



HAL
open science

Nouveaux systèmes réducteurs utilisant des hydrosiloxanes comme substitués des hydrures d'aluminium et de bore : application à la réduction des fonctions amides et nitriles

Stéphane Laval

► **To cite this version:**

Stéphane Laval. Nouveaux systèmes réducteurs utilisant des hydrosiloxanes comme substitués des hydrures d'aluminium et de bore : application à la réduction des fonctions amides et nitriles. Autre. Université Claude Bernard - Lyon I, 2011. Français. NNT : 2011LYO10193 . tel-00847353

HAL Id: tel-00847353

<https://theses.hal.science/tel-00847353>

Submitted on 23 Jul 2013

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

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

N° d'ordre : 193 - 2011

Année 2011

THESE DE L'UNIVERSITE DE LYON

Délivrée par

L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

ECOLE DOCTORALE DE CHIMIE

Pour l'obtention du

DIPLOME DE DOCTORAT

Spécialité : chimie

(arrêté du 7 août 2006)

**Nouveaux systèmes réducteurs utilisant des hydrosiloxanes
comme substitués des hydrures d'aluminium et de bore**
Application à la réduction des fonctions amides et nitriles

soutenue publiquement le 30 septembre 2011

par

Stéphane LAVAL

*Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires (ICBMS)
Laboratoire de Catalyse, Synthèse et Environnement (CASYEN)*

Directeur de thèse : Pr. Marc LEMAIRE

JURY :

Dr. Virginie VIDAL

Pr. André VIOUX

Pr. Olivier BAUDOIN

Dr. Dominique DELBRAYELLE

Dr. Gérard MIGNANI

Dr. Wissam DAYOUB

Pr. Marc LEMAIRE

ENSCP Chimie ParisTech

Université Montpellier 2

Université Lyon 1

Minakem

Rhodia Opérations

Université Lyon 1

Université Lyon 1

rapporteur

rapporteur

président

directeur de thèse

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

M. A. Bonmartin

Vice-président du Conseil d'Administration

M. le Professeur G. Annat

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

M. le Professeur D. Simon

Vice-président du Conseil Scientifique

M. le Professeur J-F. Mornex

Secrétaire Général

M. G. Gay

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Directeur : M. le Professeur J. Etienne

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Directeur : M. le Professeur F-N. Gilly

UFR d'Odontologie

Directeur : M. le Professeur D. Bourgeois

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Directeur : M. le Professeur F. Locher

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Directeur : M. le Professeur Y. Matillon

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur P. Farge

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Directeur : M. le Professeur F. Gieres

Département Biologie

Directeur : M. le Professeur F. Fleury

Département Chimie Biochimie

Directeur : Mme le Professeur H. Parrot

Département GEP

Directeur : M. N. Siauve

Département Informatique

Directeur : M. le Professeur S. Akkouche

Département Mathématiques

Directeur : M. le Professeur A. Goldman

Département Mécanique

Directeur : M. le Professeur H. Ben Hadid

Département Physique

Directeur : Mme S. Fleck

Département Sciences de la Terre

Directeur : Mme le Professeur I. Daniel

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Directeur : M. C. Collignon

Observatoire de Lyon

Directeur : M. B. Guiderdoni

Ecole Polytechnique Universitaire de Lyon 1

Directeur : M. P. Fournier

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Directeur : M. G. Pignault

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Directeur : M. le Professeur C. Coulet

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. le Professeur J-C. Augros

Institut Universitaire de Formation des Maîtres

Directeur : M. R. Bernard

REMERCIEMENTS

Je remercie tout d'abord mon directeur de thèse, le Professeur Marc LEMAIRE, pour m'avoir accueilli au sein de son laboratoire et pour m'avoir permis d'effectuer ma thèse dans les meilleures conditions. Merci pour votre confiance, votre disponibilité, votre enthousiasme, vos discussions scientifiques, vos conseils et pour vos encouragements durant ces trois années.

Je remercie également les partenaires industriels MINAKEM et RHODIA qui m'ont fait confiance et m'ont donné l'opportunité de réaliser cette thèse. Je pense tout particulièrement aux Docteurs Frédéric GAUCHET, Patrice DEMONCHAUX, Dominique DELBRAYELLE, Olivier JENTZER, Gérard MIGNANI et Serge RATTON.

Mes remerciements vont également au Docteur Alain FAVRE-REGUILLON qui a été mon encadrant de thèse pendant les deux premières années. Même si nous n'avons pas pu terminer ensemble cette thèse, je suis ravi d'avoir travaillé avec toi. Merci pour ton énergie, tes encouragements, ta disponibilité et tes conseils.

Je n'oublie pas le Docteur Wissam DAYOUB qui fut d'abord mon co-encadrant de thèse pendant deux ans puis mon encadrant pour la dernière année. Merci pour m'avoir transmis ton savoir-faire, merci pour ton encadrement, tes conseils scientifiques mais aussi pour ton écoute, ta gentillesse, tes encouragements et pour avoir joué au tennis avec moi le dimanche après-midi. Sans toi, cette thèse n'aurait pas été la même. Je suis content de t'avoir rencontré. J'espère qu'on aura l'occasion de travailler à nouveau ensemble dans les prochaines années.

Je remercie également les autres membres de l'équipe REDSUP, le Docteur Estelle METAY et Mlle Leyla PEHLIVAN avec qui j'ai pris beaucoup de plaisir à travailler. Je vous souhaite bonne chance pour la suite du projet.

Mes remerciements s'adressent également au Docteur Virginie VIDAL (directrice de recherche à l'Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Paris – Chimie ParisTech), au Professeur André VIOUX (Institut Charles Gerhardt à l'Université de Montpellier 2) et au Professeur Olivier BAUDOIN (Université Claude Bernard Lyon 1, équipe COSMO) pour avoir accepté d'examiner mes travaux de thèse.

Je remercie les personnes avec qui j'ai collaboré durant ma thèse aux services d'analyses de l'ICBMS :

- M. Bernard FENET, Mlle Caroline TOPPAN et M. Christophe GILBERT pour les RMN.
- Dr. Denis BOUCHU, Dr. Florian ALBRIEUX, Mlle Natali Henriques et M. Christian DUCHAMP pour les analyses de masse.

Je tiens également à remercier mes collègues du nouveau laboratoire de Catalyse, Synthèse et Environnement CASYEN (Laboratoire CASO pour les anciens) qui ont toujours été présents quand j'avais besoin d'aide et de conseils et qui ont fait que les journées semblaient toujours trop courtes. Je pense :

- tout d'abord à Emilie, mon binome de laboratoire et de bureau pendant ces trois années. Félicitations, tu as réussi à me supporter et à garder ton calme quand je mettais la pagaille dans le laboratoire. Merci, c'était très agréable de travailler avec toi.
- aux membres permanents et pseudo-permanents du laboratoire : Stéphane (PELLOS), Florence (POPOPOPOWYCZ), Eric (« Je te défonce »), Nicolas, Annick et Marie-Christine (sans qui je n'aurais jamais fait de sport).
- à mes autres compagnons de galère Clément et Yan qui ont commencé cette « aventure » en même temps que moi.
- aux anciens doctorants qui sont devenus Docteurs : Christelle, Stéphanie, Bénédicte et Lei.
- aux nouveaux doctorants : Marco, Adrien, Yin-Jie et Junior (Courage les gars !).
- aux nombreux collègues passés et présents (post-doc, CNAM, techniciens, stagiaires...) qui se sont succédés au laboratoire durant ces trois années : Amélie, Aurélie, Cédric, Delphine, Du Nan, Etienne B., François, Hakimi, Julien, Magalie, Michèle, Romain, Rudolph, Santiago, Simon, Sophie, Stéphanie et Yutta.

Je tiens également à remercier le Professeur Bruno ANDRIOLETTI et son groupe : Catherine (pour les analyses HPLC-Chiral), Eric, Florence (pour l'IR *in situ*), Karolina, Lyonnelle, Youness et Gregory qui ont toujours été accueillants et disponibles.

Enfin, j'ai une pensée pour le personnel (Claude, Nicolas, Damien, Willy...) et les doctorants de l'ICBMS que j'ai cotoyés durant ces trois années passées ici.

LISTE DES ABREVIATIONS

| | |
|-----------------------------------|---|
| %m (%wt.) | pourcentage massique (weight percent) |
| %mol | pourcentage molaire |
| Ac ₂ O | anhydride acétique |
| acac | acétylacétonate |
| AIBN | azobisisobutyronitrile |
| APTS.H ₂ O | acide <i>para</i> -toluènesulfonique monohydraté |
| aq. | aqueux |
| BINAP(O) | oxide de bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtalyle |
| Boc | dicarbonate de di- <i>tert</i> -butyle |
| Catalyseur de Karstedt | 1,1,3,3-tétraméthyl-1,3-divinylidisiloxane Pt[{(CH ₂ =CH)Me ₂ Si } ₂ O] ₂ |
| CI | ionisation chimique |
| Cp ₂ TiF ₂ | difluorotitanocène (C ₅ H ₅) ₂ TiF ₂ |
| CPG | chromatographie en Phase Gaz |
| CPG-SM | chromatographie en Phase Gaz – Spectrométrie de Masse |
| DAM-NH ₂ | 1,1-(4-méthoxyphényl)méthylamine [<i>p</i> -MeOC ₆ H ₄] ₂ CHNH ₂ |
| DIBAL-H | hydrure de diisobutylaluminium |
| DME | diméthoxyéthane |
| DMSO | diméthylsulfoxyde |
| dppe | 1,2-bis(diphénylphosphino)éthane |
| <i>ee</i> | excès énantiomérique |
| EI | impact électronique |
| équiv. | équivalent |
| ESI | ionisation par électrospray |
| h | heure |
| HPLC | chromatographie liquide haute pression |
| LiAlH ₄ | hydrures d'aluminium et de lithium |
| L-Sélectride® | <i>s</i> -butylhydrures de bore et de lithium, LiBH(<i>s</i> -Bu) ₃ |
| <i>m</i> -CPBA | acide <i>mé</i> ta-chloroperbenzoïque |
| min | minute |
| NaAlH ₄ | hydrures d'aluminium et de sodium |
| NaBH ₄ | hydrures de bore et de sodium |
| OAc | acétoxy |
| PMHS | polyméthylhydrosiloxane |
| Pyrr | pyrrolidine |
| rdt | rendement |
| Réactif Vitride® ou Red-Al | bis(2-méthoxyéthoxy)hydrures d'aluminium et de sodium NaAlH ₂ [O(CH ₂) ₂ OCH ₃] ₂ |
| SET | Single Electron Transfer (transfert mono-électronique) |
| t.a. | température ambiante |
| <i>t</i> -BuOK | <i>tert</i> -butylate de potassium |
| Tf ₂ O | anhydride triflique ou anhydride trifluorométhanesulfonique |
| THF | tétrahydrofurane |
| THP | tétrahydropyrane |
| Ti(O <i>i</i> -Pr) ₄ | tétraisopropylate de titane(IV) |
| tlc | thin layer chromatography |
| TMDS | 1,1,3,3-tétraméthylidisiloxane |
| Triflate d'éthyle | trifluorométhanesulfonate d'éthyle |
| V(O)(O <i>i</i> -Pr) ₃ | trisopropylate oxide de vanadium |

SOMMAIRE

| | |
|--|-----------|
| INTRODUCTION GENERALE | 5 |
| CHAPITRE 1. REDUCTION DE LA FONCTION AMIDE | 13 |
| 1. Introduction | 13 |
| 2. Rappels Bibliographiques | 14 |
| 2.1 Réduction de la fonction amide en aldéhyde | 14 |
| 2.2 Réduction de la fonction amide en amine | 20 |
| 2.3 Conclusion | 29 |
| 3. Nouvelle méthode de réduction des amides tertiaires et secondaires en aldéhydes par les hydrosiloxanes | 29 |
| 3.1 Faisabilité et optimisation des conditions de la réaction | 30 |
| 3.2 Exemplification | 32 |
| 3.3 Mécanisme proposé | 36 |
| 3.4 Exemple d'application synthétique : synthèse du 2-(<i>S</i>)-benzyloxypropanal | 43 |
| 3.5 Conclusion | 46 |
| 4. Nouvelle méthode de réduction des amides primaires en amines primaires par les hydrosiloxanes | 46 |
| 4.1 Faisabilité et optimisation des conditions de la réaction | 47 |
| 4.2 Exemplification | 52 |
| 4.3 Mécanisme proposé | 57 |
| 4.4 Exemple d'application synthétique : synthèse de la 2,2,2-trifluoro-éthylamine | 58 |
| 4.5 Conclusion | 61 |
| 5. Conclusion et perspectives | 61 |
| 6. Partie expérimentale | 63 |
| 7. Références bibliographiques | 71 |
| CHAPITRE 2. REDUCTION DE LA FONCTION NITRILE | 77 |
| 1. Introduction | 77 |
| 2. Rappels Bibliographiques | 78 |
| 2.1 Réduction de la fonction nitrile en amine | 78 |
| 2.2 Réduction de la fonction nitrile en aldéhyde | 84 |
| 2.3 Conclusion | 93 |
| 3. Nouvelle méthode de réduction des nitriles en amines primaires par les hydrosiloxanes | 93 |
| 3.1 Faisabilité et optimisation des conditions de la réaction | 94 |
| 3.2 Etude cinétique | 97 |

| | | |
|---|--|------------|
| 3.3 | Exemplification | 98 |
| 3.4 | Mécanisme proposé | 103 |
| 3.5 | Analyse et identification des produits siliciés | 106 |
| 3.6 | Exemples d'application synthétique | 107 |
| 3.7 | Essais de nouveaux métaux | 113 |
| 3.8 | Conclusion | 116 |
| 4. | Nouvelle méthode de réduction des nitriles en aldéhydes par les hydrosiloxanes | 117 |
| 4.1 | Optimisation des conditions de réaction | 117 |
| 4.2 | Exemplification | 121 |
| 4.3 | Mécanisme proposé | 124 |
| 4.4 | Conclusion | 125 |
| 5. | Conclusion et perspectives | 125 |
| 6. | Partie expérimentale | 127 |
| 7. | Références bibliographiques | 133 |
| | | |
| CHAPITRE 3. REDUCTION DE DINITRILES : APPLICATION A LA SYNTHÈSE D'HÉTÉROCYCLES AZOTES SATURES PAR ALKYLATION REDUCTRICE INTRAMOLECULAIRE | | 139 |
| 1. | Introduction | 139 |
| 2. | Bibliographie | 140 |
| 2.1 | Synthèse d'hétérocycles azotés saturés | 140 |
| 2.2 | Réduction de composés dinitriles | 145 |
| 2.3 | Conclusion | 149 |
| 3. | Nouvelles méthodes de synthèse d'hétérocycles azotés (azétidines, pyrrolidines et pipéridines) utilisant les hydrosiloxanes | 149 |
| 3.1 | Synthèse de pyrrolidines : évaluation et optimisation des conditions de la réaction | 149 |
| 3.2 | Synthèse de pyrrolidines : comparaison avec l'hydrogénation catalysée par du Pd/C | 152 |
| 3.3 | Synthèse de pipéridines : évaluation et optimisation des conditions de la réaction | 154 |
| 3.4 | Exemplification : synthèse de dérivés de la pyrrolidine et de la pipéridine | 155 |
| 3.5 | Synthèse de dérivés de l'azétidine : évaluation de la réaction et exemplification | 158 |
| 3.6 | Exemple d'approche synthétique : synthèse de la cyclopropylpipérazine | 160 |
| 4. | Conclusion et perspectives | 163 |
| 5. | Partie expérimentale | 164 |
| 6. | Références bibliographiques | 169 |
| | | |
| CONCLUSION GENERALE | | 175 |

INTRODUCTION GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

Cette introduction a été inspirée des articles « Nouvelles pratiques de la R&D en chimie, chimie durable » de Chimie 2.0 : la nouvelle donne (chapitre de livre en cours de rédaction, auteurs E. Da Silva, W. Dayoub, E. Méta y, F. Popowycz et M. Lemaire) et « Deux exemples de « chimie éco-responsable » de l'actualité chimique (juin-juillet-août 2011 - n° 353-354, auteurs E. Méta y, W. Dayoub, B. Andrioletti et M. Lemaire).

Ces dernières années, les recherches industrielles et académiques ont connu des bouleversements sans précédent liés à la notion de Développement Durable. L'apparition de nouveaux concepts comme l'analyse du cycle de vie, l'économie d'atomes, les principes de la chimie « verte » et du génie chimique « vert », le nouveau règlement REACH (Registration, Evaluation and Authorization of Chemicals, entré en vigueur le 1^{er} juin 2007), l'augmentation du coût des matières premières et les exigences en matière de santé et d'environnement ont obligé les chimistes industriels et académiques à repenser leur mode d'action et de fonctionnement. Aujourd'hui, la chimie doit s'adapter aux nouvelles aspirations sociétales et concevoir des produits et des procédés chimiques qui permettent de réduire ou d'éliminer l'utilisation et la synthèse de substances dangereuses (danger physique, toxicologique ou global).

Parmi les substances dangereuses qu'il est important de remplacer, on peut citer les hydrures d'aluminium et de bore (LiAlH_4 , DIBAL-H, Red-Al, NaBH_4 ...) utilisés à grande échelle (2000 à 3000 tonnes par an) par l'industrie chimique, comme source d'hydrures pour les réactions de réduction. Bien qu'ils soient, dans certaines conditions, efficaces d'un point de vue technologique (rendement et sélectivité), ils restent dangereux et engendrent de nombreux inconvénients au niveau sécurité et environnement : forte réactivité, utilisation de solvants toxiques et hydrosolubles, réaction violente avec l'eau et l'air qui implique de maintenir des conditions de réaction anhydres, hydrolyse du milieu réactionnel exothermique et production de sels métalliques en quantités stœchiométriques. Leur remplacement est ainsi devenu un objectif économique et écologique majeur.

L'hydrogène gazeux est sans doute le réducteur de choix pour remplacer les hydrures métalliques du point de vue économie d'atomes et non-toxicité des sous-produits de réaction. Cependant son utilisation peut être limitée par des problèmes de sélectivité vis-à-vis d'autres fonctions organiques et des conditions de réaction souvent drastiques – haute température et pression élevée – qui nécessitent un équipement spécifique coûteux. Il est donc important de mettre en place de nouvelles méthodes alternatives sélectives qui utilisent des conditions de réaction douces.

Ces dernières années, des dérivés du silicium tels que les hydrosilanes et les hydrosiloxanes (composés possédant une liaison Si-H) dont le déchet ultime est la silice, ont été développés comme une alternative intéressante aux méthodes classiques de réduction. Les alkyl-, alkoxy-, et chloro-hydrosilanes tels que PhSiH_3 , $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ et HSiCl_3 ont été les premiers étudiés car ils présentent l'avantage d'être commerciaux et faciles à préparer. Activés par des métaux de transition ou des fluorures, ils ont été employés pour la réduction d'un grand nombre de fonctions organiques.¹ Si les résultats obtenus selon les méthodes décrites sont très intéressants, le coût des hydrosilanes, leur faible tension de vapeur, leur inflammabilité et leur toxicité limitent leur utilisation à l'échelle industrielle. De plus, ils ont déjà été rapportés pour générer, par redistribution,² du silane (SiH_4), un gaz extrêmement dangereux, toxique, pyrophorique et explosif.³ Par conséquent, des réactifs moins dangereux doivent être considérés et les hydrosiloxanes semblent correspondre à cette demande.

En effet, les hydrosiloxanes ou huiles de silicone hydrogénées (molécules possédant un pont Si-O-Si), issus de l'industrie des silicones, sont connus pour ne pas générer du SiH_4 . Ils sont stables à l'air et à l'eau, peu toxiques et donnent, comme sous-produits de réaction, des polymères de siloxanes linéaires ou réticulés qui peuvent dans certains cas être valorisés. Ces avantages font des hydrosiloxanes, des réactifs particulièrement attractifs. Dans la littérature, les hydrosiloxanes les plus étudiés sont le polyméthylhydrosiloxane (PMHS), un polymère linéaire à longue chaîne, et le 1,1,3,3-tétraméthylidisiloxane (TMDS) (Figure 1). Ces deux réactifs ont déjà été étudiés comme source d'hydrures pour la réduction de fonctions organiques.^{4,5} Cependant, certaines conditions de réaction qui utilisent des solvants hydrosolubles comme le tétrahydrofurane (THF) ou des alcools, des métaux coûteux et/ou toxiques (ruthénium, étain...) et un excès d'hydrures, nécessitent d'être remplacées ou améliorées. Le développement de systèmes réducteurs nouveaux et innovants, associant un hydrosiloxane et un métal de transition, est donc un sujet d'actualité.



Figure 1. Structure du 1,1,3,3-tétraméthylhydrosiloxane (TMDS) et du polyméthylhydrosiloxane (PMHS).

Cette thèse est issue du projet FUI RedSuP (Réducteurs Sûrs et Propres), collaboration entre deux entreprises chimiques (MINAKEM et RHODIA) et le laboratoire CASYEN (ICBMS, UMR 5246). Elle a pour objectif d'explorer les potentialités offertes par des réducteurs de type hydrosiloxanes dans le but de trouver des substituts aux hydrures d'aluminium et de bore. Pour ce faire, la stratégie planifiée vise à l'emploi d'huiles de silicone à motif Si-H tels que le TMDS ou le PMHS (avec des quantités les plus proches de la stœchiométrie de la fonction à réduire), de métaux de transition peu ou non-toxiques (si possible en quantité catalytique) et de solvants peu toxiques tels que le toluène ou des alcanes (si possible des réactions sans solvant pourront être envisagées).

Ce projet qui s'inscrit dans le Développement Durable des procédés industriels en s'affranchissant de l'utilisation de matières premières dangereuses s'appuie sur les résultats obtenus par la société RHODIA et le laboratoire CASYEN dans le domaine de la réduction des oxydes de phosphine. En effet, M. Berthod et C. Petit ont montré au cours de leurs thèses (en partenariat avec la société RHODIA) que le TMDS, en présence de 10 %mol de tétraisopropylate de titane(IV) $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, est capable de réduire les oxydes de phosphine tertiaires et secondaires en phosphines avec d'excellents rendements.^{6,7} Cette transformation, connue pour être difficile,⁸ a mis en évidence l'efficacité de l'association TMDS/ $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$. De plus, l'utilisation d'un hydrosiloxane et d'un catalyseur de titane(IV) non toxique rend ce système réducteur encore plus attractif.

Pour ces travaux de recherche, nous nous sommes attachés à approfondir les connaissances du système TMDS/ $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ pour la réduction d'autres fonctions organiques connues pour être difficiles à réduire : en particulier, les fonctions amides et nitriles. La nature de l'hydrosiloxane et du métal a également été étudiée. Ce présent mémoire se divise alors en trois chapitres :

Le premier traite de la réduction des amides. Dans une première partie, nous avons développé le système $\text{TMDS}/\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ pour la réduction d'amides tertiaires et secondaires en aldéhydes. Dans une deuxième partie, la transformation des amides primaires en amines primaires a été réalisée par le système optimisé $\text{PMHS}/\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$.

Le deuxième chapitre concerne la réduction de la fonction nitrile. Dans une première partie, nous avons développé les systèmes $\text{TMDS}/\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ et $\text{PMHS}/\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ pour la réduction de nitriles en amines primaires. Nous avons également découvert et étudié, dans une deuxième partie, un système associant du TMDS et du $\text{V}(\text{O})(\text{O}i\text{-Pr})_3$ pour transformer sélectivement des nitriles en aldéhydes.

Le troisième aborde la réduction de composés dinitriles par le système $\text{PMHS}/\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$. Cette transformation conduit par une réaction d'alkylation intramoléculaire à la synthèse, en une étape, d'hétérocycles azotés saturés. Des dérivés de la pipéridine, pyrrolidine et azétidine ont été synthétisés par cette méthode.

¹ Larson, G. L.; Fry, J. L. *Ionic and Organometallic-Catalyzed Organosilane Reductions*, John Wiley & Sons, Inc., 2010 by Organic Reactions.

² Pour la redistribution des hydrosilanes, voir: (a) Kourad, M.; Werner, G.; Gudrun, T. Patent WO2010049395, 2010. (b) Lepage, J.-L.; Gérard, S. Patent EP0138670, 1985, FR2552436, 1985. (c) Lockhart, J. C. *Chem. Rev.* **1965**, *65*, 131-151. (d) Sadow, A. D.; Tilley, T. D. *Organometallics* **2001**, *20*, 4457-4459. (e) Franklin, S. H. Patent US3398177, 1968.

³ (a) Berk, S. C.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3751-3753 and *Ibid.* **1993**, *58*, 3221. (b) Wells, A. S. *Organic Process Research & Development* **2010**, *14*, 484.

⁴ (a) Pour une revue sur le PMHS, voir : Lawrence, N. J.; Drew, M. D.; Bushell, S. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 3381-3391; pour l'utilisation de PMHS dans des réactions d'hydrosilylation avec différents métaux de transition, voir : [In] (b) Miura, K.; Tomita, M.; Yamada, Y.; Hosomi, A. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 787-792. [Pd] (c) Rahaim, R. J.; Maleczka, R. E. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8823-8826. (d) Rahaim, R. J.; Maleczka, R. E. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5087-5090. (e) Chandrasekhar, S. Basu, D.; Reddy, C. R. *Synthesis* **2007**, *10*, 1509-1512. [Sn] (f) Lopez, R. M.; Fu, G. C. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 16349-16354. (g) Lawrence, N. J.; Bushell, S. M. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4507-4512. (h) Chelucci, G.; Mironi, D.; Manca, I. *J. Mol. Catalysis A: Chemical* **2005**, *225*, 11-14. [Cu] (i) Jurkauskas, V.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 2892-2893. (j) Chiu, P.; Leung, S. K. *Chem. Commun.* **2004**, 2308-2309. (k) Deutsch, C.; Krause, N.; Lipshutz, B. H. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2916-2927. (l) Lipshutz, B. H. *Synlett* **2009**, *4*, 509-524. [Zn] (m) Mimoun, H.; de Saint Laumer, J.-Y.; Giannini, L.; Scopelliti, R.; Floriani, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6158-6166. (n) Mimoun, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2582-2589. (o) Bette, V.; Mortreux, A.; Lehmann, C. W.; Carpentier, J.-F. *Chem. Commun.* **2003**, 332-333. (p) Ireland, T.; Fontanet, F.; Tchao, G.-G. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 4383-4387. (q) Gérard, S.; Pressel, Y.; Riant, O. *Tetrahedron: Asym.* **2005**, *16*, 1889-1891. [Fe] (r) Shaikh, N. S.; Junge, K.; Beller, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5429-5432. (s) Nishiyama, H.; Furuta, A. *Chem. Commun.* **2007**, 760-762. (t) Sunada, Y.; Kawakami, H.; Imaoka, T.; Motoyama, Y.; Nagashima, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9511-9514. [B] (u) Chandrasekhar, S.; Raji Reddy, Ch.; Nagendra Babu, B. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 9080-9082. (v) Chandrasekhar, S.; Jhatun, S.; Rajesh, G.; Raji Reddy, Ch. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6693-6697. [Ti] Chandrasekhar, S.; Raji Reddy, Ch.; Jagadeeshwar Rao, R.; Madhusudana Rao, J. *Synlett* **2002**, *2*, 349-351. [F] (w) Chuit, C.; Corriu, R. J. P.; Perz, R.; Reyé, C. *Synthesis* **1982**, *11*, 981-984. (x) Kobayashi, Y.; Takahisa, E.; Nakano, M.; Watatani, K. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1627-1634. (y) Nadkarni, D.; Hallissey, J.; Mojica, C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 594-596.

⁵ Pour l'utilisation de TMDS dans des réactions d'hydrosilylation, voir : (a) Aizpurua, J. M.; Lecea, B.; Palomo, C. *Can. J. Chem.* **1986**, *64*, 2342-2347. (b) Chiu, P. *Synthesis* **2004**, *13*, 2210-2215. (c) Zuev, V. V.; de Vekki, D. A.; Kuchaev, A. E.; Vorob'ev, M. V.; Skvortsov, N. K. *Russian Journal of General Chemistry* **2004**, *74*, 1679-1685. (d) Rendler, S.; Oestreich, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 498-504.

⁶ (a) Berthod, M. Thèse de l'Université Claude Bernard Lyon 1, **2004**, n° d'ordre 193-2004. (b) Petit, C. Thèse de l'Université Claude Bernard Lyon 1, **2009**, n° d'ordre 318-2009.

⁷ Pour les publications de M. Berthod et C. Petit, voir : (a) Berthod, M.; Favre-Réguillon, A.; Mohamad, J.; Mignani, G.; Docherty, G.; Lemaire, M. *Synlett.* **2007**, *10*, 1545-1548. (b) Berthod, M.; Lemaire, M.; Favre-Réguillon, A.; Mignani, G. *PCT Int. Appl.* 2008, *WO 2008080833*, *AI 20080710*; *Fr. Demande* 2008, *FR 2910474*, *AI 20080627*. (c) Petit, C.; Favre-Réguillon, A.; Albela, B.; Bonneviot, L.; Mignani, G.; Lemaire, M. *Organometallics* **2009**, *28*, 6379-6382. (d) Petit, C.; Favre-Réguillon, A.; Mignani, G.; Lemaire, M. *Green Chem.* **2010**, *12*, 326.

⁸ (a) Inamoto, T.; Takeyama, T.; Kusumoto, T. *Chem. Lett.* **1985**, 1491-1492. (b) Coumbe, T.; Lawrence, N. J.; Muhammad, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 625-628. (c) Wu, H.-C.; Yu, J.-Q.; Spencer, J. B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4675-4678.

CHAPITRE 1

REDUCTION DE LA FONCTION AMIDE

| | |
|--|-----------|
| 1. Introduction | 13 |
| 2. Rappels Bibliographiques | 14 |
| 2.1 Réduction de la fonction amide en aldéhyde | 14 |
| 2.1.1 Réduction des amides en aldéhydes par les hydrures d'aluminium et de bore | 14 |
| 2.1.2 Réduction des amides en aldéhydes par des systèmes réducteurs autres que les hydrures d'aluminium et de bore | 17 |
| 2.1.3 Réduction des amides en aldéhydes par les hydrosilanes | 18 |
| 2.2 Réduction de la fonction amide en amine | 20 |
| 2.2.1 Réduction des amides en amines par les hydrures d'aluminium et de bore | 20 |
| 2.2.2 Réduction des amides en amines par hydrogénation catalytique | 21 |
| 2.2.3 Réduction des amides en amines par les hydrosilanes et les hydrosiloxanes | 23 |
| 2.3 Conclusion | 29 |
| 3. Nouvelle méthode de réduction des amides tertiaires et secondaires en aldéhydes par les hydrosiloxanes | 29 |
| 3.1 Faisabilité et optimisation des conditions de la réaction | 30 |
| 3.2 Exemplification | 32 |
| 3.3 Mécanisme proposé | 36 |
| 3.4 Exemple d'application synthétique : synthèse du 2-(S)-benzyloxypropanal | 43 |
| 3.5 Conclusion | 46 |
| 4. Nouvelle méthode de réduction des amides primaires en amines primaires par les hydrosiloxanes | 46 |
| 4.1 Faisabilité et optimisation des conditions de la réaction | 47 |
| 4.2 Exemplification | 52 |
| 4.3 Mécanisme proposé | 57 |
| 4.4 Exemple d'application synthétique : synthèse de la 2,2,2-trifluoro-éthylamine | 58 |
| 4.5 Conclusion | 61 |
| 5. Conclusion et perspectives | 61 |
| 6. Partie expérimentale | 63 |
| 7. Références bibliographiques | 71 |

CHAPITRE 1. REDUCTION DE LA FONCTION AMIDE

1. Introduction

La fonction amide est une fonction robuste, relativement inerte vis-à-vis de nombreux réactifs.⁹ Cependant, lorsque le groupement carbonyle de la fonction amide est attaqué par un hydrure, il donne un intermédiaire tétracoordiné qui peut se réarranger de deux façons : (1) par le clivage de la liaison C-N, conduisant ainsi à un aldéhyde qui peut éventuellement être réduit en alcool (voie A). (2) par le clivage de la liaison C-O, produisant ainsi un cation iminium qui est le précurseur d'une amine (voie B, Schéma 1). La formation d'aldéhyde (et/ou d'alcool) et d'amine dépend de la nature du réducteur utilisé et également de la nature des substituants portés par l'atome d'azote.

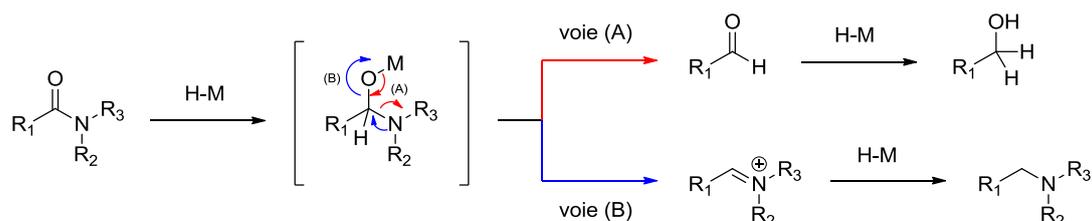


Schéma 1. Mécanisme général pour la réduction des amides par des hydrures.

Aujourd'hui, un grand nombre de méthodes existe pour réduire cette fonction de façon sélective. Cependant, la recherche de nouveaux procédés plus respectueux de l'environnement, moins coûteux, plus sélectifs et compatibles avec d'autres groupements fonctionnels reste importante.

Les méthodes de la littérature seront décrites dans la première partie de ce chapitre. Ensuite, les travaux réalisés au laboratoire concernant la réduction des amides par les hydrosiloxanes seront exposés : la réduction des amides tertiaires et secondaires en aldéhydes dans une deuxième partie et la réduction des amides primaires en amines dans une troisième partie. Enfin, les perspectives envisagées seront discutées dans une quatrième partie.

2. Rappels Bibliographiques

2.1 Réduction de la fonction amide en aldéhyde

Dans la littérature, la réduction de la fonction amide en aldéhyde est le plus souvent réalisée par des hydrures d'aluminium et de bore. D'autres systèmes qui n'utilisent pas ces hydrures ont également été décrits. Deux exemples, seulement, ont été trouvés lorsque la source d'hydrures est un hydrosiloxane.

2.1.1 Réduction des amides en aldéhydes par les hydrures d'aluminium et de bore

Les hydrures d'aluminium ont beaucoup été étudiés pour la réduction de la fonction amide en aldéhyde. LiAlH_4 et NaAlH_4 ont été les premiers étudiés mais des problèmes de sélectivité – présence d'alcool et d'amine – diminuent le rendement en aldéhyde.¹⁰ Dans le but d'améliorer la sélectivité de la réaction, des groupements alkyl, alkoxy et amino ont été introduits sur les hydrures d'aluminium pour développer de nouvelles classes d'agents réducteurs. Le (diéthyl)hydrure d'aluminium et de sodium $\text{NaAlH}_2(\text{Et})_2$ a été rapporté pour réduire les amides tertiaires aromatiques et aliphatiques en aldéhydes avec d'excellents rendements à température ambiante.¹¹ Les (alkoxy)hydrures d'aluminium $\text{LiAlH}_2(\text{OEt})_2$, $\text{LiAlH}(\text{OEt})_3$,^{12a} et $\text{NaAlH}_2(\text{OCH}_2\text{CH}_2\text{OCH}_3)_2$,^{12b,c} aussi appelé réactif Vitride®, ont également été développés pour la réduction d'amides tertiaires. Par exemple, la réduction de *N,N*-diméthylamides **1** en aldéhydes a été rapportée par H. C. Brown en 1959.^{12a} Après traitement acide, l'isolement des aldéhydes sous forme d'hydrazones **2** permet d'obtenir de meilleurs rendements (Schéma 2).

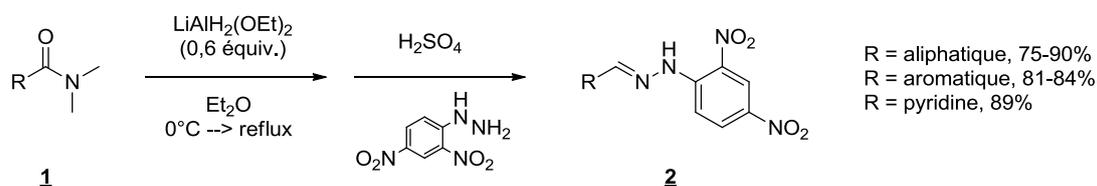


Schéma 2. Réduction de *N,N*-diméthylamides **1** par $\text{LiAlH}_2(\text{OEt})_2$. Formation d'aldéhydes isolés sous la forme d'hydrazones **2**.^{12a}

J. Cha *et coll.* ont développé les (amino)hydrures d'aluminium $\text{LiAlH}(\text{NEt})_3$ **3a**, $\text{NaAlH}(\text{NEt})_3$ **3b**, $\text{LiAlH}(\text{NC}_5\text{H}_{10})_3$ **4a** et $\text{NaAlH}(\text{NC}_5\text{H}_{10})_3$ **4b** (Figure 2) pour la réduction d'amides primaires aromatiques et aliphatiques en aldéhydes.^{13,14} Sauf cas particulier, les rendements décrits sont moyens et il est aussi noté que la nature du contre-ion (Li ou Na) n'a que peu ou

pas d'influence sur les rendements. Enfin, le bis(4-méthyl-1-pipéridinyl)hydrure d'aluminium **5** (Figure 2) a été mis au point par T. Mukaiyama pour la réduction des amides tertiaires en aldéhydes.¹⁵

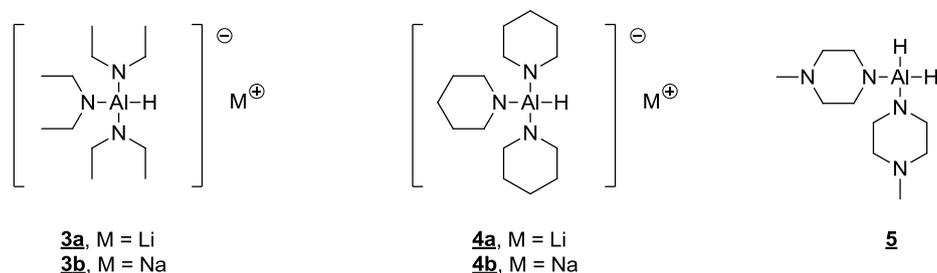


Figure 2. (Amino)hydrures d'aluminium développés par J. Cha^{13,14} et T. Mukaiyama¹⁵ pour la réduction d'amides en aldéhydes.

La nature du substituant porté par l'atome d'azote de la fonction amide joue un rôle important sur la sélectivité de la réaction. Ces dernières années, des dérivés d'amides ont été synthétisés spécialement pour favoriser la réduction en aldéhydes. En général, l'atome d'azote de la fonction amide possède un substituant qui permet de stabiliser l'intermédiaire réactionnel pour donner, après hydrolyse, l'aldéhyde comme produit final. Plus précisément, les *N*-acylcarbazoles,¹⁶ *N*-acylimidazoles,¹⁷ 1-acylaziridines,¹⁸ 1-acyl-3,5-diméthylpyrazoles,¹⁹ *N*-méthylanilides,²⁰ amides morpholine,²¹ 3-acyl-thiazolidine-2-thiones²², *N*-acyl-saccharine²³ et le *N*-[2-(diméthylamino)éthyl]-*N*-méthyl amide²⁴ sont réduits par les hydrures d'aluminium en aldéhydes correspondants avec de meilleurs rendements. Les plus communs sont les *N*-méthoxy-*N*-méthylamides **6**, aussi appelés amides de Weinreb (Schéma 3).²⁵ L'atome oxygène du groupement méthoxy porté par l'atome d'azote joue un rôle important puisqu'il se chélate au métal pour former un intermédiaire cyclique **7** stable, empêchant ainsi toute réduction supplémentaire.

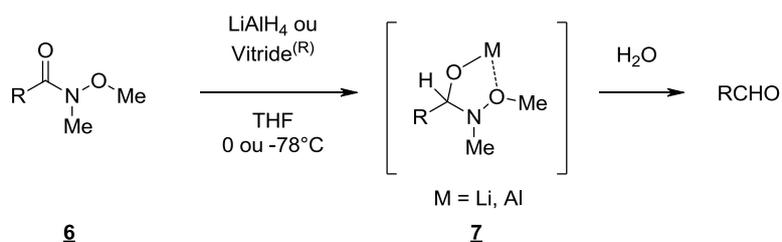


Schéma 3. Schéma général de la réduction de *N*-méthoxy-*N*-méthylamides **6** (amides de Weinreb) en aldéhydes par LiAlH₄ ou le réactif Vitride®.²⁵

Le DIBAL-H a également été étudié pour la réduction d'amides en aldéhydes. Associé avec du *n*-butyllithium, il réduit les amides tertiaires mais laisse intact les amides secondaires et primaires.²⁶ D'autres dérivés du DIBAL-H tels que les di-*iso*-butyl-*tert*-butoxyhydrure d'aluminium et de lithium **8a**, de sodium **8b**, ou de potassium **8c** ont été développés par D. K. An pour la réduction de *N,N*-diméthylamides **9** en aldéhydes (Schéma 4).²⁷ Il est noté que la nature du contre-ion (Li, Na, K) est importante puisque les sels de lithium et de sodium donnent de très bons rendements alors que le sel de potassium ne réagit pas.

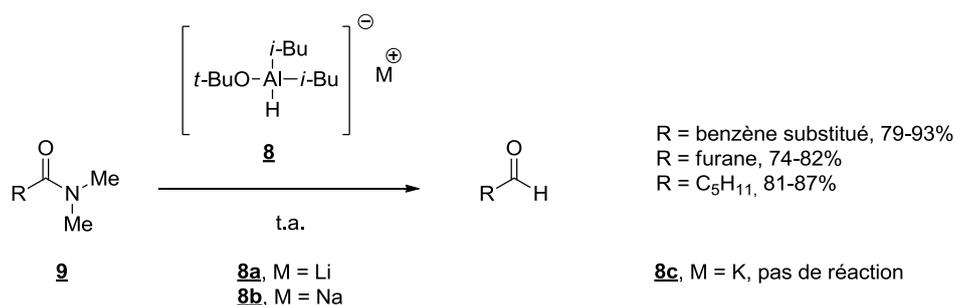


Schéma 4. Réduction d'amides tertiaires en aldéhydes par le di-*iso*-butyl-*tert*-butoxyhydrure d'aluminium métallique (M = Li, Na).²⁷

Les hydrures de bore ont été peu étudiés dans la littérature pour la réduction d'amides en aldéhydes. Les dialkylboranes stériquement encombrés bis(1,2-diméthylpropyl)borane et dicyclohexylborane réduisent les amides tertiaires en aldéhydes avec de très bons rendements.²⁸ Les amides tertiaires peuvent également être activés par du triflate d'éthyle **10**. Le cation iminium **11** ainsi formé est réduit en aldéhyde par le L-Sélectride® LiBH(*s*-Bu)₃ **12** (Schéma 5).²⁹

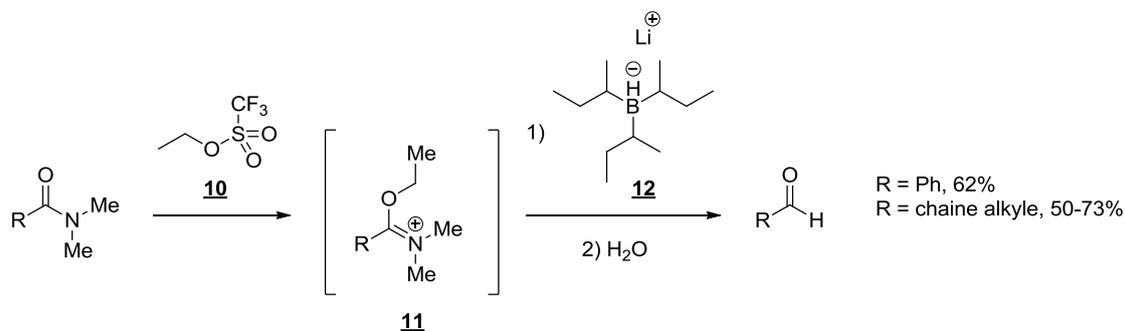


Schéma 5. Réduction des amides tertiaires en aldéhydes par le système EtOTf **10**/L-Sélectride® **12**.²⁹

2.1.2 Réduction des amides en aldéhydes par des systèmes réducteurs autres que les hydrures d'aluminium et de bore

D'autres méthodes qui n'utilisent pas les hydrures d'aluminium et de bore ont aussi été développées pour réduire les amides en aldéhydes. R. A. Benkeser et *coll.* ont mis au point une méthode électrochimique pour la réduction d'amides aliphatiques en aldéhydes.³⁰ L'association chlorure de lithium/méthylamine/éthanol (source de proton) réduit les amides tertiaires et secondaires avec des rendements faibles (~50%) et les amides primaires partiellement (~25%). De plus, la présence d'alcool est parfois observée.

Le métal lithium directement introduit dans la méthylamine réduit également les amides tertiaires en aldéhydes avec des rendements moyens, expliqués par une réaction secondaire de trans-amidation.³¹ Les amides secondaires et primaires sont quant à eux réduits avec des rendements médiocres dans ces mêmes conditions.

En 1992, Y. Kamochi et T. Kudo ont montré que l'iodure de samarium(II) (SmI_2) en présence d'acide phosphorique aqueux (85% H_3PO_4) transfère facilement un électron permettant ainsi la réduction d'amides primaires aromatiques en aldéhydes avec de très bons rendements. Un mécanisme mettant en jeu deux transferts mono-électronique (*SET*) consécutifs est proposé par les auteurs (Schéma 6).³²

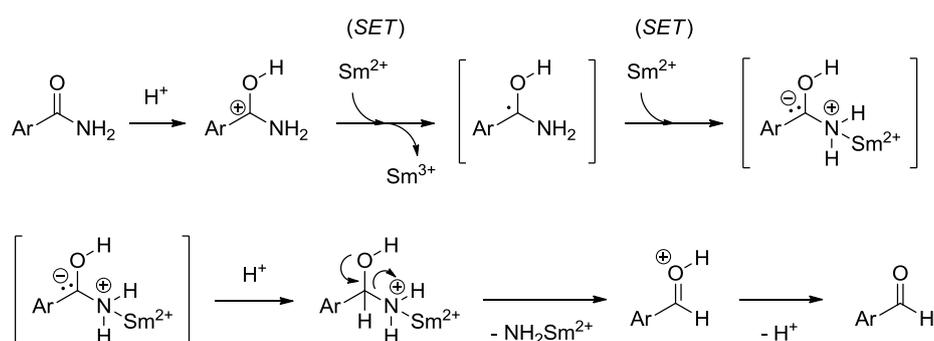


Schéma 6 .Mécanisme proposé par Y. Kamochi et T. Kudo pour la réduction des amides primaires aromatiques en aldéhydes par l'iodure de samarium(II) en milieu acide.³²

Enfin une méthode de zirconation hydrogénante a été développée par les équipes de B. Ganem et G. I. Georg.³³ Cette méthode, utilise le réactif de Schwartz, $\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{H})\text{Cl}$, en quantité stœchiométrique. Le zirconium réagit avec le carbonyle de la fonction amide pour donner un intermédiaire hémiaminal **13** stable (par coordination de l'atome d'azote avec le métal) qui est

ensuite hydrolysé en aldéhyde. Les rendements sont élevés avec les amides tertiaires dont les amides de Weinreb et plus faibles avec les amides secondaires et primaires (Schéma 7).

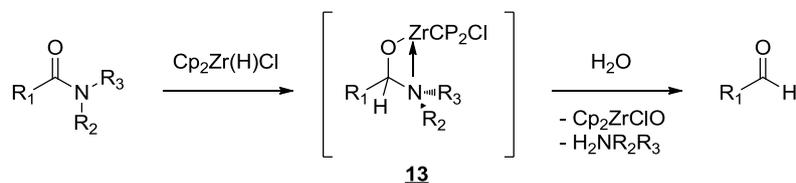


Schéma 7. Mécanisme proposé par G. I. Georg pour la zirconation hydrogénante d'amides en aldéhydes.^{33e}

2.1.3 Réduction des amides en aldéhydes par les hydrosilanes

En 1996, S. L. Buchwald a décrit la réduction d'amides *N,N*-disubstitués en aldéhydes à température ambiante par le système réducteur utilisant du diphenylsilane Ph_2SiH_2 (2,2 Si-H/amide) et du $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (1,0 équiv./amide).³⁴ Dans ces conditions, des substrats possédant des groupements alcènes, alcynes, alcools protégés, nitriles, époxydes et thiophènes ont été réduits sélectivement avec des rendements allant de 50 à 90%. Un amide secondaire a également été réduit avec un excellent rendement (90%). Cependant, cette méthode est limitée aux amides tertiaires et secondaires possédant un proton énolisable en position α du carbonyle. En effet, il est précisé que la réduction d'amides ne possédant pas de proton énolisable en position α conduit à un mélange d'aldéhyde et d'alcool. Cette condition est expliquée par S. L. Buchwald par un mécanisme dans lequel il est nécessaire de former une énamine intermédiaire **14** qui est finalement hydrolysée en aldéhyde (Schéma 8).

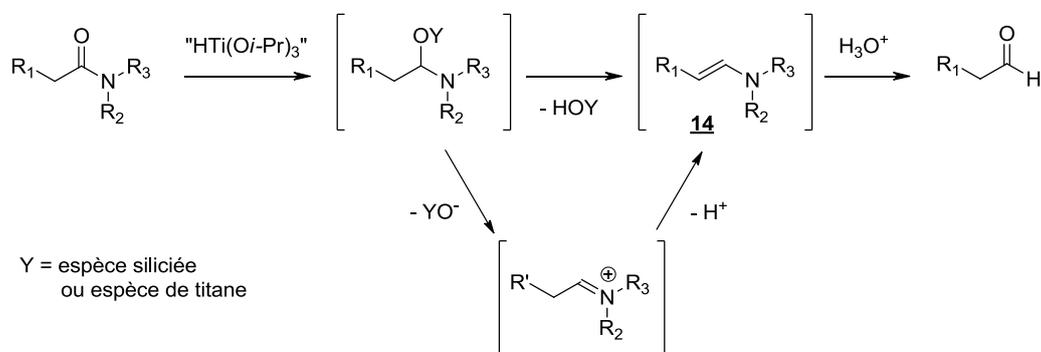


Schéma 8. Mécanisme proposé par S. L. Buchwald pour la réduction des amides tertiaires aliphatiques en aldéhydes par le système $\text{Ph}_2\text{SiH}_2/\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$.³⁴

Enfin, en 2004, J. F. Harrod a observé le clivage de la liaison carbone-azote lors de la réduction à température ambiante d'acétamides tertiaires en amines par le méthylphénylsilane (MePhSiH_2 , 4,0 Si-H/amide) en présence d'un catalyseur de titane(IV) de type titanocène Cp_2TiF_2 (2 – 5 %mol).³⁵ Cette réaction d'hydrogénolyse conduit à la formation de l'aldéhyde. Cependant, les rendements sont faibles car l'hydrogénolyse est une réaction secondaire. Dans le cas particulier du *N*-méthyl-*N*-(2-pyridine)-acétamide **15** (Schéma 9), elle devient la réaction principale puisque l'aldéhyde est récupéré avec un rendement quantitatif. Le clivage de la liaison C-N est expliqué par un mécanisme dans lequel l'hydrure de titane(III) **16** préalablement formé réagit avec la double liaison C=O de l'amide pour donner un intermédiaire hémiaminal **17** stabilisé par coordination du titane(III) avec les deux atomes d'azote du substrat. L'aldéhyde est libéré en fin de réaction par hydrolyse.

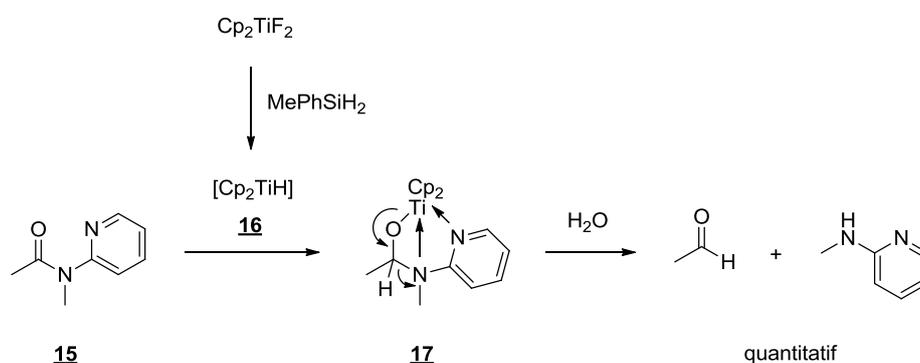


Schéma 9. Mécanisme proposé par J. F. Harrod pour la réduction *N*-méthyl-*N*-(2-pyridine)-acétamide **15** par le système $\text{MePhSiH}_2/\text{Cp}_2\text{TiF}_2$.^{35b}

Les méthodes développées par S. L. Buchwald³⁴ et J. F. Harrod³⁵ pour la réduction d'amides en aldéhydes en utilisant un hydrosilane comme source d'hydrures sont novatrices mais possèdent des inconvénients : (1) la nécessité d'un proton en position α qui rend la méthode de S. L. Buchwald inapplicable aux amides aromatiques. (2) concernant le système réducteur développé par J. F. Harrod, l'aldéhyde n'est que le produit secondaire de la réaction sauf dans le cas particulier du *N*-méthyl-*N*-(2-pyridine)-acétamide **15**. (3) l'utilisation d'hydrosilanes, plus dangereux que les hydrosiloxanes.³⁶

2.2 Réduction de la fonction amide en amine

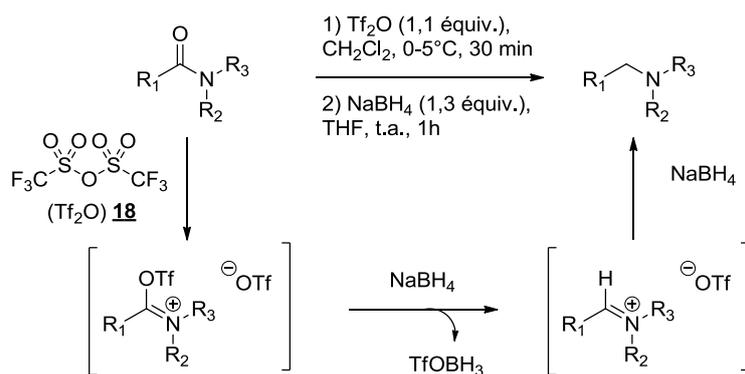
Dans la littérature, les réactions les plus anciennes décrivant la réduction de la fonction amide en amine utilisent soit des hydrures d'aluminium et de bore soit l'hydrogène moléculaire. Plus récemment, les hydrosilanes et hydrosiloxanes ont été employés comme sources d'hydrures pour ce type de transformation.

2.2.1 Réduction des amides en amines par les hydrures d'aluminium et de bore

Parmi les hydrures métalliques utilisés pour la réduction de la fonction amide, nous trouvons les hydrures d'aluminium tels que LiAlH_4 , $\text{Li}(\text{MeO})_3\text{AlH}$ et AlH_3 .³⁷ Le problème des hydrures d'aluminium, outre leur dangerosité et le traitement des déchets induits, sont les conditions de réaction qui limitent leur tolérance vis-à-vis d'autres groupements fonctionnels et la possibilité d'avoir des réactions secondaires comme le clivage de la liaison C-N.³⁸

Les hydrures de bore tels que le diborane et les complexes $\text{BH}_3\text{-SMe}_2$ et $\text{BH}_3\text{-THF}$ réduisent tous les types d'amides en amines à température ambiante.^{39,40} Le borohydrure de sodium NaBH_4 qui est un hydrure de bore plus doux réduit aussi les amides dans des solvants éthers (type glyme) ou pyridine mais une température élevée (120-290°C) est nécessaire.⁴¹ L'association NaBH_4 avec un métal de transition tel que TiCl_4 ,⁴² ZrCl_4 ,⁴³ ou CuCl_2 ⁴⁴ permet d'augmenter sa réactivité et ainsi diminuer la température de réaction. NaBH_4 a également montré une meilleure réactivité lorsque la réduction a lieu à reflux soit dans l'acide trifluoroacétique⁴⁵ soit dans l'éthanedithiol.⁴⁶ D'autres hydrures de bore tels que le borohydrure de lithium⁴⁷ ou les amino-borohydrure $\text{Li}(i\text{-Pr}_2\text{N})\text{BH}_3$ ⁴⁸ ou $n\text{-Bu}_4\text{NBH}_4$ ⁴⁹ ont également été étudiés pour la réduction d'amides en amines.

Enfin, une méthode alternative, en deux étapes, consiste à activer la fonction amide en cation iminium qui est ensuite réduit par le borohydrure de sodium. Les activateurs utilisés sont le sel de trifluoroborure de triéthylxonium ($\text{Et}_3\text{O}^+\text{BF}_4^-$),⁵⁰ le pentachlorure de phosphore ou l'oxyde de trichlorophosphine⁵¹ ou encore l'anhydride triflique **18** (Schéma 10).⁵² La réduction du cation iminium peut également être réalisée par le système zinc/éthanol ou des dérivés de la 1,4-dihydropyridine.⁵³

Schéma 10. Réduction d'amides tertiaires et secondaires en amines par le système Tf_2O **18**/ $NaBH_4$.⁵²

2.2.2 Réduction des amides en amines par hydrogénation catalytique

En 1932, K. Folkers et H. Adkins ont mis au point l'hydrogénation des amides en amines catalysée par du chromate de cuivre $CuCrO_4$.⁵⁴ Les conditions de réaction sont drastiques (350 bars d'hydrogène et une température de réaction de 250 à 400°C), la quantité de catalyseur importante (20 % en poids) et dans le cas des amides primaires, des problèmes de sélectivité ont été constatés. En effet, des produits secondaires tels que l'alcool **19** et les amines secondaires **20** et tertiaires **21** ont été observés (Schéma 11 : mécanisme proposé par R. Whyman⁵⁵). La formation de ces produits de réaction est plus favorable dans le cas des amides primaires et est souvent expliquée par la formation des intermédiaires amino-alcool **22** et imine **23**. L'attaque nucléophile de l'amine **24** sur l'imine intermédiaire **23** libère de l'ammoniac pour donner l'imine secondaire **25**. Cette dernière est ensuite réduite en amine secondaire **20** qui peut elle aussi réagir avec l'imine **23** et de la même manière former l'amine tertiaire **21**.

La formation des amines secondaires et tertiaires a également beaucoup été observée lors de l'hydrogénation catalytique de la fonction nitrile (cf. Chapitre 2). Il est maintenant bien établi que l'addition d'ammoniac ou d'une base appropriée permet de réduire voire éliminer la formation de ces produits secondaires.⁵⁶ Par exemple, dans le cas de l'hydrogénation catalysée par du chromate de cuivre, l'ajout d'une amine améliore grandement la sélectivité de l'amine primaire.⁵⁷

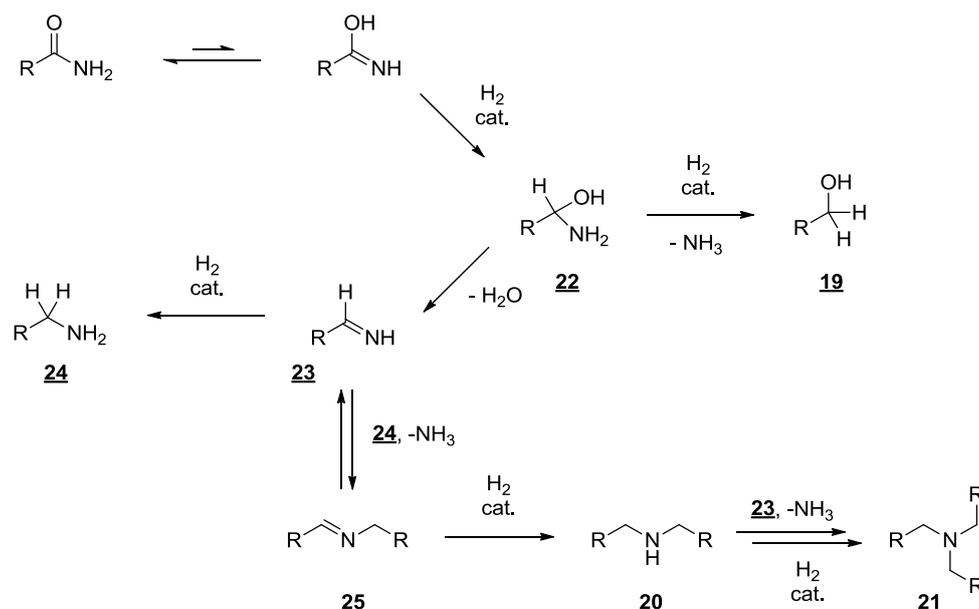


Schéma 11. Mécanisme proposé par R. Whyman pour l'hydrogénation des amides primaires en amines primaires expliquant la formation des différents sous-produits.⁵⁵

L'hydrogénation catalysée par l'oxyde de rhénium(VI) (~205 bars, 185-200°C)^{58a} ou un complexe de ruthénium (40 bars H₂, 100-164°C)^{58b} a également été décrite.

Enfin, des catalyseurs « bimétalliques » qui utilisent le comportement synergique de deux métaux ont été développés pour l'hydrogénation des amides. En 1988, un brevet britannique a décrit le complexe Pd/Re (130 bars H₂, 200°C) pour la réduction des amides mais des problèmes de sélectivité ont été observés. Plus récemment, de meilleures sélectivités ont été obtenues avec un complexe bimétallique Rh/Re (~100 bars H₂, 160-180°C) pour la réduction des amides tertiaires, secondaires et primaires **26** en amines **27** (Schéma 12).⁵⁹ Néanmoins, dans ces conditions, les substrats aromatiques sont totalement hydrogénés.

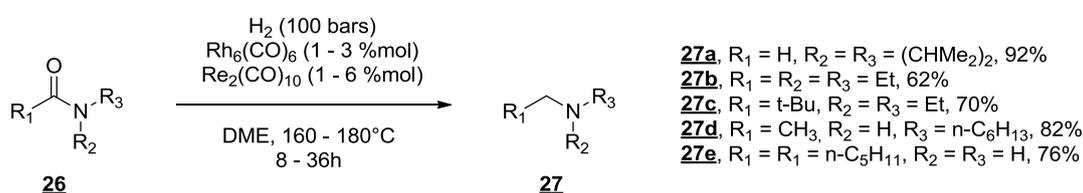


Schéma 12. Réduction d'amides tertiaires, secondaires et primaires en amines par hydrogénation en présence d'un complexe bimétallique Rh/Re.⁵⁹

Enfin, deux familles de catalyseurs hétérogènes Rh/Mo^{55a} et Ru/Mo^{55b} ont été développées pour la réduction sélective d'amides en amines. Même si les cycles benzéniques sont réduits dans ces conditions de réaction, la sélectivité et les rendements en amines primaires sont très bons. Il est également noté que l'ordre décroissant de réactivité des différentes classes d'amides est : amides primaires > amides tertiaires >> amides secondaires.

2.2.3 Réduction des amides en amines par les hydrosilanes et les hydrosiloxanes

La réduction des amides tertiaires en amines par les hydrosilanes et les hydrosiloxanes n'a été étudiée de façon intensive que depuis ces dix dernières années. Pourtant, le premier exemple a été décrit en 1971 par R. A. Benkeser.⁶⁰ Les amides tertiaires ont été plus étudiés que les amides secondaires et primaires.

Les amides tertiaires

En 1971, R. A. Benkeser a montré que le trichlorosilane (2,4 Si-H/amide) activé par la tri-*n*-propylamine (1,2 équiv.) est capable de réduire les amides tertiaires aromatiques en amines correspondantes.⁶⁰ Par exemple, la réduction du *N,N*-diméthylbenzamide **28** conduit à l'aminosilane **29** où le silicium est lié au carbone qui porte le groupement carbonyle (Schéma 13). Cet aminosilane donne la *N,N*-diméthylbenzylamine **30** après clivage par la potasse alcoolique.⁶¹ En plus de nécessiter une température de réaction élevée (115°C), l'association Cl₃SiH/*N*(*n*-Pr)₃ réduit difficilement les amides tertiaires aliphatiques et les amides secondaires. Les amides primaires, eux, ne sont pas réduits.

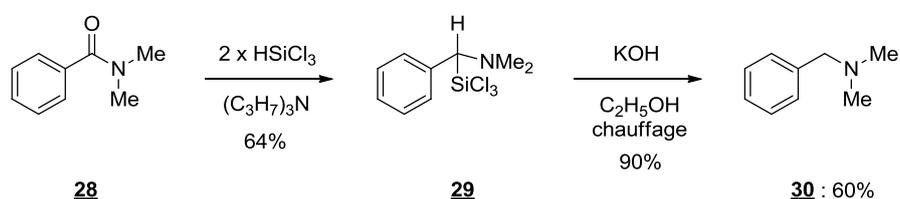


Schéma 13. Réduction du *N,N*-diméthylbenzamide **28** en *N,N*-diméthylbenzylamine **30** par le système HSiCl₃/*N*(*n*-Pr)₃.⁶⁰

En 1998, plusieurs complexes de rhodium ont été étudiés avec le diphénylsilane (5,0 Si-H/amide) pour la réduction d'amides tertiaires en amines. L'hydruure de rhodium $\text{RhH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ (0,1 %mol) a donné les meilleurs résultats et plusieurs amides tertiaires aromatiques et aliphatiques ont été réduits avec des rendements de 65 à 98%.⁶² Un grand nombre de complexes métalliques des groupes VI B à VIII B tels que des complexes de manganèse, rhénium, ruthénium, osmium, rhodium, iridium, palladium et platine ont également été testés pour la réduction d'amides tertiaires par le triéthylsilane Et_3SiH .⁶³ La présence d'un co-catalyseur tel que l'iodure d'éthyle ou la diéthylamine est nécessaire pour avoir de très bons rendements.

J. F. Harrod a étudié le titanocène Cp_2TiX_2 ($\text{X} = \text{F}$ ou Me) pour catalyser la réduction d'amides tertiaires par le méthylphénylsilane MePhSiH_2 (4,0 Si-H/amide).³⁵ En fonction des paramètres de réaction, plusieurs produits ont été observés : la diamine vicinale provenant d'une réaction de couplage radicalaire, l'amine tertiaire provenant de la réduction de l'amide et l'aldéhyde issu de l'hydrogénolyse de la liaison C-N. Bien que les amides tertiaires aromatiques donnent les diamines vicinales comme produits majoritaires, les dérivés acétamides **31** sont réduits en amines tertiaires **32** avec une meilleure sélectivité (Schéma 14).

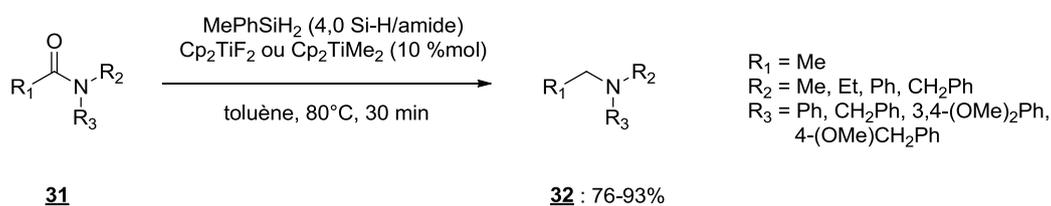


Schéma 14. Réduction d'acétamides-*N,N*-disubstituées **31** en amines tertiaires **32** par MePhSiH_2 en présence d'un catalyseur titanocène.³⁵

Les systèmes réducteurs MoO_2Cl_2 (10 %mol)/ PhSiH_3 (6,0 Si-H/amide)⁶⁴ et InBr_3 (5 %mol)/ Et_3SiH (4,0 Si-H/amide)⁶⁵ ont également été développés pour catalyser l'hydrosilylation des amides tertiaires. Dans le cas du molybdène, le PMHS a donné des résultats similaires à ceux obtenus avec le phénylsilane. Pour le bromure d'indium, la substitution du triéthylsilane par le TMDS a donné des rendements plus faibles. De plus, le système $\text{InBr}_3/\text{Et}_3\text{SiH}$ tolère les atomes de brome, le motif cyclopropane et la fonction nitrile. Récemment, le complexe de ruthénium $\text{RuCl}_3/\text{dppe}$ (0,1 %mol) a été décrit pour catalyser la réduction des amides tertiaires aliphatiques en amines par le PMHS (2,0 Si-H/amide).⁶⁶

Durant ces dix dernières années, H. Nagashima s'est beaucoup intéressé à l'hydrosilylation des amides tertiaires catalysée par différents métaux tels que du ruthénium,⁶⁷ du platine,⁶⁸ de l'iridium⁶⁹ et du fer.⁷⁰ Il a d'ailleurs développé le cluster de ruthénium **33**, qui s'est avéré efficace pour catalyser la réduction d'amides tertiaires en amines soit par le diméthyléthylsilane Me₂EtSiH (2,4 Si-H/amide), le diméthylphénylsilane Me₂PhSiH (3,5 Si-H/amide) ou le PMHS (4,4 Si-H/amide) (Schéma 15).⁶⁷ Dans ce cas, l'utilisation du PMHS a permis une meilleure séparation de l'amine des sous-produits siliciés et du métal car il réticule au cours de la réaction en encapsulant les résidus métalliques.

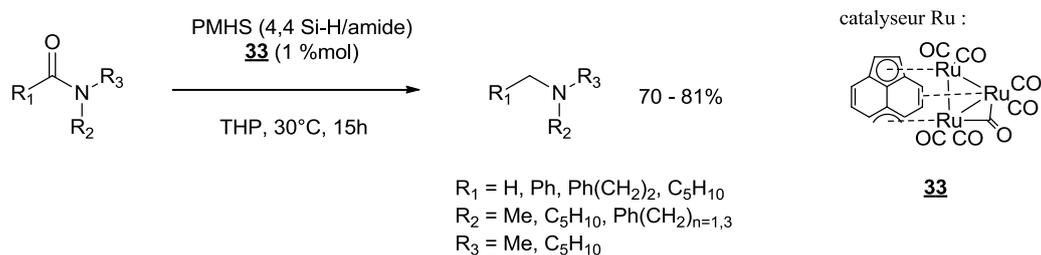


Schéma 15. Réduction d'amides tertiaires en amines par le système PMHS/cluster de ruthénium **33** développé par H. Nagashima.^{67b}

Les amides tertiaires sont également réduits en amines par le TMDS et le PMHS en présence d'acide chloroplatinique H₂PtCl₆.6H₂O ou du catalyseur de Karstedt Pt[{(CH₂=CH)Me₂Si} ₂O]₂. L'utilisation de TMDS ou PMHS est importante puisqu'il a été noté que la proximité des groupements Si-H augmente la réactivité de la réaction.⁶⁸ Les amides tertiaires possédant un proton énolisable en α du carbonyle ont été réduits en *E*-énamines par du TMDS ou PMHS en présence d'un catalyseur d'iridium. Parmi les différents métaux testés (Ru, Rh, Pt et Ir), IrCl(CO)(PPh₃)₂ a montré la meilleure activité et une bonne tolérance pour les halogènes, esters, cétones et alcènes (Schéma 16).⁶⁹ L'association TMDS (4,4 Si-H/amide)/Fe_n(CO)_m (10 %mol) a été étudiée pour la réduction d'amides tertiaires en amines. La réaction peut avoir lieu soit de façon thermique (toluène, 100°C) soit de façon photochimique (lampe de mercure à haute pression, 400W) et donne de bons rendements.⁷⁰

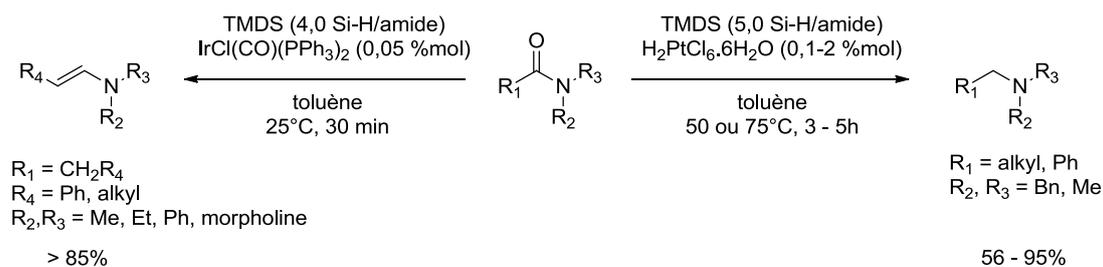


Schéma 16. Réduction d'amides tertiaires par le TMDS en présence de $\text{IrCl}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_2$ (formation d'énamines) ou de $\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (formation d'amines tertiaires) mis au point par H. Nagashima.^{68,69}

Dans le même temps, l'association PMHS (4,0 – 8,0 Si-H/amide)/fer carbonyle $\text{Fe}_3(\text{CO})_5$ (2-10 %mol) a été étudiée par l'équipe de M. Beller pour la réduction d'amides tertiaires aromatiques, aliphatiques, hétéroaromatiques et hétérocycliques.⁷¹ A 100°C dans le *n*-butyl éther, les rendements sont de moyens à excellents (50-98%) et une tolérance vis-à-vis des halogènes, des doubles liaisons carbone-carbone, des groupements méthoxy et trifluorométhyle, des cyclopropanes et des fonctions ester et aldéhyde a été observée. Enfin, l'équipe de M. Beller a aussi mis au point le système réducteur triéthoxysilane $(\text{EtO})_3\text{SiH}$ (3,0 Si-H/amide)/acétate de zinc(II) (10 %mol) pour réduire des amides tertiaires en amines à température ambiante (Schéma 17).⁷²

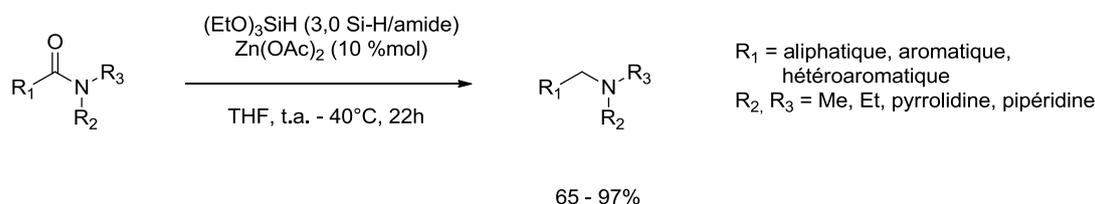


Schéma 17. Réduction d'amides tertiaires en amines par le système $(\text{EtO})_3\text{SiH}/\text{Zn}(\text{OAc})_2$ décrit par M. Beller.⁷²

Les amides secondaires

La plupart des systèmes réducteurs développés précédemment pour la réduction des amides tertiaires en amines ont été testés sur des amides secondaires. Dans certains cas, l'amide secondaire ne réagit pas ou est réduit avec un rendement faible.^{61,62,66} Ceci peut être expliqué par la présence du proton porté par l'atome d'azote qui conduit à une réaction compétitrice avec le silane. D'autres systèmes, tels que $\text{Et}_3\text{SiH}/[\text{RuCl}_2(\text{CO})_3]_2/\text{EtI}/\text{Et}_2\text{NH}$,⁶³ $\text{PhSiH}_3/\text{MoO}_2\text{Cl}_2$,⁶⁴ $\text{TMDS}/\text{H}_2\text{PtCl}_6 \cdot \text{H}_2\text{O}$,^{68b} et $\text{PhSiH}_3/[\text{Fe}_3(\text{CO})_{12}]$,⁷¹ réduisent les amides secondaires en amines secondaires avec de bons rendements. Cependant, l'étude n'est pas complète et se limite à un ou deux exemples. De plus, les conditions de réaction sont souvent plus sévères (quantités de catalyseurs et d'hydrures plus importantes et température plus élevée).^{68b}

Le cluster de ruthénium **33** développé par H. Nagashima a également été étudié pour catalyser la réduction des amides secondaires **34** par un hydrosiloxane (Schéma 18).⁷³ La quantité de catalyseur et le choix de l'hydrosiloxane jouent un rôle important dans la sélectivité de la réaction. En effet, l'utilisation de TMDS (3,2-4,5 Si-H/amide) avec 3 %mol de catalyseur permet d'isoler l'amine secondaire **35**, tandis que l'utilisation de PMHS avec une quantité plus faible de catalyseur (1 %mol) permet d'obtenir l'amine tertiaire **36** comme produit majoritaire. L'amine tertiaire provient de l'alkylation réductrice entre l'amine secondaire siliciée, provenant de la réduction de l'amide, avec un intermédiaire iminium *N*-silicié.

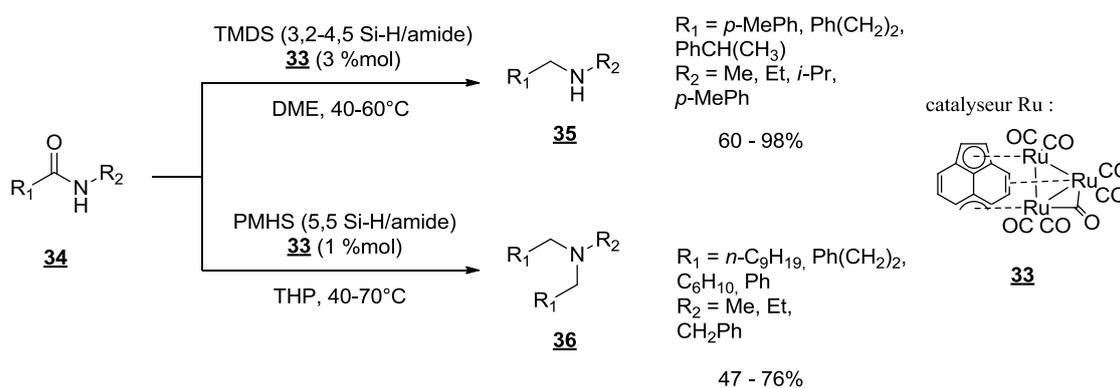
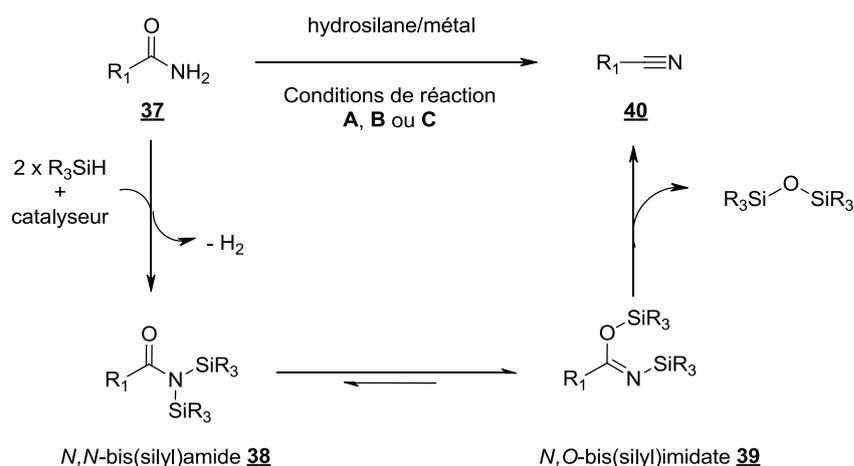


Schéma 18. Réduction sélective des amides secondaires en amines secondaires (TMDS) ou en amines tertiaires (PMHS) catalysée par le cluster de ruthénium **33**.⁷³

Les amides primaires

Les amides primaires restent relativement inertes aux conditions de réduction par les hydrosilanes même lorsque ces dernières sont plus drastiques.^{61,62,63,68b}

Récemment, les groupes de H. Nagashima et M. Beller se sont intéressés à la réduction des amides primaires par les hydrosilanes catalysée par le cluster de ruthénium **33**,^{74a} du fer^{74b} ou des sels d'ammonium.^{74c} Ils ont cependant échoué à les réduire en amines primaires. Dans tous les cas, le nitrile qui provient d'une réaction de déshydratation est obtenu comme produit majoritaire. En effet, il est supposé que l'espèce active générée par réaction entre l'hydrosilane et le métal réagit sur l'amide primaire **37** en libérant de l'hydrogène pour donner l'amide *N,N*-bis(silicié) **38** en équilibre avec l'imidate *N,O*-bis(silicié) **39**. L'élimination d'une molécule de siloxane du composé **39** conduit au nitrile **40** (Schéma 19).



Conditions de réaction :

A : PhSiH₃ (3,0 Si-H/amide), TBAF (5 %mol), toluène, 100°C

B : (EtO)₂MeSiH (3,0 Si-H/amide), [Et₃NH][HFe₃(CO)₁₁] (2-5 %mol), toluène, 100°C

C : [Me₂SiHCH₂]₂ (2,5 Si-H/amide), catalyseur de Ru **33** (2,5 %mol), DME, 70 - 80°C

Schéma 19. Mécanisme proposé par H. Nagashima et M. Beller pour la déshydratation des amides primaires **37** en nitriles **40** par les hydrosilanes.⁷⁴

2.3 Conclusion

La littérature fournie beaucoup d'exemples pour la réduction sélective des amides. Mais beaucoup d'entre eux possèdent des limites comme : l'utilisation de réactifs dangereux et/ou coûteux, la production d'une quantité importante de sels métalliques souvent toxiques (Ni, Al, B...) comme produits secondaires, une substrat-dépendance, des conditions de réaction drastiques...

Récemment, les hydrosilanes et les hydrosiloxanes ont beaucoup été étudiés et plus particulièrement pour la réduction des amides tertiaires en amines. Cependant, la réduction d'amides tertiaires et secondaires en aldéhydes a été peu développée (deux exemples) et son application reste limitée aux substrats aliphatiques.^{34,35} Quant à la réduction des amides primaires en amines, elle n'a jamais été rapportée.

Par conséquent, la mise en place de méthodes, pour ce type de réaction, est importante et est toujours d'actualité. Au laboratoire, nous nous sommes alors concentrés sur ces deux transformations : réduction d'amides (tertiaires, secondaires et primaires) en aldéhydes et réduction d'amides primaires en amines. Les résultats obtenus sont développés dans les deux parties suivantes.

3. Nouvelle méthode de réduction des amides tertiaires et secondaires en aldéhydes par les hydrosiloxanes

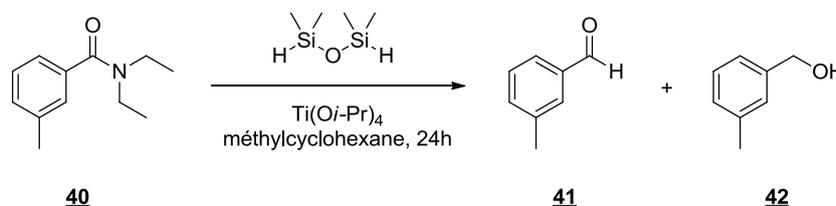
Le laboratoire étudie depuis plusieurs années la réactivité des hydrosiloxanes 1,1,3,3-tétraméthylidisiloxane (TMDS) et polyméthylhydrosiloxane (PMHS) pour la réduction de fonctions organiques.⁷⁵ M. Berthod et C. Petit ont montré au cours de leurs thèses que le TMDS, en présence de 10 %mol de tétra*is*opropylate de titane(IV) $Ti(Oi-Pr)_4$, est capable de réduire les oxydes de phosphine tertiaires et secondaires en phosphines avec d'excellents rendements.^{75a-d,76} Cette transformation, connue pour être difficile,⁷⁷ a mis en évidence l'efficacité de l'association TMDS/ $Ti(Oi-Pr)_4$. De plus, l'utilisation d'un hydrosiloxane et d'un catalyseur de titane(IV) conduisant à des déchets peu ou pas toxiques rend ce système réducteur encore plus attractif.

L'utilisation du $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ avait déjà été étudiée par S. L. Buchwald pour la réduction d'amides tertiaires et secondaires en aldéhydes par Ph_2SiH_2 .³⁴ Cependant, sa méthodologie ne s'appliquait qu'aux substrats aliphatiques et non aromatiques. En partant de ses résultats comme point de départ, nous avons concentré nos efforts pour la réduction des substrats aromatiques. La faisabilité de la réaction et l'optimisation des conditions de réaction ont été étudiées dans la partie suivante.

3.1 Faisabilité et optimisation des conditions de la réaction

Afin de déterminer la faisabilité de la réduction des amides tertiaires aromatiques en aldéhydes par le système $\text{TMDS}/\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, le *N,N*-diéthyl-*m*-toluamide **40** a été utilisé comme substrat modèle. Dans un premier temps, les réactions ont été réalisées dans le méthylcyclohexane à température ambiante et différentes quantités d'hydrures et de titane(IV) ont été testées. Avec une quantité catalytique de $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, la réduction de **40** n'a pas eu lieu. Les réactions ont donc été réalisées avec des quantités stœchiométriques de titane (Tableau 1).

Tableau 1. Réduction du *N,N*-diéthyl-*m*-toluamide **40** en *m*-tolualdéhyde **41** à température ambiante avec différentes quantités de TMDS et de $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$.



| Entrée | siloxane | moles Si-H/ mole amide | moles $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ / mole amide | T°C | Conv. (%) ^a | Ratio 41 : 42 ^a | Rendement isolé en aldéhyde 41 (%) ^b |
|--------|----------|---------------------------|--|------|------------------------|---|---|
| 1 | | 1,2 | 1,0 | t.a. | 39 | 31 : 8 | n.d. ^c |
| 2 | TMDS | 1,6 | 1,0 | t.a. | 75 | 62 : 13 | n.d. ^c |
| 3 | | 1,6 | 2,0 | t.a. | 75 | 65 : 10 | n.d. ^c |
| 4 | | 2,0 | 1,0 | t.a. | 100 | 85 : 15 | 70 |

^a Conversion et ratio déterminés par RMN ¹H après hydrolyse acide, extraction et concentration. ^b Rendement isolé après purification sur colonne chromatographique. ^c « n.d. » signifie « non déterminé ».

La quantité de TMDS apparait comme un paramètre important de la réaction puisqu'elle a une influence sur la conversion et sur la sélectivité de la réaction. Lorsque la réaction a lieu avec la stœchiométrie supposée en hydrure (1,2 Si-H/amide, excès d'hydrure de 20%), la conversion de **40** a été de 39% et les produits de réduction ont été l'aldéhyde **41** et l'alcool **42** avec un ratio 31 : 8 (Tableau 1, entrée 1).

En augmentant la quantité d'hydrures de 1,2 à 1,6 puis 2,0 moles de Si-H par mole de substrat, la conversion de l'amide **40** est passée de 40% à 75% puis 100% respectivement (Tableau 1, entrées 1, 2 et 4). Dans les deux cas, la conversion et la sélectivité pour l'aldéhyde **41** ont été améliorées. Dans le cas où la conversion est totale, après un traitement acide du brut réactionnel et une purification sur gel de silice, l'aldéhyde **41** a été isolé avec un rendement de 70%.

Lorsque la réaction a été réalisée avec une quantité de $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ supérieure à la stœchiométrie, la conversion de **40** n'a pas été améliorée et le ratio aldéhyde **41** : alcool **42** n'a pas été modifié (Tableau 1, entrées 2 et 3).

Dans toutes les réactions, l'alcool **42**, issu de la réduction de l'aldéhyde **41**, a été détecté avec un rendement RMN ^1H estimé moyen de 10%. Dans le but de diminuer sa formation et donc améliorer la sélectivité de la réaction, deux expériences ont été réalisées à plus basses températures (Tableau 2).

Tableau 2. Réduction du *N,N*-diéthyl-*m*-toluamide **40** en *m*-tolualdéhyde **41** avec différentes conditions de température.

| Entrée | siloxane | moles Si-H/ mole amide | moles $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ / mole amide | T°C | Conv. (%) ^a | Ratio 41 : 42 ^a |
|--------|----------|---------------------------|--|-------------|------------------------|---|
| 1 | | 2,0 | 1,0 | t.a. (25°C) | 100 | 85 : 15 |
| 2 | TMDS | 2,0 | 1,0 | 15 | 19 | 15 : 4 |
| 3 | | 2,0 | 1,0 | 0 | 0 | n.d. ^b |

^a Conversion et ratio déterminés par RMN ^1H après hydrolyse acide, extraction et concentration. ^b « n.d. » signifie « non déterminé ».

En diminuant la température de 25°C à 15°C, une chute de la conversion de **40** a été observée puisqu'elle est passée de 100% à 19% (Tableau 2, entrées 1 et 2). De plus, la sélectivité pour l'aldéhyde **41** a été diminuée. A 0°C, l'amide **40** n'a pas été consommé et a été récupéré intact en fin de réaction (Tableau 2, entrée 3).

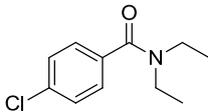
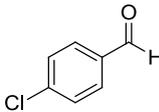
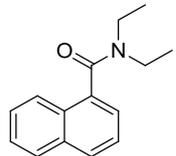
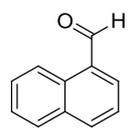
Des complexes de zirconium (groupe IV B), tels que $Zr(Oi-Pr)_4 \cdot i-PrOH$ (50 %mol) et $Zn(On-Pr)_4$ (22-28% en solution dans le *n*-propanol, 50 %mol) ont également été testés mais n'ont pas été efficaces pour la réduction de l'amide **40**. Même après des temps de réaction prolongés, l'amide reste intact au cours de la réaction.

Ces résultats préliminaires montrent la faisabilité de la réduction d'amides tertiaires aromatiques en aldéhydes par le système TMDS/Ti(O*i*-Pr)₄ contrairement au système Ph₂SiH₂/Ti(O*i*-Pr)₄ rapporté par S. L. Buchwald.³⁴ Le meilleur résultat a été obtenu avec 2,0 Si-H/amide de TMDS et une quantité stœchiométrique de Ti(O*i*-Pr)₄, dans du méthylcyclohexane, à température ambiante. Ces conditions ont alors été appliquées à d'autres amides tertiaires.

3.2 Exemplification

Les résultats préliminaires satisfaisants nous ont conduits à examiner le système réducteur TMDS/Ti(O*i*-Pr)₄ pour la réduction de différents amides tertiaires aromatiques et aliphatiques. Le solvant et les réactifs ont été ajoutés successivement puis agités à t.a. pendant une nuit. Dans certains cas, une coloration jaune ou bleue marine du milieu réactionnel a été observée mais aucune corrélation entre la couleur et la vitesse de la réaction n'a été notée. Lorsque le substrat a été totalement consommé, un traitement acide suivi d'une purification sur gel de silice ont permis d'isoler l'aldéhyde. Dans un premier temps, la réduction d'autres amides tertiaires aromatiques a été évaluée (Tableau 3).

Tableau 3. Réductions d'amides tertiaires aromatiques en aldéhydes.^a

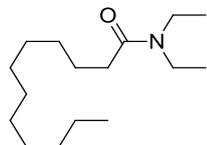
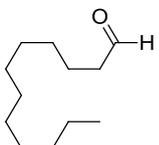
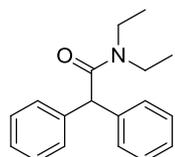
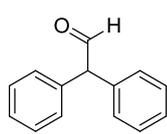
| Entrée | Amide | Aldéhyde | Rendement isolé (%) |
|--------|---|---|---------------------|
| 1 |  43 |  44 | 81 |
| 2 |  45 |  46 | 75 |

^a Conditions de réaction : amide (1,0 équiv.), TMDS (2,0 Si-H/amide), Ti(Oi-Pr)₄ (1,0 équiv./amide), méthylcyclohexane, t.a, 24h ; sauf indication contraire.

Les amides tertiaires aromatiques **43** et **45** possédant un motif *para*-chlorobenzène et naphthalène ont été réduits en aldéhydes correspondants **44** et **46** avec des rendements de 81% et 75% respectivement (Tableau 3, entrées 1 et 2). Le chlore n'est pas affecté par ces conditions de réaction.⁷⁸

Ces résultats confirment que le système réducteur TMDS/Ti(Oi-Pr)₄ est efficace pour la transformation d'amides tertiaires aromatiques en aldéhydes. Néanmoins, il a aussi été testé sur d'autres types d'amides comme des amides tertiaires aliphatiques (Tableau 4).

Tableau 4. Réductions d'amides tertiaires aliphatiques en aldéhydes.^a

| Entrée | Amide | Aldéhyde | Rendement isolé (%) |
|--------|---|---|---------------------|
| 1 |  47 |  48 | 90 |
| 2 |  49 |  50 | 85 ^b |

^a Conditions de réaction : amide (1,0 équiv.), TMDS (4,0 Si-H/amide), Ti(Oi-Pr)₄ (2,0 équiv./amide), méthylcyclohexane, t.a., 48h ; sauf indication contraire. ^b La réaction a été réalisée dans le toluène pour des raisons de solubilité.

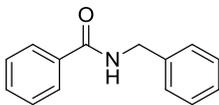
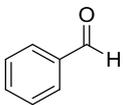
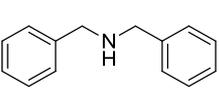
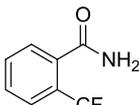
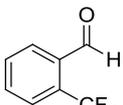
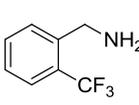
Les amides tertiaires aliphatiques **47** et **49** n'ont pas été réduits de façon totale dans ces conditions de réaction puisqu'il restait du produit de départ après 24h d'agitation. Des quantités supplémentaires de TMDS et de Ti(O*i*-Pr)₄ ont été nécessaires pour consommer totalement l'amide de départ.

Après 24h de réaction, le dodécanamide **47** a été réduit partiellement (conversion de 60%). La conversion a été totale après un deuxième ajout du système TMDS/Ti(O*i*-Pr)₄ et 24h d'agitation supplémentaire. Le dodécanal **48** a finalement été isolé avec un rendement de 90% (Tableau 4, entrée 1). Aussi, la formation de l'alcool dodécan-1-ol n'a pas été observée. Ce résultat peut être expliqué par un mécanisme de réaction différent entre les amides tertiaires aromatiques et aliphatiques. Dans le cas des substrats aliphatiques, le mécanisme décrit par S. L. Buchwald, dans lequel la réduction se fait par le passage d'un intermédiaire énamine, expliquerait l'absence d'alcool en fin de réaction.³⁴

Le diphenylacétamide **49** a également été réduit totalement après un ajout supplémentaire de TMDS et de Ti(O*i*-Pr)₄. L'aldéhyde **50** a été isolé avec un rendement de 85% (Tableau 4, entrée 2).

Après avoir transformé des amides tertiaires aromatiques et aliphatiques en aldéhydes, le système TMDS/Ti(O*i*-Pr)₄ a été essayé pour la réduction d'un amide secondaire et d'un amide primaire (Tableau 5).

Tableau 5. Réductions d'amides secondaires et primaires aromatiques en aldéhydes^a.

| Entrée | Amide | Aldéhyde | Amine | Ratio aldéhyde : amine ^b |
|--------|---|---|--|--|
| 1 |  |  |  | 86 : 14 ^c |
| 2 |  |  |  | 0 : 20 ^{d,e} |

^a Conditions de réaction : amide (1,0 équiv.), TMDS (2,0 Si-H/amide), Ti(O*i*-Pr)₄ (1,0 équiv./amide), THF, t.a., 24h. ^b Déterminé par CPG. ^c Ajout supplémentaire de TMDS (1,6 Si-H/amide) et Ti(O*i*-Pr)₄ (0,8 équiv./amide) et 24h d'agitation à t.a.. ^d Deux ajouts supplémentaires de TMDS (4,0 Si-H/amide) et Ti(O*i*-Pr)₄ (2,0 équiv./amide) et 48h d'agitation à t.a.. ^e Présence du produit de départ **54** (76%) et d'alcool (4%).

Les conditions de réaction précédentes ont été testées pour les réductions de l'amide secondaire aromatique *N*-benzylbenzamide **51** et de l'amide primaire aromatique 2-(trifluorométhyl)-benzamide **54**. Pour des raisons de solubilité des produits de départ, le toluène a été remplacé par le tétrahydrofurane (THF).

Après 24h de réaction, l'amide secondaire **51** n'a pas été complètement réduit et une analyse CPG-SM a montré un ratio produit de départ **51** : benzaldéhyde **52** de 21 : 79. La conversion a été totale après un nouvel ajout du système TMDS (1,6 Si-H/amide)/Ti(O*i*-Pr)₄ (0,8 équiv./amide) et 24h d'agitation supplémentaire à t.a.. Le benzaldéhyde **52** a alors été détecté par analyse CPG-SM en présence de dibenzylamine **53** (amine secondaire issue de la réduction d'amide en amine) avec un ratio **52** : **53** de 86 : 14 (Tableau 5, entrée 1). La formation d'amine peut être expliquée par la formation d'un intermédiaire imine.

Enfin, l'amide primaire 2-(trifluorométhyl)-benzamide **54** est resté inerte aux conditions de réaction précédentes et seulement des traces de 2-(trifluorométhyl)-benzaldéhyde **55** (3%) ont été détectées par analyse CPG-SM après 24h de réaction. L'ajout supplémentaire du système réducteur TMDS (4,0 Si-H/amide)/Ti(O*i*-Pr)₄ (2,0 équiv./amide) a amélioré de façon partielle la conversion de **54** mais pas la formation de l'aldéhyde **55**. Au contraire, l'aldéhyde **55** n'était plus présent dans le milieu réactionnel. Seuls le produit de départ **54** (76%), l'alcool 2-(trifluorométhyl)-phénylméthanol (4%, issu de la réduction de l'aldéhyde **55**) et l'amine primaire 2-(trifluorométhyl)-benzylamine **56** (20%) ont été détectés par CPG-SM.

Si l'amide secondaire **51** a donné l'aldéhyde correspondant **52** comme produit majoritaire, la réduction de l'amide primaire **54** par le système TMDS/Ti(O*i*-Pr)₄ n'a pas conduit à l'aldéhyde **55** désiré. Dans ce cas particulier, la réaction est plus difficile et la présence d'amine primaire **56** nous laisse penser que la réactivité des amides primaires vis-à-vis du système réducteur est différente de celle des amides tertiaires et secondaires. Ce résultat sera d'ailleurs l'objet d'une étude plus approfondie dans le paragraphe 4.

Pour expliquer la réduction, efficace, des amides tertiaires aromatiques en aldéhydes par le système TMDS/Ti(O*i*-Pr)₄, un mécanisme, différent de celui décrit par S. L. Buchwald pour la réduction des amides tertiaires possédant un proton énaolisable,³⁴ est discuté dans le paragraphe suivant.

3.3 Mécanisme proposé

Il est généralement admis que les réactions d'hydrosilylation ont lieu *via* un mécanisme de type Chalk-Harrod : Si-H activation, migration du groupement silicié ou de l'hydrure et formation du produit silicié par élimination réductrice (Schéma 20).⁷⁹ Cependant, peu de données mécanistiques sont disponibles et les intermédiaires métalliques ne sont pas toujours identifiés.⁸⁰ De plus, de nouveaux intermédiaires métalliques ont été décrits dans la littérature, remettant en cause ce mécanisme.⁸¹

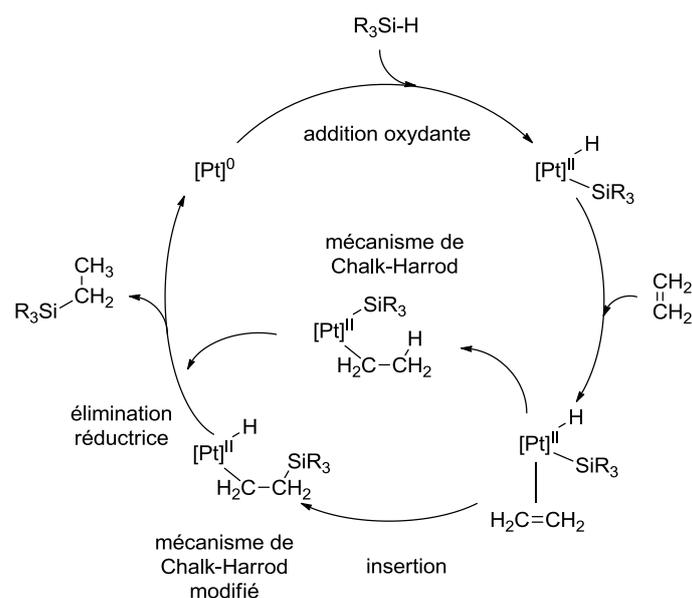


Schéma 20. Mécanisme de type Chalk-Harrod pour l'hydrosilylation d'oléfines en présence d'un catalyseur de platine.

Concernant les catalyseurs de titanes, des titanocènes ou alcoolates de titane(IV) ont déjà été étudiés pour l'hydrosilylation de cétones,⁸² esters,⁸³ lactones,^{83d,84} imines,⁸⁵ pyridines⁸⁶, oxydes de phosphine⁸⁷ ou encore d'amides.³⁴ Dans ces publications, bien que l'espèce active n'ait jamais été caractérisée, il est supposé la formation d'un hydrure de titane(III) préalable à la réaction.^{86,88}

Récemment au laboratoire, une étude mécanistique sur la réduction des oxydes de phosphine en phosphines par le système réducteur TMDS/Ti(O*i*-Pr)₄ a été publiée par C. Petit.^{75c} Elle a démontré par Résonance Paramagnétique Electronique (RPE) la présence, dans le milieu réactionnel, de titane(III) sous la forme d'un cluster titane(III)/titane(IV) plutôt que sous la forme d'un hydrure de titane(III). La présence d'un tel cluster suggère une réaction de

transfert mono-électronique entre l'hydrosiloxane et le titane(IV) qui génère un radical silicié qui va ensuite réduire l'oxyde de phosphine. Plusieurs éléments tels que la spectroscopie UV, l'utilisation en quantité stœchiométrique d'un complexe de titane avec un haut degré d'oxydation et les sous-produits formés renforcent cette proposition.

Pour nos travaux, aucune étude mécanistique détaillée n'a été réalisée au laboratoire. Cependant, les résultats obtenus et les sous-produits de réaction observés nous laissent supposer que le mécanisme diffère en fonction de la nature de l'amide. De plus, compte tenu des résultats obtenus pour la réduction des amides tertiaires aromatiques, nous pouvons affirmer que le mécanisme est différent (dans ce cas) de celui décrit par S. L. Buchwald pour la réduction des amides tertiaires possédant un proton énolisable en position α .³⁴

Au cours de nos travaux, le seul point commun que nous avons pu noter pour les différents types d'amides est la couleur bleu marine observée au cours de la réaction. Cette couleur, caractéristique des espèces titane(III), suggère un mécanisme semblable de celui décrit par C. Petit pour la réduction des oxydes de phosphine. Par conséquent, en se basant sur son mécanisme, un chemin réactionnel pour la réduction des amides tertiaires aromatiques en aldéhydes est proposé au Schéma 21.

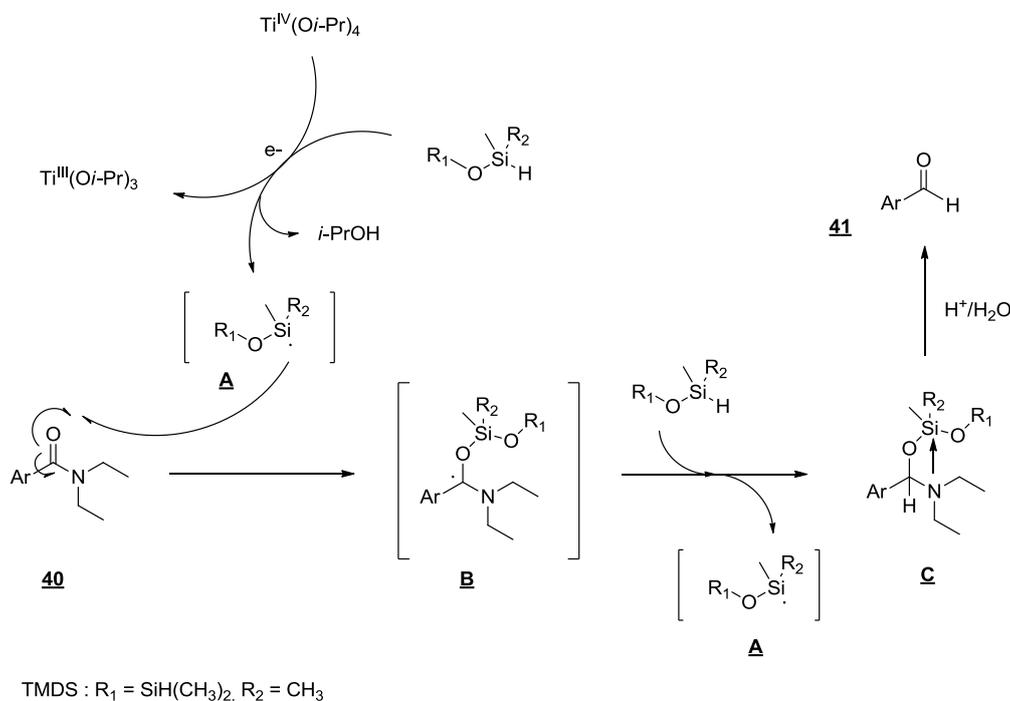


Schéma 21. Mécanisme proposé pour la réduction du *N,N*-diéthyl-*m*-toluamide **40** (amide tertiaire aromatique) en aldéhyde **41** par le système TMDS/ $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ d'après le mécanisme publié par C. Petit pour la réduction des oxydes de phosphine en phosphines.^{75c}

Il se déroule *via* trois étapes :

(1) Une réaction de transfert mono-électronique entre l'hydrosiloxane et le titane(IV) conduit à la formation d'un cluster titane(III)/titane(IV) et d'un radical siloxane **A** où le radical est porté par l'atome de silicium.

(2) Le radical siloxane **A** réagit avec le groupe carbonyle de l'amide **40** pour conduire à un intermédiaire radicalaire **B**, où le radical est porté par un atome de carbone. Ce dernier réagit rapidement avec une autre molécule d'hydrosiloxane, soit de manière intramoléculaire soit intermoléculaire, pour donner l'hémiaminal **C** et générer un nouveau radical siloxane **A**. Nous supposons que l'hémiaminal **C** est stabilisé par coordination de l'atome d'azote avec soit un atome de silicium (de façon intramoléculaire) soit un atome de titane. La présence d'alcool en fin de réaction suggère que cette stabilité est faible : l'hémiaminal **C** peut se réarranger dans le milieu en aldéhyde qui va directement être réduit.

(3) Enfin, l'hydrolyse de l'hémiaminal **C** stable libère l'aldéhyde **41** désiré.

Pour vérifier cette hypothèse mécanistique, la réduction du *N,N*-diéthyl-*m*-toluamide **40** a été suivie par RMN ^1H , ^{13}C et IR (Figure 3 et Figure 4). La formation d'un singulet à 5,48 ppm (spectre dans C_6D_6) justifie la formation de l'hémiaminal **C** au cours de la réaction (Figure 3). De plus, ce proton correspond à un carbone CH à 91,7 ppm (C_6D_6) (cf. partie expérimentale), carbone lié à deux hétéroatomes. Le suivi IR (Figure 4) a montré que l'aldéhyde n'est pas présent dans le milieu avant l'hydrolyse. En effet, la bande caractéristique de l'aldéhyde à 1705 cm^{-1} n'apparaît qu'après l'hydrolyse du milieu réactionnel. Il en est de même en RMN ^1H puisque le proton caractéristique de l'aldéhyde à 10,23 ppm (CDCl_3) n'apparaît qu'après le traitement acide.

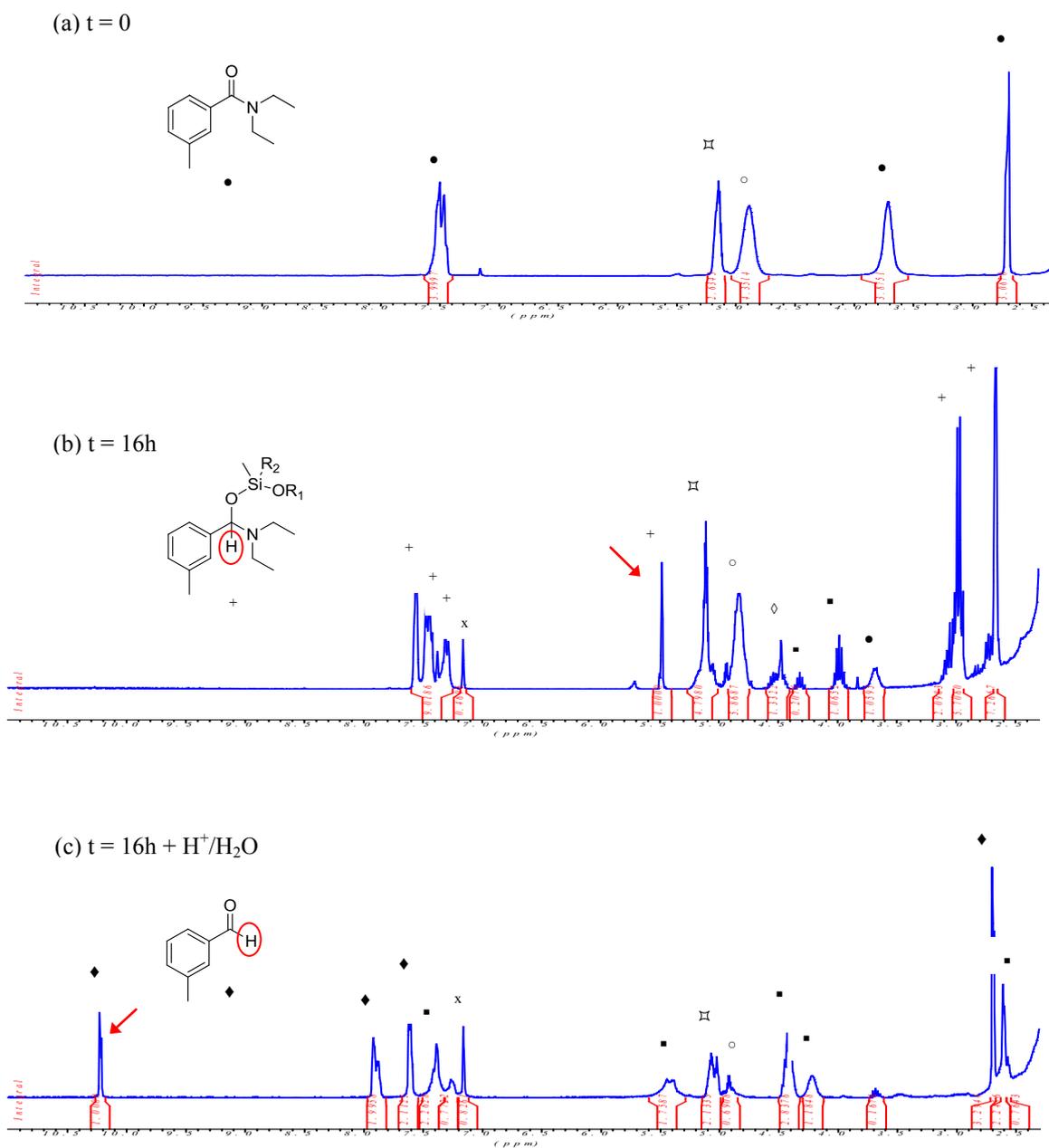
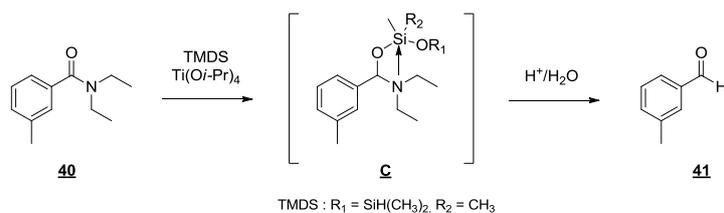


Figure 3. Suivi RMN ^1H lors de la réduction du *N,N*-diéthyl-*m*-toluamide **40** en *m*-tolualdéhyde **41** par le système TMDS/ $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$. Conditions de réaction : amide **40** (1,0 équiv.), TMDS (2,0 Si-H/amide), $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (1,0 équiv./amide), méthylcyclohexane, t.a., 16h. Les spectres RMN ^1H ont été réalisés avec une sonde C_6D_6 et correspondent à : (a) milieu réactionnel à $t = 0$. (b) milieu réactionnel à $t = 16\text{h}$. (c) phase organique après hydrolyse acide de (b). Les symboles désignent les signaux correspondant à : (●) amide **40**, (H) TMDS, (○) $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, (x) C_6D_6 , (+) intermédiaire **C**, (◇) alcool **42**, (★) produits indéterminés, (◆) aldéhyde **41**.

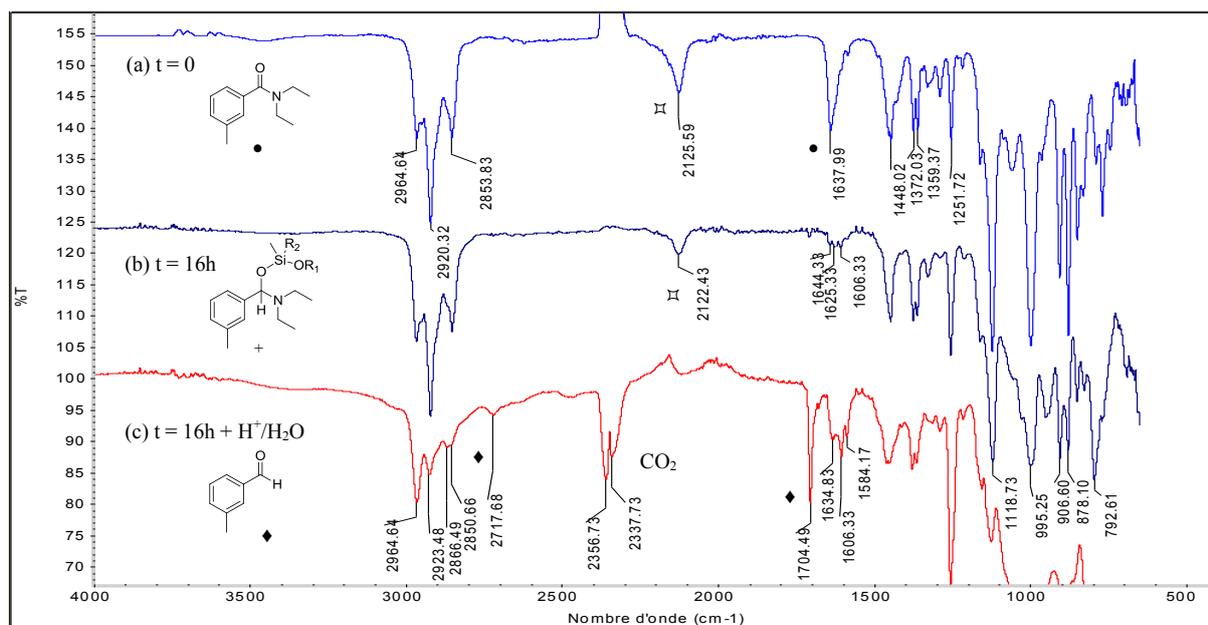


Figure 4. Suivi IR lors de la réduction du *N,N*-diéthyl-*m*-toluamide **40** en *m*-tolualdéhyde **41** par le système TMDS/Ti(O*i*-Pr)₄. Conditions de réaction : amide **40** (1,0 équiv.), TMDS (2,0 Si-H/amide), Ti(O*i*-Pr)₄ (1,0 équiv./amide), méthylcyclohexane, t.a., 16h. Les spectres correspondent à : (a) milieu réactionnel à t = 0. (b) milieu réactionnel à t = 16h. (c) milieu réactionnel après hydrolyse acide de (b). Les symboles désignent les signaux correspondant à : (•) amide **40**, (⊠) TMDS, (♦) aldéhyde **41**.

Dans le cas des amides tertiaires aliphatiques, comme il a été indiqué par S. L. Buchwald,³⁴ nous supposons que le proton acide en α du carbonyle intervient dans le mécanisme de la réaction permettant à l'hémiacétal **C** de se réarranger en énamine. Dans le cas du *N,N*-diéthyl-dodécanamide **47**, le suivi de la réaction par RMN ¹H, ¹³C et IR corrobore cette hypothèse (Figure 5, Figure 6 et Figure 7). La présence dans le milieu réactionnel d'un doublet à 6,17 ppm ($J = 13,7$ Hz, CDCl₃) suggère la formation de l'énamine **D** (Figure 5). De plus, ce proton correspond à un CH à 136,1 ppm (CDCl₃) caractéristique d'un carbone éthylénique. Un deuxième CH à 96,7 ppm correspondrait au deuxième carbone éthylénique (Figure 6). L'énamine **D** ainsi formée libère l'aldéhyde **48** correspondant après hydrolyse acide du milieu réactionnel. En effet, la bande caractéristique C=O de l'aldéhyde (1729 cm⁻¹) n'est pas présente avant l'hydrolyse (Figure 7). Il en est de même en RMN ¹H. L'absence d'alcool en fin de réaction justifie également la formation d'un intermédiaire énamine.

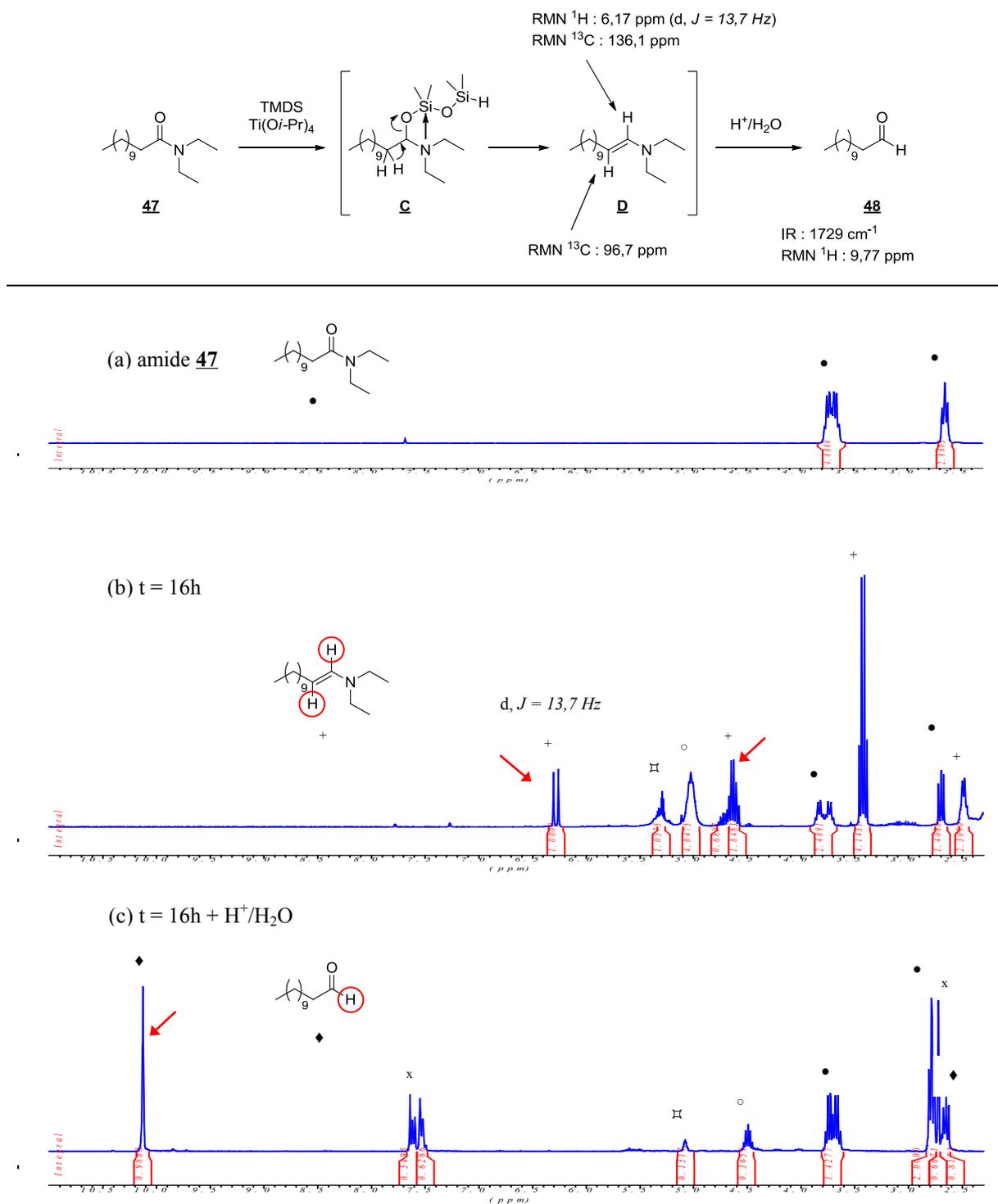


Figure 5. Suivi RMN ^1H lors de la réduction du *N,N*-diéthyl-dodécaneamide **47** en dodécaneal **48** par le système TMDS/Ti(Oi-Pr)₄ : proposition de l'intermédiaire réactionnel **D**. Conditions de réaction : amide **47** (1,0 équiv.), TMDS (3,0 Si-H/amide), Ti(Oi-Pr)₄ (1,5 équiv./amide), méthylcyclohexane, t.a., 16h. Les spectres RMN ^1H ont été réalisés dans le CDCl₃ et correspondent à : (a) amide **47** de référence. (b) milieu réactionnel à t = 16h. (c) phase organique après hydrolyse acide de (b). Les symboles désignent les signaux correspondant à : (•) amide **47**, (◻) TMDS, (◊) Ti(Oi-Pr)₄, (+) intermédiaire **D**, (x) toluène, (◆) aldéhyde **48**.

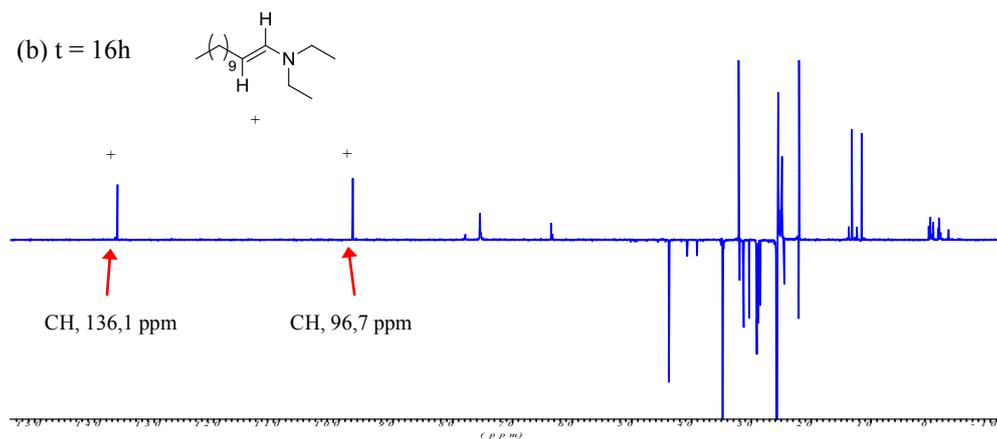


Figure 6. Spectre RMN ^{13}C (CDCl_3) du milieu réactionnel à $t = 16\text{h}$ (b) lors de la réduction du *N,N*-diéthyl-dodécaneamide **47** en dodécaneal **48** par le système $\text{TMDS}/\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$. Le symbole (+) désigne les signaux pouvant correspondre à l'intermédiaire **D**.

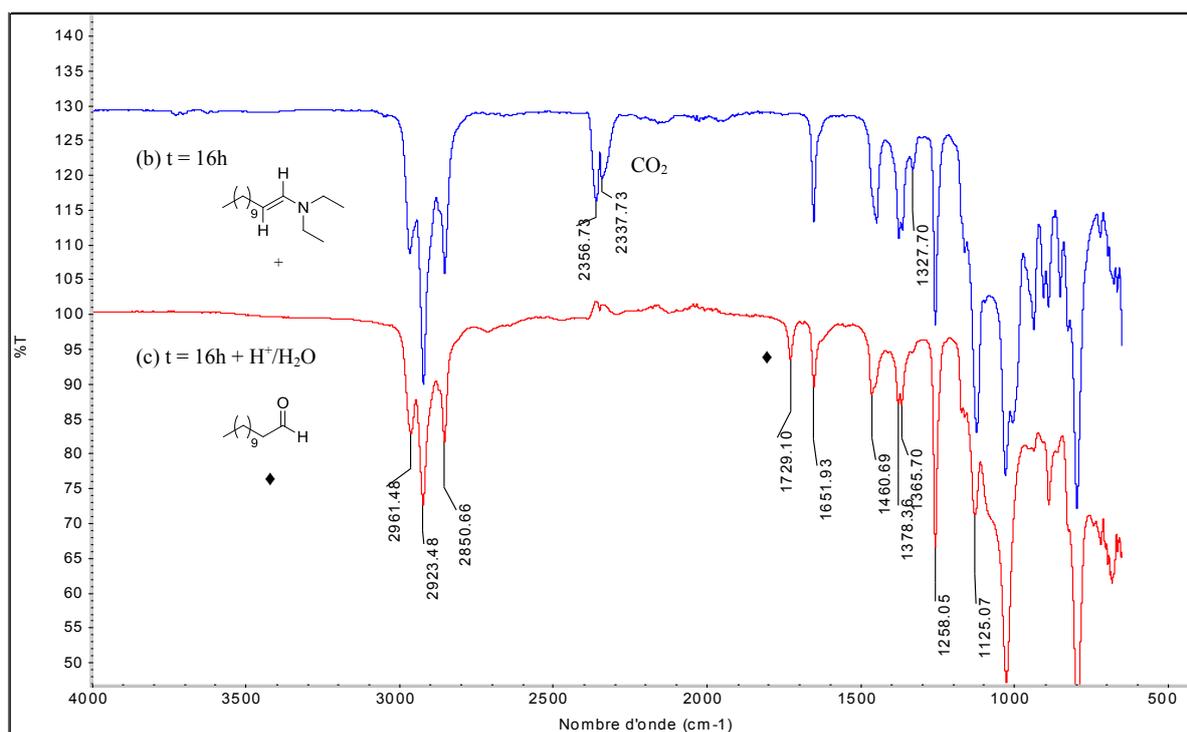


Figure 7. Suivi IR lors de la réduction du *N,N*-diéthyl-dodécaneamide **47** en dodécaneal **48** par le système $\text{TMDS}/\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$. Conditions de réaction : amide **47** (1,0 équiv.), TMDS (3,0 Si-H/amide), $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (1,5 équiv./amide), méthylcyclohexane, t.a., 16h. Les spectres correspondent à : (b) milieu réactionnel à $t = 16\text{h}$. (c) milieu réactionnel après hydrolyse acide de (b). Le symbole (♦) désigne la bande caractéristique $\text{C}=\text{O}$ de l'aldéhyde **48**.

Concernant l'amide secondaire aromatique *N*-benzylbenzamide **51**, la présence de dibenzylamine **53** en fin de réaction suppose un mécanisme encore différent qui implique probablement le proton porté par l'atome d'azote de la fonction amide (Schéma 22). En effet, l'atome d'azote et le groupe carbonyle peuvent tous les deux réagir avec le TMDS pour donner l'hémiaminal **A**. Cet intermédiaire peut alors se réarranger de deux façons pour conduire soit à l'aldéhyde désiré **52** soit à l'imine (*E*)-*N*-benzylidène-1-phénylméthylamine **B**. L'imine **B** peut alors être réduite en amine **53** par un excès d'hydrures ou conduire à l'aldéhyde après hydrolyse acide.

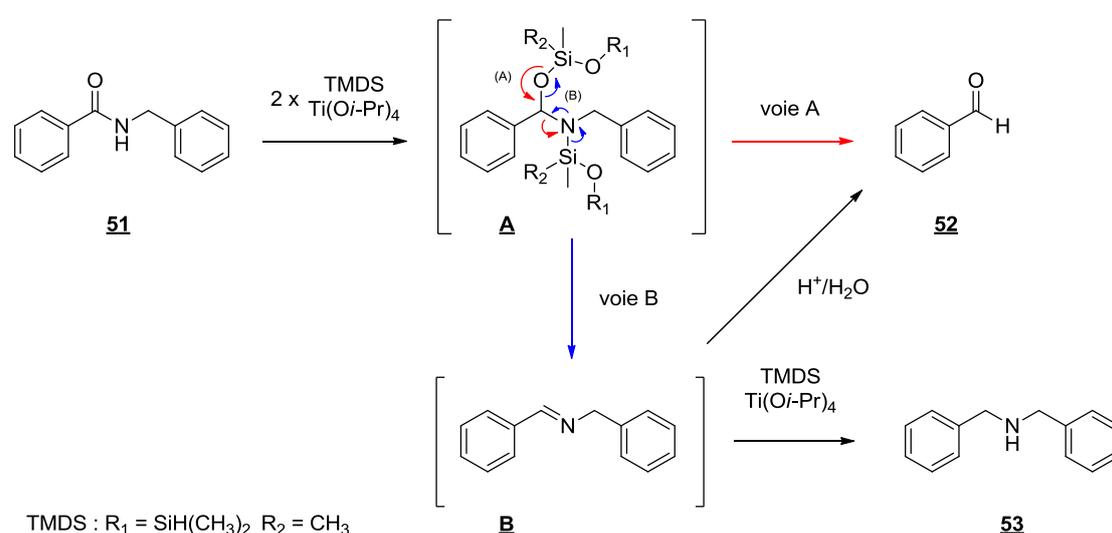


Schéma 22. Proposition des intermédiaires réactionnels pour la réduction du *N*-benzylbenzamide **51**.

3.4 Exemple d'application synthétique : synthèse du 2-(*S*)-benzyloxypropanal

Le 2-(*S*)-benzyloxypropanal **57** est décrit dans la littérature comme un précurseur de synthèse utilisé pour la préparation de molécules possédant des activités antibactériennes et antifongiques (Schéma 23).⁸⁹ Par exemple, il intervient dans la synthèse d'antibiotiques antibactériens de type carbapénème dont le plus connu est la Thiénamicyne **58**.^{89a} Récemment, il a été utilisé dans la synthèse du Noxafil® **59**, un agent antifongique possédant un hétérocycle tétrahydrofurane-2,2,4-trisubstitué.^{89b,c} Plus précisément, il intervient dans les dernières étapes de synthèse.

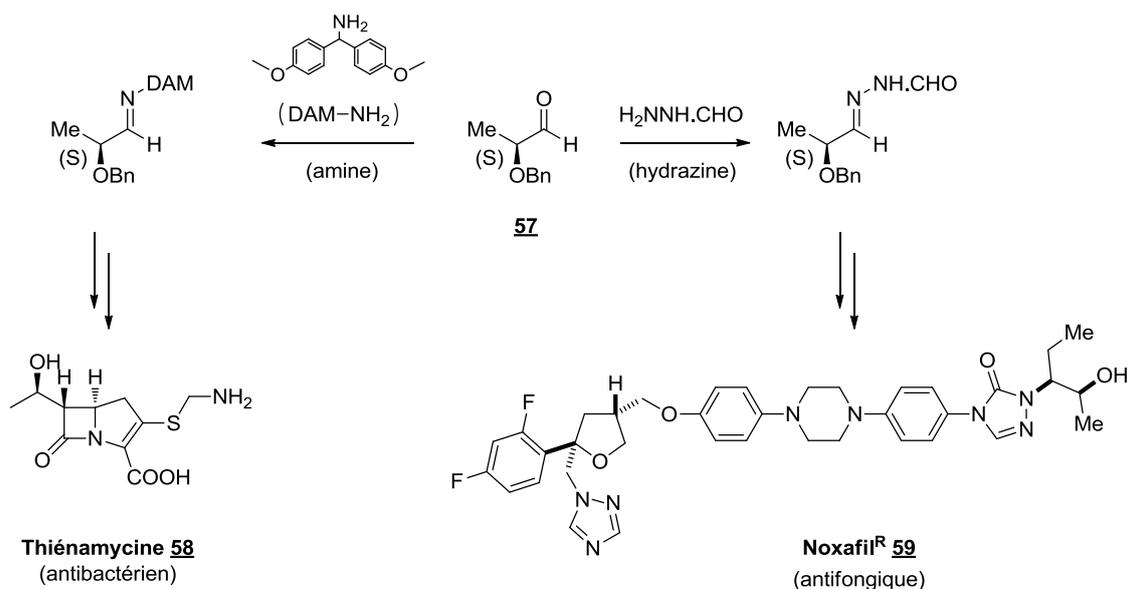


Schéma 23. Utilisation du 2-(S)-benzyloxypropanal **57** pour la synthèse de la Thiénamycine **58** (agent antibactérien) et du Noxafil® **59** (agent antifongique). (DAM-NH₂ = 1,1-(4-méthoxyphényl)méthylamine).

Le 2-(S)-benzyloxypropanal **57** est préparé à partir du (S)-lactate d'éthyle **60**. Deux voies de synthèse ont été décrites dans la littérature (Schéma 24). La première se fait en deux étapes : *O*-benzylation suivie de la réduction sélective de l'ester **61** en aldéhyde par le DIBAL.⁹⁰ La deuxième est réalisée en trois étapes : amidation de l'ester par la pyrrolidine (composé **62**), *O*-benzylation et enfin réduction de l'amide tertiaire **63** en aldéhyde par le réactif Vitride®.^{89a,c} Connaissant les inconvénients des hydrures d'aluminium, nous avons testé le système réducteur TMDS/Ti(O*i*-Pr)₄, développé précédemment, comme méthode alternative à la réduction de l'amide tertiaire **63** en aldéhyde.

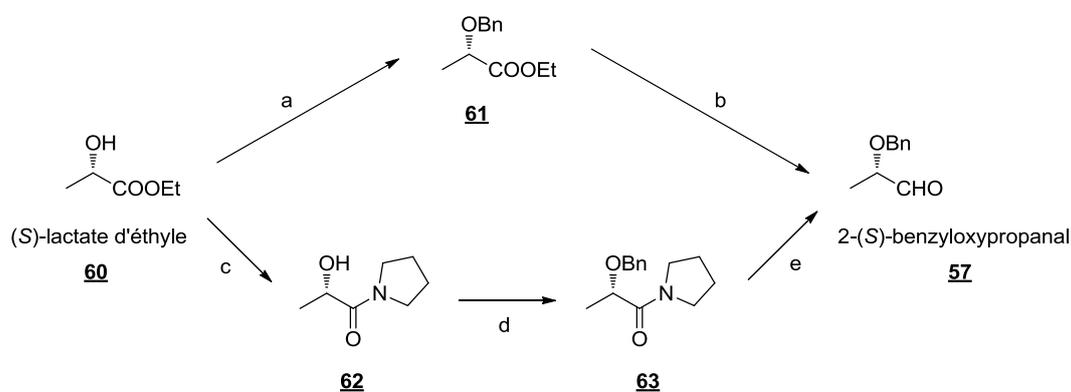


Schéma 24. Synthèse du 2-(S)-benzyloxypropanal **57** à partir du (S)-lactate d'éthyle **60**. Voie de synthèse n°1 : a) CCl₃C(NH)OBn-TfOH, 69%. b) DIBAL, éther, -78°C, 82%. Voie de synthèse n°2 : c) pyrrolidine, 95%. d) BnCl-NaH, 87% ou BnCl-NaOH-(C₈H₁₇)₃MeNCl, 92%. e) NaAl(OCH₂CH₂OMe)₂H₂, toluène, 88%.

L'amide tertiaire **63** a été réduit par le système TMDS/Ti(Oi-Pr)₄ dans le méthylcyclohexane à température ambiante. L'aldéhyde **57** étant peu stable sur silice, il n'a pas été isolé et a été engagé directement dans une réaction d'hydrazination pour être récupéré sous la forme de l'hydrazone **64** (Schéma 25).

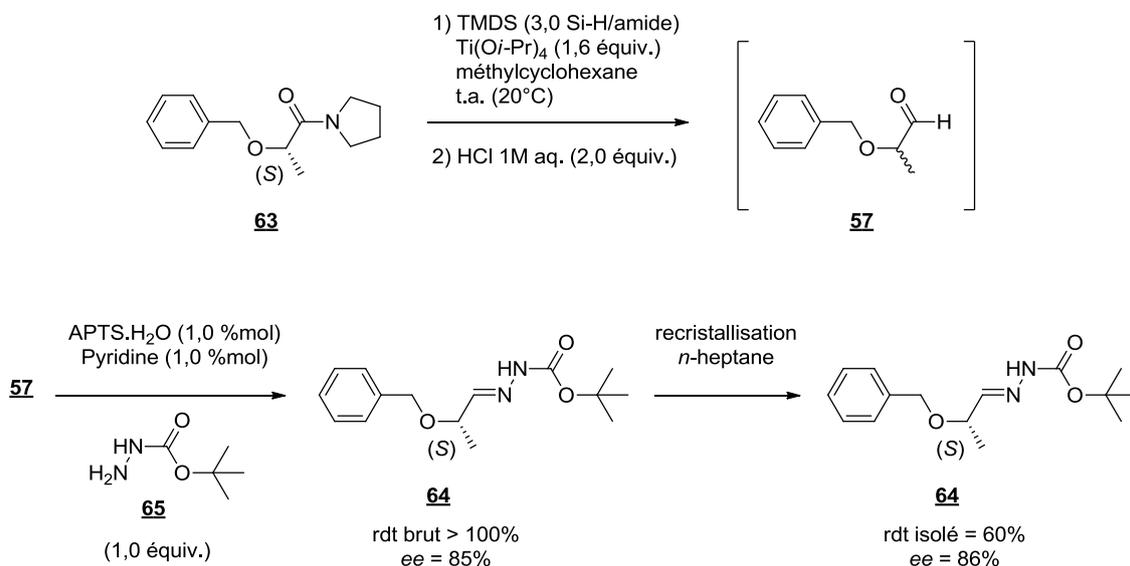


Schéma 25. Réduction du 2-(S)-(benzyloxy)-1-(pyrrolidine-1-yl)propan-1-one **63** en 2-(S)-benzyloxypropanal **57**, isolé sous forme d'hydrazone **64**, par le système TMDS/Ti(Oi-Pr)₄.

Après consommation totale de l'amide **63**, l'hydrolyse acide a permis de libérer dans le milieu l'aldéhyde attendu **57** (Schéma 25). Sa présence a été confirmée par RMN ¹H et ¹³C où on retrouve le proton caractéristique de l'aldéhyde à 9,67 ppm ($J = 1,76 \text{ Hz}$, CDCl₃) (CH à 203,5 ppm, CDCl₃). L'aldéhyde a ensuite été directement engagé avec du *tert*-butylcarbazate **65**, en présence d'acide *para*-toluènesulfonique monohydrate (APTS.H₂O, 1,0 %mol) et de pyridine (1,0 %mol).⁹¹ L'hydrazone **64** a alors été isolé après recrystallisation dans le *n*-heptane avec un rendement de 60%.

Un point important de la réaction est le contrôle de la stéréochimie du carbone asymétrique en α du carbonyle. Des analyses HPLC-Chirale ont donc été réalisées sur l'hydrazone **64** contenu dans le brut réactionnel et isolé après recrystallisation pour déterminer l'excès énantiomérique. En partant de l'amide tertiaire **63** (S)-énantiomère pur, nous avons obtenu en fin de réaction, un brut réactionnel contenant l'isomère (S)-hydrazone **64** majoritaire avec un excès énantiomérique de 85% : une racémisation partielle du centre stéréogène a donc été observée. La recrystallisation dans le *n*-heptane a permis d'éliminer les sous-produits

siloxanes mais n'a pas permis d'enrichir le produit final puisqu'un excès énantiomérique similaire ($ee = 86\%$) a été obtenu pour l'isomère (*S*).

3.5 Conclusion

Dans cette partie, nous avons montré que le système réducteur TMDS/Ti(*Oi*-Pr)₄ est capable de réduire des amides tertiaires aromatiques et aliphatiques en aldéhydes à température ambiante. Contrairement au système Ph₂SiH₂/Ti(*Oi*-Pr)₄ décrit par S. L. Buchwald,³⁴ l'emploi de TMDS permet la réduction des substrats aromatiques : ce qui en fait son originalité. En ce basant sur les résultats antérieurs du laboratoire sur la réduction des oxydes de phosphine en phosphines,^{75c} un mécanisme a été proposé pour expliquer ces résultats.

Le système TMDS/Ti(*Oi*-Pr)₄ a également été employé au laboratoire pour la synthèse d'une molécule cible, le (*S*)-benzyloxypropanal, proposée par un de nos partenaires industriels.

De façon à étendre son domaine d'application, ce système réducteur a aussi été testé sur un amide secondaire et un amide primaire. Si l'amide secondaire a été réduit en aldéhyde à température ambiante, la réduction de l'amide primaire n'a pas conduit à l'aldéhyde désiré. Dans ce cas particulier, la réaction est plus difficile et la présence d'amine primaire nous laisse penser que la réactivité des amides primaires vis-à-vis du système réducteur est différente de celle des amides tertiaires et secondaires.

Ce résultat nous a conduit à mener une étude plus approfondie sur la réduction des amides primaires par le système TMDS/Ti(*Oi*-Pr)₄. Cette étude est présentée dans le paragraphe suivant.

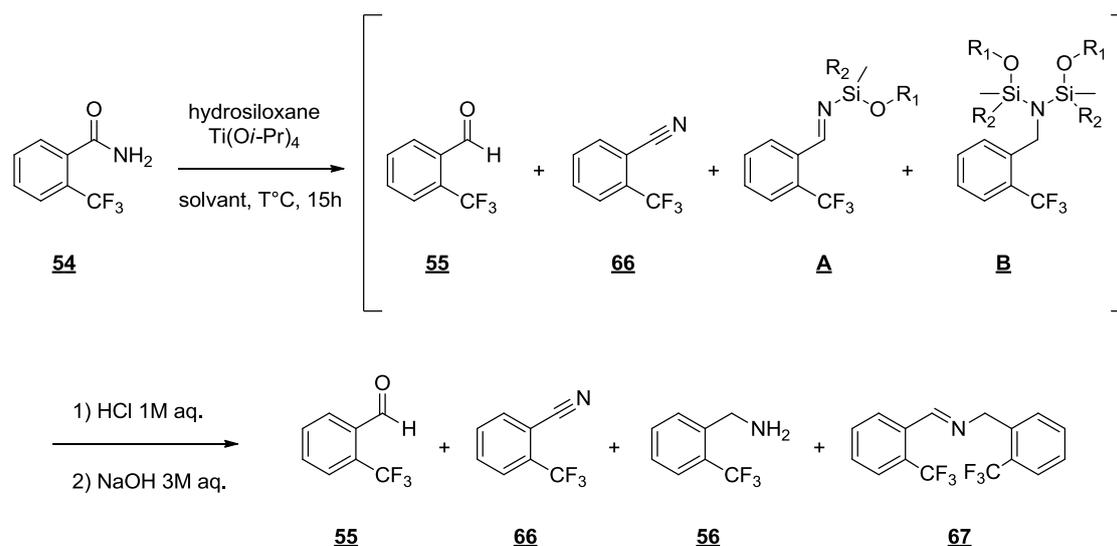
4. Nouvelle méthode de réduction des amides primaires en amines primaires par les hydrosiloxanes

Dans le paragraphe précédent 3.2, nous avons montré qu'un système réducteur composé de TMDS (2 Si-H/amide) et de Ti(*Oi*-Pr)₄ (1,0 équiv./amide) est capable de réduire des amides tertiaires et secondaires en aldéhydes à température ambiante. Dans ces conditions de réaction, la réduction de l'amide primaire 2-(trifluorométhyl)-benzamide **54** a montré plus de difficultés. En plus d'une faible conversion du produit de départ, la formation de l'amine primaire **56** a été observée plutôt que la formation de l'aldéhyde **55**. Cette différence de

réactivité entre l'amide primaire et les amides secondaires et tertiaires nous a amené à étudier plus particulièrement la réduction des amides primaires en amines primaires. Dans un premier temps, la faisabilité et l'optimisation des conditions de la réaction ont été évaluées.

4.1 Faisabilité et optimisation des conditions de la réaction

Afin d'identifier et d'optimiser les paramètres importants de la réaction, la réduction du 2-(trifluorométhyl)-benzamide **54** a été étudiée comme modèle. Après une nuit sous agitation, chaque réaction a été traitée en milieu acide (HCl 1M aq.) suivi d'un traitement basique (NaOH 3M aq.) avant d'être analysée (phase organique) en CPG-SM et CPG. En fonction des conditions de réaction, différents produits ont été détectés : le 2-(trifluorométhyl)-benzaldéhyde **55**, le 2-(trifluorométhyl)-benzonitrile **66**, la 2-(trifluorométhyl)-benzylamine **56** et l'imine **67** (Schéma 26).



TMDS : R₁ = SiH(CH₃)₂, R₂ = CH₃
 PMHS : R₁ = -[SiH(CH₃)O]_n-Si(CH₃)₃, R₂ = OSi(CH₃)₃

Schéma 26. Produits observés lors de la réduction du 2-(trifluorométhyl)-benzamide **54** par le système hydrosiloxane/Ti(Oi-Pr)₄ après un traitement acido-basique du milieu réactionnel.

Plusieurs chemins réactionnels peuvent expliquer la formation de ces produits. D'après les intermédiaires plausibles de la réaction, nous supposons que :

- le 2-(trifluorométhyl)-benzaldéhyde **55** est issu soit de la réduction de l'amide **54** soit de l'hydrolyse de l'imine *N*-siliciée **A** (provenant de la réduction du nitrile **66**).
- le 2-(trifluorométhyl)-benzonitrile **66** résulte de la déshydratation de l'amide primaire **54**.
- le 2-(trifluorométhyl)-benzylamine **56** provient de la réduction du nitrile **66** *via* les intermédiaires *N*-siliciés **A** et **B**.
- l'imine **67** est issue de la condensation de l'amine **56** sur l'aldéhyde **55** après le traitement acido-basique. Une réaction d'alkylation réductrice entre l'amine *N,N*-disiliciée **B** et l'imine *N*-siliciée **A** pourrait également conduire à l'imine **67** au cours de la réaction. Néanmoins, l'amine secondaire provenant de la réduction de l'imine **67** n'a pas été détectée en fin de réaction.

Les premières réactions ont été réalisées dans le THF (pour des raisons de solubilité du produit de départ **54**) à 60°C avec une quantité stœchiométrique de Ti(*Oi*-Pr)₄ et différentes quantités de TMDS (Tableau 6). La température de 60°C a été dictée par le solvant THF (*T*_{éb} = 66°C) et le TMDS (*T*_{éb} = 71°C) qui ont des points d'ébullition bas. A des températures plus élevées, le système serait sous pression autogène : ce que nous voulons éviter pour des raisons de sécurité.

Tableau 6. Réduction du 2-(trifluorométhyl)-benzamide **54** par le système TMDS/Ti(*Oi*-Pr)₄ dans le THF avec différentes quantités de TMDS.

| Entrée | Siloxane | moles Si-H/ mole amide | moles Ti(<i>Oi</i> -Pr) ₄ / mole amide | Solvant | T°C | Conv. (%) ^a | Ratio |
|--------|----------|---------------------------|---|---------|-----|------------------------|--|
| | | | | | | | 55 : 66 : 56 : 67 ^a |
| 1 | | 2,0 | | | | 63 | 0 : 63 : 0 : 0 |
| 2 | TMDS | 4,0 | 1,0 | THF | 60 | 85 | 1 : 2 : 70 : 12 |
| 3 | | 6,0 | | | | 86 | 1 : 2 : 44 : 39 |

^a Conversion et ratio déterminés par analyses CPG-SM et CPG de la phase organique après un premier traitement acide (HCl 1M aq.) du milieu réactionnel suivi d'un traitement basique (NaOH 3M aq. jusqu'à un pH > 11).

Il apparaît alors que le nombre d'hydrures engagé dans la réaction joue un rôle important sur la sélectivité de la réaction (Tableau 6). Avec 2,0 Si-H/amide, le nitrile **66** a été obtenu avec un rendement CPG de 63% (100% de sélectivité), sans formation de l'amine désirée **56** (Tableau 6, entrée 1). La formation du produit nitrile, issu de la déshydratation de l'amide primaire, a déjà été rapportée en présence d'hydrosilanes par H. Nagashima et M. Beller.⁷⁴ Dans ces conditions de réaction, le TMDS agit donc comme un agent déshydratant plutôt qu'un agent réducteur.

En augmentant la quantité d'hydrures jusqu'à 4,0 Si-H/amide, le nitrile **66** n'était quasiment plus présent en fin de réaction (2%) et l'amine **56** a été obtenue comme produit majoritaire (70%) (Tableau 6, entrée 2). La présence de l'imine **67** (12%) suggère la présence supplémentaire d'amine **56** (6%) mais aussi la formation de l'aldéhyde **55** (6%). Avec 6,0 Si-H/amide de TMDS, la sélectivité pour l'amine **56** a diminué au dépend de l'imine **67** (Tableau 6, entrée 3).

Dans les trois cas, la conversion du produit de départ **54** n'est pas complète même lorsqu'un excès d'hydrures est utilisé. Ceci peut être expliqué soit : (1) par une limitation du système due à la nature des réactifs. (2) par une vitesse de réaction lente. Pour vérifier ces hypothèses, nous avons changé la nature de l'hydrosiloxane dans un premier temps (Tableau 7). Dans un deuxième temps, nous avons travaillé avec une température de réaction plus élevée (Tableau 8).

Le polyméthylhydrosiloxane, abrégé PMHS (Figure 8) a été testé comme source d'hydrures pour la réduction du composé **54**. Ce polymère de siloxane a déjà été étudié pour la réduction de fonctions organiques.⁹² Dans certaines conditions de réaction, le PMHS réticule formant un gel qui altère quelque fois le rendement de la réaction et rend souvent l'isolement des produits finaux difficile.^{75c,87} Dans notre cas, aucun gel n'a été observé lors de la réduction du composé **54**. Cela peut être expliqué par la nature du métal (milieu homogène) et/ou à la dilution du milieu réactionnel (Tableau 7).

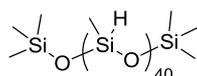


Figure 8. Structure du polyméthylhydrosiloxane (PMHS).

Tableau 7. Réduction du 2-(trifluorométhyl)-benzamide **54** par le système PMHS/Ti(Oi-Pr)₄ avec différentes quantités de PMHS.

| Entrée | siloxane | moles Si-H/ mole amide | moles Ti(Oi-Pr) ₄ / mole amide | Solvant | T°C | Conv. (%) ^a | Ratio |
|--------|----------|---------------------------|--|---------|-----|------------------------|--|
| | | | | | | | 55 : 66 : 56 : 67 ^a |
| 1 | PMHS | 2,0 | 1.0 | THF | 60 | 97 | 0 : 66 : 28 : 3 |
| 2 | | 4,0 | | | | | 2 : 0 : 60 : 20 |

^a Conversion et ratio déterminés par analyses CPG-SM et CPG de la phase organique après un premier traitement acide (HCl 1M aq.) du milieu réactionnel suivi d'un traitement basique (NaOH 3M aq. jusqu'à un pH > 11).

Pour la réduction de l'amide primaire **54**, la substitution du TMDS par le PMHS n'a pas amélioré de façon significative ni la conversion de la réaction ni la sélectivité pour l'amine **56** (Tableau 7). Avec 2,0 Si-H/amide, la réduction du composé **54** a été presque complète. Dans ce cas, le nitrile **66** a été obtenu comme produit majoritaire (66%) et la présence de l'amine **56** a également été observée (28%) (Tableau 7, entrée 1). Dans le cas du TMDS (2,0 Si-H/amide), l'amine n'avait pas été observée (Tableau 6, entrée 1), ce qui implique que PMHS est plus réactif que TMDS.

Avec 4,0 Si-H/amide, l'amine **56** a été obtenue comme produit majoritaire (60%) (Tableau 7, entrée 2). Comme dans le cas du TMDS, la conversion n'est pas totale et la sélectivité de la réaction pour l'amine est similaire. La présence de l'imine **67** (20%) implique la formation d'aldéhyde **55** comme produit secondaire de la réaction.

Dans le THF à 60°C, le changement de la nature de l'hydrosiloxane n'a pas permis d'obtenir une conversion totale. Nous avons alors poursuivi les expérimentations avec une température de réaction plus élevée (Tableau 8).

Comme nous l'avons précisé précédemment, la température de la réaction a été dictée par le THF et le TMDS qui ont des points d'ébullition bas (66°C et 71°C). Par conséquent, le THF a été remplacé par du toluène et le TMDS par du PMHS qui possède un point d'ébullition plus élevé ($T_{\text{éb}} > 120^\circ\text{C}$). Dans ces conditions, la température de la réaction a pu être augmentée jusqu'à 100°C (Tableau 8).

Tableau 8. Réduction du 2-(trifluorométhyl)-benzamide **54** par le système PMHS/Ti(O*i*-Pr)₄ dans le toluène.

| Entrée | Siloxane | moles Si-H/ mole amide | moles Ti(O <i>i</i> -Pr) ₄ / mole amide | Solvant | T°C | Conv. (%) ^a | Ratio |
|--------|----------|---------------------------|---|---------|-----|------------------------|--|
| | | | | | | | 55 : 66 : 56 : 67 ^a |
| 1 | | | 1,0 | | 60 | 72 | 0 : 3 : 45 : 24 |
| 2 | PMHS | 4,0 | 1,0 | Toluène | 100 | 100 | 0 : 0 : 78(89%) ^b : 22 |
| 3 | | | 0,5 | | 100 | 99 | 3 : 7 : 43 : 46 |
| 4 | | | 0,1 | | 100 | 94 | 3 : 80 : 0 : 11 |
| 5 | PMHS | 4,0 | / | Toluène | 100 | 0 | / |
| 6 | / | | 1,0 | THF | 60 | 0 | / |

^a Conversion et ratio déterminés par analyses CPG-SM et CPG de la phase organique après un premier traitement acide (HCl 1M aq.) du milieu réactionnel suivi d'un traitement basique (NaOH 3M aq. jusqu'à un pH > 11). ^b L'amine **56** a été isolée sous forme de chlorhydrate après un traitement acide (HCl-Et₂O 2M).

A 60°C, la réaction réalisée dans le toluène a donné de moins bons résultats que lorsque la réaction avait eu lieu dans le THF. La conversion en amide **54** a été plus faible (72% contre 82% dans le THF) et la sélectivité pour amine **56** a été moins bonne (45% contre 60% dans le THF). La présence de l'imine **67** (24%) suggère la formation d'aldéhyde **55** (12%) (Tableau 8, entrée 1).

L'association PMHS – toluène a permis d'augmenter la température du milieu réactionnel dans le but d'augmenter la vitesse de la réaction et avoir une conversion totale de l'amide. Dans le toluène à 100°C, la réduction de l'amide **54** a été totale après 24h de réaction. L'amine **56** a été obtenue majoritairement en présence de l'imine **67** (22% soit 11% d'aldéhyde **55** et 11% d'amine **56**). Après un traitement acide du milieu réactionnel, l'amine **56** a été isolée sous forme de chlorhydrate avec un rendement de 89%. (Tableau 8, entrée 2)

A 100°C, la diminution de la quantité de Ti(O*i*-Pr)₄ de 1,0 à 0,5 équiv./amide n'a pas affectée la conversion puisque l'amide **54** a été totalement consommé. Cependant, l'amine **56** a été obtenue avec une moins bonne sélectivité (43%). La présence d'imine **67** (46%) implique que l'aldéhyde **55** est présent en plus grande quantité dans ces conditions de réaction (Tableau 8, entrée 3).

En diminuant la quantité de Ti(O*i*-Pr)₄ jusqu'à 0,1 équiv./amide, la conversion en amide **54** a également été totale. L'amine **56** n'était pas présente en fin de réaction et le nitrile **66** a été obtenu comme produit majoritaire (80%) (Tableau 8, entrée 4).

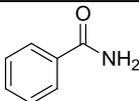
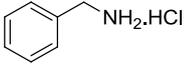
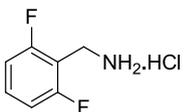
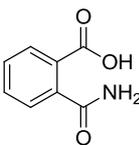
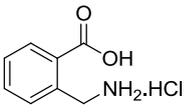
Finalement, des expériences de contrôle ont montré que le titane et l'hydrosiloxane sont nécessaires pour que la réduction ait lieu (Tableau 8, entrées 5 et 6).

De ces résultats, il apparaît donc que la réduction d'amides primaires en amines primaires est possible et se fait *via* la formation d'un intermédiaire nitrile qui peut être obtenu majoritairement en fonction des conditions de réaction. Le meilleur résultat pour la réduction de l'amide primaire **54** en l'amine primaire **56** a été obtenu avec 4,0 Si-H/amide de PMHS, 1,0 équiv./amide de Ti(O*i*-Pr)₄ dans le toluène à 100°C. Ces conditions ont alors été testées sur d'autres substrats.

4.2 Exemplification

Les résultats préliminaires concluants nous ont conduits à examiner le système réducteur PMHS (4,0 Si-H/amide)/Ti(O*i*-Pr)₄ (1,0 équiv./amide) pour la réduction de différents amides primaires. Le solvant et les réactifs ont été ajoutés successivement puis chauffés à 100°C. Dans tous les cas, l'amide primaire de départ, non soluble dans le toluène, s'est solubilisé au cours de la réaction et le milieu réactionnel est devenu bleu marine. Le traitement de la réaction a été une hydrolyse acide (solution d'HCl 2M dans l'éther diéthylique) permettant d'isoler l'amine sous forme de chlorhydrate. Dans un premier temps des amides aromatiques ont été testés (Tableau 9).

Tableau 9. Réduction d'amides primaires aromatiques en amines primaires.^a

| Entrée | Amide | | Amine.HCl | | Rendement isolé (%) |
|--------|---|-----------|---|-----------|---------------------|
| 1 |  | 68 |  | 69 | 93 |
| 2 |  | 70 |  | 71 | 87 |
| 3 |  | 72 |  | 73 | / |

^a Conditions de réaction : amide (1,0 équiv.), PMHS (4,0 Si-H/amide), Ti(O*i*-Pr)₄ (1,0 équiv./amide), toluène, 100°C, 24h, sauf indication contraire.

Dans ces conditions, le benzamide **68** a été réduit en benzylamine **69** qui a été isolée sous forme de chlorhydrate avec un rendement de 93% (Tableau 9, entrée 1). Les amides primaires aromatiques substitués par un groupement trifluorométhyle (**54**) (Schéma 26) ou par des atomes de fluor en position *ortho* (**70**) ont également été réduits en amines **56** et **71** avec d'excellents rendements (Tableau 8, entrée 2 et Tableau 9, entrée 2).

L'acide phtalimique **72** n'a pas été totalement consommé après 24h de réaction. Cela peut être expliqué par la fonction acide qui se coordine au titane et inhibe ainsi son activité. Un deuxième ajout du système PMHS (4,0 Si-H/amide)/Ti(Oi-Pr)₄ (1,0 équiv./amide) et 24h d'agitation supplémentaire à 100°C a permis une conversion totale en **72**. Cependant l'acide 2-(aminométhyl)benzoïque **73** n'a pas été obtenu en fin de réaction (Tableau 9, entrée 3). En effet, un traitement acide avec une solution aqueuse d'HCl 1M a permis de récupérer dans la phase aqueuse l'isoindoline **74** sous forme de chlorhydrate avec un rendement de 50% (Schéma 27). La perte de rendement s'explique par la présence des produits secondaires acide 2-cyanobenzoïque **75** et isoindolin-1-one **76** dans la phase organique. Au final, le ratio isoindoline : acide 2-cyanobenzoïque : isoindolin-1-one était 5 : 1 : 4.

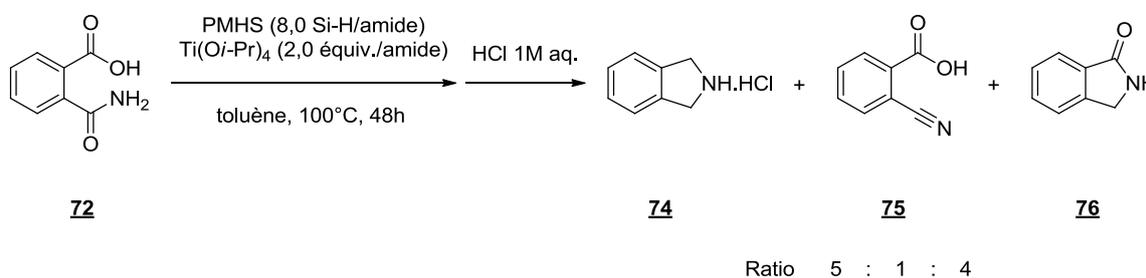
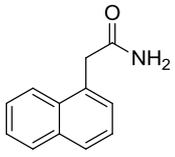
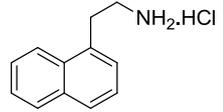
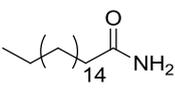
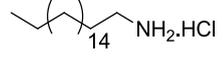
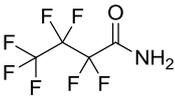
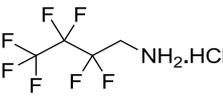
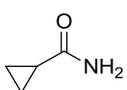
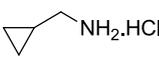
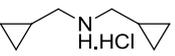


Schéma 27. Produits obtenus lors de la réduction de l'acide phtalimique **72** par le système PMHS/Ti(Oi-Pr)₄.

La présence des produits cycliques isoindoline **74** et isoindolin-1-one **76** implique que l'amide primaire **72** est réduit sélectivement en amine qui réagit ensuite avec la fonction acide pour donner le cycle lactame isoindolin-1-one **76**. Ce dernier est alors réduit en isoindoline **74**.

Le système PMHS/Ti(Oi-Pr)₄ a également été essayé pour la réduction d'amides primaires aliphatiques (Tableau 10).

Tableau 10. Réduction d'amides primaires aliphatiques en amines primaires.^a

| Entrée | Amide | | Amine.HCl | | Rendement isolé (%) |
|--------|---|-----------|---|-----------------------------|----------------------|
| 1 |  | <u>77</u> |  | <u>78</u> | 89 |
| 2 |  | <u>79</u> |  | <u>80</u> | 90 |
| 3 |  | <u>81</u> |  | <u>82</u> | 95 |
| 4 |  | <u>83</u> |  +  | <u>84</u> + <u>85</u> | 78 : 22 ^b |

^a Conditions de réaction : amide (1,0 équiv.), PMHS (4,0 Si-H/amide), Ti(Oi-Pr)₄ (1,0 équiv./amide), toluène, 100°C, 24h, sauf indication contraire. ^b Mélange amine 84 et *N,N*-(cyclopropaneméthyl)amine 85 avec un ratio 3,5 : 1.

Les amides primaires aliphatiques possédant un motif naphthalène 77 ou une longue chaîne carbonée (amide gras) 79 ont également été réduits en amines primaires correspondantes 78 et 80 avec des rendements de 90% (Tableau 10, entrées 1 et 2).

L'amide perfluoré 81 a été réduit en amine perfluorée 82 avec un rendement de 95% sans affecter la chaîne alkyle fluorée (Tableau 10, entrée 3).

De plus, l'amide 83 possédant un motif cyclopropane a été réduit sans ouverture du cycle. Dans ce cas, l'amine primaire 84 a été obtenue en mélange avec l'amine secondaire *N,N*-(cyclopropaneméthyl)amine 85 (Tableau 10, entrée 4). La formation de l'amine secondaire 85 peut être expliquée par une réaction d'alkylation réductrice entre l'amine 84 *N,N*-disiliciée préalablement formée et une imine *N*-siliciée qui proviendrait de la réduction du nitrile intermédiaire (Schéma 28). La nucléophilie de l'amine 84 serait activée par les atomes de silicium favorisant ainsi la réaction.

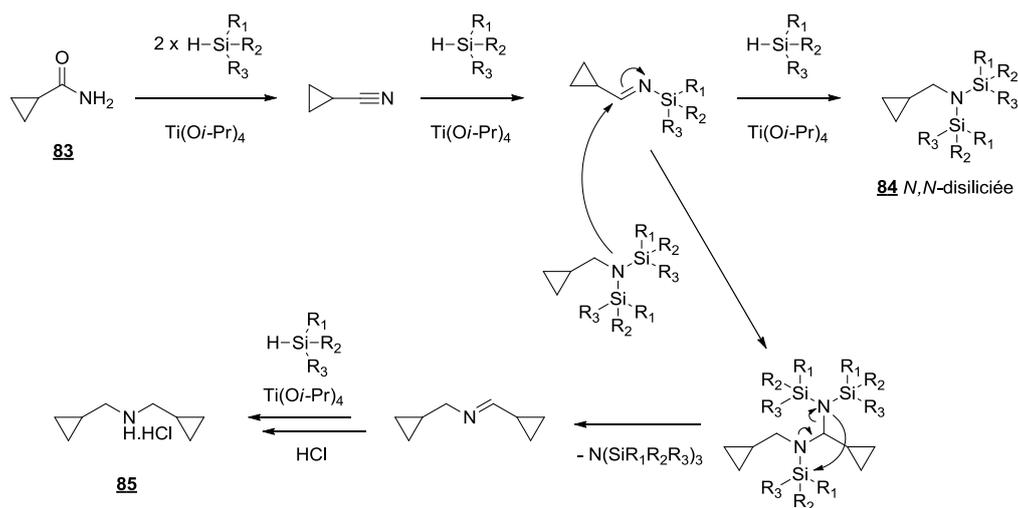
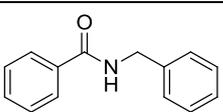
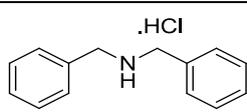
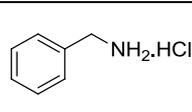
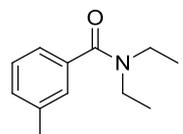
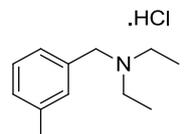
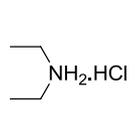


Schéma 28. Formation plausible de l'amine secondaire *N,N*-(cyclopropaneméthyl)amine **85** lors de la réduction du cyclopropanecarboxamide **83**.

Après avoir transformé des amides primaires aromatiques et aliphatiques en amines primaires, les réductions d'un amide secondaire et d'un amide tertiaire ont été essayées. Le but étant de comparer la réactivité du système PMHS/Ti(Oi-Pr)₄ avec celle du système TMDS/Ti(Oi-Pr)₄ développé dans la partie précédente (partie 3) et qui a conduit à la formation d'aldéhydes. Les résultats sont résumés dans le Tableau 11.

Tableau 11. Réduction d'amides secondaires et tertiaires en amines.^a

| Entrée | Amide | AmineA.HCl | AmineB.HCl ^b | Ratio amineA : amineB ^c |
|--------|---|---|--|------------------------------------|
| 1 |  51 |  53 |  86 | 33 : 66 |
| 2 |  40 |  87 |  88 | 40 : 60 ^d |

^a Conditions de réaction : amide (1,0 équiv.), PMHS (4,0 Si-H/amide), Ti(Oi-Pr)₄ (1,0 équiv./amide), toluène, 100°C, 24h, sauf indication contraire. ^b AmineB issue de l'hydrogénolyse de la liaison C-N. ^c Déterminé par RMN ¹H.

A 100°C, le *N*-benzylbenzamide **51** et le *N,N*-diéthyl-*m*-toluamide **40** ont été réduits complètement par le système PMHS (4,0 Si-H/amide)/Ti(O*i*-Pr)₄ (1,0 équiv./amide) après 24h de réaction. Compte tenu de la réduction des amides tertiaires et secondaires en aldéhydes (cf. partie 3), l'analyse RMN ¹H du brut réactionnel après traitement acide a montré un mélange d'amines : amine**A** issue de la réduction du groupe carbonyle et amine**B** issue de l'hydrogénolyse de la liaison C-N.

La réduction du *N*-benzylbenzamide **51** a conduit à un mélange de la dibenzylamine désirée **53** et de la benzylamine **86**. Ces deux amines, contenues dans le brut réactionnel sous forme de chlorhydrates, ont été obtenues en mélange avec un ratio RMN ¹H **53** : **86** de 33 : 66.

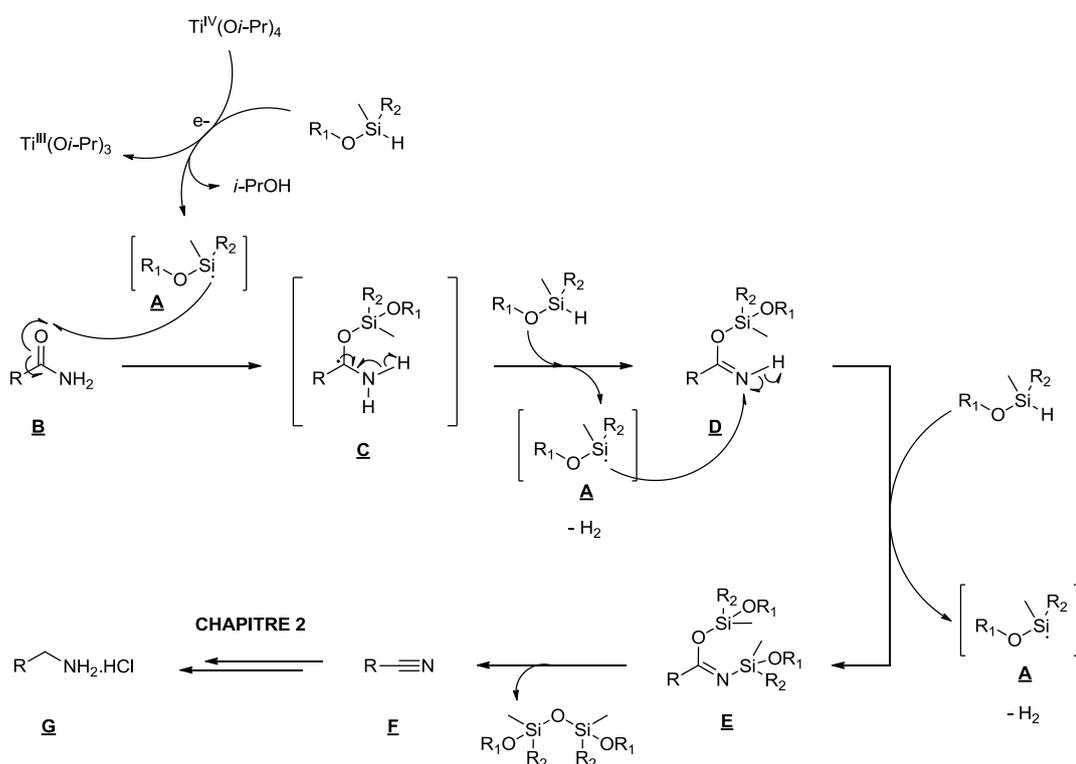
Concernant, le *N,N*-diéthyl-*m*-toluamide **40**, un mélange de l'amine tertiaire *N,N*-diéthyl-*m*-méthylbenzylamine **87** et de l'amine secondaire *N,N*-diéthylamine **88** a aussi été observé avec un ratio RMN ¹H **87** : **88** de 40 : 60.

Dans ces conditions de réaction, la réduction des amides secondaires et tertiaires a donné de mauvaises conversions en amines (amine**A**). La réduction du groupe carbonyle de la fonction amide est en compétition avec le clivage de la liaison C-N qui conduit à l'aldéhyde (et l'amine**B**). Comme le système TMDS/Ti(O*i*-Pr)₄ développé dans la partie précédente, l'association PMHS/Ti(O*i*-Pr)₄ conduit à l'aldéhyde (amine**B**) comme produit majoritaire avec, cependant, des sélectivités moins bonnes.

Le système réducteur PMHS/Ti(O*i*-Pr)₄ s'est avéré efficace pour transformer des amides primaires en amines mais a montré plus de difficultés avec des amides secondaires et tertiaires. Dans ces derniers cas, comme avec le TMDS, la réduction en aldéhyde est la réaction principale. Cette différence de réactivité peut être expliquée par le mécanisme de la réaction.

4.3 Mécanisme proposé

La différence de réactivité entre les amides primaires d'un côté et les amides secondaires et tertiaires d'un autre côté peut être expliquée par le mécanisme de la réaction. D'après les résultats obtenus et les différents produits observés durant les réactions, nous proposons un mécanisme en trois étapes (Schéma 29) : (1) formation de l'espèce active par transfert mono-électronique entre l'hydrosiloxane et le titane(IV).^{75c} (2) déshydratation de l'amide primaire en nitrile.⁷⁴ (3) réduction du nitrile en amine primaire.



PMHS : $R_1 = -[\text{Si}(\text{CH}_3)\text{HO}]_n\text{-Si}(\text{CH}_3)_3$, $R_2 = \text{OSi}(\text{CH}_3)_3$

Schéma 29. Mécanisme proposé pour la réduction des amides primaires en amines primaires par le système réducteur PMHS/Ti(Oi-Pr)₄.

(1) Comme pour la réduction des amides tertiaires et secondaires en aldéhydes, la couleur caractéristique bleue marine du milieu réactionnel suggère une première étape d'oxydo-réduction entre l'hydrosiloxane et le titane(IV). Une réaction de transfert mono-électronique réduit le titane(IV) en titane(III) sous la forme d'un cluster titane(III)/titane(IV) et produit un radical siloxane **A**, où le radical est porté par l'atome de silicium, supposé être l'espèce active.^{75c}

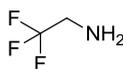
(2) Nous supposons ensuite que le radical siloxane **A** agit comme un agent déshydratant de la même manière que le système $[\text{HMe}_2\text{SiCH}_2]_2$ – cluster de ruthénium décrit par H. Nagashima *et coll.* et les systèmes $\text{PhSiH}_3/\text{TBAF}$ et $(\text{EtO})_2\text{MeSiH}/[\text{Et}_3\text{NH}][\text{HFe}_3(\text{CO})_{11}]$ décrits par M. Beller *et coll.*.⁷⁴ Il attaque une première fois le groupe carbonyle de l'amide primaire **B** pour donner l'intermédiaire radicalaire **C**, où le radical est porté par un atome de carbone. Ce dernier réagit rapidement avec une autre molécule d'hydrosiloxane, soit de manière intramoléculaire soit intermoléculaire, pour conduire à l'imidate-*O*-silicié **D** et générer du dihydrogène et un nouveau radical siloxane **A**. Ce dernier réagit une deuxième fois avec **D** pour donner de la même manière l'imidate-*N,O*-bis(silicié) **E**.⁹³ L'élimination d'une molécule de disiloxane conduit au nitrile **F**.

(3) L'excès d'hydrures dans le milieu réduit le nitrile **F** en amine **G** isolée sous forme de chlorhydrate après un traitement acide. Nous supposons que la réduction du nitrile **F** en amine **G** se fait par l'intermédiaire d'une imine. Cela permettrait d'expliquer la formation de l'amine secondaire *N,N*-(cyclopropaneméthyl)amine **85** obtenue lors de la réduction du cyclopropanecarboxamide **83** (formation par alkylation réductrice). Un mécanisme plus détaillé pour la réduction des nitriles en amines est proposé dans le Chapitre 2.

En accord avec les résultats obtenus (Tableau 8), la réduction du nitrile en amine (étape 3) nécessite plus de titane que l'étape de déshydratation (étape 2).

4.4 Exemple d'application synthétique : synthèse de la 2,2,2-trifluoro-éthylamine

La synthèse de la 2,2,2-trifluoro-éthylamine **89** (Figure 9) nous a été proposée par un de nos partenaires industriels. Dans la littérature récente, il est utilisé comme précurseur de synthèse dans la préparation de molécules biologiquement actives.⁹⁴



89

Figure 9. Structure de la 2,2,2-trifluoro-éthylamine **89**.

Les données bibliographiques recensent plusieurs méthodes pour la synthèse de cette amine primaire. La plus étudiée est l'aminolyse de l'halogénure de 2,2,2-trifluoroéthyle correspondant avec de l'ammoniac.⁹⁵ L'halogénure peut être remplacé par un autre groupement partant tels qu'un alcool^{96a} ou un sulfonate.^{96b} Ces méthodes utilisent des températures élevées (>150°C) et génèrent des sous-produits corrosifs qui peuvent être limités en ajoutant une pression d'hydrogène et un catalyseur dans le milieu.^{96c} L'ammoniac peut également être remplacé par du phtalimide : l'amine est alors produite selon la réaction de Gabriel.⁹⁷

Une autre méthode utilisée est la réduction directe de l'amide primaire par LiAlH_4 ⁹⁸ ou du nitrile par hydrogénation en présence d'oxyde de platine.⁹⁹ Les rendements obtenus en amine **89** étant respectivement de 63 et 80%.

Pour éviter les inconvénients causés par les hydrures d'aluminium et de bore, une nouvelle approche a été proposée par V. A. Soloshonok en 1994 : elle utilise une étape clé appelée « réarrangement biomimétique-[1,3] ». ¹⁰⁰ Cette méthode, en trois étapes, commence par la condensation de la benzylamine **90** sur le 2,2,2-trifluoroacétaldéhyde **91** pour former l'imine **92** (Schéma 30). L'étape clé est ensuite le réarrangement biomimétique-[1,3] du proton, catalysé par la triéthylamine **93** qui donne la *N*-benzylideneamine **94** avec un rendement de 93%. Cette dernière est finalement hydrolysée en l'amine **89** isolée sous forme de chlorhydrate avec un rendement de 87%. En 2002, des améliorations ont été apportées par V. A. Soloshonok pour augmenter le rendement de la réaction.¹⁰¹

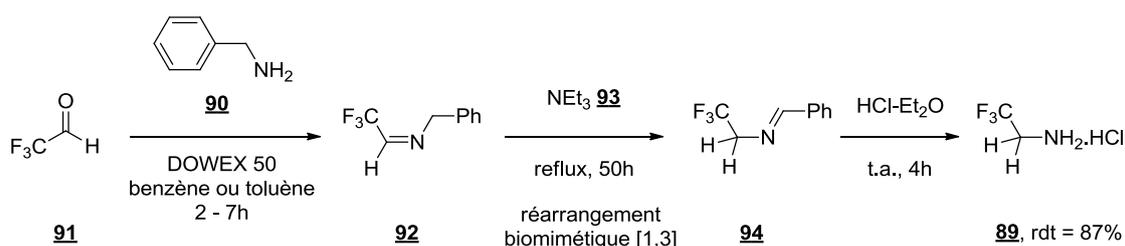


Schéma 30. Synthèse de la 2,2,2-trifluoro-éthylamine **89** via un « réarrangement biomimétique [1,3] », proposée par V. A. Soloshonok.¹⁰⁰

Bien que ces méthodes donnent de bons rendements, elles possèdent des inconvénients : conditions de réaction drastiques (aminolyse), utilisation d'hydrures d'aluminium (réduction de l'amide) et/ou réaction en 2 ou 3 étapes (« réarrangement biomimétique »). Il est

nécessaire de mettre en place une méthode en une étape qui utilise des conditions de réaction douces et qui évite l'utilisation des hydrures métalliques.

Nous avons alors utilisé le système PMHS/Ti(Oi-Pr)₄ développé au laboratoire pour synthétiser en une étape la 2,2,2-trifluoro-éthylamine **89** *via* la réduction du 2,2,2-trifluoro-acétamide **95** (Schéma 31).

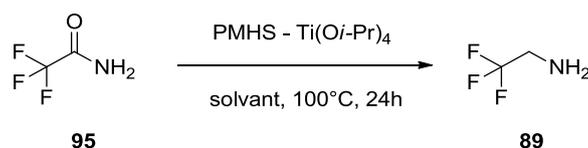
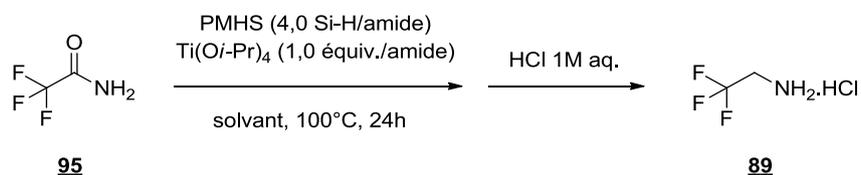


Schéma 31. Schéma général de la formation de la 2,2,2-trifluoro-éthylamine **89** par réduction du 2,2,2-trifluoro-acétamide **95** par le système PMHS/Ti(Oi-Pr)₄.

La réaction a été réalisée avec les quantités d'hydrures (4,0 Si-H/amide) et de Ti(Oi-Pr)₄ (1,0 équiv./amide) mises au point précédemment. La température de la réaction est restée inchangée. En revanche, plusieurs solvants de réaction ont été testés (Tableau 12).

Tableau 12. Réduction du 2,2,2-trifluoro-acétamide **95** en 2,2,2-trifluoro-éthylamine **89**.



| Entrée | Solvant | Rendement isolé (%) |
|--------|-------------------|---------------------|
| 1 | toluène | 82 |
| 2 | méthylcyclohexane | 96 |
| 3 | sans solvant | 89 |

Toutes les réactions ont été réalisées à 100°C pendant 24h. Dans tous les cas la conversion de l'amide **95** a été totale. Un traitement acide du milieu réactionnel a permis d'isoler l'amine **89** sous forme de chlorhydrate.

Lorsque la réaction a été conduite dans le toluène, l'amine **89** a été isolée avec un rendement de 82% (Tableau 12, entrée 1). En remplaçant le toluène par le méthylcyclohexane, le

rendement a été amélioré puisque l'amine **89** a été isolée avec un rendement de 96% (Tableau 12, entrée 2). La réaction a également été conduite sans solvant. Dans ce cas, le milieu réactionnel est plus visqueux mais cela n'a pas empêché d'isoler l'amine **89** sous forme de chlorhydrate avec un bon rendement de 89% (Tableau 12, entrée 3).

La synthèse de la 2,2,2-trifluoro-éthylamine **89** a donc été réalisée en une étape en réduisant le 2,2,2-trifluoro-acétamide **95** par le système PMHS/Ti(O*i*-Pr)₄. Le meilleur résultat (96%) a été obtenu lorsque la réaction est conduite dans le méthylcyclohexane à 100°C avec le système PMHS (4,0 Si-H/amide)/Ti(O*i*-Pr)₄ (1,0 équiv./amide). Cette méthode peut alors être considérée comme une alternative intéressante aux méthodes de la littérature.

4.5 Conclusion

Dans cette partie, nous avons développé un système associant du PMHS et du Ti(O*i*-Pr)₄ pour la réduction d'amides primaires aromatiques et aliphatiques en amines primaires. Le choix du solvant (toluène) et de l'hydrosiloxane (PMHS) a permis d'augmenter la température de réaction jusqu'à 100°C et ainsi avoir des conversions totales de l'amide. La réduction se déroule en deux étapes : (1) déshydratation de l'amide en nitrile. (2) réduction du nitrile en amine. La déshydratation des amides primaires en nitriles par les hydrosilanes avait déjà été rapportée par H. Nagashima et M. Beller⁷⁴ mais pas la réduction du nitrile en amine. C'est cette deuxième étape de réduction qui rend le système PMHS/Ti(O*i*-Pr)₄ original et innovant pour ce type de réaction.

Ce système a également été appliqué au laboratoire pour la synthèse de la 2,2,2-trifluoro-éthylamine, une molécule d'intérêt pour un de nos partenaires industriels.

De façon à étendre son domaine d'application, ce système réducteur a aussi été testé sur un amide secondaire et un amide tertiaire. Dans ces conditions, une réaction compétitrice d'hydrogénolyse qui conduit à l'aldéhyde, n'a pas permis d'obtenir les amines (issues de la réduction du groupe carbonyle) avec des rendements supérieurs à 40%.

5. Conclusion et perspectives

Dans ce chapitre, la réactivité des hydrosiloxanes 1,1,3,3-tétraméthylidisiloxane (TMDS) et polyméthylhydrosiloxane (PMHS) a été étudiée en présence de tétra*is*opropylate de titane(IV)

pour la réduction d'amides. En fonction de la nature de l'amide (primaire, secondaire ou tertiaire) différents produits de réduction ont été obtenus.

Les amides tertiaires et secondaires ont été réduits en aldéhydes par le système TMDS/Ti(Oi-Pr)₄. Les meilleures conditions de réaction sont : 2,0 Si-H par fonction amide, une quantité stœchiométrique de titane dans le méthylcyclohexane à température ambiante. Dans ces conditions, des amides tertiaires aromatiques et aliphatiques ainsi qu'un amide secondaire aromatique ont été transformés en aldéhydes avec des rendements compris entre 70 et 90%.

Les amides primaires, quant à eux, ont été réduits en amines primaires *via* la formation du composé nitrile intermédiaire. Les réactions ont été conduites avec 4,0 Si-H/amide de PMHS et 1,0 équiv./amide de Ti(Oi-Pr)₄ dans le toluène à 100°C. Dans ces conditions, des amines primaires aromatiques et aliphatiques ont été synthétisées et isolées sous forme de chlorhydrates avec des rendements de bons à excellents.

Cette différence de réactivité entre les amides tertiaires et secondaires d'une part et les amides primaires d'autre part peut être expliquée par le chemin réactionnel qui diffère selon la nature de l'amide. Les amides tertiaires et secondaires sont réduits en aldéhydes *via* la formation d'un hémiaminal. Alors que les amides primaires sont déshydratés en nitriles qui sont ensuite réduits en amines primaires.

Ces conditions de réaction ont également été appliquées à la synthèse de molécules cibles proposées par nos partenaires industriels. Dans certains cas, les résultats obtenus ont été identiques voire meilleurs que ceux décrits dans la littérature.

Tout de même, bien que le tétraisopropylate de titane(IV) soit relativement peu coûteux et génère des sous-produits peu toxiques, son utilisation reste stœchiométrique dans nos systèmes. L'emploi de ligands pourrait alors être envisagé dans le but de développer des catalyseurs de titane stables et permettre ainsi de diminuer la quantité de métal jusqu'à une quantité catalytique.

Enfin, une étude mécanistique plus détaillée devrait également être envisagée afin de déterminer les intermédiaires réactionnels et de définir les limites et les applications possibles de la réaction.

6. Partie expérimentale

All reagents were obtained from commercial sources unless otherwise stated. 1,1,3,3-tetramethyldisiloxane 97% (TMDS) was purchased from Acros Organics, polymethylhydrosiloxane (PMHS, $n = 40$) from Sigma-Aldrich, titanium(IV) *isopropoxide* 95% ($\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$) from Alfa Aesar and zirconium catalysts ($\text{Zr}(\text{O}i\text{-Pr})_4 \cdot i\text{PrOH}$ and $\text{Zr}(\text{O}n\text{-Pr})_4$ in solution in the free alcohol) from Strem Chemicals. Anhydrous toluene and anhydrous tetrahydrofurane were supplied from Acros Organics and methylcyclohexane 99%+ from Sigma-Aldrich. Tertiary, secondary and primary amides were also provided by Acros Organics, Sigma-Aldrich and Alfa Aesar instead of compounds **43**, **45**, **49** and **51** which were prepared in the laboratory. 1-propanone, 2-(phenylmethoxy)-1-(1-pyrrolidinyl)-, (*2S*) **63** was provided by our industrial partners. All reagents, reactants and solvents were used as received without further purification.

All compounds were characterized by their spectroscopic data. NMR spectra were recorded on a Bruker ALS or DRX 300 (^1H : 300 MHz, ^{13}C : 75.45 MHz, ^{19}F : 282.18 MHz) or DRX 400 (^1H : 400 MHz, ^{13}C : 100.6 MHz, ^{19}F : 376.24 MHz). Chemical shifts are given in ppm using tetramethylsilane as the external standard for ^1H and ^{13}C NMR spectra. Coupling constants J are reported in Hz. Multiplicity are abbreviated as follow: s (singlet), d (doublet), t (triplet), q (quadruplet), Q (Quintuplet), m (multiplet), bs (broad singlet).

GC–MS were measured with focus DSQ electronic ionization with a DBS phase. Column Equity-5 (30 m/0.25 mm/0.25 μm). Initial temperature: 70°C, initial time: 2 min, rate: 10 deg/min, final temperature: 310°C. Accurate mass measurements (CI) were performed with an electromagnetic device with a double focusing (BE) THERMOQUEST Finnigan MAT 95 XL using the technique of "peak matching".

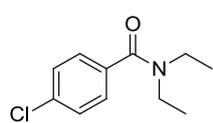
Chiral-HPLC analysis were performed with a CHIRALPAK AD column (250 x 4.6 mm) under UV detection (225 nm) and with heptane/propan-1-ol (96/4) as solvent.

Tertiary and secondary amides

N,N-diethyl-4-chlorobenzamide **43**, *N,N*-diethyl-1-naphthamide **45**, *N,N*-diethyl-2,2-diphenylacetamide **49** and *N*-benzylbenzamide **51** were all synthesized from the corresponding carboxylic acid.¹⁰²

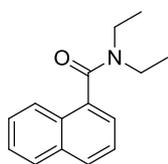
Typical procedure for the synthesis of *N,N*-diethyl-4-chlorobenzamide **43**:

To a suspension of 4-chlorobenzoic acid (8.0 g, 51.3 mmol, 1.0 equiv.) in dichloromethane (35 mL) were added at r.t. oxalyle chloride (5.4 mL, 61.7 mmol, 1.2 equiv.) and dimethylformamide (one drop). [caution: exothermic reaction]. The crude mixture was stirred until gas evolution stopped. Then it was concentrated in vacuo, washed with dichloromethane and concentrated again, twice. The 4-chlorobenzoylchloride was isolated as yellow oil in quantitative yield. The latter was then transferred into a round-bottom flask, diluted in toluene (40 mL) and the crude was heated to 50°C. Then *N,N*-diethylamine (12 mL, 116.0 mmol, 2.3 equiv.) was added dropwise and the mixture was stirred at 50°C overnight. The temperature was cooled to r.t., the organic layer was washed with 3 x 20 mL aqueous 1M HCl, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. The *N,N*-diethyl-4-chlorobenzamide **43** was isolated as orange oil in 90% yield.



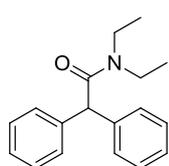
***N,N*-diethyl-4-chlorobenzamide (**43**)** (C₁₁H₁₄ClNO, MW = 211.08):

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.01-1.32 (m, 6H, 2xCH₃CH₂N), 3.15-3.36 (m, 2H, 1xCH₃CH₂N), 3.38-3.62 (m, 2H, 1xCH₃CH₂N), 7.30-7.40 (m, 4H, CH_{Ar}). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 12.8 (CH₃), 14.1 (CH₃), 39.3 (CH₂), 43.2 (CH₂), 127.7, 128.6, 134.9 (C_q), 135.5 (C_q), 170.1 (C=O). MS (EI, 70 eV) *m/z* = 211 [M⁺], 210 [M⁺-H], 139 [M⁺-N(C₂H₅)₂], 111 [M⁺-O=CN(C₂H₅)₂].



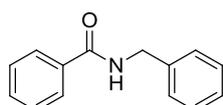
***N,N*-diethyl-1-naphthamide (**45**)** (C₁₅H₁₇NO, MW = 227.13):¹⁰³

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.99 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, 1xCH₃CH₂N), 1.39 (t, 3H, *J* = 7.2 Hz, 1xCH₃CH₂N), 3.09 (m, 2H, 1xCH₃CH₂N), 3.55 (m, 1H, 1xCH₃CH₂N), 3.87 (m, 1H, 1xCH₃CH₂N), 7.41 (dd, 1H, *J* = 6.9 and 1.1 Hz, 1xCH_{Ar}), 7.46-7.54 (m, 3H, 3xCH_{Ar}), 7.82-7.87 (m, 3H, 3xCH_{Ar}). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 13.1 (CH₃), 14.2 (CH₃), 39.0 (CH₂), 43.1 (CH₂), 123.2, 124.7, 125.1, 126.3, 126.8, 128.3, 128.7, 129.6 (C_q), 133.4 (C_q), 135.2 (C_q), 170.2 (C=O). MS (EI, 70 eV) *m/z* = 227 [M⁺], 226 [M⁺-H], 155 [M⁺-N(C₂H₅)₂], 127 [M⁺-O=CN(C₂H₅)₂].



***N,N*-diethyl-2,2-diphenylacetamide (49)** (C₁₈H₂₁NO, MW = 267.16):

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, 1xCH₃CH₂N), 1.35 (t, 3H, *J* = 7.1 Hz, 1xCH₃CH₂N), 3.50 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, 1xCH₃CH₂N), 3.61 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, 1xCH₃CH₂N), 5.35 (s, 1H, CH), 7.40-7.52 (m, 10H, 10xCH_{Ar}). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 12.9 (CH₃), 14.8 (CH₃), 40.8 (CH₂), 42.3 (CH₂), 54.7 (CH), 127.0, 128.6, 129.1, 140.0 (C_q), 170.9 (C=O). MS (EI, 70 eV) *m/z* = 267 [M⁺], 167 [M⁺-(C₂H₅)₂NC=O], 100 [(C₂H₅)₂NC=O⁺], 72 [(C₂H₅)₂N⁺].

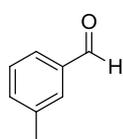


***N*-benzylbenzamide (51)** (C₁₄H₁₃NO, MW = 211.10).¹⁰⁴

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4.52 (d, 2H, *J* = 5.6 Hz, CH₂NH), 6.59 (bs, 1H, NH), 7.17-7.42 (m, 8H, 8xCH_{Ar}), 7.70 (dd, 2H, *J* = 8.4 and 1.4 Hz, 2xCH_{Ar}). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 44.2 (CH₂), 127.1, 127.6, 127.9, 128.6, 128.8, 131.6, 134.5 (C_q), 138.3 (C_q), 165.5 (C=O). MS (EI, 70 eV) *m/z* = 211 [M⁺], 210 [M⁺-H], 105 [M⁺-C₆H₅CH₂NH], 77 [C₆H₅⁺].

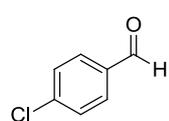
General procedure for the reduction of tertiary and secondary amides into aldehydes: *N,N*-diethyl-toluamide 40:

To a nitrogen purged screw-capped vial containing **40** (1.0 mL, 5.2 mmol, 1.0 equiv.) in 2.8 mL of methylcyclohexane were added TMDS (920 μL, 5.2 mmol, 1.0 equiv.) and Ti(Oi-Pr)₄ (1.5 mL, 5.2 mmol, 1.0 equiv.) at r.t.. The mixture was stirred at r.t. until analysis by *tlc* showed the complete consumption of the starting material (*ca.* 15 h). The mixture was then diluted with methylcyclohexane (20 mL) and acidified using aqueous 1M HCl (11.0 mL, 2.1 equiv.). The organic layer was washed with aqueous 1M HCl (3x10 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. Flash column chromatography on silica gel (cyclohexane: ethyl acetate 8: 2) afforded the *m*-tolualdehyde **41** in 70% yield.



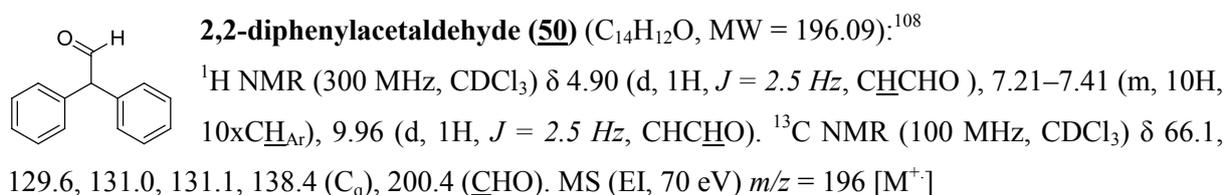
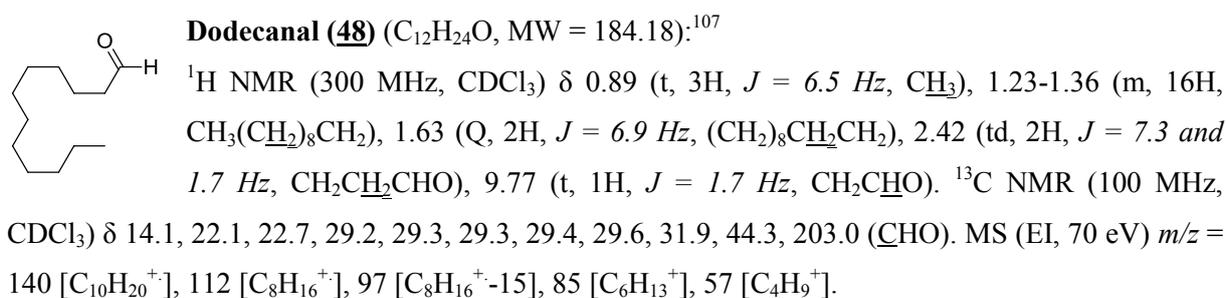
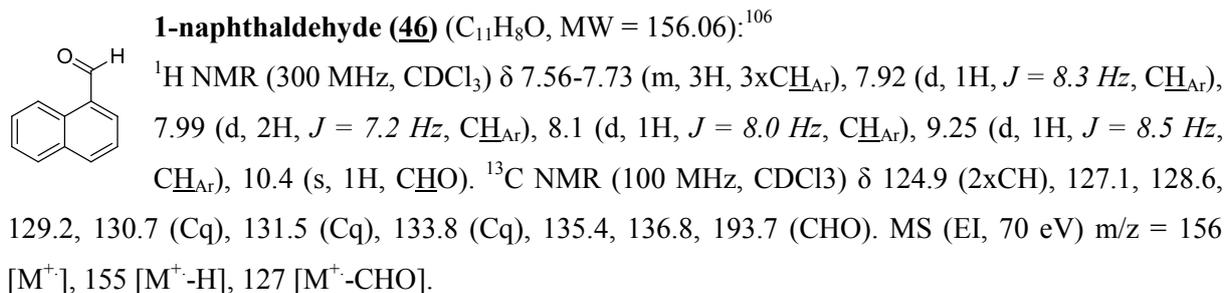
***m*-tolualdehyde (41)** (C₈H₈O, MW = 120.06).¹⁰⁵

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.51 (s, 3H, CH₃), 7.49-7.52 (m, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.74-7.77 (m, 2H, 2xCH_{Ar}), 10.1 (s, 1H, CHO). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 20.1, 126.1, 127.8, 128.9, 134.2, 136.4, 138.7, 192.4. MS (EI, 70 eV) *m/z* = 120 [M⁺], 119 [M⁺-H], 91 [M⁺-CHO].



4-chlorobenzaldehyde (44) (C₇H₅ClO, MW = 140.00).¹⁰⁵

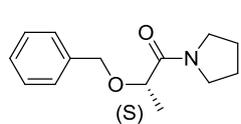
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.52 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, 2xCH_{Ar}), 7.83 (d, 2H, *J* = 8.6 Hz, 2xCH_{Ar}), 9.99 (s, 1H, CHO). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 129.6, 131.1, 134.9 (C_q), 141.1 (C_q), 190.9 (C=O). MS (EI, 70 eV) *m/z* = 140 [M⁺], 139 [M⁺-H], 111 [M⁺-CHO].



Synthesis of hydrazinecarboxylic acid, 2-[(2S)-2-(phenylmethoxy)propylidene]-1,1-dimethylethyl ester **64** via the reduction of 1-propanone, 2-(phenylmethoxy)-1-(1-pyrrolidinyl)-, (2S) **63** into propanal, 2-(phenylmethoxy)-, (2S) **57**:

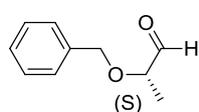
To a 50 mL round-bottomed flask, under argon atmosphere, containing the amide **63** (2.0 g, 8.6 mmol, 1.0 equiv.) in 4.0 mL of methylcyclohexane were added TMDS (1.7 mL, 9.6 mmol, 1.1 equiv.) and Ti(O*i*-Pr)₄ (2.8 mL, 9.4 mmol, 1.1 equiv.). The mixture was stirred at r.t. (20°C) overnight. Since the amide **63** was not completely consumed (followed up by *tlc*), an additional amount of TMDS (0.8 ml, 4.5 mmol, 0.5 equiv.) and Ti(O*i*-Pr)₄ (1.4 mL, 4.7 mmol, 0.5 equiv.) was added and the mixture was stirred at r.t. until complete conversion (*ca.* 3h). The mixture was then diluted with toluene (10.0 mL), acidified using aqueous 1M HCl (17.0 mL, 2.0 equiv.) and stirred until the organic layer becomes yellow (*ca.* 2h). Then APTS.H₂O (16.3 mg, 0.09 mmol, 0.01 equiv.), pyridine (1 drop, 17 mg, 0.2 mmol, 0.02 equiv.) and a solution of *t*-butyl carbazate **65** (1.13 g, 8.6 mmol, 1.0 equiv.) in toluene (2.0 mL) were added to the biphasic crude mixture and stirred at r.t. for 2h. The aqueous layer was then extracted with toluene (4 x 30 mL). The organic layers were combined, dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum. At this stage, the desired compound **64** was obtained

as a white solid (2.5 g, $\eta > 100\%$) with $ee = 85\%$ which contains siloxane derivatives. Recrystallization in *n*-heptane (5.0 mL) afforded **64** (without siloxanes) with $ee = 86\%$.



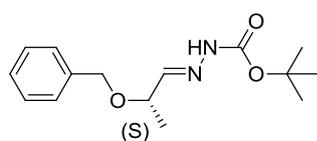
1-propanone, 2-(phenylmethoxy)-1-(1-pyrrolidinyl)-, (2S) (63) ($C_{14}H_{19}NO_2$, MW = 233.14):^{89a}

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.41 (d, 3H, $J = 6.8$ Hz, CH_3CH), 1.78-1.92 (m, 4H, $2 \times CH_2CH_2N$), 3.38-3.55 (m, 4H, $2 \times CH_2CH_2N$), 4.19 (q, 1H, $J = 6.8$ Hz, CH_3CH), 4.43 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz, $PhCHHO$), 4.61 (d, 1H, $J = 11.7$ Hz, $PhCHHO$), 7.27-7.34 (m, 5H, $5 \times CH_{Ar}$). MS (EI, 70 eV) $m/z = 234 [MH^+]$, 127 [$(C_4H_8)NC(O)C_2H_5^+$], 98 [$(C_4H_8)NC=O^+$], 91 [$C_6H_5CH_2^+$], 55.



Propanal, 2-(phenylmethoxy)-, (2S) (57) ($C_{10}H_{12}O_2$, MW = 164.08):⁹⁰

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.33 (d, 3H, $J = 7.1$ Hz, $CHCH_3$), 3.89 (qd, 1H, $J = 7.1$ and 1.8 Hz, CH_3CHCHO), 4.63 (q, 2H, $J = 11.8$ Hz, $PhCH_2O$), 7.30-7.38 (m, $5CH_{Ar}$), 9.67 (d, 1H, $J = 1.8$ Hz, $CHCHO$). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 15.4, 72.1, 79.5, 128.0, 128.2, 128.7, 137.4 (C_q), 203.5 (CHO). MS (EI, 70 eV) $m/z = 174, 126, 105$.



Hydrazinecarboxylic acid, 2-[(2S)-2-(phenylmethoxy)propylidene]-, 1,1-dimethylethyl ester (64) ($C_{15}H_{22}N_2O_3$, MW = 278.16):

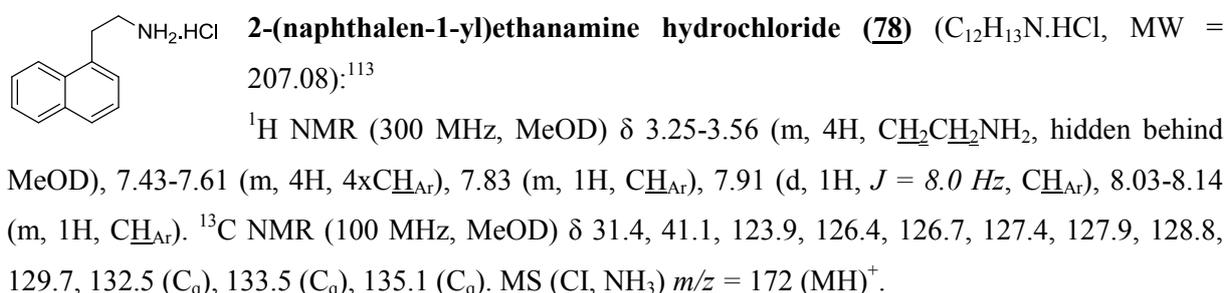
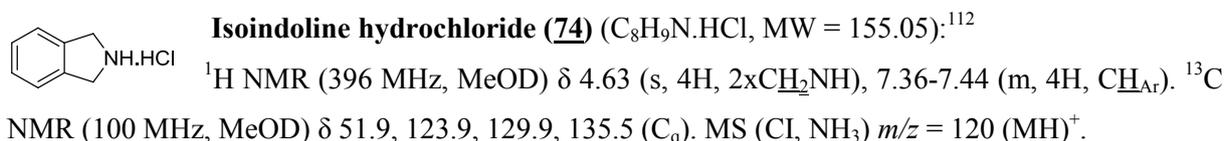
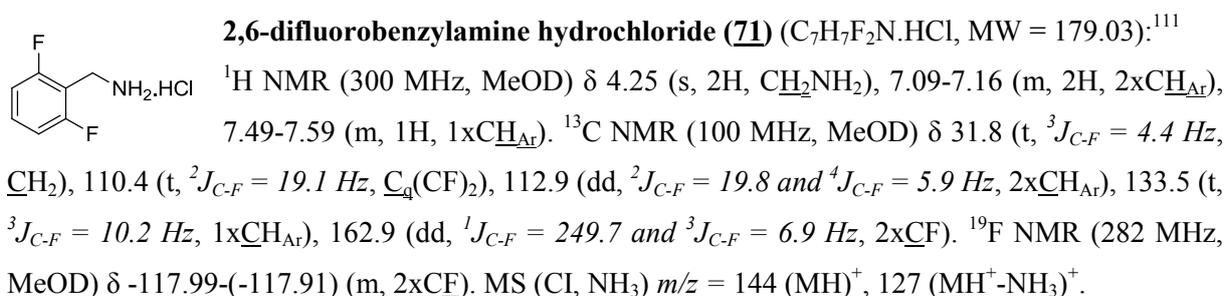
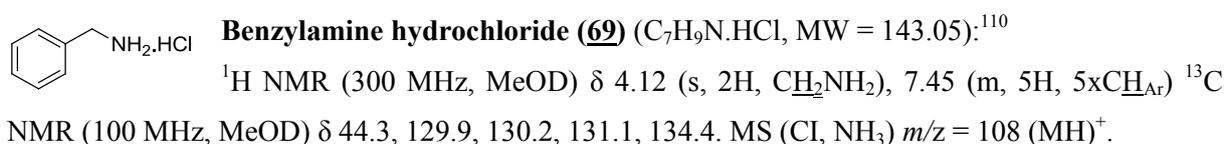
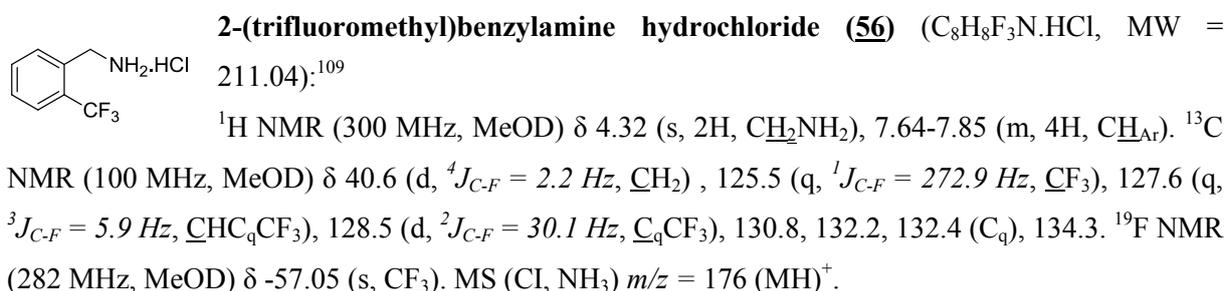
1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.35 (d, 3H, $J = 6.4$ Hz, $CHCH_3$), 1.51 (s, 9H, $OC(CH_3)_3$), 4.22 (q, 1H, $J = 6.6$ Hz, $N=CHCHCH_3$), 4.51 (m, 2H, $PhCH_2O$), 7.03 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz, $CHCH=N$), 7.30-7.36 (m, $5CH_{Ar}$), 7.71 (s, 1H, $NNHCO$). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 19.4, 28.4, 71.0, 74.7, 81.6 (C_q), 127.8, 127.9, 128.5, 138.3 (C_q), 147.5, 152.4 (C_q). MS (ESI) $m/z = 301 (MNa)^+$, 279 (MH)⁺, 245 ($MHNa^{2+}-t-BuO^-$)⁺, 223 ($MH_2^{2+}-t-BuO^-$)⁺.

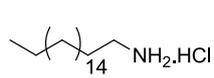
Primary amides

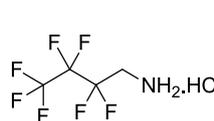
General procedure for the reduction of primary amides into amines: 2-(trifluoromethyl)-benzamide 54:

To a nitrogene purged screw-capped vial containing **54** (250 mg, 1.3 mmol, 1.0 equiv.) and 2.0 mL of anhydrous toluene were added PMHS (320 μ L, 5.4 mmol, 4.2 equiv.) and $Ti(Oi-Pr)_4$ (400 μ L, 1.3 mmol, 1.0 equiv.) at r.t.. The mixture was stirred and heated at $100^\circ C$ until analysis by *tlc* showed complete consumption of the starting material (*ca.* overnight). The mixture was then diluted with Et_2O (30.0 mL) and acidified using 2M Et_2O-HCl solution (2.0 mL, 3.0 equiv.). The ammonium salt of 2-(trifluoromethyl)-benzylamine **56** was precipitated,

filtered and washed first with Et₂O and then with pentane. The primary amine **56** was finally isolated as the hydrochloride salt in 89% yield.

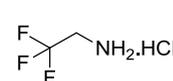


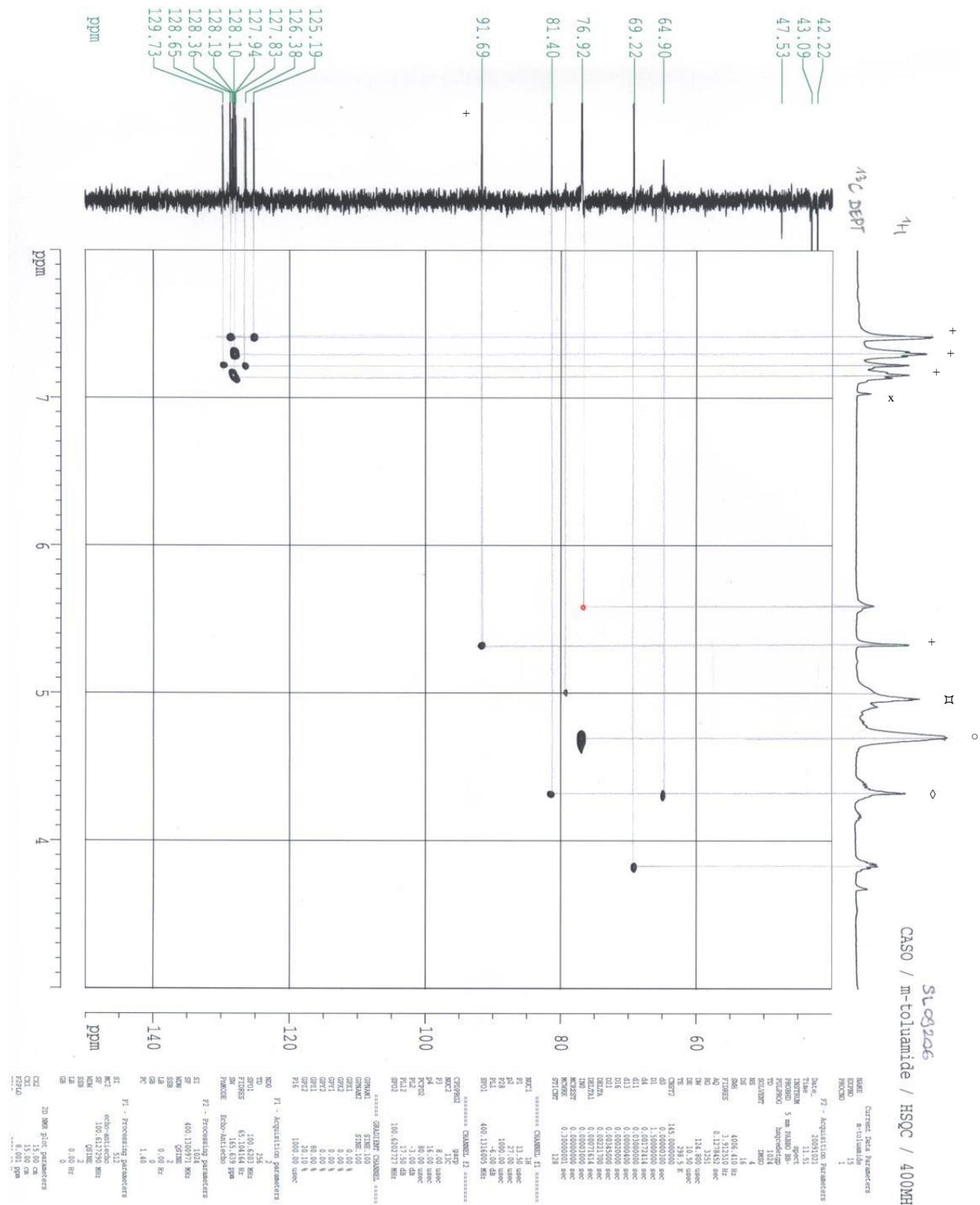

Octadecan-1-amine hydrochloride (80) (C₁₈H₃₉N.HCl, MW = 305.28):¹¹⁴
¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 0.90 (t, 3H, *J* = 6.8 Hz, CH₃), 1.29-1.37 (m, 30H, CH₃(CH₂)₁₅CH₂), 1.65 (q, 2H, *J* = 7.6 Hz, (CH₂)₁₅CH₂CH₂), 2.91 (t, 2H, *J* = 7.6 Hz, CH₂CH₂NH₂).
¹³C NMR (100 MHz, MeOD) δ 14.4, 23.7, 27.5, 28.6, 30.2, 30.4, 30.5, 30.6, 30.8 (7xCH₂), 33.1, 40.8.
 MS (CI, NH₃) *m/z* = 270 (MH)⁺.


2,2,3,3,4,4,4-heptafluorobutan-1-amine hydrochloride (82) (C₄H₄F₇N.HCl, MW = 235.00):¹¹⁵
¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 3.97 (t, 2H, *J* = 16.8 Hz, CH₂NH₂). ¹³C NMR (100 MHz, MeOD) δ 39.9 (t, ²*J*_{C-F} = 22.0 Hz, CH₂CF₂), 109.4 (tm, ¹*J*_{C-F} = 264.8 Hz, CF₃CF₂CF₂), 115.8 (tt, ¹*J*_{C-F} = 257.5 Hz and ²*J*_{C-F} = 31.9 Hz, CF₂CF₂CH₂), 118.7 (qt, ¹*J*_{C-F} = 286.5 Hz and ²*J*_{C-F} = 33.4 Hz, CF₃CF₂). ¹⁹F NMR (282 MHz, MeOD) δ -82.64 (t, 3F, ³*J*_{F-F} = 9.6 Hz, CF₃CF₂), -120.03 (m, 2F, CF₃CF₂CF₂), -129.43 (d, 2F, *J* = 4.1 Hz, CF₂CF₂NH₂). MS (CI, NH₃) *m/z* = 200 (MH)⁺.

Procedure for the synthesis of 2,2,2-trifluoro-ethylamine hydrochloride **89** from 2,2,2-trifluoro-acetamide **95**:

To a nitrogen purged screw-capped vial containing 2,2,2-trifluoro-acetamide **95** (1.0 g, 8.8 mmol, 1.0 equiv.) and 3.0 mL of methylcyclohexane were added PMHS (2.1 mL, 35.2 mmol, 4.0 equiv.) and Ti(Oi-Pr)₄ (2.6 mL, 8.8 mmol, 1.0 equiv.) at r.t.. The mixture was then heated at 100°C for 15-24h (the colourless solution turned into deep purple). After cooling to room temperature, the clear solution was diluted and acidified using aqueous 1M HCl (20 mL, 2.3 equiv.). The crude mixture was concentrated under reduced pressure and the resulting solid was washed with pentane, dissolved in ethanol and filtered on Celite®. The filtrate was finally concentrated under reduced pressure to afford the amine hydrochloride **89** as amorphous white powder in 96% yield.


2,2,2-trifluoroethylamine hydrochloride (89) (C₂H₄NF₃.HCl, MW = 135.52):¹¹⁶
¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 3.87 (q, 2H, ³*J*_{H-F} = 9.0 Hz, CH₂CF₃). ¹³C NMR (100 MHz, MeOD) δ 40.0 (q, ²*J*_{C-F} = 36.0 Hz, CH₂CF₃), 124.0 (q, ¹*J*_{C-F} = 276.0 Hz, CF₃). ¹⁹F NMR (282 MHz, MeOD) δ -72.49 (t, 3F, ³*J*_{H-F} = 9.0 Hz, CF₃). MS (CI, NH₃) *m/z* = 100 (MH)⁺.



Spectre HSQC (C_6D_6) du milieu réactionnel à $t = 16h$ (b) lors de la réduction du *N,N*-diéthyl-*m*-toluamide **40** en *m*-tolualdéhyde **41** par le système $TMDS/Ti(Oi-Pr)_4$. Les symboles désignent les signaux correspondant à : (●) amide **40**, (♠) $TMDS$, (○) $Ti(Oi-Pr)_4$, (x) C_6D_6 , (+) intermédiaire **D**, (◇) alcool **42**.

7. Références bibliographiques

- ⁹ Greenberg, A.; Breneman, C. M.; Liebman, J. F. Eds. *The Amide Linkage: Structural Significance in Chemistry, Biochemistry, and Materials Science*; John Wiley & Sons: New York, 2000.
- ¹⁰ (a) Hudlicky, M. *Reductions in Organic Chemistry*; Ellis Horwood Limited: Chichester, England, 1984; pp 164-171. (b) Nystrom, R. F.; Brown, W. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3738-3740. (c) Micovic, V. M.; Mihailovic, M. L. *J. Org. Chem.* **1953**, *18*, 1190-1200. (d) Zakharkin, L. I.; Maslin, D. N.; Gavrilenko, V. V. *Tetrahedron* **1969**, *25*, 5555-5559.
- ¹¹ Yoon, N. M.; Gyoung, Y. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1992**, *13*, 341-343.
- ¹² (a) Brown, H. C.; Tsukamoto, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 502-503 and *Ibid.* **1964**, *86*, 1089-1095. (b) Ramegowda, N. S.; Modi, M. N.; Koul, A. K.; Bora, J. M.; Narang, C. K.; Mathur, N. K. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 3985-3986. (c) Malek, J. *Reductions by Metal Alkoxyaluminum Hydrides. Part II. Carboxylic acids and Derivatives, Nitrogen Compounds, and Sulfur Compounds*; Czech. Acad. Sci., Prague, Czech. Organic Reactions (Hoboken, NJ, United States), 1988, 36 No pp. given. Publisher: John Wiley & Sons.
- ¹³ (a) Cha, J. S.; Lee, J. C.; Lee, H. S.; Lee, S. E.; Kim, J. M.; Kwon, O. O.; Min, S. J. *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6903-6904. (b) Cha, J. S.; Lee, J. C.; Lee, H. S.; Lee, S. E.; Kim, J. M.; Kwon, O. O.; Min, S. J. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1992**, *13*, 338-339. (c) Cha, J. S.; Lee, J. C.; Lee, H. S.; Lee, S. E. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1991**, *12*, 598.
- ¹⁴ Cha, J. S.; Kim, J. M.; Jeoung, M. K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1994**, *15*, 708-709.
- ¹⁵ Muraki, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1975**, *4*, 875-878.
- ¹⁶ Wittig, G.; Hornberger, P. *Ann. Chim. (Paris)* **1952**, *577*, 11-15. Harfenist, M. *Journal of Organic Chemistry* **1962**, *27*, 4326-4331.
- ¹⁷ Staab, H. A.; Bräunling, H. *Ann. Chim. (Paris)* **1962**, *654*, 119-130.
- ¹⁸ Brown, H. C.; Tsukamoto, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 2016-2017 and *Ibid.* **1961**, *83*, 4549-4552.
- ¹⁹ Ried, W.; Königstein, F. *J. Angew. Chem.* **1958**, *70*, 165.
- ²⁰ (a) Weygand, F.; Eberhardt, G.; Linden, H.; Schafer, F.; Eigen, I. *Angew. Chem. (Abstract)* **1953**, *65*, 525-531. (b) Weygand, F.; Linden, H. *Angew. Chem. (Abstract)* **1954**, *66*, 174-175.
- ²¹ Douat, C.; Heitz, A.; Martinez, J.; Fehrentz, J.-A. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 37-40.
- ²² Nagao, Y.; Kawabata, K.; Seno, K.; Fujita, E. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1980**, 2470-2473.
- ²³ Ramegowda, N. S.; Modi, M. N.; Koul, A. K.; Bora, J. M.; Narang, C. K.; Mathur, N. K. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 3985-3986.
- ²⁴ Comins, D. L.; Brown, J. D. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 3566-3572.
- ²⁵ (a) Nahm, S.; Weinreb, S. M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 3815-3818. (b) Balasubramaniam, S.; Aidhen, I. S. *Synthesis* **2008**, *23*, 3707-3738.
- ²⁶ Kim, S.; Ahn, K. H. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 1717-1724.
- ²⁷ Choi, S. J.; Lee, K. J.; Lee, G. B.; An, D. K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, *29*, 1407-1408.
- ²⁸ Godjoian, G.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 1717-1720.
- ²⁹ Tsay, S.-C.; Robl, J. A.; Hwu, J. R. *J. Chem. Soc. Perkin trans. 1* **1990**, 757-759.
- ³⁰ Benkeser, R. A.; Watanabe, H.; Mels, S. J.; Sabol, M. A. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1210-1211.
- ³¹ Bedenbaugh, A. O.; Payton, A. L.; Bedenbaugh J. H. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4703-4705.
- ³² (a) Kamochi, Y.; Kudo, T. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4301-4312. (b) Kamochi, Y.; Kudo, T. *Yakugaku Zasshi (Abstract)* **2000**, *120*, 245-255.
- ³³ (a) Schedler, D. J. A.; Godfrey, A. G.; Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5035-5038. (b) Schedler, D. J. A.; Li, J.; Ganem, B. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 4115-4119. (c) White, J. M.; Tunoori, A. R.; Georg, G. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 11995-11996. (d) Spletstoser, J. T.; White, J. M.; Georg, G. I. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 2787-2789. (e) Spletstoser, J. T.; White, J. M.; Tunoori, A. R.; Georg, G. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3408-3419.
- ³⁴ Bower, S.; Kreutzer, K.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 1515-1516.
- ³⁵ (a) Selvakumar, K.; Harrod, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 2129-2131. (b) Selvakumar, K.; Rangareddy, K.; Harrod, J. F. *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 1244-1248.
- ³⁶ Les silanes ont déjà été reportés pour générer, dans certains cas, le gaz SiH₄ qui est extrêmement dangereux, toxique, pyrophorique et explosif. Voir : (a) Berk, S. C.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3751-3753 and *Ibid.* **1993**, *58*, 3221. (b) Wells, A. S. *Organic Process Research & Development* **2010**, *14*, 484.
- ³⁷ (a) Seyden – Penne, J. *Reduction by Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis 2nd Edition*; Wiley – VCH; 1997; pp 149-154. (b) Newman, M. S.; Fukunaga, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 693-696. (c) Brown, H. C.; Weissman, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 5614-5620. (d) Brown, H. C.; Yoon, N. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *84*, 1464-1472. (e) Burchat, A. F.; Chong, J. M.; Nielsen, N. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7627-7630. (f) Assimomytis, N.; Sariyannis, Y.; Stavropoulos, G.; Tsoungas, P. G.; Varvounis, G.; Cordopatis, P. *Synlett* **2009**, *17*, 2777-2782.

- ³⁸ (a) McWilliams, J. C.; Clardy, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8378-8379. (b) Huang, P.-Q.; Wei, B.-G.; Ruan, Y. P. *Synlett* **2003**, *11*, 1663-1667. (c) Akamatsu, H.; Kusumoto, S.; Fukase, K. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8867-8869.
- ³⁹ (a) Brown, H. C.; Heim, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 3566-3567. (b) Brown, H. C.; Heim, P. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 912-916. (c) Lane, C. F. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 773.
- ⁴⁰ (a) Bhanu Prasad, A. S.; Bhaskar Kanth, J. V.; Periasamy, M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 4623-4628. (b) Akabori, S.; Takanohashi, Y. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1991**, 479-482.
- ⁴¹ Kikugawa, Y.; Ikegami, S.; Yamada, S. *Chem. Pharm. Bull.* **1969**, *17*, 98-104.
- ⁴² Kano, S.; Tanaka, Y.; Sugino, E.; Hibino, S. *Synthesis* **1980**, 695-697.
- ⁴³ Itsuno, S.; Sakurai, Y.; Ito, K. *Synthesis* **1988**, 995-996.
- ⁴⁴ Wade, R. C. *J. Mol. Catal.* **1983**, *18*, 273-297.
- ⁴⁵ Maryanoff, B. E.; Me Comsey, D. F.; Nortey, S. O. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 355-360.
- ⁴⁶ Guida, W. C.; Entreken, E. E.; Guida, A. R. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3024-3026.
- ⁴⁷ Zhu, H.-J.; Lu, K.-T.; Sun, G.-R.; He, J.-B.; Li, H.-Q.; Pittman, C. U. *New. J. Chem.* **2003**, *27*, 409-413.
- ⁴⁸ Fisher, G. B.; Fuller, J. C.; Harrison, J.; Goralski, C. T.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 1091-1094.
- ⁴⁹ Wakamatsu, T.; Inaki, H.; Ogawa, A.; Watanabe, M.; Ban, Y. *Heterocycles* **1980**, *14*, 1437-1440.
- ⁵⁰ (a) Borch, R. F. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *1*, 61-65. (b) Tsuda, Y.; Sano, T.; Watanabe, H. *Synthesis* **1977**, *9*, 652-654.
- ⁵¹ (a) Atta-ur-Rahman; Basha, A.; Waheed, N.; Ahmed, S. *Tetrahedron Lett.* **1976**, *17*, 219-222. (b) Kuehne, M. E.; Shannon, P. J. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 2082-2087.
- ⁵² Xiang, S.-H.; Xu, J.; Yuan, H.-Q.; Huang, P.-Q. *Synlett* **2010**, *12*, 1829-1832.
- ⁵³ (a) Atta-ur-Rahman; Basha, A. *Cellular and Molecular Life Sciences (Pro Experimentis)* **1977**, *33*, 101-102. (b) Barbe, G.; Charette, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 18-19.
- ⁵⁴ (a) Connor, R.; Folkers, K.; Adkins, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1932**, *54*, 1138-1145. (b) Adkins, H.; Wojcik, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 247. (c) Wojcik, B.; Adkins, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 2419-2424.
- ⁵⁵ (a) Beamson, G.; Papworth, A. J.; Philipps, C.; Smith, A. M.; Whyman, R. *J. Catal.* **2010**, *269*, 93-102. (b) Beamson, G.; Papworth, A. J.; Philipps, C.; Smith, A. M.; Whyman, R. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 869-883.
- ⁵⁶ (a) Takemoto, S.; Kawamura, H.; Yamada, Y.; Okada, T.; Ono, A.; Yoshikawa, E.; Mizobe, Y.; Hidai, M. *Organometallics* **2002**, *21*, 3897-3904. (b) Kukula, P.; Studer, M.; Blaser, H.-U. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1487-1493.
- ⁵⁷ Loenders, R.; Vanden Eynde, I.; Vanneste, P. *US Patent No 0191642 A1*, 16 Aug. 2007.
- ⁵⁸ (a) Broadbent, H. S.; Bartley, W. J. *J. Org. Chem.* **1963**, *28*, 2345-2347. (b) Magro, A. A. N.; Eastham, G. R.; Cole-Hamilton, D. J. *Chem. Commun.* **2007**, 3154-3156.
- ⁵⁹ Hirose, C.; Wakasa, N.; Fuchikami, T. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6749-6752.
- ⁶⁰ Benkeser, R. A. *Accts. Chem. Res.* **1971**, *4*, 94-100.
- ⁶¹ Benkeser, R. A.; Li, G. S.; Mozdzen, E. C. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *178*, 21-28.
- ⁶² Kuwano, R.; Takahashi, M.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 1017-1020.
- ⁶³ Igarashi, M.; Fuchikami, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1945-1947.
- ⁶⁴ Fernandes, A. C.; Romao, C. C. *J. Mol. Catal. A* **2007**, *272*, 60-63.
- ⁶⁵ Sakai, N.; Fujii, K.; Konakahara, T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6873-6875.
- ⁶⁶ Zhang, F.; Li, Y.; Wang, J. *Chinese J. Org. Chem. (Abstract)* **2010**, *30*, 1921-1924.
- ⁶⁷ (a) Matsubara, K.; Iura, T.; Maki, T.; Nagashima, H. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4985-4988. (b) Motoyama, Y.; Mitsui, K.; Ishida, T.; Nagashima, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13150-13151. (c) Sasakuma, H.; Motoyama, Y.; Nagashima, H. *Chem. Commun.* **2007**, 4916-4918.
- ⁶⁸ (a) Hanada, S.; Motoyama, Y.; Nagashima, H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6173-6177. (b) Hanada, S.; Tsutsumi, E.; Motoyama, Y.; Nagashima, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15032-15040.
- ⁶⁹ Motoyama, Y.; Aoki, M.; Takaoka, N.; Aoto, R.; Nagashima, H. *Chem. Commun.* **2009**, 1574-1576.
- ⁷⁰ Sunada, Y.; Kawakami, H.; Imaoka, T.; Motoyama, Y.; Nagashima, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9511-9514.
- ⁷¹ Zhou, S.; Junge, K.; Addis, D.; Das, S.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9507-9510.
- ⁷² Das, S.; Addis, D.; Zhou, S.; Junge, K.; Beller, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1770-1771.
- ⁷³ Hanada, S.; Ishida, T.; Motoyama, Y.; Nagashima, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7551-7559.
- ⁷⁴ (a) Hanada, S.; Motoyama, Y.; Nagashima, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4097-4100. (b) Zhou, S.; Addis, D.; Das, S.; Junge, K.; Beller, M. *Chem. Commun.* **2009**, 4883-4885. (c) Zhou, S.; Junge, K.; Addis, D.; Das, S.; Beller, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2461-2464.
- ⁷⁵ [Ti] : (a) Berthod, M.; Lemaire, M.; Favre-Réguillon, A.; Mignani, G. *PCT Int. Appl.* 2008, *WO 2008080833, AI 20080710; Fr. Demande* 2008, *FR 2910474, AI 20080627*. (b) Berthod, M.; Favre-Réguillon, A.; Mohamad, J.; Mignani, G.; Docherty, G.; Lemaire, M. *Synlett.* **2007**, *10*, 1545. (c) Petit, C.; Favre-Réguillon, A.; Albela, B.; Bonneviot, L.; Mignani, G.; Lemaire, M. *Organometallics* **2009**, *28*, 6379. (d) Petit, C.; Favre-Réguillon, A.;

- Mignani, G.; Lemaire, M. *Green Chem.* **2010**, *12*, 326. [Fe] : (e) Pehlivan, L.; Métay, E.; Laval, S.; Dayoub, W.; Demonchaux, P.; Mignani, G.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1939-1941. (f) Pehlivan, L.; Métay, E.; Laval, S.; Dayoub, W.; Demonchaux, P.; Mignani, G.; Lemaire, M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1971-1976. [Pd] : (g) Shi, Y.; Dayoub, W.; Chen, G. R.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1281-1283.
- ⁷⁶ (a) Berthod, M. Thèse de l'Université Claude Bernard Lyon 1, **2004**, n° d'ordre 193-2004. (b) Petit, C. Thèse de l'Université Claude Bernard Lyon 1, **2009**, n° d'ordre 318-2009.
- ⁷⁷ (a) Inamoto, T.; Takeyama, T.; Kusumoto, T. *Chem. Lett.* **1985**, 1491-1492. (b) Coumbe, T.; Lawrence, N. J.; Muhammad, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 625-628. (c) Wu, H.-C.; Yu, J.-Q.; Spencer, J. B. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4675-4678.
- ⁷⁸ (a) Reding, M. T.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7884-7890. (b) Hansen, M. C.; Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 2033-2034. (c) Halterman, R. L.; Ramsey, T. M.; Chen, Z. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 2642-2644. (d) Carter, M. B.; Schiott, B.; Gutiérrez, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11667-11670.
- ⁷⁹ Sakaki, S.; Mizoe, N.; Sugimoto, M. *Organometallics* **1998**, *17*, 2510-2523.
- ⁸⁰ (a) Ojima, I.; Kogure, T.; Kumagai, M.; Horiuchi, S.; Sato, T. *J. Organomet. Chem.* **1976**, *122*, 83-97. (b) Reyers, C.; Prock, A.; Giering, W. P. *Organometallics* **2002**, *21*, 546-554 et références cités.
- ⁸¹ Corey, J. Y. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 863-1071.
- ⁸² Carter, M. B.; Schiott, B.; Gutiérrez, A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 11667-11670.
- ⁸³ (a) Berk, S. C.; Kreuzer, K. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5093-5095. (b) Berk, S. C.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3751-3753. (c) Reding, M. T.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7884-7890. (d) Shu, R.; Harrod, J. F.; Lebus, A.-M. *Can. J. Chem.* **2002**, *80*, 489-495.
- ⁸⁴ (a) Verdaguer, X.; Berk, S. C.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12641-12642. (b) Verdaguer, X.; Hansen, M. C.; Berk, S. C.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8522-8528.
- ⁸⁵ (a) Willoughby, C. A.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8952-8965; **1994**, *116*, 11703-11714. (b) Verdaguer, X.; Lange, U. E. W.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1103-1107. (c) Yun, J.; Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 5640-5644. (d) Hansen, M. C.; Buchwald, S. L. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 713-715.
- ⁸⁶ Hao, L.; Harrod, J. F.; Lebus, A.-M.; Mu, Y.; Shu, R.; Samuel, E.; Woo, H.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 3126-3129.
- ⁸⁷ Coumbe, T.; Lawrence, N. J.; Muhammad, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 625-628.
- ⁸⁸ L'hydrure de titane(III) peut se trouver seul ou sous la forme de complexes de type titane-silane-hydrure ou de complexes bimétalliques d'hydrure de titane. Voir : (a) Aitken, C. T.; Harrod, J. F.; Samuel, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 4059-4066. (b) Harrod, J. F.; Ziegler, T.; Tschink, V. *Organometallics* **1990**, *9*, 897-902. (c) Samuel, E.; Mu, Y.; Harrod, J. F.; Dromzee, Y.; Jeannin, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3435-3439. (d) Harrod, J. F.; Mu, Y.; Samuel, E. *Can. J. Chem.* **1992**, *70*, 2980-2984.
- ⁸⁹ (a) Ito, Y.; Kobayashi, Y.; Kawabata, T.; Takase, M.; Terashima, S. *Tetrahedron* **1989**, *45*, 5767-5790. (b) Andrews, D. R.; Gala, D.; Gostelli, J.; Guenter, F.; Leong, W.; Mergelsberg, I. *US Patent No 5625064*, 29 April 1997. (c) Saksena, A. K.; Girijavallabhan, V. M.; Wang, H.; Lovey, R. G.; Guenter, F.; Mergelsberg, I.; Puar, M. S. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 8249-8251.
- ⁹⁰ (a) Roos, J.; Effenberger, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 2817-2828. (b) Dubost, C.; Leroy, B.; Marko, I. E.; Tinant, B.; Declercq, J.-P.; Bryans, J. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7693-7704.
- ⁹¹ Mode opératoire fourni par notre partenaire industriel.
- ⁹² Pour une revue sur le PMHS, voir : Lawrence, N. J.; Drew, M. D.; Bushell, S. M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 3381-3391.
- ⁹³ Kintzinger, J.-P.; Marsmann, H. *NMR 17 Basic Principles and Progress; Oxygen-17 and silicon-29*, (ed.: P. Diehl, E. Fluck and R. Kosfeld), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1981; pp 97 – 108.
- ⁹⁴ (a) Bruncko, M.; Ding, H.; Doherty, G. A.; Elmore, S. W.; Hasvold, L.; Hexamer, L.; Kunzer, A. R.; Mantei, R. A.; McClellan, W. J.; Park, C. H.; Park, C.-M.; Petros, A. M.; Song, X.; Souers, A. J.; Sullivan, G. M.; Tao, Z.-F.; Wang, G. T.; Wang, L.; Wang, X.; Wendt, M. D.; Hansen, T. M. *U.S. Pat. Appl. Publ. N° 2010/0298321*, 25 Nov. 2010. (b) Gallant, M.; Aspiotis, R.; Day, S.; Dias, R.; Dubé, D.; Dubé, L.; Friesen, R. W.; Girard, M.; Guay, D.; Hamel, P.; Huang, Z.; Lacombe, P.; Laliberté, S.; Lévesque, J.-F.; Liu, S.; Macdonald, D.; Mancini, J.; Nicholson, D. W.; Styhler, A.; Townson, K.; Waters, K.; Young, R. N.; Girard, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6387-6393. (c) Aliagas, I.; Gradl, S.; Gunzner, J.; Mathieu, S.; Pulk, R.; Rudolph, J.; Wen, Z.; Grina, J.; Hansen, J. D.; Laird, E.; Moreno, D.; Ren, L.; Wenglowksy, S. M. *PCT Int. Appl. N° 2011/025940*, 3 Mar. 2011. (d) Tam, T. F.; Leung-Toung, R.; Wang, Y.; Zhao, Y.; Xin, T.; Shah, B.; N'Zemba, B.; Wodzinska, J. M.; Premyslova, M. *PCT Int. Appl. N° 2011/000104*, 6 Jan. 2011. (e) Tyagarajan, S.; Chakravarty, P. K.; Park, M.; Zhou, B.; Herrington, J. B.; Ratliff, K.; Bugianesi, R. M.; Williams, B.; Haedo, R. J.; Swensen, A. M.; Warren, V. A.; Smith, M.; Garcia, M.; Kaczorowski, G. J.; McManus, O. B.; Lyons, K. A.; Li, X.; Madeira, M.;

- Karanam, B.; Green, M.; Forrest, M. J.; Abbadie, C.; McGowan, E.; Mistry, S.; Jochnowitz, N.; Duffy, J. L. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *21*, 869-873.
- ⁹⁵ (a) Elliott, A. J.; Astrologes, G. W. *US Patent No 4618718*, 21 Oct. 1986. (b) Takagi, H.; Ohnishi, K. *Eur. Patent Appl. No 1238963 (WO 2001044163)*, 21 Jun. 2001.
- ⁹⁶ (a) Okamoto, T.; Arai, S. *Japanese Patent Jpn. Kokai Tokkyo Koho No 2005-002031*, 6 Jun. 2005. (b) Moriyama, Y. *Japanese Patent Jpn. Kokai Tokkyo Koho No 2008-162990*, 17 Jul. 2008. (c) Kondo, N.; Kawada, T.; Arai, S. *Japanese Patent Jpn. Kokai Tokkyo Koho No 2003-137844*, 14 May 2003.
- ⁹⁷ Kuwabara, M. *Nippon Kagaku Kaishi* **1985**, *4*, 796-798.
- ⁹⁸ (a) Bourne, E. J.; Henry, S. H.; Tatlow, C. E. M.; Tatlow, J. C. *J. Chem. Soc.* **1952**, 4014-4017. (b) Gontar, A. F.; Don, V. L.; Igoumnova, E. V.; Igoumnov, S. M. *Fluorine Notes* **2009**, *64* et références citées dedans.
- ⁹⁹ Gilman, H.; Jones, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1943**, *65*, 1458-1460.
- ¹⁰⁰ Soloshonok, V. A. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35* (19), 3119-3122.
- ¹⁰¹ Soloshonok, V. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 5449-5452.
- ¹⁰² Tietze, L.-F.; Eicher, T. *Reactions and syntheses in the organic chemistry laboratory*; University Science Books: Mill Valley, California, 1989.
- ¹⁰³ Harvey, R. G.; Cortez, C.; Jacobs, S. A. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 2120-2125.
- ¹⁰⁴ Nordstrøm, L. U.; Vogt, H.; Madsen, R. *J. Am. Chem. Soc. (supporting information)* **2008**, *130*, 17672-17673.
- ¹⁰⁵ Wang, A.; Jiang, H. *J. Org. Chem. (supporting information)* **2010**, *75*, 2321-2326.
- ¹⁰⁶ Lee, K.; Maleczka, Jr., R. E. *Org. Lett. (supporting information)*, **2006**, *8*, 1887-1888.
- ¹⁰⁷ Hodgson, D. M.; Fleming, M. J.; Stanway, S. J. *J. Org. Chem. (supporting information)*, **2007**, *72*, 4763-4773.
- ¹⁰⁸ Cavdar, H.; Saracoglu, N. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 985-989.
- ¹⁰⁹ Lehmann, F.; Scobie, M. *Synthesis* **2008**, 1679-1681.
- ¹¹⁰ (a) Zagulyaeva, A. A.; Banek, C. T.; Yusubov, M. S.; Zhdankin, V. V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4644-4647. (b) Coleridge, B. M.; Angert, T. P.; Marks, L. R.; Hamilton, P. N.; Sutton, C. P.; Matos, K.; Burkhardt, E. R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5973-5976.
- ¹¹¹ (a) Kelley, J. L.; Krochmal, M. P.; Linn, J. A.; McLean, E. W.; Soroko, F. E. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 1005-1009. (b) Cho, S.-D.; Park, Y.-D.; Kim, J.-J.; Falck, J. R.; Yoon, Y.-J. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, *25*, 407-409.
- ¹¹² Xu, F.; Simmons, B.; Reamer, R. A.; Corley, E.; Murry, J.; Tschaen, D. *J. Org. Chem. (supporting information)*, **2008**, *73*, 312-315.
- ¹¹³ Ito, Y.; Ushitora, H. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 226-235.
- ¹¹⁴ Li, Z.; Gao, J.; Xing, X.; Wu, S.; Shuang, S.; Dong, C.; Paa, M. C.; and Choi, M. M. F. *J. Phys. Chem. C* **2010**, *114*, 723-733.
- ¹¹⁵ Yamanaka, H.; Takagami, Y.; Kuwabara, M.; Fukunishi, K.; Nomura, M. *Nippon Kagaku Kaishi (Table 4)* **1987**, 1796-1801.
- ¹¹⁶ Kuwabara, M.; Sunada, H.; Fukunishi, K.; Nomura, M.; Yamanaka, H. *Nippon Kagaku Kaishi (Table 1)* **1987**, 796-798.

CHAPITRE 2

REDUCTION DE LA FONCTION NITRILE

| | |
|---|------------|
| 1. Introduction | 77 |
| 2. Rappels Bibliographiques | 78 |
| 2.1 Réduction de la fonction nitrile en amine | 78 |
| 2.1.1 Réduction de la fonction nitrile en amine par les hydrures d'aluminium et de bore | 79 |
| 2.1.2 Réduction de la fonction nitrile en amine par hydrogénation catalytique | 80 |
| 2.1.3 Réduction de la fonction nitrile en amine par les hydrosilanes | 82 |
| 2.2 Réduction de la fonction nitrile en aldéhyde | 84 |
| 2.2.1 « Stephen Aldehydes Synthesis » (Stephen Reduction) | 85 |
| 2.2.2 Réduction de la fonction nitrile en aldéhyde par les hydrures d'aluminium et de bore | 86 |
| 2.2.3 Réduction de la fonction nitrile en aldéhyde par des systèmes réducteurs autres que les hydrures d'aluminium et de bore | 88 |
| 2.2.4 Réduction de la fonction nitrile en aldéhyde par les hydrosilanes | 90 |
| 2.3 Conclusion | 93 |
| 3. Nouvelle méthode de réduction des nitriles en amines primaires par les hydrosiloxanes | 93 |
| 3.1 Faisabilité et optimisation des conditions de la réaction | 94 |
| 3.2 Etude cinétique | 97 |
| 3.3 Exemplification | 98 |
| 3.4 Mécanisme proposé | 103 |
| 3.5 Analyse et identification des produits siliciés | 106 |
| 3.6 Exemples d'application synthétique | 107 |
| 3.6.1 Synthèse de la (S)-5-azaspiro-[2,4]-heptan-7-amine | 107 |
| 3.6.2 Synthèse du 2-[(2-amino-éthyl)-(2-hydroxy-éthyl)-amino]-éthanol | 110 |
| 3.7 Essais de nouveaux métaux | 113 |
| 3.8 Conclusion | 116 |
| 4. Nouvelle méthode de réduction des nitriles en aldéhydes par les hydrosiloxanes | 117 |
| 4.1 Optimisation des conditions de réaction | 117 |
| 4.2 Exemplification | 121 |
| 4.3 Mécanisme proposé | 124 |
| 4.4 Conclusion | 125 |
| 5. Conclusion et perspectives | 125 |
| 6. Partie expérimentale | 127 |
| 7. Références bibliographiques | 133 |

CHAPITRE 2. REDUCTION DE LA FONCTION NITRILE

1. Introduction

La fonction nitrile est une fonction difficile à réduire.¹¹⁷ Mais lorsque la réduction a lieu, elle se déroule en deux étapes : (1) réduction du nitrile en imine qui peut éventuellement être hydrolysée pour donner l'aldéhyde. (2) réduction de l'intermédiaire imine en amine (Schéma 32). La sélectivité de la réduction dépend de la nature du réducteur utilisé ainsi que des conditions expérimentales.

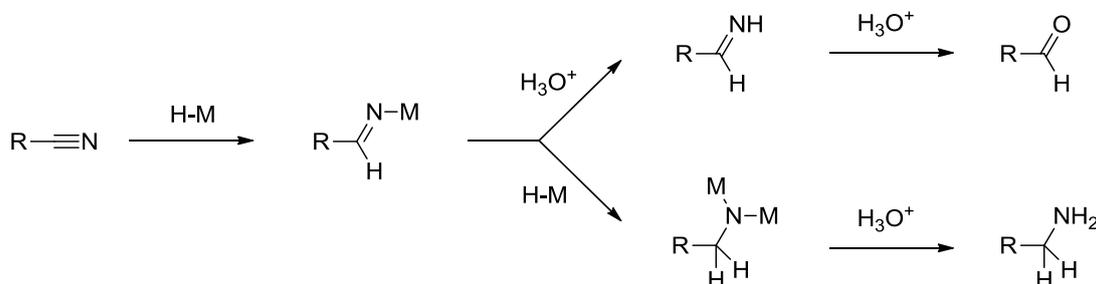


Schéma 32. Mécanisme réactionnel général de la réduction des nitriles par des hydrures.

Bien que de nombreuses méthodes existent aujourd'hui pour réduire cette fonction de façon sélective, la recherche de nouveaux procédés plus respectueux de l'environnement, moins coûteux, plus sélectifs et compatibles avec d'autres groupements fonctionnels est importante et toujours d'actualité.

Dans ce chapitre, quatre parties seront développées. La première exposera les méthodes de la littérature qui constituent l'état de l'art. Les deux suivantes présenteront les travaux réalisés au laboratoire pour la réduction des nitriles en amines et en aldéhydes. Enfin, la quatrième conclura sur les perspectives envisagées.

2.1.1 Réduction de la fonction nitrile en amine par les hydrures d'aluminium et de bore

Parmi les hydrures métalliques utilisés pour la réduction de la fonction nitrile en amine, on trouve les hydrures d'aluminium tels LiAlH_4 , NaAlH_4 , Red-Al ou encore AlH_3 .¹¹⁹ Par exemple, l'association $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$, décrite par P. R. Carlier, permet de réduire le β -hydroxy nitrile chiral **101** en l'aminoalcool- γ **102** sans épimérisation (Schéma 34).¹²⁰

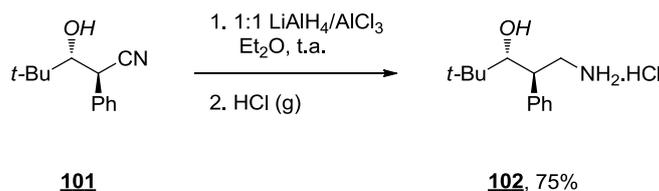


Schéma 34. Réduction du β -hydroxy nitrile **101** par le système $\text{LiAlH}_4/\text{AlCl}_3$ décrit par P. R. Carlier.¹²⁰

Les hydrures de bore sont également efficaces pour réduire les nitriles en amines. Le diborane B_2H_6 a été utilisé pour de nombreuses applications et est particulièrement réactif en présence de chlorure de nickel(II).¹²¹ Le borohydrure de sodium, NaBH_4 , qui est un hydrure de bore plus doux n'est généralement pas assez actif pour réduire le groupe cyano. Cependant, lorsqu'il est associé à un métal de transition tel du nickel¹²² ou du cobalt¹²³, il devient assez actif pour que la réduction se produise. Par exemple, en présence d'une quantité catalytique de chlorure de nickel, NaBH_4 réduit les nitriles aromatiques, aliphatiques et hétéroaromatiques **103** en amines à température ambiante dans le méthanol. L'addition dans le milieu réactionnel d'anhydride acétique ou de dicarbonate de di-*tert*-butyle **104** (Boc_2O) permet d'isoler sélectivement l'amine primaire protégée **105** (Schéma 35).^{122c}

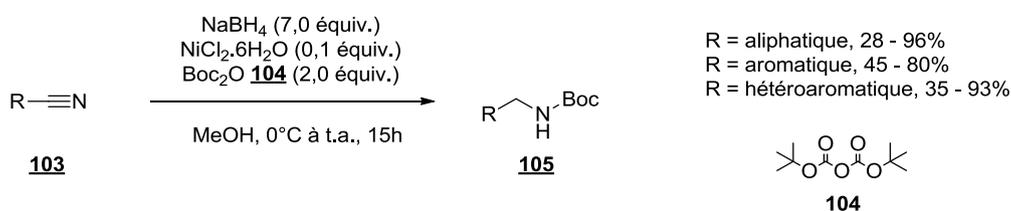


Schéma 35. Réduction des nitriles **103** par NaBH_4 en présence de chlorure de nickel.^{122c}

Enfin, une nouvelle classe d'hydrures de bore a été mise au point pour la réduction des nitriles : les aminoboranes de lithium.¹²⁴ Parmi ces nouveaux réducteurs, on peut citer $\text{LiMe}_2\text{NBH}_3$ **106** et LiPyrrBH_3 **107** rapportés par B. Singaram (Figure 10).^{124b} Cependant, ces aminoboranes ne réduisent pas les nitriles lorsqu'ils sont en compétition avec d'autres fonctions organiques comme les cétones, les époxydes ou encore les esters.^{124b}

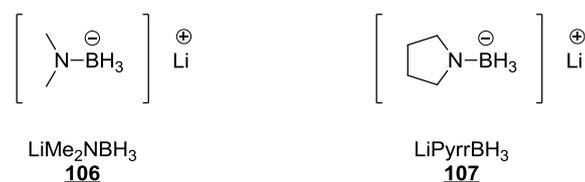


Figure 10. Aminoboranes de lithium $\text{LiMe}_2\text{NBH}_3$ **106** et LiPyrrBH_3 **107** rapportés par B. Singaram.^{124b}

La *N,N*-diisopropylamine borane (*i*-Pr)₂NBH₂ **108**, en présence d'un sel de lithium (LiBH_4), réduit les nitriles aromatiques et aliphatiques en amines primaires à température ambiante avec de très bons rendements (Schéma 36).^{124e}

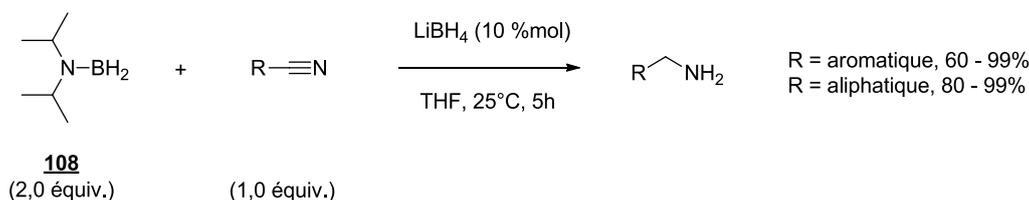


Schéma 36. Réduction de nitriles aromatiques et aliphatiques par la *N,N*-diisopropylamine borane **108** en présence d'une quantité catalytique de LiBH_4 .^{124e}

2.1.2 Réduction de la fonction nitrile en amine par hydrogénation catalytique

La catalyse hétérogène

L'hydrogénation catalytique avec du nickel a beaucoup été développée pour réduire des nitriles en amines.¹²⁵ La réaction la plus connue et la plus utilisée au niveau industriel est la réduction de l'adiponitrile en présence de nickel de Raney pour donner soit la 1,6-hexanediamine^{126,127} (synthèse du Nylon-6,6) soit le 6-aminohexanenitrile^{128,129} (synthèse du caprolactame, précurseur du Nylon-6). Cependant, de nos jours, l'utilisation de nickel est limitée par sa toxicité importante.

Des métaux précieux tels que le platine,^{130a} le palladium^{130b} ont aussi été utilisés. Par exemple, lorsque l'hydrogénation a lieu en présence d'oxyde de platine, l'ajout d'acide chlorhydrique ou d'anhydride acétique dans le milieu permet de « piéger » l'amine primaire préalablement formée et ainsi améliorer la sélectivité de la réaction (Schéma 37).^{130a,b}

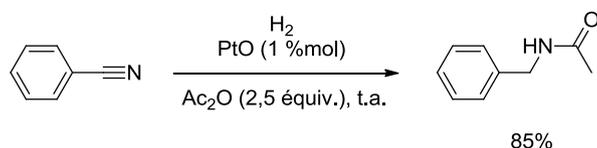


Schéma 37. Réduction du benzonitrile par hydrogénation catalytique hétérogène avec du platine dans une solution d'anhydride acétique.^{130a}

Enfin, du cobalt supporté a aussi été rapporté pour catalyser l'hydrogénation (70 bars, 65°C) de nitriles aliphatiques en amines primaires avec de bons rendements.¹³¹

La catalyse homogène

L'hydrogénation catalytique homogène a été étudiée avec du $\text{Fe}(\text{CO})_5$ et du $\text{Ni}(\text{CO})_4$ et nécessite une forte pression (~140 bars) et une haute température (~200°C).¹³² Des pressions (40 bars) et des températures moins élevées (130°C) ont été employées avec des complexes de ruthénium tels que $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{RuCl}_2$ et $(\text{Ph}_3\text{P})_3\text{Ru}(\text{CO})\text{HCl}$.¹³³ Des complexes d'hydrures de rhodium ont ensuite été développés par S. Otsuka pour permettre des conditions de réaction plus douces (1 bar d'hydrogène, 20°C).¹³⁴ Par exemple, en présence du complexe $[\text{RhH}(\text{P}(i\text{-Pr})_3)_3]$ **109**, les nitriles aliphatiques **110** ont été réduits avec de bons rendements. Cependant, des rendements moyens ont été obtenus avec les nitriles aromatiques **111** (Schéma 38).

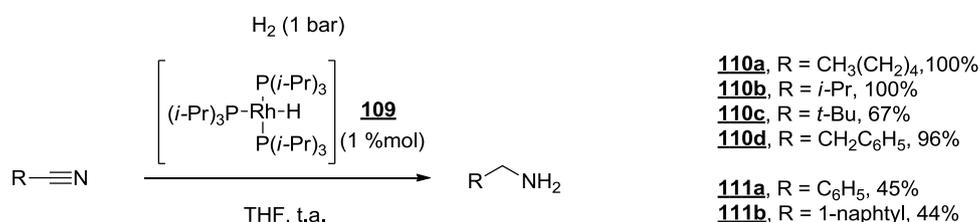


Schéma 38. Hydrogénation de nitriles en amines en présence du complexe $[\text{RhH}(\text{P}(i\text{-Pr})_3)_3]$ **109** mis au point par S. Otsuka.¹³⁴

L'hydrogénation du benzonitrile a été également étudiée par des complexes d'isocyanure de nickel.¹³⁵ Des complexes anioniques de ruthénium ont aussi été employés par R. A. Grey et G. P. Pez pour réduire le benzonitrile et des nitriles aliphatiques (6,2 bars, 90°C).¹³⁶ Dans ce cas, les meilleurs résultats ont été obtenus avec l'ajout d'un éther couronne.

Plus récemment, des complexes d'iridium^{137a} et de ruthénium^{137b-e} avec des ligands phosphorés ou azotés ont été employés. Il a été montré que la présence d'une base (*t*-BuOK) améliore la sélectivité de la réaction. Dans le cas du ruthénium **112**, lorsque le ligand est un carbène dérivé du SIMesBF₄ **113**, seulement les nitriles aromatiques sont réduits (Schéma 39).^{137d}

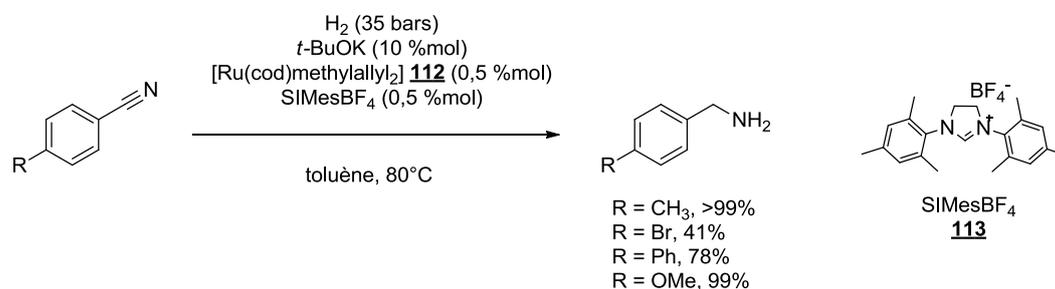


Schéma 39. Réduction de nitriles aromatiques en amines par le système H₂/ruthénium **112**/carbène.^{137d}

2.1.3 Réduction de la fonction nitrile en amine par les hydrosilanes

R. J. P. Corriu a été un pionnier dans l'utilisation des hydrosilanes comme sources d'hydrures pour la réduction de fonctions organiques.¹³⁸ En 1982, R. J. P. Corriu *et coll.* ont étudié l'hydrosilylation de nitriles aliphatiques **114** en présence du catalyseur de Wilkinson **115** et du bis-silane 1,2-bis(diméthylsilyl)benzène **116** (Schéma 40).¹³⁹ La réaction conduit à l'énamine *N,N*-disiliciée **117** comme produit majoritaire mais la formation d'amine saturée *N,N*-disiliciée **118** a également été observée (produit secondaire formé entre 0 et 20%). L'amine *N,N*-disiliciée qui n'est que le produit secondaire de la réaction a aussi été détectée lors de l'hydrosilylation du benzonitrile (20%).

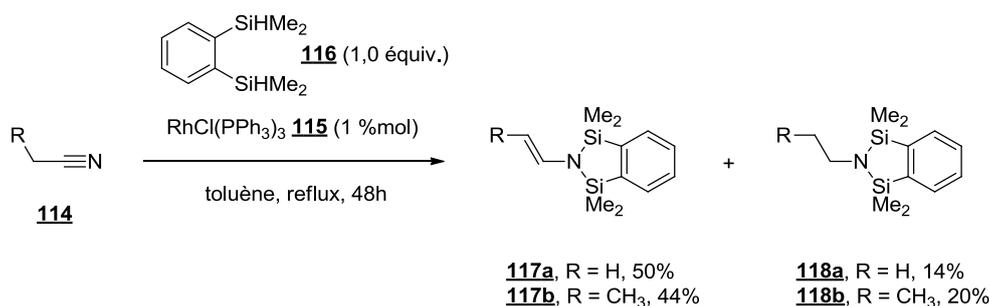


Schéma 40. Hydrosilylation de nitriles aliphatiques **114** par le bis-silane **116** en présence du catalyseur de Wilkinson **115**.¹³⁹

A partir de 1985, l'équipe de T. Murai a développé un système utilisant du triméthylsilane (10,0 équiv.) et du dicobalt octacarbonyle Co₂(CO)₈ (8 %mol) pour l'hydrosilylation de nitriles en amines siliciées.¹⁴⁰ Sous atmosphère de monoxyde de carbone (pour régénérer le catalyseur), les nitriles aromatiques réagissent à 60°C pour donner les amines *N,N*-disiliciées correspondantes avec des rendements de moyens à très bons. Les nitriles aliphatiques, plus difficiles à réduire, nécessitent une température plus élevée (100°C) et l'ajout de triphénylphosphine (16 %mol) pour être réduits avec de bons rendements.

En 1999, des nanoparticules de rhodium, supportées ou non-supportées, ont montré leur efficacité dans l'hydrosilylation catalytique de nitriles aromatiques par le triméthylsilane HSiMe₃ et le triéthoxysilane HSi(OEt)₃.¹⁴¹ Les amines *N,N*-disiliciées **119** ont été obtenues avec de bons rendements et les groupements méthoxy, trifluorométhyle et la fonction ester sont tolérés (Schéma 41).



Schéma 41. Hydrosilylation de nitriles aromatiques par le triméthylsilane en présence d'un catalyseur de rhodium non supporté.¹⁴¹

Enfin, en 2001, des complexes de platine¹⁴² et de nickel¹⁴³ ont été synthétisés pour l'hydrosilylation stœchiométrique de nitriles. Cependant les exemples sont rares. Le complexe de platine $\text{Pt}(\text{SiHPh}_2)_2(\text{PMe}_3)_2$ **120** n'a été employé qu'avec le benzonitrile et l'acétonitrile pour donner les amines *N,N*-disiliciées **121** et **122** correspondantes avec des rendements de 62 et 64% (Schéma 42).¹⁴²

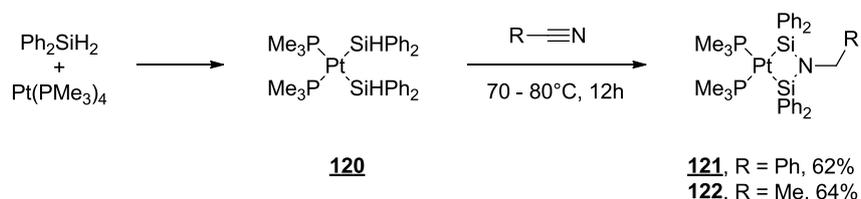


Schéma 42. Hydrosilylation stœchiométrique du benzonitrile et de l'acétonitrile en présence de platine et de diphénylsilane.¹⁴²

Le complexe de nickel **123**, préparé à partir de $\text{Ni}(\text{PEt}_3)_4$ et de 1,2-bis(diméthylsilyl)carborane **124**, catalyse seulement l'hydrosilylation du 9-cyanoanthracène **125** en amine saturée *N,N*-disiliciée **126** par l'hydrosilane **124** (Schéma 43).¹⁴³ En effet, les autres nitriles aromatiques étudiés donnent des imines *N*-siliciées alors que les nitriles aliphatiques conduisent aux énamines *N,N*-disiliciées.

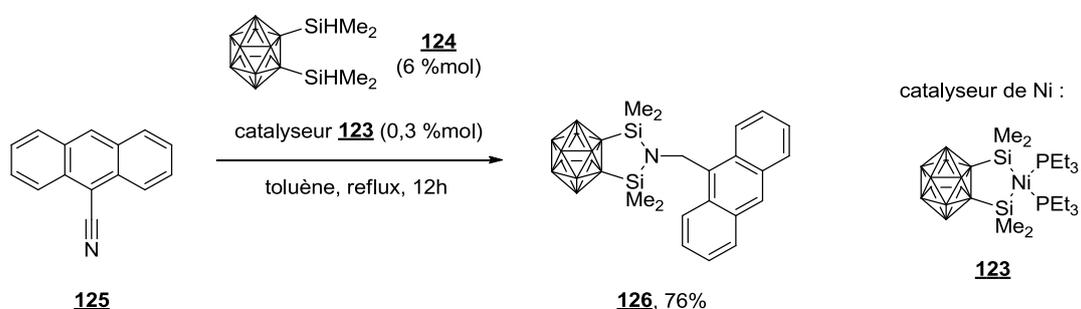


Schéma 43. Hydrosilylation du 9-cyanoanthracène **125** en amine *N,N*-disiliciée **126** par le système 1,2-bis(diméthylsilyl)carborane **124**/catalyseur de nickel **123**.¹⁴³

2.2 Réduction de la fonction nitrile en aldéhyde

La réduction de la fonction nitrile en aldéhyde est un challenge car elle demande d'être arrêtée à l'intermédiaire imine. Or l'imine est souvent attaquée par les hydrures plus rapidement que le nitrile pour donner l'amine (cf. paragraphe 2.1). Des méthodes sélectives ont tout de même été trouvées. La plus ancienne est la réduction de *Stephen* (*Stephen Aldehydes Synthesis*).¹⁴⁴ Les autres utilisent des hydrures d'aluminium et de bore et plus récemment des hydrosilanes.

Les meilleurs substrats sont les nitriles aromatiques qui donnent des rendements moyens en aldéhydes. Les nitriles aliphatiques conduisent à des rendements encore plus faibles. La réaction est sensible à l'encombrement stérique et la tolérance du système vis-à-vis d'autres groupements fonctionnels est faible. Cette méthode reste donc limitée aux substrats robustes qui ne possèdent pas de fonctions organiques sensibles.

2.2.2 Réduction de la fonction nitrile en aldéhyde par les hydrures d'aluminium et de bore

L'hydrure d'aluminium LiAlH_4 n'est pas un bon agent réducteur pour la réduction sélective des nitriles en aldéhydes. Trop réactif, il réagit plus rapidement sur l'imine intermédiaire formée plutôt que sur le nitrile, donnant ainsi l'amine comme produit majoritaire. Cependant en remplaçant des hydrures par des substituants appropriés, il est possible de contrôler sa réactivité pour améliorer la sélectivité pour l'aldéhyde. Une série d'(alkoxy)hydrures d'aluminium et de lithium tels que $\text{Li}(\text{OEt})_2\text{AlH}_2$, $\text{Li}(\text{MeO})_3\text{AlH}$, $\text{Li}(n\text{-PrO})_3\text{AlH}$ ou encore $\text{Li}(n\text{-BuO})_3\text{AlH}$ a été étudiée par H. C. Brown.¹⁴⁵ Les meilleurs résultats ont été obtenus avec $\text{Li}(\text{OEt})_3\text{AlH}$. Par exemple, les nitriles aromatiques et aliphatiques **129** ont été réduits en aldéhydes, isolés sous formes d'hydrazones **130** avec de meilleurs rendements (Schéma 45).^{145b}

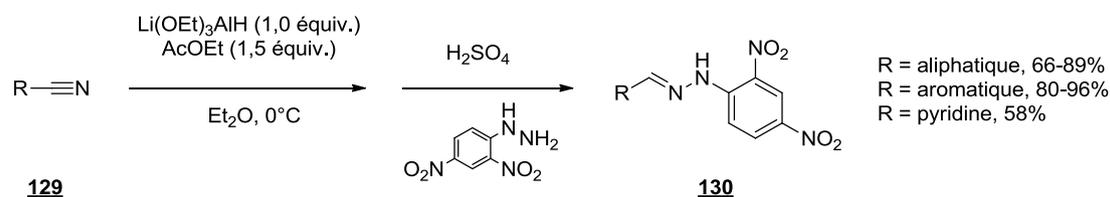
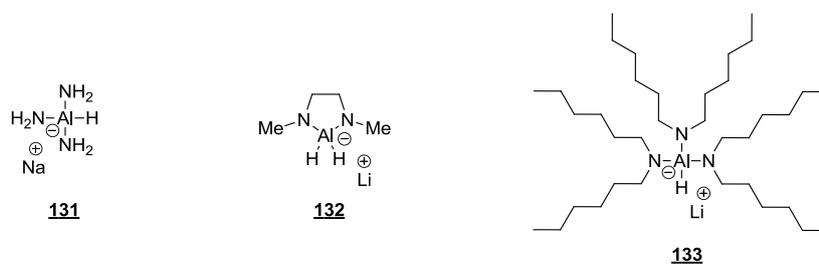
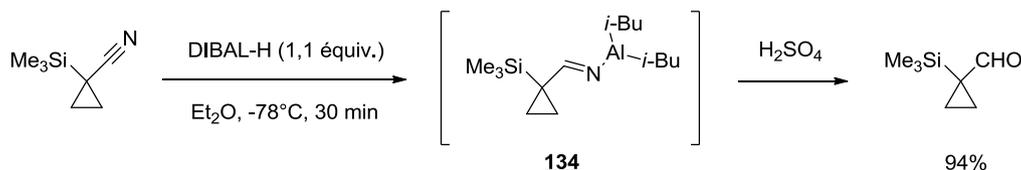


Schéma 45. Réduction des nitriles **129** par $\text{Li}(\text{OEt})_3\text{AlH}$. Formation d'aldéhydes isolés sous la forme d'hydrazones **130**.^{145b}

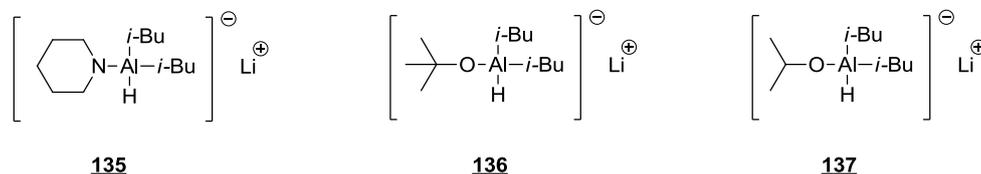
Des (amino)hydrures d'aluminium et de lithium ou de sodium tels que $\text{Na}(\text{NH}_2)_3\text{AlH}$ **131**,¹⁴⁶ $\text{Li}(\text{MeN}(\text{CH}_2)_2\text{NMe})\text{AlH}_2$ **132**¹⁴⁷ et $\text{Li}((\text{C}_6\text{H}_{13})_2\text{N})_3\text{AlH}$ **133**¹⁴⁸ (Figure 11) ont été développés par N. M. Yoon et J. S. Cha pour réduire des nitriles aromatiques en aldéhydes à température ambiante.

Figure 11. Structure des (amino)hydrures d'aluminium **131**, **132** et **133**.^{146,147,148}

Le DIBAL-H a également été étudié pour la réduction de nitriles en aldéhydes. A froid et en quantité stœchiométrique, il conduit à l'iminoaluminat **134** qui est finalement hydrolysé en aldéhyde (Schéma 46).¹⁴⁹ La réduction est applicable aux nitriles aromatiques, aliphatiques, α,β -insaturés et les nitriles cyclopropane.¹⁵⁰

Schéma 46. Exemple de réduction sélective de nitriles en aldéhydes par le DIBAL-H.¹⁴⁹

Récemment, de nouveaux dérivés du DIBAL-H ont été développés par D. K. An pour la réduction de nitriles aromatiques à température ambiante. Parmi eux, on trouve les complexes $\text{Li}[(\text{C}_5\text{H}_{10}\text{N})(i\text{-Bu})_2\text{AlH}]$ **135**,^{151a} $\text{Li}[(\text{O}t\text{-Bu})(i\text{-Bu})_2\text{AlH}]$ **136**^{151b} et $\text{Li}[(\text{O}i\text{-Pr})(i\text{-Bu})_2\text{AlH}]$ **137** (Figure 12).^{151c}

Figure 12. Dérivés du DIBAL-H développés par D. K. An.¹⁵¹

Le catéchol-alane, préparé à partir de catéchol et de l'hydrure d'aluminium AlH_3 , permet la réduction de nitriles aromatiques, aliphatiques et α,β -insaturés en aldéhydes correspondants dans le tétrahydrofurane (THF) à température ambiante.¹⁵²

Les boranes, thexybromoborane-diméthylsulfure **138** et 9-*sec*-amyl-9-boratabicyclo-[3,3,1]-nonane de potassium **139** (Figure 13), développé par J. S. Cha,¹⁵³ réduisent sélectivement les nitriles aromatiques en présence de nitriles aliphatiques.

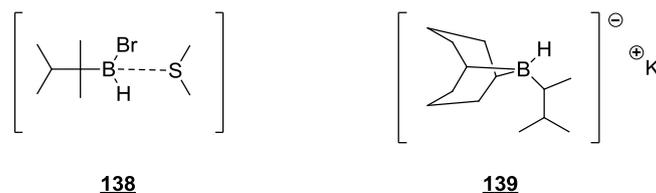


Figure 13. Structures des thexybromoborane-diméthylsulfure **138** et 9-*sec*-amyl-9-boratabicyclo[3,3,1]nonane de potassium **139**.¹⁵³

2.2.3 Réduction de la fonction nitrile en aldéhyde par des systèmes réducteurs autres que les hydrures d'aluminium et de bore

J. P. Ferris *et coll.* ont rapporté la réduction de nitriles en aldéhydes en milieu aqueux par des « électrons hydratés » produits par photo-excitation du milieu réactionnel.¹⁵⁴ Les cyanophénols substitués en position *ortho*, *mé*ta, *para* sont les meilleurs substrats car ils produisent eux-mêmes les électrons. En effet, ils ont démontré que la photo-excitation de l'ion phénolate **140** donne un « électron hydraté ». Il est ensuite suggéré que l'espèce radicalaire **141** est formée par addition de l'électron avec le cyanophénolate **140** suivi d'un transfert rapide de proton. Deux intermédiaires radicalaires **142** sont supposés se réarranger pour donner du nitrile de départ **140** et l'imine **143** qui conduit à l'aldéhyde **144** par hydrolyse (Schéma 47). Cependant les rendements restent moyens. Pour les autres substrats, la présence de l'ion iodure est nécessaire car il est la source d'électrons. Mais les rendements restent faibles.

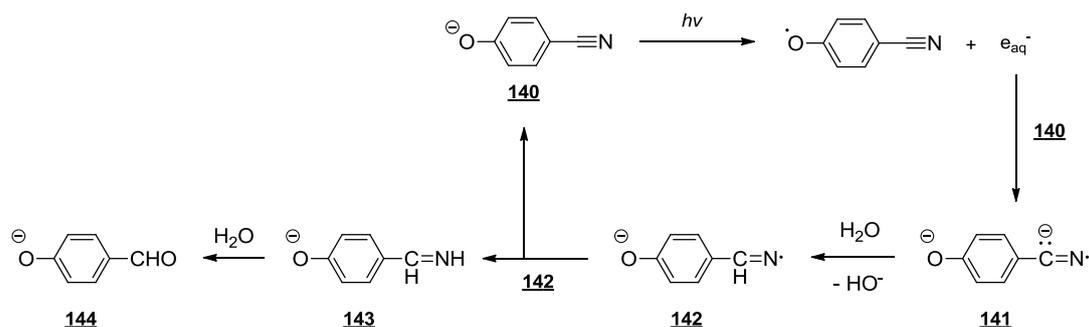


Schéma 47. Réduction du 4-hydroxybenzonitrile **140** en 4-hydroxybenzaldéhyde **144** par des « électrons hydratés » produits par photo-excitation.¹⁵⁴

Les nitriles aromatiques peuvent être réduits en aldéhydes par de l'oxyde de platine(IV) (10 %mol) en milieu acide formique aqueux. Ce dernier est la source d'hydrures puisqu'il réagit avec le platine pour libérer de l'hydrogène et du dioxyde de carbone.¹⁵⁵

Le nickel de Raney a été associé à différents composés organiques ou inorganiques pour cette réduction. En présence d'hydrate d'hydrazine **145**, les dérivés du benzonitrile **146** sont transformés en aldazines **147** qui sont ensuite hydrolysées en aldéhydes **148** (Schéma 48).¹⁵⁶ Dans ces conditions, l'hydrate d'hydrazine joue le rôle de réducteur (réduction du nitrile en imine) et de réactif (condensation sur l'imine pour conduire à l'aldazine).

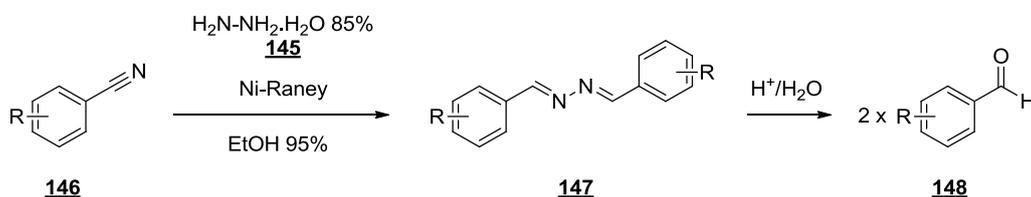


Schéma 48. Réduction de benzonitriles substitués **146** en aldéhydes **148** par le système $\text{H}_2\text{N-NH}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ **145**/Ni-Raney *via* la formation d'aldazines **147**.¹⁵⁶

L'hypophosphite de sodium a été utilisé comme source d'hydrures en présence de nickel de Raney pour réduire, en milieu acide acétique aqueux, des nitriles aromatiques à température ambiante. Les aldéhydes correspondants ont été isolés en dérivés hydrazones avec de bons rendements.¹⁵⁷

Enfin, des systèmes bimétalliques nickel-aluminium et nickel-fer ont été rapportés pour réduire, en milieu acide, des nitriles aromatiques et aliphatiques avec de bons rendements.^{158,159}

2.2.4 Réduction de la fonction nitrile en aldéhyde par les hydrosilanes

En 1966, R. Calas *et coll.* ont étudié l'action d'un trialkylhydrosilane en présence de chlorure de zinc sur différents composés nitriles.¹⁶⁰ Le produit de réaction majoritairement obtenu est l'imine *N*-siliciée **149** qui est une forme protégée de l'aldéhyde. Les réactions se font au reflux et de meilleurs rendements sont obtenus en autoclave plutôt qu'en verrerie classique. Dans ces conditions, les nitriles aliphatiques ayant un hydrogène en α donnent de meilleurs rendements que ceux n'ayant pas d'hydrogène à cette position (Schéma 49). Quant aux nitriles aromatiques, ils donnent des rendements faibles.

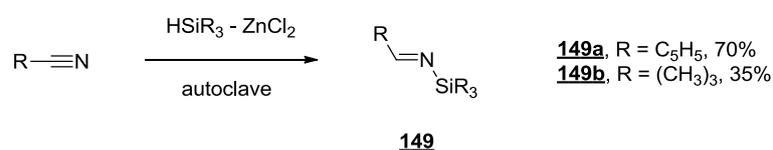


Schéma 49. Formation d'imine *N*-siliciée **149** par réaction d'un trialkylhydrosilane sur un nitrile en présence de ZnCl_2 .¹⁶⁰

En 1970, A. J. Chalk a rapporté l'hydrosilylation de nitriles α,β -insaturés par le diméthylchlorosilane HSiClMe_2 en présence de cobalt $\text{Co}_2(\text{CO})_8$.¹⁶¹ Lors de son étude, il a observé une différence de réactivité entre l'acrylonitrile et le méthacrylonitrile **150**. Si le diméthylchlorosilane réagit sur la double liaison carbone-carbone de l'acrylonitrile pour donner l'adduit silicié α (le nitrile n'est pas réduit), il s'additionne de façon 1,4 sur le méthacrylonitrile **150** pour donner l'énamine *N,N*-disiliciée **151** (le nitrile est réduit) (Schéma 50). Cependant, à 25°C, le temps de réaction est long (6 jours) et le rendement faible (20%).

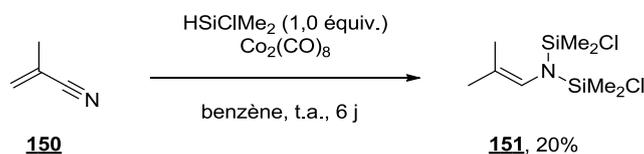


Schéma 50. Hydrosilylation du méthacrylonitrile **150** par le système $\text{HSiClMe}_2/\text{Co}_2(\text{CO})_8$ décrit par A. J. Chalk.¹⁶¹

Dans les années 80, l'équipe de R. J. P. Corriu a réalisé l'hydrosilylation stœchiométrique des nitriles en présence de fer pentacarbonyle et des bis-silanes **152**, **153** ou **154** (Figure 14).¹⁶² Sous irradiation ultra-violette, le complexe formé entre le métal et le bis-silane réagit avec les nitriles possédant un hydrogène en position α pour donner les énamines *N,N*-disiliciées correspondantes. Dans ces conditions, les nitriles aromatiques ne sont pas réduits.

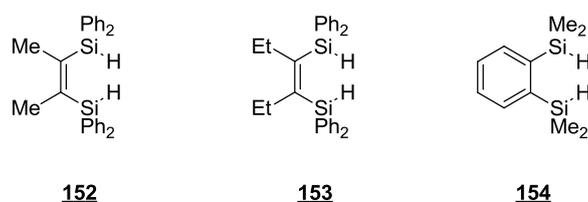


Figure 14. Bis-silanes utilisés par l'équipe de R. J. P. Corriu.¹⁶²

Le bis-silane 1,2-bis(diméthylsilyl)benzène **154** (Figure 14) a également été utilisé avec d'autres métaux comme le rhodium¹⁶³ et le platine.¹⁶⁴ En présence de platine(0), les nitriles **155** possédant un hydrogène en position α conduisent à l'énamine cyclique *N*-siliciée **156** alors que les nitriles aromatiques **157** donnent l'imine cyclique *N*-siliciée **158** (Schéma 51). Des produits identiques (similaires) ont été obtenus lorsque le bis-silane employé possède une unité carborane à la place de l'unité benzène.¹⁶⁵

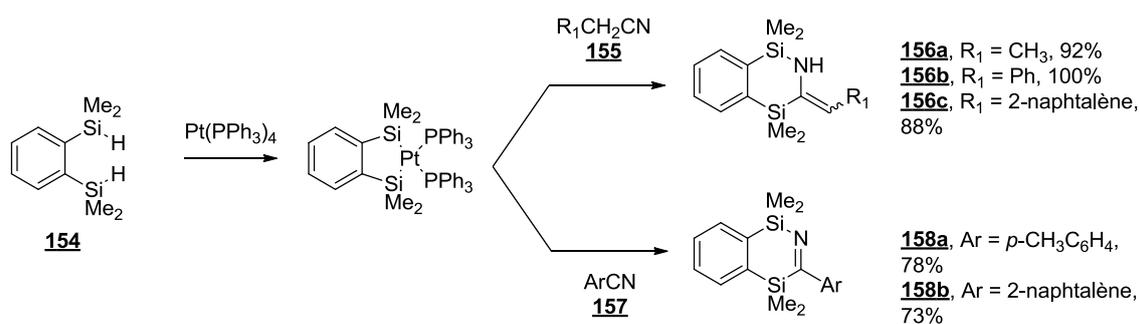


Schéma 51. Hydrosilylation de nitriles aliphatiques et aromatiques en présence du 1,2-bis(diméthylsilyl)benzène **154** et de platine.^{164b}

Dans les années 2000, des complexes métalliques sophistiqués ont été développés avec du ruthénium,^{166a,b} du tungstène^{166c,e} et du molybdène^{166d,e} pour l'hydrosilylation stœchiométrique de nitriles. Ces complexes métalliques présentent soit une interaction métal-hydrogène-silicium, soit une interaction métal-silicium-hydrogène avec une double liaison métal-silicium (complexe de type hydrosilylène) (Figure 15). Cependant, peu de nitriles ont été exemplifiés et les rendements sont de faibles à moyens.

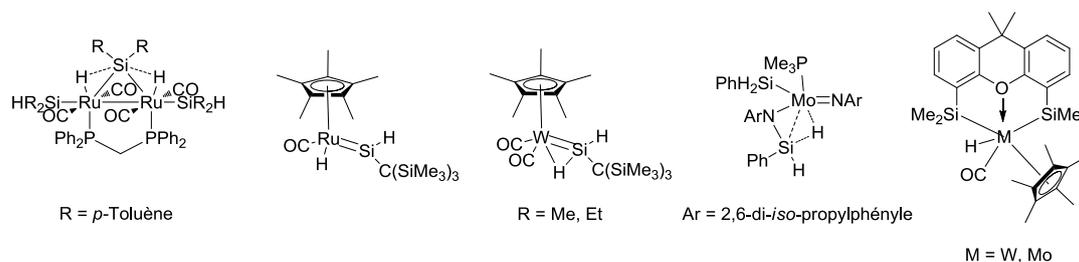


Figure 15. Complexes métalliques utilisés pour la mono(hydrosilylation) stœchiométrique de nitriles.¹⁶⁶

Enfin, récemment, G. I. Nikonov et *coll.* ont rapporté deux complexes de molybdène et de ruthénium pour catalyser la réduction de nitriles en aldéhydes (Figure 16). Le complexe d'hydruure de molybdène **159** a été utilisé pour la réduction chimio-sélective du benzonitrile par le phénylsilane.¹⁶⁷ Cependant, à 50°C, la conversion n'est totale qu'après 13 jours. Le complexe cationique de ruthénium **160** a montré une meilleure activité puisqu'il a permis la transformation de nitriles aliphatiques et aromatiques en imines *N*-siliciées par le diméthylphénylsilane.¹⁶⁸ A température ambiante, les rendements sont bons à excellents et les fonctions cétone, aldéhyde, nitro, éther et ester ainsi que les doubles liaisons C=C, sont préservées.

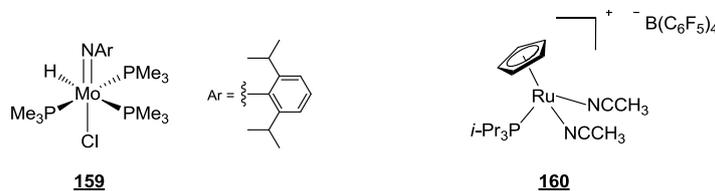


Figure 16. Complexes métalliques de molybdène et de ruthénium développés par G. I. Nikonov et *coll.*^{167,168}

2.3 Conclusion

La littérature fournie beaucoup d'exemples pour la réduction sélective de la fonction nitrile. Les plus courants qui emploient des hydrures d'aluminium ou de bore ou de l'hydrogène gazeux possèdent des inconvénients comme : l'utilisation de réactifs dangereux, la production d'une quantité importante de sels métalliques souvent toxiques (Ni, Al, Sn, B...) comme produits secondaires, une substrat-dépendance, des conditions de réaction drastiques...

Des réactions d'hydrosilylation ont également été rapportées pour transformer des nitriles soit en imines ou énamines *N*-siliciées (forme protégée de l'aldéhyde) soit en amines *N,N*-disiliciées (forme protégée de l'amine). Cependant, la nature des hydrosilanes, l'utilisation de métaux toxiques (Rh, Pt, Ni) souvent associés à des ligands onéreux ou encore une substrat-dépendance sont autant de paramètres qui limitent leurs applications. De plus, ces réactions utilisent le nitrile comme ligand ou comme un substrat pour former une nouvelle classe de produits siliciés.

En revanche, nous pouvons constater que les hydrosiloxanes tels que le TMDS ou le PMHS n'ont jamais été rapportés pour ce type de transformation. Par conséquent, le développement de nouveaux systèmes réducteurs qui associent un hydrosiloxane, moins dangereux que les hydrosilanes et un métal de transition peu ou non-toxique est toujours d'actualité. Au laboratoire, nous avons cherché à mettre en place des systèmes qui réunissent ces deux conditions pour la réduction de la fonction nitrile en amine et en aldéhyde. Les résultats obtenus sont développés dans les deux parties suivantes.

3. Nouvelle méthode de réduction des nitriles en amines primaires par les hydrosiloxanes

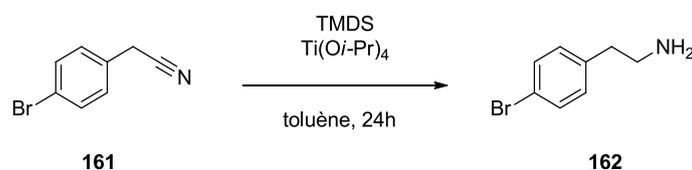
Dans le chapitre précédent, nous avons étudié et développé des systèmes réducteurs associant soit du TMDS soit du PMHS avec du $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ pour la réduction d'amides primaires en amines primaires. Au cours de cette réaction, nous avons constaté que l'amide primaire était d'abord déshydraté en nitrile qui était ensuite réduit en amine primaire. Au laboratoire, cette transformation de nitrile en amine avait déjà été remarquée par M. Berthod au cours de sa thèse lors de la réduction des oxydes de phosphine du 4,4'-dicyanoBINAP(O).¹⁶⁹ En tenant compte de ces résultats, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la réduction de la fonction nitrile en amine par les deux systèmes réducteurs TMDS/ $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ et

PMHS/Ti(O*i*-Pr)₄. Dans un premier temps, une étude a été réalisée dans le but de confirmer ce résultat et d'optimiser les conditions de la réaction.

3.1 Faisabilité et optimisation des conditions de la réaction

Afin de confirmer la faisabilité de la réduction de la fonction nitrile par les systèmes TMDS/Ti(O*i*-Pr)₄ et PMHS/Ti(O*i*-Pr)₄, le 4-bromophénylacétonitrile **161** a été utilisé comme substrat de référence. Les premiers essais ont été réalisés avec le système TMDS/Ti(O*i*-Pr)₄, dans le toluène à 60°C. Dans un premier temps, les quantités d'hydrures et de titane(IV) ont été étudiées ainsi que la température de la réaction (Tableau 13).

Tableau 13. Réduction du 4-bromophénylacétonitrile **161** en 4-bromophényléthylamine **162** avec différentes quantités de TMDS et de Ti(O*i*-Pr)₄.



| Entrée | Siloxane | moles Si-H/ mole CN | moles Ti(O <i>i</i> -Pr) ₄ / mole CN | T°C | Conv. (%) ^a | Rendement isolé (%) ^b |
|--------|----------|------------------------|--|------|------------------------|----------------------------------|
| 1 | | 10,0 | 1,0 | 60 | 100 | n.d. ^c |
| 2 | | 2,0 | 1,0 | 60 | 100 | 90 |
| 3 | | 10,0 | 0,6 | 60 | 95 | - |
| 4 | TMDS | 2,0 | 0,6 | 60 | 94 | - |
| 5 | | 10,0 | 0,1 | 60 | 10 | - |
| 6 | | 2,0 | 0,1 | 60 | 5 | - |
| 7 | | 2,0 | 1,0 | t.a. | < 5 | - |

^a Déterminée par RMN ¹H du brut réactionnel. ^b L'amine **162** a été isolée sous forme de chlorhydrate après traitement acide avec une solution d'HCl 1M aq.. ^c « n.d. » signifie non déterminé.

Dans le but de confirmer la faisabilité de la réduction du nitrile en amine, un premier essai a été réalisé à 60°C dans le toluène avec un excès d'hydrures (10,0 Si-H/CN) et une quantité stœchiométrique de Ti(O*i*-Pr)₄ (Tableau 13, entrée 1). Dans ces conditions, la conversion du nitrile **161** a été totale et l'amine **162** a été le seul produit obtenu (sélectivité de 100%). Ce résultat confirme donc que le système TMDS/Ti(O*i*-Pr)₄ est capable de réduire des nitriles en amines primaires. Un travail d'optimisation des conditions de réaction a alors été réalisé.

En gardant une quantité stœchiométrique de $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, la conversion du nitrile **161** en amine **162** est restée totale en diminuant les quantités d'hydrures de 10,0 Si-H/CN à 2,0 Si-H/CN de TMDS, soit la stœchiométrie en hydrures par rapport à la fonction à réduire (Tableau 13, entrée 2). Après un traitement acide du milieu réactionnel, l'amine **162** a été isolée sous forme de chlorhydrate avec un rendement de 90%.

Avec 2,0 Si-H/CN ou 10,0 Si-H/CN de TMDS, une excellente conversion en amine **162** (> 94%) a également été obtenue en diminuant la quantité de $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ de 1,0 équiv./CN à 0,6 équiv./CN (Tableau 13, entrées 3 et 4). Ce résultat indique que la réaction est sub-stœchiométrique en $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$. En revanche, en diminuant la quantité de titane jusqu'à 0,1 équiv./CN, la conversion a chuté puisque le nitrile n'a été réduit que de 10% en amine **162** (Tableau 13, entrées 5 et 6).

La température de 60°C est aussi importante pour que la réduction ait lieu puisque dans les conditions employant 2,0 Si-H/CN de TMDS et 1,0 équiv./CN de $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, la réaction n'a pas eu lieu à température ambiante alors qu'elle est totale à 60°C (Tableau 13, entrée 7).

Ces résultats montrent donc que la réduction de la fonction nitrile en amine primaire par un système hydrosiloxane/ $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ est faisable. Ils appuient ainsi l'hypothèse que nous avons proposée dans le chapitre précédent pour la réduction des amides primaires en amines. Pour l'instant, les meilleurs conditions de réaction utilisent une quantité stœchiométrique ou sub-stœchiométrique de $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$. En gardant constant les quantités d'hydrures (2,0 Si-H/CN) et de température (60°C), d'autres complexes de titane et de zirconium ont été essayés dans le but de diminuer les quantités de métal (Tableau 14).

Tableau 14. Réduction du 4-bromophénylacétonitrile **161** en 4-bromophényléthylamine **162** avec différents complexes de titane.

| Entrée | Siloxane | moles Si-H/ mole CN | Complexe de titane | moles titane/ mole CN | T°C | Conv. (%) ^a |
|--------|----------|------------------------|---|--------------------------|-----|------------------------|
| 1 | | 2,0 | $\text{Ti}(\text{OEt})_4$ | 1,0 | 60 | 45 |
| 2 | TMDS | 2,0 | $\text{Ti}(\text{O}(2\text{-Et})\text{Hex})_4$ ^b | 1,0 | 60 | 95 |
| 3 | | 2,0 | $\text{Ti}(\text{NEt}_2)_4$ | 1,0 | 60 | 75 ^c |

^a Déterminée par RMN ¹H du brut réactionnel. ^b $\text{Ti}(\text{O}(2\text{-Et})\text{Hex})_4$ est le tétra-(2-éthylhexanoate) de titane(IV). ^c Un mélange complexe de molécules non-déterminées a été observé par RMN ¹H.

Trois autres complexes de titane(IV) ont été testés pour la réduction du 4-bromophénylacétonitrile **161**. Avec des quantités stœchiométriques de métal, les complexes de titane(IV) – éthanolate de titane(IV), tétra-(2-éthylhexanoate) de titane(IV) et le diéthylamino-titane(IV) – ont donné de moins bons résultats que ceux obtenus avec le tétraisopropylate de titane(IV) (Tableau 14, entrées 1, 2 et 3).¹⁷⁰ Des quantités catalytiques de ces complexes n'ont donc pas été essayées.

Des sources de zirconium (groupe IV B) tels que des tétrapropylates de zirconium(IV) ont également été testées mais elles n'ont pas été efficaces puisque la réduction du nitrile **161** n'a pas eu lieu même après un temps de réaction prolongé.¹⁷¹

Toujours dans le but de diminuer la quantité de titane, une autre source d'hydrures, le PMHS, a été testée (Tableau 15).

Tableau 15. Réduction du 4-bromophénylacétonitrile **161** en 4-bromophényléthylamine **162** avec différentes quantités de PMHS et de Ti(O*i*-Pr)₄.

| Entrée | Siloxane | moles Si-H/ mole CN | Complexe de titane | moles Ti(O <i>i</i> -Pr) ₄ / mole CN | T°C | Conv. (%) ^a | Rendement isolé (%) ^b |
|--------|----------|------------------------|---------------------------------|--|-----|---------------------------|-------------------------------------|
| 1 | PMHS | 2,0 | Ti(O <i>i</i> -Pr) ₄ | 1,0 | 60 | 100 | 92 |
| 2 | | 2,0 | | 0,1 | 60 | < 5 | - |

^a Déterminée par RMN ¹H du brut réactionnel. ^b L'amine **162** a été isolée sous forme de chlorhydrate après traitement acide avec une solution d'HCl 1M aq..

Des résultats similaires en termes de conversion et de rendement ont été obtenus en substituant, dans les meilleures conditions de réaction, le TMDS par le PMHS.

La réduction du 4-bromophénylacétonitrile **161** a été totale à 60°C avec 2,0 Si-H/CN de PMHS et 1,0 équiv./CN de Ti(O*i*-Pr)₄ et sélective pour l'amine **162**. Après un traitement acide, l'amine a été isolée sous forme de chlorhydrate avec un rendement de 92% (Tableau 15, entrée 1). En réduisant la quantité de titane de 1,0 à 0,1 équiv./CN, la réduction n'a pas eu lieu (Tableau 15, entrée 2).

D'après les résultats obtenus, une quantité stœchiométrique ou sub-stœchiométrique (> 0,6 équiv./CN) de Ti(O*i*-Pr)₄ est nécessaire pour réduire le nitrile **161** en amine **162** avec un bon rendement. Les deux systèmes réducteurs TMDS/Ti(O*i*-Pr)₄ et PMHS/Ti(O*i*-Pr)₄ ont donné

des résultats similaires et les meilleurs résultats ont été obtenus avec 2,0 Si-H/CN d'hydrosiloxane, 1,0 équiv./CN de $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ dans le toluène à 60°C.

Des observations, notamment le changement de couleur du milieu réactionnel, nous laissent penser que la réaction est plus rapide lorsque PMHS est utilisé. Une étude cinétique des deux systèmes réducteurs a alors été réalisée.

3.2 Etude cinétique

Les résultats précédents ont mis en évidence que les deux systèmes $\text{TMDS}/\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ et $\text{PMHS}/\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ sont capables de réduire un composé cyané en l'amine primaire correspondante. Basée sur des observations, une étude cinétique de ces deux systèmes a été réalisée par RMN ^1H lors de la réduction du composé **161**. La disparition du signal CH_2 du composé **161** (singulet à 3,7 ppm dans CDCl_3) a été quantifiée dans le milieu réactionnel en utilisant du dichlorométhane comme étalon interne. Les profils réactionnels sont représentés sur le graphique à la Figure 17.

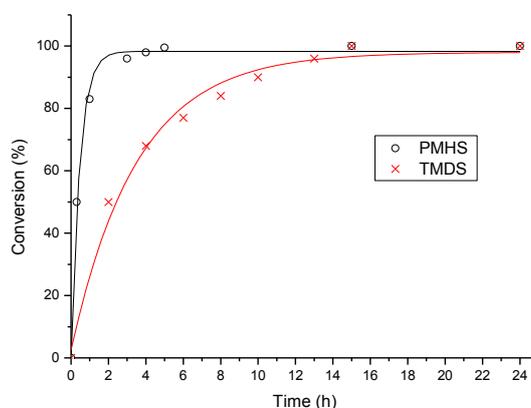


Figure 17. Graphique représentant la conversion en fonction du temps pour la réduction de **161** par soit le TMDS (x) soit le PMHS (o) comme agent de réduction. Conditions de réaction : **161** (1,0 équiv.), $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (1,0 équiv./CN), TMDS ou PMHS (2,0 Si-H/CN), toluène, 60°C.

Dans les meilleures conditions de réaction (2,0 Si-H/CN, 1,0 équiv./CN de $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, toluène, 60°C), le nitrile **161** a été complètement réduit par le TMDS après 15h de réaction ($t_{1/2} = 2,0\text{h}$) alors que 5h suffisent avec PMHS ($t_{1/2} = 0,3\text{h}$).

La différence de réactivité entre le TMDS et le PMHS a déjà été soulignée dans la littérature dans des cas particuliers. Par exemple, lorsque B. H. Lipshutz *et coll.* ont décrit la réduction de l'acétophénone en présence d'un catalyseur de cuivre, ils ont constaté que le PMHS avait une meilleure réactivité que le TMDS.¹⁷² Cette différence de réactivité entre ces deux hydrosiloxanes n'a pas une explication encore claire. Elle peut être expliquée soit par une différence dans la polarité de la liaison Si-O^{173a} soit par un effet synergique des groupements Si-H, explication proposée par H. Nagashima *et coll.*^{173b,c}

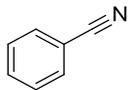
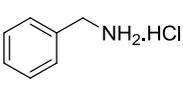
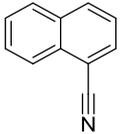
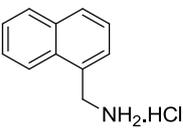
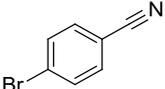
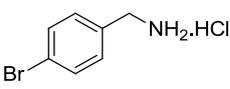
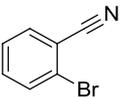
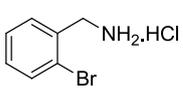
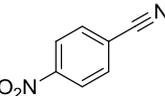
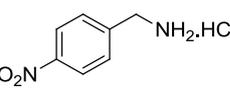
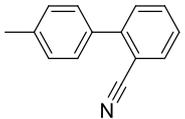
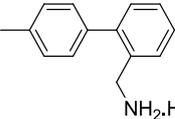
Néanmoins, ce résultat n'est pas général car dans d'autres cas, le TMDS montre une meilleure réactivité que le PMHS. Par exemple, lors de la réduction des oxydes de phosphine en phosphines, le TMDS est préféré au PMHS car ce dernier réticule au cours de la réaction altérant la conversion et rendant l'isolement de la phosphine difficile.¹⁷⁴

Si l'association PMHS/Ti(O*i*-Pr)₄ donne lieu à une réaction plus rapide que l'association TMDS/Ti(O*i*-Pr)₄, les deux systèmes ont été étudiés pour la réduction d'autres substrats nitriles.

3.3 Exemplification

Les résultats précédents nous ont incités à étendre les deux systèmes réducteurs TMDS/Ti(O*i*-Pr)₄ et PMHS/Ti(O*i*-Pr)₄ pour la réduction de différents nitriles. Le solvant et les réactifs ont été ajoutés successivement puis chauffés à 60°C. Dans tous les cas, le milieu réactionnel est devenu bleu marine, probablement dû à la présence d'espèce titane(III). En fin de réaction, une hydrolyse acide (solution d'HCl 1M aqueux à température ambiante) permet d'isoler l'amine sous forme de chlorhydrate. Dans un premier temps, la réduction de nitriles aromatiques a été étudiée (Tableau 16).

Tableau 16. Réduction de nitriles aromatiques en amines primaires.^a

| Entrée | Nitrile | Amine.HCl | Siloxane | Temps (h) | Rendement isolé (%) ^b |
|--------|--|--|--------------|-----------|------------------------------------|
| 1 |  163 |  164 | TMDS | 24 | 95 ^c |
| 2 |  165 |  166 | TMDS PMHS | 24 8 | 95 ^c 97 ^c |
| 3 |  167 |  168 | TMDS PMHS | 24 8 | 98 95 |
| 4 |  169 |  170 | TMDS | 24 | 98 |
| 5 |  171 |  172 | TMDS PMHS | 24 9 | 86 90 |
| 6 |  173 |  174 | PMHS | 9 | 94 |

^a Conditions de réaction : nitrile (1,0 équiv.), Ti(*Oi*-Pr)₄ (1,0 équiv./nitrile), TMDS (2,0 Si-H/nitrile) ou PMHS (2,0 Si-H/nitrile), toluène, 60°C, 24h sauf indication contraire. ^b L'amine a été isolée sous forme de chlorhydrate.

^c Le solvant de la réaction est le méthylcyclohexane.

Dans ces conditions, les nitriles aromatiques **163** et **165**, possédant un noyau benzène et naphthalène, ont donné les amines primaires **164** et **166**, isolées avec d'excellents rendements (Tableau 16, entrées 1 et 2).

Les nitriles aromatiques substitués par un atome de brome en position *para* (**167**) et *ortho* (**169**) ont également été réduits sans difficulté particulière puisque les rendements en amines **168** et **170** sont supérieurs à 95% (Tableau 16, entrées 3 et 4). L'encombrement stérique du brome en position *ortho* n'a pas gêné la réduction.

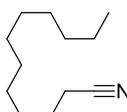
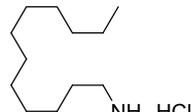
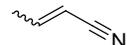
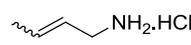
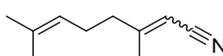
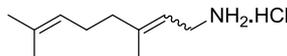
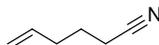
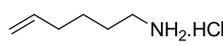
Le nitrile **171** possédant un groupement nitro, a été réduit de façon sélective en amine **172** avec des rendements de 86% (TMDS) et 90% (PMHS) (Tableau 16, entrée 5).¹⁷⁵ Dans ce cas

particulier, la chimio-sélectivité de la réaction peut être totalement inversée par l'utilisation d'un catalyseur de fer(III) acétylacétonate à la place du tétraisopropylate de titane(IV). En effet, il a été rapporté récemment au laboratoire, par L. Pehlivan, la réduction du 4-nitrobenzonitrile **171** en 4-cyanoaniline chlorhydrate avec un rendement de 92%.¹⁷⁶

La réduction du nitrile **173** possédant un groupement volumineux en position *ortho* a donné l'amine **174** chlorhydrate avec un rendement de 94% (Tableau 16, entrée 6).

Les systèmes TMDS/Ti(Oi-Pr)₄ et PMHS/Ti(Oi-Pr)₄ ont transformé des nitriles aromatiques en amines primaires avec de très bons rendements. Ils ont ensuite été évalués pour la réduction de nitriles aliphatiques (Tableau 17).

Tableau 17. Réduction de nitriles aliphatiques en amines primaires.^a

| Entrée | Nitrile | Amine.HCl | Siloxane | Temps (h) | Rendement isolé (%) ^b |
|--------|--|--|--------------|-----------|----------------------------------|
| 1 |  175 |  176 | TMDS | 24 | 95 |
| 2 |  177 |  178 | TMDS PMHS | 24 8 | 93 89 |
| 3 |  179 |  180 | TMDS | 24 | 95 |
| 4 |  181 |  182 | PMHS | 8 | > 95 ^c |

^a Conditions de réaction : nitrile (1,0 équiv.), Ti(Oi-Pr)₄ (1,0 équiv./nitrile), TMDS (2,0 Si-H/nitrile) ou PMHS (2,0 Si-H/nitrile), toluène, 60°C, 24h. ^b L'amine a été isolée sous forme de chlorhydrate. ^c Le composé **182** a été caractérisé par RMN ¹H dans le brut réactionnel.

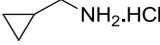
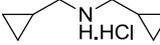
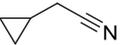
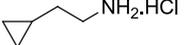
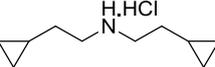
De nombreuses méthodes actuelles pour réduire des nitriles en amines ne sont pas efficaces pour réduire des nitriles aliphatiques même sous reflux prolongé par exemple.^{124e} La réduction n'a pas lieu car l'hydrogène en position α du nitrile est acide et est déprotoné par ces réactifs, altérant ainsi la réduction. Dans notre étude, ce phénomène n'a pas été observé et plusieurs nitriles aliphatiques ont été réduits en amines avec de très bons rendements.

Le nitrile **175** possédant une longue chaîne carbonée a été réduit en amine primaire **176** avec un rendement de 95% (Tableau 17, entrée 1).

Les nitriles insaturés **177**, **179** et **181** ont été réduits sélectivement en amines **178**, **180** et **182** sans toucher à la double liaison carbone-carbone (Tableau 17, entrées 2, 3 et 4).¹⁷⁷ Dans le cas des composés **177** et **179**, aucune isomérisation n'a été observée.

Les systèmes TMDS/Ti(O*i*-Pr)₄ et PMHS/Ti(O*i*-Pr)₄ réduisent donc les nitriles aliphatiques en amines primaires avec de très bons rendements. Des résultats différents ont été obtenus avec des nitriles possédant un cycle cyclopropane (Tableau 18).

Tableau 18. Réduction de nitriles cyclopropanes en amines primaires.^a

| Entrée | Nitrile | Amine primaire A .HCl | Amine secondaire B .HCl | Siloxane | Temps (h) | Ratio A : B ^b |
|--------|--|--|--|----------|--------------|---|
| 1 |  183 |  184 |  185 | TMDS | 24 | 87 : 13 |
| | | | | PMHS | 8 | 92 : 8 |
| 2 |  186 |  187 |  188 | TMDS | 24 | 85 : 15 |

^a Conditions de réaction : nitrile (1,0 équiv.), Ti(O*i*-Pr)₄ (1,0 équiv./nitrile), TMDS (2,0 Si-H/nitrile) ou PMHS (2,0 Si-H/nitrile), toluène, 60°C, 24h. ^b Déterminé par RMN ¹H.

Les nitriles **183** et **186** possédant un motif cyclopropane ont été réduits totalement sans ouverture du cycle (Tableau 18, entrées 1 et 2). Mais dans ces deux cas, les rendements ont été plus faibles car les amines primaires ont été isolées en mélange avec les amines secondaires.

Le cyclopropane-carbonitrile **183** a conduit en fin de réaction à un mélange des amines **184** et **185** avec un ratio 87 : 13 (dans le cas du TMDS) et un ratio de 92 : 8 (dans le cas du PMHS) (Tableau 18, entrée 1).

Dans le cas du cyclopropane-acétonitrile **186**, l'amine primaire **187** a été obtenue en mélange avec l'amine secondaire **188** avec un ratio RMN ¹H de 85 : 15 (TMDS) (Tableau 18, entrée 2).

Dans les deux cas, la formation d'amines secondaires peut être expliquée par une réaction d'alkylation réductrice entre une amine primaire *N,N*-disiliciée préalablement formée dans le milieu (**184** ou **187**) et un intermédiaire imine (Schéma 52). La nucléophilie de l'amine (**184** ou **187**) serait activée par les atomes de silicium favorisant ainsi la réaction.

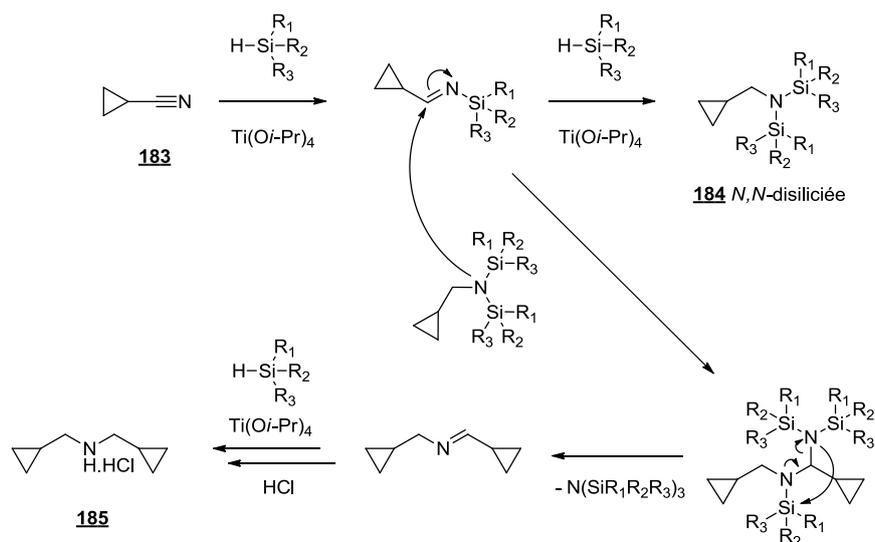


Schéma 52. Formation plausible de l'amine secondaire N,N -(cyclopropaneméthyl)amine **185** lors de la réduction du cyclopropane-carbonitrile **183**.

L'hydrosilylation du cyclopropane-carbonitrile **183** a déjà été réalisée par le triméthylsilane en présence d'un catalyseur de cobalt carbonyle ($\text{Co}_2(\text{CO})_8$).^{140b} L'amine N,N -disiliciée correspondante avait été isolée avec un excellent rendement et la présence de l'amine secondaire n'avait pas été notée. Cela nous a conduits à étudier plus en détails la réduction des nitriles cyclopropanes **183** et **186** dans le but de diminuer ou éliminer la formation des amines secondaires **185** et **188**. Différents paramètres de réaction tels que la température et la concentration ont alors été étudiés (Tableau 19).

Tableau 19. Réduction du cyclopropane-carbonitrile **183** avec différentes conditions de réaction.

| Entrée | Amine | Siloxane | T°C | [183] (mol.L ⁻¹) ^a | Ratio 184 : 185 ^b |
|--------|------------|----------|-----|--|--|
| 1 | | | | 0,60 ^c | 65 : 35 |
| 2 | | TMDS | 60 | 0,30 | 87 : 13 |
| 3 | 183 | | | 0,10 | 88 : 12 |
| 4 | | PMHS | 100 | 1,00 | 81 : 19 |
| 5 | | | | 0,30 | 92 : 8 |

^a Le solvant de la réaction est le toluène sauf indication contraire. ^b Déterminé par RMN

¹H. ^c Utilisation du méthylcyclohexane comme solvant de réaction.

En diluant le milieu réactionnel, la formation de l'amine secondaire **185** a pu être diminuée avec une limite de 10% (Tableau 19, entrées 2 et 3). Le même effet a été observé en substituant le TMDS par le PMHS (Tableau 19, entrées 4 et 5). Egalement, lorsque la réaction a été réalisée par le PMHS à 100°C, la sélectivité pour l'amine primaire **184** a été meilleure que lorsque la réaction a eu lieu avec le TMDS à 60°C. La vitesse de la réaction étant plus rapide, l'intermédiaire imine est réduit plus rapidement. L'amine primaire préalablement formée a donc moins le temps de se condenser sur cet intermédiaire.

D'après ces résultats, la concentration du milieu réactionnel, la nature de l'hydrosiloxane et la température de la réaction sont trois paramètres qui permettent d'améliorer la sélectivité pour l'amine primaire **184**.

Dans le but d'expliquer et de rationaliser les résultats obtenus dans cette partie et notamment la formation des amines secondaires dans le cas des nitriles cyclopropanes, un mécanisme est proposé dans la partie suivante.

3.4 Mécanisme proposé

Comme il a été précisé au chapitre précédent (paragraphe 3.3), les mécanismes réactionnels pour la réduction de fonctions organiques par un système hydrosiloxane/catalyseur de titane(IV) sont peu connus. L'étude la plus récente a été réalisée au laboratoire par C. Petit pour la réduction d'oxydes de phosphine en phosphines par le système réducteur TMDS/Ti(O*i*-Pr)₄.^{174b,178} Elle a démontrée par Résonance Paramagnétique Electronique (RPE) que la réaction se faisait par un transfert mono-électronique entre le titane(IV) et l'hydrosiloxane générant ainsi une espèce siliciée radicalaire qui commence la réaction.

Concernant la réduction des nitriles en amines primaires, aucune étude mécanistique détaillée n'a été réalisée au laboratoire. Cependant, la couleur bleue marine observée au cours de la réaction est identique à celle observée par C. Petit lors de la transformation des oxydes de phosphine en phosphines.^{174b} Cette observation nous laisse supposer que le mécanisme de la réaction est semblable à celui décrit par C. Petit pour la réduction des oxydes de phosphine. Par conséquent, en se basant sur son mécanisme, un chemin réactionnel pour la réduction des nitriles en amines primaires est proposé au Schéma 53.

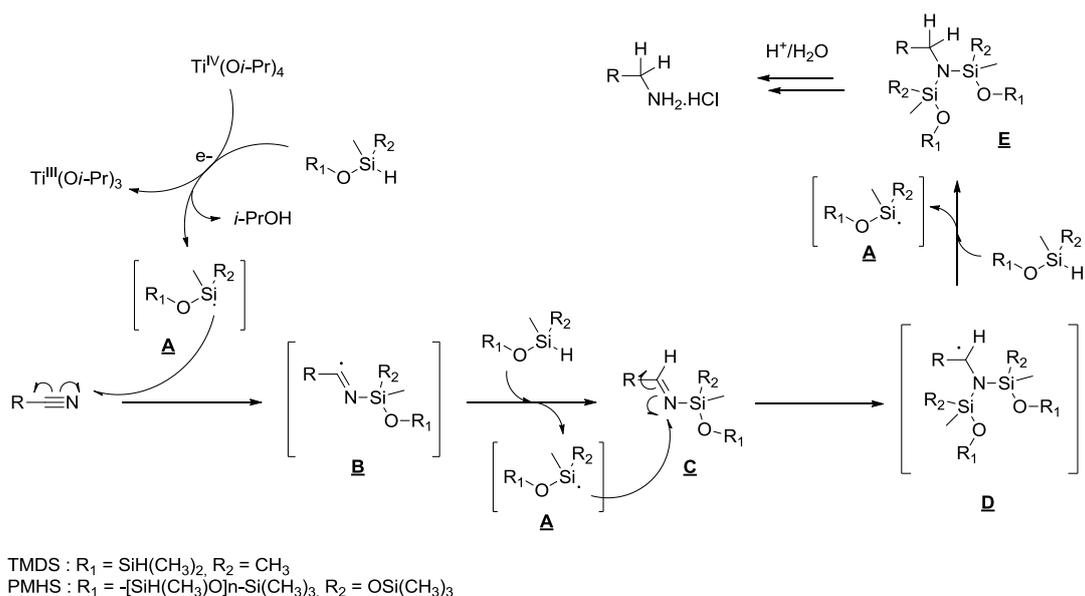


Schéma 53. Mécanisme réactionnel proposé pour la réduction de nitriles en amines par un système réducteur hydrosiloxane/ $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ d'après le mécanisme publié par C. Petit pour la réduction des oxydes de phosphine en phosphines.^{174b}

Il se déroule en trois étapes :

- (1) Une réaction de transfert mono-électronique réduit le titane(IV) en titane(III) sous la forme d'un cluster titane(III)/titane(IV) et produit un radical siloxane **A**, où le radical est porté par l'atome de silicium, supposé être l'espèce active.^{174b}
- (2) Le radical siloxane **A** réagit avec la fonction nitrile pour former un intermédiaire radicalaire **B** où le radical est porté par un atome de carbone. Ce dernier réagit rapidement avec une molécule d'hydrosiloxane pour donner une imine *N*-siliciée **C** et générer un nouveau radical siloxane **A**. La formation de l'imine **C** comme intermédiaire de réaction est en accord avec les résultats obtenus dans le cas des nitriles cyclopropanes **183** et **186** et la formation des amines secondaires **185** et **188**.
- (3) Un deuxième radical siloxane **A** réagit avec l'imine *N*-siliciée **C** pour donner une nouvelle espèce radicalaire **D** où le radical est porté par un atome de carbone. L'espèce radicalaire réagit rapidement avec une molécule d'hydrosiloxane pour donner une amine *N,N*-disiliciée **E**. Les groupements siliciés étant considérés comme de mauvais groupements protecteurs des amines,¹⁷⁹ l'hydrolyse acide en fin de réaction permet de récupérer l'amine sous forme de chlorhydrate.

Ce mécanisme reste plausible car il respecte la stœchiométrie en hydrures (2 Si-H/nitrile), il est compatible avec la formation d'une imine intermédiaire et il explique la nécessité d'utiliser un métal de transition avec un haut degré d'oxydation (transfert mono-électronique). Néanmoins, des réserves peuvent être émises concernant ce mécanisme qui fait intervenir des radicaux. En effet :

1. Aucun produit de couplage radicalaire carbone – carbone n'a été détecté en fin de réaction.¹⁸⁰ Lors de la réduction des oxydes de phosphine en phosphines, C. Petit avait observé un couplage radicalaire silicium – silicium. Dans notre cas, aucune étude *in situ* n'a été réalisée pour caractériser ce type d'espèces.
2. Ni la dé-halogénéation des composés bromés **167** et **169** ni l'ouverture du cycle cyclopropane des composés **183** et **186** n'ont été observées.¹⁸¹
3. Lors de la réduction du 5-hexènenitrile **181**, aucun produit de cyclisation intramoléculaire n'a été relevé.¹⁸⁰
4. La substitution du Ti(O*i*-Pr)₄ par des initiateurs de radicaux tels que des peroxydes ou des peracides n'a pas donné de résultats satisfaisants. En effet, Les peroxydes et peracides ont déjà été rapportés dans la littérature pour donner, en présence d'un silane, des radicaux Si•.¹⁸² Nous avons donc testé la réduction du 4-bromophénylacétonitrile **161** par le TMDS (2,0 Si-H/CN) en substituant le Ti(O*i*-Pr)₄ par des initiateurs de radicaux tels que le peroxyde de benzoyle (50 %mol, 60°C et 80°C), le peracide *m*-CPBA (50 %mol, 60°C) ou encore l'AIBN (10 %mol, 60°C et 100°C). Dans les trois cas, le nitrile **161** n'a pas été réduit et seulement une redistribution de l'hydrosiloxane a été observée. Dans le cas des peracides, en plus de la redistribution du siloxane, la présence d'acide provenant de la réduction du peracide lui-même a été notée.¹⁸³

Une étude mécanistique approfondie serait donc nécessaire afin de déterminer les espèces actives (Si•, Ti-H, Si-H, Ti-Si-H, Ti-H-Si...) ainsi que les intermédiaires réactionnels avec certitude.

Néanmoins, dans le but d'apporter des informations supplémentaires sur la réduction employant les systèmes TMDS/Ti(O*i*-Pr)₄ et PMHS/Ti(O*i*-Pr)₄, nous avons analysé et identifié les sous-produits siliciés générés par les hydrosiloxanes. Les résultats sont résumés dans la partie suivante.

3.5 Analyse et identification des produits siliciés

Dans le but d'identifier les sous-produits siliciés de la réaction, toutes les expériences ont été suivies d'une hydrolyse acide à température ambiante. Après concentration sous pression réduite, le solide obtenu a été lavé avec du pentane de façon à éliminer les dérivés siloxanes issus de la réaction. Dans le cas du TMDS, les sous-produits siliciés ont été caractérisés par RMN ^1H (singulet à 0,1 ppm), RMN ^{29}Si (singulet à -22 ppm) et CPG/SM. Les résidus siloxanes sont des huiles silicones dont le monomère a le motif $[\text{Si}(\text{CH}_3)_2\text{O}]_n$. Une partie mineure est constituée de polymères linéaires tandis que la majeure partie est constituée de polymères cycliques (Figure 18). Ces derniers, aussi appelés cyclométhicones, sont utilisés dans l'industrie des silicones, généralement comme additifs de formulation.¹⁸⁴

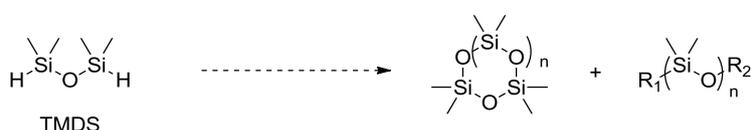


Figure 18. Sous-produits siliciés de la réaction obtenus à partir du TMDS.

Dans le cas du PMHS, la RMN ^{29}Si montre deux singulets à -64 et -66 ppm. D'après les déplacements chimiques du silicium,¹⁸⁵ cela correspond à un atome de silicium lié à trois atomes d'oxygène, ce qui donnerait lieu à un polymère branché tridimensionnel (Figure 19).

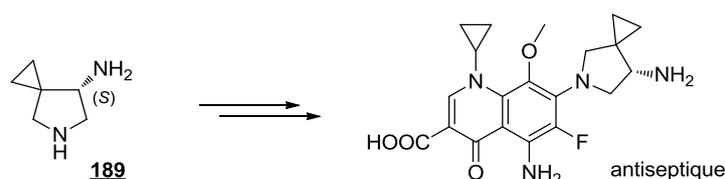


Figure 19. Sous-produits siliciés de la réaction obtenus à partir du PMHS.

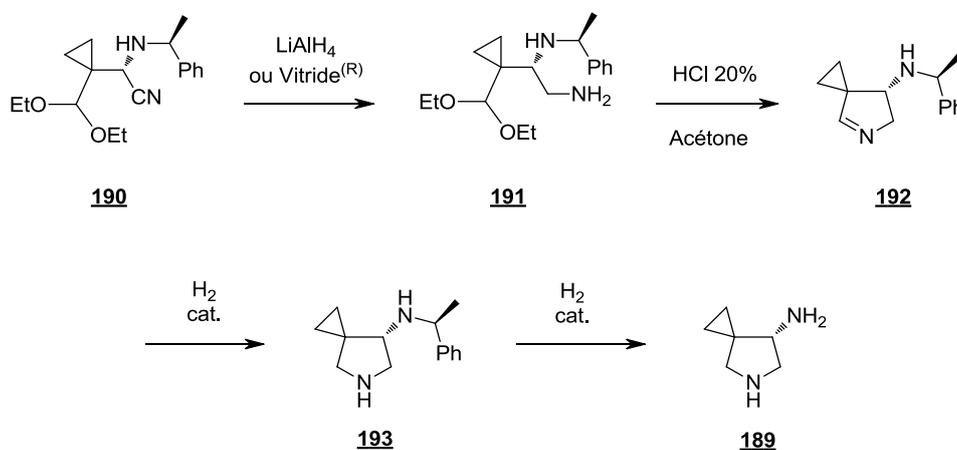
3.6 Exemples d'application synthétique

3.6.1 Synthèse de la (*S*)-5-azaspiro-[2,4]-heptan-7-amine

La (*S*)-5-azaspiro-[2,4]-heptan-7-amine **189** (Figure 20) est une diamine utilisée comme précurseur de synthèse. Dans la littérature (source SciFinder, recherche par substance), un brevet traite de son application. Associé au noyau quinolone, ils forment ensemble une nouvelle classe de composés antiseptiques.¹⁸⁶

Figure 20. (*S*)-5-azaspiro-[2,4]-heptan-7-amine **189**.

La synthèse du composé **189** est réalisée en 8 étapes par un de nos partenaires industriels (les 4 dernières étapes sont représentées au Schéma 54). Au cours de la synthèse, une étape consiste à réduire la fonction nitrile du composé **190** en amine pour obtenir le composé **191**. Cette étape de réduction chimio-sélective (présence d'une amine secondaire protégée et d'un acétal) est réalisée par notre partenaire industriel soit par LiAlH_4 soit par le réactif Vitride[®]. Dans la littérature, un brevet déposé par « Daiichi Pharmaceutical » décrit cette étape de réduction par hydrogénation en présence de nickel de Raney avec un rendement de 98%.¹⁸⁷ Cette dernière voie de synthèse étant protégée, le système réducteur PMHS/ $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ développé au laboratoire a été testé comme une méthode alternative.

Schéma 54. Voie de synthèse de la (*S*)-5-azaspiro-[2,4]-heptan-7-amine **189** à partir du nitrile **190**.

En utilisant les quantités de PMHS (2,0 Si-H/CN) et de $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (1,0 équiv./CN) développées précédemment, le nitrile **190** n'a pas été totalement consommé à 60°C. Cela peut être dû au nombre important d'hétéroatomes présents dans le produit de départ qui empoisonne le titane par coordination. Par conséquent une quantité supérieure de titane a été nécessaire. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec 3,0 équivalents de PMHS (3,0 Si-H/CN) et 2,0 équiv./CN de $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$. A 60°C, le composé **192** a été isolé sous la forme d'un seul diastéréoisomère avec un rendement de 60% (Schéma 55).

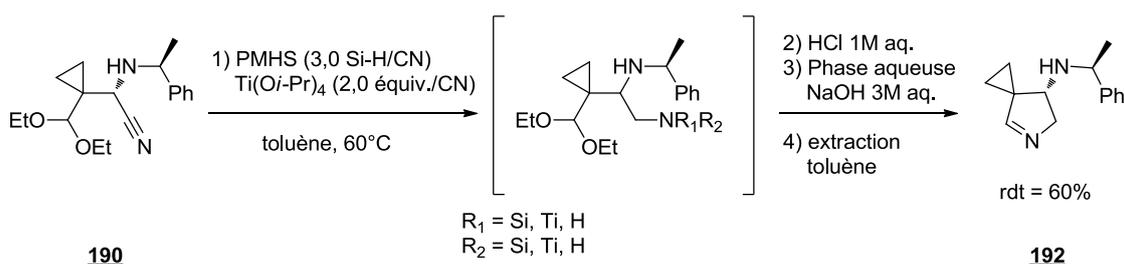


Schéma 55. Synthèse « one-pot » du composé **192** à partir du composé **190** par le système PMHS/ $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$.

Le traitement de la réaction permet d'obtenir le composé **192** sans isoler l'amine **191**. En effet, lorsque le nitrile **190** a été totalement consommé, le milieu a été hydrolysé en milieu acide (HCl 1M aqueux). Les phases ont été séparées puis la phase organique a été lavée avec une solution aqueuse d'HCl de façon à récupérer l'amine formée sous forme de chlorhydrate dans la phase aqueuse. Cela a permis également d'éliminer les résidus de siloxanes restés en phase organique. La phase aqueuse a ensuite été basifiée par une solution de NaOH 3M puis une extraction au toluène a permis de récupérer l'imine cyclique **192**.

Le solvant d'extraction toluène est important pour extraire sélectivement le composé **192**. En effet, après avoir extrait une première fois la phase aqueuse au toluène, la phase aqueuse a été extraite une deuxième fois à l'acétate d'éthyle, solvant plus polaire. Après avoir séché puis concentré la phase acétate d'éthyle, une huile jaune a été récupérée avec un rendement massique de 25%. Une analyse CPG-SM a montré que cette huile contenait un mélange : 1-phényléthylamine (14% CPG), imine cyclique **192** (24% CPG), amine cyclique **193** (46% CPG) et un composé plus lourd dont la structure n'a pas pu être déterminée (16% CPG) (Figure 21).

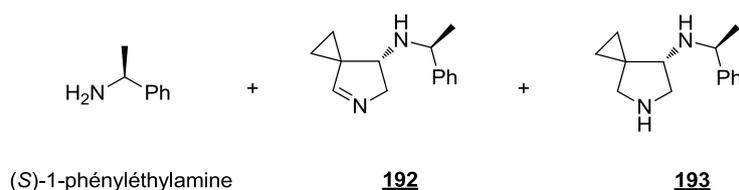


Figure 21. Produits présents dans la phase organique après extraction à l'acétate d'éthyle.

Dans ce mélange (phase acétate d'éthyle), la pyrrolidine **193** provenant de la réduction de l'imine **192** en amine a été observée. Sa présence signifie que si l'imine **192** se forme dans le milieu réactionnel, un excès d'hydrures permettrait de la réduire pour former directement l'amine **193** avec un gain de deux étapes. Deux essais de réduction ont donc été réalisés avec des excès d'hydrures et de titane : PMHS (6,0 Si-H/CN)/Ti(O*i*-Pr)₄ (4,0 équiv./CN) et PMHS (20,0 Si-H/CN)/Ti(O*i*-Pr)₄ (10,0 équiv./CN). Après un traitement identique à celui décrit précédemment, l'imine **192** a de nouveau été isolée avec un rendement de 60%. La perte de rendement peut être expliquée par la formation de composés hydrophiles difficiles à extraire (Figure 22).

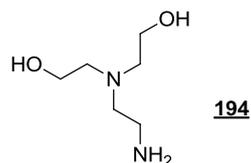


Figure 22. La perte de rendement peut être expliquée par la formation de ce type de produits hydrophiles.

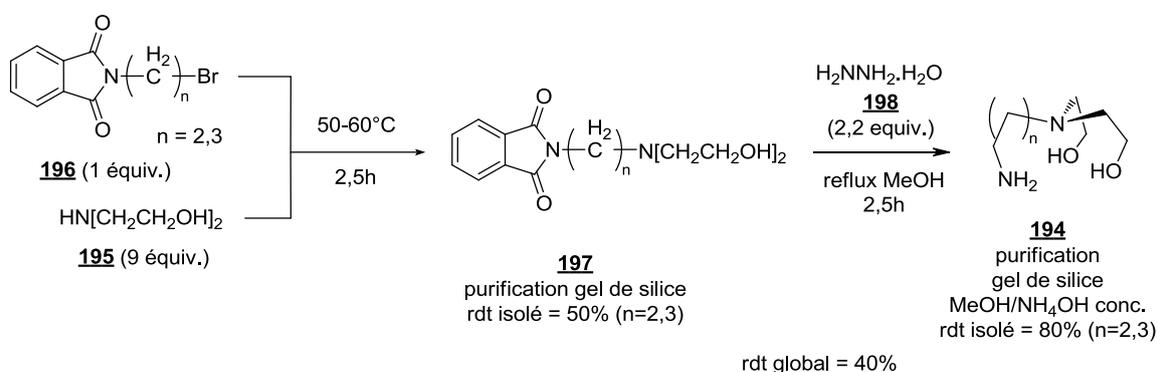
Le fait que l'imine **192** soit isolée majoritairement même avec un excès d'hydrures signifie qu'au cours de la réduction du composé **190**, le nitrile est réduit sélectivement par rapport à l'acétal et l'imine cyclique **192** est formée après les traitements acides (déprotection de l'aldéhyde) puis basiques (l'amine réagit avec l'aldéhyde). C'est d'ailleurs ce qui constitue l'avantage du système PMHS/Ti(O*i*-Pr)₄ qui réunit ainsi deux étapes en « one-pot ». Cependant, la présence d'hétéroatomes dans le substrat de départ implique l'utilisation d'une quantité de titane(IV) supérieure à la stœchiométrie. De plus comparé aux résultats décrits dans le brevet déposé par « Daiichi Pharmaceutical », le rendement en imine cyclique **192** (60%) est plus faible (88% en deux étapes).¹⁸⁷

3.6.2 Synthèse du 2-[(2-amino-éthyl)-(2-hydroxy-éthyl)-amino]-éthanol

Le composé 2-[(2-amino-éthyl)-(2-hydroxy-éthyl)-amino]-éthanol **194** (Figure 23) est un ligand tripode hydrophile utilisé pour la coordination de cations.^{188a,b} Il sert également comme précurseur de synthèse pour la préparation de molécules biologiquement actives.^{188c,d}

Figure 23. 2-[(2-amino-éthyl)-(2-hydroxy-éthyl)-amino]-éthanol **194**.

Dans la littérature (source SciFinder), seulement deux voies de synthèse sont décrites. La première, en deux étapes, commence par la condensation de la *N,N*-diéthanolamine **195** (9,0 équiv.) sur le *N*-(2-bromoéthyl)phtalimide **196** pour donner l'amine tertiaire **197** avec un rendement de 50% après purification. Un traitement par l'hydrate d'hydrazine **198** permet de libérer l'amine désirée **194** qui est ensuite purifiée par chromatographie sur gel de silice avec un rendement de 80%, soit un rendement global sur deux étapes de 40% (Schéma 56).¹⁸⁹

Sch\u00e9ma 56. Synth\u00e8se du 2-[(2-amino-éthyl)-(2-hydroxy-éthyl)-amino]-\u00e9thanol **194** en deux \u00e9tapes \u00e0 partir de la *N,N*-di\u00e9thanolamine **195** et du *N*-(2-bromo\u00e9thyl)phtalimide **196**.

La deuxième voie de synthèse consiste en la réduction de la fonction nitrile du composé 2-(bis(2-hydroxyéthyl)amino)acétonitrile **199** par l'hydrure d'aluminium AlH_3 formé *in situ* par action d'acide sulfurique H_2SO_4 sur LiAlH_4 .¹⁹⁰ L'amine désirée **194** est enfin isolée après distillation avec un rendement de 48% (Schéma 57).

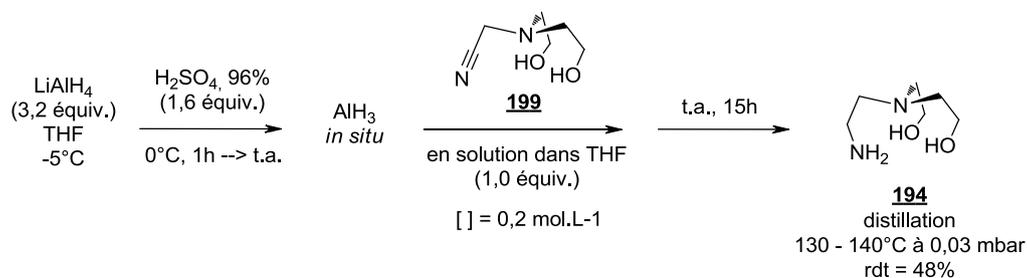


Schéma 57. Synthèse du 2-[(2-amino-éthyl)-(2-hydroxy-éthyl)-amino]-éthanol **194** par réduction du 2-(bis(2-hydroxyéthyl)amino)acétonitrile **199** avec AlH_3 .

Au laboratoire, nous avons comparé le système PMHS/ $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ à l'hydrure d'aluminium AlH_3 pour la réduction du nitrile **199** en amine **194**. Après avoir testé plusieurs conditions opératoires le meilleur résultat a été obtenu avec du PMHS (5,0 Si-H/CN) activé par 2,0 équiv./CN de $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ à 60°C pendant une nuit. Après hydrolyse basique du milieu réactionnel, le produit de réduction, hydrosoluble, a été récupéré dans la phase aqueuse, permettant ainsi d'éliminer les dérivés des siloxanes dans la phase organique. La phase aqueuse a ensuite été neutralisée puis concentrée sous pression réduite. Une purification sur gel de silice (MeOH/ NH_4OH 25% aq. 95/5) a permis d'isoler le produit de réduction 2-amino-*N,N*-bis(2-hydroxyéthyl)éthylamine **194** ($R_f = 0,23$) avec un rendement de 37% (Schéma 58).

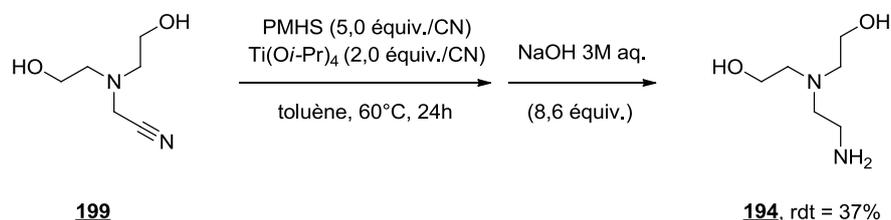


Schéma 58. Réduction du 2-(bis(2-hydroxyéthyl)amino)acétonitrile **199** en 2-[(2-amino-éthyl)-(2-hydroxy-éthyl)-amino]-éthanol **194** par le système PMHS/ $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$.

La quantité importante de titane(IV) nécessaire peut être expliquée par le nombre important d'hétéroatomes présents dans la molécule de départ. Ces derniers coordonnés au titane, l'empoisonnent. La formation de sous-produits au cours de la réaction explique la perte de masse. En effet, après purification sur gel de silice, nous avons pu isoler la *N,N*-diéthanolamine **195** ($R_f = 0,37$) avec un rendement de 20% et un autre produit majoritaire ($R_f = 0,70$) avec un rendement de 43%. La structure du produit majoritaire reste à ce jour indéterminée au vu des spectres RMN ^1H et ^{13}C . Cependant, une analyse de masse exacte a donné une valeur de 275,18 g.mol $^{-1}$ ($\text{MH}^+ = 276,1932$, $\text{MNa}^+ = 298,1740$). Une structure a alors été proposée avec sa voie de synthèse possible (Schéma 59).

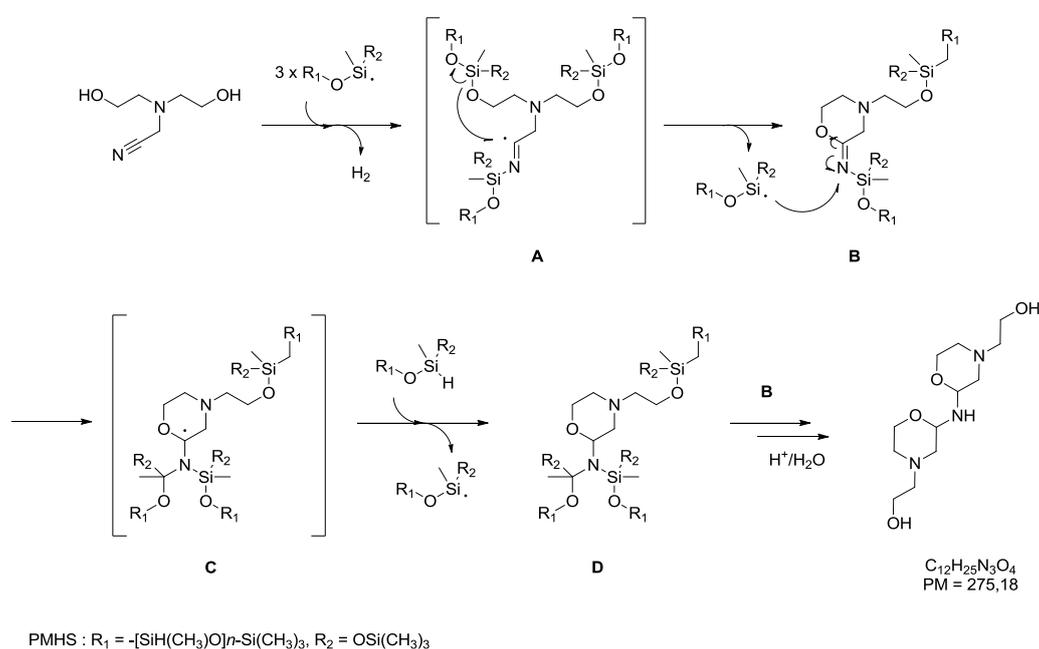


Schéma 59. Structure proposée pour le produit majoritaire de masse exacte 275,18 g.mol $^{-1}$ et sa voie de synthèse possible.

Le système PMHS/Ti(Oi-Pr) $_4$ a permis la synthèse de l'amine **194** à partir du nitrile **199** en une étape et en évitant l'utilisation de l'hydrure d'aluminium. Le rendement obtenu a été moyen mais reste comparable aux rendements rapportés dans la littérature.^{189,190} Si l'utilisation de PMHS est intéressante pour ce type de réaction, la présence d'hétéroatomes dans le nitrile de départ nous a contraint à employer des quantités sur-stœchiométriques de titane(IV). Ce phénomène avait déjà été observé dans l'exemple précédent et constitue une limite dans l'application de ce système.

Nous avons alors cherché à activer les hydrosiloxanes par d'autres métaux de transition, dans le but de les utiliser en quantité catalytique, pour la réduction de la fonction nitrile. Ces résultats sont présentés dans la partie suivante.

3.7 Essais de nouveaux métaux

Un des inconvénients des systèmes réducteurs développés au laboratoire est l'utilisation d'une quantité stœchiométrique de $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, voire sur-stœchiométrique lorsque le substrat possède des hétéroatomes. D'autres métaux de transition ainsi que des initiateurs de radicaux ont alors été testés pour la réduction catalytique de la fonction nitrile. Toutes les réactions n'ont pas été réalisées sur le même substrat et dans des conditions strictement identiques. L'hydrosiloxane utilisé était soit le TMDS soit le PMHS avec des quantités variant entre 2,0 à 10,0 Si-H/CN. et la température était comprise entre 60 et 100°C. De plus, avant d'utiliser une quantité catalytique de métal ou d'initiateur de radicaux, des essais de faisabilité ont été réalisés avec des quantités allant de 0,1 à 1,0 équiv./CN. Dans un premier temps, les métaux et initiateurs de radicaux qui n'ont pas permis la réduction de composés nitriles sont listés dans le Tableau 20.

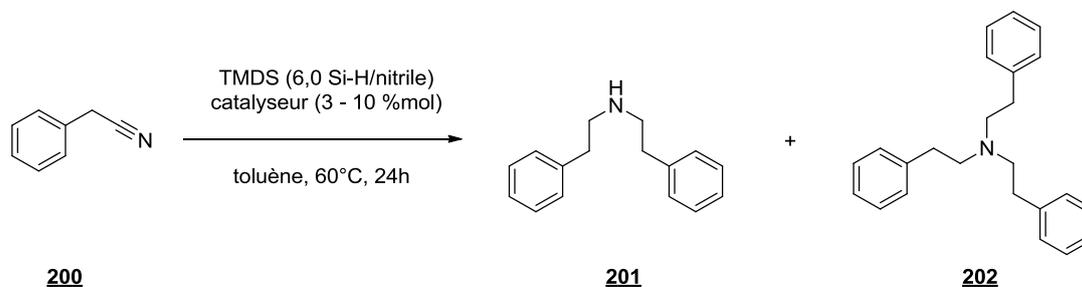
Les différents complexes de cobalt, cuivre, molybdène, platine et fer testés (Tableau 20, entrées 1 à 9) n'ont pas permis la réduction de la fonction nitrile. Des oxydants tels que le ferricyanure de potassium (Tableau 20, entrée 10) ou encore le nitrate de cérium et d'ammonium (Tableau 20, entrée 11) ont laissé le nitrile intact en fin de réaction. Enfin, les initiateurs de radicaux *m*-CPBA, peroxyde de benzoyle ou encore AIBN n'ont pas réagit avec le substrat nitrile (Tableau 20, entrées 12 à 14).

Tableau 20. Liste des différents métaux testés qui n'ont pas permis la réduction de composés nitriles.

| Entrée | Métal | équiv./CN | Entrée | Métal | équiv./CN |
|--------|---|-----------|--------|---|-----------|
| 1 | $\text{Co}^{\text{III}}(\text{acac})_3$ | 0,5 | 8 | $\text{Fe}^{\text{III}}\text{Cl}_3$ | 1,0 |
| 2 | $\text{Co}^{\text{II}}(\text{acac})_2$ | 0,5 | 9 | $\text{Fe}^{\text{II}}(\text{OAc})_2$ | 1,0 |
| 3 | $\text{C}_5\text{H}_5\text{Co}^{\text{I}}(\text{CO})_2$ | 0,5 | 10 | $[\text{Fe}^{\text{III}}(\text{CN})_6]\text{K}_3$ | 0,5 |
| 4 | $\text{Cu}^{\text{I}}\text{Cl}$ | 1,0 | 11 | $(\text{NH}_4)_2\text{Ce}^{\text{IV}}(\text{NO}_3)_6$ | 0,5 |
| 5 | $\text{Mo}^{\text{VI}}(\text{acac})_2\text{O}_2$ | 0,1 | 12 | <i>m</i> -CPBA | 0,5 |
| 6 | $\text{Mo}^{(0)}(\text{CO})_6$ | 0,5 | 13 | $(\text{PhCOO})_2$ | 0,5 |
| 7 | $\text{Pt}^{(0)}(\text{PPh}_3)_4$ | 10 | 14 | AIBN | 0,5 |

D'autres métaux tels que le palladium ou l'indium ont, quant à eux, montré une meilleure réactivité. Les essais de réduction ont été réalisés sur le phénylacétonitrile **200** par le TMDS (Tableau 21).

Tableau 21. Réduction du phénylacétonitrile **200** par le TMDS en présence de catalyseurs de palladium et d'indium.



| Entrée | Catalyseur | %mol de métal | Conv. (%) ^a | Ratio 201 : 202 ^a |
|--------|----------------------|---------------|------------------------|--|
| 1 | Pd/C 5% ^b | 3 | 100 | 70 : 30 |
| 2 | InBr ₃ | 10 | 21 | 20 : 1 |

^a Conversion et ratio déterminés par CPG-SM. ^b Solvant de réaction : toluène – éthanol (50 – 50).

Le palladium sur charbon a catalysé la réduction du phénylacétonitrile **200** par le TMDS (Tableau 21, entrée 1). La réduction, totale, n'a pas donné l'amine primaire mais un mélange d'amines secondaire **201** et tertiaire **202** qui proviennent d'une réaction d'alkylation réductrice intermoléculaire. L'amine secondaire **201** a également été le produit majoritaire obtenu lorsque le bromure d'indium a été utilisé comme catalyseur (Tableau 21, entrée 2).

D'autres métaux comme le ruthénium et le vanadium ont aussi été essayés pour la réduction du 1-cyanonaphtalène **165** (Tableau 22).

2. Le phénylacétonitrile **200** a également été réduit en amine secondaire **201** par le TMDS en présence de bromure d'indium (10 %mol) mais avec une conversion très faible.
3. Le complexe de ruthénium, $\text{Cl}_2\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3$ associé avec du TMDS a permis la réduction du nitrile **165** en l'amine primaire correspondante. Une optimisation des conditions de réaction est néanmoins nécessaire car la quantité de métal utilisé (10 %mol) est trop importante pour un métal coûteux et toxique.
4. La réduction du nitrile **165** par le complexe de vanadium, $\text{V}(\text{O})(\text{O}i\text{-Pr})_3$, a donné l'aldéhyde **204** correspondant. Si la quantité de vanadium est importante pour une conversion faible, cette réduction chimio-sélective du nitrile est originale car elle utilise du vanadium qui n'a jamais été rapporté pour catalyser des réactions d'hydrosilylation.

3.8 Conclusion

Dans cette partie, nous avons montré que les deux systèmes $\text{TMDS}/\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ et $\text{PMHS}/\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ sont capables de réduire des nitriles aromatiques et aliphatiques en amines primaires. Ce résultat confirme ainsi l'hypothèse faite dans le chapitre précédent pour la réduction des amides primaires en amines. Une étude cinétique a montré que l'emploi de PMHS augmentait la vitesse de la réaction et des analyses RMN ^1H , ^{29}Si et CPG-SM ont permis de caractériser les sous-produits siliciés comme étant des polymères de siloxanes cycliques ou réticulés. De plus, en se basant sur les résultats antérieurs du laboratoire sur la réduction des oxydes de phosphine en phosphines,^{174b} un mécanisme a été proposé.

Des molécules cibles pour nos partenaires industriels tels que la (*S*)-5-azaspiro-[2,4]-heptan-7-amine et le 2-[(2-amino-éthyl)-(2-hydroxy-éthyl)-amino]-éthanol, ont également été synthétisées avec de bons rendements.

La substitution du titane par d'autres métaux de transition ou des initiateurs de radicaux a également été essayée. Des résultats originaux et prometteurs ont été obtenus avec du palladium, de l'indium, du ruthénium ou du vanadium.

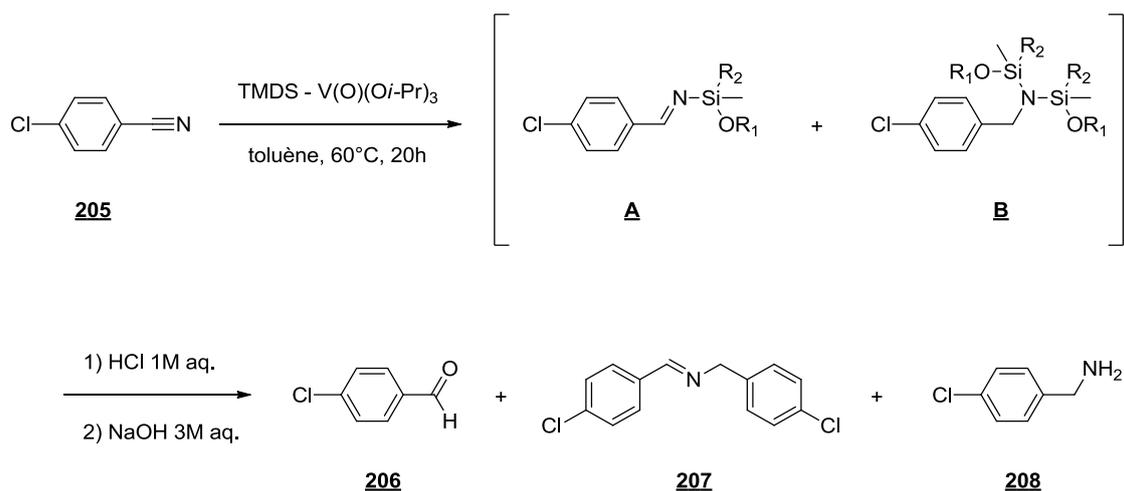
Dans le cas du vanadium, la présence d'aldéhyde en fin de réaction nous a conduit à examiner sa réactivité plus en détail. Les résultats de cette étude sont présentés dans le paragraphe suivant.

4. Nouvelle méthode de réduction des nitriles en aldéhydes par les hydrosiloxanes

Nous avons montré dans le paragraphe précédent (paragraphe 3.7, Tableau 22) qu'un système réducteur composé de TMDS (5,0 Si-H/CN) et du complexe de vanadium $V(O)(Oi-Pr)_3$ (1,0 équiv./CN) réduit le 1-cyanonaphtalène **165** à 60°C en 1-naphtaldéhyde **204** avec une conversion de 20%. Ce résultat qui montre la faisabilité de la réduction de la fonction nitrile en aldéhyde par le système TMDS/ $V(O)(Oi-Pr)_3$ nous a mené à examiner la réactivité du vanadium pour ce type de transformation. De plus, l'utilisation du complexe $V(O)(Oi-Pr)_3$ est originale puisque ce dernier n'a jamais été rapporté pour catalyser des réactions d'hydrosilylation. Un travail d'optimisation des conditions de réaction pour améliorer la conversion et la sélectivité de la réaction a alors été réalisé.

4.1 Optimisation des conditions de réaction

Dans le but d'identifier et optimiser les paramètres importants de la réaction, la réduction du 4-chlorobenzonitrile **205** a été étudiée comme modèle de référence. A la fin de chaque réaction, le milieu réactionnel a été hydrolysé par une solution d'HCl suivi d'un traitement basique (NaOH). La phase organique a ensuite été analysée par CPG-SM et CPG. Différents produits ont été observés : le 4-chlorobenzaldéhyde **206** et l'imine **207** (Schéma 60).



TMDS : $R_1 = \text{SiH}(\text{CH}_3)_2$, $R_2 = \text{CH}_3$

Schéma 60. Produits formés lors de la réduction du 4-chlorobenzonitrile **205** par le système TMDS/ $V(O)(Oi-Pr)_3$ après un traitement acido-basique du milieu réactionnel.

Plusieurs chemins réactionnels peuvent expliquer la formation de ces produits. D'après les intermédiaires plausibles de la réaction, nous supposons que :

- l'aldéhyde **206** provient de l'hydrolyse d'un intermédiaire imine *N*-siliciée **A**.
- l'imine **207** est issue de la condensation de l'amine **208** sur l'aldéhyde **206** après le traitement acido-basique. Une réaction d'alkylation réductrice entre l'amine *N,N*-disiliciée **B** et l'imine *N*-siliciée **A** pourrait également conduire à l'imine **207** au cours de la réaction. Mais l'amine secondaire provenant de la réduction de l'imine n'a jamais été détectée.

L'amine libre **208** issue de la réduction totale du nitrile en amine *N,N*-disiliciée **B** n'a jamais été observée en fin de réaction. Cependant, la présence de l'imine **207** nous fait supposer qu'elle se forme au cours de la réaction. Etant un produit minoritaire, elle se condense totalement sur l'aldéhyde **206** après le traitement acido-basique pour donner l'imine **207**. L'imine n'est donc pas un produit de la réaction ; elle indique la présence d'amine et d'aldéhyde.

Dans un premier temps, les réactions ont été réalisées avec une quantité stœchiométrique de $V(O)(O*i*-Pr)_3$ et seules les quantités de TMDS ont été modifiées (Tableau 23).

Tableau 23. Réduction du 4-chlorobenzonitrile **205** en 4-chlorobenzaldéhyde **206** avec différentes quantités de TMDS.

| Entrée | TMDS (moles Si-H/mole CN) | moles $V(O)(Oi-Pr)_3$ / moles CN | Conv. (%) ^a | Ratio 206 : 207 ^a | Ratio 206 : 208 ^a |
|--------|------------------------------|-------------------------------------|------------------------|--|--|
| 1 | 6,0 | | 35 | 30 : 5 | 32 : 3 |
| 2 | 8,0 | | 55 | 50 : 5 | 52 : 3 |
| 3 | 12,0 | 1,0 | 86 | 47 : 39 | 66 : 20 |
| 4 | 16,0 | | 87 | 51 : 36 | 69 : 18 |
| 5 | 20,0 | | 100 | 50 : 50 | 75 : 25 |

^a Conversion et ratio déterminés par analyse CPG-SM et CPG de la phase organique après un premier traitement acide (HCl 1M aq.) suivi d'un traitement basique (NaOH 3M aq. jusqu'à pH ≥ 11).

La quantité de TMDS est importante pour avoir une conversion totale. En augmentant le nombre d'hydrures de 6,0 à 12,0 puis 20,0 Si-H/CN, la conversion du nitrile **205** est passée de 35% à 86% puis à 100% (Tableau 23, entrées 1, 3 et 5). Avec des quantités intermédiaires d'hydrures, 12 et 16 Si-H/nitrile, le nitrile **205** n'a pas été totalement consommé (Tableau 23, entrées 3 et 4).

En augmentant la quantité d'hydrures et donc la conversion du nitrile **205**, une diminution de la sélectivité pour l'aldéhyde **206** a été observée (Tableau 23, entrées 1 à 5). La présence de l'imine **207** indique la formation de l'amine primaire **208** comme produit secondaire de la réaction.

Le meilleur résultat pour la formation de l'aldéhyde **206** a été obtenu avec 20 Si-H/CN de TMDS. La conversion du nitrile a été totale et le ratio aldéhyde **206** : imine **207** estimé à 50 : 50 soit un ratio aldéhyde **206** : amine **208** de 75 : 25 (Tableau 23, entrée 5)

En conservant la quantité d'hydrures de 20,0 Si-H/CN de TMDS, la quantité de V(O)(*Oi-Pr*)₃ a été modifiée dans le Tableau 24.

Tableau 24. Réduction du 4-chlorobenzonitrile **205** en 4-chlorobenzaldéhyde **206** avec différentes quantités de V(O)(*Oi-Pr*)₃.

| Entrée | TMDS (moles Si-H/mole CN) | moles V(O)(<i>Oi-Pr</i>) ₃ / mole CN | Ligand | Conv. (%) ^a | Ratio | |
|--------|------------------------------|--|------------------------------------|------------------------|------------------------------|------------------------------|
| | | | | | 206 : 207^a | 206 : 208^a |
| 1 | | 1,0 | / | 100 | 50 : 50 | 75 : 25 |
| 2 | 20,0 | 0,5 | / | 28 | 25 : 3 | 26 : 2 |
| 3 | | 0,2 | (Ph) ₃ P=O ^b | 24 | 12 : 12 | 18 : 6 |
| 4 | | 0,2 | (Ph) ₃ P ^b | 17 | 17 : 0 | 17 : 0 |

^a Conversion et ratio déterminés par analyse CPG-SM et CPG de la phase organique après un premier traitement acide (HCl 1M aq.) suivi d'un traitement basique (NaOH 3M aq. jusqu'à pH ≥ 11). ^b 0,6 équiv./CN.

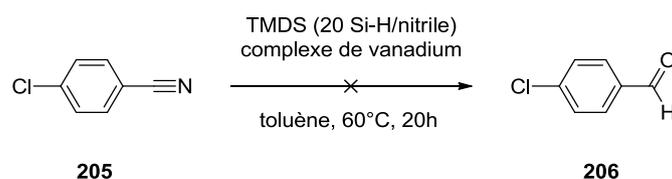
La quantité de V(O)(*Oi-Pr*)₃ est également un paramètre important de la réaction. Avec 20 Si-H/nitrile de TMDS et une quantité stœchiométrique de V(O)(*Oi-Pr*)₃, le nitrile **205** a été totalement réduit. Après traitement, un ratio aldéhyde **206** : imine **207** de 50 : 50 a été noté soit un rapport aldéhyde **206** : amine **208** de 75 : 25 (Tableau 24, entrée 1).

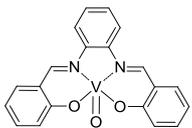
En divisant par deux la quantité de $V(O)(Oi-Pr)_3$ (1,0 à 0,5 équiv./CN), la conversion du nitrile **205** a chuté de 100% à 28% (Tableau 24, entrées 1 et 2).

Dans le but de stabiliser l'espèce catalytique de vanadium, deux ligands phosphorés ont été testés. Cependant, avec 0,2 équiv./CN de vanadium(V), l'oxyde de triphénylphosphine et la triphénylphosphine n'ont pas donné des conversions en aldéhyde **206** supérieures à 20% (Tableau 24, entrées 3 et 4).

Nous constatons donc qu'une quantité stœchiométrique de $V(O)(Oi-Pr)_3$ est nécessaire pour avoir une conversion complète et un résultat satisfaisant. D'autres complexes de vanadium avec des degrés d'oxydation III, IV et V ont été essayés pour la réduction du nitrile **205**. Cependant, parmi les différents catalyseurs de vanadium testés, aucune conversion n'a été observée et le nitrile **205** est resté intact au cours de la réaction (Tableau 25).

Tableau 25. Liste des différents catalyseurs de vanadium (III, IV et V) qui n'ont pas réduit le 4-chlorobenzonitrile **205**.



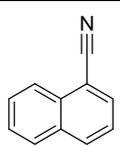
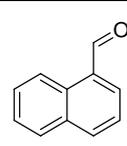
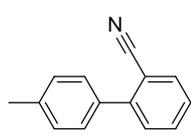
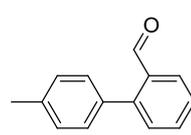
| Entrée | Complexe | moles complexe/ mole CN | Entrée | Complexe | moles complexe/ mole CN |
|--------|-------------------|----------------------------|--------|--|----------------------------|
| 1 | $V^V(O)Cl_3$ | 1,0 | 4 | $V^{IV}(O)(acac)_2$ | 1,0 |
| 2 | $V^{III}(acac)_3$ | 1,0 | 5 |  | 0,02 |
| 3 | $V^{IV}F_4$ | 1,0 | | | |

Par conséquent, un système réducteur composé de 20 Si-H/CN de TMDS et 1,0 équiv./CN de $V(O)(Oi-Pr)_3$ dans le toluène à 60°C a donné les meilleurs résultats pour la transformation de nitriles en aldéhydes. Ces conditions de réaction ont alors été étendues à d'autres substrats.

4.2 Exemplification

De façon à étendre la méthodologie de synthèse du système TMDS/V(O)(*Oi*-Pr)₃, plusieurs nitriles aromatiques et aliphatiques ont été soumis aux conditions opératoires optimales développées précédemment (Tableau 24, entrée 1). Dans un premier temps, des nitriles aromatiques ont été évalués (Tableau 26).

Tableau 26. Réduction de nitriles aromatiques en aldéhydes^a

| Entrée | Nitrile | | Aldéhyde | | Rendement isolé en % (Rendement GC en %) |
|--------|--|-------------------|--|-------------------|---|
| 1 |  | <u>165</u> |  | <u>204</u> | 45 (60) |
| 2 |  | <u>173</u> |  | <u>209</u> | 60 (70) |

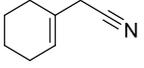
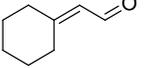
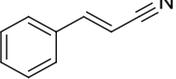
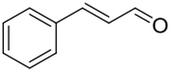
^a Conditions de réaction : nitrile (1,0 équiv.), TMDS (20,0 Si-H/nitrile), V(O)(*Oi*-Pr)₃ (1,0 équiv./nitrile), toluène, 60°C, 24h.

Le nitrile aromatique **165** possédant un noyau naphthalène été réduit complètement après 24h de réaction avec un rendement CPG en aldéhyde **204** de 60%. Après une hydrolyse acide avec une solution aqueuse d'acide phosphorique, l'aldéhyde **204** a été purifié par chromatographie sur gel de silice avec un rendement plus faible de 45% (Tableau 26, entrée 1).

Le nitrile aromatique **173** avec un groupement toluène en position *ortho* a également été réduit totalement après 24h de réaction. L'encombrement stérique n'a pas empêché la réduction et l'aldéhyde **209**, présent à 70% rendement CPG, a été isolé avec un rendement de 60% (Tableau 26, entrée 2).

La réduction de nitriles aliphatiques a également été étudiée (Tableau 27).

Tableau 27. Réduction de nitriles aliphatiques en aldéhydes^a

| Entrée | Nitrile | | Aldéhyde | | Rendement CPG (en %) |
|--------|---|------------|---|------------|----------------------|
| 1 |  | 175 |  | 210 | 84 |
| 2 |  | 211 |  | 212 | 81 |
| 3 |  | 213 |  | 214 | 40 ^c |

^a Conditions de réaction : nitrile (1,0 équiv.), TMDS (20 Si-H/nitrile), V(O)(*Oi*-Pr)₃ (1,0 équiv./nitrile), toluène, 60°C, 24h. ^c Il reste 60% de produit de départ **213**.

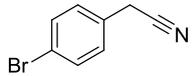
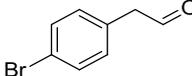
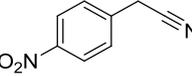
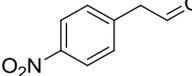
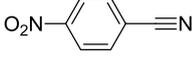
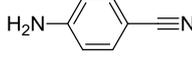
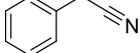
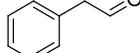
Le nitrile aliphatique **175** possédant une longue chaîne carbonée a été réduit totalement après 24h de réaction et l'aldéhyde gras **210** a été obtenu avec un rendement CPG de 84% (Tableau 27, entrée 1). Les 16% restants étant de l'amine primaire.

Le cyclohexène-1-acétonitrile **211** possédant une double liaison C-C non-conjuguée a été réduit complètement après 24h de réaction sans réduction de la double liaison (Tableau 27, entrée 2). L'aldéhyde **212** obtenu n'a pas été le cyclohexène-1-acétaldéhyde mais l'aldéhyde conjugué plus stable 2-cyclohexylidène-acétaldéhyde, issu du réarrangement de la double liaison.

La réduction du *trans*-cinnamitrile **213** possédant une double liaison C-C conjuguée à la fois au nitrile et au système benzénique a été plus délicate. Stabilisé par conjugaison, le nitrile **213** a été partiellement réduit après 24h de réaction : conversion CPG de 40% (CPG) et 40% (par CPG) d'aldéhyde conjugué **214** (Tableau 27, entrée 3). En plus, l'isomérisation *trans* n'a pas été modifiée.

D'autres substrats aromatiques et aliphatiques ont été testés. Cependant, spécifiquement pour ces composés, la réduction n'a pas eu lieu ou l'aldéhyde n'a pas été obtenu en fin de réaction (Tableau 28).

Tableau 28. Nitriles qui n'ont pas été réduits en aldéhydes par le système TMDS/V(O)(*Oi*-Pr)₃^a

| Entrée | Nitrile | Aldéhyde | Rendement CPG en % |
|--------|--|--|--------------------|
| 1 |  161 |  215 | / |
| 2 |  216 |  217 | 0 ^b |
| 3 |  171 |  218 | 30 ^c |
| 4 |  200 |  219 | 10 |

^a Conditions de réaction : nitrile (1,0 équiv.), TMDS (20,0 Si-H/nitrile), V(O)(*Oi*-Pr)₃ (1,0 équiv./nitrile), toluène, 60°C, 24h. ^b Pas de réduction : le produit de départ a été récupéré à 100%. ^c Rendement estimé RMN ¹H.

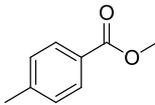
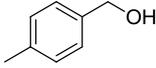
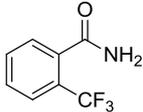
Des difficultés ont été rencontrées avec plusieurs substrats. Le 4-bromophénylacétonitrile **161** a été partiellement consommé après 24h de réaction. Après traitement acide du brut réactionnel, l'aldéhyde correspondant **215** n'a pas été détecté ni par analyse CPG-SM ni par RMN ¹H (Tableau 28, entrée 1).

La fonction nitrile des composés **216** et **171** comprenant un groupement nitro n'a pas été réduite. Le 4-nitrophénylacétonitrile **216** est resté intact dans le milieu, que la réaction soit réalisée dans le toluène (milieu hétérogène) ou dans le tétrahydrofurane (milieu homogène) (Tableau 28, entrée 2). En revanche, le groupement nitro du 4-bromobenzonitrile **171**, plus appauvri en électrons, a été partiellement réduit en amine. 30% de 4-cyanoaniline **218** ont été détectés après un deuxième ajout du système TMDS (20 Si-H/CN)/V(O)(*Oi*-Pr)₃ (1,0 équiv./CN) et 24h supplémentaire d'agitation à 60°C (Tableau 28, entrée 3).

Enfin, le phénylacétonitrile **200** a également posé des difficultés puisqu'après 24h de réaction, seulement 10% de phénylacétaldéhyde **219** ont été détectés. Le reste étant du produit de départ (Tableau 28, entrée 4).

Afin d'étendre le système TMDS/V(O)(*Oi*-Pr)₃ pour la réduction d'autres fonction organiques en aldéhydes, un ester et un amide primaire ont été soumis aux conditions de réaction précédentes (Tableau 29).

Tableau 29. Réduction d'un ester et d'un amide primaire par le système TMDS/V(O)(*Oi-Pr*)₃^a

| Entrée | Substrat | | Produit de réduction | | Rendement RMN ¹ H |
|--------|---|-------------------|---|-------------------|------------------------------|
| 1 |  | <u>220</u> |  | <u>221</u> | 100 |
| 2 |  | <u>222</u> | / | | 0 ^b |

^a Conditions de réaction : nitrile (1,0 équiv.), TMDS (20 Si-H/nitrile), V(O)(*Oi-Pr*)₃ (1,0 équiv./nitrile), toluène, 60°C, 20h. ^b Pas de réduction : le produit de départ a été récupéré à 100%.

Dans les conditions de réaction précédentes, l'ester 4-méthylbenzoate de méthyle **220** a été réduit quantitativement en l'alcool **221** correspondant (Tableau 29, entrée 1). Le 4-méthylbenzaldéhyde n'a pas été observé. Cependant, ce résultat montre la faisabilité de la réduction des esters en alcools par le système TMDS/V(O)(*Oi-Pr*)₃. Ce travail est d'ailleurs continué au laboratoire par L. Pehlivan afin d'optimiser les conditions de la réaction et d'exemplifier sur d'autres esters fonctionnalisés.

L'amide primaire 2-(trifluorométhyl)-benzamide **222** est resté intact dans ces conditions de réaction (Tableau 29, entrée 2). Ni le nitrile (produit de déshydratation), ni l'aldéhyde (réduction du nitrile en aldéhyde) n'ont été détectés.

4.3 Mécanisme proposé

Aucune étude mécanistique détaillée n'a été réalisée au laboratoire. La ou les espèces actives ainsi que les intermédiaires réactionnels ne sont pas connus. Néanmoins, la nécessité d'utiliser un vanadium avec un haut degré d'oxydation nous laisse supposer un mécanisme proche de celui décrit avec Ti(*Oi-Pr*)₄ (cf. paragraphe 3.4). Le passage par une imine *N*-siliciée expliquerait la formation de l'aldéhyde (obtenu après hydrolyse) et la présence d'amine primaire comme produit secondaire.

Une étude plus approfondie permettrait de comprendre pourquoi une quantité stœchiométrique de vanadium est nécessaire (ex : régénération, empoisonnement du catalyseur...) et pourquoi il est important d'utiliser un nombre important d'hydrures.

4.4 Conclusion

Dans cette partie, nous avons montré que la réduction sélective de la fonction nitrile en aldéhyde est possible par le TMDS en présence du complexe de vanadium $V(O)(O*i*-Pr)_3$. Après avoir étudié les paramètres de la réaction, les meilleurs résultats ont été obtenus avec 20,0 Si-H/CN de TMDS et une quantité stœchiométrique de vanadium. Dans ces conditions, des nitriles aromatiques et aliphatiques ont été transformés en aldéhydes avec des rendements modestes à bons. Cependant, des limitations ont été notées dans le cas des nitriles possédant un groupement brome ou nitro puisqu'ils n'ont pas été réduits. La réactivité de ce système a également été évaluée sur d'autres fonctions organiques. L'amide primaire **222** n'a pas réagi alors que l'ester **220** a été réduit en alcool **221** quantitativement. Ce dernier résultat fait d'ailleurs l'objet d'une étude plus détaillée au laboratoire.

5. Conclusion et perspectives

Dans ce chapitre, la réactivité des hydrosiloxanes TMDS et PMHS a été étudiée en présence de $Ti(O*i*-Pr)_4$ ou de $V(O)(O*i*-Pr)_3$ pour la réduction de la fonction nitrile. En fonction du métal employé, différentes sélectivités ont été observées.

Activés par $Ti(O*i*-Pr)_4$, TMDS et PMHS ont transformé des nitriles en amines primaires. L'utilisation de PMHS a permis d'augmenter la vitesse de la réaction. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec 2,0 Si-H/nitrile et une quantité stœchiométrique de titane(IV) dans le toluène à 60°C. Dans ces conditions, des nitriles aromatiques et aliphatiques ont été réduits en amines primaires, isolées sous forme de chlorhydrates, avec d'excellents rendements.

Dans le cas particulier des amines cyclopropanes **183** et **186**, les amines secondaires **185** et **188** ont été observées et leurs formations ont pu être limitées en diminuant la concentration du milieu réactionnel. Ce résultat constitue le point de départ du chapitre 3.

Ces conditions de réaction ont également été appliquées au laboratoire spécifiquement pour la synthèse de cibles proposées par nos partenaires industriels. Dans certains cas, les résultats obtenus ont été identiques voire meilleurs que ceux décrits dans la littérature.

Activé par $V(O)(O*i*-Pr)_3$, TMDS a réduit des nitriles en aldéhydes. Les réactions ont été conduites avec 20,0 Si-H par fonction nitrile et une quantité stœchiométrique de vanadium dans le toluène à 60°C. Dans ces conditions, des nitriles aromatiques et aliphatiques ont été

transformés avec de bons rendements. Des limites ont cependant été observées pour des substrats possédant des groupements brome ou nitro.

D'autres métaux de transition et des initiateurs de radicaux ont été évalués pour la réduction de nitriles en présence de TMDS ou PMHS. Seuls $\text{Cl}_2\text{Ru}(\text{PPh}_3)_3$, Pd/C et InBr_3 ont donné des résultats intéressants. Une étude plus approfondie avec ces métaux pourrait faire l'objet d'un travail ultérieur.

Le développement de nouveaux catalyseurs avec la recherche de nouveaux ligands pourrait aussi être envisagé dans le but de diminuer les quantités de titane(IV) et vanadium (V) utilisées jusqu'à être catalytique.

Enfin, une étude mécanistique approfondie pourrait faire l'objet d'un travail supplémentaire afin de déterminer, de comprendre et de cerner les limites et les applications possibles des systèmes.

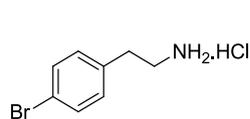
6. Partie expérimentale

All reagents were obtained from commercial sources unless otherwise stated. 1,1,3,3-tetramethyldisiloxane 97% (TMDS) was purchased from Acros Organics, polymethylhydrosiloxane (PMHS, $n = 40$) from Sigma-Aldrich, titanium(IV) tetraisopropoxide 95% and vanadium(V) triisopropoxide oxide from Alfa Aesar. Anhydrous toluene and anhydrous tetrahydrofuran were supplied from Acros Organics and methylcyclohexane 99%+ from Sigma-Aldrich. Nitriles were also provided by Acros Organics, Sigma-Aldrich and Alfa Aesar. (*S*)-2-(1-(diethoxymethyl)cyclopropyl)-2-(((*S*)-1-phenylethyl)amino)-acetonitrile **190** and 2-(bis(2-hydroxyethyl)amino)acetonitrile **199** were provided by our industrial partners. All reagents, reactants and solvents were used as received without further purification.

Nitriles – amines

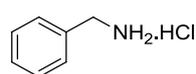
General procedure for the reduction of nitriles into amines: 4-bromophenylacetonitrile **161**:

To a nitrogen purged screw-capped vial containing **161** (1.0 g, 5.1 mmol, 1.0 equiv.) in 6.0 mL of toluene were added TMDS (902 μ L, 5.1 mmol, 1.0 equiv.) or PMHS (610 μ L, 10.2 mmol, 2.0 equiv.) and $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (1.5 mL, 5.1 mmol, 1.0 equiv.) at r.t.. The mixture was then heated at 60°C for 24h (the colorless solution turned into deep purple and the conversion of the substrate can be followed up by *tlc* and/or ^1H NMR). After cooling to room temperature, the clear solution was acidified using aqueous 1M HCl (7.7 mL, 1.5 equiv.) and the crude mixture was concentrated under reduced pressure. The resulting solid was filtered, washed with pentane (3 x 50 mL) and dissolved in ethanol. The filtrate was finally concentrated under reduced pressure affording the amine **162** as a hydrochloride salt in 90-92% yields.



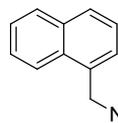
4-bromophenylethylamine hydrochloride (162) ($\text{C}_8\text{H}_{10}\text{NBr}\cdot\text{HCl}$, MW = 234.98):¹⁹²

^1H NMR (300 MHz, MeOD) δ 2.94 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 3.17 (t, 2H, $J = 7.1$ Hz, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2$), 7.22 (d, 2H, $J = 8.06$ Hz, $2\times\text{CH}_{\text{Ar}}$), 7.49 (d, 2H, $J = 8.06$ Hz). ^{13}C NMR (100 MHz, MeOD) δ 33.9, 41.6, 122.0, 131.8, 133.0, 137.2. MS (CI, NH_3) $m/z = 200$ (MH)⁺.



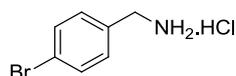
Benzylamine hydrochloride (164) (C₇H₉N.HCl, MW = 143.05):¹⁹³

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 4.19 (s, 2H, CH₂NH₂), 7.47 (m, 5H, 5xCH_{Ar}). ¹³C NMR (100 MHz, D₂O) δ 43.5, 116.5, 119.9, 129.2, 129.6. MS (CI, NH₃) *m/z* = 108 (MH)⁺.



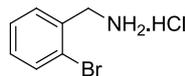
1-naphthylmethylamine hydrochloride (166) (C₁₁H₁₁N.HCl, MW = 193.07):¹⁹⁴

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 4.64 (s, 2H, CH₂NH₂), 7.52-7.69 (m, 4H, 4xCH_{Ar}), 7.98 (d, 2H, *J* = 8.1 Hz, 2xCH_{Ar}), 8.12 (d, 1H, *J* = 8.7 Hz, CH_{Ar}). ¹³C NMR (100 MHz, MeOD) δ 41.3, 123.7, 126.5, 127.5, 128.3, 128.8, 130.1, 130.2, 131.1, 132.3, 135.4. MS (CI, NH₃) *m/z* = 158 (MH)⁺, 141 (MH⁺-NH₃)⁺.



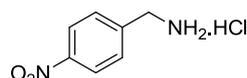
4-bromobenzylamine hydrochloride (168) (C₇H₈NBr.HCl, MW = 220.96):¹⁹⁵

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 4.11 (s, 2H, CH₂NH₂), 7.32 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, 2xCH_{Ar}), 7.61 (d, 2H, *J* = 8.3 Hz, 2xCH_{Ar}). ¹³C NMR (100 MHz, D₂O) δ 44.1, 124.7, 132.5, 133.8, 134.1. MS (CI, NH₃) *m/z* = 186 (MH)⁺.



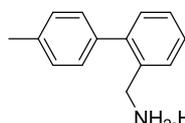
2-bromobenzylamine hydrochloride (170) (C₇H₈NBr.HCl, MW = 220.96):^{124e}

¹H NMR (300 MHz, D₂O) δ 4.34 (s, 2H, CH₂NH₂), 7.37 (td, 1H, *J* = 7.5 and 1.8 Hz, CH_{Ar}), 7.45 (td, 1H, *J* = 7.7 and 1.2 Hz, CH_{Ar}), 7.51 (dd, 1H, *J* = 7.6 and 1.9 Hz, CH_{Ar}), 7.74 (dd, 1H, *J* = 7.8 and 1.0 Hz, CH_{Ar}). ¹³C NMR (100 MHz, D₂O) δ 43.6, 124.2, 128.8, 131.5, 131.6, 132.3, 133.7. MS (CI, NH₃) *m/z* = 186 (MH)⁺.



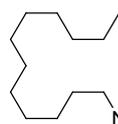
4-nitrobenzylamine hydrochloride (172) (C₇H₈N₂O₂.HCl, MW = 188.04):¹⁹⁶

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 4.25 (s, 2H, CH₂NH₂), 7.71 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, 2xCH_{Ar}), 8.26 (d, 2H, *J* = 8.0 Hz, 2xCH_{Ar}). ¹³C NMR (100 MHz, MeOD) δ 43.4, 125.1, 131.2, 141.5, 149.7. MS (CI, NH₃) *m/z* = 153 (MH)⁺.



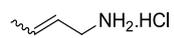
o-(p-tolyl)-benzylamine hydrochloride (174) (C₁₄H₁₅N.HCl, MW = 233.10):

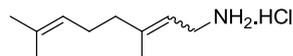
¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 2.41 (s, 3H, CH₃), 4.10 (s, 2H, CH₂NH₂), 7.21-7.24 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 3H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.57-7.59 (m, 1H). ¹³C NMR (100 MHz, MeOD) δ 21.2, 41.5, 129.2, 129.6, 130.0, 130.2, 130.4, 131.8, 131.9, 138.2, 138.8, 143.8. MS (CI, NH₃) *m/z* = 198 (MH)⁺.

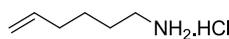


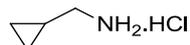
Dodecan-1-amine hydrochloride (176) (C₁₂H₂₇N.HCl, MW = 221.19):^{124e}

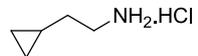
¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 0.89 (t, 3H, *J* = 6.8 Hz, CH₃CH₂), 1.32 (m, 18H, CH₃(CH₂)₉CH₂), 1.65 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, CH₂CH₂CH₂NH₂), 2.91 (t, 2H, *J* = 7.7 Hz, CH₂CH₂NH₂). ¹³C NMR (100 MHz, MeOD) δ 14.8, 24.1, 27.9, 29.0, 30.6, 31.1, 31.2, 33.5, 41.2, 49.4. MS (CI, NH₃) *m/z* = 186 (MH)⁺.

 **But-2-en-1-amine hydrochloride (178)** (C₄H₉N.HCl, MW = 107.05):¹⁹⁷
mixture of isomers E/Z 37/63. ¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 1.76 (2 d, 6H, *J* = 7.0 Hz, 2xCH₃), 3.46-3.69 (m, 4H, 2xCH₂NH₂), 5.54-5.62 (m, 2H, 2xCHCH₃), 5.85-5.98 (m, 2H, CHCH₂). ¹³C NMR (100 MHz, MeOD) δ major isomer 18.4, 42.7, 123.9, 135.4; minor isomer 13.6, 37.4, 122.8, 133.5. MS (CI, NH₃) *m/z* = 72 (MH)⁺.

 **3,7-dimethylocta-2,6-dien-1-amine hydrochloride (180)** (C₁₀H₁₉N.HCl, MW = 189.13):
mixture of isomers. ¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 1.62-1.68 (m, 6H, 2xCH₃), 1.76-1.87 (m, 3H, CH₃), 2.13-2.19 (m, 4H, 2xCH₂), 3.31-3.57 (m, 2H, CH₂NH₂, hidden behind MeOD), 5.12 (m, 1H, CHCH₂CH₂), 5.29 (m, 1H, CHCH₂NH₂). ¹³C NMR (100 MHz, MeOD) δ 16.1, 16.2, 17.4, 17.5, 23.3, 23.4, 25.6, 25.7, 28.9, 28.9 (CH₃), 22.9, 23.4, 26.9, 27.1, 32.7, 32.9, 37.8, 37.9, 40.3, 40.7, 43.8, 43.9 (CH₂), 116.4, 117.4, 124.5, 124.6 (CH), 132.9, 133.4, 145.5, 145.7, 145.9 (C_q). MS (CI, NH₃) *m/z* = 154 (MH)⁺, 137 (MH⁺-NH₃)⁺.

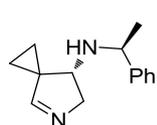
 **5-hexenamine hydrochloride (182)** (C₆H₁₃N.HCl, MW = 135.08):¹⁹⁸
¹H NMR (300 MHz, MeOD), δ 1.39 (q, 2H, *J* = 7.5 Hz, CH₂CH₂CH₂), 1.53-1.63 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂), 2.01 (q, 2H, *J* = 7.0 Hz, CH₂=CHCH₂CH₂), 2.80-2.92 (m, 2H, CH₂CH₂NH₂), 4.88-4.96 (m, 2H, CH₂=CH, hidden behind residual water of MeOD), 5.65-5.79 (td, 1H, *J* = 17.05 and 7.78 Hz, CH₂=CH).

 **Cyclopropylmethanamine hydrochloride (184)** (C₄H₉N.HCl, MW = 107.05):
¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 0.36-0.42 (m, 2H, CHHCHH-cyclopropyl), 0.66-0.72 (m, 2H, CHHCHH-cyclopropyl), 1.09 (m, 1H), 2.80 (d, 2H, *J* = 7.6 Hz, CH₂NH₂). ¹³C NMR (100 MHz, MeOD) δ 4.36, 9.47, 45.72. MS (CI, NH₃) *m/z* = 72 (MH)⁺.

 **2-cyclopropylethanamine hydrochloride (187)** (C₅H₁₁N.HCl, MW = 121.07):
¹H NMR (300 MHz, D₂O), δ 0.08-0.16 (m, 2H, CHHCHH-cyclopropyl), 0.48-0.54 (m, 2H, CHHCHH-cyclopropyl), 0.73 (m, 1H, CH-cyclopropyl), 1.56 (q, 2H, *J* = 7.1 Hz, CHCH₂CH₂NH₂), 3.09 (t, 2H, *J* = 7.1 Hz, CH₂CH₂NH₂). ¹³C NMR (100 MHz, D₂O) δ 3.8, 7.6, 40.2, 48.2. MS (CI, NH₃) *m/z* = 86 (MH)⁺.

*Procedure for the synthesis of (S)-N-((S)-1-phenylethyl)-5-azaspiro-[2.4]-hept-4-en-7-amine **192** from (S)-2-(1-(diethoxymethyl)cyclopropyl)-2-(((S)-1-phenylethyl)amino)acetonitrile **190**:*

To a 100 mL round-bottom flask, under nitrogen atmosphere, containing compound **190** (1.0 g, 3.3 mmol, 1.0 equiv.) in 4.0 mL of toluene were added PMHS (600 μ L, 10.1 mmol, 3.0 equiv.) and Ti(Oi-Pr)₄ (2.0 mL, 6.7 mmol, 2.0 equiv.) at r.t. and the mixture was heated to 60°C overnight (deep purple color). The mixture was then cooled to room temperature and diluted with toluene (20 mL). Aqueous 1M HCl (15.0 mL, 4.5 equiv.) was added and the solution was stirred overnight at 0°C. The organic layer was washed with aqueous 0.3M HCl (3 x 20 mL). The aqueous layers were combined and basified until pH = 10 – 11 with aqueous 3M NaOH. The desired product was finally extracted from the aqueous layer with toluene (3 x 400 mL). The toluene was dried over MgSO₄ and removed under vacuum to afford the product **192** as yellow oil in 60% yield (430 mg).

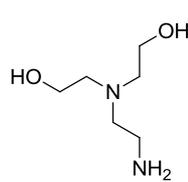


(S)-N-((S)-1-phenylethyl)-5-azaspiro-[2.4]-hept-4-en-7-amine (192**)** (C₁₄H₁₈N₂, MW = 214.31):¹⁸⁷

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 0.63-0.68 (m, 1H, 1xCH-cyclopropyl), 0.95 (m, 2H, 2xCH-cyclopropyl), 1.18 (m, 1H, 1xCH-cyclopropyl), 1.30 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz, CH₃CH), 2.28-2.29 (m, 1H, CHCH₂N), 3.76 (q, 1H, $J = 6.6$ Hz, CH₃CH), 3.81-3.99 (m, 2H, CHCH₂N), 7.01 (s, 1H, CH=N), 7.02-7.28 (m, 5H, 5xCH_{Ar}). ¹³C NMR (100 MHz, MeOD) δ 7.5, 11.8, 24.4, 25.6 (C_q), 56.5, 57.2, 66.3, 127.5, 127.9, 129.3, 145.9 (C_q), 174.8. MS (EI, 70 eV) $m/z = 214$ [M⁺], 109 [M⁺-PhCH(CH₃)], 105 [PhCH(CH₃)⁺].

*Procedure for the synthesis of 2-[(2-amino-ethyl)-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-ethanol **194** from 2-(bis(2-hydroxyethyl)amino)acetonitrile **199**:*

PMHS (2.2 mL, 36.9 mmol, 5.3 equiv.) and Ti(Oi-Pr)₄ (4.2 mL, 14.0 mmol, 2.0 equiv.) were added to a solution of **199** (1.0 g, 7.0 mmol, 1.0 equiv.) in 10.0 mL of toluene. The mixture was heated at 60°C for 24h (the solution turned into deep purple and the conversion of the substrate can be followed up by ¹H NMR). After cooling, the clear solution was diluted in toluene (40 mL) and hydrolyzed with aqueous 3M NaOH (20 mL, 8.6 equiv.) at r.t. for 4h. The aqueous layer was then extracted with toluene (3 x 30 mL), neutralized (aqueous 1M HCl) and concentrated under vacuum. The resulting solid was washed with a solution of MeOH : NH₄OH 25%wt., (95 : 5) to extract the product. The filtrate was then concentrated and purified by flash column chromatography on silica gel (MeOH: NH₄OH 25%wt., 95: 5), R_f = 0.23) to afford the amine **194** as a clear oil in 37% yield.



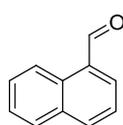
2-[(2-amino-ethyl)-(2-hydroxy-ethyl)-amino]-ethanol (194) (C₆H₁₆N₂O₂, MW = 148.20).^{189,190}

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ 2.57-2.64 (m, 6H, N(CH₂)₃), 2.84 (m, 2H, CH₂NH₂), 3.61 (m, 4H, 2xCH₂OH), 4.09 (bs, 4H, 2xOH and NH₂). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 39.9, 55.9, 57.5, 59.9. MS (CI, NH₃) *m/z* = 149 (MH)⁺, 132 (MH⁺-NH₃)⁺.

Nitriles – aldehydes

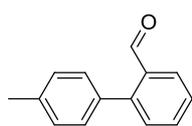
General procedure for the reduction of nitriles into aldehydes: 1-cyanonaphthalene 165:

To a nitrogen purged screw-capped vial containing **165** (500 mg, 3.3 mmol, 1.0 equiv.) in 500 μL of toluene were added TMDS (5.8 mL, 32.8 mmol, 10.0 equiv.) and V(O)(*Oi*-Pr)₃ (780 μL, 3.3 mmol, 1.0 equiv.) at r.t.. The mixture was then heated at 60°C for 24h (the colorless solution turned into deep purple) and then cooled to room temperature. The clear solution was diluted with toluene (10 mL) and acidified using aqueous H₃PO₄ 85% (2.0 g diluted in 5.0 ml of water, 5.2 equiv.). The organic layer was washed with aqueous 1M HCl (3x10 mL), dried over MgSO₄ and concentrated under vacuum (1-naphthaldehyde **204** was present in 60% estimated GC yield). Flash column chromatography on silica gel (cyclohexane:ethyl acetate 8:1) afforded the 1-naphthaldehyde **204** in 45% yield.



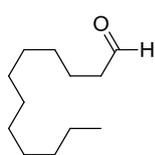
1-naphthaldehyde (204) (C₁₁H₈O, MW = 156.06).¹⁹⁹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.56-7.73 (m, 3H, 3xCH_{Ar}), 7.92 (d, 1H, *J* = 8.3 Hz, CH_{Ar}), 7.99 (d, 2H, *J* = 7.2 Hz, CH_{Ar}), 8.1 (d, 1H, *J* = 8.0 Hz, CH_{Ar}), 9.25 (d, 1H, *J* = 8.5 Hz, CH_{Ar}), 10.4 (s, 1H, CHO). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 124.9 (2xCH), 127.1, 128.6, 129.2, 130.7 (C_q), 131.5 (C_q), 133.8 (C_q), 135.4, 136.8, 193.7 (CHO). MS (EI, 70 eV) *m/z* = 156 [M⁺], 155 [M⁺-H], 127 [M⁺-CHO].



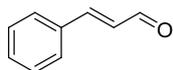
4'-methyl-[1,1'-biphenyl]-2-carbaldehyde (209) (C₁₄H₁₂O, MW = 196.09).²⁰⁰

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃), δ 2.43 (s, 3H, CH₃), 7.28 (m, 4H, CH₃-CH_{Ar}), 7.43 (dd, 1H, *J* = 7.7 and 0.8 Hz, CHO-CH_{Ar}), 7.48 (t, 1H, *J* = 7.6 Hz, CH_{Ar}), 7.63 (td, 1H, *J* = 7.4 and 1.4 Hz, CH_{Ar}), 8.02 (dd, 1H, *J* = 7.6 and 1.1 Hz, CH_{Ar}), 9.99 (d, 1H, *J* = 0.8 Hz, CHO). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 21.5, 127.7, 129.4, 130.1, 131.2, 133.5 (C_q), 133.9 (C_q), 135.1, 138.5 (C_q), 145.7 (C_q), 192.8 (CHO). GC-MS (EI) *m/z* = 196 [M⁺], 195 [M⁺-H], 181 [M⁺-CH₃], 167 (M⁺-CHO), 152 [M⁺-CHO-CH₃].



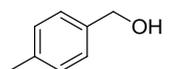
Dodecanal (210) ($C_{12}H_{24}O$, MW = 184.18):²⁰¹

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 0.89 (t, 3H, $J = 6.5$ Hz, CH_3), 1.23-1.36 (m, 16H, $CH_2(CH_2)_8CH_2$), 1.63 (q, 2H, $J = 6.9$ Hz, $(CH_2)_8CH_2CH_2$), 2.42 (td, 2H, $J = 7.3$ and 1.7 Hz, CH_2CH_2CHO), 9.77 (t, 1H, $J = 1.7$ Hz, CH_2CHO). MS (EI, 70 eV) $m/z = 140$ [$C_{10}H_{20}^+$], 112 [$C_8H_{16}^+$], 97 [$C_8H_{16}^+-15$], 85 [$C_6H_{13}^+$], 57 [$C_4H_9^+$].



Cinnamaldehyde (214) (C_9H_8O , MW = 132.06):²⁰²

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6.69-6.77 (dd, 2H, $J = 16.0$ and 7.7 Hz, $CH=CH(CHO)$), 7.43-7.59 (m, 5H, 5x CH_{Ar}), 9.71 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz, $CH=CH(CHO)$). MS (EI, 70 eV) $m/z = 132$ [M^+], 131 [M^+-H], 103 [M^+-CHO], 77 [$C_6H_5^+$].



p-tolylmethanol (221) ($C_8H_{10}O$, MW = 122.07):²⁰³

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.36 (s, 3H, CH_3), 4.65 (s, 2H, CH_2OH), 7.17 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, 2x CH_{Ar}), 7.26 (d, 2H, $J = 8.0$ Hz, 2x CH_{Ar}). ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ 21.3, 65.4, 127.3, 129.4, 137.6 (C_q), 138.0 (C_q).

7. Références bibliographiques

- ¹¹⁷ Smith, M. B.; March, J. *March's Advanced Organic Chemistry 5th Edition*; Wiley – Interscience; 2001; pp 1506-1604.
- ¹¹⁸ (a) Takemoto, S.; Kawamura, H.; Yamada, Y.; Okada, T.; Ono, A.; Yoshikawa, E.; Mizobe, Y.; Hidai, M. *Organometallics* **2002**, *21*, 3897-3904. (b) Kukula, P.; Studer, M.; Blaser, H.-U. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1487-1493.
- ¹¹⁹ (a) Trost, B. M.; Fleming, I. *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon; Oxford, 1991; Vol.8., pp 251-254. (b) Seyden – Penne, J. *Reduction by Alumino- and Borohydrides in Organic Synthesis 2nd Edition*; Wiley – VCH; 1997; pp 149-154. (c) Bazant, V.; Capka, M.; Cerny, M.; Chvalovsky, V.; Kochloefl, K.; Kraus, M.; Malek, J. *Tetrahedron Lett.* **1968**, *29*, 3303-3306.
- ¹²⁰ Carlier, P. R.; Lo, K. M.; Lo, M. M.-C.; Williams, I. D. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7511-7517.
- ¹²¹ Kudo, T.; Nose, A. *Chem. Pharm. Bull.* **1986**, *34*, 3905-3909.
- ¹²² (a) Kunesch, N.; Lu, Y.; Miet, C.; Poisson, J. *Tetrahedron Asymmetry* **1990**, *1*, 707-710. (b) Caddick, S.; Haynes, A. K.; Judd, D. B.; Williams, M. R. V. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3513-3516. (c) Caddick, S.; Judd, D. B.; Lewis, A. K.; Reich, M. T.; Williams, M. R. V. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 5417-5423.
- ¹²³ (a) Heinzman, S. W.; Ganem, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 6801-6802. (b) Osby, J. O.; Heinzman, S. W.; Ganem, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 67-72. (c) Beaulieu, P. L.; Schiller, P. W. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 2019-2021. (d) Buchanan, J. G.; Lumbard, K. W.; Sturgeon, R. J.; Thompson, D. K.; Wightman, R. H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1990**, 699-706.
- ¹²⁴ (a) Fischer, G. B.; Harrison, J.; Fuller, J. C.; Goralski, C. T.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4533-4536. (b) Collins, C. J.; Fisher, G. B.; Reem, A.; Goralski, C. T.; Singaram, B. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 529-532. (c) Pasumansky, L.; Collins, C. J.; Pratt, L. M.; Nguyen, N. V.; Ramachandran, B.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 971-976. (d) Pasumansky, L.; Haddenham, D.; Clary, J. W.; Fisher, G. B.; Goralski, C. T.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 1898-1905. (e) Haddenham, D.; Pasumansky, L.; DeSoto, J.; Eagon, S.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1964-1970.
- ¹²⁵ Whitmore F. C.; Mosher, H. S.; Adams, R. R.; Taylor, R. B.; Chapin, E. C.; Weisel, C.; Yanko, W. *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 725-731.
- ¹²⁶ (a) Medina, F.; Salagre, P.; Sueiras, J. E.; Fierro, J. L. G. *J. Mol. Catal.* **1991**, *68*, L17-L20. (b) Cordier, G.; Fouilloux, P.; Laurain, N.; Spindler, J. F. *Fr. Demande N° 2722784*, 26 Jan. 1996. (c) Roccatti, P.; Letourneur, D.; Philippe, D. *Fr. Demande N° 2905948*, 21 Mar. 2008. (d) Letourneur, D.; Leconte, P.; Spindler, J.-F.; Lermusiaux, P.; Boschat, V. *PCT Int. Appl. N° 2009/043906*, 09 Apr. 2009.
- ¹²⁷ Pour la réduction de l'adiponitrile en 1,6-hexanediamine par un catalyseur de rhodium, voir : Alini, S.; Bottino, A.; Capannelli, G.; Carbone, R.; Comite, A.; Vitulli, G. *J. Mol. Catal. A: Chemical* **2003**, *206*, 363-370.
- ¹²⁸ (a) Weigert, F. J. *US Patent N° 5237088*, 17 Aug. 1993. (b) Medina, F.; Salagre, P.; Sueiras, J. E. *J. Mol. Catal.* **1993**, *81*, 387-395. (c) Ionkin A. S. *U.S. Pat. Appl. Publ. N° 2003/0065209*, 03 Apr. 2003. (d) Zhao, L.; Wang, C. Y.; Chen, J. X.; J. Y. Zhang, *Chinese Chem. Lett.* **2007**, *18*, 685-688.
- ¹²⁹ Autres catalyseurs utilisés pour la réduction de l'adiponitrile en 6-amino-hexanenitrile, voir: [Rh] (a) Mares, F.; Galle, J. E.; Diamond, T. E.; Regina, F. J. *J. Catal.* **1988**, *112*, 145-156. (b) Alini, S.; Bottino, A.; Capannelli, G.; Comite, A.; Paganelli, S. *Appl. Catal. A: General* **2005**, *292*, 105-112. [Ru] (c) Chatterjee, M.; Sato, M.; Kawanami, H.; Yokoyama, T.; Suzuki, T.; Ishizaka, T. *Adv. Synth. Catal. (Abstract)* **2010**, *352*, 2394-2398.
- ¹³⁰ [Pt] (a) Carothers, W. H.; Jones, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1925**, *47*, 3051-3057. [Pd] (b) Hartung, W. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, *50*, 3370-3374.
- ¹³¹ Ansmann, A.; Benisch, C. *US patent No. 0120115 A1*, 26 Jun. 2006.
- ¹³² Levering, D. R. *US Patent No. 3152184*, 10 Jun. 1964.
- ¹³³ Dewhurst, K. C. *US Patent No. 3454644*, 7 Aug. 1969.
- ¹³⁴ Yoshida, T.; Okano, T.; Otsuka, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1979**, 870-871.
- ¹³⁵ Band, E.; Pretzer, W. R.; Thomas, M. G.; Muetterties, E. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 7380-7381.
- ¹³⁶ Grey, R. A.; Pez, G. P.; Wallo, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 7536-7542.
- ¹³⁷ (a) Chin, C. S.; Lee, B. *Catal. Lett.* **1992**, *14*, 135-140. (b) Mukherjee, D. K.; Palit, B. K.; Saha, C. R. *J. Mol. Catal.* **1994**, *88*, 57-70. (c) Enthaler, S.; Junge, K.; Addis, D.; Erre, G.; Beller, M. *ChemSusChem* **2008**, *1*, 1006-1010. (d) Addis, D.; Enthaler, S.; Junge, K.; Wendt, B.; Beller, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 3654-3656. (e) Das, S.; Zhou, S.; Addis, D.; Enthaler, S.; Junge, K.; Beller, M. *Top Catal.* **2010**, *53*, 979-984.
- ¹³⁸ R. J. P. Corriu a été un des pionniers à avoir étudié l'hydrosilylation du groupe carbonyle. Voir : (a) Corriu, R. J. P.; Moreau, J. J. E. *J. Organomet. Chem.* **1975**, *85*, 19-33. (b) Boyer, J.; Corriu, J. P. R.; Perz, R.; Réyé, C. J.

- Organomet. Chem.* **1978**, *148*, C1-C4. (c) Boyer, J.; Corriu, J. P. R.; Perz, R.; Réyé, C. *J. Organomet. Chem.* **1979**, *172*, 143-152. (d) Boyer, J.; Corriu, R. J. P.; Perz, R.; Réyé, C. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2165-2171
- ¹³⁹ Corriu, R. J. P.; Moreau, J. J. E.; Pataud-Sat, M. *J. Organometal. Chem.* **1982**, *228*, 301-308.
- ¹⁴⁰ (a) Murai, T.; Sakane, T.; Kato, S. *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 5145-5148. (b) Murai, T.; Sakane, T.; Kato, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 449-453.
- ¹⁴¹ Caporusso, A. M.; Panziera, N.; Pertici, P.; Pitzalis, E.; Salvadori, P.; Vitulli, G.; Martra, G. *J. Mol. Catal. A: Chemical* **1999**, *150*, 275-285.
- ¹⁴² Tanabe, M.; Osakada, K. *Organometallics* **2001**, *20*, 2118-2120.
- ¹⁴³ Kim, J.; Kang, Y.; Lee, J.; Kong, Y. K.; Gong, M. S.; Kang, S. O.; Ko, J. *Organometallics* **2001**, *20*, 937-944.
- ¹⁴⁴ (a) Stephen, H. *J. Chem. Soc.* **1925**, *127*, 1874-1877. (b) Kürti, L.; Czako, B. *Strategic Applications of Named Reaction in Organic Synthesis*; Elsevier Academic Press, 2005; pp 430-431 et références citées dedans (pp 685).
- ¹⁴⁵ (a) Brown, H. C.; Schoaf, C. J.; Garg, C. P. *Tetrahedron Lett.* **1959**, *1*, 9-10. (b) Brown, H. C.; Garg, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1964**, *86*, 1085-1089.
- ¹⁴⁶ Yoon, N. M.; Kim, S. K.; Kyong, Y. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1986**, *7*, 323-325.
- ¹⁴⁷ Cha, J. S.; Jang, S. H.; Kwon, S. Y. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2002**, *23*, 1697-1698.
- ¹⁴⁸ Cha, J. S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1992**, *13*, 670-676.
- ¹⁴⁹ Wells, G. J.; Yan, T.-H.; Paquette, L. A. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3604-3609.
- ¹⁵⁰ (a) Miller, A. E. G.; Biss, J. W.; Schwartzman, L. H. *J. Org. Chem.* **1959**, *24*, 627-630. (b) Yoon, N. M.; Young, S. G. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2343-2350. (c) Katoh, T.; Nagata, Y.; Kobayashi, Y.; Arai, K.; Minami, J.; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5743-5746.
- ¹⁵¹ (a) Ha, J. H.; Ahn, J. H.; An, D. K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, *27*, 121-122. (b) Choi, Y. M.; Choi, S. J.; Eom, K. Y.; Hwang, H.; An, D. K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2008**, *29*, 2303-2304. (c) Choi, Y. M.; Yoo, M.; An, D. K. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, *31*, 473-474.
- ¹⁵² Cha, J. S.; Chang, S. W.; Kwon, O. O.; Kim, J. M. *Synlett* **1996**, *2*, 165-166.
- ¹⁵³ (a) Cha, J. S.; Oh, S. Y.; Kim, J. E. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1987**, *8*, 301-304. (b) Cha, J. S.; Yoon, M. S. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 3677-3680.
- ¹⁵⁴ (a) Ferris, J. P.; Antonucci, F. R. *Chem. Commun.* **1971**, 1294-1295. (b) Ferris, J. P.; Antonucci, F. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 8091-8095.
- ¹⁵⁵ Xi, F.; Kamal, F.; Schenerman, M. A. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1395-1396.
- ¹⁵⁶ Zajac Jr., W. W.; Siuda, J. F.; Nolan, M. J.; Santosusso, T. M. *J. Org. Chem.* **1971**, *36*, 3539-3541 et références citées.
- ¹⁵⁷ Backeberg, O. G.; Staskun, B. *J. Chem. Soc.* **1962**, 3961-3963.
- ¹⁵⁸ Bodnar, Z.; Mallat, T.; Petro, J. *J. Mol. Catal.* **1991**, *70*, 53-64.
- ¹⁵⁹ Des zéolites acides riches en ruthénium ou platine ont aussi été utilisées pour réduire des nitriles en aldéhydes. Voir : Chatterjee, A.; Shaikh, R. A.; Anuj Raj; Singh, A. P. *Catal. Lett.* **1995**, *31*, 301-305.
- ¹⁶⁰ (a) Calas, R.; Frainnet, E.; Bazouin, A. *Compt. Rend. Acad. Sci.* **1961**, *252*, 240. (b) Calas, R. *Sur Quelques Aspects de la Réactivité des Hydrogénosilanes en Chimie Organique* **1966**, 61-79. (c) Llonch, J. P.; Frainnet, E. *Compt. Rend. Acad. Sci.* **1972**, *274*, 70.
- ¹⁶¹ Chalk, A. J. *J. Organometal. Chem.* **1970**, *21*, 207-213.
- ¹⁶² (a) Corriu, R. J. P.; Moreau, J. J. E. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1980**, 278-279. (b) Corriu, R. J. P.; Moreau, J. J. E.; Pataud-Sat, M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3374-3376. (c) Corriu, R. J. P.; Moreau, J. J. E.; Pataud-Sat, M. *Organometallics* **1985**, *4*, 623-629.
- ¹⁶³ Corriu, R. J. P.; Moreau, J. J. E.; Pataud-Sat, M. *J. Organometal. Chem.* **1982**, *228*, 301-308
- ¹⁶⁴ (a) Tanaka, M.; Uchimaru, Y. *Japanese Patent No. 03-258789*, 19 Nov. 1991 and *No. 05-178866*, 20 Jul. 1993. (b) Reddy, N. P.; Uchimaru, Y.; Lautenschlager, H.-J.; Tanaka, M. *Chem. Lett.* **1992**, 45-48.
- ¹⁶⁵ (a) Kang, Y.; Kang, S. O.; Ko, J. *Organometallics* **1999**, *18*, 1818-1820. (b) *Organometallics* **2000**, *19*, 1216-1224.
- ¹⁶⁶ [Ru] (a) Hashimoto, H.; Aratani, I.; Kabuto, C.; Kira, M. *Organometallics* **2003**, *22*, 2199-2201. (b) Ochiai, M.; Hashimoto, H.; Tobita, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8192-8194. [W] (c) Watanabe, T.; Hashimoto, H.; Tobita, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2176-2177. [Mo] (d) Khalimon, A. Y.; Simionescu, R.; Kuzmina, L. G.; Howard, J. A. K.; Nikonov, G. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7701-7704. (e) Komuro, T.; Begum, R.; Ono, R.; Tobita, H. *Dalton Trans.* **2011**, *40*, 2348-2357.
- ¹⁶⁷ Peterson, E.; Khalimon, A. Y.; Simionescu, R.; Kuzmina, L. G.; Howard, J. A. K.; Nikonov, G. I. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 908-909.
- ¹⁶⁸ Gutsulyak, D. V.; Nikonov, G. I. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 7553-7556.
- ¹⁶⁹ Berthod, M. Thèse de l'Université Claude Bernard Lyon 1, **2004**, n° d'ordre 193-2004.
- ¹⁷⁰ Dans le cas du titane(IV) diéthylamine (Ti(NEt₂)₄), un milieu complexe de molécules non-déterminées a été observé par RMN du ¹H. Cela peut être dû à des réactions secondaires entre l'anion ⁻NEt₂ libéré au cours de la réaction et le nitrile ou l'imine intermédiaire.

- ¹⁷¹ Les sources de zirconium utilisées sont le complexe $Zr(Oi-Pr)_4 \cdot iPrOH$ et le *n*-propylate de zirconium $Zr(OnPr)_4$ en solution à 22-28% dans le *n*-propanol.
- ¹⁷² Lipshutz, B. H.; Chrisman, W.; Noson, K.; Papa, P.; Sclafani, J. A.; Vivian, R. W.; Keith, J. M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 2779-2788.
- ¹⁷³ (a) Grabowsky, S.; Hesse, M. F.; Paulmann, C.; Luger, P.; Beckmann, J. *Inorganic Chemistry* **2009**, *48*, 4384-4389. (b) Hanada, S.; Motoyama, Y.; Nagashima, H. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 6173-6177. (c) Hanada, S.; Tsutsumi, E.; Motoyama, Y.; Nagashima, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 15032-15040.
- ¹⁷⁴ (a) Coumbe, T.; Lawrence, N. J.; Muhammad, F. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 625-628. (b) Petit, C.; Favre-Réguillon, A.; Albela, B.; Bonneviot, L.; Mignani, G.; Lemaire, M. *Organometallics* **2009**, *28*, 6379.
- ¹⁷⁵ Chandrasekhar, S.; Raji Reddy, Ch.; Ahmed, M. *Synlett* **2000**, *11*, 1655-1657.
- ¹⁷⁶ (a) Pehlivan, L.; Métay, E.; Laval, S.; Dayoub, W.; Demonchaux, P.; Mignani, G.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1939-1941. (b) Pehlivan, L.; Métay, E.; Laval, S.; Dayoub, W.; Demonchaux, P.; Mignani, G.; Lemaire, M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1971-1976.
- ¹⁷⁷ Réduction de nitriles α,β -insaturés en nitriles saturés : (a) Lee, D.; Yang, Y.; Yun, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2749-2751. (b) Lee, D.; Kim, D.; Yun, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2785-2787. (c) Lee, D.; Yang, Y.; Yun, J. *Synthesis* **2007**, *14*, 2233-2235.
- ¹⁷⁸ Petit, C. Thèse de l'Université Claude Bernard Lyon 1, **2009**, n° d'ordre 318-2009.
- ¹⁷⁹ (a) Greene, T. W.; Wuts, P. G. M. *Protecting Groups in Organic Synthesis Third Edition*; John Wiley & Sons, Inc; 1999; pp 600. (b) Hanada, S.; Ishida, T.; Motoyama, Y.; Nagashima, H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7551-7559.
- ¹⁸⁰ (a) Yamamoto, Y.; Matsumi, D.; Hattori, R.; Itoh, K. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3224-3229. (b) Eisch, J. J.; Gitua, J. N. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2002**, 3091-3096. (c) Fernandez-Mateos, A.; Madrazo, S. E.; Teijon, P. H.; Gonzalez, R. R. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3913-3918.
- ¹⁸¹ Reding, M. T.; Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7884-7890.
- ¹⁸² Pour la formation de radicaux $Si\bullet$ par réaction d'un silane et d'un peroxyde ou un peracide, voir : (a) Sommer, L. H.; Pietrusza, E. W.; Whitmore, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 188. (b) Barry, A. J.; DePree, L.; Gilkey, J. W.; Hook, D. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1947**, *69*, 2916. (c) Pietrusza, F. W.; Sommer, L. H.; Whitmore, F. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 484-486. (d) Ramirez-Wong, D. G.; Posada-Vélez, C. A.; Saldívar-Guerra, E.; Luna-Bárcenas, J. G.; Ott, C.; Schubert, U. S. *Macromol. Symp.* **2009**, *283-284*, 120-129. (e) Tehfe, M.-A.; Lalevée, J.; Gígmes, D.; Fouassier, J. P. *J. Polym. Sci.: Part A: Polym. Chem.* **2010**, *48*, 1830-1837.
- ¹⁸³ Un exemple de réduction d'un hydro-peroxyde en alcool par le système $TMDS/Ti(Oi-Pr)_4$ a déjà été décrit. Voir : Harris, J. R.; Haynes, II M. T.; Thomas, A. M.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5083-5091.
- ¹⁸⁴ (a) Greenberg, S.; Riemer, J. A. *U.S. Pat. Appl. Publ.* US2010068162, 2010. (b) Ruiz, M. A.; Hernandez, A.; Parera, A.; Gallardo, V. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists* **1995**, *46*, 175-180. (c) Van Reeth, I.; Urrutia, A. *SOFW Journal* **2004**, *130*, 12-25. (d) Crowston, K. L.; Verbiere, N. *Tecnologie Chimiche* **1996**, *16*, 58-60.
- ¹⁸⁵ Kintzinger, J.-P.; Marsmann, H. *NMR 17 Basic Principles and Progress; Oxygen-17 and silicon-29*, (ed.: P. Diehl, E. Fluck and R. Kosfeld), Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1981.
- ¹⁸⁶ Guo, H.; Liu, J.; Wang, Y. *Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu (Abstract)*, Patent N° 1491944, 28 Apr. 2004.
- ¹⁸⁷ Nakayama, K.; Muto, M.; Saito, T.; Tani, Y.; Akiba, T. *Eur. Pat. Appl. N° 1310487*, 14 May 2003.
- ¹⁸⁸ (a) Plaul, D.; Geibig, D.; Görls, H.; Plass, W. *Polyhedron* **2009**, *28*, 1982-1990. (b) Spielberg, E. T.; Plass, W. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2010**, 3093-3096. (c) Murdock, K. C.; Child, R. G.; Fabio, P. F.; Angier, R. B. *J. Med. Chem.* **1979**, *22*, 1024-1030. (d) Pors, K.; Paniwnyk, Z.; Ruparella, K. C.; Teesdale-Spittle, P. H.; Hartley, J. A.; Kelland, L. R.; Patterson, L. H. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1856-1859.
- ¹⁸⁹ Asseline, U.; Chassignol, M.; Draus, J.; Durand, M.; Maurizot, J.-C. *Bioorg. Med. Chem.* **2003**, *11*, 3499-3511.
- ¹⁹⁰ Song, B.; Reuber, J.; Ochs, C.; Hahn, F. E.; Lügger, T.; Orvig, C. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 1527-1535.
- ¹⁹¹ Décyanation des nitriles par les silanes. Voir : [Fe] (a) Nakazawa, H.; Itazaki, M.; Kamata, K.; Ueda, K. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 882-888. (b) Nakazawa, H.; Kamata, K.; Itazaki, M. *Chem. Commun.* **2005**, 4004-4006. [Rh] (c) Tobisu, M.; Nakamura, R.; Kita, Y.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 3174-3175.
- ¹⁹² Runyon, S. P.; Mosier, P. D.; Roth, B. L.; Glennon, R. A.; Westkaemper, R. B. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 6808-6828. (b) Hothi, P.; Hay, S.; Roujeinikova, A.; Sutcliffe, M. J.; Lee, M.; Leys, D.; Cullis, P. M.; Scrutton, N. S. *ChemBioChem* **2008**, *9*, 2839-2845.
- ¹⁹³ (a) Zagulyaeva, A. A.; Banek, C. T.; Yusubov, M. S.; Zhdankin, V. V. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4644-4647. (b) Coleridge, B. M.; Angert, T. P.; Marks, L. R.; Hamilton, P. N.; Sutton, C. P.; Matos, K.; Burkhardt, E. R. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 5973-5976.
- ¹⁹⁴ Martinez-Asencio, A.; Ramon, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3140-3149.
- ¹⁹⁵ Bonar-Law, R. P.; Davis, A. P.; Dorgan, B. J. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9855-9866.

- ¹⁹⁶ Guisado, C.; Waterhouse, J. E.; Price, W. S.; Jorgensen, M. R.; Miller, A. D. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1049-1057.
- ¹⁹⁷ Lee, E. E.; Batey, R. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14887-14893.
- ¹⁹⁸ Bexrud, J. A.; Eisenberger, P.; Leitch, D. C.; Payne, P. R.; Schafer, L. L. *J. Am. Chem. Soc. (supporting information)* **2009**, *131*, 2116-2118.
- ¹⁹⁹ Lee, K.; Maleczka, Jr., R. E. *Org. Lett. (supporting information)*, **2006**, *8*, 1887-1888.
- ²⁰⁰ Mino, T.; Shirai, Y.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *J. Org. Chem. (supporting information)*, **2005**, *70*, 2191-2194.
- ²⁰¹ Hodgson, D. M.; Fleming, M. J.; Stanway, S. J. *J. Org. Chem. (supporting information)*, **2007**, *72*, 4763-4773.
- ²⁰² Velusamy, S.; Ahamed, M.; Punniyamurthy, T. *Org. Lett. (supporting information)*, **2004**, *6*, 4821-4824.
- ²⁰³ Cho, S.-D.; Park, Y.-D.; Kim, J.-J.; Falck, J. R.; Yoon, Y.-J. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2004**, *25*, 407-409.

CHAPITRE 3

REDUCTION DE DINITRILES : APPLICATION A LA SYNTHÈSE D'HÉTÉROCYCLES AZOTES SATURES PAR ALKYLATION REDUCTRICE INTRAMOLECULAIRE

| | |
|--|------------|
| 1. Introduction | 139 |
| 2. Bibliographie | 140 |
| 2.1 Synthèse d'hétérocyces azotés saturés | 140 |
| 2.1.1 Les méthodes de réduction | 140 |
| 2.1.2 Les cyclisations par substitution nucléophile de l'amine | 141 |
| 2.1.3 Les cyclisations par formation de liaison carbone – carbone | 142 |
| 2.1.4 Les réactions de cycloaddition | 143 |
| 2.1.5 Les réarrangements de cycles | 144 |
| 2.2 Réduction de composés dinitriles | 145 |
| 2.2.1 Réduction de dinitriles par hydrogénation | 145 |
| 2.2.2 Réduction de dinitriles par les silanes | 147 |
| 2.3 Conclusion | 149 |
| 3. Nouvelles méthodes de synthèse d'hétérocyces azotés (azétidines, pyrrolidines et pipéridines) utilisant les hydrosiloxanes | 149 |
| 3.1 Synthèse de pyrrolidines : évaluation et optimisation des conditions de la réaction | 149 |
| 3.2 Synthèse de pyrrolidines : comparaison avec l'hydrogénation catalysée par du Pd/C | 152 |
| 3.3 Synthèse de pipéridines : évaluation et optimisation des conditions de la réaction | 154 |
| 3.4 Exemplification : synthèse de dérivés de la pyrrolidine et de la pipéridine | 155 |
| 3.5 Synthèse de dérivés de l'azétidine : évaluation de la réaction et exemplification | 158 |
| 3.6 Exemple d'approche synthétique : synthèse de la cyclopropylpipérazine | 160 |
| 4. Conclusion et perspectives | 163 |
| 5. Partie expérimentale | 164 |
| 6. Références bibliographiques | 169 |

CHAPITRE 3. REDUCTION DE DINITRILES : APPLICATION A LA SYNTHÈSE D'HÉTÉROCYLES AZOTES SATURES PAR ALKYLATION REDUCTRICE INTRAMOLECULAIRE

1. Introduction

Dans le chapitre précédent, nous avons développé un système hydrosiloxane/Ti(Oi-Pr)₄ capable de réduire des nitriles en amines primaires. Dans le cas particulier des nitriles cyclopropanes **183** et **186**, les amines secondaires issues de la réaction d'alkylation réductrice intermoléculaire ont été observées. Tenant compte de ce résultat, nous nous sommes intéressés à la réduction de dinitriles dans le but de synthétiser des hétérocycles azotés saturés par alkylation réductrice intramoléculaire (Schéma 61).

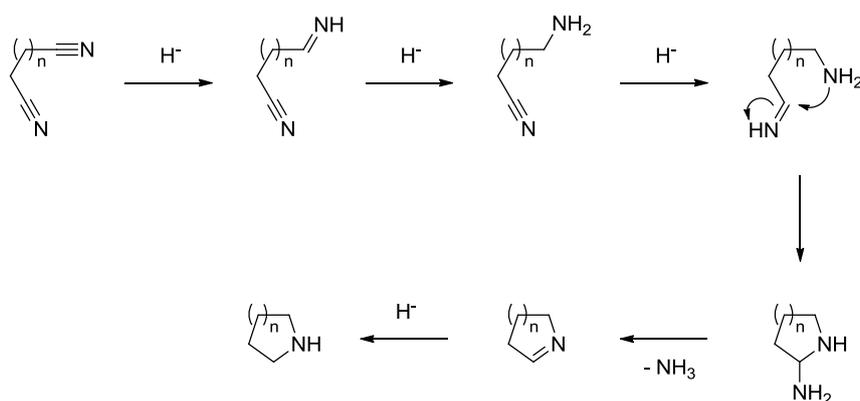


Schéma 61. Formation d'hétérocycles azotés saturés par alkylation réductrice intramoléculaire de dinitriles.

Dans une première partie seront énumérées les différentes avancées décrites dans la littérature pour la synthèse d'hétérocycles azotés ainsi que pour la réduction de dinitriles. Dans une seconde partie seront exposés les résultats obtenus au laboratoire pour la réduction de dinitriles par le système hydrosiloxane/Ti(Oi-Pr)₄. Enfin, une troisième partie concernera l'application de ce dernier pour la préparation d'une cible d'intérêt pour un de nos partenaires industriels.

2. Bibliographie

2.1 Synthèse d'hétérocycles azotés saturés

Les hétérocycles azotés saturés tels que les azétidines, pyrrolidines et pipéridines sont présents dans de nombreuses molécules, naturelles ou synthétiques, possédant une activité biologique.²⁰⁴ Par conséquent, de nombreuses méthodes de synthèse ont été développées.²⁰⁵ La littérature étant très fournie, seules les plus générales et quelques exemples seront décrits dans ce paragraphe.

2.1.1 Les méthodes de réduction

Une des premières méthodes à avoir été développée est la réduction complète de l'hétérocycle aromatique correspondant. L'hydrogénation avec du nickel,^{206a,b} du palladium^{206c}, du platine^{206d} ou du rhodium^{206e} a donné les meilleurs résultats. Par exemple, l'équipe de D. Savoia a préparé un catalyseur de rhodium supporté sur du graphite pour réduire, sous une atmosphère d'hydrogène, du pyrrole en pyrrolidine et de la pyridine en pipéridine (Schéma 62).^{206e}

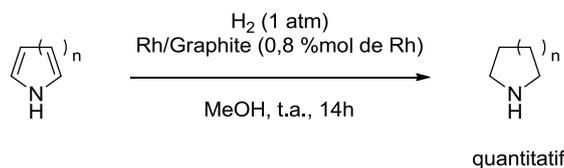


Schéma 62. Réduction du pyrrole en pyrrolidine (n = 1) et de la pyridine en pipéridine (n = 2) par hydrogénation en présence d'un catalyseur de rhodium/graphite.^{206e}

La réduction de Birch peut aussi être appliquée pour réduire de façon partielle les dérivés du pyrrole et de la pyridine en dihydropyrroles et dihydropyridines. Cette réaction utilise initialement du sodium dissout dans un alcool ou de l'ammoniaque mais d'autres métaux tels que du lithium ou du zinc peuvent être employés.²⁰⁷ Les dihydro-pyrroles et -pyridines peuvent ensuite être réduites en pyrrolidines et pipéridines par hydrogénation catalytique.²⁰⁸

Enfin, une autre approche consiste à réduire, généralement par les hydrures, le groupement carbonyle d'un lactame ou d'un dérivé du succinimide pour obtenir l'amine cyclique correspondante.²⁰⁹

2.1.2 Les cyclisations par substitution nucléophile de l'amine

La cyclisation par attaque nucléophile intramoléculaire de l'atome d'azote sur un groupement partant a sans doute été la méthode la plus utilisée pour synthétiser des hétérocycles azotés saturés. La réaction a souvent lieu avec des composés dihalogénés,²¹⁰ des diamines,²¹¹ des amines halogénées,²¹² des amino-alcools,²¹³ etc. Elle nécessite généralement la protection de l'amine et l'activation du ou des groupes partants. Récemment R. S. Varma a employé l'irradiation micro-ondes pour la synthèse en milieu aqueux de dérivés azétidines, pyrrolidines et pipéridines (Schéma 63).²¹⁰

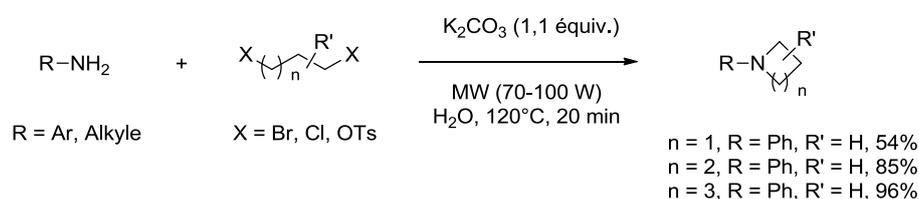


Schéma 63. Synthèse « one-pot » d'hétérocycles azotés saturés à partir d'un dihalogénure d'alkyle et d'une amine primaire sous irradiation micro-ondes.²¹⁰

L'ouverture d'époxydes ou d'aziridines permet également la formation d'hétérocycles azotés. Récemment, B. Borhan a décrit la synthèse de pyrrolidines **223** substituées en positions 1, 2 et 3 à partir de composés 2,3-aziridin-1-ol **224**.²¹⁴ En milieu basique, ce dernier subit un réarrangement *aza*-Payne pour conduire à l'époxy-amine correspondante **225**. L'ouverture de l'époxyde par le méthylure de diméthylsulfoxonium **226** entraîne la cyclisation pour former la pyrrolidine (Schéma 64).

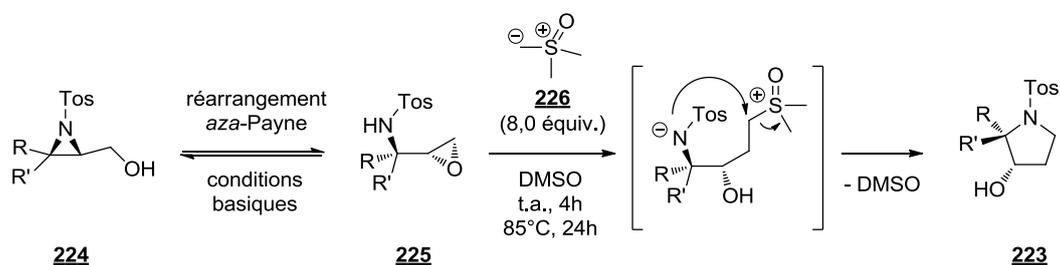


Schéma 64. Formation de pyrrolidines 1,2,3-trisubstituées **223** à partir de composés 2,3-aziridin-1-ol **224**.²¹⁴

La cyclisation peut aussi avoir lieu par hydroamination. L'atome d'azote réagit de façon intramoléculaire avec un alcène,²¹⁵ un alcyne²¹⁶ ou un allène²¹⁷. La liaison carbone-carbone non saturée est généralement activée par un acide de Brønsted ou un métal de transition. Par exemple, récemment, J. Cossy et *coll.* ont rapporté la synthèse de pipéridines 2,6-disubstituées **227** en activant la double liaison par du chlorure de fer(III) (Schéma 65).²¹⁸

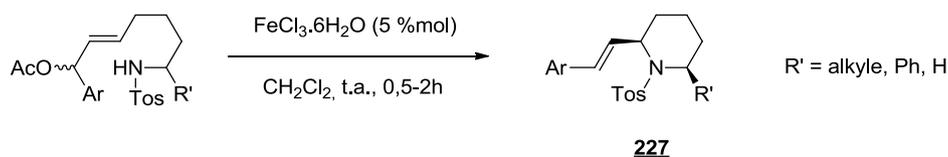


Schéma 65. Synthèse diastéréosélective de pipéridines 2,6-substituées **227** par hydroamination intramoléculaire catalysée par $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$.²¹⁸

2.1.3 Les cyclisations par formation de liaison carbone – carbone

Une autre approche pour la synthèse d'hétérocycles azotés saturés est la cyclisation par formation de liaison carbone – carbone. Ces réactions peuvent être réalisées soit :

- par cycloisomérisation d'énynes et de diènes en présence de catalyseurs de palladium,^{219a,b} ruthénium,^{219c,e} indium^{219f} et iridium.^{219g} En effet, des bicycles pyrrolidine-cyclopentanone **229** ont pu être synthétisés par réaction de Pauson-Khand intramoléculaire à partir de l'ényne **228** (Schéma 66).^{219g,220}

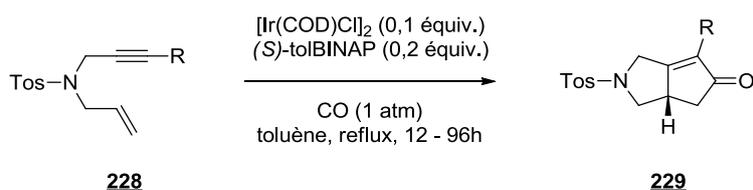


Schéma 66. Réaction de Pauson-Khand intramoléculaire catalysée par un complexe chiral d'iridium.^{219g}

- par cyclisation réductrice radicalaire utilisant comme source de radicaux soit l'hydrure de tributylétain ou l'association tris(triméthylsilyl)silane/AIBN moins toxique. Par exemple, des pyrrolidines 2,4-disubstituées **231** ont été préparées à partir du 1-phényl-sélénure de *N*-allyl-*N*-diméthyl phosphinoyl-2-aminopropane **230** (Schéma 67).²²¹

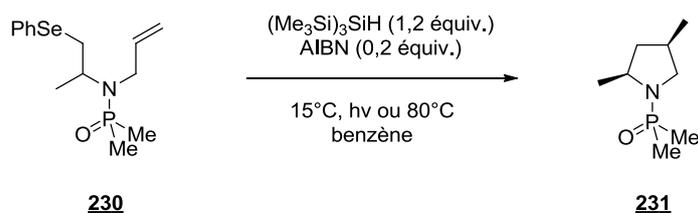


Schéma 67. Formation de pyrrolidines 2,4-disubstituées **231** par cyclisation réductrice radicalaire initiée par le système $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}/\text{AIBN}$.²²¹

- par cyclisation d'Eschweiler-Clarke à partir d'une amine insaturée.²²² L'amine réagit avec du formaldéhyde pour donner un cation iminium **232**. La présence d'eau initie la cyclisation par un mécanisme concerté (Schéma 68).

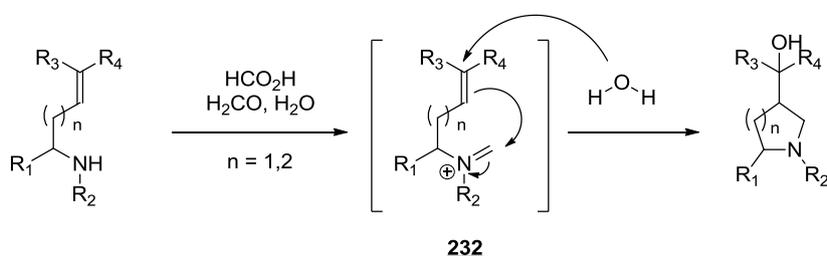


Schéma 68. Formation de pyrrolidines et pipéridines par cyclisation d'Eschweiler-Clarke.²²²

2.1.4 Les réactions de cycloaddition

Les cycloadditions [2+2] (azétidines),²²³ [3+2] (pyrrolidines)²²⁴ et [4+2] (pipéridines)²²⁵ permettent également de synthétiser des hétérocycles azotés saturés. La cycloaddition [3+2] (cycloaddition 1,3 dipolaire) permet de former des pyrrolidines à partir d'un ylure d'azométhine et d'une oléfine appauvrie en électron. Par exemple, S.-i. Fukuzawa a préparé l'ylure **235** à partir du *N*-benzylidenglycinate de méthyle **233** pour ensuite le faire réagir avec des α -énones acycliques **234** de configuration *E* pour donner des pyrrolidines 2,3,4,5-tétrasubstituées **236**. L'énantiosélectivité est contrôlée par le catalyseur d'acétate d'argent **237** possédant un ligand de type ferrocénique qui favorise l'attaque *endo* (Schéma 69).²²⁶

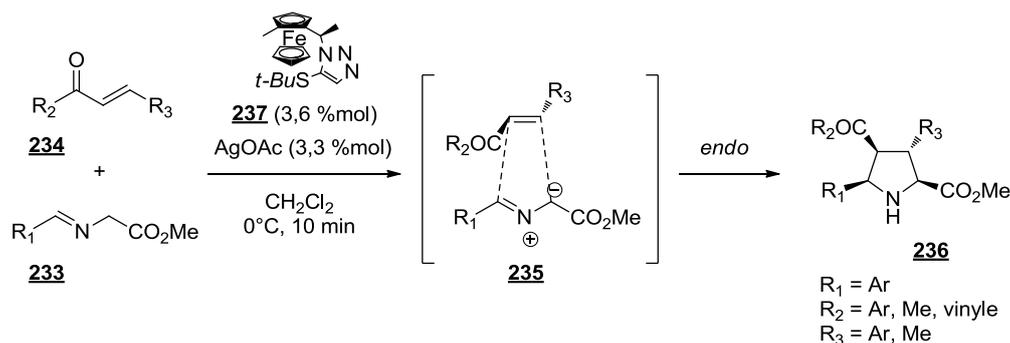


Schéma 69. Formation de pyrrolidines **236** par cycloaddition 1,3-dipolaire entre l'ylure d'azométhine **235** et une α -énone, catalysée par le complexe argent/ferrocène **237**.²²⁶

La cycloaddition [4+2], *aza* Diels-Alder, permet de former des tétrahydropyridines à partir de 1-azadiènes, 2-azadiènes ou imines. Elles sont ensuite réduites en pipéridines par un agent réducteur. Par exemple, P. D. Bailey et *coll.* ont décrit le 2-(benzylimino)acétate d'éthyle **238** comme un excellent diénophile pour la réaction *aza* Diels-Alder. Les pipéridines **240** sont ensuite obtenues par réduction des tétrahydropyridines **239** correspondantes (Schéma 70).²²⁷

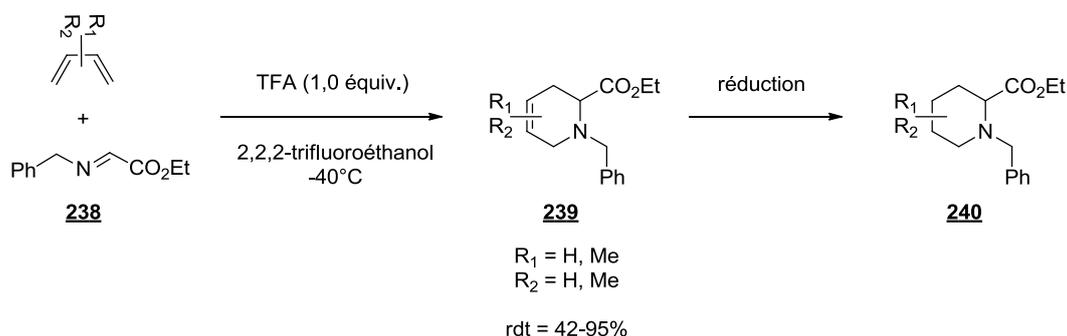


Schéma 70. Formation de pipéridines substituées par réaction *aza* Diels-Alder entre le diénophile $\text{PhCH}_2\text{N}=\text{CO}_2\text{Et}$ **238** et des diènes acycliques.²²⁷

2.1.5 Les réarrangements de cycles

Les réarrangements de cycles (extension ou contraction de cycles) constituent une autre méthode permettant de former des hétérocycles azotés.²²⁸ Par exemple, en 2003, F. Couty a synthétisé des pyrrolidines substituées **242** par extension de cycles d'azétidines-2-hydroxyalkyle **241**. L'alcool de l'azétidine-2-hydroxyalkyle est d'abord activé soit par un groupement mésylate soit par un chlorure. Le chauffage de ce nouvel intermédiaire dans le chloroforme ou le diméthylformamide induit ensuite une extension de cycle stéréospécifique (Schéma 71).²²⁹

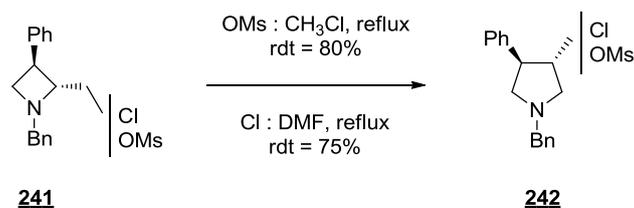


Schéma 71. Formation de pyrrolidines substituées par extension de cycles azétidines.²²⁹

2.2 Réduction de composés dinitriles

Dans la littérature, la réduction de dinitriles en hétérocycles azotés a déjà été étudiée par hydrogénation et par utilisation d'hydrosilanes. Les résultats de ces réactions sont résumés dans ce paragraphe.

2.2.1 Réduction de dinitriles par hydrogénation

Au départ, l'hydrogénation catalytique de dinitriles a beaucoup été développée pour contrôler la sélectivité de la réaction en faveur de l'amino-nitrile (mono-amine) ou de la diamine. Les meilleurs résultats ont été obtenus avec des catalyseurs de cobalt²³⁰ et de nickel.²³¹ L'application industrielle la plus importante est la réduction de l'adiponitrile en 1,6-hexanediamine^{232,233} pour la synthèse du Nylon-6,6 et la réduction de l'adiponitrile en 6-aminohexanenitrile^{234,235} pour la synthèse du caprolactame, précurseur du Nylon-6.

Cependant, la formation de l'hétérocycle azoté saturé par rapport à la mono- et di-amine est fortement dépendante des conditions de réaction.²³⁶ Par exemple, en 1994, J.-E. Sueiras a employé des catalyseurs de nickel supportés sur alumine- γ pour réduire de façon sélective l'adiponitrile **243** en azacycloheptane **244** (Schéma 72).^{236b}

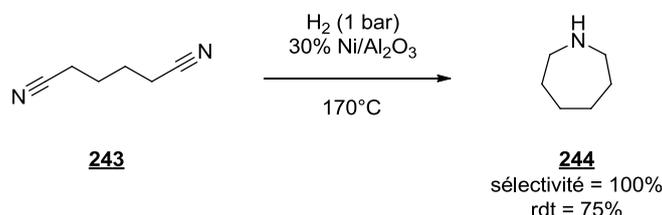


Schéma 72. Réduction de l'adiponitrile **243** en azacycloheptane **244** par hydrogénation en présence d'un catalyseur de Ni/ γ -Al₂O₃.^{236b}

Plus récemment, en 2004, A. D. van Langeveld a étudié l'hydrogénation du succinonitrile **245** en présence de nickel de Raney avec différentes conditions de réaction (pression, température, concentration).^{236c} Les réductions donnent lieu, en fin de réaction, à un mélange 4-aminobutyronitrile **246**, 1,4-diaminobutane **247** et pyrrolidine **248**. Le meilleur résultat en pyrrolidine (rendement de 53%) a été obtenu avec une pression de 60 bars et une température de 77°C (Schéma 73).

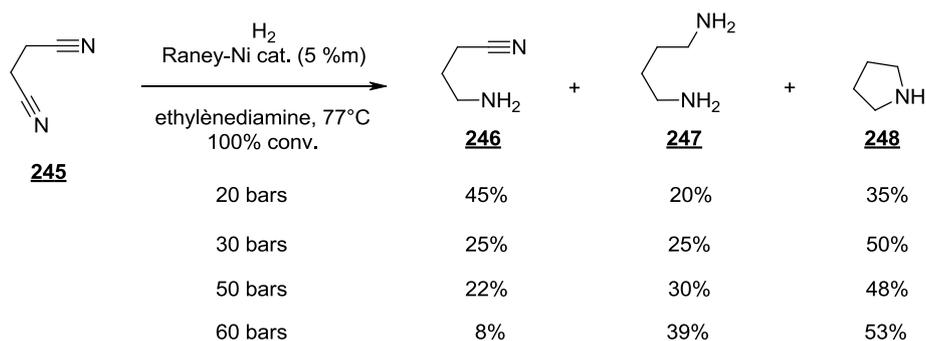


Schéma 73. Hydrogénation catalytique du succinonitrile **245** en présence de nickel de Raney avec différentes conditions de pression.^{236c}

Un catalyseur de nickel de Raney dopé avec du chrome a été employé pour réduire le 2-méthyl-glutaronitrile en 3-méthyl-pipéridine (rendement de 44%). Des catalyseurs de rhodium,²³⁷ de platine²³⁸ et de palladium²³⁸ sur alumine ont également été utilisés pour cette transformation. Par exemple, dans le cas du Pd/Al₂O₃, le meilleur rendement en 3-méthyl-pipéridine est de 50% (4,6 bars H₂, 293°C).²³⁸

En 2001, un brevet a décrit l'hydrogénation du 1,2-dicyanobenzène **249** en isoindoline **250** en utilisant du platine sur charbon à 5% (0,6% de Pt).²³⁹ Le meilleur rendement en isoindoline (rendement de 75%) a été obtenu dans le tétrahydrofurane à 60°C avec une pression de 180 bars (Schéma 74).

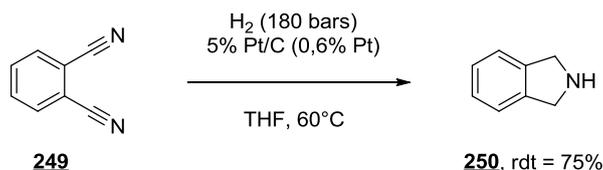


Schéma 74. Réduction du 1,2-dicyanobenzène **249** en isoindoline **250** par hydrogénation catalysée par du platine.²³⁹

Enfin, un brevet de 2010, décrit la synthèse du *tert*-butyl-((3*S*,5*S*)-5-méthylpiperidin-3-yl)-carbamate **252** par hydrogénation du *tert*-butyl-((1*S*,3*S*)-1,3-dicyanobutyl)-carbamate **251** en présence de nickel de Raney ou de palladium sur charbon.²⁴⁰ Les meilleurs résultats (rendements $\geq 75\%$) ont été obtenus avec du palladium. Des solutions d'ammoniaque, de benzylamine (≥ 1 équiv.) ou un mélange ammoniaque/benzylamine sont utilisés pour améliorer la sélectivité de la réaction. Enfin, des étapes supplémentaires de traitements acido-basiques sont nécessaires pour la séparation des diastéréoisomères (Schéma 75).

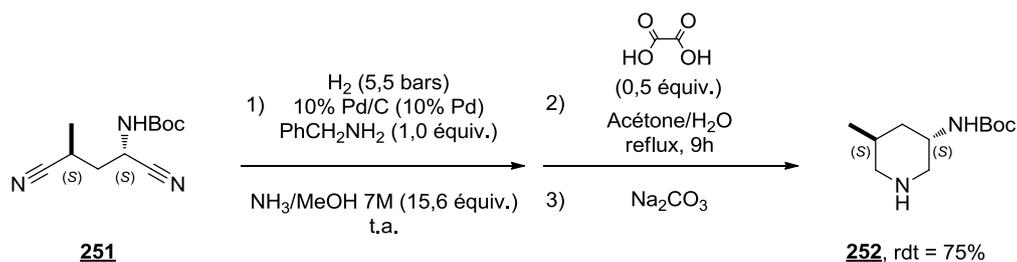


Schéma 75. Formation du *tert*-butyl-((3*S*,5*S*)-5-méthylpiperidin-3-yl)-carbamate **252** par hydrogénation du *tert*-butyl-((1*S*,3*S*)-1,3-dicyanobutyl)-carbamate **251** en présence de Pd/C, benzylamine et d'une solution d'ammoniaque.²⁴⁰

2.2.2 Réduction de dinitriles par les silanes

En 1961, R. Calas a observé que la réduction d'alkyl-dinitriles **253** par un hydrure de type trialkylsilane, en présence de chlorure de zinc, conduisait à la formation de cyano-ène-amines conjuguées cycliques **256** (Schéma 76).²⁴¹ Il est supposé que l'hydrogène en position α du nitrile réagit avec l'hydrure du silane pour libérer de l'hydrogène. Cette réaction s'accompagne alors d'une cyclisation, conduisant à une imine **254** qui s'isomérisé ensuite en ène-amine **255**. Il est également noté que les rendements de la réaction de réduction dépendent de la longueur de la chaîne alkyle du composé dinitrile et de la nature du silane. Les meilleurs résultats sont obtenus avec l'adiponitrile et l'heptane dinitrile. De plus faibles rendements sont obtenus avec des longueurs de chaîne plus importantes.

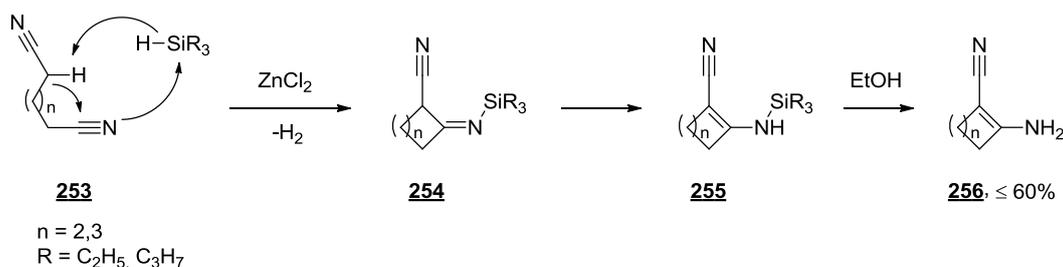


Schéma 76. Réduction d'alkyl-dinitriles **253** par un trialkylsilane en présence de chlorure de zinc : formation de cyano-ène-amines conjuguées cycliques **256**.

Dans les années 1980, l'équipe de R. J. P. Corriu a étudié la réactivité d'hydrures de type bis-silane, 1,2-bis(diméthylsilyl)benzène, sur des dinitriles.²⁴² En présence du catalyseur de Wilkinson ($\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3$, 1 %mol), un seul groupement cyano de l'adiponitrile réagit et donne un mélange de *E*-énamine et d'amine *N,N*-disiliciées avec un rendement moyen.^{242a} En présence d'une quantité stœchiométrique de fer pentacarbonyle, l'irradiation du malononitrile, glutaronitrile et adiponitrile donne les cyano-énamines *N,N*-disiliciées **257** correspondantes sous forme de mélanges d'isomères (Schéma 77). Pour l' α -cyanotolunitrile, seul le nitrile ayant un hydrogène en position α réagit.^{242b,c}

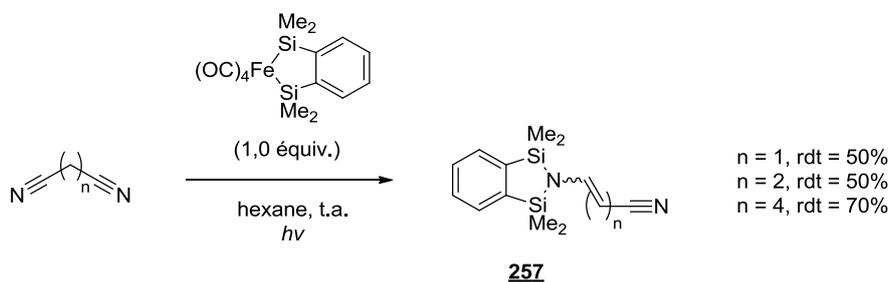


Schéma 77. Réduction d'alkyl-dinitriles en cyano-énamines *N,N*-disiliciées **257** par un complexe de fer.^{242b,c}

Enfin, dans les années 2000, S. O. Kang et J. Ko *et coll.* ont étudié la réduction du fumaronitrile **258** par un bis-silane proche de celui développé par R. J. P. Corriu, dans lequel le groupement phényle a été substitué par une unité carborane.²⁴³ En présence de platine ($(\text{C}_2\text{H}_4)\text{Pt}(\text{PPh}_3)_2$), le bis-silane forme le complexe **259** qui transforme le fumaronitrile en un produit cyclique **260** possédant deux types de motifs siliciés - une imine *N*-siliciée et une amine *N,N*-disiliciée - connectés entre eux par un cycle à 5 (Schéma 78).

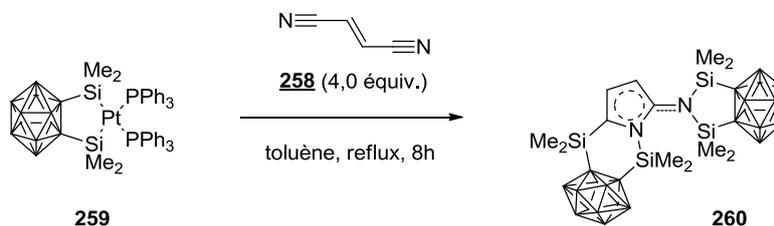


Schéma 78. Produit cyclique **260** formé lors de la réduction du fumaronitrile **258** par le complexe de platine **259** rapporté par S. O. Kang et J. Ko *et coll.*²⁴³

2.3 Conclusion

Les résultats décrits dans la littérature montrent que la formation d'hétérocycles azotés saturés à partir de dinitriles n'est possible que par hydrogénation. Cependant, les conditions de réaction utilisées sont peu intéressantes : températures de réaction élevées, pressions d'hydrogène importantes et/ou dans certains cas, l'addition d'un excès de base pour améliorer la sélectivité. De plus, les conditions de réaction ne sont pas générales et sont appliquées à un nombre limité de substrats : hétérocycles azotés à 5, 6 et 7 chaînons.

La réduction de dinitriles par des silanes n'a jamais été étudiée pour la formation d'hétérocycles azotés. Au laboratoire, nous nous sommes donc intéressés à cette transformation par les hydrosiloxanes. Les travaux réalisés sont développés dans la partie suivante.

3. Nouvelles méthodes de synthèse d'hétérocycles azotés (azétidines, pyrrolidines et pipéridines) utilisant les hydrosiloxanes

La réaction visée consiste à synthétiser des hétérocycles azotés saturés par alkylation réductrice de composés dinitriles en utilisant un système réducteur de type hydrosiloxane- $Ti(Oi-Pr)_4$ (Schéma 79).

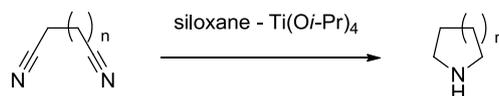
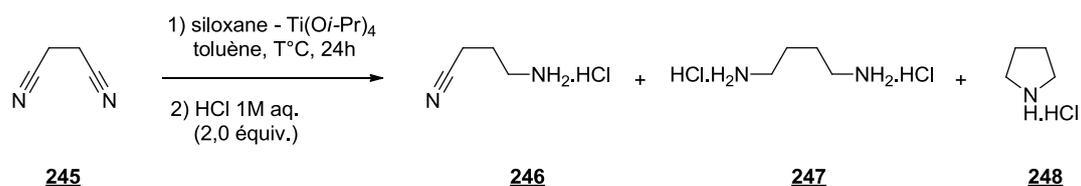


Schéma 79. Formation d'hétérocycles azotés saturés par alkylation réductrice de composés dinitriles.

3.1 Synthèse de pyrrolidines : évaluation et optimisation des conditions de la réaction

Afin de déterminer la faisabilité de la réaction, le succinonitrile **245** a été adopté comme substrat modèle. La nature de l'hydrosiloxane utilisé, sa quantité ainsi que celle du $Ti(Oi-Pr)_4$ ont été modifiées pour optimiser les conditions de réaction (Tableau 30). Dans le chapitre précédent, nous avons montré que la réduction d'une fonction nitrile en amine pouvait être totale avec 2 Si-H/CN d'hydrosiloxane et 0,6 équiv./CN de $Ti(Oi-Pr)_4$. Dans le cas de composés dinitriles, les mêmes quantités utilisées par fonction nitrile devraient être suffisantes pour une conversion complète.

Tableau 30. Réduction du succinonitrile **245** par le système réducteur TMDS/Ti(Oi-Pr)₄ avec différentes conditions de réaction.



| Entrée | Siloxane | moles Si-H/ mole CN | moles Ti(Oi-Pr) ₄ / mole CN | T°C | [245] (mol.L ⁻¹) | Conv. (%) ^a | Ratio 246 : 247 : 248 ^a |
|--------|----------|------------------------|---|-----|--|------------------------|--|
| 1 | TMDS | 2,0 | 0,5 | 60 | 0,6 | 84 | 62 : 0 : 22 |
| 2 | | 4,0 | 1,0 | 60 | 0,6 | 96 | 26 : 0 : 70 |

^a Conversion et ratio déterminés par RMN ¹H du brut réactionnel après hydrolyse acide (HCl 1M aq.).

Un premier essai a été réalisé avec 2 Si-H/CN de TMDS et 0,5 équiv. de Ti(Oi-Pr)₄/CN dans le toluène à 60°C (Tableau 30, entrée 1). Dans ces conditions, la conversion de **245** n'a pas été complète (84%). Dans ce cas, la pyrrolidine attendue **248** a été obtenue avec 22% de rendement à côté de 62% de 4-aminobutanenitrile **246** issu de la réduction d'une des deux fonctions nitriles. De plus, la présence de la diamine 1,4-diaminobutane **247** n'a pas été observée.

En doublant les quantités de TMDS et de Ti(Oi-Pr)₄, la pyrrolidine **248** est devenue majoritaire (70% rendement RMN ¹H) (Tableau 30, entrée 2). Comme dans le cas précédent, la diamine 1,4-diaminobutane **247** est absente en fin de réaction.

Afin d'étudier l'effet de la nature de la source d'hydrure sur la réaction de cyclisation, le TMDS a été remplacé par le PMHS. Les résultats obtenus sont rapportés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 31. Réduction du succinonitrile **245** par le système réducteur PMHS/Ti(Oi-Pr)₄ avec différentes conditions de réaction.

| Entrée | Siloxane | moles Si-H/ mole CN | moles Ti(Oi-Pr) ₄ / mole CN | T°C | [245] (mol.L ⁻¹) | Conv. (%) ^a | Ratio 246 : 247 : 248 ^a |
|--------|----------|------------------------|---|-----|--|------------------------|--|
| 1 | PMHS | 4,0 | 1,0 | 60 | 0,6 | 93 | 30 : 0 : 63 |
| 2 | | 8,0 | 2,0 | 60 | 0,3 | 99 | 24 : 0 : 75 |
| 3 | | 8,0 | 1,0 | 80 | 0,3 | 96 | 25 : 0 : 71 |

^a Conversion et ratio déterminés par RMN ¹H du brut réactionnel après hydrolyse acide (HCl 1M aq.).

Dans les mêmes conditions que précédemment (Tableau 30, entrée 2), la substitution du TMDS par le PMHS a donné des résultats similaires (Tableau 31, entrée 1). En effet, la conversion de **245** a été de 93% et la pyrrolidine **248** a été obtenue avec un rendement RMN ^1H de 63%. Dans ce cas, le 4-aminobutanenitrile **246** est toujours présent en fin de réaction (30%).

Dans le but d'améliorer le rendement en pyrrolidine **248**, la quantité d'hydrure a été doublée tout en gardant sa concentration constante (Tableau 31, entrée 2). Dans ces conditions, la sélectivité de la réaction a été légèrement améliorée en faveur de la pyrrolidine (75% estimation RMN ^1H contre 63% dans le cas précédent). Néanmoins, le 4-aminobutanenitrile est toujours présent (24%).

L'augmentation de la température de réaction a permis de réduire la quantité de $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ de 2,0 à 1,0 équiv./CN sans affecter la sélectivité de la réaction (Tableau 31, entrée 3).

Dans cette partie, la synthèse d'hétérocycles azotés saturés par alkylation réductrice de composés dinitriles en utilisant un système réducteur de type hydrosiloxane- $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, a été vérifiée pour la préparation de la pyrrolidine **248**. Le meilleur résultat a été obtenu avec 8,0 Si-H/CN de PMHS, 2,0 équiv./CN de $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ dans le toluène à 60°C.

Comparé à celui décrit par A. D. van Langeveld pour la synthèse de pyrrolidine (H_2 , Ni-Raney), le système réducteur développé au laboratoire (PMHS/ $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$), apporte une amélioration significative en terme de rendement et de sélectivité de la réaction. Cependant, dans les meilleures conditions de réaction, la quantité de titane reste importante. Ceci pourrait constituer une limitation au système surtout pour un développement industriel. Par conséquent, d'autres voies d'accès moins onéreuses et peut être plus efficaces restent à explorer notamment la réduction catalytique sous hydrogène moléculaire.

La sélectivité de la réaction pour les trois produits **261**, **262** et **263** dépend de la concentration du milieu et de la température de réaction. En effet, lorsque la réaction est réalisée à température ambiante avec une concentration en succinonitrile **245** de 0,37 mol.L⁻¹, un mélange **261** : **262** : **263** a été obtenu avec un ratio CPG de 54 : 35 : 11 (Tableau 32, entrée 1).

Avec la même température, la dilution par 5 du milieu réactionnel (0,37 à 0,07 mol.L⁻¹), a permis de diminuer la formation de l'amine tertiaire **263** ($\leq 1\%$) sans modifier le ratio **261** : **262** (Tableau 32, entrée 2).

Néanmoins, avec la même concentration de 0,07 mol.L⁻¹, l'augmentation de la température de t.a. à 100°C a permis d'augmenter la sélectivité en faveur de la pyrrolidine-*N*-butanenitrile **262** (69%). Les 30% restants étant un mélange de sous-produits (Figure 24).

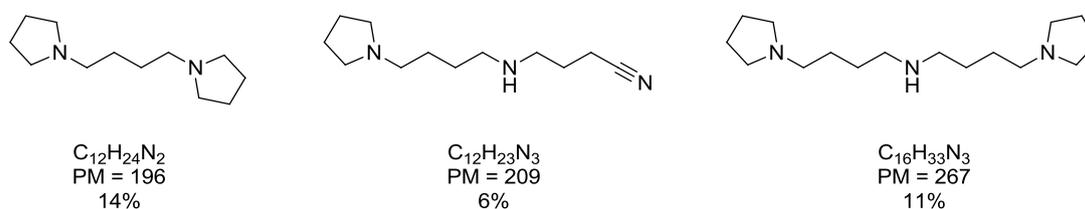


Figure 24. Sous-produits de réaction obtenus lors de l'hydrogénation du succinonitrile **245** dans les conditions de réaction décrites Tableau 32, entrée 3.

Au cours de nos essais sur l'hydrogénation du succinonitrile par du Pd/C, la formation de la pyrrolidine n'a jamais été observée. Les produits finaux formés ont été des produits issus d'une première réaction d'alkylation réductrice intermoléculaire. Compte tenu des résultats obtenus, nous pouvons conclure que : (1) la température de la réaction et la concentration en substrat jouent un rôle important quant à la sélectivité en produit final. (2) même si le succinonitrile est une molécule symétrique, la réduction des deux fonctions nitriles ne se fait pas à la même vitesse. (3) la réduction d'une fonction nitrile par le système H₂/Pd/C est très rapide, favorisant ainsi une première réaction d'alkylation réductrice intermoléculaire plutôt qu'intramoléculaire.

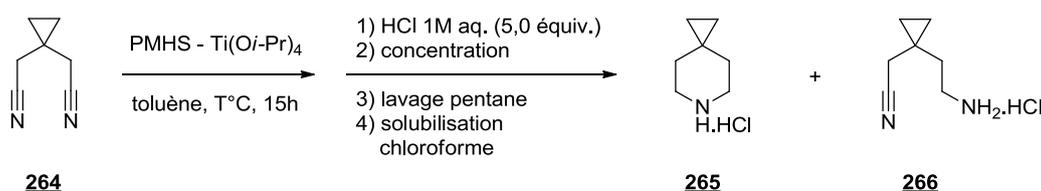
Ces résultats appuient ainsi l'intérêt du système PMHS/Ti(Oi-Pr)₄, développé au laboratoire, pour la synthèse d'hétérocycles azotés saturés par réduction de dinitriles. Ce système réducteur a alors été évalué sur d'autres substrats notamment pour la formation de pipéridines.

3.3 Synthèse de pipéridines : évaluation et optimisation des conditions de la réaction

Les résultats préliminaires satisfaisants nous ont conduits à examiner le système réducteur PMHS/Ti(O*i*-Pr)₄ pour la formation d'autres hétérocycles azotés saturés. Dans cette partie, nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la formation de pipéridines.

Le 6-azaspiro-[2,5]-octane **265** (cf. Tableau 33) est un composé spiro utilisé comme précurseur de synthèse pour la préparation de molécules bioactives.²⁴⁴ Proposée par un de nos partenaires industriels, la synthèse en une étape de ce composé **265**, a été étudiée à partir du cyclopropane-1,1'-dicarbonitrile **264**. Cette réaction a été choisie comme modèle pour optimiser les conditions réactionnelles. Les résultats sont exposés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 33. Réduction du cyclopropane-1,1'-dicarbonitrile **264** par le système PMHS/Ti(O*i*-Pr)₄.



| Entrée | moles Si-H/ mole CN | moles Ti(O <i>i</i> -Pr) ₄ / mole CN | T°C | [264] (mol.L ⁻¹) | Conv. (%) ^a | Ratio 265 : 266 ^a | Rendement isolé (%) ^b |
|--------|------------------------|--|-----|--|------------------------|---|-------------------------------------|
| 1 | 8,0 | 2,0 | 60 | 0,3 | 100 | 100 : 0 | 81 |
| 2 | 2,0 | 0,5 | 100 | 0,6 | 100 | 91 : 9 | 85 |
| 3 | 2,0 | 0,25 | 100 | 0,6 | 37 | 21 : 16 | n.d. ^c |
| 4 | 2,0 | 0,1 | 100 | 0,6 | 0 | 0 : 0 | n.d. ^c |

^a Conversion et ratio déterminés par RMN ¹H du brut réactionnel après hydrolyse acide (HCl 1M aq.) et concentration. ^b L'amine cyclique **265** a été isolée sous forme de chlorhydrate. ^c « n.d. » signifie « non déterminé ».

Dans les meilleures conditions de réaction développées pour le succinonitrile (8,0 Si-H/CN de PMHS, 2,0 équiv./CN de Ti(O*i*-Pr)₄, toluène, 60°C), la réduction de **264** a été complète et la sélectivité totale pour le composé cyclique azaspirooctane **265** (100%) (Tableau 33, entrée 1). Contrairement à la réduction du succinonitrile, l'amine primaire **266** issue de la réduction d'un seul nitrile a été totalement consommée. La formation de cycles à 6 chaînons semble donc plus favorable. De plus, dans ce cas, l'effet « Thorpe » du cyclopropane rapproche dans l'espace les deux groupements cyano.

La cyclisation étant favorisée, un nouvel essai a été réalisé avec 2,0 Si-H de PMHS et 0,5 équiv./CN de $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ avec une température et une concentration en **264** plus élevée de façon à augmenter la vitesse de la réaction. Une conversion totale de **264** a été observée et l'azaspirooctane **265** a été formé avec un rendement RMN ^1H de 91%. Dans ce cas aussi, le produit de mono-réduction **266** est présent (9%) (Tableau 33, entrée 2). Après un traitement acide du milieu réactionnel, l'azaspirooctane **265** a été isolé sous forme de chlorhydrate avec un rendement de 85%.

Dans ces mêmes conditions de PMHS, température et concentration, la diminution de la quantité de $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ a entraîné une chute de la conversion (Tableau 33, entrées 3 et 4).

La formation de pipéridines, en une étape à partir du composé dinitrile correspondant, par le système réducteur PMHS/ $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ a été vérifiée pour la préparation du composé 6-azaspiro-[2,5]-octane **265**. Dans ce cas, les quantités d'hydrures et de titane ont pu être diminuées puisque un résultat satisfaisant a été obtenu avec 2,0 Si-H/CN de PMHS, 0,5 équiv./CN de $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$, dans le toluène à 100°C et avec une concentration en dinitrile de 0,6 mol.L⁻¹.

Ces conditions opératoires ont alors été transposées sur d'autres substrats pour la formation de dérivés de la pyrrolidine et de la pipéridine.

3.4 Exemplification : synthèse de dérivés de la pyrrolidine et de la pipéridine

Différents dérivés du succinonitrile et du glutaronitrile ont été réduits pour les formations respectives de pyrrolidines (Tableau 34) et de pipéridines (Tableau 35). Sauf indication contraire, toutes les réactions ont été réalisées avec 3,0 Si-H/CN de PMHS et 0,6 équiv./CN de $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ (léger excès) dans le toluène à 100°C avec une concentration en dinitrile de 0,6 mol.L⁻¹. Les résultats sont résumés ci-après :

Tableau 34. Réduction de dérivés du succinonitrile en pyrrolidines par le système PMHS/Ti(Oi-Pr)₄^a

| Entrée | Succinonitrile | Pyrrolidine B.HCl | Amino-nitrile C.HCl | Ratio B : C ^b |
|--------|----------------|--------------------------|----------------------------|--|
| 1 | 249 | 250 | 267 | 33 : 66 |
| 2 | 245 | 248 | 246 | 75 : 24 ^c |

^a Conditions de réaction : dinitrile (1.0 équiv.), PMHS (3,0 Si-H/nitrile), Ti(Oi-Pr)₄ (0,6 équiv./nitrile), toluène ([A] = 0.6 mol.L⁻¹), 100°C, 24h sauf indication contraire. ^b Déterminé par RMN ¹H. ^c cf. Tableau 31, entrée 2.

Dans les conditions expérimentales citées ci-dessus, le 1,2-dicyanobenzène **249** a été complètement réduit après 24h de réaction. Après traitement acide et concentration sous pression réduite, l'analyse RMN ¹H du brut réactionnel a montré un mélange isoindoline **250** : 2-aminoéthyl-benzonitrile **267** sous forme de chlorhydrates avec un ratio 33 : 66 (Tableau 34, entrée 1). La faible conversion en isoindoline **250** peut être expliquée par la rigidité du cycle benzénique qui éloigne les groupements cyano l'un de l'autre.

Comme dans le cas du succinonitrile, le produit de mono-réduction, aminométhyl-2-benzonitrile, récupéré sous forme de chlorhydrate **267**, est observé. Dans ce cas, il est même le produit majoritaire. Sa formation en une étape, par réduction du 1,2-dicyanobenzène, reste tout de même un résultat satisfaisant puisque cette réaction constitue une nouvelle voie de synthèse de ce composé. En effet, dans la littérature, un seul brevet décrit sa préparation en deux étapes : (1) formation de l'azoture de méthyl-2-benzonitrile **269** à partir du bromométhyl-2-benzonitrile **268**. (2) réduction de l'azoture **269** en amine **267** par hydrogénation en présence de palladium (Schéma 80).²⁴⁵

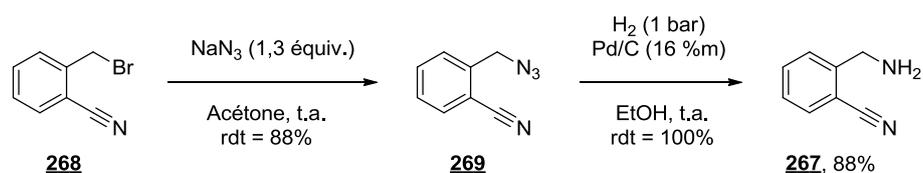
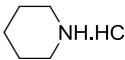
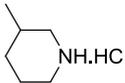
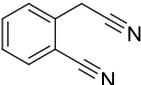
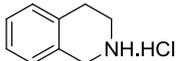


Schéma 80. Synthèse de l'aminométhyl-2-benzonitrile **267** à partir bromométhyl-2-benzonitrile **268**.²⁴⁵

Dans les conditions de réaction décrites dans le paragraphe 3.1, la réduction du succinonitrile **245** a donné, en fin de réaction, un mélange de pyrrolidines **248** et de 4-aminobutanenitrile **246** chlorhydrates avec un ratio 75 : 24 (Tableau 34, entrée 2).

Le glutaronitrile et trois de ses dérivés ont été soumis aux mêmes conditions expérimentales que précédemment. Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 35. Réduction de dérivés du glutaronitrile en pipéridines par le système PMHS/Ti(Oi-Pr)₄^a

| Entrée | Composé dicyané | Hétérocycle azoté.HCl | Rendement isolé (%) ^b |
|--------|--|---|----------------------------------|
| 1 |  |  | 80 |
| 2 |  |  | 91 |
| 3 |  |  | 85 ^{c,d} |

^a Conditions de réaction : dinitrile (1.0 équiv.), PMHS (3,0 Si-H/nitrile), Ti(Oi-Pr)₄ (0,6 équiv./nitrile), toluène ([dinitrile] = 0,6 mol.L⁻¹), 100°C, 24h sauf indication contraire. ^b L'amine cyclique a été isolée sous forme de chlorhydrate après hydrolyse acide sauf indication contraire. ^c Ajout supplémentaire de PMHS (1,5 Si-H/nitrile) et de Ti(Oi-Pr)₄ (0,3 équiv./nitrile). ^d Rendement estimé en RMN ¹H.

Le glutaronitrile **270** et ses dérivés **272** et **274** ont été réduits en pipéridines correspondantes **271**, **273** et **275** avec des rendements ≥ 80% (Tableau 35, entrées 1, 2, 3 et 4). Les conversions ont été totales et le produit de mono-réduction n'a pas été observé en fin de réaction, facilitant ainsi l'isolement des composés. Ces résultats confirment que la formation de cycles à 6 est plus favorable que la formation de cycle à 5 chaînons.

Dans le cas du 2-cyanométhyl-benzonitrile **274**, après 24h de réaction, un mélange de la 1,2,3,4-tétrahydroisoquinoline **275** désirée et de l'amine mono-réduite a été observé. Les signaux RMN ¹H montrent deux triplets à 2,79 et 3,14 ppm (CDCl₃) qui signifie que le nitrile aliphatique (groupement cyanométhyle) est réduit avant le nitrile aromatique (benzonitrile). Après un deuxième ajout de PMHS (1,5 Si-H/CN) et de Ti(Oi-Pr)₄ (0,3 équiv./CN) et 15h d'agitation supplémentaire à 100°C, la sélectivité a été totale pour l'amine désirée **275**. Cette dernière a été quantifiée en RMN ¹H avec un rendement de 85% mais son isolement sous forme de chlorhydrate a été plus difficile.

Le système PMHS/Ti(Oi-Pr)₄ a été utilisé pour la réduction de dérivés du succinonitrile en pyrrolidines et de dérivés du glutaronitrile en pipéridines. Compte tenu des résultats, nous pouvons conclure que : (1) la formation de cycles à 6 est plus favorable que la formation de cycles à 5 chaînons. (2) la cyclisation est fortement influencée par les substituants de la chaîne alkyle : l'effet Thorpe de certains substituants facilite la cyclisation contrairement aux substituants qui rigidifient la chaîne alkyle.

Les bons résultats obtenus pour la formation d'hétérocycles azotés saturés à 5 et 6 centres nous ont conduits à étudier le système réducteur PMHS/Ti(Oi-Pr)₄ pour la formation de cycles plus tendus tels que les azétidines.

3.5 Synthèse de dérivés de l'azétidine : évaluation de la réaction et exemplification

Le système PMHS/Ti(Oi-Pr)₄ s'est révélé efficace pour la synthèse d'hétérocycles azotés saturés à 5 et 6 chaînons par réduction des composés dinitriles correspondants. Dans cette partie, nous avons examiné les potentialités de ce système pour la formation d'azétidines substituées en position 3 (cycles plus tendus) en une étape par réduction de dérivés du malononitrile.

L'étude de la faisabilité de la réduction a été réalisée sur le malononitrile **276** dans les conditions de réaction optimisées pour la réduction du cyclopropane-1,1'-dicarbonitrile **264** en 6-azaspiro-[2,5]-octane **265** (Tableau 32, entrée 2), soit : PMHS (3,0 Si-H/CN), Ti(Oi-Pr)₄ (0,6 équiv./CN), 100°C, [**276**] = 0,6 mol.L⁻¹. Dans ces conditions, la conversion de **276** a été totale. Après hydrolyse acide, l'azétidine **277** a été isolée sous forme de chlorhydrate avec un rendement de 85% (Schéma 81).

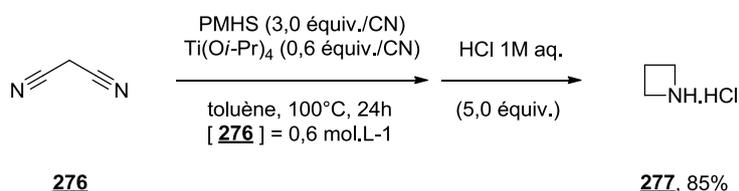
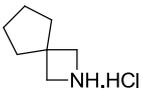
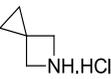
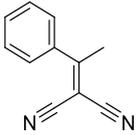


Schéma 81. Réduction du malononitrile **276** en azétidine chlorhydrate **277** par le système PMHS/Ti(Oi-Pr)₄.

Sur la base de ces résultats encourageants, les mêmes conditions de réaction ont été appliquées à différents dérivés du malononitrile pour la synthèse d'azétidines substituées en position 3 (Tableau 36).

Tableau 36. Réduction de dérivés du malononitrile en azétidines par le système PMHS/Ti(O*i*-Pr)₄^a

| Entrée | Malononitrile | Azétidine | Rendement isolé (%) ^b |
|--------|---|---|----------------------------------|
| 1 |  <u>278</u> |  <u>279</u> | 80 |
| 2 |  <u>280</u> |  <u>281</u> | 70 |
| 3 |  <u>282</u> | Dégradation <u>283</u> | n.d. ^c |

^a Conditions de réaction : malononitrile (1.0 équiv.), PMHS (3,0 Si-H/nitrile), Ti(O*i*-Pr)₄ (0,6 équiv./nitrile), toluène ([dinitrile] = 0,6 mol.L⁻¹), 100°C, 24h sauf indication contraire. ^b L'amine a été isolée sous forme de chlorhydrate après hydrolyse acide sauf indication contraire. ^c « n.d. » signifie non déterminé.

Les malononitriles di-substitués **278** et **280** ont été réduits avec de bons rendements. Le cyclopentane-1,1'-dicarbonitrile **278** a donné le bicyclic 2-azaspiro-[3,4]-octane **279** sous forme de chlorhydrate avec un rendement de 80% (Tableau 36, entrée 2). Quant au cyclopropane-1,1'-dicarbonitrile **280**, le bicyclic 5-azaspiro-[2,3]-hexane **281** a été isolé avec un rendement de 70% (Tableau 36, entrée 3).

La réduction du malononitrile α,β -insaturé **282** a été totale après 24h de réaction. Après traitement acide et concentration, une analyse RMN ¹H du brut réactionnel n'a pas montré la présence du dérivé azétidine **283** attendu. Nous pouvons supposer que le réactif **282** s'est dégradé au cours de la réaction. De plus, la présence de la double liaison impose un angle de liaison de 90° entre les deux fonctions nitriles qui rend plus difficile la cyclisation.

Au vu de ces résultats, le système PMHS/Ti(O*i*-Pr)₄ s'est révélé efficace pour la synthèse d'hétérocycles azotés saturés à savoir, des azétidines substituées en position 3 en une étape, par réduction de dérivés du malononitrile.

Comme décrit précédemment, le système PMHS/Ti(O*i*-Pr)₄ s'est aussi révélé efficace pour la synthèse d'hétérocycles azotés saturés à 5 et 6 centres par réduction des composés dinitriles correspondants. Dans la partie qui suit, est décrit un exemple d'application de cette méthodologie à la réduction d'une molécule cible industrielle.

3.6 Exemple d'approche synthétique : synthèse de la cyclopropylpipérazine **284**

Proposée par un de nos partenaires industriels, la cyclopropylpipérazine **284** (Schéma 82) est une diamine utilisée, dans la littérature, comme précurseur de synthèse pour la préparation de molécules biologiquement actives.²⁴⁶

Un brevet de 2008 décrit sa synthèse à partir de la *N,N*-diéthanolamine **285** où l'amine est soit libre **285a** soit protégée par un groupement trifluoroacétyl **285b**. Les deux groupements hydroxyles sont d'abord activés par formation d'un ester sulfonique avant de réagir avec la cyclopropylamine **286** pour former le cycle pipérazine (Schéma 82).²⁴⁷ Dans le cas où l'amine de la *N,N*-diéthanolamine est protégée, une étape supplémentaire de déprotection est nécessaire en fin de réaction.

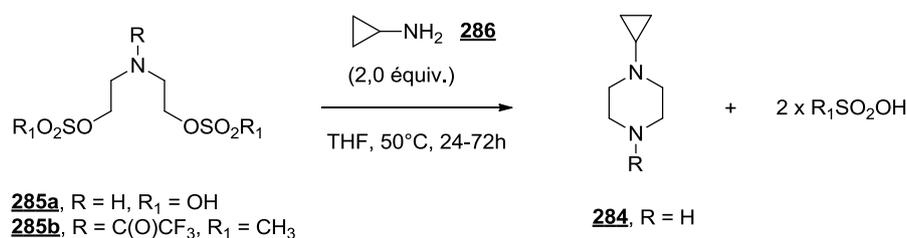


Schéma 82. Synthèse de la cyclopropylpipérazine **284** par condensation de la cyclopropylamine **286** avec la *N,N*-diéthanolamine **285**.²⁴⁷

Afin de mettre en place une nouvelle voie de synthèse, nous avons étudié, au laboratoire, le système PMHS/Ti(Oi-Pr)₄ pour la synthèse de la cyclopropylpipérazine **284**, en une étape, à partir de la cyclopropylamine-*N,N*-dicarbonitrile **287** (Schéma 83).

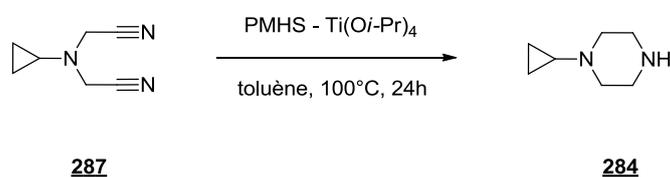


Schéma 83. Schéma général de la formation de la cyclopropylpipérazine **284** par réduction de la cyclopropylamine-*N,N*-dicarbonitrile **287** par le système PMHS/Ti(Oi-Pr)₄.

Dans les conditions de réaction précédentes (3,0 Si-H/CN de PMHS, 0,6 \u00e9quiv./CN de Ti(Oi-Pr)₄, concentration de 0,6 mol.L⁻¹, toluène, 100°C) la conversion n'a pas \u00e9t\u00e9 totale apr\u00e8s 20h de r\u00e9action. Un deuxi\u00eame ajout de PMHS (1,5 Si-H/CN) et de Ti(Oi-Pr)₄ (0,3 \u00e9quiv./CN) et

24h d'agitation à 100°C supplémentaire ont été nécessaires pour une conversion totale. Après un traitement acide et concentration du milieu, le brut réactionnel contient l'amine cyclique attendue avec un rendement RMN ^1H supérieur à 90%. Cependant, des problèmes de purification nous ont empêchés d'isoler la cyclopropylpipérazine **284** attendue pure (poudre blanche).

En effet, après un traitement acide (HCl 3M aq.) et concentration du milieu, le brut réactionnel contient l'amine cyclique désirée sous forme de chlorhydrate, des siloxanes, et des oxydes de titane. Les siloxanes sont éliminés par un lavage au pentane et les oxydes de titane, non solubles dans le méthanol, peuvent être éliminés par filtration en solubilisant l'amine chlorhydrate dans le méthanol. Le filtrat (phase méthanol) est enfin concentré sous pression réduite pour donner l'amine chlorhydrate sous forme de poudre. Dans le cas de la cyclopropylpipérazine, après concentration du filtrat, une poudre rouge a été obtenue avec une masse supérieure à la masse attendue (Schéma 84). Bien que le spectre RMN ^1H confirme la structure du produit attendu **284**, la couleur rouge et le problème de masse peuvent être expliqués par la présence, dans le produit final, de complexes de titane coordonnés aux atomes d'azote du motif pipérazine.

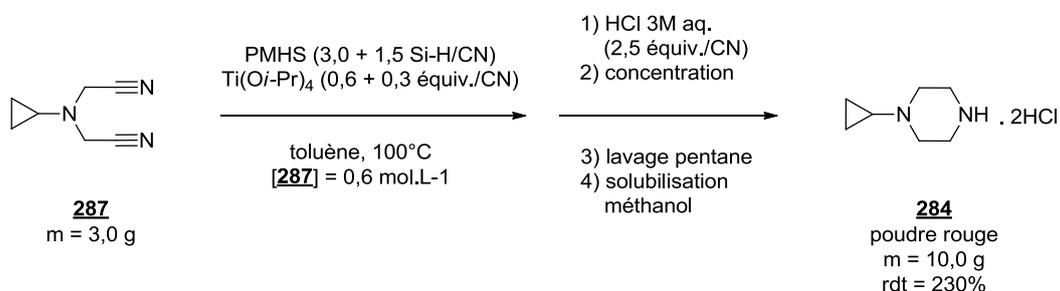


Schéma 84. Traitement acide lors de la réduction de la cyclopropylamine-*N,N*-dicarbonitrile **287** en cyclopropylpipérazine **284** par le système PMHS/Ti(Oi-Pr)₄.

Dans le but de purifier le solide, plusieurs essais de recristallisation, précipitation, filtration sur gel de silice, filtration sur charbon actif ou encore sublimation ont été réalisés au laboratoire. Cependant, la couleur rouge n'a pas été éliminée et la pureté du produit final (d'après la RMN ^1H) n'a pas été améliorée.

Pour résoudre ce problème, un traitement basique du milieu réactionnel suivi d'une distillation sous vide de l'amine désirée a été proposé (Schéma 85).

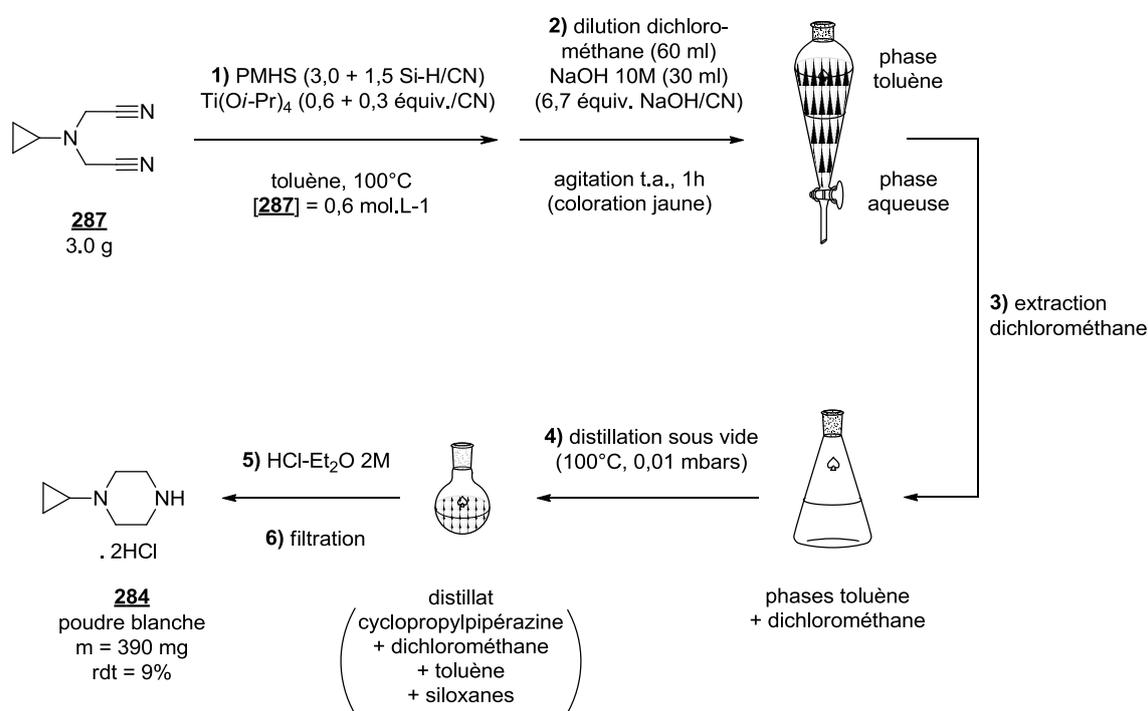


Schéma 85. Traitement basique suivi d'une distillation lors de la réduction de la cyclopropylamine-*N,N*-dicarbonitrile **287** en cyclopropylpipérazine **284** par le système PMHS/Ti(O-*i*-Pr)₄.

Dans les conditions de réaction précédentes, après conversion du dinitrile, le milieu a été hydrolysé par une solution aqueuse de soude (réaction exothermique). Les phases ont été séparées et la phase aqueuse a été extraite au dichlorométhane. Les phases organiques ont été réunies puis distillées directement sous vide. Le distillat obtenu contient un mélange de cyclopropylpipérazine **284**, toluène, dichlorométhane et de siloxanes volatils. L'ajout d'acide chlorhydrique en solution dans de l'éther éthylique a permis de faire précipiter l'amine sous forme de chlorhydrate (précipité blanc) qui a ensuite été séparée des siloxanes restant par filtration. La cyclopropylpipérazine **284** chlorhydrate a finalement été isolée sous forme de poudre blanche (pure d'après la RMN ¹H) avec un rendement de 9%.

Ce faible rendement peut être expliqué par la quantité faible de produit de départ mise en œuvre (3,0 g) et le matériel de distillation peu adapté pour ces quantités. Une analyse RMN ¹H du brut réactionnel restant dans le ballon de distillation a montré qu'il restait de la cyclopropylpipérazine qui n'a pas été distillée.

Ce résultat, décevant, permet cependant de démontrer la faisabilité de la réaction et de la purification. Néanmoins, des étapes supplémentaires d'optimisation et de développement seront nécessaires pour améliorer le rendement.

4. Conclusion et perspectives

Dans cette partie, nous avons développé une nouvelle méthodologie pour la réduction de dinitriles dans le but de synthétiser des hétérocycles azotés saturés par alkylation réductrice intramoléculaire.

Le système PMHS (3,0 Si-H/CN)/Ti(*Oi*-Pr)₄ (0,6 équiv./CN) dans le toluène à 100°C s'est révélé efficace pour la synthèse d'azétidines substituées en position 3 en une étape, par réduction de dérivés du malononitrile.

Ce système a également permis la formation d'hétérocycles azotés saturés à 5 et 6 chaînons par réduction des dérivés du succinonitrile et du glutaronitrile correspondants. La formation de cycles à 6 s'est révélée plus favorable que celle de cycles à 5.

Cette méthodologie a été appliquée au laboratoire pour la synthèse d'une molécule cible industrielle : la cyclopropypipérazine. Dans ce cas particulier, des problèmes de traitement n'ont pas permis, à ce stade, d'isoler le produit final avec un rendement acceptable. Des étapes supplémentaires d'optimisation et de développement sont donc nécessaires pour améliorer le rendement.

5. Partie expérimentale

All reagents were obtained from commercial sources unless otherwise stated. Polymethylhydrosiloxane (PMHS, $n = 40$) were purchased from Sigma-Aldrich, titanium(IV) tetraisopropoxide 95% from Alfa Aesar and anhydrous toluene from Acros Organics. Dinitriles were also provided by Acros Organics, Sigma-Aldrich and Alfa Aesar instead of compounds **278**, **280**, **282** which were prepared in the laboratory. 2,2'-(cyclopropylazanediy) diacetonitrile **287** was provided by our industrial partners All reagents, reactants and solvents were used as received without further purification.

Malononitrile derivatives

Malononitrile derivatives cyclopentane-1,1-dicarbonitrile **278**, cyclopropane-1,1-dicarbonitrile **280** and 2-(1-phenylethylidene)malononitrile **282** were prepared from malononitrile **276**.

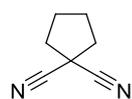
*Procedure for the synthesis of cyclopropane-1,1-dicarbonitrile **280**.*^{248a}

Malononitrile **276** (1.5 g, 22.7 mmol, 2.0 equiv.), 1,2-dibromoethane (990 μ L, 11.4 mmol, 1.0 equiv.) and *tert*-butylammonium bromide (293 mg, 0.9 mmol, 0.08 equiv.) were introduced into a two-necked flask provided with a reflux condenser. Potassium carbonate (1.57 g, 11.4 mmol, 1.0 equiv.) was added at once and the mixture was stirred at room temperature overnight. The crude mixture was then extracted with dichloromethane (30 ml). Removal of the solvent and column chromatography on silica gel to remove the excess of malononitrile afforded the product **280** as colorless oil in 25% yield.



cyclopropane-1,1-dicarbonitrile (280) ($C_5H_4N_2$, MW = 92.04):²⁴⁸

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 1.82 (s, 4H), ^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$) δ -1.2 (C_q), 18.7, 115.3 (C_q). MS (EI, 70 eV) m/z = 92 [M^+], 66 [$M^+ - CN$].

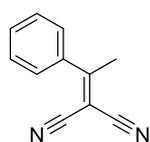


cyclopentane-1,1-dicarbonitrile (278) ($C_7H_8N_2$, MW = 120.07):

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 2.01 (m, 4H), 3.42 (m, 4H).

*Procedure for the synthesis of 2-(1-phenylethylidene)malononitrile **282**:*²⁴⁹

To a three necked round-bottom flask equipped with a reflux condenser, under nitrogen atmosphere, acetophenone (1.8 mL, 15.4 mmol, 1.0 equiv.), malononitrile **276** (1.4 g, 21.2 mmol, 1.4 equiv.), aluminum oxide (10.0 g, 98.1 mmol, 6.4 equiv.) and anhydrous toluene (10.0 mL) were mixed together. The crude was then heated to 80°C overnight (ratio acetophenone: desired product 30: 70). After cooling to room temperature, the crude was filtered and extracted with dichloromethane (50 mL). Removal of the solvent and column chromatography on silica gel afforded the product **282** as yellow powder in 20% yield.



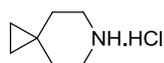
2-(1-phenylethylidene)malononitrile (282**)** (C₁₁H₈N₂, MW = 168.07).²⁴⁹

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 2.65 (s, 3H, CH₃), 7.43-7.62 (m, 5H, 5xCH_{Ar}). ¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 24.4, 84.9 (C_q), 112.9 (C_q), 127.5, 129.3, 132.4, 136.0 (C_q), 175.6 (2xCN).

Dinitriles – N-heterocyclic compounds

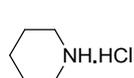
*General procedure for the reduction of dinitriles: cyclopropyl-1,1-dicarbonitrile **264**:*

To a 50 mL round-bottom flask, under nitrogen atmosphere, containing dinitriles **264** (500 mg, 4.2 mmol, 1.0 equiv.) in 5.0 mL of toluene were added PMHS (1.0 mL, 16.8 mmol, 4.0 equiv.) and Ti(O*i*-Pr)₄ (1.3 mL, 4.3 mmol, 1.0 equiv.). The mixture was then heated at 100°C for 24h (the colorless solution turned into deep purple). After cooling to room temperature, the clear solution was diluted in toluene (30 mL) and hydrolyzed with aqueous 1M HCl (15.0 mL, 3.6 equiv.) for 4h (until the deep purple solution became yellow). The crude mixture was then concentrated under reduced pressure. The resulting solid was filtered, washed with pentane (60 mL), dissolved in chloroform and filtrate on Celite®. The filtrate was finally concentrated under reduced pressure affording the amine **265** as a hydrochloride salt in 85% yield (yellow powder, 530 mg).



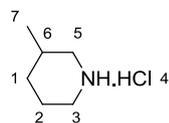
6-azaspiro-[2.5]-octane hydrochloride (265**)** (C₇H₁₃N.HCl, MW = 147.08).²⁴⁴

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 0.48 (s, 4H, 2xCH₂-cyclopropyl), 1.64 (m, 4H, 2xCH₂-CH₂-NH-piperidine), 3.22 (m, 4H, 2xCH₂-CH₂-NH-piperidine). ¹³C NMR (100 MHz, MeOD) δ 12.2, 16.7 (C_q), 32.4, 45.2. MS (CI, NH₃) *m/z* = 112 (MH)⁺.



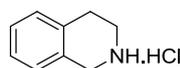
Piperidine hydrochloride (271) (C₅H₁₁N.HCl, MW = 121.07).²⁵⁰

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 1.71 (m, 2H, CH₂CH₂CH₂NH), 1.80 (m, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂NH), 3.14 (m, 4H, 2xCH₂CH₂CH₂NH). ¹³C NMR (100 MHz, MeOD) δ 23.1, 23.7, 45.7. MS (Cl, NH₃) *m/z* = 86 (MH)⁺.



3-methylpiperidine hydrochloride (273) (C₆H₁₃N.HCl, MW = 135.08).²⁵¹

¹H NMR (400 MHz, MeOD) δ 0.99 (d, 3H, *J* = 6.3 Hz, CH₃(7)), 1.23 (dq, 1H, *J* = 12.7 and 2.2 Hz, 1xCH(1)), 1.74 (d, 1H, *J* = 12.1 Hz, 1xCH(2)), 1.81-1.96 (m, 3H, CH(6) and 1xCH(1) and 1xCH(2)), 2.56 (dd, 1H, *J* = 12.3 and 11.8 Hz, 1xCH(5)), 2.87 (dd, 1H, *J* = 12.6 and 12.3 Hz, 1xCH(3)), 3.26 (d, 1H, *J* = 13.3 Hz, 1xCH(5)), 3.32 (d, 1H, 1xCH(3), hidden behind MeOD). ¹³C NMR (100 MHz, MeOD) δ 19.0 (C(7)), 23.4 (C(2)), 30.1 (C(6)), 31.7 (C(1)), 45.1 (C(3)), 51.2 (C(5)). MS (Cl, NH₃) *m/z* = 100 (MH)⁺.



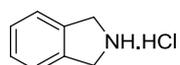
1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline hydrochloride (275) (C₉H₁₁N.HCl, MW = 169.07).²⁵²

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 3.13 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz, CH₂CH₂NH), 3.51 (t, 2H, *J* = 6.3 Hz, CH₂CH₂NH), 4.36 (s, 2H, CH₂NH), 7.75-7.82 (m, 2H, 2xCH_{Ar}), 7.92-8.02 (m, 2H, 2xCH_{Ar}).



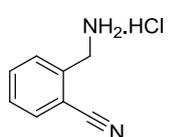
Pyrrolidine hydrochloride (248) (C₄H₉N.HCl, MW = 107.05):

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 2.00 (m, 4H, CH₂CH₂NH), 3.25 (m, 4H, CH₂CH₂NH). ¹³C NMR (100 MHz, MeOD) δ 23.93, 45.49. MS (Cl, NH₃) *m/z* = 72 (MH)⁺.



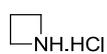
Isoindoline hydrochloride (250) (C₈H₉N.HCl, MW = 155.05).²⁵³

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 4.63 (s, 4H, 2xCH₂NH), 7.36-7.44 (m, 4H, CH_{Ar}). ¹³C NMR (100 MHz, MeOD) δ 51.9, 123.9, 129.9, 135.5 (C_q). MS (Cl, NH₃) *m/z* = 120 (MH)⁺.



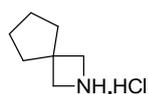
2-(aminomethyl)benzotrile hydrochloride (267) (C₈H₈N₂.HCl, MW = 168.05).²⁴⁵

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 4.83 (s, 2H, CH₂NH₂), 7.65 (t, 1H, *J* = 7.2 Hz, CH_{Ar}), 7.76 (d, 1H, *J* = 7.4 Hz, CH_{Ar}), 7.81 (t, 1H, *J* = 7.4 Hz, CH_{Ar}), 8.13 (d, 1H, *J* = 7.6 Hz, CH_{Ar}). ¹³C NMR (100 MHz, MeOD) δ 52.4, 124.6, 124.9, 129.1 (C_q), 135.1, 145.7 (C_q), 165.8 (C_q). MS (Cl, NH₃) *m/z* = 133 (MH)⁺.



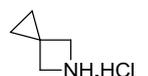
Azetidine hydrochloride (277) (C₃H₇N.HCl, MW = 93.03).²⁵⁴

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 2.06 (m, 2H, CH₂CH₂NH), 3.06 (m, 4H, 2xCH₂CH₂NH). MS (Cl, NH₃) *m/z* = 57 (MH)⁺.



2-azaspiro-[3.4]-octane hydrochloride (279) (C₇H₁₃N.HCl, MW = 147.08):

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 1.63-1.68 (m, 4H), 1.73-1.80 (m, 4H), 3.09 (s, 4H). ¹³C NMR (100 MHz, MeOD) δ 25.4, 34.2, 44.6 (C_q), 64.8.

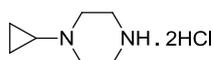


5-azaspiro-[2.3]-hexane hydrochloride (281) (C₅H₉N.HCl, MW = 119.05):

¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 0.86 (s, 4H, 2xCH₂-cyclopropyl), 3.07 (s, 4H, 2xCH₂NH). ¹³C NMR (100 MHz, MeOD) δ 12.2, 15.3 (C_q), 44.6.

*Procedure for the synthesis of 1-cyclopropylpiperazine dihydrochloride **284** from 2,2'-(cyclopropylazanediyl)diacetonitrile **287**:*

To a 100 mL two necked round-bottom flask equipped with a reflux condenser was dissolved **287** (3.0 g, 22.2 mmol, 1.0 equiv.) in 21.0 mL of toluene. Then, PMHS (8.0 mL, 134.1 mmol, 6.0 equiv.) and Ti(Oi-Pr)₄ (8.0 mL, 26.7 mmol, 1.2 equiv.) were added and the mixture was heated to 100°C overnight (the solution turned to deep purple). Since **287** was not completely consumed (judging from ¹H NMR spectrum), an additional amount of PMHS (4.0 mL, 67.1 mmol, 3.0 equiv.) and Ti(Oi-Pr)₄ (4.0 mL, 13.4 mmol, 0.6 equiv.) were added for a 15h extra stirring time at 100°C. The mixture was then cooled to room temperature and diluted in dichloromethane (60 mL). Aqueous 10M NaOH (30.0 mL, 13.5 equiv.) was added carefully [caution: exothermic reaction] and the solution was stirred at r.t. for 2h (until the solution becomes red). The aqueous layer was then extracted with dichloromethane (3 x 60 mL). The organic layers were combined and distilled (100°C, 0.01 mbars) to collect the desired free amine in the distillate. 1-cyclopropylpiperazine dihydrochloride **284** was precipitated after addition of 12.0 mL of 2M HCl-Et₂O (24.0 mmol, 1.1 equiv.). Finally, filtration allowed the isolation of **284** in 9% yield (390 mg, white powder).



1-cyclopropylpiperazine dihydrochloride (284) (C₇H₁₄N₂.2HCl, MW = 198.07):²⁴⁷

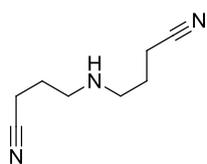
¹H NMR (300 MHz, MeOD) δ 0.97-1.04 (m, 2H, CHH-CHH-cyclopropyl), 1.25-1.31 (m, 2H, CHH-CHH-cyclopropyl), 3.05-3.09 (m, 1H, CH-cyclopropyl), 3.64-3.73 (m, 4H, 2xCH₂-CH₂-NH-piperazine), 3.76-3.86 (m, 4H, 2xCH₂-CH₂-NH-piperazine). ¹³C NMR (100 MHz, MeOD) δ 4.8, 40.3, 42.1, 50.5. MS (CI, NH₃) m/z = 127 (MH)⁺.

Succinonitrile – hydrogenation

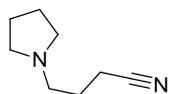
*Typical procedure for the reduction of succinonitrile **245** using H_2 as reducing agent and Pd/C as catalyst (Tableau 32, entrée 1):*

Succinonitrile **245** (300 mg, 3.7 mmol, 1.0 equiv.), methanol (10.0 mL) and Pd/C (30.0 mg, 0.5 mol% Pd) were mixed together in a 50 mL steel autoclave. The autoclave was first flushed with argon then with hydrogen three times. The solution was then stirred at r.t. under 10 bars of hydrogen for 24 h. After filtration, an aliquot was analyzed by GC-MS that contained a mixture of **261** (54%), **262** (35%) and **263** (11%).

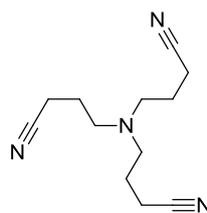
(Tableau 32, entrée 2: methanol (50 mL), r.t.). (Tableau 32, entrée 3: methanol (50 mL), 100 mL).



4,4'-azanediyl dibutanenitrile (261) ($C_8H_{13}N_3$, MW = 151.11):
GC-MS (EI) m/z = 151 [M^+], 97 [$M^+ - C_2H_4CN$].



4-(pyrrolidin-1-yl)butanenitrile (262) ($C_8H_{14}N_2$, MW = 138.12):
GC-MS (EI) m/z = 138 [M^+], 84 [$M^+ - C_2H_4CN$].



4,4',4''-nitrilotributanenitrile (263) ($C_{12}H_{18}N_4$, MW = 218.15)
GC-MS (EI) m/z = 164 [$M^+ - C_2H_4CN$].

6. Références bibliographiques

- ²⁰⁴ (a) O'Hagan, D. *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 435-446. (b) Bates, R.; Sa-Ei, K. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 5957-5978. (c) Lawrence, A. K.; Gademann, K. *Synthesis* **2008**, 331-351. (d) Lopez, M. D.; Cobo, J.; Nogueras, M. *Curr. Org. Chem.* **2008**, *12*, 718-750. (e) Michael, J. P. *Nat. Prod. Rep.* **2008**, *25*, 139-165.
- ²⁰⁵ (a) Rubiralta, M.; Giralt, E.; Diez, A. *Piperidine: Structure, Preparation, Reactivity and Synthetic Applications of Piperidine and its Derivatives*; Elsevier Science Publishers B. V.; 1991; pp 2-23. (b) Hassner, A. *Small Ring Heterocycles Part 2: Azetidines, β -Lactams, Diazetidines and Diaziridines*; John Wiley & Sons, Inc.; 1983; Vol. 42, pp 10-32. (c) Baliah, V.; Jeyaraman, R.; Chandrasekaran, L. *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 379-423. (d) Bailey, P. D.; Millwood, P. A.; Smith, P. D. *Chem. Commun.* **1998**, 633-640. (e) Brandi, A.; Cicchi, S.; Cordero, F. M. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 3988-4035.
- ²⁰⁶ [Ni] (a) Adkins, H.; Kuick, L. F.; Farlow, M.; Wojcik, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1934**, *56*, 2425-2427. (b) Srivastava, S.; Minore, J.; Cheung, C. K.; Le Noble, W. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *50*, 394-396. (c) Zelinsky, N.; Borisoff, P. *Chem. Ber.* **1924**, *57*, 150-153. (d) Hamilton, T. S.; Adams, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1928**, *50*, 2260-2263. (e) Falini, G.; Gualandi, A.; Savoia, D. *Synthesis* **2009**, 2440-2446.
- ²⁰⁷ (a) Donohoe, T. J.; Guyo, P. M.; M. Helliwell. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 435-438. (b) Subba Rao, G. S. R. *Pure Appl. Chem.* **2003**, *75*, 1443-1451. (c) Gourlay, B. S.; Ryan, J. H.; Smith, J. A. *Beilstein Journal of Organic Chemistry* **2008**, *4*, No. 3.
- ²⁰⁸ Hou, G.-H.; Xie, J.-H.; Yan, P.-C.; Zhou, Q.-L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 1366-1367.
- ²⁰⁹ (a) Moffett, R. B.; White, J. L. *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 407-413. (b) Bettoni, G.; Cellucci, C.; Berardi, F. *Journal of Heterocyclic Chemistry*, **1980**, *17*, 603-605. (c) Zhu, H.-J.; Lu, K.-T.; Sun, G. R.; He, J.-B.; Li, H.-Q.; Pittman, Jr. C. U. *New J. Chem.*, **2003**, *27*, 409-413. (d) Roh, K. R.; Yoo, J. S.; Choi, H.-Y.; Lee, Y.-J. *Patent No.; WO 2007/011162*, 25 Jan. 2007.
- ²¹⁰ Ju, Y.; Varma, R. S. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 135-141.
- ²¹¹ Doctorovich, F.; Trapani, C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4635-4638.
- ²¹² (a) Gandon, V.; Bertus, P.; Szymoniak, J. *Synthesis*, **2002**, 1115-1120. (b) Xu, F.; Simmons, B.; Reamer, R. A.; Corley, E.; Murry, J.; Tschauen, D. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 312-315.
- ²¹³ (a) Fujita, K.-I.; Fujii, T.; Yamaguchi, R. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 3525-3528. (b) Sato, M.; Gunji, Y.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Synthesis*, **2004**, 1434-1438. (c) de Figueiredo, R. M.; Fröhlich, R.; Christmann, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4147-4154. (d) Hamid, M. H. S. A.; Allen, C. L.; Lamb, G. W.; Maxwell, A. C.; Maytum, H. C.; Watson, A. J. A.; Williams, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 1766-1774.
- ²¹⁴ Schomaker, J. M.; Bhattacharjee, S.; Yan, J.; Borhan, B. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 1996-2003.
- ²¹⁵ (a) Han, X.; Widenhoefer, R. A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 1747-1749. (b) Bender, C. F.; Widenhoefer, R. A. *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 5303-5305. (c) Liu, Z.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 1570-1571. (d) Hesp, K. D.; Stradiotto, M. *Org. Lett.*, **2009**, *11*, 1449-1452. (e) Zhang, G.; Cui, L.; Wang, Y.; Zhang, L. *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132*, 1474-1475. (f) Rosen, B. R.; Ney, J. E.; Wolfe, J. P. *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 2756-2759.
- ²¹⁶ Trost, B. M.; Maulide, N.; Livingston, R. C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 16502-16503.
- ²¹⁷ (a) Zhang, Z.; Liu, C.; Kinder, R. E.; Han, X.; Qian, H.; Widenhoefer, R. A. *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 9066-9073. (b) LaLonde, R. L.; Sherry, B. D.; Kang, E. J.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 2452-2453.
- ²¹⁸ Guérinot, A.; Serra-Muns, A.; Gnam, C.; Bensoussan, C.; Reymond, S.; Cossy, J. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 1808-1811.
- ²¹⁹ [Pd] (a) Zhao, L.; Lu, X.; Xu, W. *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 4059-4063. (b) Welbes, L. L.; Lyons, T. W.; Cychosz, K. A.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 5836-5837. [Ru] (c) Mori, M.; Saito, N.; Tanaka, D.; Takimoto, M.; Sato, Y. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 5606-5607. (d) Terada, Y.; Arisawa, M.; Nishida, A. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 4063-4067. (e) Monnier, F.; Vovard-Le Bray, C.; Castillo, D.; Aubert, V.; Dérien, S.; Dixneuf, P. H.; Toupet, L.; Ienco, A.; Mealli, C. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 6037-6049. [In] (f) Hayashi, N.; Shibata, I.; Baba, A. *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 4981-4983. [Ir] (g) Shibata, T.; Toshida, N.; Yamasaki, M.; Maekawa, S.; Takagi, K. *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 9974-9979.
- ²²⁰ Cyclisation de Pauson-Kandt par d'autres métaux. Voir : (a) Park, K. H.; Song, S. U.; Chung, Y. K. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 2827-2830. (b) Deng, L.-J.; Liu, J.; Huang, J.-Q.; Hud, Y.; Chen, M.; Lan, Y.; Chen, J.-H. A. Lei, Z. Yang, *Synthesis*, **2007**, 2565-2570. (c) Kim, D. E.; Kim, I. S.; Ratovelomanana-Vidal, V.; Genêt, J.-P.; Jeong, N. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 7985-7989.
- ²²¹ (a) Shanks, D.; Berlin, S.; Besev, M.; Ottosson, H.; Engman, L. *J. Org. Chem.*, **2004**, *69*, 1487-1491. (b) Gandon, L. A.; Russel, A. G.; Güveli, T.; Brodewolf, A. E.; Kariuki, B. M.; Spencer, N.; Snaith, J. S. *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 5198-5207.

- ²²² (a) Cope, A. C.; Burrows, W. D. *J. Org. Chem.* **1965**, *30*, 2163-2165. (b) Cope, A. C.; Burrows, W. D. *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3099-3103.
- ²²³ Nishimura, T.; Yasuhara, Y.; Hayashi, T. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 5164-5166.
- ²²⁴ (a) Srihari, P.; Yaragorla, S. R.; Basu, D.; Chandrasekhar, S. *Synthesis*, **2006**, 2646-2648. (b) Fukuzawa, S.-i.; Oki, H. *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 1747-1750. (c) Zeng, W.; Chen, G.-Y.; Zhou, Y.-G.; Li, Y.-X. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 750-751. (d) Saito, S.; Tsubogo, T.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 5364-5365. (e) Davoren, J. E.; Gray, D. L.; Harris, A. R.; Nason, D. M.; Xu, W. *Synlett*, **2010**, 2490-2492.
- ²²⁵ (a) Bailey, P. D.; Brown, G. R.; Korber, F.; Reed, A.; Wilson, R. D. *Tetrahedron: Asym.* **1991**, *2*, 1263-1282. (b) Matsumura, Y.; Nakamura, Y.; Maki, T.; Onomura, O. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7685-7689.
- ²²⁶ Oura, I.; Shimizu, K.; Ogata, K.; Fukuzawa, S.-i. *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 1752-1755.
- ²²⁷ Bailey, P. D.; Smith, P. D.; Pederson, F.; Clegg, W.; Rosair, G. M.; Teat, S. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1067-1070.
- ²²⁸ (a) Krow, G. R.; Lin, G.; Yu F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 590-595. (b) Wang, C.; Tunge, J. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3211-3214. (c) Métro, T.-X.; Pardo, D. G.; Cossy, J. *J. Org. Chem.*, **2007**, *72*, 6556-6561.
- ²²⁹ Couty, F.; Durrat, F.; Prim, D. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5209-5212.
- ²³⁰ (a) Ansmann, A.; Benisch, C. *US Patent No. 0120115*, 26 Jun. 2003. (b) Marion, P. *Patent No. WO 2009/121704*, 8 Oct. 2009.
- ²³¹ Serra, M.; Salagre, P.; Cesteros, Y.; Medina, F.; Sueiras, J. E. *J. Catal.* **2002**, *209*, 202-209 et références citées.
- ²³² (a) Medina, F.; Salagre, P.; Sueiras, J. E.; Fierro, J. L. G. *J. Mol. Catal.* **1991**, *68*, L17-L20. (b) Cordier, G.; Fouilloux, P.; Laurain, N.; Spindler, J. F. *Fr. Demande N° 2722784*, 26 Jan. 1996. (c) Roccatti, P.; Letourneur, D.; Philippe, D. *Fr. Demande N° 2905948*, 21 Mar. 2008. (d) Letourneur, D.; Leconte, P.; Spindler, J.-F.; Lermusiaux, P.; Boschat, V. *PCT Int. Appl. N° 2009/043906*, 09 Apr. 2009.
- ²³³ Pour la réduction de l'adiponitrile en 1,6-hexanediamine par un catalyseur de rhodium, voir : Alini, S.; Bottino, A.; Capannelli, G.; Carbone, R.; Comite, A.; Vitulli, G. *J. Mol. Catal. A: Chemical* **2003**, *206*, 363-370.
- ²³⁴ (a) Weigert, F. J. *US Patent N° 5237088*, 17 Aug. 1993. (b) Medina, F.; Salagre, P.; Sueiras, J. E. *J. Mol. Catal.* **1993**, *81*, 387-395. (c) Ionkin A. S. *U.S. Pat. Appl. Publ. N° 2003/0065209*, 03 Apr. 2003. (d) Zhao, L.; Wang, C. Y.; Chen, J. X.; J. Y. Zhang, *Chinese Chem. Lett.* **2007**, *18*, 685-688.
- ²³⁵ Autres catalyseurs utilisés pour la réduction de l'adiponitrile en 6-amino-hexanenitrile, voir: [Rh] (a) Mares, F.; Galle, J. E.; Diamond, T. E.; Regina, F. J. *J. Catal.* **1988**, *112*, 145-156. (b) Alini, S.; Bottino, A.; Capannelli, G.; Comite, A.; Paganelli, S. *Appl. Catal. A: General* **2005**, *292*, 105-112. [Ru] (c) Chatterjee, M.; Sato, M.; Kawanami, H.; Yokoyama, T.; Suzuki, T.; Ishizaka, T. *Adv. Synth. Catal. (Abstract)* **2010**, *352*, 2394-2398.
- ²³⁶ (a) Schultz, H. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 2666-2667. (b) Medina, F.; Salagre, P.; Sueiras, J.-E.; Fierro, J.-L. G. *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **1994**, *90*, 1455-1459. (c) Hoffer, B. W.; Schoenmakers, P. H. J.; Mooijman, P. R. M.; Hamminga, G. M.; Berger, R. J.; van Langeveld, A. D.; Moulijn, J. A. *Chem. Eng. Sci.* **2004**, *59*, 259-269.
- ²³⁷ (a) Nakamura, K.; Takagawa, M. *Japanese Patent No. 08-020574*, 23 Jan. 1996. (b) Bertrand, I.; Capet, M.; Lecomte, J.-M.; Levoin, N.; Ligneau, X.; Poupardin-Olivier, O.; Robert, P.; Schwartz, J.-C.; Labeeuw, O. *Patent WO/2006/117609*, 9 Nov. 2006.
- ²³⁸ Newson, E. J.; Truong, T.-B. *Patentschrift (Switz.) No 654576*, 28 Feb. 1986.
- ²³⁹ Souvie, J.-C.; Fugier, C.; Lecouve J.-P. *Eur. Pat. Appl. N° 1127876*, 29 Aug. 2001.
- ²⁴⁰ Shan-Yen, C.; Shi-Hsin, R.K. *US Patent No.2010/0152452*, 17 Jun. 2010.
- ²⁴¹ Calas, R. *Sur Quelques Aspects de la Réactivité des Hydrogénosilanes en Chimie Organique* **1966**, 61-79.
- ²⁴² [Rh] (a) Corriu, R. J. P.; Moreau, J. J. E.; Pataud-Sat, M. *J. Organomet. Chem.* **1982**, *228*, 301-308. [Fe] (b) Corriu, R. J. P.; Moreau, J. J. E.; Pataud-Sat, M. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 3374-3376. (c) Corriu, R. J. P.; Moreau, J. J. E.; Pataud-Sat, M. *Organomet.* **1985**, *4*, 623-629.
- ²⁴³ Kang, Y.; Kang, S. O.; Ko, J. *Organometallics* **1999**, *18*, 1818-1820 et *Organometallics* **2000**, *19*, 1216-1224.
- ²⁴⁴ (a) Najer, H.; Giudicelli, R.; Sette, J. *Bull. Chem. Soc. Fr.* **1964**, *10*, 2572-2581. (b) Les Laboratoires Dausse *Fr Patent FR M3013, 19650125*, 21 Dec. 1964. (c) Bolton, G. L.; Hutchings, R. H.; Kohrt, J. T.; Park, W. K. C.; Van Huis, C. A. *PCT Int. Appl. WO 2008/084300 A1*, 17 Jul. 2008. (d) Schwink, L.; Stengelin, S.; Gossel, M.; Haack, T.; Lennig, P. *PCT Int. Appl. WO 2009/021740 A2*, 19 Feb. 2009. (e) Abeywardane, A.; Cogan, D.; Choi, Y.; Gao, D. A.; Goldberg, D. R.; Heim-Riether, A.; Miller, C. A.; Ramsden, P. D.; Smith Keenan, L. L.; Snow, R. J.; Yu, Y. *PCT Int. Appl. WO 2009/126675 A1*, 15 Oct. 2009.
- ²⁴⁵ Carroll, W. A.; Perez-Medrano, A.; Florjancic, A. S.; Nelson, D. W.; Peddi, S.; Bunnelle, E. M.; Hirst, G. C.; Li, B. *Patent No. WO 2005/111003*, 24 Nov. 2005.
- ²⁴⁶ (a) Taracido, I. C.; Harrington, E. M.; Hersperger, R.; Lattmann, R.; Miltz, W.; Weigand, K. *U.S. Patent No 0291942*, 26 Nov. 2009. (b) Lebsack, A. D.; Rech, J. C.; Branstetter, B. J.; Hawryluk, N. A.; Merit, J. E.; Allison, B.; Rynberg, R.; Buma, J.; Rizzolio, M.; Swanson, N.; Ao, H.; Maher, M. P.; Herrmann, M.; Freedman, J.; Scott, B. P.; Luo, L.; Bhattacharya, A.; Wang, Q.; Chaplan, S. R.; Wickenden, A. D.; Breitenbucher J. G.

Bioorg. Med. Chem. Lett. **2010**, *20*, 7142-7146. (c) Santillan Jr., A.; McClure, K. J.; Allison, B. D.; Lord, B.; Boggs, J. D.; Morton, K. L.; Everson, A. M.; Nepomuceno, D.; Letavic, M. A.; Lee-Dutra, A.; Lovenberg, T. W.; Carruthers, N. I.; Grice, C. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6226-6230. (d) Tong, L.; Lavey, B. J.; Shankar, B. B.; Kim, S.-H.; Yu, W.; Zlowski, J. A.; Wong, M. K. C.; Chen, L.; Zhou, G.; Rizvi, S. K.; Feltz, R.; Kosinski, A. M.; Yang, D.-Y.; Dai, C.; Fire, L.; Girjavallabhan, V. M.; Li, D.; Popovici-Muller, J.; Richard, J. E.; Rosner, K. E.; Siddiqui, M. A.; Yang, L. *PCT Int. Appl. WO/2010/054278*, 14 May 2010.

²⁴⁷ Choudhury, A.; Grimm, J. S.; Sorgi, K. L.; Palmer, D.; Liu, J. *PCT Int. Appl. N° 2008/076685*, 26 Jun. 2008.

²⁴⁸ (a) Diez-Barra, E.; de la Hoz, A.; Moreno, A.; Sanchez-Verdu, P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1991**, 2593-2596. (b) Shintani, R.; Murakami, M.; Tsuji, T.; Tanno, H.; Hayashi, T. *Org. Lett. (supporting information)* **2009**, *11*, 5642-5645.

²⁴⁹ Moussaoui, Y.; Ben Salem, R. *C. R. Chimie* **2007**, *10*, 1162-1169.

²⁵⁰ Cheng, C.; Sun, J.; Xing, L.; Xu, J.; Wang, X.; Hu, Y. *J. Org. Chem. (supporting information)* **2009**, *74*, 5671-5674.

²⁵¹ Gädda, T. M.; Yu, X.-Y.; Miyazawa, A. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 1249-1253.

²⁵² Costanzo, M. J.; Patel, M. N.; Petersen, K. A.; Vogt, P. F. *Tetrahedron Lett. (supplementary data)* **2009**, *50*, 5463-5466.

²⁵³ Xu, F.; Simmons, B.; Reamer, R. A.; Corley, E.; Murry, J.; Tschaen, D. *J. Org. Chem. (supporting information)*, **2008**, *73*, 312-315.

²⁵⁴ Lo, Y. S.; Causey, D. H.; Shamblee, D. A.; Mays, R. P. *Eur. Pat. Appl. N° 279543*, 24 Aug. 1988.

CONCLUSION GENERALE

CONCLUSION GENERALE

L'objectif de cette thèse était d'explorer les potentialités offertes par des réducteurs de type hydrosiloxanes dans le but de trouver des substituts aux hydrures d'aluminium et de bore pour la réduction de fonctions organiques. Pour ce faire, la stratégie planifiée visait à l'emploi d'huiles silicones à motif Si-H tels que le TMDS ou le PMHS (avec des quantités les plus proches de la stœchiométrie de la fonction à réduire), de métaux de transition peu ou non-toxiques (si possible en quantité catalytique) et de solvants peu toxiques tels que le toluène ou des alcanes (si possible des réactions sans solvant pourront être envisagées). Dans ce mémoire, nous nous sommes limités à l'étude de la réduction des fonctions amides et nitriles.

Dans une première partie, nous avons étudié et développé le système TMDS/Ti(O*i*-Pr)₄ pour la réduction des amides tertiaires et secondaires en aldéhydes. Après un travail d'optimisation, nous avons utilisé ce système pour la transformation d'amides tertiaires aromatiques et aliphatiques ainsi qu'un amide secondaire aromatique en aldéhydes avec des rendements bons à excellents. Cependant, la réduction d'amides primaires par ce système réducteur n'a pas donné l'aldéhyde attendu mais l'amine primaire correspondante. Nous avons alors développé un système associant du PMHS et du Ti(O*i*-Pr)₄ pour réduire des amides primaires aromatiques et aliphatiques en amines primaires, *via* la formation d'un nitrile, avec d'excellents rendements.

Dans une deuxième partie, nous avons montré que la fonction nitrile pouvait être réduite en amine primaire par les systèmes TMDS/Ti(O*i*-Pr)₄ et PMHS/Ti(O*i*-Pr)₄. Nous avons d'ailleurs optimisé ces deux systèmes pour transformer des nitriles aromatiques et aliphatiques en amines primaires avec de très bons rendements. Nous avons aussi découvert et étudié un système associant du TMDS et du V(O)(O*i*-Pr)₃ pour la réduction sélective de nitriles aromatiques et aliphatiques en aldéhydes. Des rendements modestes à bons ont été obtenus sauf pour les nitriles possédant des groupements brome et nitro qui n'ont pas été réduits.

Dans une troisième partie, nous avons appliqué le système PMHS/Ti(O*i*-Pr)₄ pour la synthèse d'hétérocycles azotés saturés possédant un intérêt particulier pour nos partenaires industriels. En réduisant des composés dinitriles, nous avons pu synthétiser *via* une réaction d'alkylation réductrice intramoléculaire, des dérivés de la pipéridine, pyrrolidine et azétidine en une étape.

Cette transformation s'est avérée être particulièrement originale et innovante pour la formation d'azétidines à partir de malononitriles.

Dans cette thèse, les systèmes développés ont atteint les objectifs fixés dans le cahier des charges puisqu'ils utilisent tous un hydrosiloxane avec des quantités proche de la stoechiométrie de la fonction à réduire (sauf dans le cas du système $\text{TMDS}/\text{V}(\text{O})(\text{O}i\text{-Pr})_3$), des complexes de titane et de vanadium qui génèrent en fin de réaction des oxydes métalliques peu ou non-toxiques et des solvants peu toxiques tels que le toluène et le méthylcyclohexane. Néanmoins, les quantités stoechiométriques de métaux utilisées peuvent être considérées comme une limite dans l'application de ces systèmes. La recherche de nouveaux complexes métalliques (screening de métaux, design de ligands...) employés en quantités catalytiques pourrait donc faire l'objet d'un travail supplémentaire d'optimisation. Ce travail de recherche pourrait également être complété par des études mécanistiques approfondies qui permettraient de déterminer, comprendre et cerner les limites et les applications possibles de ces systèmes.

Les travaux de recherche réalisés au cours de cette thèse ne constituent pas une fin en soi. Ils sont la continuité d'un travail commencé depuis plusieurs années au laboratoire CASYEN. En effet, ce dernier a exploité les réactivités du TMDS et du PMHS pour la réduction d'oxydes de phosphine en phosphines,²⁵⁵ de groupements nitro en amines,²⁵⁶ d'acétals en éthers²⁵⁷ mais aussi, comme nous venons de l'exposer dans cette thèse, d'amides tertiaires et secondaires en aldéhydes,²⁵⁸ d'amides primaires en amines,²⁵⁹ de nitriles en amines²⁶⁰ et en aldéhydes et enfin de dinitriles en hétérocycles azotés saturés. Aujourd'hui encore, la mise au point de nouveaux systèmes plus performants, sélectifs, catalytiques, originaux et innovants sont à l'étude. Nous espérons ainsi que ces travaux de recherche permettront de constituer un complément utile aux travaux décrits dans la littérature pour le développement de nouvelles transformations chimio-, régio- et stéréosélectives (Schéma 86).

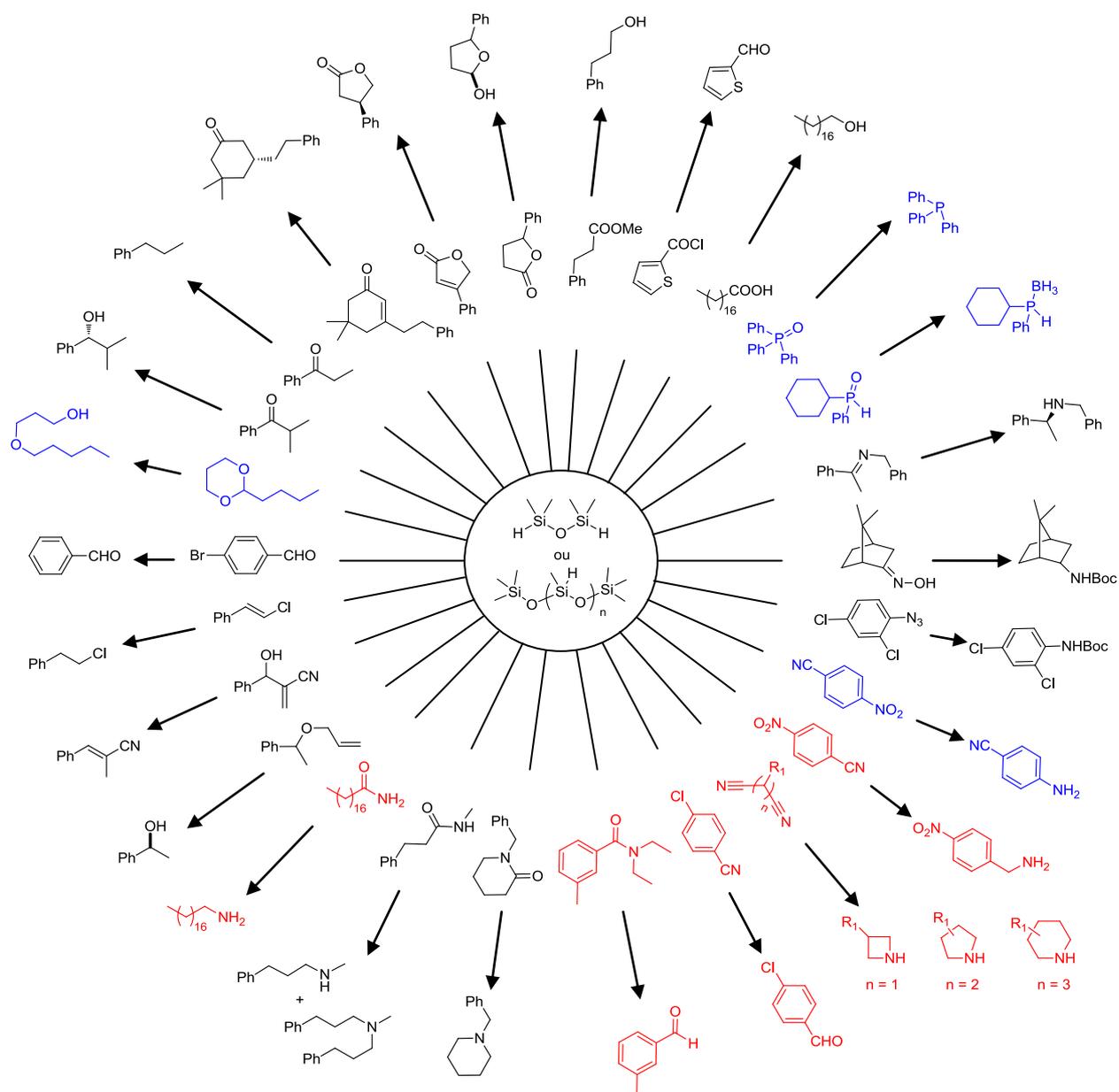


Schéma 86. Schéma représentant les différentes transformations qui ont été décrites dans la littérature en utilisant du TMDS ou du PMHS comme source d'hydrures. Code couleur : (noir) transformations décrites dans la littérature, (bleu) transformations étudiées ou à l'étude au laboratoire, (rouge) transformations discutées dans cette thèse.

²⁵⁵ (a) Berthod, M.; Favre-Réguillon, A.; Mohamad, J.; Mignani, G.; Docherty, G.; Lemaire, M. *Synlett.* **2007**, *10*, 1545. (b) Berthod, M.; Lemaire, M.; Favre-Réguillon, A.; Mignani, G. *PCT Int. Appl. N° 2008/080833*, 2008. (c) Petit, C.; Favre-Réguillon, A.; Albela, B.; Bonneviot, L.; Mignani, G.; Lemaire, M. *Organometallics* **2009**, *28*, 6379-6382. (d) Petit, C.; Favre-Réguillon, A.; Mignani, G.; Lemaire, M. *Green Chem.* **2010**, *12*, 326-330.

²⁵⁶ (a) Pehlivan, L.; Métay, E.; Laval, S.; Dayoub, W.; Demonchaux, P.; Mignani, G.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1939-1941. (b) Pehlivan, L.; Métay, E.; Laval, S.; Dayoub, W.; Demonchaux, P.; Mignani, G.; Lemaire, M. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 1971-1976.

²⁵⁷ Shi, Y.; Dayoub, W.; Chen, G. R.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 1281-1283.

²⁵⁸ Laval, S.; Dayoub, W.; Favre-Reguillon, A.; Demonchaux, P.; Mignani, G.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 2092-2094.

²⁵⁹ Laval, S.; Dayoub, W.; Pehlivan, L.; Métay, E.; Favre-Réguillon, A.; Delbrayelle, D.; Mignani, G.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4072-4075.

²⁶⁰ Laval, S.; Dayoub, W.; Favre-Reguillon, A.; Berthod, M.; Demonchaux, P.; Mignani, G.; Lemaire, M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 7005-7007.

Nouveaux systèmes réducteurs utilisant des hydrosiloxanes comme substitués des hydrures d'aluminium et de bore. Application à la réduction des fonctions amides et nitriles

Ces dernières années, les recherches industrielles et académiques ont connu des bouleversements sans précédents liés à la notion de Développement Durable. Les exigences en matière de santé et d'environnement ont poussé les chimistes à concevoir des produits et procédés chimiques qui permettent de réduire ou d'éliminer les substances dangereuses. Les travaux de recherche décrits dans cette thèse s'inscrivent dans ce contexte et concernent la mise au point de nouveaux systèmes réducteurs utilisant des hydrosiloxanes comme substitués des hydrures d'aluminium et de bore.

Dans cet objectif, des systèmes associant le 1,1,3,3-tétraméthylidisiloxane (TMDS) ou le polyméthylhydrosiloxane (PMHS) avec des complexes de titane ou de vanadium ont été développés pour la réduction des fonctions amides et nitriles. La nature de l'association hydrosiloxane – métal et du substrat étudié a joué un rôle important sur la performance et la sélectivité des réactions mises en œuvre. D'une part, les réductions sélectives d'amides (tertiaires et secondaires) et de nitriles en aldéhydes ont été réalisées respectivement en présence du tétraisopropylate de titane(IV) et du trisopropylate d'oxyde de vanadium(V). D'autre part, les réductions d'amides primaires et de nitriles ont conduit aux amines primaires en présence de tétraisopropylate de titane(IV).

Enfin, ces systèmes réducteurs ont été utilisés pour la synthèse d'hétérocycles azotés saturés. La réduction de composés dinitriles donne lieu à une réaction d'alkylation réductrice intramoléculaire qui conduit à la formation de dérivés de la pipéridine, de la pyrrolidine et de l'azétidine en une étape.

New reducing systems using hydrosiloxanes as substitués for aluminum and boron hydrides. Application to the reduction of amides and nitriles

In recent years, industrial and academic researches have experienced unprecedented changes related to the concept of sustainable development. Health and environment new requirements have prompted chemists to develop chemical products and processes that reduce or eliminate hazardous substances. The research work described in this thesis is focused on the development of new reducing systems using hydrosiloxanes as substitués for aluminum and boron hydrides.

In order to achieve this goal, reducing systems combining 1,1,3,3-tetramethyldisiloxane (TMDS) or polymethylhydrosiloxane (PMHS) with titanium or vanadium complexes have been developed for the reduction of amides and nitriles. The nature of both the association "hydrosiloxane – metal" as well as the studied substrate played an important role on the performance and the selectivity of the reaction. On the one hand, selective reductions of amides (tertiary and secondary) and nitriles to aldehydes were carried out respectively in the presence of titanium(IV) tetraisopropoxide and vanadium(V) trisopropoxide oxide. On the other hand, reductions of amides (primary) and nitriles afforded the corresponding primary amines in the presence of titanium(IV) tetraisopropoxide.

Finally, these systems have been applied for the synthesis of saturated *N*-heterocycles. Reduction of dinitrile compounds led, in one step, to piperidine, pyrrolidine and azetidine derivatives through an intramolecular reductive alkylation reaction.

DISCIPLINE : Chimie

MOTS-CLES : 1,1,3,3-tétraméthylidisiloxane, polyméthylhydrosiloxane, tétraisopropylate de titane(IV), trisopropylate d'oxyde de vanadium(V), réduction, nitriles, amides, amines, aldéhydes, pipéridines, pyrrolidines, azétidines.

KEY-WORDS : 1,1,3,3-tetramethyldisiloxane, polymethylhydrosiloxane, titanium(IV) tetraisopropoxide, vanadium(V) trisopropoxide oxide, reduction, nitriles, amides, amines, aldehydes, piperidines, pyrrolidines, azetidines.

Institut de Chimie et Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires (ICBMS)
Laboratoire de Catalyse, Synthèse et Environnement (CASYEN)
UMR 5246 CNRS - Université Claude Bernard Lyon 1
Domaine scientifique de la Doua - Bât. CPE (Curien 308) - 2^{ème} et 3^{ème} étage
43 boulevard du 11 novembre 1918 - F-69622 Villeurbanne cedex France