(12)), 2,39 (NH), 2,33 (dd, 1 H ax., 2J = 3J = 11,6 Hz CH₂(8)), 1,13 (d, 3 H, J = 6,4 Hz, CH₃(10)).

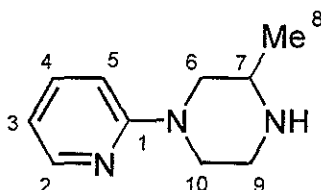
RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : 153,47 (C4) ; 145,53 (C1) ; 118,01 (C2, C7) ; 114,05 (C3, C6) ; 57,98 (C8) ; 55,12 (C5) ; 50,39 (C9) ; 50,35 (C12) ; 45,46 (C11) ; 19,22 (C10).

IR (NaCl) ν cm^{-1} : 3431 (N-H).

Spectrométrie de masse haute résolution : $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$: Théorique (m/z) : 206,1419

Expérimentale (m/z) : 206,1424 (M)⁺

3-Méthyl-1-(2-pyridinyl)pipérazine, 35e²⁰⁹



Rdt : 54 %

Aspect : Huile orangée

Eluant de purification : MeOH/AcOEt: 45/55

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 8,16 (dd, 1 H, 3J = 4,8 Hz, 4J = 2,0 Hz, CH(2)), 7,42 (ddd, 1 H, 3J = $^3J'$ = 8,4 Hz, 4J = 2,0 Hz, CH(4)), 6,63-6,55 (m, 2 H, CH(3-5)), 4,13 (d, 1 H eq., 2J = 11,6 Hz, CH₂(10)), 4,06 (d, 1 H eq., 2J = 11,6 Hz, CH₂(6)), 3,05 (ddd, 1 H eq., 2J = 11,6 Hz, 3J = $^3J'$ = 3,2 Hz,

²⁰⁹ Cignarella et coll. *Farmaco. Ed. Sci.* 1977, 32, 296.

CH₂(9)), 2,88-2,80 (m, 3 H, 1 H eq. CH(7), 2 H ax. CH₂(9)-CH₂(10)), 2,52 (NH), 2,45 (dd, 1 H ax., ²J = ³J = 11,6 Hz, CH₂(6)), 1,11 (d, 3 H, J = 6,4 Hz, CH₃(8)).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : 158,67 (C1) ; 147,10 (C2) ; 136,68 (C4) ; 112,53 (C5) ; 106,30 (C5) ; 51,56 (C6) ; 49,59 (C7) ; 44,72 (C10) ; 44,46 (C9) ; 18,78 (C8).

IR (NaCl) ν cm⁻¹ : 3356 (N-H).

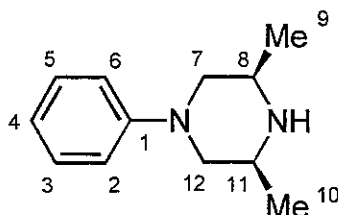
II . 3 : Arylation de la *cis*-2,6-diméthylpipérazine à l'aide du catalyseur Ni/bpy (schéma 155)

II . 3 . 1 : Mode opératoire

***Utilisation du réactif Ni/bpy (9/2/1/3) méthode B à 10 % molaire :** L'alcool activant *t*-AmOH (5 mmoles, 0,44 g) en solution dans 5 mL de THF, est additionné goutte à goutte à une suspension sous agitation de NaH (32,5 mmoles, 1,20 g à 65 %) dans 25 mL du même solvant préalablement portée à 65°C. Après 15 minutes, la *cis*-2,6-diméthylpipérazine (27,5 mmoles, 3,14 g) en solution dans 5 mL de THF est additionnée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu à reflux pendant 15 minutes avant l'ajout du sel de nickel Ni(OAc)₂ (2,5 mmoles, 0,45 g) et de la 2,2'-bipyridine (7,5 mmoles, 1,17 g). Après 2 heures à 65°C, le dérivé chloré aromatique (25 mmoles) et le styrène (5 mmoles, 0,52 g) en solution dans 5 mL de THF sont additionnés simultanément au milieu réactionnel. L'évolution de la réaction est contrôlée par CPG.

II . 3 . 2 : Caractérisation des produits 37

(3R, 5S)-3,5-Diméthyl-1-phénylhexahydropyrazine, 37a



Rdt : 69 %

Aspect : Huile jaune pâle

Eluant de purification : MeOH/AcOEt: 40/60

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 7,25 (ddd, 2 H, ³J = ³J' = 7,6 Hz, ⁴J = 1,2 Hz, CH₂(3-5)), 6,92 (d, 2 H, J = 7,6 Hz, CH₂(2-6)), 6,84 (dd, 1 H, ³J = ³J' = 7,6 Hz), 3,51 (dd, 2 H eq., ²J = 11,6 Hz, ³J = 2,8 Hz, CH₂(7-12)), 3,04 (ddq, 2 H ax., ³J = 3,6 Hz, ³J' = 2,8 Hz, ³J'' = 0,8 Hz, CH(8-11)), 2,28 (dd, 2 H ax., ²J = ³J = 11,6 Hz, CH₂(7-12)), 1,99 (NH), 1,13 (d, 6 H, J = 6,4 Hz, CH₃(9-10)).

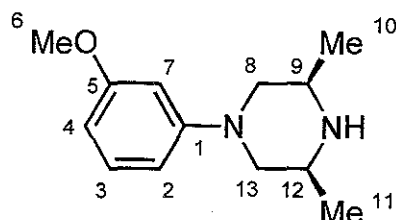
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 151,15 (C1) ; 128,97 (C3, C5) ; 119,45 (C4) ; 116,07 (C2, C6) ; 56,11 (C7, C12) ; 50,51 (C8, C11) ; 19,60 (C9, C10).

IR (NaCl) ν cm^{-1} : 3392 (N-H).

Spectrométrie de masse haute résolution : $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2$: Théorique (m/z) : 190,1469

Expérimentale (m/z) : 190,1475 (M) $^{+}$

(3R, 5S)-1-(3-Méthoxyphényl)-3,5-diméthylhexahydropyrazine, 37b



Rdt : 70 %

Aspect : Huile jaune pâle

Eluant de purification : MeOH/AcOEt: 40/60

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,14 (dd, 1 H, $^3J = 8,4$ Hz, $^3J' = 8,0$ Hz, CH(3)), 6,51 (dd, 1 H, $^3J = 8,4$ Hz, $^4J = 2,0$ Hz, CH(4)), 6,44 (dd, 1 H, $^4J = 4,4$ Hz, $^4J' = 2,0$ Hz, CH(7)), 6,37 (dd, 1 H, $^3J = 8,0$ Hz, $^4J = 2,0$ Hz, CH(2)), 3,75 (s, 3 H, CH_3 (6)), 3,48 (dd, 2 H eq., $^2J = 11,6$ Hz, $^3J = 2,8$ Hz, CH_2 (8-13)), 3,01 (ddq, 2 H ax., $^3J = 3,6$ Hz, $^3J' = 2,8$ Hz, $^3J'' = 0,8$ Hz, CH(9-12)), 2,29 (dd, 2 H ax., $^2J = ^3J = 11,6$ Hz, CH_2 (8-13)), 2,24 (NH), 1,11 (d, 6 H, $J = 6,4$ Hz, CH_3 (10-11)).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 160,20 (C5) ; 152,23 (C1) ; 129,38 (C3) ; 108,54 (C4) ; 103,84 (C2) ; 102,13 (C7) ; 55,56 (C8, C13) ; 54,73 (C6) ; 50,26 (C9, C12) ; 19,22 (C10, C11).

IR (NaCl) ν cm^{-1} : 3385 (N-H).

Spectrométrie de masse haute résolution : $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$: Théorique (m/z) : 220,1575

Expérimentale (m/z) : 220,1580 (M) $^{+}$

II . 4 : Arylation de la *trans*-2,5-diméthylpipérazine à l'aide du catalyseur Ni/bpy (schéma 156)

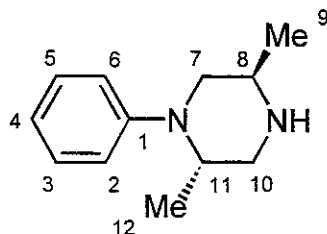
II . 4 . 1 : Mode opératoire

*Utilisation du réactif Ni/bpy (9/2/1/3) méthode B à 10 % molaire : L'alcool activant *t*-AmOH (5 mmoles, 0,44 g) en solution dans 5 mL de THF, est additionné goutte à goutte à une suspension sous agitation de NaH (32,5 mmoles, 1,20 g à 65 %) dans 25 mL du même solvant préalablement portée à 65°C. Après 15 minutes, la *trans*-2,5-diméthylpipérazine (27,5 mmoles, 3,14 g) en solution dans 5 mL de THF est additionnée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu à

reflux pendant 15 minutes avant l'ajout du sel de nickel $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ (2,5 mmoles, 0,45 g) et de la 2,2'-bipyridine (7,5 mmoles, 1,17 g). Après 2 heures à 65°C, le dérivé chloré aromatique (25 mmoles) et le styrène (5 mmoles, 0,52 g) en solution dans 5 mL de THF sont additionnés simultanément au milieu réactionnel. L'évolution de la réaction est contrôlée par CPG.

II. 4. 2 : Caractérisation du produit 40

Trans-2,5-diméthyl-1-phénylhexahydropyrazine (racémique), 40²¹⁰



Rdt : 26 %

Aspect : Huile incolore

Eluant de purification : MeOH/AcOEt: 40/60

RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm : 7,30 (dd, 2 H, ³J = ³J' = 7,6 Hz, CH(3-5)), 7,13-7,09 (m, 3 H, CH(2-4-6)), 3,33-3,25 (m, 3 H, 1 H eq. CH₂(7), 2 H ax. CH(8-11)), 3,11 (dd, 1 H eq., ²J = 12,0 Hz, ³J = 3,2 Hz, CH₂(10)), 2,81 (dd, 2 H ax., ²J = ³J = 12,0 Hz, CH₂(7-10)), 2,09 (NH), 1,28 (d, 3 H, J = 6,4 Hz, CH₃(12)), 0,92 (d, 3 H, J = 6,0 Hz, CH₃(9)).

RMN ¹³C (100 MHz, CDCl₃) δ ppm : 150,62 (C1) ; 128,84 (C3, C5) ; 124,55 (C2, C4, C6) ; 60,50 (C7) ; 52,28 (C11) ; 51,41 (C8) ; 51,09 (C10) ; 17,44 (C12) ; 17,05 (C9).

IR (NaCl) ν cm⁻¹ : 3388 (N-H).

II. 5 : Monoarylation sélective de la triméthylène(bis)pipéridine catalysée par le réactif Ni/bpy (tableau 18)

II. 5. 1 : Mode opératoire

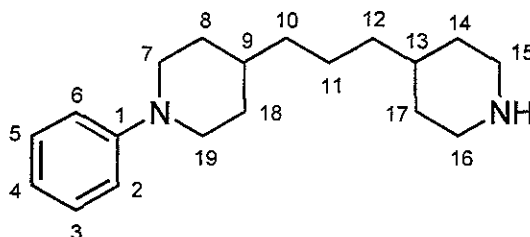
***Utilisation du réactif Ni/bpy (9/2/1/3) méthode B à 10 % molaire :** L'alcool activant *t*-AmOH (5 mmoles, 0,44 g) en solution dans 5 mL de THF, est additionné goutte à goutte à une suspension sous agitation de NaH (32,5 mmoles, 1,20 g à 65 %) dans 25 mL du même solvant préalablement portée à 65°C. Après 15 minutes, la triméthylène(bis)pipéridine (27,5 mmoles, 5,78g) en solution dans 5 mL de THF est additionnée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu à reflux pendant 15 minutes avant l'ajout du sel de nickel $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ (2,5 mmoles, 0,45 g) et de la 2,2'-

²¹⁰ Mull, R. P. *J. Med. Chem.* **1965**, 8, 332.

bipyridine (7,5 mmol, 1,17 g). Après 2 heures à 65°C, le dérivé chloré aromatique (25 mmol) et le styrène (5 mmol, 0,52 g) en solution dans 5 mL de THF sont additionnés simultanément au milieu réactionnel. L'évolution de la réaction est contrôlée par CPG.

II. 5. 2 : Caractérisation des produits 42

1-Phényl-4-[3-(4-pipéridinyl)propyl]pipéridine, **42a**



Rdt : 51 %

Aspect : Solide blanc

Point de fusion : 186°C

Eluant de purification : MeOH/AcOEt: 40/60

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,24 (dd, 2 H, $^3J = 8,4$ Hz, $^3J' = 7,6$ Hz CH(3-5)), 6,93 (d, 2 H, $^3J = 8,4$ Hz, CH(2-6)), 6,81 (dd, 1 H, $^3J = ^3J' = 7,6$ Hz, CH(4)), 3,65 (d, 2 H eq., $^2J = 12,0$ Hz, CH_2 (7-19)), 3,46 (d, 2 H eq., $^2J = 12,0$ Hz, CH_2 (15-16)), 2,84 (dd, 2 H ax., $^2J = ^3J = 12,0$, CH_2 (7-19)), 2,66 (dd, 2 H ax., $^2J = ^3J = 12,0$, CH_2 (15-16)), 1,86 (d, 2 H eq., $^2J = 12,0$ Hz, CH_2 (8-18)), 1,76 (d, 2 H eq., $^2J = 12,0$ Hz, CH_2 (14-17)), 1,66-1,56 (m, 2 H ax., CH_2 (8-18)), 1,49 (NH), 1,38-1,22 (m, 10 H, 2 H ax. CH_2 (14-17), 8 H, CH(9-13) CH_2 (10-11-12)).

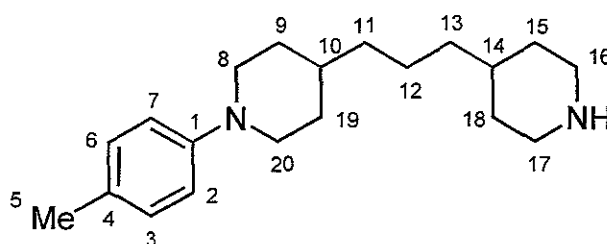
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 151,68 (C1) ; 128,80 (C3, C5) ; 119,01 (C4) ; 116,29 (C2, C6) ; 49,83 (C7, C19) ; 43,97 (C15, C16) ; 36,33 (C10) ; 35,76 (C12) ; 35,43 (C9) ; 33,96 (C13) ; 32,03 (C8, C18) ; 28,67 (C14, C17) ; 23,27 (C11).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3397 (N-H).

Spectrométrie de masse haute résolution : $\text{C}_{19}\text{H}_{30}\text{N}_2$: **Théorique (m/z)** : 286,2408

Expérimentale (m/z) : 286,2422 (M) $^+$

1-(4-Méthylphényl)-4-[3-(4-pipéridinyl)propyl]pipéridine, **42b**



Rdt : 48 %

Aspect : Solide jaune pâle

Point de fusion : 215°C

Eluant de purification : MeOH/AcOEt: 40/60

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,04 (d, 2 H, $J = 8,6$ Hz, CH(3-6)), 6,89 (d, 2 H, $J = 8,6$ Hz, CH(2-7)), 3,58 (d, 2 H eq., $^2J = 12,0$ Hz, $\text{CH}_2(8-20)$), 3,48 (d, 2 H eq., $^2J = 12,0$ Hz, $\text{CH}_2(16-17)$), 2,79 (dd, 2 H ax., $^2J = 12,0$ Hz, $^3J = 10,4$ Hz, $\text{CH}_2(8-20)$), 2,64 (dd, 2 H ax., $^2J = 12,0$ Hz, $^3J = 10,4$ Hz, $\text{CH}_2(16-17)$), 1,82 (d, 2 H eq., $^2J = 12,0$ Hz, $\text{CH}_2(9-19)$), 1,74 (d, 2 H eq., $^2J = 12,0$ Hz, $\text{CH}_2(15-18)$), 1,63-1,48 (m, 3 H, NH, 2 H ax. $\text{CH}_2(9-19)$), 1,40-1,28 (m, 10 H, 2 H ax. $\text{CH}_2(15-18)$, 8 H, CH(10-14) $\text{CH}_2(11-12-13)$).

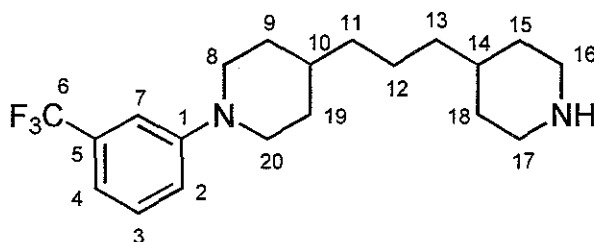
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 151,12 (C1); 129,92 (C4); 129,53 (C3, C6); 117,65 (C2, C7); 49,42 (C8, C20); 43,30 (C16, C17); 37,02 (C11); 35,84 (C13); 35,70 (C10); 34,36 (C14); 31,65 (C9, C19); 27,47 (C15, C18); 22,84 (C12); 20,06 (C5).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3412 (N-H).

Spectrométrie de masse haute résolution : $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2$: Théorique (m/z) : 300,2565

Expérimentale (m/z) : 300,2569 (M) $^+$

4-[3-(4-Pipéridinyl)propyl]-1-[3-trifluorométhyl]phényl]pipéridine, 42c



Rdt : 43 %

Aspect : Huile orangée

Eluant de purification : MeOH/AcOEt: 40/60

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,11 (dd, 1 H, $J = J' = 8,0$ Hz, CH(3)), 6,51 (dd, 1 H, $J = 8,0$ Hz, $J' = 2,0$ Hz, CH(4)), 6,47-6,38 (m, 2 H, CH(2-7)), 3,63 (d, 2 H eq., $^2J = 12,4$ Hz, $\text{CH}_2(8-20)$), 3,41 (d, 2 H eq., $^2J = 12,4$ Hz, $\text{CH}_2(16-17)$), 2,90 (dd, 2 H ax., $^2J = 12,4$ Hz, $^3J = 12,6$ Hz, $\text{CH}_2(8-20)$), 2,72 (dd, 2 H ax., $^2J = 12,4$ Hz, $^3J = 12,6$ Hz, $\text{CH}_2(16-17)$), 1,88-1,80 (m, 3 H, NH, 2 H eq. $\text{CH}_2(9-19)$), 1,76 (d, 2 H eq., $^2J = 12,0$ Hz, $\text{CH}_2(15-18)$), 1,56-1,46 (m, 2 H ax., $\text{CH}_2(9-19)$), 1,36-1,23 (m, 10 H, 2 H ax. $\text{CH}_2(15-18)$, 8 H, CH(10-14) $\text{CH}_2(11-12-13)$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 151,79 (C1); 131,63 (q, $J = 31,4$ Hz, C5); 130,05 (C3); 124,63 (q, $J = 270,8$ Hz, C6); 118,95 (C4); 115,13 (C2); 112,20 (C7); 49,18 (C8, C20); 46,32 (C16,

C17) ; 36,86 (C11) ; 35,60 (C13) ; 35,48 (C10) ; 33,97 (C14) ; 32,28 (C9, C19) ; 27,65 (C15, C18) ; 24,03 (C12).

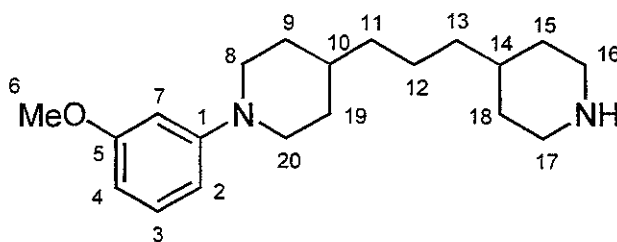
RMN ^{19}F (235 MHz) δ ppm : -57,65.

IR (NaCl) ν cm^{-1} : 3405 (N-H).

Analyse élémentaire : $\text{C}_{20}\text{H}_{29}\text{N}_2\text{F}_3$: Théorique (%) : C, 67,80 ; H, 8,19 ; N, 7,91 ; F, 16,10.

Expérimentale (%) : C, 67,65 ; H, 8,21 ; N, 7,84 ; F, 16,26.

1-(3-Méthoxyphényl-4-[3-(4-pipéridinyl)propyl]pipéridine, 42d



Rdt : 36 %

Aspect : Solide rose

Point de fusion : décomposition : 265°C

Eluant de purification : MeOH/AcOEt: 40/60

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,07 (dd, 1 H, $^3J = ^3J' = 8,4$ Hz, CH(3)), 6,48 (dd, 1 H, $^3J = 8,4$ Hz, $^4J' = 2,0$ Hz, CH(4)), 6,38 (dd, 1 H, $^4J = 4,0$ Hz, $^4J' = 2,0$ Hz, CH(7)), 6,30 (dd, 1 H, $^3J = 8,4$ Hz, $^4J = 2,0$ Hz, CH(2)), 3,63 (d, 2 H eq., $^2J = 12,4$ Hz, $\text{CH}_2(8-20)$), 3,26 (d, 2 H eq., $^2J = 12,4$ Hz, $\text{CH}_2(16-17)$), 2,81 (dd, 2 H ax., $^2J = ^3J' = 12,4$ Hz, $\text{CH}_2(8-20)$), 2,63 (dd, 2 H ax., $^2J = ^3J' = 12,4$ Hz, $\text{CH}_2(16-17)$), 1,89 (NH), 1,84-1,73 (m, 4 H eq., $\text{CH}_2(9-19-15-18)$), 1,41-1,38 (m, 2 H ax., $\text{CH}_2(9-19)$), 1,32-1,18 (m, 10 H, 2 H ax. $\text{CH}_2(15-18)$, 8 H, CH(10-14) $\text{CH}_2(11-12-13)$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 158,52 (C5) ; 151,12 (C1) ; 127,74 (C3) ; 106,97 (C4) ; 101,90 (C2) ; 100,30 (C7) ; 53,08 (C6) ; 47,56 (C8, C20) ; 41,87 (C16, C17) ; 34,52 (C11) ; 34,18 (C13) ; 33,56 (C10) ; 31,79 (C14) ; 30,12 (C9, C19) ; 26,95 (C15, C18) ; 21,38 (C12).

IR (KBr) ν cm^{-1} : 3395 (N-H).

Analyse élémentaire : $\text{C}_{20}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}$: Théorique (%) : C, 75,95 ; H, 10,13 ; N, 8,86 ; O, 5,06.

Expérimentale (%) : C, 75,80 ; H, 10,03 ; N, 8,80 ; O, 5,12.

III . DIARYLATION DE DIAMINES SECONDAIRES CYCLIQUES

III . 1 : Synthèse de 1,4-diarylpipérazines catalysées par le réactif Ni/bpy

III . 1 . 1 : Influence de la quantité de chlorobenzène et de solvant sur le rendement en 1,4-diphénylpipérazine (tableau 19)

***Utilisation du réactif Ni/bpy (9/2/1/3) méthode B à 10 % molaire :** L'alcool activant *t*-AmOH (5 mmoles, 0,44 g) en solution dans 5 mL de solvant (THF, DME ou toluène), est additionné goutte à goutte à une suspension sous agitation de NaH (32,5 mmoles, 1,20 g à 65 %) dans 25 mL du même solvant préalablement portée à la température désirée. Après 15 minutes, la pipérazine (12,5 mmoles, 1,07 g) en solution dans 5 mL de solvant est additionnée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu à reflux pendant 15 minutes avant l'ajout du sel de nickel Ni(OAc)₂ (2,5 mmoles, 0,45 g) et de la 2,2'-bipyridine (7,5 mmoles, 1,17 g). Après 2 heures à 65°C, le chlorobenzène (37,5 (3,23 g), 50 (4,30 g) ou 62,5 mmoles, 5,38 g) et le styrène (5 mmoles, 0,52 g) en solution dans 5 mL de solvant sont additionnés simultanément au milieu réactionnel. L'évolution de la réaction est contrôlée par CPG.

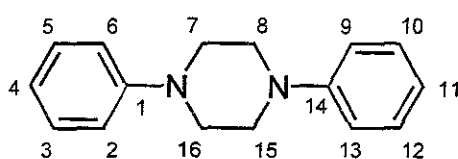
III . 1 . 2 : Synthèse de 1,4-diarylpipérazines à l'aide du catalyseur Ni/bpy (tableau 20)

III . 1 . 2 . 1 : Mode opératoire

***Utilisation du réactif Ni/bpy (9/2/1/3) méthode B à 10 % molaire :** L'alcool activant *t*-AmOH (5 mmoles, 0,44 g) en solution dans 5 mL de THF, est additionné goutte à goutte à une suspension sous agitation de NaH (32,5 mmoles, 1,20 g à 65 %) dans 25 mL du même solvant préalablement portée à 65°C. Après 15 minutes, la pipérazine (12,5 mmoles, 1,07 g) en solution dans 5 mL de THF est additionnée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu à reflux pendant 15 minutes avant l'ajout du sel de nickel Ni(OAc)₂ (2,5 mmoles, 0,45 g) et de la 2,2'-bipyridine (7,5 mmoles, 1,17 g). Après 2 heures à 65°C, le dérivé chloré aromatique (50 mmoles) et le styrène (5 mmoles, 0,52 g) en solution dans 5 mL de THF sont additionnés simultanément au milieu réactionnel. L'évolution de la réaction est contrôlée par CPG.

III . 1 . 2 . 2 : Caractérisation des diarylpipérazines 34

1,4-Diphénylpipérazine, 34a¹¹⁷



¹¹⁷ Nishiyama, M. ; Yamamoto, T. ; Koie, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 617.

Rdt : 70 %

Aspect : Solide blanc

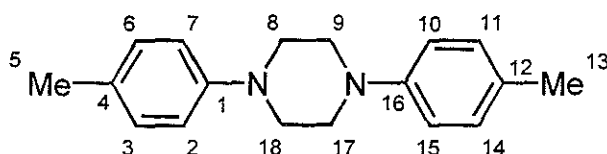
Point de fusion : 164°C

Eluant de purification : AcOEt/hexane: 4/96

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,29 (dd, 4 H, $J = 8,4$ Hz, $J' = 7,2$ Hz, CH(3-5-10-12)), 6,98 (d, 4 H, $J = 8,4$ Hz, CH(2-6-9-13)), 6,89 (dd, 2 H, $J = J' = 7,2$ Hz, CH(4-11)), 3,33 (s, 8 H, CH_2 (7-8-15-16)).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 151,67 (C1, C14) ; 129,61 (C3, C5, C10, C12) ; 120,48 (C4, C11) ; 116,76 (C2, C6, C9, C13) ; 49,85 (C7, C8, C15, C16).

1,4-Bis(4-méthylphényl)pipérazine, 34b²¹¹



Rdt : 79 %

Aspect : Solide blanc

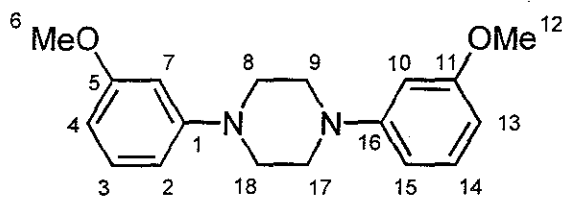
Point de fusion : 127°C

Eluant de purification : AcOEt/hexane: 4/96

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,09 (d, 4 H, $J = 8,0$ Hz, CH(3-6-11-14)), 6,89 (d, 4 H, $J = 8,0$ Hz, CH(2-7-10-15)), 3,27 (s, 8 H, CH_2 (8-9-17-18)), 2,28 (s, 6 H, CH_3 (5-13)).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 149,14 (C1, C16) ; 129,63 (C3, C6, C11, C14) ; 129,49 (C4, C12) ; 116,62 (C2, C7, C10, C15) ; 49,96 (C8, C9, C17, C18) ; 20,41 (C5, C13).

1,4-Bis(3-méthoxyphényl)pipérazine, 34c¹⁸²



Rdt : 82 %

Aspect : Solide blanc

Point de fusion : 141°C

Eluant de purification : AcOEt/hexane: 4/96

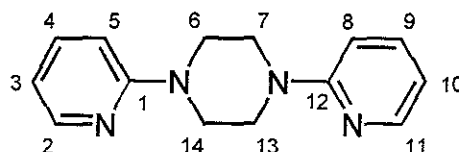
²¹¹ Juaristi, E. ; Madrigal, D. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 629.

¹⁸² Zhao, S.-H. ; Miller, A. K. ; Berger, J. ; Flippin, L. A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4463.

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,17 (dd, 2 H, $^3J = ^3J' = 8,4$ Hz, CH(3-14)), 6,53 (dd, 2 H, $^3J = 8,4$ Hz, $^4J = 2,0$ Hz, CH(4-13)), 6,49 (dd, 2 H, $^4J = 4,0$ Hz, $^4J' = 2,0$ Hz, CH(7-10)), 6,42 (dd, 2 H, $^3J = 8,4$ Hz, $^4J = 2,0$ Hz, CH(2-15)), 3,77 (s, 6 H, CH_3 (6-12)), 3,29 (s, 8 H, CH_2 (8-9-17-18)).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 161,07 (C5, C11); 153,05 (C1, C16); 130,31 (C3, C14); 109,51 (C4, C13); 105,16 (C2, C15); 103,19 (C7, C10); 55,64 (C6, C12); 49,67 (C8, C9, C17, C18).

1,4-Bis(2-pyridinyl)pipérazine, 34d²⁰⁷



Rdt : 69 %

Aspect : Solide blanc

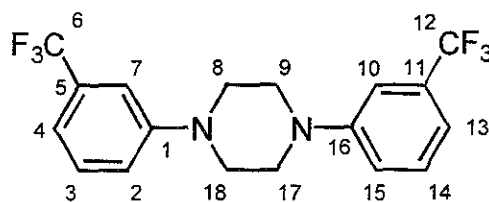
Point de fusion : 121°C

Eluant de purification : AcOEt/hexane: 15/85

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ ppm : 8,21 (dd, 2 H, $^3J = 8,0$ Hz, $^4J = 2,0$ Hz, CH(2-11)), 7,48 (ddd, 2 H, $^3J = ^3J' = 8,0$ Hz, $^4J = 2,0$ Hz, CH(4-9)), 6,68-6,60 (m, 4 H, CH(3-5-8-10)), 3,67 (s, 8 H, CH_2 (6-7-13-14)).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 159,21 (C1, C12); 147,82 (C2, C11); 137,36 (C4, C9); 113,31 (C3, C10); 106,98 (C5, C8); 44,74 (C6, C7, C13, C14).

1,4-Bis[(3-trifluorométhyl)phényl]pipérazine, 34e¹¹⁷



Rdt : 73 %

Aspect : Huile jaune pâle

Eluant de purification : AcOEt/hexane: 4/96

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,37 (dd, 2 H, $J = J' = 8,0$ Hz, CH(3-14)), 7,18-7,16 (m, 2 H, CH(4-13)), 7,14-7,09 (m, 4 H, CH(2-7-10-15)), 3,38 (s, 8 H, CH_2 (8-9-17-18)).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 151,12 (C1, C16); 131,21 (q, $J = 31,7$ Hz, C5, C11); 129,67 (C3, C14); 124,27 (q, $J = 270,9$ Hz, C6, C12); 119,08 (C4, C13); 116,39 (C2, C15); 112,49; (C7, C10); 48,73 (C8, C9, C17, C18).

²⁰⁷ Hamlin, K. E. ; Weston, A. W. ; Fischer, F. E. ; Michaels, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2734.

¹¹⁷ Nishiyama, M. ; Yamamoto, T. ; Koie, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 617.

RMN ^{19}F (235 MHz, CDCl_3) δ ppm : -63,02.

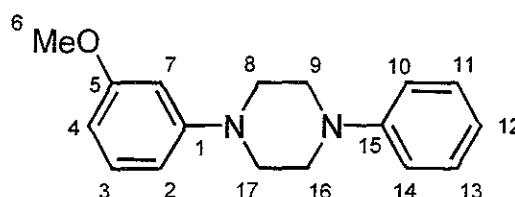
III . 1 . 3 : Synthèse de 1,4-diarylpipérazines dissymétriques à l'aide du catalyseur Ni/bpy (tableau 21)

III . 1 . 3 . 1 : Mode opératoire

***Utilisation du réactif Ni/bpy (9/2/1/3) méthode B à 10 % molaire :** L'alcool activant *t*-AmOH (5 mmoles, 0,44 g) en solution dans 5 mL de THF, est additionné goutte à goutte à une suspension sous agitation de NaH (32,5 mmoles, 1,20 g à 65 %) dans 25 mL du même solvant préalablement portée à 65°C. Après 15 minutes, la *N*-arylpipérazine (27,5 mmoles) en solution dans 5 mL de THF est additionnée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu à reflux pendant 15 minutes avant l'ajout du sel de nickel $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ (2,5 mmoles, 0,45 g) et de la 2,2'-bipyridine (7,5 mmoles, 1,17 g). Après 2 heures à 65°C, le dérivé chloré aromatique (25 mmoles) et le styrène (5 mmoles, 0,52 g) en solution dans 5 mL de THF sont additionnés simultanément au milieu réactionnel. L'évolution de la réaction est contrôlée par CPG.

III . 1 . 3 . 2 : Caractérisation des diarylpipérazines 44

1-(3-Méthoxyphényl)-4-phénylpipérazine, **44a**²¹²



Rdt : 61 %

Aspect : Solide brun

Point de fusion : 118 - 119°C

Eluant de purification : AcOEt/hexane: 4/96

RMN ^1H (250 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,26 (dd, 2 H, $^3J = ^3J' = 7,6$ Hz, CH(11-13)), 7,17 (dd, 1 H, $^3J = ^3J' = 8,4$ Hz, CH(3)), 6,94 (d, 2 H, $^3J = 8,0$ Hz, CH(10-14)), 6,86 (dd, 1 H, $^3J = ^3J' = 7,6$ Hz, CH(12)), 6,57 (dd, 1 H, $^3J = 8,4$ Hz, $^4J = 1,6$ Hz, CH(4)), 6,50 (dd, 1 H, $^4J = 2,4$ Hz, $^4J' = 2,0$ Hz, CH(7)), 6,43 (dd, 1 H, $^3J = 8,4$ Hz, $^4J = 1,6$ Hz, CH(2)), 3,76 (s, 3 H, CH_3 (6)), 3,28 (s, 8 H, CH_2 (8-9-16-17)).

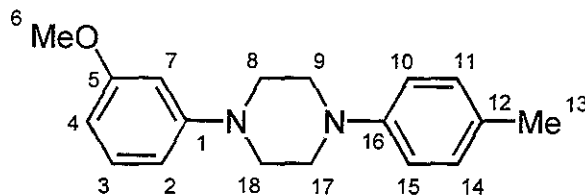
RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 160,47 (C5) ; 152,45 (C1) ; 151,05 (C15) ; 129,72 (C3) ; 129,03 (C11, C13) ; 119,89 (C12) ; 116,16 (C10, C14) ; 108,91 (C4) ; 104,54 (C2) ; 102,61 (C7) ; 55,02 (C6) ; 49,15 (C8, C17) ; 49,11 (C9, C16).

²¹² Brevet, Am. Cyanamid, US 3173917 1960 ; *Chem. Abstr.*, EN, 62, 13160d, 1965.

Spectrométrie de masse haute résolution : $C_{17}H_{20}N_2O$: Théorique (m/z) : 268,1575

Expérimentale (m/z) : 268,1581 (M)⁺.

1-(3-Méthoxyphényl)-4-(4-méthylphényl)pipérazine, 44b



Rdt : 63 %

Aspect : Huile jaune

Eluant de purification : AcOEt/hexane: 4/96

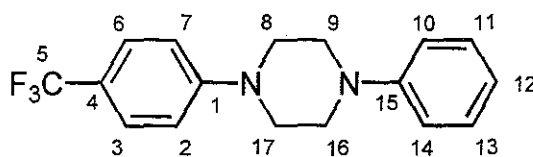
RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 7,18 (dd, 1 H, $^3J = ^3J' = 8,4$ Hz, CH(3)), 7,10 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz, CH(10-15)), 6,92 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz, CH(11-14)), 6,56 (dd, 1 H, $^3J = 8,4$ Hz, $^4J = 2,0$ Hz, CH(4)), 6,50 (dd, 1 H, $^4J = 2,4$ Hz, $^4J' = 2,0$ Hz, CH(7)), 6,42 (dd, 1 H, $^3J = 8,4$ Hz, $^4J = 2,0$ Hz, CH(2)), 3,75 (s, 3 H, CH_3 (6)), 3,28 (s, 4 H, CH_2 (8-18)), 3,26 (s, 4 H, CH_2 (9-17)), 2,29 (s, 3 H, CH_3 (13)).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 161,21 (C5) ; 153,32 (C1) ; 149,18 (C16) ; 130,42 (C3) ; 129,72 (C11, C14) ; 116,82 (C10, C15) ; 109,63 (C4) ; 105,23 (C2) ; 103,44 (C7) ; 55,62 (C6) ; 49,86 (C8, C18) ; 49,51 (C9, C17) ; 20,27 (C13).

Spectrométrie de masse haute résolution : $C_{18}H_{22}N_2O$: Théorique (m/z) : 282,1732

Expérimentale (m/z) : 282,1739 (M)⁺.

1-Phényl-4-[(4-trifluorométhyl)phényl]pipérazine, 44c



Rdt : 46 %

Aspect : Solide blanc

Point de fusion : 162°C

Eluant de purification : AcOEt/hexane: 4/96

RMN 1H (250 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 7,45 (d, 2 H, $J = 8,8$ Hz, CH(3-6)), 7,29 (dd, 2 H, $^3J = ^3J' = 7,6$ Hz, CH(11-13)), 6,97 (d, 2 H, $J = 8,8$ Hz, CH(2-7)), 6,92-6-85 (m, 3 H, CH(10-12-14)), 3,31 (s, 8 H, CH_2 (8-9-16-17)).

RMN ^{13}C (100 MHz, $CDCl_3$) δ ppm : 153,16 (C1) ; 151,67 (C15) ; 129,61 (C11, C13) ; 126,45 (C3, C6) ; 124,91 (q, $J = 294$ Hz, C5) ; 120,48 (C12) ; 120,27 (q, $J = 32$ Hz, C4) ; 116,76 (C10, C14) ; 114,53 (C2, C7) ; 49,35 (C8, C17) ; 49,30 (C9, C16).

RMN ^{19}F (235 MHz) δ ppm : -61,85.

Spectrométrie de masse haute résolution : $\text{C}_{17}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{F}_3$: Théorique (m/z) : 306,1343

Expérimentale (m/z) : 306,1350 (M) $^+$.

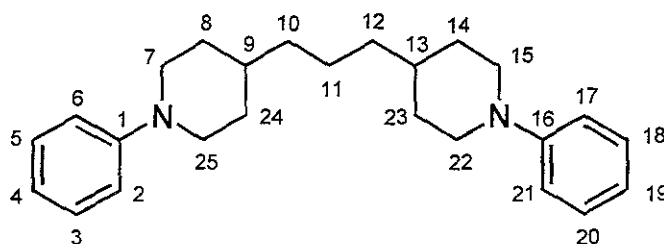
III . 2 : Diarylation de la triméthylène(bis)pipéridine catalysée par le réactif Ni/bpy (tableau 21)

III . 2 . 1 : Mode opératoire

***Utilisation du réactif Ni/bpy (9/2/1/3) méthode B à 10 % molaire :** L'alcool activant *t*-AmOH (5 mmoles, 0,44 g) en solution dans 5 mL de THF, est additionné goutte à goutte à une suspension sous agitation de NaH (32,5 mmoles, 1,20 g à 65 %) dans 25 mL du même solvant préalablement portée à 65°C. Après 15 minutes, la triméthylène(bis)pipéridine (12,5 mmoles, 2,63 g) en solution dans 5 mL de THF est additionnée goutte à goutte. Le milieu réactionnel est maintenu à reflux pendant 15 minutes avant l'ajout du sel de nickel $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ (2,5 mmoles, 0,45 g) et de la 2,2'-bipyridine (7,5 mmoles, 1,17 g). Après 2 heures à 65°C, le dérivé chloré aromatique (50 mmoles) et le styrène (5 mmoles, 0,52 g) en solution dans 5 mL de THF sont additionnés simultanément au milieu réactionnel. L'évolution de la réaction est contrôlée par CPG.

III . 2 . 2 : Caractérisation des produits 43

1-Phényl-4-[3-(1-phényl-4-pipéridinyl)propyl]pipéridine, **43a**



Rdt : 73 %

Aspect : Solide blanc

Point de fusion : 105°C

Eluant de purification : AcOEt/hexane: 4/96

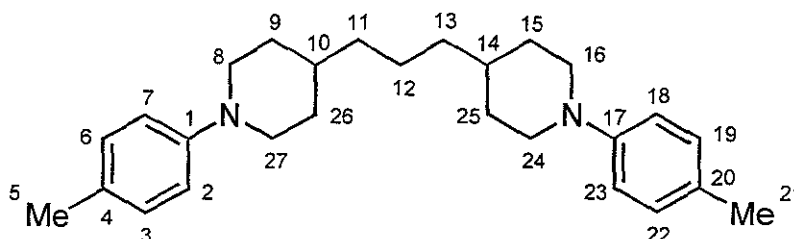
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,22 (dd, 4 H, $^3J = 8,4$ Hz, $^3J' = 7,6$ Hz, CH(3-5-18-20)), 6,92 (d, 4 H, $^3J = 8,4$ Hz, CH(2-6-17-21)), 6,81 (dd, 2 H, $^3J = ^3J' = 7,6$ Hz, CH(4-19)), 3,65 (d, 4 H eq., $^2J = 12,0$ Hz, $\text{CH}_2(7-25-15-22)$), 2,65 (dd, 4 H ax., $^2J = ^3J = 12,0$ Hz, $\text{CH}_2(7-25-15-22)$), 1,77 (d, 4 H eq., $^2J = 12,0$ Hz, $\text{CH}_2(8-24-14-23)$), 1,40-1,22 (m, 12 H, 4 H ax. $\text{CH}_2(8-24-14-23)$, 8 H CH(9-13) $\text{CH}_2(10-11-12)$).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 151,88 (C1, C16) ; 128,93 (C3, C5, C18, C20) ; 119,10 (C4, C19) ; 116,41 (C2, C6, C17, C21) ; 50,01 (C7, C25, C15, C22) ; 36,71 (C10, C12) ; 35,64 (C9, C13) ; 32,25 (C9, C24, C14, C23) ; 23,74 (C11).

Analyse élémentaire : $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_2$: **Théorique (%) :** C, 82,82 ; H, 9,45 ; N, 7,73.

Expérimentale (%) : C, 82,59 ; H, 9,23 ; N, 7,61.

1-(4-Méthylphényl)-4-{3-[1-(4-méthylphényl)-4-pipéridinyl]propyl}pipéridine, 43b



Rdt : 54 %

Aspect : Solide blanc

Point de fusion : 99°C

Eluant de purification : AcOEt/hexane: 4/96

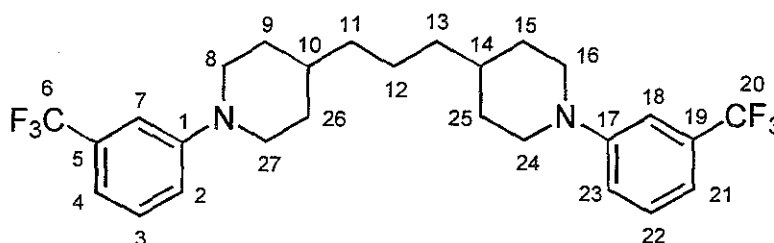
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,04 (d, 4 H, $J = 8,6$ Hz, CH(3-6-19-22)), 6,85 (d, 4 H, $J = 8,6$ Hz, CH(2-7-18-23)), 3,57 (d, 4 H eq., $^2J = 11,6$ Hz, CH_2 (8-27-16-24)), 2,61 (dd, 4 H ax., $^2J = ^3J = 11,6$ Hz, CH_2 (8-27-16-24)), 2,25 (s, 6 H, CH_3 (5-21)) 1,77 (d, 4 H eq., $^2J = 11,6$ Hz, CH_2 (9-26-15-25)), 1,39-1,26 (m, 12 H, 4 H ax. CH_2 (9-26-15-25), 8 H CH(10-14) CH_2 (11-12-13)).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 149,85 (C1, C17) ; 129,45 (C3, C6, C9, C22) ; 128,64 (C4, C20) ; 116,84 (C2, C7, C18, C23) ; 50,67 (C8, C27, C16, C24) ; 36,72 (C11, C13) ; 35,58 (C10, C14) ; 32,31 (C9, C26, C15, C25) ; 23,76 (C12) ; 20,37 (C5, C21).

Analyse élémentaire : $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2$: **Théorique (%) :** C, 83,02 ; H, 9,81 ; N, 7,17.

Expérimentale (%) : C, 82,85 ; H, 9,71 ; N, 7,12.

1-[3-(Trifluorométhyl)phényl]-4-(3-{1-[3-(trifluorométhyl)phényl]-4-pipéridinyl}propyl)pipéridine, 43c



Rdt : 65 %

Aspect : Solide blanc translucide

Point de fusion : 87°C

Eluant de purification : AcOEt/hexane: 4/96

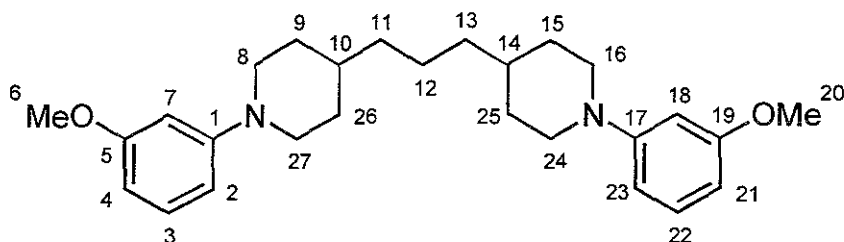
RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,31 (dd, 2 H, $^3J = ^3J = 8,0$ Hz, CH(3-22)), 7,14-7,10 (m, 2 H, CH(4-21)), 7,09-7,01 (m, 4 H, CH(2-7-18-23)), 3,70 (d, 4 H eq., $^2J = 12,4$ Hz, CH_2 (8-27-16-24)), 2,74 (dd, 4 H ax., $^2J = 12,4$ Hz, $^3J = 12,0$ Hz, CH_2 (8-27-16-24)), 1,80 (d, 4 H eq., $^2J = 12,0$ Hz, CH_2 (9-26-15-25)), 1,45-1,24 (m, 12 H, 4 H ax. CH_2 (9-26-15-25), 8 H CH(10-14) CH_2 (11-12-13)).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 151,87 (C1, C17); 131,50 (q, $J = 31,4$ Hz, C5, C19), 129,40 (C3, C22); 124,42 (q, $J = 270,8$ Hz, C6, C20); 119,06 (C4, C21); 115,17 (C2, C23); 112,40 (C7, C18); 49,51 (C8, C27, C16, C24); 36,66 (C11, C13); 35,60 (C10, C14); 32,04 (C9, C26, C15, C25); 23,73 (C12).

Analyse élémentaire : $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{F}_6$: **Théorique (%) :** C, 65,05 ; H, 6,47 ; N, 5,62 ; F, 22,86.

Expérimentale (%) : C, 64,96 ; H, 6,36 ; N, 5,54 ; F, 22,70.

3-(4-{3-[1-(3-Méthoxyphényl)-4-pipéridinyl]propyl}pipéridino)phénylméthyl éther, 43d



Rdt : 78 %

Aspect : Solide blanc

Point de fusion : 103°C

Eluant : AcOEt/hexane: 4/96

RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm : 7,13 (dd, 2 H, $^3J = 8,4$ Hz, $^3J = 8,0$ Hz, CH(3-22)), 6,54 (dd, 2 H, $^3J = 8,4$ Hz, $^4J = 2,0$ Hz, CH(4-21)), 6,47 (dd, 2 H, $^4J = 4,4$ Hz, $^4J = 2,4$ Hz, CH(7)), 6,36 (dd, 2 H, $^3J = 8,0$ Hz, $^4J = 2,0$ Hz, CH(2)), 3,76 (s, 6 H, CH_3 (6-20)), 3,65 (d, 4 H eq., $^2J = 12,4$ Hz, CH_2 (8-27-16-24)), 2,66 (dd, 4 H ax., $^2J = 12,4$ Hz, $^3J = 12,0$ Hz, CH_2 (8-27-16-24)), 1,75 (d, 4 H eq., $^2J = 12,0$ Hz, CH_2 (9-26-15-25)), 1,32-1,22 (m, 12 H, 4 H ax. CH_2 (9-26-15-25), 8 H CH(10-14) CH_2 (11-12-13)).

RMN ^{13}C (100 MHz, CDCl_3) δ ppm : 160,41 (C5, C19); 153,16 (C1, C17); 129,52 (C3, C22); 109,17 (C4, C21); 103,76 (C2, C23); 102,64 (C7, C18); 54,99 (C6, C20); 49,84 (C8, C27, C16, C24); 36,66 (C11, C13); 35,64 (C10, C14); 32,13 (C9, C26, C15, C25); 23,67 (C12).

RMN ^{19}F (235 MHz) δ ppm : -63,11.

Analyse élémentaire : $\text{C}_{27}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_2$: **Théorique (%) :** C, 76,74 ; H, 9,06 ; N, 6,63 ; O, 7,57.

Expérimentale (%) : C, 76,67 ; H, 8,87 ; N, 6,44 ; O, 7,64.

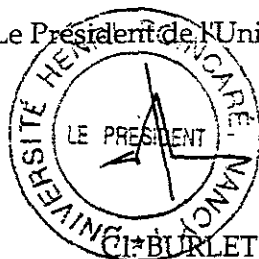
Monsieur BRENNER Eric

DOCTORAT de l'UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY-I
en CHIMIE & PHYSICO-CHIMIE MOLECULAIRES

VU, APPROUVÉ ET PERMIS D'IMPRIMER

Nancy, le 12 novembre 2001 n° 563

Le Président de l'Université



செல்லச்செல்ல

Résumé :

Les travaux décrits dans cette thèse concernent la mise au point d'un nouveau réactif à base de nickel(0) ligandé par la 2,2'-bipyridine (noté Ni/bpy), permettant des réactions d'arylation à partir de dérivés chlorés aromatiques et d'amines. Le catalyseur Ni/bpy, employé généralement à 10 % molaire, permet la préparation d'une large gamme d'amines aromatiques par voie inter- ou intramoléculaire avec d'excellents rendements et dans des temps réactionnels très courts.

Nous avons également montré que, contrairement à tous les catalyseurs utilisant du palladium, le réactif Ni/bpy permettait la monoarylation sélective de diamines en partant de quantités stœchiométriques de réactifs. Une synthèse efficace de *N*-arylpipérazines a ainsi été développée à partir de chlorures d'aryle facilement accessibles.

En complément à ces réactions de monoarylation, des procédés de diarylation permettant la synthèse de *N,N'*-diarylpipérazines symétriques ou dissymétriques ont également été mis au point.

Mots clés :

- Nickel
- Catalyse
- Couplage
- Arylations
- *N*-Arylpipérazine
- *N,N'*-Diarylpipérazine