

# SOMMAIRE

---

## Abréviations

<b>Introduction générale : Les Réactions de Fonctionnalisation d'Hétérocycles Azotés et de Transformations d'Alcynes Hétérosubstitués.....</b>	<b>1</b>
--	----------

## **Chapitre I : $\alpha$ -Fonctionnalisation Directe d'Amines Cycliques Saturées : Etude Bibliographique ..... 7**

1. Par génération intermédiaire d'un carbanion $\alpha$ -azoté .....	8
2. Fonctionnalisation C-H en $\alpha$ d'hétérocycles azotés catalysée par des métaux de transition.....	11
2.1. Activation C-H avec un catalyseur de rhodium.....	12
2.2. Activation C-H avec un catalyseur de ruthénium .....	12
2.3. Activation C-H avec un catalyseur de palladium.....	14
2.4. Insertion d'un carbène métallique dans une liaison C-H.....	15
3. Par génération intermédiaire d'un radical en $\alpha$ d'hétérocycles azotés .....	17
3.1. Génération d'un radical par transfert d'hydrure .....	17
3.2. Génération d'un radical de manière directe.....	19
3.3. Génération d'un radical par photocatalyse .....	21
4. Par génération intermédiaire d'un cation en $\alpha$ d'hétérocycles azotés .....	26
4.1. Génération d'un cation sans catalyseur métallique .....	26
4.1.1. Par oxydation chimique .....	26
4.1.2. Par oxydation électrochimique.....	30
4.1.3. Par d'autres voies impliquant le transfert d'hydrure .....	32
4.2. Génération d'un cation en présence d'un catalyseur métallique.....	34
4.2.1. En absence d'un oxydant externe .....	34
4.2.2. En présence d'un oxydant externe.....	35
4.2.3. Oxydation photocatalytique induite par la lumière visible .....	42
5. Conclusion .....	46

## **Chapitre II : Développement d'une Nouvelle Méthode pour l' $\alpha$ -Fonctionnalisation d'Hétérocycles Azotés Non-Activés ..... 51**

1. Objectifs du projet de recherche.....	51
2. Développement d'un nouveau procédé de fonctionnalisation de liaisons C-H en alpha d'amines substituées par un groupe directeur 2-pyridyle.....	53
2.1. Optimisation des conditions réactionnelles pour l' $\alpha$ -fonctionnalisation d'amines substituées par un groupement directeur 2-pyridyle (en collaboration avec Céline Guissart).....	54
2.1.1. Influence de la nature du solvant .....	54
2.1.2. Influence de la nature de la source de cuivre.....	56
2.1.3. Influence de la nature du ligand .....	57
2.2. Etude du champ d'application de la réaction d' $\alpha$ -fonctionnalisation d'amines substituées par un groupement directeur 2-pyridyle .....	58
2.2.1. Peroxydation d'amines substituées par un groupement directeur 2-pyridyle .....	61
2.2.2. Essais de fonctionnalisation directe d'hétérocycles azotés substitués par un groupement directeur 2-pyridyle .....	64

2.2.3. Fonctionnalisation d'hétérocycles azotés peroxydés.....	66
2.2.4. Configuration des centres stéréogènes présents dans les diastéréoisomères obtenus lors des réactions de fonctionnalisation .....	69
2.2.5. Mécanisme réactionnel proposé pour la fonctionnalisation d'hétérocycles azotés.....	75
2.3. Etude du champ d'application de la réaction d' $\alpha$ -fonctionnalisation d'amines substituées par un autre groupe directeur .....	79
2.4. Essais de fonctionnalisation d'hétérocycles azotés avec d'autres oxydants .....	83
2.5. Fonctionnalisation directe d'amines libres secondaires.....	85
2.5.1. Optimisation de la fonctionnalisation directe d'amines secondaires .....	86
2.5.2. Etude du champ d'application de l' $\alpha$ -arylation directe cupro-catalysée de pyrrolidine avec des phénols et des naphols.....	89
3. Conclusions sur la fonctionnalisation de liaisons C-H en alpha d'hétérocycles azotés non-activés	90

### **Chapitre III : Synthèses et Utilisations d'Alcynes Hétérosubstitués : Etude Bibliographique ..... 93**

1. Synthèse d'alcynes substitués par un atome de phosphore.....	93
1.1. Méthodes de synthèse d'alcynes phospho-substitués .....	95
1.1.1. Synthèse d'alcynes phosphorés <i>via</i> une réaction d'élimination .....	95
1.1.2. Substitution nucléophile d'halogénophosphines avec des acétylures métalliques .....	98
1.1.3. Synthèse d'alcynes substitués par un atome de phosphore à partir de dérivés acétyléniques électrophiles.....	100
1.1.3.1. Synthèse d'alcynes phospho-substitués à partir d'acétylures de cuivre.....	100
1.1.3.2. Synthèse d'alcynes substitués par un atome de phosphore au départ de dérivés d'iode hypervalent acétyléniques .....	103
1.1.4. Synthèse d'alcynes phosphorés <i>via</i> des réactions métallo-catalysées .....	105
1.1.4.1. Alcynylation de dérivés phosphorés nucléophiles .....	105
1.1.4.2. Alcynylation de dérivés phosphorés électrophiles.....	109
1.2. Réactivité des oxydes de phosphines acétyléniques .....	111
1.2.1. Addition sur des oxydes de phosphines acétyléniques .....	111
1.2.2. Réactions de cycloadditions [4+2] et [2+2+2] à partir d'oxydes d'alcynylphosphine : synthèse de biaryles phosphorés .....	113
1.2.3. Synthèse d'oxydes de benzo[ <i>b</i> ]phosphole.....	115
1.2.4. Utilisation d'oxydes d'alcynylphosphine comme équivalents synthétiques d'alcynes..	115
2. Synthèse d'alcynes substitués par un atome d'azote : voies de synthèse générales et étude de leur réactivité .....	116
2.1. Méthodes de synthèse d'ynamides .....	118
2.1.1. Premiers pas vers la synthèse d'ynamides .....	118
2.1.2. L'émergence de synthèses générales d'ynamides .....	121
2.1.2.1. Synthèse d'ynamides au départ de bromoalcynes.....	121
2.1.2.2. Alcynylation de nucléophiles azotés avec des <i>gem</i> -dibromoalcènes.....	123
2.1.2.3. Synthèse d'ynamides au départ de sels de bismuth acétyléniques .....	124
2.1.3. Synthèses d'ynamides par couplage oxydant cupro-catalysé .....	125
2.1.3.1. Alcynylation de nucléophiles azotés avec des alcynes vrais .....	125
2.1.3.2. Alcynylation de nucléophiles azotés avec des acides propioliques.....	125
2.1.3.3. Alcynylation de nucléophiles azotés avec des alcynyltrifluoroborates de potassium	126
2.1.4. Synthèses d'ynamides à partir d'acétylures de cuivre .....	127

2.2. Réactivité des ynamides en chimie anionique.....	128
2.2.1. Carbométallations intermoléculaires d'ynamides .....	128
2.2.2. Métallations intermoléculaires d'ynamides avec des dérivés silylés, stannylés et borés ..	130
2.2.3. Cascades réactionnelles impliquant une carbométallation intermoléculaire d'ynamides	133
2.3. Carbométallation intramoléculaire d'ynamides .....	134
2.4. Déprotonation ou addition nucléophile sur le groupement électroattracteur .....	138
3. Conclusion et but des travaux .....	140

#### **Chapitre IV : Synthèse d'Hétérocycles Phosphorés par Carbolithiation Intramoléculaire..... 143**

1. Introduction sur la chimie des oxydes de dihydrophosphinine .....	143
2. Stratégie envisagée pour le développement d'une nouvelle voie de synthèse d'oxydes de dihydrophosphinine .....	146
3. Optimisation des conditions réactionnelles pour la carbométallation intramoléculaire des oxydes d'alcynylphosphine allyliques.....	147
4. Etude du champ d'application de la réaction de carbolithiation intramoléculaire d'oxydes d'alcynylphosphine allyliques.....	150
4.1. Synthèse des substrats de départ lorsque R <sup>2</sup> est un groupement phényle .....	150
4.2. Synthèse des substrats de départ lorsque R <sup>2</sup> est un groupement <i>tert</i> -butyle .....	154
4.3. Carbolithiation intramoléculaire des oxydes d'alcynylphosphine allyliques .....	156
5. Mécanisme proposé pour la réaction de carbolithiation intramoléculaire d'oxydes d'alcynylphosphine allyliques.....	160
6. Conclusion sur la synthèse des oxydes de dihydrophosphinine .....	160

#### **Chapitre V : Développement de Nouvelles Réactions en Chimie Anionique des Ynamides ..... 165**

1. Stratégie envisagée pour le développement d'une nouvelle voie de synthèse d'hétérocycles azotés et découverte inattendue .....	165
2. Développement d'un nouveau procédé pour la déprotection – fonctionnalisation d'ynamides. 168	
2.1. Etude du champ d'application pour la synthèse d'yne-dicarbamates .....	169
2.1.1. Synthèse des ynamides de départ.....	169
2.1.2. Formation d'yne-dicarbamates au départ d'ynamides .....	172
2.1.2.1. Influence du groupement porté par la triple liaison de l'ynamide.....	172
2.1.2.2. Influence de la nature du chloroformiate .....	173
2.1.2.3. Influence de la nature du groupement électroattracteur .....	174
2.1.2.4. Influence de la nature de l'électrophile .....	174
3. Développement d'un nouveau procédé de synthèse d'α-aminocyclobutanones acétyléniques ...	177
3.1. Etude du champ d'application pour la synthèse d'α-aminocyclobutanones acétyléniques .	178
3.1.1. Synthèse des substrats de départ.....	179
3.1.2. Synthèse d'aminocyclobutanones acétyléniques au départ d'ynamides .....	180
3.2. Valorisation du procédé de synthèse des α-aminocyclobutanones acétyléniques.....	182
3.2.1. Synthèse de l'alcyne bromé .....	183
3.2.2. Synthèse du cétoamide : intermédiaire dans la synthèse de la phantasmidine .....	184
4. Conclusion sur les réactions développées en chimie anionique des ynamides .....	186

<b>Chapitre VI : Synthèse d'Ynamides Protégés sous Forme d'Aminocyclopropénones.....</b>	<b>191</b>
1. Les cyclopropénones : groupements protecteurs d'alcyne.....	191
2. Stratégie envisagée pour la synthèse d'ynamides et de diynamides.....	196
3. Synthèse des (di)aminocyclopropénones .....	197
4. Essais de déprotection des aminocyclopropénones .....	200
5. Conclusion pour la synthèse d'ynamides protégés sous la forme d'aminocyclopropénones .....	204
<b>Conclusion Générale.....</b>	<b>207</b>
<b>Partie expérimentale.....</b>	<b>217</b>
Partie expérimentale du chapitre II.....	218
Partie expérimentale du chapitre IV.....	239
Partie expérimentale du chapitre V.....	268
Partie expérimentale du chapitre VI.....	291