



HAL
open science

Synthèse de méthylamines substituées : application à la catalyse

Vincent Terrasson, Sylvain Marque, Damien Prim

► **To cite this version:**

Vincent Terrasson, Sylvain Marque, Damien Prim. Synthèse de méthylamines substituées : application à la catalyse. JCO, 2007, Palaiseau, France. hal-02913340

HAL Id: hal-02913340

<https://hal.science/hal-02913340>

Submitted on 8 Aug 2020

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

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



Institut Lavoisier
de Versailles

Synthèse de méthylamines substituées : application à la catalyse

V. Terrasson, S. Marque, D. Prim.

Institut Lavoisier UMR CNRS 8180, Université de Versailles-Saint Quentin en Yvelines, 45 Avenue des Etats-Unis, 78035 Versailles, France
E-mail: prim@chimie.uvsq.fr



Les diarylméthylamines, dont la structure est présente dans de nombreux composés biologiquement actifs comme la cétirizine (antagoniste des récepteurs H1 de l'histamine)¹, constituent une sous-classe importante d'amines benzyls. De plus, lorsqu'elles comportent des hétérocycles, elles permettent la formation de complexes de métaux de transition variés pouvant ensuite être utilisés dans des réactions de catalyse ; des complexes de palladium², de cuivre³ ou de zinc³ ont ainsi pu être préparés et caractérisés. Pourtant, peu de méthodes de synthèse permettant un accès à des diarylméthylamines variées ont été décrites dans la littérature. Deux nouvelles voies d'accès complémentaires à ces amines (par création d'une liaison C-C en partant des nitriles (hétéro)aromatiques ou par création de la liaison C-N par amination directe des alcools correspondants catalysée par les acides de Lewis) sont présentées ainsi que les premiers complexes et résultats concernant leur utilisation en catalyse.

1. Réaction d'addition sur les nitriles⁴

Les synthèses de diarylméthylamines à partir de nitriles, rencontrées jusqu'à présent dans la littérature, sont réalisées en deux ou trois étapes impliquant le plus souvent l'isolation de la cétone intermédiaire puis la formation d'un oxime et sa réduction.⁵ La mise au point d'une méthode de synthèse « one-pot » permettant de faire l'économie d'étapes de purification et d'accéder à des amines variées présente donc un grand intérêt.

La voie de synthèse que nous avons proposée est basée sur la succession de deux étapes réalisées sans isoler le produit intermédiaire (Figure 1) : addition d'un organomagnésien sur un nitrile puis réduction in situ de l'imine formée.

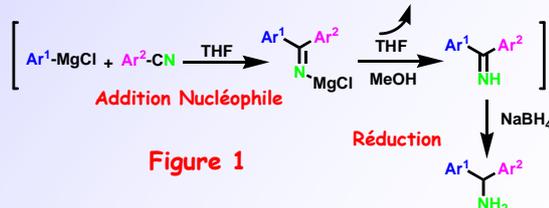


Figure 1

Cette voie de synthèse a été appliquée avec succès à des hétérocycles aromatiques variés en terme de taille de cycle (5 ou 6 chaînons) ou de propriétés électroniques (π -attracteurs ou π -donneurs) permettant l'obtention de diarylméthylamines avec de bons rendements (Figure 2).

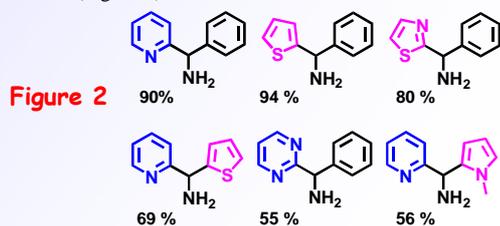


Figure 2

Pour chaque diarylméthylamine, deux voies de synthèses peuvent être envisagées en fonction de la liaison C-C créée. Ces deux voies donnant des résultats parfois très différents (Figure 3), il est nécessaire pour chaque produit de déterminer la plus efficace.

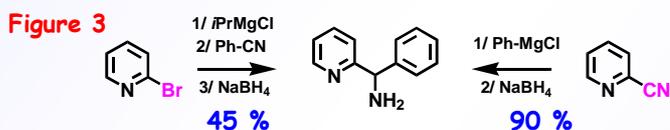


Figure 3

2. Amination par catalyse acide de Lewis⁶

Une autre voie d'accès possible aux diarylméthylamines, que nous avons testée en collaboration avec l'équipe de J.-M. Campagne (ICSN, ENSCM), consiste en l'amination directe des alcools correspondants (composés aisément accessibles) par catalyse acide de Lewis. De cette manière, la transformation de la fonction hydroxyle en nucléofuge peut être évitée, supprimant ainsi une étape de synthèse et de purification supplémentaire.

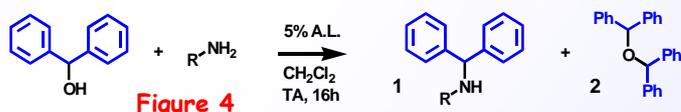


Figure 4

En présence d'amines non-coordinantes, deux composés sont susceptibles de se former à partir du benzhydrol (Figure 4) : le produit d'amination **1** ainsi que l'éther symétrique **2** résultant de l'attaque nucléophile d'une autre molécule d'alcool.

Les proportions de produits obtenus dépendent à la fois du catalyseur et du dérivé aminé employé (Table 1). De tous les catalyseurs testés, NaAuCl₄ est le plus performant notamment en termes de sélectivité de la réaction en faveur du produit d'amination désiré.

Table 1 : résultats

Nucléophiles	Acides de Lewis	Rdt 1 (%)	Rdt 2 (%)
Ts-NH ₂	NaAuCl ₄	97	0
	InCl ₃	87	11
	BF ₃ .OEt ₂	85	12
	TiCl ₄	37	53
	APTS	31	50
2,4-DNPH	NaAuCl ₄	68	28
	InCl ₃	0	quant.
	BF ₃ .OEt ₂	13	82
4-nitroaniline	NaAuCl ₄	91	0
TMS-N ₃	NaAuCl ₄	93	0

La réaction de catalyse (NaAuCl₄) donne également de bons résultats en remplaçant un ou deux Ph par des cycles thiophènes (Figure 5) ainsi qu'en substituant le cycle aromatique par des groupes électro-donneurs (-OMe) ou faiblement électro-attracteurs (-CF₃).

De même, les substrats monobenzyls conduisent au produit d'amination attendu avec de bons rendements.

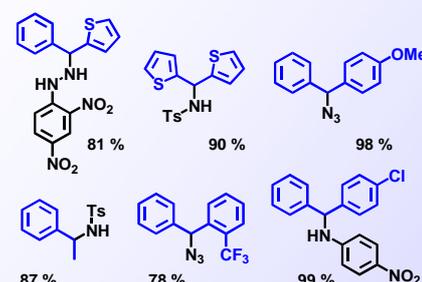


Figure 5

3. Application à la catalyse

Les deux voies de synthèse présentées permettent un accès à des méthylamines substituées par des hétérocycles aux propriétés électroniques et géométriques aisément modulables. Ces molécules peuvent être utilisées comme ligands dans la formation de complexes de métaux de transition, comme le palladium (Figure 6).

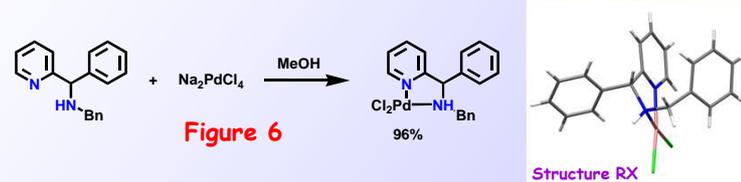


Figure 6

Les complexes synthétisés catalysent efficacement des réactions de couplage de type Suzuki (Figure 7, Table 2).

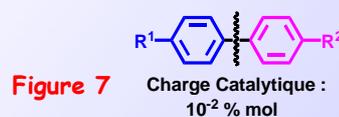


Figure 7

Table 2 : exemples

R ¹	R ²	t (h)	Rdt
NO ₂	Me	1,5	99%
CHO	H	1,5	87%

References

- Y. Bolshan, R.A. Batey, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1481.
- a) J. Gil-Moto, S. Karlstrom, C. Najera *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12168. b) C. Najera, J. Gil-Moto, S. Karlstrom, L.R. Falvello *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1451.
- P.J. Arnold, S.C. Davies, J.R. Dilworth, M.C. Durrant, D.V. Griffiths, D.L. Hughes, R.L. Richards, P.C. Sharpe *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2001**, 736.
- V. Terrasson, S. Marque, A. Scarpacci, D. Prim, *Synthesis* **2006**, *11*, 1858.
- a) M.E. Bluhm, M. Cielinski, H. Gork, M. Doring *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2962. b) M. Renz, C. Hemmert, B. Meunier *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1271.
- V. Terrasson, S. Marque, M. Georgy, J.-M. Campagne, D. Prim, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2063.

Remerciements : CNRS, Université de Versailles (soutien financier) et MENRT (allocation de recherche VT.)