



THESE

Présentée pour obtenir le titre de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE BOURGOGNE

Mention Chimie

Par

Stéphanie Toulot

Utilisation de complexes de titane pour la formation de dérivés azotés: Synthèses d'homoallylamines et d'amidines

Soutenue le 11 avril 2011 devant la commission d'examen :

Dr Olivier Lavastre	Université de Rennes 1	Rapporteur
Dr David Semeril	Université Louis Pasteur de Strasbourg	Rapporteur
Pr Gerhard Erker	Université de Münster (Allemagne)	Examineur
Pr Pierre Harvey	Université de Sherbrooke (Canada)	Examineur
Pr Franck Denat	Université de Bourgogne	Examineur
Pr Pierre Le Gendre	Université de Bourgogne	Directeur de thèse

Remerciements

Je tiens tout d'abord à remercier chaleureusement les membres du jury d'avoir accepté de participer à la commission d'examen. Cette soutenance de thèse aura été pour moi un honneur de rencontrer le Dr O. Lavastre et le Dr D. Semeril et de retrouver le Pr G. Erker, le Pr P. Harvey et le Pr F. Denat. Je les remercie profondément d'avoir jugé ses travaux.

Merci également au Pr Pierre Le Gendre pour m'avoir accueillie au sein de son équipe et pour avoir encadré ce travail de thèse. Je remercie le Dr Virginie Comte pour son aide durant mes travaux et la rédaction de ce manuscrit.

Je tiens également à remercier chaleureusement le Dr Michel Picquet et le Dr Ewen Bodio dont la gentillesse, la bonne humeur et les conseils m'ont permis de mener ces travaux à leurs termes.

Mes sincères remerciements vont aussi à tous ceux qui ont analysés les bons comme les moins bons résultats de mes expériences. Merci au Dr Philippe Richard pour les DRX, à Marie-Jo pour la spectrométrie de masse, à Marcel Soustelle pour les analyses élémentaires, merci d'y avoir consacré du temps.

Je remercie également toutes les personnes que j'ai côtoyées durant ces trois années de thèse et qui m'ont aidé dans mes travaux. Merci à Cédric, Didier, Pavan, Nico Sok (fournisseur officiel de cyclame et de blagues inattendues) et Louis (le fan de foot le plus démonstratif que j'ai rencontré) pour leur collaboration active.

Je tiens tout particulièrement à remercier le Pr Sylvain Jugé pour ses précieux conseils et son soutien. Merci aussi à toute son équipe, Raluca, Arnaud, Mathieu, Pauline, Marie-Joëlle, Fanny, Naïma (mention spéciale pour tes pâtisseries orientales), Christophe et Jérôme (qui est probablement le seul à avoir vu Pump up the volume).

Je souhaite remercier les gens travaillant à d'autres étages que le deuxième (si si, il y en a) et que j'ai eu la chance de rencontrer. Merci à Claire et Guillaume pour leur sympathie (et pour avoir partagé la même galère des TP de chimie) et à toute l'équipe du LIMRES. Merci aussi à l'équipe du troisième étage, André, Sophal et Malik pour votre gentillesse. Merci aussi à Christophe qui m'a prouvé que geek et motard faisait bon ménage.

Je tiens sincèrement à remercier mes collègues de labo qui m'ont aidé et supporté pendant ces trois ans. Merci aux petits jeunes, Benoît (si si Jude Law est une t...), Vincent (tu les as suivis mes flots de conseils?), Margot quelqu'un qui apprécie Starbucks (et qui est donc forcément quelqu'un de bien), Semra pour nos intéressantes conversations et qui a gagné tout mon respect le jour où elle a mis en place les soirées bières. Merci aussi au (moins jeune) Pr Claude Moïse pour ses conseils et sa disponibilité ainsi que pour ses remarques qu'on oublie rarement.

Le travail effectué au laboratoire ne m'a pas seulement permis d'obtenir mon doctorat mais aussi de rencontrer des collègues que j'ai la chance aujourd'hui d'appeler mes amis. Je tiens à vous remercier tous pour votre présence, votre soutien et votre bonne humeur car grâce à vous ma thèse est remplie de bons souvenirs. Merci aux ptit's choux Christine et Etienne (David Bowie vous salue), merci à Hugo pour ses débats acharnés et Annaëlle pour son énergie et

son grain de folie. Merci beaucoup à Audrey (tu supporte Padawan au quotidien et ça mérite le respect, bon courage) et Alex que je devrais appeler Padawan si je veux que tout le monde le reconnaisse. Je n'y serais pas arrivé sans ton soutien, tes remarques directes et nos conversations tournant au match pour déterminer lequel a raison et qui aura le mot de la fin (je suis persuadé qu'à ce jour tu es sûr de tout le temps avoir gagné). Je tiens également à dire merci à Arnaud et Roxana d'avoir été et d'être là. Ma thèse n'aurait pas été la même sans vous. Arnaud, que dire à part que ton goût pour les Beatles et les sonneries de portables laissent à désirer... Tu es quelqu'un d'exceptionnel, merci pour tes conseils et ton humour unique. Roxy, merci, tu m'as apporté tellement et tu m'as permis d'en apprendre beaucoup sur moi. Tu m'as fait découvrir ton pays et ta culture mais je dois surtout te dire merci de m'avoir fait découvrir toutes ces expressions roumaines, continue. Merci aussi à vous deux sans qui je n'aurais pas connu Marius et Adrian, acestea sunt adorabil.

Merci aussi à Manu, merci pour nos longues conversations (pas tout le temps chimiques) devant un MyWok place Wilson. On a refait le monde un milliers de fois au moins ! Merci d'être là, je te dois beaucoup et pas simplement parce que tu m'as fait découvrir Vesoul... (Petite pensée amicale pour JB et la famille Rémond). Merci à Mickaël, mon meilleur ami, je sais que tu ne comprenais pas tout de ce que je faisais mais ça ne t'a jamais empêcher de me soutenir, je t'aime, merci.

Un grand merci également à ma famille, à ma sœur et à mes parents pour leur indéfectible soutien si important pour moi. Je veux juste leur dire combien je les aime. Enfin, merci à toi tu m'as soutenue et supportée au quotidien, tu m'as montré qu'il y avait plus à vivre que ce j'espérais. Je conclue ce chapitre de ma vie et j'en démarre un nouveau grâce à toi, je t'aime.

A mon cousin,

A ma grand-mère.

Résumé

Les amines homoallyliques sont des synthons clés pour la construction de nombreuses molécules d'intérêt biologique. Du fait de la double liaison carbone-carbone du fragment allylique, facilement fonctionnalisable, elles sont également très utilisées en synthèse organique. Ce travail de recherche s'oriente sur la synthèse d'amines homoallyliques grâce à des complexes de titane. En effet, le couplage réducteur d'imines et de diènes promu par du titane permet la formation d'amines homoallyliques diastéréoisomères *syn* et *anti*. La diastéréosélectivité de la réaction est directement affectée par le substituant porté par l'atome d'azote. Selon qu'il s'agit d'un groupement benzyle ou phényle, la sélectivité sera marquée en faveur de l'amine *syn* ou *anti* respectivement. De plus, l'ajout de l'acide de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ permet de diminuer considérablement le temps de réaction mais également d'inverser la diastéréosélectivité obtenue avec la réaction sans acide de Lewis.

L'instabilité des amines homoallyliques durant le processus de purification a permis d'autre part de mettre en lumière un réarrangement cationique 2-Aza-Cope. Ce réarrangement a été appliqué à la synthèse catalytique d'homocrotylamines et d'un acide aminé δ, γ insaturé. Ce manuscrit rapporte également la synthèse d'amines homoallyliques par couplage entre des diènes et des dérivés benzotriazole. Ces dérivés génèrent des iminiums qui réagissent plus efficacement que les imines pour former les amines souhaitées. De plus, la réaction effectuée avec des dérivés de type bis(benzotriazole) conduit sélectivement à des homoallyl-(*E*)-homocrotylamines. Cette réactivité est expliquée par une triple réaction en cascade à savoir : allyltitanation – réarrangement cationique 2-Aza-Cope – allyltitanation.

D'autre part, une partie de ce manuscrit s'intéresse à la réaction entre le complexe $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ et des dioxocyclames qui forment de nouvelles diamidines macrocycliques. Les propriétés chimiques de ces amidines présentent de nombreux intérêts pour la formation de complexes avec des métaux tels que le Cu, le Ni et le Pd. Les analyses des complexes méritent d'être approfondies afin de déterminer sans ambiguïté leur structure et de mieux comprendre le mode de coordination de ces nouveaux macrocycles azotés.

Mots-clés: amines homoallyliques, homoallylamines, titane, allyltitanation, réarrangement cationique 2-Aza-Cope, homocrotylamines, dérivés benzotriazole, dérivés bis(benzotriazole), homoallyl-(*E*)-homocrotylamines, dioxocyclames, diamidines macrocycliques.

Abstract

Homoallylic amines are key reagents for the formation of a large number of biologically interesting products. Due to the double bond of their allylic moiety, easily functionalisable, they are commonly used in organic synthesis. This research work deals with the synthesis of homoallylic amines thanks to titanium complexes. In fact, the reductive coupling between of imines and dienes promoted by titanium allows the formation of diastereoisomeric homoallylamines *syn* and *anti*. The diastereoselectivity of the reaction is directly affected by the nitrogen substituent. Whether it is benzyl or phenyl, the selectivity will be in favour of *syn* or *anti* respectively. Moreover, the addition of a the Lewis acid $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ not only considerably decreases the reaction time but also inverts the diastereoselectivity obtained with the reaction without a Lewis acid.

The decomposition of homoallylamines during the purification process allowed to highlights a cationic 2-Aza-Cope rearrangement. This rearrangement was applied to the catalytic synthesis of homocrotylamines and of a δ,γ unsaturated amino acid. This manuscript also reports the synthesis of homoallylamines by coupling between dienes and benzotriazole derivatives. These derivatives generate iminiums which react efficiently than imines to form the desired amines. Moreover, the reaction ran with bis(benzotriazole) derivatives lead selectively to homoallyl-(*E*)-homocrotylamines. This reactivity is explained by a triple cascade reaction meaning an allyltitanation - cationic 2-Aza-Cope rearrangement – allyltitanation.

Secondly, part of this thesis focuses on the reaction between $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ complex and dioxocyclams to produce new macrocyclic diamidines. The chemical properties of this amidines present several interests for the formation of complexes with metals such as Cu, Ni and Pd. The analyses of the complexes deserve further investigation to determine unambiguously their structure in order to understand much better the coordination of these new nitrogen macrocycles.

Keywords: homoallylic amines, homoallylamines, titanium, allyltitanation, cationic 2-Aza-Cope rearrangement, homocrotylamines, benzotriazole derivatives, bis(benzotriazole) derivatives, homoallyl-(*E*)-homocrotylamines, dioxocyclams, macrocyclic diamidines.

Généralités

La notation des références bibliographiques est indépendante d'un chapitre à l'autre. Il en est de même pour la numérotation des molécules, schémas, figures et tableaux.

Toutes les parties expérimentales sont rédigées en anglais.

Toutes les manipulations ont été effectuées sous atmosphère de gaz inerte (azote ou argon) en utilisant la technique du tube de Schlenk.

Les solvants employés ont été séchés et désoxygénés à l'aide du complexe sodium /benzophénone (THF, toluène, pentane, éther diéthylique) ou sur CaH_2 (dichlorométhane). Ils ont ensuite été distillés sous atmosphère inerte juste avant leur utilisation et transférés à l'aide de seringues purgées.

Les chromatographies sur colonne ont été réalisées à l'aide d'un gel de silice Acros Organics, (60 Å, 0,035-0,070 mm) et d'un gel d'alumine Merck (oxyde d'aluminium 90 standardisé).

Les chromatogrammes ont été enregistrés sur un appareil GC / MS FINNIGAN (Trace DSC, Trace GC Ultra) ; colonne Thermo TR 5MS, capillaire 30 m x 0,25 mm ID x 0,25 μm film.

La méthode utilisée pour la GC est :

Température initiale : 60°C maintenue 5 min

Gradient de 5°C.min⁻¹ jusqu'à 110°C

Pallier à 110°C pendant 10 min

Gradient de 10°C.min⁻¹ jusqu'à 250°C

Température finale : 250°C maintenue 20 min

Débit de 1,2 mL.min⁻¹

Les spectres RMN ¹H et ¹³C ont été enregistrés sur des spectromètres Bruker Avance 300 MHz et Avance II 600 MHz.

Les déplacements chimiques δ sont donnés en ppm et les constantes de couplage en hertz. Pour la multiplicité des signaux, les abréviations suivantes ont été employées :

s : singulet

d : doublet

m : multiplet

q : quadruplet

quint : quintuplet

t : triplet

Les analyses élémentaires ont été effectuées à l'aide d'un analyseur carbone-hydrogène-azote Thermo Electron.

Les analyses en spectrométrie de masse, méthode d'ionisation par électrospray ont été effectuées sur un spectromètre MicrOTOF Q.

Les analyses par infra-rouge ont été réalisées par la technique de pastille de KBr sur un appareil VECTOR22 FTIR de Brucker Optics.

Les mesures et résolutions de structure ont été effectuées sur un diffractomètre RX Nonnius Kappa CCD.

Liste des abréviations utilisées

Ac : acétyl	DMF : diméthylformamide
acac: acétylacétone	DMSO : diméthylsulfoxyde
Ar : aryl	dppf: diphénylphosphinoferrocène
9-BBN-H : 9-boracyclo[3,3,1]nonane	e.e. : excès énantiomérique
Bn : benzyl	éq : équivalent
Boc : <i>t</i> -butyloxycabonyl	ESI : Electron Spray Ionization
Bt : benzotriazole	Et : éthyl
Bu : butyl	GC : Gas Chromatography
Bz : benzoyl	<i>i</i> -Bu : <i>iso</i> -butyl
Cbz : carbobenzyloxy	Ipc ₂ BH : bisisopinocampheylborane
Cp : cyclopentadiényl	<i>i</i> -Pr : <i>iso</i> -propyl
Cp* : pentamethylcyclopentadiényl	IR : Infrared Spectroscopy
Cy : cyclohexyl	LDA : lithium diisopropylamide
de : diastereomeric excess	ppm: partie par million
Me : méthyl	Rdt : rendement
Mes : mésityl	RMN : Résonance Magnétique Nucléaire
MO : micro-onde	t.a. : température ambiante

MS : Mass Spectrometry

NBS : N-bromosuccinimide

n-Bu : *n*-butyl

NOESY : Nuclear Overhauser Effect

Spectroscopy

ORTEP : Oak Ridge Thermal Ellipse Program

Ph : phényl

PMHS : polyméthylhydrosiloxane

TBAF : tetra-*n*-butylammonium fluoride

t-Bu : *tert*-butyl

TFA : trifluoroacétique

THF : tétrahydrofurane

TMS : triméthylsilyl

Ts : tosyl

UV : Ultra-Violet

Table des matières

Remerciements	2
Résumé	5
Abstract	6
Généralités	7
Liste des abréviations	9
Introduction générale	16
Introduction bibliographique	18
• <u>Introduction</u>	19
• <u>Synthèse d'amines homoallyliques</u>	20

1. Synthèse par allylation	20
a. Allylation de Grignard	20
b. Allylation de Barbier	22
c. Allylation par les allylboranes	24
d. Allylation par les allylsilanes	26
e. Allylation par les allylétains	29
2. Synthèse par réaction de Wittig	30
3. Couplage croisé d'imines et d'alcools allyliques	31
• <u>Applications des amines homoallyliques</u>	32
1. Applications comme antifongique	32
2. Les amines homoallyliques : des synthons clefs	33
a. Le réarrangement 2-Aza-Cope	33
b. Réaction d'hydroboration	35
c. Réaction de cyclisation	36
1. La cyclisation d'Aza-Prins	36
2. Iodocyclisation	36
3. Couplage de type Ullman	37
4. Réactions de fermeture de cycles par métathèse	38
Chapitre 1 : Synthèse d'amines homoallyliques par allyltitanation d'imines	40
• <u>Rappels Bibliographiques</u>	41
1. Allyltitanation d'aldéhydes	42
2. Allyltitanation de cétones	52
3. Allyltitanation d'imines	55
• <u>Résultats et discussions</u>	59

Introduction	59
1. Mise au point des conditions	60
2. Allyltitanation de <i>N</i>-phényl et <i>N</i>-benzylimines	62
3. Contrôle de la diastéréosélectivité	67
4. Allyltitanation d'imines en présence d'un acide de Lewis	71
5. Contrôle de la diastéréosélectivité	73
6. Homocrotylamines : régiosélectivité ou réarrangement ?	75
7. Synthèse d'homocrotylamines et d'acides aminés	83
• <u>Conclusion</u>	85
• <u>Partie expérimentale</u>	86
Chapitre 2 : Synthèse d'amines homoallyliques par allyltitanation de dérivés benzotriazole	112
• <u>Rappels bibliographiques</u>	113
1. Synthèse de dérivés benzotriazole	114
a. Par substitution	114
b. Par addition	115
2. Utilisation des dérivés benzotriazole	118
a. En oléfination	118
b. En substitution nucléophile	119
c. En acylation	120
d. En allylation	121
• <u>Résultats et discussions</u>	124

1. Synthèse des dérivés benzotriazole	125
2. Allyltitanation de dérivés (aminoalkyl)benzotriazole	126
3. Extension de la réaction aux dérivés bis(benzotriazoles)	129
4. Etudes théoriques du mécanisme des ces réactions : mise en évidence d'un réarrangement 2-Aza-Cope	132
• <u>Conclusion</u>	135
• <u>Partie expérimentale</u>	136
Chapitre 3 : Synthèse d'amidines par un complexe de titane	150
<u>Rappels bibliographiques</u>	151
1. Synthèse d'amidines	152
a. A partir de nitriles	152
b. A partir de thioimides	153
c. A partir d'acides	153
d. A partir d'esters	154
e. A partir d'amides	154
2. Application des amidines en chimie de coordination	158
3. Application des amidines à la chimie du vivant	162
• <u>Résultats et discussions</u>	164
Introduction	164
1. Synthèse de complexe de titane	165
2. Mise au point de la synthèse d'amidines	167
3. Extension de la réaction	168
a. A d'autres amides	168

b. Avec un autre complexe de titane	171
4. Chimie de coordination des ligands macrocycliques bis(amidine)diamines	173
a. Complexe de Cuivre	173
b. Complexe de Nickel	175
c. Complexe de Palladium	176
• <u>Conclusion</u>	180
• <u>Partie expérimentale</u>	181
Conclusions et perspectives	189

Introduction générale

Le travail exposé dans ce manuscrit présente l'utilisation de complexes de titane pour la synthèse d'amines homoallyliques et d'amidines. L'introduction bibliographique de ce manuscrit fera un tour d'horizon des voies de synthèses les plus fréquemment employées pour former des amines homoallyliques et présentera également des exemples d'applications de ces molécules.

Dans la première partie du manuscrit, nous verrons que le titane est un métal de choix pour l'allylation de nombreux électrophiles dont les imines et que le contrôle stéréochimique de ces réactions est souvent très bon. Nous présenterons les résultats obtenus en allylation d'imines par un complexe π -allylique de titane pour la synthèse diastéréosélective d'amines homoallyliques.

Afin de répondre au concept d'économie d'atomes, il est intéressant de développer une version catalytique de la réaction d'allyltitanation d'imines présentée dans la première partie. Toutefois, les imines sont des substrats difficiles à mettre en œuvre dans ces réactions car elles présentent une électrophilie modérée. Ainsi, la seconde partie de ce manuscrit se

concentrera sur l'utilisation d'iminiums, plus réactifs que les imines. Les résultats obtenus en allyltitanation d'iminiums *via* des dérivés benzotriazole seront présentés.

La troisième partie de ce mémoire sera consacrée à la synthèse de diamidines macrocycliques à partir de leurs analogues amides en présence de complexe du titane. Les propriétés de coordination de ces nouveaux macrocycles azotés ont été étudiées.

Introduction bibliographique

Les amines homoallyliques en chimie organique, synthèses et applications

Introduction

Les amines homoallyliques sont des synthons clés pour la construction de nombreuses molécules d'intérêt biologique. Du fait de la double liaison carbone-carbone du fragment allylique, facilement fonctionnalisable, elles sont également très utilisées en synthèse organique. Cette introduction bibliographique fait un tour d'horizon des synthèses les plus fréquemment employées pour former des amines homoallyliques telles que l'addition de nucléophiles allyliques mais montre également leur rôle en tant que synthon dans l'élaboration d'un grand nombre de composés.

Synthèses d'amines homoallyliques

1. Synthèse par allylation

Les méthodes de synthèses d'amines homoallyliques les plus couramment utilisées font appel à des agents d'allylation. Ces réactifs sont facilement accessibles et permettent d'accéder en seulement quelques étapes à des amines homoallyliques.

a. Allylation de Grignard

Les allylations de type Grignard mettent en jeu des allylmagnésiens dont le fort caractère nucléophile leur permet de s'additionner relativement facilement sur des composés à électrophilie modérée tels que les imines. Ainsi M. D. Díaz-de-Villegas et J. A. Gálvez ont

fait réagir le bromure d'allylmagnésium sur l'imine chirale **1** à température ambiante. La réaction forme majoritairement l'amine homoallylique **2** de configuration *syn* (Schéma 1).

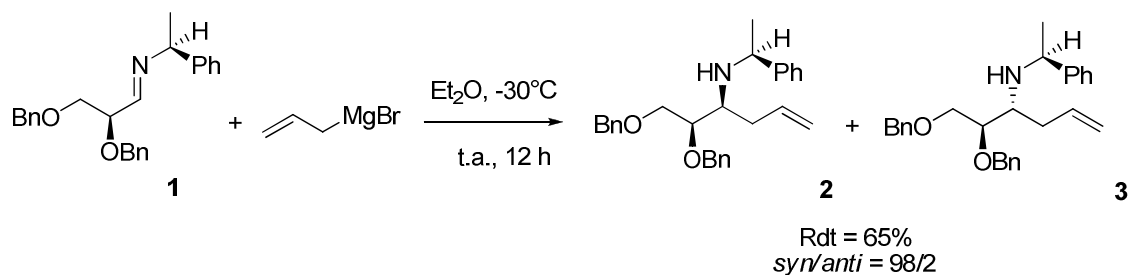


Schéma 1

On peut également citer les travaux de G. Li qui met en jeu une allylation² d'une imine *N*-phosphonyl chirale **4** à -78°C . La diastéréosélectivité est également très élevée dans ce cas (Schéma 2).

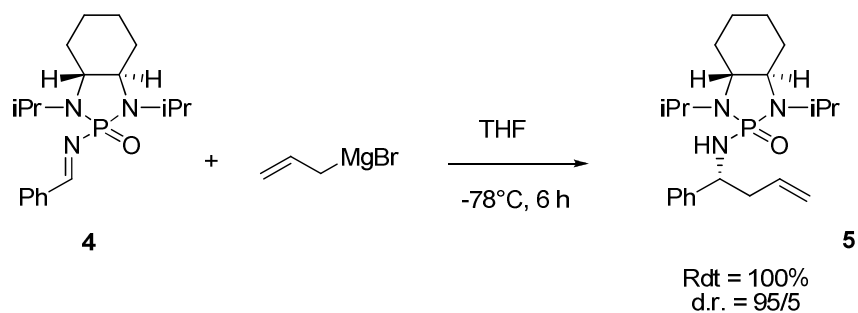


Schéma 2

¹ R. Badorrey, C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, R. Díez, J. A. Gálvez, *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3763-3767.

² A. Kattuboina, P. Kaur, T. Nguyen, G. Li, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3722-3724.

b. Allylation de Barbier

Les allylations de type Barbier mettent en jeu un halogénure d'allyle qui s'additionne sur un électrophile en présence de métaux aussi divers que le zinc, le magnésium, l'étain, l'aluminium, l'indium ou encore leurs sels. Le principal avantage de ce type d'allylation est de générer *in situ* le dérivé allylique nécessaire à la synthèse sans isolement préalable ce qui les différencie des réactions de type Grignard dont elles dérivent.

Ainsi, D. Savoia et A. Umani-Ronchi ont réussi à obtenir l'amine homoallylique **7** par réaction d'une imine chirale **6** dérivée de la valine sur un bromure d'allyle³. Le métal utilisé pour promouvoir la réaction est du zinc (Schéma 3).

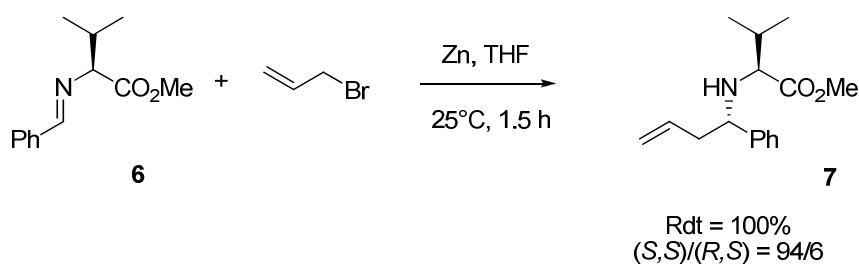


Schéma 3

Ces réactions d'allylation s'appliquent aussi à d'autres substrats que les imines. B. Hatano et son équipe ont utilisé l'aminal **8** en présence de bromure d'allyle et de zinc⁴. Le chlorure de triméthylsilane réagit dans un premier temps avec l'aminal de départ pour former un iminium qui subit alors l'attaque du dérivé organozincique pour conduire quantitativement à l'amine **9** (Schéma 4).

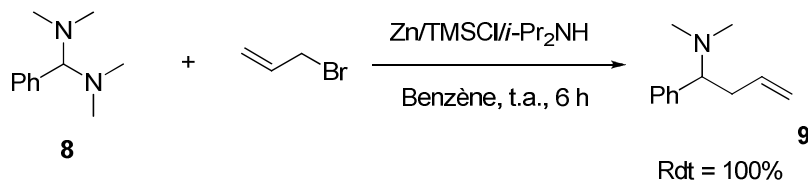


Schéma 4

³ A. Bocoum, D. Savoia, A. Umani-Ronchi, *J. C. S. Chem. Comm.* **1993**, 1542-1544.

⁴ B. Hatano, K. Nagahashi, T. Kijima, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 9188-9191.

D'autres métaux tels que l'indium sont utilisés pour promouvoir ces réactions d'allylation. T. Vilaivan et son équipe ont rapporté la réaction entre le bromure d'allyle et l'imine **10** en présence d'indium⁵. La réaction conduit efficacement à l'amine homoallylique **11** (Schéma 5)

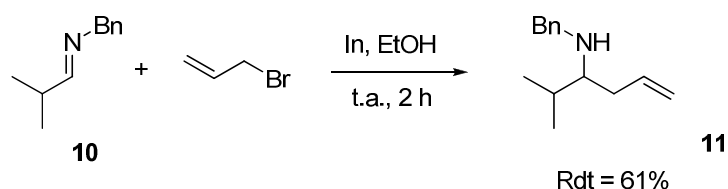


Schéma 5

G. R. Cook et G. C. Lloyd-Jones ont réalisé la réaction en version asymétrique en intégrant au milieu réactionnel un dérivé de type BINOL **13** en quantité catalytique⁶. Ainsi, la réaction du bromure d'allyle sur l'imine **12** en présence d'indium et de **13** permet d'obtenir l'amine homoallylique **14** avec un très bon excès énantiomérique (Schéma 6).

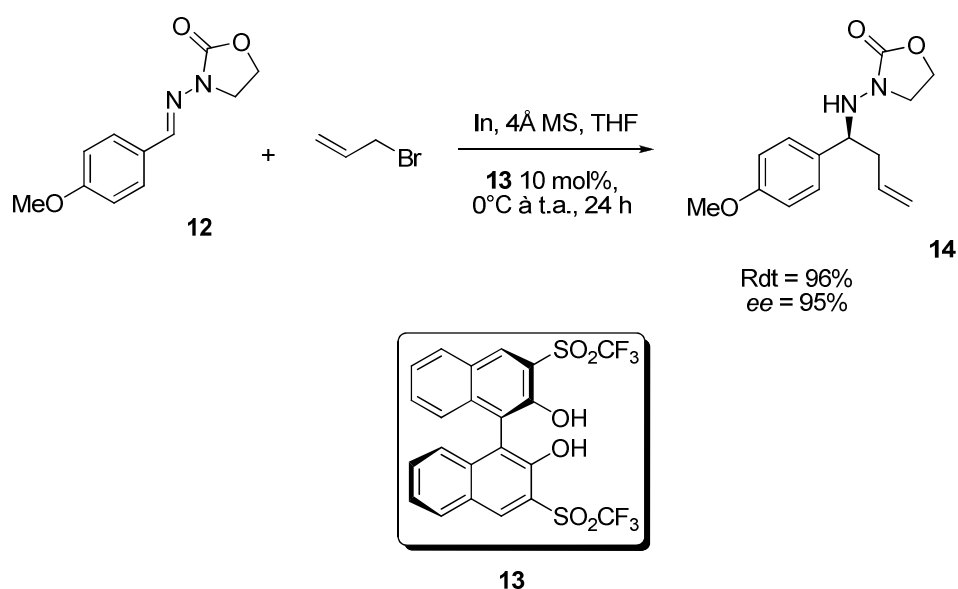


Schéma 6

⁵ T. Vilaivan, C. Winotapan, T. Shinada, Y. Ohfuné, *Tetrahedron Lett.* **2001**, 42, 9073-9076.

⁶ R. Kargbo, Y. Takahashi, S. Bhor, G. R. Cook, G. C. Lloyd-Jones, I. R. Shepperson, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 3846-3847.

c. Allylation par les allylboranes

La synthèse d'homoallylamine est souvent effectuée *via* l'utilisation d'allylboranes. L'allyl-9-BBN **16** est très encombré et permet, dans l'exemple décrit par Y. Yamamoto⁷, la formation majoritaire de l'amine homoallylique *syn* **17**. L'auteur a proposé un mécanisme passant par un intermédiaire à six centres contraint par la configuration *trans* de l'imine et par l'encombrement stérique du ligand boré (Schéma 7).

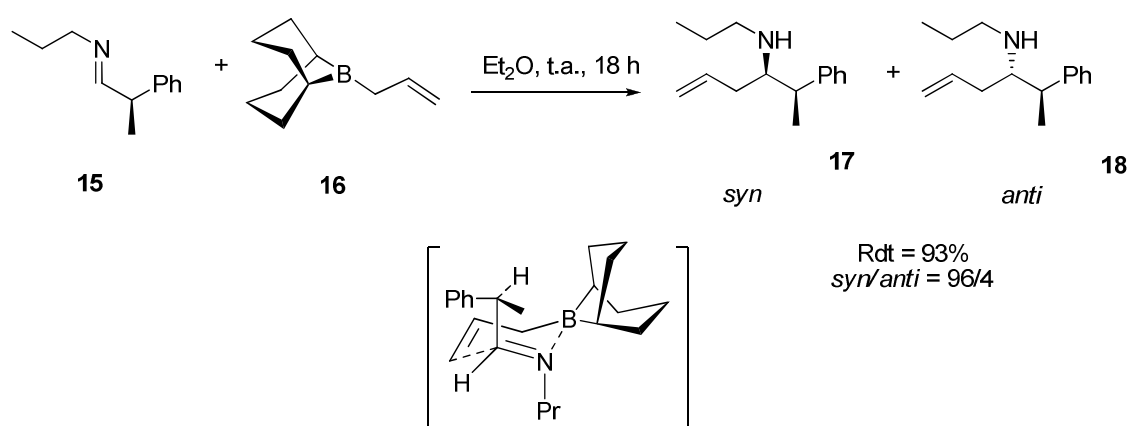


Schéma 7

Le caractère acide de Lewis du bore et surtout la possibilité de le rendre chiral font de ces dérivés une catégorie très intéressante d'agents d'allylation. S. Itsuno et son équipe ont également travaillé sur une version énantiosélective de cette réaction en utilisant des imines N-silylées⁸. La réaction conduite avec l'allylborane **20** produit l'homoallylamine **21** avec un excès énantiomérique de 73% (Schéma 8).

⁷ Y. Yamamoto, S. Nishii, K. Maruyama, T. Komatsu, W. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 7778-7786.

⁸ S. Itsuno, K. Watanabe, T. Matsumoto, S. Kuroda, A. Yokoi, A. El-Shehawy, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1999**, 2011-2016.

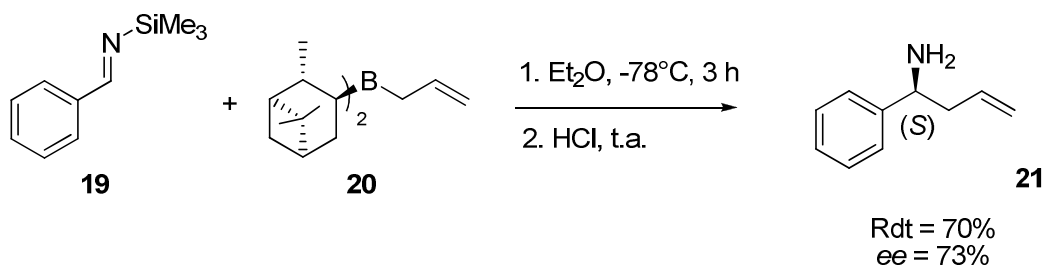


Schéma 8

Les allylboronates forment également une classe de bons agents d'allylation. P. G. M. Wuts a généré les homoallylamine diastéréoisomères **24** et **25** par allylation de l'imine **22** à l'aide de l'allylboronate **23**⁹. Afin d'expliquer la diastéréosélectivité en faveur de l'amine de configuration *anti* **24**, il a émis l'hypothèse d'un intermédiaire cyclique à six centres de type chaise dans lequel cette fois-ci l'imine serait de configuration *Z* (Schéma 9).

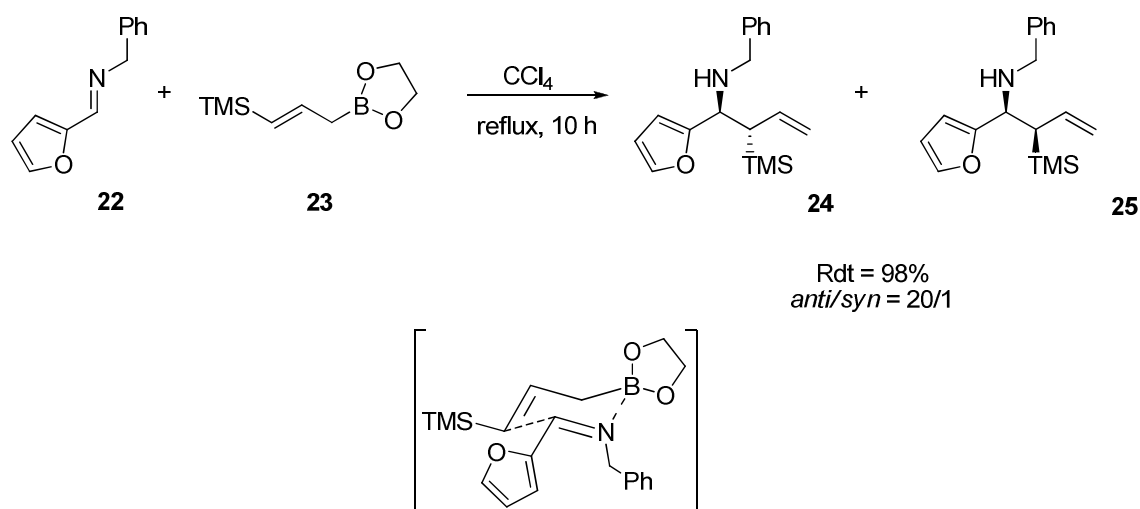


Schéma 9

⁹ P. G. M. Wuts, Y.-W. Jung, *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 365-372.

Plus récemment, K. J. Szabó a également utilisé des allylboronates formés *in situ* à partir d'un dérivé diboré **27** et d'un allylacétate **26** en présence d'une quantité catalytique de $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ ¹⁰. Le cinnamylboronate **28** ainsi obtenu réagit sur l'imine **29** pour conduire exclusivement à la *N*-tosylamine homoallylique de configuration *syn* **30** (Schéma 10).

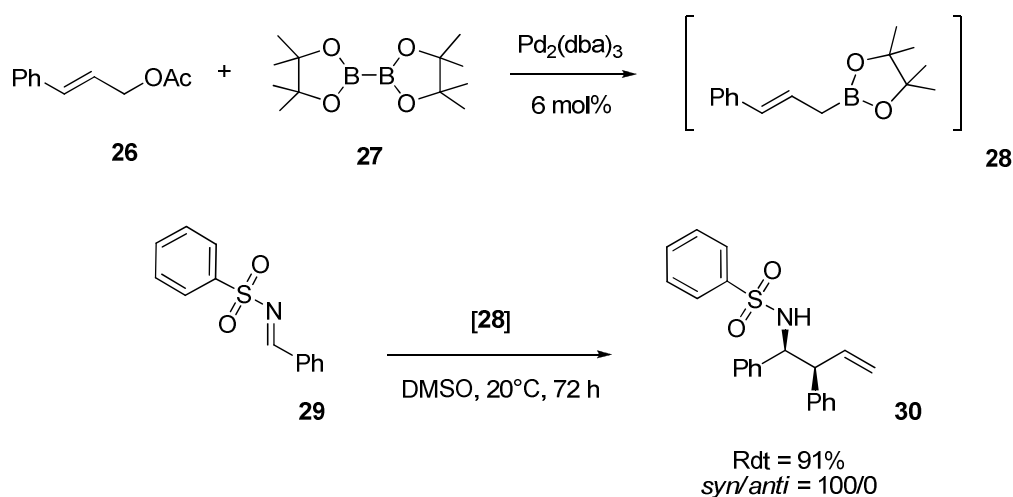


Schéma 10

d. Allylation par les allylsilanes

Les allylsilanes sont facilement accessibles et leur stabilité leur permet d'être parmi les dérivés allyliques les plus utilisés pour la synthèse d'homoallylamine. J. L. Leighton a rapporté la synthèse asymétrique de l'amine homoallylique **33** *via* une réaction entre un allylsilane chiral **31**, dérivé de l'éphédrine, et l'imine **32**¹¹. L'homoallylamine **33** est obtenue avec un excès énantiomérique de 96% (Schéma 11).

¹⁰ S. Sebelius, O. A. Wallner, K. J. Szabó, *Org. Lett.* **2003**, 5, 3065-3068.

¹¹ P. M. A. Rabbat, S. C. Valdez, J. L. Leighton, *Org. Lett.* **2006**, 8, 6119-6121.

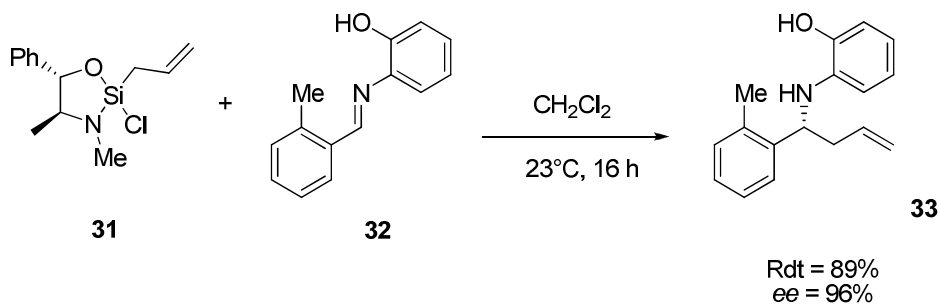


Schéma 11

X.-L. Hou a décrit une réaction d'Hosomi Sakurai qui met en jeu l'allyltriméthylsilane et l'imine **34**¹² en présence d'une quantité catalytique de TBAF. L'anion fluorure initie la réaction en générant un anion allylique très réactif vis-à-vis de l'imine pour former l'amine **35** avec un très bon rendement (Schéma 12).

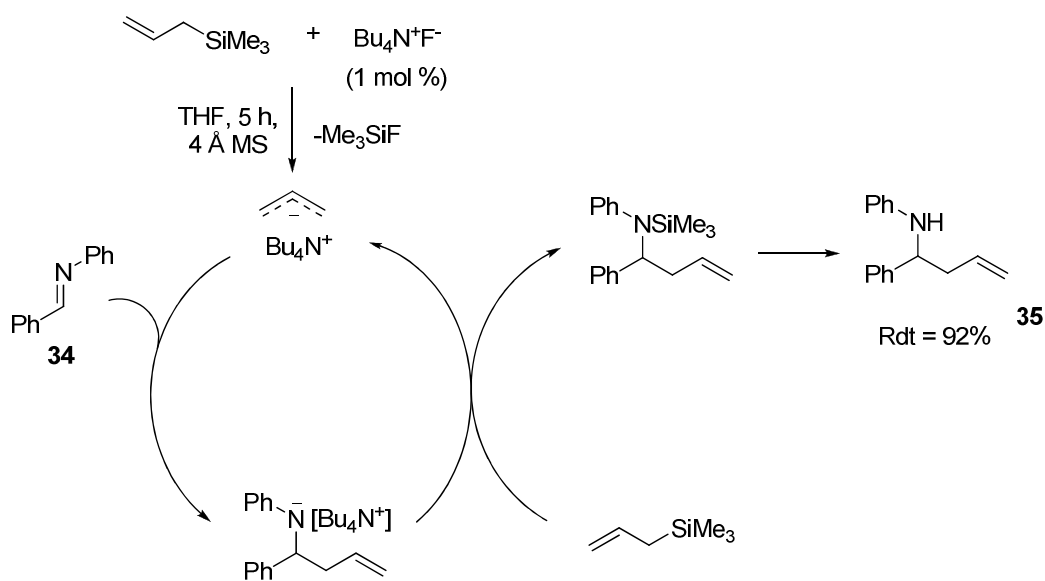


Schéma 12

¹² D.-K. Wang, Y.-C. Zhou, Y. Tang, X.-L. Hou, L.-X. Dai, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 4233-4237.

Les imines ont une électrophilie modérée qui les rend peu réactives vis-à-vis des allylsilanes. D'autres composés plus réactifs, tels que les iminiums peuvent alors être utilisés lors de ces synthèses. R. W. Bates et son équipe ont synthétisé des amines homoallyliques par réaction entre l'acétal cyclique **36** et l'allyltriméthylsilane¹³. La présence de TiCl_4 dans le milieu permet l'ouverture de l'acétal qui génère un iminium. Le fragment allylique vient ensuite s'additionner pour former l'amine **37** (Schéma 13).

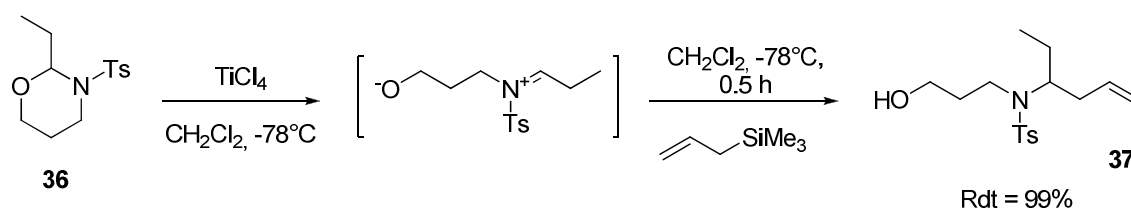


Schéma 13

Y. Masuyama emploie également l'allylation d'iminiums comme méthode efficace de synthèse d'homoallylamines¹⁴. Dans cet exemple, l'iminium est généré *in situ* à partir d'un complexe d'ainoétain **38** et d'un aldéhyde **39**. L'addition nucléophile de l'allyltriméthylsilane sur l'iminium conduit à la formation de l'amine homoallylique **40** (Schéma 14).

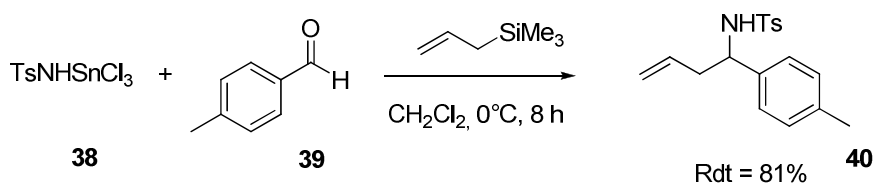


Schéma 14

¹³ R. W. Bates, Y. Lu, M. P. Cai, *Tetrahedron* **2009**, 65, 7852-7858.

¹⁴ Y. Masuyama, J. Tosa, Y. Kurusu, *Chem. Commun.* **1999**, 1075-1076.

e. Allylation par les allylétains

La synthèse d'amines homoallyliques peut être également réalisée grâce aux allylétains. G. E. Keck fut l'un des premiers à rapporter la réaction entre une imine **41** et l'allyltributylétain¹⁵. Cette synthèse est effectuée en présence de TiCl_4 qui a pour principal intérêt d'augmenter l'électrophilie de l'imine. Cette synthèse forme l'amine **42** avec un bon rendement (Schéma 15).

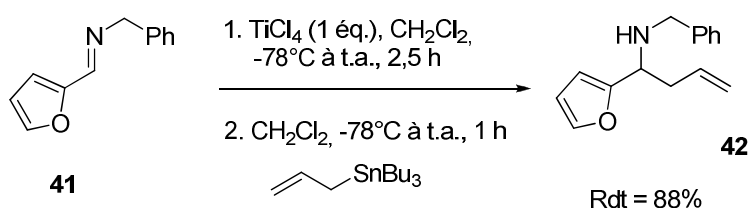


Schéma 15

Y. Yamamoto a optimisé la réaction en utilisant une quantité catalytique d'un complexe de palladium pour additionner l'allyltributylétain sur l'imine **43**¹⁶. Le mécanisme de cette réaction fait intervenir un complexe bis(allyl)palladium qui réagit avec l'imine *via* un intermédiaire à six centres (Schéma 16).

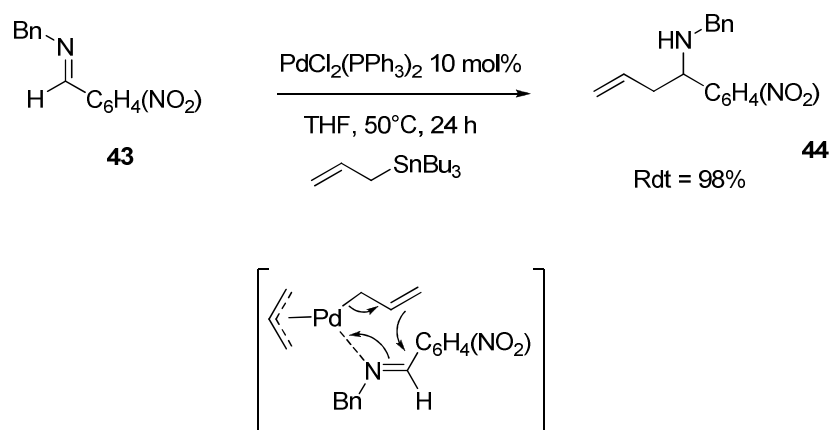


Schéma 16

¹⁵ G. E. Keck, E. J. Enholm, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 146-147.

¹⁶ H. Nakamura, H. Iwana, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 6641-6647.

Le palladium étant un métal relativement onéreux, l'équipe de P. Phukan a rapporté une réaction dans laquelle ce métal est remplacé par du cuivre¹⁷. De plus, P. Phukan s'est affranchi de l'isolement des imines en mettant directement en jeu l'aldéhyde, l'amine et l'allylétain. La présence d'une quantité catalytique de cuivre permet la synthèse de l'amine homoallylique **47** en une seule étape et dans des conditions douces (Schéma 17).

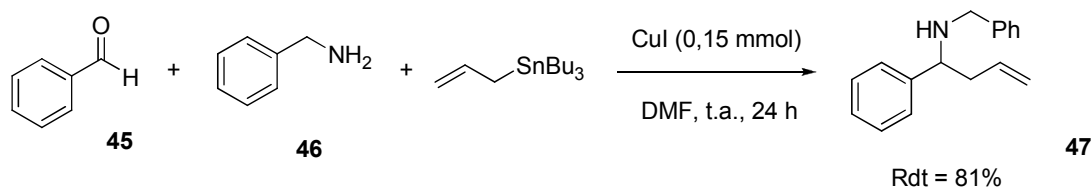


Schéma 17

2. Synthèse par réaction de Wittig

La réaction de Wittig représente une méthode de synthèse d'amines homoallyliques qui ne met pas en jeu des réactions d'allylations. G. Kim a par exemple, décrit la réaction entre l'aminaldéhyde **48** et l'ylure de phosphore qui par réaction de Wittig forme l'amine **49**¹⁸. On ne constate aucune racémisation du carbone asymétrique durant la réaction (Schéma 18).

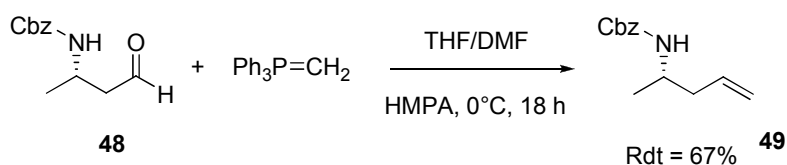


Schéma 18

¹⁷ P. Kumar Kalita, P. Phukan, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5495-5497.

¹⁸ G. Kim, S.-do J., E.-ju Lee, N. Kim, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 5395-5398.

3. Couplage croisé d'imines et d'alcools allyliques

L'équipe de G. C. Micalizio a récemment mis au point des réactions de couplage entre des imines et des alcools allyliques promues par le titane¹⁹. L'alcoolate **52** est additionné au complexe azatitanacyclopropane **51** formé *in situ* à partir de l'imine **50**, de $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ et de deux équivalents de chlorure de cyclopentylmagnésium. Un réarrangement intramoléculaire suivi d'une hydrolyse de l'intermédiaire libère l'amine homoallylique **53** dont la double liaison est majoritairement de configuration Z (Schéma 19).

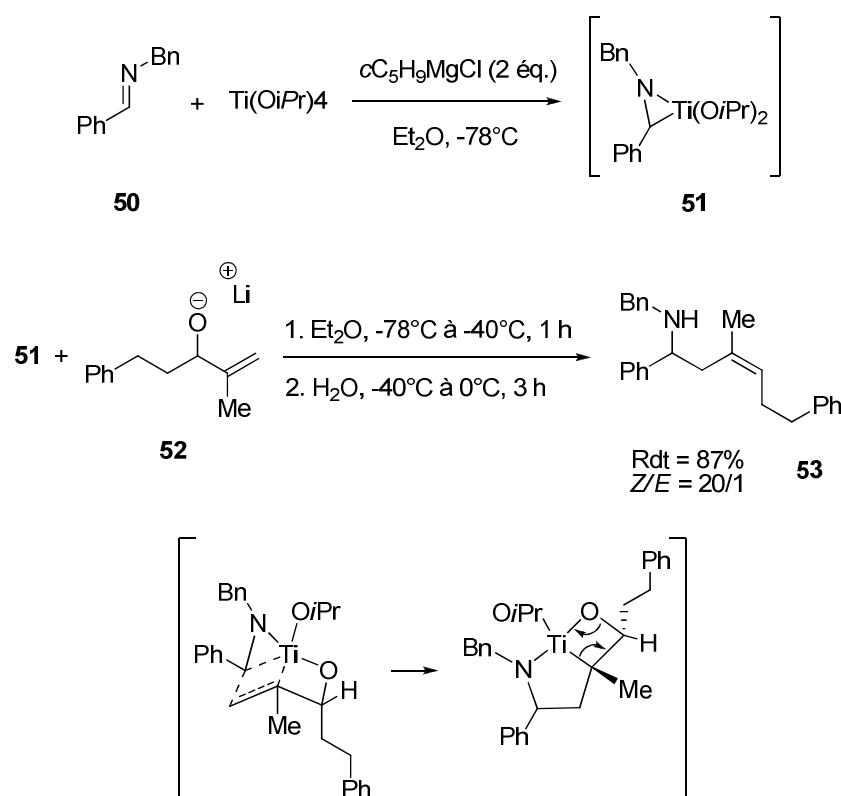


Schéma 19

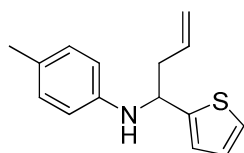
¹⁹ M. Takahashi, M. McLaughlin, G. C. Micalizio, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2009**, 48, 3648-3652.

Applications des homoallylamine

1. Application comme antifongique

Les antifongiques sont d'une importance capitale pour les patients immunodéprimés comme les malades atteints de leucémie ou du VIH. Ces composés préviennent ou traitent notamment le développement de mycoses systémiques. Les champignons et levures devenant de plus en plus résistants aux antifongiques connus, il est impératif de développer de nouveaux systèmes. C'est l'objectif de R. D. Enriz et de son équipe²⁰ qui travaillent à la synthèse d'amines homoallyliques comme l'homoallylamine **54** (Figure 1). La spécificité chimique des parois cellulaires de certains champignons permet, selon R. D. Enriz et son équipe, à l'homoallylamine **54** de présenter une meilleure affinité que des antifongiques actuellement utilisés tel que l'amphotéricine B.

²⁰ F. D. Suvire, M. Sortino, V. V. Kouznetsov, L. Y. Vargas, S. A. Zacchino, U. Mora Cruz, R. D. Enriz, *Bioorg. Med. Chem.* **2006**, *14*, 1851-1862.



54

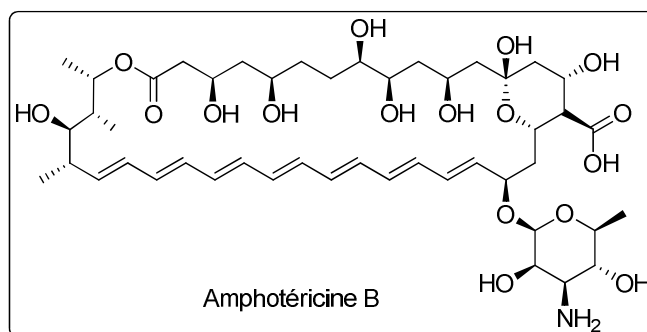


Figure 1

2. Les amines homoallyliques : des synthons clefs

La présence de la double liaison carbone-carbone au sein des amines homoallyliques offre de nombreuses possibilités de fonctionnalisation de ces molécules et en font des synthons privilégiés en synthèse organique. Nous présenterons quelques exemples d'utilisation de ces amines.

a. Le réarrangement 2-Aza-Cope

Le réarrangement 2-Aza-Cope d'amines homoallyliques est très utilisé pour la formation de nouvelles liaisons carbone-carbone. Décrit pour la première fois en 1950 par l'équipe de T.A. Geissman²¹, le réarrangement 2-Aza-Cope nécessite de former une imine *in*

²¹ R. M. Horowitz, T. A. Geissman, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 1518-1522.

situ à partir d'une amine homoallylique. Cette molécule subit alors un réarrangement [3,3]-sigmatropique aboutissant à une nouvelle homoallylamine (Schéma 20).

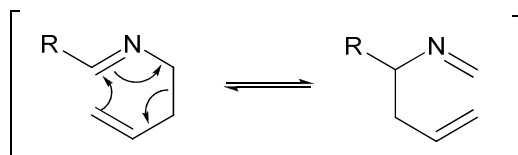


Schéma 20

S. Kobayashi a récemment mis au point une version énantiosélective de ce réarrangement²². Il a utilisé pour cela l'homoallylamine **56** porteuse d'une copule chirale, dérivée du camphre (Schéma 21).

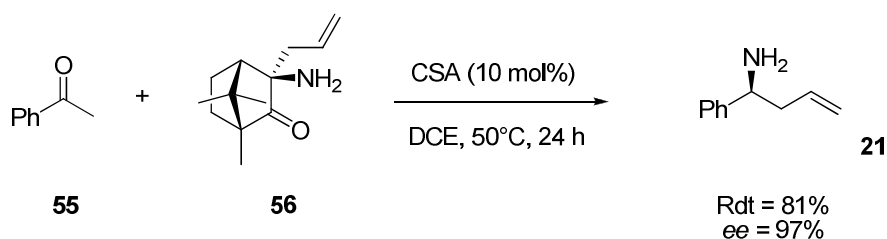


Schéma 21

Ce type de réarrangement est également possible avec des amines homoallyliques secondaires. Il conduit alors intermédiairement à des iminiums et porte le nom de réarrangement cationique 2-Aza-Cope. D. J. Bennett et son équipe ont transformé une simple amine secondaire **57** en un acide aminé : la benzylallylglycine **58**²³. Une seule étape est nécessaire grâce à la présence de l'acide glyoxalique qui joue le double rôle d'agent acidifiant

²² M. Sugiura, C. Mori, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 11038-11039.

²³ D. J. Bennett, N. M. Hamilton, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 7961-7964.

et d'aldéhyde ce qui permet de générer plus efficacement l'iminium indispensable à la réaction (Schéma 22).

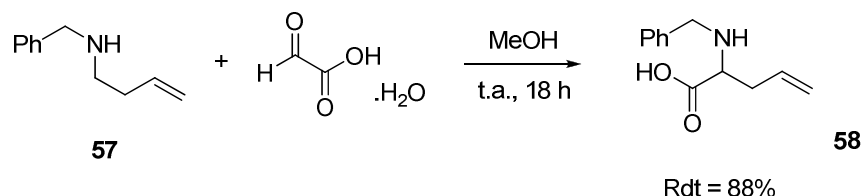
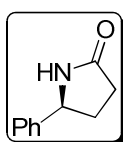
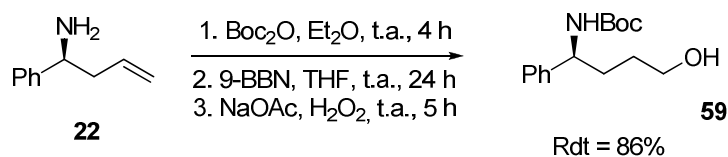


Schéma 22

b. Réaction d'hydroboration

P. V. Ramachandran a démontré que la double liaison des amines homoallyliques pouvait être fonctionnalisée par hydroboration pour générer un alcool²⁴. Il commence par protéger l'azote par un groupement Boc. Il initie ensuite l'hydroboration par addition du 9-BBN sur la double liaison. L'addition anti-Markovnikov du borane conduit après addition d'eau oxygénée à la formation de l'aminoalcool 59 qui contribuera finalement à la synthèse de γ -lactames 60 (Schéma 23).



60

Schéma 23

²⁴ P. V. Ramachandran, T. E. Burghardt, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 4387-4395.

c. Réactions de cyclisation

1. La cyclisation d'Aza-Prins

L'équipe de J. S. Yadav²⁵ synthétise des iodopiperidines **63** et **64** à partir d'amines homoallyliques et d'aldéhydes par une cyclisation d'Aza Prins, en présence d'iodure de gallium et d'iode. L'acide de Lewis active l'aldéhyde qui par réaction avec la tosylamine **61** génère un iminium intermédiaire. La cyclisation intramoléculaire en présence d'iodure conduit à une iodopiperidine majoritairement *E* (Schéma 24).

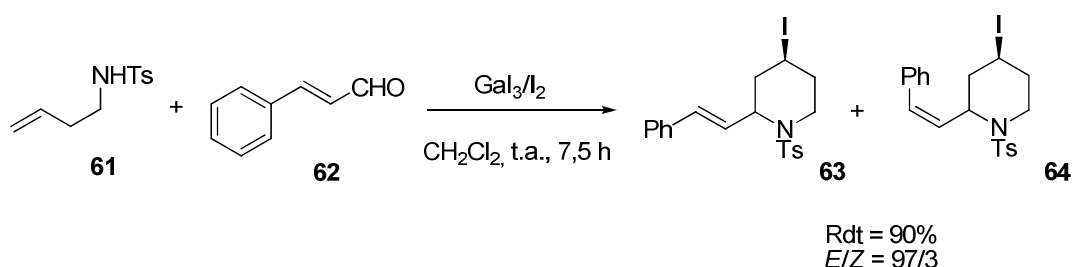


Schéma 24

2. La iodocyclisation

L'exemple de la réaction mise au point par F. A. Davis²⁶ démontre que les amines homoallyliques sont des substrats très efficaces en iodocyclisation. L'addition d'iode sur un mélange *Z/E* de la *N*-tosylhomoallylamine **65** aboutit à la formation préférentielle de l'iodopyrrolidine **66** (Schéma 25). F. A. Davis a constaté que seule l'amine *E* réagissait car il conduit à un état de transition théoriquement moins encombré que son homologue mettant en jeu l'amine *Z*.

²⁵ J. S. Yadav, B. V. Subba Reddy, D. N. Chaya, G. G. K. S. Narayana Kumar, S. Aravind, A. C. Kunwar, C. Madavi, *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 3330-3334.

²⁶ F. A. Davis, M. Song, A. Augustine, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 2779-2786.

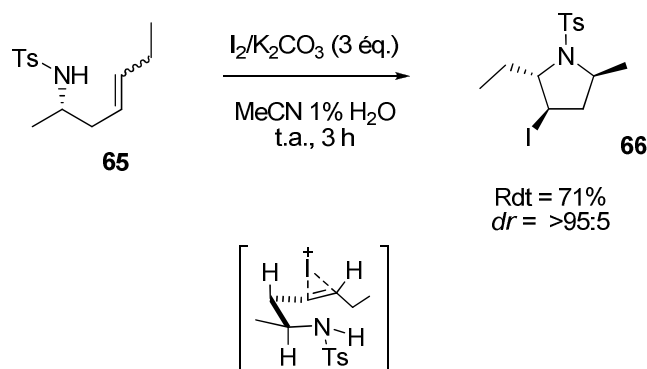


Schéma 25

3. Couplage de type Ullmann

Le groupe de C. Li a récemment décrit la synthèse d'azétidines et de β -lactames à partir d'amines homoallyliques *via* un couplage de type Ullmann catalysé au cuivre²⁷. L'amine homoallylique **67** utilisée porte un fragment de type chlorure de vinyle qui en présence de iodure de cuivre réagit intramoléculairement avec le groupement amine pour conduire à l'azétidine **68**. La double liaison exocyclique peut ensuite être oxydée pour aboutir à un β -lactame (Schéma 26).

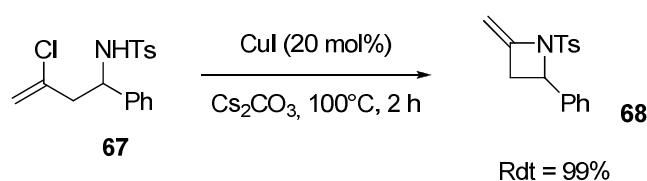


Schéma 26

²⁷ H. Lu, C. Li, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5365-5367.

4. Réactions de fermeture de cycles par métathèse

Il est souvent assez aisé d'introduire une seconde insaturation sur les amines homoallyliques. Ces molécules peuvent alors donner lieu à des réactions de fermeture de cycle par métathèse et conduire à des dérivés hétérocycliques très intéressants pour la synthèse de molécules d'intérêt biologique.

J. Lebreton a rapporté la synthèse de plusieurs alcaloïdes présents dans le tabac à partir d'une seule amine homoallylique²⁸. L'action du catalyseur de Grubbs de première génération sur l'amine **69** déclenche la métathèse par fermeture de cycle conduisant au dérivé pipéridéine **70**. C'est finalement à partir de ce composé hétérocyclique qu'ont été synthétisés quatre alcaloïdes ((S)-anatabine **71**, (S)-anabasine **72**, (S)-N-méthylanatabine **73** et (S)-N-méthylanabasine **74**) (Schéma 27).

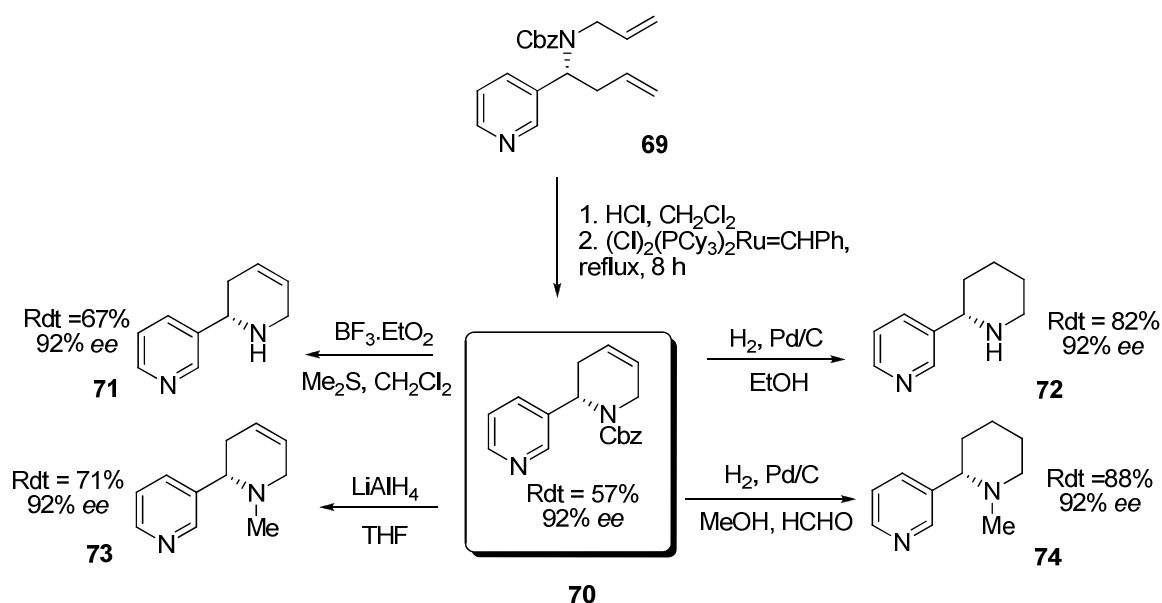


Schéma 27

²⁸ F.-X. Felpin, S. Girard, G. Vo-Thanh, R. J. Robins, J. Villiéras, J. Lebreton, *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 6305-6312.

N. W. Fadnavis a également rapporté en 2009 un exemple de fermeture de cycle par métathèse d'homoallylamine²⁹. Cette réaction lui a permis de synthétiser l'hydroxyphenylpiperidine **77** à partir de l'amine **75** grâce à un catalyseur de Grubbs de première génération (Schéma 28).

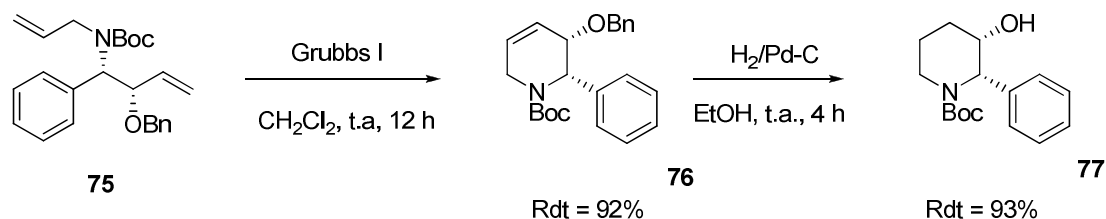


Schéma 28

On peut également citer les travaux de D. Savoia et son équipe³⁰ qui ont décrit la synthèse du δ -lactame **80** à partir de l'homoallylamine **78**. Le catalyseur de Grubbs utilisé est de seconde génération (Schéma 29).

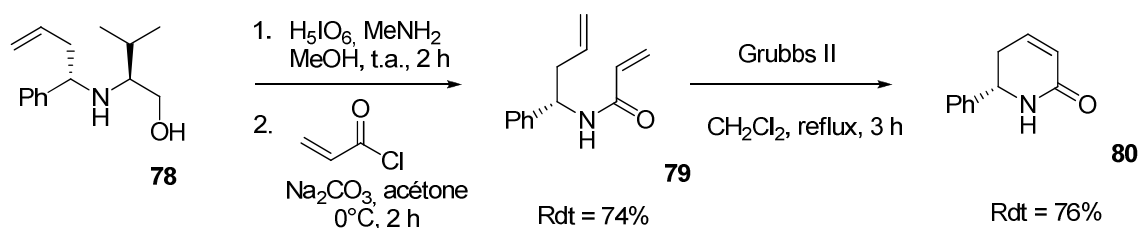


Schéma 29

²⁹ M. Venkataiah, B. V. Rao, N. W. Fadnavis, *Tetrahedron: Asym.* **2009**, 20, 198-201.

³⁰ C. Fiorelli, D. Savoia, *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 6022-6028.

Chapitre 1

Synthèse d'amines homoallyliques par allyltitanation d'imines

Rappels bibliographiques

Les réactions d'allylation sont très utilisées pour la formation de liaisons carbone-carbone. De nombreux métaux sont employés pour promouvoir cette réaction et, parmi eux, le titane se présente comme un métal de choix. En effet, il conduit le plus souvent à des réactions ayant de bonnes régio-, chimio- et stéréosélectivités. De plus, il s'agit d'un métal abondant, peu coûteux et biocompatible. Les rappels bibliographiques de ce chapitre visent à montrer toute l'importance des complexes allyltitanes en allylation d'aldéhydes, de cétones et d'imines.

1. Allyltitanation d'aldéhydes

F. Sato fut l'un des premiers à utiliser un complexe π -allylique bis(cyclopentadiényl)titane¹ comme agent d'allylation d'aldéhydes. Ce complexe est généré *in situ* par hydrotitanation d'un diène selon la méthode élaborée par H. A. Martin et F. Jellinek². Dans un premier temps, deux équivalents d'alkylgrignard sont additionnés sur Cp_2TiCl_2 pour former un hydruure de titanocène (+III). Un diène, ici le butadiène, est alors ajouté sur cet hydruure pour mener au complexe π -allylique de titane (+III) **1**. Ce complexe réagit ensuite avec du benzaldéhyde pour former deux alcools homoallyliques **2** et **3** avec une diastéréosélectivité en faveur de l'alcool *anti* (Schéma 1).

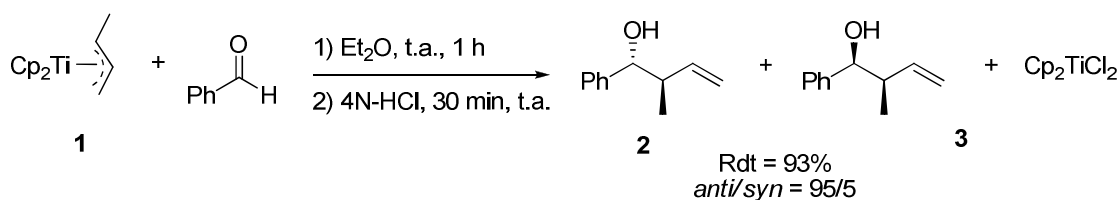


Schéma 1

Quelques années plus tard, l'équipe de S. Collins³ a étudié la réaction d'allyltitanation d'aldéhydes afin de déterminer les facteurs expliquant la sélectivité observée en faveur de l'alcool *anti*. Il a ainsi démontré pour les aldéhydes aliphatiques, que plus l'encombrement stérique sur le carbone en α de l'aldéhyde est important, plus la sélectivité en faveur du produit *anti* est importante. Par exemple, la réaction du phénylacétaldéhyde avec le complexe **1** forme deux alcools diastéréoisomères **4** et **5** dont le produit *anti* est largement majoritaire (Schéma 2).

¹ F. Sato, S. Iijima, M. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 243-246.

² H. A. Martin, F. Jellinek, *J. Organomet. Chem.* **1966**, 6, 293-296.

³ S. Collins, W. P. Dean, D. G. Ward, *Organometallics* **1988**, 7, 2289-2293.

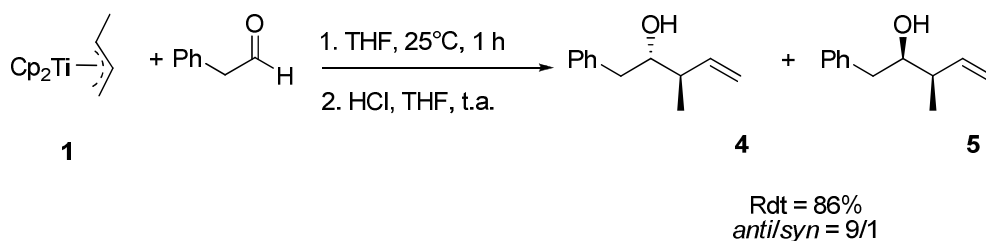


Schéma 2

L'équipe de F. Sato⁴ a par la suite généré un autre complexe de titane (+IV) 7 par addition d'un chlorure d'allyle sur le complexe π -allylique de titane 6. L'addition du benzaldéhyde au milieu mène aux alcools homoallyliques diastéréoisomères 2 et 3 dont le majoritaire est de configuration *anti* (Schéma 3). F. Sato explique cette sélectivité par un intermédiaire cyclique à six centres de conformation chaise et dans lequel la configuration de la double liaison du fragment crotyle est *E*.

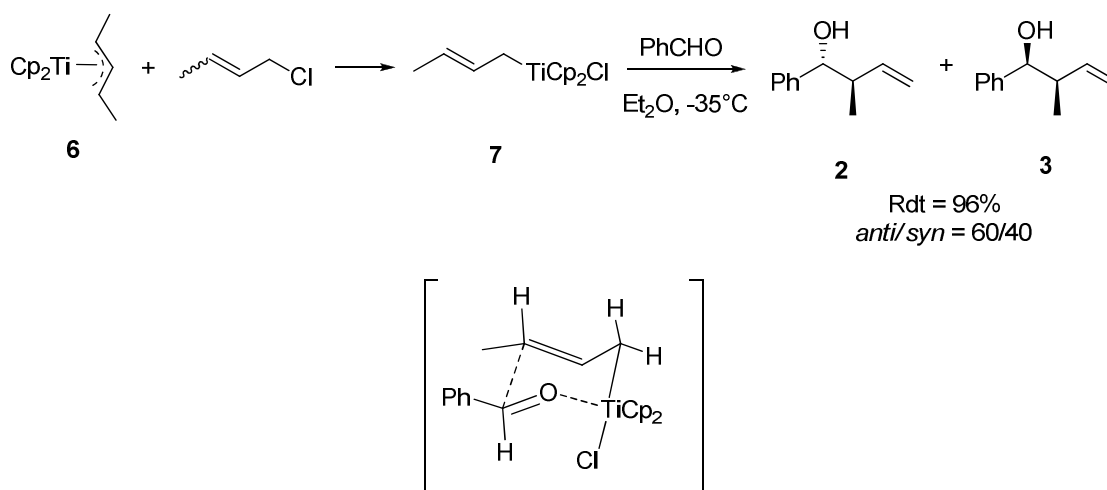


Schéma 3

⁴ F. Sato, K. Iijima, H. Moriya, M. Sato, *J. C. S. Chem. Comm.* **1981**, 1140-1141.

Quelques années après, M. T. Reetz⁵ et son équipe ont poursuivi l'étude de la réaction d'allyltitanation du benzaldéhyde par ce complexe **7** en présence d'un acide de Lewis. Les alcools **2** et **3** formés présentent cette fois-ci une diastéréosélectivité marquée en faveur du produit de configuration *syn*. Les auteurs justifient le changement de diastéréosélectivité par la formation d'un intermédiaire réactionnel non cyclique suite à la présence de l'acide de Lewis (Schéma 4).

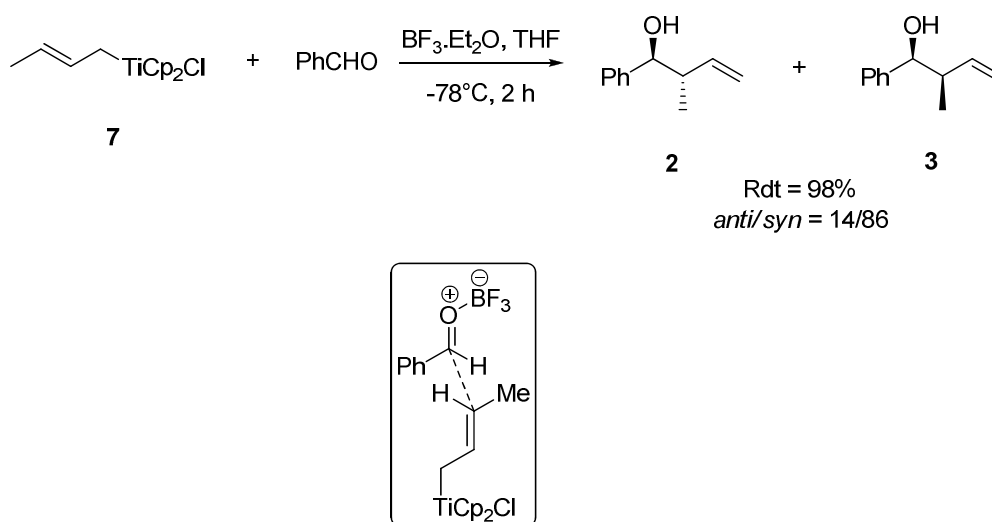


Schéma 4

En 1995, C. Moïse et coll.⁶ ont employé un complexe bis(cyclopentadiényl)titane **8** dans lequel le fragment allyle provient d'un diène silyloxylé. Le complexe π -allylique **8** réagit avec du propanal et est ensuite hydrolysé en milieu basique. La réaction libère exclusivement l'alcool **9** de configuration *anti* (Schéma 5).

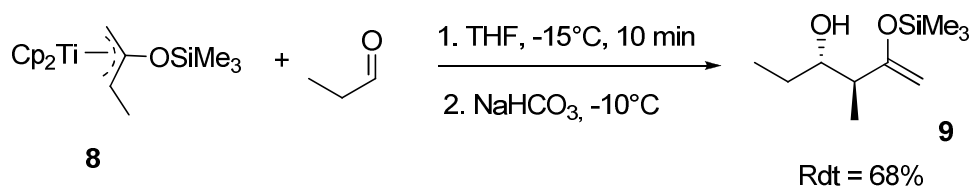


Schéma 5

⁵ M. T. Reetz, M. Sauerwald, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 2293-2295.

⁶ J. Szymoniak, H. Lefranc, J. Besançon, C. Moïse, *Synthesis* **1995**, 815-819.

Plus récemment, notre équipe a également mis au point des réactions d'allyltitanation d'aldéhydes utilisant le même type complexe π -allylique mais en quantité catalytique⁷. Le complexe actif **11** est généré par réaction de l'isoprène sur un hydruure de titane et l'addition progressive de l'aldéhyde forme un alkoxytitanate. Cette espèce est clivée par du PMHS qui permet à la fois de régénérer l'hydruure indispensable pour former le complexe actif **11** et de former l'éther silylé. L'hydrolyse de la réaction libère finalement l'alcool homoallylique **10** de configuration majoritairement *anti* (Schéma 6).

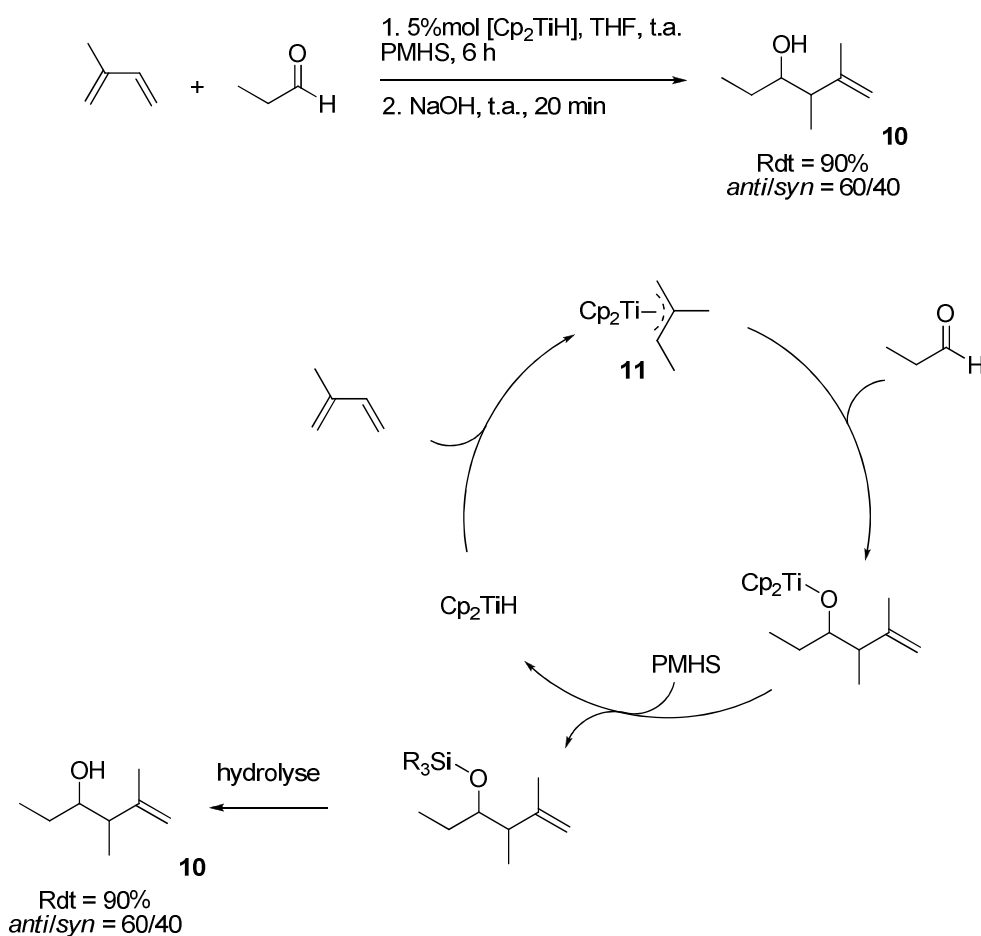


Schéma 6

⁷ L. Bareille, P. Le Gendre, C. Moïse, *Chem. Commun.* **2005**, 775-777.

Les complexes possédant un seul ligand cyclopentadiényle sont aussi fréquemment utilisés. A. Hafner⁸ et son équipe emploient un complexe allyltitane **13**, formé à partir du complexe chloré **12** et possédant un ligand TADDOL ($\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -Tétraaryl-1,3-dioxolan-4,5-diméthanol). Ce dernier joue le rôle de copule chirale qui permet de former l'alcool homoallylique **14**, dérivé du benzaldéhyde avec 95% d'excès énantiomérique (Schéma 7).

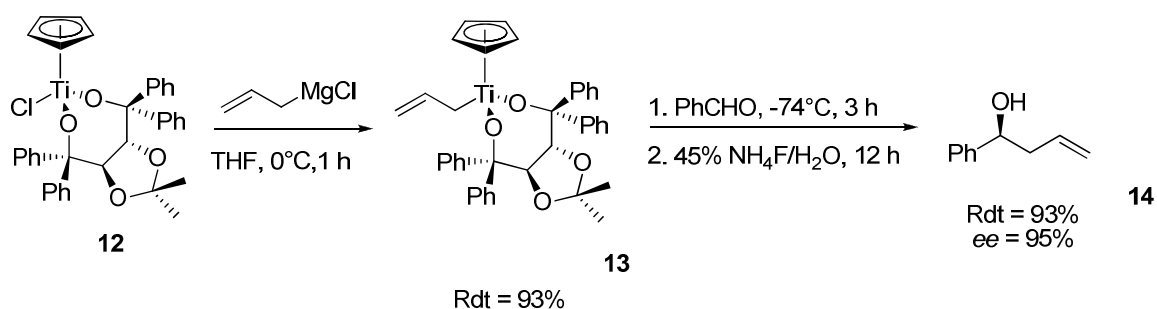


Schéma 7

Récemment, L. Ghosez⁹ et son équipe ont décrit une séquence de réactions faisant intervenir une allyltitanation asymétrique et une fermeture de cycle par métathèse (Schéma 8). Le complexe allyltitane chiral est généré à partir du complexe (TADDOL) CpTiCl **12** décrit précédemment et d'un allylsilane sous forme d'anion lithié.

⁸ A. Hafner, R. O. Duthaler, R. Marti, G. Ribs, P. Rothe-Streit, F. Schwarzenbach, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 2321-2336.

⁹ J.-M. Adam, L. de Fays, M. Laguerre, L. Ghosez, *Tetrahedron* **2004**, 7325-7344.

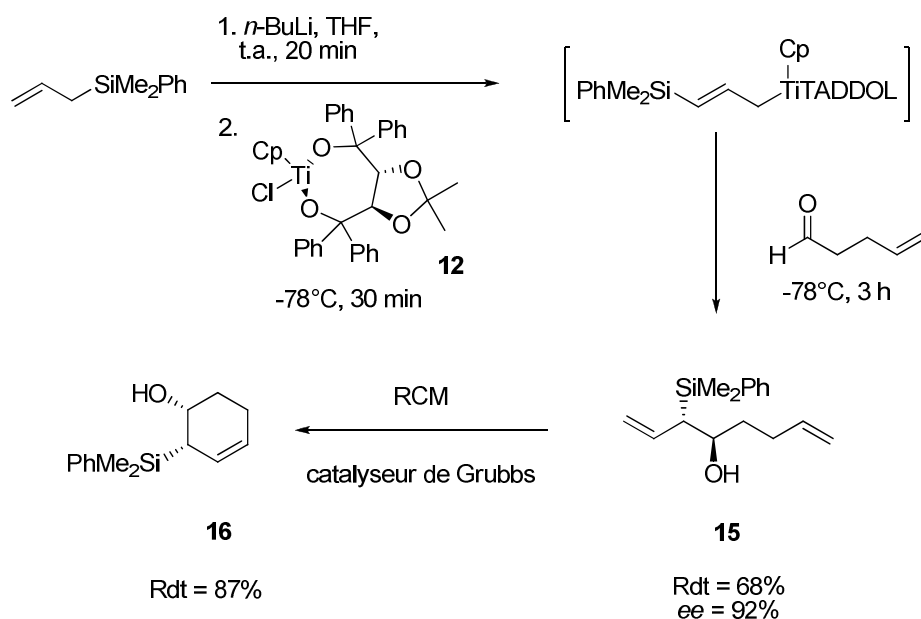


Schéma 8

L'équipe d'A. Studer a également mis au point une allyltitanation d'aldéhydes à l'aide d'un complexe de type $(\eta^5\text{-cyclopentadiényl})(\eta^1\text{-cyclohexadiényl})\text{titane-TADDOL}$ **17**. La présence du TADDOL permet de différencier les deux doubles liaisons énantiotopiques du diène. Le contrôle de la sélectivité lors de la réaction du complexe **17** avec l'aldéhyde est excellent et permet de former le produit **18** presque exclusivement de configuration *syn* (Schéma 9).

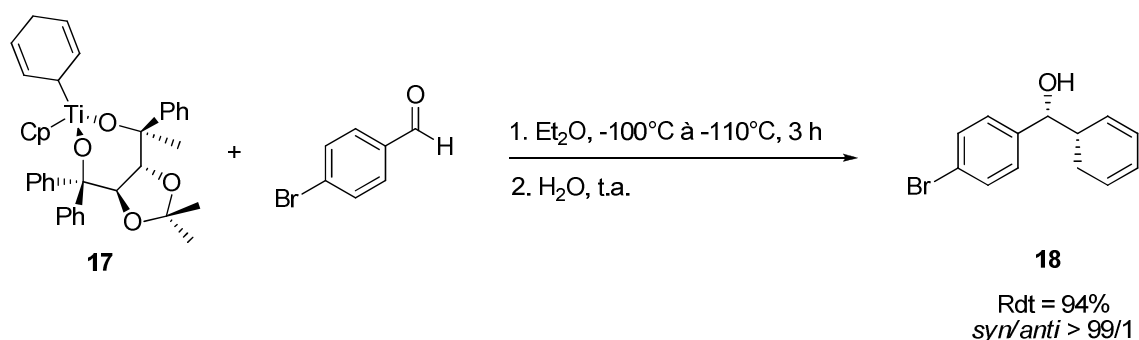


Schéma 9

¹⁰ F. Schleth, T. Vogler, K. Harms, A. Studer, *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4171-4185.

Comme les exemples précédents l'ont montré, les complexes de type allyltitane-TADDOL **13** sont particulièrement efficaces en allyltitanation asymétrique d'aldéhydes, c'est la raison pour laquelle ils sont fréquemment utilisés en synthèse totale. A. Fürstner et son équipe l'ont employé pour la première étape de la synthèse de la lactone **20** à partir de l'heptanal¹¹. Le complexe est généré *in situ* selon la méthode d'A. Hafner (Schéma 7) et réagit avec l'aldéhyde pour former l'alcool **19** (Schéma 10). Deux étapes seront ensuite nécessaires pour conduire à la molécule cible **20**.

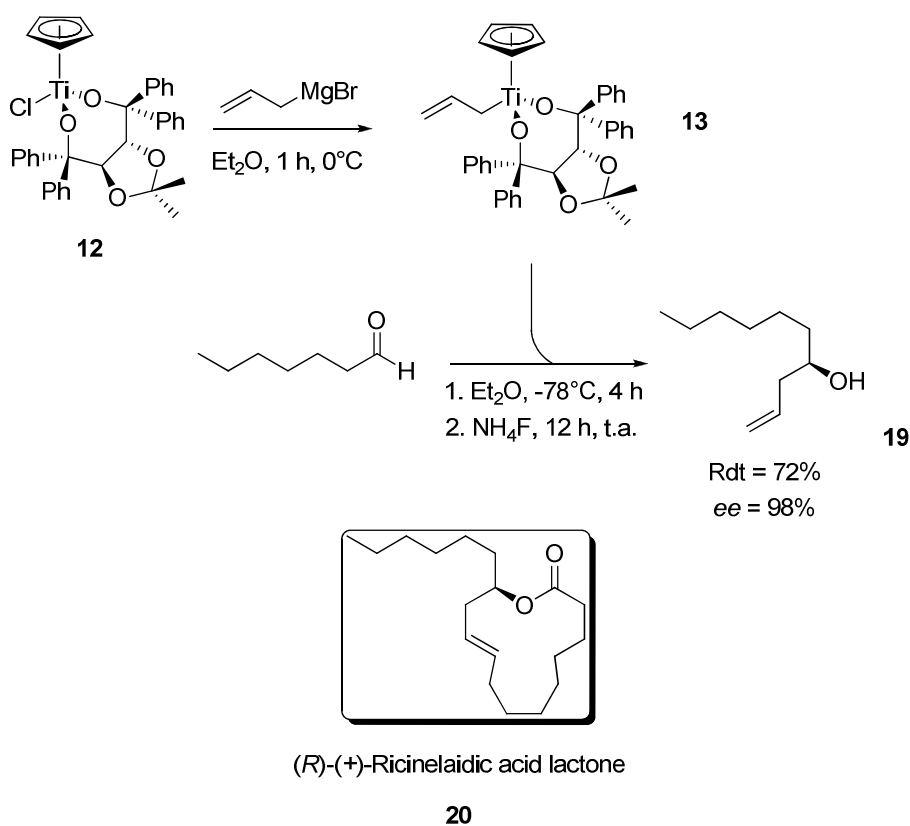


Schéma 10

J. Cossy¹² et son équipe ont également profité de la réactivité du complexe **13** sur les aldéhydes. Lors de la synthèse totale du fragment C1-C13 de la (+)-Discodermolide **23**,

¹¹ A. Fürstner, K. Langemann, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130-9136.

¹² S. BouzBouz, J. Cossy, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3029-3031.

l'allylation du composé **21** par le complexe **13** permet un bon contrôle de la stéréochimie du produit **22**. L'efficacité de cette réaction est telle qu'elle est mise en jeu à quatre reprises sur les huit étapes que compte la synthèse (Schéma 11).

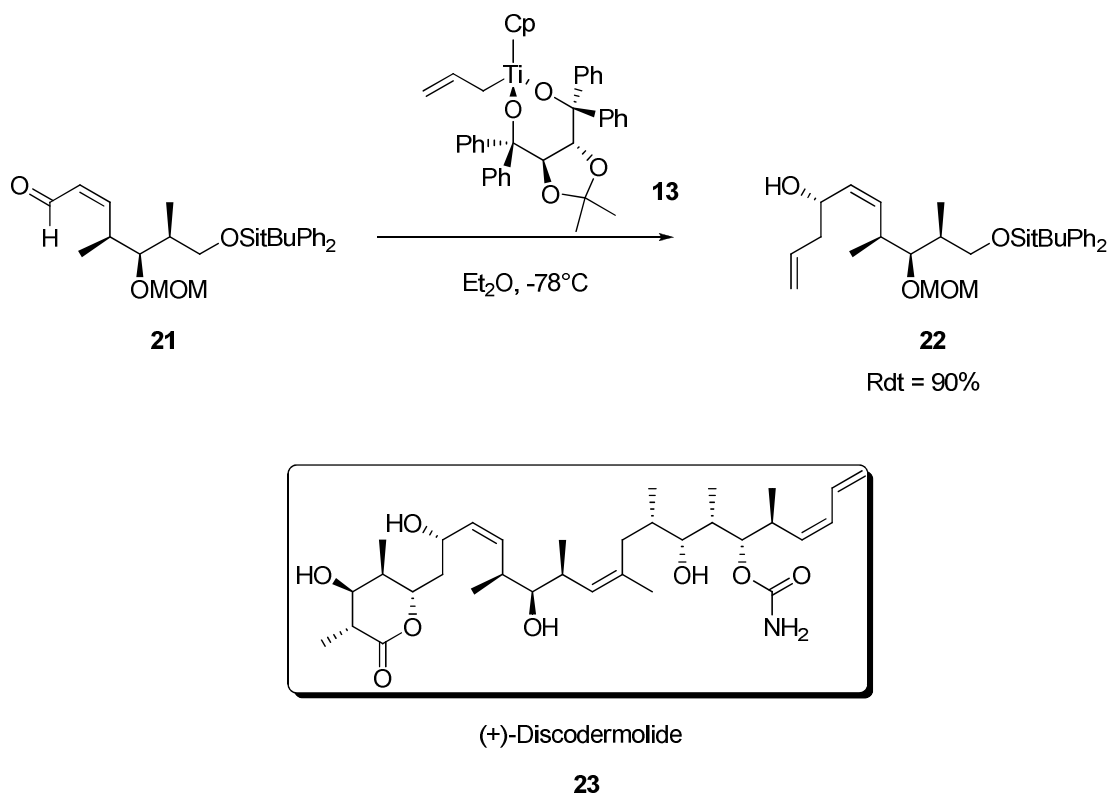
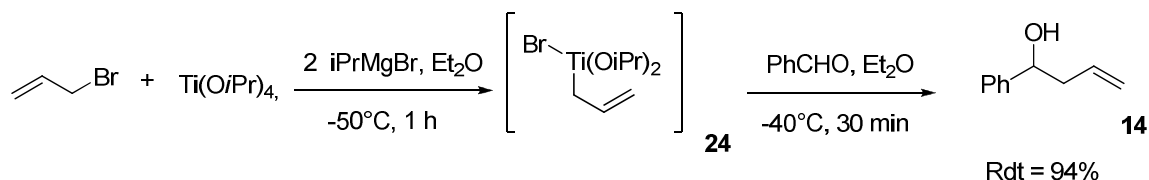


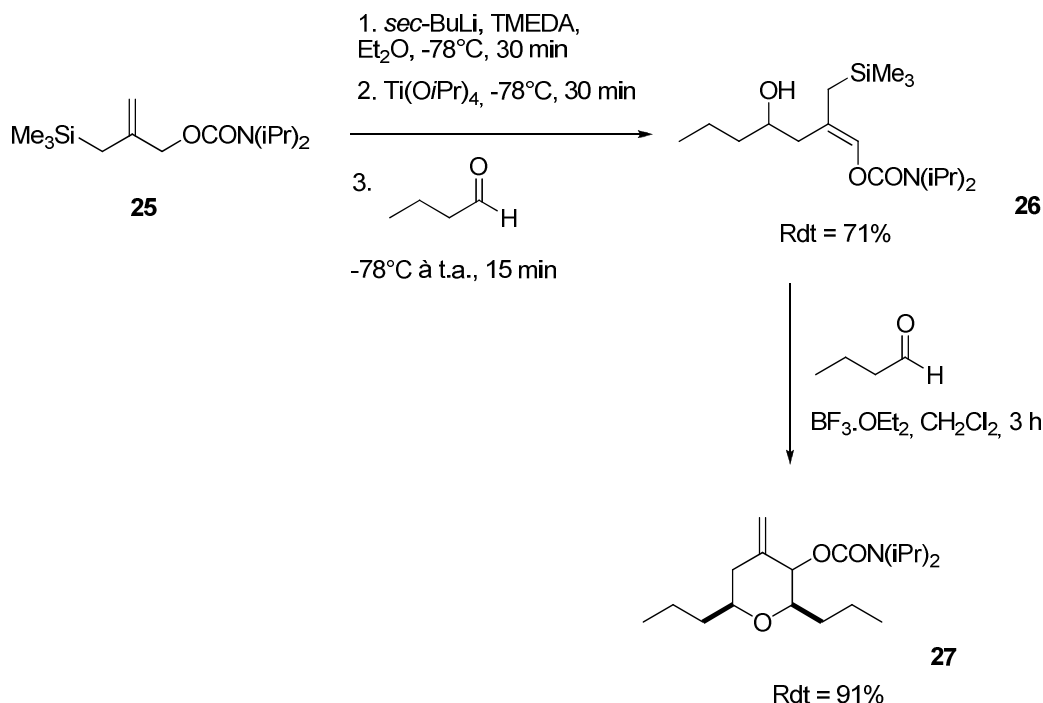
Schéma 11

Les complexes d'allyltitane dépourvus de ligands cyclopentadiényles forment une classe de réactifs d'allylation très intéressante. F. Sato fut l'un des premiers à mettre au point des allyltitanations d'aldéhydes, grâce à des complexes d'allyltitane **24**¹³ formés *in situ* à partir de $\text{Ti}(\text{O}i\text{Pr})_4$. Le métal est d'abord réduit par deux équivalents d'alkylgrignard pour créer un titane (+II) et l'addition oxydante d'un bromure d'allyle conduit au complexe actif d'allyltitane (+IV) **24** (Schéma 12). En présence de benzaldéhyde, l'alcool homoallylique **14** est isolé avec un rendement de 94%.

¹³ A. Kasatkin, T. Nakagawa, S. Okamoto, F. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3881-3882.



Plus récemment E. Markó a mis au point des réactions tandem d'allylation d'aldéhydes suivie d'une cyclisation intramoléculaire de Sakurai¹⁴. L'allyltitanation est de nouveau réalisée à partir d'un complexe allyltitane formé *in situ*. Dans cet exemple, le fragment allyle ne provient pas comme précédemment de l'addition oxydante d'un bromure d'allyle, mais de la substitution d'un ligand isopropoxyde du titane par l'anion lithié de l'allylcarbamate **25**. L'addition d'un équivalent d'aldéhyde au milieu réactionnel conduit à l'alcool silylé intermédiaire **26**. Un second équivalent d'aldéhyde est alors additionné en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. Cela déclenche une cyclisation intramoléculaire de Sakurai. Le produit **27** finalement obtenu est le dérivé tétrahydropyrane cible (Schéma 13).



¹⁴ B. Leroy, I. E. Markó, *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8744-8752.

Une autre catégorie de complexes de titane s'avère très utilisée en allyltitanation asymétrique, les allyltitanates. Décrit pour la première fois en 1982 par M. T. Reetz et son équipe¹⁵, les allyltitanates chiraux ont été employés par D. Hoppe¹⁶ pour l'allylation d'aldéhydes. Ces complexes sont générés en deux étapes. Il y a tout d'abord déprotonation du carbamate **28** de configuration *E* par un mélange *sec*BuLi/(-)-spartéine. L'anion lithié **29** est isolé sous la forme d'un seul diastéréoisomère par cristallisation à froid puis il est mis en présence de Ti(O*i*Pr)₄ afin de former les complexes titanate **30**. Ce dernier s'additionne de manière énantiosélective sur de l'isopropanal. L'hydrolyse de la réaction libère finalement l'alcool homoallylique **31** (Schéma 14).

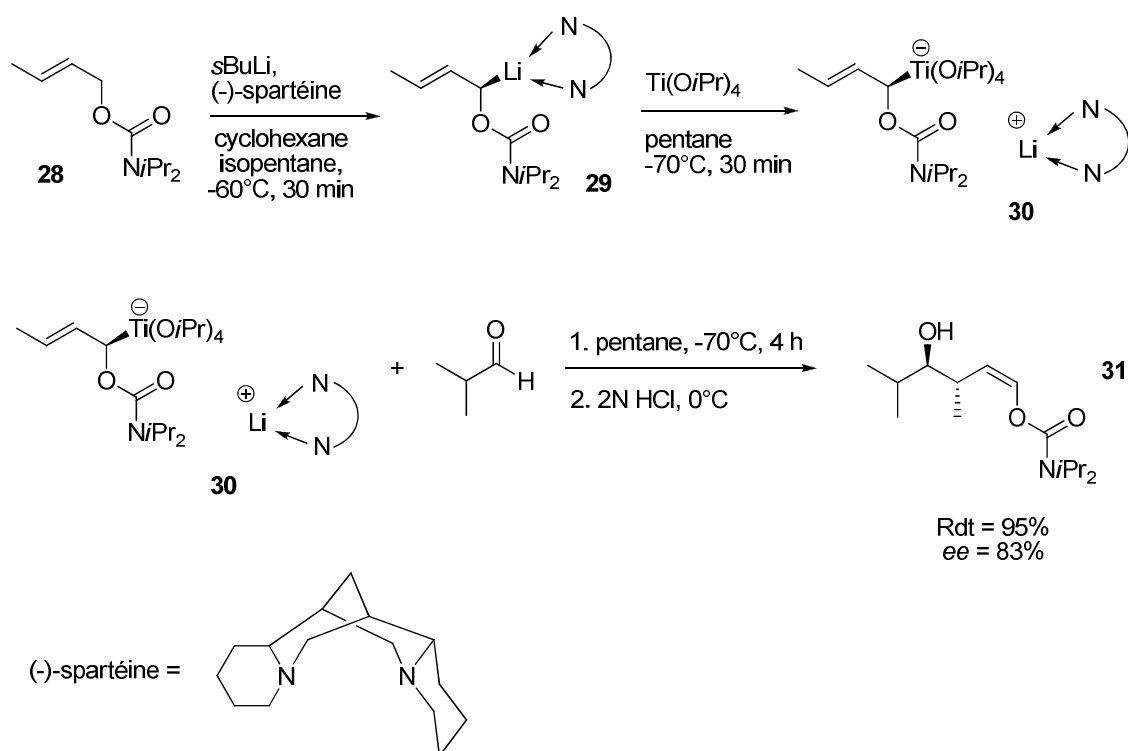


Schéma 14

¹⁵ M. T. Reetz, B. Wenderoth, *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 5259-5262.

¹⁶ D. Hoppe, O. Zschage, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 69-71.

Récemment, ces complexes ont été utilisés par J. Ardisson et son équipe dans la synthèse totale de la Discodermolide¹⁷. Le complexe de titane optiquement pur **30** est utilisé à trois reprises au cours de la synthèse totale dans des réactions d'allyltitanation d'aldéhydes, comme par exemple avec l'aldéhyde **32**. La réaction forme sélectivement un seul éne-carbamate **33** (Schéma 15). La discodermolide est finalement formée en 21 étapes avec un rendement global de 1,6%.

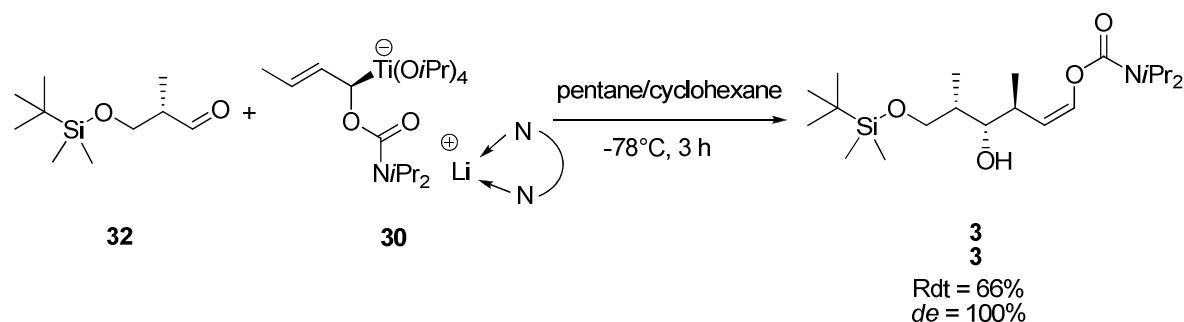


Schéma 15

2. Allyltitanation de cétones

Les complexes de titane de type bis(cyclopentadiényle) vus précédemment s'avèrent aussi utiles pour l'allylation de cétones. Le complexe **1** réagit avec de la propanone puis une hydrolyse acide permet de libérer l'alcool homoallylique tertiaire¹ **34** (Schéma 16). L'acide a aussi pour rôle de régénérer le complexe de titane (+IV) de départ.

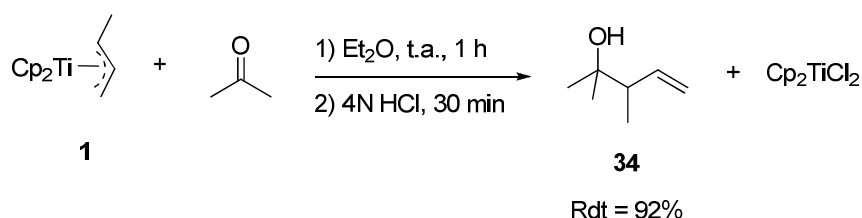


Schéma 16

¹⁷ E. de Lemos, F.-H. Porée, A. Commerçon, J.-F. Betzer, A. Pancrazi, J. Ardisson, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2007**, 46, 1917-1921.

Parallèlement à ces travaux, l'équipe de J. H. Teuben a publié la même année¹⁸ cette réaction mais a pu isoler le complexe de titane intermédiaire **35** (Schéma 17). On constate cependant que le rendement est dans ce cas inférieur à celui obtenu par F. Sato.

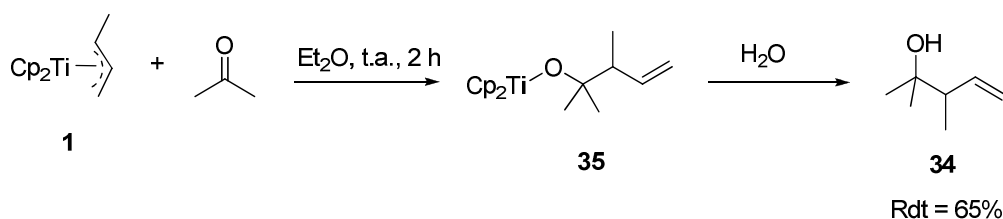


Schéma 17

L'équipe de K. Tamao s'est également tournée vers les complexes bis(cyclopentadiényles) de titane pour former des alcools homoallyliques¹⁹ à partir de cétones. Le complexe allyltitane **36** est obtenu par addition de l'isoprène sur le complexe $[\text{Cp}_2\text{TiSiMe}_2\text{Ph}]$. L'allyltitanation de la propanone à 0°C conduit à l'alcool homoallylique **37** porteur d'un groupement silylé (Schéma 18).

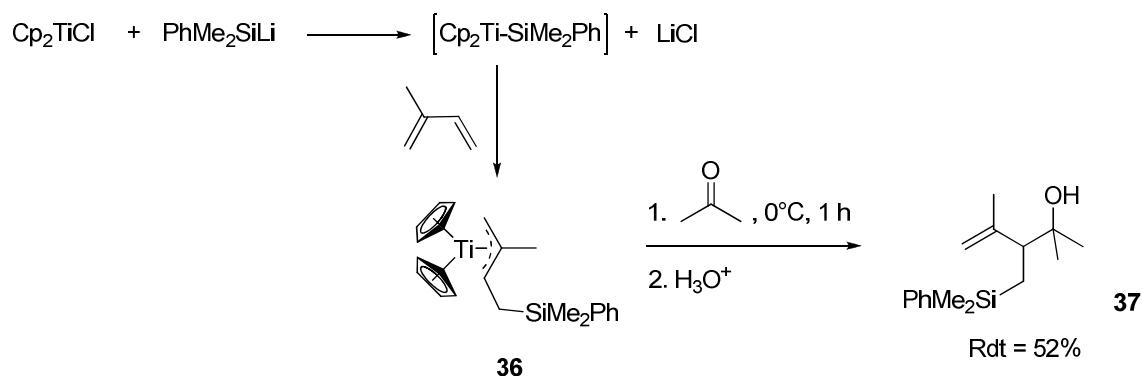


Schéma 18

¹⁸ a) B. Klei, J. H. Teuben, H. J. de Liefde Meijer, *J. C. S. Chem. Comm.* **1981**, 342-344. b) E. Klei, J. H. Teuben, H. J. de Liefde Meijer, E. J. Kwak, *J. Organomet. Chem.* **1982**, 224, 327-339.

¹⁹ K. Tamao, M. Akita, R. Kanatani, N. Ishida, M. Kumada, *J. Organomet. Chem.* **1982**, 226, C9-C13.

Très récemment, les complexes bis(cyclopentadiényl)titane ont également été utilisés par T. Takeda²⁰. À la différence des exemples précédents, le fragment allyle ne provient pas d'un diène mais d'un crotylsulfure. Son addition oxydante sur un titane (+II) forme un complexe intermédiaire de crotyltitane **38** qui réagit avec de l'acétophénone pour conduire à l'alcool tertiaire **39** exclusivement de configuration *anti* (Schéma 19).

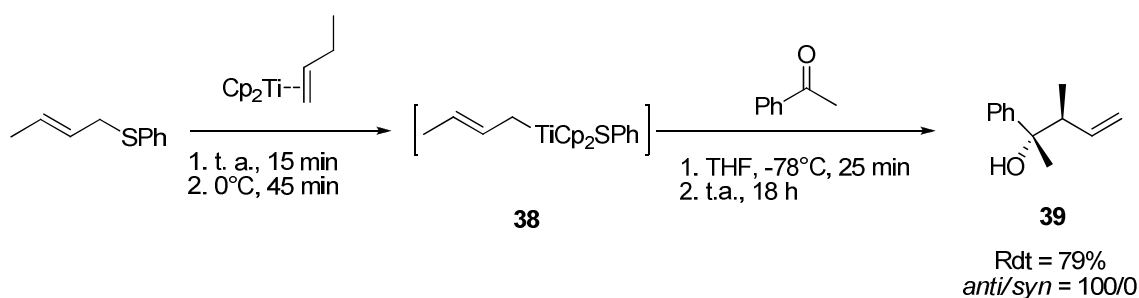


Schéma 19

Aucun exemple d'allyltitanation de cétones utilisant des complexes (monocyclopentadiényl)titane n'a à notre connaissance été rapporté. En revanche, les complexes de type titanate ont été testés. M. T. Reetz utilise, par exemple, un complexe de titane particulier **40**¹⁵. Il est synthétisé *in situ* par réaction entre Ti(OiPr)₄ et un allyllithium. La réaction avec de l'acétophénone forme deux alcools homoallyliques diastéréoisomères **41** et **42** dont l'isomère majoritaire est de configuration *anti* (Schéma 20).

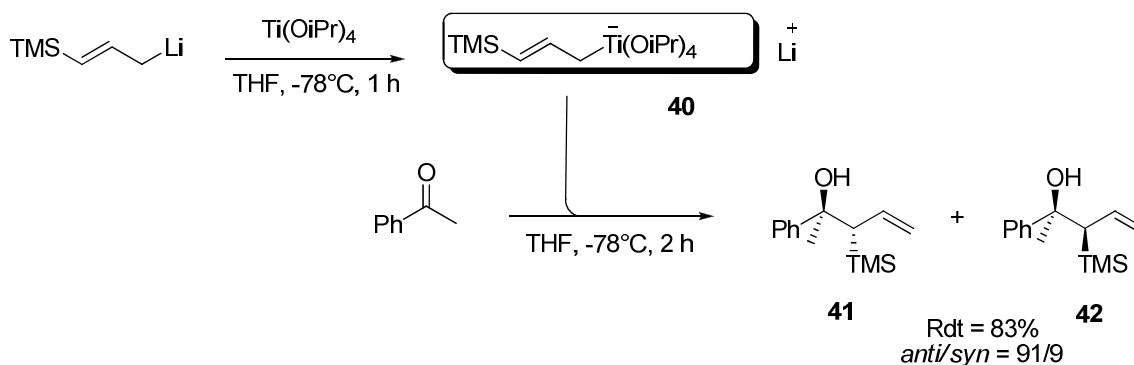


Schéma 20

²⁰ Y. Yatsumonji, T. Nishimura, A. Tsubouchi, K. Noguchi, T. Takeda, *Chem. Eur. J.* **2009**, 15, 2680-2686.

Quelques années plus tard, D. Hoppe a également rapporté l'utilisation de titanates pour l'allylation de l'acétone¹⁶. Le complexe de titanate **30** est généré de la même manière que dans le cas des aldéhydes (Schéma 15). Le complexe **30**, optiquement actif, s'additionne sur l'acétone pour former l'énolcarbamate **43** avec un excès énantiomérique de 84% (Schéma 21).

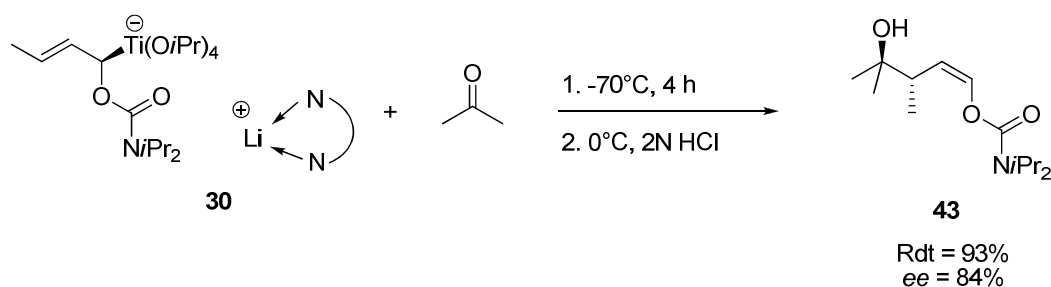


Schéma 21

3. Allyltitanation d'imines

Les réactions d'allyltitanation d'imines sont moins répandues que celles de carbonyles du fait de leur électrophilie plus modérée. Elles ont toutefois fait l'objet d'un certain nombre de publications.

Tout d'abord, les complexes de type bis(cyclopentadiényl)titanes, déjà très utilisés en allylation d'aldéhydes et de cétones, peuvent également réagir avec les imines. L'équipe de J. H. Teuben qui a précédemment rapporté l'allyltitanation de cétones¹⁸ (Schéma 17) a dans la même publication décrit l'allyltitanation de la benzilidèneaniline. L'intermédiaire réactionnel d'aminotitane **44** a été isolé avant d'être hydrolysé afin de former l'amine homoallylique **45** (Schéma 22). Le ratio des diastéréoisomères n'a pas été déterminé.

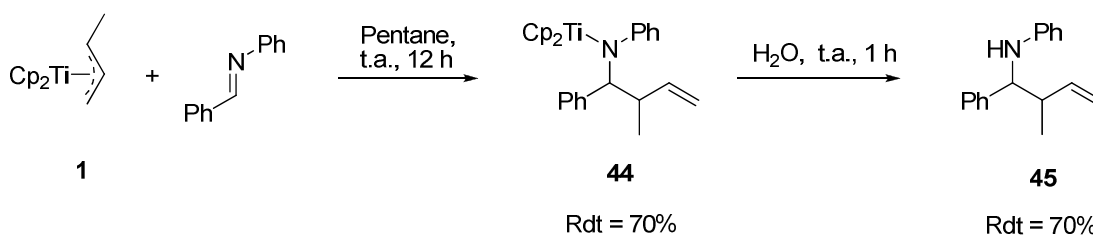


Schéma 22

Aucun exemple d'allyltitanation d'imines par des complexes du type mono(cyclopentadiényl)titane n'a, à notre connaissance, été décrit dans la littérature.

Les allyltitanes dépourvus de ligand cyclopentadiényle, déjà employés en allylation de carbonyles, ont également été utilisés en allylation d'imines.

F. Sato et son équipe²¹ ont décrit l'addition de l'imine chirale dérivée de l' α -méthylbenzylamine **46** sur le complexe **24**. Cette réaction mène à la formation des deux amines homoallyliques **47** et **48** avec une sélectivité très marquée en faveur du produit Cram (Schéma 23).

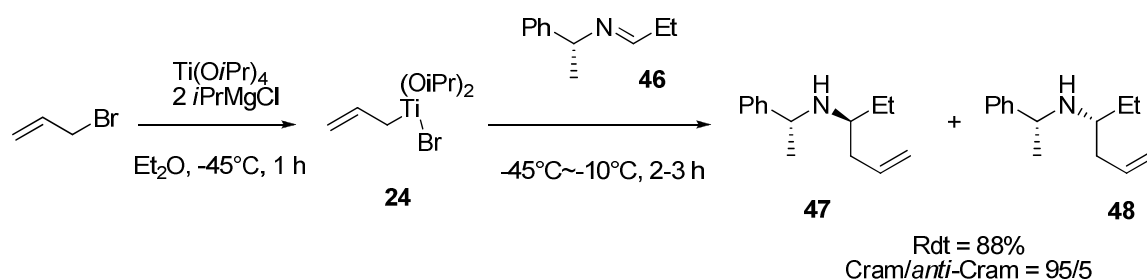


Schéma 23

Le fragment allyle du complexe précédent de F. Sato (Schéma 23) provient de l'addition oxydante d'un bromure d'allyle sur un titane (+II). Toutefois, il a aussi démontré que cette réaction pouvait s'accomplir avec un bromure d'allyle de nature différente²². Ainsi, l'addition du bromocyclooctène sur le complexe de titane (II) $\text{Ti}(\text{OiPr})_2(\text{propène})$ conduit au complexe **49**. Ce dernier opposé à un équivalent d'imine conduit aux deux amines homoallyliques **50** et **51** (Schéma 24). Le rapport *syn/anti* montre que l'amine **51** *anti* est formée préférentiellement.

²¹ Y. Gao, F. Sato, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 8136-8137.

²² S. Hichiki, Y. Gao, F. Sato, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 2867-2870.

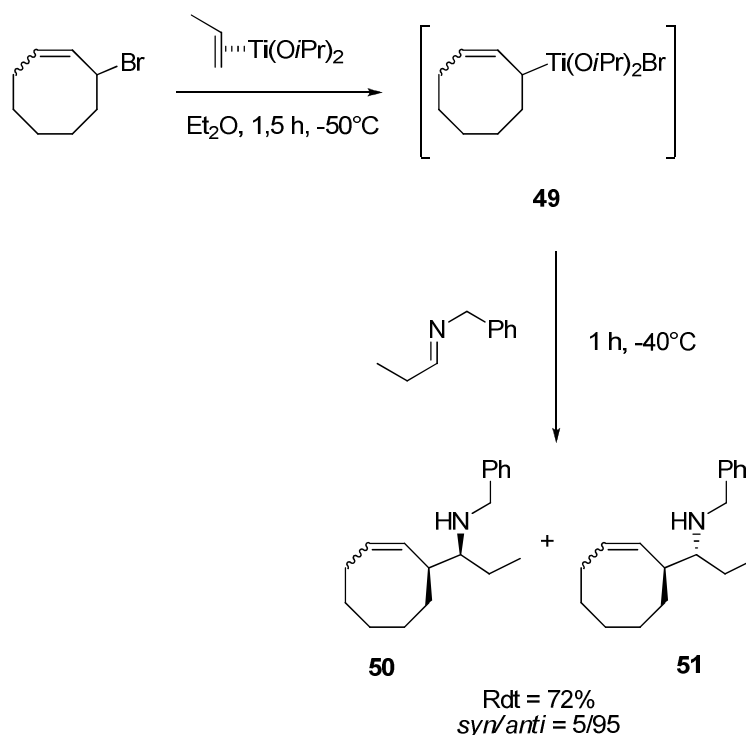


Schéma 24

Plus récemment, F. Sato et son équipe ont montré qu'il était possible d'utiliser l'acétal de l'acroléine pour générer un complexe allyltitane²³ à partir du complexe $(i\text{PrO})_2\text{Ti}(\text{propène})$. Le complexe intermédiaire **52** réagit avec l'imine **46** dérivée de l' α -méthylbenzylamine. L'amine **53** de configuration *anti*-Cram-*syn* est majoritairement formée (Schéma 25).

²³ S. Okamoto, K. Fukuhara, F. Sato, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 5561-5565.

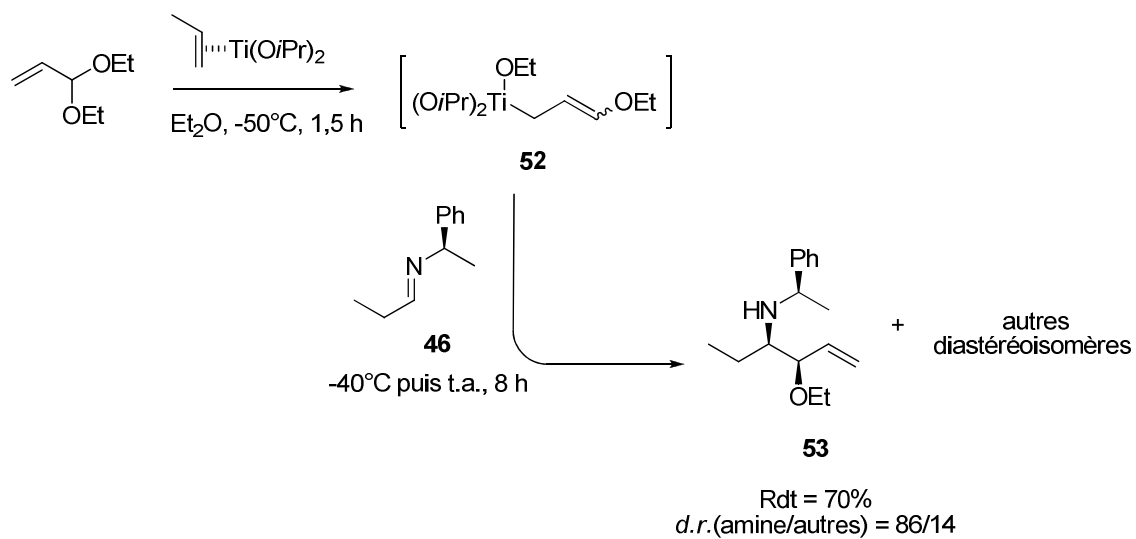


Schéma 25

Résultats et discussion

Introduction

Les amines homoallyliques sont des synthons très utilisés en chimie organique. La recherche de voies de synthèses efficaces, sélectives et "propres" constitue encore aujourd'hui un véritable enjeu. La voie de synthèse la plus simple consiste en l'addition d'un fragment allylique nucléophile sur une imine. Les réactifs d'allylation les plus couramment utilisés sont les allylsilanes et les allylboranes. Comme il a été rappelé dans l'introduction bibliographique, les complexes allyltitanes peuvent être également des agents d'allylation efficaces d'imines. Les systèmes les plus performants décrits à ce jour sont très certainement les complexes allyltitanes générés en milieu réducteur à partir d'isopropoxyde de titane et d'un substrat allylique (halogénure, acétal, sulfure d'allyle). Le couplage réducteur d'un diène et d'une imine en présence d'hydruure de titanocène constitue une alternative intéressante. Il présente, en effet, l'avantage de répondre aux critères d'économie d'atomes, tout en mettant en jeu des substrats abondants et bon marché (butadiène, isoprène). Dans le cadre de ces travaux, nous avons décidé de revisiter cette réaction de couplage, jusqu'alors

très peu étudiée, en ayant pour objectif ultime de réaliser une allyltitanation catalytique d'imines.

1. Mise au point des conditions de synthèse

Le complexe π -allyltitane **11** est généré par hydrotitanation de l'isoprène², l'hydrure de titane étant formé *in situ* à partir de Cp_2TiCl_2 et de deux équivalents de chlorure d'isopropylmagnésium (Schéma 26). Les complexes obtenus se caractérisent par une couleur violette intense dans le THF.

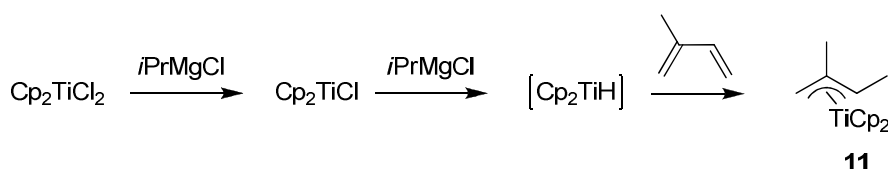


Schéma 26

L'oxophilie du titane nous oblige à former le complexe et à réaliser toute la synthèse sous atmosphère inerte (argon). Les conditions réactionnelles ont été mises au point à partir de la *N*-benzylpropylidèneimine **54**. Conscients de la plus faible électrophilie des imines par rapport aux aldéhydes, nous avons réalisé les premiers tests à température ambiante avec deux équivalents d'imines. On observe dans ces conditions un changement de couleur très lent du milieu réactionnel qui passe de la couleur violette à la couleur bordeaux en douze heures.

Les analyses de RMN ^1H et GC-MS réalisées sur ce mélange montrent la présence des deux amines homoallyliques diastéréoisomères cibles, l'une de configuration *anti* **61a** et l'autre *syn* **61b**. Une purification sur colonne de silice est ensuite réalisée. Après purification, les analyses des fractions isolées ont montré la présence inattendue de trois produits. Deux correspondent aux amines précédemment observées alors que le troisième correspond à une homocrotylamine **69** (Schéma 27).

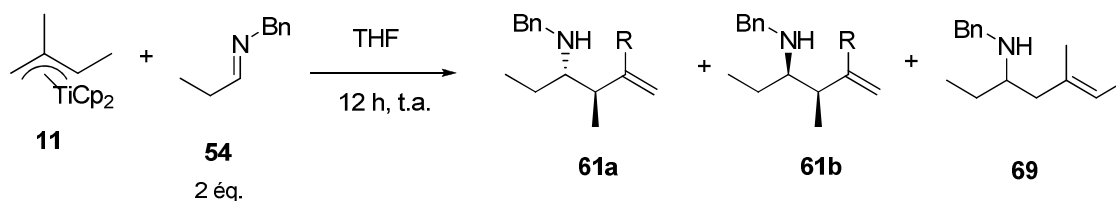


Schéma 27

L'estimation de la conversion avant purification montre la consommation quasi-totale d'un équivalent d'imine **54** et la formation exclusive des amines homoallyliques **61a/61b** avec une diastéréosélectivité *syn/anti* de 85/15. Après purification, les amines homoallyliques **61a** et **61b** sont isolées avec un ratio *syn/anti* de 60/40 et un rendement de 40%. L'homocrotylamine **69** est elle aussi obtenue avec un rendement de 40%. Ces résultats tendent à montrer que la purification sur colonne de silice entraîne un réarrangement accompagné d'une dégradation partielle des amines.

Nous avons alors réalisé cette réaction d'allylation en présence d'un seul équivalent d'imine. L'analyse du brut réactionnel montre comme précédemment la formation exclusive des deux amines homoallyliques **61a** et **61b**. Cependant, aucune homocrotylamine n'est observée après purification. Seules les deux amines sont isolées avec une diastéréosélectivité *syn/anti* de 85/15. La formation de l'homocrotylamine **69** est donc rendue possible par l'action conjuguée d'un excès d'imine et d'une purification sur silice. Le mécanisme de formation de ce sous-produit sera explicité à la fin du chapitre.

La suite de notre étude a donc été réalisée avec un seul équivalent d'imine. Les conditions de purification ont également été optimisées. Nous avons préféré à la silice qui possède un léger caractère acide, de l'alumine neutre qui s'est avérée être plus efficace pour la séparation des amines.

2. Allyltitanation de *N*-phényl et *N*-benzylimines

Après avoir mis au point les conditions réactionnelles, nous avons étendu la réaction à toute une série de *N*-phényl et *N*-benzylimines. Toutes les imines ont été synthétisées par réaction entre un aldéhyde et une amine primaire pendant quatre heures en présence de tamis moléculaire (Schéma 28) seule la *N*-phénylbenzylidènimine **60** (Tableau 1, entrée 7) est commerciale.

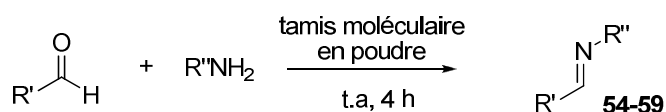


Schéma 28

Tableau 1 : Synthèse des imines **54** à **60**

Entrée	R'	R''	Imine	Rendement (%)
1	Et	Bn	54	72
2	Bu	Bn	55	81
3	Ph	Bn	56	93
4	Furyl	Bn	57	66
5	Furyl	Ph	58	82
6	Thiofuryl	Ph	59	75
7	Ph	Ph	60	commerciale

Conditions de réaction : à 80 mmol d'aldéhyde sont ajoutées 80 mmol d'amine primaire en présence de 1 g de tamis moléculaire. Après 4 h de réaction à température ambiante le mélange est directement distillé afin d'isoler l'imine pure.

Deux complexes allyltitane **11** et **70** dérivés respectivement de l'isoprène et du myrcène ont également été utilisés. L'imine est additionnée au complexe allyltitanocène à température ambiante. Après douze heures de réaction, on obtient systématiquement les deux homoallylamine attendues de configuration *syn* et *anti* (Schéma 29). Les sélectivités diffèrent en fonction de l'imine utilisée (Tableau 2).

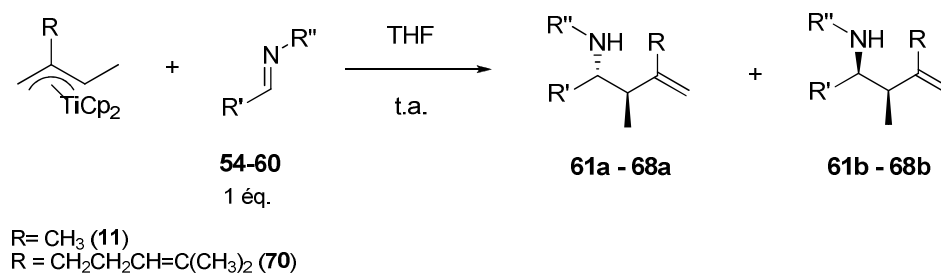
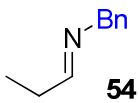
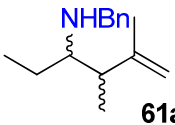
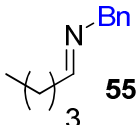
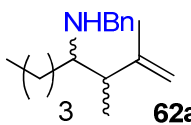
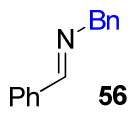
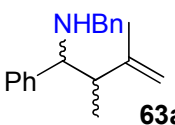
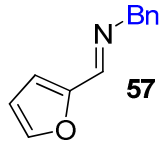
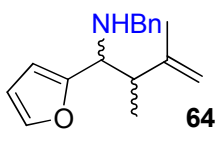
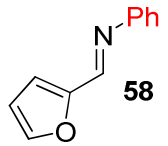
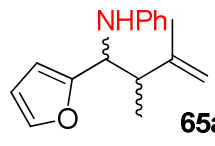
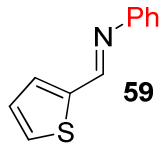
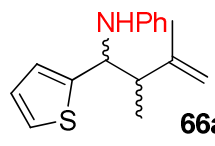
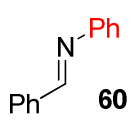
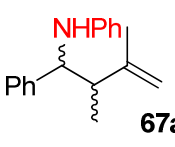
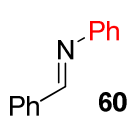
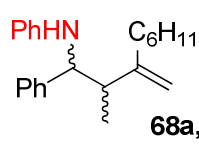


Schéma 29

Tableau 2 : Synthèse des amines 61 à 68

Entrée	Imines	Homoallylaminés	Ratio <i>syn/anti</i>	Rendement (%)
1	 54	 61a, b	85/15	76
2	 55	 62a, b	90/10	20
3	 56	 63a, b	80/20	60
4	 57	 64a, b	60/40	75*
5	 58	 65a, b	15/85	78*
6	 59	 66a, b	10/90	75*
7	 60	 67a, b	15/85	52
8	 60	 68a, b	20/80	87

Conditions de réaction : à une solution de 1,2 mmol de Cp_2TiCl_2 dissous dans 20 ml de THF sont ajoutées 2,4 mmol de diène. La température du milieu est abaissée à 0°C et 2,4 mmol d'iPrMgCl sont additionnées goutte à goutte. Après 5 min d'agitation à 0°C, on laisse le milieu revenir à température ambiante et, au bout de 30 min, 1,2 mmol d'imine est ajoutée. La réaction se poursuit pendant 12 h à température ambiante avant d'être hydrolysée par 20 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 pendant 15 min. Un traitement classique extraction/lavage est réalisé afin d'isoler les amines. Elles sont ensuite purifiées par chromatographie sur colonne d'alumine neutre. * amines obtenues après seulement 1 h de réaction.

À ce stade, il convient de préciser que les configurations relatives *syn* et *anti* des amines homoallyliques et leur ratio ont été déterminés par GC-MS et spectrométrie RMN ^1H . Pour l'analyse par RMN, nous nous sommes appuyés sur la constante de couplage 3J entre les protons portés par les deux carbones asymétriques. Il ressort, d'après la littérature, que cette constante de couplage 3J est plus faible pour les systèmes *syn* que pour les systèmes *anti*²⁴. L'exemple ci-dessous (Figure 1) correspond au spectre RMN ^1H du brut réactionnel des amines **68a** et **68b**, obtenues par réaction entre la *N*-phénylbenzylidèneimine **60** et le complexe allyltitane du myrcène **70**. La plus petite constante de couplage de 4,8 Hz est attribuée à l'amine *syn* **68b** et celle de 9 Hz à l'*anti* **68a**.

RMN ^1H , 300 MHz, CDCl_3

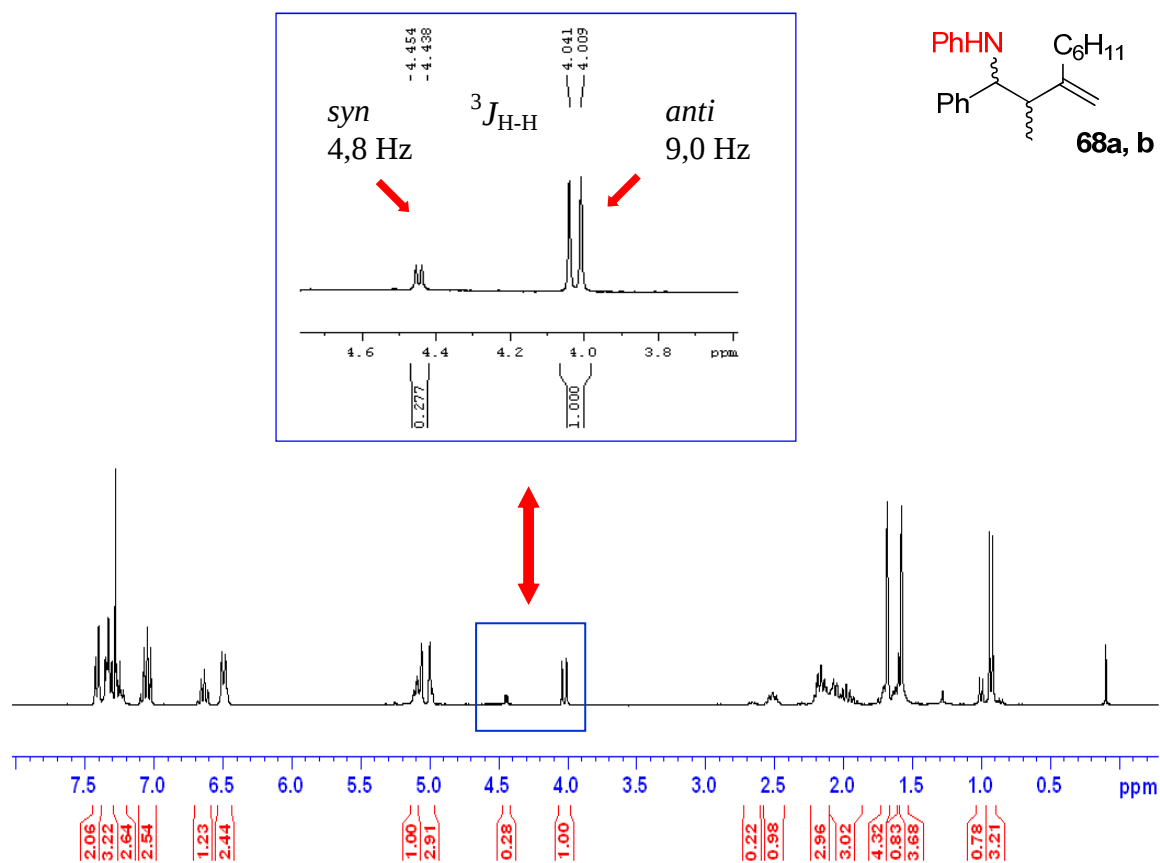


Figure 1 : Spectre de RMN ^1H des amines **68a** et **68b**

²⁴ a) Y. Yamamoto, W. Ito, K. Maruyama, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1004-1005; b) R. Hirabayashi, C. Ogawa, M. Sugiura, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 9493-9499.

Cette attribution a été confirmée par la structure obtenue pour l'amine *anti* **68a** par une étude par diffraction des rayons X (Figure 2).

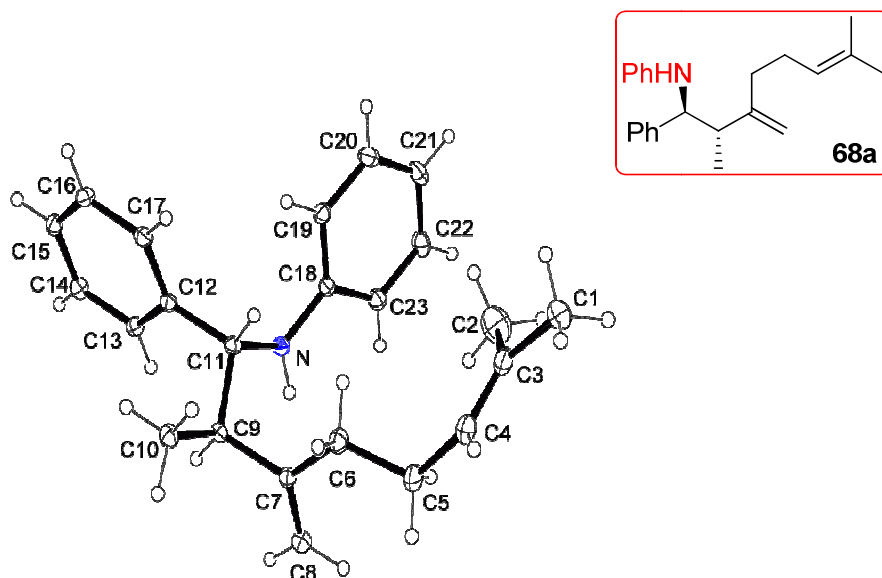


Figure 2 : Vue ORTEP de l'amine **68a**

En étudiant les résultats (Tableau 2), on constate que quelle que soit les imines mises en jeu, les deux amines homoallyliques *syn* et *anti* sont formées avec de bons rendements à l'exception des amines **62a/62b**. Dans ce cas, le brut réactionnel montre une conversion quasi-totale de l'imine mais des problèmes de dégradation de l'amine au cours du processus de purification ne nous ont pas permis d'optimiser le rendement. Il faut également noter que les imines porteuses d'un motif furanique **57** (entrée 4), **58** (entrée 5) ou thiophène **59** (entrée 6) sont particulièrement réactives puisque les réactions d'allyltitanation sont terminées après seulement une heure de réaction.

Une inversion inattendue de la diastéréosélectivité en fonction du substituant porté par l'azote de l'imine est observée. En effet, alors que l'allylation des imines *N*-benzyle conduit majoritairement au diastéréoisomère *syn*, celle des imines *N*-phényle conduit majoritairement aux amines *anti*. La question du contrôle de la diastéréosélectivité de la réaction mérite donc d'être posée.

3. Contrôle de la diastéréosélectivité

Afin de rendre compte de la diastéréosélectivité de la réaction d'allyltitanation des imines, nous avons dans un premier temps émis l'hypothèse d'un état de transition de type Zimmerman Traxler (**I**); ceci étant largement admis dans le cas de l'allyltitanation d'aldéhydes (Schéma 30).

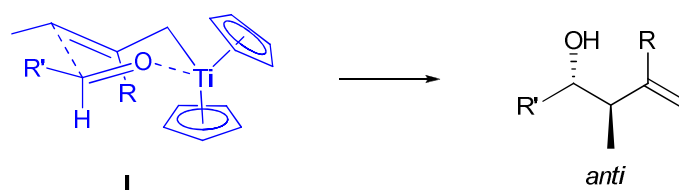


Schéma 30

Cet état de transition pourrait s'appliquer aux imines *via* une coordination de l'azote sur le titane. Cependant, à la différence des aldéhydes, il faut prendre en compte la géométrie privilégiée *E* de l'imine. Dans ce cas, un état de transition (**II**) de type chaise dans lequel les substituants de l'imine sont situés en position *pseudo* axiale peut être formé conduisant alors à la formation d'amines *syn* (Schéma 31). En revanche, ce même état de transition ne permet pas d'expliquer la formation des amines *anti* observées lorsque l'atome d'azote est substitué par un groupement phényle.

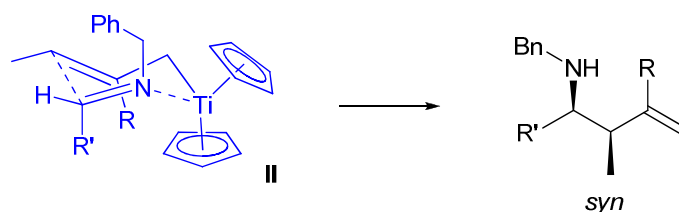


Schéma 31

Une des premières hypothèses que nous avons envisagées s'inspire des travaux de Y. Yamamoto²⁵ qui, en 1985, a réalisé des allylations d'imines par des allylboranes. Il a observé une inversion comparable de la diastéréosélectivité en fonction des substituants portés par l'azote. Y. Yamamoto évoque un état de transition à six centres de type Zimmerman Traxler pour rendre compte de la formation des amines *syn* (Schéma 32). Dans le cas des *N*-phénylimines, il propose un état de transition de conformation bateau qui conduirait cette fois à des amines homoallyliques *anti*. Cependant, Y. Yamamoto n'explique pas pourquoi le groupement aryle conduit préférentiellement à cette conformation.

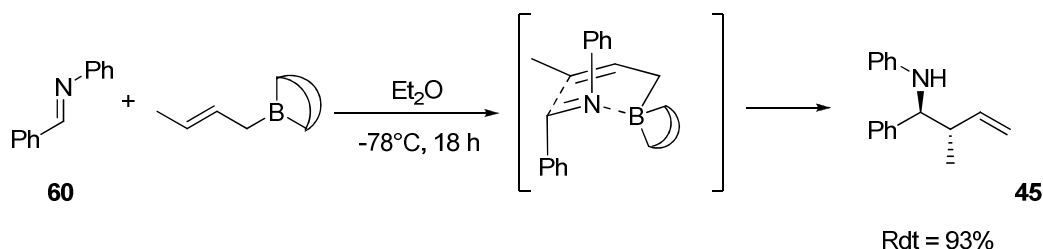


Schéma 32

Une seconde hypothèse qui peut être envisagée est inspirée cette fois-ci des travaux de J. L. Leighton²⁶ qui a réalisé des allylations d'imines au moyen d'allylsilanes chiraux. Partant également de *N*-benzylimines et de *N*-phénylimines, il a lui aussi observé une inversion de la diastéréosélectivité entre les deux familles d'imines. En invoquant dans les deux cas un mécanisme faisant intervenir des intermédiaires cycliques à six centres, il propose une isomérisation (*E*) → (*Z*) de l'imine *N*-benzyle qui serait défavorable dans le cas de l'imine *N*-Phényle (Schéma 33).

²⁵ Y. Yamamoto, T. Komatsu, K. Maruyama, *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3115-3121.

²⁶ J. L. Leighton, J. D. Huber, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 14552-14553. Dans cette étude, contrairement à nos travaux, l'allylation des *N*-benzylimines conduit à des amines majoritairement *anti* alors que celle des *N*-phénylimines mène aux amines *syn*.



69

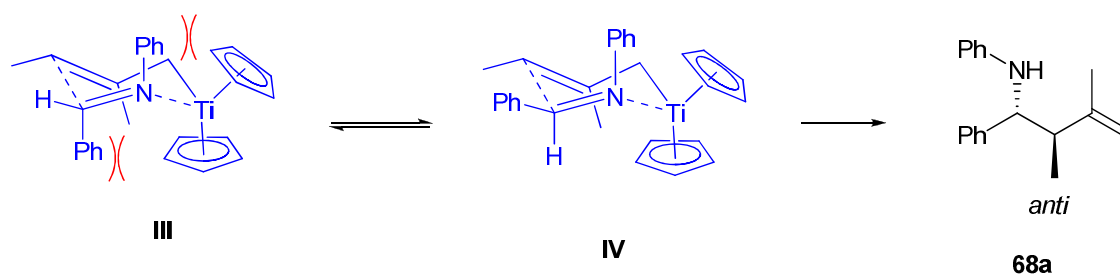


Schéma 34

Si l'on considère un état de transition de type Zimmerman Traxler également dans le cas de l'imine *N*-benzyle *Z*, il apparaît une gêne stérique importante entre le groupement benzyle (plus encombrant que le phényle) et le noyau cyclopentadiényle (intermédiaire **V**, schéma 35). La conformation bateau (intermédiaire **VI**) serait alors plus favorable dans ce cas pour conduire préférentiellement au diastéréoisomère de configuration relative *syn* (Schéma 35).

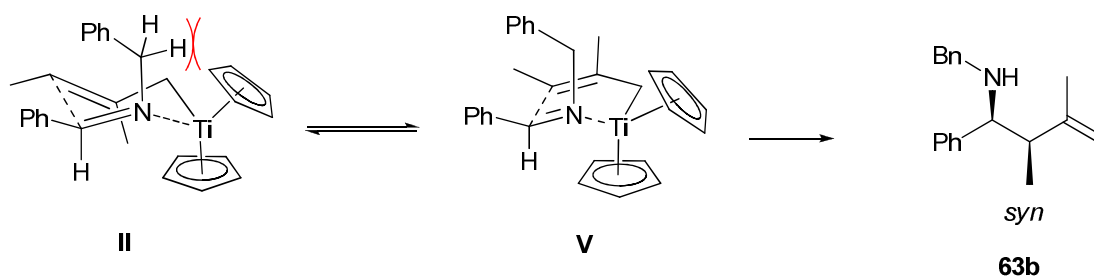


Schéma 35

4. Allyltitanation d'imines en présence d'un acide de Lewis

L'allyltitanation des imines qui vient d'être décrite nécessite la plupart du temps environ douze heures, ce qui apparaît beaucoup trop long pour pouvoir envisager une version catalytique de cette réaction. L'électrophilie modérée des imines doit pouvoir, cependant, être palliée par ajout d'un acide de Lewis tel que $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$.

Les réactions d'allyltitanation d'imines ont donc été conduites à -80°C en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (Schéma 36). Un suivi de la réaction à cette température par chromatographie gazeuse couplée à une spectroscopie de masse a permis de constater que la conversion de l'imine est totale après seulement une heure de réaction. La synthèse a été réalisée sur la même série d'imines *N*-phénylées et *N*-benzylées **54** à **60** que précédemment et les résultats sont présentés ci-après (Tableau 3).

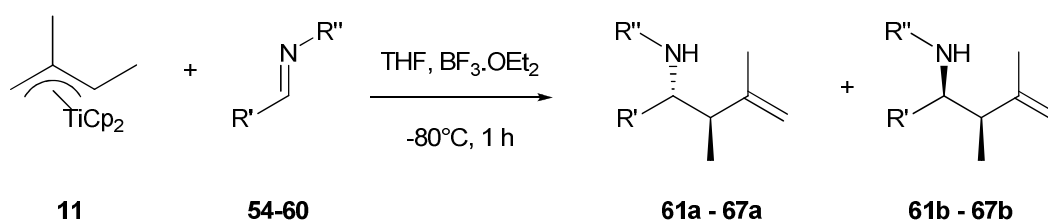
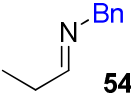
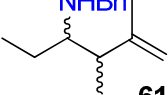
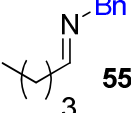
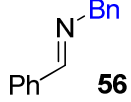
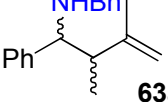
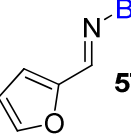
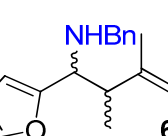
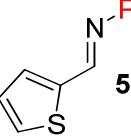
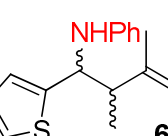
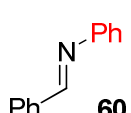
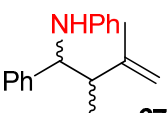


Schéma 36

Tableau 3 : Synthèse des amines **61** à **68** en présence de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$

Entrée	Imines	Homoallylamine	Ratio <i>syn/anti</i>	Rendement (%)	Ratio <i>syn/anti</i> sans $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (tableau 2)
1	 54	 61a, b	35/65	80	85/15
2	 55	 62a, b	40/60	40	90/10
3	 56	 63a, b	25/75	60	80/20
4	 57	 64a, b	60/40	75	60/40
5	 59	 66a, b	5/95	72	10/90
6	 60	 67a, b	90/10	75	15/85

Conditions de réaction : à une solution de 1,2 mmol de Cp_2TiCl_2 dissous dans 20 ml de THF sont ajoutées 2,4 mmol de diène. La température du milieu est abaissée à 0°C et 2,4 mmol d'*i*PrMgCl sont additionnées goutte à goutte. Après 5 min d'agitation à 0°C, on laisse le milieu revenir à température ambiante et au bout de 30 min, la température est abaissée à -80°C. 1,2 mmol d'imine est ajoutée suivie immédiatement de 1,2 mmol de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$. La réaction se poursuit pendant 1 h à cette température avant d'être hydrolysée par 20 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 pendant 15 min. Un traitement classique extraction/lavage est réalisé afin d'isoler les amines. Elles sont ensuite purifiées par chromatographie sur colonne d'alumine neutre.

Toutes les réactions conduisent aux amines homoallyliques diastéréoisomères attendues *syn* et *anti*. Les conversions sont bonnes, seuls des problèmes récurrents de purification des amines **62a** et **62b** (entrée 2) font baisser les rendements correspondants.

L'utilisation d'un acide de Lewis accélère très notablement la réaction (12 h à température ambiante vs 1 h à - 80°C) mais influence également la diastéréosélectivité de la réaction. En effet, si on compare les valeurs des ratios *syn/anti* obtenus en absence et en présence de BF₃.OEt₂, on s'aperçoit que l'acide de Lewis induit une diastéréosélectivité opposée : les imines *N*-benzyl **54** à **56** (entrées 1, 2, et 3) conduisent aux diastéréoisomères *anti* alors que l'imine *N*-phényl **60** (entrée 6) forme majoritairement le diastéréoisomère *syn*.

En revanche, pour les amines dérivées du furaldéhyde **57** (entrée 4) et du thiophénecarboxaldéhyde **59** (entrée 5), la diastéréosélectivité n'est pas affectée par la présence de l'acide de Lewis.

L'inversion ou non de la diastéréosélectivité de cette réaction en présence d'un acide de Lewis mérite d'être discutée.

5. Contrôle de la diastéréosélectivité

Il semble raisonnable de considérer que la coordination préférentielle de l'imine sur BF₃.OEt₂ empêche la coordination de l'azote sur le titane et par conséquent la formation d'un cycle à six centres, favorisant donc un mécanisme dit « ouvert » (Schéma 37).

Les imines sont connues pour favoriser des intermédiaires antipériplanaires (**VI**, Schéma 37) qui expliquent la formation majoritaire des amines de configuration relative *syn*. Bien que ce modèle rende compte de la diastéréosélectivité observée pour les imines *N*-phényl, il n'explique pas l'inversion de la diastéréosélectivité dans le cas des *N*-benzyl. Si un tel intermédiaire (**IX**, Schéma 37) est appliqué à une imine *N*-benzylée, on observe une gêne stérique entre le groupement benzyl de l'imine et le groupement méthyl du fragment σ -allylique. L'attaque sur la face opposée de l'imine *N*-benzyle permettrait de minimiser cet

encombrement qui dans ce cas prédominerait sur l'interaction gauche R'/Me (**VIII**, Schéma 37).

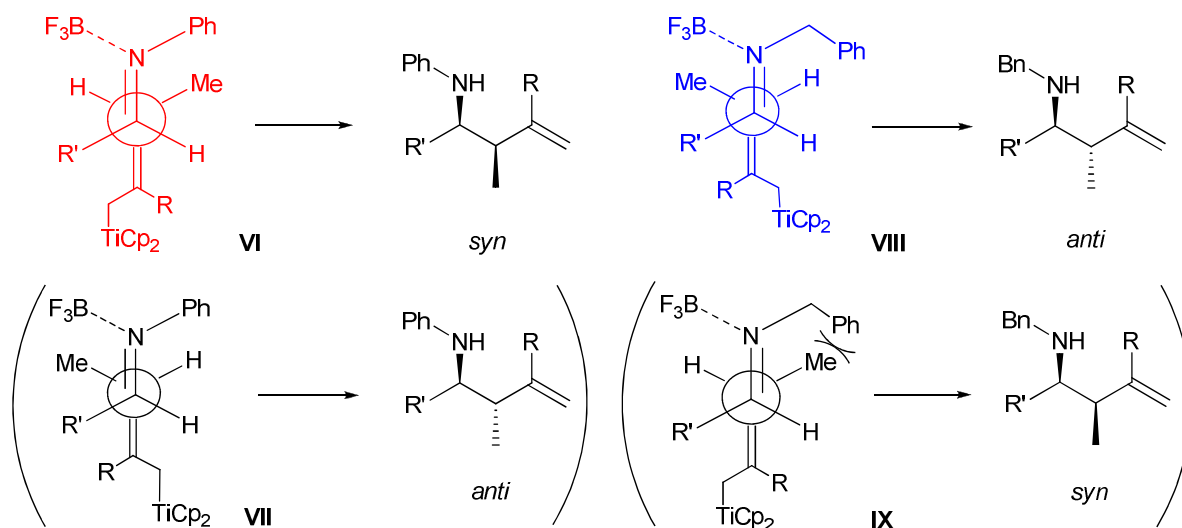


Schéma 37

Ces intermédiaires **VI** et **VIII** nous semblent les plus représentatifs pour justifier les résultats que nous avons obtenus. Des études DFT complémentaires sont envisagées afin de clarifier le mécanisme.

Comme nous avons pu le voir, la diastéréosélectivité de l'allyltitanation des imines porteuses d'un motif furanique **57** ou thiophène **59** n'est pas modifiée. Cette situation est probablement due à la présence d'un hétéroatome supplémentaire sur l'imine (O ou S), qui entraîne la coordination de l'acide de Lewis sur celui-ci. Pour conforter cette hypothèse, on peut rappeler que ces amines sont formées très rapidement sans ajouter d'acide de Lewis (Tableau 2, entrées 4 et 6). Les conditions sont alors les mêmes que précédemment sans acide de Lewis, seule, la température est plus basse ce qui explique l'amélioration de la diastéréosélectivité.

Nous avons donc réussi à améliorer considérablement la cinétique de la réaction d'allyltitanation des imines par addition d'un acide de Lewis. L'utilisation de $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ a également un impact sur la diastéréosélectivité puisqu'il peut l'inverser en fonction de l'imine utilisée.

6. Homocrotylamines : régiosélectivité ou réarrangement ?

Nos premiers essais en allyltitanation de la *N*-benzylpropylidèneimine **54** ont montré que des résultats différents sont observés en fonction du nombre d'équivalents d'imines utilisés. En effet, la présence de deux équivalents d'imines par rapport au complexe allyltitanocène entraîne une diminution du rendement, de la diastéréosélectivité, mais également l'apparition de l'homocrotylamine **69** (Schéma 38).

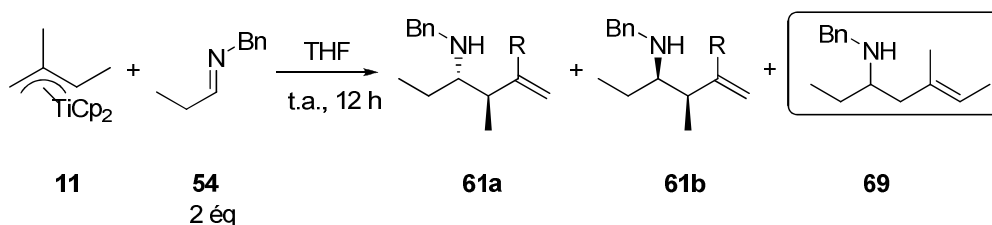


Schéma 38

Lorsque le brut réactionnel est purifié sur alumine neutre, aucune trace du composé **69** n'est observée et seules les homoallylamine **61a** et **61b** sont isolées. Le rôle clé de la silice dans la formation de l'homocrotylamine est ainsi démontré.

Nous avons aussi essayé de comprendre le rôle du second équivalent d'imine sans lequel aucune homocrotylamine n'est formée. En fait, ce second équivalent d'imine n'intervient pas dans l'allyltitanation et doit être hydrolysé durant le processus de traitement de la réaction par NaHCO_3 . Cette hypothèse a pu être confirmée en mettant en présence les

homoallylamine **61a** et **61b** avec un équivalent de propionaldéhyde et de la silice. Dans ces conditions, l'(*E*)-homocrotylamine **69** attendue est obtenue avec un rendement de 53% (Schéma 39).

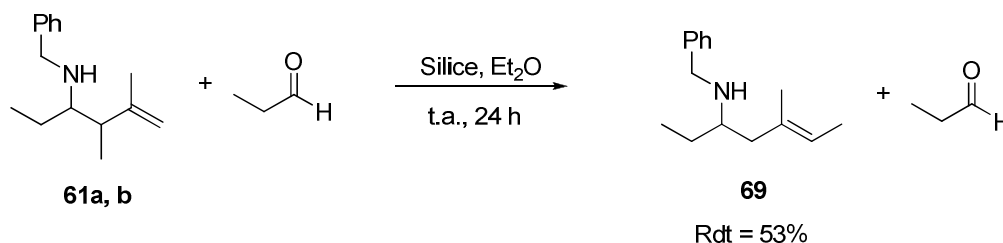


Schéma 39

L'analyse de la réaction fait ressortir une caractéristique intéressante concernant la configuration de la double liaison du fragment homocrotyle qui est exclusivement (*E*). Cette configuration a été déterminée par des expériences de RMN ^1H NOE (Figure 3) qui ne font ressortir aucun couplage dans l'espace entre les protons numérotés 1 et 3 de la molécule **69**.

RMN¹H, 300
MHz, CDCl₃

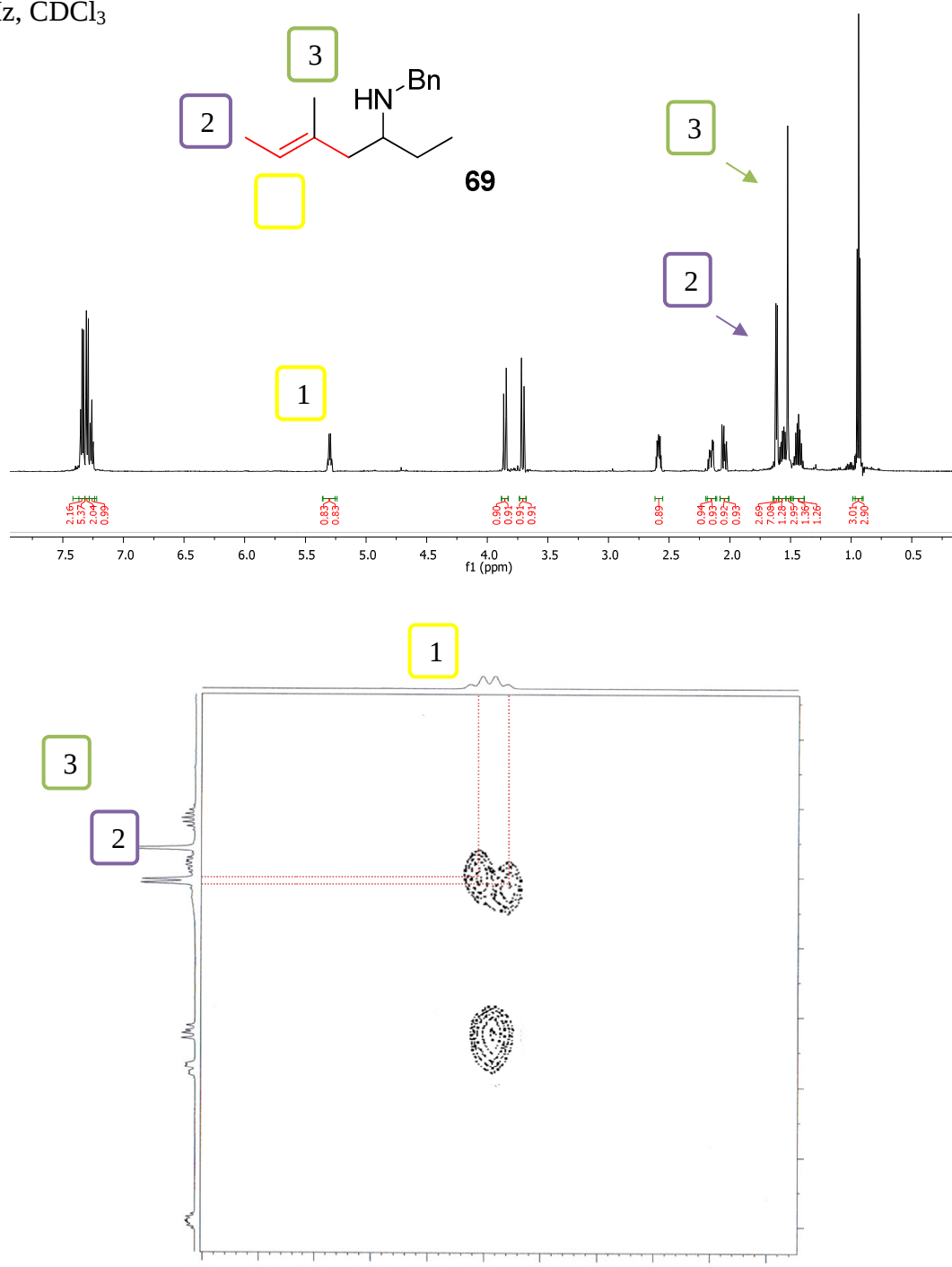


Figure 3 : Spectre RMN ¹H et RMN ¹H NOE de l'amine **69**

Il s'avère que les conditions requises pour observer le réarrangement de l'homoallylamine correspondent parfaitement à celles d'un réarrangement cationique 2-Aza-Cope. Ce réarrangement a été rapporté pour la première fois en 1950 par T. A. Geissman²⁷ à partir du clivage d' α -allylbenzylamines **77** en présence de formaldéhyde (Schéma 40).

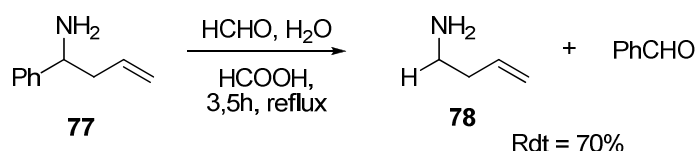


Schéma 40

L'amine homoallylique, en présence d'aldéhyde et sous conditions acides génère un intermédiaire iminium **A**. Ce dernier subit alors un réarrangement sigmatropique [3,3] *via* un état de transition à six centres qui conduit à un deuxième iminium **B**, issu du réarrangement, en équilibre avec le premier (Schéma 41). L'hydrolyse de l'iminium **B** mène à l'amine homoallylique **78**.

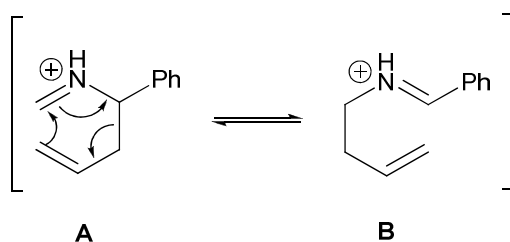


Schéma 41

Afin de déplacer l'équilibre et conduire à la formation exclusive des produits de réarrangement, il est nécessaire de choisir judicieusement le substrat et de jouer sur les

²⁷ R. M. Horowitz, T. A. Geissman, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 1518-1522.

conditions de synthèse, c'est ce qu'a largement développé et appliqué L. E. Overman²⁸. Il a beaucoup contribué à l'étude de ce réarrangement. Il en a démontré toute l'importance en l'utilisant très souvent en synthèse totale comme par exemple lors de la synthèse en huit étapes de l'acide actinophyllique, un alcaloïde inhibiteur de la carboxypeptidase. Lors d'une étape, il utilise un réarrangement cationique 2-Aza-Cope associé à une réaction de Mannich. L'intermédiaire énolique issu du réarrangement réagit instantanément avec le groupement iminium. Il déplace ainsi l'équilibre et permet la formation du système cyclique **80** de la molécule cible (Schéma 42).

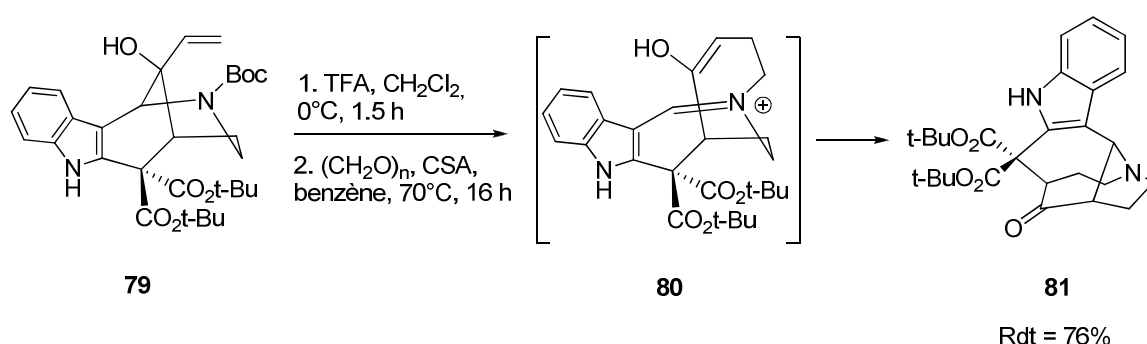


Schéma 42

Afin de valider ou non un tel réarrangement lors du processus de purification de nos composés, nous avons placé les amines homoallyliques **61a/61b** dans les conditions rapportées par L. Overman²⁹. Cette fois, ce n'est plus la silice mais l'acide trifluoroacétique qui a été utilisé comme agent acide. Après une heure de réaction à température ambiante, l'homocrotylamine **69** a été obtenue avec un rendement de 32% sous la forme d'un mélange d'isomères *Z/E* (Schéma 43).

²⁸ a) L. E. Overman, L. T. Mendelson, E. J. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6629-6637. En synthèse totale d'alcaloïdes voir b) C. L. Martin, L. E. Overman, J. M. Rohde, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7568-7569; c) J. M. Fevig, R.W. Marquis Jr., L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 5085-5086.

²⁹ Z. D. Aron, L. E. Overman, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 913-916.

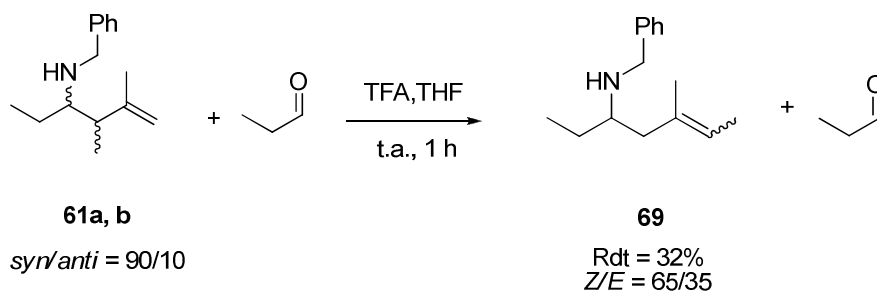


Schéma 43

Ces résultats montrent donc que l'utilisation d'un excès d'imine n'influe pas directement sur la régiosélectivité de la réaction d'allyltitanation mais conduit à un réarrangement partiel des amines homoallyliques lors de la purification. Ainsi, l'amine homoallylique formée à l'issue du couplage réagit avec le propionaldéhyde provenant de l'hydrolyse de l'imine en excès en formant un intermédiaire iminium. La présence du fragment homoallyle entraîne un réarrangement sigmatropique [3,3] conduisant à un second iminium qui mène spontanément à l'homocrotylamine **69** (*E*) régénérant au passage l'aldéhyde (Schéma 44).

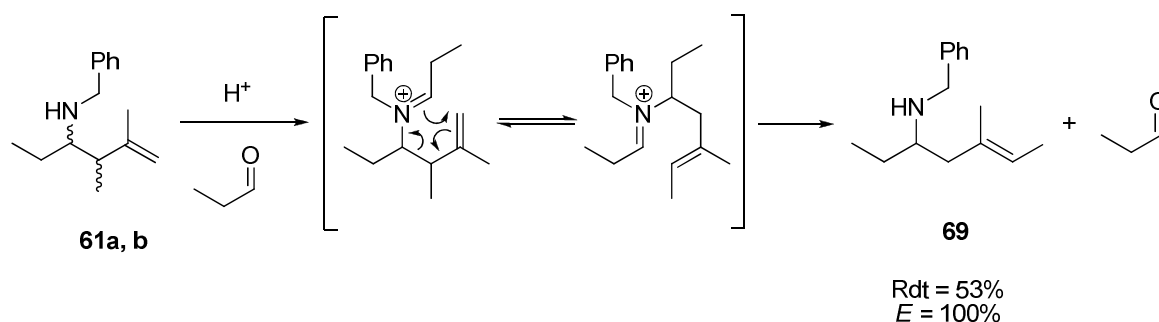


Schéma 44

Cette réaction a été suivie par analyse par chromatographie en phase gazeuse couplée à une masse. Plusieurs échantillons ont été prélevés tout au long de la synthèse, hydrolysés et traités de façon identique à la réaction classique. Les chromatogrammes obtenus pour

chaque prélèvement sont reportés ci-dessous. On peut remarquer que les amines homoallyliques **61a** et **61b** sont présentes au départ dans un ratio *syn/anti* de 42/58 (Figure 4).

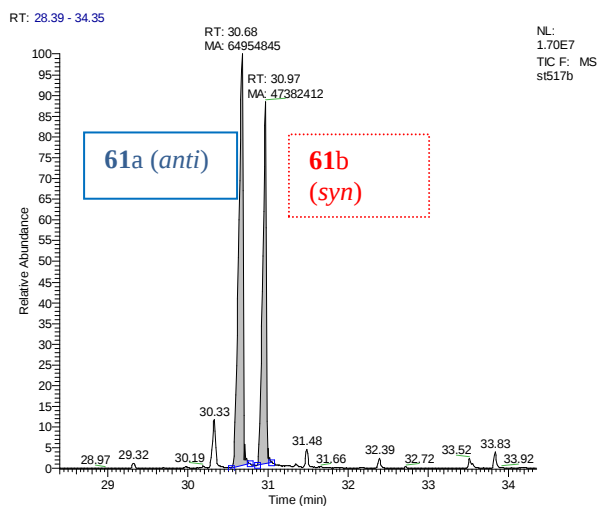


Figure 4 : Chromatogramme à t = 0 h

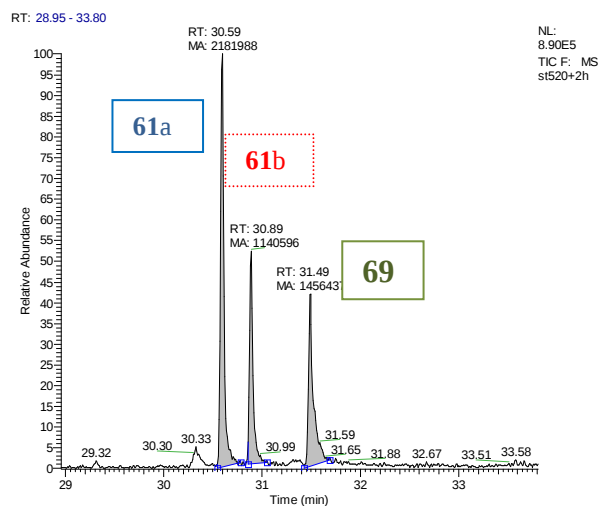


Figure 5 : Chromatogramme à t = 2 h

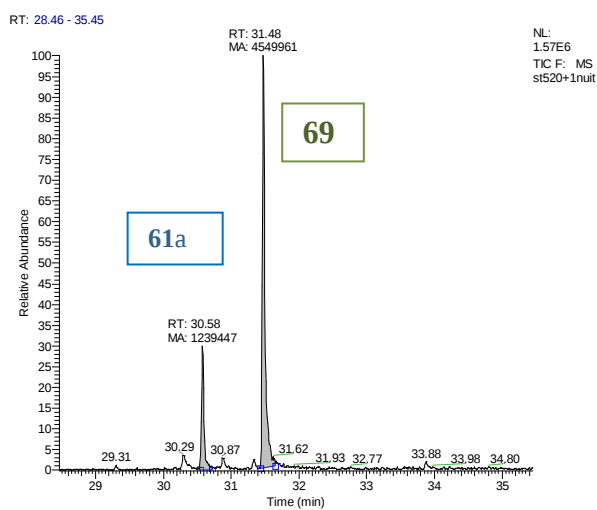


Figure 6 : Chromatogramme à t = 12 h

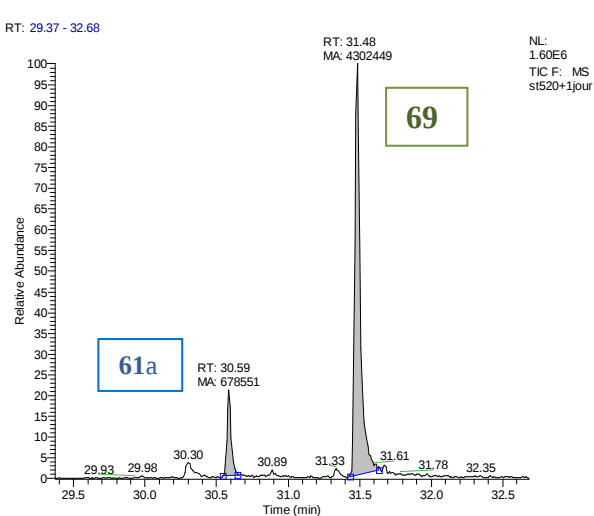


Figure 7 : Chromatogramme à t = 24 h

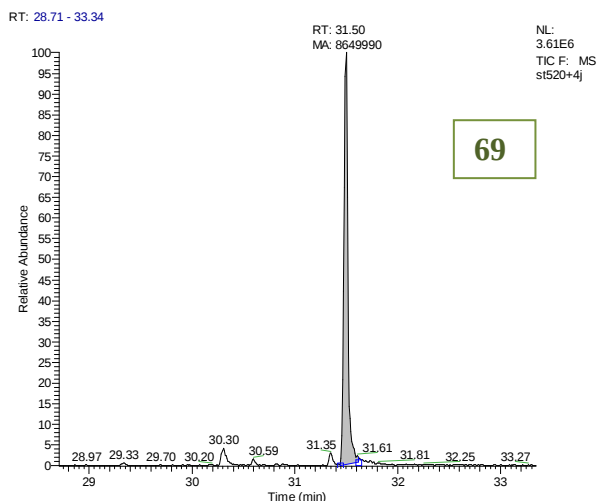


Figure 8 : Chromatogramme à t = 4 j

Au bout de deux heures de réaction, un premier échantillon est analysé (Figure 5). Le ratio *syn/anti* est désormais de 36/64 et la (*E*)-homocrotylamine **69** est formée à hauteur de 38%. Il semble donc que l'homoallylamine *syn* **61b** subisse le réarrangement plus rapidement que son diastéréoisomère **61a**.

Le chromatogramme obtenu après une nuit de réaction conforte cette observation puisque l'amine *syn* **61b** représente seulement 10% du mélange d'homoallylamine de départ et 77% de (*E*)- homocrotylamine **69** ont été formés (Figure 6).

Au bout d'une journée de réaction, on constate que le milieu réactionnel ne contient plus que l'amine *anti* **61a** et la (*E*)- homocrotylamine **69** dans des proportions respectives de 14/86 (Figure 7).

Il faut attendre quatre jours de réaction pour que l'homoallylamine *anti* **61a** soit totalement consommée et qu'il n'y ait plus que de la (*E*)- homocrotylamine **69** dans le milieu (Figure 8).

Ce suivi par chromatographie en phase gazeuse couplée à une masse nous permet deux constatations. La première est que l'homoallylamine *syn* **61b** réagit plus rapidement que l'amine *anti* **61a**, et la seconde est que seul l'isomère *E* de l'homocrotylamine **69** est formé.

7. Synthèse d'homocrotylamine et d'acides aminés.

Les conditions de formation des homocrotylamine étant maintenant élucidées, nous avons réalisé la synthèse de l'homocrotylamine **69** en deux étapes avec dans un premier temps l'allylation d'un équivalent d'imine, puis addition d'un équivalent de propionaldéhyde sur les amines homoallyliques **63a/63b** isolées dans du chloroforme (l'acidité du chloroforme s'étant avérée suffisante pour permettre le réarrangement). L'homocrotylamine **69** a été obtenue avec un rendement de 53% (Schéma 45).

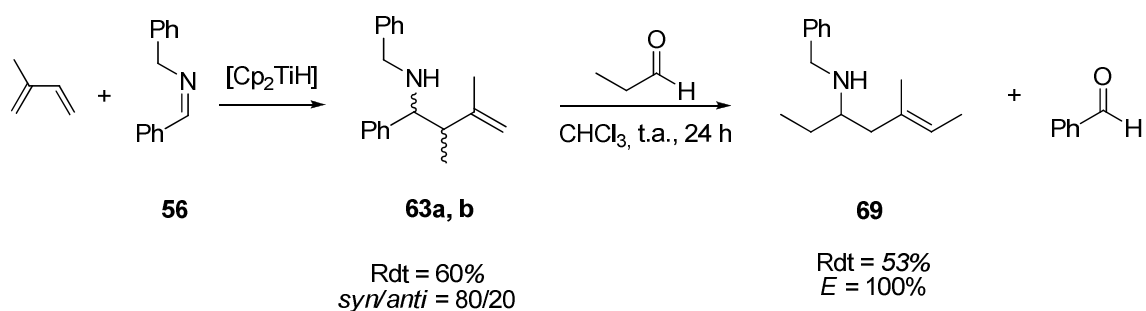


Schéma 45

Lorsque l'aldéhyde utilisé pour promouvoir le réarrangement sigmatropique est identique à celui qui a donné naissance à l'imine, une version catalytique peut être envisagée. Les essais réalisés dans ce sens à partir des amines homoallyliques **61a/61b** ont permis en utilisant seulement 20 mol% de propanal d'obtenir l'(*E*)-homocrotylamine **69** avec un rendement de 70% (Schéma 46).

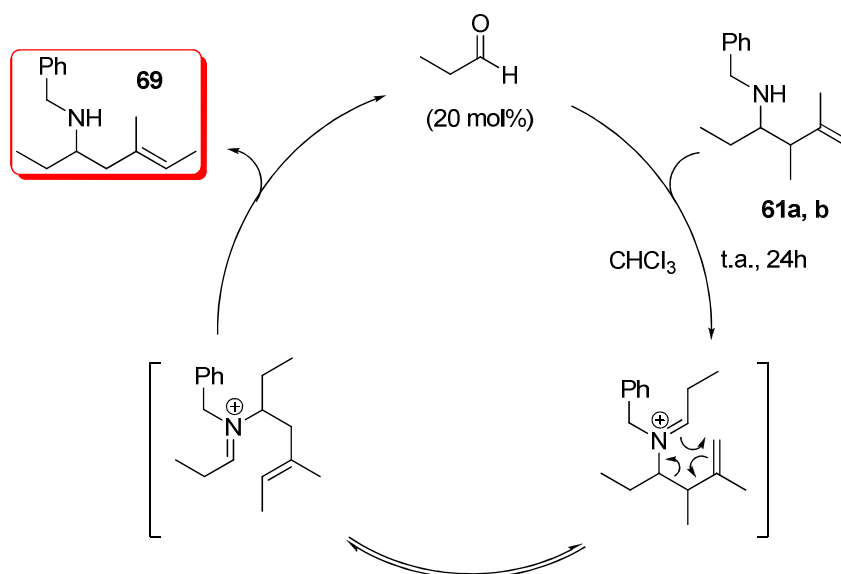


Schéma 46

Suite à ces résultats encourageants, nous nous sommes intéressés à la synthèse d'acides aminés γ - δ insaturés en utilisant cette séquence de réaction. Dans un premier temps, le couplage réducteur entre l'isoprène et l'imine **54** a permis d'obtenir l'amine homoallylique **61**. L'addition d'acide glyoxalique dans le méthanol conduit à l'acide aminé *N*-benzyl-homocrotylglycine (*E*) **76** avec un rendement de 76% (Schéma 47).

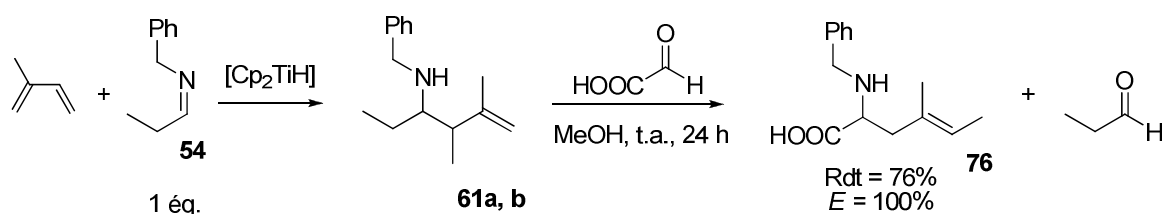


Schéma 47

Conclusion

Le couplage réducteur d'imines et de diènes promu par du titane permet la formation d'amines homoallyliques diastéréoisomères *syn* et *anti* avec de bonnes diastéréosélectivité. Nous avons montré que la diastéréosélectivité de la réaction est affectée par le substituant porté par l'atome d'azote. En effet, selon qu'il s'agit d'un groupement benzyle ou phényle, la sélectivité sera marquée en faveur de l'amine *syn* ou *anti* respectivement.

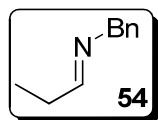
Dans un second temps, afin de pallier l'électrophilie modérée des imines, nous avons ajouté au milieu réactionnel l'acide de Lewis $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ ce qui a eu des répercussions majeures sur d'une part les conditions de réactions mais également sur les résultats obtenus. En effet, la synthèse ne nécessite plus qu'une heure à -80°C pour être achevée et d'autre part, la sélectivité est inverse de celle obtenue avec la réaction sans acide de Lewis.

Enfin, la présence d'excès d'imines affecte la régiosélectivité de la réaction puisqu'on observe la formation supplémentaire d'une homocrotylamine. Nous avons pu démontrer qu'elle provient d'un réarrangement de type 2-cationique Aza-Cope qui se produit lors de la purification sur colonne de silice. Les conditions de réarrangement ont alors été optimisées et nous avons pu obtenir en deux étapes (couplage réducteur suivi d'un réarrangement cationique 2-Aza-Cope) des (*E*)-homocrotylamines avec de bons rendements. Comme nous l'avons mentionné auparavant, le réarrangement Aza-Cope est une réaction équilibrée qui conduit le plus souvent à des mélanges de produits. La formation exclusive de (*E*)-homocrotylamine dans notre cas est donc surprenante. Nous avons réalisé une étude théorique permettant d'expliquer pourquoi l'équilibre semble spontanément déplacé vers la formation de l'homocrotyliminium. Cette étude sera présentée dans la seconde partie de ce manuscrit.

Partie Expérimentale

General procedure for the synthesis of the imines 54 to 59:

To 1g of molecular sieves (MS 4Å) were added 82.4 mmol of arylamine and 82.4 mmol of aldehyde dropwise. After stirring for four hours at room temperature, the imine is isolated by distillation under reduce pressure and keep under inert atmosphere.



N-benzylpropylideneamine

$C_{10}H_{13}N$

$M = 147.22 \text{ g.mol}^{-1}$

Yellow Oil

$Eb_4 = 95^\circ C$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 7.78 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ Hz, $\text{CH}=\text{N}$), 7.40-7.18 (m, 5H, *Ph*), 4.57 (s, 2H, CH_2Ph), 2.33 (qd, 2H, $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, CH_3CH_2), 1.13 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, CH_3CH_2)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3):

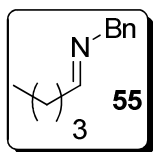
δ (ppm) = 167.1 ($\text{CH}=\text{N}$), 139.5 (*Ph*), 128.6 (*Ph*, 2C), 128.0 (*Ph*, 2C), 127.0 (*Ph*), 65.1 (CH_2Ph), 29.3 (CH_3CH_2), 10.3 (CH_3CH_2)

ESI ($\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}$) $[\text{MH}]^+$: calculated 148.1081; found 148.1087.

MS : $m/z = 147$ $[\text{M}]^+$, 91 (*Bn*).

GC-MS $t_{\text{R}} = 10.91$ min

Elemental Analysis calculated: C 81.59, H 8.90, N 9.51; found: C 81.42, H 9.12, N 9.46.



***N*-benzylpentylideneamine :**

$\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}$

$M = 175.27$ g.mol $^{-1}$

Yellow Oil

$\text{Eb}_4 = 98^\circ\text{C}$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 7.78 (t, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 4.7$ Hz, $\text{CH}=\text{N}$), 7.40-7.18 (m, 5H, *Ph*), 4.57 (s, 2H, CH_2Ph), 2.40-2.20 (m, 2H, CH_2), 1.70-1.45 (m, 2H, CH_2), 1.45-1.20 (m, 4H, CH_2), 0.90 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.8$ Hz, CH_3CH_2)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3):

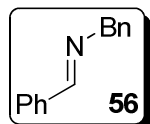
δ (ppm) = 166.6 ($\text{CH}=\text{N}$), 139.5 (*Ph*), 128.5 (*Ph*, 2C), 128.0 (*Ph*, 2C), 127.0 (*Ph*), 65.2 (CH_2Ph), 36.1 (*Pent*), 31.6 (*Pent*), 25.9 (*Pent*), 14.1 (CH_3CH_2).

ESI (C₁₂H₁₇N) [MH]⁺: calculated 176.1394; found 176.1399.

MS : m/z = 176 [M]⁺, 91 (Bn).

GC-MS t_R = 15.85 min

Elemental Analysis calculated : C 82.23, H 9.78, N 7.99 found: C 82.27, H 9.83, N 7.54.



N-benzylbenzylidèneamine

C₁₄H₁₃N

M = 195.26 g.mol⁻¹

Yellow Oil

E_b = 110°C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 8.44 (s, 1H, CH=N), 8.00-7.18 (m, 10H, Ph), 4.89 (s, 2H, CH₂Ph)

¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃):

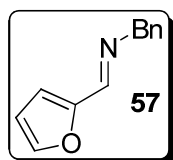
δ (ppm) = 161.8 (CH=N), 139.1 (Ph), 136.0 (Ph), 130.6 (Ph), 128.5 (Ph, 2C), 128.3 (Ph, 2C), 128.1 (Ph, 2C), 127.8 (Ph, 2C), 126.8 (Ph), 64.9 (CH₂Ph)

ESI (C₁₄H₁₃N) [MH]⁺: calculated 196.1081; found 196.1088.

MS : m/z = 197 [M]⁺, 91 (Bn).

GC-MS t_R = 33.73 min

Elemental Analysis calculated : C 86.12, H 6.71, N 7.17; found: C 86.34, H 6.34, N 7.12.



N-benzylfurylidèneamine 3

$C_{12}H_{11}NO$

$M = 185.22 \text{ g.mol}^{-1}$

Yellow oil

$E_b = 148^\circ\text{C}$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 8.16 (s, 1H, $\text{CH}=\text{N}$), 7.50 (m, 1H, *furyl*), 7.40-7.20 (m, 5H, *Ph*), 6.78 (m, 1H, *furyl*), 6.46 (m, 1H, *furyl*), 4.79 (s, 2H, CH_2Ph)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3):

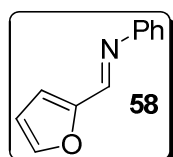
δ (ppm) = 151.6 ($\text{CH}=\text{N}$), 150.4 (*furyl*), 144.8 (*furyl*), 138.8 (*Ph*), 128.5 (*Ph*, 2C), 128.2 (*Ph*, 2C), 127.1 (*Ph*), 114.2 (*furyl*), 111.7 (*furyl*), 65.2 (CH_2Ph)

ESI ($C_{12}H_{11}NO$) $[\text{MH}]^+$: calculated 186.0874; found 186.0871.

MS : $m/z = 185$ $[\text{M}]^+$, 91 (*Bn*)

GC-MS $t_R = 31.12 \text{ min}$

Elemental Analysis calculated : C 77.81, H 5.99, N 7.56; found: C 77.84, H 6.22, N 7.44.



N-furylidèneaniline

$C_{11}H_9NO$

$M = 171.19 \text{ g.mol}^{-1}$

Yellow oil

$E_{b4} = 118^\circ$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 8.31 (s, 1H, CHN), 7.64 (d, 1 H, $^3J_{\text{HH}} = 1.5$ Hz, *furyl*), 7.44-7.38 (m, 2H, *Ph*), 7.28-7.23 (m, 3H, *Ph*), 6.98 (d, 1 H, $^3J_{\text{HH}} = 3.3$ Hz, *furyl*), 6.59-6.57 (m, 1H, *furyl*)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3):

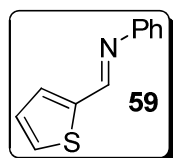
δ (ppm) = 152.10 (CH=N), 151.4 (*Ph*), 148.1 (*Ph*), 147.8 (CH), 129.2 (*Ph*, 2C), 126.2 (*furyl*), 120.6 (*Ph*, 2C), 116.3 (*furyl*), 112.2 (*furyl*)

ESI ($\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NO}$) $[\text{MH}]^+$: calculated 172.0718; found 172.0721.

MS : $m/z = 171$ $[\text{M}]^+$, 77 (*Ph*).

GC-MS $t_R = 29.66$ min

Elemental Analysis alculated : C 77.17, H 5.30, N 8.18; found: C 77.34, H 5.23, N 8.45.



***N*-phenylthiophenylidèneamine**

$\text{C}_{11}\text{H}_9\text{NS}$

$M = 187.26 \text{ g.mol}^{-1}$

Orange oil

$E_{b10} = 72^\circ\text{C}$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 8.59 (s, 1H, CHN), 7.55-7.51 (m, 2H, *thiophenyl*), 7.44-7.39 (m, 2H, *Ph*), 7.28-7.23 (m, 3H, *Ph*), 7.18-7.15 (m, 1H, *thiophenyl*)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 153.2 (CH=N), 151.4 (*Ph*), 144.0 (CS), 135.3 (*thiophenyl*), 129.2 (*Ph*, 2C), 128.8 (*thiophenyl*), 126.4 (*thiophenyl*), 126.1 (*Ph*), 121.1 (*Ph*, 2C)

ESI (C₁₁H₉NS) [MH]⁺: calculated 188.0489; found 188.0485.

MS : m/z = 187 [M]⁺, 77 (Ph).

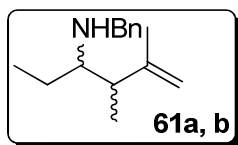
GC-MS t_R = 33.26 min

Elemental Analysis calculated : C 70.55, H 4.84, N 7.48, S 17.12; found: C 70.37, H 4.99, N 7.40, S 17.24.

General procedure for the synthesis of the amines 61 to 68:

Two equivalents of isoprene were added to a solution of Cp₂TiCl₂ (300mg, 1.2 mmol) in THF (15ml) at room temperature. The mixture was stirred for 15 min, then 2.6 mmol of *i*PrMgCl (2M solution in THF) were added dropwise at 0°C. The purple solution was stirred 5 min at 0°C and 30 min at room temperature. The imine (1.2 mmol) was added dropwise to the solution and the mixture was allowed to stir for 12 h. The brown solution was quenched by saturated aqueous NaHCO₃ solution. After extraction with ether and workup, the solvent was evaporated in vacuo and the residue was purified by alumina chromatography.

When the reaction was mediated in presence of a Lewis acid, the imine was added at -80°C and then 1.2 mmol of a boron trifluoride diethyl etherate solution was slowly added at this temperature. The mixture was stirred for 1 h at this temperature and then quenched.



Benzyl-(1-ethyl-2,3-dimethyl-but3-enyl)-amine

$C_{15}H_{23}N$

$M = 217.35 \text{ g.mol}^{-1}$

Yellow oil

anti isomer 61a:

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 7.40-7.20 (m, 5H, Ph), 4.80 (*pseudo s*, 1H, $CH_2=C$), 4.72 (*pseudo s*, 1H, $CH_2=C$), 3.72 (d, 1H, $^2J_{HH} = 13.2 \text{ Hz}$, CH_2Ph), 3.60 (d, 1H, $^2J_{HH} = 13.2 \text{ Hz}$, CH_2Ph), 2.39 (m, 1H, CHNH), 2.24 (qd, 1H, $^3J_{HH} = 9 \text{ Hz}$, $^3J_{HH} = 6.9 \text{ Hz}$, CH_3CH), 1.50 (s, 3H, $CH_3C=$), 1.50-1.36 (m, 2H, CH_3CH_2), 0.90 (d, 3H, $^3J_{HH} = 6.9 \text{ Hz}$, CH_3CH), 0.85 (t, 3H, $^3J_{HH} = 7.2 \text{ Hz}$, CH_3CH_2)

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 148.4 (Ph), 141.2 ($CH_3C=C$), 128.4 (Ph, 2C), 128.3 (Ph), 126.9 (Ph, 2C), 112.0 ($CH_2=C$), 58.7 (CHNH), 51.6 (CH_2Ph), 43.7 ($CHCH_3$), 21.9 ($CH_3C=C$), 19.0 (CH_3CH_2), 15.6 (CH_3CH), 8.8 (CH_3CH_2)

GC-MS $t_R = 24.45 \text{ min}$

syn isomer 61b:

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 7.35-7.15 (m, 5H, Ph), 4.72 (*pseudo s*, 1H, $CH_2=C$), 4.68 (*pseudo s*, 1H, $CH_2=C$), 3.73 (d, 1H, $^2J_{HH} = 12.3 \text{ Hz}$, CH_2Ph), 3.58 (d, 1H, $^2J_{HH} = 12.3 \text{ Hz}$, CH_2Ph), 2.40 (q, 1H, $^3J_{HH} = 6.2 \text{ Hz}$, CHNH), 2.20 (*pseudo quint*, 1H, $^3J_{HH} = 7.2 \text{ Hz}$, $^3J_{HH} = 6.2 \text{ Hz}$, CH_3CH), 1.55 (s, 3H, $CH_3C=$), 1.50-1.36 (m, 2H, CH_3CH_2), 0.98 (d, 3H, $^3J_{HH} = 7.2 \text{ Hz}$, CH_3CH), 0.82 (t, 3H, $^3J_{HH} = 7.2 \text{ Hz}$, CH_3CH_2)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3):

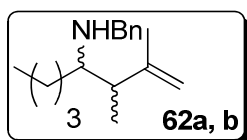
δ (ppm) = 148.8 (*Ph*), 141.2 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 128.4 (*Ph*, 2C), 128.3 (*Ph*), 126.9 (*Ph*, 2C), 111.2 ($\text{CH}_2=\text{C}$), 59.5 (CHNH), 51.6 (CH_2Ph), 43.1 (CHCH_3), 24.0 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 20.9 (CH_3CH_2), 14.4 (CH_3CH), 10.2 (CH_3CH_2)

GC-MS t_R = 25.63 min.

ESI ($\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}$) $[\text{MH}]^+$: calculated 218.1864; found 218.1865.

MS : m/z = 217 $[\text{M}]^+$, 148 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHNHBN}$), 91 (*Bn*).

Elemental Analysis calculated : C 82.89, H 10.67, N 6.44; found: C 82.48, H 10.84, N 6.93.



Benzyl-(2,3-dimethyl-1-pentyl-but-3-enyl)-amine.

$\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}$

$M = 245.40 \text{ g.mol}^{-1}$

Yellow oil

anti isomer 62a:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 7.25-7.00 (m, 5H, *Ph*), 4.70 (*pseudo s*, 2H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 3.73 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13.2 \text{ Hz}$, CH_2Ph), 3.60 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13.2 \text{ Hz}$, CH_2Ph), 2.43 (m, 1H, CHNH), 2.25 (*pseudo quint*, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.5 \text{ Hz}$, CH_3CH), 1.51 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1.33-1.17 (m, 6H, CH_3CH_2), 0.91 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.9 \text{ Hz}$, CH_3CH), 0.84 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.8 \text{ Hz}$, CH_3CH_2)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 148.4 (*Ph*), 141.2 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 128.4 (*Ph*, 2C), 128.3 (*Ph*), 126.9 (*Ph*, 2C), 112.0 ($\text{CH}_2=\text{C}$), 58.7 (CHNH), 51.6 (CH_2Ph), 43.7 (CHCH_3), 33.7 (CH_2), 31.9 (CH_2), 27.4 (CH_2), 24.8 (CH_2), 21.9 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 19.0 (CH_3CH_2), 15.6 (CH_3CH), 8.8 (CH_3CH_2)

GC-MS t_R = 35.31 min

syn isomer 62b:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 7.25-7.00 (m, 5H, Ph), 4.74 (*pseudo s*, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 4.69 (*pseudo s*, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 3.75 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 12.9 Hz, CH_2Ph), 3.60 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}}$ = 12.9 Hz, CH_2Ph), 2.47 (q, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.0 Hz, CHNH), 2.21 (*pseudo quint*, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.6 Hz, CH_3CH), 1.55 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1.42-1.17 (m, 6H, CH_2), 0.99 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.2 Hz, CH_3CH), 0.84 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ = 7.2 Hz, CH_3CH_2)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3):

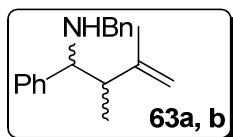
δ (ppm) = 148.5 (Ph), 140.9 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 128.1 (Ph, 2C), 128.0 (Ph), 126.6 (Ph, 2C), 110.9 ($\text{CH}_2=\text{C}$), 57.8 (CHNH), 51.3 (CH_2Ph), 43.2 (CHCH_3), 32.0 (CH_2), 31.3 (CH_2), 25.4 (CH_2), 22.6 (CH_2), 20.8 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 14.1 (CH_3CH), 14.0 (CH_3CH_2)

GC-MS t_R = 37.78 min

ESI ($\text{C}_{17}\text{H}_{27}\text{N}$) $[\text{MH}]^+$: calculated 246.2177; found 246.1783.

MS : m/z = 245 $[\text{M}]^+$, 190 ($\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{CHNHBN}$), 91 (Bn).

Elemental Analysis calculated : C 83.33, H 11.27, N 5.40; found: C 83.00, H 11.45, N 5.48.



Benzyl-(2,3-dimethyl-1-phenyl-but-3-enyl)-amine.

$\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}$

$M = 265.39 \text{ g.mol}^{-1}$

White powder

anti isomer 63a

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 8.00-6.70 (m, 10H, *Ph*), 4.72 (*pseudo s*, 2H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 3.58 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13.2$ Hz, CH_2Ph), 3.27 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13.2$ Hz, CH_2Ph), 3.24 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10.0$ Hz, CHNH), 2.32 (qd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 10$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, CH_3CH), 1.51 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 0.60 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, CH_3CH)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 147.6 (*Ph*), 142.6 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 140.5 (*Ph*), 129.6 (*Ph*, 2C), 128.9 (*Ph*), 128.4 (*Ph*, 2C), 128.2 (*Ph*, 2C), 128.1 (*Ph*, 2C), 127.7 (*Ph*), 112.9 ($\text{CH}_2=\text{C}$), 64.0 (CHNH), 51.2 (CH_2Ph), 48.7 (CHCH_3), 17.5 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 16.9 (CH_3CH)

GC-MS $t_{\text{R}} = 35.65$ min

syn isomer 63b

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 7.40-7.10 (m, 10H, *Ph*), 4.69 (*pseudo s*, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 4.62 (*pseudo s*, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 3.80 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13.2$ Hz, CH_2Ph), 3.50 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, CHNH), 3.35 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13.2$ Hz, CH_2Ph), 2.41 (*pseudo quint*, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, CH_3CH), 1.52 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 0.96 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, CH_3CH).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3):

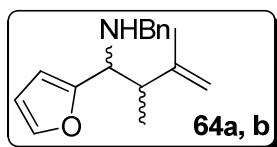
δ (ppm) = 147.5 (*Ph*), 142.8 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 140.6 (*Ph*), 129.5 (*Ph*, 2C), 128.7 (*Ph*), 128.5 (*Ph*, 2C), 128.0 (*Ph*, 2C), 127.9 (*Ph*, 2C), 127.6 (*Ph*), 111.5 ($\text{CH}_2=\text{C}$), 63.1 (CHNH), 51.4 (CH_2Ph), 47.3 (CHCH_3), 21.4 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 13.7 (CH_3CH)

GC-MS $t_{\text{R}} = 35.95$ min

ESI ($\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}$) $[\text{MH}]^+$: calculated 266.1864; found 266.1869.

MS : $m/z = 265$ $[\text{M}]^+$, 196 (PhCHNHBn), 91 (*Bn*).

Elemental Analysis calculated : C 85.99, H 8.74, N 5.28; found: C 86.00, H 8.95, N 5.08.



Benzyl-(1-furan-2-yl-2,3-dimethyl-but-3-enyl)-amine.

$C_{17}H_{21}NO$

$M = 255.35 \text{ g.mol}^{-1}$

Yellow oil

anti isomer 64a:

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 7.40-7.05 (m, 6H, *Ph+furyl*), 6.30-6.0 (m, 2H, *furyl*), 4.80 (*pseudo s*, 1H, $CH_2=C$), 4.76 (*pseudo s*, 1H, $CH_2=C$), 3.69 (d, 1H, $^2J_{HH} = 13.5 \text{ Hz}$, CH_2Ph), 3.36 (d, 1H, $^3J_{HH} = 10.2 \text{ Hz}$, $CHNH$), 3.35 (d, 1H, $^2J_{HH} = 13.5 \text{ Hz}$, CH_2Ph), 2.58 (m, 1H, CH_3CH), 1.45 (s, 3H, $CH_3C=C$), 0.69 (d, 3H, $^3J_{HH} = 6.9 \text{ Hz}$, CH_3CH)

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 154.9 (*furyl*), 147.2 (*furyl*), 141.8 (*Ph*), 140.1 ($CH_3C=C$), 128.3 (*Ph*, 2C), 128.2 (*Ph*, 2C), 126.8 (*Ph*), 113.0 ($CH_2=C$), 109.7 (*furyl*), 108.4 (*furyl*), 57.3 ($CHNH$), 51.1 (CH_2Ph), 46.3 ($CHCH_3$), 17.5 ($CH_3CC=C$), 16.7 (CH_3CH)

GC-MS $t_R = 38,65 \text{ min}$

syn isomer 64b:

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 7.50-7.05 (m, 6H, *Ph+furyl*), 6.30-6.0 (m, 3H, *furyl*), 4.62 (*pseudo s*, 2H, $CH_2=C$), 3.60 (d, 1H, $^3J_{HH} = 6.9 \text{ Hz}$, $CHNH$), 3.45 (d, 1H, $^2J_{HH} = 13.5 \text{ Hz}$, CH_2Ph), 2.51 (*pseudo quint*, 1H, $^3J_{HH} = 7.0 \text{ Hz}$, CH_3CH), 1.47 (s, 3H, $CH_3C=C$), 1.06 (d, 3H, $^3J_{HH} = 6.9 \text{ Hz}$, CH_3CH)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3):

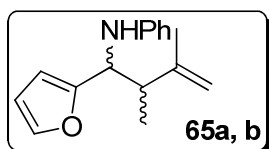
δ (ppm) = 162.3 (*furyl*), 156.0 (*furyl*), 141.2 (*Ph*), 140.5 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 128.3 (*Ph*, 2C), 128.1 (*Ph*, 2C), 126.8 (*Ph*), 111.6 ($\text{CH}_2=\text{C}$), 109.8 (*furyl*), 107.0 (*furyl*), 58.1 (CHNH), 51.4 (CH_2Ph), 45.4 (CHCH_3), 20.2 ($\text{CH}_3\text{CC}=\text{C}$), 15.5 (CH_3CH)

GC-MS t_{R} = 38,96 min

ESI ($\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{NO}$) $[\text{MH}]^+$: calculated 256.1657; found 256.1654.

MS : m/z = 255 $[\text{M}]^+$, 186 (*furyl* CHNHBN), 91 (*Bn*).

Elemental Analysis calculated : C 79.96, H 8.29, N 5.49; found: C 79.68, H 8.21, N 5.37.



(1-Furan-2-yl-2,3-dimethyl-but-3-enyl)-phenylamine.

$\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}$

$M = 241.33 \text{ g.mol}^{-1}$

Yellow oil

anti isomer 65a:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 7.35-7.0 (m, 6H, *Ph+furyl*), 6.35-6.20 (m, 2H, *furyl*), 4.96 (*pseudo s*, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 4.93 (*pseudo s*, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 4.19 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.6 \text{ Hz}$, CHNH), 2.65 (qd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.3 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 6.9 \text{ Hz}$, CH_3CH), 1.65 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1.0 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.9 \text{ Hz}$, CH_3CH)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 155.6 (*furyl*), 147.5 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 146.6 (*Ph*), 141.4 (*furyl*), 129.3 (*Ph*, 2C), 117.6 (*Ph*), 113.3 ($\text{CH}_2=\text{C}$), 112.4 (*Ph*, 2C), 110.2 (*furyl*), 101.0 (*furyl*), 55.1 (CHNH), 46.9 (CHCH_3), 17.8 ($\text{CH}_3\text{CC}=\text{C}$), 16.8 (CH_3CH)

GC-MS t_R = 33.29 min

syn isomer 65b:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 7.35-7.0 (m, 6H, *Ph*+*furyl*), 6.35-6.20 (m, 2H, *furyl*), 4.85 (*pseudo s*, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 4.82 (*pseudo s*, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 4.52 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.0 Hz, CHNH), 2.80 (*pseudo quint*, 1H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.9 Hz, CH_3CH), 1.68 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1.14 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}}$ = 6.9 Hz, CH_3CH)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3):

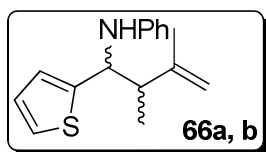
δ (ppm) = 155.2 (*furyl*), 147.5 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 147.2 (*Ph*), 141.2 (*furyl*), 129.1 (*Ph*, 2C), 117.7 (*Ph*), 113.4 ($\text{CH}_2=\text{C}$), 112.3 (*Ph*, 2C), 110.1 (*furyl*), 106.8 (*furyl*), 54.7 (CHNH), 45.0 (CHCH_3), 20.5 ($\text{CH}_3\text{CC}=\text{C}$), 14.7 (CH_3CH)

GC-MS t_R = 33.49 min

ESI ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NO}$) $[\text{MH}]^+$: calculated 242.1500; found 242.1522.

MS : m/z = 241 $[\text{M}]^+$, 172 (*furylCHNHPh*), 77 (*Ph*).

Elemental Analysis calculated : C 79.63, H 7.94, N 5.80; found: C 79.67, H 7.93, N 5.40.



(2,3-dimethyl-1-thiophen-2-yl-but-3-enyl)-phenyl-amine

$C_{16}H_{19}NS$

$M = 257.39 \text{ g.mol}^{-1}$

Yellow oil

anti isomer 66a:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 7.30-6.60 (m, 8H, *Ph*+thiophenyl), 4.93 (*pseudo s*, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 4.90 (*pseudo s*, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 4.61 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.6 \text{ Hz}$, CHNH), 2.46 (qd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.6 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 6.9 \text{ Hz}$, CH_3CH), 2.32 (broad signal, 1H, NH), 1.71 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 0.81 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.9 \text{ Hz}$, CH_3CH)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 147.8 (thiophenyl), 146.5 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 146.3 (*Ph*), 128.1 (*Ph*), 125.3 (thiophenyl), 124.4 (*Ph*, 2C), 123.1 (*Ph*, 2C), 116.8 (thiophenyl), 112.8 ($\text{CH}_2=\text{C}$), 112.4 (thiophenyl), 56.0 (CHNH), 48.9 (CHCH_3), 15.9 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 13.0 (CH_3CH)

GC-MS $t_R = 35,54 \text{ min}$

syn isomer 66b:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 7.30-6.60 (m, 8H, *Ph*+ thiophenyl), 4.90 (*pseudo s*, 2H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 4.87 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.3 \text{ Hz}$, CHNH), 2.67 (*pseudo quint*, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.9 \text{ Hz}$, CH_3CH), 1.63 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 1.04 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.9 \text{ Hz}$, CH_3CH)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3):

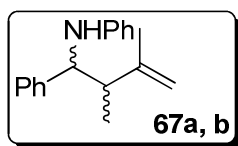
δ (ppm) = 151.2 (*thiophenyl*), 145.1 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 144.5 (*Ph*), 127.7 (*Ph*, 2C), 124.6 (*Ph*), 124.4 (*thiophenyl*), 122.2 (*Ph*, 2C), 116.8 (*thiophenyl*), 113.3 (*thiophenyl*), 112.1 ($\text{CH}_2=\text{C}$), 64.0 (CHNH), 48.8 (CHCH_3), 16.6 ($\text{CH}_3\text{CC}=\text{C}$), 14.2 (CH_3CH)

GC-MS t_R = 35.60 min

ESI ($\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{NS}$) $[\text{MH}]^+$: calculated 258.1272, found 252.1247.

MS : m/z = 258 $[\text{M}]^+$, 188 (*thiophenylCHNHPh*), 77 (*Ph*).

Elemental Analysis calculated : C 74.66, H 7.44, N 5.44, found: C 73.96, H 7.93, N 5.23.



(2,3-Dimethyl-1-phenyl-but-3-enyl)-phenyl-amine.

$\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}$

$M = 251.37 \text{ g.mol}^{-1}$

White Powder

anti isomer 67a:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 7.30-6.40 (m, 10H, *Ph*), 4.89 (*pseudo s*, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 4.86 (*pseudo s*, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 4.25 (broad signal, 1H, *NH*), 3.86 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.9 \text{ Hz}$, CHNH), 2.35 (qd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 9.9 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.2 \text{ Hz}$, CH_3CH), 1.60 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 0.82 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2 \text{ Hz}$, CH_3CH)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 147.8 (*Ph*), 147.6 (*Ph*), 143.1 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 128.9 (*Ph*, 2C), 128.3 (*Ph*, 2C), 127.4 (*Ph*, 2C), 126.8 (*Ph*, 2C), 117.2 (*Ph*), 113.4 (*Ph*), 112.0 ($\text{CH}_2=\text{C}$), 60.7 (CHNH), 49.63 (CHCH_3), 21.84 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 16.9 (CH_3CH)

GC-MS t_R = 35.51 min

syn isomer 67b:

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 7.30-6.40 (m, 10H, *Ph*), 4.85 (*pseudo s*, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 4.79 (*pseudo s*, 1H, $\text{CH}_2=\text{C}$), 4.38 (d, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 4.8$ Hz, CHNH), 4.25 (broad signal, 1H, *NH*), 2.51 (*pseudo quint.*, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, CH_3CH), 1.69 (s, 3H, $\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 0.91 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, CH_3CH)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3):

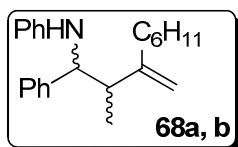
δ (ppm) = 147.8 (*Ph*), 147.2 (*Ph*), 142.5 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 128.9 (*Ph*, 2C), 128.2 (*Ph*, 2C), 127.0 (*Ph*, 2C), 126.6 (*Ph*, 2C), 117.1 (*Ph*), 113.1 (*Ph*), 112.0 ($\text{CH}_2=\text{C}$), 59.1 (CHNH), 47.0 (CHCH_3), 17.3 ($\text{CH}_3\text{C}=\text{C}$), 12.9 (CH_3CH)

GC-MS t_R = 35.80 min

ESI ($\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{N}$) $[\text{MH}]^+$: calculated 252.1707, found 252.1734.

MS : m/z = 251 $[\text{M}]^+$, 182 (PhCHNHPh), 77 (*Ph*).

Elemental Analysis calculated : C 86.01, H 8.42, N 5.57, found: C 86.00, H 8.49, N 5.57.



(2,7-Dimethyl-3-methylene-1-phenyl-oct-6-enyl)-phenyl-amine.

$C_{23}H_{29}N$

$M = 319.48 \text{ g.mol}^{-1}$

White Powder

anti isomer 68a:

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 7.50-6.50 (m, 10H, Ph), 5.10 (pseudo s, 2H, $CH_2=C$), 5.04 (s, 1H, $CH=C$), 4.04 (d, 1H, $^3J_{HH} = 9 \text{ Hz}$, CHNH), 2.50 (qd, 1H, $^3J_{HH} = 9.9 \text{ Hz}$, $^3J_{HH} = 7.2 \text{ Hz}$, CH_3CH), 2.18 (m, 2H, CH_2), 2.08 (m, 1H, CH_2), 1.96 (m, 1H, CH_2), 1.68 (s, 3H, $CH_3C=C$), 1.58 (s, 3H, $CH_3C=C$), 0.93 (d, 3H, $^3J_{HH} = 6.6 \text{ Hz}$, CH_3CH)

$^{13}C\{^1H\}$ NMR (75 MHz, $CDCl_3$):

δ (ppm) = 150.4 (Cquat), 146.7 (Cquat), 142.2 (Cquat), 130.9 (Cquat), 127.9 (Ph, 2C), 127.3 (Ph, 2C), 126.4 (Ph, 2C), 126.0 (Ph), 122.9 (CH), 116.1 (Ph), 112.3 (Ph, 2C), 110.7 (CH₂), 60.1 (CHN), 48.5 (CH), 29.9 (CH₂), 25.2 (CH₂), 24.6 (CH₃), 16.6 (CH₃), 16.4 (CH₃)

(GC/MS) $t_R = 39.89 \text{ min}$

Crystal and structure refinement data:

Empirical formula	$C_{23} H_{29} N$
Formula weight	319.47
Temperature	115(2) K
Wavelength	0.71073 Å
Crystal system, space group	monoclinic, C2/c
Unit cell dimensions	$a = 34.6337(15) \text{ Å}$ $\alpha = 90 \text{ deg.}$ $b = 5.6309(2) \text{ Å}$ $\beta = 91.948(2) \text{ deg.}$ $c = 19.4327(8) \text{ Å}$ $\gamma = 90 \text{ deg.}$
Volume	$3787.6(3) \text{ Å}^3$

Z, Calculated density	8, 1.121 Mg/m ³
Absorption coefficient	0.064 mm ⁻¹
F(000)	1392
Crystal size	0.25 x 0.04 x 0.02 mm
Theta range for data collection	2.10 to 27.44 deg.
Limiting indices	-43 ≤ h ≤ 44, -6 ≤ k ≤ 6, -25 ≤ l ≤ 25
Reflections collected / unique	7044 / 4218 [R(int) = 0.0519]
Completeness to theta	97.5 %
Refinement method	Full-matrix least-squares on F ²
Data / restraints / parameters	4218 / 0 / 216
Goodness-of-fit on F ²	1.161
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.0778, wR2 = 0.1361
R indices (all data)	R1 = 0.1246, wR2 = 0.1589
Largest diff. peak and hole	0.307 and -0.291 e.Å ⁻³

Table 3 : Atomic coordinates (x 10⁴) and equivalent isotropic displacement parameters (Å² x 10³) for **68a**.

U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized Uij tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	4942(1)	8583(7)	1359(2)	47(1)
C(2)	5316(1)	4782(7)	1527(2)	57(1)
C(3)	5210(1)	6788(6)	422(2)	33(1)
C(4)	5337(1)	7022(6)	1057(2)	37(1)
C(5)	5600(1)	5347(6)	60(2)	36(1)
C(6)	6021(1)	5880	219(1)	26(1)
C(7)	6313(1)	(5)	-54(1)	20(1)
C(8)	6220(1)	4146(5)	-483(1)	26(1)
C(9)	6730(1)	2393(5)	201(1)	19(1)
C(10)	6904(1)	4494(5)	-58(1)	25(1)
C(11)	6761(1)	6821(3)	997(1)	19(1)
C(12)	7178(1)	4386(3)	1271(1)	19(1)

C(13)	7432(1)	4494(5)	1155(1)	21(1)
C(14)	7811(1)	2632(5)	1413(1)	24(1)
C(15)	7937(1)	2739(5)	1793(1)	24(1)
C(16)	7687(1)	4690(5)	1915(1)	24(1)
C(17)	7309(1)	6542(5)	1649(1)	22(1)
C(18)	6371(1)	6450(5)	1851(1)	19(1)
C(19)	6425(1)	2222(5)	2357(1)	22(1)
C(20)	6225(1)	3973(5)	2964(1)	28(1)
C(21)	5974(1)	3846(5)	3083(1)	31(1)
C(22)	5924(1)	1992(6)	2587(1)	31(1)
C(23)	6119(1)	226(6)	1977(1)	25(1)
N	6565(1)	350(5)	1232(1)	20(1)

Table 4 : Bond lengths [Å] and angles [deg] for **68a**.

C(1)-C(3)	1.507(4)
C(2)-C(3)	1.491(5)
C(3)-C(4)	1.330(4)
C(4)-C(5)	1.501(4)
C(5)-C(6)	1.513(4)
C(6)-C(7)	1.515(4)
C(7)-C(8)	1.324(4)
C(7)-C(9)	1.521(3)
C(9)-C(10)	1.534(3)
C(9)-C(11)	1.549(3)
C(11)-N	1.459(3)
C(11)-C(12)	1.522(3)
C(12)-C(17)	1.391(4)
C(12)-C(13)	1.392(4)
C(13)-C(14)	1.393(4)
C(14)-C(15)	1.385(4)
C(15)-C(16)	1.381(4)

C(16)-C(17)	1.392(4)
C(18)-C(23)	1.395(4)
C(18)-N	1.398(3)
C(18)-C(19)	1.400(4)
C(19)-C(20)	1.390(3)
C(20)-C(21)	1.384(4)
C(21)-C(22)	1.391(4)
C(22)-C(23)	1.387(4)
C(4)-C(3)-C(2)	124.2(3)
C(4)-C(3)-C(1)	121.6(3)
C(2)-C(3)-C(1)	114.2(3)
C(3)-C(4)-C(5)	126.6(3)
C(4)-C(5)-C(6)	112.1(3)
C(5)-C(6)-C(7)	116.9(2)
C(8)-C(7)-C(6)	123.4(2)
C(8)-C(7)-C(9)	120.6(2)
C(6)-C(7)-C(9)	116.1(2)
C(7)-C(9)-C(10)	112.4(2)
C(7)-C(9)-C(11)	110.71(18)
C(10)-C(9)-C(11)	110.22(19)
N-C(11)-C(12)	111.67(18)
N-C(11)-C(9)	109.08(17)
C(12)-C(11)-C(9)	112.43(16)
C(17)-C(12)-C(13)	119.0(2)
C(17)-C(12)-C(11)	120.3(2)
C(13)-C(12)-C(11)	120.7(2)
C(12)-C(13)-C(14)	120.2(3)
C(15)-C(14)-C(13)	120.1(3)
C(16)-C(15)-C(14)	120.1(2)
C(15)-C(16)-C(17)	119.7(3)
C(12)-C(17)-C(16)	120.7(3)
C(23)-C(18)-N	118.9(2)

C(23)-C(18)-C(19)	118.5(2)
N-C(18)-C(19)	122.6(2)
C(20)-C(19)-C(18)	120.1(3)
C(21)-C(20)-C(19)	121.0(3)
C(20)-C(21)-C(22)	119.2(2)
C(23)-C(22)-C(21)	120.2(3)
C(22)-C(23)-C(18)	121.0(3)
C(18)-N-C(11)	121.5(2)

Symmetry transformations used to generate equivalent atoms:

Table 5 : Anisotropic displacement parameters ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) for **68a**.

The anisotropic displacement factor exponent takes the form:

$$-2 \pi^2 [h^2 a^{*2} U_{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U_{12}]$$

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
C(1)	33(2)	65(3)	43(2)	-16(2)	5(1)	9(2)
C(2)	61(2)	51(2)	61(2)	5(2)	14(2)	2(2)
C(3)	19(1)	41(2)	40(2)	-10(2)	-2(1)	0(1)
C(4)	20(1)	50(2)	41(2)	-5(2)	-2(1)	5(1)
C(5)	20(1)	50(2)	39(2)	-13(2)	0(1)	4(1)
C(6)	21(1)	27(2)	31(1)	-2(1)	0(1)	2(1)
C(7)	18(1)	23(1)	18(1)	3(1)	0(1)	0(1)
C(8)	25(1)	28(2)	24(1)	1(1)	1(1)	-1(1)
C(9)	19(1)	22(1)	16(1)	-1(1)	3(1)	1(1)
C(10)	24(1)	29(2)	23(1)	3(1)	2(1)	-2(1)
C(11)	20(1)	18(1)	19(1)	-3(1)	2(1)	0(1)
C(12)	19(1)	22(1)	15(1)	3(1)	1(1)	0(1)
C(13)	23(1)	21(1)	20(1)	0(1)	0(1)	-1(1)
C(14)	24(1)	24(2)	24(1)	2(1)	2(1)	3(1)
C(15)	19(1)	32(2)	20(1)	5(1)	-1(1)	-4(1)
C(16)	26(1)	25(2)	21(1)	-4(1)	1(1)	-6(1)
C(17)	24(1)	22(1)	19(1)	0(1)	4(1)	-1(1)
C(18)	18(1)	22(1)	17(1)	3(1)	0(1)	3(1)

C(19)	20(1)	24(1)	22(1)	2(1)	-1(1)	-1(1)
C(20)	31(2)	33(2)	19(1)	-3(1)	0(1)	6(1)
C(21)	31(2)	38(2)	24(1)	4(1)	11(1)	4(1)
C(22)	29(2)	31(2)	33(2)	9(1)	8(1)	-4(1)
C(23)	26(1)	26(2)	24(1)	0(1)	3(1)	-1(1)
N	22(1)	21(1)	18(1)	-1(1)	2(1)	-4(1)

syn isomer 68b:

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 7.30-6.40 (m, 10H, Ph), 5.06 (pseudo s, 1H, CH₂=C), 4.99 (s, 1H, CH=C), 4.45 (d, 1H, ³J_{HH} = 4.8 Hz, CHNH), 2.66 (pseudo quint., 1H, ³J_{HH} = 6 Hz, CH₃CH), 2.18-1.96 (m, 4H, CH₂), 1.74 (s, 3H, CH₃C=C), 1.62 (s, 3H, CH₃C=C), 1.0 (d, 3H, ³J_{HH} = 7.2 Hz, CH₃CH)

¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 150.2 (C_{quat}), 146.9 (C_{quat}), 141.6 (C_{quat}), 130.8 (C_{quat}), 127.9 (Ph, 2C), 127.3 (Ph, 2C), 126.4 (Ph), 125.8 (Ph, 2C), 122.8 (CH), 116.2 (Ph, 2C), 112.6 (Ph), 109.8 (CH₂), 58.2 (CHN), 44.6 (CH), 34.2 (CH₂), 25.6 (CH₂), 24.6 (CH₃), 16.6 (CH₃), 16.4 (CH₃)

(GC/MS) t_R = 40.17 min

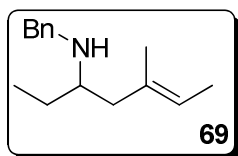
ESI (C₁₉H₂₃N) [MH]⁺: calculated 320.2333, found 320.2337.

MS : m/z = 319 [M]⁺, 182 (PhCHNHPh), 77 (Ph).

Elemental Analysis calculated : C 86.47, H 9.15, N 4.38, found: C 86.22, H 9.56, N 4.07.

General procedure for the synthesis of the amine 69 and 82:

One equivalent of the corresponding aldehyde (1.8 mmol) was added to one equivalent of the homoallylamine **61** (0.400 mg, 1.8 mmol) in CH_3Cl_3 (20 ml) at room temperature. The mixture was stirred for 24 hours. The solvent was evaporated in vacuo and the residue was purified by alumina chromatography.



(E)-N-benzyl-5-methylhept-5-en-3-amine.

$\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{N}$

$M = 217.35 \text{ g.mol}^{-1}$

Yellow oil.

^1H NMR (600 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 7.36-7.33 (m, 3H, Ph), 7.29-7.27 (m, 2H, Ph), 5.32 (q, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6 \text{ Hz}$, CH), 3.92 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13.2 \text{ Hz}$, CH_2), 3.78 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13.2 \text{ Hz}$, CH_2), 2.67-2.63 (m, 1H, CH), 2.19 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13.8 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 5.4 \text{ Hz}$, CH_2), 2.12 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13.8 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 9.0 \text{ Hz}$, CH_2), 1.61 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6 \text{ Hz}$, CH_3), 1.53-1.45 (m, 2H, CH_2), 1.49 (s, 3H, CH_3), 0.95 (t, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 7.2 \text{ Hz}$, CH_3)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3):

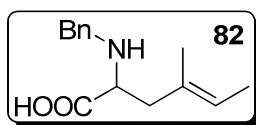
δ (ppm) = 138.9 (Cquat), 132.7 (Cquat), 128.5 (Ph, 2C), 127.9 (Ph, 2C), 127.3 (Ph), 122.1 (CH), 55.2 (CHN), 50.7 (CH_2), 43.8 (CH_2), 25.9 (CH_2), 15.5 (CH_3), 13.4 (CH_3), 9.8 (CH_3)

ESI ($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}$) $[\text{MH}]^+$: calculated 218.1903, found 218.1945.

MS : $m/z = 218 [\text{M}]^+$, 148 ($\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHNHBn}$), 91 (Bn)

GC-MS $t_R = 31.50 \text{ min}$

Elemental Analysis calculated : C 82.89, H 10.67, N 6.44, found: C 82.50, H 10.93, N 6.57.



(E)-benzylallylglycine

$C_{14}H_{19}NO_2$

$M = 233.31 \text{ g.mol}^{-1}$

Colorless oil.

^1H NMR (600 MHz, MeOD):

δ (ppm) = 7.51-7.46 (m, 5H, Ph), 5.43 (q, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6 \text{ Hz}$, CH), 4.27 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 12.6 \text{ Hz}$, CH_2), 4.17 (d, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 13.2 \text{ Hz}$, CH_2), 3.57 (dd, 1H, $^3J_{\text{HH}} = 8.4 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 5.4 \text{ Hz}$, CH), 2.64 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.4 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 4.8 \text{ Hz}$, CH_2), 2.49 (dd, 1H, $^2J_{\text{HH}} = 14.4 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 8.4 \text{ Hz}$, CH_2), 1.64 (d, 3H, $^3J_{\text{HH}} = 6.6 \text{ Hz}$, CH_3), 1.61 (s, 3H, CH_3) ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 171.8 (COOH), 133.9 (C_{quat}), 130.0 (C_{quat}), 129.7 (Ph, 2C), 129.1 (Ph), 128.8 (Ph, 2C), 59.6 (CHN), 49.9 (CH_2), 40.6 (CH_2), 13.9 (CH_3), 12.3 (CH_3)

ESI ($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}$) $[\text{MH}]^+$: calculated 234.1449, found 234.1494.

MS : $m/z = 233 [\text{M}]^+$, 217 ($[\text{M}]^+ - \text{O}$), 201 ($[\text{M}]^+ - \text{O}_2$), 186 (COOHCHNHBn), 91 (Bn).

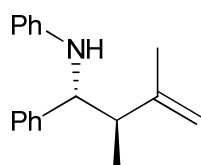
GC-MS $t_{\text{R}} = 36.23 \text{ min}$

Elemental Analysis calculated : C 72.07, H 8.21, N 6.00, found: C 72.32, H 8.19, N 5.62.

Theoretical details:

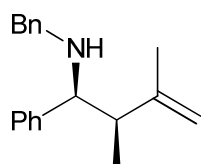
DFT calculations were done by Pr Pierre Harvey (Université de Sherbrooke). The conformational searches were in a first time carried out by minimization of the complexes (homoallylamine)titanes **X** and **XI**. The complex **X** corresponds to the addition of the crotyltitanium on the *N*-phenylimine **60** and the complex to the addition of the same crotyltitanium on the *N*-benzylimine **57**.

In a second time, calculations were done on the clivage of the C1-C2 bond on each of the complexes **X** and **XI**. An approach of the imines on the crotyltitanium could have been determined leading to a plausible imine isomerisation. The results are summarized in the two tables below.



67a

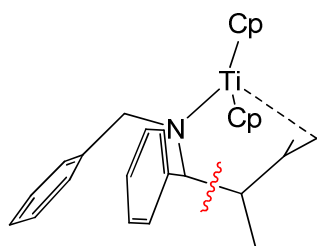
Intermediate	Starting conformation
 X	
 X	
E = -1197.40499643 a.u. Ti-CH ₂ = 4.06146 Å Ti-N = 2.06299 Å	E = -1197.38725275 a.u. Ti-CH ₂ = 2.24072 Å Ti-N = 5.62201 Å



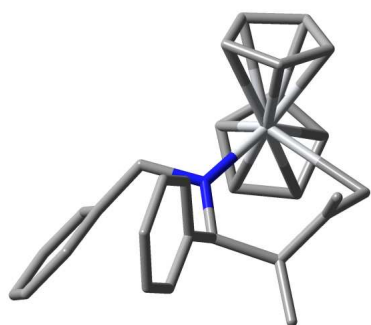
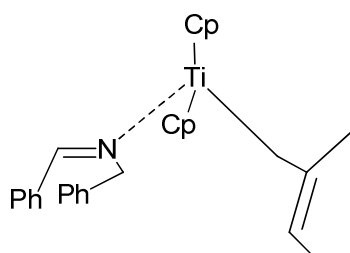
63 b

Intermediate

Starting conformation



XI

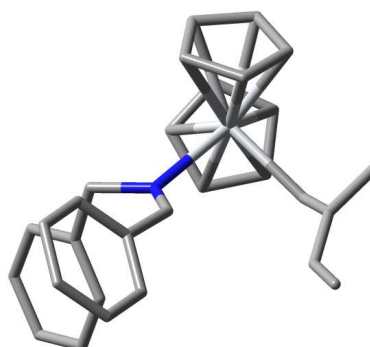


XI

E = -1236.70072789 a.u.

Ti-CH₂ = 2.76950 Å

Ti-N = 2.05586 Å



E = -1236.68550057 a.u.

Ti-CH₂ = 2.34064 Å

Ti-N = 2.35173 Å

Chapitre 2

Synthèse d'amines homoallyliques par allyltitanation de dérivés benzotriazoles

Rappels bibliographiques

Les dérivés benzotriazoles sont décrits comme étant de très bons groupes partant, ils activent le carbone auquel ils sont liés et possèdent également des propriétés de donneur d'électrons (Schéma 1). Ce sont des réactifs bon marché, stables et non toxiques.

Après avoir présenté brièvement quelques exemples de synthèses de dérivés du benzotriazole, nous décrirons quelques-unes de leurs applications notamment lorsqu'ils sont engagés dans des réactions d'allylation.

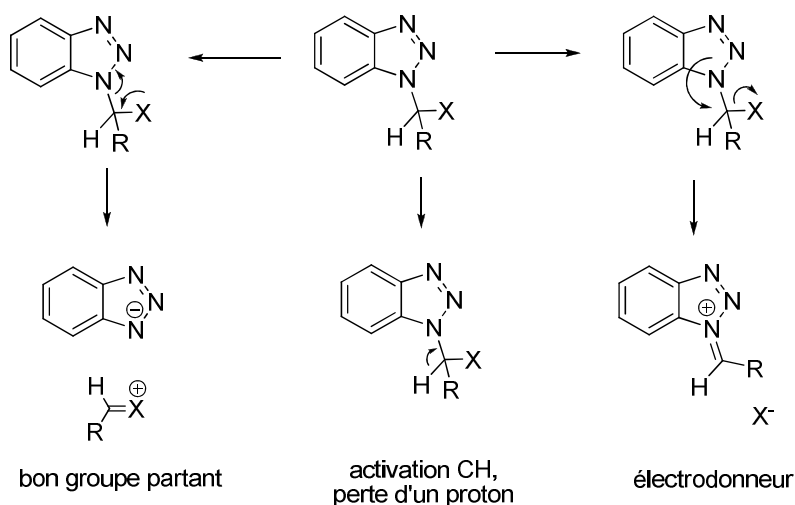


Schéma 1

1. Synthèse des dérivés benzotriazole

La synthèse de dérivés benzotriazole est souvent simple et facile à mettre en œuvre et elle permet d'accéder à une classe de composés infiniment diversifiés.

a. Par substitution

Les réactions de substitution sont très efficaces pour préparer les dérivés benzotriazoles à partir d'halogénures d'alkyles. On peut par exemple citer les travaux de R. Revankar et L. B. Townsend¹ qui ont décrit la synthèse de dérivés glycosés du benzotriazole **4** via une réaction entre un bromure d'acétylribose **2** et un dérivé silylé du benzotriazole **1** (Schéma 2).

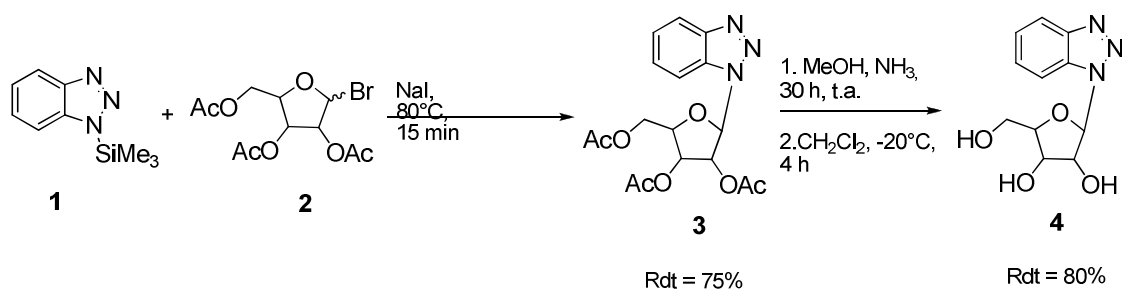


Schéma 2

Cette réaction est aussi facilement applicable à des acétals. A. R. Katritzky² et son équipe ont publié la réaction entre le benzotriazole et l'acétal **5** en présence d'une quantité catalytique d'acide sulfurique ; un groupement méthoxy est substitué par un groupement benzotriazole formant ainsi l'(alkoxyalkyl)benzotriazole **6** (Schéma 3).

¹ G. R. Revankar, L. B. Townsend, *J. Heterocycl. Chem.* **1968**, 5, 785-788.

² A. R. Katritzky, S. I. Bayyuk, S. Rachwal, *Synthesis* **1991**, 279-283.

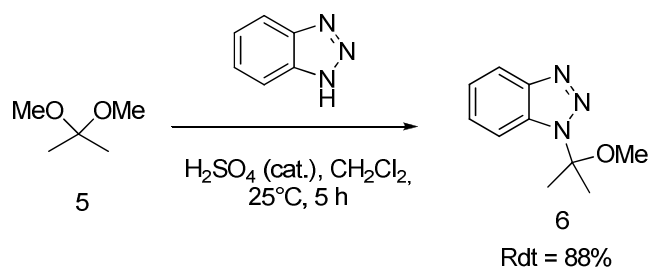


Schéma 3

b. Par addition

Les synthèses de dérivés benzotriazoles par des réactions de substitutions sont très efficaces mais les synthèses par addition du benzotriazole sur des électrophiles sont généralement plus utilisées et peuvent se faire sur différents électrophiles.

En 1995, A. R. Katritzky³ démontre la capacité des dérivés benzotriazole à réagir avec des oléfines non activées comme le styrène **7**, en présence d'une quantité catalytique d'acide *p*-toluène-sulfonique. Il obtient un mélange de deux dérivés **8** et **9** correspondant à l'addition des deux isomères du groupement benzotriazolyl sur la double liaison (Schéma 4).

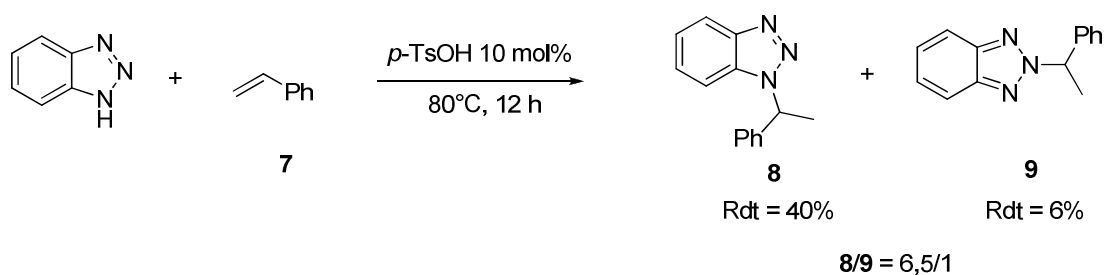


Schéma 4

³ A. R. Katritzky, I. S. Puschmann, C. V. Stevens, A. P. Wells, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 2* **1995**, 1645-1649.

Les dérivés du benzotriazole peuvent également être formés par addition de ce dernier sur une autre classe d'électrophiles, les groupements carbonyles comme les aldéhydes. A. R. Katritzky⁴ propose un mécanisme possible pour cette réaction qui se traduit par l'attaque nucléophile de l'anion du benzotriazole sur la forme protonée de l'aldéhyde (Schéma 5). Cette réaction conduit quantitativement à la synthèse de l'(hydroxyalkyl)benzotriazole **10**.

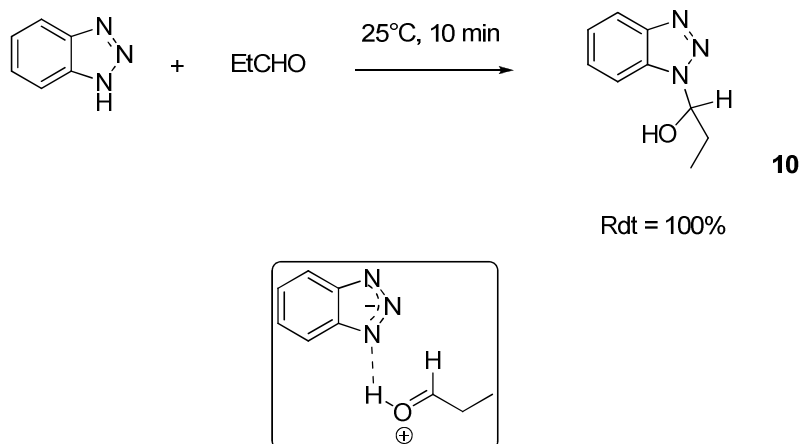


Schéma 5

En 1946, G. B. Bachman⁵ a réalisé la condensation du formaldéhyde et de la pipéridine sur du benzotriazole selon une condensation de Mannich pour former pour la première fois un dérivé du benzotriazole porteur d'un substituant aminoalkyl **11** (Schéma 6).

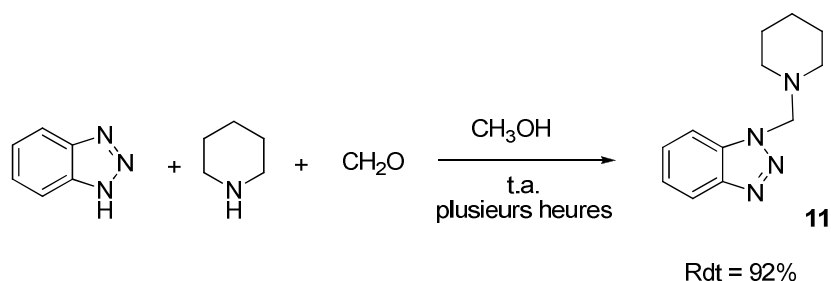


Schéma 6

⁴ R. Katritzky, S. Rachwal, S. Rachwal, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1* **1987**, 791-797.

⁵ G. B. Bachman, L. V. Heisey, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 2496-2499.

Par la suite, A. R. Katritzky et son équipe ont largement développé cette synthèse⁶ en variant à la fois la nature de l'amine et de l'aldéhyde utilisés. Il a ainsi décrit une très large gamme de dérivés (aminoalkyl)benzotriazole **12** (Schéma 7).

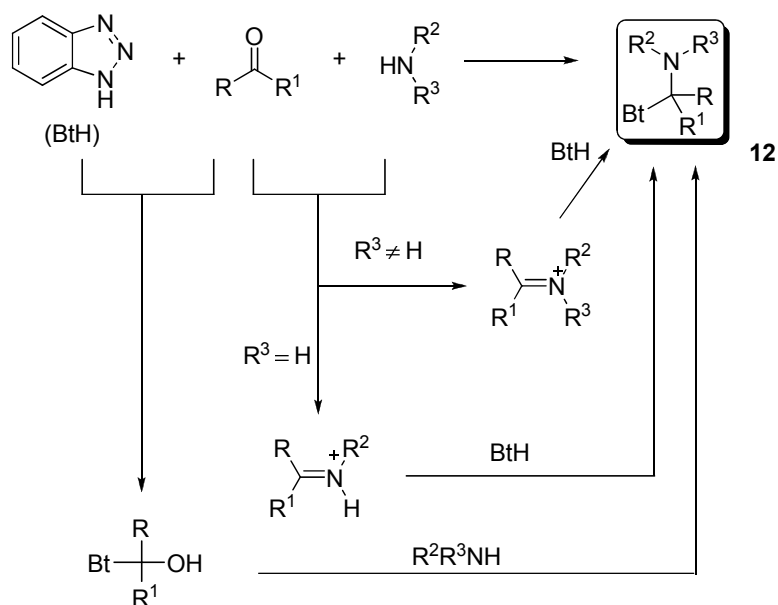


Schéma 7

Suivant la nature du groupement carbonyle et de l'amine, plusieurs mécanismes sont envisageables (Schéma 7). L'un d'eux passe par la formation d'un iminium ou d'une imine qui subissent l'attaque nucléophile du benzotriazole. L'autre envisage la formation d'un (hydroxyalkyl)benzotriazole qui se condense ensuite sur l'amine.

⁶ A. R. Katritzky, X. Lan, J. Z. Yang, O. V. Denisko, *Chem. Rev.* **1998**, 98, 409-548.

2. Utilisation des dérivés benzotriazole

Les dérivés benzotriazole sont impliqués dans un grand nombre de réactions notamment pour leur propriété de très bon groupe partant.

a. En Oléfination

L'équipe d'A. R. Katritzky a rapporté des oléfination de dérivés carbonylés en utilisant des dérivés benzotriazole⁷. Cette réaction est une alternative aux réactions de type Wittig, Peterson ou encore Julia. Elle permet l'accès à des systèmes tri- et tétrasubstitués incluant même des hétérocycles.

L'hydroxyalkylbenzotriazole **14** formé *in situ* réagit avec un complexe de titane de basse valence, synthétisé à partir de TiCl_4 dans un milieu réducteur Zinc/Cuivre, pour conduire par déhydroxybenzotriazolylolation au diène **15** de configuration majoritairement *E* (Schéma 8).

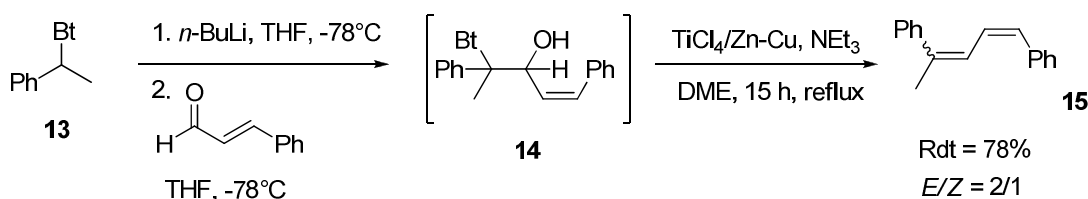


Schéma 8

⁷ A. R. Katritzky, D. Cheng, S. A. Henderson, J. Li, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 6704-6709.

b. En Substitution Nucléophile

Les dérivés benzotriazole sont aussi engagés dans de nombreuses réactions de substitutions nucléophiles.

Un premier exemple est rapporté par A. R. Katritzky qui utilise un dérivé lithié comme nucléophile sur un dérivé bis(benzotriazole)⁸ **16**. Les deux groupements benzotriazole sont ainsi remplacés par les phényles et conduisent à la formation de l'amine symétrique **17** (ratio des diastéréoisomères non déterminé) (Schéma 9).

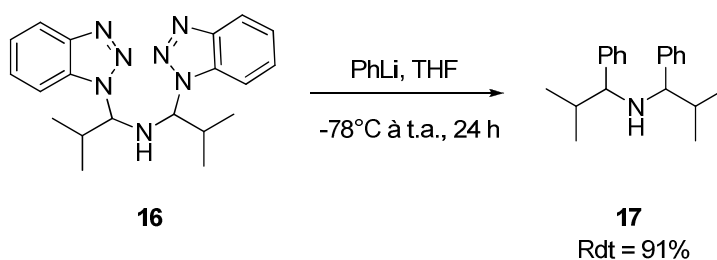


Schéma 9

Au cours de ses travaux sur les dérivés benzotriazole, A. R. Katritzky a également rapporté qu'ils peuvent servir à la formation d'autres composés tels que les aminoalkylstannanes⁹. Le dérivé (aminoalkyl)benzotriazole **18** est mis en présence d'un alkylstannane lithié pour conduire au 1-(N,N-dialkylamino)alkyltributylstannane **19** par substitution nucléophile du benzotriazole (Schéma 10). La grande diversité des dérivés benzotriazole formés permet également d'accéder à une large variété d'alkylstannanes.

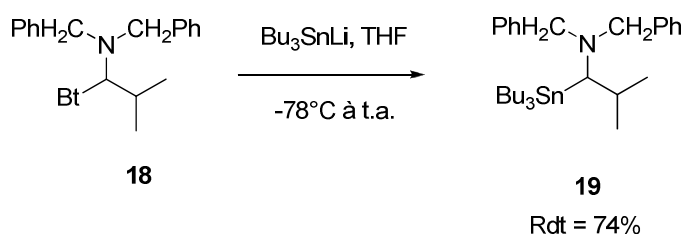


Schéma 10

⁸ A. R. Katritzky, X. Zhao, G. J. Hitchings, *Synthesis* **1991**, 703-708.

⁹ A. R. Katritzky, H.-X. Chang, J. Wu, *Synthesis*, **1994**, 907-908.

Les réactifs de Grignard sont aussi très efficaces pour la substitution nucléophile des dérivés benzotriazole. A. R. Katritzky et son équipe synthétisent, dans un premier temps, le dérivé¹⁰ **20** comportant deux groupements benzotriazole. L'action du bromure de méthylmagnésium sur ce dernier conduit à l'amine symétrique **21** (Schéma 11).

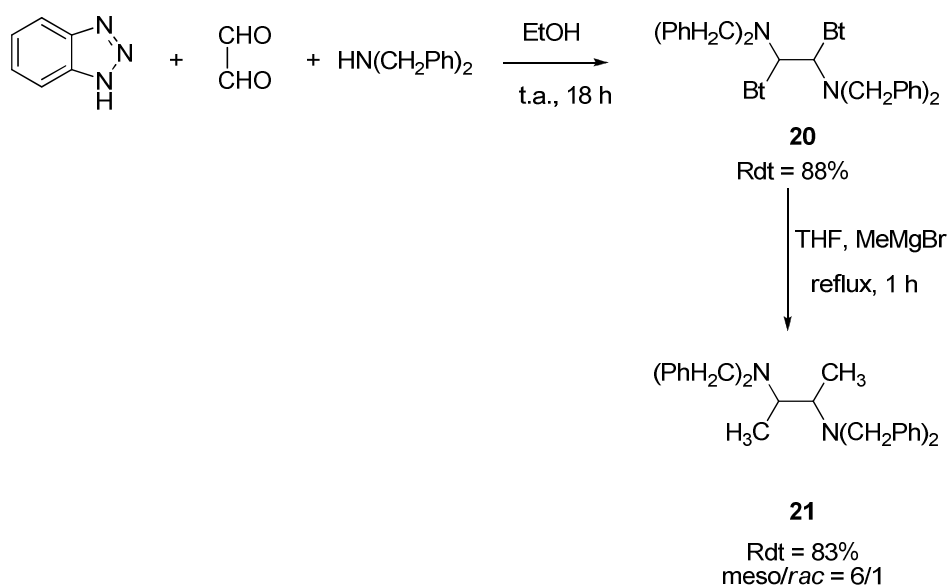


Schéma 11

c. En Acylation

Les dérivés benzotriazoles s'avèrent aussi efficaces lorsqu'ils sont impliqués dans des réactions d'acylation. En 2000, A. R. Katritzky a rapporté l'acylation de l'imine **23** par le dérivé carbonylé du benzotriazole¹¹ **22**. La réaction se déroule en présence d'un acide de Lewis et produit exclusivement l'énaminone **24** (Schéma 12). A. R. Katritzky n'a observé aucun produit correspondant à la *N*-acylation.

¹⁰ A. R. Katritzky, W.-Q. Fan, C. Fu, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 3209-3213.

¹¹ A. R. Katritzky, Y. Fang, A. Donkor, J. Xu, *Synthesis* **2000**, 14, 2029-2032.

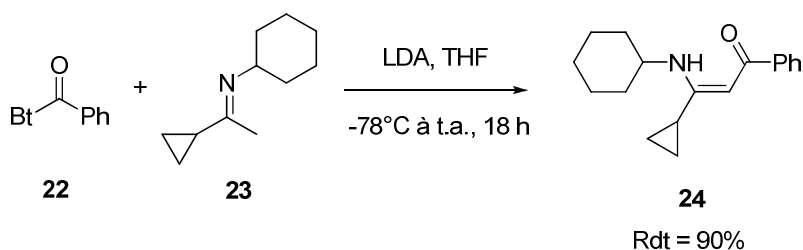


Schéma 12

d. En Allylation

En 1999, A. R. Katritzky a rapporté la synthèse de dérivés de la pyrrolidine¹². Le dérivé benzotriazole de la pyrrolidine **25** est allylé grâce à un allyltriméthylsilane en présence d'acide de Lewis. Cette synthèse forme le dérivé allylé **26** de la pyrrolidine (

Schéma) dont la double liaison sera par la suite hydrogénée.

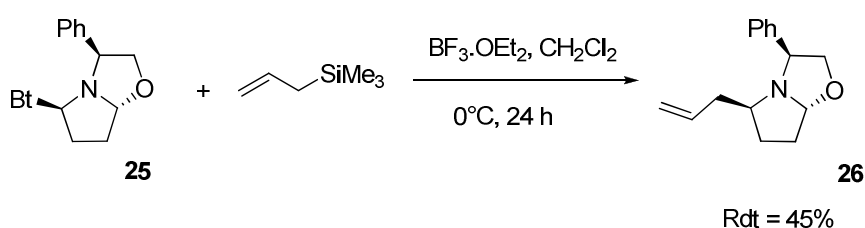


Schéma 13

J. Pornet en collaboration avec A. R. Katritzky a réalisé des réactions similaires¹³ en partant du dérivé benzotriazole **27** et de l'allyltriméthylsilane en présence de l'acide de Lewis

¹² A. R. Katritzky, X.-L. Cui, B. Yang, P. J. Steel, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 1979-1985.

¹³ C. Churlaud, J. Pornet, D. C. Oniciu, A. R. Katritzky, *Organometallics* **1999**, 18, 4270-4274.

AlCl_3 . Leur objectif premier concernait la synthèse d'homoallylamine. La réaction de l'allylsilane sur l'iminium forme un carbocation, stabilisé par la présence en β du silicium. Cependant, l'élimination du groupement triméthylsilane qui conduirait aux amines cibles ne se produit pas et on observe la migration d'un hydruire assisté par l'azote qui entraîne la formation de l'amine silylée secondaire **28** (Schéma 14).

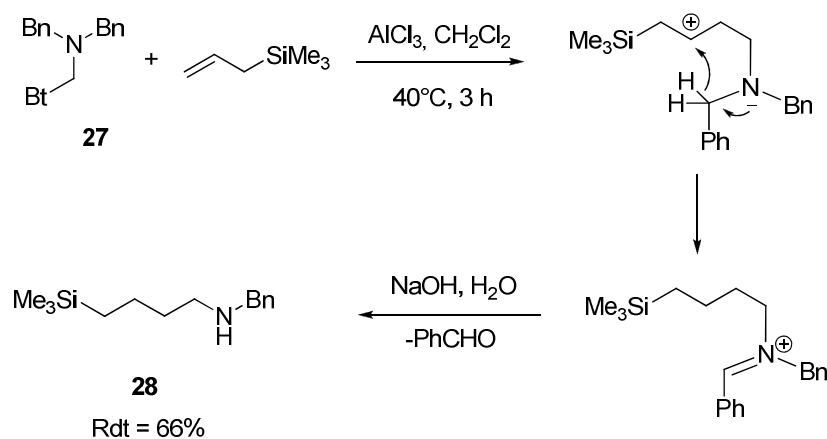
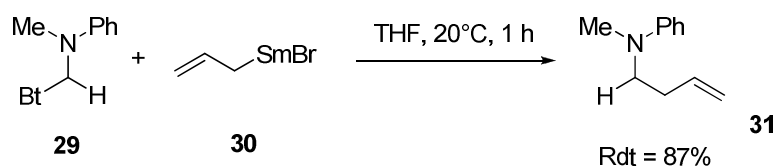


Schéma 14

Peu d'exemples permettant l'accès à des amines homoallyliques par allylation de dérivés benzotriazole ont été rapportés. L'un des plus intéressants a été décrit en 1996 par Y. Zhang et son équipe¹⁴. Ils ont mis au point une réaction entre un dérivé (aminoalkyl)benzotriazole **29** et le bromure d'allylsamarium **30**. Cette synthèse conduit directement à l'amine homoallylique **31** (Schéma 15).



¹⁴ J. Wang, J. Zhou, Y. Zhang, *Synth. Commun.* **1996**, 26, 3395-3399.

Schéma 15

Les exemples précédents rapportent tous l'allylation de dérivés benzotriazole avec élimination de ce dernier. Il existe aussi une réaction où l'allylation est cette fois réalisée grâce à un allylbenzotriazole **32**. Cet exemple est décrit par l'équipe d'A. R. Katritzky en 2000¹⁵. Le substrat allylique est tout d'abord déprotoné par du butyllithium et est mis à réagir sur une imine pour former une amine homoallylique porteuse d'un groupement benzotriazole **33** (Schéma 16). Ce composé a été utilisé pour la synthèse de pyrroles par cyclisation intramoléculaire au palladium.

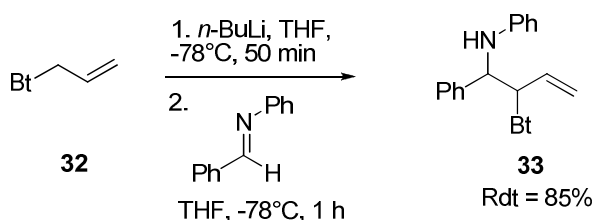


Schéma 16

¹⁵ A. R. Katritzky, L. Zhang, J. Yao, O. V. Denisko, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 8074-8076.

Résultats et discussion

Comme nous l'avons montré dans le premier chapitre, l'allyltitanation d'imines constitue une méthode efficace et simple de synthèse d'amines homoallyliques. Vu leur importance en chimie organique, nous avons souhaité mettre au point une version catalytique de la réaction d'allyltitanation. Toutefois, l'électrophilie modérée des imines est un frein à cette version catalytique, même en présence d'un acide de Lewis. Nous avons donc cherché des composés plus réactifs que les imines. Notre choix s'est naturellement tourné vers les iminiums plus électrophiles. Cependant, la faible solubilité de ces sels les rend difficilement compatibles avec notre milieu organique. Nous avons alors décidé d'utiliser les dérivés (aminoalkyl)benzotriazole. Ce choix se justifie par la capacité de dissociation de ces composés dès lors qu'ils sont en solution, formant d'un côté l'anion benzotriazolyle et de l'autre un iminium⁶ (Schéma 17) soluble cette fois-ci dans le milieu réactionnel.

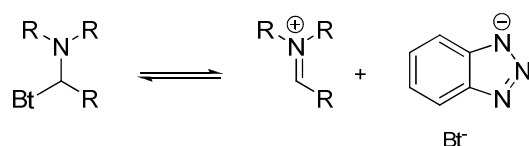


Schéma 17

1. Synthèse des dérivés benzotriazole

Pour l'étude menée, sept dérivés benzotriazole ont été synthétisés selon les méthodes rapportées dans la littérature. Ils diffèrent chacun par la nature de l'aldéhyde et de l'amine utilisés (Schéma 18) et sont présentés ci-dessous (Tableau 1).

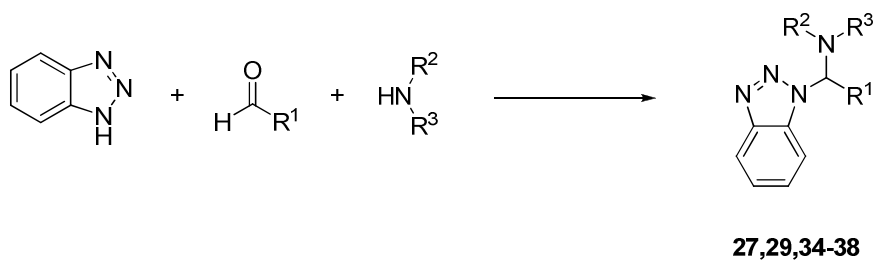


Schéma 18

Tableau 1 : Dérivés benzotriazole

Dérivés benzotriazole	R ¹	R ²	R ³	Rendement (%)
27 ¹⁶	H	Bn	Bn	95
29 ¹⁶	H	Ph	Me	64
34 ¹⁶	H	Et	Et	96
35 ¹⁶	iPr	-(CH ₂) ₄ -		76
36 ¹⁷	Ph	Ph	Me	69
37 ¹⁸	H	CH ₂ Bt	Bn	98
38 ¹⁸	H	CH ₂ Bt	Cy	75

¹⁶ A. R. Katritzky, K. Yannakopoulou, P. Lue, D. Rasala, L. Urogdi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1989**, 225-233.

¹⁷ A. R. Katritzky, S. Rachwal, B. Rachwal, *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 3993-4001.

¹⁸ A. R. Katritzky, S. Rachwal, B. Rachwal, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1987**, 799-804.

On constate que la réaction du formaldéhyde avec la dibenzylamine, la *N*-méthylaniline, ou la diéthylamine plus un équivalent de benzotriazole conduit respectivement aux composés **27**, **29** et **34**. Cette réaction est possible également avec des aldéhydes aliphatiques (**35**) et des aldéhydes aromatiques comme le benzaldéhyde (**36**).

Il est également possible de synthétiser des dérivés de type bis(benzotriazole). Ces composés sont intéressants puisqu'ils ont deux sites de réaction possible. La réaction de la benzylamine ou de la cyclohexylamine avec deux équivalents de formaldéhyde et de benzotriazole génère les composés bis(benzotriazole) **37** et **38** respectivement.

Comme nous l'avons précisé dans la partie bibliographique, la synthèse des dérivés benzotriazole implique la formation de plusieurs dérivés isomères (Schéma 19). Ceci n'influence pas notre travail puisque l'espèce active qui nous intéresse est l'iminium, le benzotriazole étant éliminé à la fin de la réaction.

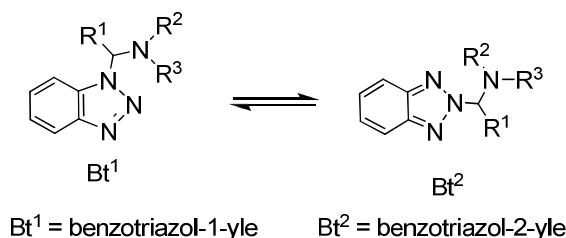


Schéma 19

2. Allyltitanation des dérivés (aminoalkyl)benzotriazole

Après avoir synthétisé, isolé et caractérisé ces dérivés, nous avons étudié la réaction de couplage réducteur avec un diène en présence d'un complexe (π -allyl)titane.

Les premiers tests ont été effectués à partir du dérivé benzotriazole **29** et de l'isoprène. Le dérivé benzotriazole **29** est préalablement dissous dans du THF puis la solution est refroidie à -12°C. Une solution du complexe organométallique **49**, refroidie à -12°C, est alors

ajoutée goutte à goutte sur le dérivé benzotriazole. Après 1 heure de réaction à -12°C et hydrolyse, l'homoallylamine **39** est isolée avec un rendement de 76% (Schéma 20).

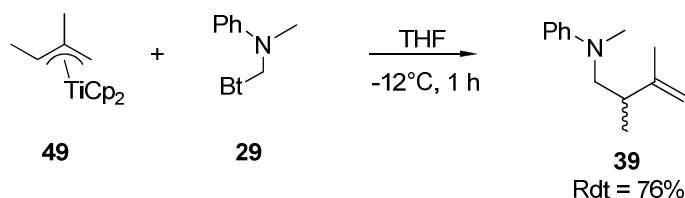


Schéma 20

Les différences de temps de réaction et de température par rapport à l'allyltitination des imines vues au premier chapitre s'avèrent considérables : en effet, la réaction est terminée en une heure à -12°C avec les benzotriazoles alors que l'allyltitination avec les imines nécessitait au moins douze heures à température ambiante. La réaction a donc été étendue à la série de dérivés benzotriazole synthétisés **27**, **34** à **38** (Schéma 21), les résultats étant présentés ci-après (Tableau 2). Le complexe π -allylique de titane **50**, préparé à partir de myrcène, a également été testé.

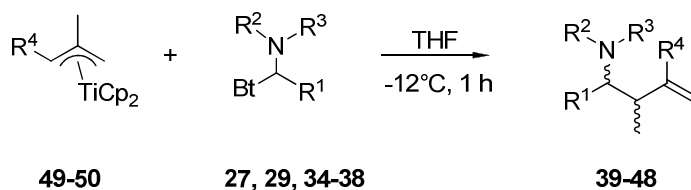
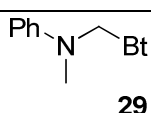
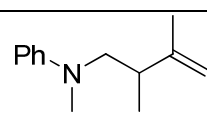
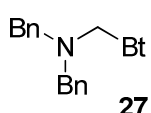
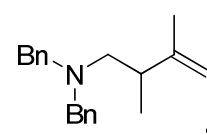
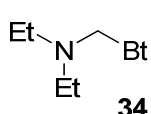
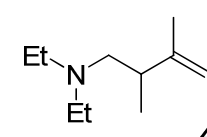
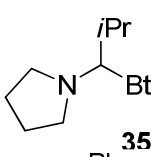
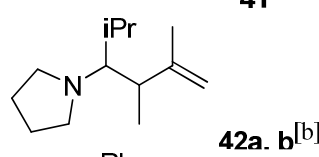
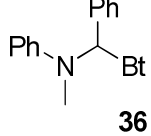
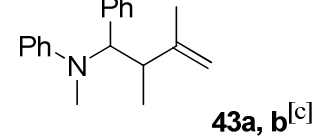
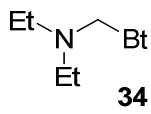
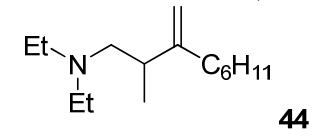
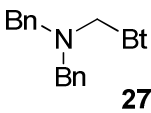
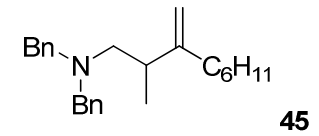


Schéma 21

Le couplage réducteur du composé **27** avec l'isoprène conduit à l'amine **40** avec un bon rendement (entrée 2). La réaction similaire avec **34** mène au produit **41** avec seulement 10% de rendement bien que la conversion déterminée par GC soit de 63% (entrée 3). Cette différence s'explique par la dégradation de ces amines durant le processus de purification sur colonne. Les couplages entre les dérivés formés à partir des aldéhydes aliphatiques **35** et

aromatiques **36** avec l'isoprène mènent aux homoallylamine **42** et **43** avec des rendements et des diastéréosélectivités modérés (entrées 4 et 5). Dans ces deux derniers cas, le ratio *syn/anti*, déterminé par RMN ^1H , est en faveur de l'amine *anti*. La réaction de couplage est également possible avec le myrcène ce qui a permis d'accéder aux amines **44** et **45** (entrées 6 et 7).

Tableau 2 : Synthèse des amines homoallyliques **39** à **45**

Entrée	Dérivé $\text{R}^1\text{R}^2\text{NCH(R}^1\text{)Bt}$	Diène	Amine	Rendement (%)
1	 29	isoprène	 39	76
2	 27	isoprène	 40	92
3	 34	isoprène	 41	10 (63) ^[a]
4	 35	isoprène	 42a. b ^[b]	48 ^[b]
5	 36	isoprène	 43a, b ^[c]	35 ^[c]
6	 34	myrcène	 44	68
7	 27	myrcène	 45	69

Conditions de réaction : à une solution de 1,2 mmol de Cp_2TiCl_2 dissous dans 20 ml de THF sont ajoutées 2,4 mmol de diène. La température du milieu est abaissée à 0°C et 2,4 mmol d'iPrMgCl sont additionnées goutte à goutte. Après 5 min d'agitation à 0°C, on laisse le milieu revenir à température ambiante et au bout de 30 min, la température est abaissée à -12°C. 1,2 mmol de dérivé benzotriazole est ajoutée. La réaction se poursuit pendant 1 h à cette température avant d'être hydrolysée par 20 ml d'une solution aqueuse saturée en NaHCO_3 pendant 15 min. Un traitement classique extraction/lavage est réalisé afin d'isoler les amines. Elles sont ensuite purifiées par chromatographie sur colonne d'alumine neutre. [a] conversion GC ; [b] ratio *anti* (**42a**)/ *syn* (**42b**): 70/30; [c] ratio *anti* (**43a**)/ *syn* (**43b**): 75/25.

3. Extension de la réaction aux dérivés bis(benzotriazoles)

Nous avons également étudié la réactivité des dérivés de type bis(benzotriazoles) **37** et **38** puisque la présence de deux groupements benzotriazole permet d'envisager deux réactions d'allylation consécutives (Schéma 22). Nous avons effectué le couplage réducteur en présence de deux équivalents de titane et d'un large excès de diène (4 équivalents).

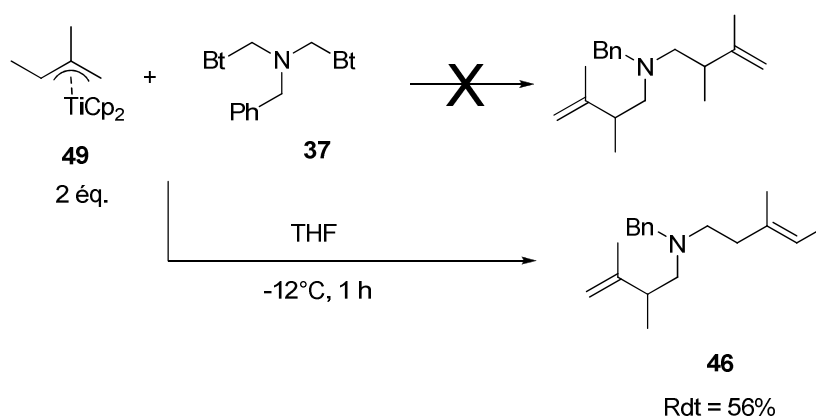
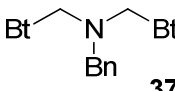
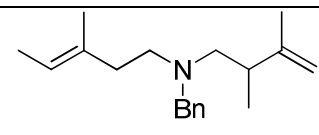
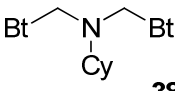
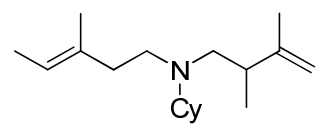
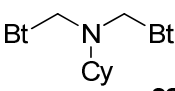
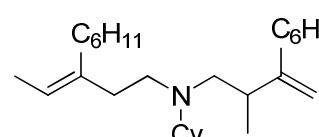


Schéma 22

Etonnamment, au lieu de former une bis(homoallyl)amine, le couplage réducteur entre le complexe de titane **49** et le dérivé bis(benzotriazole) **37** conduit à l'amine tertiaire **46** comportant à la fois un fragment homoallyle et un fragment homocrotyle (Schéma 22).

Tableau 3 : Synthèse des amines 46 à 48

Entrée	Dérivé $R^3N(CH_2Bt)_2$	Diène	Amine	Rendement (%)
1	 37	isoprène	 46	12 (56) ^[a]
2	 38	isoprène	 47	72
3	 38	myrcène	 48	85

Conditions de réaction : Les conditions de réactions sont identiques à celles du Tableau , seules les quantités ont été adaptées : 2 équivalents de Cp_2TiCl_2 et 4 équivalents de diènes par équivalent de dérivé bis(benzotriazolyl) ont été utilisés. [a] conversion GC

Pour les deux autres exemples, l'homoallyl-(*E*)-homocrotylamine est le seul produit isolé (entrées 2 et 3, Tableau 3) et aucune bis(homoallyl)amine n'est formée.

Au vu de cette réactivité inattendue, nous avons tout d'abord pensé que la formation de ces composés pouvait s'expliquer en considérant qu'une fois l'iminium benzotriazole généré, deux réactions d'allylations pouvaient avoir lieu : l'une au niveau du carbone sp^2 de l'iminium et l'autre sur le carbone sp^3 en α du benzotriazole résiduel. Cependant, selon cette hypothèse, la régiosélectivité de ces deux réactions serait opposée (Figure 1).

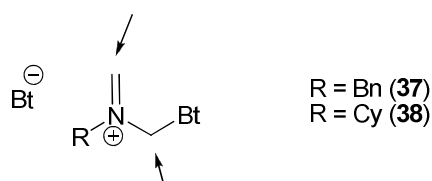


Figure 1 : Iminium formé à partir des dérivés bis(benzotriazole) 37 et 38 possédant deux sites réactionnels possibles

Une seconde hypothèse est d'envisager une triple réaction en cascade impliquant, comme dans le premier chapitre de ce mémoire, un réarrangement cationique 2-Aza-Cope (Schéma 23).

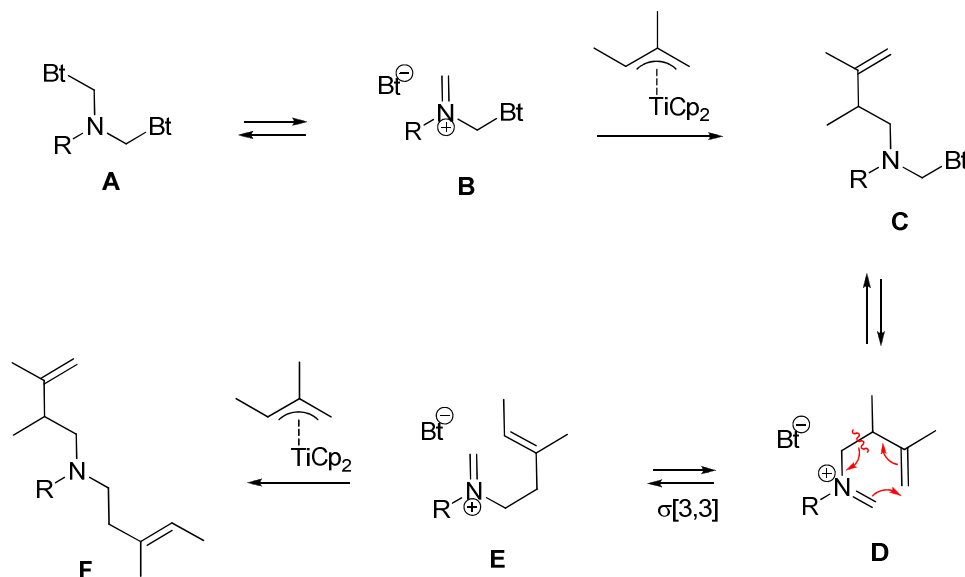


Schéma 23

Dans ce cas, l'iminium serait la seule espèce qui réagit dans le dérivé benzotriazole. L'allyltitanation de l'intermédiaire **B** mènerait tout d'abord à l'amine attendue **C**. L'espèce **C** serait en équilibre avec l'iminium **D**. À ce moment là, les conditions seraient réunies pour qu'un réarrangement cationique 2-Aza-Cope se produise (la molécule possède à la fois un fragment homoallyle et un iminium). Ce réarrangement sigmatropique $[3+3]$ décrit pour la première fois par T. A. Geissman¹⁹ mènerait dans notre cas à l'homocrotyliminium **E**. Ce dernier subirait finalement une seconde réaction d'allyltitanation et après hydrolyse formerait l'homoallylhomocrotylamine **F**.

Cette hypothèse mécanistique permet de rendre compte des régiosélectivités opposées des deux réactions d'allyltitanation consécutives. Cependant, le réarrangement cationique 2-Aza-Cope est connu pour être réversible, les espèces **E** et **D** seraient donc en équilibre et l'allyltitanation serait envisageable sur les deux espèces. Or un seul produit est isolé, cela

¹⁹ R. M. Horowitz, T. A. Geissman, *J. Am. Chem. Soc.* **1950**, 72, 1518-1522.

implique donc que la seconde réaction d'allyltitanation n'intervient qu'après le réarrangement, ce réarrangement devant être rapide et total. Il est également important de souligner que seule l'homocrotylamine de configuration *E* est formée ce qui démontre que le réarrangement cationique 2-Aza-Cope est également très sélectif.

4. Etudes théoriques du mécanisme de ces réactions : mise en évidence d'un réarrangement cationique 2-Aza-Cope

La détection d'un seul produit s'avère très intrigante et c'est la raison pour laquelle nous avons réalisé une étude théorique afin d'en savoir plus sur les aspects thermodynamiques et cinétiques de cette réaction.

Notre stratégie a consisté à tout d'abord à explorer le potentiel d'énergie de surface avec l'Hamiltonien semi-empirique RM1 afin de déterminer le mécanisme le plus significatif. Ces mécanismes ont ensuite été étudiés plus en détail grâce à des calculs de DFT B3LYP/6-31G. Le modèle choisi se fonde sur l'étude du cation *N*-benzyliminium (espèce **D** du schéma 23 et **I** du schéma 24) formé après la première allylation du dérivé bisbenzotriazolyle **37**.

La conformation la plus stable s'avère être une structure de type chaise (**I-a**) dans laquelle le groupement méthyle, en position β par rapport à l'atome d'azote, est dans une position *pseudoéquatoriale*. La conformation avec ce même groupement méthyle en position *pseudoaxiale* (**I-b**) est plus élevée en énergie de 0.3 kcal.mol⁻¹ (Tableau 4). L'orientation de ce groupe méthyle est cruciale puisqu'elle est à l'origine de la configuration (*E* ou *Z*) de l'homocrotylamine. Deux voies ont été envisagées. L'une fixe le groupement méthyle en position *pseudoéquatoriale* (voie **a**) et l'autre place ce même groupement en position *pseudoaxiale* (voie **b**). Ces deux possibilités présentent les mêmes caractéristiques, passant par un carbocation intermédiaire (**III-a**, **III-b**). Il est très probablement stabilisé par une hyperconjugaison et situé entre deux états de transition (**II-a**, **II-b** et **IV-a**, **IV-b**) aux

géométries proches de celle du carbocation intermédiaire. Des profils d'énergies similaires ont déjà été décrits pour des réarrangements d'Aza-Cope de vinylsilanes²⁰.

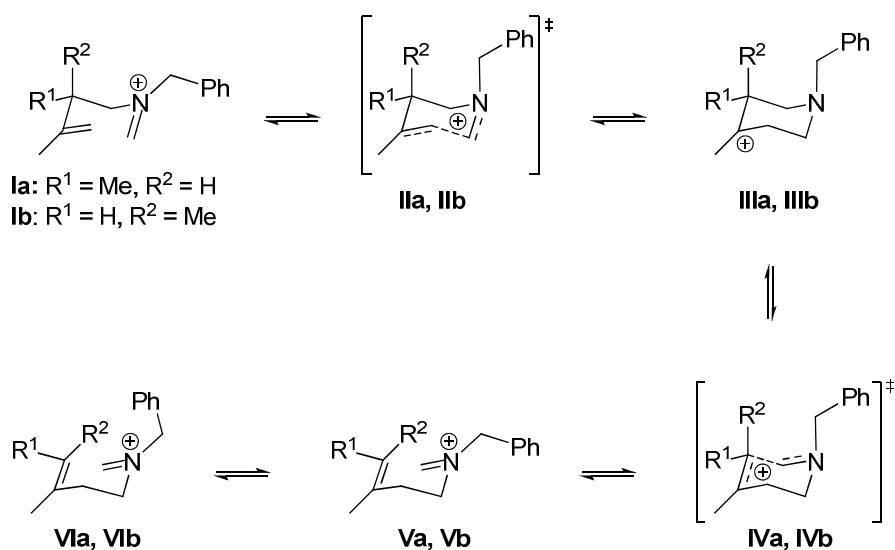


Schéma 24

Les énergies calculées pour chacun des intermédiaires des voies **a** et **b** sont rapportées ci-dessous (Tableau 4). En comparant les énergies de chaque intermédiaire de la voie **a** et de la voie **b**, on constate clairement que la voie **a** est favorisée. Ceci concorde avec le fait que seul l'isomère *E* du fragment homocrotyle est observé expérimentalement et conforte aussi l'hypothèse d'un état de transition chaise avec des substituants en position *pseudoéquatoriale*.

Tableau 4 : Énergies libre en kcal.mol⁻¹ calculées par DFT relatives à **V-a**. Les énergies libres calculées par RM1 sont rapportées entre parenthèses

	I	II	III	IV	V	VI
a	2.7	8.8	7.8	8.0	0	-0.9
	(2.7)	(14.2)	(11.9)	(13.2)	(0)	(-1.6)
b	5.1	12.0	11.2	11.4	1.3	0.6
	(3.0)	(15.9)	(14.9)	(16.9)	(0.3)	(-0.6)

²⁰ L. Kvaernø, P.-O. Norrby, D. Tanner, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, 1, 1041-1048.

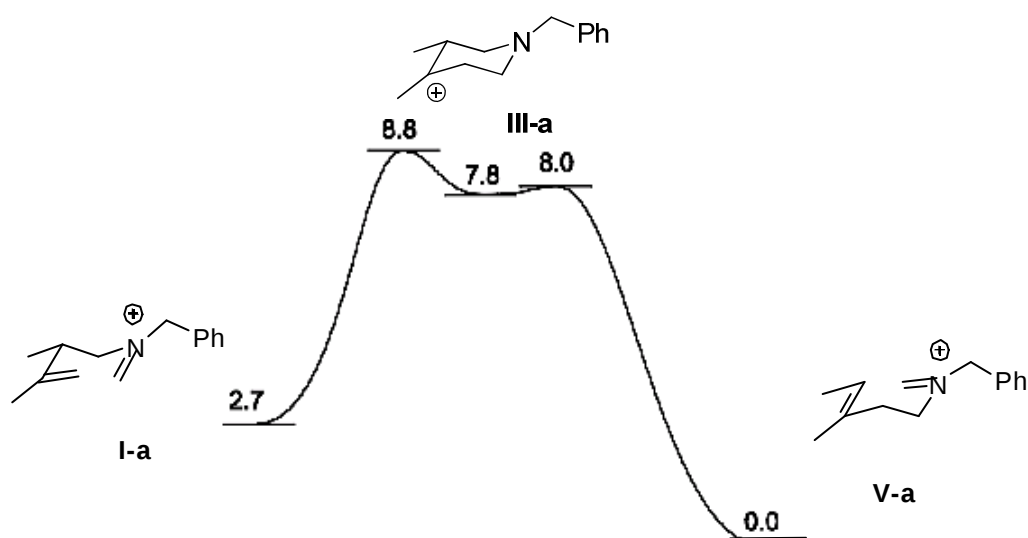


Schéma 25

Les calculs effectués pour la voie **a** montrent que l'homocrotyliminium **V-a** est plus stable que l'homoallyliminium **I-a** avec un ΔG de 2,7 kcal.mol⁻¹ (Schéma 25). De plus, une simple réorientation du groupement benzyle de **V-a** conduit à une conformation **VI-a** plus stable ce qui a pour conséquence d'augmenter le ΔG entre ces deux espèces (3,6 kcal.mol⁻¹). Compte tenu de cette différence d'énergie, le ratio à l'équilibre entre **I-a** et **VI-a** est de 1000:1 en faveur de l'espèce **VI** (espèce **E**, Schéma 25) à la température de la réaction de -12°C. Le déplacement de l'équilibre en faveur de l'iminium **VI-a** est cohérent puisqu'il va dans le sens de la formation de l'alcène le plus substitué. De plus, la faible énergie d'activation de 6,1 kcal.mol⁻¹ est comparable à celle d'autres réarrangements cationiques 2-Aza-Cope déjà rapportés²¹ et suggère également un processus rapide. Ainsi, dès la formation de l'espèce **I**, un équilibre est rapidement instauré favorisant fortement l'espèce **VI** qui réagit immédiatement avec le second équivalent de complexe π -allylique de titane. Le ratio entre les espèces **VI** et **I** est tel qu'il conduit à la formation quasi exclusive de l'homoallyl- homocrotylamine **F**.

Conclusion

Nous avons donc décrit une synthèse d'amines tertiaires à partir de 1,3-diènes et de dérivés benzotriazole promue par un complexe organométallique de titane. La réaction se déroule à -12°C en seulement une heure et mène aux homoallylamines souhaitées avec de bons rendements.

L'addition de deux équivalents de complexe d'allyltitane aux composés de type bis(benzotriazole) conduit sélectivement à des homoallyl-(*E*)-homocrotylamines. Cette réactivité est expliquée par une triple réaction en cascade à savoir : allyltitanation – réarrangement cationique 2-Aza-Cope – allyltitanation. Les études théoriques réalisées ont permis de mieux comprendre les facteurs cinétiques et thermodynamiques gouvernant ce réarrangement qui conduit de manière exclusive à des homoallyl- (*E*)-homocrotylamines.

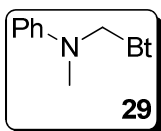
Partie Expérimentale

Theoretical calculations:

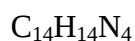
Calculations were performed using Hyperchem v. 8.0.3 for the RM1 semi-empirical method and Jaguar v. 5.5 for the DFT B3LYP/6-31G** method. The conformational searches (RM1) were carried out by minimization of starting conformations generated by random variations of selected dihedral angles. The transition structures were located (in both methods, RM1 and DFT) by quadratic synchronous transit method (QST), the frequencies were checked and the visualization of the mode with negative eigenvalue clearly corresponds to the expected C-C bond formation or bond breaking. The RM1 calculations were run on a PC while DFT calculations were performed using HPC resources from DSI-CCUB (Université de Bourgogne).

Benzotriazole derivatives 27, 29, 34 to 38:

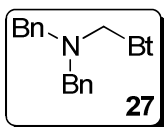
All the Benzotriazole compounds **27**, **29**, **34** to **38** were prepared according to previously reported procedures⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.



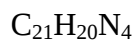
***N*-methyl-*N*-phenylbenzotriazol-1-ylmethylamine**



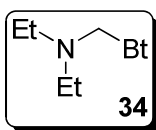
$$M = 238.29 \text{ g.mol}^{-1}$$



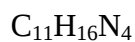
***N,N*-dibenzylbenzotriazol-1-ylmethylamine**



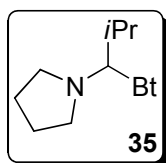
$$M = 328.41 \text{ g.mol}^{-1}$$



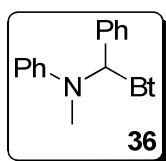
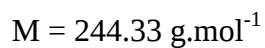
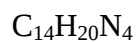
***N,N*-diethylbenzotriazol-1-ylmethylamine**



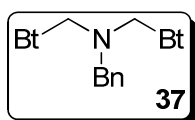
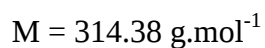
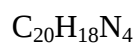
$$M = 204.27 \text{ g.mol}^{-1}$$



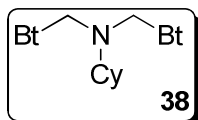
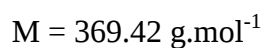
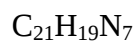
***N*-(1-Benzotriazole-1-yl-2-methylpropyl)pyrrolidine**



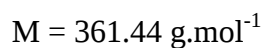
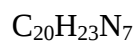
***α,N*-diphenyl-*N*-methylbenzotriazole-1-methanamine**



***N,N*-dibenzotriazol-1-ylmethylaminobenzyle**

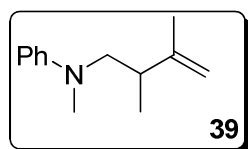


***N,N*-dibenzotriazol-1-ylmethylaminocyclohexane**



General procedure for the synthesis of amines 39-45:

Isoprene (0.24 mL, 2.4 mmol) was added to a solution of Cp_2TiCl_2 (1.2 mmol) in THF (20 mL). The reaction stirred at room temperature for 15 min was cooled to 0°C and then a 2 M solution of $i\text{PrMgCl}$ in THF (1.2 mL, 2.4 mmol) was added dropwise *via* syringe. The resultant purple solution was stirred for 5 minutes at 0°C followed by 30 min at room temperature. The reaction was cooled to -12°C , and added dropwise *via* canula to a solution of the benzotriazole compound (1.2 mmol) in THF (5 mL) also cooled to -12°C . The reaction became green, was stirred for 1 h at -12°C , and then quenched by the addition of saturated aqueous NaHCO_3 solution (20 mL). The reaction was allowed to warm to room temperature, the layers were separated, and the aqueous layer was extracted with Et_2O (3 x 30 mL). The organic layers were combined and washed with water (1 x 100 mL). The solution was dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to give crude product which was then purified by column chromatography.

**(2,3-dimethyl-3-butenyl)-N-methylaniline** $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}$ $M = 189.30 \text{ g.mol}^{-1}$

Yellow oil

 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 7.30-7.24 (m, 2 H, Ph), 6.76-6.69 (m, 3 H, Ph), 4.80 (*pseudo* s, 2 H, CH_2), 3.44 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 6.6 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{HH}} = 14.7 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2N), 3.21 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 6.6 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{HH}} = 14.7 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2N), 2.99 (s, 3 H, CH_3N), 2.69 (m, 1 H, CH), 1.80 (s, 3 H, CH_3), 1.08 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.9 \text{ Hz}$, 3 H, CH_3)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3):

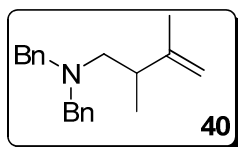
δ (ppm) = 149.3 (Cquat), 148.3 (Ph), 129.1 (Ph, 2 C), 115.7 (Ph), 111.9 (Ph, 2 C), 110.6 (CH_2), 58.1 (CH_2N), 39.6 (CH), 39.4 (CH_3N), 20.0 (CH_3), 17.4 (CH_3)

ESI ($\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}$) $[\text{MH}]^+$: calculated 190.1590; found 190.1591.

MS : m/z = 189 $[\text{M}]^+$, 120 (PhNMe), 77 (Ph).

GC-MS t_R = 28.62 min.

Elemental Analysis calculated. C 82.48, H 10.12, N 7.40; found: C 82.43, H 9.93, N 7.46.



***N,N*-dibenzyl-2,3-dimethyl-3-butenylamine**

$\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}$

$M = 279.42 \text{ g.mol}^{-1}$

Pale yellow oil

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 7.40-7.24 (m, 10 H, Ph), 4.73 (*pseudo s*, 1 H, CH_2), 4.70 (*pseudo s*, 1 H, CH_2), 3.54 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.9 \text{ Hz}$, 4 H, CH_2N), 2.52 (quint, $^3J_{\text{HH}} = 6.9 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2N), 2.44 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.2 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{HH}} = 12.3 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2N), 2.25 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 7.2 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{HH}} = 12.3 \text{ Hz}$, 1 H, CH), 1.54 (s, 3 H, CH_3), 0.99 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.9 \text{ Hz}$, 3 H, CH_3)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3):

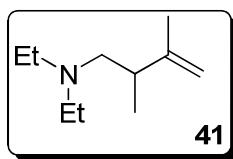
δ (ppm) = 149.1 (Cquat), 139.88 (Cquat), 129.03 (Ph, 2 C), 128.05 (Ph, 2 C), 126.74 (Ph), 109.99 (CH_2), 58.62 (CH_2), 58.55 (CH_2), 39.33 (CH), 18.98 (CH_3), 17.87 (CH_3)

ESI ($\text{C}_{20}\text{H}_{25}\text{N}$) $[\text{MH}]^+$: calculated 280.2021; found 280.2023.

MS : m/z = 279 $[\text{M}]^+$, 210 (Bn_2NH), 91 (Bn).

GC-MS t_R = 36.78 min.

Elemental Analysis calculated : C 85.97, H 9.02, N 5.01; found: C 85.45, H 8.53, N 5.07.



***N,N*-diethyl-2,3-dimethyl-3-butenylamine**

$C_{10}H_{21}N$

$M = 155.28 \text{ g.mol}^{-1}$

Colorless oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 4.76 (*pseudo s*, 1 H, CH_2), 4.68 (*pseudo s*, 1 H, CH_2), 2.74 (qd, $^3J_{\text{HH}} = 2.1 \text{ Hz}$, $^3J_{\text{HH}} = 7.2 \text{ Hz}$, 4 H, CH_2), 2.66 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 6 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{HH}} = 14 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2), 2.51 (m, 1 H, CH), 2.47 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 6.6 \text{ Hz}$, $^2J_{\text{HH}} = 14 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2), 1.64 (s, 3 H, CH_3), 1.12 (t, $^3J_{\text{HH}} = 14 \text{ Hz}$, 6H, CH_3), 1.03 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6 \text{ Hz}$, 3 H, CH_3)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3):

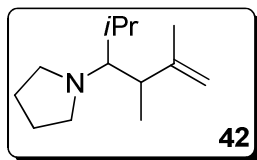
δ (ppm) = 148.0 (Cquat), 111.2 (CH_2), 56.8 (CH_2), 46.9 (CH_2 , 2 C), 38.6 (CH), 19.0 (CH_3), 18.6 (CH_3), 10.1 (CH_3 , 2 C)

ESI ($C_{10}H_{21}N$) $[\text{MH}]^+$: calculated 156,1747; found 156,1741.

MS : $m/z = 155 [\text{M}]^+$, 86 (NEt_2).

GC-MS $t_R = 7.66 \text{ min}$.

Elemental Analysis calculated : C 77.35, H 13.63, N 9.02; found: C 77.04, H 13.53, N 9.14.



1-(2,4,5-trimethyl-5-hexen-3-yl)pyrrolidine

$C_{13}H_{25}N$

$M = 195.34 \text{ g.mol}^{-1}$

Orange oil.

anti isomer 42a

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 4.66 (*pseudo s*, 1 H, CH_2), 4.64 (*pseudo s*, 1 H, CH_2), 2.79-2.69 (m, 4 H, CH_2N), 2.50-2.33 (m, 1 H, CHN), 1.83 (m, 1H, CH), 1.67-1.54 (m, 8 H, CH_3 , CH_2 , CH), 0.92 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6 \text{ Hz}$, 3H, CH_3), 0.86 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.9 \text{ Hz}$, 3H, CH_3), 0.76 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.9 \text{ Hz}$, 3 H, CH_3)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 149.9 (Cquat), 110.4 (CH_2), 66.2 (CHN), 51.0 (CH_2N , 2 C), 41.6 (CH), 30.9 (CH), 24.7 (CH_2 , 2 C), 22.3 (CH_3), 19.5 (CH_3), 18.6 (CH_3), 17.7 (CH_3)

GC-MS $t_R = 18.22 \text{ min}$

syn isomer 42b

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 4.60 (*pseudo s*, 2 H, CH_2), 2.70-2.53 (m, 4 H, CH_2), 2.50-2.33 (m, 1 H, CHN), 1.71 (m, 1H, CH), 1.67-1.54 (m, 8 H, CH_3 , CH_2 , CH), 0.94 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.9 \text{ Hz}$, 3H, CH_3), 0.88 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.9 \text{ Hz}$, 3H, CH_3), 0.85 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6 \text{ Hz}$, 3H, CH_3)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3):

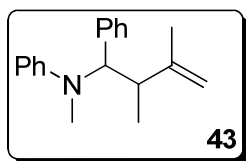
δ (ppm) = 150.2 (Cquat), 109.8 (CH_2), 66.2 (CHN), 50.5 (CH_2N , 2 C), 42.4 (CH), 28.3 (CH), 23.9 (CH_2 , 2 C), 21.1 (CH_3), 20.7 (CH_3), 19.2 (CH_3), 16.6 (CH_3)

GC-MS $t_R \text{ syn} = 18.29 \text{ min}$

ESI (C₁₃H₂₅N) [MH]⁺: calculated 196.2060; found 196.2074

MS : m/z = 195 [M]⁺, 152 (c(CH₂)₄NCHCH(CH₃)C(CH₃)=CH₂), 126 (-iPrCHN-c-(CH₂)₄), 70 (pyrrolidine).

Elemental Analysis calculated : C 79.93, H 12.90, N 7.17; found: C 80.25, H 12.76, N 7.32



***N*-(2,3-dimethyl-1-phenyl-3-butenyl)-*N*-methylaniline**

C₁₉H₂₃N

M = 265.39 g.mol⁻¹

Yellow oil.

anti isomer 43a :

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 7.35-7.05 (m, 5 H, Ph), 6.69-6.52 (m, 5 H, Ph), 4.91 (*pseudo* s, 2 H, CH₂), 4.30 (d, ³J_{HH} = 9.3 Hz, 1 H, CHN), 2.76 (s, 3 H, CH₃N), 2.40 (m, 1 H, CH), 1.71 (s, 3 H, CH₃), 0.71 (d, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 3 H, CH₃).

¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 147.3 (Cquat), 142.5 (Cquat), 134.5 (Ph), 130.9 (Ph), 129.6 (Ph), 128.8 (Ph), 128.7 (Ph), 128.3 (Ph, 2 C), 127.8 (Ph, 2 C), 127.7 (Ph, 2 C), 127.1 (Ph, 2 C), 126.6 (Ph), 126.1 (Ph), 113.7 (CH₂), 50.1 (CHN), 39.1 (CH), 38.7 (CH₃N), 18.5 (CH₃), 15.9 (CH₃)

GC-MS t_R = 36.45 min

syn isomer 43b

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 7.35-7.05 (m, 5 H, Ph), 6.69-6.52 (m, 5 H, Ph), 4.71 (*pseudo s*, 2 H, CH_2), 4.67 (d, $^3J_{\text{HH}} = 5.1$ Hz, 1 H, CHN), 2.76 (s, 3 H, CH_3N), 2.40 (m, 1 H, CH), 1.68 (s, 3 H, CH_3), 0.92 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, 3 H, CH_3)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3):

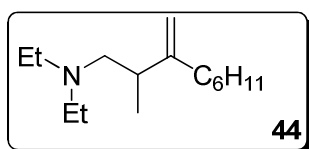
δ (ppm) = 147.5 (Cquat), 143.1 (Cquat), 133.1 (Ph), 130.2 (Ph), 129.0 (Ph), 128.6 (Ph, 2 C), 128.2 (Ph, 2 C), 128.1 (Ph), 127.9 (Ph, 2 C), 127.9 (Ph, 2 C), 127.8 (Ph), 127.6 (Ph), 126.2 (Ph), 111.9 (CH_2), 47.9 (CHN), 38.7 (CH_3N), 36.7 (CH), 14.0 (CH_3), 13.0 (CH_3)

GC-MS $t_{\text{R}} = 37.14$ min

ESI ($\text{C}_{19}\text{H}_{23}\text{N}$) $[\text{MH}]^+$: calculated 266.1864; found 266.1867.

MS : $m/z = 265$ $[\text{M}]^+$, 196 (PhMeNCHPh), 77 (Ph).

Elemental Analysis calculated : C 85.99, H 8.74, N 5.28; found: C 85.68, H 8.82, N 5.34.



***N,N*-diethyl-2,7-dimethyl-3-methylene-6-octenylamine**

$\text{C}_{15}\text{H}_{29}\text{N}$

$M = 223.40 \text{ g.mol}^{-1}$

Colorless oil

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 5.15 (t, $^3J_{\text{HH}} = 6.9$ Hz, 1 H, CH), 4.79 (*pseudo s*, 1 H, CH_2), 4.77 (*pseudo s*, 1 H, CH_2), 2.46-2.64 (m, 4 H, CH_2N), 2.44 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 5.1$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 11.7$ Hz, 1 H, CH_2N), 2.30 (m, 1 H, CH_2N), 2.22 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 11.7$ Hz, 1 H, CH), 2.13 (m, 2 H, CH_2), 2.06

(m, 2H, CH₂), 1.70 (s, 3 H, CH₃), 1.63 (s, 3H, CH₃), 1.06 (d, ³J_{HH} = 6.6 Hz, 3H, CH₃), 1.01 (t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 6 H, CH₃)

¹³C{¹H} NMR (75 MHz, CDCl₃):

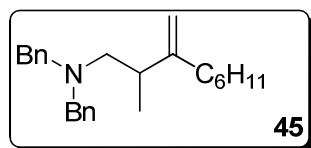
δ (ppm) = 153.8 (Cquat), 131.4 (Cquat), 124.3 (CH), 107.8 (CH₂), 58.9 (CH₂N), 47.4 (CH₂N, 2 C), 38.5 (CH), 34.3 (CH₂), 27.0 (CH₂), 25.7 (CH₃), 18.7 (CH₃), 17.7 (CH₃), 11.6 (CH₃, 2 C)

ESI (C₁₅H₂₉N) [MH]⁺: calculated 224,2334; found 224,2379.

MS : *m/z* = 223 [M]⁺, 86 (NEt₂), 58 (EtNCH).

GC-MS *t_R* = 26.54 min.

Elemental Analysis calculated : C 80.65, H 13.08, N 6.27; found: C 80.45, H 13.43, N 6.07.



***N,N*-dibenzyl-2,7-dimethyl-3-methylene-6-octenylamine**

C₂₅H₃₃N

M = 347.54 g.mol⁻¹

Pale yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃):

δ (ppm) = 7.40-7.24 (m, 10 H, Ph), 5.13 (t, ³J_{HH} = 7.2 Hz, 1 H, CH), 4.73 (*pseudo* s, 1 H, CH₂), 4.70 (*pseudo* s, 1 H, CH₂), 3.54 (d, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 4 H, CH₂N), 2.52 (m, 4 H, CH₂), 2.44 (dd, ³J_{HH} = 7.2 Hz, ²J_{HH} = 12.3 Hz, 1 H, CH₂N), 2.25 (dd, ³J_{HH} = 7.2 Hz, ²J_{HH} = 12.3 Hz, 1 H, CH₂N), 1.91 (m, 1 H, CH), 1.54 (s, 6 H, CH₃), 0.99 (d, ³J_{HH} = 6.9 Hz, 3 H, CH₃)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 153.2 (Cquat), 139.9 (Cquat), 131.2 (Ph, 2 C), 131.3 (Ph, 2 C), 128.4 (Ph, 4 C), 126.7 (Ph, 4 C), 124.4 (CH), 108.2 (CH_2), 59.4 (CH_2N), 58.7 (CH_2N , 2 C), 58.2 (CH_2), 38.4 (CH), 33.5 (CH_2), 26.5 (CH_2), 25.7 (CH_3), 18.4 (CH_3), 17.7 (CH_3)

ESI ($\text{C}_{25}\text{H}_{33}\text{N}$) $[\text{MH}]^+$: calculated 348,2685; found 348,2685.

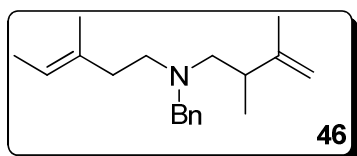
MS : m/z = 347 $[\text{M}]^+$, 209 (Bn_2NCH), 91 (Bn).

GC-MS t_R = 36.78 min.

Elemental Analysis calculated : C 86.40, H 9.57, N 4.03; found: C 86.45, H 9.53, N 4.07.

General procedure for the synthesis of homoallyl- (E)-homocrotylamines 46-48:

The procedure is similar to the one described for the synthesis of **39-45** except that 2 equivalents of allyltitanium complexe are used.



(E)-N-benzyl-N-(2,3-dimethyl-3-butenyl)-3-methyl-3-pentenylamine

$\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}$

$M = 271.44 \text{ g.mol}^{-1}$

Orange oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 7.38-7.23 (m, 5 H, Ph), 5.21 (m, 1H, CH), 4.73 (*pseudo* s, 1 H, CH_2), 4.71 (*pseudo* s, 1 H, CH_2), 3.62 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13.8 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2N), 3.54 (d, $^2J_{\text{HH}} = 13.8 \text{ Hz}$, 1 H, CH_2N), 2.58-

2.12 (m, 7 H, CH_2N , CH_2 , CH), 1.66 (s, 3H, CH_3), 1.56 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.1$ Hz, 3H, CH_3), 1.55 (s, 3 H, CH_3), 1.02 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 3 H, CH_3)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3):

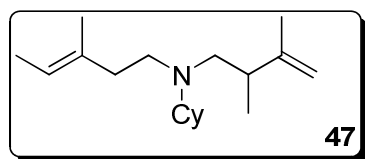
δ (ppm) = 148.4 (Cquat), 139.2 (Cquat), 133.3 (Ph), 127.8 (Ph, 2 C), 126.9 (Ph, 2 C), 125.5 (Ph), 118.2 (CH), 108.6 (CH_2), 58.0 (CH_2N), 57.7 (CH_2N), 51.8 (CH_2N), 38.4 (CH), 35.7 (CH_2), 18.4 (CH_3), 16.9 (CH_3), 14.8 (CH_3), 12.3 (CH_3)

ESI ($\text{C}_{19}\text{H}_{29}\text{N}$) $[\text{MH}]^+$: calculated 272.2372; found 272.2361.

MS : $m/z = 271$ $[\text{M}]^+$, 203 ($\text{BnNCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$), 91 (Bn).

GC-MS $t_{\text{R}} = 34.62$ min.

Elemental Analysis calculated : C 84.07, H 10.77, N 5.16; found: C 83.73, H 10.67, N 5.07.



(E)-N-(2,3-dimethyl-3-butenyl)-N-(3-methyl-3-pentenyl)cyclohexylamine

$\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{N}$

$M = 263.46 \text{ g.mol}^{-1}$

Yellow oil

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 5.23 (q, $^3J_{\text{HH}} = 6.6$ Hz, 1H, CH), 4.71 (pseudo s, 2 H, CH_2), 2.58-2.33 (m, 5 H, CH_2N , CHN), 2.33-2.16 (m, 4 H, CH_2), 2.16-2.04 (m, 1 H, CH), 1.84-1.67 (m, 7 H, CH_3 , CH_2), 1.67-1.54 (m, 5 H, CH_3 , CH_2), 1.32-1.08 (m, 2 H, CH_2), 1.08-0.96 (m, 6 H, CH_3)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3):

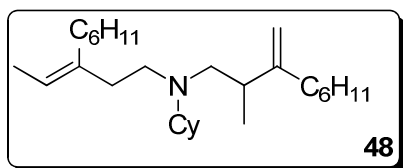
δ (ppm) = 148.9 (Cquat), 133.7 (Cquat), 117.9 (CH), 108.2 (CH_2), 59.0 (CHN), 54.9 (CH_2N), 49.1 (CH_2N), 39.5 (CH), 38.6 (CH_2), 28.7 (CH_2 , 2 C), 27.5 (CH_2 , 2 C), 25.5 (CH_2), 19.5 (CH_3), 16.7 (CH_3), 15.0 (CH_3), 12.3 (CH_3)

ESI ($\text{C}_{18}\text{H}_{33}\text{N}$) $[\text{MH}]^+$: calculated 264.2686; found 264.2701.

MS : m/z = 263 $[\text{M}]^+$, 194 ($\text{CyNCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}_2$), 111 (CyNCH_2), 55 ($\text{N}(\text{CH}_2)_3$).

GC-MS t_R = 33.59 min.

Elemental Analysis calculated : C 82.06, H 12.63, N 5.32; found: C 82.33, H 12.67, N 5.14.



(E)-N-(2,7-dimethyl-3-methylene-6-octenyl)-N-(3-ethylidene-7-methyl-6-octenyl)cyclohexylamine

$\text{C}_{28}\text{H}_{49}\text{N}$

$M = 399.69 \text{ g.mol}^{-1}$

Yellow oil.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 5.26 (q, $^3J_{\text{HH}} = 6.6 \text{ Hz}$, 1H, CH), 5.18 (pseudo t, $^3J_{\text{HH}} = 5.4 \text{ Hz}$, 2 H, CH), 4.78 (pseudo s, 2 H, CH_2), 2.57-2.38 (m, 5 H, CH_2N , CHN), 2.35-2.00 (m, 9 H, CH_2 , CH), 1.86-1.76 (m, 4 H, CH_2), 1.72 (s, 6 H, CH_3), 1.68-1.58 (m, 10 H, CH_3 , CH_2), 1.40-1.08 (m, 7 H, CH_3 , CH_2), 1.06 (d, $^3J_{\text{HH}} = 6.6 \text{ Hz}$, 3 H, CH_3)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 154.22 (Cquat), 138.90 (Cquat), 131.50 (Cquat), 131.40 (Cquat), 124.44 (CH), 124.37 (CH), 119.50 (CH), 107.55 (CH_2), 60.20 (CHN), 56.93 (CH_2N), 50.72 (CH_2N), 39.47 (CH), 39.39 (CH_2), 36.98 (CH_2), 34.80 (CH_2), 30.27 (CH_2), 30.03 (CH_2), 28.17 (CH_2 , 2 C), 26.90 (CH_2 , 2 C), 26.72 (CH_2), 26.52 (CH_3 , 2 C), 26.44 (CH_3), 25.70 (CH_3), 18.27 (CH_3), 17.69 (CH_3 , 2 C), 13.22 (CH_3)

ESI ($\text{C}_{28}\text{H}_{49}\text{N}$) $[\text{MH}]^+$: calculated 400.3943; found 400.4008.

MS : m/z = 399 $[\text{M}]^+$, 262 (cyclohexyl(CH_2)NCH₂CH(CH_3)C(C_6H_{11})=CH₂).

GC-MS t_R = 42.33 min.

Elemental Analysis calculated : C 84.14, H 12.36, N 3.50; found: C 84.32,

Chapitre 3

Synthèse d'amidines par un complexe de titane

Rappels bibliographiques

Les amidines sont des réactifs très répandus dans le domaine médical de par leur efficacité sur plusieurs bactéries et virus. Elles trouvent aussi des applications en chimie de coordination et la plupart du temps, c'est sous leur forme amidinate qu'elles se complexent au métal. Les premières synthèses d'amidines datent de la fin du 19^{ème} siècle¹ et beaucoup d'autres ont été rapportées depuis. Les amidines sont le plus souvent synthétisées à partir d'amides. Ce chapitre a pour objectif de présenter le travail réalisé sur la synthèse de diamidines macrocycliques. La première partie présente des exemples de synthèses et d'applications d'amidines. La seconde partie est focalisée sur les résultats que nous avons obtenus dans la synthèse de diamidines macrocycliques à partir de dioxocyclames promue par un complexe de titane ainsi que les résultats obtenus dans l'utilisation de ces amidines comme ligands de coordination. Il est à noter qu'il s'agit ici d'une étude préliminaire, il reste donc différentes zones d'ombre, tant du point de vue caractérisation des produits que mécanistique qu'il faudra éclaircir dans l'avenir.

¹ A. Pinner, R. Oppenheim "Die Imidoatherand Ihre Derivative", 1892

1. Synthèse d'amidines

a. À partir de nitriles

Les nitriles sont les premiers réactifs utilisés pour la synthèse d'amidines. En 1916, R. Adams et C. H. Beebe ont fait réagir le bromure de phénylmagnésium sur le nitrile **1**² pour former le magnésien intermédiaire **2** dont l'hydrolyse en milieu acide libère le sel d'amidine **3** (Schéma 1).

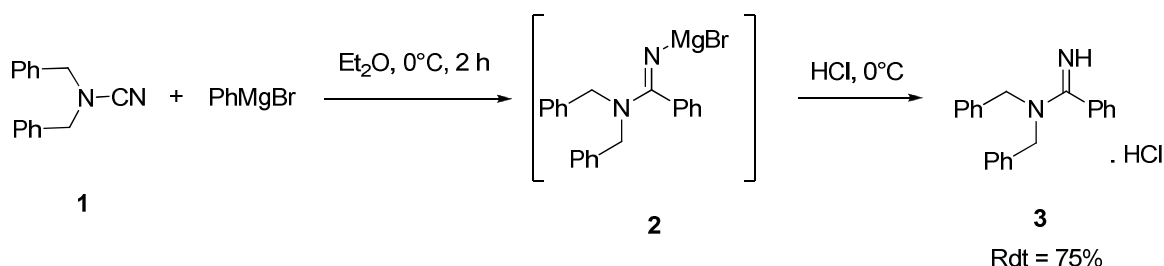
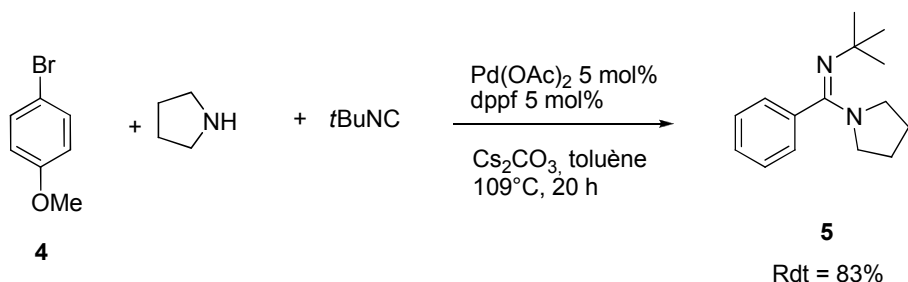


Schéma 1

Plus récemment, R. J. Whitby a réalisé la synthèse d'amidine à partir d'un nitrile grâce à l'utilisation d'une quantité catalytique d'un complexe de palladium³. Le système catalytique est composé de Pd(OAc)₂ et du ligand dppf. Le métal permet le couplage d'un arylbrome **4** avec de la pyrrolidine et du *ter*-butylisocyanide qui entraîne la formation de l'amidine **5** (Schéma 2).



dppf = 1,1'-bis(diphénylphosphanyl)ferrocène

Schéma 2

² R. Adams, C. H. Beebe, *J. Am. Chem. Soc.* **1916**, 38, 2768-2772.

³ C. G. Saluste, R. J. Whitby, M. Furber, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2000**, 39, 4156-4158.

b. À partir de thioimides

L'équipe de R. C. Schnur a démontré que la synthèse d'amidines est possible à partir de thioimides⁴. Cette réaction requière un milieu acide dans lequel le thioimide **6** va se protoner. La benzylamine va ainsi s'additionner sur l'intermédiaire protoné afin de conduire au sel d'amidinium **7** (Schéma 3).

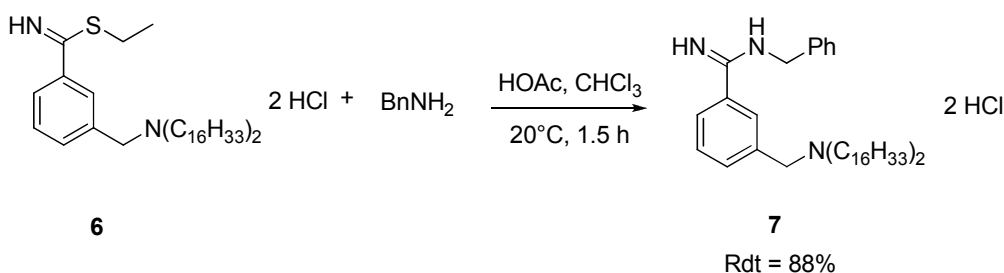


Schéma 3

c. À partir d'acides

Les acides peuvent aussi être des réactifs pour la synthèse d'amidines. M. Kakimoto a mis en présence de l'acide benzoïque **8**, deux équivalents de *paraméthoxyaniline*⁵ et de l'acide polyphosphorique triméthylsilyl ester (PPSE) au milieu afin de faciliter la condensation des réactifs. Selon M. Kakimoto, l'intermédiaire de la formation de l'amidine **9** serait l'amide correspondant (Schéma 4).

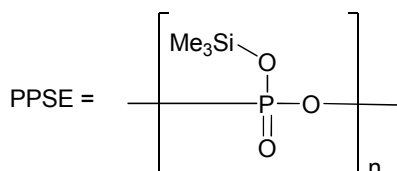
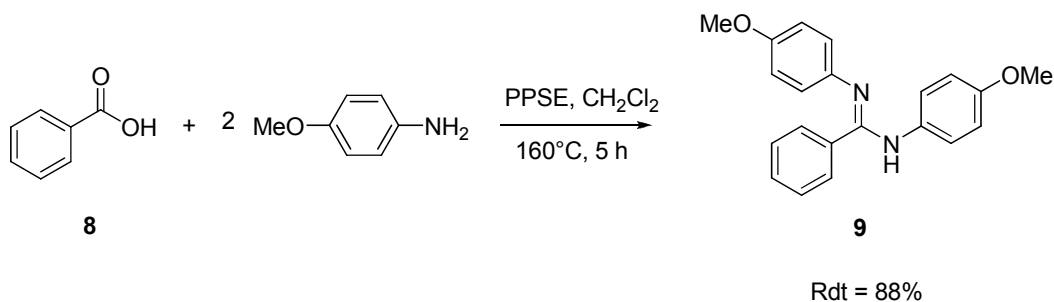


Schéma 4

⁴ R. C. Schnur, *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3726-3727.

⁵ M. A. Kakimoto, S.-I. Ogata, A. Mochizuki, Y. Imai, *Chem. Lett.* **1984**, 821-824.

d. À partir d'esters

H. Gielen et son équipe ont rapporté la synthèse d'amidines à partir d'esters⁶. Ils ont mis l'ester **10** en présence d'un complexe d'aluminium généré *in situ* selon la méthode décrite par S. M. Weinreb⁷. La réaction conduit à une amidine **11** après hydrolyse. Selon H. Gielen, les conditions d'hydrolyse semblent être cruciales pour isoler l'amidine **11**, sans elle peut se dégrader pour former l'amide correspondant (Schéma 5).

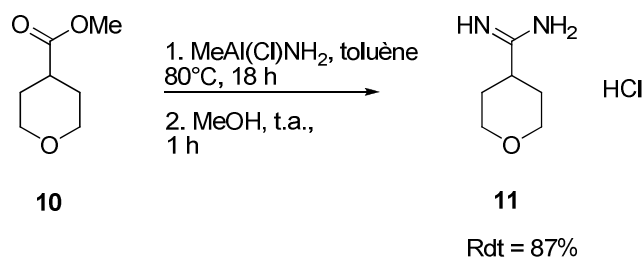


Schéma 5

e. À partir d'amides

L'équipe de J. D. Wilson montre que le complexe de titane $\text{Ti}(\text{NMe})_4$ **13** s'avère particulièrement efficace pour transformer l'amide **12** en amidine⁸. L'avantage de cette réaction est qu'elle permet d'isoler directement l'amidine **14** et non pas le sel d'amidinium comme c'est souvent le cas. Aucune précision quant au mécanisme n'est apportée mais J. D. Wilson suggère néanmoins que la réaction d'amination du groupement carbonyle doit être plus rapide que la réaction de transamidation (Schéma 6).

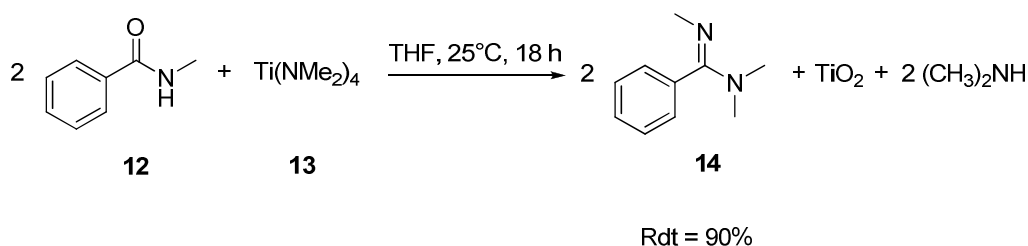


Schéma 6

⁶ H. Gielen, C. Alonso-Alija, M. Hendrix, U. Niewöhner, D. Schauss, *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 419-421.

⁷ A. Basha, M. L. Lipton, S. M. Weinreb, *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 4171-4172.

⁸ J. D. Wilson, J. S. Wagner, H. Weingarten, *J. Org. Chem.* **1971**, 36, 1613-1615.

L. Weintraub et *al.* ont rapporté un exemple de la synthèse de l'amidine **17** à partir de l'amide activé **15**⁹. Cette équipe utilise pour cela $\text{Et}_3\text{O}^+ \text{BF}_4^-$ qui réagit avec l'amide pour générer un imidate **16**. L'addition d'ammoniac dans le milieu réactionnel conduit à la formation de l'amidine **17** par addition nucléophile (Schéma 7).

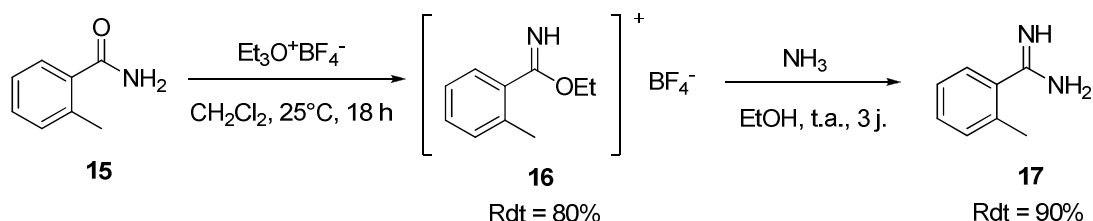


Schéma 7

En 2000, A. B. Charrette a rapporté la synthèse d'amidine par activation électrophile d'un amide¹⁰. En effet, l'action de l'anhydride triflique sur l'amide **18** entraîne la formation *in situ* d'un triflate d'iminium **19**. L'addition nucléophile du sel d'ammonium sur cet intermédiaire mène directement à l'amidine **20** (Schéma 8).

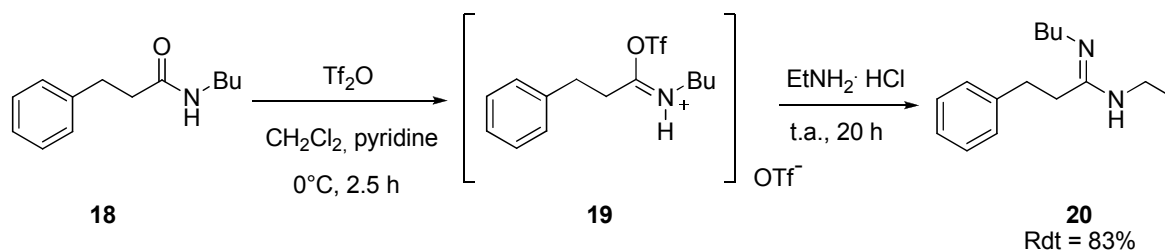


Schéma 8

⁹ L. Weintraub, S.R. Oles, N. Kalish, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 1679-1681.

¹⁰ A. B. Charrette, M. Grenon, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 1677-1680.

F. Bihel a rapporté la synthèse d'amidines promue par TiCl_4 ¹¹ à partir de l'amide **21** et d'amines. Cette réaction se déroule sous irradiation micro-ondes ce qui a pour avantage d'augmenter le rendement et de diminuer le temps de réaction. F. Bihel suggère une réaction en deux étapes qui débute par la réaction entre le titane et l'amide qui forme un complexe imidotitane. Ensuite, l'amine **22** réagit sur cet adduit pour conduire à l'amidine **23** (Schéma 9).

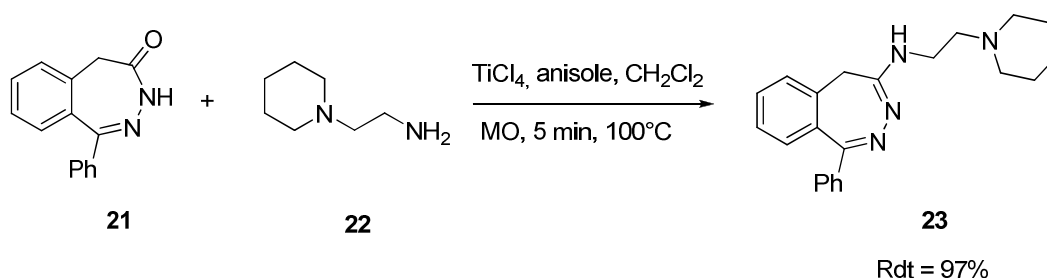


Schéma 9

J. V. Johnston et A. J. Hill ont étudié la synthèse de diamidines à partir de diamides¹². Ils ont dans un premier temps transformé *in situ* le diamide **24** en chlorure de diimidoyl grâce à PCl_5 . L'addition nucléophile de l'aniline sur cet intermédiaire conduit ensuite à la formation de la diamidine **25** (Schéma 10).

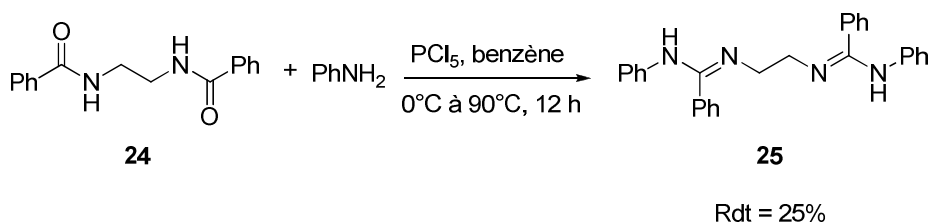


Schéma 10

¹¹ M. Hellal, F. Bihel, A. Mongeot, J.-J. Bourguignon, *Org. Biomol. Chem.* 2006, 4, 3142-3146.

¹² A. J. Hill, J. V. Johnston, *J. Am. Chem. Soc.* 1954, 76, 920-922.

A. R. Katritzky et son équipe ont démontré que les dérivés de type imidoylbenzotriazoles **27** conduisent efficacement aux amidines¹³. Ces réactifs sont plus stables que leur équivalent imidoylchlorure et sont synthétisés à partir d'amide **26** en présence de chlorure de thionyle. De plus, la réaction de l'imidoylbenzotriazole **27** avec la diéthylamine sous irradiation micro-ondes forme en seulement quelques minutes l'amidine **28** (Schéma 11).

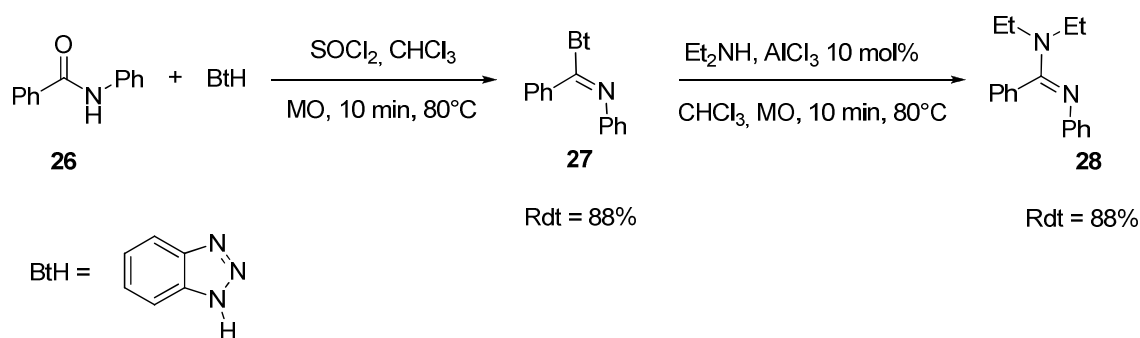


Schéma 11

S. H. Gellman et S. S. Stahl ont rapporté des synthèses d'amidines par un complexe d'imidotitane **29**¹⁴. Ce complexe **29** est tout d'abord mis en présence de deux équivalents d'amides **30** pour former un bis-(amidato)titane **31**. L'addition d'une amine sur ce titane entraîne la formation de l'amidine **31** ainsi qu'un adduit de type oxotitane. Le mécanisme de la réaction n'a pu être élucidé, toutefois S. H. Gellman et S. S. Stahl suggèrent la formation d'un imidotitane à partir de l'amine puis une addition de type [2+2] qui mènerait à l'amidine **32** (Schéma 12).

¹³ A. R. Katritzky, C. Cai, S. K. Singh, *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 3375-3380.

¹⁴ D. A. Kissounko, I. A. Guzei, S. H. Gellman, S. S. Stahl, *Organometallics* **2005**, 24, 5208-5210.

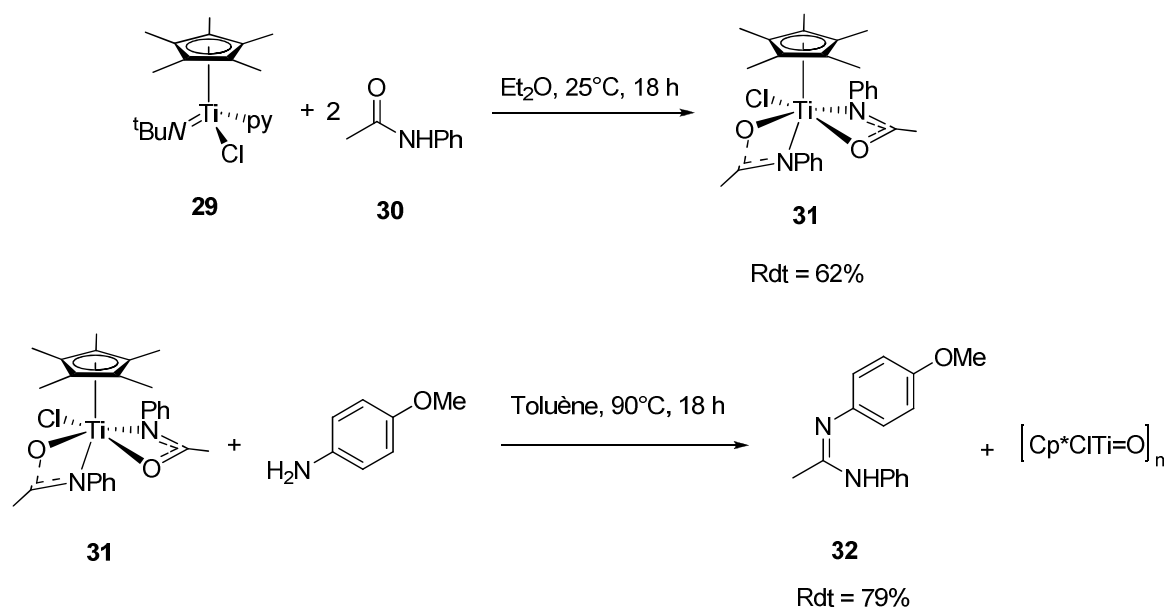


Schéma 12

2. Application des amidines en chimie de coordination

Les amidines peuvent être de très bons ligands comme le démontre M. P. Coles qui utilise une diamidine **33** qui se coordine sur TiCl_4 ¹⁵. Cette réaction entraîne la formation *in situ* du diamidinate qui va se complexer sur la titane et de Me_3SiCl . Le complexe **34** formé s'avère être un polymère dans lequel les ligands chlores du titane font office de ponts (Schéma 13).

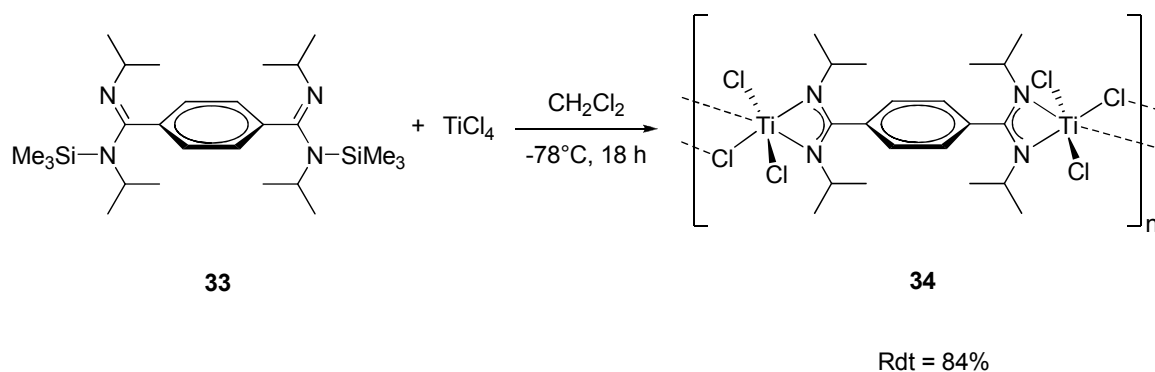


Schéma 13

¹⁵ J. Grundy, M. P. Coles, P. B. Hitchcock, *New. J. Chem.* **2004**, 28, 1195-1197.

S. Bellemin-Laponnaz en collaboration avec L. H. Gade ont mis au point un complexe amidinatotitane **36**¹⁶. Ce dernier est formé par complexation rapide de deux équivalents de l'amidine **35** sur $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (Schéma 14).

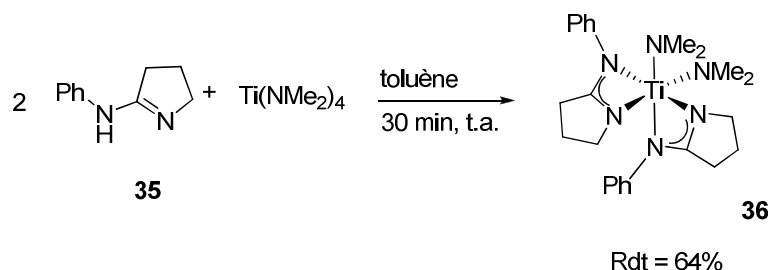


Schéma 14

P. Mountford et son équipe ont rapporté un exemple de coordination d'une amidine sur le complexe d'imidotitane **37** qu'il a mis au point¹⁷. L'amidine est tout d'abord lithiée et c'est en réalité l'amidinate **38** qui se coordine. Le complexe formé d'imidotitane **39** possède donc un bras amidinate et il est de géométrie pyramidale à base carrée. La présence dans le même complexe du ligand imido et de l'amidine donne accès à de nombreuses réactions. De plus, la présence du silane permet également la fonctionnalisation du ligand amidine (Schéma 15).

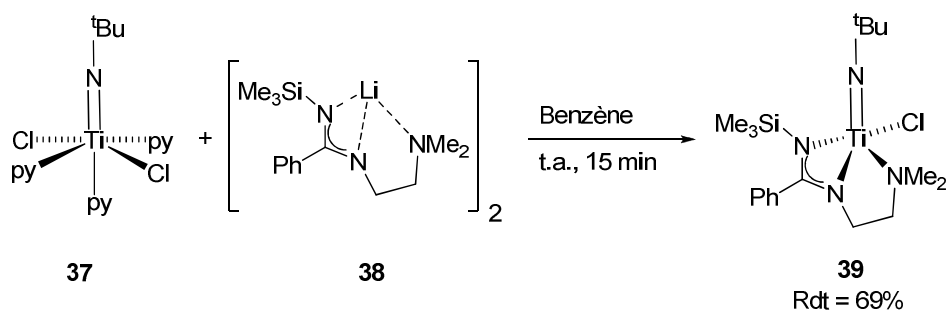


Schéma 15

¹⁶ B. D. Ward, H. Risler, K. Weitershaus, S. Bellemin-Laponnaz, H. Wadepohl, L. H. Gade, *Inorg. Chem.* **2006**, 45, 7777-7787.

¹⁷ C. L. Boyd, A. E. Guiducci, S. R. Dubberley, B. R. Tyrrell, P. Mountford, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 4175-4184.

Les amidinates sont aussi de bons ligands pour d'autres métaux du groupe IV tels que le zirconium. K. Mashima est parti d'une diimine **40** qui réagit sur le complexe $\text{Zr}(\text{NMe}_2)_4$ ¹⁸. Il en résulte la formation d'un complexe de zirconium **41** dont l'un des ligands est une amidine (Schéma 16).

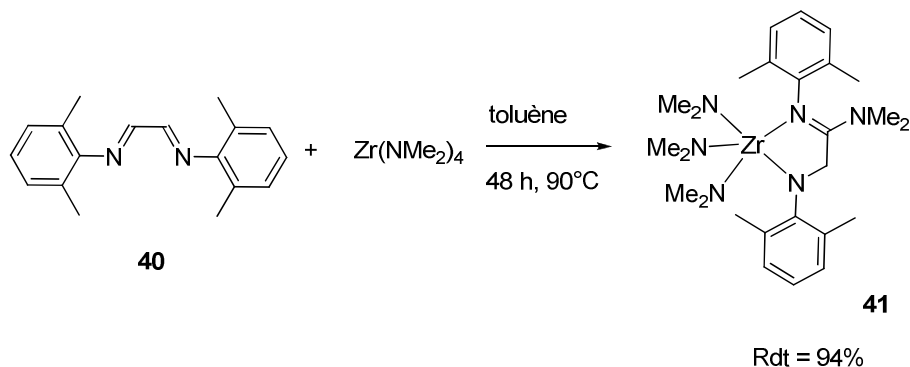


Schéma 16

L. H. Green et son équipe ont utilisé la diamidine **42** afin de créer des complexes susceptibles d'être des précatalyseurs de polymérisation d'oléfines¹⁹. L'addition d'un équivalent de diamidine **42** sur un équivalent du complexe de zirconium mène à la formation d'un mono(amidinato)zirconium **43**. Les tests menés par L. H. Green font néanmoins ressortir une trop faible activité de ce complexe en polymérisation (Schéma 17).

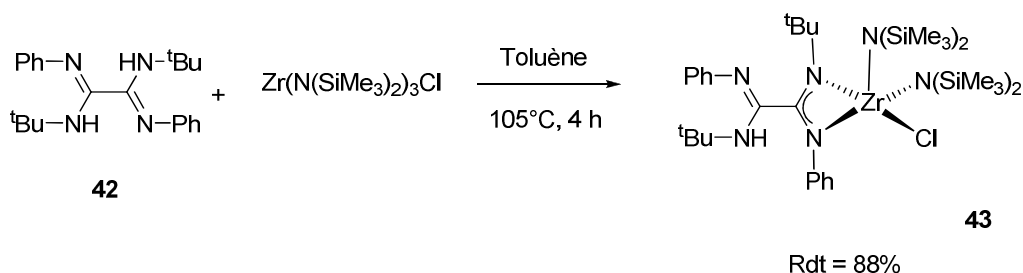


Schéma 17

¹⁸ T. K. Panda, H. Tsurugi, K. Pal, H. Kaneko, K. Mashima, *Organometallics*, **2010**, 29, 34-37.

¹⁹ C.-T. Chen, L. H. Rees, A. R. Cowley, M. L. H. Green, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 1761-1767.

L'équipe de E. U. Würthwein a démontré les propriétés de coordination de *N*-acylamidines au palladium²⁰. Deux équivalents de la *N*-acylamidine **44** se coordinent au palladium toujours en *trans*. En outre, les études DFT menées sur toutes les complexations possibles de cette amidine **44** sur le palladium montrent systématiquement des énergies plus hautes que le complexe *trans* **45**. De plus, E. U. Würthwein a utilisé ce complexe **45** afin de réaliser des couplages croisés de Suzuki-Miyaura. La molécule **46** mise en présence de l'acide boronique et d'une quantité catalytique du palladium **45** permet la formation du composé biphenyle **47** avec un très bon rendement (Schéma 18).

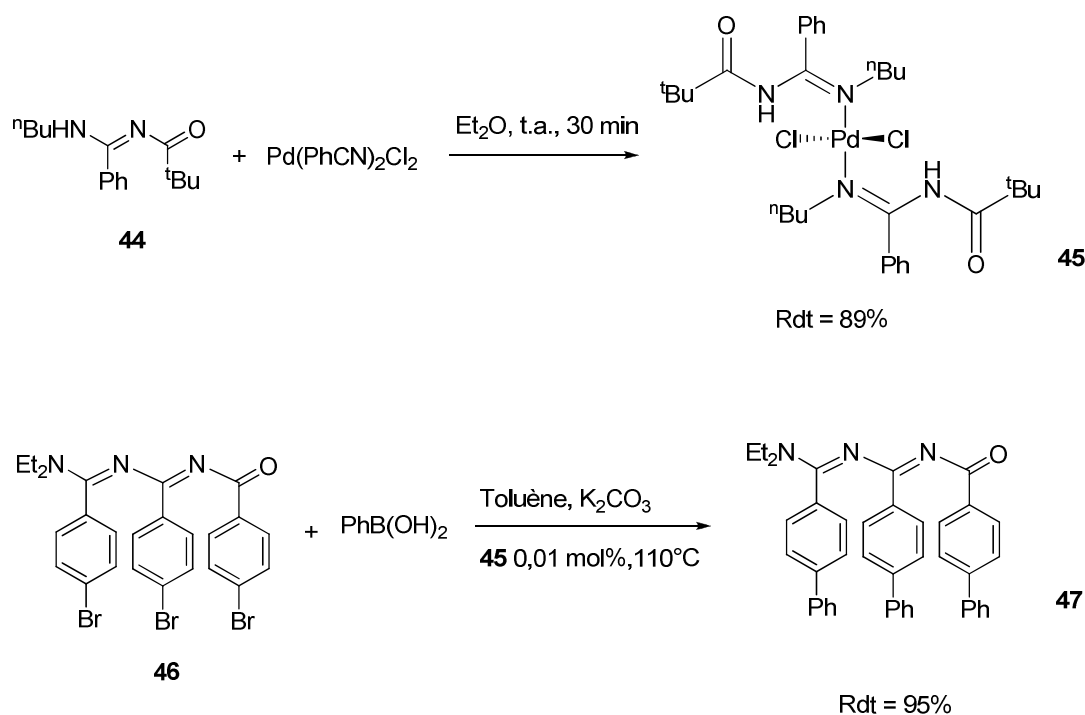


Schéma 18

²⁰ J. K. Eberhardt, R. Frölich, E.-U. Würthwein, *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6690-6694.

3. Applications des amidines à la chimie du vivant

Les amidines sont des molécules dont le motif structural se retrouve dans nombre de composés bioactifs. Le motif benzamidine, par exemple, est présent dans de nombreuses molécules antifongiques, antiparasitaires, antitumorales, antivirales. On le rencontre notamment dans la pentamidine **48** (Figure 1) qui est cliniquement utilisée dans la prévention de certaines pneumonies pouvant se développer chez les patients immunodéprimés ainsi que dans le traitement de certaines infections parasitaires comme la maladie du sommeil.

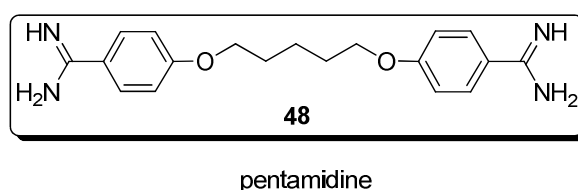


Figure 1

Toutefois, la pentamidine entraîne beaucoup d'effets secondaires indésirables et son utilisation massive a induit au développement d'une certaine résistance parmi ses cibles. Pour y remédier, T. L. Huang et son équipe ont entrepris la synthèse de plusieurs dérivés diamidines (composé **49** par exemple) inspirés de la pentamidine²¹ (Figure 2). Ils ont testé ces dérivés sur trois lignées cellulaires résistantes à la pentamidine (*T. b. brucei*, *T. b. rhodesiense*, *P. carinii*) tout en étudiant la cytotoxicité sur des cellules pulmonaires A549. Ils ont ainsi démontré que la diamidine **49** s'avère être presque 170 fois plus active que la pentamidine et beaucoup moins cytotoxique vis-à-vis des cellules saines.

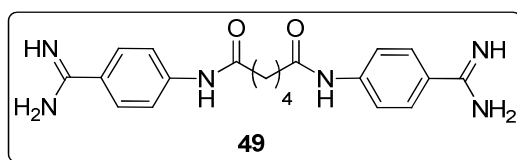


Figure 2

²¹ T. L. Huang, J. J. Vanden Eynde, A. Mayence, M. S. Collins, M. T. Cushion, D. Rattendi, I. Londono, L. Mazumder, C. J. Bacchi, N. Yarlett, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 5884-5886.

J. Mitsuyama et son équipe ont testé les propriétés antifongiques du composé T-2307 **50**²² (Figure 3). Il s'agit d'une diamidine aromatique similaire à la pentamidine **48**. Les tests ont tout d'abord été effectués *in vitro* sur des lignées résistantes aux antifongiques actuellement utilisés tels que le fluconazole ou l'amphotéricine B. Les résultats ont démontré que le T-2307 présentait une activité antifongique nettement supérieure. L'étude *in vivo* sur des souris infectées par deux levures (*Candida albicans* TIMM 1623, *Cryptococcus neoformans*) a confirmé ces résultats. La dose effective 50 (DE₅₀) des souris traitées à l'amphotéricine B et à la micafungine est supérieure à celle des souris traitées par l'agent T-2307, qui s'avère ainsi être un antifongique particulièrement efficace.

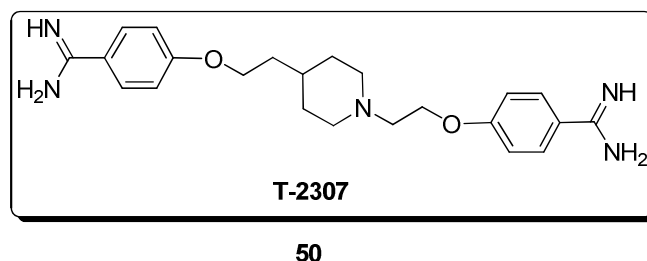


Figure 3

²² J. Mitsuyama, N. Nomura, K. Hashimoto, E. Yamada, H. Nishikawa, M. Kaeriyama, A. Kimura, Y. Todo, H. Narita, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2008**, 52, 1318-1324.

Résultats et discussion

Introduction

L'objectif premier de cette étude était de synthétiser de nouveaux complexes de titane à ligands macrocycliques pour la catalyse d'hydroamination. Dans le cadre d'une collaboration avec l'équipe du Pr F. Denat (ICMUB), nous disposions à l'institut de molécules macrocycliques de type dioxocyclame (Figure 4) *a priori* idéal pour cette étude.

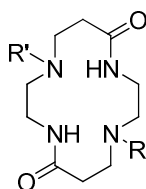


Figure 4

En effet, les ligands amidates présentent un faible caractère σ -donneur qui est un critère déterminant pour conduire à des complexes performants en hydroamination catalytique²³. De plus, la présence des deux fonctions amide secondaire laisse présager un accès facile à des complexes du titane par simple addition d'un précurseur susceptible de conduire à un échange de ligand par protonolyse. Au cours de cette étude, nous verrons comment nous avons été amenés à réorienter nos recherches vers la synthèse de nouveaux ligands diamidines macrocycliques assistée par le titane.

1. Synthèse de complexes de titane

Dans un premier temps, nous avons réalisé l'addition du dioxocyclame **51**²⁴ sur le précurseur $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ **13**. Le complexe de titane **13** étant très sensible à l'hydrolyse, nous avons effectué ces réactions en boîte à gants. Le dioxo*trans*dibenzylcyclame **51** dissous dans du toluène est additionné *via* une canule à -6°C sur le titane puis le milieu est agité pendant trois heures à cette température. La couleur du milieu réactionnel évolue au cours de la réaction, elle passe d'une couleur jaune due à $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ à une couleur rouge-orange et le milieu devient de plus en plus limpide. Après trois heures de réaction, le milieu est complètement limpide, indiquant ainsi la fin de la réaction. On évapore le solvant et on obtient une huile. L'addition de pentane au milieu entraîne la formation d'un précipité qui est filtré sur fritté (Schéma 19).

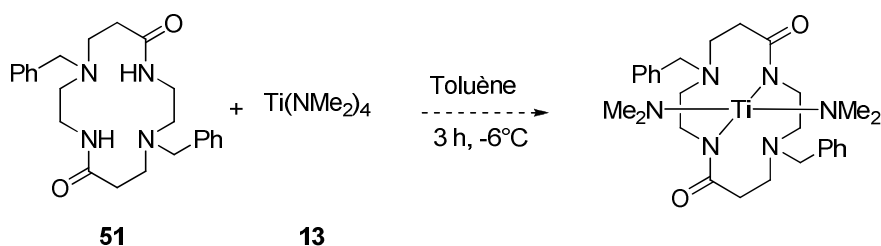


Schéma 19

²³ C. Cao, J. T. Ciszewski, A. L. Odom, *Organometallics*, **2001**, 20, 5011–5013.

²⁴ A. Gasnier, J.-M. Barbe, C. Bucher, F. Denat, J.-C. Moutet, E. Saint-Aman, P. Terech, G. Royal, *Inorg. Chem.* **2008**, 47, 1862-1864.

L'analyse RMN ^1H du brut réactionnel isolé montre qu'il n'y a plus de dioxocyclame **51** de départ indiquant qu'il a été totalement consommé lors de la réaction. De plus, l'allure du spectre RMN ^1H est totalement compatible avec la structure du complexe de titane désiré. Nous avons pu recristalliser le produit obtenu dans un mélange acétonitrile/dichlorométhane et isoler des cristaux convenables pour une étude par diffraction aux rayons X. La structure n'a pu être entièrement résolue mais les données obtenues ont été suffisantes pour faire apparaître l'absence de l'atome de titane et la présence de motifs NMe_2 en lieu et place des atomes d'oxygènes. Comme nous l'avons mentionné lors de l'introduction bibliographique de ce chapitre, la synthèse d'amidines par réactions entre un amide et le composé $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ a déjà été rapportée (cf exemple de J. D. Wilson présenté Schéma 6).

Ces résultats nous permettent de proposer que le produit obtenu est en fait le diamidinecyclame **52** qui de surcroît est également compatible avec le spectre RMN ^1H représenté ci-dessous (Figure 5). De plus, l'analyse par infra-rouge montre la présence d'une liaison $\text{C}=\text{N}$ à $\nu = 1603\text{ cm}^{-1}$ et l'absence d'une liaison $\text{C}=\text{O}$.

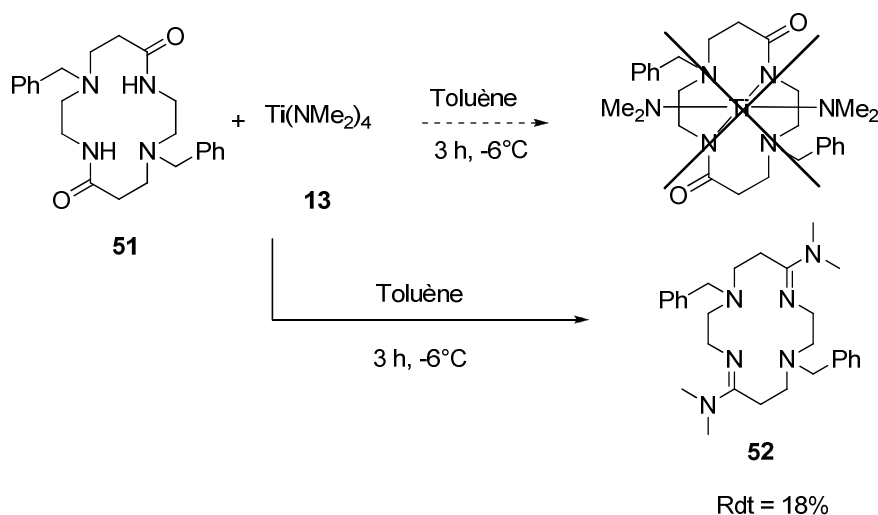
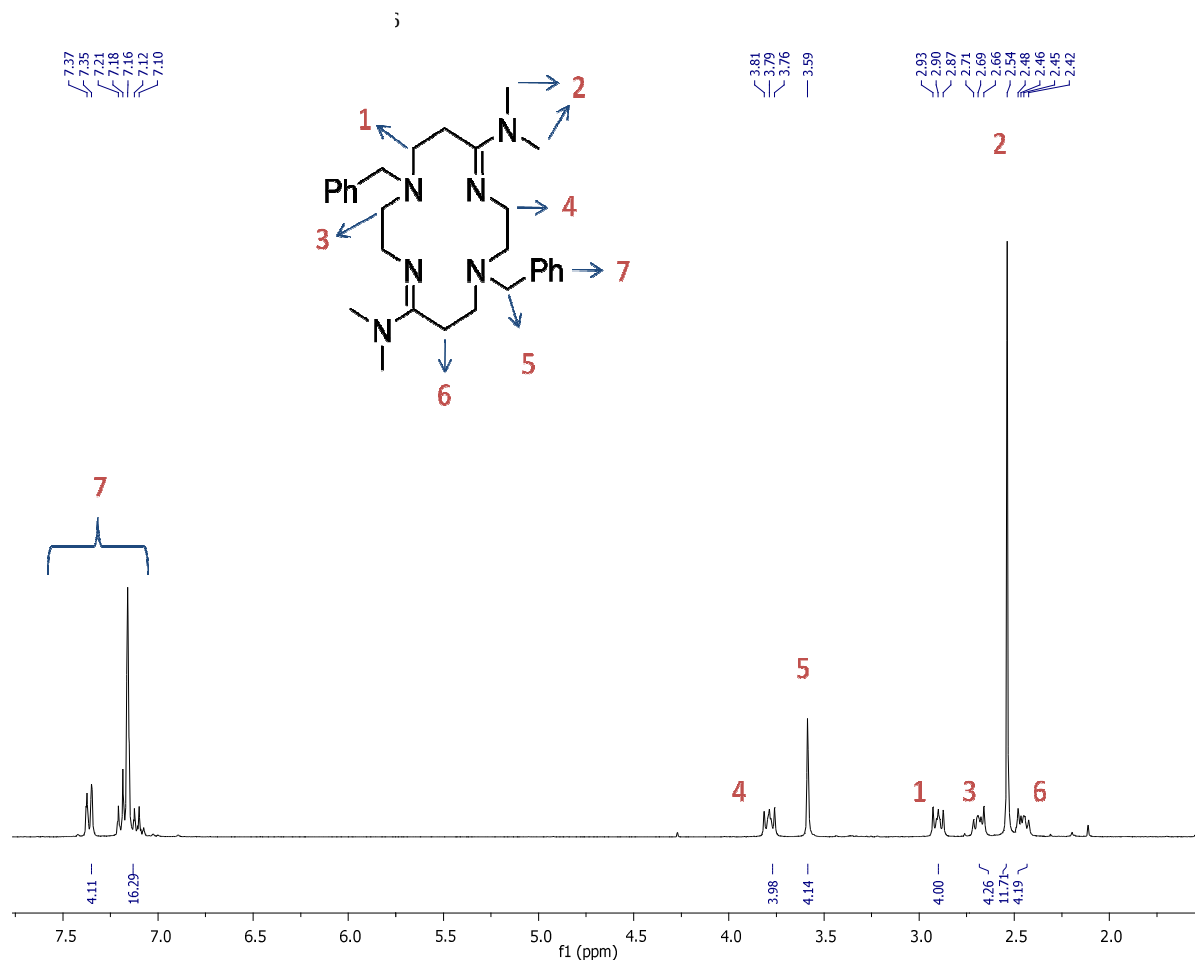


Schéma 20

Figure 5 : Spectre RMN ^1H de 52

Nous avons alors tenté d'optimiser les conditions de réaction pour la synthèse d'amidines à partir de systèmes macrocycliques.

2. Mise au point de la synthèse d'amidines

Le complexe $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ est extrêmement sensible à l'hydrolyse et nécessite d'être conservé et manipulé en boîte à gants. Lorsque cette hydrolyse a lieu durant la réaction ou durant l'étape de purification, elle entraîne également la décomposition de l'amidine 52 en amide 51. Il est donc impératif de mettre au point des conditions de synthèse qui limitent l'hydrolyse du complexe de titane 13 pendant la réaction et qui permettent d'éliminer toutes traces de celui-ci à la fin.

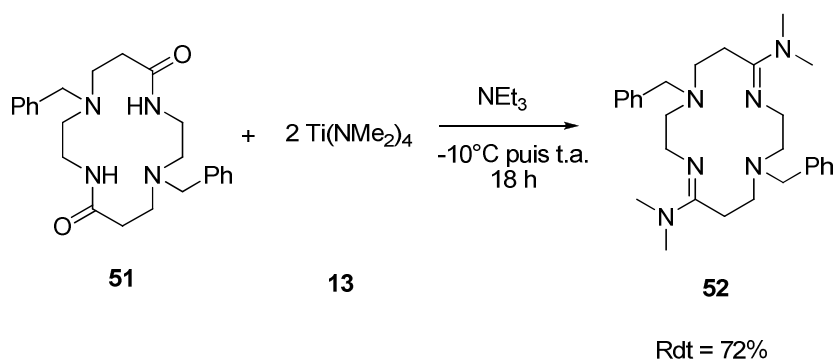


Schéma 21

Nous avons essayé de remplacer le solvant par de la triéthylamine (Schéma 21). Dans ces conditions, l'amide **51** est dissous dans la triéthylamine puis est refroidi à -10°C . Le titane est prélevé en boîte à gants et dissous lui aussi dans NEt_3 . Il est additionné sur l'amide **51** via une canule et le milieu est ensuite agité une nuit à température ambiante. On observe un changement de couleur du jaune au rouge et l'apparition d'un précipité blanc dans le milieu. On filtre la réaction et on lave le précipité avec de la triéthylamine avant de le sécher. On obtient une poudre blanche dont les analyses montrent qu'il s'agit exclusivement de l'amidine **52**, isolée avec un rendement de 72%.

Fort de ce résultat, nous avons entrepris de généraliser cette réaction en conservant ces conditions opératoires.

3. Extension de la réaction

a. À d'autres amides

L'amide **51** utilisé possède deux groupements benzyles en *trans* et il est clair que la première étape de la réaction est la coordination de l'amide sur le titane. Afin de comprendre d'avantage le mode de coordination, nous avons testé la réaction sur un amide qui possède un

pont pyridine²⁵ entre les atomes d'azote (Schéma 22). Du fait de cette "anse" pyridine, l'amide **53** est stériquement plus contraint que l'amide dibenzyle **51**.

Le mode opératoire est le même que précédemment et après une nuit à température ambiante, on observe l'apparition d'un précipité jaune pâle. Le milieu est filtré puis le précipité est lavé avec de la triéthylamine. On obtient l'amidine **54** sous forme d'une poudre blanche avec un rendement de 9%.

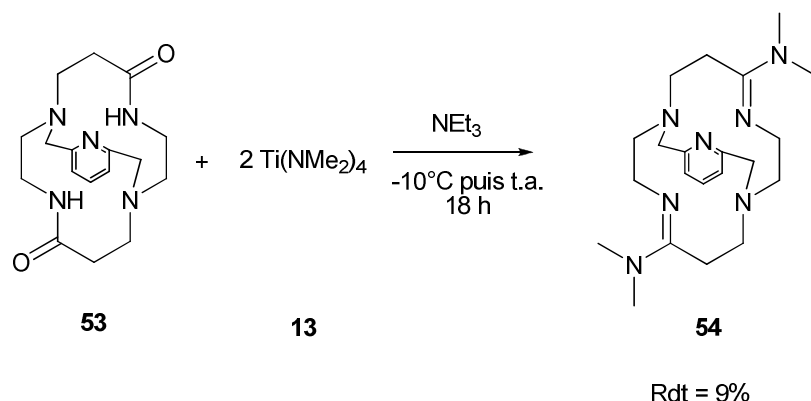


Schéma 22

L'analyse du brut réactionnel par RMN ^1H montre que très peu d'amide a en réalité réagi ce qui semble indiquer que le faible rendement obtenu n'est pas limité par des problèmes d'hydrolyse de l'amidine.

Le peu de réactivité de cet amide **53** comparée à celle de l'amide dibenzyle **51** vis-à-vis du titane est surprenante. Il y a deux différences fondamentales entre ces amides qui pourraient expliquer ces divergences de réactivité. Tout d'abord, la présence de l'anse pyridine limite la déformation du ligand, il est donc stériquement plus contraint que l'amide dibenzyle. De plus, cette anse est porteuse d'un azote qui pourrait entrer dans la sphère de coordination du titane et limiter voire empêcher la coordination du motif amide.

Afin de déterminer lequel de ces paramètres inhibe la réaction, nous avons testé deux autres dioxocyclames. L'un possède deux groupements pyridines en *trans* **55**²⁶ et l'autre est porteur d'une anse phényle **56**²³ (Schéma 23). Le dérivé **55** possède le même groupement pyridine que l'amide **53** et le dérivé **56** est stériquement ressemblant à l'amide **53**.

²⁵ F. Denat, S. Lacour, S. Brandès, R. Guillard, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 4417-4420.

²⁶ A. E. Goeta, J. A. K. Howard, D. Maffeo, H. Puschmann, J. A. G. Williams, D. S. Yufit, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2000**, 1873-1880.

Le protocole de la réaction est toujours identique. La triéthylamine est utilisée comme solvant et l'addition du titane sur l'amide se déroule à -10°C . Malheureusement, que ce soit dans le cas de la réaction avec le diamide **55** ou **56**, aucun précipité n'est observé et l'analyse du brut réactionnel confirme que l'amide n'a pas réagi.

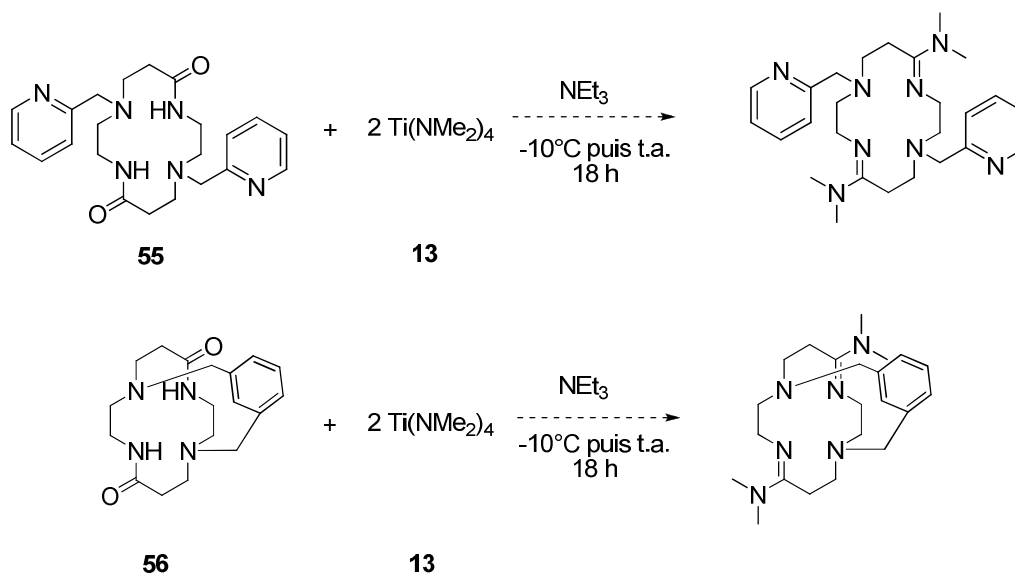


Schéma 23

Nous avons dès lors envisagé la synthèse d'amidines à partir du *trans*dioxocyclame **57**²⁷, porteur de deux amines secondaires (Schéma 24). Contrairement aux amides **51**, **53**, **55** et **56**, aucune gêne stérique ou aucun groupement supplémentaire ne peuvent venir entraver la réaction de cet amide avec le titane. En appliquant strictement le même protocole que lors des exemples précédents, nous n'avons là encore pas observé la formation d'un précipité. De surcroît, les analyses montrent que l'amide **57** n'a pas du tout réagi pour former l'amidine souhaité.

²⁷ F. Rabiet, F. Denat, R. Guillard, *Synth. Commun.*, **1997**, 27, 979-987.

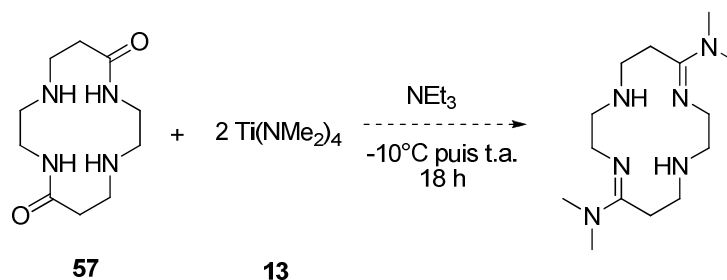


Schéma 24

À ce jour, nous n'avons pas d'explication pour le manque de réactivités des amides choisis vis-à-vis du complexe $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$. La présence de trace de solvants protiques utilisés lors de la purification des dioxocyclames ou d'eau (ces composés sont très hygroscopiques) pourraient être à l'origine de ce manque de réactivité. Nous nous sommes alors tournés vers un autre complexe de titane pour accéder à des nouveaux macrocycles diamidines.

b. Avec un autre complexe de titane

La réaction de l'amide **51** avec $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ permet de former l'amidine **52** avec un motif NMe_2 , qui provient des ligands portés par le complexe de titane. Nous avons alors souhaité synthétiser une amidine à l'aide de $\text{Ti}(\text{NEt}_2)_4$ **58** (Schéma 25).

La réaction a été effectuée suivant le même protocole qu'avec $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$. Aucun précipité n'est observé après une nuit à température ambiante et l'analyse par RMN ^1H de ce brut réactionnel indique la présence d'amide **51** mais pas d'amidine.

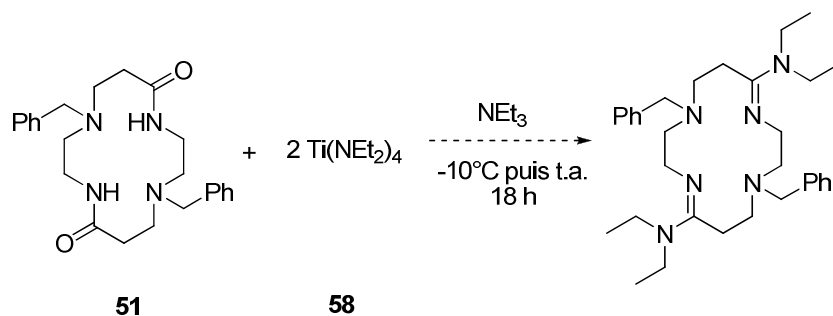


Schéma 25

La première étape de la synthèse débute probablement par la coordination de l'amide sur le titane par protonolyse d'un ligand $\text{N}(\text{Me})_2$. Le titane ayant en effet plus d'affinité pour l'oxygène que pour l'azote, il est raisonnable d'envisager une coordination de l'amide *via* l'atome d'oxygène. Le complexe **I** est ainsi formé (étape 1, Schéma 26).

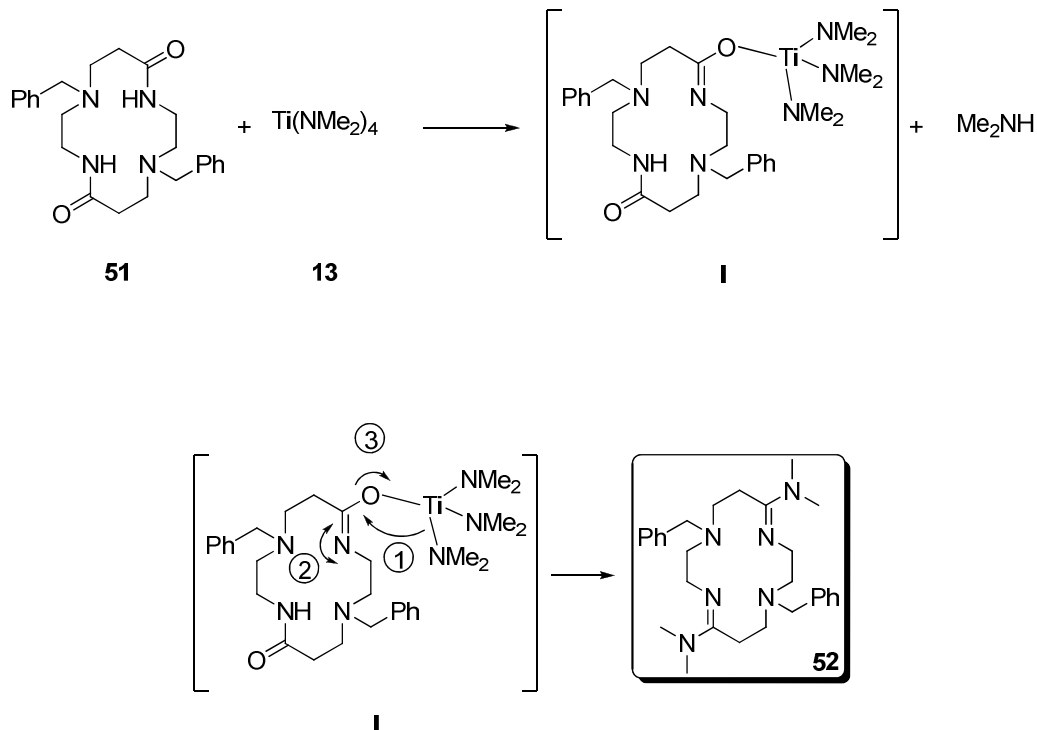


Schéma 26

Un ligand -NMe_2 de **I** est alors transféré du titane sur le carbone de l'amide pour conduire à l'amidine et à la formation d'un oxyde de titane..

La force motrice de la réaction repose sur l'affinité du titane pour l'oxygène. Cependant, ce mécanisme ne permet pas d'expliquer pourquoi certains dioxocyclames sont inertes vis-à-vis de $\text{Ti(NMe}_2)_4$.

4. Chimie de coordination des ligands macrocycliques bis(amidine)diamines.

Les travaux présentés dans l'introduction bibliographique de ce chapitre montrent que les amidines forment une classe de ligands très intéressants en chimie de coordination. C'est la raison pour laquelle nous avons décidé d'étudier les propriétés de coordination du ligand macrocyclique bis(amidine)diamine **52** sur plusieurs métaux de transition. Cette amidine présente deux doubles liaisons intracycliques qui rigidifient le macrocycle, les quatre atomes d'azote du cycle forment donc certainement un arrangement *pseudo* plan carré.

Nous avons tout d'abord testé le cuivre classiquement utilisé dans la coordination de macrocycles azotés²⁴, puis le nickel (II) et le palladium (II), tous deux connus pour favoriser des complexes de type plan carré²⁸.

a. Complexes de cuivre

Afin de pouvoir réaliser une analyse par RMN, nous avons utilisé des complexes diamagnétiques de type Cu(I). Nous avons testé le complexe $[\text{Cu}(\text{CH}_3\text{CN})_4]\text{PF}_6$ **59** sur l'amidine **52** (Schéma 27). La réaction se déroule à température ambiante dans un mélange dichlorométhane/éthanol. Après une nuit, la couleur du milieu réactionnel a évolué de l'incolore au rouge avec la formation d'un précipité. Les analyses ont été effectuées sur ce précipité et sur le résidu obtenu après évaporation du filtrat.

²⁸ J. Wiedermann, K. Mereiter, K. Kirchner, *J. Mol. Cat. A: Chemical* **2006**, 257, 67-72.

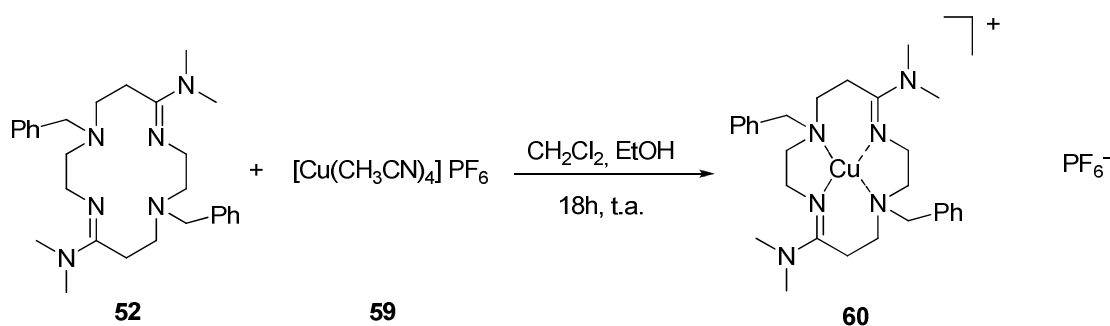


Schéma 27

Les signaux observés en RMN ^1H sont très larges et ne permettent pas d'obtenir un spectre exploitable afin de déterminer la nature du produit formé. En revanche, le milieu ne contient plus aucune trace d'amidine **52** que ce soit dans le filtrat ou dans la poudre.

Les analyses de spectrométrie de masse du précipité indiquent la présence d'un composé dont la masse et la fragmentation correspondent au complexe **60** attendu. De plus, l'analyse par infra-rouge indique un déplacement de la bande correspondant à la liaison (C=N) cohérent avec une complexation du ligand au complexe de cuivre (Tableau 1).

Tableau 1 : Analyses du complexe de cuivre **60**

Spectre de masse	$M^+_{\text{théo}} = 670.2403$	$M^+_{\text{exp}} = 670.2350$
Spectre Infra-rouge	Produit 52 $\bar{\nu}_{\text{C=N}} = 1603 \text{ cm}^{-1}$	Produit 60 $\bar{\nu}_{\text{C=N}} = 1655 \text{ cm}^{-1}$

Tapez une équation ici.

Les tentatives de cristallisation du produit ont été infructueuses et une détermination certaine de la structure du composé obtenu n'a pu être établie.

b. Complexe de nickel

Le nickel est un métal qui, au degré d'oxydation II, est diamagnétique et possède généralement une géométrie de complexation de type plan carré. Nous avons testé la complexation de l'amidine **52** sur le complexe de $\text{NiCl}_2 \cdot 6 \text{H}_2\text{O}$ **61** (Schéma 28).

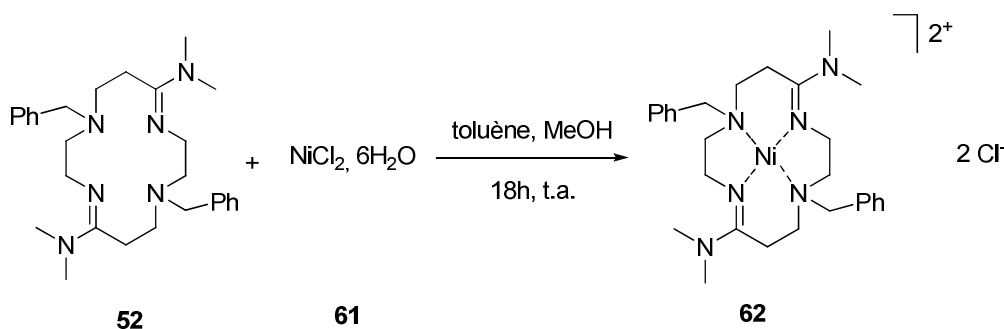


Schéma 28

La complexation a été réalisée dans un mélange toluène/méthanol à température ambiante. On observe immédiatement la coloration du milieu qui passe du vert (couleur du complexe **61**) au bleu associée à la formation d'un précipité bleu. Après 18 heures de réaction, le mélange est filtré puis le solvant du filtrat est évaporé.

Les analyses du filtrat montrent qu'il ne contient aucun produit et donc aucune trace de l'amidine **52**. Concernant la poudre bleue, nous avons observé un phénomène intéressant. Lorsque la poudre bleue est dissoute dans un solvant polaire tel que l'éthanol, elle passe instantanément du bleu au rouge, phénomène qui s'avère complètement réversible. Ceci peut s'expliquer par un changement d'état de spin du nickel du à la complexation du solvant polaire qui modifie la sphère de coordination du métal²⁹.

Les analyses de RMN ^1H n'indiquent pas la moindre trace d'amidine **52** libre mais ne permettent pas de déterminer la nature de l'espèce formée, les signaux étant trop larges à

²⁹ C. J. Ballhausen, A. D. Liehr *J. Am. Chem. Soc.*, **1959**, *81*, 538–542.

cause de la présence du Nickel hexahydraté. La spectrométrie de masse concorde néanmoins avec le complexe **62** attendu (Schéma 28) et le spectre infra-rouge obtenu indique un déplacement là encore de la bande C=N ($\bar{\nu}_{\text{C=N}} = 1650 \text{ cm}^{-1}$), caractéristique d'une complexation.

Tableau 2 : Analyses du complexe de nickel **62**

Spectre de masse	$M^+_{\text{théo}} = 555.2507$	$M^+_{\text{exp}} = 555.2498$
Spectre Infra-rouge	Produit 52 $\bar{\nu}_{\text{C=N}} = 1603 \text{ cm}^{-1}$	Produit 62 $\bar{\nu}_{\text{C=N}} = 1650 \text{ cm}^{-1}$

Les tentatives de recristallisation qui aurait permis de confirmer la structure n'ont pas abouties.

c. Complexe de palladium

Le palladium (II) favorise aussi les géométries de type plan carré. Le complexe de palladium **63** utilisé pour cette réaction est $[\text{Pd}(\text{CH}_3\text{CN})_4] 2\text{BF}_4$, c'est-à-dire un Pd(II) diamagnétique (Schéma 29). Le palladium est dissous dans du dichlorométhane puis l'amidine est additionnée à température ambiante. On observe l'apparition d'un précipité jaune-vert dès le début de l'ajout de l'amidine. Au bout de 18 heures, le milieu réactionnel est filtré et le filtrat évaporé.

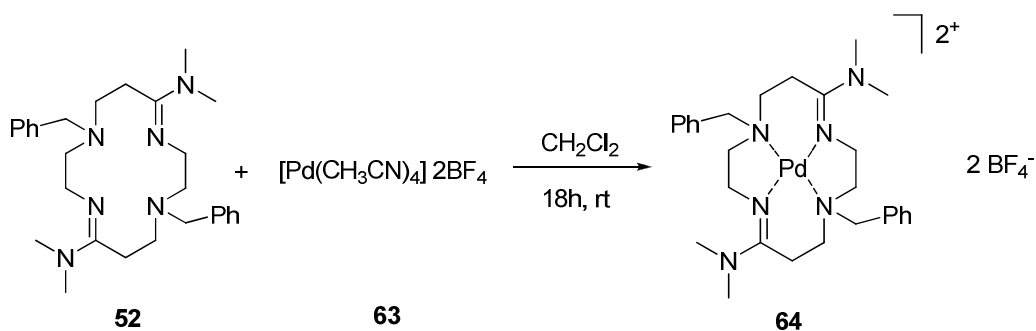
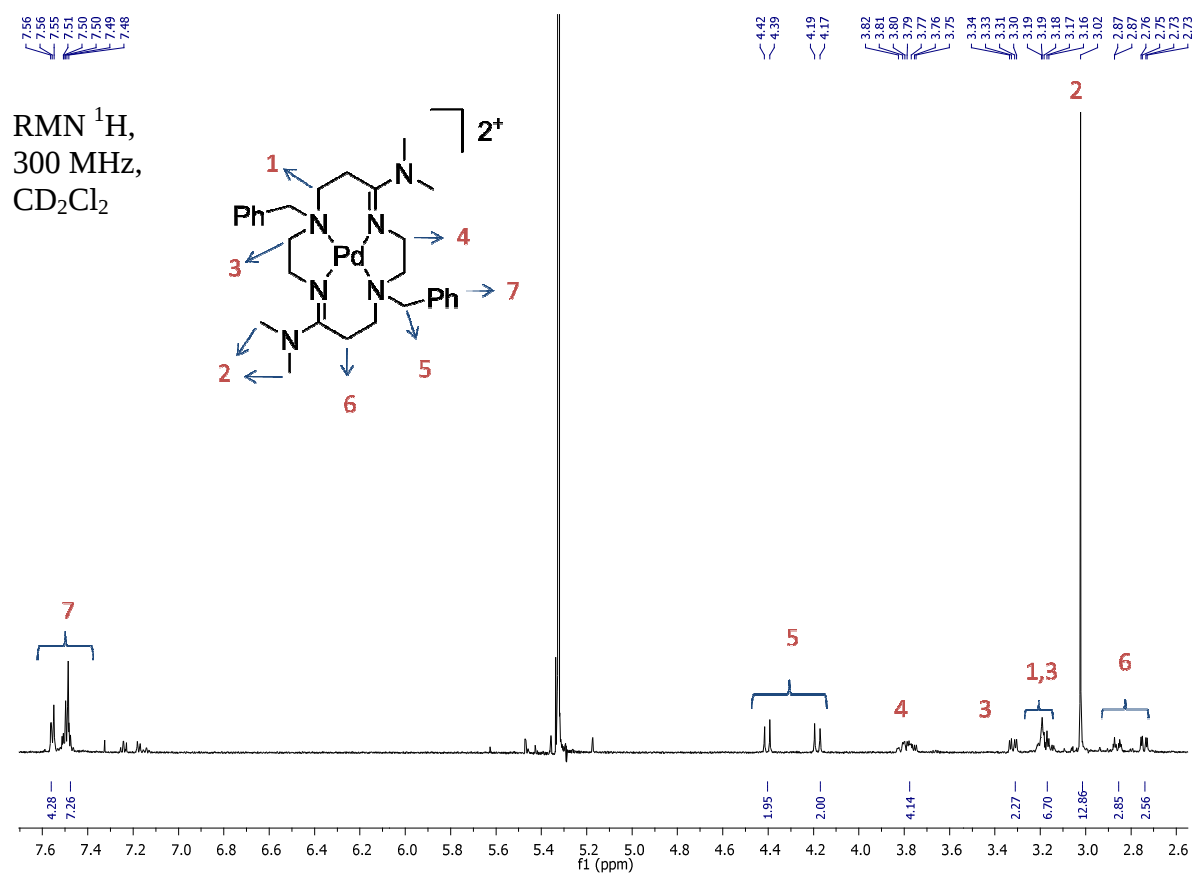
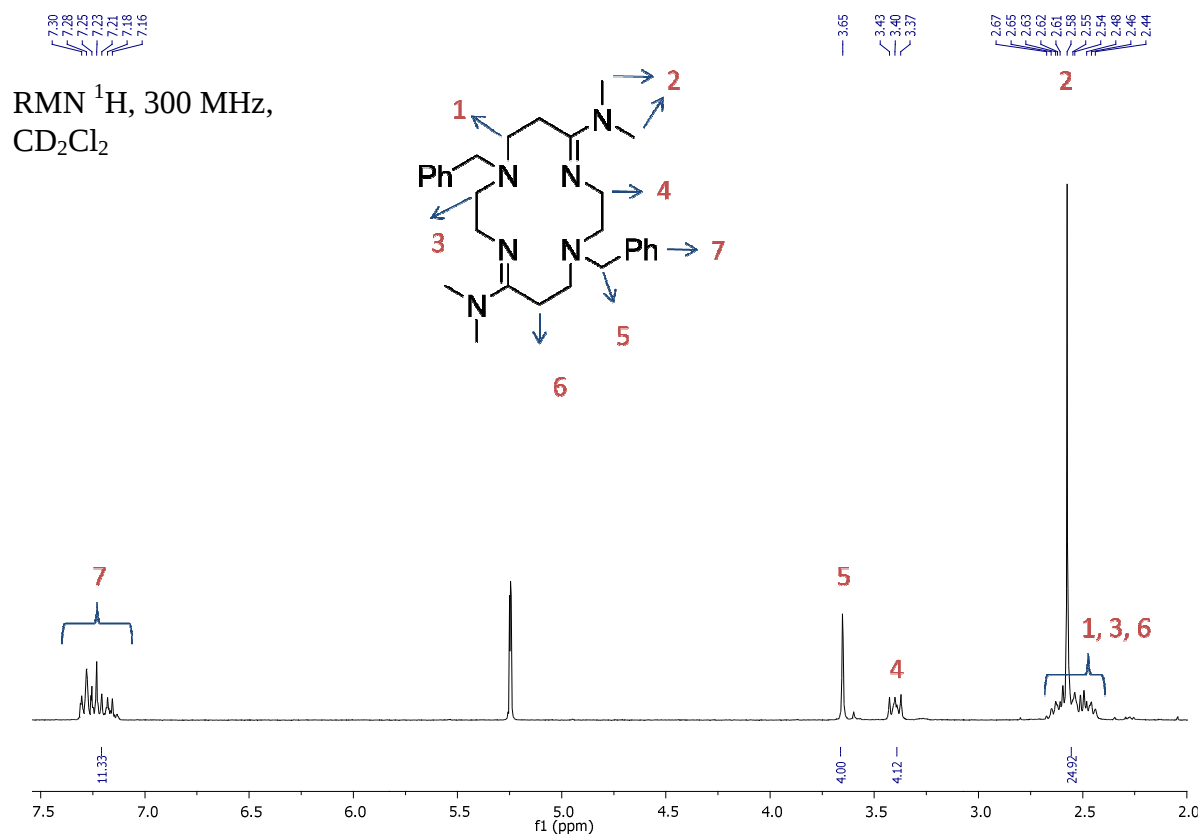


Schéma 29

Les analyses du filtrat indiquent la présence du complexe de palladium **63**. Le spectre obtenu par RMN ^1H de la poudre montre des signaux qui sont cohérents avec la formation du complexe **64** (Figure 5). En effet, en comparant le spectre de l'amidine libre dans CD_2Cl_2 (Figure 6) à celui de la poudre obtenue, on constate que les signaux de l'amidine en présence du complexe de palladium sont tous dédoublés. Cette observation est cohérente avec la formation du complexe **64** qui a tendance à rigidifier la molécule et à accentuer l'anisochronie des signaux.



Le spectre infra-rouge indique clairement un déplacement de la bande C=N de l'amidine de $\bar{\nu}_{\text{C=N}} = 1603 \text{ cm}^{-1}$ à $\bar{\nu}_{\text{C=N}} = 1640 \text{ cm}^{-1}$.

Malheureusement, les essais de recristallisation n'ont pu aboutir à ce jour et aucune structure par DRX n'a été obtenue afin d'accréditer la formation du complexe **64**.

Le macrocyle bis(amidine)diamine **52** montre des résultats encourageants en termes de chimie de coordination. Les premiers essais effectués lors de ce travail témoignent de la capacité avec laquelle ce ligand est susceptible de complexer le Cu, le Ni et le Pd. Cependant, une étude plus poussée est nécessaire afin d'établir le mode coordination de ce nouveau ligand macrocylique.

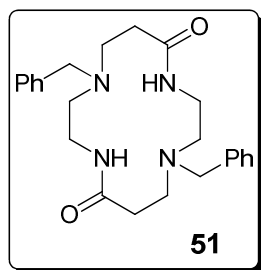
Conclusion

Ce chapitre présente les premiers résultats obtenus en synthèse d'amidines macrocycliques par addition du complexe $\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ sur des dioxocyclames. Sur les différents dioxocyclames utilisés, seuls deux ont abouti à la formation d'amidines dont l'un avec un rendement de plus de 70%. Dans un second temps, nous avons étudié la coordination du ligand macrocylique **52** vis-à-vis du Cu, du Ni et du Pd. Des complexes de coordination ont pu être obtenus dans les trois cas. L'analyse IR et en spectroscopie de masse attestent de la formation de ces complexes. Cependant, les analyses méritent d'être approfondies afin de déterminer sans ambiguïté leur structure et de mieux comprendre le mode de coordination de ces nouveaux macrocycles azotés.

Partie expérimentale

Dioxocyclames

All the dioxocyclames **51**, **53**, **55** to **57** were previously reported ⁽²⁴⁻²⁷⁾.

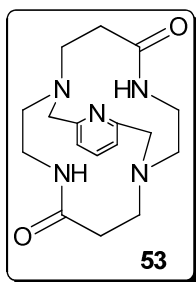


1,8-dibenzyl-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane-5, 12-dione

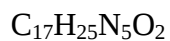
$C_{24}H_{32}N_4O_2$

$M = 408.54 \text{ g.mol}^{-1}$

White powder

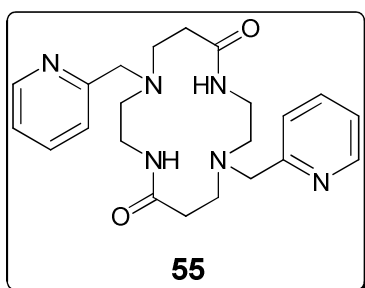


1,8-(2,6-pyridinedimethylene)-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane-5, 12-dione

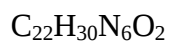


$$M = 331.41 \text{ g.mol}^{-1}$$

White powder

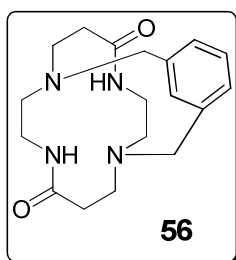


1,8-bis(2-pyridylmethyl)-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane-5, 12-dione

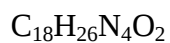


$$M = 410.51 \text{ g.mol}^{-1}$$

White powder

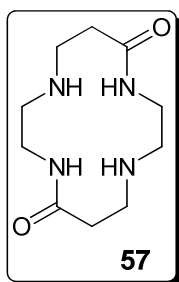


1,8-m-xylylene-1,4,8,11-tetraazacyclotetradecane-5, 12-dione

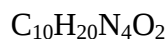


$$M = 330.42 \text{ g.mol}^{-1}$$

White powder



1,4,8,11-tetraazacyclotetradecan-5, 12-dione

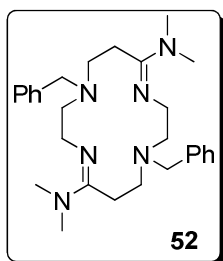


$$M = 228.29 \text{ g.mol}^{-1}$$

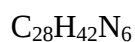
White powder

General procedure for the synthesis of amidines 48 and 50 :

$\text{Ti}(\text{NMe}_2)_4$ (0.2 ml, 2.4 mmol) kept in a glove box, is dissolved in a schlenk in 1 ml of NEt_3 . In a second schlenk, the dioxo*trans*dibenzylcyclame is dissolved in 1.5 ml of NEt_3 and the temperature is decreased to -10°C . The titanium is added at that temperature to the cyclame *via* a canula and the schlenk is warm to room temperature. The reaction is stirred during 24 hours, the color turns to red and a white precipitate is formed. The precipitate is filtered under argon and washed with NEt_3 and pentane to give the amidine.



(4Z,11Z)-1,8-dibenzyl-N5,N5,N12,N12-tetramethyl-1,4,8,11-tetraazacyclotetradeca-4,11-diene-5,12-diamine.



$$M = 462.67 \text{ g.mol}^{-1}$$

White powder

^1H NMR (300 MHz, C_6D_6):

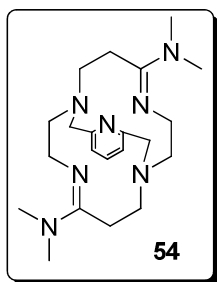
δ (ppm) = 7.37-7.35 (m, 4 H, Ph), 7.21-7.10 (m, 6 H, Ph), 3.79 (m, 4 H, CH_2N), 3.59 (s, 4 H, CH_2N), 2.90 (m, 4 H, CH_2N), 2.69 (m, 4 H, CH_2N), 2.54 (s, 12 H, CH_3), 2.45 (m, 4 H, CH_2)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3):

δ (ppm) = 159.6 (2 C, Cquat), 139.9 (2 C, Cquat), 128.7 (4 C, Ph), 127.9 (4 C, Ph), 126.8 (2 C, Ph), 60.3 (2 C, CH_2N), 56.6 (2 C, CH_2N), 50.2 (2 C, CH_2N), 48.3 (2 C, CH_2), 37.3 (4 C, CH_3), 23.0 (2 C, CH_2N)

ESI ($\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}$) $[\text{MH}]^+$: calculated 463.3564; found 463.3544.

Elemental Analysis calculated. C 72.42, H 9.15, N 18.22; found: C 72.69, H 9.15, N 18.16.



(4Z,11Z)-1,8-ansapyridinyl-N5,N5,N12,N12-tetramethyl-1,4,8,11-tetraazacyclotetradeca-4,11-diene-5,12-diamine

$\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}_7$

$M = 385.55 \text{ g.mol}^{-1}$

White powder

^1H NMR (300 MHz, C_6D_6):

δ (ppm) = 7.01 (t, 1 H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7 \text{ Hz}$, Ar-H), 6.54 (d, 2 H, $^3J_{\text{HH}} = 7.7 \text{ Hz}$, Ar-H), 3.82 (d, $^2J_{\text{HH}} = 15 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2), 3.75 (d, $^2J_{\text{HH}} = 15 \text{ Hz}$, 2 H, CH_2N), 3.55-3.16 (m, 10 H, CH_2N), 2.87-2.71 (m, 4 H, CH_2N), 2.62 (s, 12 H, CH_3), 2.01-1.91 (m, 2 H, CH_2)

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (75 MHz, CDCl_3):

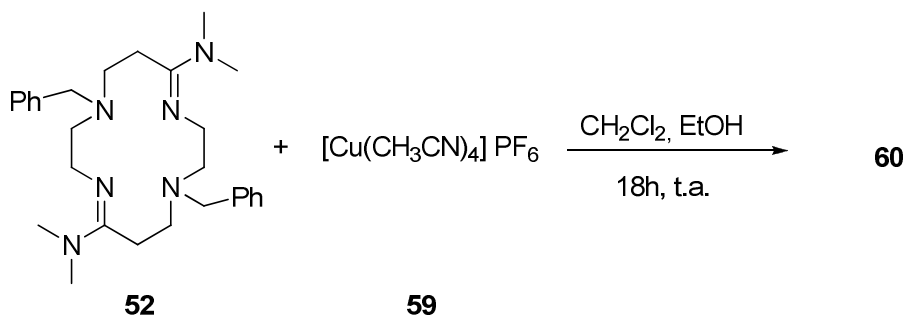
δ (ppm) = 162.0 (2 C, Cquat), 159.9 (2 C, Cquat), 136.0 (2 C, Ar), 118.7 (Ar), 61.1 (2 C, CH_2), 60.8 (2 C, CH_2), 55.5 (2 C, CH_2), 51.1 (2 C, CH_2), 38.3 (4 C, CH_3), 26.2 (2 C, CH_2)

ESI ($\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}$) $[\text{MH}]^+$: calculated 386.2987; found 386.3006.

Elemental Analysis calculated. C 65.42, H 9.15, N 25.43; found: C 65.76, H 9.23, N 25.01.

General procedure for the synthesis of product 60:

52 (100 mg, 0.2 mmol) is dissolved in a schlenk in 2 ml of CH_2Cl_2 . In a second schlenk, **59** (74 mg, 0.2 mmol) is dissolved in 2 ml of EtOH. **59** is added at room temperature to **52** via a canula and the mixture is stirred during 18 hours. A red precipitate is progressively formed. The precipitate is filtered under argon and washed with pentane to give **60**.



$\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{CuF}_6\text{N}_6\text{P}$

$M = 671.18 \text{ g.mol}^{-1}$

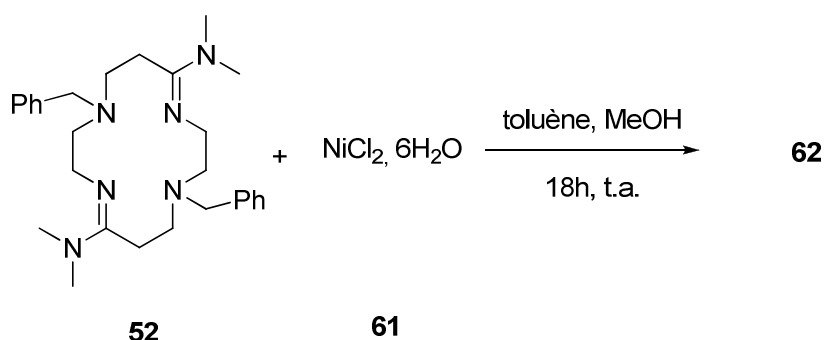
Red powder

ESI ($\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{CuF}_6\text{N}_6\text{P}$) $[\text{MH}]^+$: calculated 670.2403; found 670.2350.

IR (KBr pastel): $\bar{\nu}_{\text{C=N}} = 1655 \text{ cm}^{-1}$

General procedure for the synthesis of product 62:

52 (100 mg, 0.2 mmol) is dissolved in a schlenck in 2 ml of toluene. In a second schlenck, **61** (47 mg, 0.2 mmol) is dissolved in 2 ml of MeOH. **61** is added at room temperature to **52** via a canula and the mixture is stirred during 18 hours. A red precipitate is progressively formed. The precipitate is filtered under argon and washed with pentane to give **62** as a blue powder.



$\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{ClNi}_6$

$M = 592.27 \text{ g.mol}^{-1}$

Blue powder

(Red powder in polar solvents)

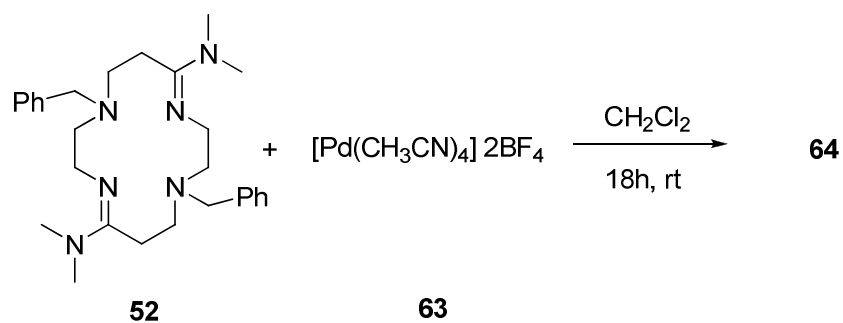
ESI ($\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{ClNi}_6$) $[\text{MH}]^+$: calculated 555.2507; found 555.2498.

IR (KBr pastel): $\bar{\nu}_{\text{C=N}} = 1650\text{cm}^{-1}$

General procedure for the synthesis of product 64:

52 (100 mg, 0.2 mmol) is dissolved in a schlenck in 2 ml of CH_2Cl_2 . In a second schlenck, **63** (89 mg, 0.2 mmol) is dissolved in 2 ml of CH_2Cl_2 . **63** is added at room temperature to **52** via a canula and the mixture is stirred during 18 hours. A green precipitate

is progressively formed. The precipitate is filtered under argon and washed with pentane to give **64**.



C₂₈H₄₂B₂F₈N₆Pd

M = 742.70 g.mol⁻¹

Green powder

¹H NMR (600 MHz, CD₂Cl₂):

δ (ppm) = 7.56-7.55 (m, 4 H, Ph), 7.51-7.48 (m, 6 H, Ph), 4.40 (d, 2 H, ²J_{HH} = 18 Hz, CH₂), 4.18 (d, 2 H, ²J_{HH} = 12 Hz, CH₂), 3.82-3.75 (m, 4 H, CH₂), 3.32 (dd, 2 H, ²J_{HH} = 18 Hz, ³J_{HH} = 6 Hz, CH₂), 3.19-3.16 (m, 6 H, CH₂), 3.02 (s, 12 H, CH₃), 2.87 (td, 2 H, ²J_{HH} = 12 Hz, ³J_{HH} = 6 Hz, CH₂), 2.74 (dd, 2 H, ²J_{HH} = 12 Hz, ³J_{HH} = 4 Hz, CH₂)

IR (KBr pastel): $\bar{\nu}_{\text{C=N}} = 1640\text{cm}^{-1}$

Conclusion générale, perspectives

Au cours de ce travail, nous avons mis au point des synthèses d'amines homoallyliques à l'aide de complexes π -allylique de titane. Cette réaction nous a permis de mettre en œuvre des substrats très répandus tels que les imines ou l'isoprène pour former des amines homoallyliques avec de très bonnes diastéréosélectivités. Nous avons vu que la nature du substituant sur l'atome d'azote est extrêmement importante dans le contrôle de la diastéréosélectivité de la réaction. Nous avons également démontré que la présence d'un acide de Lewis tels que $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ permettait non seulement de diminuer considérablement le temps de la réaction sans modifier le rendement mais également d'inverser la diastéréosélectivité de la réaction. Un mécanisme a été proposé et argumenté afin d'expliquer l'influence du substituant de l'atome d'azote dans la sélectivité observée.

L'instabilité des amines homoallyliques durant le processus de purification a permis de mettre en lumière un réarrangement cationique 2-Aza-Cope. Nous avons pu appliquer ce

réarrangement pour la synthèse catalytique d'homocrotylamine et d'un acide aminé δ,γ insaturé.

Les tentatives de mise au point d'une réaction catalytique d'allyltitanation d'imines étant infructueuses due au manque de réactivité des imines, nous nous sommes tournés vers des dérivés benzotriazoles permettant facilement l'accès à des iminiums, plus réactifs. Nous avons pu élaborer des synthèses d'amines homoallyliques à partir de ces systèmes grâce à des complexes π -allylique de titane identiques à ceux utilisés lors du premier chapitre.

Nous avons été en mesure d'étendre la réaction à des dérivés de type bis(benzotriazole). Ces substrats ont conduit à une série de réactions en cascade : allyltitanation / réarrangement cationique 2-Aza-Cope / allyltitanation. Les produits formés sont des amines possédant à la fois un fragment homoallyle et un fragment homocrotyle de configuration systématiquement *E*. Une étude théorique a été menée afin rendre compte de la formation exclusive de ces produits.

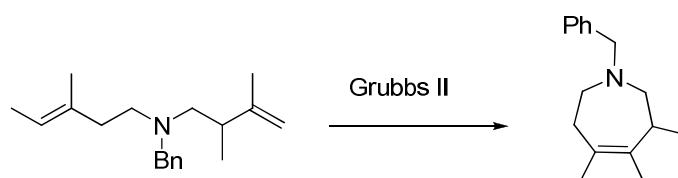
Lors de la troisième partie de ce manuscrit, nous avons dans un premier temps souhaité élaborer des complexes de titane à ligands macrocycliques de type dioxocyclame à partir de complexe de type $Ti(NR_2)_4$. La réaction a n'a pas conduit aux complexes attendus mais à la formation de nouveaux dérivés azotés, à savoir des diamidines macrocycliques. Bien que nous n'ayons pas vraiment pu étendre la réaction à d'autres substrats, nous avons néanmoins utilisé cette nouvelle diamidine en chimie de coordination du cuivre, du nickel et du palladium. Aucun complexe n'a à ce jour pu être complètement caractérisé mais les résultats préliminaires obtenus démontrent tout le potentiel de cette amidine en tant que ligand de coordination.

Plusieurs perspectives peuvent être envisagées pour ce travail.

Tout d'abord, l'allyltitanation de dérivés benzotriazole pourrait aboutir à la mise au point d'une version catalytique de la synthèse d'amines homoallyliques. En effet, la réactivité des iminiums formés est telle qu'une version catalytique de cette réaction serait envisageable, tout l'intérêt serait alors de trouver un composé capable de régénérer le complexe actif d'hydruure de titane. Les réactions catalytiques d'allyltitanation d'aldéhydes mises au point par

notre équipe utilisent un siloxane (du PMHS) ; l'ajout de ce type de composés serait donc une possibilité.

L'allyltitanation des dérivés bisbenzotriazole mène à des amines possédant à la fois un fragment homoallyle et homocrotyle. On pourrait dès lors envisager des réactions de fermeture de cycles par métathèse sur ces produits conduisant par exemple à des *N*-hétérocycles comme représenté dans le schéma ci-dessous



La troisième partie de ce manuscrit présente des résultats préliminaires en synthèse d'amidines macrocycliques par des complexes du titane. Ces travaux doivent être complétés tant sur l'aspect synthèse, avec une famille plus large de ligands, que sur l'étude structurale des complexes obtenus.

Il serait également très intéressant de poursuivre ce travail en utilisant d'autres métaux tels que l'or ou le zinc pour complexer les amidines.