



HAL
open science

Synthèse de nouveaux ynamides et étude de leur réactivité sous irradiation, oxydation et photocatalyse

Capucine Mahe

► **To cite this version:**

Capucine Mahe. Synthèse de nouveaux ynamides et étude de leur réactivité sous irradiation, oxydation et photocatalyse. Chimie organique. Université Paris-Saclay, 2021. Français. NNT : 2021UPASF034 . tel-03827973

HAL Id: tel-03827973

<https://theses.hal.science/tel-03827973v1>

Submitted on 25 Oct 2022

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.

Synthèse de nouveaux ynamides et étude de
leur réactivité sous irradiation, oxydation et
photocatalyse.

*Synthesis of novel ynamides and study of their
reactivity under irradiation, oxidation and
photocatalysis.*

Thèse de doctorat de l'université Paris-Saclay

École doctorale n° 571 : Sciences Chimiques :
Molécules, Matériaux, Instrumentation et Biosystèmes (2MIB)
Spécialité de doctorat : Chimie
Unité de recherche : Université Paris-Saclay, CNRS,
Institut de Chimie des Substances Naturelles, UPR 2301 91198, Gif-sur-Yvette, France.
Réfèrent : Faculté des sciences d'Orsay

**Thèse présentée et soutenue à Paris-Saclay, le 24/09/2021,
par**

Capucine MAHE

Composition du Jury

Cyrille KOUKLOVSKI Professeur, Université Paris-Saclay	Président
Laurence MIESCH Directrice de Recherche, CNRS, Université de Strasbourg	Rapporteuse & Examinatrice
Yann TROLEZ Maître de Conférences, HDR, Ecole Nationale Supérieure de Chimie de Rennes	Rapporteur & Examineur
Gilles GASSER Professeur, ENSCP	Examineur

Direction de la thèse

Kevin CARIOU Chargé de Recherche, CNRS, ENSCP	Directeur de thèse
---	--------------------

Remerciements

Remerciements

Ce travail de thèse a été effectué dans un premier temps au sein de l'Institut Chimique des Substances Naturelles (ICSN-CNRS) à Gif-sur-Yvette sous la direction du Dr Kevin Cariou, grâce à une bourse de thèse MESRI de l'école doctorale 2MIB de l'Université Paris-Saclay, et je remercie tout d'abord le Dr Angela Marinetti pour m'avoir permis d'effectuer ma première année de doctorat dans les laboratoires de l'ICSN. De la même manière ; je remercie le Dr Boris Vauzeilles d'avoir autorisé mon déménagement au sein de l'équipe de Pr Gilles Gasser à Chimie ParisTech.

Je remercie respectueusement le Dr Laurence Miesch et le Dr Yann Trolez qui m'ont fait l'honneur d'avoir accepté de juger mon manuscrit en tant que rapporteurs. Je remercie vivement les Prs Cyrille Kouklovski et Gilles Gasser d'avoir pris le temps de juger mon manuscrit en tant qu'examineurs.

Je voudrais également remercier l'ensemble des services de l'ICSN et Chimie ParisTech qui m'ont permis d'effectuer ces recherches dans les meilleures conditions possibles : le Dr Jean François Gaillard et la Dr Marie Noëlle Rager pour les services de RMN, cristallographie, informatique, spectrométrie de masse et HPLC, le Dr. Olivier Blacque de l'Université de Zurich qui a effectué les analyses par diffraction des rayons X, et le Pr Vincent Gandon de l'ICMMO pour avoir réalisé les calculs DFT décrits plus loin dans ce manuscrit.

Ensuite, je tiens à remercier le Dr Gilles Gasser d'avoir accueilli Kevin et moi au sein de son laboratoire déjà bien rempli. Même si les locaux étaient quelque peu occupés, j'ai toujours eu ce sentiment d'appartenir à l'équipe et d'être à ma place. Je voudrais te remercier pour ton hospitalité, tes conseils avisés, et ton humour -suisse mais personne n'est parfait-. Je me réjouis d'assister à des cours de médecine sur la PDT !

Je souhaiterais remercier du fond du cœur mon directeur de thèse, Kevin, sans qui cette thèse ne se serait pas aussi bien déroulée. Je voudrais te remercier de m'avoir fait confiance et de m'avoir appris à me faire confiance. J'ai joui d'une certaine autonomie pendant cette thèse, que j'ai adoré car j'étais maître de mes décisions et l'inverse aurait été très certainement agaçant. Et je crois que j'ai eu un déclic grâce à cela, et grâce à toi et au doctorat, j'ai réussi à me faire une meilleure opinion de moi, ce qui était clairement pas gagné. Merci de m'avoir poussé à continuer, et de ne m'avoir pas abandonné quand j'étais prête à tout arrêter. Ta confiance a été le moteur de cette thèse, tu instilles ce sentiment et une certaine bienveillance dans l'esprit de chacun de tes étudiants, et j'espère que tu pourras avoir cet impact sur le plus grand nombre. Merci pour ta disponibilité, ta bienveillance, les discussions chimiques ou musicales, ta **patience** et ton expertise chimique brillante assez impressionnante.

Remerciements

J'ai eu la chance de partager différents laboratoires, et donc de faire connaissance avec énormément de personnes. Je voudrais maintenant remercier l'ensemble des membres de l'équipe 46, qu'ils soient toujours présents ou partis vers de nouvelles aventures. Merci à Agathe pour ton aide durant les premiers mois, c'était toujours un plaisir de venir te voir dans ton labo pour parler de chimie ou de ton futur CDI, de faire nos petits goûters ou sorties à Paris. Merci à Loïc de m'avoir accompagné tout au long de ce déménagement à Chimie Paris et d'avoir râlé avec moi ! Merci à Rachel avec qui j'ai partagé un laboratoire pendant quelques mois, je me souviendrais toujours de ta bonne humeur contagieuse et j'espère sincèrement que tu as trouvé ta voie.

Je voudrais remercier la star de l'équipe 46, Laure Peilleron. Ça a été un plaisir de faire ta connaissance, et d'avoir scellé cette amitié au-delà de la thèse. Merci pour ton écoute attentive, ta gentillesse, tu as toujours su remonter le moral des autres alors que toi-même tu passais par une phase compliquée, et je t'admire encore plus pour ça. Merci pour ton humour, et pour ton soutien, ton intelligence, et surtout pour ton sens du rythme. Tu as illuminé ma première année de thèse, et je sais que ça va continuer ! Et je voudrais te remercier de m'avoir présenté Kamsi et Eddy, avec qui on partage des supers moments.

En ce qui concerne Eddy, je suis bien obligée de parler de toi maintenant que je t'ai mentionné. Merci de m'avoir littéralement sauvé la vie. Quand je pense à toi, je vois juste un soleil. Tu es lumineux, tu rayannes ! Je suis toujours un peu nostalgique de nos retours en RER les soirs de janvier. Tu es vraiment une personne exceptionnelle, et je suis tellement heureuse de vous avoir rencontrés, je vous souhaite le meilleur et j'ai hâte de voir ce que la suite vous réserve.

Je souhaiterais aussi remercier mes compagnons de galère de l'ICSN. Tout d'abord Thomas, pour ton humour et tes bons mots à chaque fois tu venais dans notre aile. Il me tarde d'assister à ton entrée dans la fine fleur de la recherche académique française -ou pas-, Vincent que j'ai eu plaisir à revoir après ces années de prépa, tu es toujours aussi drôle et adorable et j'espère que lorsqu'on se recroisera ça n'aura pas changé ! Merci à Thibault pour son sens de l'humour toujours très décalé mais qui tombait à pic, merci à Téo de nous avoir montré qu'on peut avoir 25 ans, faire de la recherche, et fonder une famille, tu es un exemple pour nous tous ! Enfin, je voudrais remercier Yanis et Nawel. Yanis, ça a pu être houleux quelques fois, mais on ne s'en tient pas rigueur. Merci pour ta gentillesse et ta générosité, de m'avoir ramené à bon port de nombreuses fois alors que je ne voulais absolument pas te déranger. Merci pour les conversations super enrichissantes, sur tout et rien, sur nos vies et sur le futur. C'était toujours un plaisir de venir parler avec Vincent -aka mon chouchou- de longues heures. Vous étiez une oreille attentive, et vous avez toujours trouvé les mots -sauf quand la conversation dérivait sur le foot-. Merci à ma Nana pour sa gentillesse, son sourire et ses conseils avisés. Ta bonne humeur est contagieuse, et tu étais toujours là pour tout le monde, tu as toujours pris le temps de faire de la place pour chacun sans aucun jugement. Merci d'avoir été la lumière parmi les ringards.

Remerciements

Je voudrais remercier toutes les personnes que j'ai pu croiser à la salle RMN, au détour d'un couloir, aux soirées CEI. Merci à Gwen, Julie, Morgane, Oriane, Pauline, Vincent, Nicolas, Youssouf, Thomas, Guillaume, Nawel, et j'en oublie très certainement, merci à ces thésards, postdocs, stagiaires qui font vivre ces instituts au-delà de la recherche.

Merci pour tous les fous rires partagés, si je ne devais retenir qu'un mot de cette première année, c'est vraiment le rire, et la transition en fut quelque peu douloureuse. Au début. Puis j'ai rencontré des personnes merveilleuses qui ont continué d'illuminer ces deux dernières années.

Firstly, let's switch to English. When I arrived in the Gasser Group, Anna, James, Joe, Lin Yan, Marta, Patrick, Sarah, Yih Ching and Johannes were there to welcome me. Thank you so much for letting space to be there and to made us feel like we were part of the team. As the year went on we started to bond over some chemistry chats or basically about anything and I had an amazing time speaking with Anna and Sarah in french about the perks on living in Paris and dealing with french people, or listening to Joe's never-ending monologues about his love life. You were so welcoming, fun, and good listeners. It was always a pleasure to spend some times with you guys, and I wish you all the best of luck for the future ! I want to thank my amazing co-PhD labmate Lin Yan, I was so happy to share all of these moments with you, you are such an interesting person, and I wish you all the best for your futur life, your post-doc, your wedding, your futur child, and I hope to see you soon in China. Thanks to Yih Ching and Marta who managed to keep their legendary calm when we were coming to your lab. I am really thankful for the time we spent together. Whenever it was hard, I knew that I would always find an attentive ear in your lab, or just laughing about any tiny inconvenience, and I was so lucky to have you both during these years. I hope that we'll see each other soon. I wish you all the best, you deserve it !

I also got the chance to share some time with wonderful people whether it was with "sharing" our fumehood and talking about food, Lisbon, crocodile dundee, 80's music and noisy neighbours with Harley, Diana, Maria Jose, Niovi, Kallol and Siqui, talking about a soon to be expected child with Cillian, sharing the office and incredible jokes with Joao. Thank you for your kindness and your wiseness during difficult times. You were an amazing support during those last moments.

Before switching back to French, I would like to address a word to the sunshine of the lab, Albert. We were so lucky to have you here during this last year. And I was so happy to stand so close to you everyday. You are a brilliant chemist, always sparkling with ideas, always in a good mood, you managed to turn every twisted situations into a burst of laughter. I am so grateful to count you as my dear friend. You are an amazing person, and I can't wait to see Marta and you in spain, thank you both so much for you support and friendship.

Remerciements

Je souhaiterai remercier du fond du cœur le groupe du Pr Christophe Thomas, et lui-même. Merci à Hugo pour sa gentillesse, son humour, ses dabs endiablés -au cas où, on est plus en 2012-, que ça soit à un créneau RMN ou autour d'un verre, merci d'avoir été mon compagnon de galère, et je te souhaite le meilleur pour la suite. Je voudrais remercier Zarah, I was so lucky to meet you and to share some time with you, your laugh could cheer anyone up. I am really sad that we could not see each other that much this last year, and I hope that you will find a position as great as yourself, and that you'll find the perfect place for you and your family, because you deserve it more than anyone else. Je voudrais ensuite remercier Clément, mon voisin de bureau. J'ai été tellement contente de partager ce bout de chemin avec toi, j'ai toujours été tellement admirative de ta volonté, ton sérieux, ton calme même si tu es un petit nerveux. J'ai toujours adoré programmer la RMN le mardi soir avec toi, c'était notre petite update blagues de Clément et ragots. Et au-delà de ça, c'était un vrai plaisir d'avoir eu ces moments privilégiés, dans l'adversité, et sans ton soutien ça aurait été complètement différent. Je voudrais surtout remercier celle qui est comme ma sœur, Nancy. Tu as vraiment été une des rencontres les plus marquantes de ma thèse et très certainement de ma vie. Tout le monde pensait qu'on se connaissait depuis des années, et on aurait dit que c'était tout comme, on devait être sœur dans une autre vie ! Tu sais déjà tout, mais vraiment merci pour tout, tu es merveilleuse, je te souhaite tout ce que tu désires pour la suite et j'espère que tu arriveras à faire carrière sur TikTok.

Je voudrais remercier Lidie, celle qui déménage plus vite que son ombre. J'ai été si soulagée et heureuse d'avoir quelqu'un avec qui partagé ces moments compliqués sans jamais me sentir coupable, et tu étais toujours là quand ça n'allait pas, pour me rassurer ou me remettre dans le droit chemin. Merci pour tous les déjeuners, les verres, les conversations, les moments qu'on a passés ensemble et qui continueront très certainement. J'espère que tu trouveras une voie aussi parfaite que toi.

Je voudrais ensuite remercier mes camarades de couloir et de bureau, tout d'abord l'inébranlable Pascal. J'ai adoré tous les fous rires qu'on a eus, avec ou sans Clément, car tu n'as pas besoin de second, tu es LE personnage principal. Tu m'écoutais toujours déblatérer et râler en étant bienveillant. Je voudrai souhaiter aussi Lucie pour sa bonne humeur et sa gentillesse, je te souhaite bon courage pour la suite de ta thèse, et j'ai hâte de venir à ta soutenance ! Je tenais à remercier aussi Pablo, Maé, Vincent, Bo, Malaury, Yue, Camille pour les conversations qu'on a pu partager au détour d'un couloir ou à autour d'un verre, j'ai adoré partager ces quelques mètres carrés avec vous, merci pour votre bonne humeur et vos encouragements.

Je voudrais remercier nos petites stagiaires, Marie et Francisca, avec qui j'ai partagées un bout de chemin ces derniers mois. Merci pour votre bonne humeur, vos sourires, et votre volonté. Malheureusement, on n'a pas pu passer beaucoup de moments ensemble, et pas tous agréables, mais j'ai été super heureuse de faire votre connaissance et je sais que le labo est

Remerciements

dans de bonnes mains. Je vous souhaite le meilleur pour la suite de votre thèse, et je ne me fais vraiment pas de soucis pour vous.

Pour finir sur le laboratoire, je voudrais remercier Robin, le roc du Gasser Group. Merci d'avoir été là pendant ces deux dernières années, de m'avoir toujours compris, d'avoir toujours été si bienveillant et compréhensif, tu m'as toujours aidé que ce soit pour un problème au labo ou quand j'avais envie de tout arrêter. Et tu es un si bon conseiller, on a dû éviter une dizaine de drames grâce à toi ces derniers mois. Merci pour les ragots, les plaintes, les fous rires. Je te souhaite le meilleur pour ton avenir et que tu trouves une voie qui te satisfait autant que tu le veuilles, que ça soit dans l'académique, dans le privé ou dans la musique en featuring avec Jul.

Maria, ma voisine de bureau, merci pour ta gentillesse, ton humour, ta bienveillance, quelle chance j'ai eue de passer cette année à tes côtés ! Partager tous ces moments avec toi, le bon, comme le mauvais, les goûters ou les confidences, avec ta sagesse et ton calme à toute épreuve. Tu as toujours su nous rappeler que la vie ce n'était pas juste notre thèse, alors que tu venais de commencer, tu avais déjà tout compris. Je te souhaite le meilleur pour la suite de ta thèse et que tu prennes confiance en toi, tu le mérites amplement.

Enfin, je souhaiterais remercier Lisa et Ivanna, les deux petites fées du laboratoire. J'ai été extrêmement chanceuse d'avoir pu partager cette dernière année avec vous. Je pense que ça a été la plus compliquée à gérer d'un point de vue émotionnelle, et vous avez toujours accepté et été de mon côté sans l'ombre d'une hésitation. Merci pour de m'avoir soutenue et défendue alors que j'étais très certainement en tort. Merci d'avoir accepté mes coups de sangs et mes larmes, ou d'avoir toujours été partantes pour un moment de folie. Vous avez été -et êtes actuellement- les labmates parfaites, et j'ai hâte qu'on passe plus de temps ensemble en dehors du labo pour parler des updates personnelles ! Lisa je te souhaite le meilleur pour ta future carrière académique, les étudiants auront de la chance de 'avoir comme futur MCR ! Ivanna, j'ai hâte de te voir à la tête de ton équipe, gérer des projets d'une main de maître -ou de cavalière-.

Merci infiniment à tous pour votre soutien infaillible, amitié, écoute, gentillesse, cette thèse a laissé une empreinte indélébile sur ma vie, merci d'en faire partie. C'était un honneur pour moi de faire votre connaissance. Je n'oublierai jamais tout ce que vous avez fait, et je ne pourrai jamais vous oublier non plus.

Je souhaiterai remercier ceux qui font parties de ma vie ces dernières années. Merci à Charlotte, Elodie, Emma et Fiona pour les moments privilégiés qu'on a pu passer alors qu'on était complétement démoralisées et qu'on passe encore à l'heure actuelle, je pense aussi à Marine, Camille, Vincent, Quentin -même si tu restes injoignable 24/24-, Bij, Clémence avec qui on a partagé un appart pendant la meilleure semaine de notre vie à Vincennes, Marion ma super colloc qui me manque, mes profs de prépas qui m'ont fait comprendre que je valais mieux que ce que je pensais et que le sabotage n'était pas une option ni une solution. Merci

Remerciements

pour tout, j'ai été tellement chanceuse de croiser votre route et de voir qu'on continue un bout de chemin ensemble pour certains.

Puis, je voudrais remercier mes super copines de Chimie Paris, mon petit cocon quand tout va mal. Aurélie tu es certainement un des personnes les plus réfléchies, posées, droites, généreuses que je connaisse, tu es toujours si bienveillante et je sais que je peux toujours te parler sans que tu me juges, et merci de me gronder quand tu vois que je fais n'importe quoi. Je voudrais remercier Alex qui est désormais au Canada, merci pour tout grand fou, ton sens de l'humour, ta persévérance, j'ai hâte de venir te voir à Montréal ! Eloïse, mon scorpion préféré, merci pour ta franchise, ton humour, tes conseils et ton soutien. J'ai toujours admiré ton sérieux et ta volonté, et je t'admire encore plus au vu de cette dernière année, tu es impressionnante et tu nous inspires tous. Maëva et son calme légendaire, la force tranquille, tu es littéralement un pilier de ce groupe, tu ne vacilles jamais, tu sais toujours trouver les mots justes, et je trouve qu'on ne parle pas suffisamment de ton incroyable gentillesse. Marianne, merci pour ton soutien que ça soit de l'autre côté de la Manche ou à Châtelet, merci pour tous les fous rires, les soirées passées à refaire le monde, je sais que je vais toujours passer un moment inoubliable quand on est ensemble. Et Marianne, merci pour tous les moments qu'on a passé devant la fac d'Orsay et en dehors, merci d'avoir été toujours là quand ça n'allait pas, de toujours savoir comment nous remonter le moral et de toujours prendre le temps d'écouter et rassurer quand ça ne va pas. Je voudrais remercier aussi Adèle, je suis tellement contente d'avoir fait ta connaissance à Chimie Paris et que ça continue en dehors, je suis tellement soulagée qu'on se soit retrouvées, et j'ai hâte de la suite ! Sofia, merci pour ces balades sur le parvis de la Défense, et tous les moments qu'on continuera de partager ensemble. Je voudrais aussi remercier mon cousin/futur beau-frère Ersan, l'unique Nao, Michel Minier, Amina, Sarah, et mon frère Nicolas, vous croiser dans les couloirs ou dans le quartier latin était toujours un vrai plaisir ! Merci à Mathilde d'avoir été une véritable bouffée d'air frais cette dernière année, tu étais toujours là quand ça n'allait pas, j'ai été honorée de faire ta connaissance cette dernière année, et de faire cette reconversion avec toi. Merci à Alexandra pour les dates sushis en espérant qu'il y'en aura d'autres à venir.

Grâce à Chimie Paris, j'ai eu l'immense chance de rencontrer Solange et Pablo en Angleterre. Vous avez rendu mon expérience là-bas inoubliable et magique, et je ne saurai vous exprimer toute ma gratitude. Je suis encore plus touchée de me dire que votre amitié dépasse les frontières. Solange, merci de m'avoir pris sous ton aile et de m'avoir épaulé pendant ces 6 mois (pour tes corrections sur ce manuscrit de thèse aussi), même si c'était pendant une courte durée c'était vraiment très intense, et je suis nostalgique de nos allers retours à Londres sans Pablo... Je vous souhaite le meilleur pour la suite, je croise les doigts pour le voyage au Japon et accessoirement le mariage, vous me manquez -surtout Solange- et il me tarde de vous revoir !

Remerciements

A l'écriture de ces lignes, je réalise que j'ai la chance d'être entourée de personnalités fortes, brillantes, et généreuses, qui m'inspirent à devenir une meilleure personne.

Et je voudrai plus particulièrement remercier celles qui m'épaulent au quotidien. Mes parents, d'abord, pour l'éducation que j'ai eu la chance de recevoir, leur patience, leur tolérance et leur amour. Merci d'avoir encouragé cette reconversion et de ne m'avoir jamais jugé à ce sujet. Je voudrais également remercier mon père d'agrandir notre famille, grâce à Elodie, que je voudrais remercier pour son soutien, sa franchise à toute épreuve et son humour. J'imagine que se retrouver avec trois grands enfants n'a pas dû être des plus aisées, mais tu as toujours su nous fédérer autour de la seule valeur qui est importante, l'amour de son prochain. Et quelle meilleure preuve d'amour que l'apparition dans nos vies de nos trois petits frères ? J'espère pouvoir discuter avec vous de tout ça quand vous serez tous les trois en mesure de comprendre ce manuscrit, Paul, Louis et Thomas. Vous avez chamboulé nos vies de la meilleure des manières, et je me réjouis des années à venir. Je voudrai remercier mon père d'avoir été là ces dernières années, malgré la distance. Je sais que tu as toujours fait de ton mieux, et que tu as toujours pensé à nous et à notre bonheur.

J'aimerai aussi remercier, surtout, mon petit frère et ma petite sœur, Baptiste et Clémence. Chaque jour, je ne cesse de m'émerveiller devant votre courage, votre résilience et votre ambition. Grandir et évoluer à vos côtés me fait réaliser que j'ai une famille merveilleuse que je ne changerai pour rien au monde. Je suis tellement fière de vous, et j'ai hâte de voir ce que l'avenir vous réserve, mais je sais qu'on sera toujours ensemble, dans l'adversité ou les moments de joie. Finalement, je voudrais remercier ma maman, j'aurai tellement de choses à dire que je ne sais par où commencer. Merci d'être toujours là, quel que soit l'heure ou l'endroit. Merci d'écouter mes silences, de comprendre ma pudeur et d'accepter mes humeurs. Je ne sais pas où j'en serais sans toi. Dooset daram. Je voudrais remercier ma famille de l'autre côté de l'Atlantique, mes tantes, Orchidée et Ziba, mon oncle Massoud, et mes cousins, Alex et Angie. J'ai hâte de pouvoir passer plus de temps avec vous ces prochaines années, et seulement pour des bons moments.

Et je ne peux terminer ces remerciements sans avoir une pensée pour mes grands-parents, qui auraient très certainement adoré faire partie de ce voyage. Que ça soit pour des interludes culturels ou en Bretagne, ou tout simplement pour avoir fait partie intégrante de mon éducation dès le plus jeune âge. Merci pour tous ces moments passés ensemble. Je ne vous oublie pas, promis. Plus particulièrement, je pense à mon grand-père qui se serait réjoui d'assister à cette soutenance, lui qui était si fier de son doctorat. Tu m'as élevée comme ta propre fille, et je pense que tu aurais été plus heureux que quiconque ce vendredi de septembre. Mais je sais qu'on discutera de tout ça bien plus tard.

Merci pour tout, depuis toujours, je vous aime.

Remerciements

Table des matières

Table des matières

Table des matières	
Table des matières	3
Formules chimiques & Abréviations.....	7
Introduction	13
Chapitre I : Les ynamides : généralités et principales voies de synthèses.....	19
I. Les ynamides : définition.	19
II. Synthèse des ynamides.....	21
1. Obtention de la triple liaison par élimination.....	21
2. Synthèse par alcynylation.....	27
3. Alcynylation à partir de <i>gem</i> -dibromoalcènes	32
4. Alcynylations à partir d'autres alcynes	33
III. Références bibliographiques.....	36
Chapitre II : Générations de céténimines et réactivités vis-à-vis de dipôles classiques.	41
I. Etat de l'art.....	41
1. Générations de céténimines.....	41
2. Applications en cycloaddition	46
II. Générations de céténimines et applications en cycloaddition	47
1. Utilisations de nitrones et nitriles oxide.....	47
2. Utilisations d'hydrazones	54
III. Conclusion	64
IV. Références bibliographiques.....	65
Chapitre III : Synthèse et réactivité des métallocényl-ynamides.	69
I. Etat de l'art.....	69
II. Synthèse de ferrocényl-ynamides.....	70
1. Synthèse des amides.....	70
2. Synthèse des ynamides.....	73
III. Réactivité des ferrocényl-ynamides.....	90
1. Etude de la réactivité en électrosynthèse.....	90

2.	Etude de la réactivité en synthèse organique	93
3.	Réactivité dans l'hexafluoroisopropanol	121
4.	Post-fonctionnalisation de l'ansa-ferrocène 77	127
5.	Conclusion.....	128
IV.	Références bibliographiques.....	129
Chapitre IV : Activation photochimique des ynamides, générations de radicaux <i>N</i> -centrés. .		133
I.	Hypothèse de départ.....	133
II.	Etat de l'art	134
1.	Génération de radicaux <i>N</i> -centrés.....	135
III.	Synthèse d'ynamides activables par voie photochimique.....	138
1.	Choix du motif photolabile : synthèse d'ynethiohydroxamides	138
2.	Réactivité de l'ynamide 113b en synthèse photochimique.....	146
3.	Conclusion.....	150
IV.	Activation photo-catalytique : liaison N-O.....	150
1.	Synthèse d'un motif phénoxy-carbamate	151
3.	Synthèse d'un motif <i>N</i> -benzoyloxy.....	155
V.	Etude de la réactivité d'ynamides et applications en photocatalyse.	168
1.	Hypothèses de départ sur la réactivité de l'ynamide.....	168
2.	Méthodes de générations du radical <i>N</i> -centrés.	169
3.	Discussions et résultats	171
VI.	Conclusion	197
VII.	Références bibliographiques.....	198
Conclusion et perspectives.		201
Partie Expérimentale.....		205
Bibliographie		281

Formules chimiques & Abréviations

Formules chimiques & Abréviations

A	Ampère
Ac	Acétyle
Acr	Acrylidinium
Alk	Alkyle
Ar	Aryle
aq.	Aqueux
atm.	Atmosphère
Bn	Benzyle
Boc	<i>tert</i> -Butyloxycarbonyle
bpy	bipyridine
Bu	Butyle
cat.	Catalytique
Cbz	Carbazole
CHD	Cyclohexadiène
CN	Carbonitrile
Cp	Cyclopentadiène
CTP	Catalyse par transfert de charge
Cy	Cyclohexyle
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
DCC	Dicyclohexylcarbodiimide
DCM	Dichlorométhane
DIPA	Diisopropylamine
DIPEA	<i>N,N</i> -Diisopropyléthylamine
DMAP	4-(<i>N,N</i> -Diméthylamino)pyridine
DMEDA	1,2-diméthyléthylènediamine
DMF	<i>N,N</i> -Diméthylformamide
DMI	1,2-diméthylimidazole
DMSO	Diméthylsulfoxyde
dtbbpy	4,4-Di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-dipyridyle
E2	Élimination d'ordre 2
E	Electrophile
e⁻	Électron

EBX	Alcynyl-1,2-benziodoxol-3(1 <i>H</i>)-one
éq.	Équivalents
ESI	Electrospray ionization
Et	Éthyle
Fc	Ferrocèneyle
GEA	Groupement électro-attracteur
GP	Groupement protecteur
h	Heure
HAT	Transfert d'atome d'hydrogène
HE	Ester de Hantzsch
HFIP	Hexafluoroisopropanol
HMDS	Héxaméthylidisilazane
HRMS	Spectrométrie de Masse Haute Résolution
i	intensité
<i>i</i>-Bu	Isobutyle
<i>i</i>-Pr	Isopropyle
j	Jours
LED	Diode électroluminescente
<i>m</i>	<i>Méta</i>
M	Mol/L
M. O.	Micro-ondes
Me	Méthyle
Mes	Mésylate
min	Minute
Ms	Méthanesulfonyle
MS	Tamis moléculaire
MTBE	Méthyl <i>tert</i> -butyl éther
NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
<i>n</i>-BuLi	<i>n</i> -butyllithium
<i>n</i>-Hex	<i>n</i> -hexyle
Ns	4-nitrobenzènesulfonyle
Nu	Nucléophile
<i>o</i>	<i>Ortho</i>
OMe	Méthoxyle
<i>p</i>	<i>Para</i>

PC	Photocatalyseur
Ph	Phényle
PhLi	Phényllithium
PIDA	(Diacétoxyiodo)benzène
PIFA	Bis[(trifluoroacétoxy)iodo]benzène
PMB	Para-méthoxybenzyle
PMP	Para-méthoxyphényle
ppy	phénylpyridine
Pr	Propyle
PTOC	<i>N</i> -hydroxypyridine-2-thione carbamate
Pyr	Pyridine
quant.	Quantitatif
Rdt	Rendement
RMN	Résonance magnétique nucléaire
RPE	Résonance Para-Electronique
SET	Single electron transfer
S_N2	Substitution nucléophile d'ordre 2
S_NAr	Substitution nucleophile aromatique
T	Température
TA	Température ambiante
<i>t</i>-Bu	<i>tert</i> -Butyle
<i>t</i>-BuLi	<i>t</i> -butyllithium
TBAF	Fluorure de tétrabutylammonium
TBAHS	Sulfate d'hydrogène de tétrabutylammonium
TC	Thiophène-2-carboxylate
TCE	Trichloroéthylène
TEMPO	(2,2,6,6-Tétraméthyl-pipéridin-1-yl)oxyle
TES	Triéthylsilyle
Tf	Trifluorométhylsulfonate
TFA	Acide trifluoroacétique
Tfoc	2,2,2-trifluoroéthylcarbamate
THF	Tétrahydrofurane
TIPS	Tri(isopropyl)silyle
TMP	2,2,6,6-tétraméthylpipéridine
TMS	Triméthylsilyle

Tol	Tolyle
Troc	2,2,2-trichloroéthylcarbamate
Ts	4-toluènesulfonyle
TTOC	<i>N</i> -hydroxythiazolinthione carbamate
V	Volt
W	Watt

Introduction

Introduction

La synthèse de molécules possédant des propriétés, des activités ou une structure bien définie est un combat de tous les jours dans le domaine de la chimie organique. Construire et imaginer des édifices structuraux innovants et réactifs, tels sont les enjeux auxquels nous nous devons de répondre. L'essor de nouveaux outils synthétiques a permis d'apporter des solutions dans des domaines transverses et également d'accéder à de nouveaux pans de la chimie moléculaire. Repenser la chimie développée depuis des années à travers le prisme de l'innovation est actuellement au cœur des recherches des organiciens, par exemple par l'emploi de méthodes auparavant délaissées telles que la photochimie ou l'électrochimie.

Les ynamides représentent un type de synthon très intéressant sous plusieurs aspects pour la chimie organique. Caractérisés par un alcyne polarisé par la présence d'un atome d'azote, leurs réactivités sont variées et modulables. Ceux-ci permettent d'accéder à une large gamme de produits et ainsi de constituer des bibliothèques impressionnantes de molécules. Que ce soit en chimie radicalaire, *via* des cycloadditions ou par le biais de métaux, l'étude des ynamides est un domaine largement établi et étudié, et qui est toujours d'actualité. Par exemple, au sein de notre laboratoire, l'utilisation de ces blocs fonctionnels a trouvé des applications en chimie médicinale en permettant la synthèse de molécules hétérocycliques originales. Plus particulièrement en conduisant, *via* la génération *in situ* d'une espèce céténimine hautement réactive, à l'obtention d'inhibiteurs de β -lactamase, afin de contribuer à la lutte contre l'antibiorésistance. La génération de céténimines par activation thermique, et grâce à l'intermédiaire d'une base, ainsi que l'application de ces molécules hautement actives en cycloadditions a été un des objectifs discutés dans ce manuscrit.

Les généralités sur leur réactivité et les principales voies de synthèses des ynamides, dans lesquelles l'étape clef est l'introduction de la triple liaison, mises en place lors des différents projets sont décrites dans le premier chapitre de ce manuscrit.

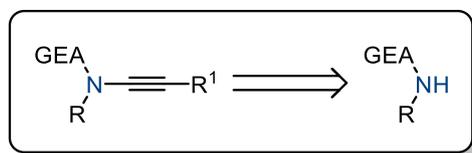


Schéma 1 : Synthèse d'ynamide à partir des précurseurs choisis

Puis, la génération et la réactivité de céténimines à partir d'ynamides en conditions basiques a été approfondie et les résultats obtenus sont détaillés dans le second chapitre. La méthode développée dans notre laboratoire, et les diverses tentatives de cycloadditions avec plusieurs dipôles y sont en particulier discutées.

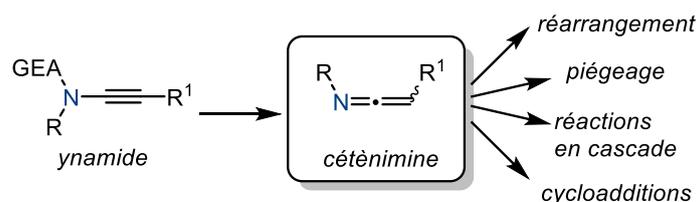


Schéma 2 : générations de céténimine et applications en synthèse organique

Le problème soulevé durant cette étude a concerné les méthodes de générations de ces intermédiaires réactionnels. En effet, l'utilisation de conditions réactionnelles dures, à haute température, en présence d'une base forte, a posé soucis dans la compatibilité entre la génération d'une espèce active et la stabilité des dipôles introduits. Et la synthèse d'hétérocycles initialement envisagée s'est alors avérée plus compliquée que prévu. Pour autant, chercher des dipôles suffisamment robustes pour résister aux conditions réactionnelles imposées revenait à contourner les obstacles qui se sont dressés. Et ce qui serait considéré comme un frein pour l'aboutissement de ce projet nous a amenés à en repenser les contours.

Ainsi, en nous inspirant des avancées et découvertes actuelles, nous avons voulu transposer la chimie des ynamides dans le domaine de la photocatalyse et de l'électrochimie, en imaginant de nouveaux ynamides. Des ynamides possédant des groupements activables par des méthodes électrochimique et photochimique ont été pensés, étudiés et synthétisés. Le cœur de ce projet a donc consisté en l'étude et la mise en pratique des différentes voies de synthèses mises à notre disposition dans la littérature pour l'obtention de ces nouveaux ynamides. Une fois ces ynamides en main, nous avons alors étudié leur réactivité et développer plusieurs méthodologies de synthèse.

Notre premier objectif a consisté en l'introduction de groupements métallocényles, plus particulièrement ferrocényles au sein de la structure des ynamides. L'étude, la caractérisation, et l'utilisation de ces ynamides en synthèse organique est détaillée dans le chapitre III.

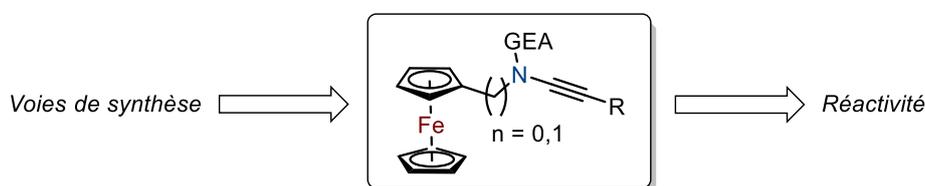


Schéma 3 : synthèse des ferrocénylynamides et réactivité

Enfin, l'introduction de groupements photolabiles, directement ou indirectement (via l'intervention d'un photocatalyseur), a finalement été envisagée. Plus particulièrement, l'élaboration de groupements protecteurs suffisamment stabilisants pour la structure de l'ynamide a été étudiée. La génération de radicaux *N*-centrés à partir de ces ynamides a par la suite été mise en place.

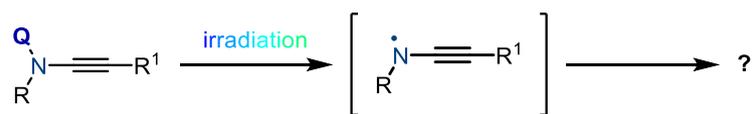


Schéma 4 : génération d'un radical N-centré à partir d'ynamides

Les résultats de cette étude sont rassemblés dans le chapitre IV.

Chapitre I :

Les ynamides : généralités et principales voies de synthèses

Chapitre I : Les ynamides : généralités et principales voies de synthèses

I. Les ynamides : définition.

Les ynamides sont une famille de molécules caractérisées par une fonction alcynyle hautement polarisée, grâce à la présence d'un atome d'azote. Afin d'assurer la stabilité de la structure, celui-ci est généralement substitué par un groupement électroattracteur, faisant également office de groupement protecteur (Figure 1).^[1]

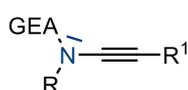


Figure 1 : Structure générale des ynamides

Ces molécules sont regroupées en plusieurs catégories, selon nature du groupement électroattracteur choisi. Une large variété d'ynamide a été explorée et synthétisée ces dernières années, allant de groupements protecteurs simples comme des sulfonamides, à des oxazolidinones comportant un centre stéréogène comme auxiliaire chiral (Figure 2).

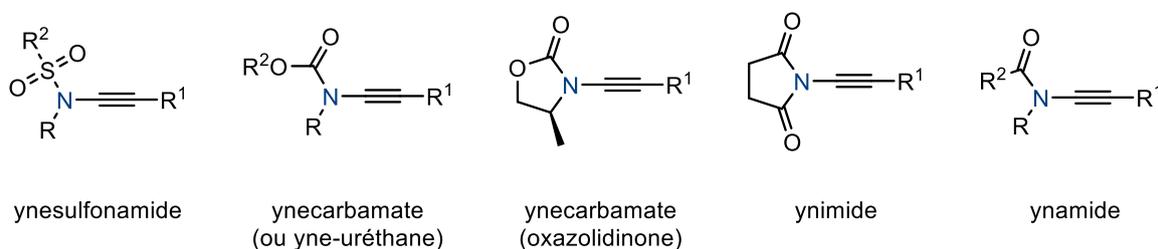


Figure 2 : Différents types d'ynamides synthétisés dans la littérature

Ces groupements, plus ou moins électroattracteurs, permettent ainsi de stabiliser l'ynamide, plus particulièrement, le doublet non liant porté par l'atome d'azote. Cette stabilisation favorise l'équilibre vers l'existence de l'ynamide vis-à-vis de la forme céténimium (Schéma 5). Néanmoins, l'écriture de la forme céténimium révèle la présence d'un carbone électrophile en position α , ainsi que d'un pôle nucléophile en β .

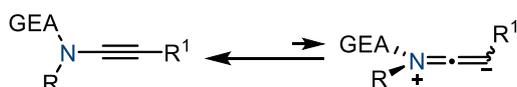


Schéma 5 : équilibre entre la forme ynamide et la forme céténimium.

Cette polarisation de la triple liaison permet une large gamme de réactivité des ynamides, qui sont employés dans de nombreux types de réactions. Diverses revues ont détaillé la réactivité

des ynamides.^[1,2] Parmi celles-ci, la synthèse asymétrique,^[3] la synthèse d'hétérocycles,^[4] les réactions en conditions acides,^[5] anioniques,^[6] radicalaires^[7] ou encore *via* l'intermédiaire de céténimines^[8] ont été étudiées en détail. Quelques exemples illustrant la large gamme de produit accessibles à partir des ynamides sont rassemblés dans le Schéma 6.

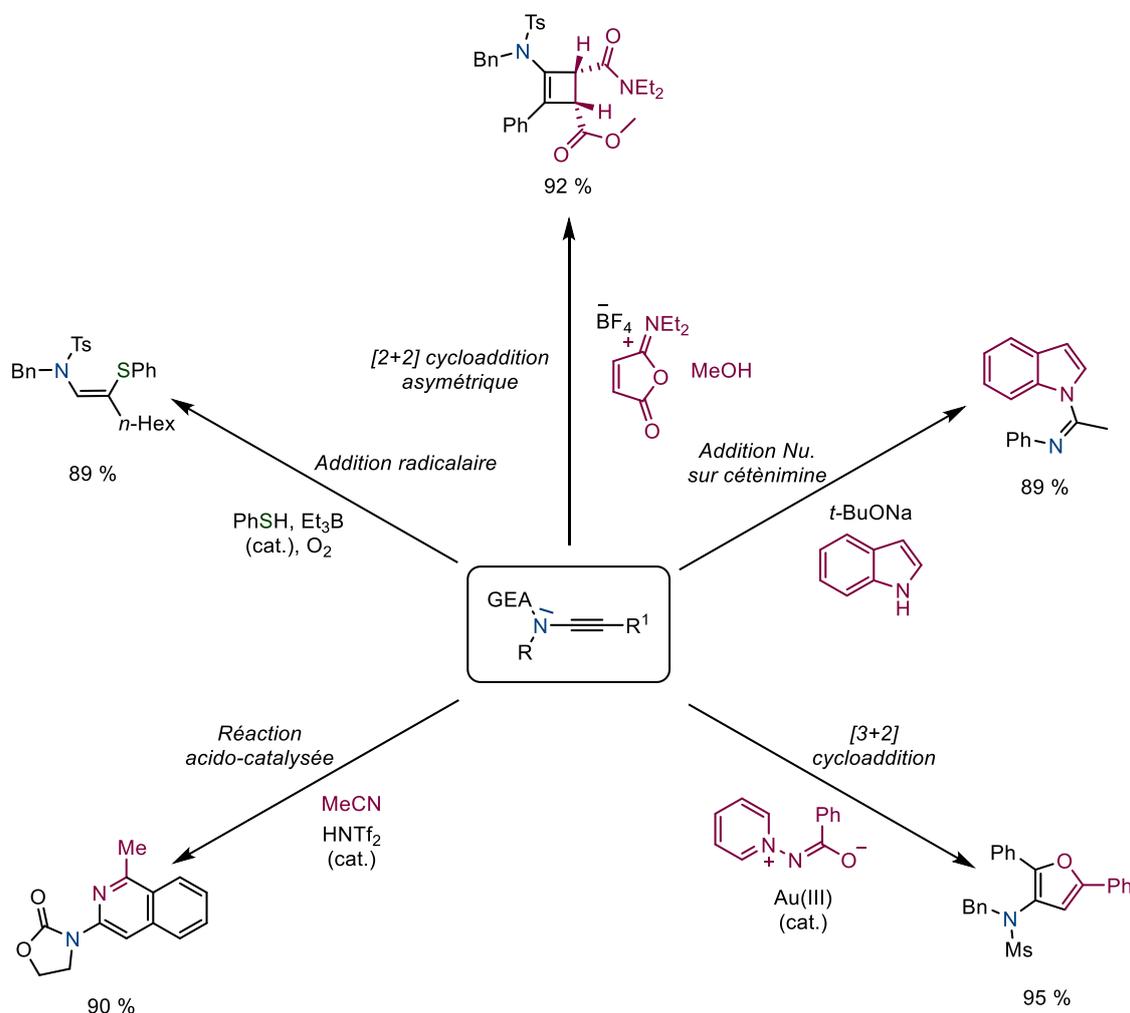


Schéma 6 : quelques réactivités des ynamides.

Les ynamides étant largement employés en synthèse organique, développer des méthodes de synthèses robustes et efficaces s'est révélé être une nécessité. Ces dernières années, les chimistes ont relevé le défi, et mis au point des synthèses d'ynamides spécifiques à chaque groupement protecteur et/ou groupement en position terminale choisis.

Il nous a semblé que malgré la richesse des composés ainsi accessibles, ces stratégies restaient en quelques sorte limitées par la nature de substituants présents sur l'atome d'azote. Pour accroître encore cette diversité nous avons dû faire appel à l'ensemble de la littérature existante sur ce point. Ainsi, les méthodes principales de synthèse d'ynamides, utilisées tout au long de ce manuscrit, sont rassemblées dans ce chapitre. De nombreuses revues les ayant

détaillées, nous avons repris celles déjà décrites par Evano et Hsung,^[1,2] que nous avons complété par les méthodes plus récentes développées ces dernières années.

II. Synthèse des ynamides.

1. Obtention de la triple liaison par élimination

1.1. Première synthèse d'ynamides

La première synthèse des ynamides a été décrite en 1972 par Viehe.^[9] L'éthynylurée **4** est obtenue à partir d'acétamide **1**, réagissant sur les sels de chlorure de *N*-dichlorométhylène-*N,N*-diméthylammonium. Puis après hydrolyse de l'aminium **2**, et élimination du chlorure à partir d'une base forte, *t*-BuOK, l'ynamide **4** est synthétisé (Schéma 7).

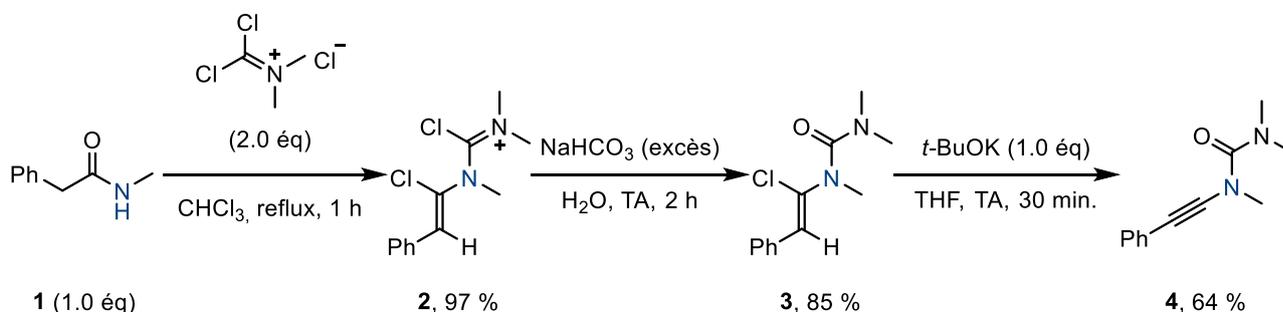


Schéma 7 : première synthèse d'ynamide par élimination selon Viehe.^[9]

1.2. Synthèse par élimination de chloroénamides

La synthèse d'ynamide par élimination se déroule en deux étapes. Dans un premier temps, la synthèse d'un énamide (poly)chloré est réalisée. Puis par élimination des chlorures, la triple liaison est formée et l'ynamide est synthétisé. Les méthodes d'éliminations ont évolué au fur et à mesure des années. Au départ, les trichloro-énamides ont été employés, puis les dichloro-énamides ont permis l'obtention d'ynamide. De la même manière, la variation des groupements en position terminale s'est considérablement améliorée, permettant la synthèse de l'ynamide vrai ou diverses fonctionnalisations à partir des dérivés di-chlorés.



Schéma 8 : obtention d'ynamides à partir de dérivés d'énamides chlorés.

Les différentes voies de synthèse des ynamides selon cette stratégie sont regroupées selon le substrat de départ utilisé pour la réaction d'élimination.

Synthèse d'ynamide à partir de N-trichloroéthylènes

En 1994, Zemlicka s'est inspiré de la méthode découverte par Viehe en 1972, en employant des substrats *N*-trichloroéthyléniques.^[10] La thymine déprotonée par NaH a réagi sur le tétrachloroéthylène afin d'obtenir le dérivé *N*-(trichlorovinyl)thymine **5**. Puis l'élimination de **5**, grâce à l'utilisation de quatre équivalents de *n*-BuLi a permis de synthétiser l'ynamide vrai **6** avec un rendement de 51 % (Schéma 9).

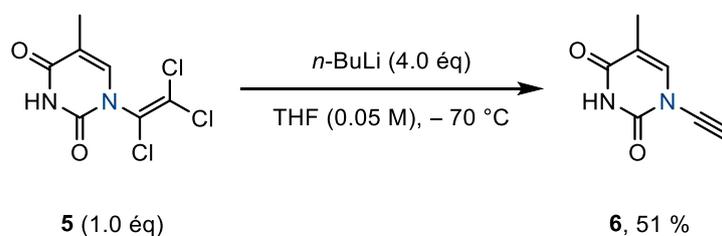
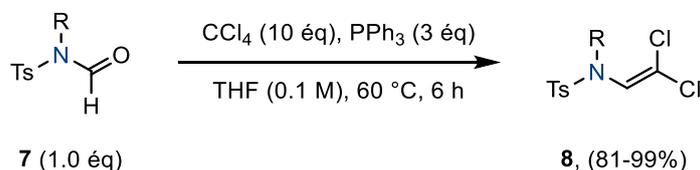


Schéma 9 : Synthèse d'ynamide terminal selon Zemlicka.

Considérant les faibles rendements de la synthèse des *N*-(trichlorovinyl)éthylènes, ainsi que la toxicité du tétrachloroéthylène, il était nécessaire d'améliorer d'avantage ces méthodes de synthèse par élimination. Celles-ci ont donc évolué vers des méthodes plus générales quelques années plus tard. La synthèse d'intermédiaires dichlorés, les β,β -dichloroénamides d'une part et les 1,2-dichloroénamides de l'autre, ont permis d'accéder à un large panel d'ynamide.

Synthèse d'ynamide à partir de β,β -dichloroénamide

L'utilisation de substrats de type β,β -dichloroénamide pour la synthèse d'ynamide a été développée par Brückner dans les années 2000. La synthèse de ces intermédiaires a été réalisée à partir du formamide. Grâce à un traitement à la triphénylphosphine (PPh_3) et au tétrachlorométhane (CCl_4), la réaction de type Ramirez a permis de synthétiser le dérivé *gem*-dichloroénamide (Schéma 10).^[11,12]

Schéma 10 : synthèse de β,β -dichloroénamide.

La synthèse d'ynamide lithié **9** à partir de ces dérivés a été exécutée grâce à l'emploi de deux équivalents de *n*-BuLi, *via* un réarrangement de type Fritsch-Buttenberg-Wiechell (Schéma 11). Dans un premier temps, le premier équivalent de base a permis l'échange lithium-chlore de **8**, et l'intermédiaire **A** a été obtenu. Puis l'élimination du chlorure de lithium a conduit à l'obtention du carbène **B**. Enfin, par migration 1,2 de l'hydrogène en position *alpha* vers la

position terminale de l'ynamide, suivi de la déprotonation par le deuxième équivalent de *n*-BuLi, l'ynamide lithié **9** a été généré dans le milieu.

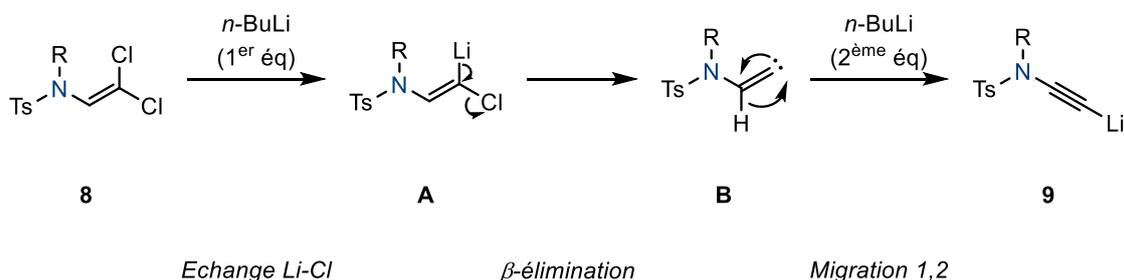


Schéma 11 : Mécanisme générale de l'obtention d'ynamide lithié **9** à partir de β,β-dichloroénamide.

Conditions de réaction : *n*-BuLi (2.2 éq, 1.6 M dans hexane) ajouté à une solution de **8** (1.0 éq) dans THF (0.2 M) à -78 °C.

A partir de cet ynamide lithié **9**, différents types d'ynamides (**10**) ont pu être obtenus. L'hydrolyse simple des ynamides lithiés a abouti à l'obtention de l'ynamide vrai, selon la méthode de Brückner. Saá s'est inspiré à plusieurs reprises de cette stratégie de génération d'ynamides, et a développé des méthodes de fonctionnalisations de la position terminale de l'ynamide. D'abord, en 2004, par une transméallation avec un bromure de zinc, engagé dans un couplage de Negishi,^[13] puis en 2007,^[14] par piégeage avec des espèces électrophiles (Schéma 12).

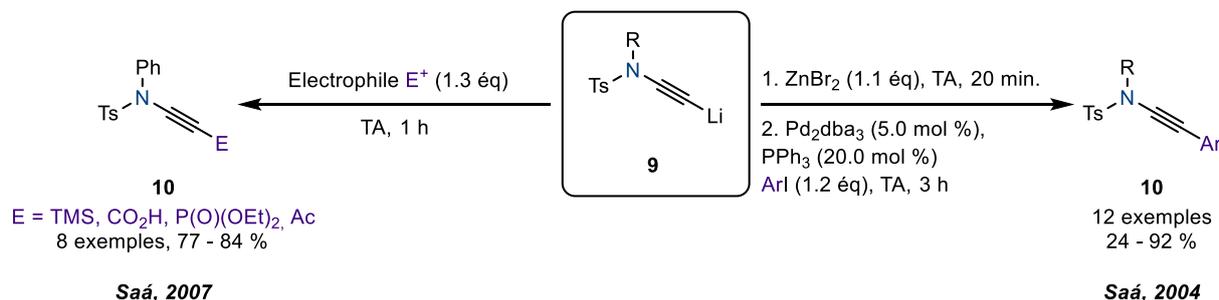


Schéma 12 : fonctionnalisation d'ynamide en position terminale selon Saá.

En 2005, Cossy s'est rapproché de la stratégie organométallique de Saá, et a mis au point sa méthode de synthèse en intervertissant l'étape de couplage et d'élimination.^[15] En effet, la procédure a décrit un couplage de Suzuki-Miyaura sur le dérivé dichloré **8a** permettant l'obtention du chloro-énamide **11a**. Puis, celui-ci a subi une élimination par le biais d'une base (LiHMDS). Huit ynamides ont ainsi été isolés avec d'excellents rendements, allant de 50 à 89 % (Schéma 13).

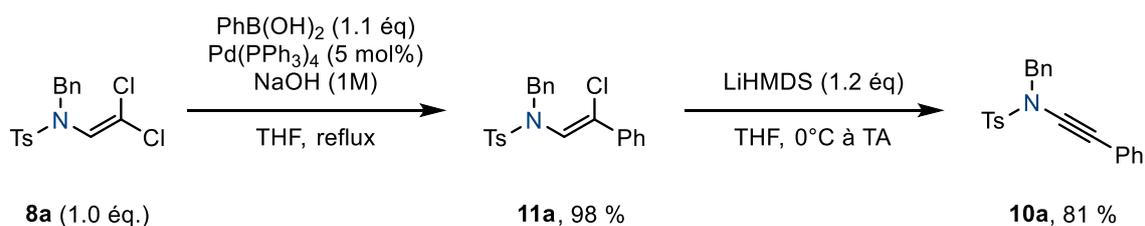


Schéma 13 : Synthèse du *N*-benzyl-4-méthyl-*N*-(phényléthynyl)benzènesulfonamide **11** selon Couty *et al.*

Cependant, ces méthodes ont été adaptées seulement pour des précurseurs où l'atome d'azote était substitué par un tosyl et un groupement aromatique ou alkyle peu encombré. En outre, ces méthodes de fonctionnalisation ont limité quelque peu le choix des groupements à introduire en position terminale. Par la suite, d'autres méthodes ont été développées afin de pallier ce manque de diversité.

Synthèse d'ynamide à partir de N-1,2-dichloroénamide

En 2015, Anderson a imaginé une méthode d'élimination d'1,2-dichloroénamides, sans déprotonation de l'amide **12**, par génération *in situ* d'un synthon hautement réactif.^[16] Grâce au traitement basique du trichloroéthylène (TCE), le dichloroacétylène **A** a été généré *in situ* dans le milieu réactionnel. Par la suite, l'amide **12** a réagi sur **A**, et l'1,2-dichloroénamide **13** a été obtenu (Schéma 14). Grâce à cette méthode, de nombreux substrats, y compris peu nucléophiles, ont pu réagir, avec une très bonne tolérance vis-à-vis de différents groupements sur l'atome d'azote. Par exemple, des noyaux indoliques ont permis d'accéder au composé **13b** avec un rendement de 79 %, ou bien des oxazolidinones, comme le composé **13c**. De même, la synthèse d'autres 1,2-dichloroénamides a été réalisée *via* l'addition de carbamates, par une méthode adaptée en catalyse par transfert de phase à l'aide du sulfate de tétrabutylammonium (TBAHS).

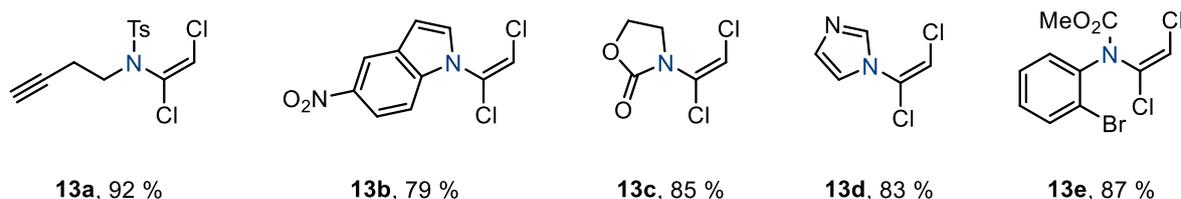
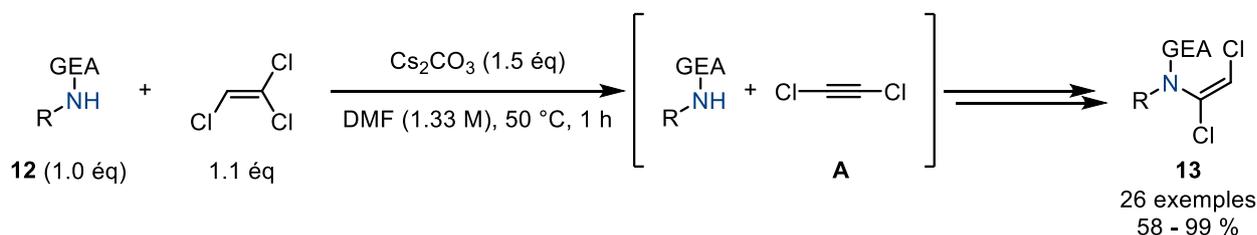


Schéma 14 : Synthèse d'1,2-dichloroénamide selon Mansfield *et. al.*

A partir du dérivé dichloré **13**, la génération contrôlée et quantitative de l'intermédiaire lithié **14** a été obtenue grâce à l'utilisation de 2,2 équivalents d'une solution de PhLi (1.6 M dans de l'hexane) à -78°C (Schéma 15).

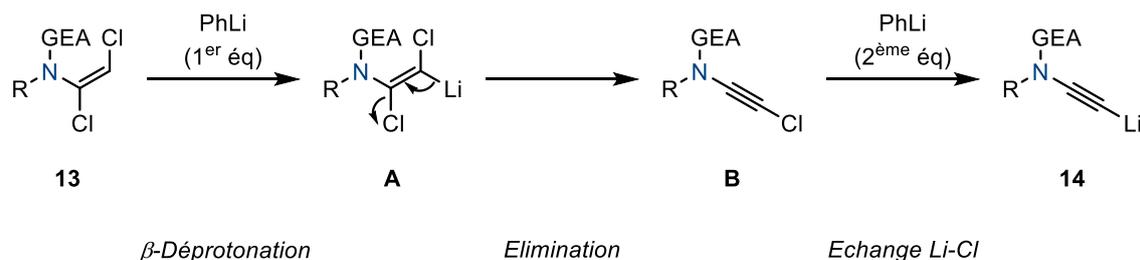
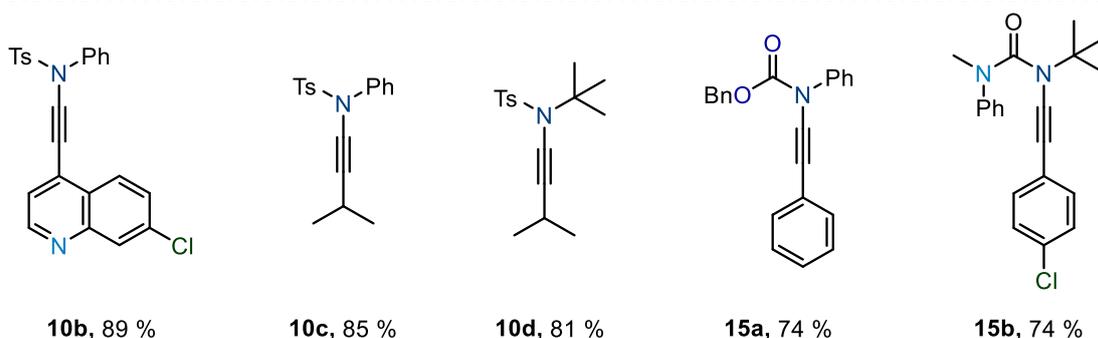
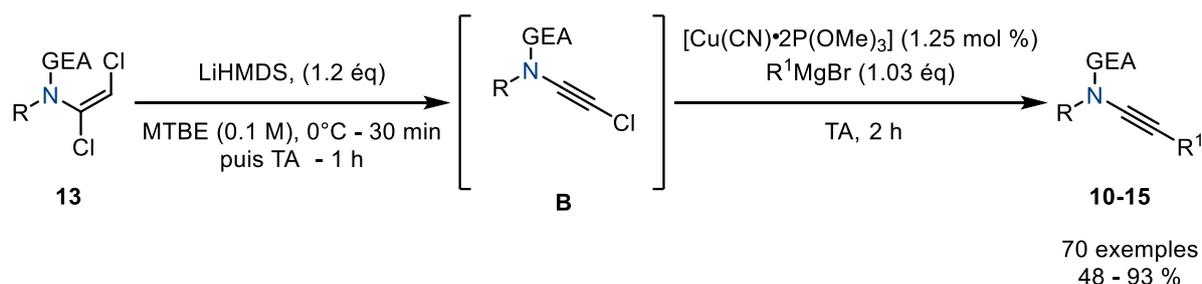


Schéma 15 : Mécanisme de l'obtention de l'ynamide lithié **14**. Conditions de réaction : PhLi (2.2 éq, 1.6 M dans hexane) ajouté à une solution de **13** (1.0 éq) dans THF (0.1 M) à -78°C .

Le mécanisme s'est déroulé en trois étapes, dans un premier temps, l'intermédiaire lithié **A** est engendré par déprotonation du 1,2-dichloroénamide **13**. Puis, l'élimination d'un premier chlore (pour donner du LiCl) a permis l'accès à l'ynamide chloré **C**, qui par la suite a subi un échange Li-Cl *via* le deuxième équivalent de PhLi introduit. A partir de l'ynamide lithié **14**, Anderson a pris exemple sur les travaux de Saá, décrits Schéma 12 page 23, pour fonctionnaliser la position terminale de l'ynamide. Une hydrolyse par le biais d'espèces électrophiles ou un couplage de Negishi ont donc été développés. Mais le couplage de Negishi a été quelque peu limitant, seuls des groupements de types aryles ont pu être introduits en position terminale.

Alors, en 2019, Mansfield *et. al.* ont développé une méthode robuste et efficace de synthèse d'ynamides fonctionnalisés en position terminale, grâce à une méthode différente de couplage croisé (Schéma 16).^[17] En utilisant seulement 1,2 équivalents de base lithiée, ici le bis(triméthylsilyl)amidure de lithium (LiHMDS), l'ynamide chloré **B** a été généré dans le milieu. Puis, celui-ci a été engagé dans un couplage croisé au cuivre (I), grâce à l'emploi d'un cyanocuprate $\text{Cu}(\text{CN}) \cdot 2\text{P}(\text{OMe})_3$ en quantité catalytique et d'un réactif de Grignard. Une diversité impressionnante d'ynamides a été produite grâce à cette méthode, avec de très bons rendements (pour 57 d'entre eux, un rendement supérieur ou égal à 70 %). De plus, ces conditions réactionnelles ont révélé une très bonne tolérance vis-à-vis de nombreux groupements en position terminale, que les aryles soient enrichis, comme le composé **10b**, ou appauvris en électrons, et également de nombreux groupements alkyles, **10c**. La variation de différents groupements sur l'atome d'azote a également été possible, par l'introduction d'alkyles **10d**, carbamate **15a**, ou encore urée **15b**.


 Schéma 16 : synthèse d'ynamide *via* un couplage croisé au cuivre (I).

Synthèse d'ynamide à partir de dérivés 2,2-dichlorovinyle

Faisant suite aux travaux de Mansfield, Zhao a développé en 2018 une méthode de synthèse d'ynamide en une seule étape au lieu de deux, afin de s'affranchir de la synthèse d'ynamide dichloré (Schéma 17).^[18] La synthèse d'ynamides terminaux **15** a été réalisée grâce à l'utilisation de 1,1-dichloroéthène, où l'atome d'azote a été substitué par des noyaux de type indole, carbazole, et aussi des ynamides plus classiques, avec R¹ = Ts, et R = Ar, ou Alkyl. La synthèse d'ynamides internes avec un phényle a été également possible, pour tous les précurseurs évoqués précédemment. Une variation du noyau aryle a été uniquement appliquée pour un précurseur de type tosylamide, permettant d'accéder à quinze molécules analogues de **10**. L'emploi de groupements de type alkyle en position terminale n'a donné lieu qu'à des sous-produits vinyliques, et la formation d'ynamides n'a pas été observée.

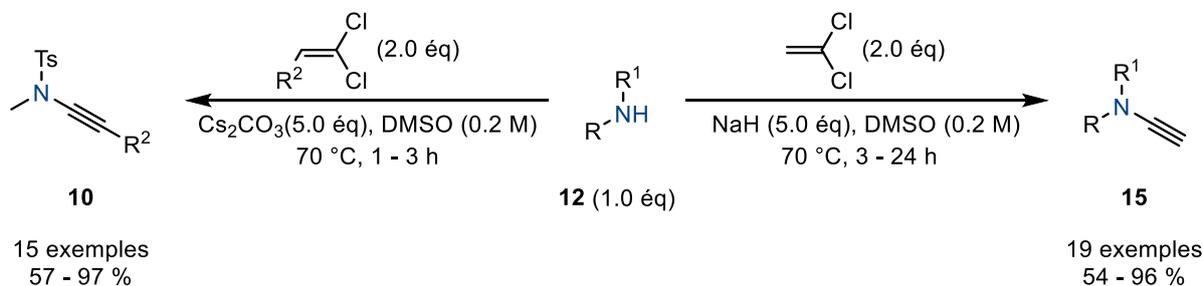


Schéma 17 : synthèse d'ynamide en une étape selon Zhao.

Le mécanisme de cette réaction consiste en l'activation du dérivé dichlorovinyle **A** par le biais d'une base, ressemblant fortement aux travaux d'Anderson avec le trichloroéthylène. A la différence qu'ici, le dérivé choisi est seulement dichloré, et que l'élimination d'un chlore par

le biais de la base introduite a permis d'accéder à un intermédiaire chloroéthynyle **B**. Celui-ci a réagi *via* une α -addition de la part du précurseur amidure issu de la déprotonation de **12**. L'intermédiaire anionique vinylique **C** a été généré. Cet anion vinylique est stabilisé par mésomérie en présence d'aryle, ce qui n'est pas le cas pour les alkyles. L'ynamide a finalement été synthétisé par élimination du second chlore (Schéma 18).

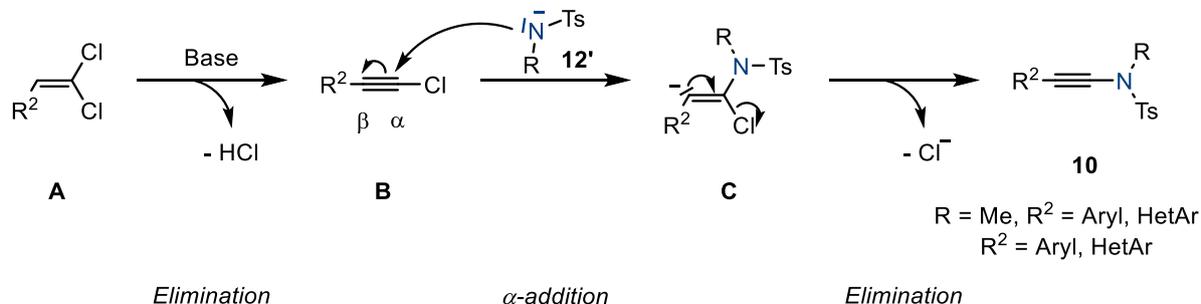


Schéma 18 : mécanisme de la synthèse d'ynamide selon Zhao.

Ainsi, cette méthode a facilité l'obtention d'ynamides internes en une seule étape. Mais le choix de groupements était limité par des groupements aryles et la synthèse améliorée d'Anderson est venue parfaitement compléter celle-ci.

D'autres méthodes de synthèses d'ynamides en une seule étape ont été développées au fur et à mesure des années, notamment par alcynylation directe des précurseurs d'ynamides.

2. Synthèse par alcynylation

2.1. Alcynylation à partir de sels d'iodonium

Le premier exemple d'alcynylation entre une amine (la phenylaniline **16**) et un triflate d'alcynyliodonium **17** a été décrit en 1994 par Stang.^[19] De cette manière des diaryl-ynamines **18** ont été synthétisées, stabilisées par la présence d'un groupement électroattracteur en position terminale, et non sur l'atome d'azote comme pour les ynamides (Schéma 19).

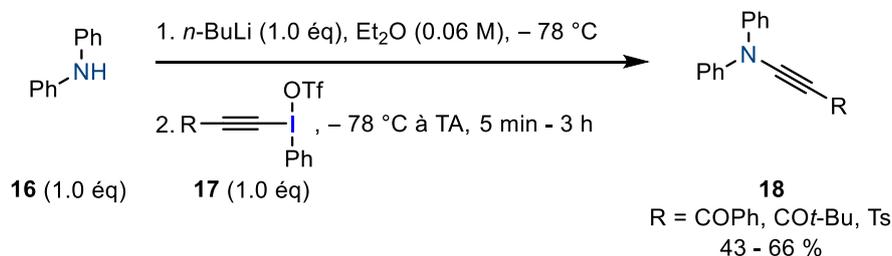


Schéma 19 : Synthèse d'ynamines push-pull par dérivés à l'iode hypervalent selon Stang.

La synthèse d'ynamide *via* les sels alcynyliodonium a été publiée pour la première fois en 1996 par Feldman.^[20] La synthèse a été décrite en deux étapes. Dans un premier temps, le sulfonamide **19** a été déprotoné par la base introduite, *n*-Buli ou LiHMDS. Puis, l'amidure a

réagi avec le triflate d'alcynyliodonium **17a**, et l'ynamide **20** a été isolé avec 64 % de rendement (Schéma 20).

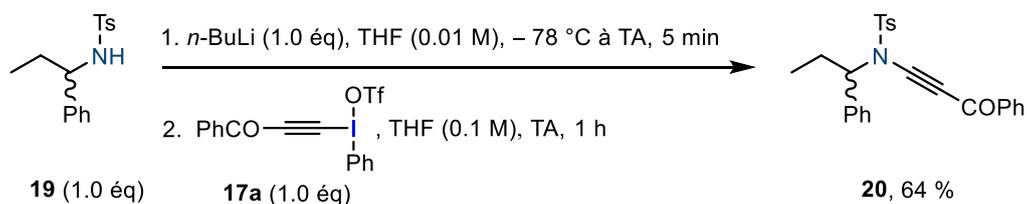


Schéma 20 : Première synthèse d'ynamide employant un sel d'alcynyliodonium selon Feldman.

Le mécanisme de cette réaction restait quelque peu flou à cette époque et la formation d'un intermédiaire de type carbène était proposé pour conduire *in fine* à l'alcyne. En 1998, Witulski a exploré davantage le mécanisme de cette réaction,^[21,22] et en 2010, Waser a pu confirmer ces hypothèses.^[23] L'alcynylation de β -cétoesters *via* l'utilisation de 1-[(triméthylsilyl)éthynyl]-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-one (**TMS-EBX**) marqué au ^{13}C a mis en exergue le mécanisme de cette transformation (Schéma 21). Après déprotection du silyl, l'addition conjuguée de l'énolate issu de **21** sur l'alcyne a généré l'intermédiaire **A**. L'élimination de l'iodoaryle, suivi de la migration 1,2 du carbène **B** a permis d'isoler le composé **22**. Le carbone marqué positionné sur le carbone en *alpha* de la fonction carbonyle a ainsi confirmé le passage par un intermédiaire de type carbène **B** qui se réarrangerait.

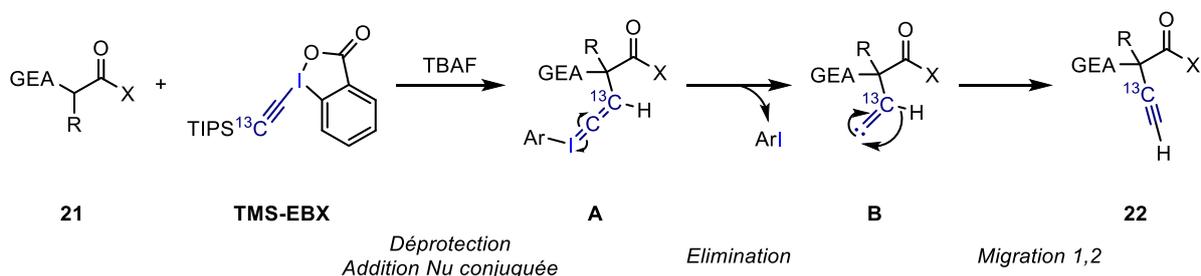


Schéma 21 : mécanisme de l'alcynylation d'un β -cétoesters au carbone ^{13}C . Conditions de réactions : une solution **21** (1.0 éq) et **TIPS-EBX** (1.3 éq) est agitée à - 78 °C sous N_2 pour une durée de 5 min. Puis une solution de TBAF (1.3 éq, 1.0 M) est ajoutée, et le mélange est agité à - 78 °C pendant 2 h

Waser a continué d'utiliser cette méthode d'alcynylation grâce à ces dérivés cycliques d'iode hypervalent ces dernières années, pour l'alcynylation d'indoles,^[24] de phosphoryles,^[25] et d'autres substrats encore.^[26]

Un des problèmes avec l'utilisation de ces dérivés à l'iode hypervalent est leur instabilité thermique, parfois jusqu'à se révéler potentiellement explosifs. C'est ce qui a amené Alcazaro à proposer une alternative à l'utilisation de dérivés à l'iode hypervalent en 2018.^[27] Il a ainsi développé l'utilisation de triflate de 5-(alcynyl)dibenzothiophénium pour l'alcynylation de sulfures, de β -cétoesters et d'ynamide (Schéma 22). Six exemples d'ynamides tosylés ont été obtenus avec des rendements allant de 51 à 67 %. D'autres sulfonamides ont également été synthétisés avec des rendements similaires, ainsi qu'un exemple de dione. Les mêmes

expériences de marquage ont été mises en place pour les ynamides, et le mécanisme de cette réaction suit le même schéma réactionnel que celui proposé par Waser.

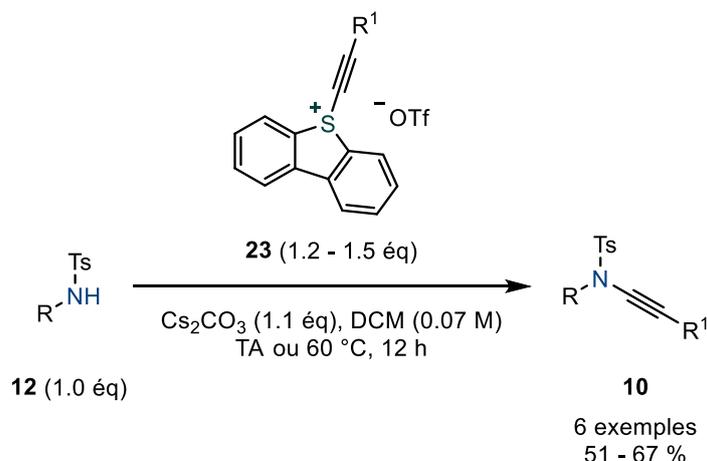


Schéma 22 : Synthèse d'ynamide par alcynylation *via* les sels **23** selon Alcazaro.

Même si cette méthode a permis l'acquisition d'ynamides avec des rendements satisfaisants, nous sommes limités par les différents groupements introduits car le groupement en position terminale ne peut être qu'un TIPS ou un phényle. De la même manière, seules les tosylamides ont montré une bonne reproductibilité de cette méthode. Ainsi, d'autres méthodes d'alcynylation ont été développées ces dernières années, afin d'augmenter la gamme de substrats accessibles.

2.2. Alcynylation à partir de bromures d'alcynes

Hsung a été le premier à mettre en place un couplage d'Ullmann catalysé au cuivre^[28] pour la synthèse d'ynamide, d'abord en 2003.^[29] Au fur et à mesure des années, il a développé une méthode de synthèse générale, (quasi) universelle, et applicable à un grand nombre d'ynamides (Schéma 23).^[30,31] Cette méthode a permis d'obtenir des ynamides à partir de carbamate, de tosylamide, avec différents groupements en position terminale.

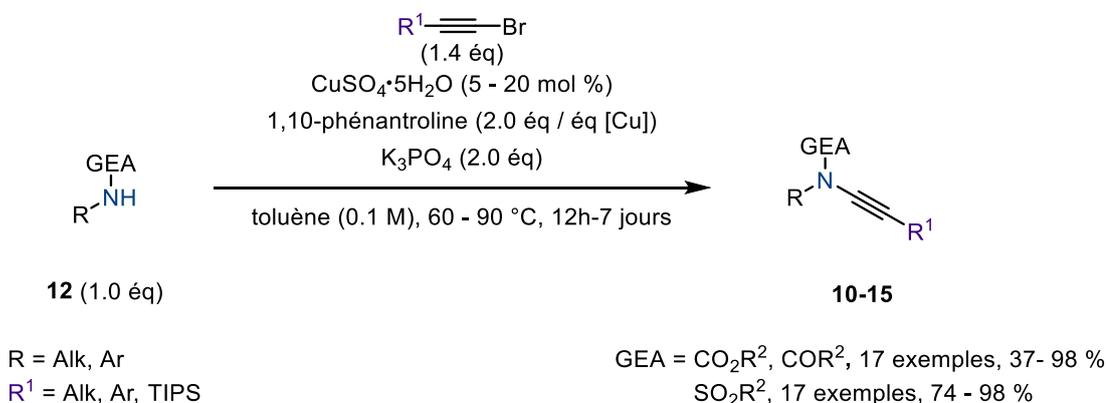


Schéma 23 : Synthèse d'ynamides *via* couplage d'Ullmann au Cu(II) selon Hsung.

Hsung a transposé cette méthode pour la synthèse de motifs di-ynamides^[32] et de macrocycles comportant des motifs ynamides^[33] en 2006. Puis en 2011, il appliquait cette même méthode à la synthèse de *N*-phosphoryl-ynamides.^[34]

De 2003 à 2009, Danheiser,^[35] Urabe,^[36] Skrydstrup^[37] et Zhang^[38] ont également travaillé sur des méthodes de couplages pour la synthèse d'ynamides variés, en utilisant différents métaux ou en modifiant la nature du cuivre utilisé par exemple. Plus récemment, en 2018, Blanchard a développé une méthode de synthèse de *N*-vinyl ynamides à partir de précurseurs de type *N*-vinyl carbamates (Schéma 24).^[39] La méthode de Hsung délivrant des résultats peu satisfaisants avec l'utilisation des précurseurs **23**, Le Foulher *et al.* ont tenté d'optimiser la synthèse de l'ynamide en variant la source et l'équivalence de cuivre. L'utilisation du thiophène-2-carboxylate de cuivre (I) (CuTC) en quantité non catalytique, ainsi que le *tert*-butoxyde de potassium comme base a permis d'accéder à quelques exemples d'ynamides terminaux en seulement dix minutes. Cependant, le choix d'ynamides a été limité, cette méthode n'a pas fonctionné pour des groupements de types alkyles et a été efficace pour les aryles ou bien un groupement protecteur silylé, TIPS.



Schéma 24 : Synthèse de *N*-vinyl ynamides selon Blanchard.

2.3. Alcynylation à partir d'alcynes terminaux

La synthèse d'ynamide directement à partir d'alcynes terminaux a débuté dans les années 1980, puis des méthodes de générations applicables à une variété de substrats plus vaste ont été développées dans les années 2000.

En 1985, la première synthèse d'ynamide par couplage oxydant direct a été effectuée par Balsamo *et. al.*^[40] Et c'est en 2008 que Stahl a développé et optimisé les conditions décrites par Domiano.^[41] Il a décrit une méthode de synthèse aérobie d'ynamides, permettant d'utiliser une quantité catalytique de cuivre (II), avec la pyridine comme ligand, et le carbonate de sodium comme base. Cinq équivalents d'amide **12** ont été nécessaires afin d'éviter la dimérisation de l'alkyne. Une trentaine d'ynamides a été synthétisée par ces conditions réactionnelles, et dix autres ynamides issus d'un précurseur de type indole ont été obtenus avec des rendements allant de 56 à 90 % (Schéma 25).

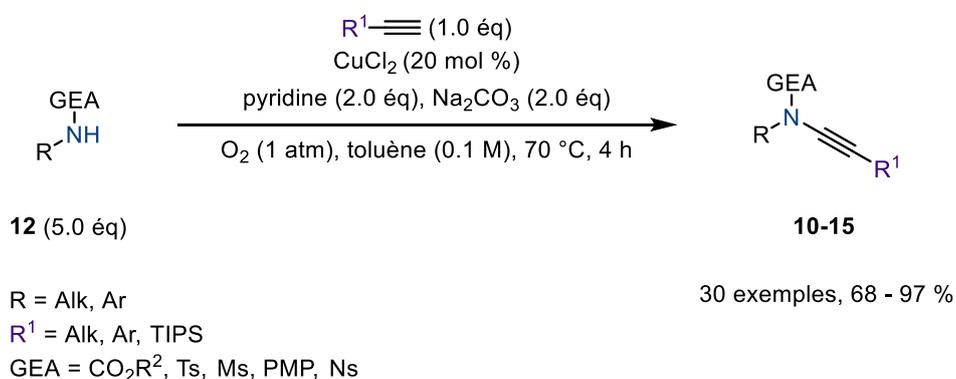


Schéma 25 : Synthèse d'ynamide optimisée selon Stahl.

D'autres méthodes de couplages ont été mises au point par la suite. En 2012, l'équipe de Maligres a repris la méthode ci-dessus en utilisant l'iodure de cuivre (CuI) comme catalyseur et d'une diamine sous sa forme de sel de mésylate comme ligand qu'ils ont mis au point au sein de leur laboratoire.^[42] Xia a par la suite étendu cette méthode à la synthèse d'ynamide à partir d'oxazolidinones, mais sans employer une stratégie aérobie.^[43]

Bolm a repris le principe du couplage oxydant sous O₂ pour la synthèse d'yne-sulfoximines **26** (Schéma 26). Ici, seulement deux équivalents d'imines (**25**) sont utilisés, et la charge catalytique est également abaissée.^[44]

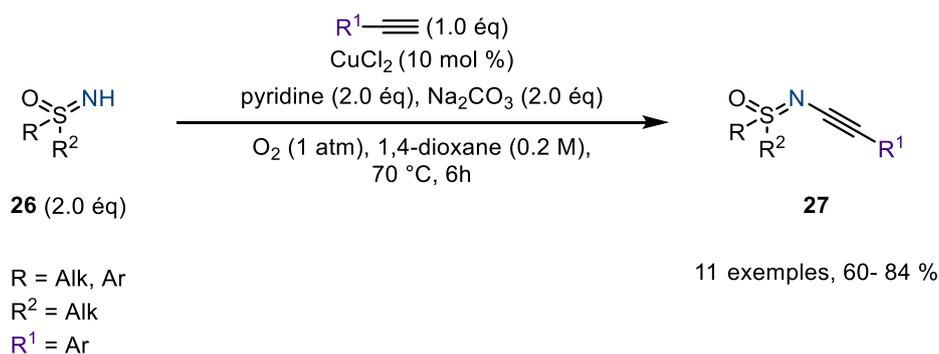


Schéma 26 : Synthèse d'ynamides **26** à partir de sulfoximines selon Bolm.

3. Alcynylation à partir de *gem*-dibromoalcènes

En 2009, Evano a publié une méthode de synthèse d'ynamide *via* une réaction d'élimination catalysée au cuivre d'amide sur un *gem*-dibromoalcène.^[45] CuI est utilisé comme catalyseur, la 1,2-diméthyléthylènediamine (DMEDA) comme ligand et le carbonate de césium comme base. Quarante-quatre ynamides ont été synthétisés, avec des rendements allant de 25 à 97 % (Schéma 27).

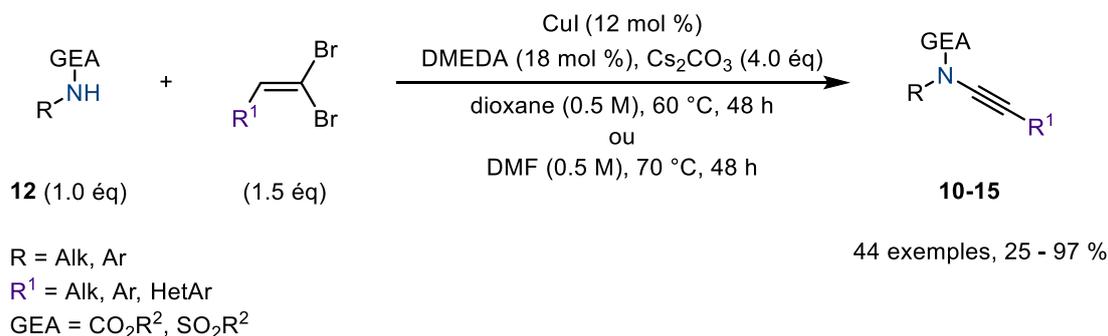


Schéma 27 : Synthèse d'ynamide selon Evano.

Le mécanisme de la réaction proposé par Evano démarre par la formation de l'amidure de cuivre. Celui-ci réagit de manière régiosélective sur le dérivé dibromé de manière à obtenir l'intermédiaire de configuration *trans* par rapport à la liaison C-Br. Puis l'élimination réductrice du cuivre permet la fermeture du cycle catalytique, et la régénération du cuivre (I). Le produit **27** issu de l'élimination réductrice subit alors une élimination d'ordre 2, E2, et génère l'ynamide **15** (Schéma 28).

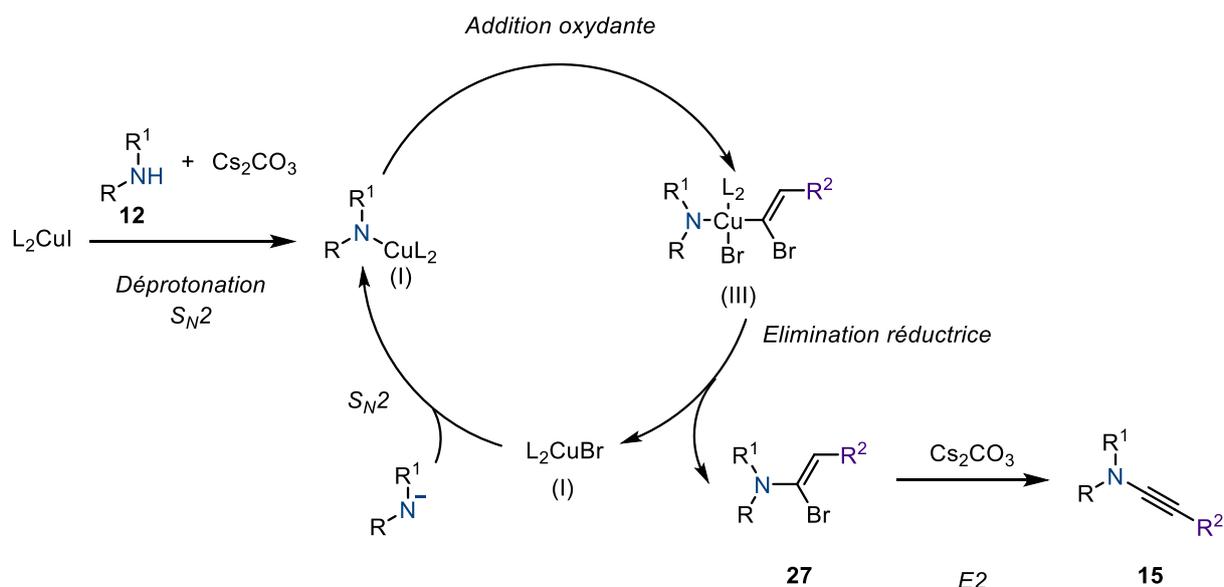


Schéma 28 : Cycle catalytique du cuivre et synthèse de l'ynamide 15 selon Evano.

En 2011, Das a adapté cette méthode pour la synthèse d'alcynylhétéroarènes,^[46] et en 2012, Liang a développé une méthode de synthèse d'ynamide *via* l'utilisation d'alcènes 1,2-dibromés (Schéma 29).^[47]

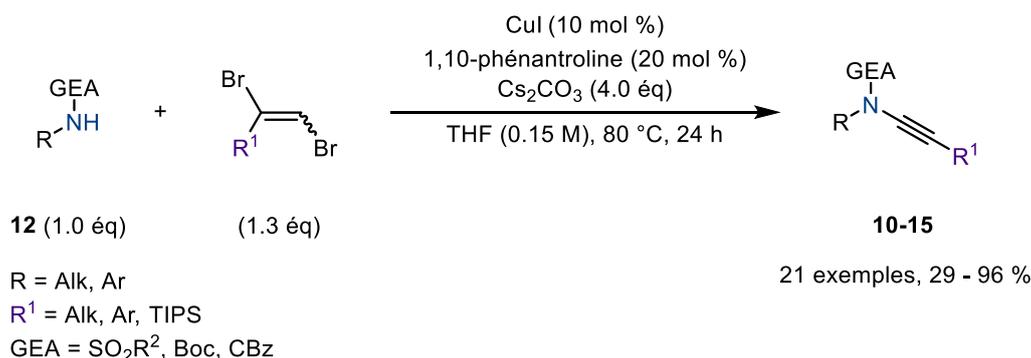


Schéma 29 : Synthèse d'ynamides via des alcènes 1,2-dibromés selon Liang

4. Alcynylations à partir d'autres alcynes

En 2010, Evano a publié une nouvelle méthode d'alcynylation d'amides à partir d'alcynures de trifluoroborate de potassium *via* une catalyse aérobie au cuivre (Schéma 30).^[48] La méthode de couplage employée par Evano a révélé une meilleure efficacité de la réaction en présence de chlorure de cuivre (II) et de 1,2-diméthylimidazole (DMI) comme ligand. Vingt-neuf ynamides ont été synthétisés grâce à cette méthode, avec des rendements allant de 27 à 99 %. Le cuivre a été remplacé par du palladium pour quelques essais, mais malheureusement, sans succès.

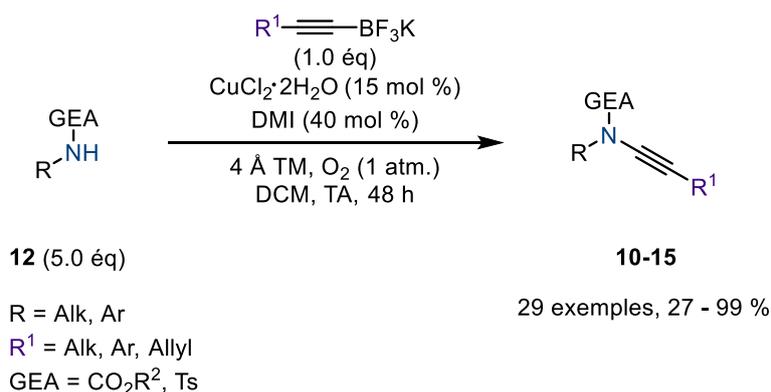


Schéma 30 : Synthèse d'ynamides *via* les alcynures de trifluoroborate selon Evano

Evano a persévéré en 2012 avec la formation d'ynamides *via* la formation *ex situ* d'alcynylcuprate.^[49]

Jiao a également mis au point une synthèse d'ynamide en 2010, par le biais d'une alcynylation décarboxylante à partir d'acides propioliques.^[50] Le mécanisme serait initié par la décarboxylation de l'acide par le cuivre pour générer l'alcynylcuprate, qui complexerait l'amidure issu de **12**, puis l'élimination réductrice *via* le dioxygène présent permettrait de régénérer le catalyseur et de générer l'ynamide **10** ou **15**. La réaction n'a fonctionné que si l'atmosphère n'était pas inerte, le cas échéant, seuls des produits issus de la dimérisation des alcynes ont été obtenus.

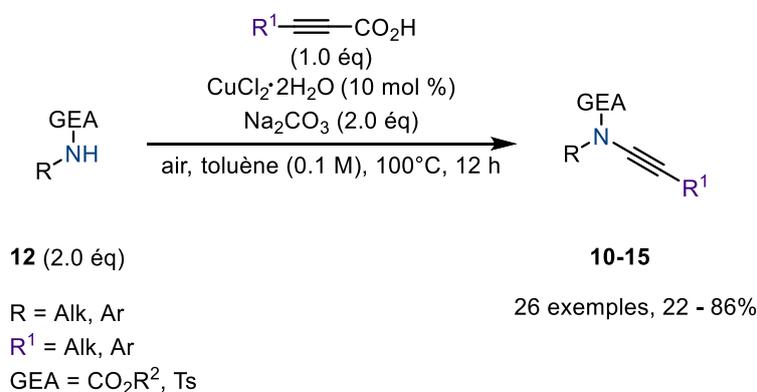


Schéma 31 : Amidation d'acides propioliques selon Jiao.

Ces dernières années, de nombreuses méthodes de synthèses d'ynamides ont été développées. Bien que chaque méthode se veuille universelle, chaque précurseur possède sa propre méthode optimale pour l'obtention de l'ynamide, que celui-ci soit terminal ou non. De même, modifier le groupement en position terminale est également à la portée de tous.

Mais ces méthodes conviennent pour des ynamides « classiques », souvent décrits dans la littérature. Dès lors qu'il s'agit de synthétiser de nouveaux ynamides, il arrive de se heurter à quelques difficultés et il est nécessaire de tester différentes méthodes afin d'obtenir les molécules originales désirées.^[51] Voulant creuser davantage la réactivité de ces molécules, et synthétiser des ynamides nouveaux et originaux, nous avons mis en place différents projets

traitant de l'activation photochimique et redox des ynamides. Ces molécules n'ayant jamais été synthétisées auparavant, il a fallu surmonter de nombreux écueils. La compatibilité des méthodes avec les groupements introduits, ou les ynamides synthétisés a été un réel frein à la synthèse de certaines molécules. Mais nous avons tenté de mettre en œuvre tous les moyens possibles afin d'amener la synthèse de ces ynamides singuliers, qu'il vous plaira de découvrir tout au long de ce manuscrit.

III. Références bibliographiques

- [1] K. A. DeKorver, H. Li, A. G. Lohse, R. Hayashi, Z. Lu, Y. Zhang, R. P. Hsung, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5064–5106.
- [2] G. Evano, A. Coste, K. Jouvin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2840–2859.
- [3] C. C. Lynch, A. Sripada, C. Wolf, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 8543–8583.
- [4] X.-N. Wang, H.-S. Yeom, L.-C. Fang, S. He, Z.-X. Ma, B. L. Kedrowski, R. P. Hsung, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 560–578.
- [5] Y.-B. Chen, P.-C. Qian, L.-W. Ye, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 8897–8909.
- [6] G. Evano, B. Michelet, C. Zhang, *Comptes Rendus Chim.* **2017**, *20*, 648–664.
- [7] C. Mahe, K. Cariou, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 4820–4832.
- [8] R. H. Dodd, K. Cariou, *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24*, 2297–2304.
- [9] Z. Janousek, J. Collard, H. G. Viehe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 917–918.
- [10] R. V. Joshi, Z.-Q. Xu, M. B. Ksebati, D. Kessel, T. H. Corbett, J. C. Drach, J. Zemlicka, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1994**, 1089–1098.
- [11] D. Brückner, *Synlett* **2000**, *2000*, 1402–1404.
- [12] D. Brückner, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3809–3814.
- [13] D. Rodríguez, L. Castedo, C. Saá, *Synlett* **2004**, *2004*, 783–786.
- [14] D. Rodríguez, M. F. Martínez-Esperón, L. Castedo, C. Saá, *Synlett* **2007**, *2007*, 1963–1965.
- [15] S. Couty, M. Barbazanges, C. Meyer, J. Cossy, *Synlett* **2005**, *2005*, 0905–0910.
- [16] S. J. Mansfield, C. D. Campbell, M. W. Jones, E. A. Anderson, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3316–3319.
- [17] S. J. Mansfield, R. C. Smith, J. R. J. Yong, O. L. Garry, E. A. Anderson, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2918–2922.
- [18] Y. Tu, X. Zeng, H. Wang, J. Zhao, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 280–283.
- [19] P. Murch, B. L. Williamson, P. J. Stang, *Synthesis* **1994**, *1994*, 1255–1256.
- [20] K. S. Feldman, M. M. Bruendl, K. Schildknecht, A. C. Bohnstedt, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5440–5452.
- [21] B. Witulski, T. Stengel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 489–492.
- [22] B. Witulski, M. Gößmann, *Synlett* **2000**, *2000*, 1793–1797.
- [23] D. Fernández González, J. P. Brand, J. Waser, *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 9457–9461.
- [24] G. L. Tolnai, S. Ganss, J. P. Brand, J. Waser, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 112–115.
- [25] C. C. Chen, J. Waser, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12923–12926.
- [26] J. Waser, *Synlett* **2016**, *27*, 2761–2773.
- [27] B. Waldecker, F. Kraft, C. Golz, M. Alcarazo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12538–12542.
- [28] F. Monnier, M. Taillefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954–6971.
- [29] M. O. Frederick, J. A. Mulder, M. R. Tracey, R. P. Hsung, J. Huang, K. C. M. Kurtz, L. Shen, C. J. Douglas, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2368–2369.
- [30] Y. Zhang, R. P. Hsung, M. R. Tracey, K. C. M. Kurtz, E. L. Vera, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1151–1154.
- [31] *Org. Synth.* **2007**, *84*, 359.
- [32] X. Zhang, H. Li, L. You, Y. Tang, R. P. Hsung, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2437–2442.
- [33] X. Zhang, Y. Zhang, J. Huang, R. P. Hsung, K. C. M. Kurtz, J. Oppenheimer, M. E. Petersen, I. K. Sagamanova, L. Shen, M. R. Tracey, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4170–4177.
- [34] K. A. DeKorver, M. C. Walton, T. D. North, R. P. Hsung, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4862–4865.
- [35] J. R. Dunetz, R. L. Danheiser, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4011–4014.
- [36] S. Hirano, Y. Fukudome, R. Tanaka, F. Sato, H. Urabe, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3896–3916.

- [37] K. Dooleweerd, H. Birkedal, T. Ruhland, T. Skrydstrup, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9447–9450.
- [38] B. Yao, Z. Liang, T. Niu, Y. Zhang, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4630–4633.
- [39] V. Le Foulher, G. Duret, P. Bissere, N. Blanchard, *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 3349–3352.
- [40] A. Balsamo, B. Macchia, F. Macchia, A. Rossello, P. Domiano, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4141–4144.
- [41] T. Hamada, X. Ye, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 833–835.
- [42] P. E. Maligres, S. W. Krska, P. G. Dormer, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7646–7651.
- [43] X. Tong, G. Ni, X. Deng, C. Xia, *Synlett* **2012**, *23*, 2497–2500.
- [44] L. Wang, H. Huang, D. L. Priebbenow, F.-F. Pan, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3478–3480.
- [45] A. Coste, G. Karthikeyan, F. Couty, G. Evano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4381–4385.
- [46] B. Das, N. Salvanna, G. C. Reddy, P. Balasubramanyam, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6497–6500.
- [47] Y. Yang, X. Zhang, Y. Liang, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6557–6560.
- [48] K. Jouvin, F. Couty, G. Evano, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3272–3275.
- [49] K. Jouvin, J. Heimbürger, G. Evano, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 756–760.
- [50] W. Jia, N. Jiao, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2000–2003.
- [51] M. Betou, A. Sallustrau, L. Toupet, Y. Trolez, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4627–4630.

Chapitre II :
Générations de céténimines et
réactivités vis-à-vis de dipôles
classiques.

Chapitre II : Générations de cétènimines et réactivités vis-à-vis de dipôles classiques.

I. Etat de l'art

Les ynamides constituent une famille de molécules bien connues en chimie organique, par leur structure et leur réactivité si particulières. Ces synthons donnent accès à une gamme variée de réactivités, et ont fait l'objet de nombreuses revues ces dernières années, qu'ils soient engagés dans des réactions de cycloadditions, en présence d'espèces radicalaires, ou de catalyseurs métalliques.^[1,2,4,7]

Dans ce chapitre, nous nous sommes uniquement intéressés à la génération d'espèces hautement réactives à partir d'ynamides, les cétènimines,^[52] et l'application de celles-ci en réaction de cycloaddition.

1. Générations de cétènimines

La génération de cétènimines à partir d'ynamide, est une stratégie qui a été explorée par différents groupes de recherche en prenant en compte les similarités structurales entre ces deux espèces. Une revue, par Dodd *et al.* publiée en 2017,^[8] a détaillé l'ensemble de ces réactivités et plusieurs méthodes principales y sont décrites.

1.1. Réaction catalysée au cuivre entre un alcyne et un azide (CuAAC)

La première méthode évoquée dans ce paragraphe concerne la méthode classique de génération de cétènimine développée par Chang et Fokin.^[53,54]

Le principe de cette réaction repose dans un premier temps sur une réaction de type « click », une cycloaddition [3+2] entre un alcyne et un azide, par l'intermédiaire d'un catalyseur au cuivre (I) et d'une base soigneusement choisie (Schéma 32). Le complexe **A** triazolyl-Cu se réarrange *via* une ouverture de cycle, et l' α -diazomine **B** est obtenu. Celui-ci subit un réarrangement de type imino Wolff, qui permet alors la génération *in situ* de la cétènimine **C**. Selon les espèces introduites dans le milieu, différents types de transformations s'opèrent sur la cétènimine, que ce soit la formation d'amidine **30**,^[53] d'imidates **31**,^[55] ou bien d'amides **32**^[56] grâce au piégeage de **C** avec des amines, alcool ou bien eau. Cette méthode de synthèse est très souvent privilégiée, employant des conditions relativement douces, permettant d'accéder facilement à différents synthons. Des études mécanistiques ont par la suite permis de mettre en évidence la sensibilité thermique de l'intermédiaire cuivré *N*-sulfonyl-triazol **A**, en comparaison avec des analogues aryle et alkyle.^[57]

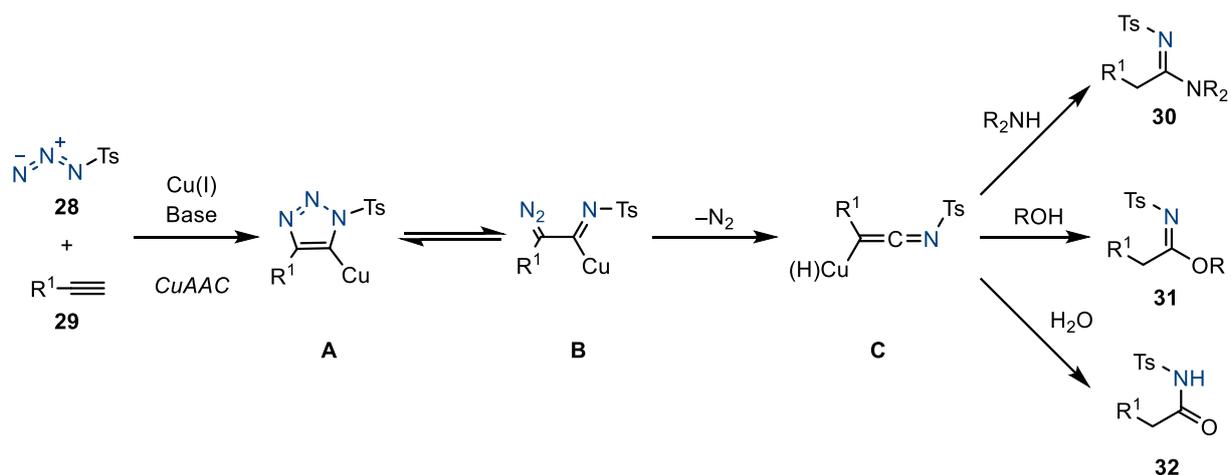


Schéma 32 : Mécanisme de la formation de céténimines *via* CuAAC selon Fokin.

1.2. Réarrangement thermique

La seconde méthode concerne une activation thermique des ynamides. De manière générale, sous l'effet de la chaleur, grâce à des groupements soigneusement choisis, un réarrangement peut s'opérer au sein de la structure de l'ynamide, permettant la formation de la céténimine. Hsung a été le premier à décrire un réarrangement de type aza-Claisen en 2010, provoquant la génération de la céténimine **A**, grâce à l'introduction d'un groupement de type allyl sur l'atome d'azote de l'ynamide **33**.^[58] Celle-ci peut alors se réarranger ou alors réagir avec des espèces nucléophiles déjà présentes dans le milieu réactionnel (**34,35**) (Schéma 33).

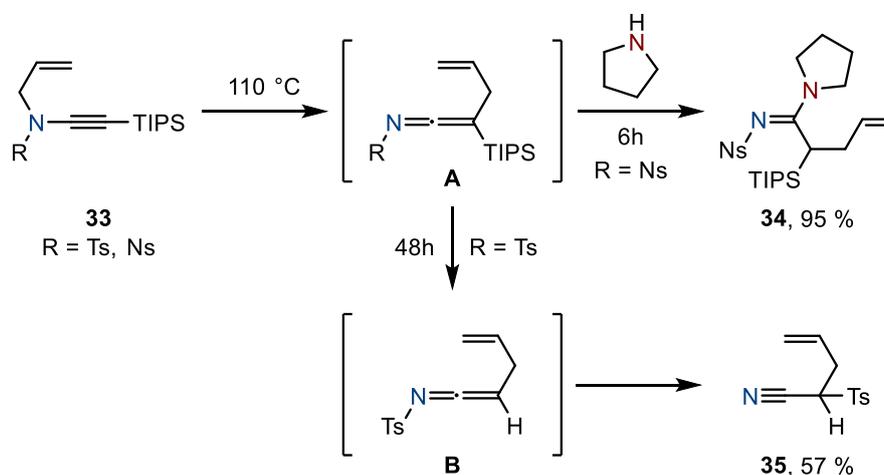


Schéma 33 : réarrangement d'Aza-Claisen de *N*-allylsulfonynynamides en céténimines selon Hsung.

Sauf exception, les méthodes de génération thermique reprennent le principe de Hsung par réarrangement de type Aza-Claisen, ou bien par migration de tosylo au sein de la molécule.

1.3. Réarrangement thermique

Une autre des méthodes développées est l'utilisation catalytique de métaux, et plus particulièrement le palladium. Le groupe du Pr Hsung ne s'était en effet pas limité à la génération thermique de céténimines à partir de *N*-allyl-ynamides, ils ont également étendu

leur champ de recherche à la réactivité de ces molécules vis-à-vis de complexes palladium(0).^[59]

En effet, le Pd(0) réagirait sur l'allyle **33** via une addition oxydante et formerait un complexe π -allyle, en équilibre entre sa forme ynamide **A** et sa forme céténimine **B**, comme décrit par Zhang *et. al.* (Schéma 34).

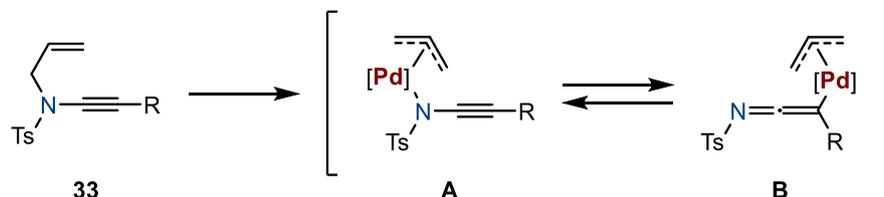


Schéma 34 : réarrangement Pallado-catalysé de *N*-allylnamides en céténimines selon Hsung.

Puis le complexe formé *in situ* peut être engagé à nouveau dans différents types de réactions, soit l'addition de nucléophiles azotés de type amines secondaires,^[59] ou énamines,^[60] soit un réarrangement intramoléculaire suivi par l'addition d'un alcool^[58], ou réarrangement intramoléculaire.^[61]

1.4. Réarrangement en conditions basiques

La génération de céténimines *via* l'utilisation d'une base a aussi été envisagée et réalisée, et cela grâce à l'introduction de groupements spécifiques sur l'atome d'azote.

A partir d'ynimines

Les ynimines **36** sont une classe particulière d'ynamide développées par le groupe d'Evano. Grâce à l'introduction de ce groupement particulier, une carbolithiation de l'ynamide est possible par addition d'un alkyllithium, permettant une génération de la céténimine dans le milieu **B** (Schéma 35).^[62]

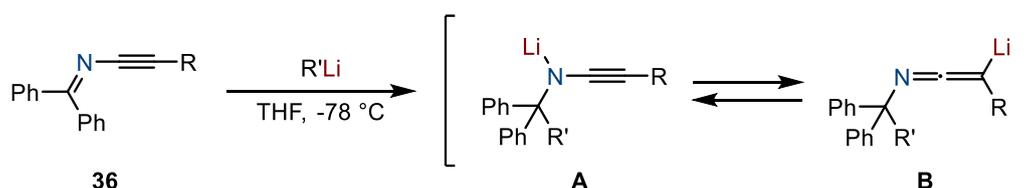
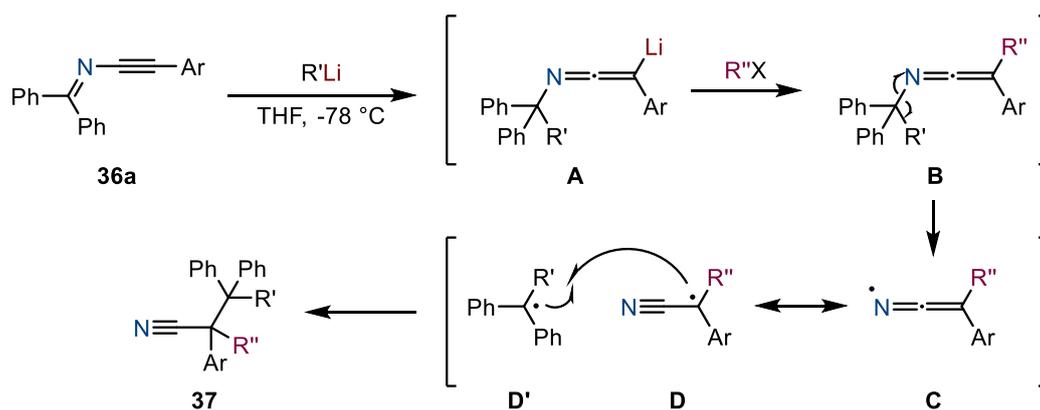


Schéma 35 : Carbolithiation d'ynimines et génération de céténimines.

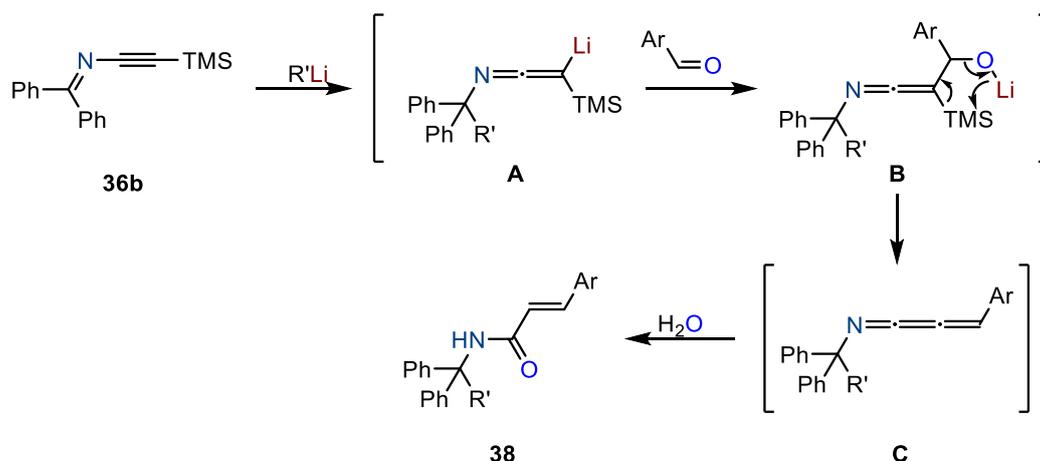
Trois types de transformations sont décrites. Dans un premier temps, la céténimine réagit avec un électrophile, et par l'intermédiaire d'un groupement silyle en position terminale sur l'ynamide, la céténimine formée est suffisamment stable pour être isolée telle quelle.^[62]

Une deuxième transformation est proposée, cette fois en introduisant un groupement aryle en position terminale de l'ynamide (**36a**). Une séquence de fragmentation homolytique et recombinaison permet l'accès à des dérivés nitriles (Schéma 36).


 Schéma 36 : réarrangement et formation d'un nitrile *via* céténimine.

La céténimine lithiée **A** réagit toujours par le biais d'une S_N2 sur un électrophile, et accède à la céténimine **B**. A la différence qu'ici, la liaison N-C se fragmente de manière homolytique pour générer le radical imidyl **C** et un radical persistant bi-arylique **D'**. Le réarrangement permet d'obtenir deux radicaux tertiaires stabilisés **D** et **D'** (par le nitrile ou les phényles) qui se recombinent pour donner le composé final **37**.^[62]

La dernière transformation implique à nouveau une ynimine, silylé **36b**, en présence d'un aldéhyde (Schéma 37).


 Schéma 37 : synthèse d'un amide α,β -insaturé.

Une fois la céténimine lithiée **A** formée, celle-ci réagit avec l'électrophile qui est introduit : l'aldéhyde. L'espèce intermédiaire **B**, de type β -silyl alkoxide, réagit ensuite par élimination de Peterson et ainsi obtenir un aza-cumulène **C**. Celui-ci est par la suite hydrolysé, et finalement un amide α,β -insaturé **38** est isolé.^[62]

En l'absence de groupement silyle en position terminale de l'ynamide, Evano propose l'utilisation de potassium de hexaméthylidisilazane (KHMDS) comme base pour l'activation de l'ynamide en céténimine.^[62]

D'autres types d'ynamides sont également étudiés, notamment les ynamides bis-sulfonés **39**. Cao a rapporté la déprotection d'un des deux groupements PhSO₂ portés par l'atome d'azote, en présence d'un excès de base. En l'occurrence, la base utilisée est généralement une amine secondaire (Schéma 38)^[63] ou bien le propanolate de lithium.^[64]

A partir d'ynamide N-bis-sulfonés

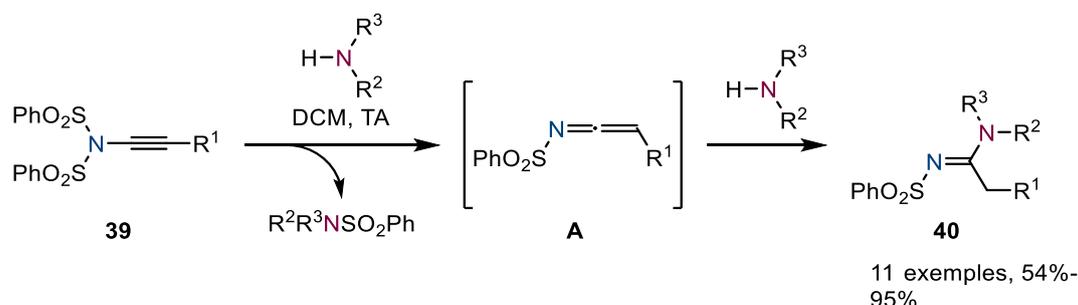


Schéma 38 : génération de la céténimine et addition d'un nucléophile azoté

Un exemple est présenté dans la figure ci-dessus. L'amine réagit d'abord sur l'ynamide, plus particulièrement sur le sulfone et déprotège ainsi l'ynamide, permettant la génération de la céténimine **A**. La base introduite en excès réagit alors à nouveau sur le carbone électrophile de l'intermédiaire et permet ainsi obtenir une variété d'amidines **40**.

A partir d'ynamide N-Ts ou N-Boc

Choisir pour groupement électroattracteur un groupement protecteur, qui est par la suite déprotégé en conditions basiques, telle est la stratégie employée et développée par le groupe des Drs Dodd et Cariou au sein de notre laboratoire ces dernières années.

Cette réactivité a d'abord été découverte en faisant réagir des ynamides vrais de type *N*-Tosyl et *N*-*tert*-butylcarbamate **41**, en présence de *tert*-butanolate de sodium comme base et d'un noyau indolique en tant que nucléophile (Schéma 39).^[65]

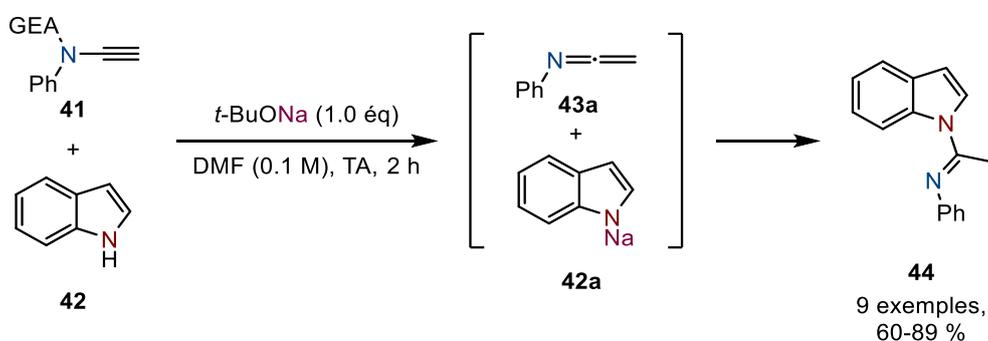


Schéma 39 : addition nucléophile d'un indole sur la céténimine

La céténimine **43a** serait générée par réaction de l'alcoolate sur le groupement protecteur tosylé ou carbamate conduisant à son élimination, puis protonation, le proton pouvant être

obtenu par déprotonation de l'indole. L'indole déprotoné réagit alors sur le carbone électrophile de l'intermédiaire pour donner l'amidine indolique **44**.

Notre laboratoire s'est alors demandé si cet intermédiaire hautement réactif ne pouvait pas être engagé dans une réaction de cycloaddition.

2. Applications en cycloaddition

En 2017, une première réaction de cycloaddition [2+2] entre une céténimine **43** et une imine est développée au sein du laboratoire amenant à l'obtention d'azetidimines **45**.^[66] Ces travaux sont alors étendus à l'utilisation de dipôles 1,3, en particulier des aza-allylanions dérivés d'imines benzyliques, permettant de synthétiser des imidazolines **46** (Schéma 40).^[67]

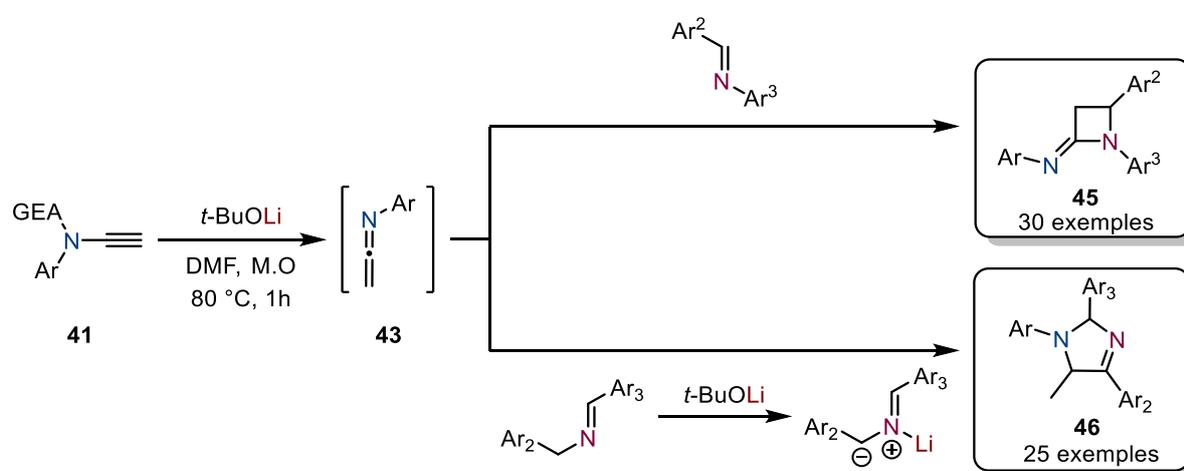


Schéma 40 : synthèse d'azetidimines via formation d'une céténimine

S'inspirant des méthodes développées par le groupe, d'autres réactions de [3+2] cycloadditions sont envisagées, notamment par l'incorporation d'autres hétéroatomes dans l'édifice structural des hétérocycles en employant des dipôles hétéroatomiques (Schéma 41).

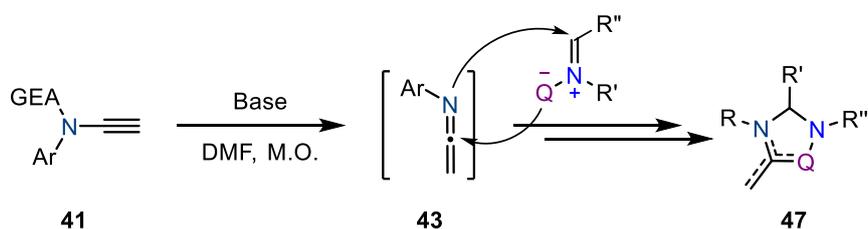


Schéma 41 : Synthèse d'hétérocycles.

Ainsi, dans ce chapitre, les différents dipôles mis en place dans l'élaborations de molécules complexes sont étudiés. De même, les méthodes de générations de la céténimine sont discutées.

II. Générations de céténimines et applications en cycloaddition

Dans un premier temps, l'emploi de dipôles comportant des atomes d'oxygènes dans leur structure est réalisé, notamment par l'utilisation de nitrones et d'oxides de nitriles. Ces deux substrats font partie de la famille des dipôles amphiphiles, leurs caractéristiques structurales résident dans l'existence de sites antagonistes, à la fois nucléophile, en l'occurrence l'atome d'oxygène, et également d'un site électrophile, l'atome de carbone au pied de l'atome d'azote (Figure 3).

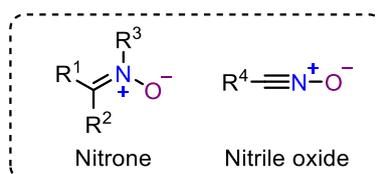


Figure 3: Dipôles amphiphiles.

1. Utilisations de nitrones et nitriles oxide

Faisant écho aux excellents résultats obtenus avec l'ynamide *tert*-butyl carbamate,^[67] celui-ci a été choisi comme l'ynamide privilégié pour démarrer de notre étude (Figure 4).

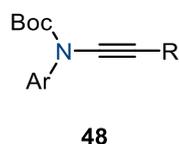


Figure 4 : ynamide *N*-Boc.

Les ynamides ont été synthétisées en reprenant la méthode de Hsung, par un couplage de Ullmann au cuivre (II), décrit au Chapitre I paragraphe I 2.2 page 29 .

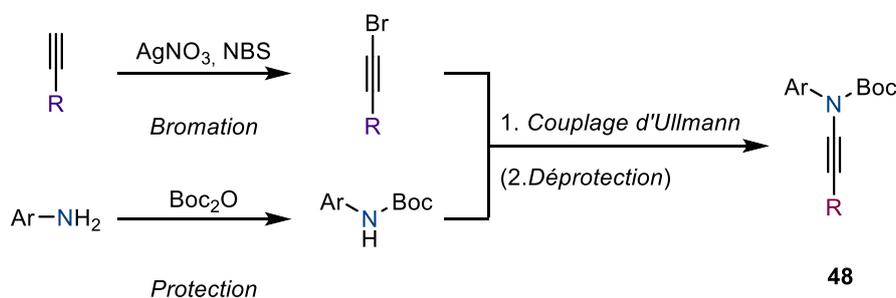
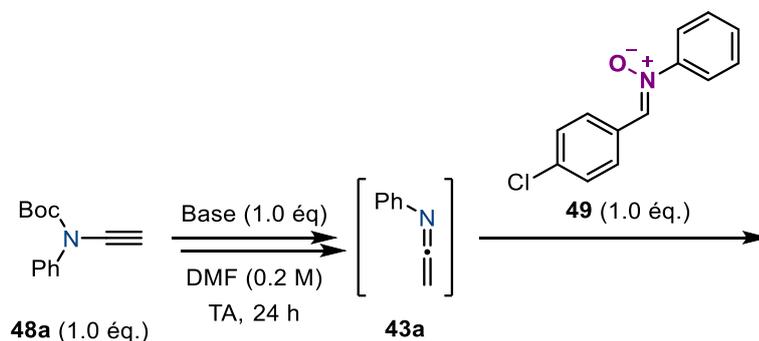


Schéma 42 : Méthode de synthèse d'ynamide employée

1.1. Ynamide *N*-Boc

La génération de la céténimine à partir de l'ynamide a été étudiée de deux manières, dans un premier temps, en utilisant une base à température ambiante, dans du *N,N*-diméthylformylamide (DMF). Ces premières conditions ont donc été appliquées aux protagonistes de la réaction et les résultats sont rassemblés dans le tableau ci-dessous (Tableau 1).

La nitrone **49** a été étudiée dans un premier temps afin d'avoir accès potentiellement à des hétérocycles substitués par des aromatiques. L'introduction d'un chlore en *para* a un intérêt pratique, afin de différencier les différents noyaux aryles portés par la nitrone **49** lors de l'analyse des spectres ¹H RMN. Ces différents tests ont repris la logique de la méthode développée par Hentz *et al.*^[65] supposant ici une déprotection à température ambiante de l'ynamide. Ici, le rôle du nucléophile a été joué par la nitrone, et celle-ci ne nécessitait pas de déprotonation comme l'indole. Le premier essai sans base (entrée 1) n'a pas permis de générer la céténimine, ce qui semblait logique. La nitrone n'est pas non plus suffisamment nucléophile pour réagir directement sur la fonction alcyne de l'ynamide. Introduire différentes bases (entrées 2, 3 & 4) à température ambiante n'a pas non plus engendré la génération de la céténimine dans le milieu.



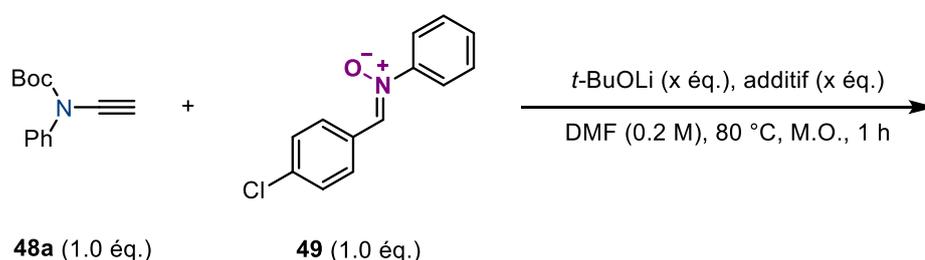
Entrée	Base	Résultats
1	Sans base	Réactifs de départ isolés
2	<i>t</i>-BuOLi (2,2 M dans THF)	Réactifs de départ isolés
3	<i>t</i>-BuONa	Réactifs de départ isolés
4	NaOH	Réactifs de départ isolés

Conditions opératoires : dans un tube fermé sous N₂, 50 mg d'ynamide **48a** sont ajoutés, puis 1 mL de DMF et le mélange réactionnel subit un bullage de 10 minutes de diazote. La base est ensuite ajoutée lentement puis 1.0 éq de nitrone **49** est introduit dans le milieu, et la réaction est laissée à l'agitation pour 24h.

Tableau 1 : tests préliminaires sur **48a** avec une nitrone **49** en présence de base à TA

Ainsi, toutes les analyses ^1H RMN des bruts réactionnels ont indiqué la présence des deux réactifs intacts quelques soit la base utilisée, sans aucune réaction de la part de l'ynamide, indiquant que la forme céténimine n'a semble-t-il pas été obtenue *via* ces conditions réactionnelles. La méthode à température ambiante n'a vraisemblablement pas fonctionné pour ces substrats, il a donc fallu s'orienter vers une autre méthode, développée précédemment par Romero *et. al.*^[66,67]

Les conditions opératoires ont donc été modifiées, en imposant une agitation sous pression et à haute température en réacteur micro-ondes, avec comme base le *tert*-butanolate de lithium (*t*-BuOLi, solution à 2.2 M dans THF). Logiquement, un seul équivalent de base serait nécessaire, car il n'y pas de déprotonation possible de la nitrone **49** pour générer l'espèce nucléophile. Il a cependant été montré qu'un excès de base vis-à-vis des réactifs en présence est souvent bénéfique. Ainsi, différentes quantités de *t*-BuOLi ont été employées afin d'observer leur incidence sur le résultat des réactions (Tableau 2). Le premier test sans base (entrée 1) a bien indiqué que la réaction nécessiterait une activation autre que thermique pour générer l'espèce active. Ajouter un équivalent de base (entrée 2) n'a pas eu d'influence sur le résultat de la réaction, et il serait alors primordial de durcir les conditions afin de provoquer la génération de la céténimine. Augmenter l'équivalence de base a bien une incidence au bout de 2 équivalents (entrée 3). En effet, la nitrone se serait dégradée mais l'ynamide était toujours présent dans le brut réactionnel.

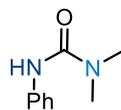


Entr\u00e9e	Eq. Base	Additif	Observations ^a
1	--	--	R\u00e9actifs de d\u00e9part isol\u00e9s
2	1	--	R\u00e9actifs de d\u00e9part isol\u00e9s
3	2	--	Ynamide isol\u00e9, traces de nitrone
4	3	--	Plus de r\u00e9actifs
5	4	--	Plus de r\u00e9actifs
6	4	Zn(OAc)₂ (10 mol %)	Plus de r\u00e9actifs

Conditions op\u00e9ratoires : dans un tube ferm\u00e9 sous N₂, 50 mg d'ynamide **49a** sont ajout\u00e9s, puis 1.0 \u00e9q de nitrone **49**. 1 mL de DMF est ajout\u00e9, puis le m\u00e9lange r\u00e9actionnel subit un bullage de 10 minutes de diazote. La base est ensuite ajout\u00e9e lentement et la r\u00e9action est plac\u00e9e dans un micro-onde Anton Paar \u00e0 80 \u00b0C pour une dur\u00e9e d'une heure. ^a Analyse par ^1H NMR du brut r\u00e9actionnel.

Tableau 2 : G\u00e9n\u00e9ration de la c\u00e9t\u00e9nimine en conditions M.O.

Au bout de trois équivalents (entrée 4), il n'y plus de réactifs. Après avoir purifier le brut de la réaction, un produit a été isolé, **50**, avec un rendement de 32 %. Celui-ci est un produit secondaire issu de l'hydrolyse de l'ynamide et non d'une réaction entre les deux substrats de départ (Figure 5).



50

Figure 5 : Sous-produit **50** issu de l'hydrolyse de l'ynamide

Le mécanisme de la formation de la céténimine est actuellement encore au stade de l'hypothèse. Mais d'après les études et résultats publiés durant l'exécution de ce projet, le solvant, DMF, se décomposerait en conditions basiques à haute température ce qui engendrerait l'apparition de diméthylamidure (Schéma 43). L'anion lithié réagirait alors sur le carbamate de **48a**, et ainsi, l'amidure **A** issu de l'ynamide serait généré. Puis, par réarrangement et protonation, la céténimine **43a** serait obtenue dans le milieu. En l'absence de nucléophile, le seul étant présent dans le milieu (le diméthylamidure), serait alors susceptible de réagir sur le carbone électrophile de la céténimine, et l'urée **50** serait alors le seul produit isolé.

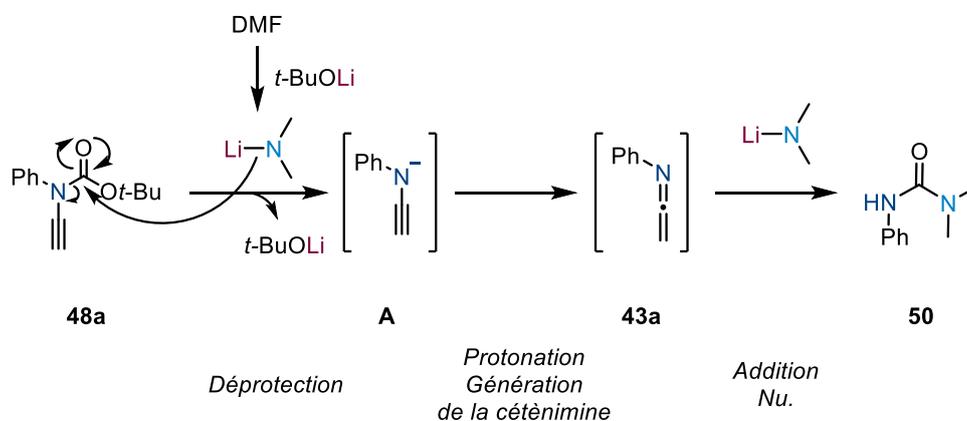
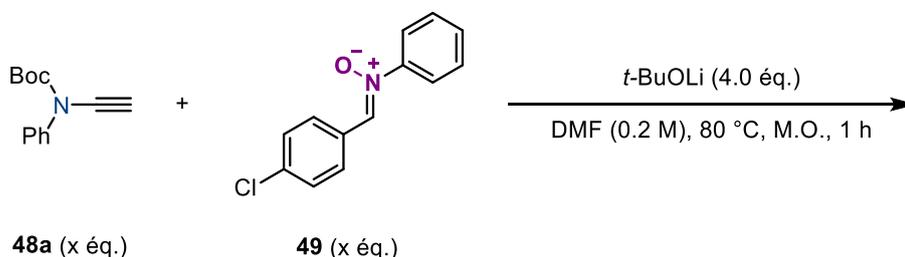


Schéma 43 : mécanisme proposé pour la formation de la céténimine, et addition nucléophile

Le nombre d'équivalents a par la suite été augmenté (entrée 5, Tableau 2) afin d'évaluer la variation de la base sur la quantité de produits secondaire formés. En comparaison avec cet essai, un ajout d'une quantité catalytique d'un acide de Lewis ($Zn(OAc)_2$) a également été étudié (entrée 6, Tableau 2) car celui-ci avait été testé précédemment, et permettrait l'amélioration de la réactivité de la céténimine et donc potentiellement le résultat de la réaction.^[66] Malheureusement l'urée **50** a également été isolée, avec des rendements de 25% et 28%, et aucun produit issu de la réaction entre les deux substrats n'a été observé.

Même si ces essais se sont avérés peu conclusifs et encourageants, la variation du ratio entre les substrats a également été modifiée (Tableau 3).

Ainsi, si deux équivalents de nitronne ont été introduits (entrée 1), ainsi que quatre équivalents de base par rapport à l'ynamide, l'ynamide n'a plus été observée dans le brut réactionnel mais il subsistait de la nitronne, une partie de celle-ci ayant probablement été dégradée par les conditions opératoires comme observé précédemment. Finalement seul le sous-produit **50** a de nouveau été isolé avec un rendement de 20%. De même, si plus d'ynamide, et donc potentiellement plus de cétènime a été introduit dans le milieu (entrée 2), il restait de l'ynamide de départ. L'analyse ^1H RMN du brut réactionnel a indiqué une conversion de 50 % d'ynamide, une partie seulement de celui-ci ayant probablement réagi avec la base. Mais, même s'il ne restait pas une trace de nitronne, aucun produit de cycloaddition n'a encore été observé, et l'urée **50** a de nouveau été isolé.



Entr\u00e9e	Ratio Ynamide/Nitronne	Observations ^a	Rendement sous-produit 50 ^b
1	1/2	Nitronne restante , plus d'ynamide	20 %
2	2/1	Ynamide restant , plus de nitronne	35 %

Conditions op\u00e9ratoires : dans un tube ferm\u00e9 sous N₂, 50 mg d'ynamide **48a** sont ajout\u00e9s, puis x \u00e9q de nitronne **49**. 1 mL de DMF est ajout\u00e9, puis le m\u00e9lange r\u00e9actionnel subit un bullage de 10 minutes de diazote. La base est ensuite ajout\u00e9e lentement et la r\u00e9action est plac\u00e9e dans un micro-onde Anton Paar \u00e0 80 \u00b0C pour une dur\u00e9e d'une heure. ^a Analyse par ^1H NMR du brut r\u00e9actionnel. ^b Rendements isol\u00e9s.

Tableau 3 : variation des quantit\u00e9s de substrats

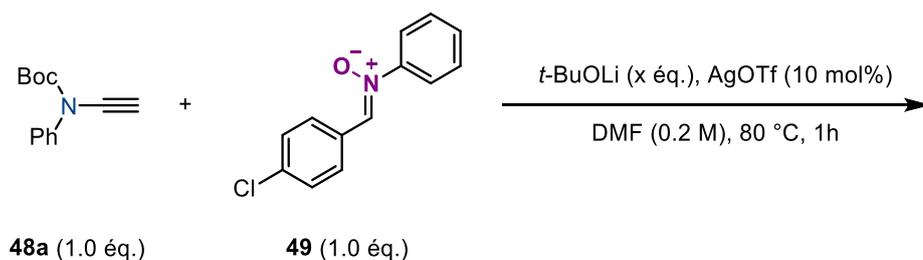
De mani\u00e8re g\u00e9n\u00e9rale, plus la quantit\u00e9 de base introduite est importante, plus l'ynamide r\u00e9agit, potentiellement *via* la d\u00e9protection du groupement Boc. Mais si les autres substrats en pr\u00e9sence ne sont pas suffisamment nucl\u00e9ophiles pour provoquer une r\u00e9action, ou alors si eux-m\u00eame se d\u00e9gradent dans les conditions r\u00e9actionnelles, alors il faut envisager d'autres dip\u00f4les. D'autres essais ont \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9s afin de v\u00e9rifier la non-compatibilit\u00e9 entre la g\u00e9n\u00e9ration de la c\u00e9t\u00e9nimine et la stabilit\u00e9 de la nitronne dans ces conditions.

Etant donn\u00e9 que lors des pr\u00e9c\u00e9dents essais, une d\u00e9gradation importante des r\u00e9actifs a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e, avec un produit secondaire **50** comme unique produit isolable, ces exp\u00e9riences sont

reproduites mais sans utiliser de radiation micro-ondes pour chauffer le milieu. Dans un premier temps, en introduisant les réactifs en quantité stœchiométrique, et en observant l'évolution de la réaction selon la température. Etant donné qu'à température ambiante, en présence d'un équivalent de base, la réaction n'a pas évolué (voir Tableau 1 & Tableau 2, page 48 & 49), la réaction a d'abord été portée à **40 °C**. Celle-ci a été suivie par CCM et par ¹H RMN. Au bout de 2h, il n'y avait pas d'évolution, alors la réaction a été chauffée à **80 °C**. Après deux heures d'agitation supplémentaires, les réactifs introduits étaient toujours présents, mais de nouveaux produits ont été observés. La réaction a été laissée sous agitation. Au bout de trois heures, il n'y avait plus de nitronne dans le milieu réactionnel, mais il restait de l'ynamide. La réaction a été arrêtée et traitée comme précédemment, mais l'analyse ¹H RMN du brut a indiqué la présence de l'ynamide de départ ainsi que de dégradation de la nitronne et potentiellement de l'ynamide. Le sous-produit **50** a été observé, indiquant donc l'hydrolyse de l'ynamide. La même réaction a été réalisée avec deux équivalents de base, avec le même suivi et augmentation graduelle de température au cours du temps. Au bout de 7h, il n'y avait plus d'ynamide, ni de nitronne. La RMN du brut a encore indiqué un mélange difficilement interprétable de décomposition, où le sous-produit **50** a de nouveau été identifié.

Etant donné que la base introduite réagirait avec la nitronne, engendrant sa décomposition, un acide de Lewis a été ajouté seul afin de voir si celui-ci pouvait potentiellement activer l'ynamide et donc permettre une réaction entre la nitronne et l'ynamide activé. Le triflate d'argent a été choisi car il avait été utilisé dans des réactions de cycloadditions entre des nitriles oxides et des alcynes (Tableau 4).^[68]

Par simple ajout d'acide de Lewis, il semblerait qu'une réaction se soit produit dans le milieu, quel que soit le type de chauffage employé (entrées 1 & 2). Par l'irradiation M.O. (entrée 1), ce type de chauffage serait trop intense et seule de la dégradation a été observée. Utiliser un chauffage classique (bain d'huile) serait un moyen d'irradiation plus doux qu'un réacteur micro-ondes. Même si, pour une même durée d'agitation, il subsistait encore des réactifs, leur dégradation a également été observée, et ce, sans aucune réaction entre les deux partenaires (entrée 2). L'acide de Lewis pouvant également dégrader l'ynamide et empêcher la génération de céténimine, la réaction a aussi été étudiée en présence de base, un équivalent, et ainsi, évaluer l'influence du triflate d'argent (entrée 3 & 4). Or, que ce soit pour l'irradiation M.O. ou pour le chauffage classique, les réactifs n'ont plus été présents dans le milieu réactionnel, et à nouveau, aucune réaction intermoléculaire n'a eu lieu.



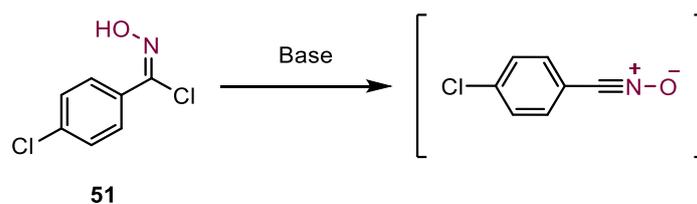
Entr\u00e9e	Eq. Base	Type de chauffage	Observations ^a
1	--	M.O.	D\u00e9gradation
2	--	\u0394	R\u00e9actifs de d\u00e9part, et d\u00e9gradation
3	1.0	M.O.	D\u00e9gradation
4	1.0	\u0394	D\u00e9gradation

Conditions op\u00e9ratoires : dans un tube ferm\u00e9 sous N₂, 50 mg d'ynamide **48a** sont ajout\u00e9s, puis 1.0 \u00e9q de nitron **49**. 1 mL de DMF est ajout\u00e9, puis le m\u00e9lange r\u00e9actionnel subit un bullage de 10 minutes de diazote. La base et l'additif sont ensuite ajout\u00e9s lentement et la r\u00e9action est plac\u00e9e dans un micro-onde Anton Paar \u00e0 80 \u00b0C ou dans un bain d'huile port\u00e9 \u00e0 80\u00b0C pour une dur\u00e9e d'une heure. ^a Analyse par ¹H NMR du brut r\u00e9actionnel.

Tableau 4 : essais avec un acide de Lewis seul, et avec base

Il a fallu nous rendre \u00e0 l'\u00e9vidence, la g\u00e9n\u00e9ration de la c\u00e9t\u00e9nimine imposait des conditions trop drastiques, incompatibles avec la stabilit\u00e9 d'une nitron. De la m\u00eame mani\u00e8re, celle-ci ne semblait pas \u00eatre un partenaire de choix, car potentiellement moins nucl\u00e9ophile, en comparaison \u00e0 une imine benzylique. Il \u00e9tait donc n\u00e9cessaire de creuser davantage et s'orienter vers des dip\u00f4les pr\u00e9sentant \u00e0 la fois une excellente stabilit\u00e9 en conditions basiques et \u00e0 haute temp\u00e9rature, sous pression, et avec une bonne nucl\u00e9ophilie.

Des essais ont \u00e9t\u00e9 par la suite ex\u00e9cut\u00e9s avec un nitrile oxide **51**, par d\u00e9protonation et \u00e9limination d'une oxime chlor\u00e9, afin de g\u00e9n\u00e9rer l'esp\u00e8ce nucl\u00e9ophile (Sch\u00e9ma 44).



Sch\u00e9ma 44 : g\u00e9n\u00e9ration du nucl\u00e9ophile

Malheureusement, le m\u00eame constat a \u00e9t\u00e9 \u00e9tabli que pr\u00e9c\u00e9demment, en utilisant des conditions relativement similaires. Si la g\u00e9n\u00e9ration de l'esp\u00e8ce nucl\u00e9ophile avec une base semblait davantage compatible avec la g\u00e9n\u00e9ration de la c\u00e9t\u00e9nimine, cela n'a pas fonctionn\u00e9. Nous nous sommes alors demand\u00e9s si l'utilisation de dip\u00f4les nucl\u00e9ophiles azot\u00e9s ne serait pas plus judicieuse quant \u00e0 la mise en \u00f4uvre des cycloadditions.

2. Utilisations d'hydrazones

Par la suite, les hydrazones ont été étudiées. Le rôle de nucléophile a alors été joué par un amidure, après déprotonation *in situ* dans le milieu (Schéma 45).

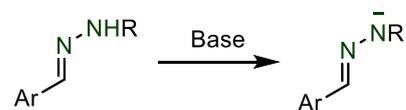


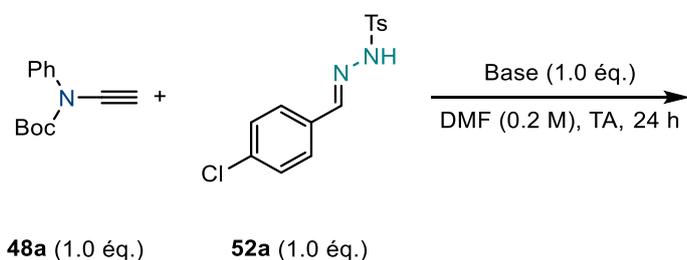
Schéma 45 : déprotonation d'hydrazone et génération du nucléophile amidure

Les premiers essais ont été réalisés en utilisant des hydrazones protégées par un groupement tosyloxy ou acétyloxy.

2.1. Hydrazones *N*-Ts et *N*-Ac

Notre étude a commencé avec l'utilisation d'une hydrazone tosylée. De la même manière qu'avec la nitronne, les premières conditions testées ont d'abord été douces, puis si aucune réaction n'a été observée, le mode opératoire a par la suite été durci (Tableau 5).

Pour ces essais préliminaires, quel que soit la base introduite, les réactifs de départ, ynamide et hydrazone, ont été récupérés dans leur intégralité. Les bases classiques de type *t*-BuOM (entrée 1, 2 & 3) n'ont malheureusement pas mieux fonctionné, ni les hydroxydes, ni le phosphate de potassium (entrée 4 & 5).



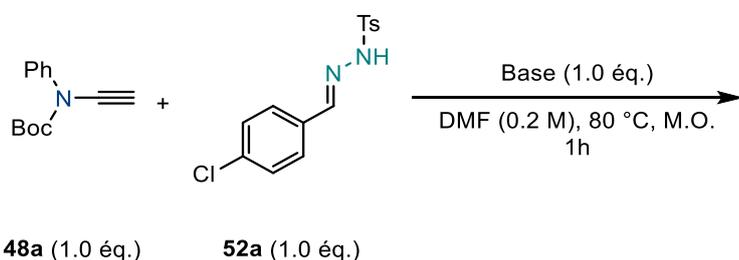
Entrée	Base	Produits isolés ^a
1	<i>t</i>-BuOLi	Ynamide et hydrazone récupérés
2	<i>t</i>-BuOK	Ynamide et hydrazone récupérés
3	<i>t</i>-BuONa	Ynamide et hydrazone récupérés
4	NaOH	Ynamide et hydrazone récupérés
5	K₃PO₄	Ynamide et hydrazone récupérés
6	K₃PO₄^b	Ynamide et hydrazone récupérés

Conditions opératoires : dans un tube fermé sous N₂, 50 mg d'ynamide **48a** sont ajoutés, puis 1.0 éq d'hydrazone **52a**. 1 mL de DMF est ajouté, puis le mélange réactionnel subit un bullage de 10 minutes de diazote. La base est ensuite ajoutée lentement et la réaction est laissée à l'agitation 24h à TA ^a Après purification.^b La réaction a eu lieu dans le toluène au lieu du DMF.

Tableau 5 : essais préliminaires avec hydrazone tosylée **52a**

Deux solvants différents ont été utilisés pour ce dernier (entrée 5 & 6), à savoir le toluène à la place du DMF. Cette variation a été étudiée étant donné la différence de solubilité de la base dans ces solvants. Mais cela n'a rien changé au résultat de la réaction, et la céténimine n'a pas été générée dans le milieu. Il a fallu donc durcir les conditions réactionnelles, et procéder à nouveau à l'utilisation du M.O. pour la suite des essais (Tableau 6).

Les bases de type *t*-butanolate ont à nouveau été employées (entrées 1,2 & 3), mais celles-ci n'ont pas permis d'obtenir des résultats très encourageants. Etant donné qu'un seul équivalent de base a été ajouté, celui-ci pourrait réagir en déprotonant seulement l'hydrazone, et ne permettait donc pas la génération de la céténimine. Les hydroxydes de sodium et de potassium ont été employés par la suite (entrées 4 & 5). Dans ce cas, l'ynamide a été récupéré, ainsi qu'un autre produit, **53**, issu de la réaction de l'hydrazone sur elle-même.

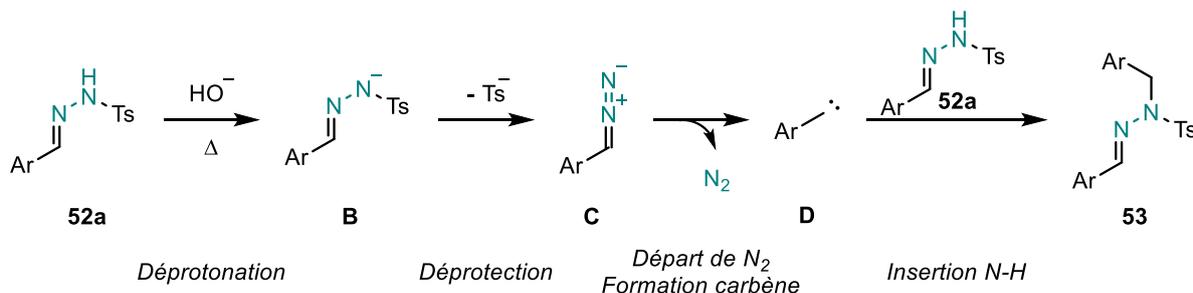


Entr\u00e9e	Base	Produits isol\u00e9s ^a
1	<i>t</i>-BuOLi	Ynamide et hydrazone r\u00e9cup\u00e9r\u00e9s
2	<i>t</i>-BuOK	Ynamide et hydrazone r\u00e9cup\u00e9r\u00e9s
3	<i>t</i>-BuONa	Ynamide et hydrazone r\u00e9cup\u00e9r\u00e9s
4	NaOH	Sous-produit issu de l'hydrazone
5	KOH	Sous-produit issu de l'hydrazone

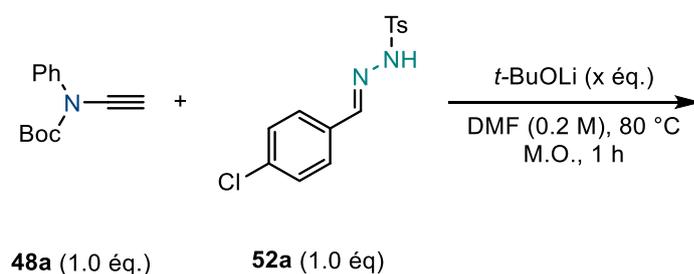
Conditions op\u00e9ratoires : dans un tube ferm\u00e9 sous N₂, 50 mg d'ynamide **48a** sont ajout\u00e9s, puis 1.0 \u00e9q d'hydrazone **52a**. 1 mL de DMF est ajout\u00e9, puis le m\u00e9lange r\u00e9actionnel subit un bullage de 10 minutes de diazote. La base est ajout\u00e9e la r\u00e9action est plac\u00e9e dans un micro-onde Anton Paar \u00e0 80 \u00b0C pendant 1 h.^a Apr\u00e8s purification.

Tableau 6 : essais dans le r\u00e9acteur M.O.

Ce r\u00e9sultat est en accord avec les r\u00e9sultats publi\u00e9s par Liu *et. al.* en 2013 (Sch\u00e9ma 46).^[69] Le m\u00e9canisme propos\u00e9 consiste en une d\u00e9protonation de l'hydrazone **52a** permettant d'acc\u00e9der \u00e0 l'anion **B**. Celui-ci se « d\u00e9tosyle » pour g\u00e9n\u00e9rer le compos\u00e9 diazo **C**, et par d\u00e9part de diazote, le carb\u00e8ne **D** est obtenu. Puis par insertion dans la liaison N-H de l'hydrazone de d\u00e9part **52a**, l'hydrazone alkyl\u00e9e **53** est obtenue.

Sch\u00e9ma 46 : N-alkylation de l'hydrazone **51a** selon Liu.

Ces bases ont été écartées pour la suite de l'étude, et les conditions développées pour les imines benzyliques ont été à nouveau mises en œuvre afin de vérifier ce qui semblait être une fois de plus un problème de réactivité entre les deux partenaires (Tableau 7).^[67] En employant les conditions optimales précédemment développées par le groupe, malheureusement, aucune réaction entre les deux partenaires n'a été obtenue (entrées 1, 2 & 3). Augmenter les équivalents de base aurait pu permettre la génération de la céténimine (entrée 2 & 3). Encore une fois, l'hydrazone n'a pas été un nucléophile suffisamment réactif pour réagir sur la céténimine. Une fois l'hydrazone déprotonée, celle-ci serait suffisamment stabilisée par le groupement tosyloyle, la charge serait délocalisée plus facilement et donc la nucléophilie serait moindre, par comparaison avec un carbanion.

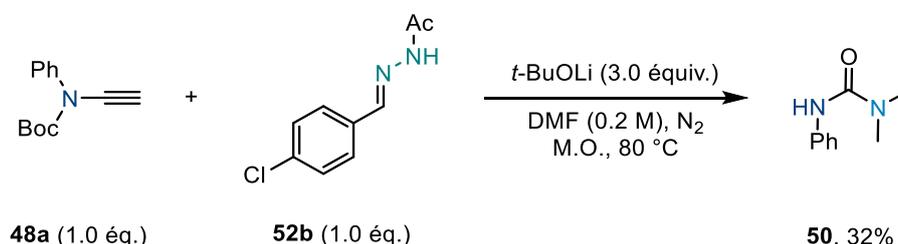


Entrée	Eq. <i>t</i> -BuOLi	Produits isolés ^a
1	2.0	Ynamide récupéré, traces d'hydrazones
2	3.0	Traces d'ynamide et hydrazone
3	4.0	Sous-produit 50 (35 %)

Conditions opératoires : dans un tube fermé sous N₂, 50 mg d'ynamide **48a** sont ajoutés, puis 1.0 éq d'hydrazone **52a**. 1 mL de DMF est ajouté, puis le mélange réactionnel subit un bullage de 10 minutes de diazote. La base est ajoutée la réaction est placée dans un micro-onde Anton Paar à 80 °C pendant 1 h.^a Après purification.

Tableau 7 : essai en réacteur micro-ondes

L'hydrazone acétylée **52b** a aussi été testée, afin de vérifier si un nucléophile de type amide pouvait être envisagé (Schéma 47).

Schéma 47 : Essai avec hydrazone acétylée **52b**

Hélas, nous avons dû tirer les mêmes conclusions que pour les dipôles de type nitro et envisager une autre stratégie. Etant donné que les groupements sulfonamide ou amide n'ont pas permis de fournir de résultats intéressants, nous avons souhaité utiliser des groupements moins attracteurs sur l'atome d'azote afin de moduler la nucléophilie du dipôle et donc d'accroître sa réactivité vis-à-vis de la céténimine.

2.2. Hydrazones aromatiques

Notre étude s'est poursuivie par l'utilisation d'hydrazones bis-aryliques (Figure 6).

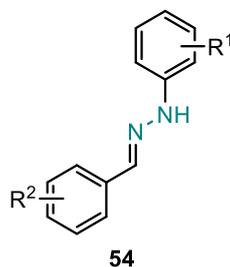
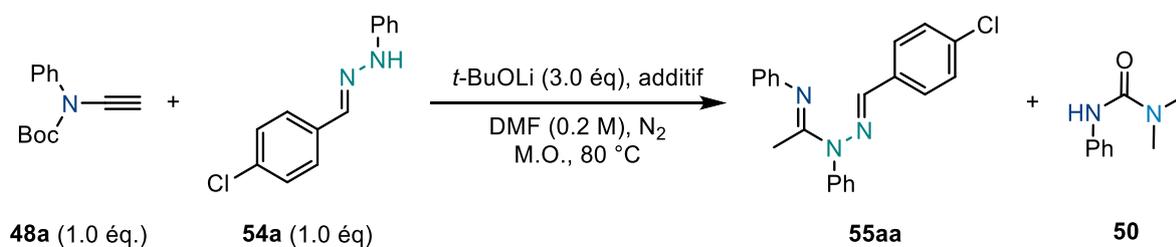


Figure 6 : hydrazone bi-arylique

L'idée avec ce substrat serait qu'après déprotonation, l'amidure serait moins stabilisé par rapport à une hydrazone tosylée ou acétylée, et donc potentiellement plus réactif. Ainsi, en reprenant les conditions classiques développées^[67] (entrées 1 & 2) un produit d'addition a été obtenu et isolé **55aa**, ainsi que du sous-produit **50** issu de l'hydrolyse de la céténimine.



Entrée	Additif	Rendement 54aa ^a	Rendement 50 ^a
1	--	30 %	25 %
2	Zn(OAc)₂ (10 mol %)	30 % (mélange)	18 %

Conditions opératoires : dans un tube fermé sous N₂, 50 mg d'ynamide **48a** sont ajoutés, puis 1.0 éq d'hydrazone **54a**. 1 mL de DMF est ajouté, puis le mélange réactionnel subit un bullage de 10 minutes de diazote. La base est ajoutée la réaction est placée dans un micro-onde Anton Paar à 80 °C pendant 1 h.^a Rendements isolés.

Tableau 8 : essais préliminaires en réacteur micro-ondes

Le mécanisme pourrait être rationalisé de la manière suivante (Schéma 48). Une fois la céténimine formée, l'hydrazone déprotonée viendrait réagir sur le carbone électrophile, en α de l'atome d'azote. Puis après protonation, le produit **55aa** est obtenu.

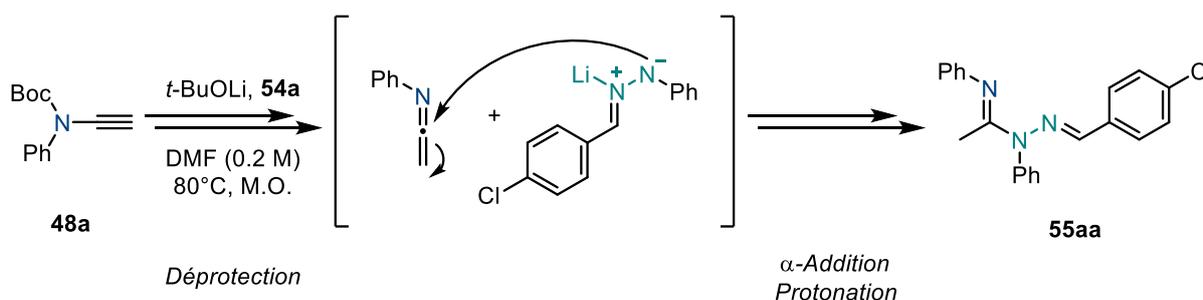


Schéma 48 : mécanisme de la formation de **54aa**.

Le produit secondaire d'addition de la diméthyleamine **50** étant aussi isolé, notre objectif a donc été de limiter la formation de ce produit et de maximiser la réaction d'addition. Les essais suivants ont été réalisés en réacteur micro-ondes, cette fois-ci en augmentant la température imposée au milieu, toujours par analogie avec les résultats obtenus avec les benzylimines (Schéma 49). Dans ces conditions, à 100 °C, le produit d'addition **55aa** a été obtenu avec un rendement satisfaisant de 55%, ainsi que des traces de l'hydrolyse de la céténimine (**50**). Cependant, l'ynamide de départ a été aussi isolé, indiquant donc une consommation incomplète de cette espèce, et que le résultat restait améliorer.

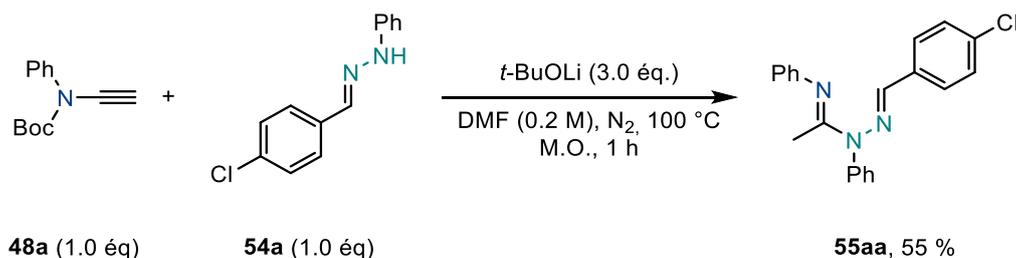
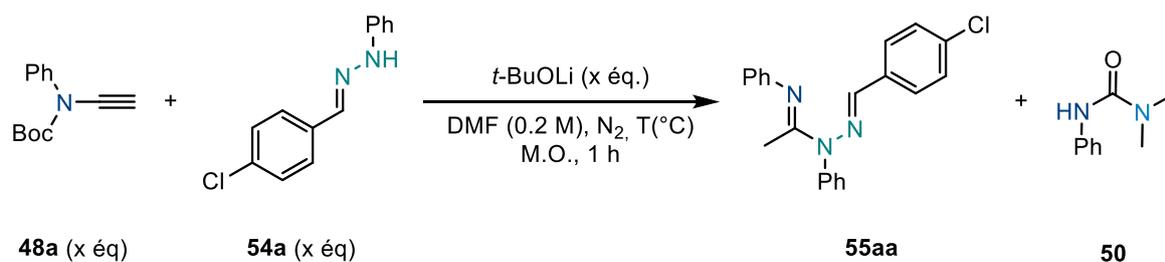


Schéma 49 : premier essai à 100 °C en réacteur M.O.

Une température supérieure (100 °C) a été étudiée, afin de voir si une dégradation des composés pouvait avoir lieu. Cela n'a pas été le cas, et la variation de la température a également été prise en compte dans la suite de l'étude.

Par la suite, le ratio entre ynamide et hydrazone a été modifié, ainsi que le nombre d'équivalents de base (Tableau 9).

Augmenter la quantité de **48a** sans changer la quantité de base (entrée 1) a résulté en une faible diminution du rendement. Ceci s'expliquerait par le fait que moins de céténimine serait formée, ce qui a été confirmé par la présence de **48a** dans le brut réactionnel. En revanche, augmenter à la fois la quantité d'ynamide et la quantité de base (entrée 2) a permis une légère augmentation du rendement (55 %). Cependant, ce résultat était identique à celui obtenu pour des conditions stœchiométriques, donc introduire un excès d'ynamide n'a pas semblé justifiable pour la suite de l'optimisation. De plus, de l'ynamide a également été observé dans le milieu réactionnel. Deux équivalents d'hydrazone **54a** ont ensuite été introduits et la quantité de base a été portée à 4 équivalents (soit 1.33 équivalent par réactif introduit). Dans ces conditions, le produit d'addition **55aa** a été isolé avec un rendement de 68% (entrée 3). Cependant, augmenter la quantité d'hydrazone a donné lieu à des produits secondaires issus de celle-ci, et par conséquent la purification s'est avérée plus compliquée que prévue. Nous nous sommes demandés si une diminution de la température impacterait l'efficacité de la réaction, en générant probablement moins de produits secondaires (entrée 4). Effectivement le résultat était sensiblement le même, 70 %, bien que quelques impuretés étaient encore observées et isolées. Etant donné qu'à 80 °C, la réaction a aussi bien fonctionné qu'à 100 °C, la température maintenue pour le reste des essais a été de 80 °C.



Entrée	Ratio (48a:54a)	Eq. Base	T (°C)	Rendement 55aa ^a	Rendement 50 ^a	Observations ^b
1	(1.5 :1)	3.0	100 °C	49 %	15 %	Ynamide restant
2	(1.5 :1)	4.0	100 °C	55 %	Traces	Ynamide restant
3	(1 :2)	4.0	100 °C	68 %	--	Impuretés dans 55aa
4	(1 :2)	4.0	80 °C	70 %	--	Impuretés dans 55aa

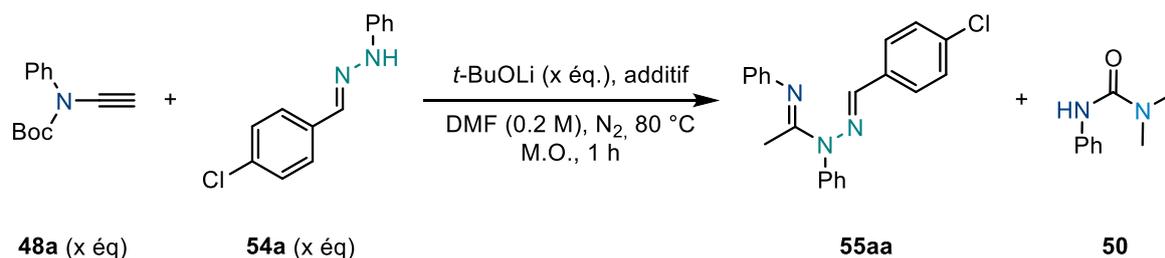
Conditions opératoires : dans un tube fermé sous N₂, 50 mg d'ynamide **48a** sont ajoutés, puis 1.0 éq d'hydrazone **54a**. 1 mL de DMF est ajouté, puis le mélange réactionnel subit un bullage de 10 minutes de diazote. La base est ajoutée la réaction est placée dans un micro-onde Anton Paar à 80 °C pendant 1 h.^a Rendements isolés. ^b Analyse par ¹H NMR du brut réactionnel.

Tableau 9 : variation des équivalences

Avant de poursuivre l'optimisation, il était primordial d'améliorer la méthode de purification du composé, car le rendement de la réaction serait bien meilleur avec un excès d'hydrazone. Mais étant donné que cela a entraîné la formation de produits secondaires, il était nécessaire de développer une méthode de purification efficace. De plus, une hydrolyse de la fonction imidine est observée si plusieurs purifications sont réalisées à la suite, que ce soit sur PuriFlash, sur alumine, et plaque préparative. Une méthode de purification longue, avec un faible gradient de solvant permet enfin de réussir la purification parfaite des composés, et nous avons donc poursuivi les essais d'amélioration du rendement de l'addition.

Dans tous ces essais, la température a donc été maintenue à 80 °C (Tableau 10). Tout d'abord, en gardant un ratio (1 :1) entre ynamide et hydrazone, la quantité totale de base a été portée à 4 équivalents, soit 2 équivalents par réactif (entrée 1). En comparant avec l'utilisation de seulement trois équivalents (entrée 1, Tableau 8), le rendement a présenté une nette amélioration, de **30 %** à **65 %**. L'excès de base a donc été jugé nécessaire pour assurer une réaction d'addition efficace. Un acide de Lewis a également été ajouté en quantité catalytique (entrée 2) au vu des résultats intéressants obtenus précédemment avec les imines.^[66] Mais cela n'a pas eu d'incidence flagrante sur le résultat de la réaction. Utiliser 4 équivalents de base, et un excès d'ynamide, deux fois supérieur à l'hydrazone a permis une légère amélioration du rendement (entrée 3). Mais l'ynamide est toujours présent dans le milieu. Les excès d'hydrazone et de bases ont alors été ajustés à 1.5 et 3.5 équivalents, respectivement

(entrée 4). Le rendement de la réaction a été amélioré, et seules quelques traces d'ynamides n'ayant pas réagi sont identifiées dans le brut réactionnel.



Entrée	Ratio (48a:54a)	Eq. Base	Additif (10 mol %)	Rendement 55aa ^a	Observations ^b
1	(1 :1)	4.0	--	65 %	Traces d'ynamides et de 50
2	(1 :1)	4.0	Zn(OAc)₂	63 %	Traces d'ynamides et de 50
3	(2 :1)	4.0	--	65 %	Ynamide restant
4	(1 :1.5)	3.5	--	70 %	Traces d'ynamides et de 50
5	(1 :1.5)	3.5	Zn(OAc)₂	75 %	Traces d'ynamides et de 50
6	(1 :2)	3.5	--	76 %	Traces d'ynamides et de 50
7	(1 :2)	4.0	--	86 %	Pas de produit secondaire 50, ni ynamide

Conditions opératoires : dans un tube fermé sous N₂, 50 mg d'ynamide **48a** sont ajoutés, puis 1.0 éq d'hydrazone **54a**. 1 mL de DMF est ajouté, puis le mélange réactionnel subit un bullage de 10 minutes de diazote. La base est ajoutée la réaction est placée dans un micro-onde Anton Paar à 80 °C pendant 1 h.^a Rendements isolés. ^b Analyse par ¹H NMR du brut réactionnel.

Tableau 10 : optimisation de l'addition

Dans ces mêmes conditions, l'ajout l'acide de Lewis (entrée 5) n'a eu qu'un léger effet (positif) sur le rendement mais le brut réactionnel était sensiblement identique. A ce stade, nous avons des conditions de réaction optimale, mais perfectible. Deux équivalents d'hydrazone **54a** ont à nouveau été employés, comme étudié précédemment (voir entrée 4, Tableau 9). Les équivalents de bases ont été par la suite modulés. Dans un premier temps, un léger excès de base, 1.13 équivalent par partenaire, a été introduit (entrée 6). Le rendement de la réaction atteint 76% mais le brut réactionnel présentait toujours des traces d'ynamide. Enfin, ramener la quantité de base à quatre équivalents au total, 1.33 équivalent par partenaire, (entrée 7) a permis une conversion totale de l'ynamide et ainsi d'obtenir un rendement satisfaisant de 86 %. Ce sont donc les conditions d'additions (et du purification) privilégiées pour la suite de l'étude.

Si l'addition a pu être mise au point, aucun produit cyclique n'a été observé. En considérant la structure du composé **55aa** il semblait néanmoins raisonnable d'essayer de l'engager dans une réaction de cyclisation. Différentes conditions ont été mises en place afin de provoquer cette réaction : basiques, acides, réductrices, sous haute pression et haute température. Malheureusement, aucune cyclisation de **55aa** n'a été observée et si les conditions imposées

étaient trop drastiques, alors celui-ci se décomposait. Cela fait écho aux résultats de Li *et al.* en 2011.^[70] Leurs travaux concernent l'addition d'hydrazones aryliques sur des céténimines, généré selon la méthode de Fokin CuAAC (Schéma 32, page 42), puis la cyclisation des motifs obtenus grâce à un acide de Lewis en conditions oxydantes. Cette même méthode a été appliquée pour tenter de réaliser une cyclisation de **55aa** mais sans succès (Schéma 50). Malheureusement, le seul produit isolé a été le produit de départ et celui était inerte dans ces conditions.

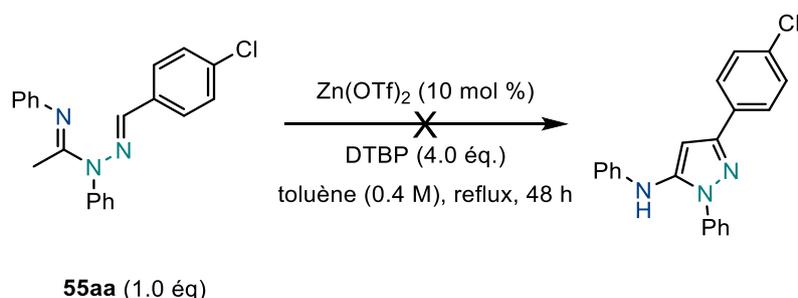


Schéma 50 : Tentative de cyclisation selon Liu *et al.*

Nous n'avons pas poursuivi avec la cyclisation, et l'étape suivante a été l'étude du champ d'application de la méthode d'additions à différents hydrazones et ynamides.

2.3. Champ d'application

Les premières variations ont été étudiées au niveau de l'ynamide. Le noyau benzylique sur l'atome d'azote a d'abord été substitué en *para* par différents groupements.

L'introduction d'un chlore, d'un méthoxy et d'un iode a été bien tolérée, et les composés **55ba**, **55ca** et **55da** ont été isolés avec de très bons rendements de 94%, 76% et 54%, respectivement (Schéma 51). Cependant, l'introduction de groupements électroattracteurs, CF_3 et NO_2 , n'a conduit qu'à des mélanges de produits secondaires, et l'addition de l'hydrazone n'a pas eu lieu. Potentiellement, ces groupements attracteurs déstabiliseraient la céténimine, déjà très électrophile, et la durée de vie de celle-ci dans le milieu serait trop courte pour avoir l'occasion de réagir avec une molécule d'hydrazone.

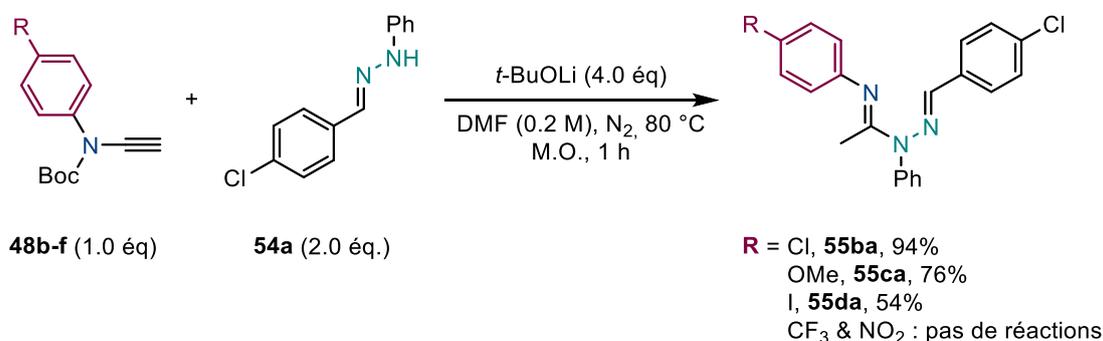
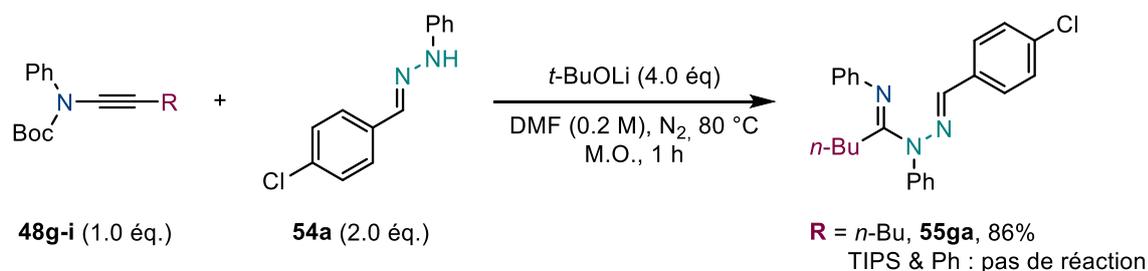


Schéma 51 : Variation du noyau benzylique de l'ynamide.

D'autres variations au niveau de l'ynamide ont été envisagées, plus particulièrement au niveau du carbone terminal, en le substituant par différents groupements (Schéma 52). Des essais ont été réalisés sur des ynamides encombrés, avec un TIPS et un phényle sur la triple liaison, malheureusement ces ynamides n'ont pas conduit aux produits d'addition. Pour autant, dans le cas d'une chaîne alkyle le produit d'addition **55ga** a été obtenu avec un rendement de 86 %.

Schéma 52 : introduction d'un groupement *n*-Butyl en position terminale.

Puis nous avons effectué des modulations au niveau de l'hydrazone, tout d'abord sur l'aromatique porté par l'azote (Schéma 53). Les premières variations sur la position *para* du phényle se sont avérées compatibles avec la réaction et ont assuré d'excellents rendements, que ce soit un méthyle **55ab**, 76 %, des halogènes comme le chlore **55ac** et l'iode **55ad**, respectivement 66% et 60%. Un groupement méthoxyle, donneur d'électrons, a réalisé aussi une addition efficace, et **55ae** a été isolé avec un rendement 66%. L'introduction de groupements électro-attracteurs (CF₃ and NO₂), tout comme lorsqu'ils ont été introduits sur l'ynamide, a conduit à une absence de réaction. Ceci pourrait être expliqué par la faible solubilité des composés portant ces groupements. Les effets électro-attracteurs pourraient également induire une stabilisation des hydrazones déprotonées, conduisant à une baisse de réactivité semblable à celle observée avec l'hydrazone *N*-Ts (Schéma 45, page 54).

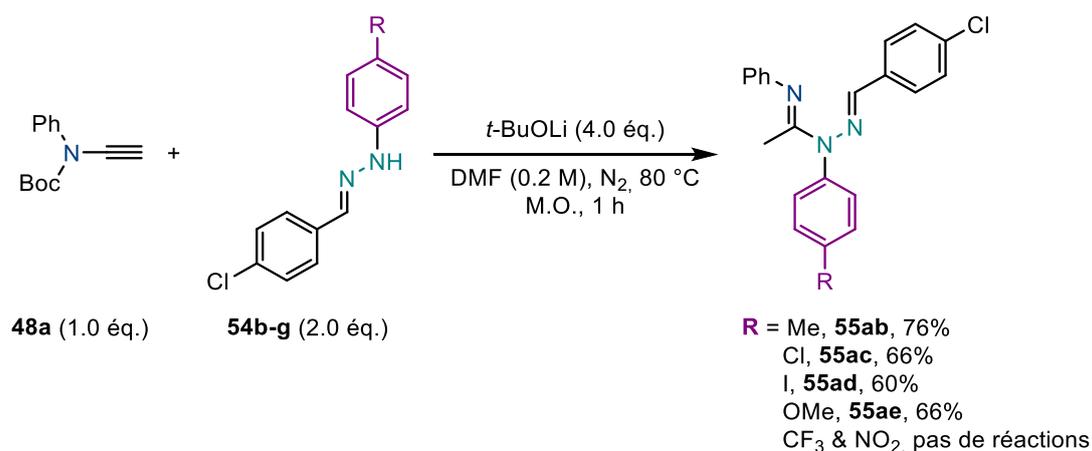


Schéma 53 : Premières variations des hydrazones

D'autres variations ont été effectuées, là encore sur l'hydrazone, mais cette fois-ci, au niveau de l'autre groupement phényle (Schéma 54). Un groupement attracteur, trifluorométhyl, et

donneur, méthoxy, ont abouti à des résultats satisfaisants de 56% et 76%, ce motif ne prenant pas part dans la réaction, son influence sur le résultat de l'addition a été modérée. En ce qui concerne le groupement CF₃, le rendement plus faible pourrait s'expliquer par une moins bonne solubilité de cette hydrazone dans le DMF.

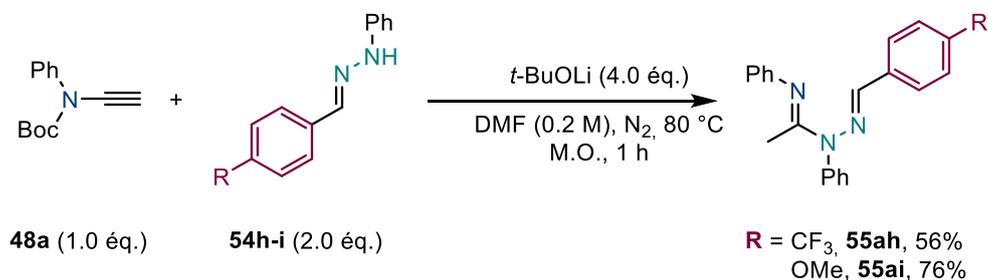


Schéma 54: variations des aromatiques de l'hydrazone

Des variations de ce noyau ont également été effectuées en introduisant des aryles hétéroaromatiques (Schéma 55). Tant le furanyle que le thiophényle ont permis d'isoler les produits d'addition avec des rendements de 65% et 74%, respectivement.

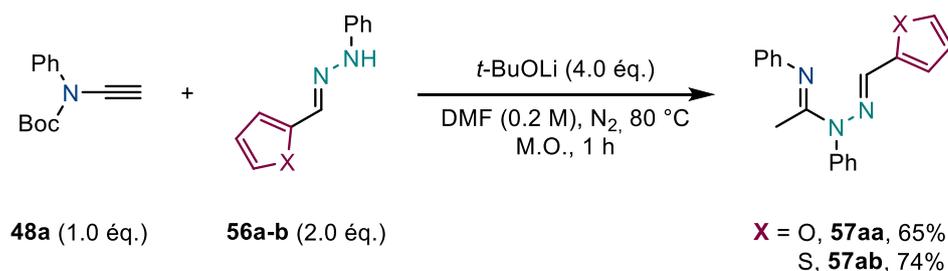


Schéma 55 : variation du noyau aromatique

Ainsi, la réaction a présenté une bonne tolérance vis-à-vis des différents groupements introduits, et une dizaine de molécules originales ont ainsi été obtenues.

Nous avons enfin voulu tester une fonctionnalisation supplémentaire, en utilisant les dérivés iodés (Schéma 51, page 61). Un couplage croisé de Suzuki-Miyaura catalysé au palladium a été réalisé avec succès et le composé bi-arylique **57** a été obtenu avec un rendement de 78 % (Schéma 56).

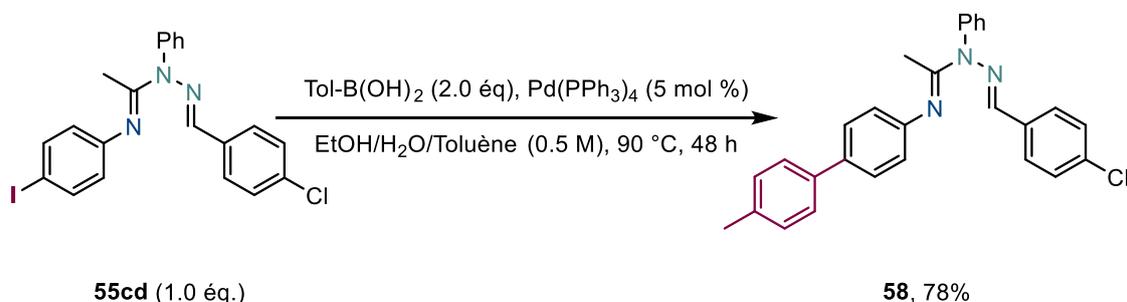


Schéma 56 : couplage de Suzuki sur **55cd**

III. Conclusion

D'une manière générale, nous avons dû nous confronter à des incompatibilités, entre la génération de la cétènimine et la réactivité des partenaires introduits dans le milieu. Néanmoins une nouvelle réaction d'additions d'anions de l'hydrazone a pu être développée et optimisée.

Ce problème de compatibilité dû à l'emploi de conditions réactionnelles trop drastiques, nous a conduit à tenter d'élargir notre champ des possibilités. En effet, l'activation et la réactivité des ynamides ont été largement étudiées en conditions acides, électrophiles et désormais basiques. Mais ces réactions ne sont souvent compatibles qu'avec une gamme limitée de partenaires. Si nous pouvions moduler et modifier la structure des ynamides afin d'avoir accès à des intermédiaires hautement actifs (comme les cétènimines) de manière plus douce, pourrions-nous ainsi rendre compatibles la génération d'une espèce active avec d'autres partenaires réactionnels ? Ces dernières années, l'essor des stratégies mettant en jeu la photocatalyse ou l'électrochimie pour la synthèse organique nous a poussé à nous en inspirer pour la suite de nos travaux.

IV. Références bibliographiques

- [52] P. Lu, Y. Wang, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5687–5705.
- [53] I. Bae, H. Han, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2038–2039.
- [54] M. P. Cassidy, J. Raushel, V. V. Fokin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3154–3157.
- [55] E. J. Yoo, I. Bae, S. H. Cho, H. Han, S. Chang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1347–1350.
- [56] S. H. Cho, E. J. Yoo, I. Bae, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16046–16047.
- [57] E. J. Yoo, M. Ahlquist, I. Bae, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, S. Chang, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5520–5528.
- [58] K. A. DeKorver, R. P. Hsung, A. G. Lohse, Y. Zhang, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1840–1843.
- [59] Y. Zhang, K. A. DeKorver, A. G. Lohse, Y.-S. Zhang, J. Huang, R. P. Hsung, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 899–902.
- [60] K. A. DeKorver, W. L. Johnson, Y. Zhang, R. P. Hsung, H. Dai, J. Deng, A. G. Lohse, Y.-S. Zhang, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5092–5103.
- [61] X.-N. Wang, G. N. Winston-McPherson, M. C. Walton, Y. Zhang, R. P. Hsung, K. A. DeKorver, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6233–6244.
- [62] A. Laouiti, F. Couty, J. Marrot, T. Boubaker, M. M. Rammah, M. B. Rammah, G. Evano, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2252–2255.
- [63] Y. Kong, L. Yu, Y. Cui, J. Cao, *Synthesis* **2014**, *46*, 183–188.
- [64] L. Yu, J. Cao, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3986–3990.
- [65] A. Hentz, P. Retailleau, V. Gandon, K. Cariou, R. H. Dodd, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8333–8337.
- [66] E. Romero, C. Minard, M. Benchekroun, S. Ventre, P. Retailleau, R. H. Dodd, K. Cariou, *Chem. – Eur. J.* **2017**, *23*, 12991–12994.
- [67] A. C. A. D'Hollander, E. Romero, K. Vijayakumar, C. L. Houérou, P. Retailleau, R. H. Dodd, B. I. Iorga, K. Cariou, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 2903–2908.
- [68] H. Liu, G. Liu, S. Pu, Z. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2898–2902.
- [69] J.-B. Liu, H. Yan, G. Lu, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 891–895.
- [70] Y. Li, D. Hong, Y. Zhu, P. Lu, Y. Wang, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8086–8091.

Chapitre III : Synthèse et réactivité des métallocényl- ynamides.

Chapitre III : Synthèse et réactivité des métallocène-ynamides.

I. Etat de l'art

La génération d'espèces réactives dérivées d'ynamides par des voies de synthèses plus douces constitue la majeure partie de cette thèse. L'essor d'outils électrochimiques, permettant de s'affranchir de l'utilisation d'espèces oxydo-réductrices moléculaire est l'une des source d'inspiration du projet présenté dans ce chapitre.^[71,72]

Ainsi, l'objectif visé ici est la substitution de groupements aromatiques par des groupements de type métallocènes sur l'azote de l'ynamide. Combinant propriétés structurales et électrochimiques intéressantes, le ferrocène a été le substituant privilégié dans la synthèse de ces ynamides particuliers.

Découvert dans les années 1950 par Pauson et Kealy,^[73] le ferrocène intrigue les chimistes organiciens et inorganiciens grâce à ses propriétés remarquables, qui trouvent des applications aussi bien dans le domaine synthétique^[74] que médicinale.^[75]

Dans un premier temps, nous avons pris en compte l'aspect purement synthétique de l'introduction d'un tel groupement pour la synthèse de nos ynamides. En effet, le potentiel d'oxydation d'une espèce ferrocényle est aux alentours de 0,4 V *versus* une électrode au calomel saturée, et de surcroît, réversible. A titre de comparaison, en chimie organique, les potentiels d'oxydation sont de l'ordre de 1 volt, ainsi, des conditions d'oxydation plus fortes sont imposées. Introduire un ferrocène au sein de l'ynamide permettrait la formation d'une espèce radicalaire cationique de façon douce, par voie électrochimique, avec une possible délocalisation au sein de la molécule (Schéma 57), qui pourrait initier divers modes de réactions.

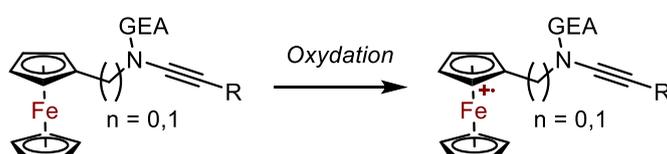


Schéma 57 : Oxydation d'une ferrocényl-ynamide

A ce jour, une seule synthèse d'ynamide comportant un groupement ferrocène a été décrite en 2019 par Mansfield *et. al.*^[17] L'ynamide **59** est synthétisé à partir du (*E*)-*N*-phényl-*N*-(1,2-dichlorovinyl)tosylamide, en générant d'abord l'ynamide chloré qui est engagé dans un couplage croisé, *via* la formation d'un cyanocuprate sur la position terminale de l'ynamide,

avec un complexe (2,2,6,6-tétraméthylpiperidyl)ferrocénylmagnésium/chlorure de lithium (Schéma 58).

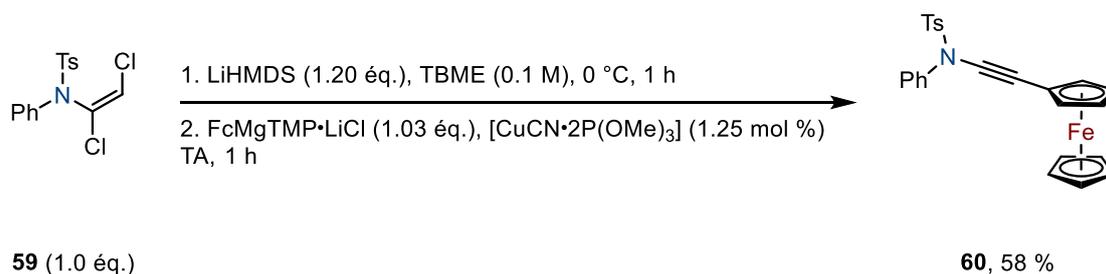


Schéma 58 : Synthèse d'un *N*-(ferrocényléthyne)-*N*-phényltsosylamide **60**

L'introduction du ferrocène est cependant réalisée en position terminale de l'alcyne, et non sur l'azote comme nous l'avions envisagé.

II. Synthèse de ferrocényl-ynamides

1. Synthèse des amides

Dans un premier temps, choisir et synthétiser les précurseurs pour la synthèse des ynamides est une étape essentielle. Etant donné que nous voudrions étudier la différence de réactivité selon si l'atome d'azote est directement lié ou non au groupement ferrocényle, deux amines ont été synthétisées, l'aminoferrocène **62** et la ferrocénylméthylamine **64**. L'aminoferrocène est obtenu en deux étapes,^[76] *via* un couplage d'Ullmann au cuivre (I) pour obtenir le *N*-ferrocénylphtalimide **61** à partir du bromoferrocène avec un rendement de 85 %. Puis, la réduction de **61** par l'hydrazine (synthèse de Gabriel) permet d'obtenir l'aminoferrocène pur (Schéma 59).

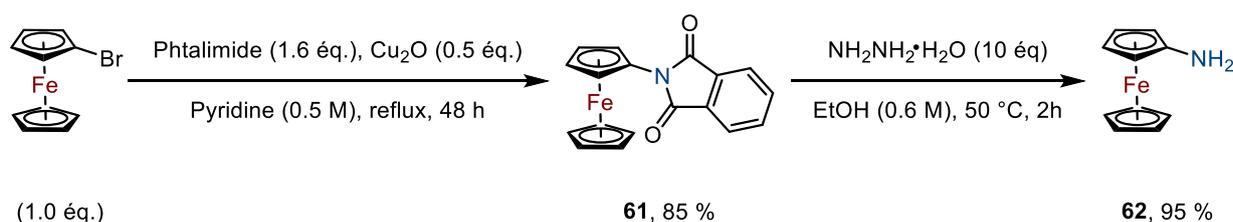
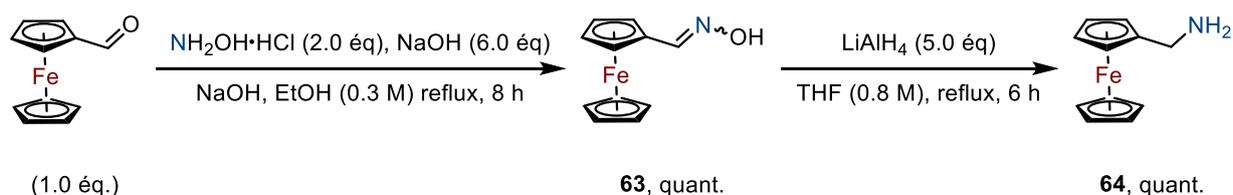


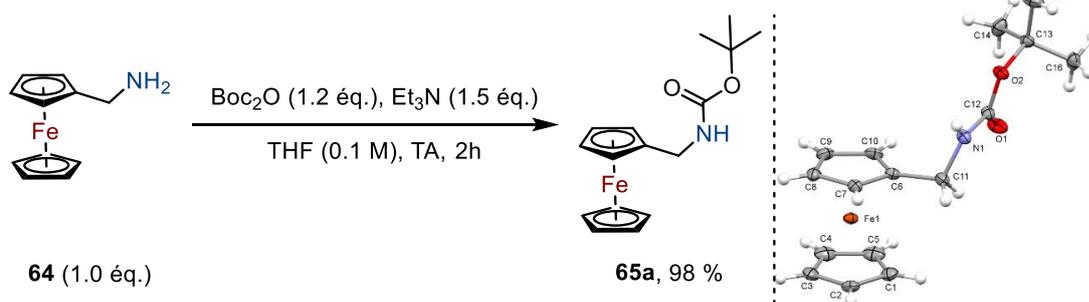
Schéma 59 : synthèse de l'aminoferrocène **62**

Nous avons poursuivi par la synthèse de la ferrocénylméthylamine, *via* la synthèse de l'oxime **63** à partir du ferrocèncarboxaldéhyde. Puis l'amination réductrice de **63** a permis de synthétiser l'amine **64** avec un rendement quantitatif (Schéma 60).^[77]

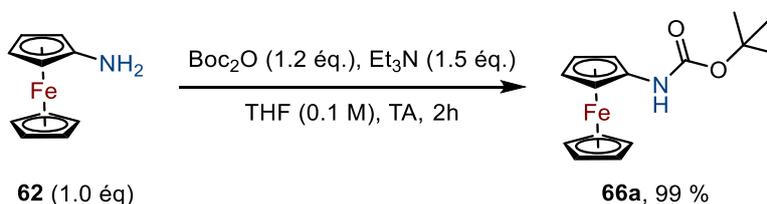
Schéma 60: synthèse de la ferrocénylméthylamine **64**

La synthèse des amides a continué avec une étape de protection *via* l'introduction d'un groupement électroattracteur, essentielle à la stabilité des ynamides ciblés. Bien qu'il en existe une grande variété, nous avons choisi de nous limiter à deux types d'amides : soit un groupement *t*-butoxycarbone (**Boc**), soit un groupement *p*-toluènesulfonyl (Tosyle ou **Ts**).

La synthèse de la *N*-Boc ferrocénylméthylamine **65a** a été réalisée en 2004 par Hegedus et Chong.^[78] Les conditions opératoires sont relativement similaires à celles utilisées pour une protection classique d'amine, en utilisant du dicarbonate de di-*tert*-butyle en présence de triéthylamine comme base, avec un rendement de 68 %. Dans de mêmes conditions, nous avons isolé **64a** avec un rendement de 98 % après purification (Schéma 61).

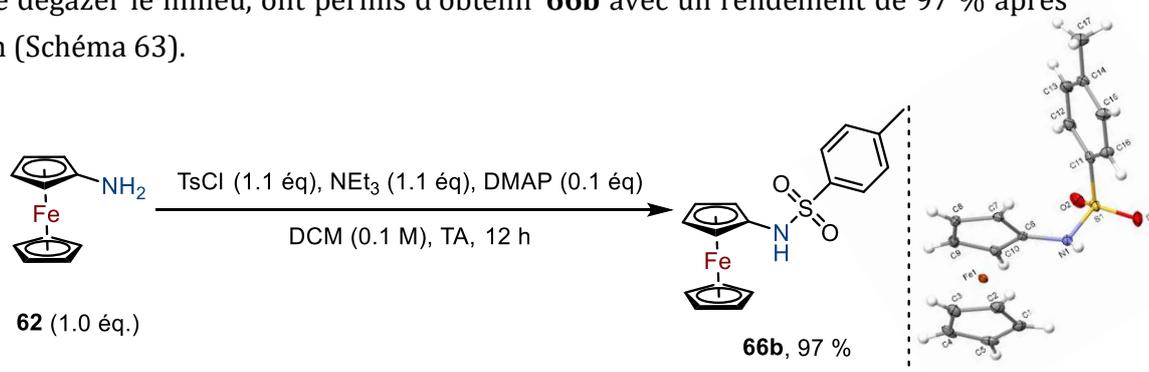
Schéma 61 : Synthèse de **65a** et cliché de diffraction des rayons X de **65a**

La synthèse de la *N*-Boc ferrocénylamine n'ayant jamais été décrite, les mêmes conditions opératoires ont été employées,^[78] et **66a** a été obtenu avec un rendement de 99 % (Schéma 62).

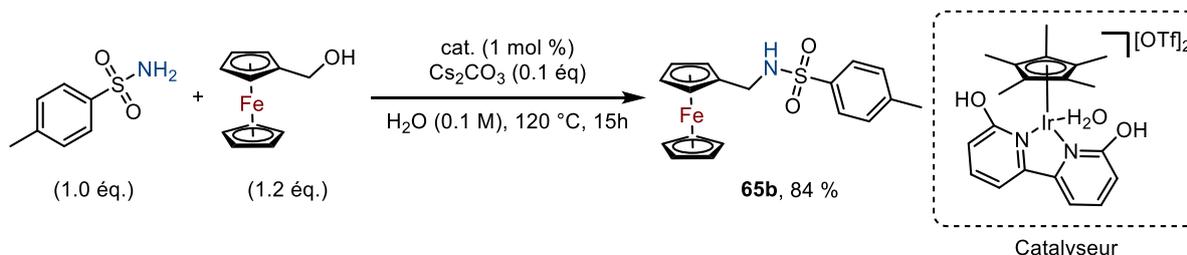
Schéma 62 : Synthèse de **66a**

Nous avons ensuite procédé à la synthèse des tosylamides. Les deux *N*-ferrocénylamides ont déjà été décrits dans la littérature, cependant, les procédures n'ont pas mentionné de protection directe de l'amine pour la ferrocénylméthylamine. En ce qui concerne l'aminoferrocène, une synthèse optimisée a été détaillée par Quintana *et al.* en 2017.^[79] Des conditions similaires à ce que l'on pourrait utiliser pour leurs analogues aromatiques sont développées. L'utilisation du chlorure de *p*-toluènesulfonyl, avec comme solvant le

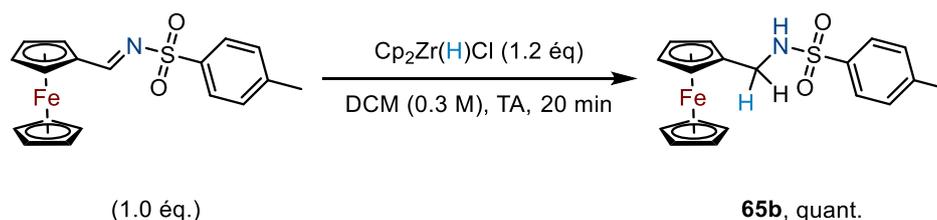
dichlorométhane, à reflux pendant 24 h sous atmosphère inerte en Schlenk, a permis d'isoler **66b** avec un rendement de 48 %. La sensibilité des ferrocènes à l'air et à l'utilisation de solvant potentiellement acide comme le dichlorométhane a imposé de telles conditions lors de la manipulation de ces molécules, ce qui expliquerait le rendement modéré de cette réaction. Une optimisation rapide des conditions réactionnelles, grâce à l'ajout de 4-diméthylaminopyridine (DMAP) en quantité catalytique, sous atmosphère inerte, en ayant pris soin de dégazer le milieu, ont permis d'obtenir **66b** avec un rendement de 97 % après purification (Schéma 63).

Schéma 63 : Synthèse de **66b** et cliché de diffraction des rayons X de **66b**

Nous avons appliqué ces mêmes conditions opératoires pour l'obtention de **65b**, dont la première synthèse avait été réalisée en 2014 par Qu *et. al.* [80] Ce groupe avait mis au point une méthode de *N*-alkylation de la *p*-méthylbenzènesulfonamide par une variété d'alcools, dont le ferrocényméthylalcool, en condition catalytiques grâce à un catalyseur à base d'iridium, dans de l'eau en présence de carbonate de césium, avec un rendement de 84 % (Schéma 64).

Schéma 64 : Synthèse de **65b** selon Qu *et. al.* [80]

Cette même amide a été synthétisée en 2019 par le groupe du Dr Šebesta, [81] par réduction de l'imine correspondante en utilisant le réactif de Schwartz, avec un rendement quantitatif (Schéma 65).

Schéma 65 : Synthèse de **65b** selon Vargová *et. al.* [81]

Pour notre part, nous avons synthétisé **65b** en utilisant la procédure décrite dans le Schéma 63 page 72, avec un rendement de 85 % (Schéma 66).

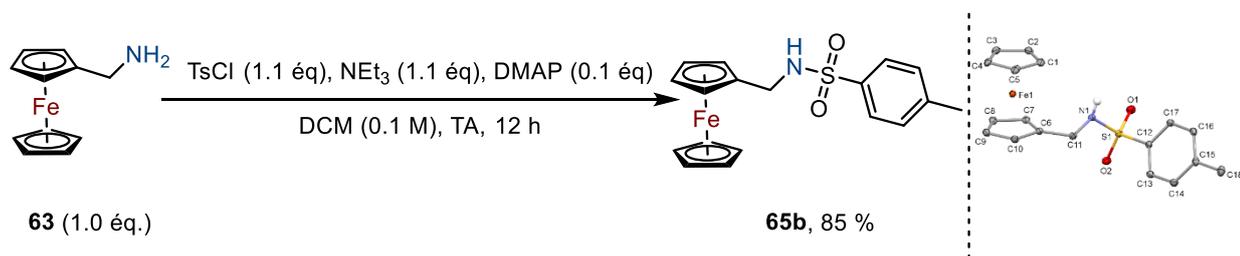


Schéma 66 : Synthèse de **65b** et cliché de diffraction des rayons X de **65b**

Les quatre amides en notre possession, la synthèse des ferrocényl-ynamides, une tâche moins triviale que les précédentes, pouvait être envisagée.

2. Synthèse des ynamides

Dans cette partie, nous allons donc décrire les essais mis en place selon les différentes méthodes de synthèses d'ynamides détaillées dans le chapitre Introduction. Etant donné que la réactivité des ferrocénylamides n'avait jamais été exploitée dans la synthèse d'ynamides, nous avons décidé de ne pas nous limiter à la synthèse des analogues *N*-Ts ou *N*-Boc pour chaque espèce, mais de tester les différentes méthodes existantes pour chaque amide afin de les comparer.

2.1. Première voie de synthèse : utilisation de sels d'alcynyl-iodonium

Dans un premier temps, nous avons donc choisi de nous orienter vers une méthode de synthèse par le biais des sels d'alcynyl-iodonium comme agents d'alcynylation, comme décrit au Chapitre I, paragraphe II.2.1, page 27.

Différents sels ont été synthétisés, en variant les groupements en position terminale de la triple liaison, ou encore avec différents contre ions (Figure 7).

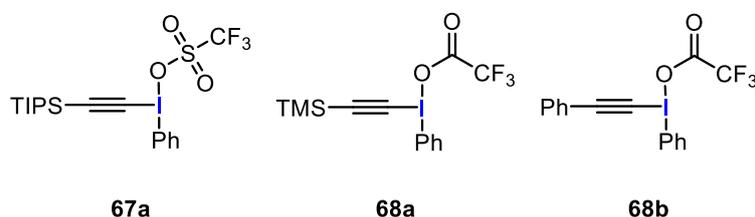
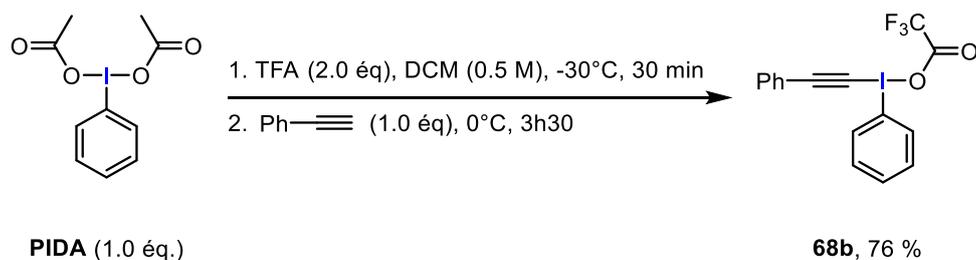
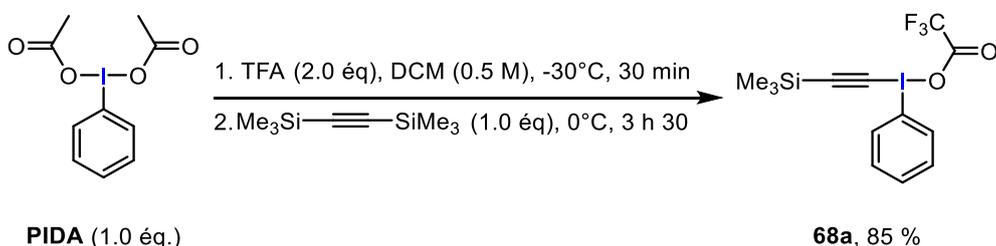


Figure 7 : Sels d'iodonium synthétisés.

En 2013, Dixon *et al.* se sont penchés sur la synthèse et la réactivité des sels d'iodonium,^[82] en apportant des éléments de réponses à l'obtention de faibles rendements et en optimisant les méthodes développées par Kitamura *et al.* en 1998.^[83] Ainsi, nous avons synthétisé et obtenu **68b** à partir du (diacetoxyiodo)benzène selon leur méthode optimisée, avec un rendement similaire (Schéma 67).

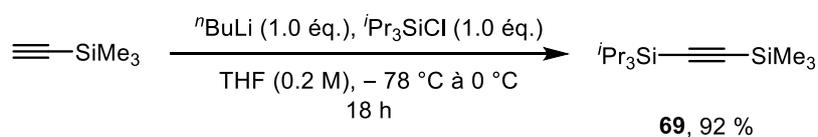
Sch\u00e9ma 67 : Synth\u00e8se de **68b** selon Dixon *et. al.*^[82]

La synth\u00e8se de **68a**, avec un groupement TMS sur la triple liaison, a \u00e9t\u00e9 d\u00e9crite avec un ion triflate au lieu d'un ion trifluoroac\u00e9tate. Voulant comparer la r\u00e9activit\u00e9 de deux esp\u00e8ces poss\u00e9dant le m\u00eame contre ion, nous avons adapt\u00e9 la m\u00e9thode de synth\u00e8se du triflate, en substituant l'acide triflique par l'acide trifluoroac\u00e9tique. Nous avons obtenu ce sel d'iodonium **68a** avec un rendement de 85 % (Sch\u00e9ma 68).

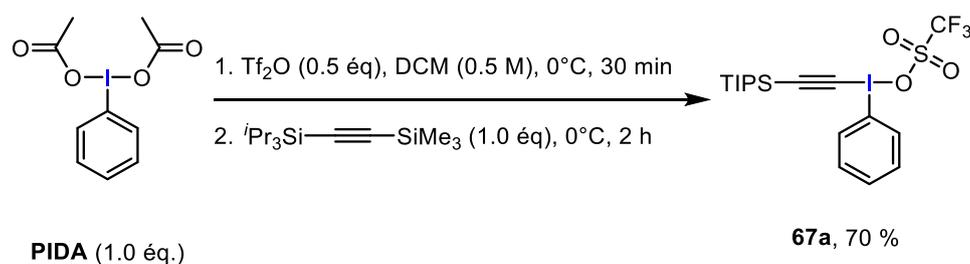
Sch\u00e9ma 68 : Synth\u00e8se de **68a**

Nous avons \u00e9galement synth\u00e9tis\u00e9 ce m\u00eame sel avec l'ion triflate (**67b**) mais nous n'avons pas utilis\u00e9 celui-ci dans ce chapitre. Puis, pour ce qui est de **67a**, avec un groupement TIPS sur la triple liaison, nous avons d\u00e9cid\u00e9 de suivre une proc\u00e9dure modifi\u00e9e par le groupe du Pr Waser en 2015^[84] de la synth\u00e8se de Kitamura *et. al.* en 1998.^[83]

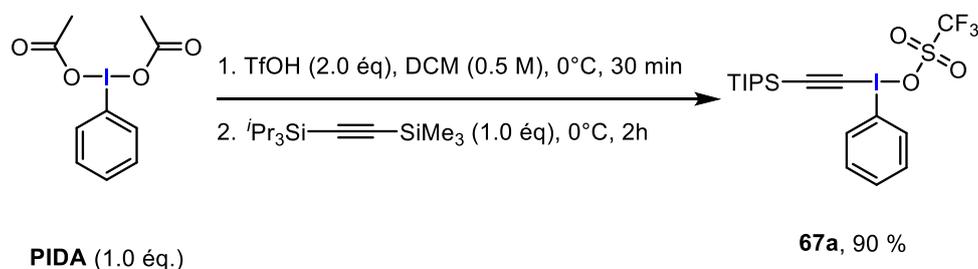
D'abord, l'alcyne bis-substitu\u00e9 **69** a \u00e9t\u00e9 obtenu par d\u00e9protonation de l'alcyne terminal suivie de l'addition de chlorure de tri(isopropyle) (Sch\u00e9ma 69).^[85]

Sch\u00e9ma 69 : Synth\u00e8se de l'alcyne di-substitu\u00e9.^[85]

Puis l'iodonium **67a** est synth\u00e9tis\u00e9 \u00e0 partir du diac\u00e9tate d'iodobenz\u00e8ne (PIDA), d'anhydride m\u00e9thanesulfonique, et de l'alcyne synth\u00e9tis\u00e9 ci-dessus (Sch\u00e9ma 70).

Schéma 70 : Synthèse de **67a** par Li *et. al.*^[84]

Les premières difficultés sont apparues pour l'obtention de cet iodonium. Après plusieurs tentatives infructueuses de synthèse de **67a**, nous avons décidé d'utiliser la méthode développée par Dixon *et. al.* pour la synthèse des triflate d'alcynyl-iodonium, qui correspond sensiblement à celle utilisée pour les acétate d'iodonium, à la différence que quatre équivalents d'acide méthanesulfonique (TfOH) sont ajoutés. Là encore, ce fut échec. Finalement, en utilisant l'acide méthanesulfonique (deux équivalents) au lieu de l'anhydride, nous avons obtenu le sel d'iodonium désiré avec un rendement de 90 % (Schéma 71).

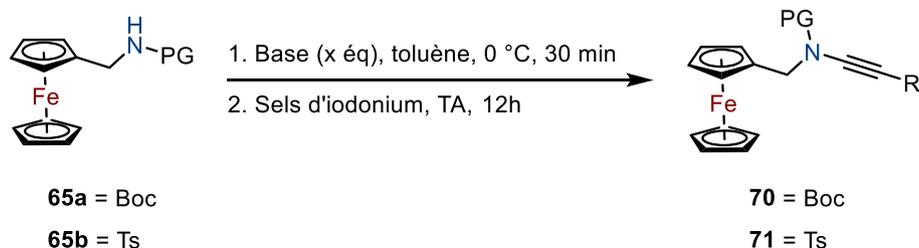
Schéma 71 : Synthèse optimisée de **67a**

Ces groupements ont été choisis afin d'obtenir, *in fine*, des ynamides vrais, obtenus par déprotection des groupements silylés, et de comparer la réactivité de ces deux sels selon le contre ion choisi. Dixon *et. al.* ont décrit une différence de réactivité notable entre le choix d'un ion triflate ou trifluoroacétate, expliquée notamment par la différence d'acidité entre ces deux espèces. En ce qui concerne l'ion trifluoroacétate, la liaison entre l'iode et le contre ion s'apparente plus à une liaison covalente, contrairement à l'ion triflate, qui possède une nette distribution de charge entre l'iode hypervalent et celui-ci, le rendant potentiellement plus réactif. Puis nous avons choisi **68b** afin d'avoir une substitution sur le carbone terminale.

Nous avons suivi la méthode de synthèse de Waser décrite dans le chapitre Chapitre I, II.2.1, page 27. Commençons par les amides **65a** et **65b** (Tableau 11).

Deux bases différentes ont été utilisées pour chaque sel d'iodonium, le *n*butyllithium (*n*BuLi) et le bis(triméthylsilyl) de potassium (KHMDs). Dans un premier temps, l'amide *N*-Boc (**65a**) a été mis en jeu (entrées 1 à 5). En ce qui concerne le *n*BuLi, la non formation de l'ynamide pourrait s'expliquer par la potentielle lithiation du ferrocène par cette base,^[78] et donc l'amide ne serait pas déprotoné. Pour autant, nous n'avons pas observé la formation d'un ferrocène substitué par l'alcyne du sel d'iodonium, et l'amide **65a** a été récupéré en intégralité.

L'utilisation d'une autre base forte, KHMDS, n'a pas non plus permis la formation d'un ynamide, et ce quel que soit le sel utilisé. L'introduction d'un ferrocène n'a pas facilité une déprotonation directe de l'amide, et a influencé cette étape de la réaction. Afin de vérifier si le groupement protecteur modulait la déprotonation de l'amide, ces mêmes conditions ont été appliquées sur l'amide *N*-Ts (**65b**), en utilisant uniquement KHMDS comme base afin d'éviter une lithiation (entrées 7, 8 & 9). Là encore, la formation de l'ynamide n'est pas observée.



Entrée	Amide 65a/65b	Base (x éq)	Sels d'iodonium	Ynamide 70/71 ^a
1	Boc	KHMDS (1.0 éq)	68a (TMS)	--
2	Boc	ⁿ BuLi (1.0 éq)	68a (TMS)	--
3	Boc	KHMDS (1.0 éq)	68b (Ph)	--
4	Boc	ⁿ BuLi (1.0 éq)	68b (Ph)	--
5	Boc	KHMDS (1.0 éq)	67a (TIPS)	--
6	Boc	ⁿ BuLi (1.0 éq)	67a (TIPS)	--
7	Ts	KHMDS (1.0 éq)	68a (TMS)	--
8	Ts	KHMDS (1.0 éq)	68b (Ph)	--
9	Ts	KHMDS (1.0 éq)	67a (TIPS)	--

Conditions de réaction : 100mg d'amide **65a/65b** est dissous dans du toluène, puis le mélange réactionnel est agité à 0 °C. La base est lentement ajoutée à la solution, et après trente minutes d'agitation, le sel d'iodonium **67a/68a/68b** est introduit dans le milieu réactionnel et la réaction est laissée à l'agitation pendant 12 h. ^a Observation par analyse RMN ¹H du brut réactionnel après traitement.

Tableau 11 : Tentative de formation d'ynamides **70** et **71** par la méthode de Waser

Nous aurions pu travailler davantage sur cette méthode de synthèse, en réalisant la déprotonation à plus basse température avec le ⁿBuLi par exemple, et/ou en ajoutant plus d'équivalents de base, afin de s'affranchir d'une éventuelle lithiation de l'amide. De même pour KHMDS, en augmentant le nombre d'équivalents. Mais n'ayant jamais observé la moindre trace de formation de l'ynamide, il a fallu s'atteler à une autre des méthodes de génération d'ynamides. En ce qui concerne les amides **66a** et **66b**, les mêmes essais ont été réalisés, et de même, les ynamides correspondant n'ont pas été obtenus.

2.2. Seconde voie de synthèse : Couplage d'Ullmann

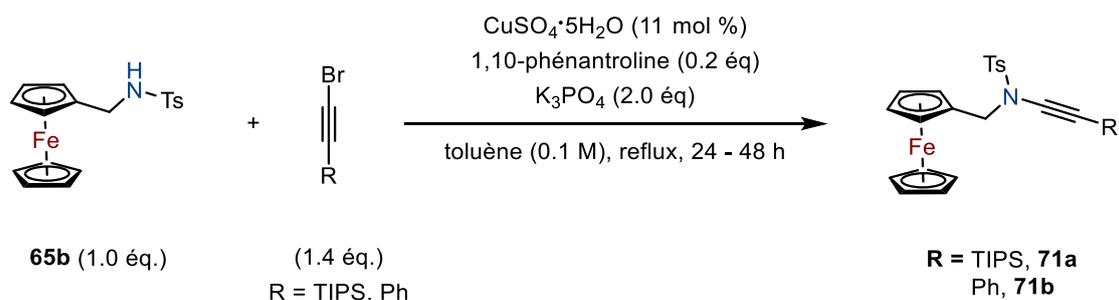
Dans un second temps, nous avons choisi un couplage d'Ullmann, comme utilisé dans le chapitre I paragraphe, I.2.2 page 29 pour la synthèse de l'ynamide **71**

Utilisation de cuivre (II)

Dans cette partie, nous discuterons des tentatives de couplage au cuivre (II) par la méthode mise au point par Hsung en 2004,^[30] en commençant par la *N*-méthylferrocényltosylamide **65b** (Tableau 12). L'ynamide **71a** a été obtenu dès les premiers essais avec un rendement satisfaisant de 59 % (entrée 1). Lors de la reproduction de la réaction sur un carrousel de synthèse (permettant d'effectuer 6 réactions en parallèle), nous avons été surpris de voir une chute du rendement de la réaction (entrée 2), potentiellement dû à la non-étanchéité du montage. Néanmoins, cela a indiqué que la formation de l'ynamide est sensible aux conditions imposées, et il a fallu se montrer davantage précautionneux avec ces espèces. Ainsi, en dégazant la solution longuement, nous avons obtenu un rendement de 67 % (entrée 3). Finalement, en tube scellé, l'ynamide a été isolé avec un rendement de 92 % (entrée 4). La réaction a par la suite été réalisée à une échelle de l'ordre du gramme, afin de vérifier la reproductibilité de la réaction, et **71a** a été obtenu avec un rendement de 72 % (entrée 5). L'utilisation d'un tube scellé a garanti des conditions optimales de synthèse, et a permis d'exécuter le couplage avec un excellent rendement de 92 %. La reproduction à plus grosse échelle a également permis d'achever un rendement satisfaisant, autour de 60 % de rendements.

Pour la suite des synthèses, nous avons pris soin de systématiquement dégazer les solutions utilisées pour éviter toute oxydation du ferrocène. Pour ce qui est de l'ynamide **71b**, l'utilisation du carrousel n'a donné lieu qu'à des traces d'ynamides. Les rendements obtenus ont également différé selon le conditionnement utilisé, comme indiqué sur les entrées 6 et 7. La réaction a également été reproduite sur une échelle de l'ordre du gramme, avec un rendement satisfaisant, de 62 %, similaire à l'ynamide **71a** (entrée 5).

Nous avons choisi de conserver cette méthode pour la synthèse des ynamides **71a** et **71b** (Figure 8), et de poursuivre pour les autres amides.

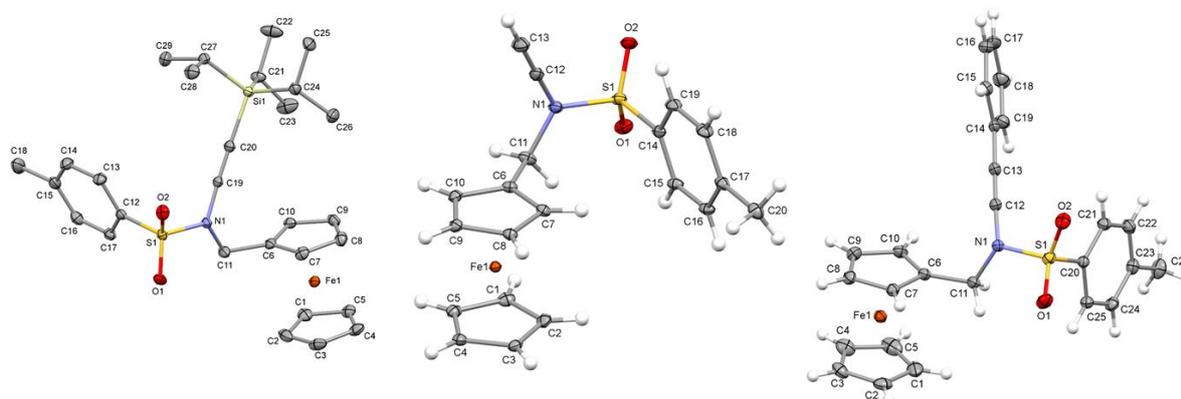


Entrée	Alcyne	Conditionnement	Durée d'agitation	Rendements 71a/71b ^a
1	TIPS	Ballon	48 h	59 %/--
2	TIPS	Carrousel	48 h	Traces/--
3	TIPS	Ballon^b	24 h	67 %/--
4	TIPS	Tube scellé^b	24 h	92 %^c/--
5	TIPS	Ballon ^b	24	75 %^d/--
6	Ph	Ballon ^b	48 h	--/49 %
7	Ph	Tube scellé ^b	24 h	--/64 % ^c
8	Ph	Ballon ^b	24 h	--/62 % ^d

Conditions de réaction : 100mg d'amide **65b** est dissous dans du toluène, le cuivre, la base, l'alcyne et le ligand sont ajoutés successivement au mélange réactionnel. La réaction est ensuite mise au reflux, sous azote.
^aRendements isolés. ^bLe mélange réactionnel a subi un bullage de dix minutes de diazote. ^cLa réaction a été réalisée sur 50 mg d'amide. ^dLa réaction a été réalisée sur 1 g d'amide.

Tableau 12 : Synthèse des ynamides **71a/71b**

L'ynamide vrai **71c** a été synthétisée par déprotection de **71a** à l'aide du TBAF, dans du THF à 0 °C, de la même manière que dans le chapitre précédent pour les ynamides silylés, avec un rendement de 72 %.

Figure 8 : cliché de diffraction des rayons X des ynamides **71a**, **71c** et **71b**.

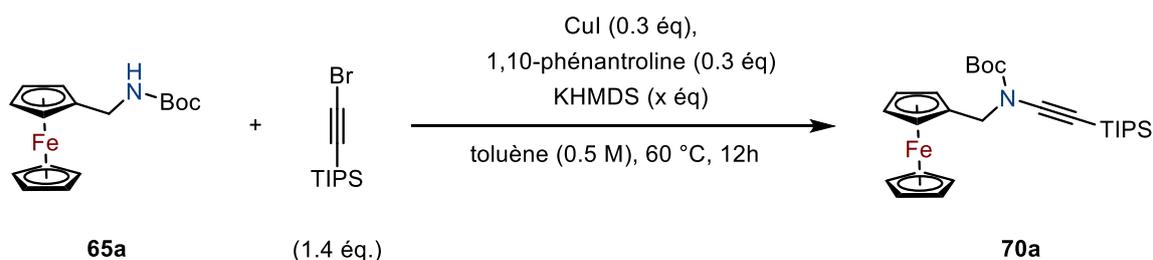
Nous avons procédé de la même manière pour tous les autres amides et nous n'avons pas obtenu les ynamides désirés mais seulement du réactif de départ. Concernant l'autre amide

N-ferrocényltosyle **66b**, cette absence de réactivité était surprenante, étant donné que les deux amides comportent le même groupement protecteur et que cette méthode fonctionne pour les deux amides aromatiques correspondantes.^[30] Néanmoins, l'influence d'un groupement comme le ferrocène, riche en électrons, a rendu certainement plus compliquée la déprotonation de l'amide lors du couplage, et donc, une formation de l'ynamide impossible. Quant aux amides *N*-Boc, ceci peut être expliqué par la nécessité d'employer des conditions de couplage différentes, qui ont été mises au point spécialement pour ce type de groupement protecteur,^[35] comme nous allons le voir dans le prochain paragraphe.

Utilisation du cuivre (I)

En 2003, Danheiser a développé une méthode de couplage spécifique aux amides *t*-butylcarbamate, en modifiant la source de cuivre et la base utilisée.^[35] Pour cette procédure, nous avons seulement pris en considération les amides *N*-Boc et **65a** et **66a**.

Ce couplage s'est avéré être plus délicat que le précédent (Tableau 13). Celui-ci était tout aussi sensible à l'air, mais, contrairement au précédent, l'amide de départ n'a pas été récupéré. Nous avons observé une dégradation de l'amide, et potentiellement de l'ynamide formé si le temps de réaction était trop long. L'ynamide **70a** formé ne semblait pas être aussi stable que le précédent. En effet, pour les deux mêmes conditions (entrées 5 & 6, Tableau 13), si le temps d'agitation a été allongé, nous n'avons pas observé de traces de l'ynamide. De plus, la température du milieu réactionnel a impacté la formation de l'ynamide. Si nous comparons l'entrée 4 et l'entrée 6 du Tableau 13, pour une température plus élevée, nous n'avons toujours pas isolé d'ynamide mais des sous-produits issus de la dégradation de l'amide et potentiellement de l'ynamide. À 60°C, nous avons finalement obtenu l'ynamide **70a** et avons également récupéré l'amide de départ. Nous avons aussi réussi à isoler **70b** en appliquant les conditions de l'entrée 6, comme indiqué ci-dessus, avec un rendement de 35 %. Ces différentes conditions ont aussi été appliquées pour l'amide **66a**, et seules des traces d'ynamide ont pu être observées à chaque essai

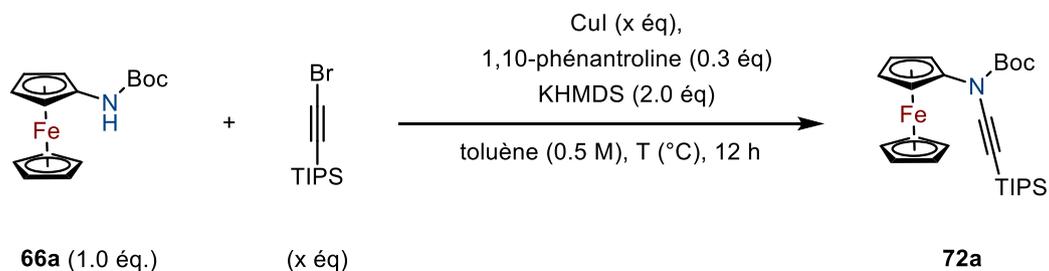


Entr\u00e9e	Eq. Alcyne	Eq. Base (KHMDS)	Rendements 70a ^a
1	1.4	2.0	--
2	2.5	2.0	--
3	2.0	1.4	25 %
4	1.4	1.0	20 %

Conditions de r\u00e9action : 100mg d'amide **65a** est plac\u00e9 dans un tube ferm\u00e9, dissous dans du tolu\u00e8ne, l'alcyne, le cuivre et le ligand sont ajout\u00e9s successivement au m\u00e9lange r\u00e9actionnel. Celui-ci est port\u00e9 \u00e0 60 °C, puis la base est doucement ajout\u00e9e au m\u00e9lange r\u00e9actionnel. ^aRendements isol\u00e9s.

Tableau 14 : tentatives d'optimisation de la formation de l'ynamide **70a**

D'autres tentatives de couplage ont \u00e9t\u00e9 mises en place pour l'amide *N*-Boc **66a** (Tableau 15). Les m\u00eames conditions ayant permis la formation de **71a** (voir Tableau 13, page 80, entr\u00e9e 6), n'ont pourtant pas abouti \u00e0 l'ynamide correspondant **72a** (entr\u00e9e 1). Nous avons pouss\u00e9 les conditions r\u00e9actionnelles afin de provoquer une r\u00e9action de l'amide. Et \u00e0 chaque essai (entr\u00e9es 2, 3 & 4), nous n'avons pas observ\u00e9 une seule trace d'ynamide et l'amide de d\u00e9part a \u00e9t\u00e9 int\u00e9gralement r\u00e9cup\u00e9r\u00e9.



Entr\u00e9e	Equivalent de CuI	Equivalent d'alcyne	T (°C)	Produits isol\u00e9s ^a
1	0.3	1.4	60	Amide 66a
2	0.3	2.5	60	Amide 66a
3	0.5	2.5	90	Amide 66a
4	1.0	2.5	90	Amide 66a

Conditions de r\u00e9action : L'amide **66a** est plac\u00e9 dans un tube ferm\u00e9, dissous dans du tolu\u00e8ne, l'alcyne, le cuivre et le ligand sont ajout\u00e9s successivement au m\u00e9lange r\u00e9actionnel. Celui-ci est port\u00e9 \u00e0 T °C indiqu\u00e9e, puis la base est introduite au m\u00e9lange r\u00e9actionnel. ^aObservation par RMN ¹H du brut r\u00e9actionnel apr\u00e8s traitement.

Tableau 15 : Tentative de formation de l'ynamide **72a**

Là encore, nous avons décidé de nous orienter vers d'autres méthodes de synthèses des ynamides décrites pour les analogues aromatiques des *N*-Boc et *N*-Ts ferrocénylamides.

2.3. Troisième voie de synthèse : synthèse d'1,2-dichloroferrocényl-énamides

La troisième et dernière méthode abordée dans cette partie décrit la formation de l'ynamide en deux étapes en passant par un intermédiaire dichloroénamide. Nous nous sommes inspirés de la méthode mise au point par Mansfield *et al.* en 2015, décrit au chapitre Introduction page.^[86] Ainsi, la première étape a consisté en la synthèse de l'intermédiaire 1,2-dichloroferrocényl-énamides.

Synthèse des *N*-ferrocényl-1,2-dichloro-énamides

Contrairement aux méthodes précédentes, celle-ci n'a pas impliqué la déprotonation initiale de l'amide par action d'une base forte (KHMDS). En effet, le traitement basique du trichloroéthylène (TCE) conduit à la formation *in situ* d'un électrophile, le dichloroacétylène. L'amide réagit sur celui-ci, et un 1,2-dichloro-énamide est formé. Ainsi, nous pourrions éviter l'étape de déprotonation, qui semblait limitante dans les synthèses précédentes.

Nous avons appliqué cette méthode au *N*-ferrocényltsosylamide **66b** (Schéma 72).

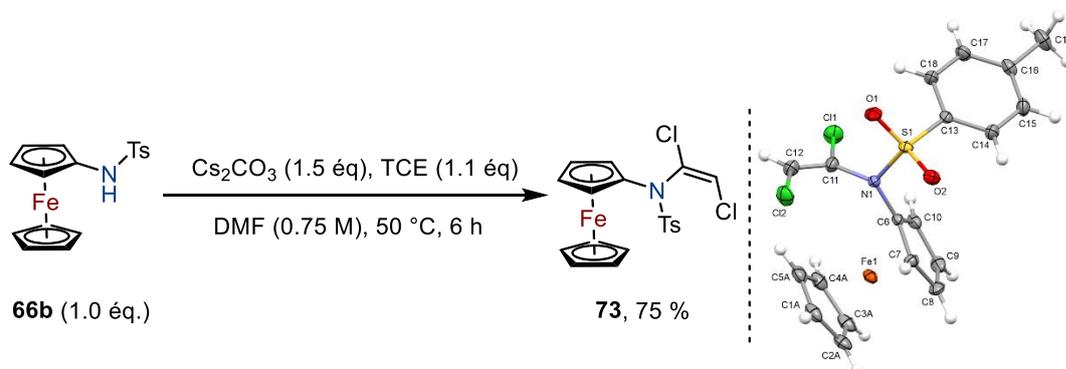


Schéma 72 : Synthèse du *N*-(1,2-dichlorovinyl)-*N*-ferrocényl-4-méthylbenzènesulfonamide **73** et cliché de diffraction des rayons X de **73**.

Le premier essai a été concluant. L'énamide **73** a été obtenu avec un rendement de 75 % au bout de 6 h. Etant donné qu'il restait un peu d'amide de départ, nous avons décidé de reproduire cette réaction en chauffant à 65 °C le milieu réactionnel, et nous obtenons un rendement de **97 %**.

Nous avons poursuivi avec le *tert*-butyl ferrocénylcarbamate en employant la méthode de Jończyk,^[87] qui diffère légèrement de celle ci-dessus. En effet, cet amide est plus encombré, et donc moins nucléophile, et les conditions classiques n'ont pas fonctionné. La méthode optimisée par Mansfield consiste en une attaque nucléophile de l'amidure sur le dichloroacétylène formé *in situ*, grâce à la catalyse par transfert de phase (CTP). Celle-ci est appliquée à l'amide **66a** (Schéma 73). Le sulfate d'hydrogène tétrabutylammonium (TBAHS)

a été utilisé comme catalyseur, le système biphasique comporte une solution aqueuse d'hydroxyde de sodium ainsi qu'un mélange toluène/dichlorométhane.

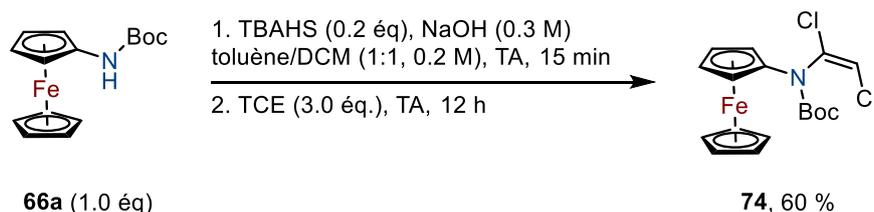
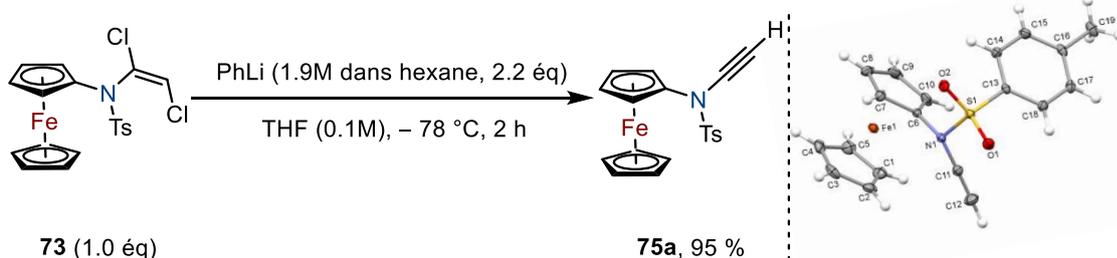


Schéma 73 : Synthèse du 1,2-dichloroferrocényl-butylcarbamate **74**.

Le dichloro\u00e9namide **74** a \u00e9t\u00e9 synth\u00e9tis\u00e9 avec un rendement de 60 %. Une fois les dichloro\u00e9namides **73** et **74** en main, nous avons proc\u00e9d\u00e9 \u00e0 la g\u00e9n\u00e9ration des ynamides correspondants.

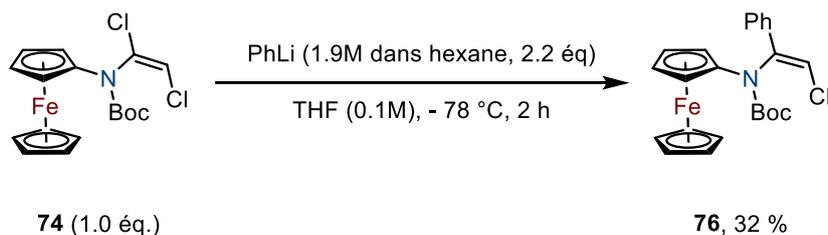
Synth\u00e8se des ynamides terminales

Dans ce paragraphe, l'obtention des ynamides vrais est \u00e9tudi\u00e9 en premier lieu. Toujours dans la publication de Mansfield *et. al.*,^[86] il est indiqu\u00e9 que l'utilisation de deux \u00e9quivalents de ph\u00e9nyllithium, \u00e0 -78°C , ont permis d'abord l'\u00e9limination du chlore en α de l'azote, suivi d'un \u00e9change chlore/lithium pour g\u00e9n\u00e9rer l'ynamide lithi\u00e9. Puis, par une simple protonation *via* une hydrolyse de la r\u00e9action, l'ynamide vrai a \u00e9t\u00e9 engendr\u00e9 avec un rendement de 95 % (Sch\u00e9ma 74).



Sch\u00e9ma 74 : Synth\u00e8se de l'ynamide **75** et clich\u00e9 de diffraction des rayons X de **75**.

Nous avons proc\u00e9d\u00e9 de la m\u00eame mani\u00e8re pour la synth\u00e8se de l'ynamide issu du 1,2 dichloro\u00e9namide **74**. N\u00e9anmoins, contrairement \u00e0 l'amide pr\u00e9c\u00e9dent, l'ynamide correspondante n'a pas \u00e9t\u00e9 obtenu, mais un sous-produit **76**, r\u00e9sultant probablement de l'addition de PhLi sur l'\u00e9namide (Sch\u00e9ma 75).



Sch\u00e9ma 75 : Synth\u00e8se d'un sous-produit *N*-ferroc\u00e9nyl-1-ph\u00e9nyl-2-chloro\u00e9namide.

Ce produit serait issu de l'attaque nucléophile du phényllithium sur l'intermédiaire ynamide chloré formé lors de l'élimination du chlore en *alpha* de l'azote. Dans le cas classique, l'ynamide chloré devient lithié par échange Cl-Li grâce au deuxième équivalent de PhLi, ce qui n'est pas observé ici. Alternativement ce produit pourrait venir de la substitution directe du chlore de la dichlororynamide. Constatant une différence de réactivité dès les prémices de cette approche, nous avons préféré nous focaliser sur un seul type d'ynamide, tosylé, et ne pas donner suite aux essais ciblant les ynamides Boc. L'obtention et la manipulation de ces espèces est certainement envisageable, mais cela nécessiterait plus d'investigation, et certainement de temps, et nous espérons que ces pistes aideront d'autres étudiants à l'aboutissement de ce projet.

Synthèse des ynamides substitués

Afin d'avoir différents points de comparaison entre les ynamides, selon si l'atome d'azote est directement relié ou non au ferrocène, synthétiser l'ynamide **75b**, avec un phényle en position terminale de l'ynamide était une nécessité (Figure 9).

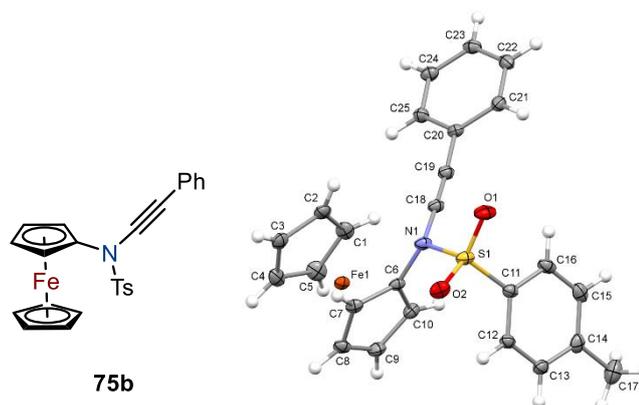


Figure 9 : Synthèse de l'ynamide **75b** et cliché de diffraction des rayons X de **75b**.

Pour ce faire, nous avons continué d'employer la méthode de Mansfield *et. al.*^[86] La stratégie employée ici a consisté en une trans-métallation de l'ynamide lithié intermédiaire avec un complexe de zinc, pour ensuite mener à l'espèce **75b** par un couplage de Negishi catalysé au palladium (Schéma 76).

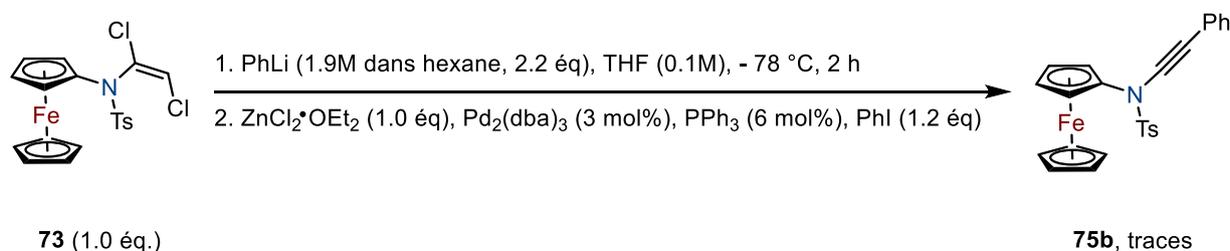


Schéma 76 : Synthèse de **75b** selon Mansfield *et. al.*

Malheureusement, nous n'avons eu que des traces de l'ynamide désiré, et majoritairement l'ynamide vrai **75a**. Ce problème pourrait venir de la première étape avec PhLi, durant

laquelle une lithiation potentielle du ferrocène interférerait et empêcherait la conversion totale d'ynamide chloré en ynamide lithié. Or, nous n'avons pas non plus isolé l'intermédiaire ynamide chloré, ce qui aurait indiqué l'échec de l'échange chlore/lithium. Cela nous a signalé que l'étape qui n'a pas fonctionné était la formation du complexe alcynure de zinc par transmétallation, ou bien le couplage de Negishi.

En 2019, le groupe du Pr Anderson a publié une nouvelle méthode de couplage croisé au cuivre pour générer des ynamides substitués,^[17] permettant d'accéder à une impressionnante bibliothèque de molécules. Ils ont également pris soin de renseigner les couplages qui ont malheureusement échoué. C'est grâce à cette même méthode qu'ils ont pu synthétiser un ynamide comportant un groupement ferrocényle **59**, en position terminale (Schéma 58, page 70). Nous avons donc mis à profit leur expérience, et suivi leurs lignes directrices pour la synthèse de l'ynamide **75b** (Schéma 77).

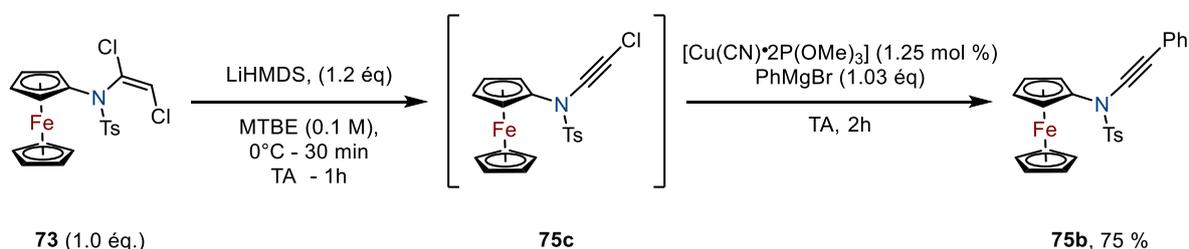


Schéma 77 : Synthèse de **75b** selon la seconde méthode de couplage croisé.^[17]

Comme indiqué sur le Schéma 77 ci-dessus, cette méthode de couplage croisé au cuivre est compatible avec les ferrocényl-ynamides, et nous a gratifié du composé **75b** avec un rendement de 75 %. Par la suite, nous avons décidé d'enrichir notre modeste famille d'ynamides, toujours grâce aux travaux de Mansfield *et al.*^[17,86] et avons comparé les différentes méthodes pour chaque substrat.

En effet, en 2015, Mansfield a aussi décrit l'obtention d'ynamides substitués par piégeage électrophile de l'ynamide lithié (Schéma 78).

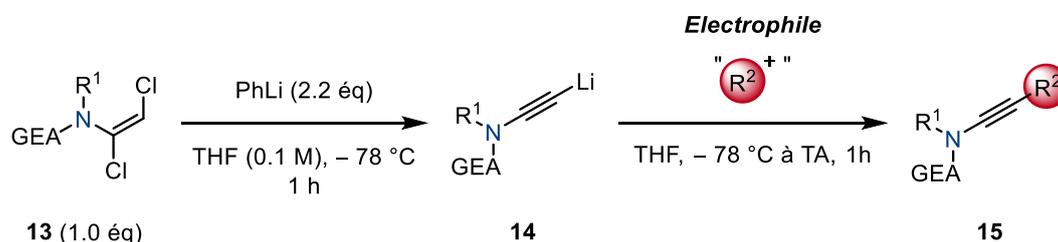
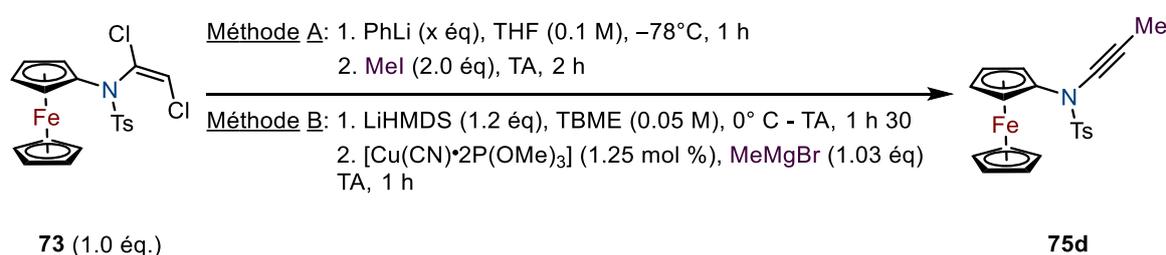


Schéma 78 : Synthèse d'ynamides substitués par quench électrophile

La seconde méthode, plus récente, est décrite Schéma 77, page 85.

Commençons par l'ynamide **75d** (Tableau 16). Celui-ci a été d'abord synthétisé selon la méthode **A**, de 2015 (entrées 1 & 2). Le piégeage électrophile de l'ynamide lithié a été réalisé grâce à l'iodométhane. Or, comme indiqué à l'entrée 1 du tableau ci-dessus, seules des traces

d'ynamide méthylé ont été collectées, avec de l'ynamide vrai **75a**. Observant également l'intermédiaire chloré en quantité non négligeable, augmenter les quantités de base aurait pu nous permettre d'isoler ou du moins observer la formation du dérivé méthylé (entrée 2). Mais cela n'a pas été le cas. Nous aurions pu envisager la formation de l'ynamide méthylé au niveau du ferrocène, étant donné que nous sommes en excès de base lithiée, *via* une lithiation au niveau d'un cyclopentadiène, puis substitution nucléophile sur le iodométhane. Là non plus, nous n'avons pas observé ce composé dans le brut réactionnel, ni isolé celui-ci. L'ynamide lithié n'est peut-être pas suffisamment nucléophile, ou l'iodométhane pas suffisamment sec, et donc les traces d'eau entraînent la formation privilégiée de l'ynamide vrai **75a**. Nous avons alors procédé au couplage croisé au cuivre (entrée 3), et nous avons pu obtenir l'ynamide méthylé désiré avec un rendement de 75 %.

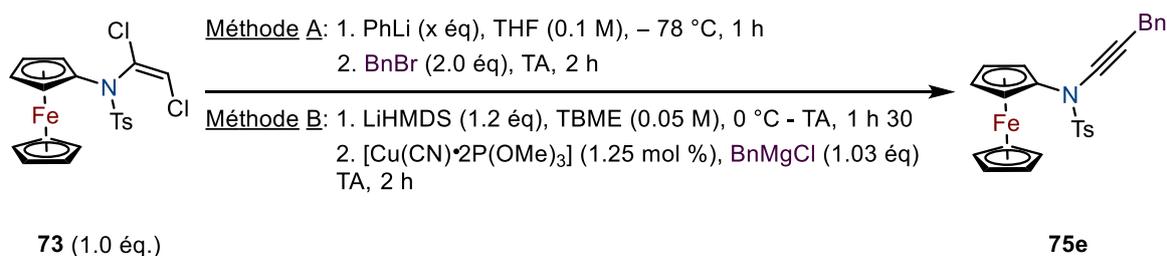


Entrée	Méthode choisie	Eq. PhLi	Ynamide vrai 75a^a	Ynamide-Cl 75c^a	Ynamide-Me 75d^a
1	A	2.2	30 %	25 %	Traces
2	A	4.0	35 %	--	Traces
3	B	--	--	--	75 %

Conditions de réaction : **A** : 100mg de **73** sont dissouts dans 5 mL de THF anhydre. Le mélange est placé dans un bain d'azote liquide/acétone à -78 °C. PhLi est lentement ajoutée à la solution, et celle-ci est laissée à l'agitation pendant une heure en maintenant la température. Puis MeI est introduit dans le milieu réactionnel, et la solution est agitée pendant une heure. **B** : 100 mg de **73** sont dissouts dans 1.0 mL de TBME. Le mélange est placé dans un bain de glace, et 0.6 mL de LiHMDS sont lentement ajoutées à la solution. Après une heure d'agitation, le cuprate est ajouté. Après cinq minutes d'agitation, le grignard est introduit dans le milieu réactionnel, et la solution est agitée pendant une heure. ^a Rendements isolés

Tableau 16 : Synthèse de **75d** selon Mansfield A et B

Nous avons procédé de même pour **75e**, incorporant un benzyle sur la triple liaison, ce qui avait été décrit dans les deux publications (Tableau 17). Nous avons fait ici le même constat que précédemment, l'ynamide vrai est à nouveau obtenu dans les conditions de l'entrée 1, potentiellement dû à une nucléophilie moindre du ferrocène-ynamide en comparaison à son analogue phényle. La méthode **B** de couplage croisé a cependant bien marché (entrée 2), et nous avons obtenu **75e** avec un rendement de 85 %.



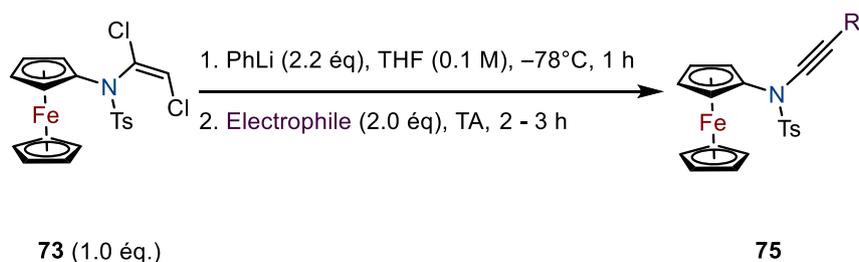
Entrée	Méthode choisie	Eq. PhLi	Ynamide vrai 75a^a	Ynamide-Cl 75c^a	Ynamide-Bn 75e^a
1	A	2.2	28%	--	Traces
2	B	--	--	--	85 %

Conditions de réaction : **A** : 100mg de **73** sont dissouts dans 5 mL de THF anhydre. Le mélange est placé dans un bain d'azote liquide/acétone à - 78 °C. PhLi est lentement ajoutée à la solution, et celle-ci est laissée à l'agitation pendant une heure en maintenant la température. Puis MeI est introduit dans le milieu réactionnel, et la solution est agitée pendant une heure. **B** : 100 mg de **73** sont dissouts dans 1.0 mL de TBME. Le mélange est placé dans un bain de glace, et 0.6 mL de LIHMDS sont lentement ajoutées à la solution. Après une heure d'agitation, le cuprate est ajouté. Après cinq minutes d'agitation, le grignard est introduit dans le milieu réactionnel, et la solution est agitée pendant une heure. ^aRendements isolés.

Tableau 17 : synthèse de l'ynamide **75e**.

Nous avons poursuivi nos essais avec la méthode **A** pour des substituants non décrits dans la plus récente publication de Mansfield (Tableau 18).

Malheureusement, cela a été un échec pour le chloroformate d'éthyle, ainsi que pour le benzaldéhyde. Cela a potentiellement indiqué une nucléophilie moins prononcée de l'acétylène d'ynamide en présence du ferrocène. Ce groupement tri-dimensionnel est plus encombré d'un point de vue stérique, en comparaison d'un analogue phényle. De la même manière, le ferrocényle étant enrichi en électron, l'acétylène serait moins stable car enrichi davantage. Il serait plus susceptible de réagir avec l'électrophile le plus disponible et « facile » d'accès, en l'occurrence un petit électrophile comme le D₂O ou bien l'eau. De la même manière, l'utilisation d'un couplage, la formation d'un intermédiaire organométallique serait stabilisée grâce à la présence d'un cuivre (I) en position terminale.

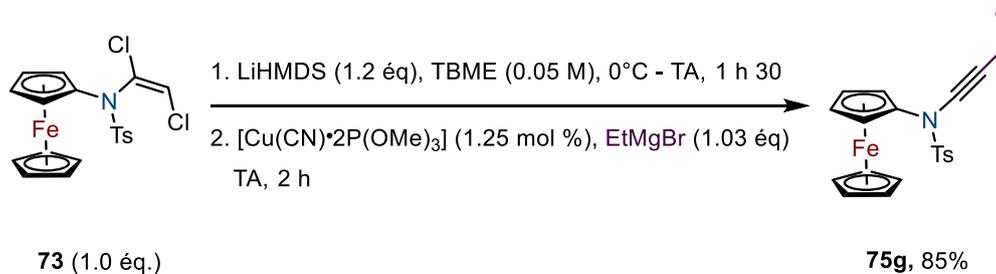


Entr\u00e9e	Electrophile	Ynamide vrai 75a^a	Ynamide-Cl 75c^a	Ynamide substitu\u00e9 ^a
1	Chloroformate d'\u00e9thyle	55 %	--	Traces
2	Benzald\u00e9hyde	45 %	--	Traces
3	D₂O	--	--	75f, 85 %

Conditions de r\u00e9action : 100mg de **73** sont dissouts dans 5 mL de THF anhydre. Le m\u00e9lange est plac\u00e9 dans un bain d'azote liquide/ac\u00e9tone \u00e0 - 78 \u00b0C. PhLi est lentement ajout\u00e9e \u00e0 la solution, et celle-ci est laiss\u00e9e \u00e0 l'agitation pendant une heure en maintenant la temp\u00e9rature. Puis MeI est introduit dans le milieu r\u00e9actionnel, et la solution est agit\u00e9e pendant une heure. ^a Rendements isol\u00e9s.

Tableau 18 : Synth\u00e8se d'ynamides via la m\u00e9thode A.

Nous avons donc poursuivi avec la m\u00e9thode B pour la suite des synth\u00e8ses d'ynamides poss\u00e9dant un substituant sur la triple liaison. L'ynamide \u00e9thyl\u00e9 **75g** est obtenu directement gr\u00e2ce \u00e0 la m\u00e9thode **B** avec un rendement de 85 % (Sch\u00e9ma 79).

Sch\u00e9ma 79 : Synth\u00e8se de **75g**

De m\u00eame pour les autres ynamides **75h**, **75i** et **75j**, avec des rendements respectifs de 66 %, 77 % et 55 % (Figure 10). Notons qu'une pratique rigoureuse et pr\u00e9cise des conditions op\u00e9ratoires est n\u00e9cessaire \u00e0 l'obtention des compos\u00e9s avec des rendements satisfaisants. Ce couplage crois\u00e9 \u00e9tant tr\u00e8s sensible aux conditions impos\u00e9es, au m\u00eame titre que les compos\u00e9s ferroc\u00e9nyles, si un param\u00e8tre diff\u00e8re l\u00e9g\u00e8rement, le rendement en est chamboul\u00e9.

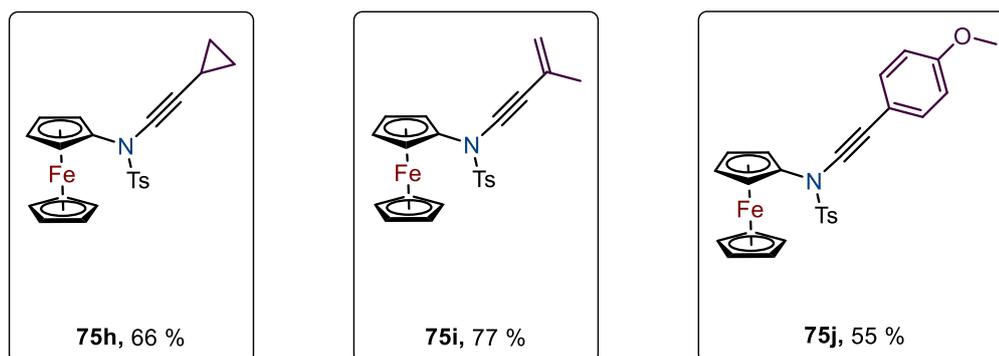


Figure 10 : Synthèse des ynamides **75h**, **75i** et **75j** via la méthode **B**

Ainsi, nous avons réussi à mettre au point la synthèse de *N*-ferrocényls-ynamides en nous appuyant sur la large bibliographie existante, et sans laquelle ces différents composés n'auraient pu être synthétisés. Ajouté à cela, nous avons commencé à nous familiariser avec la réactivité particulière et étonnante de ces nouvelles molécules, qui n'ont certainement pas fini de nous surprendre.

III. Réactivité des ferrocène-ynamides

Le but du projet étant d'incrémenter des ferrocènes dans la structure d'ynamides, et d'évaluer leur potentiel d'un point de vue électronique, il était primordial de nous pencher vers la pratique électrochimique. Et plus particulièrement, l'évaluation de l'influence de groupements différents sur le potentiel d'oxydation du ferrocène.

1. Etude de la réactivité en électrosynthèse

Les potentiels d'oxydation des ynamides sont donc évalués, par le biais de l'ElectraSyn®. Au-delà de l'utilisation en synthèse de cet outil, les courbes de voltammétrie cyclique des composés peuvent être réalisées. Mais, le ferrocène étant très sensible aux conditions imposées en électrochimie,^[88] il fallait d'abord s'assurer que l'ElectraSyn permettait une caractérisation précise du couple Fc/Fc⁺. L'électrolyte support employé a été l'héxafluorophosphate de tétrabutylammonium (TBAPF₆). Les solvants utilisés étaient le DMF et l'acétonitrile. Des solutions de 0.5 mM de Fc à différentes concentrations de TBAPF₆ (0.01 M, 0.05 M, 0.1M, 0.5 M) sont mesurées, en prenant soin de dégazer la solution pendant une dizaine de minutes. Ainsi, nous avons choisi de continuer avec une solution de TBAPF₆ de concentration 0.5M dans de l'acétonitrile (Figure 11). Cependant, même si le couple est bien réversible, la courbe de réduction de Fc⁺/Fc n'atteint pas la même intensité à la cathode i_c que le couple Fc/Fc⁺. Par définition, un couple est réversible lorsque $|i_c| = |i_a|$. Mais, l'approximation pour le calcul du potentiel $E_{1/2}^0$ du couple Fc/Fc⁺ permet de calculer ce potentiel grâce au potentiel de demi-vague de la courbe d'oxydation, $E_{p/2}$, et ainsi, nous obtenons $E_{1/2}^0(\text{Fc}/\text{Fc}^+) = E_{p/2}^0 = 0.42 \text{ V}$ (vs. $E_{\text{Ag}/\text{AgCl}, [\text{AgCl}] = 3.0 \text{ M}}$).^[88,89]

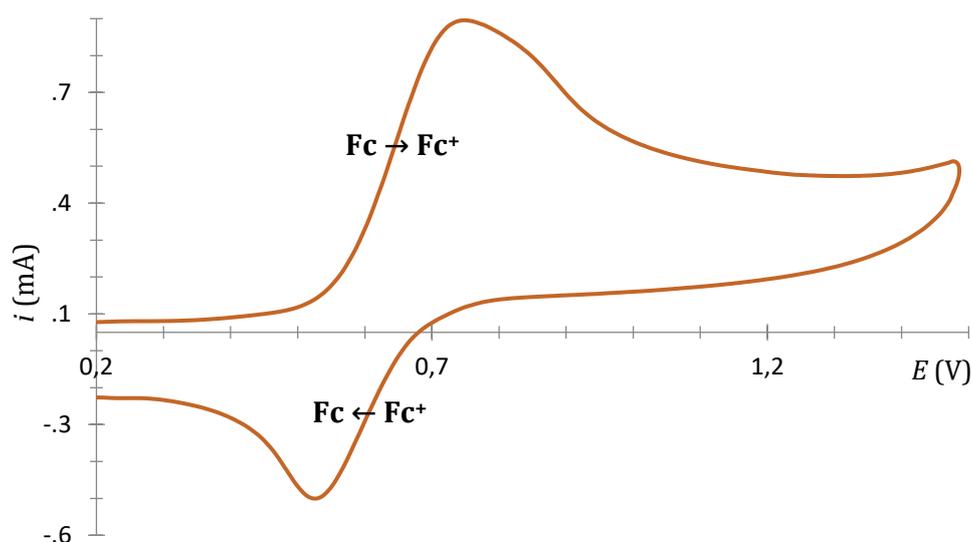


Figure 11 : voltammogramme du couple Fc/Fc⁺ vs électrode d'argent (Ag/AgCl, [AgCl] = 3.0 M)

1.1. Voltammétrie cyclique des ynamides

De la même manière, les potentiels d'oxydations des *N*-ferrocényl ynamides sont calculés, en reprenant cette méthode. Le premier ynamide mis en jeu est l'ynamide **75a** (Figure 12). Ainsi, le potentiel d'oxydation de **75a**, plus particulièrement, du ferrocényl, est de **0.54 V** (vs. $E_{Ag/AgCl}$, $[AgCl] = 3.0 M$). Celui-ci est légèrement plus élevé. Cette hausse est généralement accompagnée par la présence de groupements électroattracteurs sur le ferrocène. Ici, l'atome d'azote, appauvri en électrons par la présence du tosyle, diminue le pouvoir oxydant du ferrocényle et ainsi, celui-ci nécessite des oxydants plus forts qu'à l'accoutumée pour générer le ferrocénium. De même, nous pourrions discuter de la localisation de la charge positive sur le ferrocène. Celle-ci pourrait être délocalisée sur l'atome d'azote, due à la proximité entre ces deux groupements.

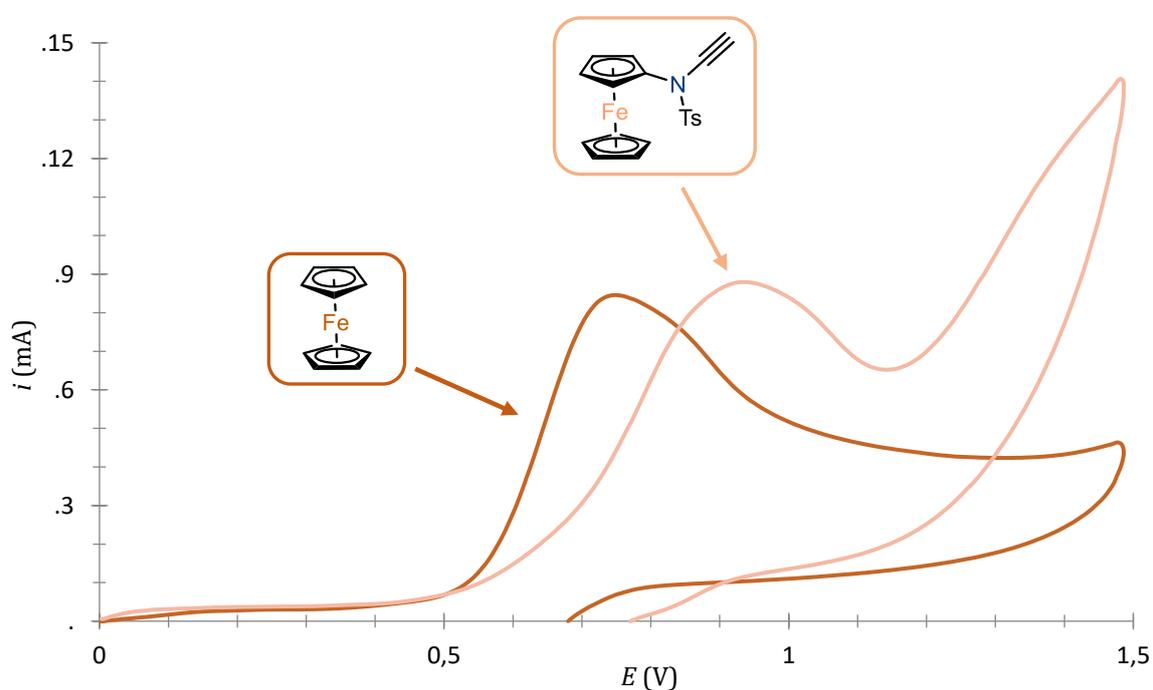
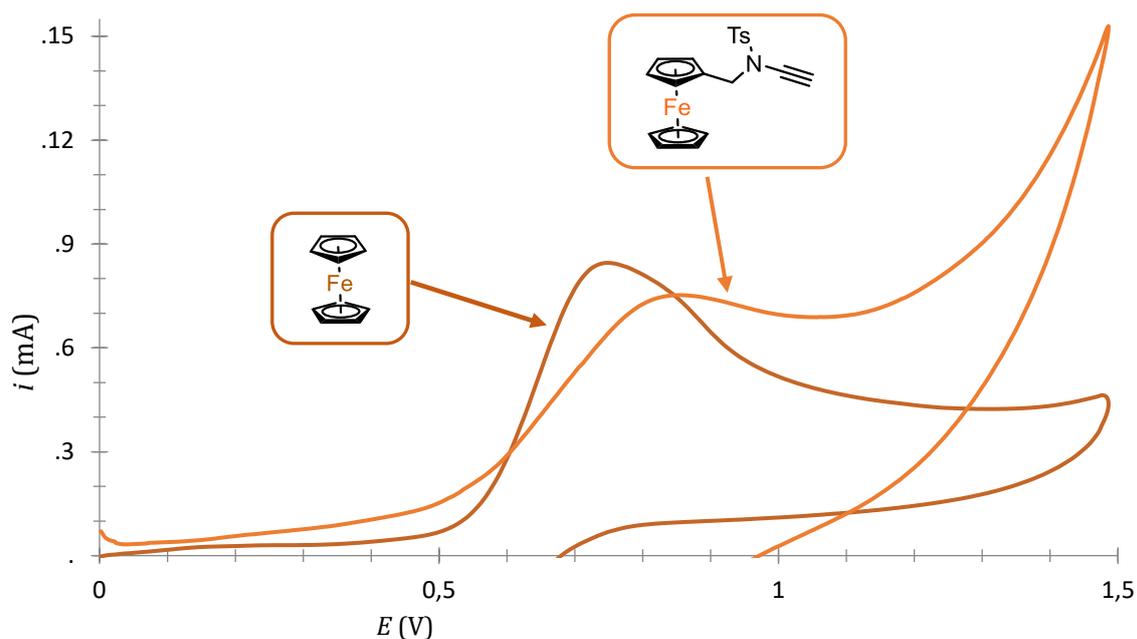


Figure 12 : voltammogramme de la courbe d'oxydation de **75a** et de Fc

Puis, le voltammogramme du *N*-éthynyl-*N*-méthylferrocényl-4-méthylbenzènesulfonamide **70** est réalisé (Figure 13). De la même manière, grâce à la vague d'oxydation du ferrocényl, le potentiel $E_{p1/2}$ de la demi vague d'oxydation correspond au potentiel d'oxydation de l'ynamide, et celui-ci est de **0.43 V**. En comparaison avec **75a**, où le ferrocène est directement lié à l'atome d'azote, le potentiel d'oxydation est plus bas. Ceci pourrait justement s'expliquer par la présence de l'atome de carbone entre l'azote et le ferrocényl. En effet, les effets électroniques sont plus faibles, car plus éloignées, grâce au CH_2 . Et de la même manière, le potentiel d'oxydation du ferrocényl de **71c** est plus élevé que le ferrocène seul, à cause du groupement électroattracteurs en position β .

Figure 13 : voltammogramme de la courbe d'oxydation de **71c** et de Fc

Ainsi, les ferrocènes substitués **71c** et **75a** imposeraient des conditions légèrement plus dures pour générer le ferrocénium au sein de la molécule. Mais, cette différence reste minime. De plus, pour des ynamides classiques, le potentiel d'oxydation reste beaucoup plus élevé, de l'ordre du volt. Grâce à l'introduction de ces ferrocènes au sein des ynamides, nous avons accès à une plage d'activation beaucoup plus intéressante. Et ainsi, l'utilisation de conditions plus douces serait suffisante pour activer ces ynamides si particuliers, notamment en électrosynthèse, grâce à l'ElectraSyn®.

Mais malheureusement, aucune réaction n'a été observée. En effet, quel que soit le courant ou la tension imposées au milieu, variable ou constante, nous n'avons pas été en mesure de faire réagir les ferrocène-ynamides par le biais de l'électrosynthèse. Cela pourrait être justement dû à la sensibilité de ces espèces. L'ElectraSyn® a été mise au point pour permettre aux chimistes de manipuler plus facilement des substrats organiques classiques, nécessitant des conditions drastiques. Le ferrocène n'est pas concerné par ce genre de problématique, et il serait nécessaire d'affiner les méthodes d'électrosynthèse pour manipuler ces espèces, ce que nous n'avons pas pu faire par manque de temps. En parallèle de ces tentatives d'électrosynthèse, l'emploi d'oxydants organiques classiques a été mis en place, afin de comparer la réactivité des ynamides. Peinant à concrétiser le projet d'électrosynthèse, et ayant obtenu des résultats préliminaires intrigants par voie classique, nous avons préféré mettre de côté l'électrosynthèse, et nous focaliser sur l'emploi des ferrocène-ynamides en synthèse organique.

2. Etude de la réactivité en synthèse organique

Malheureusement, les outils électrochimiques dont nous disposons n'ont pas permis à ce projet d'aboutir. Nous avons alors souhaité tester l'utilisation d'oxydants organiques, commerciaux ou largement employés ces dernières années, pour la poursuite de ce projet.

2.1. Utilisation d'un oxydant bien connu : les dérivés à l'iode hypervalent

Etant donné qu'une thématique importante du groupe concerne les composés à l'iode hypervalent (III), nous nous sommes demandés si l'utilisation de ces espèces pouvaient provoquer une réaction des *N*-ferrocène-ynamides, à défaut d'avoir pu le faire par voie électrochimique avec l'ElectraSyn®.

Utilisés pour leur pouvoir oxydant, les espèces à l'iode hypervalent ont été des partenaires de choix dans notre étude. Plus particulièrement, le diacétate d'iodobenzène (**PIDA**), le triflate de diphenyliodonium, et le bis(trifluoroacétoxy)iodobenzène (**PIFA**) ont été utilisés tout le long de projet. Les potentiels de réduction de ces espèces ont été mesurés et calculés par Roth et Kurek, et sont reportés ci-dessous (Figure 14).^[89,90] D'un point de vue thermodynamique, la constante d'équilibre associée à la réaction d'oxydation des espèces ferrocènes par les espèces ci-dessous serait d'autant plus grande plus le potentiel de réduction des espèces iodés est bas. Pour ces trois espèces, les constantes sont de l'ordre de 10^{18} pour le PIFA à 10^{25} pour le PIDA. D'un point de vue thermodynamique, l'oxydation des ferrocène-ynamides est tout à fait possible.

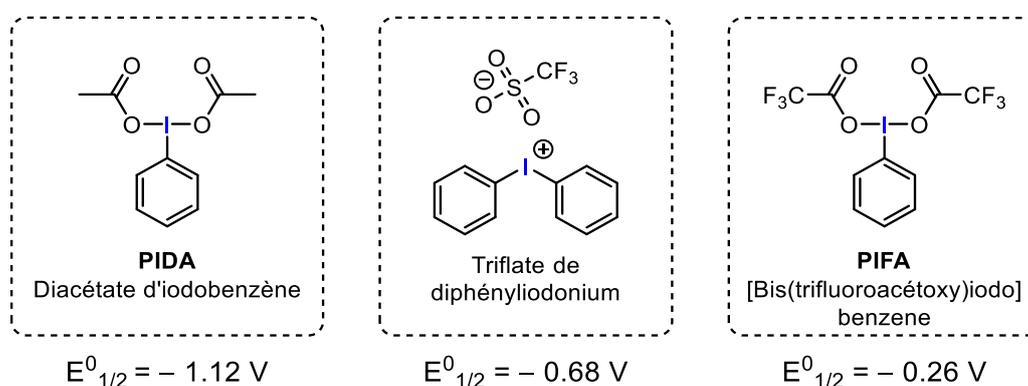


Figure 14 : Utilisation de dérivés à l'iode hypervalent (III) et potentiels d'oxydations associés.

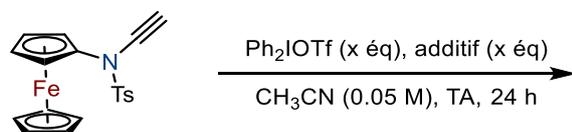
Ainsi, nous avons étudié l'influence de ces espèces au fort pouvoir oxydant sur les ferrocène-ynamides, selon la position du ferrocène dans les ynamides étudiés.

Résultats préliminaires

Nous avons testé ces dérivés à l'iode hypervalent sur plusieurs ynamides en parallèle, **75a**, **71a** et **71b**, afin de ne pas limiter le champ d'étude du projet. Pour faciliter et clarifier la lecture de cette partie, chaque ynamide est étudié séparément des autres, selon les différentes

conditions réactionnelles. Puis nous résumerons l'ensemble des conditions à chaque résultat intéressant, et nous discuterons de la différence de réactivité des autres ynamides.

Commençons par l'ynamide vrai **75a**, substrat sur lequel la majorité des essais a été réalisée. Les réactions ont été suivies par CCM et ^1H RMN (Tableau 19). L'oxydant a d'abord été introduit en quantité stœchiométrique, en présence d'un accepteur de radicaux, comme le styrène, pour évaluer la réactivité de l'ynamide **75a** (entrée 1). Au bout de 24h, nous observons uniquement **75a** dans le brut réactionnel, par analyse ^1H RMN du mélange. Augmenter le nombre d'équivalents d'iode hypervalent n'a pas permis d'enclencher une quelconque réaction de la part de l'ynamide (entrée 2). Puis, un accepteur de radicaux, le (2,2,6,6-Tétraméthylpipéridin-1-yl)oxy (TEMPO) a été introduit dans le milieu réactionnel (entrées 3 & 4). Si un radical se formait sur l'ynamide, alors le TEMPO pourrait permettre d'isoler un intermédiaire réactionnel. Malheureusement, seul du réactif a été isolé. Afin de dissiper nos doutes quant à une réaction entre l'iode hypervalent et le styrène, et/ou le TEMPO, le TEMPO a été introduit avec du styrène (entrée 5). Le TEMPO pourrait potentiellement réagir avec le ferrocène, étant donné qu'il pourrait également faire office d'oxydant. Là encore, rien ne se passe. Le diaryliodonium seul a également été employé (entrée 6) afin de vérifier que celui-ci ne réagissait pas avec les autres substrats introduits au lieu de l'ynamide. Cela n'a pas été le cas, et là encore, seul de l'ynamide de départ **75a** est observé.

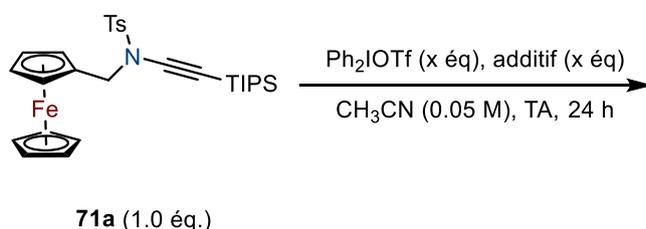
**75a**

Entrée	Eq Ph ₂ IOTf	Additif (x éq)	Observations ^a
1	1.0	Styrène (2.0 éq)	Ynamide et oxydant
2	2.0	Styrène (4.0 éq)	Ynamide et oxydant
3	1.0	TEMPO (1.0 éq)	Ynamide et oxydant
4	1.0	Styrène (1.0 éq) + TEMPO (1.0 éq)	Ynamide et oxydant
5	--	Styrène (1.0 éq) + TEMPO (1.0 éq)	Ynamide et oxydant
6	1.0	--	Ynamide et oxydant

Conditions opératoires : dans un tube fermé sous N₂, 30 mg d'ynamide **75a** sont ajoutés, puis 1.2 mL d'acétonitrile. Le mélange réactionnel a subi un bullage de dix minutes de diazote, puis le sel d'iodonium est ajouté. ^a Observation par analyse RMN ^1H du brut réactionnel après traitement.

Tableau 19 : premiers essais avec Ph₂IOTf et **75a**

D'autres ynamides ont subi ce même type de conditions, espérant observer une différence de réactivité entre les différents substrats. L'ynamide silylé **71a** a été mis en jeu (Tableau 20). Ce substrat, non déprotégé, est choisi pour l'effet stabilisateur du silicium, en cas de formation d'un radical sur la triple liaison. Les mêmes conditions sont appliquées (Tableau 19), et le constat est le même, il n'y a pas de réactions non plus (entrées 1 à 5, Tableau 20).



Entrée	Eq Ph ₂ IOTf	Additif (x éq)	Observations ^a
1	1.0	Styrène (2.0 éq)	Ynamide et oxydant
2	2.0	Styrène (4.0 éq)	Ynamide et oxydant
3	1.0	TEMPO (1.0 éq)	Ynamide et oxydant
4	1.0	Styrène (1.0 éq) + TEMPO (1.0 éq)	Ynamide et oxydant
5	--	Styrène (1.0 éq) + TEMPO (1.0 éq)	Ynamide et oxydant
6	4.0	--	Plus d'ynamide observé

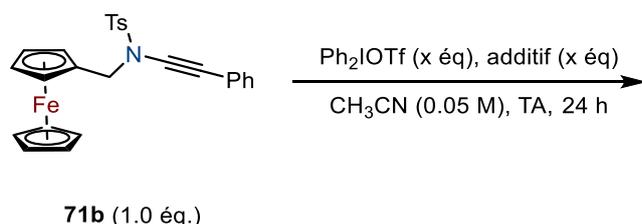
Conditions opératoires : dans un tube fermé sous N₂, 30 mg d'ynamide **71a** sont ajoutés, puis 1.2 mL d'acétonitrile. Le mélange réactionnel a subi un bullage de dix minutes de diazote, puis le sel d'iodonium est ajouté. ^a Observation par analyse RMN ¹H du brut réactionnel après traitement.

Tableau 20 : premiers essais avec Ph₂IOTf et **71a**

Cependant, ici, les conditions réactionnelles sont davantage durcies, quatre équivalents d'iodonium sont ajoutés dans le milieu réactionnel (entrée 6, Tableau 20). Plusieurs produits sont observés dans le brut réactionnel, ou plutôt un massif de pic. Après purification, l'ynamide de départ est isolé, mais en faible quantité, indiquant qu'il a bien réagi dans le milieu. Or, la séparation ne nous a pas permis d'isoler de produits intéressants mis à part l'amide précurseur de l'ynamide **65b**, ainsi que la *N*-méthylferrocénylamine **64**, également en petite quantité. Quand bien même, l'ynamide a réagi, et même si les conditions imposées semblaient trop drastiques, causant sa décomposition, c'est un premier pas encourageant !

Ici, deux facteurs sont modifiés par rapport à l'ynamide précédent **75a** : la position du ferrocène par rapport à l'atome d'azote, ainsi que la substitution de la position terminale. Comparer le même ynamide dont la triple liaison serait non substituée, **71c**, vis-à-vis de ces conditions apporterait également un élément de réponse quant à l'absence de réactivité de ces molécules vis-à-vis des conditions imposées, mais nous ne l'avons pas en notre

possession à ce moment-là. Nous avons voulu tester ces mêmes conditions sur l'ynamide **71b** (Tableau 21).



Entrée	Eq Ph ₂ IOTf	Additif (x éq)	Observations ^a
1	1.0	Styrène (2.0 éq)	Ynamide et oxydant
2	2.0	Styrène (4.0 éq)	Ynamide et oxydant
3	1.0	TEMPO (1.0 éq)	Ynamide et oxydant
4	2.0	TEMPO (1.0 éq)	Ynamide et oxydant
5	4.0	--	Plus d'ynamide observé

Conditions opératoires : dans un tube fermé sous N₂, 30 mg d'ynamide **71b** sont ajoutés, puis 1.2 mL d'acétonitrile. Le mélange réactionnel a subi un bullage de dix minutes de diazote, puis le sel d'iodonium est ajouté. ^a Observation par analyse RMN ¹H du brut réactionnel après traitement.

Tableau 21 : premiers essais avec Ph₂IOTf et **71b**

Les quatre premières entrées du Tableau 21 ont indiqué le caractère inerte du groupement ferrocène en présence du triflate de phényliodonium ou du TEMPO dans l'acétonitrile. Les conditions réactionnelles ont été de nouveau durcies, et là encore, une dégradation de l'ynamide a été observée. Mais, un produit intéressant est isolé (Figure 15).

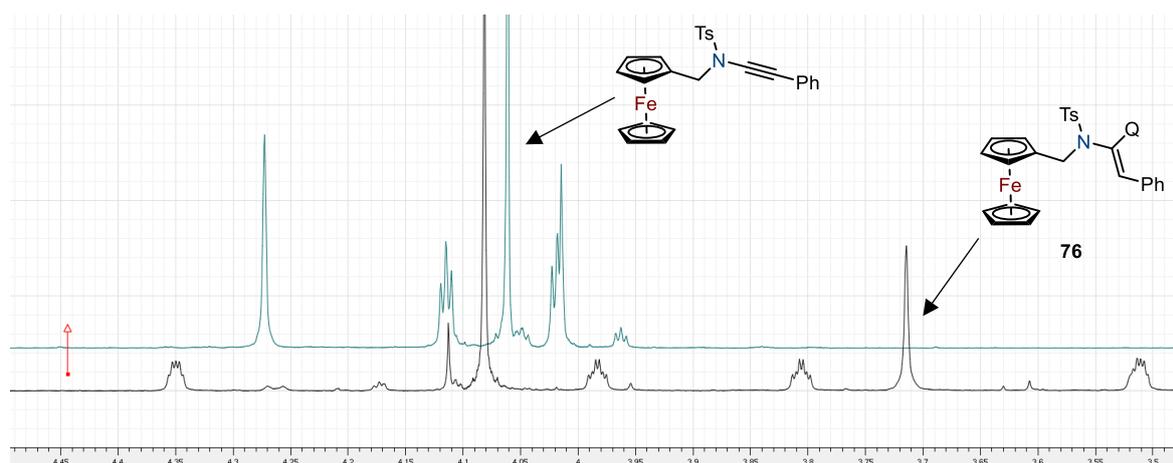
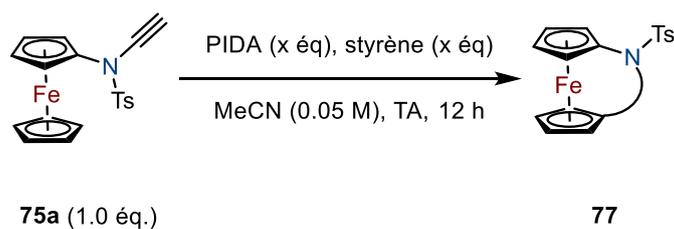


Figure 15 : Comparaison des spectres ¹H RMN

Comme constaté sur le spectre RMN, un motif intéressant est apparu. Après purification, des traces de ce produit sont isolées. L'analyse complète par RMN de celui-ci correspondrait à un produit vinylique de type **76**. Les protons du ferrocène sont découplés, motif que l'on observe également dans la formation du 1,2-dichloroénamide **73**.

La réactivité des ferrocène-ynamides a été également testée vis-à-vis des autres dérivés iodés possédant un pouvoir oxydant plus fort, c'est-à-dire le **PIDA** (Tableau 22). Ainsi, l'introduction de deux équivalents de PIDA dans une solution de **75a** dans de l'acétonitrile a permis d'isoler un composé ressemblant à un produit issu d'une cyclisation de l'alcyne sur le cyclopentadiène (Cp) (entrée 1). Des traces d'ynamide ont été observés, alors trois équivalents sont employés (entrée 2). Hélas, le rendement a diminué, probablement à cause d'une potentielle oxydation du composé cyclisé par le PIDA en excès. En présence d'un accepteur comme le styrène (entrée 3), aucun autre produit intéressant n'est isolé, si ce n'est le composé **77**.

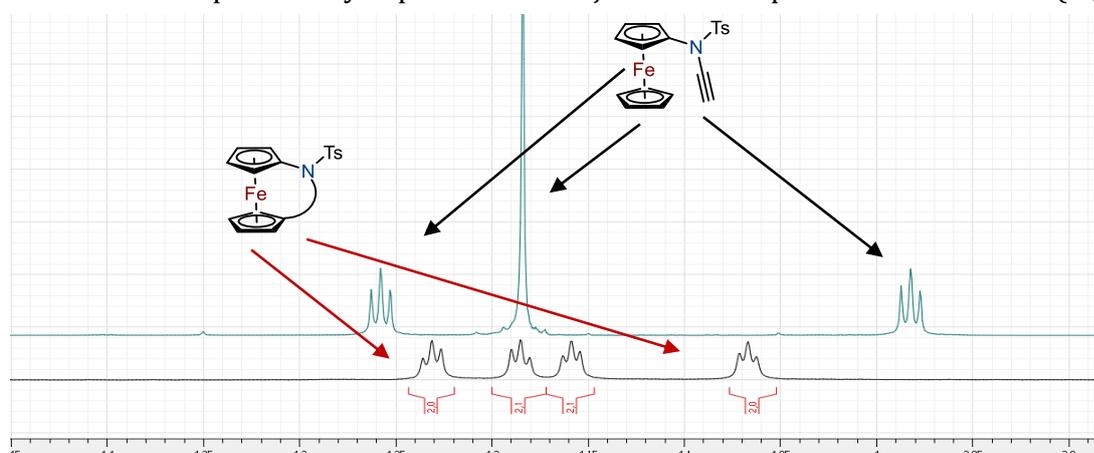


Entrée	Eq PIDA	Additif (x éq)	Rendement 77 ^a
1	2.0	--	25 %
2	3.0	--	18 %
3	2.0	Styrène (2.0 éq)	20 %

Conditions opératoires : dans un tube fermé sous N₂, 30 mg d'ynamide **75a** sont ajoutés, puis 1.2 mL d'acétonitrile. Le mélange réactionnel a subi un bullage de dix minutes de diazote, puis le PIDA est ajouté. ^a Rendements isolés après deux plaques préparatives.

Tableau 22 : Réactivité de **75a** ; synthèse d'un ansa-ferrocène **77**

Logiquement, l'étude de la structure du composé s'est poursuivie, intriguée par le mécanisme de cette réaction. L'analyse par ¹H NMR indiquait bien la disparition du pic caractéristique du cyclopentadiène, singulet d'intégration 5H, qui a laissé place à deux triplets d'intégration 2H, similaires aux pics du cyclopentadiène déjà substitué par l'atome d'azote (Figure 16).

Figure 16 : Comparaison des ¹H RMN de l'ynamide de départ **75a** et du produit **77**

Une caractérisation totale de la molécule a permis l'identification de sa structure, et ainsi, l'ansa-ferrocène **77** est identifié (Figure 17).

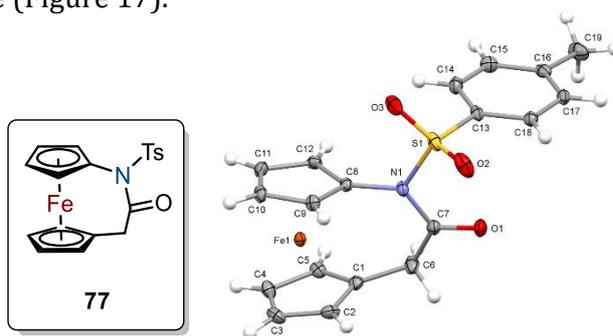


Figure 17 : Formation de l'ansa-ferrocène **77** et cliché de diffraction des rayons X de **77**.

Les rendements pourraient s'expliquer d'abord par les purifications successives sur plaque préparative des composés. De plus, à chaque tentative de purification, l'apparition de nombreux sous-produits a compliqué les manœuvres, et a également notifié la dégradation du composé. Limiter l'introduction d'équivalents de PIDA, ou le temps d'agitation de la réaction pourrait potentiellement influencer sur le rendement. En effet, l'espèce formée pourrait potentiellement réagir avec le PIDA en excès, surtout si le temps d'agitation est allongé plus que de nécessaire. Par la suite, ces mêmes conditions ont été reproduites avec les autres substrats, **71a** et **71b**, les résultats n'ont pas été aussi probants. Nous avons préféré nous focaliser sur l'optimisation et l'étude de la formation de ce composé pour l'ynamide vrai **75a**, avant de l'étendre aux autres dérivés ferrocényles.

2.2. Cyclisation oxydante : synthèse d'un ansa-ferrocène

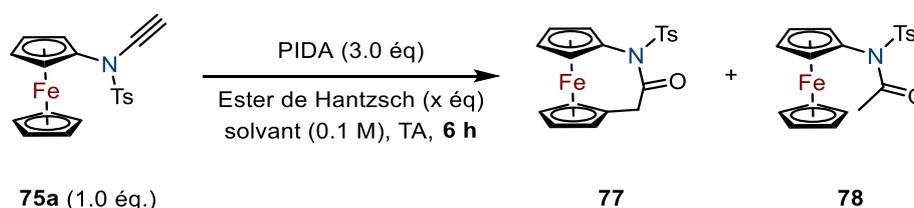
Dans ce paragraphe, l'optimisation de la synthèse de l'ansa-ferrocène est étudiée. De même, l'extension de cette méthodologie aux autres substrats est abordée.

Optimisation de la cyclisation

Différentes conditions opératoires ont été mises en place pour le développement de la réaction de cyclisation. Dans un premier temps, le temps d'agitation a été diminué, afin de limiter l'exposition du composé cyclisé à l'excès de PIDA introduit (Tableau 23).

La reproduction de cette réaction (entrée 1) a fourni le même résultat que précédemment (entrée 2, Tableau 22). La réaction a par la suite été réalisée en conditions anhydres, et un meilleur rendement de **75** est obtenu, de 45 % (entrée 2). Pour avoir accès à l'ansaferrocène **75**, le carbone en position α de la fonction carbonyle doit arracher un hydrogène à une espèce dans le milieu, afin d'obtenir le groupement CH_2 . Nous nous sommes demandés si l'introduction d'une source d'hydrure, comme l'Ester de Hantzsch, influencerait le rendement de la réaction. Et, au contraire, le rendement a diminué de moitié et le produit **78** issu de l'hydratation de l'ynamide est isolé (entrée 3). La température du milieu réactionnel a été augmentée (entrée 4) et donc le tube scellé a été porté à 40°C à l'aide d'un bain d'huile. Le

rendement était sensiblement le même qu'à TA, excepté que l'hydratation de l'alcyne a aussi été observée (12 %). D'autres solvants ont également été testés. L'utilisation du dichlorométhane a permis d'obtenir un rendement de 75 % (entrée 5). Ce résultat semblait surprenant étant donné que ce solvant pourrait entraîner des réactions secondaires dû à son acidité accrue. Mais, cela pourrait s'expliquer par une meilleure solubilité des dérivés ferrocènes dans ce solvant. Et pourtant, le meilleur rendement a été obtenu en utilisant comme solvant l'éthanol (entrée 6). Le rendement a été quantitatif, de même que pour le méthanol (entrée 7). La réaction a également très bien fonctionné en utilisant de l'éthanol de pureté moindre, sans dégazer la solution (entrée 8). Cela peut s'expliquer par plusieurs facteurs.

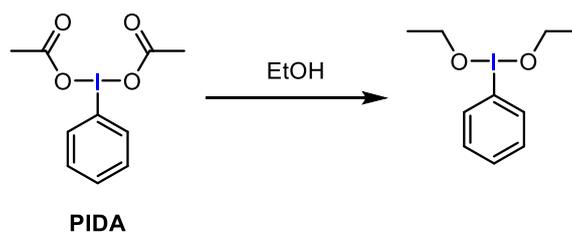


Entrée	Solvant (0.1 M)	Additif (x \acute{e}q)	Rendement 77 ^a	Rendement 78 ^a
1	Acétonitrile	--	22 %	Traces
2	Acétonitrile sec	--	45 %	--
3	Acétonitrile sec	Ester de Hantzsch (1.0 \acute{e}q)	20 %	45 %
4	Acétonitrile sec	--	39 % ^b	12 %
5	Dichlorométhane sec	--	75 %	--
6	Ethanol sec	--	Quantitatif	--
7	Méthanol	--	Quantitatif	--
8	Ethanol	--	94 % ^c	--

Conditions opératoires : dans un tube fermé sous N₂, 30 mg d'ynamide **75a** sont ajoutés, puis 1.0 mL de solvant. Le mélange réactionnel a subi un bullage de dix minutes de diazote, puis le PIDA est ajouté. ^a Rendements isolés. ^b La solution est chauffée à 40 °C. ^c La réaction n'a pas été dégazée.

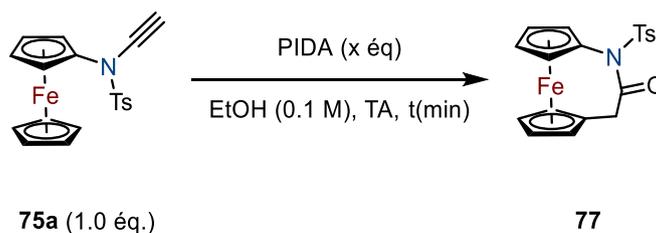
Tableau 23 : optimisation de la synthèse de **77**

Dans un premier temps, l'utilisation d'éthanol et de PIDA permet d'accéder à un autre composé, qui est potentiellement plus réactif que le PIDA, car moins stabilisé par les effets électroattracteurs des substituants de l'iode (Figure 18).

Figure 18 : réactif généré *in situ* dans le milieu

De plus, nous avons remarqué que l'ansa-ferrocène n'était que partiellement soluble dans l'éthanol, et qu'une suspension orange se formait au fur et à mesure de la réaction. Potentiellement, la formation de ce composé peu soluble dans l'éthanol déplacerait l'équilibre dans le sens de formation de **77** d'après le principe de Le Chatelier.

L'utilisation d'excès de PIDA a ensuite été étudiée. L'avancement de la réaction a été suivi par ^1H RMN, en fonction du nombre d'équivalent de PIDA introduit. Au bout de dix minutes, 100 μL de solution issue du mélange réactionnel ont été prélevés, puis séchés sur une rampe à vide, puis une analyse RMN ^1H du mélange réactionnel a été réalisée pour vérifier l'avancement de la réaction (Tableau 24). Nous avons constaté que pour trois équivalents de PIDA introduits, au bout de quelques minutes, la réaction était presque terminée (entrée 1, Tableau 24 ; Figure 19). Dès lors que le nombre d'équivalents a diminué, le taux d'avancement a été également légèrement affaibli pour une même durée d'agitation (entrées 1, 2 & 3). Au bout de trente minutes, la réaction était totale, que ce soit pour deux ou trois équivalents (entrées 1 & 2). Le taux d'avancement pour un équivalent est resté constant dans la durée (entrée 3). Ceci est potentiellement dû à la perturbation imposée à la réaction au bout de dix minutes, lors du premier prélèvement. Nous avons pu retirer du PIDA restant dans le milieu, qui n'avait pas encore réagi.



Entrée	Eq PIDA	Taux d'avancement $\Delta t = 10$ minutes	Taux d'avancement $\Delta t = 30$ minutes
1	3.0	93 %	100 %
2	2.0	90 %	100 %
3	1.0	84 %	84 %

Conditions opératoires : dans un tube scellé sous N_2 , 30 mg d'ynamide **75a** sont ajoutés, puis 1.0 mL de solvant. Le mélange réactionnel a subi un bullage de dix minutes de diazote, puis le PIDA est ajouté.

Tableau 24 : Influence du nombre d'équivalent de PIDA sur la réaction

Ainsi, au bout de dix minutes d'agitation, pour trois équivalents de PIDA introduits, la conversion de l'ynamide **75a** est quasi-totale (Figure 19). Est venue alors la question de la stabilité de l'ansaferrocène vis-à-vis des conditions imposées.

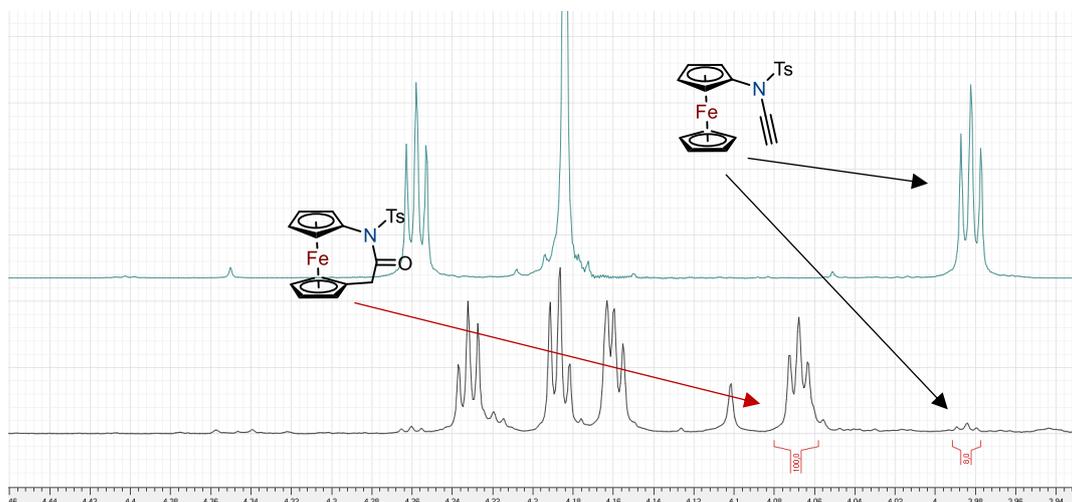


Figure 19 : Analyse RMN ^1H pour 3 équivalents de PIDA au bout de 10 minutes.

Comme nous pouvons le constater, l'ansaferrocène **77** serait relativement stable vis-à-vis des conditions imposées (Figure 20). De plus, pour $\Delta t = 6 \text{ h}$, la réaction a été arrêtée puis une ^1H RMN du brut réactionnel est réalisé, et ainsi, seul l'ansa-ferrocène **77** était présent dans le brut.

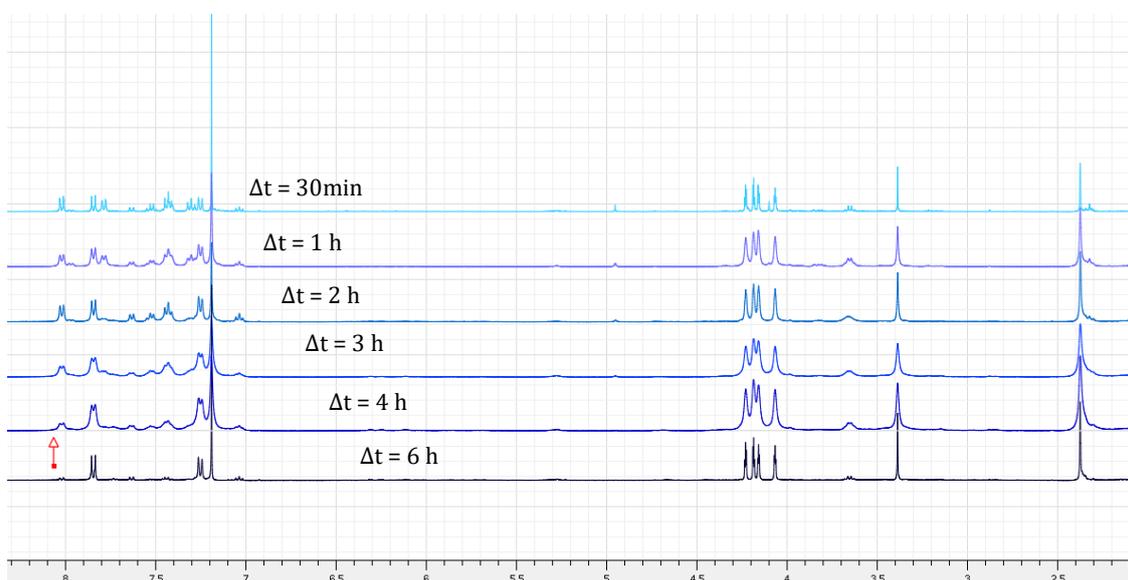


Figure 20 : Analyse de la stabilité de **77** par ^1H NMR avec 3 équivalents de PIDA

Les analyses ^1H RMN des milieux réactionnels étaient similaires au bout de trente minutes, quel que soit l'équivalence de PIDA (Figure 21). Et même si pour deux ou trois équivalents, ces conditions ont permis un rendement quantitatif, diminuer l'équivalence est plus intéressant d'un point de vue économie de réactifs, sachant qu'avec un équivalent, les résultats ont légèrement différé.

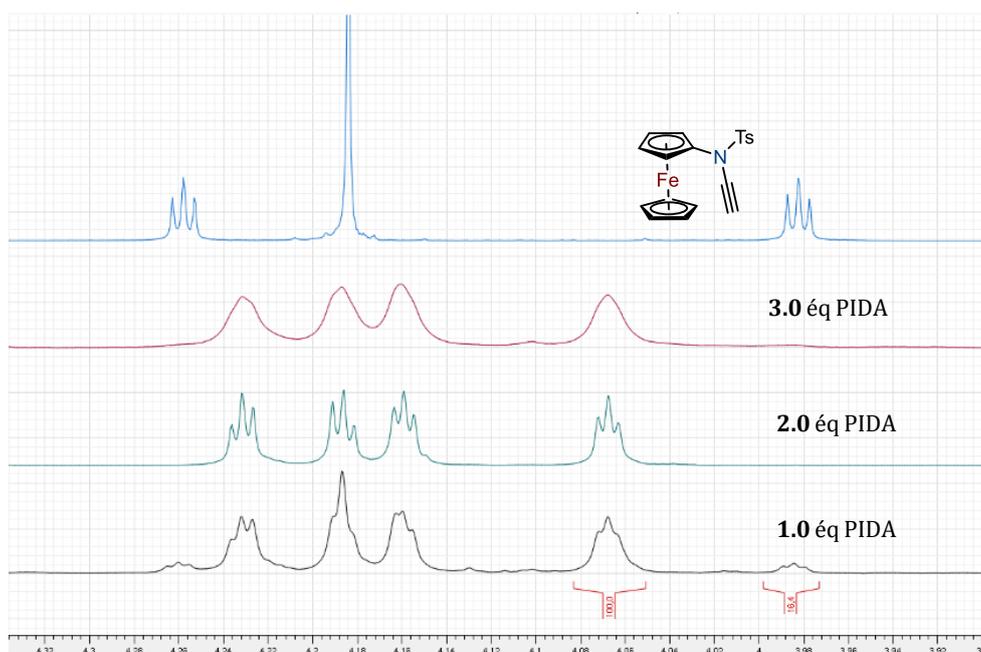
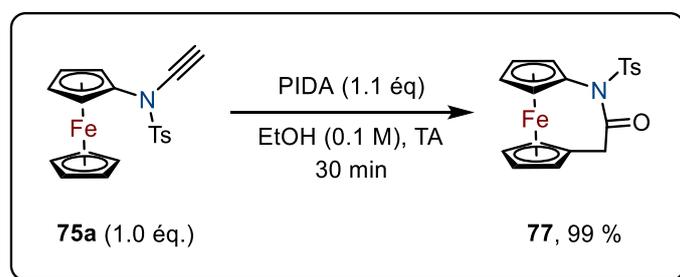
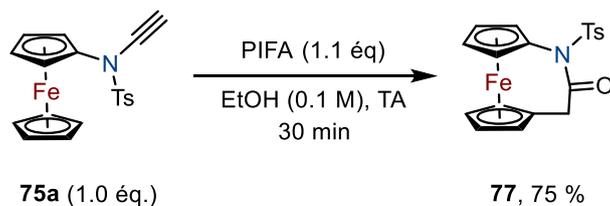


Figure 21 : Comparaison des milieux réactionnels au bout de trente minutes

Ainsi, la réaction a été reproduite avec un léger excès de PIDA, 1.1 équivalent. Au bout de trente minutes, la réaction a été arrêtée, puis après traitement et purification, **77** a été obtenu avec un rendement de 99% (Schéma 80).

Schéma 80 : Synthèse optimisée de **77**.

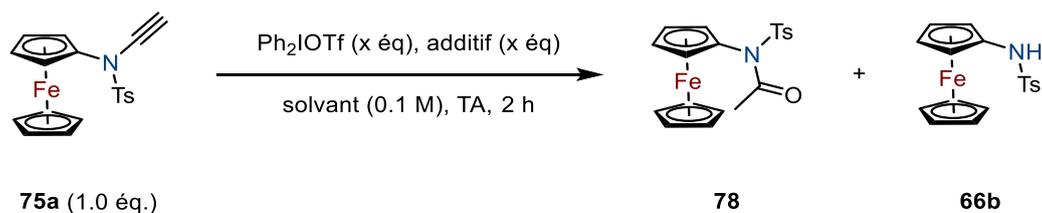
A ce stade, nous nous sommes à nouveau intéressés à l'utilisation des autres dérivés iodés et à la différence éventuelle de réactivité de l'ynamide **75a** dans des conditions similaires, d'abord avec PIFA (Schéma 81). Finalement, le produit cyclisé **77** a été isolé avec un rendement de 75 %. Ainsi, même avec un oxydant moins puissant que PIDA (Figure 14, page 93) la cyclisation a également été réalisée. L'activation électrochimique du ferrocène serait semblable, mais le caractère nucléophile des contre ions différent. L'ion trifluoroacétate plus acide, se protonerait beaucoup plus facilement que l'ion acétate dans l'éthanol, et ainsi, celui-ci serait moins disponible pour réagir sur l'ynamide, expliquant la différence de rendement.

Sch\u00e9ma 81 : Obtention de **77** avec PIFA

Ainsi, le potentiel de r\u00e9duction ne serait pas le facteur limitant, \u00e9tant donn\u00e9 la disparit\u00e9 entre celui du PIDA et PIFA. Dans les conditions d\u00e9velopp\u00e9es pr\u00e9c\u00e9demment, le triflate de diph\u00e9nyliodonium a \u00e9t\u00e9 logiquement test\u00e9 (Tableau 25).

Le triflate de diph\u00e9nyliodonium poss\u00e8de un potentiel de r\u00e9duction mitoyen de celui du PIDA et du PIFA. Leur diff\u00e9rence r\u00e9side dans les contre ions en pr\u00e9sence, de l'ac\u00e9tate, au trifluoroac\u00e9tate, jusqu'au triflate. Pour les m\u00eames conditions optimales de cyclisation de **77**, (entr\u00e9e 1, Tableau 25), contrairement au PIDA et PIFA, la formation d'ansa-ferroc\u00e8ne n'a pas \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e, mais l'amide de d\u00e9part **66b** a \u00e9t\u00e9 r\u00e9cup\u00e9r\u00e9. Intrigu\u00e9e par ce r\u00e9sultat, d'autres solvants ont \u00e9t\u00e9 logiquement test\u00e9s, afin de savoir si cela pouvait moduler le r\u00e9sultat de la r\u00e9action. L'utilisation de solvant aprotiques a par la suite \u00e9t\u00e9 \u00e9tudi\u00e9e. L'ac\u00e9tonitrile et le *N,N*-dim\u00e9thylformylamide ont \u00e9t\u00e9 employ\u00e9s, en pr\u00e9sence d'un exc\u00e8s de Ph₂IOTf. La diff\u00e9rence par rapport aux premiers essais (Tableau 19) a r\u00e9sid\u00e9 dans une diminution du temps d'agitation, afin de limiter la d\u00e9gradation des compos\u00e9s dans le milieu r\u00e9actionnel. Ainsi dans l'ac\u00e9tonitrile, l'hydratation de la fonction alcyne est observ\u00e9e (entr\u00e9es 2, 3 & 4). Une source d'hydrures a \u00e9galement \u00e9t\u00e9 ajout\u00e9e, afin d'\u00e9valuer l'impact d'un additif sur le produit final (entr\u00e9es 3 & 4). Finalement, le rendement n'en a \u00e9t\u00e9 que meilleur, et l'hydratation de l'ynamide atteint 93 % pour deux \u00e9quivalents d'Ester de Hantzsch (entr\u00e9e 4).

Afin d'identifier un potentiel m\u00e9canisme radicalaire, du TEMPO a \u00e9t\u00e9 ajout\u00e9 \u00e0 la r\u00e9action, (entr\u00e9e 6), esp\u00e9rant greffer ce groupement sur la mol\u00e9cule, si un radical libre \u00e9tait form\u00e9. Cela n'a pas fonctionn\u00e9, et l'hydratation de l'ynamide est \u00e9galement observ\u00e9. Le TEMPO aurait \u00e9galement pu r\u00e9agir avec un \u00e9quivalent de Ph₂IOTf, ce qui expliquerait qu'il n'a pas r\u00e9agisse sur la mol\u00e9cule, et m\u00eame si le m\u00e9canisme serait radicalaire, il serait impossible de l'identifier de cette mani\u00e8re. La r\u00e9activit\u00e9 de l'iodonium dans l'\u00e9thanol a de nouveau \u00e9t\u00e9 mise \u00e0 l'\u00e9preuve, mais cette fois-ci en pr\u00e9sence de l'HE (entr\u00e9e 7). Peut-\u00eatre pourrait-il entrer en comp\u00e9tition avec l'iodonium et achever une autre r\u00e9activit\u00e9. Finalement, l'amide est \u00e0 nouveau obtenu.



Entrée	Eq Ph ₂ IOTf	Solvant (0.1 M)	Additif (x \acute{e}q)	Rendement 78 ^a	Rendement 66b ^a
1	1.1	EtOH sec	--	--	95 %
2	3.0	CH ₃ CN sec	--	57 %	--
3	3.0	CH ₃ CN sec	Ester de Hantzsch(1.0 \acute{e}q)	75 %	--
4	3.0	CH₃CN sec	Ester de Hantzsch (2.0 \acute{e}q)	93 %	--
5	3.0	DMF sec	Ester de Hantzsch (2.0 \acute{e}q)	87 %	--
6	3.0	DMF sec	TEMPO (2.0 \acute{e}q)	65 %	5 %
7	1.1	EtOH sec	Ester de Hantzsch (2.0 \acute{e}q)	--	78 %

Conditions opératoires : dans un tube scellé sous N₂, 30 mg d'ynamide **75a** sont ajoutés, puis 1.0 mL de solvant. Le mélange réactionnel a subi un bullage de dix minutes de diazote, puis le PIDA est ajouté. ^a Rendements isolés.

Tableau 25 : comparatif de l'action de Ph₂IOTf dans différents solvants

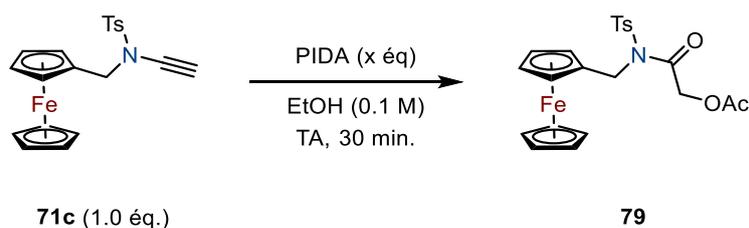
Ainsi, le caractère redox de la réaction ne serait pas le facteur limitant, mais plutôt la disponibilité des contre ions en solution. Le caractère davantage acide du triflate devrait alors diminuer d'autant plus le caractère nucléophile de celui-ci dans le milieu. Lors de l'ajout de ces dérivés à l'iode hypervalent, une différence de couleur des milieux réactionnels a été notée. En ce qui concerne le PIDA, aucun changement n'est observé, pour le PIFA, la réaction prend une teinte orange-marron. Or, pour le Ph₂IOTf, la réaction tourne au bleu/vert, semblant indiquer la formation d'ion ferrocénium. Cette couleur, persistante, du milieu pourrait indiquer la présence prolongée de l'espèce chargée en présence de Ph₂IOTf. L'ion triflate ne serait pas suffisamment nucléophile pour réagir sur l'ynamide ferrocénium, aucune réaction n'a été observée, et l'ynamide se disloquerait, expliquant l'obtention du précurseur amide **66b**.

Finalement, plusieurs paramètres sont à prendre en compte, le caractère redox du ferrocène, ainsi que les espèces nucléophiles en présence, susceptible de réagir également sur ces espèces d'un point de vue purement synthétique. Le diphenyliodonium n'est donc pas employé dans la suite de l'étude, préférant nous focaliser sur les autres dérivés d'iode (III) ayant donné des résultats probants.

Même si tous ces résultats ne semblent pas forcément aisés à rationaliser pour la suite de nos recherches, nous avons obtenu des points de comparaison pour chaque réactivité d'iode hypervalent vis-à-vis de l'ynamide et mis en évidence une réactivité inattendue et inédite.

Application de la méthode à d'autres ynamides

Ainsi, les conditions de génération de l'ansa-ferrocène **77** ont été testées sur les autres ynamides substitués. L'étude s'est poursuivie avec **71c**, afin de comparer l'influence de la position du ferrocène sur l'azote (directement lié ou via un CH₂) sur la réactivité de l'ynamide (Tableau 26). Contrairement à l'ynamide **77**, le *N*-éthynyl-*N*-méthylferrocényl-4-méthylbenzènesulfonamide **71c** n'a pas cyclisé. L'oxydation du carbone (+II) en α de l'azote a eu lieu, comme précédemment, mais au lieu de réagir sur le cyclopentadiène du ferrocène, un acétate semble s'additionner sur le carbone en position β (entrées 1, 2 & 3), et le produit de di-fonctionnalisation de l'alcyne **79** a été isolé. Les potentiels redox des deux espèces sont semblables, donc l'oxydation du ferrocényle devrait avoir lieu dans chaque configuration. Ici, le caractère stérique serait le facteur limitant. De la même manière, la proximité du groupement ferrocényle avec l'azote impacterait directement la réactivité de l'alcyne, plus ou moins proche, ou bien directement au niveau du cyclopentadiène. L'alcyne, plus éloigné du cyclopentadiène dans le cas présent, ne pourrait pas réagir avec le ferrocényle ou ferrocénium, et une attaque nucléophile par un ion acétate a lieu, car l'intermédiaire réactionnel serait incapable de cycliser. Comme indiqué sur le tableau ci-dessus, différents équivalents de PIDA ont été graduellement ajoutés. Le taux de conversion est resté semblable, de même que le rendement mais aucune trace de produit cyclisé n'est constatée. Le nombre d'équivalents le plus faible, c'est-à-dire un léger excès (entrée 1) est donc privilégié par la suite.

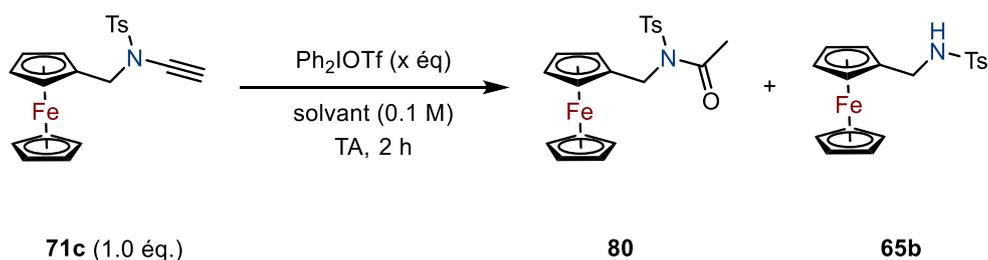


Entrée	Eq. PIDA	Rendement 79 ^a
1	1.1	89 %
2	2.0	84 %
3	3.0	88 %

Conditions opératoires : dans un tube scellé sous N₂, 30 mg d'ynamide **71c** sont ajoutés, puis 1.0 mL de solvant. Le mélange réactionnel a subi un bullage de dix minutes de diazote, puis PIDA est ajouté à la solution. ^a Rendements isolés.

Tableau 26 : Application de la méthodologie au *N*-éthynyl-*N*-méthylferrocényl-4-méthylbenzènesulfonamide **71c**

Employer d'autres oxydants présentant un caractère oxydant moins fort, comme le triflate de dibenzylidonium, et également avec un caractère plus acide, comme le PIFA, pourrait permettre de moduler la réactivité des espèces qui ne semblent pas « cycliser ». La réactivité de **71c** vis-à-vis de ces autres dérivés a été mise à l'épreuve (Tableau 27). Ainsi, l'ynamide **71c** a réagi de la même manière que l'ynamide **75a** vis-à-vis de ce sel d'iodonium (Tableau 25, page 104) et a fourni le produit **80** (entrées 1,2 & 3). Celui-ci aurait une action purement oxydante sur les alcynes, et n'a pas permis d'obtenir l'ansa-ferrocène de cet ynamide, ou une di-fonctionnalisation par l'action d'un nucléophile faible comme le triflate. Les conditions du Tableau 25, entrée 1, utilisant l'éthanol comme solvant, n'ont pas été testées sur **70** étant donné qu'elles n'avaient permis d'obtenir que l'amide **65b** (pour l'ynamide **75a**).



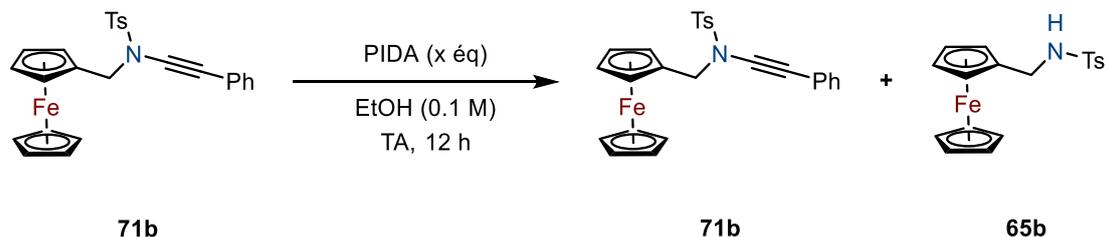
Entr\u00e9e	Eq. Ph ₂ IOTf	Solvant	Rendement 80 ^a	Rendement 65b ^a
1	1.1	CH ₃ CN sec	39 %	35 %
2	1.5	DMF sec	79 %	Traces
3	3.0	DMF sec	88 %	Traces

Conditions op\u00e9ratoires : dans un tube scell\u00e9 sous N₂, 30 mg d'ynamide **71c** sont ajout\u00e9s, puis 1.0 mL de solvant. Le m\u00e9lange r\u00e9actionnel a subi un bullage de dix minutes de diazote, puis PIDA est ajout\u00e9 \u00e0 la solution.^a Rendements isol\u00e9s.

Tableau 27 : r\u00e9activit\u00e9 de **71c** vis-à-vis de Ph₂IOTf

Les ynamides substitu\u00e9s sur l'alcyne ont \u00e9t\u00e9 \u00e9galement test\u00e9s afin de v\u00e9rifier si l'introduction d'un groupement en position terminale exer\u00e7ait une influence sur la r\u00e9activit\u00e9 de ces esp\u00e8ces. L'ynamide **71b** a \u00e9t\u00e9 soumis \u00e0 des conditions similaires par la suite (Tableau 28). Ainsi, pour ces m\u00eames conditions (entr\u00e9e 1), l'ynamide de d\u00e9part a \u00e9t\u00e9 r\u00e9cup\u00e9r\u00e9 ainsi que de l'amide, et non une oxydation de la triple liaison. De m\u00eame que pour **71c**, aucune cyclisation du substrat **71b** n'a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e. En outre, le produit de di-fonctionnalisation de la triple liaison n'a pas \u00e9t\u00e9 obtenu. Cela pourrait s'expliquer par l'influence de l'aromatique sur la liaison C-C. D'une part, la g\u00eane st\u00e9rique due au ph\u00e9nyle pourrait emp\u00eacher l'approche d'un r\u00e9actif au niveau de l'alcyne. D'autre part, les effets \u00e9lectroniques sont \u00e9galement \u00e0 prendre en compte. La triple liaison, potentiellement enrichie en \u00e9lectrons en comparaison avec l'ynamide vrai, serait moins r\u00e9active. De plus, le syst\u00e8me pr\u00e9sente une forte conjugaison, entre l'atome d'azote et le ph\u00e9nyl, donc potentiellement plus stable et donc plus « inerte ». La quantit\u00e9 de PIDA introduite a \u00e9t\u00e9 augment\u00e9e jusqu'\u00e0 3 \u00e9quivalents (entr\u00e9es 2 & 3) et seule une coupure entre l'alcyne et l'azote a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e, au fur et \u00e0 mesure que les \u00e9quivalents de PIDA ont augment\u00e9. Ceci pourrait s'expliquer par la formation d'un amide (de type **80** bien qu'il n'ait pu \u00eatre

identifié dans la réaction) qui s'hydrolyserait ensuite pour donner le précurseur d'ynamide tosylamide **65b**.



Entrée	Eq. PIDA	Rendement 71b ^a	Rendement 65b ^a
1	1.1	85 %	10 %
2	2.0	75 %	10 %
3	3.0	45 %	38 %

Conditions opératoires : dans un tube scellé sous N₂, 30 mg d'ynamide **71b** sont ajoutés, puis 1.0 mL de solvant. Le mélange réactionnel a subi un bullage de dix minutes de diazote, puis PIDA est ajouté à la solution.^a Rendement isolé.

Tableau 28 : Application de la méthodologie au substrat **71b**

Le phényle, par ses effets stériques et électroniques, empêcherait une quelconque réaction sur le système conjugué, et une dégradation de l'ynamide a donc été observée, incapable de réagir autrement.

Des conditions similaires que dans le Tableau 26 et le Tableau 27 ont été appliquées au substrat **71a** (Figure 22).

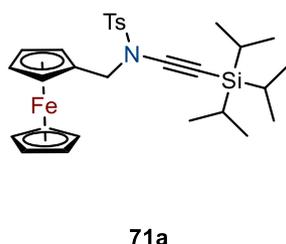
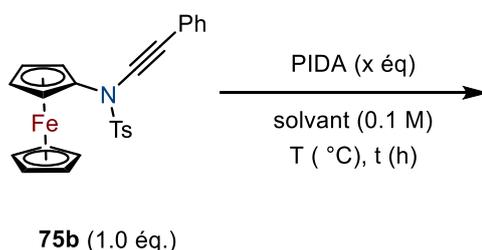


Figure 22 : Ynamide protégé **71a**

Le silicium présente un encombrement stérique important, encore plus le phényle. De plus, le silicium stabilise la formation d'un cation en β et d'un anion en α de celui-ci, c'est-à-dire un cation en α de l'atome d'azote, et un anion en β de l'atome d'azote. En revanche, si l'on veut oxyder en α , ou réaliser une attaque nucléophile en β , introduire un silicium pourrait ne pas être propice si l'on passe par un intermédiaire ionique. C'est ce qui a été effectivement constaté, car l'ynamide protégé **71a** ainsi que l'amide de départ **65b** ont été les seuls produits obtenus.

Ainsi, la position de l'atome d'azote sur le ferrocène influe sur la réactivité globale de l'ynamide, et semble confirmer le caractère si particulier de cette espèce. Cela donne des pistes quant au mécanisme de cette réaction particulière.

Nous avons poursuivi l'étude des effets d'un substituant comme le phényle sur la triple liaison en testant l'ynamide **75b**, où l'atome d'azote est positionné directement sur le ferrocène (Tableau 29). De même que pour le substrat ynamide *N*-méthylferrocène substitué sur la triple liaison **71b**, aucune réaction n'a été observée dans les conditions précédemment développées. Celles-ci ont alors été durcies, afin d'essayer de provoquer une réaction au niveau de l'ynamide. Toutefois, aucun produit issu d'une quelconque réaction sur le substrat n'a été isolé. Et mettre en œuvre des conditions trop poussées a provoqué une dégradation de l'ynamide, par addition d'un large excès de PIDA (entrées 3 & 6). L'environnement stérique autour de l'alcyne étant encombré, nous avons aussi tenté de porter la réaction à 40 °C ou 60 °C (entrées 4 & 5) mais seule la décomposition de l'ynamide dans le milieu a été observée. L'amide résultant de l'hydrolyse de l'alcyne n'est pas non plus isolé. L'acétonitrile a également été employé comme solvant (entrée 7). Etant donné que des problèmes de solubilité pourraient influencer sur le résultat de la réaction, l'utilisation de ce solvant a semblé logique. Mais malheureusement, de la dégradation des composés a eu lieu, et aucun produit, que ce soit de l'ynamide de départ ou amide, n'a été isolé.

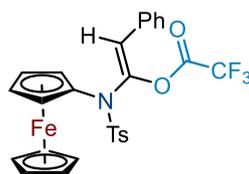


Entrée	Eq PIDA	Solvant	T (°C)	Durée (h)	Observations ^a
1	1.1	EtOH	TA	24 h	Ynamide 75b récupéré
2	1.5	EtOH	TA	12 h	Ynamide 75b récupéré
3	3.0	EtOH	TA	12 h	Ynamide 75b et décomposition
4	3.0	EtOH	40 °C	12 h	Ynamide 75b et décomposition
5	3.0	EtOH	60 °C	12 h	Décomposition/dégradation
6	6.0	EtOH	TA	12 h	Décomposition/dégradation
7	3.0	CH₃CN	TA	12 h	Décomposition/dégradation

Conditions opératoires : dans un tube scellé sous N₂, 30 mg d'ynamide **75b** sont ajoutés, puis 1.0 mL de solvant. Le mélange réactionnel a subi un bullage de dix minutes de diazote, puis PIDA est introduit dans le milieu réactionnel.^a Observations par analyse RMN ¹H du brut réactionnel après traitement.

Tableau 29 : Application de la méthodologie au substrat **75b**

Par la suite, les autres dérivés à base d'iode (III) ont été introduits, afin de vérifier la réactivité ou non de l'ynamide **75b**. PIFA et Ph₂IOTf ont été employés et, comme précédemment, l'ynamide de départ est récupéré. Augmenter l'équivalence des oxydants n'a résulté qu'en une dégradation des ynamides. Cependant, un produit intéressant a été isolé, à l'état de traces, lorsqu'un large excès de PIFA est introduit dans une solution d'ynamide dans de l'éthanol (Figure 23).



81

Figure 23 : produit **81**

Ce produit pourrait être issu de l'attaque d'une molécule de trifluoroacétate en position α de l'alcyne. Celui-ci a permis de donner quelques pistes au sujet du mécanisme de formation de l'ansa-ferrocène. Une molécule d'acétate/trifluoroacétate réagirait sur la triple liaison, qui pourrait ensuite réagir sur le cyclopentadiène du ferrocène. Mais, dans le cas présent, la présence du phényle en position terminale empêcherait l'approche de l'intermédiaire vinylique, car trop encombré. Donc l'anion vinylique capterait un proton du milieu, probablement issu du TFA, pour donner lieu à cet intermédiaire.

D'autres ynamides substitués ont par la suite été évalués avec ce même protocole, en commençant par un substituant méthyle (**75d**, Schéma 82).

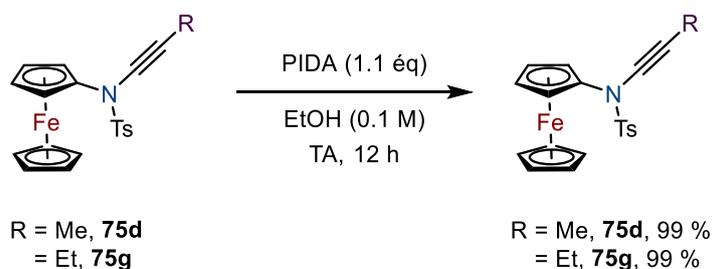


Schéma 82 : Application de la méthodologie développée à d'autres substrats

Là encore, la réaction n'a pas fonctionné. L'ynamide de départ est récupéré dans sa totalité après purification. Nous avons également appliqué ces conditions opératoires à un ynamide similaire (avec un groupement éthyle, **75g**) et le résultat est le même.

Etant donné que ces groupements sont des substituants amenant une modification minimale du substrat, cela semble indiquer une applicabilité limitée de la méthodologie développée. En dépit de ces résultats peu encourageants, les autres ynamides ont été également soumis à ces conditions opératoires (Schéma 83).

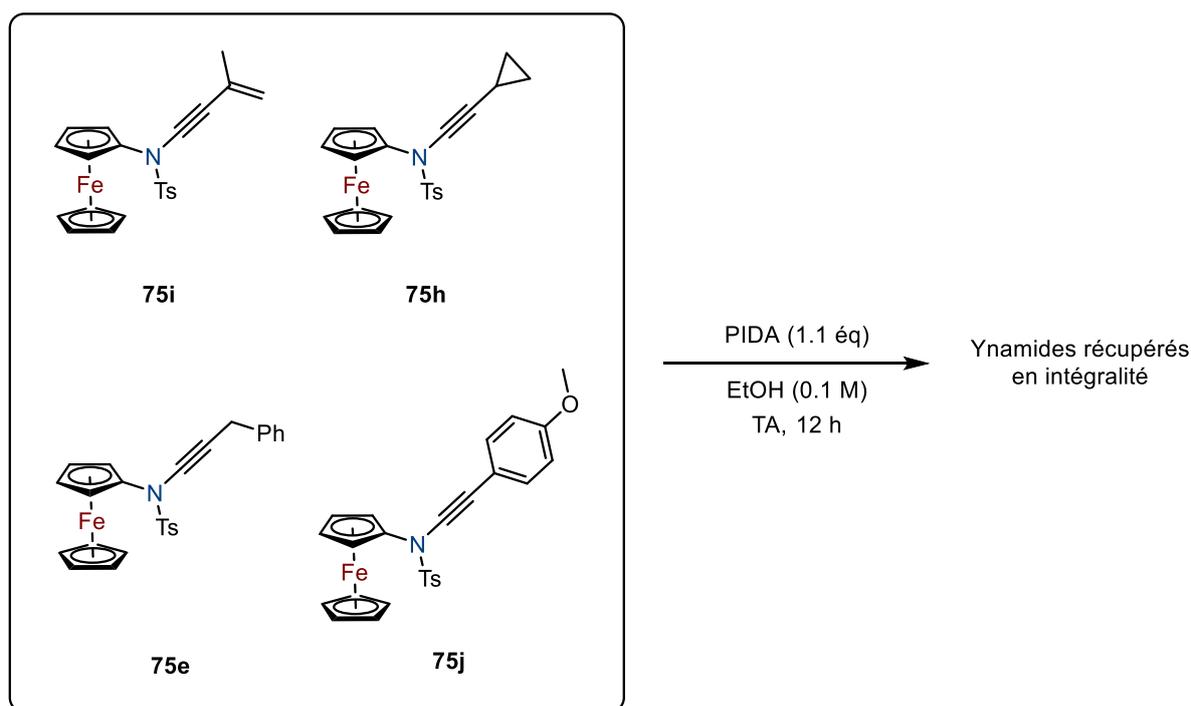


Schéma 83 : PIDA et autres ynamides substitués.

Ainsi, ces ynamides se sont révélés être tous inertes vis-à-vis des conditions développées. Pour certains d'entre eux, les conditions ont été également durcies, avec des excès de PIDA, mais comme pour l'ynamide **75b**, aucune réaction autre qu'une dégradation des ynamides n'a été observée.

Mais, cela nous a à nouveau donné des pistes pour le mécanisme de cyclisation de l'ansa-ferrocène. La présence d'un proton sur la triple liaison semble cruciale, et une réaction le mettant en jeu comme une déprotonation de l'alcyne vrai pourrait être la clé du mécanisme. Ou bien la présence de ces groupes alkyle ou aryle, même faiblement donneurs en comparaison avec l'ynamide vrai, pourrait enrichir l'alcyne et le désactiver, et donc empêcher toute réaction ? Le même questionnement peut être fait concernant l'encombrement stérique.

En ce qui concerne le *N*-éthynyl-*N*-méthylferrocényl-4-méthylbenzènesulfonamide **71c**, la présence d'un CH₂ supplémentaire a annihilé la possibilité d'une cyclisation sur le cyclopentadiène. La position, plus éloignée, empêcherait la cyclisation en augmentant la taille du cycle qui devrait ou pourrait se former. Les effets électroniques devraient également être pris en compte, et plus particulièrement, au niveau du ferrocène. Même si le potentiel redox n'est pas complètement bouleversé d'une espèce à l'autre, l'enchaînement de la structure et la proximité directe du ferrocényle vis-à-vis de l'alcyne pourrait alors moduler sa réactivité lors de la génération de l'espèce ferrocénium (si oxydation il y'a). Également, la proximité de l'alcyne vis-à-vis du ferrocène est modifiée, et si le cyclopentadiène n'est pas aussi disponible d'un ynamide à l'autre, alors d'autres nucléophile pourraient entrer en compétition et accéder à une autre réactivité. Néanmoins cela ne permettrait pas d'expliquer pourquoi cela ne se passe pas pour les ynamides substitués, même par un groupement méthylique en position

terminale. Il n'est pas non plus possible à ce stade de comprendre pourquoi aucune réaction sur la triple liaison, même une simple addition comme pour la formation de **78**, ne se produit non plus.

Afin de comprendre au mieux le mécanisme de cette réaction si particulière, diverses réactions de contrôle ont été mises en place et ont été détaillées dans le prochain paragraphe.

2.3. Etude du mécanisme de la synthèse de l'ansa-ferrocène

Dans cette partie, nous tentons d'apporter des solutions aux interrogations quant au mécanisme de formation de **77**. Que ce soit un effet électronique, stérique, ou une combinaison des deux, différents substrats ont été testés et nous avons tenté de raisonner à partir des éléments de réponses apportés.

Ynamide et solvants deutérés

L'ynamide deutéré **75f** a d'abord été utilisé, afin d'étudier l'influence de cet atome sur le résultat de la réaction (Schéma 84) et s'il était incorporé dans le produit d'arrivé.

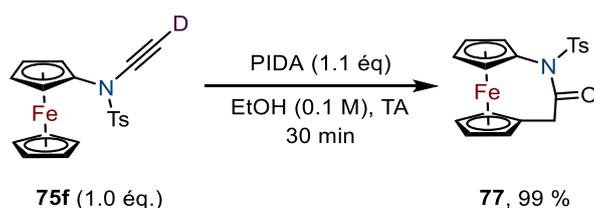


Schéma 84 : formation de l'ansa-ferrocène à partir de **77**

Le même ansa-ferrocène **77** a été obtenu. Il n'y a pas eu d'incorporation d'atome de deutérium dans la structure de celui-ci. Cela pourrait s'expliquer par une possible déprotonation initiale de l'alcyne vrai, permettant donc la suite de la réaction. Ici, le deutérium serait « perdu » dès le début de la séquence permettant la formation de **77**. Ceci pourrait concorder avec les résultats précédents, où aucune réaction n'a été observée si la triple liaison était substituée. L'espèce ansa-ferrocène finale deutérée pourrait également être engagée dans un équilibre céto-énolique, et par protonation, conduire à **77**, sans la présence de deutérium. La même réaction a donc été reproduite dans un solvant aprotique, l'acétonitrile. Le résultat fut identique, ce qui semblerait converger vers l'hypothèse de la perte du deutérium dès début de la transformation. Finalement, ces conditions ont été mises en place dans un solvant protique deutéré, en utilisant l'ynamide vrai classique **75a**, afin de comparer les résultats (Schéma 85).

impacterait directement la réactivité, ou plutôt la non-réactivité, ce qui expliquerait qu'un produit similaire soit obtenu avec un noyau aromatique simple.

Afin de comparer la réactivité avec l'analogue aromatique direct de **71c**, l'ynamide *N*-benzyle **85** a été par la suite soumis aux conditions usuelles (Schéma 87). De même que précédemment (Schéma 86), une di-fonctionnalisation de la triple liaison a été observée. Et ainsi, en comparaison avec son analogue ferrocényl, le même type de produit (**86**) a été obtenu avec 99 % de rendements. Dans ce cas précis, l'effet du ferrocène n'a pas modulé la réactivité de la molécule vis-à-vis du PIDA.

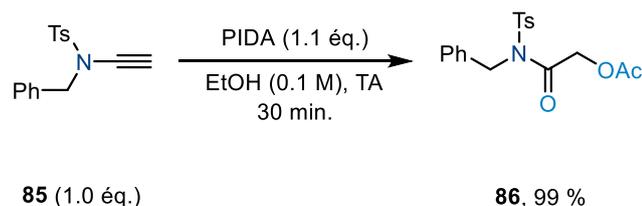


Schéma 87 : réactivité de l'ynamide **85**

En conclusion, pour deux ynamides vrais comportant un ferrocényle, selon la distance de liaison avec l'atome d'azote (directe ou avec un méthyle), la réactivité diffère complètement. Si l'on introduit un groupement en position terminale, la réactivité semble se figer, et aucune réaction sur l'alcyne ne semble envisageable. La clé semble se trouver d'une part, sur l'influence de ces groupements sur la réactivité de l'alcyne, et d'autre part, sur la structure de l'édifice, et la possibilité de réagir de manière intramoléculaire lors que cela est possible, ou alors de réagir avec les autres molécules environnantes. Mais ces différents résultats ne nous permettent pas de découvrir exactement d'où vient cette différence de réactivité, si c'est une combinaison de tous ces effets, ou si un seul subsiste.

A ce stade, l'introduction d'un groupement de type ruthénocényle a été envisagée. En effet, le ruthénocène possède des caractéristiques structurales semblables au ferrocène. Ils diffèrent par leurs propriétés redox. Ainsi, en synthétisant le *N*-ruthénocényl-ynamide, analogue à ceux déjà employés, nous pourrions compléter l'étude de la réactivité des ynamides *N*-métallocényles avec un composé analogue stérique mais pas redox.



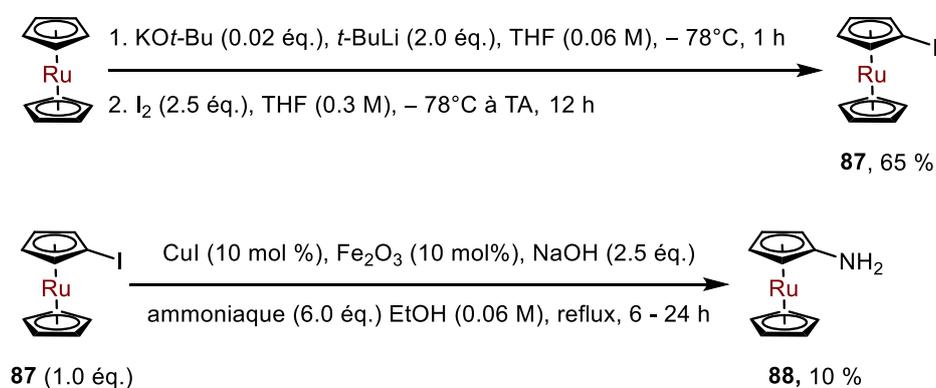
Figure 24 : Ruthénocène et Ferrocène

Comparaison avec une ruthénocényl-ynamide

Pour se faire, il a fallu repartir de l'amine de départ afin de synthétiser l'ynamide. La synthèse de ce type d'ynamide *N*-ruthénocényle n'avait jamais été décrite, mais heureusement, les

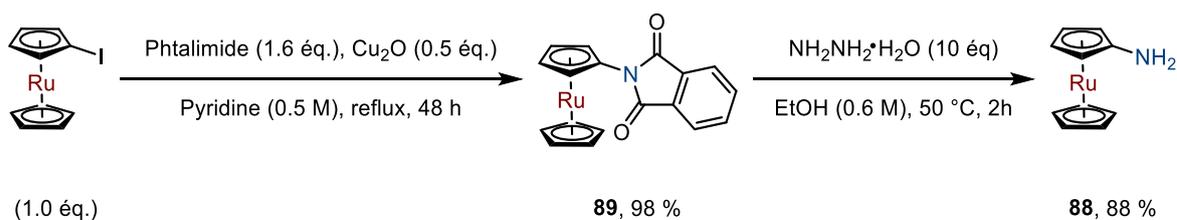
méthodes qui ont été développées dans ce chapitre pour les ferrocènes ont pu être appliquées à ce cas spécifique.

Ainsi, comme décrit précédemment dans le paragraphe II. 1. Page 70, il faut commencer par la synthèse de la ruthénocénylamine. La première synthèse de cette amine a été décrite par Leonidova *et. al.* en 2013 (Schéma 88).^[91] La stratégie mise en place consistait à synthétiser l'iodoruthénocène **87** à partir du ruthénocène.^[92] Ce dernier a été déprotoné à -78°C à l'aide d'un mélange $t\text{BuOK}/t\text{BuLi}$, afin de contrôler la déprotonation. Le ruthénocène mono-lithié a réagi ensuite sur le diiode via une $\text{S}_{\text{N}}2$ pour obtenir le dérivé iodé **87**. Puis, celui-ci a été engagé dans un couplage d'Ullmann, en utilisant ici deux co-catalyseurs, l'iodure de cuivre (I) et l'oxyde de fer (III), en présence d'ammoniaque comme source d'azote, pour obtenir l'aminoruthénocène **88**.

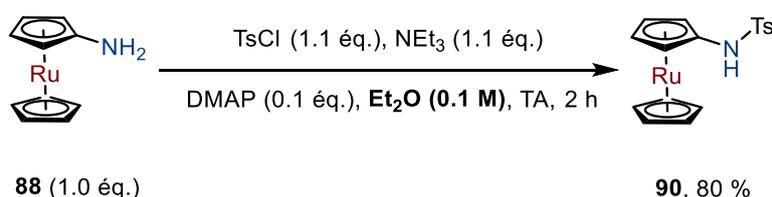


La synthèse de l'aminoruthénocène s'est avérée plus compliquée que prévue. En effet, la réaction a été répétée plusieurs fois sans succès, en variant la quantité d'iodoruthénocène **87**, en respectant les quantités décrites dans le papier ou sur plus petite ou plus grande échelle, en prenant soin de toujours dégazer les solutions. Il est indiqué dans le papier que l'aminoruthénocène n'est pas un composé stable à température ambiante et le traitement de la réaction comprend de nombreuses étapes. Nous avons essayé de gagner du temps en procédant à une filtration de la réaction sur Celite avec de l'eau, afin de retirer les co-catalyseurs, insolubles dedans. Puis, d'évaporer le solvant afin d'engager directement l'aminoruthénocène non pure dans une réaction de tosylation. Or, seules des traces de produit tosylo ont été observées, ce qui semblait indiquer que l'aminoruthénocène ne s'était pas formé. De plus, nous n'avons pas isolé le produit de départ, l'iodoruthénocène **87**. Cela pourrait être dû à l'instabilité du composé : la réaction permettrait la formation de l'aminoruthénocène, mais celui-ci resterait toujours instable dès lors qu'il serait à l'air libre. Pourtant, un suivi ^1H RMN de la réaction n'a pas indiqué la présence d'aminoruthénocène, juste des traces, alors que la disparition de l'iodoruthénocène est bien observée.

Une autre stratégie a donc été déployée, celle de la synthèse de Gabriel (Schéma 89), décrite pour l'aminoferrocène (Schéma 59, page 70).^[76]

Schéma 89: Synthèse de l'aminoruthénocène **88**

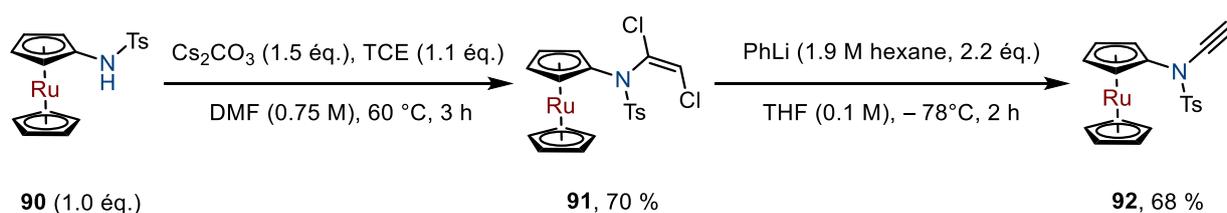
L'intermédiaire phtalimide **89** est synthétisé via un couplage d'Ullmann avec un rendement de 98 %. Puis, l'aminoruthénocène **88** est obtenu via une réduction à l'aide d'hydrazine avec un rendement de 88%. Au vu des craintes sur la stabilité de l'aminoruthénocène, celui-ci a été directement engagé dans une réaction de tosylation, employant la même stratégie que décrite au Schéma 63, page 72 (Schéma 90).

Schéma 90 : Synthèse du *N*-ruthénocényltosyl amide **90**

Comme indiqué par Leonidova *et. al.*^[91] l'aminoruthénocène est sensible aux solvants halogénés. Les conditions réactionnelles de l'amide emploient généralement le dichlorométhane comme solvant. Dans ce cas précis, le diéther a été choisi afin de minimiser la dégradation de l'amine. L'amide tosylé **90** a été également soumis à des conditions particulières. En effet, celui-ci s'est montré très instable sur silice, et la majorité du produit a été perdue lors d'un essai de purification par chromatographie sur colonne. Une filtration rapide sur silice a permis d'obtenir **90** avec un rendement de 80 %.

Est venue alors la synthèse de l'ynamide. Par analogie avec les dérivés ferrocényles, la synthèse suivie a été la même que pour le *N*-éthynyl-*N*-ferrocényl-4-méthylbenzènesulfonamide **75a**, Schéma 72, page 82, décrite par Mansfield *et. al.*^[86]

L'intermédiaire 1,2-dichlorénamide **91** a d'abord été obtenu avec un rendement de 70 %, puis la déprotonation-lithiation suivie d'une hydrolyse aqueuse a fourni le *N*-éthynyl-4-méthyl-*N*-ruthénocénylbenzènesulfonamide **92** avec un rendement de 48 % sur deux étapes (Schéma 91, Figure 25).

Schéma 91: synthèse du *N*-éthynyl-4-méthyl-*N*-ruthénocénylbenzènesulfonamide **92**

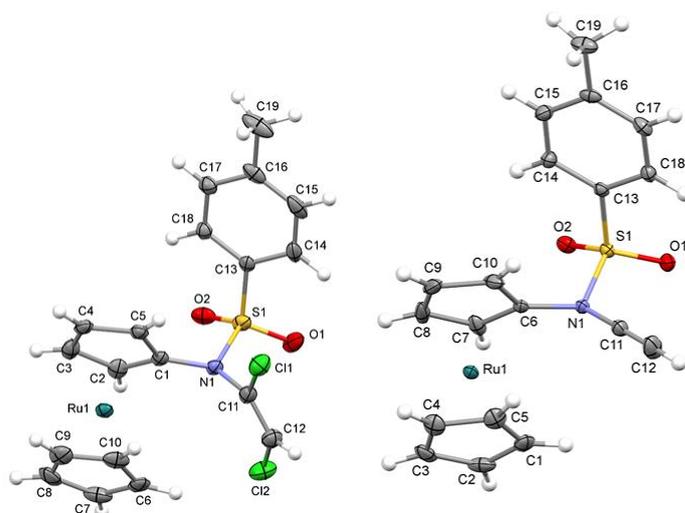


Figure 25 : cliché de diffraction de rayons X de l'intermédiaire di-chloré **91** et de l'ynamide **92**.

Une fois l'ynamide synthétisé, la méthodologie mise au point précédemment, (Schéma 80, page 102) a été appliquée à l'ynamide **92** (Schéma 92). A température ambiante, aucune réaction n'avait eu lieu, de même qu'en augmentant le nombre d'équivalent de PIDA. Augmenter la température du milieu a permis la consommation de l'ynamide **92**, mais il est important de noter que l'ynamide **92** est également très sensible aux conditions imposées.

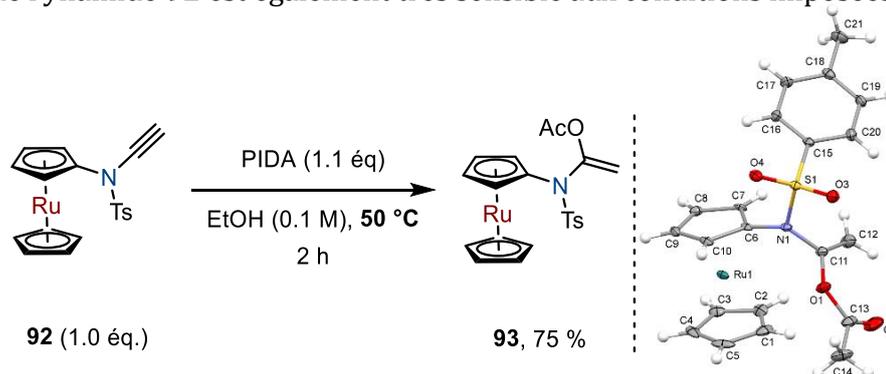


Schéma 92 : Application de la méthodologie au *N*-éthynyl-4-méthyl-*N*-ruthénocénylbenzènesulfonamide **92** et cliché de diffraction de rayons X de **93**.

Un produit de type ansa-ruthénocène n'a pas été obtenu, mais l'addition d'un acétate en *alpha* de l'alcyne se serait déroulée, et l'alcène di-substitué **93** a été synthétisé avec un rendement de 75 %. Même si une cyclisation n'a pas été observée, ici, il se pourrait qu'un intermédiaire clé ait été isolé. Les propriétés structurales de l'ynamide **92** et le *N*-éthynyl-*N*-ferrocényltosylamide **75a** sont identiques, leur différence subsiste dans leur caractère redox.

De la même manière qu'avec les ynamides ferrocényles précédentes, le voltamogramme du *N*-éthynyl-*N*-ruthénocényltosylamide **93** a été effectué (Figure 26). Un net déplacement du potentiel est alors observé, en accord avec les propriétés électrochimique du ruthénocène. En comparaison avec l'analogue ferrocényle **75a**, dont le potentiel $E_{1/2(75a/75a+)}^0 = +0.54 \text{ V}$, celui de **92** est alors de $E_{p/2} = E_{1/2(92/92+)}^0 = +0.70 \text{ V}$ (vs $E_{\text{Ag}/\text{AgCl}}$, $[\text{AgCl}] = 3.0 \text{ M}$). En l'absence d'oxydation du métallocényle, l'intermédiaire **93** serait suffisamment stable pour ne pas « subir » de di-

fonctionnalisation, soit par l'attaque du cyclopentadiène, car non oxydé, soit par l'attaque d'un acétate. Et, de la même manière, si le métallocényle était oxydé, alors l'alcyne serait activé. Et l'emplacement de celle-ci d'un point de vue stérique déterminerait le résultat de la réaction.

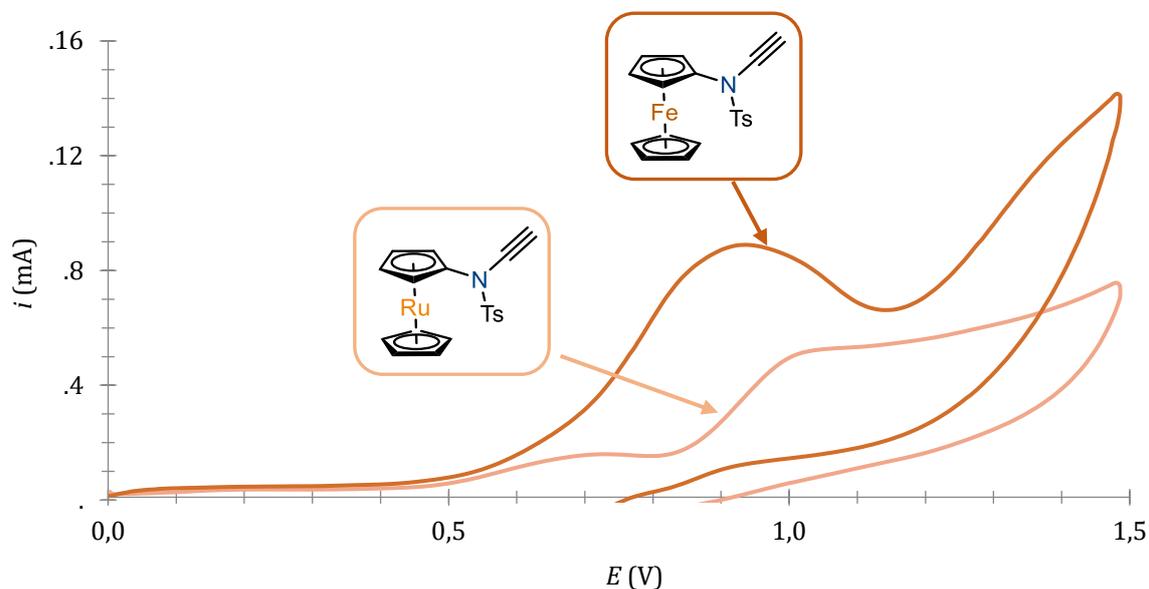


Figure 26 : voltammogramme de la courbe d'oxydation de **92** et **75a**

Ainsi, les propriétés électrochimiques du groupement ferrocényle entreraient en jeu dans le mécanisme de la réaction. Mais de quelle manière ? Et à quel moment cela se produit-il lors du mécanisme ? Une oxydation serait-elle nécessaire dès le début de la réaction, afin de générer le ferrocénium, et permettre une attaque facilitée sur ou depuis l'alcyne activé ?

Afin d'apporter des éléments de réponses, la modélisation moléculaire a été mise à contribution. Nous espérons par le biais de calculs basés sur la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT: Density Functional Theory) obtenir un parcours réactionnel thermodynamiquement envisageable, et d'expliquer le mécanisme de cette singulière réaction.

Calculs DFT

Le professeur Vincent Gandon (ICMMO, Université Paris-Saclay) a réalisé les calculs présentés ci-dessous (Figure 27, Figure 28 et Figure 29). A chaque intermédiaire réactionnel est associé une énergie. Si la barrière énergétique est trop élevée, cela indique que la réaction est impossible d'un point de vue thermodynamique. Une réaction ne peut se réaliser même d'un point de vue cinétique, si elle est impossible thermodynamiquement. Donc si le passage d'une espèce X à une espèce Y possède une différence d'énergie trop élevée, cela veut dire qu'elle ne pourra pas se réaliser.

Deux types d'activations de l'ynamide ont été observées lors de ces calculs :

- Une activation de l'alcyne, exothermique
- Une activation du ferrocène, endothermique

Etant donné que la réaction se déroule à température ambiante, sans activation thermique, le premier chemin étudié est celui considérant l'activation de l'alcyne (Figure 27).

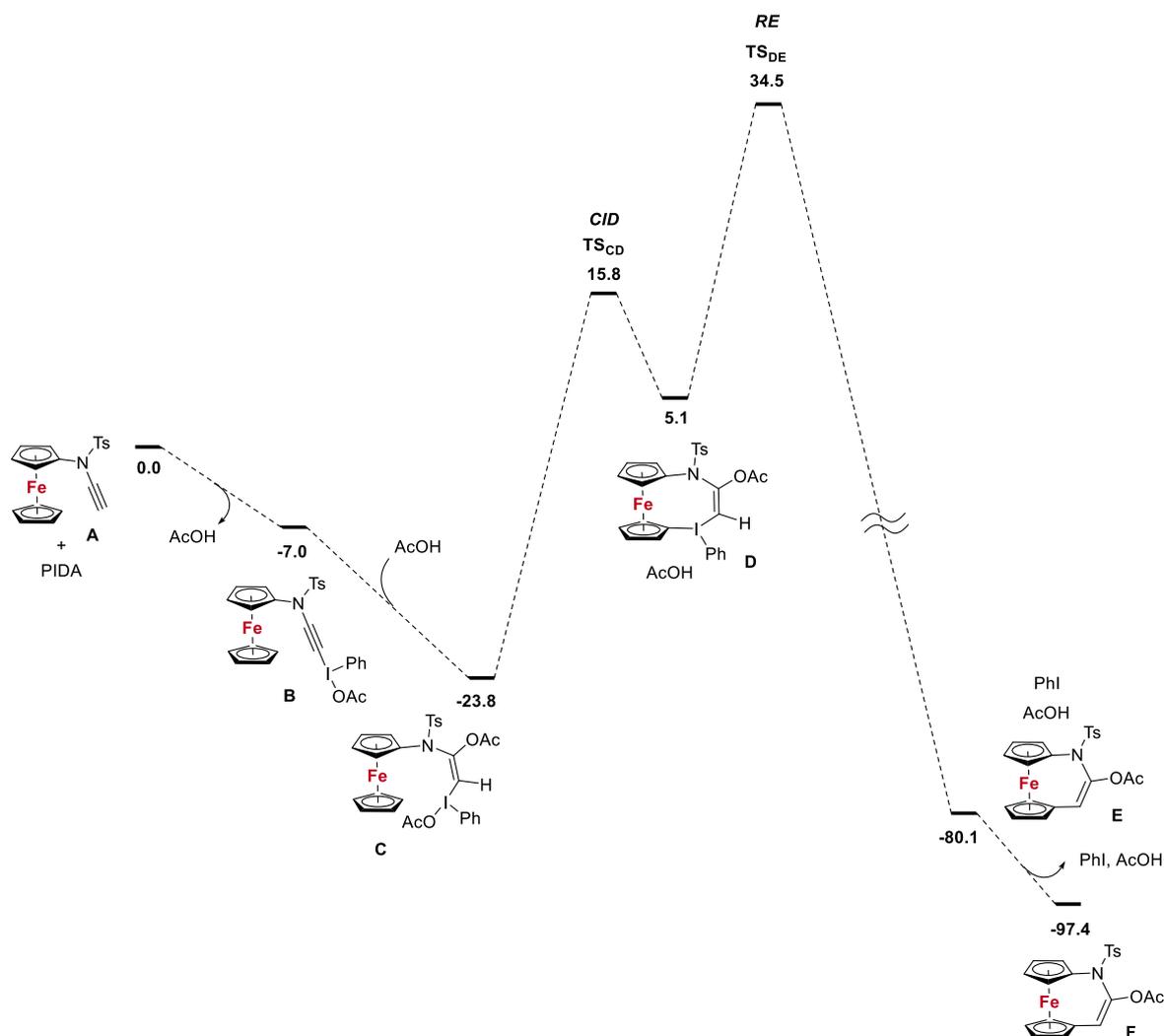


Figure 27 : Activation de l'alcyne

L'ynamide est placé au niveau d'énergie 0, l'état fondamental. La première étape, de **A** vers **B**, décrit une activation de la triple par le PIDA, possiblement une complexation grâce à l'iode pour activer l'alcyne, et permettre la déprotonation de celui-ci via l'acétate sur l'iode. L'alcyne **B** complexé par l'iode, réagit *via* une addition d'acide acétique, l'acétate s'additionnant sur l'atome en α de l'azote, plus électrophile, et ainsi l'atome d'hydrogène en β , pour donner l'intermédiaire **C**, d'énergie plus basse, et donc plus stable que **B**. Pour arriver à l'intermédiaire **D**, **C** doit subir une déprotonation et iodation concertée (CID : Concerted Iodation Deprotonation), c'est-à-dire que l'acétate porté par l'iode doit déprotoner le cyclopentadiène pour permettre à l'iode de complexer le cyclopentadiène de manière

concertée. Or, même si la réaction est exergonique jusqu'à présent ($\Delta E = -23.8 \text{ kJ.mol}^{-1}$), il faudrait à ce stade fournir de l'énergie au système pour accéder à l'état de transition TS_{CD} , soit $+15.8 \text{ kJ.mol}^{-1}$. Supposons que la réaction se fasse quand même, et que l'intermédiaire **D** se forme. La prochaine étape consisterait en une élimination réductrice de l'iodobenzène, or cette barrière énergétique a été calculée comme infranchissable ($\Delta E = 114.6 \text{ kJ.mol}^{-1}$), donc impossible thermodynamiquement.

Ce chemin est donc impossible. L'activation par l'alcyne ne permet donc pas de raisonner sur un mécanisme plausible de la formation de l'ansa-ferrocène **77**.

Considérons maintenant l'activation par le ferrocène (Figure 28).

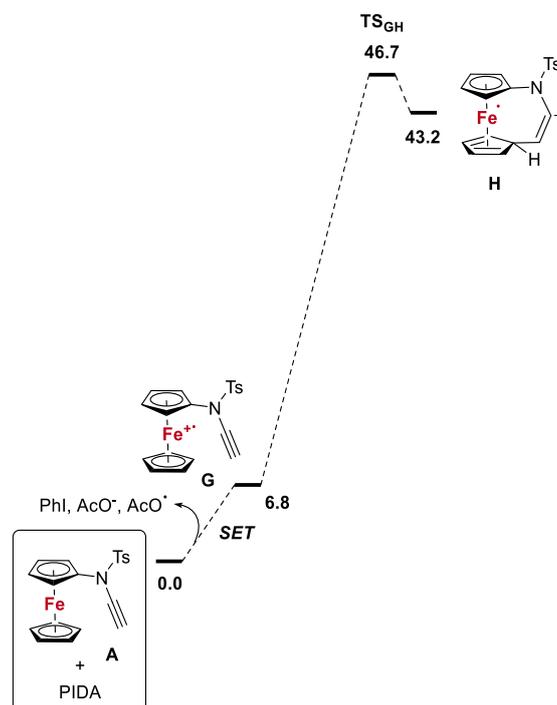


Figure 28 : Activation par le ferrocène

La première étape consisterait en un transfert d'électron (SET : Single Electron Transfer) du ferrocène vers le PIDA, générant l'espèce ferrocénium, radicalaire cationique, Fe^{3+} . Le PIDA, devenu PIDA^- , permet de générer l'iodobenzène *via* une rupture homolytique entre un acétate et l'iode. Un radical acétate et un acétate sont également libérés dans le milieu. Même si cette première étape semble quelque peu compliquée, car légèrement endothermique la génération de l'iodobenzène dans le milieu pourrait être la force motrice de la réaction et permettre la formation de l'intermédiaire **G**. Une cyclisation directe à partir du ferrocénium est impossible car la barrière énergétique est insurmontable ($\Delta E \sim +40 \text{ kJ.mol}^{-1}$). Là encore, il faudrait fournir de l'énergie pour activer la réaction et obtenir l'intermédiaire **H**, ce qui est incompatible avec les conditions réactionnelles mises au point. Il faut donc passer par un autre intermédiaire plus stable en énergie, et étudier un autre mécanisme (Figure 29).

Débutant toujours par un SET, le passage de **G** à **I** est dans ce cas faiblement endothermique. Cette étape consiste en une H-abstraction sur le cyclopentadiène du ferrocénium. La déprotonation de l'alcyne par le radical acétate a été envisagée, mais l'intermédiaire est plus élevé en énergie que **I**, $+17.8 \text{ kJ.mol}^{-1}$ vs $+15.0 \text{ kJ.mol}^{-1}$, donc moins probable, il n'a donc pas été pris en compte dans le reste des calculs du Pr Gandon.

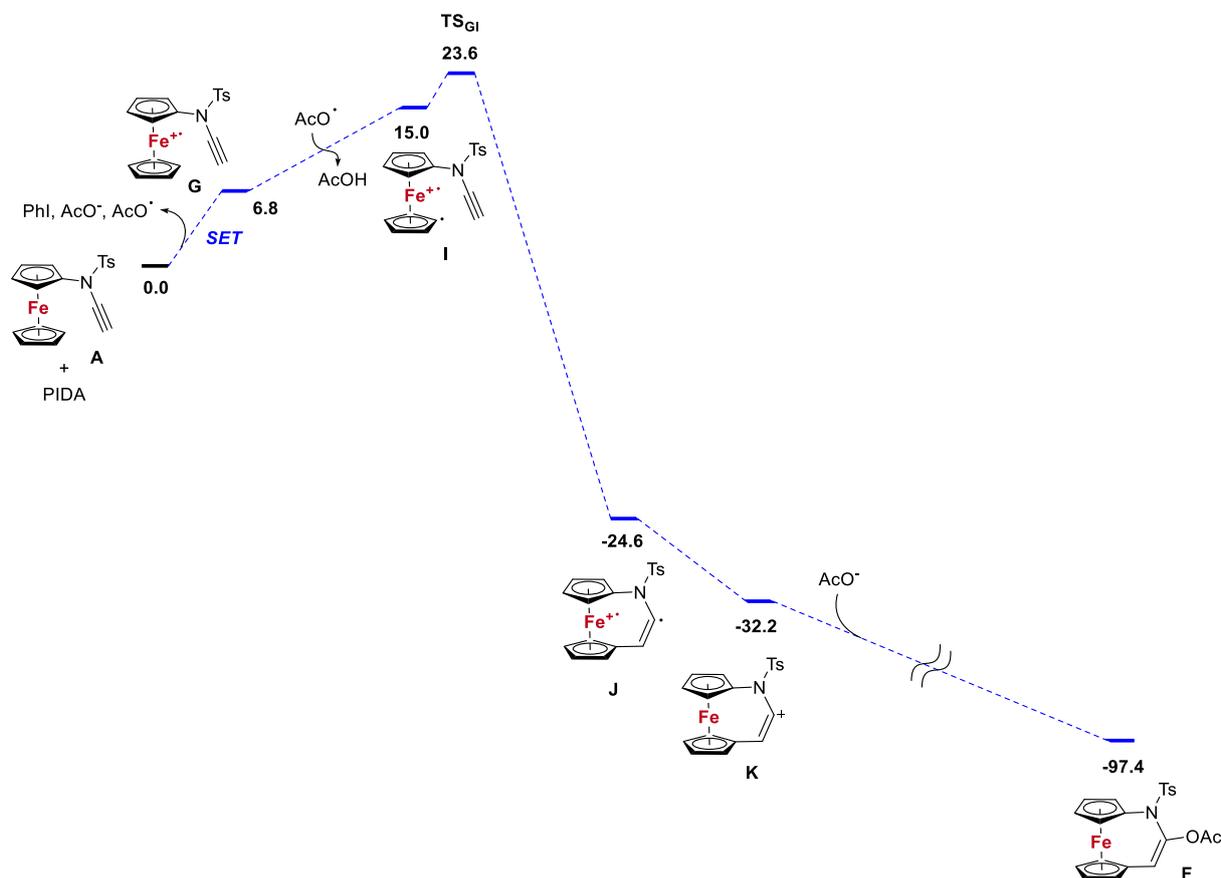


Figure 29 : Description du mécanisme le plus plausible.

Puis le radical du cyclopentadiène réagit sur l'alcyne, via une cyclisation 5-endo-dig pour donner **J** de manière très exergonique ($\Delta E = -48.2 \text{ kJ.mol}^{-1}$). Le passage de **J** à **K** est un changement de spin, d'un état triplet à un état singulet, au sein même de la molécule, pour donner l'intermédiaire vinylique cationique. La dernière étape consiste en une attaque d'une ion acétate nucléophile sur le vinyl cationique électrophile qui est très largement favorisée thermodynamiquement ($\Delta E = -65.2 \text{ kJ.mol}^{-1}$) pour conduire à **F**. Cet acétate d'énol pourrait ensuite subir une éthanolyse pour donner le produit ansa ferrocène **77**, effectivement observé.

Finalement, le mécanisme de la formation de l'ansa-ferrocène a pu être rationalisé via des calculs DFT (Figure 29). Pourtant, même si ces différentes étapes de formation sont plausibles, cela ne permet pas d'expliquer la non-formation de l'ansa-ferrocène *via* les ynamides substitués. Il en est de même pour les expériences au deutérium. Nous pourrions également discuter de la possibilité de combiner ces deux activations, en démarrant par la

formation de l'intermédiaire **B** (Figure 27) puis d'une SET intra moléculaire entre l'iode et le ferrocène. Cette proposition a été rejetée, là encore, des énergies d'activation trop importantes étant en jeu.

Malheureusement, la réactivité de ces nouvelles molécules reste un mystère, et l'approche théorique ne nous a pas permis d'obtenir de lever le voile sur nos interrogations. Du moins dans ce paragraphe. Car, avant d'être des métallocènes, ce sont avant tout des ynamides. L'étonnante réactivité de ces blocs fonctionnels combinée à l'introduction d'un groupement tel que le ferrocène ont été mises en évidence et exploitées à nouveau dans le paragraphe suivant.

3. Réactivité dans l'hexafluoroisopropanol

Aux prémices des investigations sur la réactivité des *N*-métallocénylnamides, l'hexafluoroisopropanol (c'est-à-dire le 1,1,1,3,3,3-hexafluoroisopropanol ou HFIP) a été utilisé à quelques reprises comme solvant, ce qui a conduit à des résultats particuliers. Afin de faciliter la lecture de ce chapitre, les divers essais sont mentionnés dans cette partie.

L'utilisation d'hexafluoroisopropanol a connu un essor ces dernières années en chimie organique, grâce à ses propriétés exceptionnelles et uniques. Ceci en a fait un solvant de choix, quel que soit le domaine d'application, chimie organique, inorganique ou analytique.^[93]

Dans le cas présent, l'HFIP a été initialement utilisé car celui-ci permet de stabiliser les espèces radicalaires cationiques. Or, le postulat de départ de ce projet était la génération d'une espèce ferrocénium à partir de l'ynamide *N*-ferrocényle. Donc, l'HFIP aurait pu stabiliser en solution les ions ferrocénium (Schéma 93).

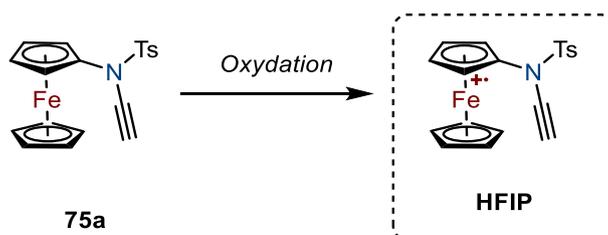


Schéma 93 : Stabilisation du ferrocénium avec HFIP

Lors des différents tests mis en place avec l'HFIP, les différents ynamides testés semblaient réagir directement avec ce solvant, quel que soit le type d'ynamide, ou le dérivé iodé introduit. L'HFIP activerait l'ynamide, et en l'absence de partenaire réactifs qui pourraient interagir avec l'ynamide activé, ce dernier semble se disloquer pour donner l'amide de départ **66b**.

Par sa structure moléculaire, l'ynamide est en équilibre avec la forme céténiminium (Schéma 94).

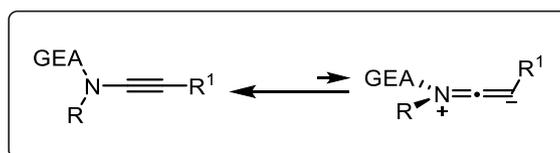


Schéma 94 : Équilibre entre l'ynamide et le céténiminium

Etant donné que l'atome d'azote porte un groupement électro-attracteur (GEA), la forme de droite est défavorisée car moins stable que la molécule de gauche, l'équilibre est largement déplacé vers la forme ynamide. Or, l'HFIP est connu pour sa forte polarité ($\epsilon = 15.7$), ainsi en découle son pouvoir ionisant exceptionnel. L'équilibre décrit Schéma 94 pourrait alors se déplacer vers la formation de céténiminium, par ionisation grâce au HFIP. De plus, la charge « + » serait stabilisée dans ce solvant, et grâce à sa forte acidité, le carbone nucléophile en β de l'azote pourrait facilement déprotoner le proton acide de l'HFIP et ainsi déplacer l'équilibre par la formation du céténiminium (Schéma 95).

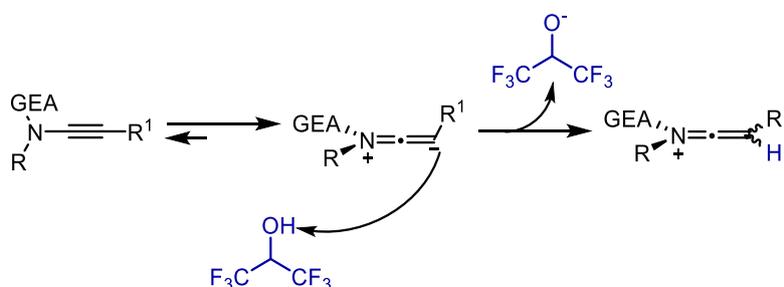


Schéma 95 : Déplacement de l'équilibre vers la forme céténiminium par l'intermédiaire du HFIP

En outre, le groupement ferrocène étant riche en électron, la présence de celui-ci pourrait compenser la déstabilisation de l'ammonium quaternaire substitué par un groupement électro-attracteur sulfonylé.

Dans le chapitre II, paragraphe II.1. page 47, il était question de réactions de cycloadditions entre ynamide et nitrones. Bien que ce fut un échec, nous nous sommes quand même demandé si cette réaction pouvait se réaliser en utilisant l'HFIP comme solvant.

D'après nos essais préliminaires, celui-ci a d'abord réagi avec l'ynamide, ou du moins l'active pour rapidement donner de la dégradation, il a donc fallu adapter le mode opératoire. Dans un premier temps, une solution de deux équivalents de nitrone **94** dans l'HFIP a été préparée, puis un équivalent d'ynamide **75a** a été ajouté (Schéma 96).

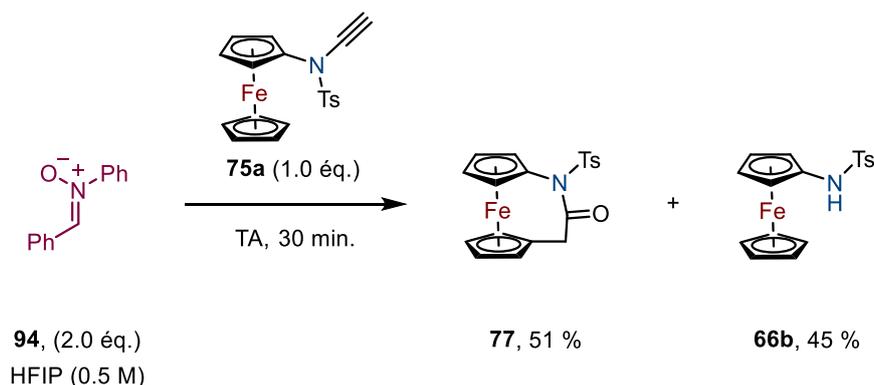


Schéma 96 : Essais préliminaires

En parallèle, cette même solution de nitrosonium dans l'HFIP a été lentement ajoutée à l'ynamide (Schéma 97). Ces réactions ont été réalisées sous diazote, les réactifs étant séchés sur rampe à vide et l'HFIP à l'aide de tamis moléculaire 3Å.

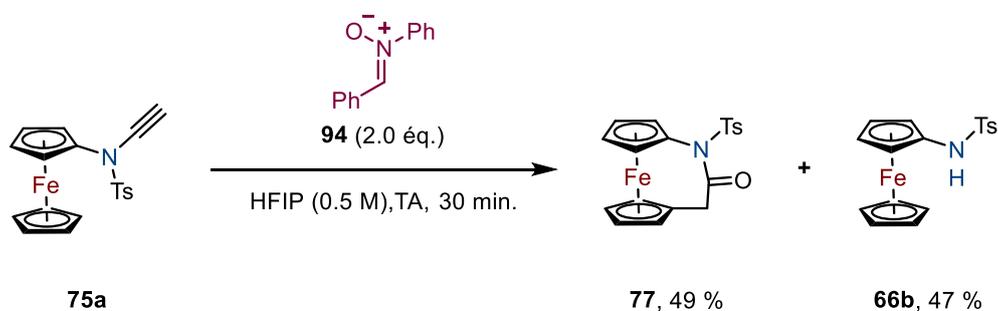


Schéma 97 : Essais préliminaires

Le résultat de la réaction a été assez surprenant. En effet, au lieu d'une cycloaddition, c'est l'ansa-ferrocène **77** qui a été obtenu. Un mécanisme plausible pourrait être présenté de la manière suivante (Schéma 98) : la nitrosonium **94** réagirait sur le carbone électrophile du céténiminium **A**, c'est-à-dire le carbone en α de l'ammonium pour conduire à **B**. Puis le ferrocène réagirait sur l'énole d'oxyammonium **B** pour générer l'imine **B'** et l'intermédiaire **C**. Cette étape serait encouragée par le caractère enrichi en électrons du ferrocène, et ainsi le cyclopentadiène chargé de manière positive serait stabilisé dans l'intermédiaire **C**. **77** serait obtenu par élimination d' H^+ , étant dans un solvant très protique, cette étape serait facilitée.

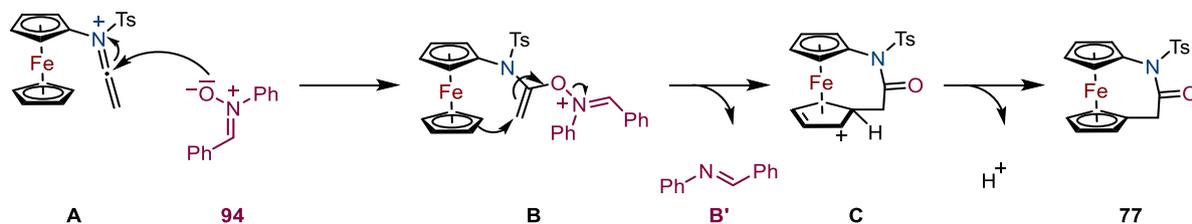


Schéma 98 : proposition d'un premier mécanisme

Ce mécanisme présente des similitudes avec l'oxoarylation d'ynamide par la nitronne **94** catalysée au platine, décrite par Bhunia *et. al.* en 2012 (Schéma 99).^[94]

Le mécanisme proposé commencerait par l'activation de l'ynamide par le catalyseur au platine, PtCl₂, générant ainsi un carbénoïde de platine **A'**. Puis, la nitronne **94** réagit sur le centre électrophile de **A'** pour former l'intermédiaire **B**. L'intermédiaire **B** serait un anion vinylique, qui réagirait via un réarrangement [3,3] sigmatropique, permettant la formation de la fonction carbonyle et de l'imine de l'intermédiaire **C**. Puis, l'élimination du catalyseur au platine suivi d'une déprotonation intramoléculaire aboutit à la formation de la réaromatisation du composé final **95**.

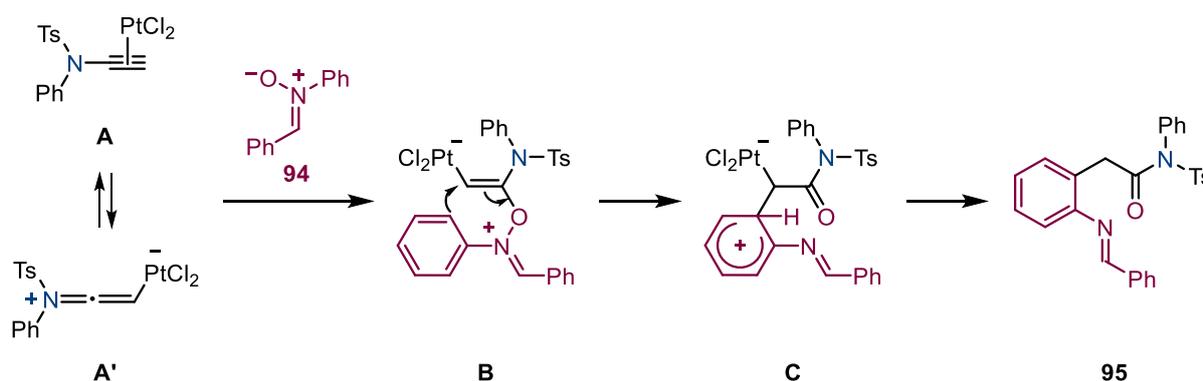
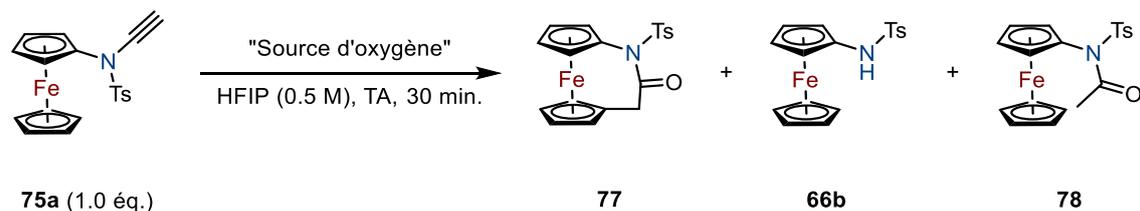
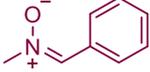


Schéma 99 : réaction oxoarylation d'ynamide pallado-catalysée via l'utilisation de nitronne.^[94]

Le rendement de la réaction n'étant pas satisfaisant, les conditions de synthèse ont été optimisées. Etant donné que l'oxygène serait obtenu par l'intermédiaire de la nitronne, d'autres nucléophiles oxygénés ont été utilisés (Tableau 30). La réaction a été reproduite avec le PIDA dans les mêmes conditions (entrée 1) afin de comparer l'action de celui-ci dans un solvant différent. Or, aucune cyclisation n'a été observée. Seule de l'amide **65b** est isolé, et aucun autre composé, si ce n'est de la dégradation. Dans un solvant acide tel que l'HFIP, l'acétate pourrait se protoner, et serait alors beaucoup moins nucléophile, et donc ne réagirait pas sur le céténiminium. Le diméthylsulfoxyde a également été envisagé, d'abord comme co-solvant (entrée 2), mais aucune réaction n'a eu lieu, et après purification nous récupérons tout l'ynamide de départ **75a**. Le DMSO, en solubilisant suffisamment l'ynamide, pourrait empêcher l'action du HFIP sur celui-ci, faisant barrage aux molécules d'HFIP. La quantité de DMSO a donc été réduite (entrée 3). L'ynamide de départ n'a plus été isolé, indiquant que l'HFIP a pu agir sur l'ynamide. Mais malheureusement, seul le précurseur d'ynamide **65b** a été récupéré, et l'ansa-ferrocène **77** n'a pas été obtenu. Le DMSO ne serait pas suffisamment nucléophile pour engendrer une réaction, ce qui semble logique. Puis, la diphenyle nitronne **94** a été employée, et les quantités de celle-ci ont été doublées pour voir si cela avait une influence sur le rendement de la réaction (entrée 4). Cela a fonctionné, et **77** a été synthétisé avec un rendement de 85 %. Afin de vérifier si l'encombrement de la nitronne près de l'ammonium empêche une meilleure approche de celle-ci vers l'ynamide, un essai a été réalisé avec un groupement méthyl au lieu du phényl pour diminuer l'encombrement stérique

(entrée 5). Le produit obtenu a été surprenant, il ne s'agissait pas de l'ansa ferrocène mais de l'amide **78**, obtenu avec un rendement de 81 %.



Entrée	Source d'oxygène A	Eq.	Rendements ^a
1	PIDA	2.0	Amide 66b (15 %) / Dégradation
2	DMSO ^b	100	Ynamide 75a récupéré
3	DMSO ^b	10	Amide 66b (56 %)
4	94	4.0	77 (85 %)
5		4.0	78 (81 %)

Conditions opératoires : dans un tube scellé sous N₂, 30 mg d'ynamide **75a** sont ajoutés, puis 1.0 mL de solution **A** dans HFIP est introduit.^a Rendements isolés.^b L'ynamide est d'abord dissout dans le DMSO puis HFIP est ajouté.

Tableau 30 : Optimisation de la formation d'ansa-ferrocène **77**

Si l'on se réfère au mécanisme proposé Schéma 98, page 123, le groupement sur l'ammonium ne devrait pas influencer sur le produit obtenu. Or, ici, c'est le cas, donc le mécanisme ne serait pas entièrement correct et resterait à affiner car la nature de la nitrone déterminerait aussi le résultat de la réaction.

De la même manière que pour la méthodologie précédente, la réaction développée a été appliquée aux ynamides classiques **83** et **85** possédants un groupement aryle (Schéma 100).

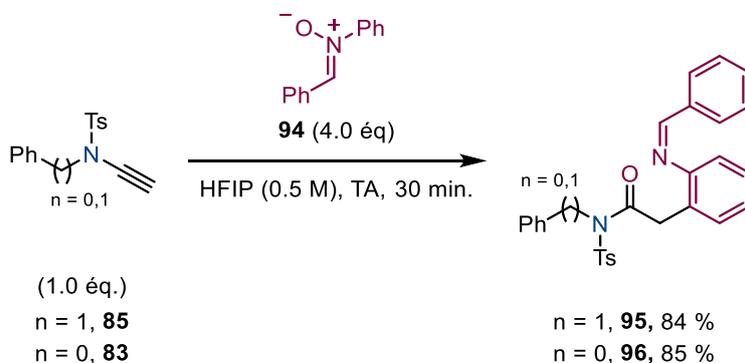
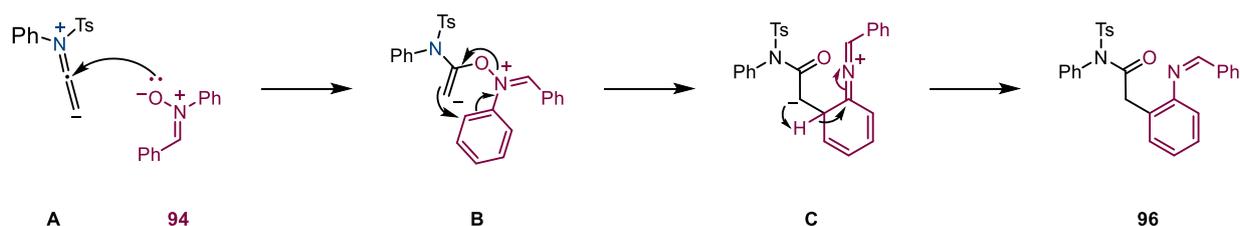


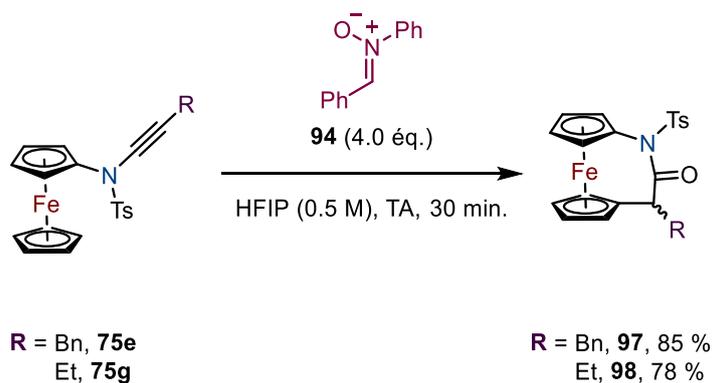
Schéma 100 : Oxoarylations des ynamides **83** et **85** via HFIP

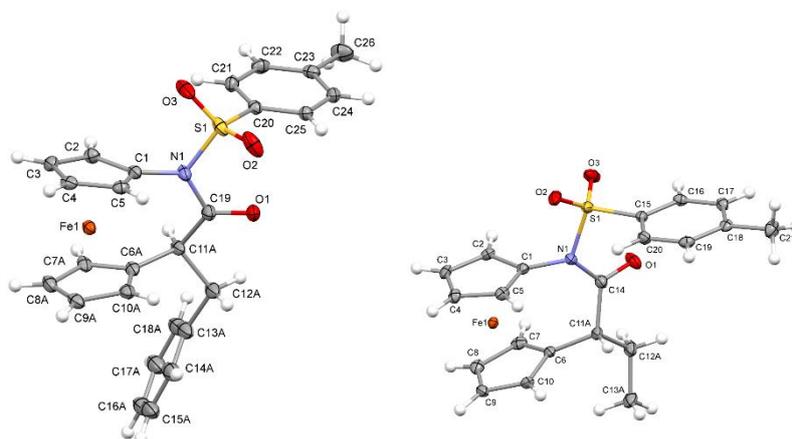
Les résultats de cette réaction sont en accord avec le résultat obtenu par Bhunia *et al.*^[94] de même que le mécanisme pourrait concorder, à la différence qu'ici, aucun catalyseur n'est utilisé. Mais, grâce au HFIP, nous nous sommes affranchis de l'utilisation de métaux pour activer l'alcyne. Par analogie, nous pouvons proposer le mécanisme suivant (Schéma 101). La nitronne réagirait sur le centre électrophile de **A** pour former l'intermédiaire **B**. Ici, au lieu d'un carbénoïde de platine, l'intermédiaire serait un anion vinylique. Celui-ci réagirait également *via* un réarrangement [3,3] sigmatropique, aboutissant à la formation de l'amide et de l'iminium de l'intermédiaire **C**. Puis la réaromatization de **C** via une déprotonation intramoléculaire aboutit à la formation de **96**.

Schéma 101 : mécanisme proposé pour l'oxoarylation de **83**

De la même manière que pour le projet précédent, le mécanisme de la formation de l'ansa-ferrocène en présence de la diphenyle nitronne pourrait s'expliquer par l'écriture du mécanisme Schéma 98 page 123. Mais, la substitution d'un phényle par un méthyle entraîne à nouveau un chamboulement dans la réactivité des molécules. Et de la même manière que pour le projet précédent, nous nous sommes demandés si ces conditions développées étaient applicables aux ynamides substitués.

Ainsi, les résultats des différents essais ont permis d'accéder à des ansa-ferrocènes, attendues depuis le dernier projet, pour notre plus grand plaisir (Schéma 102). L'application de la méthode a été un succès pour les ynamides **75e** et **75g**.

Schéma 102 : formation de deux ansa-ferrocènes à partir d'ynamide alkylés **97** et **98**.

Figure 30 : cliché de diffraction des rayons X de **97** et **98**

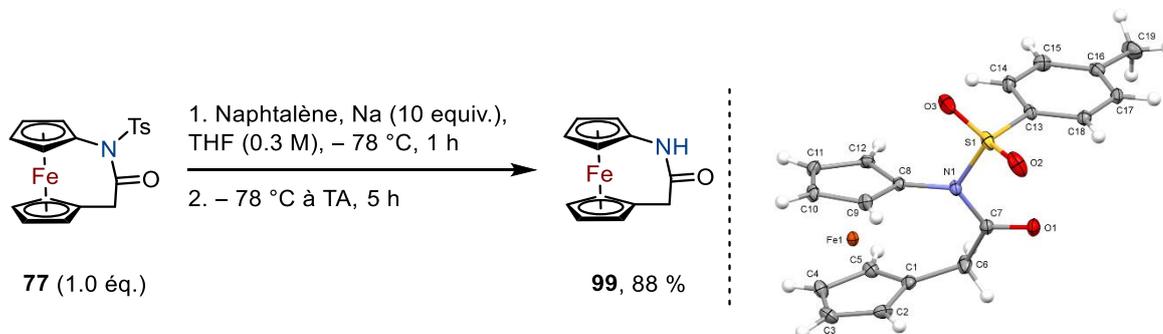
En ce qui concerne les autres ynamides, les résultats n'ont pas amené à la formation d'un ansa-ferrocène, mais probablement d'une oxydation de l'alcyne. Ceci pourrait s'expliquer par la substitution de la position terminale, de type carbone tertiaire ou quaternaire, entraînant un possible encombrement. Ces résultats sont toujours en cours d'analyse et d'exploitation, et complètent également une nouvelle palette de la réactivité des *N*-ferrocényl-ynamides, nous permettant sans doute de décortiquer davantage les études mécanistiques.

Finalement, une autre méthode de synthèse d'ansa-ferrocène a été découverte, en exploitant la réactivité de l'ynamide, et non du ferrocène, comme précédemment. Leur édifice structural inédit a donné accès à un grand nombre de réactivité, une infime partie de ce qui serait possible étant exploité ici.

Avant de conclure sur ce chapitre, des essais de post fonctionnalisation de l'ansa-ferrocène **77** ont été réalisés, afin de tester la tolérance de ces molécules vis-à-vis de conditions organiques classiques.

4. Post-fonctionnalisation de l'ansa-ferrocène **77**

Dans un premier temps, la déprotection de l'ansa-ferrocène **77** a été envisagée. Celle-ci a été possible via la réduction du naphthalène par le sodium, puis la réduction du tosylo par le naphthalène réduit pour finalement obtenir l'ansa-ferrocène déprotégé **99** (Schéma 103).^[95]

Schéma 103 : déprotection du groupement tosylo de l'ansa-ferrocène **99** et cliché de diffraction des rayons X de **99**.

Puis, la réduction du carbonyle, grâce à l'utilisation d'un large excès de LiAlH_4 a permis l'obtention de l'amine **100** avec un rendement de 68 % (Schéma 104).

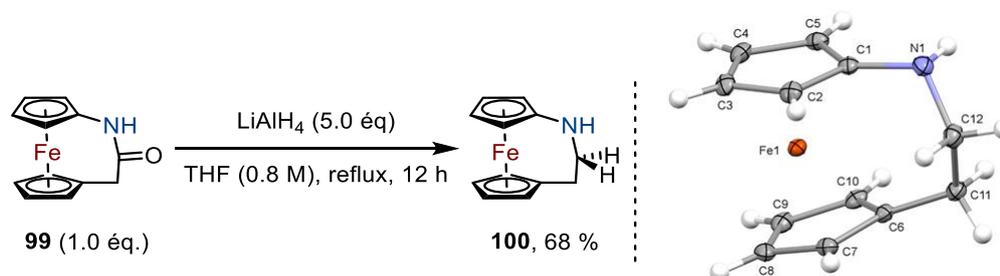


Schéma 104 : réduction de l'amide et obtention de l'amine **100** et cliché de diffraction des rayons X de **100**.

Ces ansa-ferrocènes ont présenté une grande robustesse vis-à-vis de conditions imposées très dures, et ont permis d'aboutir à des nouvelles molécules d'intérêt très intéressantes. Ces essais de post-fonctionnalisations pourraient aussi être appliquées aux nouvelles ansa-ferrocènes synthétisées.

5. Conclusion

Ainsi, nous avons réussi à accéder à des ynamides substitués par un groupement métallocényle. Grâce aux nombreuses méthodes auxquelles nous avons accès, par différents moyens, nous avons pu synthétiser une famille de ces composés. La consécration de ce projet a été l'emploi des ynamides en synthèse organique. Même si nous ne savions pas où nous allions, étant donné le caractère assez exploratoire de cette étude, l'aboutissement de la réactivité vis-à-vis des dérivés à l'iode hypervalent est venu compléter notre travail. Et au-delà même de nos espérances, étendre et appliquer ce projet aux ynamides qui ont échoué prouve que ces molécules si spéciales n'ont pas fini de nous surprendre.

La continuité de ce projet aura pour dessein d'essayer de comprendre et de décortiquer les hypothèses mécanistiques autour de ces résultats.

Et de la même manière, étendre ces molécules au domaine médicale, plus particulièrement en chimie médicinale serait un réel aboutissement. Tester la toxicité et envisager des potentielles applications dans le domaine biologique sont les prochaines étapes de ce travail.

IV. Références bibliographiques

- [71] A. G. Wills, D. L. Poole, C. M. Alder, M. Reid, *ChemElectroChem* **2020**, *7*, 2771–2776.
- [72] C. Kingston, M. D. Palkowitz, Y. Takahira, J. C. Vantourout, B. K. Peters, Y. Kawamata, P. S. Baran, *Acc. Chem. Res.* **2019**, DOI 10.1021/acs.accounts.9b00539.
- [73] T. J. Kealy, P. L. Pauson, *Nature* **1951**, *168*, 1039–1040.
- [74] D. Astruc, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, *2017*, 6–29.
- [75] M. Patra, G. Gasser, *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 1–12.
- [76] S. Yi, W. Li, D. Nieto, I. Cuadrado, A. E. Kaifer, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 287–293.
- [77] Y. Wang, A. Rapakousiou, C. Latouche, J.-C. Daran, A. Singh, I. Ledoux-Rak, J. Ruiz, J.-Y. Saillard, D. Astruc, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5862–5864.
- [78] J. M. Chong, L. S. Hegedus, *Organometallics* **2004**, *23*, 1010–1014.
- [79] C. Quintana, G. Silva, A. H. Klahn, V. Artigas, M. Fuentealba, C. Biot, I. Halloum, L. Kremer, N. Novoa, R. Arancibia, *Polyhedron* **2017**, *134*, 166–172.
- [80] P. Qu, C. Sun, J. Ma, F. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 447–459.
- [81] D. Vargová, B. Mudráková, I. Némethová, R. Šebesta, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 7606–7612.
- [82] L. I. Dixon, M. A. Carroll, T. J. Gregson, G. J. Ellames, R. W. Harrington, W. Clegg, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 2334–2345.
- [83] T. Kitamura, M. Kotani, Y. Fujiwara, *Synthesis* **1998**, *1998*, 1416–1418.
- [84] Y. Li, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5438–5442.
- [85] C. J. Helal, P. A. Magriotis, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10938–10939.
- [86] S. J. Mansfield, C. D. Campbell, M. W. Jones, E. A. Anderson, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3316–3319.
- [87] A. Jończyk, K. Michalski, *Synlett* **2002**, *2002*, 1703–1705.
- [88] D. Bao, B. Millare, W. Xia, B. G. Steyer, A. A. Gerasimenko, A. Ferreira, A. Contreras, V. I. Vullev, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 1259–1267.
- [89] H. G. Roth, N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Synlett* **2016**, *27*, 714–723.
- [90] P. P. Romańczyk, S. S. Kurek, *Electrochimica Acta* **2020**, *351*, 136404.
- [91] A. Leonidova, T. Joshi, D. Nipkow, A. Frei, J.-E. Penner, S. Konatschnig, M. Patra, G. Gasser, *Organometallics* **2013**, *32*, 2037–2040.
- [92] J. C. Goeltz, C. P. Kubiak, *Organometallics* **2011**, *30*, 3908–3910.
- [93] I. Colomer, A. E. R. Chamberlain, M. B. Haughey, T. J. Donohoe, *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 1–12.
- [94] S. Bhunia, C.-J. Chang, R.-S. Liu, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5522–5525.
- [95] D. E. Polat, D. D. Brzezinski, A. M. Beauchemin, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4849–4852.

Chapitre IV :

Activation photochimique des ynamides, générations de radicaux *N*-centrés

Chapitre IV : Activation photochimique des ynamides, générations de radicaux *N*-centrés.

I. Hypothèse de départ

Au Chapitre II, page 41, nous avons pu constater à quel point il était complexe de conjuguer la génération d'espèces hautement réactives issues d'ynamides et la stabilité des partenaires introduits. La formation des céténimines a nécessité un certain type de conditions, drastiques pour la plupart. Et malheureusement, les molécules en présence ont subi ce même mode opératoire et se sont dégradées avant même d'avoir pu réagir. En outre, il a fallu trouver des partenaires spécifiques, susceptibles de réagir de manière efficace avec la céténimine. Mais cela nous a contraint à contourner le véritable enjeu, la génération de la céténimine de manière plus douce.

A la lumière des dernières avancées en chimie, plus particulièrement dans le domaine de la photochimie, nous nous sommes demandés si nous ne pouvions y pas transposer la chimie des ynamides. La génération d'une céténimine consiste en la déprotection d'un groupement soigneusement choisi. Si nous introduisons un groupement photolabile, alors, par simple irradiation, serait-il possible de générer une céténimine *in situ* ? Et donc, serions-nous en mesure de nous affranchir de l'utilisation de conditions dures pour générer une espèce hautement réactive ?

L'introduction et l'activation de groupements photolabiles, directement ou indirectement (via l'intervention d'un photocatalyseur) sur l'atome d'azote ont été étudiées dans ce chapitre (Schéma 105). Plus particulièrement, l'élaboration de groupements protecteurs suffisamment stabilisants pour la structure de l'ynamide a été discutée. Puis, la génération de radicaux *N*-centrés à partir de ces ynamides a par la suite été établie.

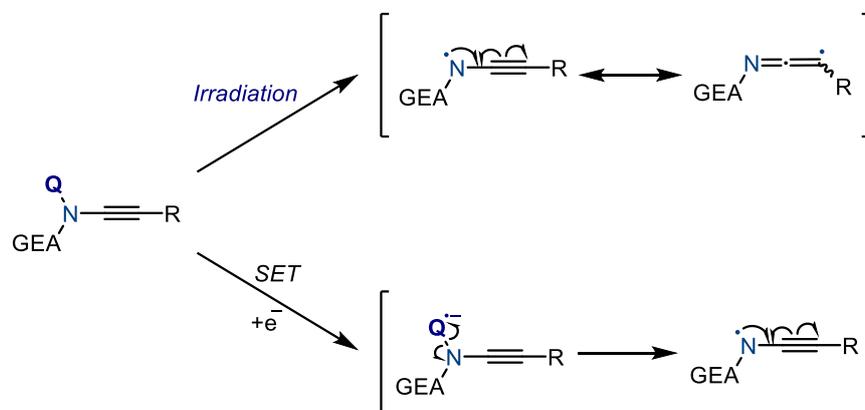


Schéma 105 : Introduction et activation directe et indirecte d'un groupement photolabile.

Nous avons choisi de nous focaliser sur deux types de groupements, amenant à deux types d'activation. Dans un premier temps, l'introduction et la réactivité de groupements photolabiles, activables uniquement par irradiation, ont été étudiées. Puis, nous nous sommes intéressés à l'introduction d'un groupement indirectement photolabile, par l'intermédiaire d'un catalyseur bien choisi.

II. Etat de l'art

Etant donné que la synthèse d'ynamides photolabiles n'a pas été décrite dans la littérature, et afin d'élaborer au mieux ces ynamides originaux, il a fallu se pencher sur les différentes manières de générer des radicaux *N*-centrés. Compte tenu des directives que nous nous sommes imposées, seules les générations de radicaux *N*-centrés par l'introduction de groupement photolabile (directe ou indirecte) sont étudiés dans ce paragraphe.

Bien sûr, il est important de rappeler que les pionniers en la matière sont les chimistes ayant développés la réaction de Hoffmann–Loëffler–Freytag (Schéma 106).^[96,97] La décomposition thermique et/ou photochimique d'un chlorure d'ammonium **101** a permis grâce à la rupture de la liaison N-Cl, la génération d'un radical *N*-centré amenant à la formation d'une amine cyclique, une pyrrolidine **102**.

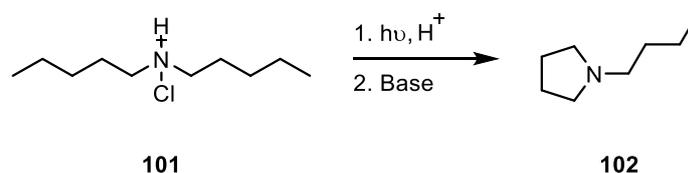


Schéma 106 : synthèse de pyrrolidine **102** par la réaction de Hoffmann–Loëffler–Freytag

De nombreuses revues ont détaillé les méthodes employées, amenant à la génération de radicaux *N*-centrés, notamment un des experts dans le domaine de la chimie radicalaire, le Professeur Zard.^[98,99] Notamment, la rupture de liaisons N-O, engendrant de manière directe ou indirecte le radical désiré a été détaillée dans cette revue.^[99] Les chimistes ont développé et amélioré ces conditions réactionnelles au fur et à mesure des années, nous permettant d'accéder à des méthodes robustes, et universelles. En ce qui concerne l'irradiation directe de groupements photolabiles, celle-ci a peu à peu laissé place à la photocatalyse. Ainsi, nous avons séparé notre étude en deux parties. Dans un premier temps, l'irradiation directe de groupements photolabiles grâce à des méthodes développées il y a quelques années est détaillée. Puis, les récentes avancées sur la génération de radicaux *N*-centrés grâce à l'irradiation de précurseur de type hydroxylamines est étudiée.

1. Génération de radicaux *N*-centrés

Lors de notre réflexion sur l'élaboration de nouveaux ynamides, nous nous sommes naturellement orientés vers les travaux de Barton et Newcomb dans le domaine de la photochimie.

1.1. Par voie photochimique

En 1991, Newcomb a eu l'idée de transposer la méthode de génération de radicaux carbonyle développée par Barton quelques années plus tôt,^[100] aux radicaux *N*-centrés, plus particulièrement, la génération de ces espèces par simple irradiation d'esters thiohydroxamiques.^[101-103]

Newcomb a principalement étudié l'introduction d'une fonction thiohydroxamique sur un azote et sa stabilité, ainsi que les voies d'activations de ces groupements. En effet, Weber *et al.* ont comparé deux précurseurs, un *N*-hydroxypyridine-2-thione carbamate (**PTOC** carbamate) et un *N*-hydroxythiazolinthione carbamate (**TTOC** carbamate) (Schéma 107) et les ont appliqués à des réactions intramoléculaires.

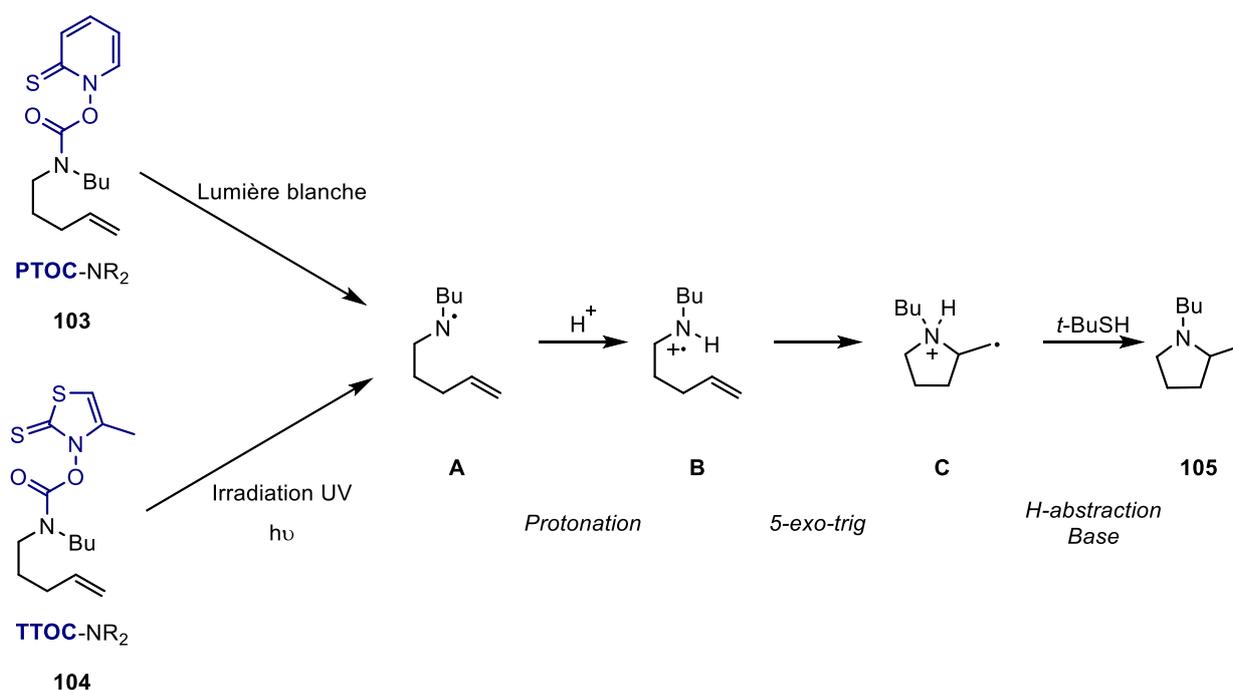


Schéma 107 : génération d'un radical *N*-centré à partir d'un **PTOC** et **TTOC** carbamate et cyclisation.

Le principe de cette réaction consiste en l'irradiation, visible ou UV, des carbamates, ici **103** et **104**, permettant la coupure de la liaison N-O puis par décarboxylation, la formation du radical azoté. En présence d'acide malonique, l'intermédiaire **A** capturerait un proton, et le radical cationique **B** réagirait sur l'alcène selon une cyclisation 5-exo-trig. Le radical formé arracherait alors un hydrogène du thiol présent dans le milieu, puis par un traitement basique, la pyrrolidine **105** est synthétisée.

Les résultats obtenus pour les deux carbamates sont relativement similaires, à la différence que le **PTOC**-carbamate a nécessité seulement une irradiation dans le domaine du visible pour être activé. En revanche, le **TTOC**-carbamate a exigé une irradiation UV, cette différence pouvant s'expliquer par une meilleure conjugaison du précurseur **PTOC**.

D'autres substrats sont étudiés par Weber, notamment dérivés de la cyclohexamine (Figure 31).

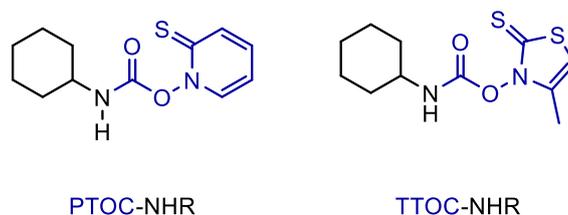


Figure 31 : comparaison des précurseurs *N*-centrés primaires.

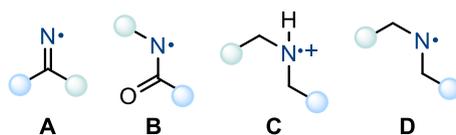
Le problème soulevé est la faible stabilité du précurseur de **PTOC**, par rapport au **TTOC**. De plus, le carbamate secondaire de type **TTOC** a nécessité une activation par un acide de Lewis et non une simple irradiation UV. En effet, le radical **PTOC** correspondant étant plus stable que le radical **TTOC**, celui-ci serait donc plus facile à générer, et donc la rupture de la liaison N-O nécessiterait des conditions plus douces.

Dans le cadre de notre projet, nous avons souhaité introduire ce type de groupement photolabile sur l'azote de l'ynamide afin de pouvoir l'activer par voie photochimique. Mais il faut d'abord obtenir l'amide, et comme l'un est plus difficile à manipuler que l'autre, alors nous avons choisi de privilégier le précurseur **TTOC**.

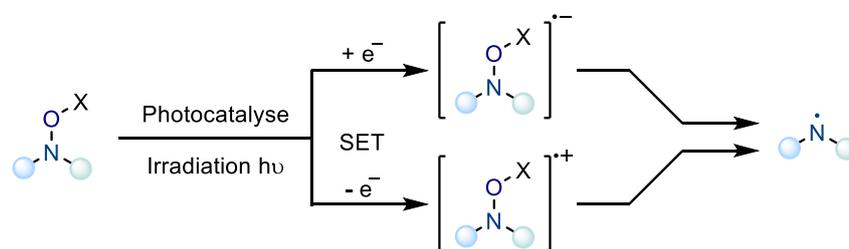
1.2. Par voie photo-catalytique

Daniele Leonori a fortement contribué au domaine de la photocatalyse, en développant des méthodes toujours plus améliorées et faciles d'accès. Notamment, la synthèse de radicaux *N*-centrés a constitué un de ses domaines d'études privilégiés. En 2018, il a publié une revue traitant de la génération de ces radicaux par rupture de liaison N-O.^[104] De même, il s'est intéressé à la différence de réactivité des radicaux centrés par l'atome d'azote selon leur substitution.

Leonori a classé ces radicaux selon plusieurs familles (Figure 32). Le radical **A**, iminyle, possède une réactivité ambiphilique, ainsi la nature de celui-ci est substrat dépendant. Le radical **B**, amidyl, est considéré comme un électrophile, tout comme le radical cationique **C**. Quant au radical **D**, la nature de celui-ci est nucléophile. Ces réactivités déterminent la manière dont le radical se comporte, soit de manière intramoléculaire ou intermoléculaire.

Figure 32 : radicaux *N*-centrés

Les précurseurs de radicaux *N*-centrés développés ces dernières années sont les hydroxylamines. En effet, les liaisons N-O sont considérées comme une des liaisons les plus faciles à rompre en chimie radicalaire. L'énergie de dissociation à fournir est très faible, de l'ordre de 50 kcal.mol⁻¹, tandis qu'une liaison classique en chimie organique est de l'ordre de 100 kcal.mol⁻¹. La stratégie développée par Léonori ces dernières années a consisté en l'introduction d'un groupement électrolabile sur l'atome d'oxygène, qui par le biais d'un SET a permis de générer le radical *N*-centré (Schéma 108).

Schéma 108 : voies de générations de radicaux *N*-centrés.

Les hydroxylamines employées peuvent être réparties en trois grandes catégories (Schéma 109). Des groupements appauvris en électrons de type *O*-aryle et *O*-acyle (**E** & **F**) permettent une réduction du groupement introduit. Afin de permettre la décarboxylation de l'espèce **G**, l'électrophore α -*N*-oyacide devrait quant à lui subir un processus oxydatif.

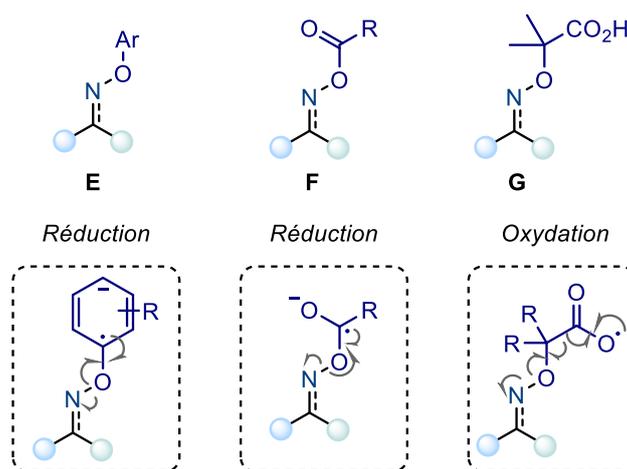


Schéma 109 : formation des radicaux azotés à partir d'hydroxylamines.

Ainsi ces hydroxylamines ont été employées dans de nombreuses réactions, comme des cyclisations de radicaux iminyles,^[105] l'activation de carbone hybridés sp³ par 1,5-HAT,^[106] des fragmentations et réarrangements d'espèces radicalaires,^[107] des additions sur des oléfines^[108] ou l'activation C-H d'aryles et d'hétéroaryles.^[109]

Pour la suite de notre étude, nous nous sommes inspirés de ces travaux et recherches récents afin de construire un édifice suffisamment stable pour pouvoir réaliser la synthèse des ynamides désirés et assez réactif pour réussir à générer le radical *N*-centré.

III. Synthèse d'ynamides activables par voie photochimique.

1. Choix du motif photolabile : synthèse d'ynethiohydroxamides

1.1. Synthèse de l'amide de départ

Nous avons repris la synthèse du précurseur TTOC développée par Barton.^[110] Dans un premier temps, le sel de xanthate a réagi sur la chloroacétone *via* une réaction de substitution nucléophile pour donner le xanthate correspondant **106**. Puis, l'oxime **107** a été obtenue par condensation avec l'hydroxylamine. La cyclisation en conditions basiques a permis d'isoler la thione **108** de manière quantitative (Schéma 110).

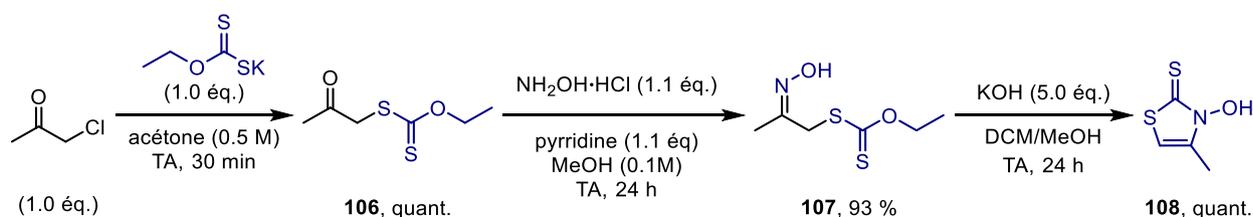


Schéma 110 : synthèse de la thione **108** selon Barton.

Afin de diversifier les différents précurseurs, une autre thione hétérocyclique a été envisagée, avec un groupement phényle au lieu de méthyle. Ce substrat pourrait accroître la conjugaison du groupement photolabile, et faciliterait ainsi la génération du radical formé en le stabilisant davantage. Ceci pourrait donner lieu à une meilleure réactivité d'un point de vue photochimique.

La synthèse de cette thione, décrite également par Barton,^[110] a débuté par la formation de l'oxime **109** à partir de la α -bromo-acétophénone, obtenue avec un rendement de 30 %. Puis, le xanthate **110** a été synthétisé de manière quantitative, par S_N2 sur l'atome de brome. La cyclisation, par le biais d'un acide de Lewis, a permis l'acquisition de la thione **111** avec un rendement de 28 % (Schéma 111).

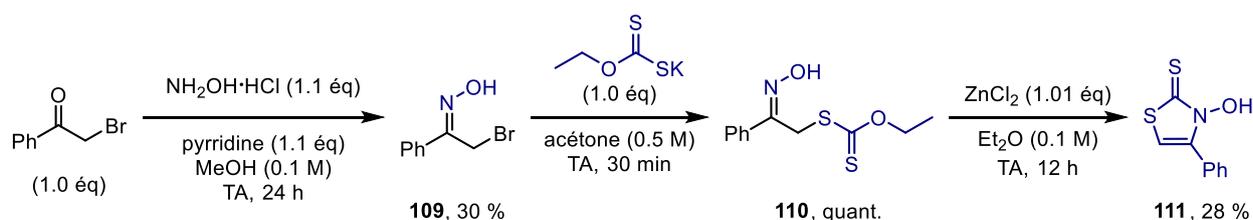
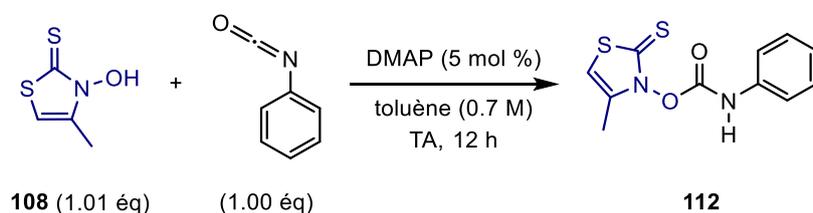


Schéma 111 : synthèse de la thione **111**

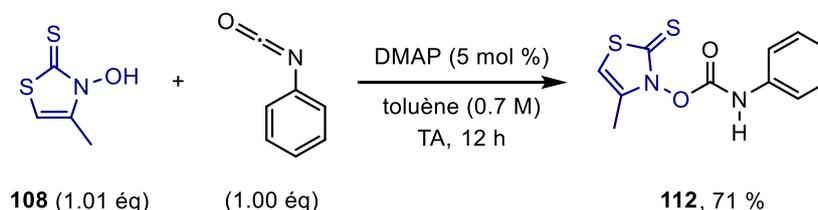
Malheureusement, cette dernière semblait se décomposer lors des différentes purifications effectuées, et quelques optimisations n'ont pas permis d'obtenir la thione **111** de manière quantitative, sans avoir recours à une purification. De plus, par sa conjugaison supplémentaire, **111** était instable et difficile à manipuler. Ainsi, la thione méthylée **108** a été privilégiée pour la suite de l'étude.

Ensuite, le carbamate **112** a été synthétisé, par analogie avec la méthode développée par Weber. Le précurseur a été obtenu par addition de la fonction hydroxylamine sur le phénylisocyanate au lieu du cyclohexylisocyanate. Pour des raisons de sécurité, le benzène initialement employé comme solvant, a été substitué par le toluène (Schéma 112). Le premier essai a été concluant, et le carbamate **112** a été observé par analyse ^1H RMN du brut réactionnel. Cependant, la décomposition de ce précurseur d'ynamide a été observée lors des différentes tentatives de purifications, probablement par rupture de la liaison N-O.



Etant donné que la purification était compliquée à réaliser, il a fallu maximiser l'obtention de **112**, en jouant sur les équivalents, et les différents traitements à effectuer.

Ainsi, le traitement suivant a été appliqué au brut réactionnel pour hydrater les réactifs n'ayant pas réagi (phénylisocyanate) et les déprotoner afin de les obtenir en phase aqueuse. Un premier lavage de la solution organique à l'aide d'une solution saturée en KHSO_4 a été effectué, suivi d'un second lavage avec une solution de carbonate de sodium, de concentration massique de l'ordre de 10%. Finalement, le précurseur PTOC **112** a été obtenu avec un rendement de 71 % sans devoir réaliser d'autre purification (Schéma 113).



D'autres méthodes ont été testées afin d'obtenir ce précurseur avec un meilleur rendement, notamment en portant la température de la réaction à 50 °C. Aucune trace du carbamate désiré n'a été observée, de même pour la thione **108**. Cela indiquerait que la température imposée serait néfaste pour ces espèces, sans doute à cause de la fragilité de la liaison N-O. Ces paramètres sont pris en compte pour la suite de l'étude.

1.2. Synthèse de l'ynamide

Ainsi, une fois le carbamate **112** obtenu, les différentes voies de synthèse de l'ynamide ont été étudiées.

Première voie de synthèse : Couplage d'Ullmann

Premièrement, un couplage d'Ullmann au cuivre (II) a été effectué (Schéma 114). Malheureusement, nulle trace d'ynamide n'a été observée. De même, le carbamate **112** s'était décomposé et n'a pas été isolé. Les conditions, au reflux en présence d'un excès de base, ont sans doute causé la dégradation du précurseur. Outre la température imposée, le cuivre pourrait s'insérer dans la liaison N-O et causerait ainsi la dégradation du précurseur.

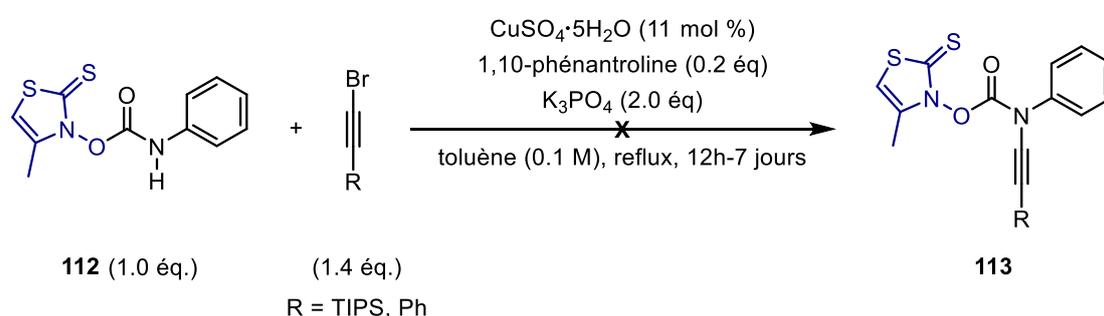


Schéma 114 : tentative de synthèse d'ynamide *via* un couplage d'Ullmann.

Ces résultats ont confirmé que davantage de précautions devraient être appliquées lors de la synthèse de ces ynamides si particuliers.

La synthèse d'énamide di-chloré a également été envisagée, malgré le fait que cette méthode impose que la température de la réaction soit portée à 50 °C. Un premier essai a été réalisé à température ambiante, mais aucune réaction n'a eu lieu. Augmenter la température a résulté en une dégradation du substrat, une autre méthode de génération d'ynamide a donc été étudiée.

Utilisation de sels d'iode (III) hypervalents

La suite de l'étude s'est naturellement orientée vers une méthode de synthèse encore plus douce, par le biais des sels d'alcynyl-iodonium comme agents d'alcynylation, décrite dans le Chapitre I partie II.2. La synthèse de ces sels a été détaillée au Chapitre III.2.1, page 74 et ces mêmes sels d'iodonium ont été utilisés, plus particulièrement **68a** et **68b** (Figure 31).

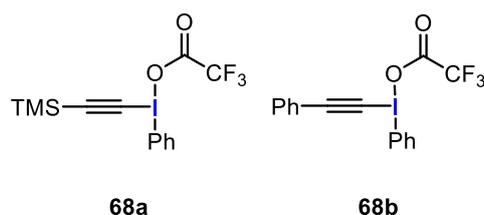
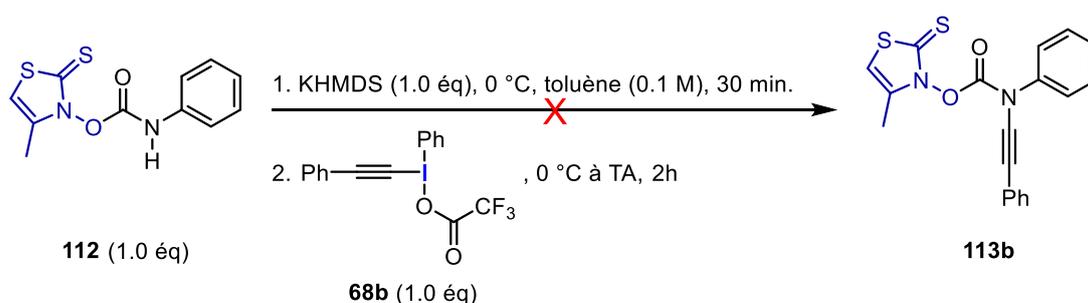


Figure 33 : sels d'iodonium utilisés

Lors du premier essai, après avoir placé le mélange réactionnel dans un bain de glace, l'amide a été déprotoné par l'ajout de bis(triméthylsilyl)amidure de potassium (KHMDs) (Schéma 115). Puis, après trente minutes, le bain de glace a été retiré, et l'iode hypervalent a été ajouté à la solution. Le mélange a été laissé à l'agitation pour quelques heures. L'analyse du brut réactionnel par ^1H RMN a permis d'identifier la présence d'iodobenzène, d'une faible quantité de ce qui semble être l'ynamide, ainsi qu'un mélange complexe. Après purification, l'ynamide n'a pas isolé. De plus, les différentes fractions obtenues se sont avérées contenir des mélanges complexes, indiquant probablement une dégradation des composés formés ou réactifs.

Schéma 115 : Essais préliminaires avec le sel **68b**

Comme observé précédemment, ces composés doivent être manipulés avec précautions. Et à nouveau, il faut composer avec ces différentes contraintes, et contourner les difficultés qui se présentent aux différentes étapes de synthèses.

Etant donné que ces conditions étaient les seules à ne pas nécessiter de température d'agitation élevée, nous avons décidé de les optimiser pour réaliser la synthèse des ynamides ciblés.

Dans un premier temps, le suivi par analyse ^1H RMN du mélange réactionnel a été effectué, afin d'observer la formation et/ou la dégradation de l'ynamide dans le milieu (Figure 34). Pour le suivi, nous avons prélevé 0.1 μL du mélange réactionnel, puis après séchage sur rampe à vide, nous avons analysé l'échantillon par ^1H RMN. Sur cette figure, les analyses ^1H RMN des suivis à 30 min et 1 h ont été comparées avec l'amide de départ et le brut réactionnel, plus particulièrement l'évolution de déplacement chimique du proton porté par le carbone en α du soufre. Ainsi, il semblerait que l'amide de départ ait été totalement consommé au bout de trente minutes, et que le signal de ce CH ait été déblindé, peut-être par l'introduction de la triple liaison et de l'action du champ fort de celle-ci. Le suivi a continué afin d'évaluer la

stabilité de l'ynamide. Après une heure d'agitation, ce qui ressemblait à l'ynamide a subsisté, mais des traces d'impuretés ont été remarquées, entre 7.10 et 7.25 ppm. Notons que l'iodobenzène a également été observé dans le milieu, indiquant que le sel d'alcynyl-iodonium a réagi. Alors, afin d'éviter des dégradations supplémentaires, l'agitation a été stoppée, puis le solvant a été évaporé. L'analyse du brut réactionnel a indiqué la formation de composés secondaires. Cela a sans doute été dû à l'évaporation du solvant, dans un bain chauffé à 40°C, ces composés possédant une faible stabilité à des températures élevées. En revanche, les échantillons du suivi réactionnel avaient été séchés sans utiliser de bain thermostaté mais avec une rampe à vide, à température ambiante. Ceci pourrait expliquer que ces analyses n'indiquaient pas ou peu de dégradation. Il faut donc être davantage précautionneux pour cette étape cruciale. Un traitement du brut a par la suite été réalisé, afin d'étudier l'influence de celui-ci sur la stabilité de l'ynamide et également, pour se débarrasser de l'iodobenzène formé dans le milieu.

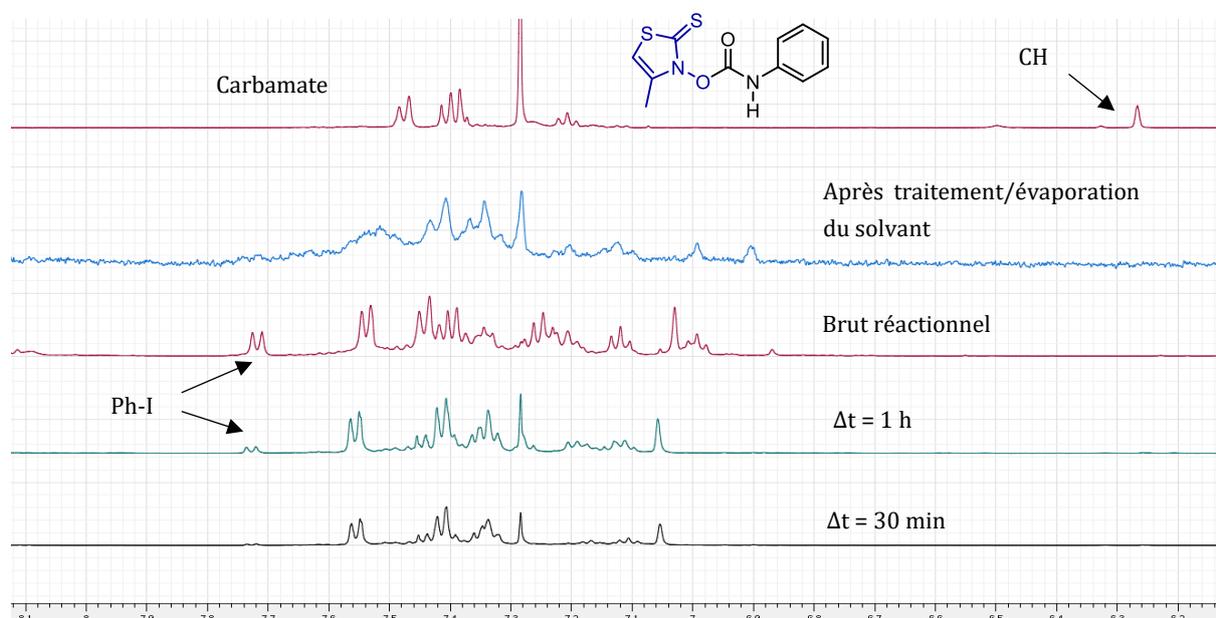
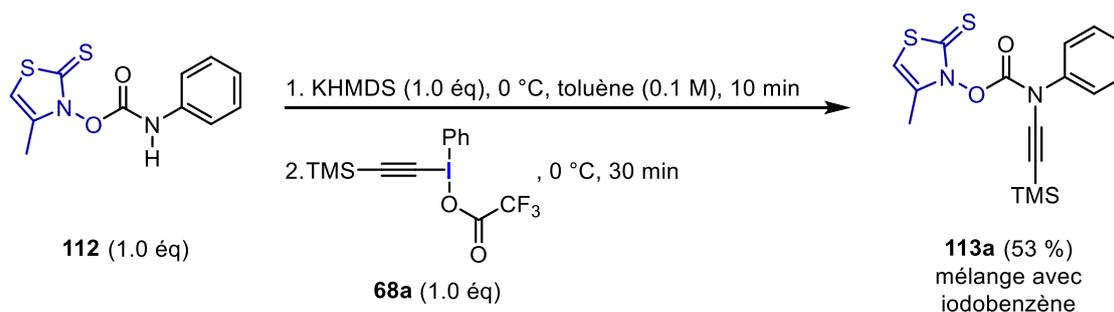


Figure 34 : Suivi réactionnel de la formation de l'ynamide

Une extraction au dichlorométhane suivi d'une évaporation du solvant et d'un lavage avec du pentane ont été réalisés. L'analyse ^1H RMN du brut après traitement a indiqué une dégradation conduisant à une mixture complexe dont l'ynamide semblait être absent (Figure 34).

Il a alors fallu adapter le mode opératoire. Un temps d'agitation court était à privilégier, et un suivi ^1H RMN de la réaction semblait primordial pour s'assurer de la consommation totale de l'amide de départ. Un traitement de la réaction permettant d'assurer la pureté de ce qui ressemblait à l'ynamide était aussi absolument nécessaire pour éviter toute purification supplémentaire.

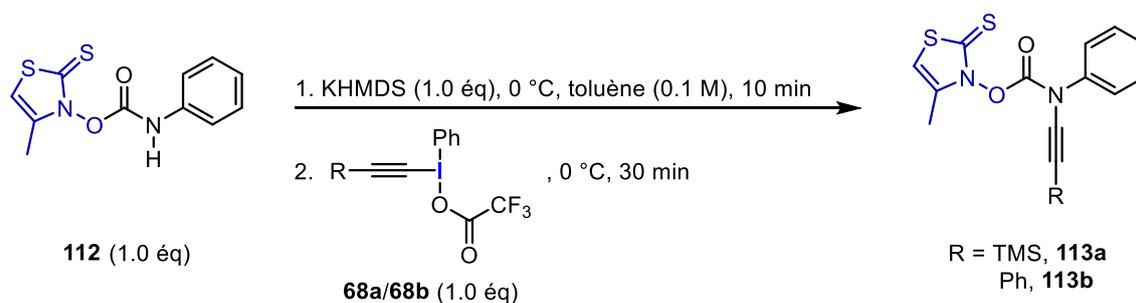
Tenant compte de ce cahier des charges, d'autres essais ont été menés (Tableau 31). La réaction a été suivie par ^1H RMN quinze minutes après introduction du sel d'iodonium. De plus, le bain de glace a été maintenu après introduction dans le milieu de celui-ci afin d'éviter toute dégradation. Dans un premier temps, l'action d'une autre base forte (le *n*-BuLi) a été évaluée (entrée 1). L'analyse du suivi et du brut réactionnel a indiqué davantage de composés secondaires en utilisant le *n*-BuLi, donc l'emploi de KHMDS a été maintenu pour la suite des essais. Pour autant, les conditions de l'entrée 2 n'étaient pas optimales, même si le suivi était prometteur. Diminuer le nombre d'équivalent de base de 1.3 à 1.0 (entrée 3) n'a pas influé sur le résultat de la réaction, même si nous avons observé une diminution de l'apparition de produits secondaires lors du suivi par ^1H RMN. Le traitement de la réaction restait problématique et il a fallu adapter aussi cette étape. Pour un temps d'agitation plus faible en présence de base en quantité stœchiométrique (entrée 4), l'analyse du brut réactionnel s'était avérée intéressante, car peu de produits secondaires ont été observés. Mais en l'absence de traitement, l'iodobenzène était toujours présent en grandes quantités. Une première extraction de la phase organique au diéthyl éther, choisi pour sa faible température d'ébullition, a été réalisée. Puis après évaporation, sans utiliser de bain thermostaté, un nouveau lavage au pentane a permis de se débarrasser de la majorité de l'iodobenzène, et l'ynamide est obtenu avec un rendement de 56 % (entrée 5).

Schéma 116 : Synthèse de l'ynamide silylé **113a**

De manière générale, si les différents lavages ne sont pas effectués assez rapidement, l'ynamide se dégrade, et plusieurs essais reprenant les conditions de l'entrée 5 se sont avérés infructueux, car une manipulation précise et stricte doit être mise en place pour assurer la survie de ces molécules.

Le mode opératoire semblait fonctionner, mais à la lumière des résultats précédents, il était nécessaire de songer à un autre traitement de la réaction. Nous nous sommes demandé si une filtration, avec des solvants bien choisis, permettrait de réaliser le traitement de ces ynamides. Ainsi, une fois le temps d'agitation terminé, le mélange réactionnel a d'abord été filtré sur silice ou alumine, en utilisant le pentane comme solvant de filtration. De cette manière, nous avons espéré nous débarrasser du iodobenzène, de la bis(triméthylsilyl)amine, et également du toluène. Puis, ce filtrat a été mis de côté. Une seconde filtration a alors été effectuée, pour récupérer l'ynamide, en utilisant soit le diéthyl éther, soit le dichlorométhane. Finalement, ce second filtrat a été mis à l'évaporation, puis une analyse ¹H RMN de celui-ci a été réalisée (Tableau 32).

Les entrées 1 et 2 comparent la synthèse de l'ynamide **113a** et la méthode de filtration en fonction de l'agent filtrant : soit acide en utilisant de la silice, soit neutre, avec de l'oxyde d'aluminium. Une filtration, même si elle a été effectuée de manière rapide sur ces deux supports, n'a pas épargné pas l'ynamide et celui-ci n'a pas été isolé. Ces résultats n'étaient pas surprenants, compte tenu des observations précédentes pour cet ynamide, qui serait plus instable que son analogue aromatique **113b**. Cependant, les différentes filtrations (entrées 3 & 4), nous ont amenées à dresser le même constat, et donc, cette méthode de purification/traitement n'était pas optimale pour la suite de l'étude.



Entrée	Sels d'iodonium	Support de filtration	Solvants de filtration	Observations ^a
1	68a	Silice	Pentane/(Et ₂ O ou DCM)	Décomposition ynamide et traces d'iodobenzène
2	68a	Alumine	Pentane/(Et ₂ O + DCM)	Décomposition ynamide et traces d'iodobenzène
3	68b	Silice	Pentane/(Et ₂ O + DCM)	Décomposition ynamide et traces d'iodobenzène
4	68b	Alumine	Pentane/(Et ₂ O + DCM)	Décomposition ynamide et traces d'iodobenzène

Conditions opératoires : dans un ballon de 25 mL sous N₂, 100 mg d'amide **112** sont ajoutés, puis 10 mL de toluène. Le mélange réactionnel est placé dans un bain de glace, puis la base est ajoutée lentement à la solution. Après le temps d'agitation indiqué, une solution de 160 mg de **68a/68b** dans 2.0 mL de dichlorométhane est lentement introduite dans le milieu. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes et suivi par ¹H NMR. ^aObservation par RMN ¹H du brut réactionnel après traitement indiqué ou évaporation du solvant.

Tableau 32 : optimisation du traitement pour l'obtention des ynamides **113a** et **113b**.

Compte tenu du fait que la méthode décrite entrée 5, Tableau 31 page 144 a garanti une quantité suffisante d'ynamide pour la suite des expériences, celle-ci a été conservée et cet ynamide a été étudié dans la suite des recherches. Un doute subsiste quant à l'obtention de l'ynamide silylé **113a**, étant donné que les différentes analyses n'ont pas permis d'aboutir à sa caractérisation de manière non ambiguë il a donc été laissé de côté pour la suite de cette étude.

2. Réactivité de l'ynamide **113b** en synthèse photochimique

2.1. Caractérisation des ynamides

Etant donné que cet ynamide **113b** a été synthétisé de manière à être activé par voie photochimique, nous avons d'abord souhaité caractériser ses propriétés dans ce domaine. Ainsi, le spectre d'absorbance a été réalisé et comparé au spectre d'ynamide plus classique, afin de vérifier si l'introduction de ces groupements influençait le caractère chromophore de cette molécule (Figure 35).

Pour chaque ynamide *N*-carbamate **113b** et **48i**, les spectres d'absorbance ont été réalisés à différentes concentrations, puis pour chaque spectre, le spectre d'absorptivité molaire a été

réalisé ($\epsilon = A/lc$, ou l : longueur de la cuve en cm, c : concentration molaire de la solution en mol.L⁻¹) afin de ne pas dépendre de la concentration de la solution. Puis les différents spectres ont été comparés.

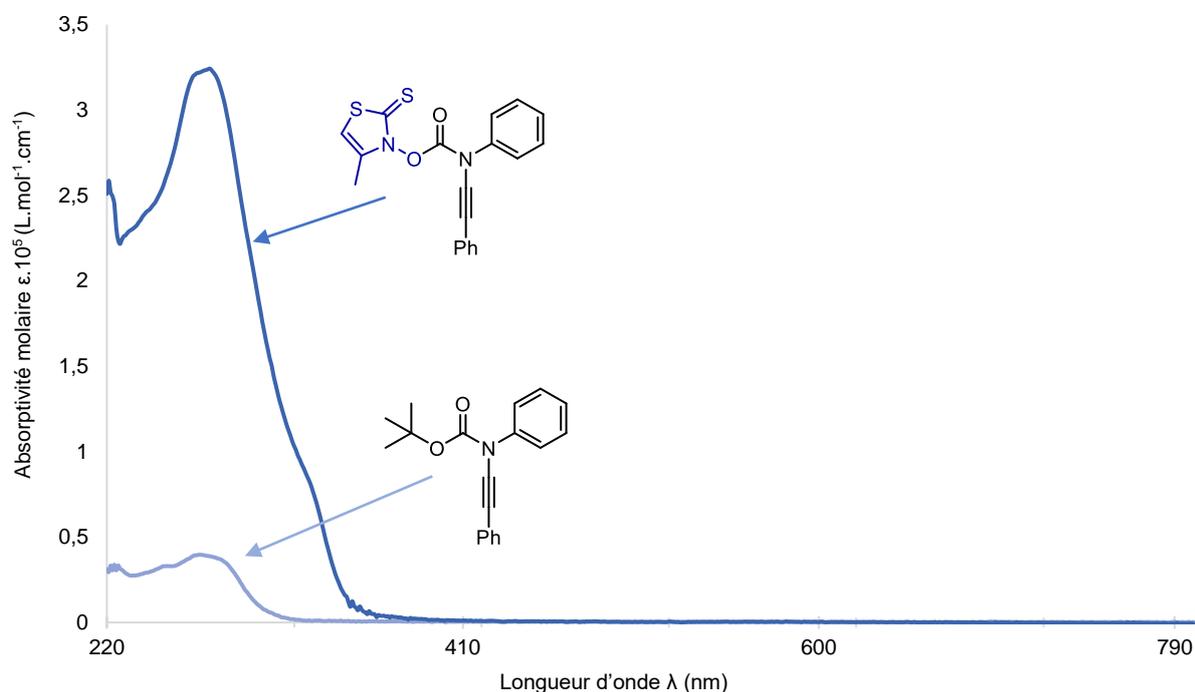


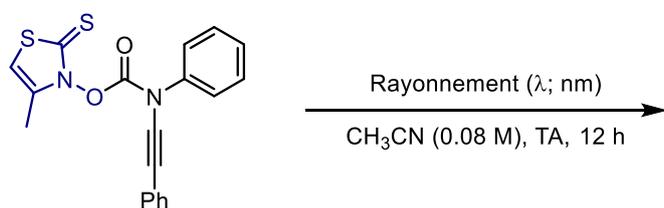
Figure 35 : spectre d'absorptivité molaire des ynamides

L'ynamide témoin choisi **48i** comporte un groupement protecteur **Boc**, au lieu de la thione **TTOC**, et également un phényle en position terminale. Ainsi, nous avons pu comparer uniquement l'influence du groupement chromophore sur l'activité de l'ynamide. Ces deux molécules présentent une bande d'absorption entre 260 et 280 nm. En ce qui concerne l'ynamide **113b**, la valeur du maximum d'absorption est environ dix fois supérieure à celle de l'ynamide témoin. Pour une irradiation similaire, l'ynamide **113b** serait plus facile à irradier, et donc potentiellement plus réactif que son analogue Boc, ce qui semble confirmer l'hypothèse de départ. De même, le domaine d'absorptivité est élargi, notamment entre 320 et 370 nm. Pour une longueur d'onde choisie, aux alentours de 350 nm, l'ynamide **113b** pourrait être irradié sélectivement, en comparaison de l'ynamide témoin. Cependant, des analyses complémentaires, comme une analyse par spectroscopie RPE (Résonance Paramagnétique Electronique), seraient intéressantes. Par exemple, grâce à ce spectromètre, il serait possible de détecter si un radical est effectivement formé après irradiation et éventuellement de caractériser sa nature.

Ces différents résultats sont exploités dans la suite de ce chapitre, et la réactivité sous irradiation de l'ynamide **113b** est étudié.

2.2. Choix du mode d'irradiation

Différents mode d'irradiations ont donc été étudiés. Etant donné que le verre bloque les rayons UV, les différentes réactions ont été réalisées dans des cuves en quartz, celles utilisées justement pour réaliser les spectres d'absorption. Les essais préliminaires composant avec de faibles quantités d'ynamide, ces conditions étaient applicables avec les outils à notre disposition. Les utilisations d'une lampe UV (entrée 1), d'un réacteur photochimique (Rayonet) (entrée 2) et de LEDs bleues (entrée 3) ont été comparées (Tableau 33). Quel que soit le mode d'irradiation, l'ynamide de départ n'a pas été isolé, ce qui semblait logique. Mais au-delà de l'irradiation, cela pourrait être expliqué par l'énergie thermique dissipée par les différentes lampes utilisées. Car comme étudié précédemment, l'ynamide serait susceptible de réagir et de se décomposer à la moindre hausse de température.



113b

Entrée	Rayonnement (λ en nm)	Observations ^a
1	254 nm	Plus d'ynamide de départ, dégradation.
2	300 nm (Rayonet)	Plus d'ynamide de départ, dégradation.
3	LED bleues	Plus d'ynamide de départ, dégradation.

Conditions opératoires : dans une cuve en quartz, 1.0 mL d'une solution d'ynamide **113b** à 0.08M dans de l'acétonitrile (30 mg, 0.08 mmol) est introduit. La cuve est placée à l'agitation sous l'irradiation désignée.
^aAnalyse ¹H RMN du brut réactionnel.

Tableau 33 : comparaison des différents modes d'irradiation

Etant donné que ces essais n'ont pas permis de sélectionner un mode d'irradiation, ceux-ci ont tous été comparés dans la suite des expériences.

L'ynamide a ensuite été soumis à une activation avec différentes longueurs d'onde en présence de TEMPO comme piège à radicaux (Tableau 34). Quel que soit la longueur d'onde choisie, nous avons obtenu le dérivé phénolique **114** (entrées 1, 2 & 3). La formation de celui-ci pourrait être rationalisée par la décomposition de l'ynamide et la génération d'un radical phényle qui serait ensuite capturé par le TEMPO. Pour chaque expérience, les purifications ont donné lieu à la séparation d'une dizaine de fractions de l'ordre du milligramme. Pour la majorité de ces fractions les échantillons analysés par ¹H RMN étaient si faibles qu'il était impossible de les interpréter. Même si les rendements semblaient meilleurs en utilisant le réacteur photochimique et les LEDs bleues, ceci pourrait également être expliqué par la différence de température, avoisinant les 40-50 °C dans ces deux conditions. Il fallait alors vérifier quel facteur était déterminant pour l'activation de l'ynamide. Ainsi, un essai a été

3. Conclusion

Il a fallu nous rendre à l'évidence, la manipulation de telles espèces semblait compromettre le bon déroulement de ce projet. Une irradiation directe paraissait compliquée à mettre en place sur le long terme. Il s'agirait alors de trouver des ynamides suffisamment stables pour être manipulés, mais qui pourraient et devraient également être activés. Dans ce contexte, l'utilisation de catalyseurs photoredox, excités sous l'effet de la lumière pourrait convenir à ce projet. Les catalyseurs seraient les molécules irradiées, et ces espèces pourraient être suffisamment réactives pour activer et réagir sur l'ynamide si celui-ci comporte des groupements soigneusement choisis. La suite de l'étude décrit la synthèse de tels ynamides et leur emploi dans des réactions redox photocatalysées.

IV. Activation photo-catalytique : liaison N-O

Ainsi, nous inspirant des travaux de Leonori décrit dans le paragraphe I.1.2 Page 136, l'introduction de motifs de type aryloxy-carbamate comme précurseurs de radicaux *N*-centrés a été étudiée (Figure 36).

La difficulté de ce projet a résidé dans la stabilité de l'édifice. L'ynamide est stable, contrairement aux ynamines,^[111] grâce à la présence de groupements électro-attracteurs sur l'atome d'azote, stabilisant d'un point de vue électronique. Un groupement de type aryloxy est mésomère donneur, donc déstabilisant vis-à-vis de la structure de l'ynamide. Aucun exemple de ce substrat avec ce type de liaison n'a été reporté dans la littérature, car probablement trop fragile. De plus, les liaisons N-O sont parmi les liaisons les plus délicates à manipuler. L'énergie de dissociation de cette liaison (Bond Dissociation Energy ; BDE) se situe aux alentours de 50 kcal.mol⁻¹, ce qui l'a désignée comme motif de choix dans la synthèse de radicaux *N*-centrés (cf. paragraphe I.1.2 page 136).

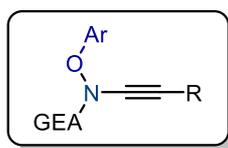


Figure 36 : Synthèse d'un nouveau type d'ynamide

Mais si nous contournions le problème, en introduisant des groupements fortement électro-attracteurs sur le groupement Ar afin de le désactiver, alors celui-ci serait suffisamment appauvri en électrons pour ne pas perturber l'édifice électronique de l'ynamide.

Dans un premier temps, la synthèse de motifs de type phénoxy-carbamates est discutée.

1. Synthèse d'un motif phénoxy-carbamate

Dans ce paragraphe, le développement de méthodes de synthèses de ces ynamides singuliers est détaillé. Plus particulièrement, la synthèse d'un phénoxyne carbamate (Figure 37). L'élaboration de ces substrats s'inspire de la méthode de coupure photocatalytique de la liaison N-O développée par Leonori, détaillée au paragraphe II.1.2 Page 136.

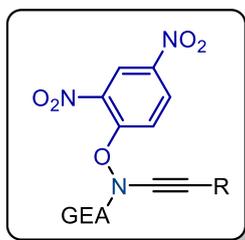


Figure 37 : synthèse de phénoxyne carbamate

1.1. Synthèse des amides

La synthèse de différents amides est étudiée et discutée dans ce paragraphe. Nous avons choisi certains motifs afin de comparer leur stabilité ainsi que celle des ynamides correspondants (Figure 38). Ainsi, différents groupements électroattracteurs/protecteurs sur l'azote ont été privilégiés : Boc (**115**), Acétyl (**116**), Tosyl (**117**), mais également un simple groupement phényle (**118**). Cela a permis de comparer l'influence d'un point de vue électronique et mésomérique.



Figure 38 : choix des différents phénoxyamides ou phénoxyaniline

Le *N*-Boc phénoxy-carbamate **115** a d'abord été étudié. Deux voies de synthèses sont alors envisagées. Dans un premier temps, la méthode par protection de la phénoxy-amine a été abordée. La synthèse de cette dernière est réalisée pour la première fois par Charette et Legault en 2003, en deux étapes.^[112] Le 1-chloro-2,4-dinitrobenzène a réagi *via* une S_NAr avec le *N*-hydroxyphthalimide déprotoné avec un rendement de 92%. Puis la coupure réductive du phthalimide **119** a entraîné la formation de l'*O*-phénoxy-hydroxylamine **120** (Schéma 117).

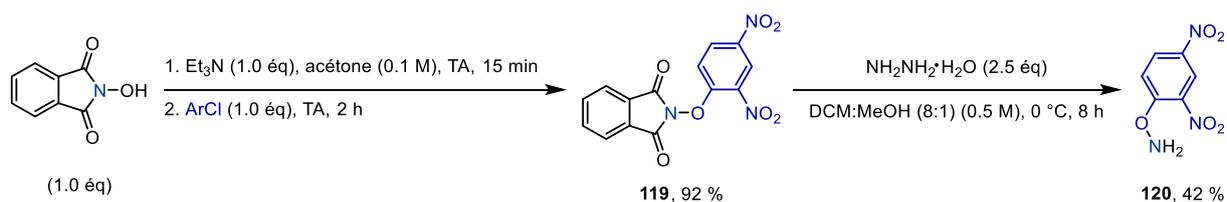
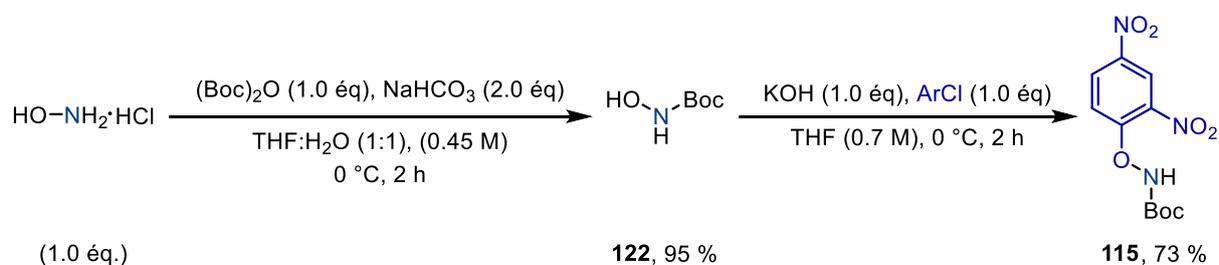


Schéma 117 : synthèse de Gabriel

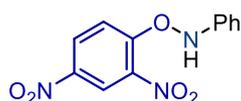
Les premières difficultés ont surgi lors de la synthèse de l'amine. En effet, celle-ci était extrêmement nucléophile et a réagi avec le moindre substrat en présence, et les solvants devraient être soigneusement choisis. En présence d'acétone, par exemple l'oxime **121** a été uniquement obtenue, et aucune trace d'amine n'a été constatée (Figure 39).

Figure 39 : oxime **121**

L'amine **120** a pu être obtenue au bout d'une dizaine d'essais et il fallait la manipuler avec précautions. Une tentative d'hydrolyse de l'oxime **121** en présence d'acide chlorhydrique n'a pas abouti. En conséquence, au lieu d'isoler l'amine puis de la protéger, les différents groupements protecteurs ont été directement introduits dans le milieu réactionnel. La réduction du phtalimide s'est déroulée avec un équivalent d'hydrazine afin d'éviter l'attaque nucléophile de celle-ci, introduite en excès, sur les réactifs introduits par la suite. La réaction n'a pas été traitée, et y ont été ajoutés du chlorure de tosyle, ou de l'anhydride acétique, ou encore de l'anhydride *tert*-butylique. Malheureusement, aucun amide n'a été formé. L'autre mode opératoire, permettant d'obtenir de manière directe l'hydroxylamine *N*-protégée par une S_NAr a été exécuté en parallèle.^[113] Le chlorhydrate d'hydroxylamine a été protégé par un groupement Boc, et le *tert*-Butyl *N*-hydroxycarbamate **122** a été obtenu avec un rendement de 95 %. Puis, celui-ci a été engagé dans une réaction avec le 1-chloro-2,4-dinitrobenzène et le *N*-Boc carbamate **115** a été isolé avec un rendement de 73 % (Schéma 118).

Schéma 118 : synthèse du *tert*-butyl (2,4-dinitrophénoxy)carbamate **115**

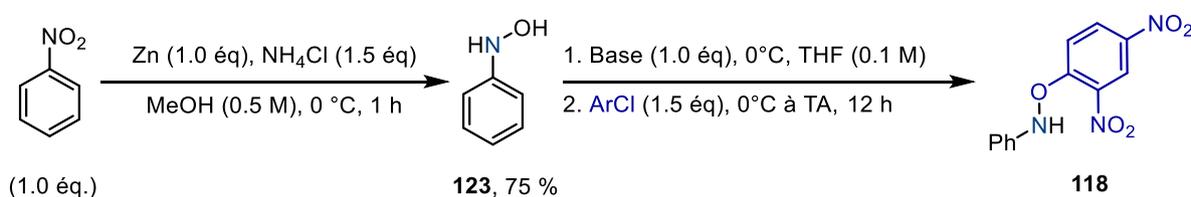
Une déprotection à l'aide de l'acide trifluoroacétique (TFA) a été tentée sur le carbamate **115**, mais ce fut un échec, et nous avons décidé de conserver cet amide tel quel pour la suite des investigations. Les autres amides protégés de type Acétyl ou Tosyl (**116** ; **117**) n'ont pas été obtenus, et seul le *tert*-carbamate a subsisté. Pour donner suite à cela, la synthèse de la *O*-aryl-*N*-phénylhydroxylamine **118** a été envisagée (Figure 40).



118

Figure 40 : *O*-(2,4-dinitrophényl)-*N*-phénylhydroxylamine **118**

La stratégie employée a consisté en une S_NAr de la *N*-phénylhydroxylamine sur le 1-chloro-2,4-dinitrobenzène. La *N*-phénylhydroxylamine **123** a été conçue par réduction contrôlée du nitrobenzène et a été mise à réagir sur le chloroarène en utilisant différentes bases (Tableau 35). Une base forte, l'hydrure de sodium, a d'abord été employée (entrée 1). Malheureusement, **118** n'a été ni observée, ni isolée. Des conditions plus douces ont alors été étudiées, en utilisant d'autres bases inorganiques. Les carbonates de potassium et de sodium (entrées 2 & 3) n'ont pas fonctionné non plus. Ceci s'expliquerait de plusieurs manières, notamment à cause de la faible solubilité de ces sels dans le THF, et donc une réactivité moindre de ces bases dans le milieu. Les hydroxydes de potassium et de sodium (entrées 4 & 5), possédant une meilleure solubilité dans ce solvant, ont été employés, mais de la même manière, aucune trace de **118** n'a été observée ou isolée. L'utilisation d'une base forte (le *n*-butyllithium) a de nouveau été envisagée, mais cette fois-ci, la solution a été placée dans un bain de carboglace à $-78\text{ }^\circ\text{C}$ afin de contrôler cette étape (entrée 6). Là encore, **118** n'a pas été obtenue. Dans tous ces essais, l'instabilité du produit de départ et du produit souhaité semblait problématique. Car même si la *O*-aryl-*N*-phénylhydroxylamine **118** était formée, celle-ci pourrait se décomposer dans le milieu, dans ces conditions basiques.



Entrée	Base	Observations ^a
1	NaH	Mélange complexe, dégradation de l'hydroxylamine 123
2	K₂CO₃	Mélange complexe, dégradation de l'hydroxylamine 123
3	Na₂CO₃	Mélange complexe, dégradation de l'hydroxylamine 123
4	KOH	Mélange complexe, dégradation de l'hydroxylamine 123
5	NaOH	Mélange complexe, dégradation de l'hydroxylamine 123
6	<i>n</i>-BuLi^b	Mélange complexe, dégradation de l'hydroxylamine 123

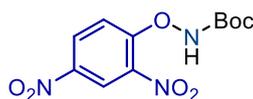
Conditions opératoires : Dans un ballon de 25 mL, 100 mg d'hydroxylamine **123** sont dissouts dans 9 mL de THF, puis le ballon est placé dans un bain de glace. La base indiquée est ajoutée, et après dix minutes d'agitation, l'aryl est additionné, et la solution est agitée pendant 12 h. ^aAnalyse ¹H RMN du brut réactionnel. ^bLa déprotonation est réalisée à $-78\text{ }^\circ\text{C}$.

Tableau 35 : synthèse du phénoxyhydroxylamine **118**

Nous n'avons pas souhaité continuer avec ce substrat, et finalement, seul le *tert*-butyl (2,4-dinitrophénoxy)carbamate **115** a été obtenu. Les autres phénoxy protégés n'ont pas été isolés par protection de l'amine, et nous avons décidé de poursuivre avec **115** pour la synthèse des ynamides.

1.2. Synthèse des ynamides

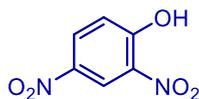
La synthèse des ynamides est étudiée en utilisant le carbamate **115** comme « amide » de départ (Figure 41).



115

Figure 41 : amide utilisé pour la synthèse d'ynamide

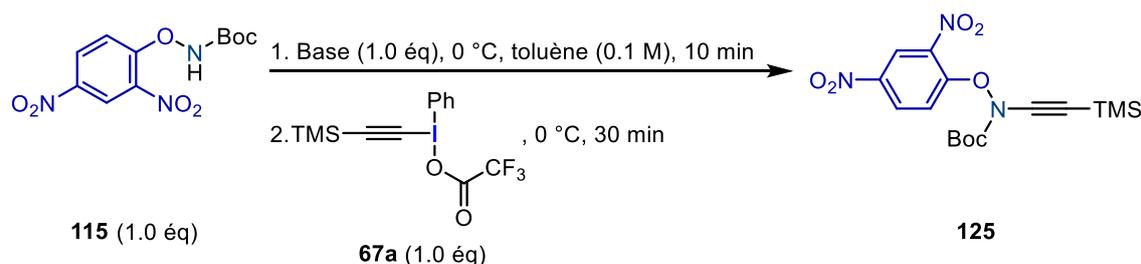
Le couplage d'Ullmann avec le tri(isopropylsilyl)acétylène bromé a été inefficace, le seul produit isolé dans les différents essais étant le 2,4-dinitrophénol **124** (Figure 42), indiquant que le cuivre a sans doute réagi avec la liaison N-O pour mener *in fine* à sa coupure. Cette méthode de synthèse a donc été jugée incompatible avec les motifs visés.



124

Figure 42 : 2,4-dinitrophénol **124**

La prochaine méthode étudiée a impliqué l'utilisation de sels d'alcynyl-iodonium comme agents d'alcynylation, décrite dans le chapitre I paragraphe II.2.1, page 27. La synthèse et l'optimisation des sels utilisés ont été décrites au Chapitre III, paragraphe II.2.1, page 70, et ils ont également été utilisés pour la synthèse des ynamides précédents, page 141. Dans un premier temps, la méthode classique de synthèse d'ynamide par le biais de sels à l'iode hypervalent a été appliquée à l'hydroxylamide **115** (entrée 1, Tableau 36). L'amide de départ n'était plus présent dans le brut réactionnel, de même aucune trace d'ynamide n'a été révélée. La consommation du réactif de départ **115** a indiqué qu'une réaction a bien eu lieu, mais le carbamate a pu se dégrader, ou bien l'ynamide, s'il a été formé, s'est aussi dégradé dans ces conditions. Diverses bases ont été employées comme *n*-BuLi (entrée 2) et la triéthylamine (entrée 3). Pour la première, celle-ci pourrait être dû à des conditions trop fortes, l'organolithien pourrait également réagir comme nucléophile vis-à-vis des composés nitro. Pour une base relativement douce, comme Et₃N, le résultat était surprenant, car la base ne serait pas suffisamment forte pour déprotoner l'amide, celui-ci devrait rester intact et être observable dans l'analyse ¹H RMN du brut réactionnel.



Entrée	Base	Observations ^a
1	KHMDS	Traces d'hydroxylamide, mixture complexe
2	<i>n</i>-BuLi	Traces d'hydroxylamide, mixture complexe
3	Et₃N	Traces d'hydroxylamide, mixture complexe

Conditions opératoires : dans un ballon de 25 mL sous N₂, 100 mg d'hydroxylamide **115** sont ajoutés, puis 10 mL de toluène. Le mélange réactionnel est placé dans un bain de glace, puis la base est ajoutée lentement à la solution. Après le temps d'agitation indiqué, une solution de 160 mg de **67a** dans 2.0 mL de dichlorométhane est lentement introduite dans le milieu. Le mélange réactionnel est agité pendant 30 minutes et suivi par ¹H NMR. ^aObservation par RMN ¹H du brut réactionnel après traitement indiqué ou évaporation du solvant.

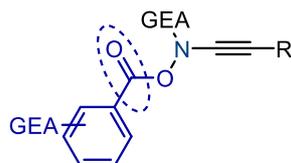
Tableau 36 : utilisation d'iodes hypervalents et comparatif des bases.

D'autres essais ont été mis en œuvre en utilisant d'autres iodes hypervalents, avec un phényle en position terminale. Etant donné que pour l'étude précédente d'ynamide, seul celui substitué par un phényle en position terminale **113b** a été obtenu, des résultats similaires étaient espérés. Cela n'a pas été le cas, et malheureusement, nous avons dû tirer les mêmes conclusions que précédemment.

Désirant continuer ces investigations, un nouveau substrat a été conçu, en nous inspirant à nouveau des substrats utilisés par Leonori décrits au paragraphe II.1.2 page 136

3. Synthèse d'un motif *N*-benzoyloxy

Etant donné que l'introduction d'un groupement de type phénoxy sur l'atome d'azote s'est révélé être vacillante, et n'a pas permis d'obtenir l'ynamide visé, il nous a fallu repenser le projet. Nous nous sommes demandés si l'introduction d'une fonction ester d'hydroxylamine était plus intéressante pour la stabilisation des ynamides finals, tout en permettant un accès et une manipulation simplifiés de ces substrats grâce à l'introduction d'un motif carboxy entre l'oxygène et l'arène (Figure 43).

Figure 43 : synthèse d'un motif benzoyloxy-*N*-carbamate

3.1. Synthèse des amides

Au niveau de l'aryle, deux types de substituants de type électro-attracteurs ont été étudiés : les groupements $-CF_3$ et $-NO_2$. Différents groupements sur l'atome d'azote ont été choisis afin d'avoir une variété d'amides, comme un benzyle (Bn, **126**), un tosyle (**127**), un 2,2,2-trifluoroéthyl carbamate (Tfoc, **128**), un Boc (**129** & **130**) (Figure 44).

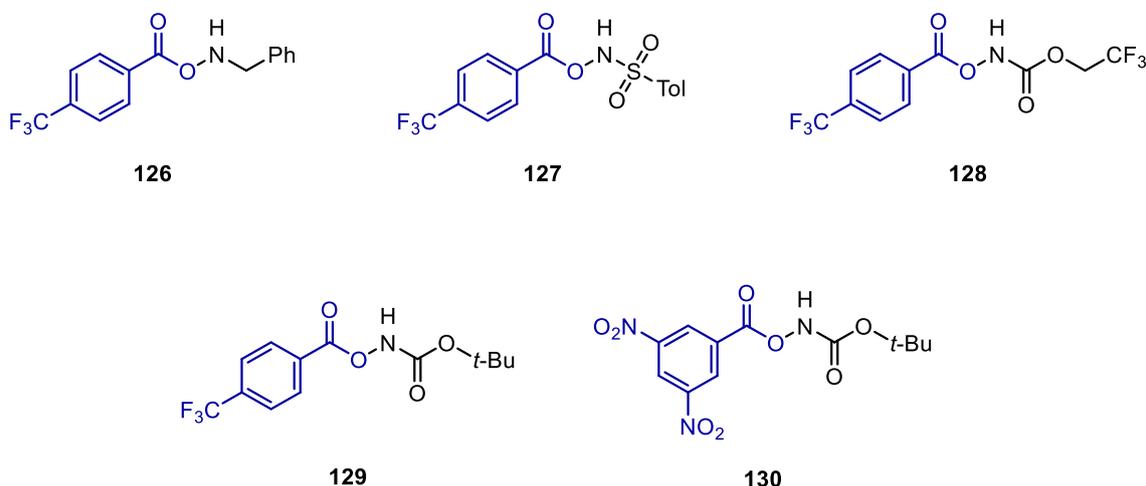


Figure 44 : choix des amides *N*-benzoyloxy

Les amides ont été synthétisés à partir d'une hydroxylamine protégée ou alkylée, réagissant sur l'acide carboxylique ou le chlorure d'acyle choisi, en présence d'un agent de couplage ou d'une base (Schéma 119).^[114,115]

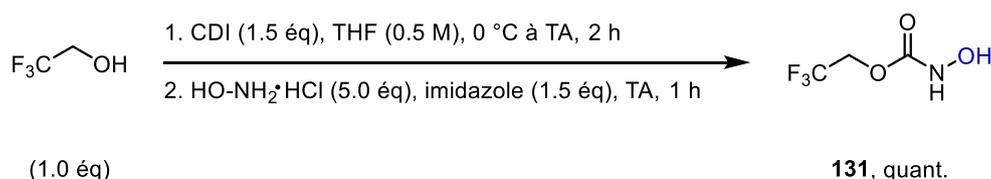


Schéma 119 : synthèse des benzoyloxyamides

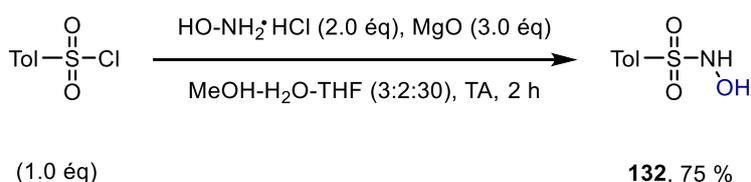
Synthèse d'hydroxylamines

Les hydroxylamines protégées et alkylées ont d'abord été synthétisées. L'obtention de la *N*-Boc hydroxylamine **122** a été décrite Schéma 118 page 152.

L'incorporation du groupe Tfoc a démarré par l'activation de l'alcool par le 1,1'-carbonyldimidazole et la formation du carboxylate d'imidazole. Puis l'hydroxylamine a réagi sur la fonction carbonyle via une séquence d'addition/élimination, et le 2,2,2-trifluoroéthyl *N*-hydroxycarbamate **131** a été acquis de manière quantitative (Schéma 120).^[116]


 Sch\u00e9ma 120 : synth\u00e8se du 2,2,2-trifluoroethyl *N*-hydroxycarbamate **131**

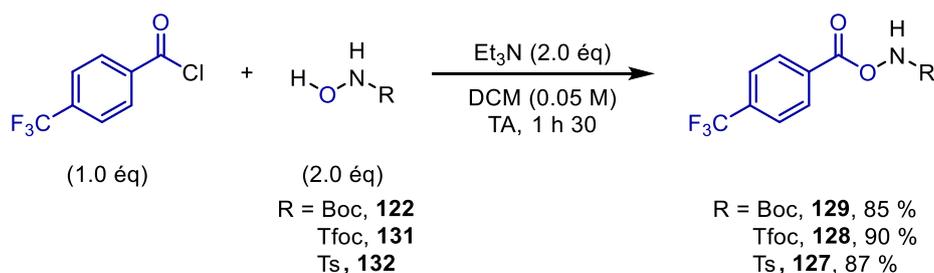
La tosylhydroxylamine **132** a \u00e9galement \u00e9t\u00e9 produite *via* une s\u00e9quence d'addition/\u00e9limination sur le chlorure de tosyloxy avec un rendement de 75 % (Sch\u00e9ma 121).^[117]


 Sch\u00e9ma 121 : synth\u00e8se de la *N*-hydroxy-4-m\u00e9thylbenz\u00e8nesulfonamide **132**

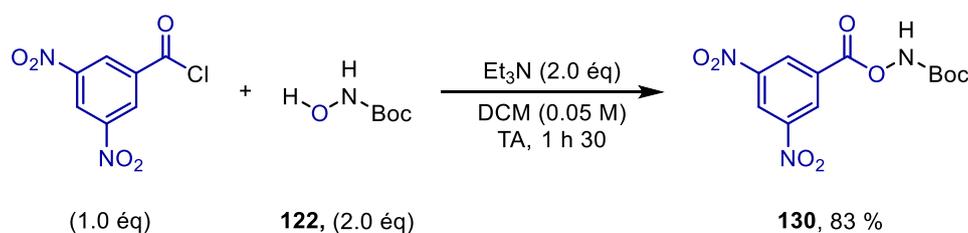
La *N*-Benzylhydroxylamine enfin, est disponible commercialement.

Synth\u00e8se des *N*-hydroxylamides

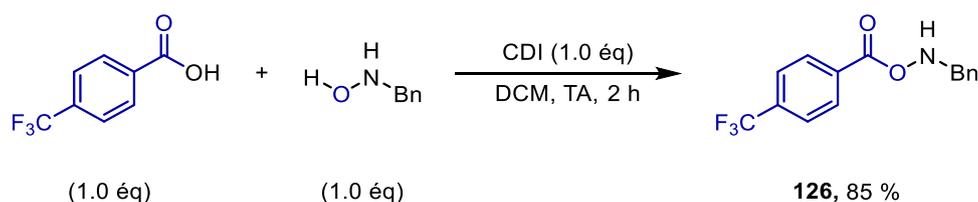
Ainsi, quatre *N*-hydroxylamides trifluor\u00e9s ont \u00e9t\u00e9 synth\u00e9tis\u00e9s. Pour les groupements protecteurs *N*-Boc, *N*-Tfoc et *N*-Ts, la synth\u00e8se des pr\u00e9curseurs a \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9e \u00e0 l'aide du chlorure d'acyle correspondant, par est\u00e9rification. Les hydroxylamines ont r\u00e9agi sur ce chlorure d'acyle, en pr\u00e9sence de tri\u00e9thylamine, et les diff\u00e9rents pr\u00e9curseurs ont \u00e9t\u00e9 isol\u00e9s avec de bons rendements, entre 85 et 90 % (Sch\u00e9ma 122).^[114]


 Sch\u00e9ma 122 : synth\u00e8se des *N*-hydroxylamides prot\u00e9g\u00e9s

Quant au d\u00e9riv\u00e9 di-nitro, la m\u00eame proc\u00e9dure a \u00e9t\u00e9 reproduite, et le benzoyloxycarbamate **130** a \u00e9t\u00e9 isol\u00e9 avec un rendement de 83 % (Sch\u00e9ma 123).

Sch\u00e9ma 123 : synth\u00e8se du *tert*-butyl ((3,5-dinitrobenzoyl)oxy)carbamate **130**

La synth\u00e8se du dernier pr\u00e9curseur a \u00e9t\u00e9 \u00e9labor\u00e9e \u00e0 l'aide d'un agent de couplage \u00e0 partir de l'acide carboxylique, et l'hydroxylamine **126** a \u00e9t\u00e9 isol\u00e9 avec un rendement de 85% (Sch\u00e9ma 124).^[115]

Sch\u00e9ma 124 : synth\u00e8se du *N*-((4-(trifluorom\u00e9thyl)benzoyl)oxy)benzamide **126**

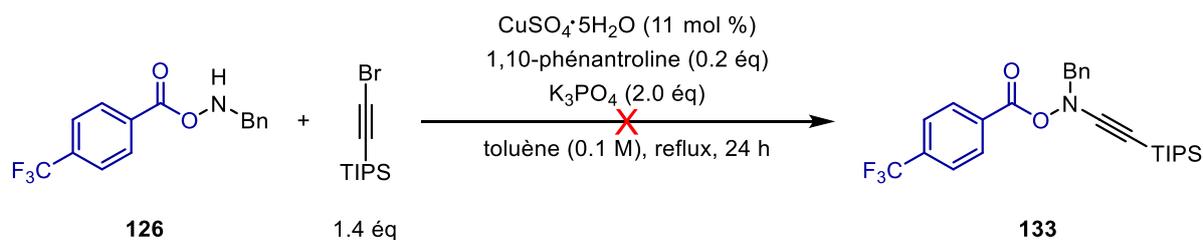
Une fois les pr\u00e9curseurs obtenus, les diff\u00e9rentes m\u00e9thodes de synth\u00e8se d'ynamide ont une fois de plus \u00e9t\u00e9 d\u00e9ploy\u00e9es.

3.2. Synth\u00e8se des ynamides

Premi\u00e8re voie de synth\u00e8se : Couplage d'Ullmann

Dans la mesure o\u00f9 ces motifs ont r\u00e9v\u00e9l\u00e9 une faible tol\u00e9rance \u00e0 l'emploi de catalyseur au cuivre, ainsi qu'\u00e0 des conditions sous haute temp\u00e9rature, le couplage d'Ullmann semblait compromis.

Un essai a n\u00e9anmoins \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9 afin de v\u00e9rifier l'incompatibilit\u00e9 suppos\u00e9e de cette m\u00e9thode. Le *N*-((4-(trifluorom\u00e9thyl)benzoyl)oxy)benzamide **126** a \u00e9t\u00e9 engag\u00e9 dans un couplage au sulfate de cuivre (II), en pr\u00e9sence de tri(isopropylsilyl)ac\u00e9tyl\u00e8ne brom\u00e9 et de phosphate de potassium. Malheureusement, cette m\u00e9thode n'a pas conduit \u00e0 la synth\u00e8se d'ynamide, et \u00e0 nouveau, la rupture de la liaison N-O a \u00e9t\u00e9 observ\u00e9e. L'acide carboxylique, issu du pr\u00e9curseur a \u00e9t\u00e9 isol\u00e9, ainsi que d'autres produits issus de la d\u00e9composition de l'amide engag\u00e9 (Sch\u00e9ma 125).



Sch\u00e9ma 125 : tentative de synth\u00e8se d'ynamide par un couplage d'Ullmann

Aucun autre amide n'a été soumis à ce mode opératoire, incompatible avec les précurseurs d'ynamide introduits. Mais nous avons persévéré et tenté d'obtenir ces molécules. L'autre méthode mise en jeu a suivi celle *via* l'obtention des énamides dichlorés, précurseurs d'ynamides. Même si celle-ci s'était avérée infructueuse pour les substrats précédents (cf. III.1.2, page 140), il était nécessaire de la mettre en application, afin de confirmer nos doutes.

Deuxième voie de synthèse : synthèse d'1,2-dichloroénamides.

Seuls les motifs *N*-((4-(trifluorométhyl)benzoyl)oxy) ont été étudiés, avant de poursuivre avec l'analogue di-nitro. A nouveau, la méthode s'est avérée inefficace. La température constituerait un paramètre crucial pour la synthèse de ces ynamides. La liaison N-O s'est encore brisée, probablement sous l'effet thermique. De même, de la dégradation est survenue, indiquant que cette méthode n'est toujours pas compatible avec la synthèse des ynamides (Schéma 126).

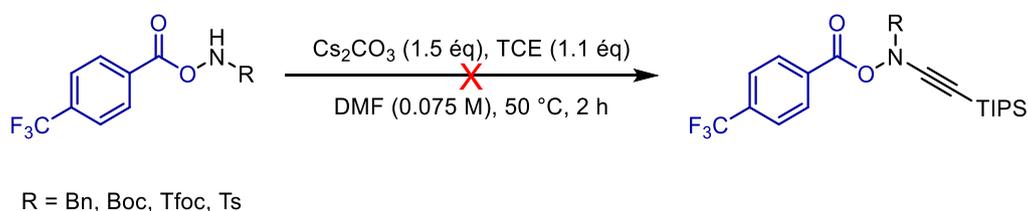


Schéma 126 : tentative de synthèse d'1,2-dichloroénamides

La dernière méthode qui n'avait pas encore été testée sur ces substrats concernait l'emploi des sels d'alcyne d'iodonium.

Troisième voie de synthèse : synthèse d'1,2-dichloroénamides.

Les sels d'iodonium manipulés ont été les mêmes que ceux décrits dans le chapitre III, paragraphe 2.1. (Figure 45).

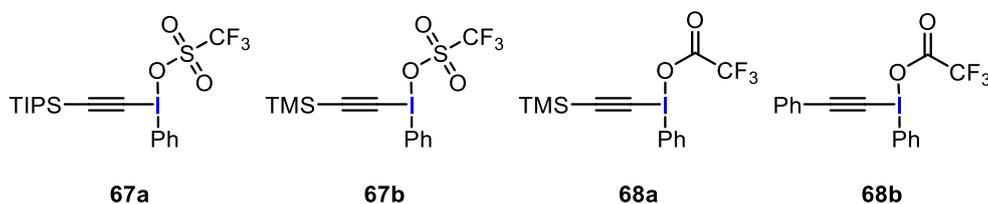


Figure 45 : Sels d'iodonium utilisés, et un nouveau triflate **67b**

Les premiers essais ont consisté à déceler si un ou plusieurs des amides synthétisés pouvaient permettre la synthèse des ynamides. Puis, nous aurions logiquement continué avec ces précurseurs afin de varier les types d'ynamides synthétisés.

Les premiers essais ont débuté avec l'hydroxylamine alkylé Bn (**126**), seul précurseur n'étant pas un « amide ». Malheureusement, quel que soit le sel utilisé, l'ynamine n'a pas été obtenue

(Schéma 127). De l'hydroxylamine de départ a été isolée à chaque essai, mais pas en intégralité, indiquant que celle-ci a réagi. Dès lors que le groupement introduit sur l'atome d'azote n'est pas un groupement protecteur électro-attracteur, peut être que l'ynamine formée pourrait être instable, et donc, une fois obtenu, elle se dégraderait dans le milieu. Les essais ont donc repris, en nous concentrant les précurseurs de type carbamate et tosylamide.

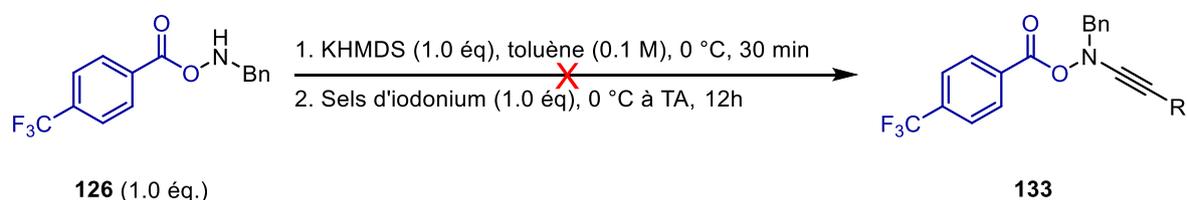


Schéma 127 : tentative de synthèse d'ynamide à partir de l'hydroxylamine **126**

Le tosyloxy ayant été notre groupement protecteur d'azote de prédilection dans le chapitre III sur les ferrocènes, le composé **127** a été le premier testé. Mais malheureusement, comme précédemment, l'ynamide n'a pas été synthétisé. Cependant, l'amide **127** a été isolé en majorité, ce qui pourrait indiquer un problème de réactivité de la part ce précurseur. L'amide, une fois déprotoné, par la présence du tosyloxy, est fortement stabilisé. Donc, celui-ci pourrait ne pas être suffisamment nucléophile pour réagir avec les sels d'iodonium. Les carbamates pourraient répondre à ces attentes, et la synthèse des ynamides à partir de ces précurseurs a été étudiée. Dans un premier temps, l'alcynylation à partir du trifluoroacétate de triméthylsilylphényliodonium **68a** a été mise en œuvre. Or, ce premier essai a été un échec (Schéma 128). Cela pourrait s'expliquer de plusieurs manières. D'abord, le groupement triméthylsilane (TMS) s'hydrolyserait facilement en milieu basique. Il se pourrait que l'ynamide, une fois formé, se déprotégerait ; puis l'éthynide résultant réagirait à nouveau sur l'iodonium, ou sur une molécule d'amide. Par ailleurs, l'iodonium trifluoroacétate, étant moins réactif qu'un analogue triflate,^[82] il pourrait ne pas réagir avec l'amide. Etant donné qu'une faible quantité du précurseur **129** a été isolée, il semble peu probable que cette deuxième hypothèse se soit réalisée. Si cela semblait indiquer que l'amide avait réagi, nous ne pouvions pas conclure sur la manière dont cela s'était produit.

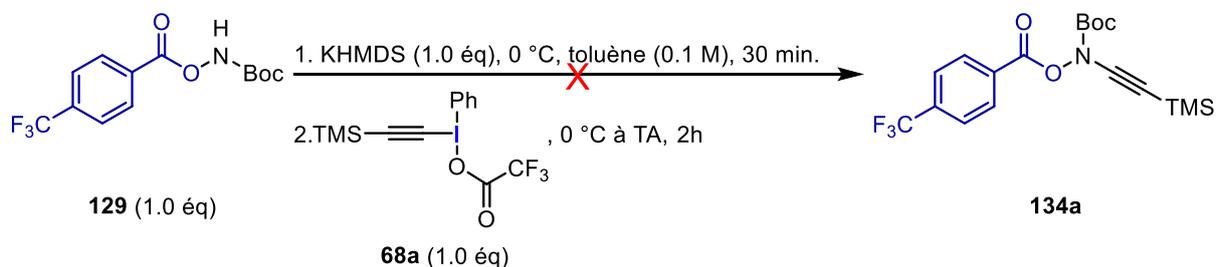


Schéma 128 : tentative de synthèse de l'ynamide à partir de **129**

Ainsi, un analogue triflate **68a**, comportant un groupement de type triisopropylsilane (TIPS), considéré plus robuste qu'un TMS vis-à-vis de conditions basiques, a été étudié. Et pour notre plus grand plaisir, l'ynamide **134a** a été obtenu. De plus, celui-ci était isolable, avec un rendement de 41 % après purification (Schéma 129).

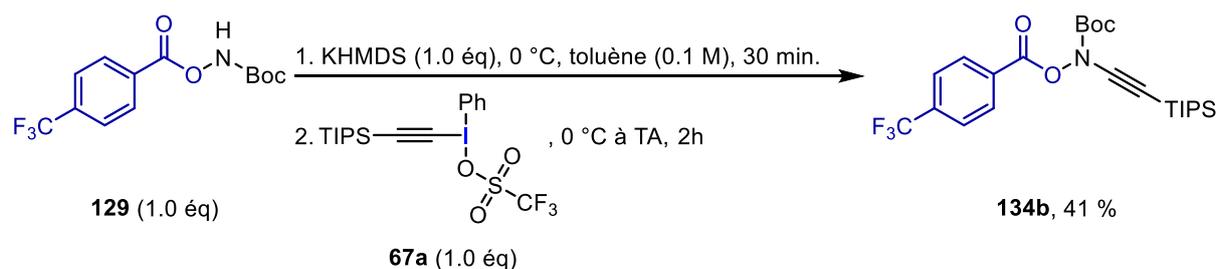
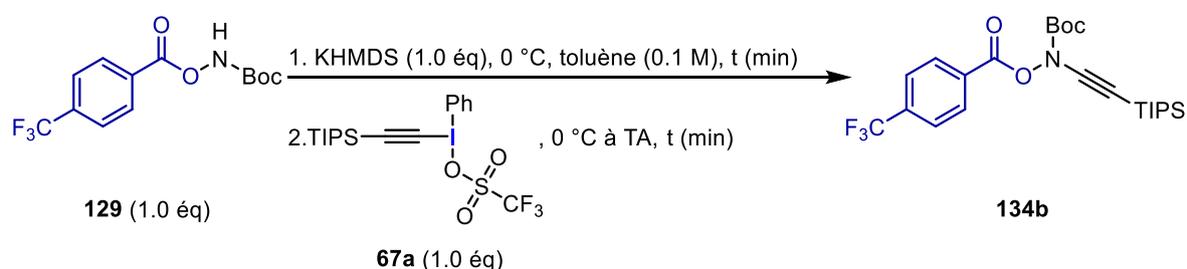


Schéma 129 : synthèse du tert-butyl ((4-(trifluorométhyl)benzoyl)oxy)((triisopropylsilyl)éthynyl)carbamate **134b**

Le rendement étant perfectible, une optimisation s'était imposée, en jouant sur les temps d'agitation et les équivalences. D'abord, la durée de l'étape de déprotonation a été modifiée, supposant que l'amide pourrait se décomposer au contact prolongé de la base. De même, celle de l'étape d'alcynylation a été considérée (Tableau 37). Le temps d'agitation de la première étape aurait peu d'influence sur le résultat final (entrées 1 & 3). Les rendements ont été similaires. Cependant, le temps d'agitation de la seconde étape influencerait le résultat final. Que la première réaction ait duré quinze ou trente minutes, (entrées 1 & 2 et entrées 3 & 4), le rendement a diminué pour un temps d'agitation rallongé. Cela pourrait être dû à une dégradation/déprotection de l'ynamide dans ces conditions basiques. Notons que l'ynamide vrai n'a pour autant jamais été obtenu lors de ces purifications. De même, l'entrée 3 a fourni un rendement sensiblement meilleur pour un temps d'agitation plus long. Il a donc fallu jouer avec les durées d'agitation afin de trouver un temps suffisamment long pour obtenir une synthèse optimale de l'ynamide, sans causer sa dégradation.



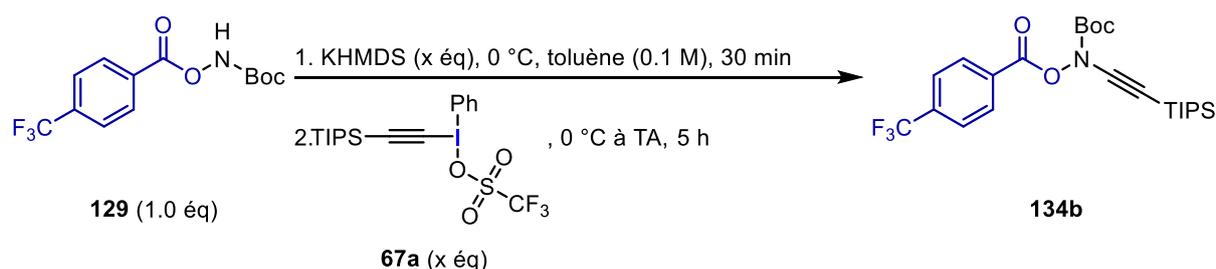
Entrée	Durée agitation 1.	Durée agitation 2.	Rendement 134b ^a
1	15 minutes	5 h	40 %
2	15 minutes	12 h	32 %
3	30 minutes	5 h	45 %
4	30 minutes	12 h	30 %

Conditions de réaction : 100mg d'amide **129** sont dissouts dans du toluène (0.1 M), puis le mélange réactionnel est agité à 0 °C. La base est ajoutée lentement à la solution, et après le temps d'agitation indiqué, le sel d'iodonium est introduit dans le milieu réactionnel et la réaction est laissée à l'agitation pendant le temps d'agitation indiqué. ^a Rendements isolés.

Tableau 37 : premières optimisations de la synthèse d'ynamide **134b**

Les conditions de l'entrée 3 du Tableau 37 ont été maintenues, car affiner davantage n'a pas été jugé productif pour le moment.

Il était primordial d'analyser ensuite l'influence des ratios entre les différents réactifs en présence sur le rendement (Tableau 38). Augmenter uniquement la quantité de base a résulté en une diminution du rendement (entrée 2). La base en excès pourrait réagir avec l'iodonium et donc empêcher celui-ci de déprotoner de manière plus efficace l'amide. Augmenter uniquement l'apport en iodonium (entrée 3) n'a eu que peu de conséquences sur le rendement final, aux alentours de 40 %. Même si la quantité d'amide déprotoné est inchangée, augmenter celle de sels aurait pu accroître le rendement. En effet, l'amide serait davantage en présence du sel, et donc plus propice à réagir avec celui-ci. Cela pourrait être dû au fait que la base ne réagirait pas entièrement avec l'amide. Par exemple KHMDS pourrait être hydrolysée et donc une certaine proportion d'amide, limitée, serait déprotonée. Ainsi, augmenter à la fois les ratios de base et de sels d'iodonium vis-à-vis de l'amide permettrait un meilleur résultat. Un léger excès de base et d'iodonium a donc été appliqué au carbamate **129** (entrée 4), et le rendement a été amélioré jusqu'à 54 %. Les conditions de l'entrée 5 ont été strictement les mêmes que pour l'entrée 4. A la différence que l'amide est mis uniquement en présence de l'iodonium, puis la base a été introduite dans le milieu. L'amide étant directement au contact de l'iodonium, une fois déprotoné, celui-ci pourrait directement réagir sur l'iode hypervalent et un meilleur rendement pourrait être observé.



Entr\u00e9e	Eq. KHMDS	Eq. Iodonium 67a	Rendement 134b ^a
1	1.0	1.0	45 %
2	1.2	1.0	35 %
3	1.0	1.5	42 %
4	1.2	1.2	54 %
5	1.2	1.2	51 % ^b
6	1.5	1.5	48 %
7	1.1	1.1	57 %
8	1.1	1.1	60 % ^c

Conditions de r\u00e9action : 100mg d'amide **129** sont dissouts dans du tolu\u00e8ne (0.1 M), puis le m\u00e9lange r\u00e9actionnel est agit\u00e9 \u00e0 0 \u00b0C. La base est ajout\u00e9e lentement \u00e0 la solution, et apr\u00e8s trente minutes d'agitation, le sel d'iodonium **67a** est introduit dans le milieu r\u00e9actionnel et la r\u00e9action est agit\u00e9e durant 5h. ^a Rendements isol\u00e9s. ^b L'iodonium est ajout\u00e9 avant la base. ^c La r\u00e9action est r\u00e9alis\u00e9e sur 500 mg d'amide.

Tableau 38 : variations des \u00e9quivalences de base et de sel d'iodonium **134b**

Cela n'a pas \u00e9t\u00e9 le cas, le rendement de 51 % est similaire aux conditions de l'entr\u00e9e 4. Alors, l'effet d'une augmentation plus importante des \u00e9quivalents de base et d'agent d'alkynylation

a été étudié (entrée 6) ; mais le rendement s'est amoindri. Cela se produirait à cause de la base en excès qui réagirait donc avec l'ynamide formé et entrainerait une diminution du rendement. Un excès plus modeste (1,1 vs. 1,5) a alors été essayé (entrée 7) et le rendement de l'ynamide **134b** est de 57 %, ce qui est satisfaisant. Afin de vérifier la reproductibilité de la réaction, celle-ci a été effectuée sur une quantité cinq fois plus importante d'amide, à l'échelle de 500 mg (entrée 8). Et l'ynamide a alors été isolé avec un rendement correct de 60%. Les différents essais reproduisant la réaction sur cette quantité ont toujours avoisiné les 60%, ce qui indique donc une bonne reproductibilité des conditions développées. Ce rendement était néanmoins perfectible. Une optimisation employant d'autres dérivés d'iode hypervalent comme par exemple l'utilisation d'alcynyl-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-one (**EBX**)^[23] ou bien de triflate d'alcynyl-dibenzothiophénium^[27] comme agents alcynylants serait à prendre en considération (Figure 46).

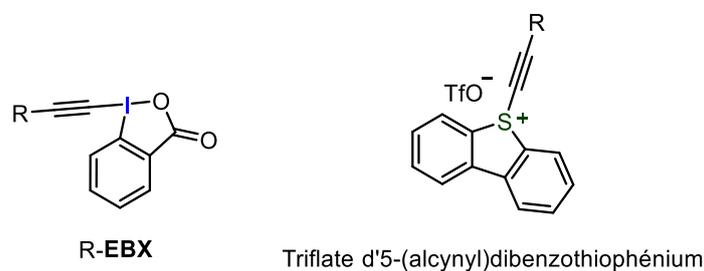
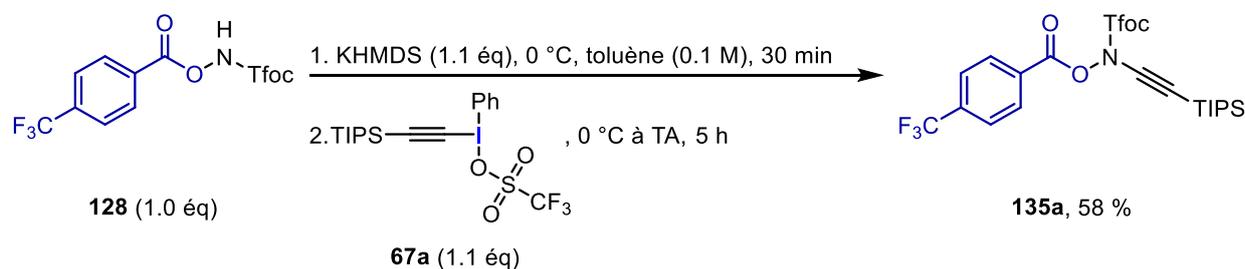


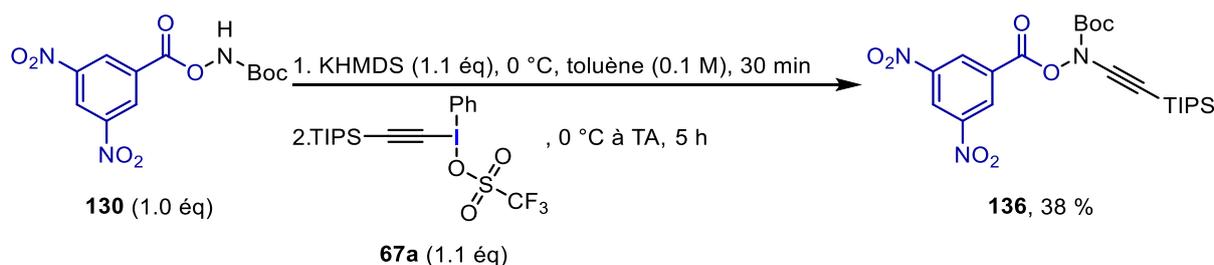
Figure 46 : autres agents d'alkynylations

Par manque de temps, ces agents alcynylants, n'ont pas été synthétisés ni testés. Mais à l'avenir, cela pourrait être très intéressant, et permettrait peut-être d'améliorer le rendement, mais également d'introduire des groupements variés sur l'ynamide.

Nous avons donc poursuivi la synthèse de ces ynamides particuliers en appliquant cette méthode aux autres ynamides carbamates. Dans un premier temps, l'ynamide 2,2,2-trifluoroéthylcarbamate (Tfoc) **135a** a été obtenu, avec un rendement de 58 % (Schéma 130).

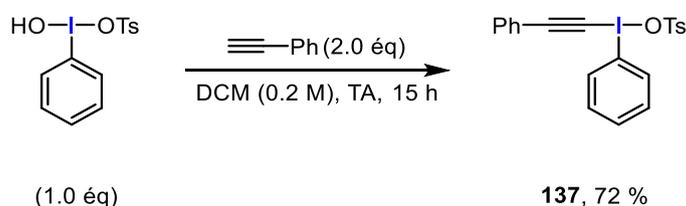
Schéma 130 : synthèse de 2,2,2-trifluoroéthyl ((4-(trifluorométhyl)benzoyl)oxy)((triisopropylsilyl)éthynyl)carbamate **135a**

Le dérivé di-nitro *N*-Boc **136** a également été obtenu, avec un rendement de 38 % (Schéma 131).

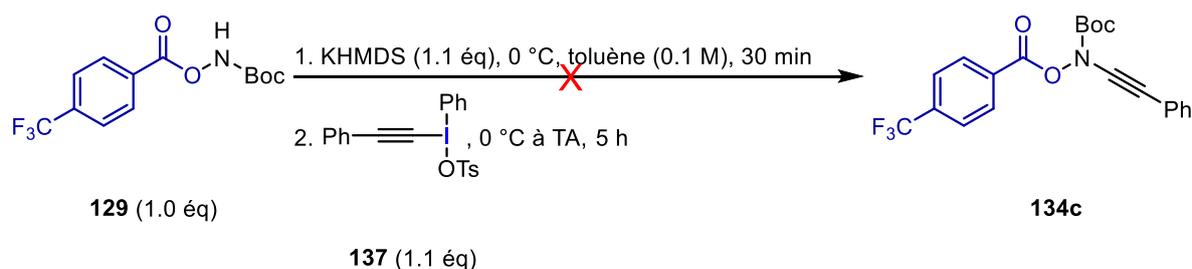
Schéma 131 : Synthèse du *tert*-butyl ((3,5-dinitrobenzoyl)oxy)((triisopropylsilyl)éthynyl)carbamate **136**

Afin de diversifier les différents ynamides synthétisés, et étant donné que les trifluoroacétates d'iodonium n'ont pas permis l'alcynylation des amides, nous avons poursuivi avec l'utilisation de triflate et également de tosylate. Le choix du tosylate a été motivé pour plusieurs raisons, la première a été la difficulté à obtenir l'analogue triflate de cet iodonium à partir des méthodes développées par Dixon.^[82] Cet iodonium est hautement réactif et il est indiqué dans les différents modes opératoires de la littérature qu'il est difficile d'obtenir de manière pure ce composé. La deuxième raison est que Dixon a indiqué une réactivité similaire entre le tosylate et le triflate. Le tosylate semblant plus facile à obtenir, nous nous sommes naturellement orientés vers cet iodonium.

Dans un premier temps, étant donné que l'introduction d'un phénylacétylène avec le trifluoroacétate n'a pas fonctionné, la synthèse de cet ynamide *via* un tosylate a été étudiée.^[118] Le tosylate de phényl(phényléthynyl)iodonium **137** a été conçu par réaction du phénylacétylène avec le réactif de Koser (Schéma 132), puis celui-ci a été amené à réagir avec les précurseurs d'ynamide.

Schéma 132 : synthèse du tosylate de phényl(phényléthynyl)iodonium **137**

Malheureusement, l'ynamide n'a pas été obtenu (Schéma 133). Et l'amide n'a pas été récupéré non plus, ce qui indique qu'il a réagi dans le milieu. Mais il était impossible de conclure si ces dégradations provenaient de l'instabilité de l'ynamide ou d'autres problèmes de réactivité inhérents à ces substrats.

Schéma 133 : Tentative de synthèse d'ynamide employant un tosylate d'alcynyliodonium **127**.

Nous avons alors essayé d'utiliser les ynamides déjà obtenus afin d'élargir la gamme de fonctionnalisations des ynamides.

Dans un premier temps, une déprotection des groupements silylés a été envisagée. Malheureusement, pour ce type d'ynamide, cela a été un échec (Schéma 134). Pas une trace d'ynamide vrai n'a été observée ni isolée, le brut réactionnel a indiqué un mélange complexe. Différents fragments issus de la coupure de la liaison N-O ont été obtenus après purification.

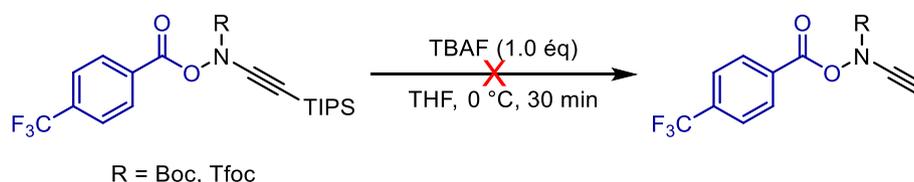
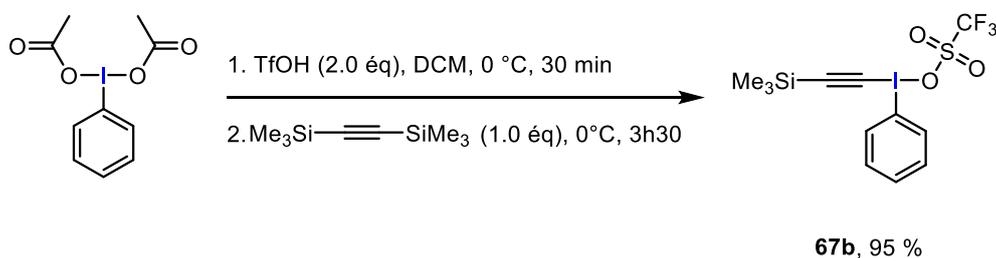
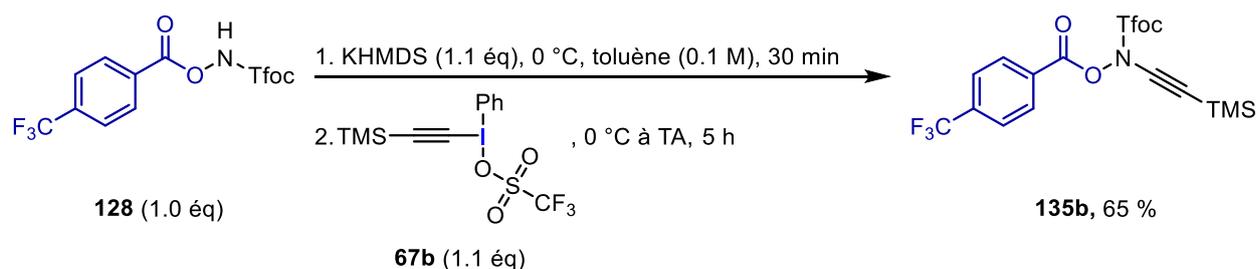


Schéma 134 : tentative de déprotection des groupements silylés

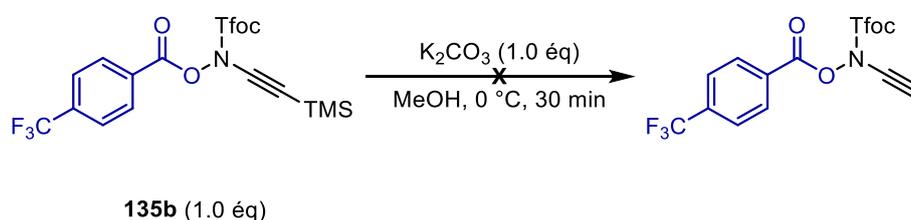
L'introduction d'un groupement TMS au lieu du TIPS, plus facile à déprotéger, a alors été ré-envisagée. En effet, la déprotection du triméthylsilyle ne nécessite pas obligatoirement l'emploi de fluorure, mais plutôt l'utilisation de carbonate de potassium dans le méthanol. Les triflates d'iodonium étant les sels les plus efficaces dans la synthèse d'ynamide, l'analogue triflate de **68a** a donc été synthétisé (Schéma 135). Celui-ci a été synthétisé *via* la méthode que nous avons adaptée dans le chapitre III page 74.

Schéma 135 : synthèse du triflate de phényl((triméthylsilyl)éthynyl) iodonium **67b**

La synthèse de l'ynamide *N*-Tfoc avec le sel de trifluoroacétate portant un TMS sur la triple liaison n'a pas marché, mais avec le triflate, c'est un succès, et l'ynamide **135b** a été isolé avec 65 % de rendement (Schéma 136).

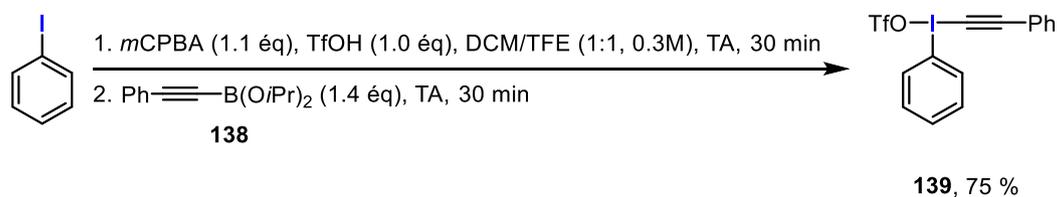


La déprotection de l'ynamide a ensuite été étudiée (Schéma 137). Malheureusement, l'ynamide vrai n'a pas été observé et seuls des fragments de l'amide ont été isolés, du groupement Tfoc et de l'acide carboxylique.



Une déprotection au TBAF a également été appliquée à **135b**, à 0 °C et à - 30 °C, de même pour K₂CO₃ à plus basse température. Dans chacun des cas, une dégradation de l'ynamide a été constatée, l'hydrolyse du Tfoc s'opérerait, et *in fine* l'ynamide se décomposerait.

D'autres ynamides ont été envisagés, afin d'ajouter à la palette des groupements fonctionnels variés mais également afin de contourner ce problème, notamment, grâce aux travaux approfondis de la professeure Olofsson sur la synthèse de composés à l'iode hypervalent. La professeure et son équipe ont mis au point une méthode de synthèse efficace d'agents alcynylants en 2012.^[119] Le principe consiste en une oxydation de l'iodoarène en conditions acides, puis l'iode hypervalent obtenu réagit sur l'alkynylboronate introduit pour finalement obtenir le triflate de phényl(phényléthynyl)iodonium **139** convoité avec un rendement de 75 % (Schéma 138).



Le boronate **138a** a été produit à partir du phénylacétylène *via* la méthode optimisée de Yasumoto *et al.*^[120] De la même manière, d'autres boronates ont été synthétisés, substitués par des groupements *n*-Bu (**138b**) et TMS (**138c**). Les sels d'iodonium correspondants n'ont

pas été mis au point à partir de ces boronates par faute de temps. Mais il est prévu de désilyler le boronate **138c**, puis d'obtenir le sel d'iodonium à partir de celui-ci puis de l'engager dans la synthèse de manière directe de l'ynamide vrai. Ces résultats ne sont pas détaillés ici car ils nécessiteraient encore une optimisation et leur réactivité n'ayant pas encore été testés, nous préférons nous focaliser sur les ynamides déjà obtenus.

Le triflate de phényl(phényléthynyl)iodonium **139** a donc été employé, en utilisant le mode opératoire développé. Mais seules des traces de ce qui ressemblerait à l'ynamide ont été isolées. Il est possible que cet iodonium soit davantage sensible aux conditions imposées. De plus, l'ynamide doit être purifié sur plaque préparative plusieurs fois afin de l'obtenir pur, et chaque purification a amené l'apparition de nouveaux produits, indiquant une dégradation progressive de l'ynamide. Mais ces résultats sont encourageants, et ne sont pas abandonnés. A ce stade quatre ynamides ont été obtenus ce qui nous a permis de nous intéresser à leur réactivité (Figure 47).

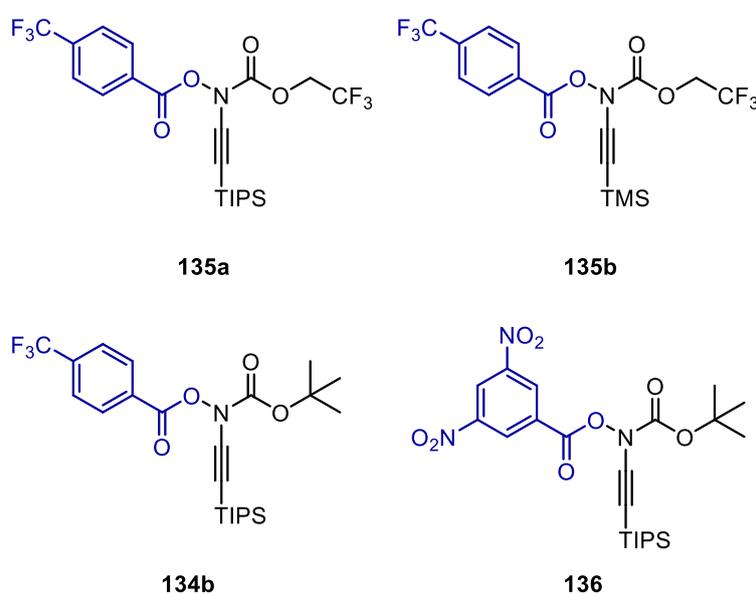


Figure 47 : ynamides synthétisés

De la même manière, si le radical se réarrangeait avant de réagir, un radical cétènimine serait généré dans le milieu, puis celui-ci serait amené à subir un SET. Dans ce cas, la nature du radical dépend du type de groupement en position terminale, **R** (Schéma 141). Dans notre étude, nous n'avons synthétisé que des ynamides silylés. Grâce à l'effet stabilisateur du silicium sur les anions en position *alpha*, il serait probable que le radical soit considéré à nouveau comme électrophile, et puisse réagir avec des espèces nucléophiles, ou des accepteurs de radicaux enrichis en électrons.

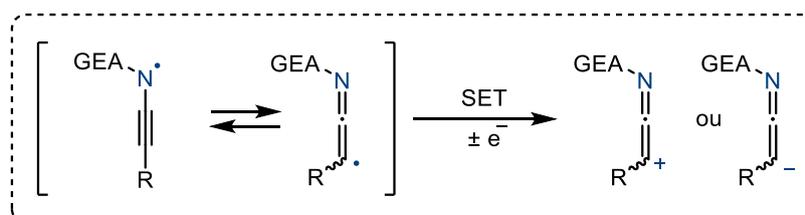


Schéma 141 : réarrangement et réactivité

Avant de mettre en place les différents essais, nous avons étudié plus en détails les différentes manières de générer un radical *N*-centré à partir d'un groupement *N*-((4-(trifluorométhyl)benzoyl)oxy) qui sont décrites dans la littérature.

2. Méthodes de générations du radical *N*-centrés.

Le groupe du professeur Yu s'est intéressé à la génération de radicaux *N*-centrés à partir de *N*-((4-(trifluorométhyl)benzoyl)oxy)amides ou *N*-((4-(cyano)benzoyl)oxy)amides. Il a mené différentes études selon le type d'amide employé dans différentes réactions.

En 2017, Qin *et al.* ont comparé les réactivités de différentes amides lors d'une réaction de di-amidation sur des accepteurs de radicaux enrichis (Schéma 142).^[121] Le radical est généré à partir de cyanobenzoyloxy-carbamate grâce à l'utilisation de *fac*-Ir(ppy)₃ comme catalyseur. Des LEDs blanches sont employées pour activer l'irridium. La fermeture du cycle est permise grâce un transfert d'électron d'un intermédiaire réactionnel vers le catalyseur et l'Ir(III) est régénéré. Le 2,2,2-trichloroéthyl (Troc) s'est avéré être le meilleur amide pour réagir sur le 4-méthylstyrène. Cela nous a donné des premières conditions de génération de radicaux, ainsi que quelques indications sur la réactivité des amidyles.

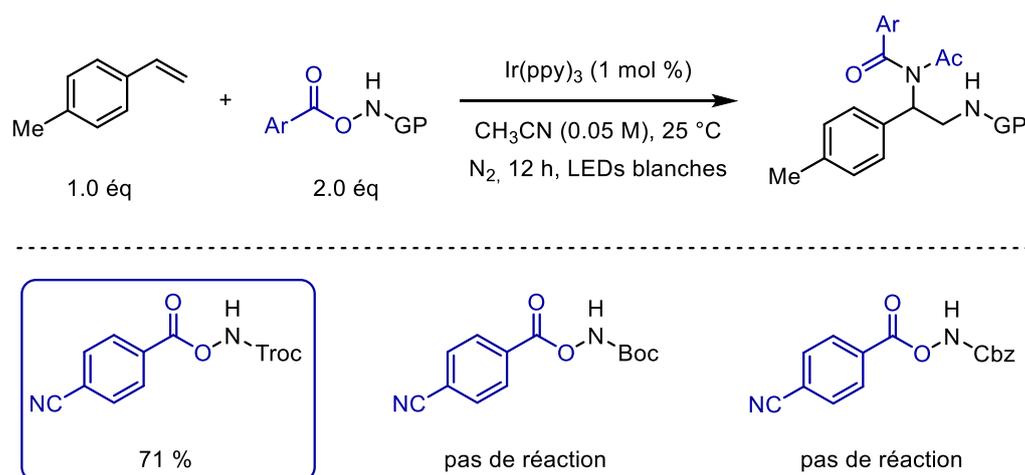
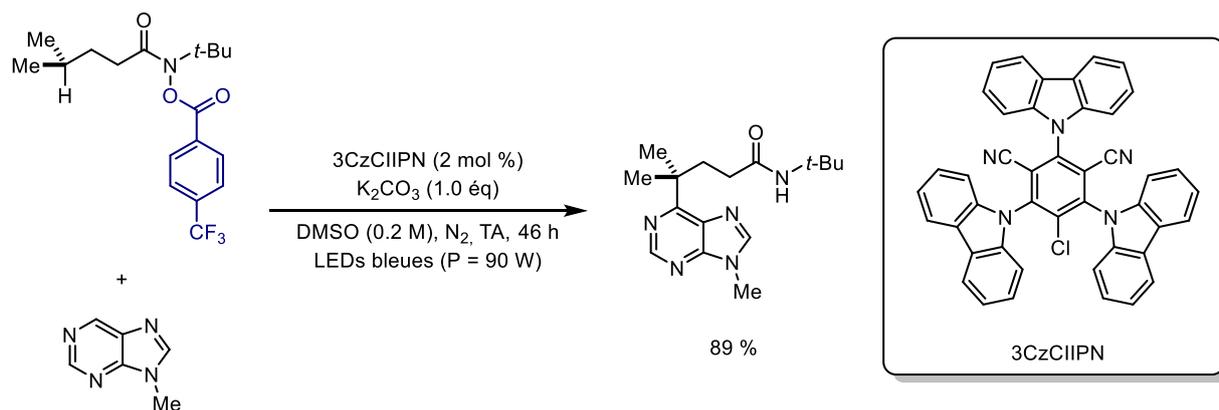


Schéma 142 : comparaison de la réactivité d'hydroxylamines dans une réaction de diamidation

Puis en 2018, une réaction similaire est développée, cette fois-ci en utilisant des trifluorométhylbenzoyloxycarbamate, identiques aux précurseurs d'ynamide que nous avons employés.^[122] Dans cette publication, le 2,2,2-trifluoroéthylcarbamate (Tfoc) est celui qui a permis d'obtenir les meilleurs résultats. Pour une réaction donnée, l'amide Tfoc aboutit à un rendement de 71 %, le groupement Boc, 23 %, et le Troc, inférieur à 10 %. Les accepteurs employés sont de type alcynes enrichis. Le radical est généré grâce à un autre catalyseur d'irridium, $\text{Ir}(t\text{-Buppy})_3$, en présence de LEDs blanches. A nouveau, la fermeture du cycle n'a pas nécessité d'additif, et un transfert d'électron d'un intermédiaire réactionnel vers le catalyseur régénère l'Ir(III).

Enfin, en 2019, Chen *et al.* ont mis au point une autre méthode de génération de radical *N*-centré amidyl appliqué à l'activation de liaison $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ (Schéma 143).^[123] Le catalyseur organique 2,4,6-tri(9*h*-carbazol-9-yl)-5-chloroiso-phthalonitrile (3CzCIIPN) est employé, et permet la génération du radical *N*-centré, qui réagit ensuite via un transfert d'hydrogène 1,5 (1,5 HAT). La rupture de la liaison $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ permet une activation de ce carbone, sous la forme d'un radical tertiaire, qui vient ensuite réagir sur un accepteur enrichi, un dérivé de la purine. La fermeture de cycle est permise grâce à la base, K_2CO_3 , via un transfert d'électrons de l'intermédiaire vers le catalyseur, puis déprotonation afin de réaromatiser la molécule finale. L'ajout de base permet cette réaromatisation, qui constitue le moteur de la réaction.

Schéma 143 : génération de radical *N*-centré, 1,5-HAT et addition sur hétéroatyles enrichis

Ainsi, nous avons en notre possession différentes méthodes (nature du catalyseur, du solvant et des additifs éventuels) pour synthétiser les radicaux *N*-centrés à partir de nos ynamides, ainsi que quelques indices quant à la réactivité des différentes espèces.

Même si nous avons formulé certaines hypothèses quant à leur réactivité, aucune piste n'est écartée. Il a donc fallu tester toutes les conditions possibles, sans nous brider, jusqu'à obtenir un résultat intéressant.

3. Discussions et résultats

Nous inspirant des différentes études à notre disposition, nous avons envisagé plusieurs cycles catalytiques photoredox (Schéma 144). Le photocatalyseur (PC) est dans un premier temps excité (PC^*). Puis, il réagirait avec l'ynamide, plus particulièrement le groupement RCOO afin de le réduire, et donc PC^* deviendrait $\text{PC}^{\bullet+}$ avant d'être réduit par un additif donneur d'électrons **A** (en bas à gauche). Mais, alternativement, le catalyseur photoexcité pourrait réagir avec un autre substrat **A** et donc PC^* deviendrait PC^{\bullet} et la fermeture du cycle serait permise par oxydation de PC^{\bullet} en PC (en bas à droite). Par exemple la réduction du groupement (benzoyl)oxy permettrait cette dernière étape. Dans les deux cas le radical *N*-centré serait effectivement formé, mais l'ordre des étapes et les espèces actives en jeu seraient différents. Il faut donc considérer les différents potentiels des catalyseurs mis à notre disposition, afin de choisir le meilleur possible.

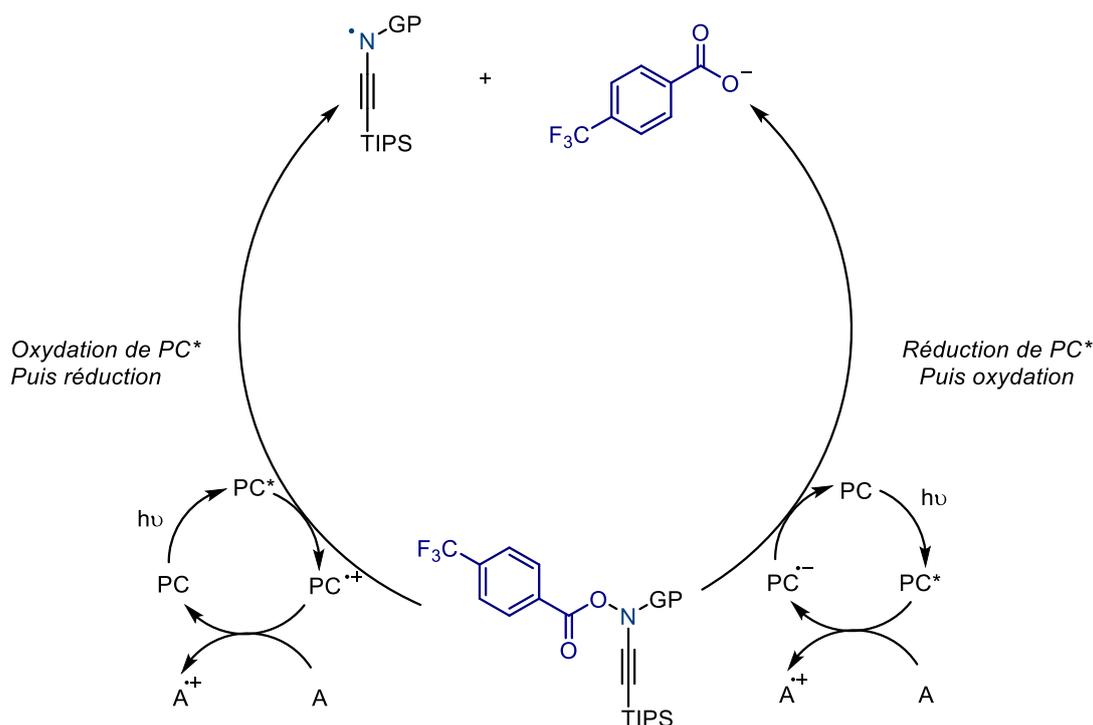


Schéma 144 : mécanismes possibles pour la génération du radical N-centré

Pour la majorité de nos tests, nous nous sommes focalisés sur une activation du radical par réduction du catalyseur photoexcité, le cycle de gauche.

Dans ce cas il faut prendre en considération le potentiel d'oxydation de ($PC^{•+}/PC^*$) (Tableau 39). Ces potentiels sont décrits dans la littérature et sont reportés dans ce tableau^[124-126]. Les catalyseurs de type 9-Mesityl-10-méthylacridinium ($Mes-Acr-Me^+$) et 9-Mesityl-10-phénylacridinium ($Mes-Acr-Ph^+$) ne peuvent pas être considérés pour une oxydation mais pour une réduction. Les autres catalyseurs peuvent être étudiés dans les différents cas. Dans un premier temps, l'utilisation de $Ir(ppy)_3$ n'est pas étudiée, car potentiellement trop réactif. Les autres catalyseurs sont employés et comparés dans ce paragraphe.

Photocatalyseur	$E_{1/2}(PC^{•+}/PC^*)$ [V]	$E_{1/2}(PC^*/PC^{•-})$ [V]
<i>fac</i> - $Ir(ppy)_3$	-1.73	+0.31
4CzIPN	-1.18	+1.43
$Ir(dtbbpy)(ppy)_2^+$	-0.96	+0.66
3CzCIIPN	-0.93	+1.56
$Ru(bpy)_3^+$	-0.81	+0.77
$Mes-Acr-Me^+$	/	+2.06
$Mes-Acr-Ph^+$	/	+1.68

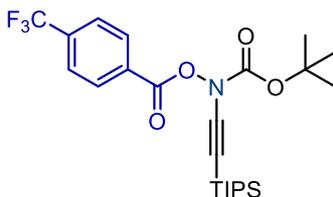
Les potentiels reportés sont en volt (V), et sont mesurés par rapport à l'ECS. Les potentiels ont tous été mesurés dans l'acétonitrile.

Tableau 39 : potentiels des catalyseurs reportés dans la littérature

Afin de clarifier la lecture de ce paragraphe, nous regroupons la réactivité des radicaux *N*-centrés selon le groupement attracteur introduit sur l'azote, *tert*-Butyl carbamate (**Boc**) ou 2,2,2-trifluoroéthylcarbamate (**Tfoc**). Cela nous permet également d'analyser l'influence de ces groupements sur les résultats des différentes réactions.

3.1. Réactivité des benzoyloxynes Boc

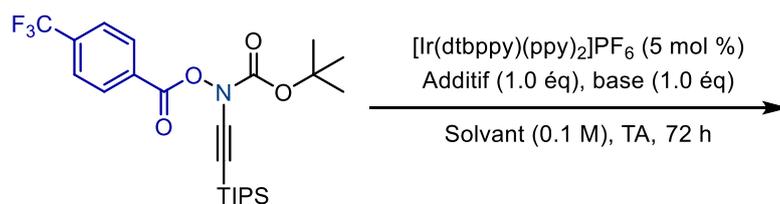
Dans un premier temps, nous nous sommes penchés sur l'ynamide *tert*-butyl ((4-(trifluorométhyl)benzoyl)oxy)((triisopropylsilyl)éthynyl)carbamate **134b** (Figure 48).



134b

Figure 48 : ynamide employé

Les premiers essais ont repris les méthodes de génération de radicaux *N*-centrés similaires à celles décrites dans la littérature, en commençant par un catalyseur à l'iridium (Tableau 40). Différents accepteurs de radicaux ont été employés, comme le styrène et le TEMPO. L'un après l'autre ont été testés (entrées 1 & 2), mais au bout de 72 h, aucune réaction n'a été observée, l'ynamide subsistait seul dans le milieu réactionnel. La combinaison de ces 2 espèces n'a pas non plus abouti (entrée 3). De même, varier les solvants n'a pas permis de générer le radical désiré (entrées 4 & 5). Cela pourrait venir du catalyseur, celui-ci une fois excité réagirait sur l'ynamide mais le cycle catalytique ne se terminerait pas, et donc l'iridium ne réagirait pas à nouveau avec l'ynamide. Introduire une base comme la triéthylamine ou le carbonate de potassium (entrées 6 & 7) aurait pu pallier ce problème. Là encore, ces conditions n'ont pas marché. Ces nouveaux ynamides sont des molécules singulières, et il semble qu'il ne faille pas nous restreindre quant aux conditions à employer.

**134b** (1.0 éq)

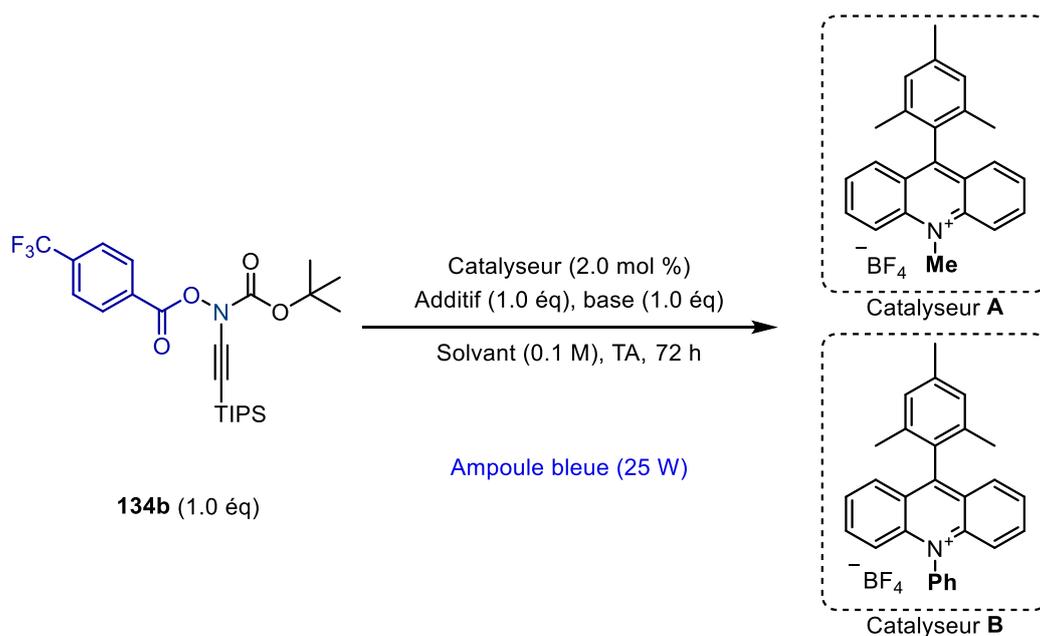
Ampoule bleue (25 W)

Entrée	Additif	Base	Solvant	Observations ^a
1	Styrène	--	Acétonitrile	Pas de réaction observée, ynamide seul
2	TEMPO	--	Acétonitrile	Pas de réaction observée, ynamide seul
3	Styrène & TEMPO	--	Acétonitrile	Pas de réaction observée, ynamide seul
4	Styrène	--	MeOH	Pas de réaction observée, ynamide seul
5	Styrène	--	DMSO	Pas de réaction observée, ynamide seul
6	Styrène	Et₃N	Acétonitrile	Pas de réaction observée, ynamide seul
7	Styrène	NaHCO₃	MeOH	Pas de réaction observée, ynamide seul

Conditions opératoires : dans un tube scellé sous N₂, 30 mg d'ynamide **134b** et 1 mg de catalyseur sont ajoutés, puis 0.5 mL de solvant préalablement dégazé. Le ou les additifs, et une base si cela est indiqué, sont introduits dans le milieu. Le tube est scellé et laissé à l'agitation sous irradiation pendant 72 h. ^aAnalyse ¹H RMN du brut réactionnel.

Tableau 40 : essais préliminaires sur l'ynamide **134b**.

D'autres catalyseurs ont été utilisés (Tableau 41). L'utilisation d'un catalyseur à base de ruthénium a été étudiée (entrée 1), ainsi que des catalyseurs organiques, le tétrafluoroborate de 9-Mesityl-10-méthylacridinium (Catalyseur **A**) (entrées 2 à 4) et le tétrafluoroborate de 9-Mesityl-10-phénylacridinium (Catalyseur **B**) (entrées 5 à 7). L'ajout de base a également été étudié en présence de ces catalyseurs. Malheureusement, aucune réaction n'a été observée.



Entrée	Catalyseur	Additif	Base	Solvant	Observations ^a
1	[Ru(dmbpy) ₃]PF ₆	Styrène	Et ₃ N	Acétonitrile	Pas de réaction observée, ynamide seul
2	A	Styrène	--	Acétonitrile	Pas de réaction observée, ynamide seul
3	A	Styrène	Et₃N	Acétonitrile	Pas de réaction observée, ynamide seul
4	A	Styrène	K₂CO₃	MeOH	Pas de réaction observée, ynamide seul
5	B	Styrène	--	Acétonitrile	Pas de réaction observée, ynamide seul
6	B	Styrène	Et₃N	Acétonitrile	Pas de réaction observée, ynamide seul
7	B	Styrène	K₂CO₃	MeOH	Pas de réaction observée, ynamide seul

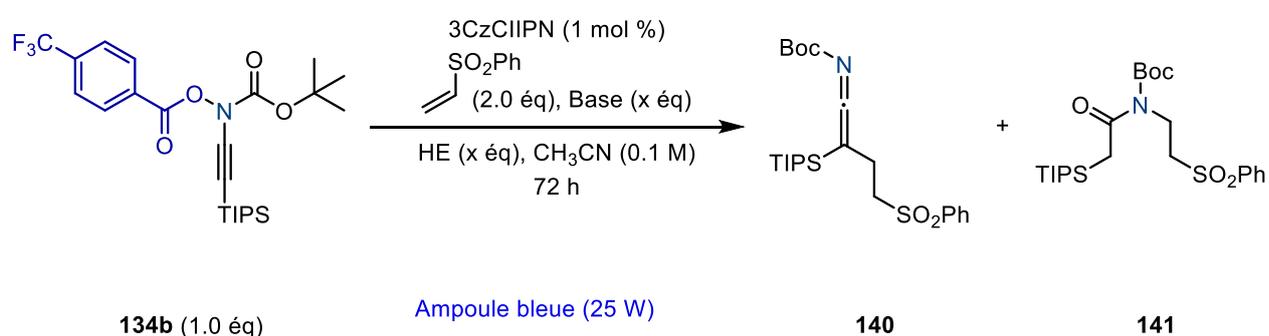
Conditions opératoires : dans un tube scellé sous N₂, 30 mg d'ynamide **134b** et 1 mg de catalyseur sont ajoutés, puis 0.5 mL de solvant préalablement dégazé. Le ou les additifs, et une base si cela est indiqué, sont introduits dans le milieu. Le tube est scellé et laissé à l'agitation sous irradiation pendant 72 h.^a Analyse ¹H RMN du brut réactionnel.

Tableau 41 : tests d'autres catalyseurs

L'utilisation d'autres catalyseurs décrits dans le Tableau 39, et également utilisé par Yu, a été par la suite envisagée. 3CzCIIPN et 4CzIPN ont été synthétisés^[124] et employés dans la suite de ce paragraphe.

L'étude a commencé par le catalyseur 3CzIIPN. L'accepteur étudié a été la phénylvinylsulfone, un accepteur appauvri en électrons (Tableau 42). Les premiers essais, en présence de base, n'ont pas donné de résultats (entrée 1 & 2). Alors, nous nous sommes demandés si un donneur

D'autres bases ont été également étudiées, et les ratios entre réactifs ont été modulés (Tableau 43). Augmenter la quantité de base sans additifs a résulté en une consommation totale de l'ynamide, et une petite quantité du produit d'addition est isolé (entrée 1). Combiner ces conditions avec l'ajout de HE a également permis d'isoler ce même produit, et un nouveau produit a été caractérisé (entrée 2). Celui-ci pourrait correspondre à l'addition du radical *N*-centré directement sur l'accepteur, et probablement, en présence de traces d'eau, l'hydratation de l'alcyne (entrée 2). Augmenter la quantité d'HE a eu pour conséquence une faible augmentation de la quantité de ce produit secondaire (entrée 3). Enfin, une autre base, DIPEA a été utilisée. L'ynamide n'a plus été observée dans le brut, cependant, aucun des produits n'a été isolé. La base pourrait réagir avec l'ynamide, qui se décomposerait et ainsi empêcher la réaction de celui-ci avec l'accepteur de radicaux (entrées 4 & 5)



Entr\u00e9e	Base	Eq. Base	Eq. HE	Observations ^a	Rendement 140/141^b
1	K ₂ CO ₃	2.0	/	Plus d'ynamide	8 %/traces
2	K ₂ CO ₃	2.0	1.0	Plus d'ynamide	10 %/3 %
3	K ₂ CO ₃	1.0	2.0	Plus d'ynamide	Traces/ 5 %
4	DIPEA	1.0	/	Plus d'ynamide	--/--
5	DIPEA	1.0	1.0	Plus d'ynamide	--/--

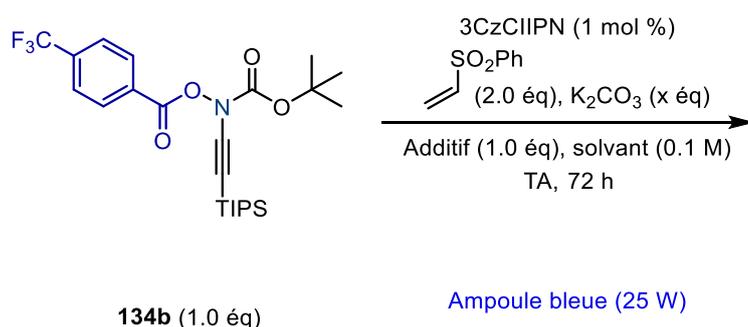
Conditions op\u00e9ratoires : dans un tube scell\u00e9 sous N₂, 30 mg d'ynamide **134b** et 1 mg de catalyseur sont ajout\u00e9s, puis 0.5 mL de solvant pr\u00e9alablement d\u00e9gaz\u00e9. Le ou les additifs, et une base si cela est indiqu\u00e9, sont introduits dans le milieu. Le tube est scell\u00e9 et laiss\u00e9 \u00e0 l'agitation sous irradiation pendant 72 h.^a Analyse ¹H RMN du brut r\u00e9actionnel.^b Rendements isol\u00e9s.

Tableau 43 : variations des quantit\u00e9s de base et d'HE

Les diff\u00e9rentes analyses ¹H RMN des bruts r\u00e9actionnels \u00e9taient surprenantes, car seuls quelques mol\u00e9cules semblaient pr\u00e9sentes, mais lors des purifications, nous n'isolons qu'une infime quantit\u00e9 des produits attendus. Nous avons voulu tester d'autres conditions r\u00e9actionnelles, car nous nous sommes demand\u00e9s si celles mises en place n'entra\u00eenent pas \u00e9galement des r\u00e9actions secondaires non d\u00e9sir\u00e9es avec le radical. Ainsi, celui-ci ne pourrait pas r\u00e9agir convenablement avec les esp\u00e8ces en pr\u00e9sence, ce qui expliquerait les faibles rendements. \u00c9tant donn\u00e9 que la g\u00e9n\u00e9ration du radical *N*-centr\u00e9 a \u00e9t\u00e9 ex\u00e9cut\u00e9e sans utilisation d'HE et en augmentant les quantit\u00e9s de base, nous avons test\u00e9 d'autres donneurs d'hydrures

et bases. Il était primordial de trouver des conditions optimales de générations du radical *N*-centré, compatibles avec son addition sur les accepteurs.

Le DABCO a été employé, à la fois comme base et également comme donneur d'électrons pour permettre la fermeture du cycle catalytique. Malheureusement, l'utilisation de celui-ci, quel que soit la quantité de base introduite (entrées 1 & 3) et le solvant (entrée 2 & 4) n'a pas permis la génération du radical *N*-centré à partir de l'ynamide (Tableau 44). Nous nous sommes demandés si le DABCO ne réagissait pas de manière préférentielle avec le catalyseur et la base, empêchant ainsi toute réaction avec l'ynamide. Un test sans DABCO a été réalisé (entrée 5) aucune réaction n'a été observée.

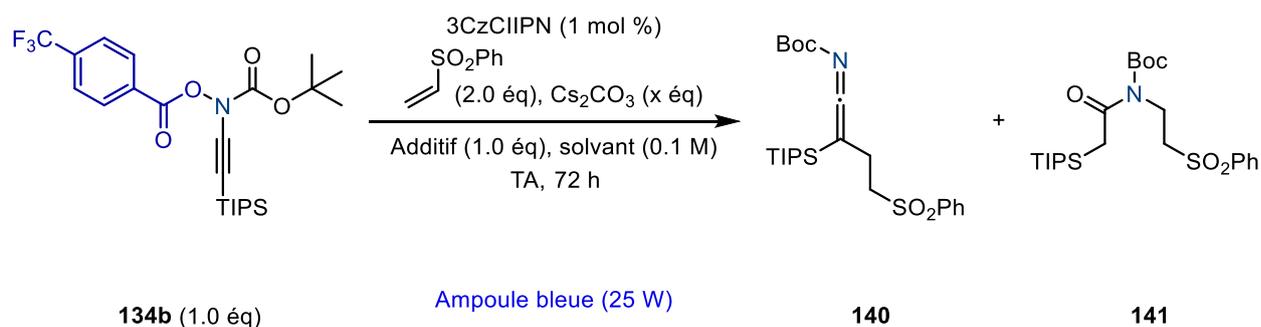


Entrée	Eq. Base	Additif	Solvant	Observations ^a
1	1.0	DABCO	Acétonitrile	Pas de réaction observée, ynamide seul
2	1.0	DABCO	Toluène	Pas de réaction observée, ynamide seul
3	4.0	DABCO	Acétonitrile	Pas de réaction observée, ynamide seul
4	4.0	DABCO	Toluène	Pas de réaction observée, ynamide seul
5	4.0	--	Acétonitrile	Pas de réaction observée, ynamide seul

Conditions opératoires : dans un tube scellé sous N₂, 30 mg d'ynamide **134b** et 1 mg de catalyseur sont ajoutés, puis 0.5 mL de solvant préalablement dégazé. Le ou les additifs, et une base si cela est indiqué, sont introduits dans le milieu. Le tube est scellé et laissé à l'agitation sous irradiation pendant 72 h .^a Analyse ¹H RMN du brut réactionnel.

Tableau 44 : variations des additifs et équivalents de bases

Etant donné que la solubilité du potassium de carbonate jouerait aussi un rôle quant au bon déroulement de la réaction, nous avons privilégié l'utilisation du carbonate de césium, Cs₂CO₃ (Tableau 45). Même si la génération du radical a pu se réaliser sans DABCO (entrée 1 & 2) ou avec (entrée 3 & 4), les rendements ont toujours été très modestes. Les conditions seraient optimales pour générer le radical *N*-centré mais pas suffisamment pour permettre une bonne réactivité de celui-ci dans le milieu.

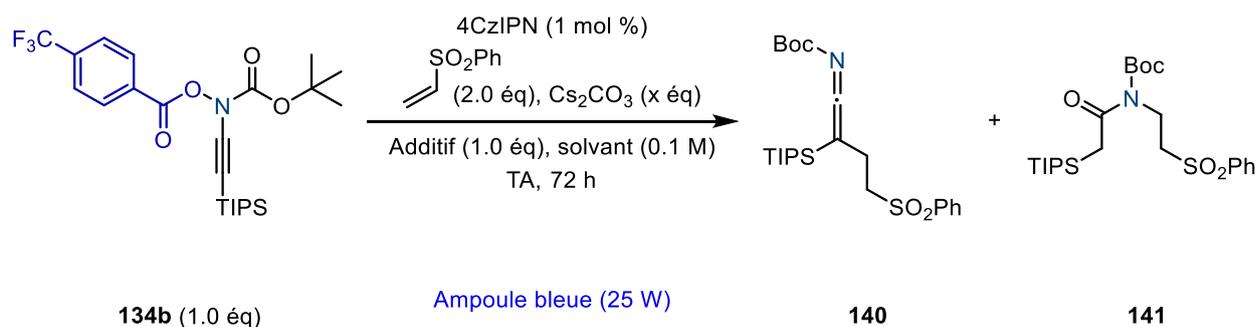


Entrée	Eq. Base	Additif	Solvant	Observations ^a	Rendement 140/141 ^b
1	1.0	-	Acétonitrile	Pas de réaction observée, ynamide seul	--/--
2	4.0	-	Acétonitrile	Plus d'ynamide	11 %/traces
3	4.0	-	Toluène	Plus d'ynamide	10 %/--
4	4.0	DABCO	Acétonitrile	Plus d'ynamide	5 %/traces
5	4.0	DABCO	Toluène	Plus d'ynamide	6 %/5 %

Conditions opératoires : dans un tube scellé sous N_2 , 30 mg d'ynamide **134b** et 1 mg de catalyseur sont ajoutés, puis 0.5 mL de solvant préalablement dégazé. Le ou les additifs, et une base si cela est indiqué, sont introduits, et le tube est scellé et laissé à l'agitation sous irradiation pendant 72 h.^a Analyse ^1H RMN du brut réactionnel. ^b Rendements isolés.

Tableau 45 : utilisation de Cs_2CO_3

Nous avons voulu tester d'autres catalyseurs afin de voir si cela exerçait une influence sur le rendement de la réaction, plus particulièrement le 4CzIPN, décrit dans le Tableau 39. Le potentiel d'oxydation du catalyseur excité est plus bas que celui de 3CzIIPN. Ainsi, il serait potentiellement plus réactif, et permettrait de générer plus rapidement le radical *N*-centré et ainsi lui permettre de s'engager directement avec l'accepteur sans avoir le temps de réagir d'une autre manière. Quelques essais ont été exécutés (Tableau 46). L'utilisation de ce catalyseur a légèrement amélioré le rendement de la réaction (entrées 1 & 2). Nous avons continué d'utiliser ce catalyseur dans la suite des essais. L'utilisation de l'acétonitrile comme solvant (entrée 1) a donné lieu à des rendements légèrement meilleurs qu'en présence de toluène (entrée 2). De même, même s'il nous semblait prématuré de conclure quant au choix optimal du solvant précédemment, nous avons privilégié l'acétonitrile qui est le solvant le plus généralement utilisé dans les réactions de photocatalyse.

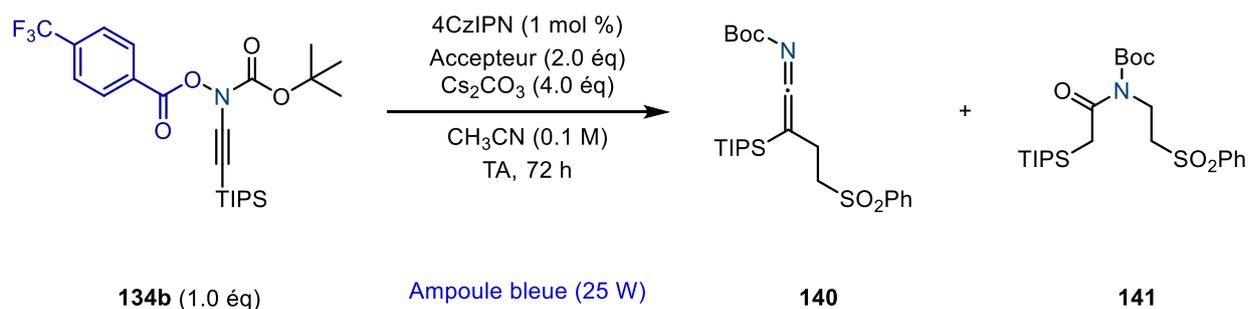


Entrée	Eq. Base	Additif	Solvant	Observations ^a	Rendement 140/141 ^b
1	4.0	--	Acétonitrile	Plus d'ynamide	12 %/5%
2	4.0	--	Toluène	Plus d'ynamide	7 %/ traces

Conditions opératoires : dans un tube scellé sous N₂, 30 mg d'ynamide **134b** et 1 mg de catalyseur sont ajoutés, puis 0.5 mL de solvant préalablement dégazé. Le ou les additifs, et une base si cela est indiqué, sont introduits dans le milieu. Le tube est scellé et laissé à l'agitation sous irradiation pendant 72 h. ^a Analyse ¹H RMN du brut réactionnel. ^b Rendements isolés.

Tableau 46 : utilisation du 4CzIPN

Nous nous sommes également demandé si l'accepteur de type vinyl sulfone, appauvri en électrons, ne posait pas un problème pour la suite de l'étude, et nous avons comparé différents accepteurs (Tableau 47). Les conditions de génération du radical *N*-centré ont été conservées, mais malheureusement, mis à part la sulfone utilisée précédemment, aucune autre addition du radical n'a été observé, sur aucun des autres accepteurs. Le styrène (entrée 2) n'étant pas appauvri en électrons, nous avons espéré avoir un résultat encourageant, cela n'a pas été le cas. En ce qui concerne l'acrylate d'éthyle et l'acrylonitrile (entrées 3 & 4), étant des accepteurs plutôt appauvris en électrons, cela concorderait avec le fait qu'aucune réaction n'ait été attendue.



Entrée	Accepteur	Observations ^a	Rendement 140/141 ^b
1	Phénylvinylsulfone	Plus d'ynamide	12 %/5%
2	Styrène	Plus d'ynamide	--/--
3	Acrylate d'éthyle	Plus d'ynamide	--/--
4	Acrylonitrile	Plus d'ynamide	--/--

Conditions opératoires : dans un tube scellé sous N₂, 30 mg d'ynamide **134b** et 1 mg de catalyseur sont ajoutés, puis 0.5 mL de solvant préalablement dégazé. Le ou les additifs, et une base si cela est indiqué, sont introduits dans le milieu. Le tube est scellé et laissé à l'agitation sous irradiation pendant 72 h.^a Analyse ¹H RMN du brut réactionnel. ^b Rendements isolés.

Tableau 47 : utilisation d'autres accepteurs

Nous avons donc repris les essais avec l'accepteur sulfone. Cependant, il était surprenant d'observer en analyse ¹H RMN un brut comportant seulement quelques produits, et de n'isoler que de faibles quantités de composés. Nous nous sommes demandés si les composés ne s'hydrolysaient pas lors des purifications, ou des traitements, expliquant les rendements faibles. Ainsi, pour la suite de l'étude, nous avons décidé de suivre l'avancement des réactions par rendement ¹H RMN, afin de vérifier si le problème provenait de la purification ou non. Nous avons utilisé comme étalon interne le 1,3,5-triméthoxybenzène (Figure 49).

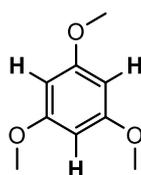
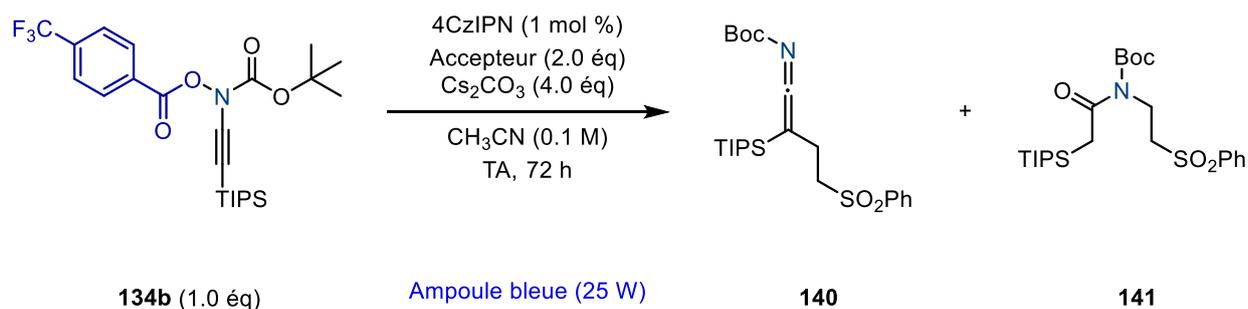


Figure 49 : 1,3,5-triméthoxybenzène

Une solution d'étalon dans du chloroforme deutéré a été préparée, de manière à comparer un équivalent de 1,3,5-triméthoxybenzène par équivalent d'ynamide. Ainsi, nous avons pu calculer le rendement RMN des produits formés. Nous avons choisi les paires de protons caractéristiques des CH₂ de nos composés, ensemble, étant donné que nous avons des mélanges. Nous avons comparé l'intégrations des signaux de ces CH₂ avec ceux des 3 liaisons C-H, et par une règle de 3, les rendements ont été calculés et reportés dans les tableaux suivants. Ainsi, nous avons la confirmation que peu de produits se sont formés au cours de la réaction, et que l'addition de DABCO n'a pas d'influence sur le rendement final de la réaction.



Entrée	Accepteur	Eq. Accepteur	Additifs	Rendements (140+141) ^a
1	Phénylvinylsulfone	2.0	--	26 %
2	Phénylvinylsulfone	2.0	DABCO	23 %
3	Styrène	2.0	--	Pas de produit d'addition
4	Styrène	2.0	DABCO	Pas de produit d'addition
5	Phénylvinylsulfone	1.0	--	23 %

Conditions opératoires : dans un tube scellé sous N₂, 30 mg d'ynamide **134b** et 1 mg de catalyseur sont ajoutés, puis 0.5 mL de solvant préalablement dégazé. Le ou les additifs, et une base si cela est indiqué, sont introduits, et le tube est scellé et laissé à l'agitation sous irradiation pendant 72 h. ^a Rendements ¹H RMN

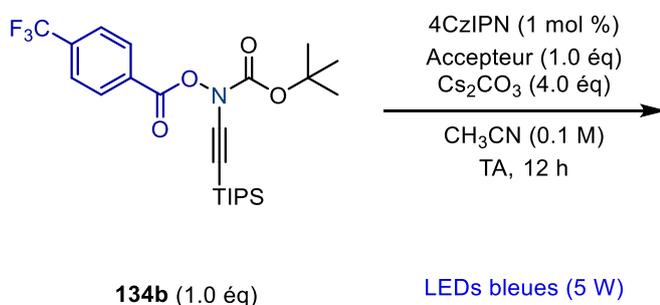
Tableau 48 : rendements ¹H RMN

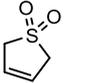
Nous avons voulu suivre la réaction par ¹H RMN afin de voir au bout de combien de temps l'ynamide était consommé. Ainsi, au bout d'une heure, l'ynamide n'est plus observé dans le brut réactionnel. Le radical généré très rapidement, réagirait de manière incontrôlée, ce qui expliquerait que peu de composé ait été formé. Notre objectif précédent était une génération rapide du radical afin d'éviter des réactions secondaires. Or, cela pourrait justement constituer le problème majeur, et une génération rapide et incontrôlée engendrerait une multitude de réactions secondaires non désirées.

Si nous pouvions générer le radical de manière plus lente et contrôlée, alors le rendement pourrait s'améliorer. Un des premiers paramètres à prendre en compte est la puissance de la lampe. Nous avons changé les ampoules bleues de puissance 23W pour une bande LED bleue, de puissance cinq fois plus faible. Une irradiation moins puissante permettrait une excitation moins efficace du catalyseur et donc une génération du radical plus lente. De la même manière, un essai a été réalisé avec une bande LED bleue, combinée à l'utilisation d'un pousse-seringue afin d'ajouter sur 5 h l'ynamide. Avec ou sans pousse seringue, les résultats sont similaires, et le rendement semble légèrement meilleur, avec un rendement ¹H NMR avoisinant les 30%. Nous avons conservé l'utilisation de LEDs bleues, mais n'avons pas poursuivi avec le pousse-seringue.

Nous avons essayé d'autres accepteurs avec cette nouvelle méthode pour voir si la génération plus contrôlée du radical influençait le résultat de la réaction (Tableau 49). Mais le radical n'a

pas réussi à s'additionner sur les accepteurs à sa disposition. Qu'il ne soit pas particulièrement appauvri (entrée 1), ou plus enrichi (entrée 2). De la même manière, l'utilisation d'un styrène riche en électrons a permis de mettre en évidence qu'une polymérisation photocatalytique du 4-méthoxystyrène était possible. Malheureusement, ceci n'était pas utile dans le cadre de notre projet (entrée 3). Un styrène appauvri en électrons n'a pas permis l'accès à un produit intéressant (entrée 4).



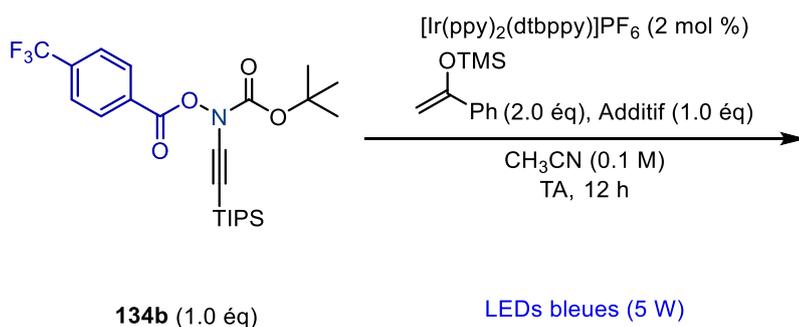
Entrée	Accepteur	Produit d'addition ^a
1	 Butadiène sulfone	Aucun
2	 1,4-diméthoxybut-2-yne	Aucun
3	4-méthoxystyrène	Réaction du styrène sur lui même
4	4-(trifluorométhyl)styrène	Aucun

Conditions opératoires : dans un tube scellé sous N₂, 30 mg d'ynamide **134b** et 1 mg de catalyseur sont ajoutés, puis 0.5 mL de solvant préalablement dégazé. Le ou les additifs, et Cs₂CO₃ si cela est indiqué, sont introduits dans le milieu. Le tube est scellé et laissé à l'agitation sous irradiation pendant 12 h. ^a Analyse du brut réactionnel par ¹H RMN

Tableau 49 : tests de différents accepteurs

Finalement, après de nombreux essais, nous avons dû nous rendre à l'évidence, ces conditions n'étaient pas optimales pour permettre à la fois la génération du radical et une réactivité contrôlée de celui-ci.

Nous avons donc décidé de changer de stratégie, et de réintroduire des catalyseurs à l'iridium, Ir(dtbbpy)(ppy)₂⁺ et Ir(ppy)₃. Des accepteurs enrichis en électrons ont été envisagés, car il semblerait que la réactivité du radical dépende également des partenaires introduits. Et étant donné que le radical serait électrophile d'après nos hypothèses, et les faibles rendements obtenus sur des accepteurs électrophiles, nous avons opté pour des accepteurs de radicaux enrichis en électrons. Des premiers essais sans base, avec ou sans additifs ont été menés (Tableau 50). Aucune réaction n'a été observée, et cela pourrait être dû à l'absence de base, nécessaire pour régénérer le catalyseur dans le milieu.



Entrée	Additif	Observations ^a
1	--	Pas de réaction observée, ynamide seul
2	1,4-cyclohexadiène	Pas de réaction observée, ynamide seul
3	HE	Pas de réaction observée, ynamide seul

Conditions opératoires : dans un tube scellé sous N_2 , 30 mg d'ynamide **134b** et 1 mg de catalyseur sont ajoutés, puis 0.5 mL de solvant préalablement dégazé. Le ou les additifs, et une base si cela est indiqué, sont introduits, et le tube est scellé et laissé à l'agitation sous irradiation pendant 12 h. ^a Analyse du brut réactionnel par ^1H RMN

Tableau 50 : nouveaux essais avec l'iridium

L'Ir(ppy)₃ est le catalyseur photoredox possédant le potentiel d'oxydation le plus bas, et serait donc le plus réactif après photoexcitation. Nous l'avons écarté, car pensions qu'il pourrait réagir autrement qu'avec l'ynamide. Mais étant dans une impasse, et ayant mis un point d'honneur à ne jamais négliger aucune piste, nous avons décidé de l'introduire dans l'étude.

Dans la littérature, l'irradiation privilégiée pour ce catalyseur est l'utilisation de LEDs blanches, quant à Ir(dtbbpy)(ppy)₂⁺, les LEDs bleues sont employées. Nous avons réalisé des spectres d'absorbance de ces deux catalyseurs. Or, ces spectres d'absorbance sont identiques, et il ne fallait pas se restreindre à l'utilisation de LEDs blanches. Ainsi, différentes expériences ont été exécutées. Comme observé précédemment, la réaction n'a pas fonctionné en l'absence de base (entrées 1, 2 & 3). L'ajout de celle-ci en présence de différents additifs a effectivement permis de consommer l'ynamide, mais malheureusement, le radical, s'il est formé, n'a pas réussi à s'additionner sur les différents accepteurs en présence (entrée 4, 5 & 6). La consommation de l'ynamide s'est également produite sous irradiation de lumière bleue (entrée 7).

3.2. Réactivité de l'yne *N*-((4-(trifluorométhyl)benzoyl)oxy)Tfoc

L'ynamide **135a** est employé dans la suite des expériences (Figure 50).

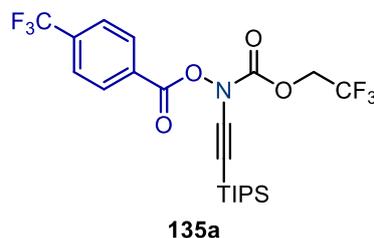
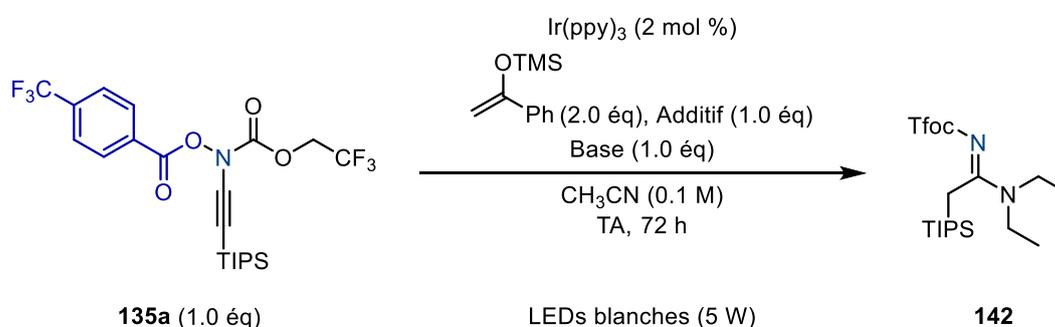


Figure 50 : ynamide employé

Les premiers tests utilisant $\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbppy})^+$ n'ont pas abouti, et seuls ceux avec $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ sont décrits dans ce paragraphe afin d'alléger la lecture de celui-ci. Ces essais ont fourni des résultats intéressants (Tableau 52).



Entrée	Base	Additif	Observations ^a	Rendement 142 ^b
1	--	--	Ynamide restant, mais pas de produit d'addition	--
2	--	1,4-cyclohexadiène	Ynamide restant, mais pas de produit d'addition	--
3	--	HE	Ynamide restant, mais pas de produit d'addition	--
4	Et₃N	--	Ynamide restant	25 %
5	Et ₃ N	1,4-cyclohexadiène	Ynamide restant, et produit isolé	20 %
6	Et₃N^b	1,4-cyclohexadiène	Plus d'ynamide, et produit isolé	35 %

Conditions opératoires : dans un tube scellé sous N₂, 30 mg d'ynamide **135a** et 1 mg de catalyseur sont ajoutés, puis 0.5 mL de solvant préalablement dégazé. Le ou les additifs, et une base si cela est indiqué, sont introduits, et le tube est scellé et laissé à l'agitation sous irradiation pendant 12 h. ^a Analyse du brut réactionnel par ¹H RMN. ^b Utilisation de LEDs bleues.

Tableau 52 : essais préliminaires et résultats

Si sans base, les expériences n'ont pas conduit à des produits d'addition (entrées 1, 2 & 3), dès l'ajout de triéthylamine, un produit inédit a été isolé. Cette amidine **142**, correspond à l'addition d'un motif diéthylamine qui proviendrait de la triéthylamine. Ces différents résultats nous ont également indiqué que pour une même réaction (entrées 5 & 6), l'avancement de la réaction est meilleur lorsque le mélange réactionnel est irradié par des LEDs bleues. Ainsi, nous les avons choisies comme source d'irradiation dans la suite de l'étude.

Nous avons tenté de rationaliser le mécanisme de formation de l'amidine **142** (Schéma 145). Sans triéthylamine, la réaction n'a pas fonctionné. La base jouerait forcément un rôle central, et permettrait au cycle catalytique de fonctionner correctement. La « rotation » du cycle catalytique nécessiterait l'ajout d'une base, en quelque sorte sacrificielle, afin d'obtenir le renouvellement du catalyseur. Deux hypothèses mécanistiques s'offrent à nous.

Etudions le cycle de gauche. Après excitation du catalyseur PC en PC*, l'ynamide pourrait oxyder PC en PC⁺, puis une étape de réduction du catalyseur est nécessaire afin d'obtenir PC. Et₃N permettrait donc de fermer le cycle et la « rotation » de celui-ci est impossible sans cette base. Pour le cycle de droite, la triéthylamine permettrait une réduction directe du catalyseur photoexcité. PC^{•-} réagirait ensuite sur l'ynamide et serait oxydé en PC, puis à nouveau réintroduit dans le milieu, et la « rotation » du cycle catalytique serait permise.

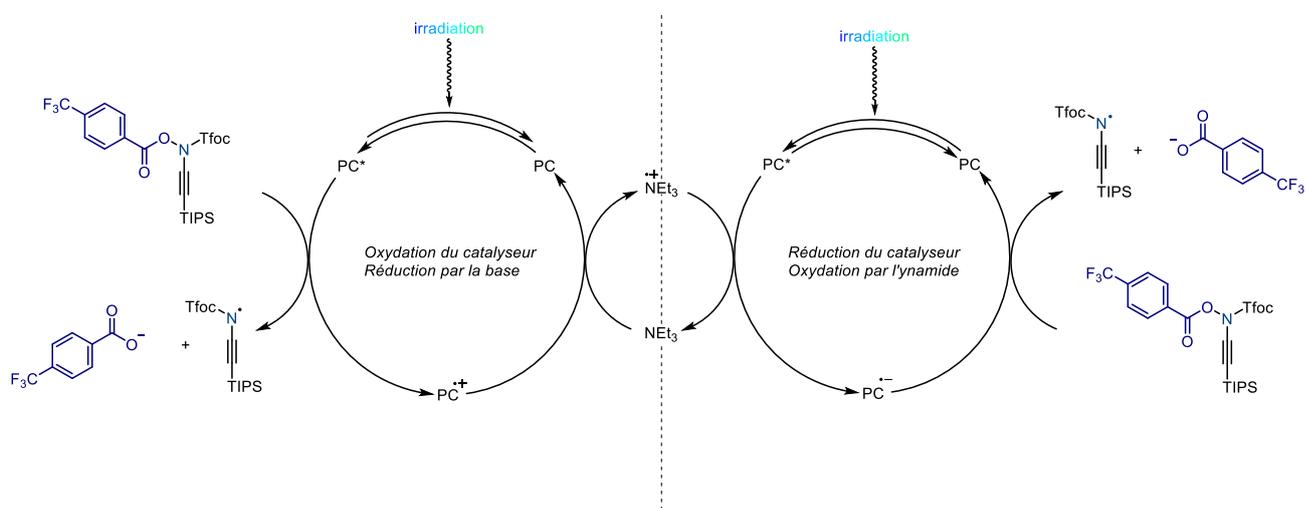


Schéma 145 : proposition d'un cycle catalytique

Reprenons les données du Tableau 39 (Tableau 53). Les mêmes conditions furent mises en place avec les deux catalyseurs d'irridium, Ir(dtbbpy)(ppy)₂⁺ et Ir(ppy)₃. Or, pour ce premier catalyseur, aucun résultat n'est observé, et l'ynamide reste dans le milieu inerte.

Dans un premier temps, la différence de potentiel d'oxydation du catalyseur photoexcité de l'Ir(ppy)₃ est nettement supérieur à celui de l'autre PC (-1.73 V vs. -0.96 V). Alors, pour des mêmes conditions, la réaction serait limitée par le potentiel d'oxydation de l'Ir. Pour l'Ir(ppy)₃, le potentiel est suffisamment bas pour réduire le (benzoyl)oxy, ce qui n'est pas le

cas de l'Ir(dtbbpy)(ppy)₂. Le cycle catalytique commencerait par la réduction de l'ynamide, puis la triéthylamine permettrait de fermer le cycle catalytique, et ainsi, le cycle de gauche du Schéma 145 serait le mécanisme correct.

Mais si le catalyseur, une fois photoexcité, n'est pas en mesure de pouvoir réduire l'ynamide, alors il a la possibilité d'oxyder la triéthylamine. Si l'on compare les potentiels de réduction des photocatalyseurs excités, $E_{1/2}(PC^*/PC^{\bullet-})$, Ir(dtbbpy)(ppy)₂ serait plus à même de réagir avec la triéthylamine (+0.66 V vs. +0.31 V). Supposons que cette étape se produise pour les deux catalyseurs, de la même manière, l'Ir(ppy)₃ présente un potentiel d'oxydation beaucoup plus bas (-2.19 V vs. -1.51 V). Et il se pourrait que le potentiel d'oxydation de l'Ir(dtbbpy)(ppy)₂ ne soit pas suffisamment bas pour générer le radical *N*-centré, et donc bloquer également le cycle catalytique à cette étape.

Photocatalyseur	$E_{1/2}(PC^{*+}/PC^*)$ [V]	$E_{1/2}(PC^{*+}/PC)$ [V]	$E_{1/2}(PC^*/PC^{\bullet-})$ [V]	$E_{1/2}(PC/PC^{\bullet-})$ [V]
<i>fac</i> -Ir(ppy) ₃	-1.73	+0.77	+0.31	-2.19
Ir(dtbbpy)(ppy) ₂ ⁺	-0.96	+1.21	+0.66	-1.51

Tableau 53 : comparaison des potentiels des catalyseurs à l'iridium utilisés

Même si nous ne sommes pas en mesure de pouvoir affirmer avec exactitude quel cycle photocatalytique est effectif dans cette réaction, une fois les radicaux formés, nous avons pu proposer une rationalisation de la formation du produit **142**. (Schéma 146).

Ainsi, le radical *N*-centré se réarrangerait en céténimine, avec la formation d'un radical vinylique (**II**). Puis ce radical réagirait sur la triéthylamine par H-abstraction, et ainsi obtenir la céténimine ainsi que l'ammonium (**III**). Il se pourrait aussi que Et₃N⁺ soit déprotoné par le carboxylate (ArCOO⁻) issu de la réduction de l'ynamide. De la même manière, la céténimine (**III**) se formerait par H-abstraction d'espèces protiques, comme 1,4-CHD ou l'HE. Puis, l'hydrolyse de l'ammonium amènerait à la génération de diméthylamine dans le milieu (**IV**). Et ce nucléophile réagirait sur le carbone électrophile de la céténimine, puis par prototropie, **142** serait obtenu.

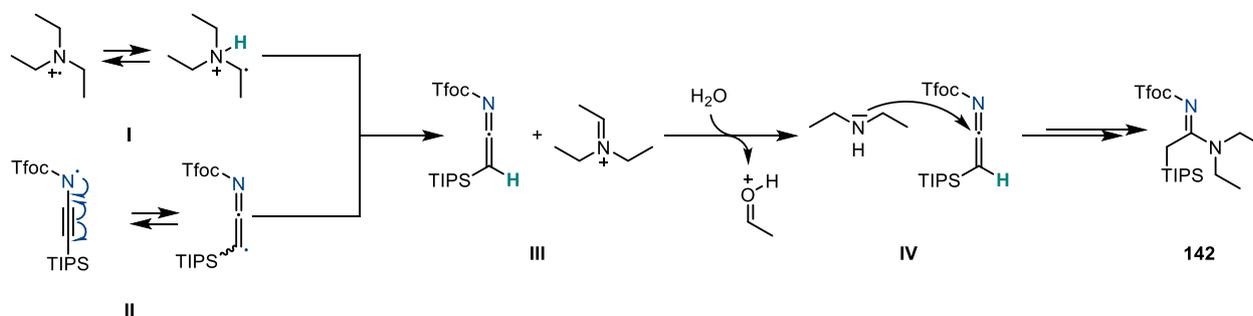
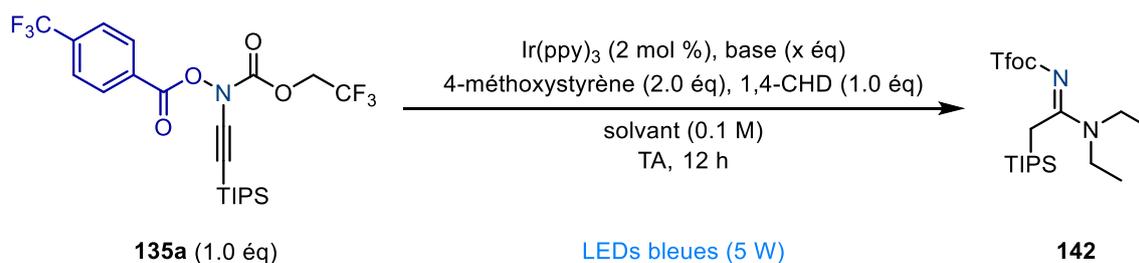


Schéma 146 : proposition de mécanisme

disposition de la céténimine (Tableau 55). Un essai avec le carbonate de potassium, couplé à l'utilisation d'1,4-CHD permettrait au cycle catalytique d'être opérationnel et donc une génération efficace de la céténimine, sans triéthylamine (entrée 1). Ainsi, le radical *N*-centré, ou la céténimine radicalaire ou céténimine, serait généré dans le milieu et réagirait avec l'accepteur. Mais cela n'a pas fonctionné, l'ynamide a bien été consommé mais n'a pas semblé réagir avec quoique ce soit, et donc, cela a engendré sa décomposition. En présence de Et₃N (entrée 2), c'est le même produit d'addition isolé, **142**, avec un rendement similaire au précédent, de 32 %.



Entrée	Base	Eq. Base	Solvant	Observations ^a	Rendement 142 ^b
1	K₂CO₃	2.0	DMF	Plus d'ynamide, mais pas de produit d'addition observé	--
2	Et₃N	1.0	CH₃CN	Plus d'ynamide, mais pas de produit d'addition observé	32 %

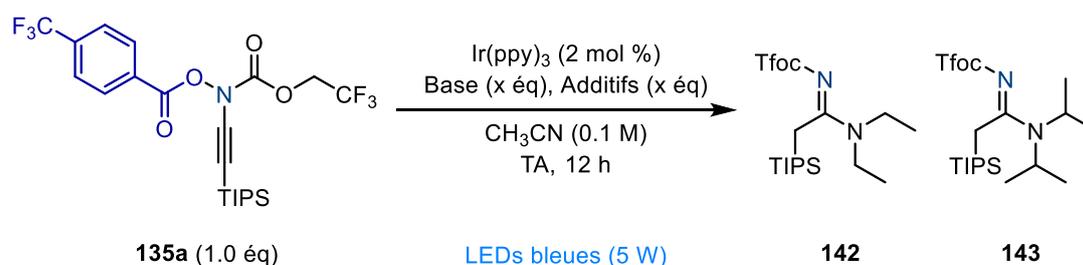
Conditions opératoires : dans un tube scellé sous N₂, 30 mg d'ynamide **135a** et 1 mg de catalyseur sont ajoutés, puis 0.5 mL de solvant préalablement dégazé. Le ou les additifs, et une base si cela est indiqué, sont introduits, et le tube est scellé, et laissé à l'agitation sous irradiation pendant 12 h. ^a Analyse du brut réactionnel par ¹H RMN. ^b Rendements isolés.

Tableau 55 : essais avec 4-méthoxystyrène

Alors, un problème a été soulevé au niveau de la réactivité du radical *N*-centré. En effet, ces espèces sont fortement instables, et il semblerait qu'un réarrangement en céténimine radicalaire serait inévitable. De la même manière, une question se pose quant au temps de vie de ce radical dans le milieu. Le radical vinylique, potentiellement très réactif, pourrait capter un hydrogène très facilement et, rapidement, seule la céténimine existerait dans le milieu.

Avant de tester d'autres accepteurs ou bases, quelques tests ont été effectués afin de rationaliser le mécanisme de la formation de la céténimine. Ainsi, différents essais ont été mis en œuvre dans la suite de l'étude (Tableau 56). Un premier essai sans 1,4-CHD a été effectué (entrée 1). L'ajout de cet additif ne devrait pas être indispensable à la réalisation de la réaction, en effet, la céténimine capterait un proton sur la triéthylamine par exemple, ou bien, par le biais du solvant, l'acétonitrile. De même, la triéthylamine pourrait également décrocher un hydrure du 1,4-CHD, et même si cette étape permettrait la rotation du cycle (par formation

de benzène), elle n'est pas indispensable, et ceci entrerait en compétition avec la génération de la diéthylamine. Et en effet, la réaction a déjà fonctionné sans donneur d'hydrure. De la même manière, l'action de la DIPEA a été comparée avec et sans 1,4-CHD (entrées 2 & 3). Le rendement était presque deux fois supérieur sans 1,4-CHD, mais légèrement inférieur en comparaison avec la triéthylamine. Puis, le nucléophile que nous supposons se former *in situ*, la diisopropylamine (DIPA), a été introduit directement (entrée 4). Dans ces conditions aussi le produit d'addition a été obtenu. Ce résultat nous a indiqué qu'il est possible d'ajouter divers nucléophiles azotés dans cette réaction, sans forcément qu'une amine tertiaire soit présente. Puis, l'action de la DIPEA et de la Et₃N ont été comparées conjointement (entrée 5). Ces deux bases étaient donc en compétition dans le milieu, et ce résultat serait en mesure de donner comme information laquelle est plus à même de réagir comme nucléophile, et donc d'empêcher d'autres réactions sur la céténimine. Le rendement global est resté similaire, avec un léger avantage au nucléophile issu de la triéthylamine qui serait générée préférentiellement ou constituerait un meilleur nucléophile, ce qui semble logique d'un point de vue stérique.



Entr\u00e9e	Base	Eq. Base	Additifs (x \u00e9q)	Rendement 142/143 ^a
1	Et ₃ N	1.0	/	65 %/--
2	DIPEA	1.0	1,4-CHD	--/35 %
3	DIPEA	1.0	/	--/61%
4	DIPA	1.0	/	--/55 %
5	Et₃N + DIPEA	1.0 chacune	/	30%/25%

Conditions op\u00e9ratoires : dans un tube scell\u00e9 sous N₂, 30 mg d'ynamide **135a** et 1 mg de catalyseur sont ajout\u00e9s, puis 0.5 mL de solvant pr\u00e9alablement d\u00e9gaz\u00e9. Le ou les additifs, et une base si cela est indiqu\u00e9, sont introduits, et le tube est scell\u00e9, et laiss\u00e9 \u00e0 l'agitation sous irradiation pendant 12 h. ^a Rendements isol\u00e9s.

Tableau 56 : essais avec et sans additifs

Des essais suppl\u00e9mentaires ont \u00e9t\u00e9 conduits en pr\u00e9sence de TEMPO afin de voir si un interm\u00e9diaire radicalaire pouvait \u00eatre identifi\u00e9 et pi\u00e9g\u00e9 (Tableau 57). Trois essais ont \u00e9t\u00e9 r\u00e9alis\u00e9s, avec trois bases diff\u00e9rentes, afin de comparer \u00e0 nouveau leur action, et la nature des sous-produits \u00e9ventuellement isol\u00e9s (entr\u00e9es 1, 2 & 3). Le produit majoritaire obtenu pour chacun de ces essais ne correspondait pas \u00e0 ce qui s'apparenterait \u00e0 la r\u00e9action d'un radical

issu de l'ynamide avec le TEMPO. En effet le TEMPO se retrouve sur la position centrale et non sur l'azote ou le carbone terminal de la céténimine. Cela indiquerait que le radical céténimine capterait directement un hydrogène puis réagirait comme une céténimine. Ou bien, que le produit issu de la réaction entre le TEMPO et le radical est instable, et donc il n'est pas isolé. Nous avons supposé que cette réaction devrait fonctionner sans l'utilisation de base, voire que le produit **144** serait obtenu avec un meilleur rendement. Cette expérience a été réalisée (entrée 4), et, effectivement, le produit **144** a été obtenu avec un rendement de 70 %.



Entrée	Base	Eq. Base	Additifs (x éq)	Rendement 142/143/144 ^a
1	Et₃N	1.0	TEMPO (2.0 éq)	31 %/--/49 %
2	DIPEA	1.0	TEMPO (2.0 éq)	25 %/--/47%
3	DIPA	1.0	TEMPO (2.0 éq)	--/9 %/47 %
4	/	/	TEMPO (2.0 éq)	--/--/70%

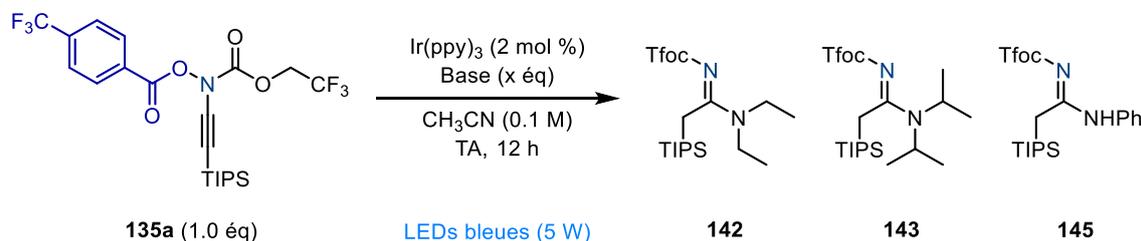
Conditions opératoires : dans un tube scellé sous N₂, 30 mg d'ynamide **135a** et 1 mg de catalyseur sont ajoutés, puis 0.5 mL de solvant préalablement dégazé. Le ou les additifs, et une base si cela est indiqué, sont introduits dans le milieu, et le tube est scellé, et laissé à l'agitation sous irradiation pendant 72 h. ^a Rendements isolés.

Tableau 57 : essais en présence de TEMPO

En ce qui concerne le mécanisme de cette réaction, celui-ci est toujours en cours d'étude et des expériences complémentaires sont nécessaire avant de nous prononcer précisément sur celui-ci.

D'autres nucléophiles ont été testés afin de comparer leur activité, à commencer par l'aniline (Tableau 58). Dans un premier temps, l'aniline a été employée en présence de triéthylamine et de DIPEA, et pour des mêmes conditions, le produit d'addition de l'aniline a été uniquement obtenu pour le DIPEA, contrairement à la triéthylamine (entrées 1 & 2). La DIPEA serait suffisamment efficace pour permettre la « rotation » du cycle, mais pas suffisamment nucléophile pour rentrer en compétition avec l'aniline (cf. Entrée 5, Tableau 56, page 191). Ainsi, nous avons joué avec les équivalences (entrées 2 à 4), afin d'observer si la réaction entre la diisopropylamine formée *in situ* entrerait en compétition avec l'addition de l'aniline. Or, pour un excès de DIPEA, le produit d'addition de l'amine secondaire a été isolé de manière majoritaire (35%, entrée 4). L'aniline seule pourrait également réagir sur la céténimine. Etant

donné que deux équivalents d'aniline ont été introduits, un équivalent d'aniline pourrait réagir sur la céténimine obtenue, tandis qu'une autre molécule d'aniline permettrait la rotation du cycle catalytique. Dans ce cas le composé **145** est isolé avec 51% de rendement (entrée 5).



Entr\u00e9e	Base	Eq. Base	Nucl\u00e9ophile (x \u00e9q)	Rendements 142/143/145^a
1	Et ₃ N	1.0	PhNH ₂ (2.0 \u00e9q)	24 %/--/38 %
2	DIPEA	1.0	PhNH₂ (2.0 \u00e9q)	--/--/55%
3	DIPEA	1.0	PhNH ₂ (1.0 \u00e9q)	--/--/45 %
4	DIPEA	2.0	PhNH ₂ (1.0 \u00e9q)	--/ 35 %/25 %
5	/	/	PhNH ₂ (2.0 \u00e9q)	--/--/51 %

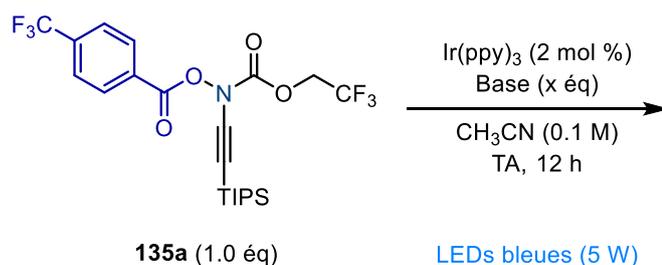
Conditions op\u00e9ratoires : dans un tube scell\u00e9 sous N₂, 30 mg d'ynamide **135a** et 1 mg de catalyseur sont ajout\u00e9s, puis 0.5 mL de solvant pr\u00e9alablement d\u00e9gaz\u00e9. Le ou les additifs, et une base si cela est indiqu\u00e9, sont introduits, et le tube est scell\u00e9, et laiss\u00e9 \u00e0 l'agitation sous irradiation pendant 72 h. ^a Rendements isol\u00e9s.

Tableau 58 : utilisation de l'aniline

Si des nucl\u00e9ophiles ne sont pas introduits dans le m\u00e9lange r\u00e9actionnel, alors il semblerait que la c\u00e9t\u00e9nimine ne puisse pas r\u00e9agir dans le milieu et finit par s'hydrolyser ou se d\u00e9composer. Ainsi, il faudrait trouver des bases, azot\u00e9es par exemple, qui permettent la « rotation » du cycle catalytique, sans pour autant r\u00e9agir sur la c\u00e9t\u00e9nimine et, en parall\u00e8le, trouver des accepteurs de radicaux suffisamment enrichis en \u00e9lectrons pour que la r\u00e9action entre le radical et ceux-ci soit favoris\u00e9e, y compris des r\u00e9actions de cycloaddition entre la c\u00e9t\u00e9nimine et l'accepteur introduit.

Diff\u00e9rents essais ont \u00e9t\u00e9 mis ex\u00e9cut\u00e9s en pr\u00e9sence de bases encombr\u00e9es, afin de v\u00e9rifier que la consommation de l'ynamide \u00e9tait totale, sans pour autant observer de produit d'addition non d\u00e9sir\u00e9 (Tableau 59). La *N,N*-dicyclohexylm\u00e9thylamine et le carbazole ont \u00e9t\u00e9 employ\u00e9s, nous les avons choisis pour leur encombrement st\u00e9rique. Ainsi, pour NCy₂Me, la consommation de l'ynamide est totale (entr\u00e9e 1), ce qui semble indiquer que cette base permet un cycle catalytique op\u00e9rationnel. Des traces de ce qui ressemble \u00e0 l'addition de l'amine secondaire g\u00e9n\u00e9r\u00e9e *in situ* (HNCy₂) via l'oxydation de la base ont n\u00e9anmoins \u00e9t\u00e9 observ\u00e9es. Ainsi, malgr\u00e9 son encombrement, cette base arriverait \u00e0 r\u00e9agir sur la c\u00e9t\u00e9nimine, mais en faible quantit\u00e9. Puis, l'indole a \u00e9t\u00e9 introduit, comme accepteur enrichi (entr\u00e9e 2) et

aucun produit d'addition sur l'indole n'a été observé. La nitrone **94** utilisée dans les chapitres précédents est également mise en réaction (entrée 3). En principe une nitrone peut se comporter comme un accepteur de radicaux. Un mince espoir d'une réaction de cycloaddition nous a également motivé. Mais malheureusement, aucun produit n'est également observé. Le carbazole est par la suite employé (entrée 4), et celui-ci a également permis la génération du radical *N*-centré. Puis, lorsque d'autres accepteurs ont été employés, malheureusement, aucune autre réaction n'a été observée. Il faut alors trouver des accepteurs de radicaux plus efficaces.



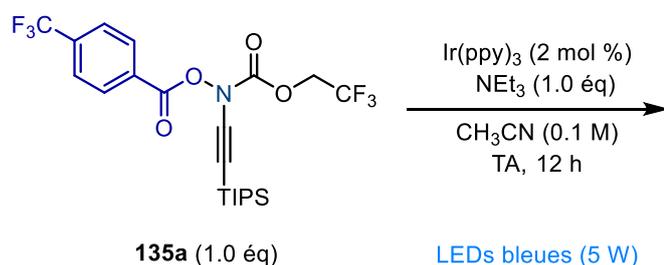
Entrée	Base	Eq. Base	Accepteur (x éq)	Observations ^a
1	NCy ₂ Me	1.0	--	Ynamide totalement consommé, traces de produit d'addition de HNCy ₂ sur céténimine.
2	NCy ₂ Me	1.0	Indole (2.0 éq)	Ynamide totalement consommé, pas de réaction avec l'accepteur. Traces de produit d'addition de HNCy ₂ sur céténimine.
3	NCy ₂ Me	1.0	Nitronne (2.0 éq)	Ynamide totalement consommé, pas de réaction avec l'accepteur. Traces de produit d'addition de HNCy ₂ sur céténimine.
4	Carbazole	1.0	--	Ynamide totalement consommé.
5	Carbazole	1.0	Indole (2.0 éq)	Ynamide totalement consommé, pas de réaction avec l'accepteur.
6	Carbazole	1.0	Nitronne (2.0 éq)	Ynamide totalement consommé, pas de réaction avec l'accepteur.

Conditions opératoires : dans un tube scellé sous N₂, 30 mg d'ynamide **135a** et 1 mg de catalyseur sont ajoutés, puis 0.5 mL de solvant préalablement dégazé. Le ou les additifs, et une base si cela est indiqué, sont introduits, et le tube est scellé, et laissé à l'agitation sous irradiation pendant 12 h. ^a Analyse ¹H RMN du brut réactionnel

Tableau 59 : essais avec des bases encombrées et autres accepteurs

Afin d'évaluer la palette de réactivité de l'ynamide, différents essais ont été réalisés afin rationaliser le mécanisme, et de comprendre comment nous pouvons au mieux exploiter ces molécules et les intermédiaires auxquels elles donnent accès. Réaliser la réaction dans l'obscurité en présence de base n'a pas abouti, ce qui semble logique - et rassurant- (entrée

1). Il serait intéressant de réaliser cette expérience avec de la diéthylamine (comme avec la DIPA précédemment), étant donné que ce nucléophile n'a pas besoin d'être activés par le photocatalyseur. La réaction sans catalyseur permet toutefois d'observer une conversion de l'ynamide, bien que deux fois plus faible qu'avec celui-ci (entrée 2). Ce résultat pourrait s'expliquer par la formation d'un complexe EDA (Electro Donnor Acceptor),^[127] par interaction entre le doublet non liant de la triéthylamine, enrichie (Donneur) et le groupement (benzoyl)oxy, (Accepteur). Ce complexe devrait alors présenter une bande d'absorbance aux alentours de 400 nm, et donc serait susceptible de réagir sous la lumière bleue sans l'aide de catalyseur. Nous avons supposé qu'un bullage avec de l'air comprimé saturerait le milieu en oxygène et que des conditions photocatalytiques aérobies pourraient favoriser la réaction, voire permettre des réactions d'oxydation avec par exemple formation d'une cétone en α du TIPS. Malheureusement, de nouvelles réactivités n'ont pas été observées, la réaction a malgré tout fonctionné (entrée 3). Puis, des conditions strictement anhydres ont été appliquées (entrée 4). La réaction a cependant moins bien marché qu'à l'accoutumée dans ces conditions. L'utilisation d'un solvant anhydre empêcherait vraisemblablement la formation de la diéthylamine, et de la même manière de son addition sur la céténimine. Ces conditions seraient intéressantes à mettre en œuvre, en choisissant les bons substrats avec lesquels la céténimine, pourrait réagir de manière radicalaire ou non.



Entrée	Base	Lumière	Catalyseur	Autres	Observations ^a
1	Et ₃ N	Non	Non	--	Ynamide intact.
2	Et₃N	Oui	Non	--	50 % de conversion de l'ynamide.
3	Et ₃ N	Oui	Non	Bullage de 10 minutes sous air comprimé	100% conversion, produit d'addition 141
4	Et ₃ N	Oui	Oui	Solvant anhydre et tamis moléculaire	35 % de conversion en produit d'addition, décomposition observée

Conditions opératoires : dans un tube scellé sous N₂, 30 mg d'ynamide **135a** et 1 mg de catalyseur sont ajoutés, puis 0.5 mL de solvant préalablement dégazé. Le ou les additifs, et une base si cela est indiqué, sont introduits, et le tube est scellé, et laissé à l'agitation sous irradiation pendant 12 h. ^a Analyse ¹H RMN du brut réactionnel

Tableau 60 : étude du mécanisme

Nous nous sommes également demandés si nous pouvions utiliser d'autres nucléophiles que des nucléophiles azotés, afin d'élargir le champ d'application. Un test a été mis en place en présence d'éthanolamine, un bis-nucléophile (Schéma 147). Deux produits ont été observés, ce qui a indiqué que l'alcool a également joué le rôle de nucléophile, et ce résultat semble prometteur pour la suite de l'étude. Les caractérisations totales ainsi que les ratios des différentes espèces sont à déterminer, mais nous avons souhaité souligner ce résultat, indiquant une réactivité un peu plus large des intermédiaires générés.

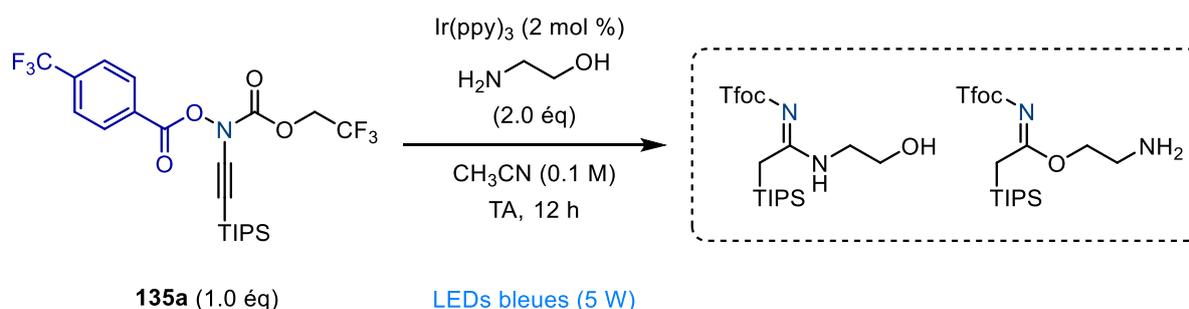


Schéma 147 : test avec éthanolamine

Avant de conclure, un résultat encourageant a été découvert à la fin de notre étude, mais par manque de temps, nous n'avons pas pu exploiter d'avantage cette piste (Schéma 148). Nous avons introduit un nouveau substrat, le diphenylstyrène riche en électrons, en présence de carbazole. Le produit majoritaire isolé correspondrait à un produit issu de la réaction entre le radical généré et cet accepteur. Le produit nécessite une purification supplémentaire sur plaque préparative, afin d'accéder à sa structure exacte. Malheureusement, par manque de temps, nous n'avons pas pu aboutir à ce résultat final, mais qui reste très encourageant pour la suite de nos recherches.

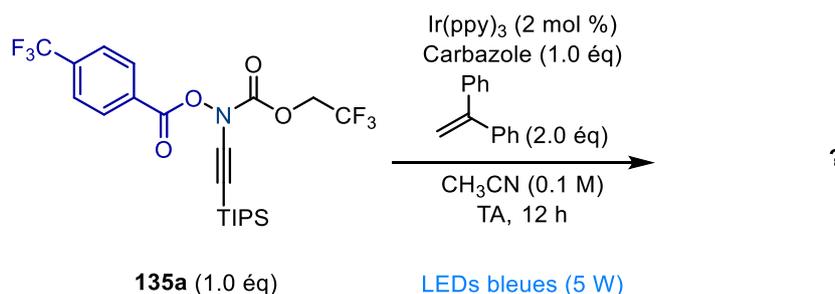


Schéma 148 : test avec carbazole et 1,1-diphényléthylène

Bien sûr, d'autres essais seront mis en place d'ici peu, avec d'autres nucléophiles et accepteurs. L'utilisation de nucléophiles oxygénés, ainsi que l'étude de ce dernier résultat seront au cœur de nos recherches. De même, la variation des groupements en position terminale des ynamides est toujours d'actualité.

Pour la suite de ce projet, nous pourrions imaginer l'implémentation en chimie de flux, qui peut être adaptée à la génération d'intermédiaires très instables, de cette réaction, pour générer le radical de manière isolée avant de l'injecter de manière contrôlée au contact

d'accepteurs. Également, la génération de cette céténimine de manière douce permettrait d'accéder à des réactions de cycloadditions avec des dipôles plus sensibles. De même, introduire des fonctions réactives au niveau de l'alcyne, puis par la photocatalyse, couper le groupement électrophore pourrait amener à des réarrangements intra moléculaires intéressants. Et par la même occasion, l'introduction en position terminale de groupements accepteurs pourrait s'avérer judicieuse. Ces quelques idées en vrac représentent certainement une infime partie du travail à réaliser sur ce projet. Et nous espérons que certains y seront sensibles, et permettront l'aboutissement de celui-ci.

VI. Conclusion

Finally, la réflexion autour de ce projet s'est faite de manière progressive, au fur et à mesure du temps. L'embryon de celui-ci, l'introduction d'un groupement chromophore, semblait irréalisable. Et, bien que nous ayons réussi à obtenir l'ynamide cible il s'est avéré impossible de le faire réagir de manière contrôlée. Mais cet échec nous amena à repenser le projet différemment. Et autour de chaque échec s'est construit une nouvelle approche projet, reposant sur des bases plus solides, jusqu'à l'aboutissement final et l'obtention de ces ynamides particuliers. Les applications en photocatalyse, possibles et réalisables, nous donnèrent raison, et même si ces résultats peuvent se montrer parfois quelque peu décevants, valider la preuve de concept et l'idée initiale de ce projet nous a procuré une satisfaction pleine.

VII. Références bibliographiques

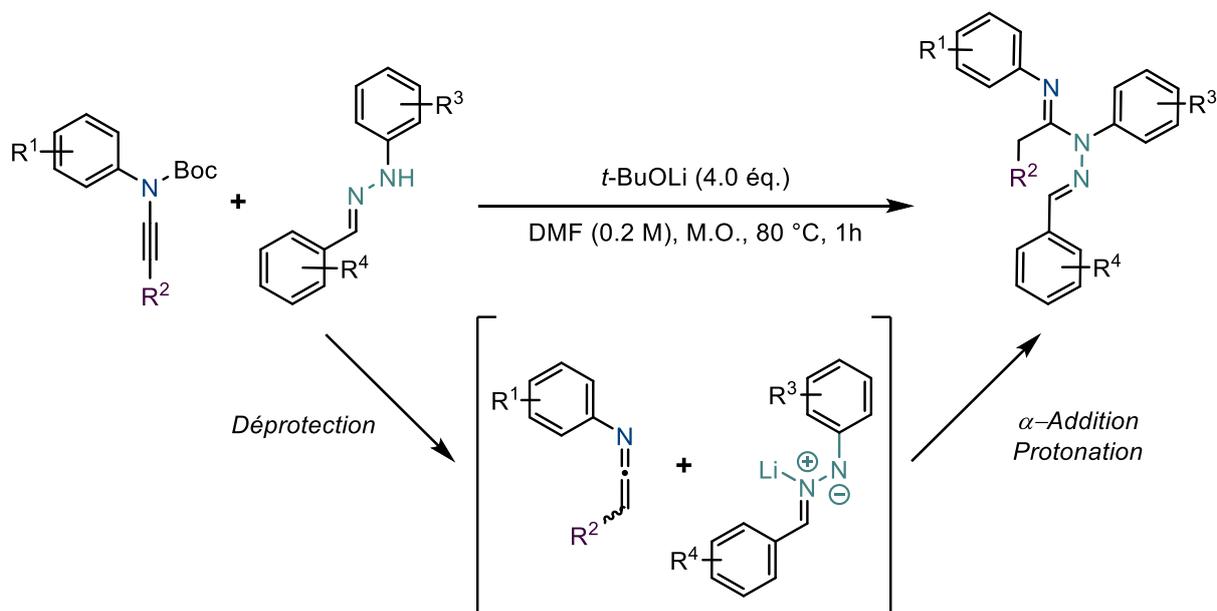
- [96] K. Löffler, C. Freytag, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 3427–3431.
- [97] A. W. Hofmann, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1879**, *12*, 984–990.
- [98] A.-C. Callier-Dublanchet, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8791–8794.
- [99] S. Z. Zard, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1603–1618.
- [100] *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3901–3924.
- [101] M. Newcomb, K. A. Weber, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1309–1313.
- [102] *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6493–6496.
- [103] C. Ha, O. M. Musa, F. N. Martinez, M. Newcomb, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2704–2710.
- [104] J. Davies, S. P. Morcillo, J. J. Douglas, D. Leonori, *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24*, 12154–12163.
- [105] H. Jiang, X. An, K. Tong, T. Zheng, Y. Zhang, S. Yu, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 4127–4131.
- [106] W. Shu, C. Nevado, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1881–1884.
- [107] E. M. Dauncey, S. P. Morcillo, J. J. Douglas, N. S. Sheikh, D. Leonori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 744–748.
- [108] G. Cecere, C. M. König, J. L. Alleva, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11521–11524.
- [109] L. J. Allen, P. J. Cabrera, M. Lee, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5607–5610.
- [110] D. H. R. Barton, D. Crich, G. Kretzschmar, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1986**, 39–53.
- [111] J. Ficini, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1449–1486.
- [112] C. Legault, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7119–7122.
- [113] M. A. Ali, X. Yao, H. Sun, H. Lu, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1513–1516.
- [114] X.-D. An, Y.-Y. Jiao, H. Zhang, Y. Gao, S. Yu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 401–404.
- [115] D. Niu, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9716–9721.
- [116] D.-F. Lu, C.-L. Zhu, Z.-X. Jia, H. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13186–13189.
- [117] A. Porcheddu, L. De Luca, G. Giacomelli, *Synlett* **2009**, *2009*, 2149–2153.
- [118] W.-Y. Fang, T. Dong, J.-B. Han, G.-F. Zha, C.-P. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 11502–11509.
- [119] M. J. Bouma, B. Olofsson, *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18*, 14242–14245.
- [120] K. Yasumoto, T. Kano, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3214–3217.
- [121] Q. Qin, Y.-Y. Han, Y.-Y. Jiao, Y. He, S. Yu, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2909–2912.
- [122] X.-D. An, Y.-Y. Jiao, H. Zhang, Y. Gao, S. Yu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 401–404.
- [123] H. Chen, W. Fan, X.-A. Yuan, S. Yu, *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 4743.
- [124] E. Speckmeier, T. G. Fischer, K. Zeitler, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15353–15365.
- [125] T.-Y. Shang, L.-H. Lu, Z. Cao, Y. Liu, W.-M. He, B. Yu, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 5408–5419.
- [126] B. Zilate, C. Fischer, C. Sparr, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 1767–1775.
- [127] C. G. S. Lima, T. de M. Lima, M. Duarte, I. D. Jurberg, M. W. Paixão, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1389–1407.

Conclusion et perspectives.

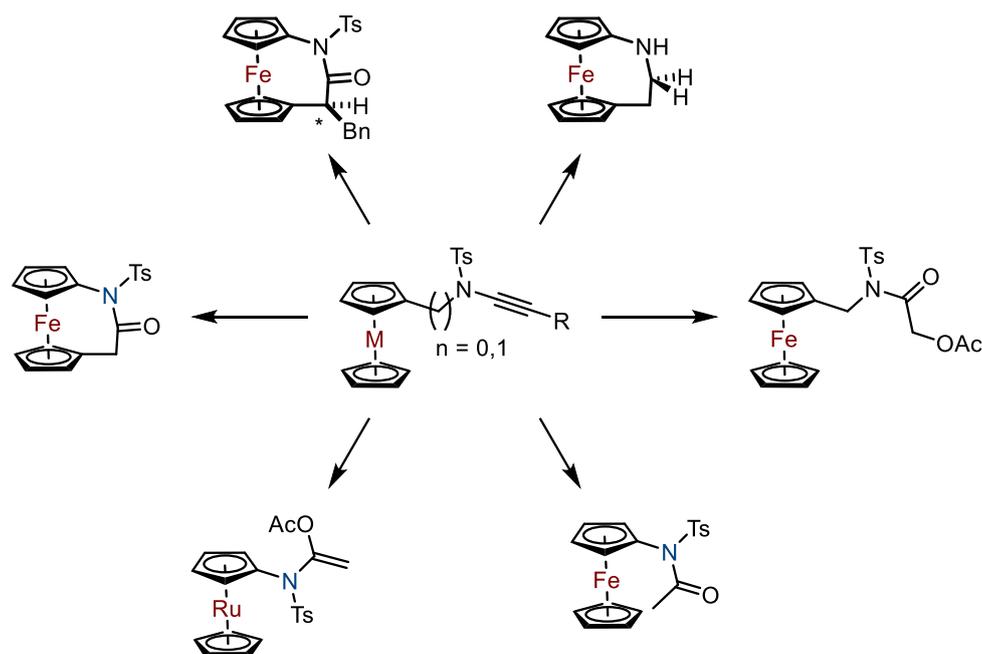
Conclusion et perspectives.

Les travaux réalisés au cours de cette thèse se divisent en deux parties distinctes. D'une part, l'utilisation d'ynamide « classiques », et leur activation thermique en conditions basiques. Puis, face aux obstacles qui se sont dressés devant nous, nous avons été amenés à repenser les contours de ce projet, et apporter des solutions originales. C'est en entreprenant ces projets de recherches assez exploratoires, que nous avons finalement abouti à l'élaboration de métallocène ynamides et à la génération en conditions douces d'espèces radicalaires centrées sur l'azote.

Dans un premier temps, l'emploi d'ynamides usuels, a donc été étudié. La génération d'une espèce céténimine *in situ*, et l'application de cet intermédiaire dans des réactions de cycloadditions a été notre premier objectif. Mais lors de nos différents essais, nous nous sommes heurtés à la difficulté de pouvoir à la fois générer les espèces très réactives et garantir l'intégrité des autres réactifs dans de telles conditions. Les tests des différents dipôles nous ont finalement amené à découvrir une réaction d'addition entre une hydrazine nucléophile et le pôle électrophile de la céténimine.

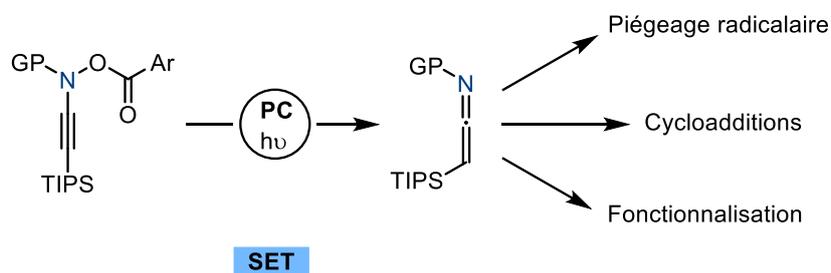


Puis, l'élaboration de nouveaux ynamides a été entreprise. Choisir des groupements spécifiques afin de garantir une stabilité de l'ynamide, qui serait hautement réactif dans certaines conditions a nécessité de la patience, de la rigueur, mais notre satisfaction n'en est que meilleure. En ce qui concerne les ynamides *N*-ferrocènes, il serait intéressant de persévérer dans le domaine de l'électrosynthèse et d'enclencher des réactions électrochimiques en présence de nucléophiles, afin de comparer cela à l'action du PIDA seul.



De la même manière, la découverte de la réactivité très particulière de certains de ces ynamides dans le HFIP pourrait ainsi s'étendre au domaine des ynamides de manière générale. Car avant d'être des espèces métallocényles, les espèces synthétisées sont des ynamides avant tout, réactif par cet alcyne si particulier.

Enfin, nous avons pu réaliser la preuve de concept de la possibilité de générer des céténimines par voie photoinduite. Nous avons d'abord essayé beaucoup d'échecs. Mais de ces échecs, un projet complémentaire, amélioré prenait naissance, et à nouveau, nous avons persévéré, et nos derniers résultats nous donnèrent raison. Il serait intéressant d'optimiser les réactions d'additions du radical généré vis-à-vis d'accepteurs de radicaux nucléophiles. Et également, d'étudier la réactivité intramoléculaire en fonctionnalisant l'alcyne avec un groupement fonctionnel (par exemple une chaîne incorporant un alcène) permettant d'effectuer des cyclisations ou des réarrangements.



Partie expérimentale.

Partie Expérimentale.

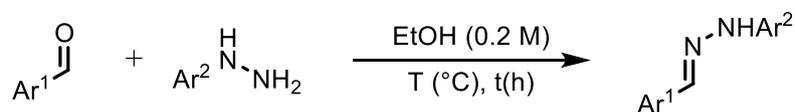
General Remarks

All chemicals were obtained from commercial suppliers and were used as received unless otherwise stated. All reactions were carried out using round bottom flasks. NMR spectra were recorded on Bruker 300 MHz or 400 MHz NMR spectrometer in the solvents indicated. ^1H NMR, ^{13}C NMR spectra were recorded at 300/400 MHz and 75/101 MHz respectively. The chemical shifts for ^1H NMR spectra were recorded in ppm downfield of tetramethylsilane (TMS) with the deuterated solvent residual signal as internal standard (7.26 ppm for CDCl_3). The chemical shifts for ^{13}C NMR spectra were recorded in ppm using the central peak of CDCl_3 (77.16 ppm) as internal standard. The following abbreviations were used for proton multiplicities: s: singlet, d: doublet, t: triplet, q: quartet, p: pentet, m: multiplet, br: broad. Coupling constants (J) are reported in Hertz (Hz). Mass spectra were obtained either with a LCT (Micromass) instrument using electrospray ionization (ESI), or using a Time of Flight analyzer (ESI-MS) for the high resolution mass spectra (HRMS). Thin-layer chromatography was performed on silica gel 60 F₂₅₄ on aluminum plates (Merck) and visualized under a UVP Mineralight UVLS-28 lamp (254 nm) and with 4-anisaldehyde and phosphomolybdic acid stains in ethanol. Flash chromatography was conducted on Merck silica gel 60 (40-63 μm) at medium pressure (300 mbar). When necessary, organic solvents were dried and/or distilled prior use and stored over molecular sieves under nitrogen. Extra dry DMF and *t*-BuOLi (2.2 M solution in THF) were purchased from Acros Organic as AcroSeal® reagents. Microwave reactions were performed using either a Monowave 300® or a Monowave 50® instrument manufactured and distributed by Anton-Paar.

Compounds from chapter II

1. General procedures

General procedure A : synthesis of hydrazones from hydrazine^[128]



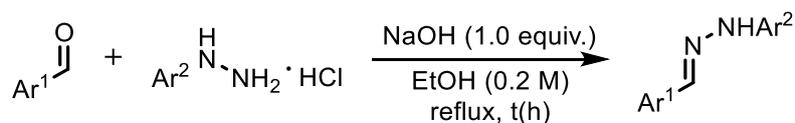
To a 100 mL oven-dried round-bottomed flask containing a magnetic stirring bar, aryl aldehyde (1.0 mmol, 1.0 equiv) was added to aryl hydrazine (1.0 mmol, 1.0 equiv) in ethanol (5 mL per mmol). The reaction mixture was stirred for 1-18 hours at the indicated temperature. After complete consumption of aldehyde, monitored by thin layer chromatography (TLC), the reaction was cooled down to rt.

If a precipitate appeared, the reaction mixture was filtered in a Büchner funnel and the solid was washed with minimum amount of ice-cold methanol before being collected to give pure hydrazone.

If no precipitation occurred, water was added to trigger it and the above procedure was then applied.

If this induced-precipitation failed, the reaction mixture was diluted with diethyl ether (10 mL per mmol) and the organic phase was washed with aqueous sodium bicarbonate (10 mL per mmol) and brine (10 mL per mmol x 2). The organic layer was dried (MgSO₄), and the solvent was removed under reduced pressure to yield the crude product. This crude was then purified by recrystallization from diethylether and hexanes to give pure hydrazones.

General procedure B : synthesis of hydrazones from hydrazine hydrochloride^[128]



To a 100 mL oven-dried round-bottomed flask containing a magnetic stirring bar, aryl hydrazine hydrochloride (1.0 mmol, 1.0 equiv) and aldehyde (1.0 mmol, 1.0 equiv) in ethanol (5 mL per mmol) was added NaOH (1.0 mmol, 1.0 equiv) at 0 °C. The reaction mixture was stirred for 2-18 hours at the indicated temperature. After complete consumption of aldehyde, monitored by thin layer chromatography (TLC), the reaction mixture was cooled down to rt.

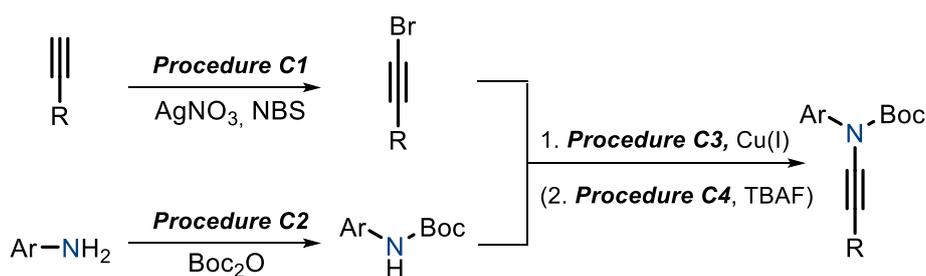
If a precipitate appeared, the reaction mixture was filtered in a Büchner funnel and the solid was washed with minimum amount of ice-cold methanol before being collected to give pure hydrazone.

If no precipitation occurred, water was added to trigger it and the above procedure was then applied.

If this induced-precipitation failed, the reaction mixture was diluted with diethyl ether (10 mL per mmol) and the organic phase was washed with aqueous sodium bicarbonate (10 mL per mmol) and brine (10 mL per mmol x 2). The organic layer was dried (MgSO_4), and the solvent was removed under reduced pressure to yield the crude product. This crude was then purified by recrystallization from diethyl ether and hexanes to give pure hydrazones.

General procedures C : synthesis of starting ynamides. ^[30]

All ynamides were prepared according to literature protocols following the sequence described below:



General procedure C1: Bromination of a terminal alkyne

To a solution of alkyne (1.0 mmol, 1.00 equiv) in acetone (3.7 mL per mmol) were added portionwise AgNO_3 (1.09 mmol, 1.09 equiv) then NBS (1.15 mmol, 1.15 equiv). The reaction was stirred at rt for 2-3 h before being diluted with water (2.2 mL per mmol) and extracted with heptane or MTBE (3 x 3.7 mL). The organics were combined, washed with brine (1.5 mL per mmol), dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to afford the desired brominated alkyne.

General procedure C2: Boc protection

To a solution of aniline (1.0 mmol, 1.0 equiv) in DMF (0.60 mL per mmol) was added Boc_2O (1.1 mmol, 1.1 equiv) and DIPEA or Et_3N (0.12-0.30 mL per mmol). The reaction was stirred at rt overnight. The mixture was dissolved in EtOAc and washed with water twice. The organics were combined, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated *in vacuo* to afford the protected aniline.

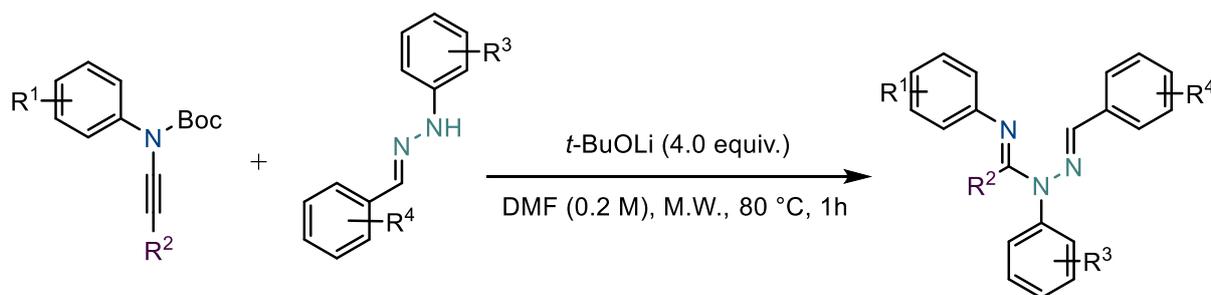
General procedure C3: Ullman Coupling

To a solution of protected amine (1.0 mmol, 1.0 equiv) in toluene (10 mL per mmol) under argon was added K_3PO_4 (2.0-2.4 equiv) and $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (0.1-0.2 equiv). The corresponding brominated-alkyne (1.1-1.4 equiv) was then added dropwise under argon followed by 1,10-phenanthroline (0.2-0.4 equiv). The reaction was heated to 95 °C for a week under argon. The reaction was then cooled to rt and EtOAc was added (10.6 mL per mmol). The reaction was filtered through celite and the filtrate was concentrated *in vacuo* to afford the crude product.

General procedure C4: TIPS deprotection

To a solution of TIPS-protected alkyne (1.0 equiv) in anhydrous THF (0.75 mL per mmol) at 0 °C under argon was added a solution of TBAF (1.0 M in THF, added portionwise until completion of the reaction by TLC analysis, 1.0 equiv). The reaction was stirred at 0 °C for 30 min before being quenched by addition of a saturated solution of NH₄Cl until pH ~7. The organics were extracted with MTBE, washed with brine, filtered, dried over MgSO₄ and concentrated *in vacuo* to afford the crude product.

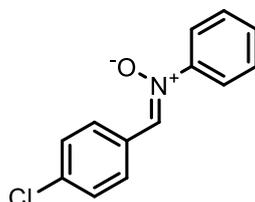
General procedure D : addition reaction.



To an oven-dried microwave vessel under argon was added ynamide (1.0 mmol, 1.0 equiv), hydrazine (2.0 mmol, 2.0 equiv) and anhydrous DMF (1.15 mL). The reaction mixture was stirred and bubbled through argon for 5-10 min before *t*-BuOLi (2.2 M solution in THF, 4.0 mmol, 4.0 equiv,) was added. The vessel was sealed, vortexed and placed in an Anton Paar Monowave 50 for 1 h at 80 °C. The reaction mixture was then quenched with water, and transferred into a separatory funnel. The organic layer was extracted three times with EtOAc (3 x 10 mL) then subsequently washed with water, brine and water. The organic phases were collected, dried over Na₂SO₄ and conc. *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (0-2% EtOAc in heptane) gave the desired product as a white solid.

2. Preparation and Analytical Data of Nitrones and Hydrazones

(*Z*)-1-(4-chlorophenyl)-*N*-phenylmethanimine oxide (49a)^[129]

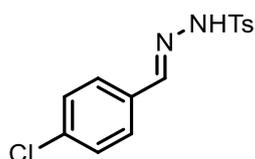


Nitrobenzene (1.4 g, 0.011 mol, 1.0 equiv), *p*-chlorobenzaldehyde (1.7 g, 0.012 mol, 1.1 equiv) and NH₄Cl (0.70 g, 0.013 mol, 1.2 equiv) were dissolved in a 1:1 mixture of EtOH and water (120 mL) and cooled to 0 °C (ice bath). Zinc powder (1.4 g, 0.022 mmol, 2.0 equiv) was then added to the resulting mixture. The reaction was allowed to warm to room temperature and stirred for 16 hours. The reaction mixture was filtered and washed with CH₂Cl₂. The filtrate was extracted with CH₂Cl₂ (3 × 50 mL) and the combined organic layer was washed with brine, dried over Na₂SO₄, concentrated under reduced pressure to give the crude nitrone. The residue was washed with cold petroleum ether to give pure (*Z*)-1-(4-chlorophenyl)-*N*-phenylmethanimine oxide as a white solid (1.6 g, 0.011 mmol, 97%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 8.36 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H, Ar), 7.91 (s, 1H, N=CH), 7.78 – 7.75 (m, 2H, Ar), 7.50 – 7.44 (m, 5H, Ar).

These data are in accordance with those reported in the literature.^[130]

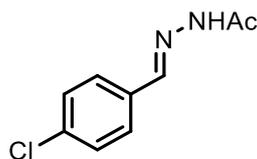
(*E*)-*N'*-(4-chlorobenzylidene)-4-methylbenzenesulfonylhydrazide (52a)



52a was synthesized according to general procedure **A** with stirring at rt for 3 h using 4-chlorobenzaldehyde (1.0 g, 7.1 mmol, 1.0 equiv) and *p*-toluenesulfonyl hydrazide (1.3 g, 7.1 mmol, 1.0 equiv). The product was obtained as a white solid (2.1 g, 6.8 mmol, 96%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.86 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.78 (br s, 1H, NH), 7.70 (s, 1H, N=CH), 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar), 7.34 – 7.27 (m, 4H, Ar), 2.41 (s, 3H, Me).

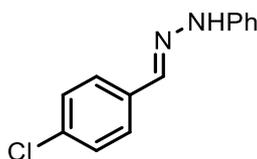
These data are in accordance with those reported in the literature.^[131]

(E)-N'-(4-chlorobenzylidene)acetohydrazide (52b)

52b was synthesized according to general procedure **A** with stirring at rt for 3 h using 4-chlorobenzaldehyde (1.0 g, 7.1 mmol, 1.0 equiv.) and acetylhydrazide (0.53 g, 7.1 mmol, 1.0 equiv). The product was obtained as a white solid (1.3 g, 6.9 mmol, 97%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 9.22 (br s, 1H, NH), 7.72 (s, 1H, N=CH), 7.60 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ar), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ar), 2.38 (s, 3H, Me).

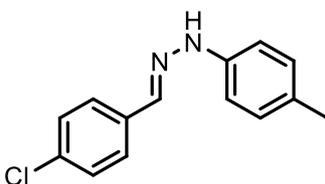
These data are in accordance with those reported in the literature.^[132]

(E)-1-(4-chlorobenzylidene)-2-phenylhydrazine (54a)

54a was synthesized according to general procedure **B** with stirring at reflux for 2 h using 4-chlorobenzaldehyde (1.4 g, 0.01 mmol, 1.0 equiv), phenylhydrazine hydrochloride (1.4 g, 0.01 mmol, 1.0 equiv) and sodium hydroxide (4.0 g, 0.01 mmol, 1.0 equiv). The product was obtained as a white solid (2.3 g, 0.01 mmol, quant.).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.65 (s, 1H, N=CH), 7.59 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ar), 7.33 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ar), 7.32 – 7.26 (m, 2H, Ar), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ar), 6.89 (t, J = 7.2 Hz, 1H, Ar).

These data are in accordance with those reported in the literature.^[132]

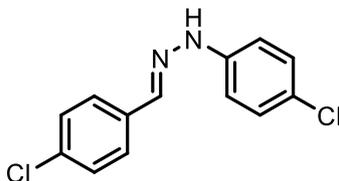
(E)-1-(4-chlorobenzylidene)-2-(p-tolyl)hydrazine (54b)

54b was synthesized according to general procedure **A** with stirring at 65 °C for 4 h, using 4-chlorobenzaldehyde (200 mg, 1.4 mmol, 1.0 equiv), *p*-tolylhydrazine hydrochloride (226 mg, 1.4 mmol, 1.0 equiv) and sodium hydroxide (57 mg, 1.4 mmol, 1.0 equiv). The product was obtained as a white solid (310 mg, 1.2 mmol, 89%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.66 – 7.54 (m, 4H, Ar, NH), 7.33 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ar), 7.05 (m, 4H, Ar, N=CH), 2.29 (s, 3H, Me).

These data are in accordance with those reported in the literature.^[133]

(E)-1-(4-chlorobenzylidene)-2-(4-chlorophenyl)hydrazine (54c)

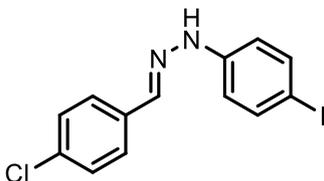


54c was synthesized according to general procedure **A** with stirring at reflux for 18 h using 4-chlorobenzaldehyde (200 mg, 1.4 mmol, 1.0 equiv), *p*-chlorophenylhydrazine hydrochloride (254 mg, 1.4 mmol, 1.0 equiv,) and sodium hydroxide (57 mg, 1.4 mmol, 1.0 equiv). The product was obtained as a white solid (370 mg, 1.38 mmol, 99%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.64 (s, 2H, N=CH, NH), 7.58 (d, J = 7.5 Hz, 2H, Ar), 7.34 (d, J = 7.5 Hz, 2H, Ar), 7.23 (d, J = 7.8 Hz, 2H, Ar), 7.04 (d, J = 7.8 Hz, 2H, Ar).

These data are in accordance with those reported in the literature.^[134]

(E)-1-(4-chlorobenzylidene)-2-(4-iodophenyl)hydrazine (54d)

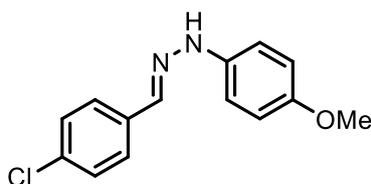


54d was synthesized according to general procedure **B** with stirring at rt for 5 h using 4-chlorobenzaldehyde (200 mg, 1.4 mmol, 1.0 equiv), and *p*-iodophenylhydrazine (332 mg, 1.4 mmol, 1.0 equiv). The product was obtained as a pale yellow solid (450 mg, 1.26 mmol, 90%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.64 – 7.53 (m, 6H, Ar, N=CH, NH), 7.34 (d, J = 7.7 Hz, 2H, Ar), 6.89 (d, J = 7.8 Hz, 2H, Ar).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ = 144.4 (C), 138.3 (2CH, Ar), 137.0 (CH, N=CH), 134.7 (C), 133.9 (C), 132.2 (C), 129.3 (2CH, Ar), 127.7 (2CH, Ar), 115.3 (2CH, Ar).

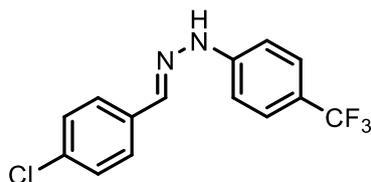
HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₃H₁₁ClN₂⁺ [M+H]⁺: 356.9750, found: 356.9647

(E)-1-(4-chlorobenzylidene)-2-(4-methoxyphenyl)hydrazine (54e)

54e was synthesized according to general procedure **A** with stirring at 65° C for 4 h using 4-chlorobenzaldehyde (200 mg, 1.4 mmol, 1.0 equiv), 4-methoxyphenylhydrazine hydrochloride (248 mg, 1.4 mmol, 1.0 equiv) and sodium hydroxide (57 mg, 1.4 mmol, 1.0 equiv). The product was obtained as a pale yellow solid (450 mg, 1.34 mmol, 96%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.62 (s, 1H, N=CH), 7.56 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.32 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ar), 7.10 – 7.01 (m, 2H, Ar), 6.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ar), 3.79 (s, 3H, Me).

These data are in accordance with those reported in the literature.^[135]

(E)-1-(4-chlorobenzylidene)-2-(4-(trifluoromethyl)phenyl)hydrazine (54f)

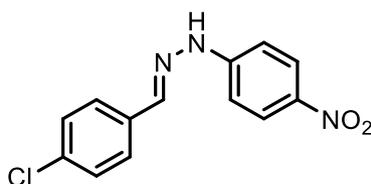
54f was synthesized according to general procedure **B**, with stirring at rt for 5 h using 4-chlorobenzaldehyde (200 mg, 1.4 mmol, 1.0 equiv.), and *p*-trifluoromethylphenylhydrazine (250 mg, 1.4 mmol, 1.0 equiv). The product was obtained as a pale orange solid (356 mg, 1.19 mmol, 84%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.70 (s, 1H, N=CH), 7.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ar), 7.52 (d, J = 7.4 Hz, 2H, Ar), 7.36 (d, J = 7.4 Hz, 2H, Ar), 7.15 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ar).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ = 147.2 (C), 138.0 (CH, N=CH), 135.0 (C), 133.6 (C), 131.0 (C), 129.3 (2CH, Ar), 127.9 (2CH, Ar), 127.1 (2CH, Ar), 112.6 (2CH, Ar).

CF₃ signal was not observed and might be overlapping with other signals

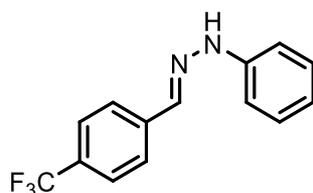
HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₄H₁₁ClF₃N₂⁺ [M+H]⁺ : 299.0557, found: 299.0558

(E)-1-(4-chlorobenzylidene)-2-(4-nitrophenyl)hydrazine (54g)

54f was synthesized according to general procedure **A** with stirring at 65° C (to prevent the degradation of the hydrazone) for 7 h using 4-chlorobenzaldehyde (200 mg, 1.4 mmol, 1.0 equiv), 4-nitrophenylhydrazine hydrochloride (270 mg, 1.4 mmol, 1.0 equiv) and sodium hydroxide (1.0 equiv, 1.4 mmol, 57 mg). The product was obtained as a pale yellow solid (304 mg, 1.08 mmol, 77%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 8.20 (d, J = 9.0 Hz, 2H, Ar), 8.05 (s, 1H, NH), 7.77 (s, 1H, N=CH), 7.63 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.39 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.13 (d, J = 9.0 Hz, 2H, Ar).

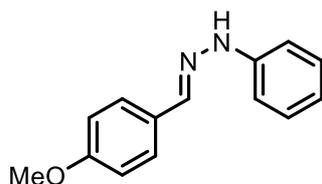
These data are in accordance with those reported in the literature ^[134]

(E)-1-phenyl-2-(4-(trifluoromethyl)benzylidene)hydrazine (54h)

54h was synthesized according to general procedure **B** with stirring at rt for 3 h using 4-methoxybenzaldehyde (100 μ L, 750 μ mol, 1.0 equiv), and phenylhydrazine (75 μ L, 750 μ mol, 1.0 equiv). The product was obtained as a pale yellow solid (175 mg, 662 μ mol, 88%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.84 – 7.67 (m, 4H, Ar, N=CH, NH), 7.61 (d, J = 7.7 Hz, 2H, Ar), 7.36 – 7.28 (m, 2H, Ar), 7.14 (d, J = 7.7 Hz, 2H, Ar), 6.98 – 6.86 (m, 1H, Ar).

These data are in accordance with those reported in the literature. ^[136]

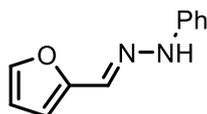
(E)-1-(4-methoxybenzylidene)-2-phenylhydrazine (54i)

54i was synthesized according to general procedure **B** with stirring at rt for 18 h using 4-methoxybenzaldehyde (110 μ L, 880 μ mol, 1.0 equiv), and phenylhydrazine (90 μ L, 880 μ mol, 1.0 equiv). The product was obtained as a pale-yellow solid (185 mg, 820 μ mol, 93%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.67 (s, 1H, N=CH), 7.60 (d, J = 7.5 Hz, 2H, Ar), 7.32 – 7.22 (m, 2H, Ar), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 2H, Ar), 6.93 – 6.84 (m, 3H, Ar), 3.84 (s, 3H, Me).

These data are in accordance with those reported in the literature.^[136]

(E)-1-(furan-2-ylmethylene)-2-phenylhydrazine (56a)

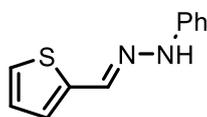


56a was synthesized according to general procedure **B** with stirring at rt for 6 h using furfural (200 μ L, 2.4 mmol, 1.0 equiv), and phenylhydrazine (240 μ L, 2.4 mmol, 1.0 equiv). The product was obtained as a pale orange solid (380 mg, 2.0 mmol, 85%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.78 (s, 1H, N=CH), 7.70 – 7.69 (m, 1H, Ar), 7.23 – 7.20 (m, 2H, Ar), 7.02 – 7.00 (m, 2H, Ar), 6.76 – 6.73 (m, 1H, Ar), 6.67 – 6.66 (m, 1H, Ar), 6.58 – 6.55 (m, 1H, Ar).

These data are in accordance with those reported in the literature.^[137]

(E)-1-phenyl-2-(thiophen-2-ylmethylene)hydrazine (56b)



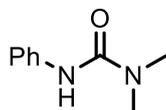
56b was synthesized according to general procedure **B** with stirring at rt for 6 h using 2-thiophenecarboxaldehyde (200 μ L, 2.1 mmol, 1.0 equiv), and phenylhydrazine (210 μ L, 2.1 mmol, 1.0 equiv). The product was obtained as a pale orange solid (401 mg, 1.95 mmol, 93%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.87 (s, 1H, N=CH), 7.54 (br s, 1H, NH), 7.30 – 7.21 (m, 3H, Ar), 7.10 – 7.04 (m, 3H, Ar), 7.02 – 6.96 (m, 1H, Ar), 6.86 (t, J = 7.1 Hz, 1H, Ar).

These data are in accordance with those reported in the literature.^[138]

3. Preparation and Analytical Data of the compounds resulting from the addition reaction

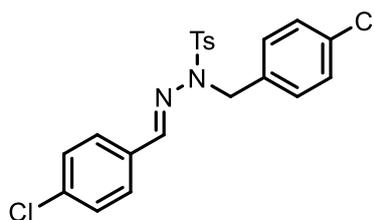
1,1-dimethyl-3-phenylurea (50)



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.38 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, Ar), 7.32 – 7.23 (m, 2H, Ar), 7.02 (t, $J = 7.3$ Hz, 1H, Ar), 6.30 (br s, 1H, NH), 3.03 (s, 6H, Me).

These data are in accordance with those reported in the literature.^[139]

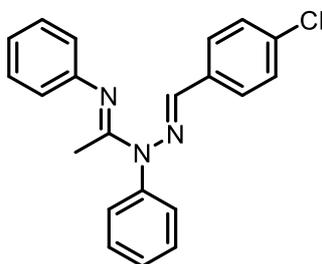
(*E*)-*N*-(4-chlorobenzyl)-*N'*-(4-chlorobenzylidene)-4-methylbenzenesulfonohydrazide (53)



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.83 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, Ar), 7.53 (s, 1H, N=CH), 7.45 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, Ar), 7.38 – 7.20 (m, 8H, Ar), 4.80 (s, 2H, CH_2), 2.44 (s, 3H, Me).

These data are in accordance with those reported in the literature.^[69]

(*E*)-*N'*-((*E*)-4-chlorobenzylidene)-*N,N'*-diphenylacetimidohydrazide (55aa)



General procedure **D** was applied to **48i**.

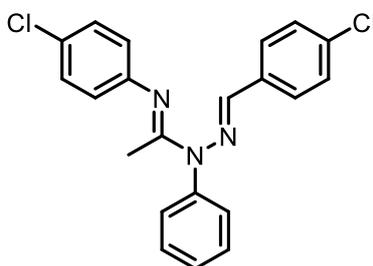
55aa was synthesized using **48i** (50 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv), **54a** (106 mg, 0.46 mmol, 2.0 equiv) and *t*-BuOLi (2.2 M in THF, 0.42 mL, 4.0 equiv). **55aa** was obtained as a white solid (69 mg, 0.20 mmol, 86%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.57 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, Ar), 7.51 – 7.40 (m, 3H, Ar), 7.30 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar), 7.27 – 7.20 (m, 4H, Ar), 7.06 (s, 1H, N=CH), 6.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, Ar), 6.71 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, Ar), 2.37 (s, 3H, Me).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ = 159.1 (C), 150.9 (C), 138.4 (C), 136.2 (N=CH), 134.7 (C), 134.3 (C), 130.6 (2CH, Ar), 130.0 (2CH, Ar), 129.1 (3CH, Ar), 129.0 (2CH, Ar), 128.0 (2CH, Ar), 122.6 (CH, Ar), 121.8 (2CH, Ar), 15.8 (Me).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₁H₁₉ClN₃⁺ [M+H]⁺: 348.1262, found: 348.1612

(*E*)-*N'*-((*E*)-4-chlorobenzylidene)-*N''*-(4-chlorophenyl)-*N*-phenylacetimidohydrazide (55ba)



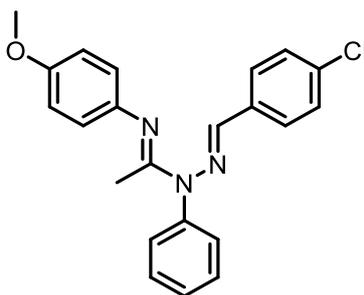
General procedure **D** was applied to **48b**.

55ba was synthesized using **48b** (58 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv), **54a** (106 mg, 0.46 mmol, 2.0 equiv) and *t*-BuOLi (2.2 M in THF, 0.42 mL, 4.0 equiv). **55ba** was obtained as a white solid (82 mg, 0.21 mmol, 94%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.59 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H, Ar), 7.51 – 7.46 (m, 3H, Ar), 7.33 – 7.28 (m, 2H, Ar), 7.28 – 7.23 (m, 2H, Ar), 7.21 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar), 7.08 (s, 1H, N=CH), 6.66 (d, 2H, *J* = 8.5 Hz, Ar), 2.39 (s, 3H, Me).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ = 159.5 (C), 138.1 (C), 136.0 (C), 134.9 (C), 134.2 (C), 134.1 (C), 130.5 (2CH, Ar), 129.8 (2CH, Ar), 129.6 (CH, Ar), 129.2 (N=CH), 129.1 (2CH, Ar), 128.9 (2CH, Ar), 128.0 (2CH, Ar), 123.1 (2CH, Ar), 15.7 (Me).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₁H₁₈Cl₂N₃⁺ [M+H]⁺: 382.0872, found: 382.0877

(E)-N'-((E)-4-chlorobenzylidene)-N''-(4-methoxyphenyl)-N-phenylacetimidohydrazone (55ca)

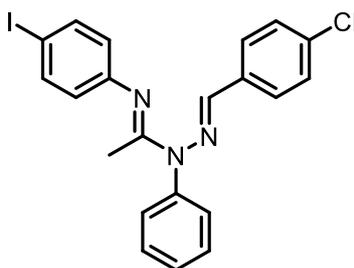
General procedure **D** was applied to **48c**.

55ca was synthesized using **48c** (57 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv), **54a** (106 mg, 0.46 mmol, 2.0 equiv) and *t*-BuOLi (2.2 M in THF, 0.42 mL, 4.0 equiv). **55ca** was obtained as a white solid (66 mg, 0.18 mmol, 76%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.59 – 7.40 (m, 5H, Ar), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar), 7.25 – 7.21 (m, 2H, Ar), 7.04 (s, 1 H, N=CH), 6.80 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ar), 6.64 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ar), 3.76 (s, 3H, OMe), 2.37 (s, 3H, Me).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ = 159.6 (C), 155.5 (C), 138.5 (C), 136.0 (C), 134.6 (C), 134.4 (N=CH), 130.6 (C), 130.5 (2CH, Ar), 130.0 (2CH, Ar), 129.6 (CH, Ar), 129.1 (2CH, Ar), 128.0 (2CH, Ar), 122.6 (2CH, Ar), 114.4 (2CH, Ar), 55.8 (OMe), 15.7 (Me).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₂H₂₁ClN₃O⁺ [M+H]⁺ : 378.1368, found: 378.1368.

(E)-N'-((E)-4-chlorobenzylidene)-N''-(4-iodophenyl)-N-phenylacetimidohydrazone (55cd)

General procedure **D** was applied to **48d**.

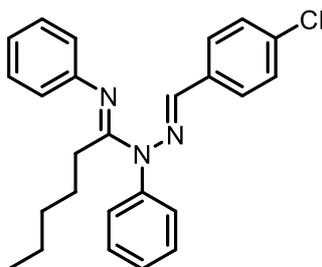
55cd was synthesized using **48d** (79 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv), **54a** (93 mg, 0.46 mmol, 2.0 equiv) and *t*-BuOLi (2.2 M in THF, 0.42 mL, 4.0 equiv). **55cd** was obtained as a pale orange solid (58 mg, 0.12 mmol, 54%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.56 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H, Ar), 7.52 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar), 7.50 – 7.42 (m, 3H, Ar), 7.30 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar), 7.23 (dd, *J* = 8.3, 1.1 Hz, 2H, Ar), 7.06 (s, 1H, N=CH), 6.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) : δ = 159.4 (C), 150.7 (C), 138.2 (C), 137.9 (2CH, Ar), 136.7 (N=CH), 134.9 (C), 134.1 (C), 130.6 (2CH, Ar), 129.9 (s), 129.2 (3CH, Ar), 128.1 (2CH, Ar), 124.2 (2CH, Ar), 15.80 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClN}_3^+$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 474.0228, found: 474.0221

(E)-N'-((E)-4-chlorobenzylidene)-N,N''-diphenylhexanimidhydrazide (55ga)



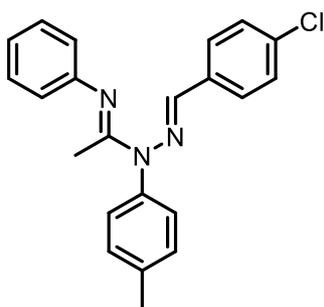
General procedure **D** was applied to **48g**.

55ga was synthesized using **48g** (63 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv), **54a** (106 mg, 0.46 mmol, 2.0 equiv) and *t*-BuOLi (2.2 M in THF, 4.0 equiv, 0.42 mL). **55ga** was obtained as a white solid (80 mg, 0.20 mmol, 86%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7.55 – 7.53 (m, 2H, Ar), 7.46 – 7.42 (m, 3H, Ar), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ar), 7.25 – 7.15 (m, 4H, Ar), 7.04 (s, 1H, N=CH), 6.94 (t, J = 7.0 Hz, 1H, Ar), 6.69 (d, J = 7.3 Hz, 2H, Ar), 2.78 (dd, J = 9.1, 6.7 Hz, 2H, CH_2), 1.77 – 1.73 (m, 2H, CH_2), 1.30 – 1.24 (m, 4H, 2 CH_2), 0.85 (t, J = 7.0 Hz, 3H, CH_3).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) : δ = 162.4 (C), 150.8 (C), 138.5 (C), 135.9 (N=CH), 134.6 (C), 134.5 (C), 130.5 (2CH, Ar), 130.0 (2CH, Ar), 129.2 (2CH, Ar), 128.9 (3CH, Ar), 127.9 (2CH, Ar), 122.4 (CH, Ar), 121.7 (2CH, Ar), 32.3 (CH_2), 28.5 (CH_2), 27.7 (CH_2), 22.6 (CH_2), 14.3 (CH_3).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{25}\text{H}_{27}\text{ClN}_3^+$ [$\text{M}+\text{H}$] $^+$: 404.1888, found: 404.1887

(E)-N'-((E)-4-chlorobenzylidene)-N''-phenyl-N-(p-tolyl)acetimidohydrazide (55ab)

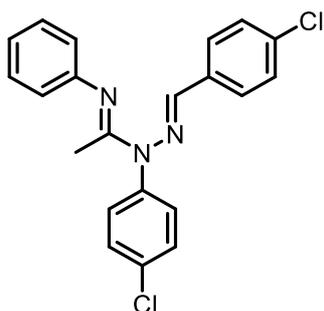
General procedure **D** was applied to **48a**.

55ab was synthesized using **48a** (50 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv), **54b** (113 mg, 0.46 mmol, 2.0 equiv) and *t*-BuOLi (2.2 M in THF, 0.42 mL, 4.0 equiv). **55ab** was obtained as a white solid (63.2 mg, 0.19 mmol, 76%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.49 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar), 7.35 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar), 7.29 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar), 7.23 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, Ar), 7.14 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar), 7.10 (s, 1H, N=CH), 6.96 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar), 6.72 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, Ar), 2.42 (s, 3H, Me), 2.36 (s, 3H, Me).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ = 159.3 (C), 150.8 (C), 139.0 (C), 136.3 (N=CH), 135.5 (C), 134.7 (C), 134.3 (C), 131.3 (2CH, Ar), 129.6 (2CH, Ar), 129.1 (2CH, Ar), 129.0 (2CH, Ar), 128.0 (2CH, Ar), 122.6 (CH, Ar), 121.9 (2CH, Ar), 21.7 (Me), 15.9 (Me).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₂H₂₁ClN₃⁺[M+H]⁺ : 362.1419, found: 362.1418.

(E)-N'-((E)-4-chlorobenzylidene)-N''-(4-chlorophenyl)-N-phenylacetimidohydrazide (55ac)

General procedure **D** was applied to **48a**.

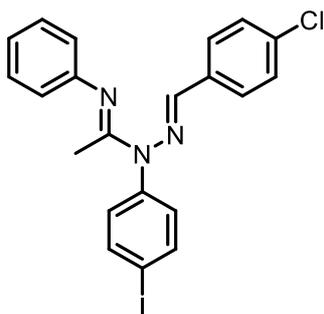
55ac was synthesized using **48a** (50 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv), **54c** (122 mg, 0.46 mmol, 2.0 equiv) and *t*-BuOLi (2.2 M in THF, 0.42 mL, 4.0 equiv). **55ac** was obtained as a pale yellow solid (58.2 mg, 0.15 mmol, 66%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.53 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar), 7.48 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar), 7.31 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H, Ar), 7.29 – 7.24 (m, 4H, Ar), 7.08 (s, 1H, N=CH), 6.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, Ar), 6.69 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H, Ar), 2.36 (s, Me).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) : δ = 159.2 (C), 150.6 (C), 136.8 (C), 136.4 (CH, N=CH), 134.9 (2C), 134.1 (C), 131.4 (2CH, Ar), 130.9 (2CH, Ar), 129.2 (2CH, Ar), 129.1 (2CH, Ar), 128.0 (2CH, Ar), 122.8 (CH, Ar), 121.7 (2CH, Ar), 15.7 (Me).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{Cl}_2\text{N}_3^+[\text{M}+\text{H}]^+$: 382.0872, found: 382.0873

(*E*)-*N'*-((*E*)-4-chlorobenzylidene)-*N*-(4-iodophenyl)-*N''*-phenylacetimidohydrazide (55ad)



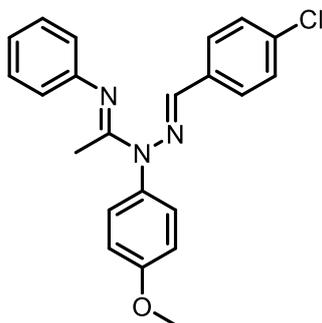
General procedure **D** was applied to **48a**.

55ad was synthesized using **48a** (50 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv), **55d** (164 mg, 0.46 mmol, 2.0 equiv) and *t*-BuOLi (2.2 M in THF, 0.42 mL, 4.0 equiv). **55ad** was obtained as a pale yellow solid (59 mg, 0.12 mmol, 60%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ = 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ar), 7.48 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ar), 7.31 (d, J = 8.5 Hz, 2H, Ar), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ar), 7.09 (s, 1H, N=CH), 6.97 – 7.02 (m, 3H, Ar), 6.68 (d, J = 7.4 Hz, 2H, Ar), 2.37 (s, 3H, Me).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) : δ = 166.2 (C), 157.9 (C), 146.9 (C), 139.9 (2CH, Ar), 137.9 (C), 136.5 (CH, N=CH), 135.0 (C), 132.0 (2CH, Ar), 131.5 (C), 129.2 (2CH, Ar), 129.1 (2CH, Ar), 128.1 (2CH, Ar), 122.8 (CH, Ar), 121.7 (2CH, Ar), 15.7 (Me)

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{ClIN}_3^+[\text{M}+\text{H}]^+$: 474.0228, found: 474.0229

(E)-N'-((E)-4-chlorobenzylidene)-N-(4-methoxyphenyl)-N''-phenylacetimidohydrazide (55ae)

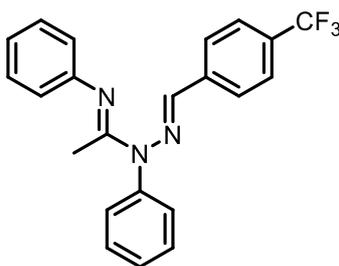
General procedure **D** was applied to **48a**.

55ae was synthesized using **48a** (50 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv), **54e** (120 mg, 0.46 mmol, 2.0 equiv) and *t*-BuOLi (2.2 M in THF, 0.42 mL, 4.0 equiv). **55ae** was obtained as a pale yellow solid (57.8 mg, 0.15 mmol, 66%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.51 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar), 7.33 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H, Ar), 7.26 (m, 2H, Ar), 7.19 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ar), 7.14 (s, 1H, N=CH), 7.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, Ar), 6.99 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H, Ar), 6.74 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, Ar), 3.89 (s, 3H, OMe), 2.39 (s, 3H, Me).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ = 159.8 (C), 159.3 (C), 151.1 (C), 136.1 (N=CH), 134.7 (C), 134.4 (C), 131.0 (2CH, Ar), 130.8 (C), 129.1 (2CH, Ar), 129.0 (2CH, Ar), 128.0 (2CH, Ar), 122.5 (CH, Ar), 121.8 (2CH, Ar), 115.8 (2CH, Ar), 55.8 (OMe), 15.8 (Me).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₂H₂₁ClN₃O⁺ [M+H]⁺ : 378.1368, found: 378.1368.

(E)-N,N''-diphenyl-N'-((E)-4-(trifluoromethyl)benzylidene)acetimidohydrazide (55ah)

General procedure **D** was applied to **48a**.

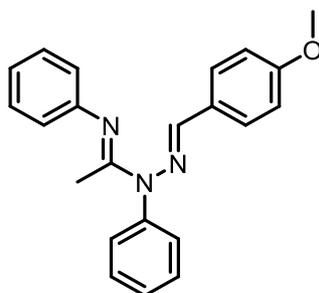
55ah was synthesized using **48a** (1.0 equiv, 0.23 mmol, 50 mg), **55h** (2.0 equiv, 0.46 mmol, 122 mg) and *t*-BuOLi (2.2 M in THF, 4.0 equiv, 0.42 mL). **55ah** was obtained as a pale yellow solid (49 mg, 0.13 mmol, 56%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.65 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.61 – 7.55 (m, 4H, Ar), 7.46 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.28 – 7.22 (m, 4H, Ar), 7.12 (s, 1H, N=CH), 6.98 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H, Ar), 6.72 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H, Me).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) : δ = 159.2 (C), 150.7 (C), 139.2 (C), 138.3 (C), 135.7 (CH, N=CH), 130.6 (2CH, Ar), 129.9 (2CH, Ar), 129.2 (CH, Ar), 129.1 (2CH, Ar), 128.9 (q, J = 277.2 Hz, CF_3), 126.9 (2CH, Ar), 125.8 (2CH, Ar), 122.7 (CH, Ar), 121.7 (2CH, Ar), 15.8 (Me).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{N}_3^+[\text{M}+\text{H}]^+$: 392.4097, found 392.4099.

(*E*)-*N'*-((*E*)-4-methoxybenzylidene)-*N,N'*-diphenylacetimidohydrazide (55ai)



General procedure **D** was applied to **48a**.

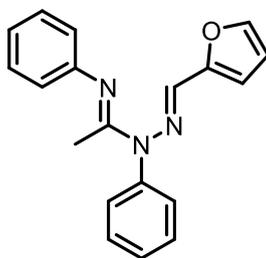
55ai was synthesized using **48a** (50 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv), **54i** (104 mg, 0.46 mmol, 2.0 equiv) and *t*-BuOLi (2.2 M in THF, 0.42 mL, 4.0 equiv). **55ai** was obtained as a pale-yellow solid (55 mg, 0.16 mmol, 69%).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : δ = 7.55 (t, J = 7.6 Hz, 2H, Ar), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ar), 7.42 (m, 1H, Ar), 7.29 – 7.16 (m, 4H, Ar), 7.08 (s, 1H, N=CH), 6.95 (t, J = 7.4 Hz, 1H, Ar), 6.87 (d, J = 8.8 Hz, 2H, Ar), 6.71 (d, J = 7.4 Hz, 2H, Ar), 3.81 (s, 3H, OMe), 2.37 (s, 3H, Me).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) : δ = 160.6 (C), 159.2 (C), 151.2 (C), 143.5 (C), 138.8 (C), 137.6 (CH, N=CH), 130.4 (2CH, Ar), 130.2 (2CH, Ar), 129.0 (2CH, Ar), 128.8 (CH, Ar), 128.3 (2CH, Ar), 122.4 (CH, Ar), 122.0 (2CH, Ar), 114.4 (2CH, Ar), 55.7 (OMe), 15.8 (Me).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{N}_3\text{O}^+[\text{M}+\text{H}]^+$: 344.1757, found: 344.1757

(*E*)-*N'*-((*E*)-furan-2-ylmethylene)-*N,N'*-diphenylacetimidohydrazide (57aa)



General procedure **D** was applied to **48a**.

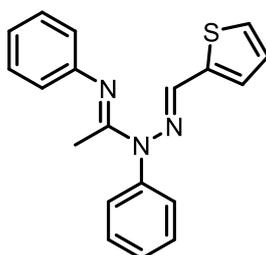
57aa was synthesized using **48a** (50 mg, 1.0 equiv, 0.23 mmol), **56a** (86 mg, 0.46 mmol, 2.0 equiv) and *t*-BuOLi (2.2 M in THF, 0.42 mL, 4.0 equiv). **57aa** was obtained as a pale orange solid (45 mg, 0.15 mmol, 65%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.56 (t, J = 7.7 Hz, 2H, Ar), 7.45 – 7.42 (m, 2H, Ar), 7.25 – 7.21 (m, 4H, Ar), 7.02 (s, 1H, N=CH), 6.96 (t, J = 7.4 Hz, 1H, Ar), 6.71 (d, J = 7.4 Hz, 2H, Ar), 6.47 – 6.45 (m, 1H, Fur), 6.42 – 6.39 (m, 1H, Fur), 2.36 (s, 3H, Me)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ = 159.1 (C), 151.3 (C), 151.0 (C), 143.5 (CH, Ar), 138.2 (C), 130.6 (2CH, Ar), 130.0 (2CH, Ar), 129.1 (CH, Ar), 129.0 (2CH, Ar), 128.2 (N=CH), 122.5 (CH, Ar), 121.8 (2CH, Ar), 111.9 (CH, Ar), 110.4 (CH, Ar), 15.7 (Me).

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₉H₁₈N₃O⁺ [M+H]⁺ : 304.1444, found: 304.1439

(*E*)-*N,N'*-diphenyl-*N'*-((*E*)-thiophen-2-ylmethylene)acetimidohydrazide (57ab)



General procedure **D** was applied to **48a**.

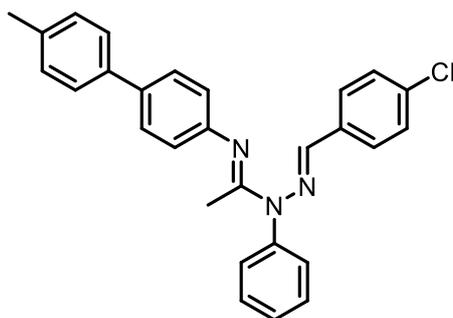
57ab was synthesized using **48a** (50 mg, 0.23 mmol, 1.0 equiv), **56b** (93 mg, 0.46 mmol, 2.0 equiv) and *t*-BuOLi (2.2 M in THF, 0.42 mL, 4.0 equiv). **57ab** was obtained as a pale yellow solid (54 mg, 0.17 mmol, 74%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ = 7.56 (t, J = 7.5 Hz, 2H, Ar), 7.43 (t, J = 7.5 Hz, 1H, Ar), 7.28 – 7.18 (m, 5H, Ar), 6.98 – 6.91 (m, 4H, Ar, N=CH), 6.69 (d, J = 7.3 Hz, 2H, Ar), 2.34 (s, 3 H, Me)

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ = 159.1 (C), 151.0 (C), 141.4 (C), 138.4 (C), 132.4 (CH, Ar), 130.5 (2CH, Ar), 130.0 (2CH, Ar), 129.0 (CH, Ar), 128.9 (2CH, Ar), 127.8 (CH, Ar), 127.6 (N=CH), 126.5 (CH, Ar), 122.5 (CH, Ar), 121.9 (2CH, Ar), 15.6 (Me)

HRMS (ESI): m/z calcd for C₁₉H₁₈N₃S⁺ [M+H]⁺ : 320.1216, found: 320.1215

(*E*)-*N'*-((*E*)-4-chlorobenzylidene)-*N''*-(4'-methyl-[1,1'-biphenyl]-4-yl)-*N*-phenylacetimidohydrazide (58)



Tolylboronic acid (10 mg, 74 μmol , 1.0 equiv.), (*E*)-*N'*-((*E*)-4-chlorobenzylidene)-*N''*-(4-iodophenyl)-*N*-phenylacetimidohydrazide **55cd** (35 mg, 74 μmol , 1.0 equiv.), and potassium carbonate (35 mg, 250 μmol , 3.4 equiv.) were successively added to a sealed tube. The tube was capped with a rubber septum and placed under an argon atmosphere. Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (6 mg, 10 mol%) was then added and a mixture of freshly degassed toluene/ethanol/water (4:1:2, 0.4/0.1/0.2 mL) was injected with a syringe. The tube was sealed and the reaction mixture was stirred at 80 °C for 24 h. The mixture was then cooled to room temperature, extracted with ethyl acetate and washed with water. The organic layers were dried with MgSO_4 and concentrated *in vacuo*. Purification of the resulting crude material was performed by flash column chromatography using a gradient of EtOAc in heptane (EtOAc 0% \rightarrow 20%) to provide the corresponding pure product as a pale orange solid (25 mg, 57 μmol , 78%).

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7.56 (t, J = 7.9 Hz, 2H, Ar), 7.50 – 7.43 (m, 7H, Ar), 7.30 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Ar), 7.27 – 7.23 (m, 2H, Ar), 7.21 (d, J = 7.9 Hz, 2H, Ar), 7.07 (s, 1H, N=CH), 6.76 (d, J = 8.6 Hz, 2H, Ar), 2.43 (s, 3H, Me), 2.38 (s, 3H, Me).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) : δ = 159.2 (C), 150.0 (C), 138.6 (C), 138.4 (C), 136.6 (C), 136.3 (N=CH), 135.4 (C), 134.7 (C), 134.3 (C), 130.6 (2CH, Ar), 130.0 (2CH, Ar), 129.7 (2CH, Ar), 129.2 (2CH, Ar), 129.1 (CH, Ar), 128.0 (2CH, Ar), 127.5 (2CH, Ar), 126.9 (2CH, Ar), 122.2 (2CH, Ar), 21.4 (Me), 15.9 (Me).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{ClN}_3^+[\text{M}+\text{H}]^+$: 438,1732, found: 438.1727

Compounds from chapter III

1. General procedures

General procedure A : synthesis of the *N*-metallocenyl phthalimide.

Under an atmosphere of N₂, a stirred mixture containing halide metallocenyle (15.2 mmol, 1.0 equiv), freshly distilled and deoxygenated pyridine (27 mL), phthalimide (24.9 mmol, 1.6 equiv) and Cu₂O (7.48 mmol, 0.5 equiv), was heated under reflux for 48 h. During this time, the initial red color changed to black. The pyridine was removed in vacuo, and the resulting dark solid was extracted in a Soxhlet apparatus, using diethyl ether as solvent. Solvent removal afforded a red solid, which was recrystallized from hot ethanol and gave the desired product.^[140]

General procedure B : synthesis of metallocenyle amine.

To a suspension of metallocenyl-phthalimide (6.95 mmol, 1.0 equiv.) in deoxygenated dry ethanol (45 mL), hydrazine monohydrate (15 mL) was added and the resulting mixture was heated under reflux for 4 h. The reaction mixture was cooled to 0 °C, and deoxygenated water (80 mL) was added. Then, the mixture was extracted several times with diethyl ether, until the organic extract was no longer yellow. The combined ether extracts were dried over anhydrous Na₂SO₄, filtered, and then the solvent was removed in vacuo, to give the corresponding amine as a yellow solid.^[140]

General procedure C : synthesis of the *Boc* carbamate.

A solution of amine (5.0 mmol, 1.0 equiv.), Et₃N (7.0 mmol, 1.4 equiv.), and (Boc)₂O (6.0 mmol, 1.2 equiv.) in THF (25 mL) was stirred at ambient temperature for 2 h. The mixture was diluted with ether, washed twice with water, dried (Na₂SO₄), and concentrated. Purification of the resulting residue by flash column chromatography (0-30% EtOAc in heptane) gave the desired product.^[78]

General procedure D : synthesis of the *tosyle* amide

Organometallic sulfonamides were prepared following a modification of the procedure described by Quintana *et. al.* ^[79]. *p*-Toluene sulfonyl chloride (1.1 mmol, 1.1 equiv.) was added to a solution of amine (1.0 mmol, 1.0 equiv.) in dry and degazed CH₂Cl₂ (0.1 M). After 10 min, Et₃N was added (1.1 mmol, 1.1 equiv.), followed by DMAP (0.1 mmol, 0.1 equiv.). The reaction mixture was stirred for 12 h at rt. Then the mixture was washed with water, reduced under pressure, purified by flash column chromatography (0-30% EtOAc in heptane) gave the desired amide.

General procedure E : synthesis of 1,2-dichloroenamide

To a stirring suspension of *N*-metallocenylytosylamide (3.7 mmol, 1.0 equiv.), powdered Cs₂CO₃ (5.5 mmol, 1.5 equiv.) and degassed DMF (5.0 mL), at 65 °C, was added trichloroethylene (4.0 mmol, 1.1 equiv.) dropwise over 10 minutes. The resulting mixture was stirred at 65 °C for 2 h under atmosphere of N₂. Upon cooling to room temperature, the mixture was partitioned between EtOAc and H₂O (roughly 2:1 of EtOAc:H₂O), the organic layer was separated and further washed with water (3 x 10 mL). The organic layer was then dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated *in vacuo*. Crude mixture was purified by flash column chromatography (0-10% EtOAc in heptane) to the desired 1,2-dichloroenamide.^[86]

General procedure F : synthesis of ynamide through Ullmann Coupling with CuSO₄

A solution of the bromoalkyne (1.4 mmol, 1.4 equiv.) in toluene was added to a mixture of the amide (1.0 mmol, 1.0 equiv.), CuSO₄·5H₂O (0.11 mmol, 0.11 equiv.), 1,10-phenanthroline (0.2 mmol, 0.2 equiv.), and K₃PO₄ (2.0 mmol, 2.0 equiv.) in degassed toluene (0.1 M) and heated in a sealed vial to 80 °C for 24 h. Upon cooling to room temperature, the mixture was diluted with EtOAc (10 mL per mmol of amide), filtered over celite and reduced under pressure. The residue was diluted again with EtOAc and washed with H₂O. The organic layer was dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. Purification of the resulting residue by flash column chromatography (0-30% EtOAc in heptane) gave the desired ynamide.^[30]

General procedure G : synthesis of ynamide through Ullmann Coupling using CuI

A mixture of the amide (1.0 mmol, 1.0 equiv.), bromoalkyne (1.4 mmol, 1.4 equiv.) obtained above, copper iodide (0.3 mmol, 0.3 equiv.), 1,10-phenanthroline (0.4 mmol, 0.4 equiv.), and degassed toluene (0.5 M) was prepared in a sealed tube. The mixture was heated at 60 °C and potassium bis(trimethylsilyl)amide (KHMDS, 1.4 mmol, 1.4 equiv., 0.5 M in toluene) was added slowly over 20 minutes. The reaction mixture was stirred at 60 °C for 12 h, diluted with diethyl ether, and subsequently washed three times with 2:1 mixture of saturated sodium chloride solution and concentrated NH₄OH. The aqueous layer was extracted three times with diethyl ether and the combined organic layers were washed with saturated sodium chloride, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated *in vacuo*. Purification of the resulting residue by flash column chromatography (0-20% EtOAc in heptane) gave the desired ynamide.^[141]

General procedure H : synthesis of ynamides by elimination

To an oven dried, argon flushed flask was added 1,2-dichloroenamide (1.0 mmol, 1.0 equiv.) and anhydrous THF (10 mL mmol⁻¹ of enamide substrate), and cooled to -78 °C whilst stirring. A solution of phenyllithium (2.0 M solution in dibutyl ether, 2.2 mmol, 2.2 eq.) was then added dropwise over 10 minutes, and left to stir at -78 °C for 1 h. After 2 h, the electrophile (1.2 mmol, 1.2 equiv.) was added at -78 °C and the stirring mixture was allowed to warm to room temperature. After 2 h, the reaction mixture was quenched with water, followed by

extraction with Et₂O (2 x 10 mL). The organic extracts were combined and dried (Na₂SO₄), filtered and concentrated in vacuo. Purification by flash column chromatography (0-20 % EtOAc in heptane) gave the desired ynamide.^[86]

General procedure I : synthesis of fonctionalized ynamides

I.1. Preparation of CuCN·2P(OMe)₃ solution (0.1 M in THF).

To an oven dried, nitrogen flushed flask equipped with a magnetic stirrer bar and a septum, was added anhydrous CuCN (100 mg, 1.12 mmol, 1.0 equiv.) and the flask purged under high vacuum for 30 minutes. The flask was backfilled with N₂ followed by the addition of anhydrous THF (11.2 mL) and trimethyl phosphite (264 μL, 2.23 mmol, 2.0 equiv.). Stirring was continued until the salts were dissolved.

I.2. General procedure for the synthesis of ynamides.

To an oven dried, nitrogen flushed flask equipped with a magnetic stirrer bar and a septum, was added anhydrous TBME (1.5 mL) and freshly distilled hexamethyldisilazane (0.22 mL, 1.1 mmol, 1.2 equiv.), and the solution was cooled to 0 °C whilst stirring. To this solution was added dropwise *n*-butyllithium (0.44 mL of a 2.5 M solution in hexanes, 1.1 mmol, 1.2 equiv.) and the mixture stirred for 1 hour at 0 °C.^[17]

To a second, oven dried, nitrogen flushed flask equipped with a magnetic stirrer bar and a septum, was added powdered 1,2-dichloroamide (0.89 mmol, 1.0 equiv.) and anhydrous TBME (1.2 mL), and the suspension was cooled to between -5 and 0 °C whilst stirring. To this suspension was added the previously prepared solution of LiHMDS dropwise over 30 seconds, and the reaction was stirred between -5 and 0 °C for 30 minutes. The cooling bath was then removed and the reaction stirred for 1 hour at room temperature. Next, a solution of CuCN·2P(OMe)₃ (111 μL of a 0.1 M solution in THF, 11.1 μmol, 1.25 mol%) was added and the reaction stirred for 5 minutes. A solution of alkyl/arylmagnesiumbromide/chloride (0.92 mL of a 1.0 M solution in THF/TBME (1:1), 0.92 mmol, 1.03 equiv.) was then added dropwise over 1 minute, and the reaction was stirred for 30 minutes - 1 h at room temperature. The reaction was quenched with aqueous saturated NH₄Cl (5 mL), stirred for 10 minutes and then poured into a 100 mL separating funnel containing Et₂O (~30 mL) and aqueous saturated NH₄Cl (~30 mL). The reaction vessel was thoroughly rinsed with Et₂O and water (2 x 5 mL each, alternately) and these washings were poured into the separating funnel. The organic layer was then separated and the aqueous was further extracted with Et₂O (2 x 20 mL). The organic extracts were then combined, dried (MgSO₄) and reduced under pressure. Purification by flash column chromatography (0-10 % EtOAc in heptane) gave the desired ynamide.^[17]

General procedure J : cyclisation/oxydation of ynamide.

To an oven dried, nitrogen flushed sealed tube with a magnetic stirrer bar and a septum, was added powdered and dry ynamide (1.0 mmol, 1.0 equiv.). Dry EtOH (1 mL) was added, and

the solution was degassed with nitrogen for 10 minutes. Then diacetoxyiodobenzene (PIDA) (1.1 mmol, 1.1 equiv) was added, and the solution was stirred for 30 minutes. The reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ then conc. *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (0-30 % EtOAc in heptane) gave the desired compound.

General procedure K : HFIP-promoted activation of ynamide.

To an oven dried, nitrogen flushed sealed tube with a magnetic stirrer bar and a septum, was added powdered and dry ynamide (1.0 mmol, 1.0 equiv.). A solution of nitrene (4.0 mmol, 4.0 equiv.) and MS 3Å in HFIP (0.5 M) was prepared under N₂. The HFIP solution was then slowly added with a syringe under N₂ to the ynamide, and the resulting mixture was stirred under nitrogen for 30 minutes. The reaction mixture was diluted with EtOAc and washed with water and brine, dried over Na₂SO₄ then conc. *in vacuo*. Purification by flash column chromatography (0-30 % EtOAc in heptane) gave the desired compound.

General procedure L : Synthesis of triflate alkynyl-iodonium salts (68) ^[84]

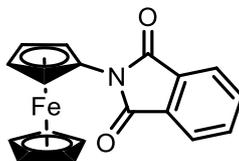
3. Following a slight modification of the reported procedure described by Waser. PIDA (7.85 mmol, 1.00 equiv) was diluted with DCM (7 mL) and the mixture was stirred for 5 minutes. TfOH (15.7 mmol, 2.00 equiv.) was added dropwise at 0 °C and the resulting yellow mixture was stirred 30 min. Acetylene (7.86 mmol, 1.00 equiv) was added and the mixture was then stirred 2 h. Water was then added (30 mL) followed by extraction of the aqueous layer with DCM (2 x 30 mL). The combined organic layers were dried over MgSO₄, filtered and the solvent was evaporated under reduced pressure. The resulting solid was triturated in hexane (10 mL). Filtration and removal of solvent *in vacuo* afforded the desired triflate iodonium salts as white solids.

General procedure M : Synthesis of trifluoroacetate alkynyl-iodonium salts (69) ^[82]

TFA (10.10 mmol, 2.01 equiv.) was added dropwise at -30 °C to a stirred solution of PIDA (5.09 mmol, 1.01 equiv.) in DCM (30 mL) over a period of 10 min. After a further 30 min, the solution was warmed to room temperature and stirred for a further hour before the slow addition of acetylene (5.01 mmol, 1.00 equiv.). The resulting mixture was stirred at room temperature in darkness for 3.5 h then concentrated *in vacuo* to around 15 mL. Addition of diethyl ether and petroleum ether initiated crystallisation of the product. After being placed in the freezer (-30 °C) overnight, the product was filtered and reduced under pressure, and the desired trifluoroacetate iodonium salts were obtained as a white crystalline solid

2. Procedure and analytical data for synthesis of metallocenyle amine

N-ferrocenyl phthalimide (**61**)



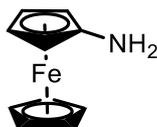
General procedure **A** was applied to 1-bromoferrocene.

1-bromoferrocene (4 g, 15.2 mmol, 1.0 equiv), phthalimide (3.67 g, 24.9 mmol, 1.6 equiv), Cu₂O (1.07 g, 7.48 mmol, 0.5 equiv) and pyridine (27 mL) afforded **61** (4.3 g, 15.3 mmol, 85 %) as an orange solid without further purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.87 (dd, *J* = 5.4, 3.0 Hz, 2H, Phthalimide), 7.74 (dd, *J* = 5.4, 3.0 Hz, 2H, Phthalimide), 5.10 (br s, 2H, Cp), 4.30 (s, 7H, Cp).

These data are in accordance with those reported in the literature.^[140]

N-ferrocenylamine (**62**)



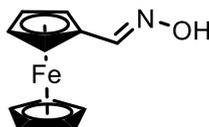
General procedure **B** was applied to **61**.

N-ferrocenyl phthalimide (**61**) (2.3 g, 6.95 mmol, 1.0 equiv.), hydrazine monohydrate (15 mL), and deoxygenated dry ethanol (45 mL) afforded **62** (2.0 g, 6.95 mmol, quant.) as an orange solid without further purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 4.12 (s, 5H, Cp), 4.04 (br s, 2H, Cp), 3.89 (br s, 2H, Cp), 2.52 (br s, 2H, NH₂).

These data are in accordance with those reported in the literature.^[140]

Ferrocenecarboxaldehyde *N*-oxime (**63**)



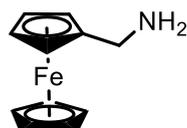
Formylferrocene (1.0 g, 4.7 mmol, 1.0 equiv.), sodium hydride NaOH (1.1 g, 27.5 mmol, 5.9 equiv.) and hydroxylamine chlorhydrate (0.65 g, 9.3 mmol, 2.0 equiv.) were added in EtOH (0.1 M). The mixture was stirred at reflux for 6 h. After cooling, the mixture was hydrolysed and extracted with Et₂O (3 x 50 mL). The organic phase was dried over anhydrous Na₂SO₄,

and the solvent was removed by vacuum to give **63** as an orange solid (1.0 g, 27.5 mmol, quant.).^[77]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.96 (s, 1H, N=CH). 4.52 (br s, 2H, Cp), 4.35 (br s, 2H, Cp), 4.22 (s, 5H, Cp).

These data are in accordance with those reported in the literature.^[77]

***N*-methylaminoferrocene (**64**)**



LiAlH₄ (1.75 g, 46.0 mmol) was added to a flame dried Schlenk tube fitted with a reflux condenser. To this a solution of ferrocenecarboxaldehyde *N*-oxime (**63**) (1.0 g, 9.5 mmol) dissolved in dry THF (29 mL) was added slowly, under an atmosphere of nitrogen. A further 50 mL of THF was added to the reaction vessel and the mixture was heated to reflux for 6 h. After cooling to room temperature, the reaction mixture was slowly quenched with water (40 mL) at 0 °C. The reaction mixture was poured into a separatory funnel and extracted with diethyl ether (3 x 50 mL). Then, the organic phases were washed with a solution of ammonium hydroxide (2 x 50 mL, 2 M). The organics were then extracted with HCl (1 M) and the resulting aqueous phase was washed with diethyl ether (3 x 50 mL). The aqueous layer was subsequently basified to pH 10-12 using NaOH (2 M), extracted with diethyl ether and the resulting organic phase was washed with brine. The organics were dried with Na₂SO₄ and concentrated *in vacuo* to give **64** as an orange solid (0.94 g, 9.5 mmol, quant.)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.18 – 4.16 (m, 2H, Cp), 4.14 (s, 5H, Cp), 4.12 – 4.10 (m, 2H, Cp), 3.55 (s, 2H, CH₂), 1.54 (br s, 2H, NH₂)

These data are in accordance with those reported in the literature.^[77]

Iodoruthenocene (87**)**



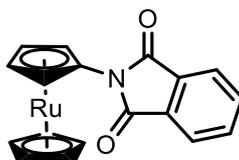
An oven-dried 500 mL three-neck flask was purged with argon while cooling, charged with a PTFE-coated stir bar, ruthenocene (565 mg, 2.44 mmol, 1.0 equiv.) *t*-BuOK (34 mg, 0.02 mmol, 0.1 equiv.), and sealed with two septa and an inlet adapter with a stopcock. The ruthenocene and base were dried under mild vacuum in the flask overnight. After refilling with argon, dry THF (45 mL) was added via cannula, and the mixture was stirred. One septum was replaced

with an oven-dried addition funnel, and *t*-BuLi (1.6 M in pentane, 3.1 mL, 2.90 mmol, 2.0 equiv.) was added to the funnel via cannula. The reaction was cooled to $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, *t*-BuLi was added dropwise over 30 min with efficient stirring. After 30 additional minutes of stirring at $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, solid iodine (1.55 g, 6.1 mmol, 2.5 equiv.) in dry THF (20 mL) was added under an argon flush. The reaction was slowly allowed to come to room temperature and stirred overnight. Additional water (25 mL) was added, and the reaction was stirred for 10 min. After the addition of hexanes (300 mL), the mixture was washed once with water and three times with aqueous sodium thiosulfate. The organic layer was dried over MgSO_4 and filtered through Celite. The solvent was then reduced under pressure, and purification of the resulting residue by flash column chromatography (0-30% EtOAc in heptane) gave iodoruthenocene **87** (566 mg, 1.59 mmol, 65 %)^[92]

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ = 4.83 (t, J = 1.7 Hz, 2H, Cp), 4.57 (s, 5H, Cp), 4.46 (t, J = 1.7 Hz, 2H, Cp).

These data are in accordance with those reported in the literature.^[91]

***N*-ruthenocenyl phthalimide (89)**



General procedure **A** was applied to **87**.

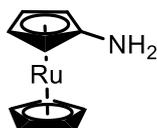
1-iodoruthenocene (**87**) (410 mg, 1.1 mmol, 1.0 equiv), phthalimide (278 mg, 1.8 mmol, 1.6 equiv), Cu_2O (82 mg, 0.6 mmol, 0.5 equiv) and pyridine (2.1 mL) afforded **89** (423 mg, 1.0 mmol, 98 %) as an orange solid without further purification.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7.85 (dd, J = 5.5, 3.1 Hz, 2H, Phthalimide), 7.72 (dd, J = 5.5, 3.0 Hz, 2H, Phthalimide), 5.31 (t, J = 1.8 Hz, 2H, Cp), 4.61 (s, 5H, Cp), 4.58 (t, J = 1.8 Hz, 2H, Cp).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) : δ = 167.0 (C), 134.5 (2CH, Ar), 132.2 (C), 123.6 (2CH, Ar), 90.3 (Rc-C), 71.9 (5CH, Cp), 68.5 (2CH, Cp), 66.6 (2CH, Cp).

HRMS (ESI) : m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{Ru}$ $[\text{M}]^+$: 376.9984. Found 376.9986

Ruthenocenylamine (88)



General procedure **B** was applied to **89**.

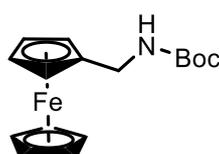
N-ruthenocenyl phthalimide (**89**) (0.22 g, 0.58 mmol, 1.0 equiv.), hydrazine monohydrate (2.9 mL, 5.8 mmol, 10 equiv.), and deoxygenated dry ethanol (5 mL) afforded **88** (126 mg, 0.51 mmol, 88 %) as an orange solid without further purification.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.12 (s, 5H, Cp), 4.04 (br s, 2H, Cp), 3.89 (br s, 2H, Cp), 2.52 (br s, 2H, NH_2).

These data are in accordance with those reported in the literature.^[91]

3. Procedure and analytical data of amides

N-Boc-1-ferrocenylmethylamine (**65a**)



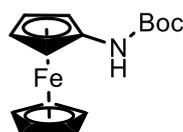
General procedure **C** was applied to **64**.

1-ferrocenylmethylamine (**64**) (2.0 g, 9.2 mmol, 1.0 equiv.), Et_3N (1.5 mL, 11.2 mmol, 1.2 equiv.) and $(\text{Boc})_2\text{O}$ (2.4 g, 11.2 mmol, 1.2 equiv.) afforded **65a** as an orange solid (2.67 g, 9.0 mmol, 98 %) after purification.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ = 4.70 (s, 1H, NH), 4.19 – 4.14 (m, 7H, Cp), 4.12 (d, J = 1.6 Hz, 2H, Cp), 4.01 (d, J = 5.0 Hz, 2H, CH_2), 1.46 (s, 9H, Boc).

These data are in accordance with those reported in the literature.^[78]

N-Boc-1-ferrocenylamine (**66a**)



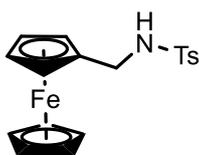
General procedure **C** was applied to **62**.

Aminoferrocene (**62**) (2.5 mmol, 500 mg, 1.0 equiv.), Et_3N (3.0 mmol, 0.42 mL, 1.2 equiv.) and $(\text{Boc})_2\text{O}$ (3.0 mmol, 650 mg, 1.2 equiv.) afforded **66a** as an orange solid (745 mg, 2.47 mmol, 99 %) after purification.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ = 5.66 (s, 1H, NH), 4.43 (br s, 2H, Cp), 4.16 (s, 5H, Cp), 3.95 (t, J = 1.9 Hz, 2H, Cp), 1.51 (s, 9H, Boc)

$^{13}\text{C NMR}$ (100 MHz, CDCl_3) : δ = 154.3 (C), 98.5 (Fc-C), 81.2 (C, Boc), 69.4 (5CH, Cp), 64.5 (2CH, Cp), 63.0 (2CH, Cp), 28.8 (Me)

HRMS (ESI) : m/z calcd for $\text{C}_{15}\text{H}_{19}\text{FeNO}_2^+$, $[\text{M}]^+$ 301.0760; found 301.0758

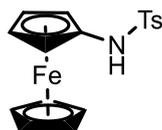
***N*-ferrocenemethyl-4-methylbenzenesulfonamide (65b)**

General procedure **D** was applied to **63**.

63 (500 mg, 2.3 mmol, 1.0 equiv.), *p*-toluene sulfonyl chloride (487 mg, 2.5 mmol, 1.1 equiv.), Et₃N (0.36 mL, 2.5 mmol, 1.1 equiv.) and DMAP (26 mg, 0.2 mmol, 1.1 equiv.) in 20 mL of CH₂Cl₂ afforded **65b** as an orange-brown solid (0.73 g, 1.9 mmol, 85 %) after purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar), 7.23 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar), 4.18 – 4.14 (m, 7H, Cp), 4.02 (d, *J* = 1.5 Hz, 2H, Cp), 4.01 (s, 2H, CH₂), 2.38 (s, 3H, Me).

These data are in accordance with those reported in the literature.^[80]

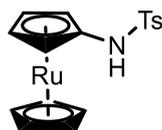
***N*-ferrocenyl-4-methylbenzenesulfonamide (66b)**

General procedure **D** was applied to **62**.

62 (500 mg, 2.5 mmol, 1.0 equiv.), *p*-toluene sulfonyl chloride (520 mg, 2.8 mmol, 1.1 equiv.), Et₃N (0.39 mL, 2.8 mmol, 1.1 equiv.) and DMAP (33 mg, 0.2 mmol, 0.1 equiv.) in 20 mL of CH₂Cl₂ afforded **66b** as an orange-brown solid (0.89 g, 2.4 mmol, 97 %) after purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.60 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar), 7.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, Ar), 5.89 (s, 1H, NH), 4.13 (s, 7H, Cp), 3.98 (br s, 2H, Cp), 2.40 (s, 3H, Me).

These data are in accordance with those reported in the literature.^[79]

4-methylbenzenesulfonamide-*N*-ruthenocenyle (90)

General procedure **D** was applied to **88**.

88 (140 mg, 0.57 mmol, 1.0 equiv.), *p*-toluene sulfonyl chloride (119 mg, 0.63 mmol, 1.1 equiv.), Et₃N (87 μL, 0.63 mmol, 1.1 equiv.) and DMAP (8 mg, 0.06 mmol, 0.1 equiv.) in 10 mL of Et₂O afforded **90** as a light brown solid (182 mg, 0.046 mmol, 80 %). Compound was purified through filtration on silica with EtOAc to prevent degradation of the compound.

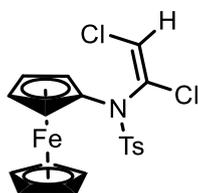
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.65 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ar), 7.28 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ar), 5.66 (s, 1H, NH), 4.56 (t, *J* = 1.8 Hz, 2H, Cp), 4.48 (s, 5H, Cp), 4.36 (t, *J* = 1.8 Hz, 2H, Cp), 2.43 (s, 3H, Me).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ = 144.1 (C), 136.2 (C), 129.9 (2CH, Ar), 128.0 (2CH, Ar), 94.6 (Rc-C), 71.8 (5CH, Cp), 69.0 (4CH, Cp), 21.9 (Me).

HRMS (ESI) : *m/z* calcd for C₁₇H₁₇NO₂RuSH [M+H]⁺ 402.0096, found 402.0098

4. Preparations and Analytical Data of 1,2-dichloro-*N*-ferrocenylenamides

(*E*)-*N*-(1,2-dichlorovinyl)-4-methyl-*N*-ferrocenylbenzenesulfonamide (**73**)



General procedure **E** was applied to **66b**.

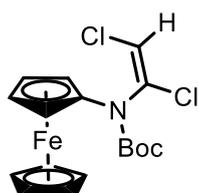
66b (1.3 g, 3.7 mmol, 1.0 equiv.), Cs₂CO₃ (1.8 g, 5.5 mmol, 1.5 equiv.), trichloroethylene (0.36 mL, 4.0 mmol, 1.1 equiv.) in degazed DMF (6 mL) afforded **73** as a bright orange solid (1.24 g, 3.6 mmol, 97 %) after purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.55 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ar), 7.21 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ar), 6.54 (s, 1H, CH), 4.51 (dt, *J* = 2.6, 1.3 Hz, 1H, Cp), 4.16 (s, 5H, Cp), 4.14 (td, *J* = 2.7, 1.3 Hz, 1H, Cp), 4.07 (td, *J* = 2.7, 1.3 Hz, 1H, Cp), 3.93 (dt, *J* = 2.6, 1.3 Hz, 1H, Cp), 2.40 (s, 3H, Me).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ = 144.8 (C), 134.8 (C), 131.8 (C), 129.5 (2CH, Ar), 129.2 (2CH, Ar), 120.1 (CH), 95.0 (C, Fc-C), 70.4 (5CH, 5C, Cp), 69.9 (CH, Cp), 67.0 (CH, Cp), 66.3 (CH, Cp), 65.1 (CH, Cp), 22.0 (Me).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₇H₁₉Cl₂FeNO₂S⁺ [M⁺]: 448.9701, found: 448.9701.

tert-butyl (*E*)-(1,2-dichlorovinyl)(ferrocenyl)carbamate (**74**)



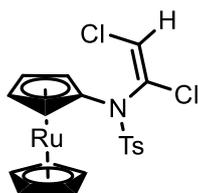
To a stirring mixture of **66a** (0.67 g, 2.2 mmol, 1.0 equiv.), tetrabutylammonium hydrogensulfate (TBAHS) (0.15 g, 0.4 mmol, 0.2 equiv.), toluene (6.7 mL) and CH₂Cl₂ (5.6 mL), at room temperature under argon, was added 25% w/v aqueous NaOH (6.7 mL). The solution was then stirred vigorously for 15 minutes, followed by the dropwise addition of trichloroethylene (0.6 mL, 6.7 mmol, 3.0 equiv.) over 30 minutes. The reaction was then stirred overnight. The aqueous layer was then extracted with Et₂O (3 x 25 mL), organic extracts combined, dried (Na₂SO₄) and concentrated *in vacuo*. Crude mixture was purified by flash column chromatography (0-10% EtOAc in heptane) to give **74** (0.52 g, 60 %) as a brown solid. ^[86]

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 6.30 (s, 1H, CH), 4.48 (br s, 1H, Cp), 4.42 (br s, 1H,), 4.21 (s, 5H, Cp), 4.05 (q, *J* = 2.0 Hz, 2H, Cp), 1.54 (s, 9H, Boc).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ = 150.9 (C), 132.1 (C), 116.3 (CH), 97.6 (Fc-C), 70.0 (5CH, Cp), 65.3 (2CH, Cp), 63.1 (CH, Cp), 62.2 (CH, Cp), 28.4 (3CH₃, Boc).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₁₇H₁₉Cl₂FeNO₂⁺ [M⁺]: 395.0137, found 395.0136.

(*E*)-*N*-(1,2-dichlorovinyl)-4-methyl-*N*-ruthenocenylbenzenesulfonamide (91)



General procedure **E** was applied to **90**.

90 (140 mg, 0.35 mmol, 1.0 equiv.), Cs₂CO₃ (170 mg, 0.52 mmol, 1.5 equiv.), trichloroethylene (35 μL, 0.39 mmol, 1.1 equiv.) in degazed DMF (0.5 mL) afforded **91** as a white solid (121 mg, 0.25 mmol, 70 %) after purification.

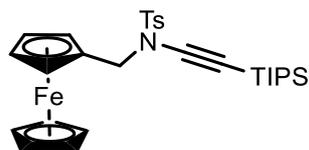
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.67 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.27 – 7.23 (m, 2H, Ar), 6.31 (s, 1H, N=CH), 4.94 (dt, *J* = 2.3, 1.1 Hz, 1H, Cp), 4.50 (s, 5H, Cp), 4.47 (dd, *J* = 2.5, 1.4 Hz, 2H, Cp), 4.40 (td, *J* = 2.5, 1.2 Hz, 1H, Cp), 4.37 (dt, *J* = 2.3, 1.0 Hz, 1H, Cp), 2.43 (s, 3H, Me).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ = 144.8 (C), 135.0 (C), 133.1 (C), 129.5 (4CH, Ar), 119.2 (CH), 96.6 (Rc-C), 73.1 (5CH, Cp), 73.0 (CH, Cp), 69.6 (CH, Cp), 69.0 (CH, Cp), 68.8 (CH, Cp), 22.0 (Me).

HRMS (APCI): *m/z* calcd for C₁₉H₁₇Cl₂NO₂RuSH⁺ [M+H]⁺: 495.9473, found 495.9472.

5. Preparations and analytical data of ynamides

N-ferrocenyl-4-methyl-*N*-((triisopropylsilyl)ethynyl)benzenesulfonamide (**71a**)



General procedure **F** was applied to **65b**.

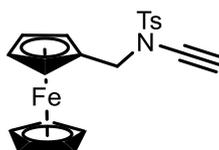
N-ferrocenemethyl-4-methylbenzenesulfonamide (**65b**) (50 mg, 0.13 mmol, 1.0 equiv.), K_3PO_4 (55 mg, 0.26 mmol, 2.0 equiv.), $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ (4 mg 0.01 mmol, 0.11 equiv.), 1,10 phenantroline (5 mg, 0.03 mmol, 0.2 equiv.), (bromoethynyl)triisopropylsilane (49 mg, 0.19 mmol, 1.4 equiv.) in 6 mL of toluene afforded **71a** as a dark orange oil (68 mg, 0.12 mmol, 92 %) after purification.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ = 7.73 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.26 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 4.33 (s, 2H, CH_2), 4.20 (d, J = 1.9 Hz, 2H, Cp), 4.15 (s, 5H, Cp), 4.10 (d, J = 1.9 Hz, 2H, Cp), 2.42 (s, 3H, Me), 0.98 (s, 21H, TIPS).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) : δ = 144.6 (C), 135.3 (C), 129.8 (2CH, Ar), 128.2 (CH, 2C), 96.9 (C, $C\equiv C$), 80.7 (C, Fc-C), 70.2 (2CH, Cp), 69.0 (C, $C\equiv C$), 68.9 (2CH, Cp), 52.3 (CH_2), 22.0 (Me), 18.9 (6 CH_3 , TIPS), 11.7 (3CH, TIPS).

HRMS (ESI) : m/z calcd for $C_{29}H_{39}NO_2SSi^+$ [M^+]: 549.1815, found 549.1813.

N-ferrocenyl-4-methyl-*N*-(ethynyl)benzenesulfonamide (**71c**)



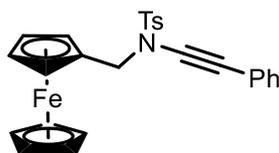
tert-Butyl ammonium fluoride (TBAF) solution (1.0 M in THF, 0.55 mL, 1.2 equiv.) was added dropwise to a solution of silylated ynamide **71a** (250 mg, 0.46 mmol, 1.0 equiv.) in THF (10 mL) at 0 °C. The mixture was stirred at rt. for 1h. Then the mixture was quenched with aqueous saturated NH_4Cl , extracted with Et_2O , dried over Na_2SO_4 . The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by flash column chromatography (0-20% EtOAc in heptane) to give **71c** (0.13 g, 0.33 mmol, 72 %) as a yellow solid.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ = 7.75 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.30 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 4.35 (s, 2H, CH_2), 4.19 (d, J = 1.7 Hz, 2H, Cp), 4.13 (s, 5H, Cp), 4.11 (d, J = 1.7 Hz, 1H, Cp), 2.71 (s, 1H, $C\equiv CH$), 2.43 (s, 3H, Me).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) : δ = 144.9 (C), 135.2 (C), 130.0 (2CH, Ar), 128.0 (2CH, Ar), 80.5 (C, Fc-C), 76.7 (C, $\text{C}\equiv\text{C}$), 70.0 (2CH, Cp), 69.0 (2CH, Cp), 68.9 (5CH, Cp), 60.1 (CH, $\text{C}\equiv\text{CH}$), 52.0 (CH_2), 22.0 (Me).

HRMS (ESI) : m/z calcd for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{FeNO}_2\text{S}^+$ [M^+]: 393.0480; found 393.0481.

N-ferrocenyl-4-methyl-*N*-(phenylethynyl)benzenesulfonamide (**71b**)



General procedure **F** was applied to **65b**.

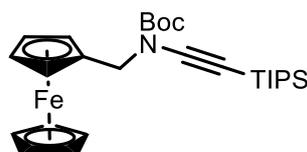
N-ferrocenemethyl-4-methylbenzenesulfonamide **65b** (200 mg, 0.54 mmol, 1.0 equiv.), K_3PO_4 (230 mg, 1.08 mmol, 2.0 equiv.), $\text{CuSO}_4\cdot 5\text{H}_2\text{O}$ (14 mg, 0.05 mmol, 0.11 equiv.), 1,10 phenantroline (19 mg, 0.10 mmol, 0.2 equiv.), (bromoethynyl)benzene (140 mg, 0.76 mmol, 1.4 equiv.) in 6 mL of toluene afforded **71b** as an orange solid (157 mg, 0.36 mmol, 62%) after purification.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7.79 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.33 – 7.23 (m, 7H, Ar), 4.42 (s, 2H, CH_2), 4.23 (t, J = 1.8 Hz, 2H, Cp), 4.15 (s, 5H, Cp), 4.13 (t, J = 1.8 Hz, 2H, Cp), 2.43 (s, 3H, Me).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) : δ = 144.8 (C), 135.3 (C), 131.5 (2CH, Ar), 130.0 (2CH, Ar), 128.5 (2CH, Ar), 128.1 (2CH, Ar), 127.9 (CH, Ar), 123.3 (C), 83.2 (C, $\text{C}\equiv\text{C}$), 80.7 (C, Fc-C), 71.8 (C, $\text{C}\equiv\text{C}$), 70.1 (2CH, Cp), 69.1 (2CH, Cp), 69.0 (5CH, Cp), 52.4 (CH_2), 22.0 (Me).

HRMS (ESI) : m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{FeNO}_2\text{S}^+$ [M^+]: 469.0793; found 469.0792.

tert-butyl *N*-methylferrocenyl((triisopropylsilyl)ethynyl)carbamate (**70a**)

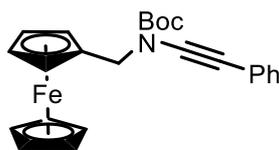


General procedure **G** was applied to **65a**.

N-Boc-1-ferrocenylmethylamine **65a** (100 mg, 0.31 mmol, 1.0 equiv.), (bromoethynyl)triisopropylsilane (116 mg, 0.44 mmol, 1.4 equiv), CuI (18 mg, 0.09 mmol, 0.3 equiv.), 1,10 phenantroline (23 mg, 0.12 mmol, 0.4 equiv.), KHMDs (0.89 mL, 0.44 mmol, 1.4 equiv.) in 6 mL of toluene afforded **70a** as a dark orange oil (100mg, 0.20 mmol, 64 %) after purification.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ = 4.33 (s, 2H, CH_2), 4.29 (t, J = 1.8 Hz, 2H, Cp), 4.15 (s, 5H, Cp), 4.12 (t, J = 1.8 Hz, 2H, Cp), 1.48 (s, 9H, Boc), 1.05 (s, 21H, TIPS).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{27}\text{H}_{41}\text{FeNO}_2\text{Si}^+$ [M^+]: 495.2250, found: 495.2553.

***tert*-butyl *N*-methylferrocenyl(phenylethynyl)carbamate (70b)**

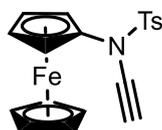
General procedure **G** was applied to **65a**.

N-Boc-1-ferrocenylmethylamine **65a** (100 mg, 0.31 mmol, 1.0 equiv.), (bromoethynyl)benzene (80 mg, 0.44 mmol, 1.4 equiv), CuI (18 mg, 0.09 mmol, 0.3 equiv.), 1,10 phenantroline (23 mg, 0.12 mmol, 0.4 equiv.), KHMDS (0.89 mL, 0.44 mmol, 1.4 equiv.) in 6 mL of toluene afforded **70b** as a dark orange oil (47 mg, 0.11 mmol, 35 %) after purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.37 – 7.20 (m, 5H, Ar), 4.43 (s, 2H, CH₂), 4.34 (app t, 2H, Cp), 4.18 (s, 5H, Cp), 4.16 (d, J = 1.9 Hz, 2H, Cp), 1.53 (s, 9H, Boc).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ = 154.1 (C, Boc), 130.9 (CH, Ar), 128.5 (CH, Ar), 127.3 (CH, Ar), 124.2 (C), 84.6 (C, Fc-C), 82.90 (C, C \equiv C), 82.8 (C, Boc), 77.6 (C, C \equiv C), 69.8 (2CH, Cp), 68.9 (5CH, Cp), 68.7 (2CH, Cp), 49.3 (CH₂), 28.4 (CH₃, Boc).

HRMS (ESI) : m/z calcd for C₂₄H₂₅FeNO₂⁺ [M⁺]: 415.1229; found 415.1234.

***N*-ethynyl-4-methyl-*N*-phenylbenzenesulfonamide (75a)**

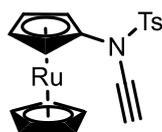
General procedure **H** was applied to **73**.

(*E*)-*N*-(1,2-dichlorovinyl)-4-methyl-*N*-ferrocenylbenzenesulfonamide **73** (1.0 g, 2.2 mmol, 1.0 equiv.), PhLi (2.0 M solution in dibutyl ether, 2.4 mL, 4.8 mmol, 2.2 equiv.) in dry THF (22 mL) and a quench with water afforded **75a** as an orange solid (0.8 g, 2.1 mmol, 95 %) after purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ar), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ar), 4.33 (t, J = 2.0 Hz, 2H, Cp), 4.26 (s, 5H, Cp), 4.06 (t, J = 2.0 Hz, 2H, Cp), 2.96 (s, 1H, C \equiv CH), 2.41 (s, 3H, Me).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ = 145.0 (C), 132.7 (C), 129.8 (2CH, Ar), 128.6 (2CH, Ar), 97.0 (C, Fc-C), 76.8 (C, C \equiv C), 70.2 (5CH, Cp), 66.4 (2CH, Cp), 65.0 (2CH, Cp), 59.6 (CH), 22.0 (Me).

HRMS (ESI) : m/z calcd for C₁₉H₁₇FeNO₂S⁺ [M⁺]: 379.0324, found 379.0324.

***N*-ethynyl-4-methyl-*N*-ruthenocenylbenzenesulfonamide (92)**

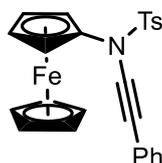
General procedure **H** was applied to **91**.

(*E*)-*N*-(1,2-dichlorovinyl)-4-methyl-*N*-ruthenocenylbenzenesulfonamide **91** (75 mg, 0.15 mmol, 1.0 equiv.), PhLi (2.0 M solution in dibutyl ether, 0.18 mL, 0.33 mmol, 2.2 equiv.), in dry THF (2 mL). Quench with water and further purification afforded **92** as a light brown solid (41 mg, 0.10 mmol, 68 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.54 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ar), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ar), 4.33 (t, J = 2.0 Hz, 2H, Cp), 4.26 (s, 5H, Cp), 4.06 (t, J = 2.0 Hz, 2H, Cp), 2.96 (s, 1H, C \equiv CH), 2.41 (s, 3H, Me).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ = 145.3 (C), 132.9 (C), 129.8 (2CH, Ar), 128.8 (2CH, Ar), 99.5 (Rc-C), 72.7 (5CH, Cp), 72.6 (C, C \equiv C), 69.2 (2CH, Cp), 68.5 (2CH, Cp), 59.2 (CH), 22.1 (Me).

HRMS (APCI) : m/z calcd for C₁₉H₁₇NO₂RuSH [M+H]⁺: 426.0096; found 426.0099.

4-methyl-*N*-ferrocenyl-*N*-(phenylethynyl)benzenesulfonamide (75b)

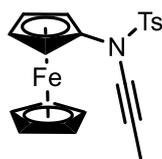
General procedure **I** was applied to **73**.

(*E*)-*N*-(1,2-dichlorovinyl)-4-methyl-*N*-ferrocenylbenzenesulfonamide **73** (200 mg, 0.44 mmol, 1.00 equiv.), LiHMDS (1.0 M solution in dibutyl ether, 0.53 mL, 0.53 mmol, 1.20 equiv.), dry TBME (0.55 mL), CuCN·2P(OMe)₃ (57 μ L of a 0.1 M solution in THF, 57 μ mol, 1.25 mol%), and a solution of 4-methoxyphenylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 0.91 mL, 1.03 equiv.) afforded **75b** as an orange solid (150 mg, 0.33 mmol, 75 %) after purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.60 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.48 – 7.43 (m, 2H, Ar), 7.40 – 7.30 (m, 3H, Ar), 7.27 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 4.39 (t, J = 2.0 Hz, 2H, Cp), 4.29 (s, 5H, Cp), 4.08 (t, J = 2.0 Hz, 2H, Cp), 2.42 (s, 3H, Me).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ = 145.1 (C), 132.8 (C), 131.5 (2CH, Ar), 129.7 (2CH, Ar), 128.8 (2CH, Ar), 128.7 (2CH, Ar), 128.2 (CH, Ar), 123.4 (C), 98.0 (C, Fc-C), 83.6 (C, C \equiv C), 71.1 (C, C \equiv C), 70.2 (5CH, Cp), 66.4 (2CH, Cp), 65.4 (2CH, Cp), 22.0 (Me).

HRMS (ESI) : m/z calcd for C₂₅H₂₁FeNO₂S⁺ [M⁺]: 455.0637, found 455.0635.

4-methyl-*N*-ferrocenyl-*N*-(prop-1-yn-1-yl)benzenesulfonamide (75d)

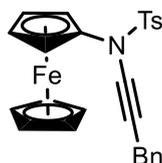
General procedure **I** was applied to **73**.

(*E*)-*N*-(1,2-dichlorovinyl)-4-methyl-*N*-ferrocenylbenzenesulfonamide **73** (150 mg, 0.33 mmol, 1.00 equiv.), LiHMDS (1.0 M solution in dibutyl ether, 0.4 mL, 0.39 mmol, 1.20 equiv.), dry TBME (0.46 mL), CuCN·2P(OMe)₃ (43 μL of a 0.1 M solution in THF, 43 μmol, 1.25 mol%), and a solution of methylmagnesium bromide (1.0 M in TBME, 0.34 mL, 1.03 equiv.) afforded **75d** as an orange solid (98 mg, 0.25 mmol, 65%) after purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.51 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.26 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ar), 4.29 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H, Cp), 4.25 (s, 5H, Cp), 4.06 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H, Cp), 2.42 (s, 3H, Me), 1.43 (s, 3H, C≡C-Me).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 145.0 (C), 132.2 (C), 129.5 (2CH, Ar), 128.2 (2CH, Ar), 97.3 (C, Fc-C), 69.8 (5CH, Cp), 66.1 (2CH, Cp), 65.0 (2CH, Cp), 63.7 (C, C≡C), 52.1 (H, C≡C-Me), 26.9 (C≡C-Me), 21.7 (Me).

HRMS (ESI): *m/z* calcd for C₂₀H₁₉FeNO₂S⁺ [M⁺]: 393.0480; found 393.0481.

***N*-ferrocenyl-4-methyl-*N*-(3-phenylprop-1-yn-1-yl)benzenesulfonamide (75e)**

General procedure **I** was applied to **73**.

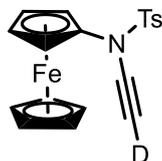
(*E*)-*N*-(1,2-dichlorovinyl)-4-methyl-*N*-ferrocenylbenzenesulfonamide **73** (300 mg, 0.66 mmol, 1.00 equiv.), LiHMDS (1.0 M solution in dibutyl ether, 0.79 mL, 0.79 mmol, 1.20 equiv.), dry TBME (0.9 mL), CuCN·2P(OMe)₃ (84 μL of a 0.1 M solution in THF, 84 μmol, 1.25 mol%), and a solution of benzylmagnesium chloride (0.5 M in THF/MTBE, 1.37 mL, 1.03 equiv.) afforded **75e** as an orange solid (150 mg, 0.33 mmol, 75 %) after purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.51 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ar), 7.37 – 7.37 (m, 5H, Ar), 7.20 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ar), 4.33 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H, Cp), 4.16 (s, 5H, Cp), 4.02 (t, *J* = 2.0 Hz, 2H, Cp), 3.80 (s, 2H, CH₂), 2.41 (s, 3H, Me).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃): δ = 144.9 (C), 137.3 (C), 132.8 (C), 129.6 (2CH, Ar), 128.9 (2CH, Ar), 128.6 (2CH, Ar), 128.3 (2CH, Ar), 127.0 (CH, Ar), 98.4 (Fc-C), 76.4 (5CH, Cp), 70.0 (C, C≡C), 68.5 (C, C≡C), 66.2 (2CH, Cp), 65.0 (2CH, Cp), 25.3 (CH₂), 22.0 (CH₃).

HRMS (ESI) : m/z calcd for $C_{26}H_{23}FeNO_2S^+$ [M^+]: 469.0793, found 469.0795.

***N*-(ethynyl-d)-4-methyl-*N*-ferrocenylbenzenesulfonamide (75f)**



General procedure **H** was applied to **73**.

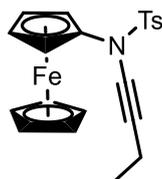
(*E*)-*N*-(1,2-dichlorovinyl)-4-methyl-*N*-ferrocenylbenzenesulfonamide **73** (0.40 g, 0.90 mmol, 1.0 equiv.), PhLi (2.0 M solution in dibutyl ether, 0.96 mL, 1.88 mmol, 2.2 equiv.), in dry THF (8.80 mL) and a quench with D_2O afforded **75f** as an orange solid (0.27 g, 0.77 mmol, 85 %) after purification.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ = 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Ar), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Ar), 4.33 (m, 2H, Cp), 4.25 (s, 5H, Cp), 4.05 (m, 2H, Cp), 2.41 (s, 3H, Me).

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$) : δ = 145.2 (C), 132.7 (C), 129.7 (2CH), 128.6 (2CH), 97.1 (C, Fc-C), 76.0 (t, J = 8.0 Hz, C, $C\equiv CD$), 70.2 (5CH, Cp), 66.4 (2CH, Cp), 65.1 (2CH, Cp), 59.4 (t, J = 39.7 Hz, C, $C\equiv CD$), 22.0 (Me).

HRMS (ESI) : m/z calcd for $C_{19}H_{16}DFeNO_2S^+$ [M^+]: 380.0387; found 380.0392.

***N*-(but-1-yn-1-yl)-4-methyl-*N*-ferrocenylbenzenesulfonamide (75g)**



General procedure **I** was applied to **73**.

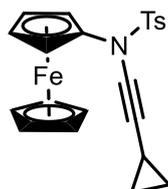
(*E*)-*N*-(1,2-dichlorovinyl)-4-methyl-*N*-ferrocenylbenzenesulfonamide **73** (150 mg, 0.33 mmol, 1.00 equiv.), LiHMDS (1.0 M solution in dibutyl ether, 0.4 mL, 0.39 mmol, 1.20 equiv.), dry TBME (0.46 mL), $CuCN \cdot 2P(OMe)_3$ (43 μ L of a 0.1 M solution in THF, 43 μ mol, 1.25 mol%), and a solution of ethylmagnesium bromide (1.0 M in TBME, 0.34 mL, 1.03 equiv.) afforded **75g** as an orange solid (116 mg, 0.28 mmol, 85%) after purification.

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ = 7.53 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Ar), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Ar), 4.33 (t, J = 2.0 Hz, 2H, Cp), 4.24 (s, 5H, Cp), 4.02 (t, J = 2.0 Hz, 2H, Cp), 2.41 (s, 3H, Me), 2.39 (quad., J = 7.5 Hz, 2H), 1.22 (t, J = 7.5 Hz, 3H, Me).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) : δ = 144.8 (C), 132.9 (C), 129.6 (2CH), 128.6 (2CH), 98.6 (Fc-C), 73.7 (C, $\text{C}\equiv\text{C}$), 71.9 (C, $\text{C}\equiv\text{C}$), 70.0 (5CH, Cp), 66.1 (2CH, Cp), 65.0 (2CH, Cp), 22.0 (Me), 14.5 (Me), 12.6 (CH_2).

HRMS (ESI) : m/z calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{FeNO}_2\text{SH} [\text{M}+\text{H}]^+$: calc. 408.0715, found 408.0707.

N-(cyclopropylethynyl)-*N*-ferrocenyl-4-methylbenzenesulfonamide (75h)



General procedure I was applied to **73**.

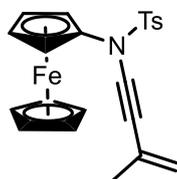
(*E*)-*N*-(1,2-dichlorovinyl)-4-methyl-*N*-ferrocenylbenzenesulfonamide **73** (300 mg, 0.66 mmol, 1.00 equiv.), LiHMDS (1.0 M solution in dibutyl ether, 0.79 mL, 0.79 mmol, 1.20 equiv.), dry TBME (0.9 mL), $\text{CuCN}\cdot 2\text{P}(\text{OMe})_3$ (84 μL of a 0.1 M solution in THF, 84 μmol , 1.25 mol%), and a solution of cyclopropylmagnesium bromide (0.5 M in THF/MTBE, 1.37 mL, 1.03 equiv.) afforded **75h** as an orange oil (168 mg, 0.40 mmol, 60 %) after purification.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ar), 4.30 (d, J = 2.0 Hz, 2H, Cp), 4.23 (s, 5H, Cp), 4.01 (d, J = 2.0 Hz, 2H, Cp), 2.41 (s, 3H, Me), 1.42 – 1.35 (m, 1H, cyclopropyl), 0.89 – 0.83 (m, 2H, cyclopropyl), 0.74 – 0.70 (m, 2H, cyclopropyl).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) : δ = 144.8 (C), 132.3 (C), 129.5 (2CH, Ar), 128.6 (2CH, Ar), 98.7 (Fc-C), 74.8 (C, $\text{C}\equiv\text{C}$), 70.0 (5CH, Cp), 69.8 (C, $\text{C}\equiv\text{C}$), 66.2 (2CH, Cp), 65.1 (2CH, Cp), 22.0 (CH_3), 9.04 (2 CH_2), -0.32 (CH)

HRMS (ESI) : m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{NO}_2\text{S}^+ [\text{M}^+]$: 419.0637, found 419.0633.

4-methyl-*N*-(3-methylbut-3-en-1-yn-1-yl)-*N*-phenylbenzenesulfonamide (75i)



General procedure I was applied to **73**.

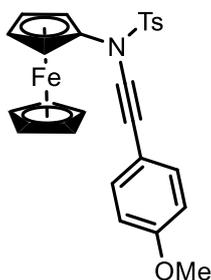
(*E*)-*N*-(1,2-dichlorovinyl)-4-methyl-*N*-ferrocenylbenzenesulfonamide **73** (150 mg, 0.33 mmol, 1.00 equiv.), LiHMDS (1.0 M solution in dibutyl ether, 0.4 mL, 0.39 mmol, 1.20 equiv.), dry TBME (0.46 mL), $\text{CuCN}\cdot 2\text{P}(\text{OMe})_3$ (43 μL of a 0.1 M solution in THF, 43 μmol , 1.25 mol%), and a solution of isopropenylmagnesium bromide (1.0 M in TBME, 0.34 mL, 1.03 equiv.) afforded **75i** as an orange solid (89 mg, 0.21 mmol, 77%) after purification.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Ar), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Ar), 5.25 (s, 1H, C=CH₂), 5.21 (s, 1H, C=CH₂), 4.33 (m, 2H, Cp), 4.26 (s, 5H, Cp), 4.05 (m, 2H, Cp), 2.41 (s, 3H, Me), 1.97 (s, 3H, Me).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) : δ = 145.1 (C), 132.7 (C), 129.7 (2CH), 128.6 (2CH), 126.5 (C), 120.1 (CH₂, C=CH₂), 98.0 (C, Fc-C), 82.8 (C, C \equiv C), 72.6 (C, C \equiv C), 70.1 (5CH, Cp), 66.3 (2CH, Cp), 65.3 (2CH, Cp), 23.9 (Me), 22.0 (Me).

HRMS (ESI) : m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{FeNO}_2\text{S}^+$ [M^+]: 419.0637, found 419.0635.

***N*-((4-methoxyphenyl)ethynyl)-4-methyl-*N*-ferrocenylbenzenesulfonamide (75j)**



General procedure **I** was applied to **73**.

(*E*)-*N*-(1,2-dichlorovinyl)-4-methyl-*N*-ferrocenylbenzenesulfonamide **73** (200 mg, 0.44 mmol, 1.00 equiv.), LiHMDS (1.0 M solution in dibutyl ether, 0.53 mL, 0.53 mmol, 1.2 equiv.), dry TBME (0.55 mL), $\text{CuCN}\cdot 2\text{P}(\text{OMe})_3$ (57 μL of a 0.1 M solution in THF, 57 μmol , 1.25 mol%), and a solution of 4-methoxyphenylmagnesium bromide (0.5 M in THF, 0.91 mL, 1.03 equiv.) afforded **75j** as a brown-orange solid (117 mg, 0.24 mmol, 55 %) after purification.

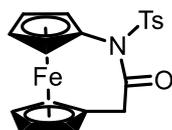
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7.59 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.40 (d, J = 8.9 Hz, 2H, Ar), 7.25 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 6.88 (d, J = 8.9 Hz, 2H, Ar), 4.39 (t, J = 2.0 Hz, 2H, Cp), 4.27 (s, 5H, Cp), 4.06 (t, J = 2.0 Hz, 2H, Cp), 3.83 (s, 3H, OMe), 2.42 (s, 3H, Me).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) : δ = 159.9 (C), 145.0 (C), 133.5 (2CH, Ar), 132.8 (C), 129.7 (2CH, Ar), 128.6 (2CH, Ar), 115.2 (C), 114.4 (2CH, Ar), 98.3 (C, Fc-C), 82.1 (C, C \equiv C), 70.8 (C, C \equiv C), 70.1 (5CH, Cp), 66.3 (2CH, Cp), 65.3 (2CH, Cp), 55.7 (CH₃, OMe), 22.0 (Me).

HRMS (ESI) : m/z calcd for $\text{C}_{26}\text{H}_{23}\text{FeNO}_3\text{S}^+$ [M^+]: 485.0743, found 485.0742.

6. Analytical data of cyclisation/oxydation products

(77)



General procedure J was applied to **75a**.

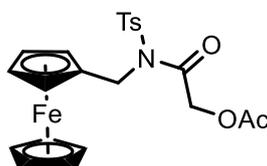
N-ethynyl-*N*-ferrocenyl-4-methylbenzenesulfonamide **75a** (30 mg, 80 μ mol, 1.0 equiv.) and PIDA (28 mg, 87 μ mol, 1.1 equiv.) in EtOH (1.0 mL) afforded **77** as an orange solid (31 mg, 80 μ mol, quant.) after purification

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7.91 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.32 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 4.30 (t, J = 1.7 Hz, 2H, Cp), 4.25 (t, J = 1.8 Hz, 2H, Cp), 4.22 (t, J = 1.8 Hz, 2H, Cp), 4.14 (t, J = 1.8 Hz, 2H, Cp), 3.46 (s, 2H, CH_2), 2.44 (s, 3H, Me).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) : δ = 176.7 (C), 145.2 (C), 136.0 (C), 129.8 (2CH, Ar), 129.6 (2CH, Ar), 89.2 (C, Fc-C), 72.9 (C, Fc-C), 72.3 (2CH, Cp), 71.2 (2CH, Cp), 70.5 (2CH, Cp), 69.5 (2CH, Cp), 37.1 (CH_2), 22.0 (Me).

HRMS (ESI) : m/z calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{FeNO}_3\text{S}^+ [\text{M}]^+$: 395.0273, found 395.0271.

2-((*N*-methylferrocenyl-4-methylphenyl)sulfonamido)-2-oxoethyl acetate (**79**)



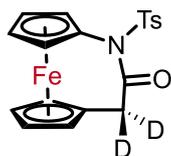
General procedure J was applied to **71c**.

N-methylferrocenyl-4-methyl-*N*-(ethynyl)benzenesulfonamide **71c** (28 mg, 71 μ mol, 1.0 equiv.) and PIDA (25 mg, 78 μ mol, 1.1 equiv.) in EtOH (1.0 mL) afforded **79** as an orange solid (26 mg, 56 μ mol, 79 %) after purification

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7.73 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Ar), 7.39 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Ar), 5.01 (s, 2H, CH_2), 4.86 (s, 2H, CH_2), 4.42 (d, J = 1.8 Hz, 2H, Cp), 4.24 (s, 5H, Cp), 4.20 (t, J = 1.8 Hz, 2H, Cp), 2.52 (s, 3H, Me), 2.23 (s, 3H, Me).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3) : δ = 170.9 (C), 167.7 (C), 145.43 (C, Ar), 136.53 (C, Ar), 130.4 (2CH, Ar), 127.5 (2CH, Ar), 82.0 (C, Fc-C), 70.9 (2CH, Cp), 68.9 (2CH, Cp), 68.8 (5CH, Cp), 63.8 (CH_2), 46.3 (CH_2), 22.0 (Me), 20.8 (Me).

HRMS (ESI) : m/z calcd for $\text{C}_{22}\text{H}_{23}\text{FeNO}_5\text{S}^+ [\text{M}]^+$: 469.0641, found 469.0638.

(82)

General procedure **J** was applied to **75a**.

N-ethynyl-*N*-ferrocenyl-4-methylbenzenesulfonamide **75a** (30 mg, 80 μ mol, 1.0 equiv.) and PIDA (28 mg, 87 μ mol, 1.1 equiv.) in CD₃OD (1.0 mL) afforded **82** as an orange solid (32 mg, 80 μ mol, quant.) after purification

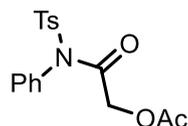
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Ar), 7.32 (d, J = 8.2 Hz, 2H, Ar), 4.30 (t, J = 1.8 Hz, 2H, Cp), 4.25 (t, J = 1.8 Hz, 2H, Cp), 4.22 (t, J = 1.8 Hz, 2H, Cp), 4.14 (t, J = 1.8 Hz, 2H, Cp), 2.44 (s, 3H, Me).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ = 176.7 (C), 145.2 (C), 136.0 (C), 129.8 (2CH, Ar), 129.6 (2CH, Ar), 89.2 (C, Fc-C), 72.8 (C, Fc-C), 72.3 (2CH, Cp), 71.2 (2CH, Cp), 70.5 (2CH, Cp), 69.6 (2CH, Cp), 22.1 (Me).

Quintuplet at 36 ppm was not visible on the ¹³C NMR spectra

HRMS (ESI) : m/z calcd for C₁₉H₁₅D₂FeNO₃SH [M+H]⁺: 398,0477, found 398,0477.

2-((4-methyl-*N*-phenylphenyl)sulfonamido)-2-oxoethyl acetate (**84**)



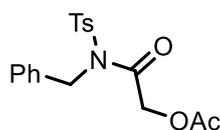
General procedure **J** was applied to **83**.

N-ethynyl-4-methyl-*N*-phenylbenzenesulfonamide **83** (30 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv.) and PIDA (39 mg, 0.12 mmol, 1.1 equiv.) in EtOH (1.1 mL) afforded **84** as a white solid (38 mg, 0.11 mmol, quant.) after purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.89 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ar), 7.52 – 7.47 (m, 3H, Ar), 7.34 (d, J = 8.0 Hz, 2H, Ar), 7.31 – 7.27 (m, 2H, Ar), 4.34 (s, 2H, CH₂), 2.45 (s, 3H, Me), 2.07 (s, 3H, Me).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ = 170.3 (C), 166.7 (C), 145.7 (C), 135.8 (C), 134.8 (C), 130.9 (CH, Ar), 130.4 (2CH, Ar), 130.3 (2CH, Ar), 130.0 (2CH, Ar), 129.40 (2CH, Ar), 62.6 (CH₂), 22.0 (Me), 20.7 (Me).

HRMS (ESI) : m/z calcd for C₁₇H₁₈NO₅S⁺ [M+H]⁺: 348.0900, found 348.0900.

2-((*N*-benzyl-4-methylphenyl)sulfonamido)-2-oxoethyl acetate (86**)**

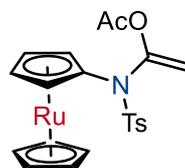
General procedure **J** was applied to **85**.

N-benzyl-*N*-ethynyl-4-methylbenzenesulfonamide **85** (30 mg, 0.11 mmol, 1.0 equiv.) and PIDA (37 mg, 0.11 mmol, 1.1 equiv.) in EtOH (1.1 mL) afforded **86** as a white solid (38 mg, 0.11 mmol, quant.) after purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H, Ar), 7.34 – 7.26 (m, 7H, Ar), 5.05 (s, 2H, CH₂), 4.93 (s, 2H, CH₂), 2.42 (s, 3H, Me), 2.13 (s, 3H, Me).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ = 170.9 (C), 168.0 (C), 145.7 (C), 135.9 (C), 130.4 (2CH, Ar), 128.9 (2CH, Ar), 128.5 (2CH, Ar), 128.1 (CH, Ar), 127.8 (2CH, Ar), 63.9 (CH₂), 49.9 (CH₂), 21.9 (Me), 20.7 (Me).

HRMS (ESI) : m/z calcd for C₁₈H₂₀NO₅S⁺ [M+H]⁺ : 362.1057, found 362.1057

2-((4-methyl-*N*-phenylruthenocenyl)sulfonamido)-2-oxoethyl acetate (93**)**

General procedure **J** was applied to **92**.

N-ethynyl-4-methyl-*N*-ruthenocenylbenzenesulfonamide **92** (30 mg, 0.07 mmol, 1.0 equiv.) and PIDA (25 mg, 0.08 mmol, 1.1 equiv.) in EtOH (0.8 mL) at 50 °C afforded **93** as a white solid (21 mg, 0.05 mmol, 78 %) after purification.

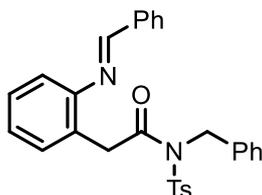
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.62 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.30 – 7.21 (m, 2H, Ar), 5.23 (d, J = 2.0 Hz, 1H, CH₂), 4.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H, CH₂), 4.62 (d, J = 1.8 Hz, 2H, Cp), 4.47 (s, 5H, Cp), 4.42 (d, J = 1.8 Hz, 2H, Cp), 2.43 (s, 3H, Me), 2.03 (s, 3H, Me).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ = 167.3 (C), 146.1 (C), 144.3 (C), 135.2 (C), 129.5 (2CH, Ar), 128.9 (2CH, Ar), 104.2 (CH₂), 99.6 (Rc-C), 72.5 (5CH, Cp), 69.7 (2CH, Cp), 68.8 (2CH, Cp), 22.0 (Me), 21.9 (Me).

HRMS (APCI) : m/z calcd for C₂₁H₂₂NO₄RuS [M+H]⁺: calc. 486.0308; found 486.0310.

7. Analytical data of HFIP-promoted activation of ynamide

(*E*)-*N*-benzyl-2-(2-(benzylideneamino)phenyl)-*N*-tosylacetamide (**95**)



General procedure **K** was applied to **85**.

N-benzyl-*N*-ethynyl-4-methylbenzenesulfonamide **85** (30 mg, 0.10 mmol, 1.0 equiv.) and nitron **94** (83 mg, 0.42 mmol, 4.0 equiv.) in HFIP (1.3 mL) afforded **95** as a light orange solid (43 mg, 0.08 mmol, 84 %) after purification.

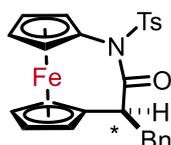
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 8.29 (s, 1H, N=CH), 7.66 – 7.57 (m, 4H, Ar), 7.51 (t, J = 7.4 Hz, 1H, Ar), 7.42 (t, J = 7.4 Hz, 2H, Ar), 7.32 – 7.26 (m, 3H, Ar), 7.21 (t, J = 7.4 Hz, 1H, Ar), 7.18 – 7.06 (m, 6H, Ar), 6.96 (dd, J = 7.8, 1.0 Hz, 1H, Ar), 5.13 (s, 2H, CH₂), 4.09 (s, 2H, CH₂), 2.36 (s, 3H, Me).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ = 171.7 (C), 160.5 (N=CH), 150.7 (C), 144.8 (C), 137.1 (C), 136.8 (C), 136.5 (C), 131.7 (CH, Ar), 130.8 (CH, Ar), 129.8 (2CH, Ar), 129.2 (2CH, Ar), 129.0 (3CH, Ar), 128.8 (2CH, Ar), 128.63 (C), 128.4 (2CH, Ar), 128.1 (2CH, Ar), 127.8 (CH, Ar), 126.5 (CH, Ar), 118.0 (CH, Ar), 49.8 (CH₂), 39.9 (CH₂), 21.9 (Me).

HRMS (APCI) : m/z calcd for C₂₉H₂₆N₂O₃SH [M+H]⁺: 483.1737, found 483.1727

HRMS (APCI) m/z : [M+H]⁺ Calcd for C₂₈H₂₄N₂O₃SH 469.1580. Found 469.1574

(**97**)



General procedure **K** was applied to **75e**.

N-(but-1-yn-1-yl)-4-methyl-*N*-ferrocenylbenzenesulfonamide **75e** (30 mg, 0.06 mmol, 1.0 equiv.) and nitron **94** (50 mg, 0.26 mmol, 4.0 equiv.) in HFIP (1 mL) afforded **97** as a light orange solid (26 mg, 0.05 mmol, 85 %) after purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 7.93 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.33 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 7.22 – 7.10 (m, 3H, Ar), 7.10 – 6.99 (m, 2H, Ar), 4.30 – 4.27 (m, 1H, Cp), 4.23 (dt, J = 2.5, 1.3 Hz, 2H, Cp), 4.16 (td, J = 2.4, 1.2 Hz, 1H, Cp), 4.12 (td, J = 2.4, 1.2 Hz, 1H, Cp), 4.06 (dt, J = 2.7, 1.4

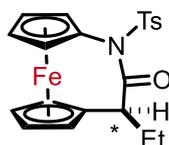
Hz, 1H, Cp), 4.03 (dt, $J = 2.7, 1.4$ Hz, 1H, Cp), 3.82 (dt, $J = 2.7, 1.4$ Hz, 1H, Cp), 3.57 – 3.48 (m, 2H, CH₂), 2.86 (dd, $J = 14.6, 11.2$ Hz, 1H, CH), 2.46 (s, 3H, Me).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : $\delta = 177.5$ (C), 147.5 (C), 138.8 (C), 135.8 (C), 129.8 (2CH, Ar), 129.6 (4CH, Ar), 128.5 (2CH, Ar), 126.7 (CH, Ar), 86.0 (Fc-C), 72.7 (CH, Cp), 72.5 (CH, Cp), 71.9 (CH, Cp), 70.7 (CH, Cp), 70.5 (CH, Cp), 69.8 (CH, Cp), 69.1 (CH, Cp), 67.6 (CH, Cp), 49.4 (CH), 38.9 (CH₂), 22.1 (CH₃).

HRMS (APCI) : m/z calcd for C₂₆H₂₃FeNO₃SH [M+H]⁺: 486.0821, found 486.0820

Fc-C peak was not found because of overlapping of CDCl₃ peak

(98)



General procedure **K** was applied to **75g**.

N-(but-1-yn-1-yl)-4-methyl-*N*-ferrocenylbenzenesulfonamide **75g** (30 mg, 0.07 mmol, 1.0 equiv.) and nitrone **94** (58 mg, 0.29 mmol, 4.0 equiv.) in HFIP (1 mL) afforded **98** as a light orange solid (24 mg, 0.05 mmol, 78 %) after purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : $\delta = 7.90$ (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ar), 7.31 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, Ar), 4.25 (td, $J = 2.7, 1.3$ Hz, 2H, Cp), 4.23 (td, $J = 2.4, 1.3$ Hz, 1H, Cp), 4.21 (dt, $J = 2.4, 1.3$ Hz, 1H, Cp), 4.17 (td, $J = 2.4, 1.3$ Hz, 1H, Cp), 4.12 (td, $J = 2.7, 1.3$ Hz, 2H, Cp), 4.09 (dt, $J = 2.4, 1.2$ Hz, 1H, Cp), 3.21 (dd, $J = 8.4, 6.5$ Hz, 1H, CH), 2.44 (s, 3H, Me), 2.10 (sept. app but dquad, $J = 6.04, 0.9$ Hz, 1H, CH₂), 1.72 (sept. app but dquad, $J = 6.04, 0.8$ Hz, 1H, CH₂), 0.98 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, Me).

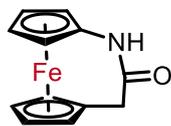
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : $\delta = 178.10$ (C), 144.9 (C), 135.9 (C), 129.8 (2CH, Ar), 129.5 (2CH, Ar), 86.0 (Fc-C), 72.2 (CH, Cp), 72.0 (CH, Cp), 71.6 (CH, Cp), 70.6 (CH, Cp), 70.5 (CH, Cp), 69.7 (CH, Cp), 69.4 (CH, Cp), 67.8 (CH, Cp), 49.1 (CH), 25.8 (CH₂), 22.0 (CH₃), 12.1 (CH₃).

Fc-C peak was not found because of overlapping of CDCl₃ peak

HRMS (APCI) : m/z calcd for C₂₁H₂₁FeNO₃SH [M+H]⁺: 424.0664, found 424.0664

8. Procedures and analytical data of post-functionalization of ansa-ferrocene

(99)^[142]



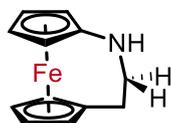
To a 25 mL flame dried round bottom flask charged with a stir bar was added sodium (30 mg, 1.3 mmol, 10.2 equiv.) then dry THF (4.3 mL). The flask was purged with N₂ for 10 min, and naphthalene was added (165 mg, 1.3 mmol, 10.2 equiv.). The reaction was stirred at room temperature for 90 minutes (or when the solution turned dark green) and then cooled to -78°C. **77** (50 mg, 0.12 mmol, 1.0 equiv.) was diluted in dry THF (0.5 mL) and added dropwise at -78°C to the dark green solution of sodium naphthalide. The reaction was allowed to warm to room temperature and stir for 6 h. The reaction mixture was diluted with EtOAc (5 mL) and transferred to a separatory funnel then washed with sodium bicarbonate (1 x 10 mL) and brine (1 x 10 mL). The water phase was collected and concentrated under reduced pressure. The resulting mixture was diluted in CH₂Cl₂ (10 mL) and filtered. The organic phase was reduced under pressure and purified by flash column chromatography (0-5% MeOH in CH₂Cl₂) to yield **99** as a yellow solid (24 mg, 96 μmol, 80%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 6.55 (br s, 1H, NH), 4.21 (t, *J* = 1.7 Hz, 2H, Cp), 4.20 (t, *J* = 1.7 Hz, 2H, Cp), 4.15 (dd, *J* = 3.5, 1.7 Hz, 4H, Cp), 3.22 (s, 2H, CH₂).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ = 181.7 (C), 88.9 (C, Fc-C), 77.7 (C, Fc-C), 71.3 (2CH, Cp), 71.2 (2CH, Cp), 69.8 (2CH, Cp), 69.5 (2CH, Cp), 32.0 (CH₂).

HRMS (ESI) : *m/z* calcd for C₁₂H₁₂FeNO⁺ [M+H]⁺: 242.0263 found 242.0262

(100)



LiAlH₄ (19 mg, 0.5 mmol, 5.0 equiv) was added to a flame dried Schlenk tube fitted with a reflux condenser. To this a solution of amide **99** (25 mg, 0.1 mmol, 1.0 equiv.) dissolved in dry THF (0.5 mL) was added slowly, under an atmosphere of nitrogen. A further 1.0 mL of THF was added to the reaction vessel and the mixture was heated to reflux for 6 hours. After cooling to room temperature, the reaction mixture was slowly quenched with water (1 mL) at 0 °C. The reaction mixture was poured into a separatory funnel and extracted with diethyl ether (3 x 5 mL). Then, the organic phases were washed with a solution of ammonium hydroxide (2 x 5 mL, 2 M). The organics were then extracted with HCl (1 M) and the resulting

aqueous phase was washed with diethyl ether (3 x 5 mL). The aqueous layer was subsequently basified to pH 10-12 using NaOH (2 M), extracted with diethyl ether and the resulting organic phase was washed with brine. The organics were dried with K₂CO₃ and reduced under pressure to yield **100** as an oily orange solid (16 mg, 68 μmol, 68 %) after purification,

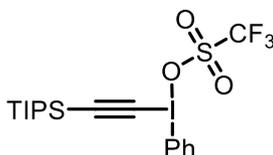
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 4.08 (m, 2H, Cp), 3.93 (m, 4H, Cp), 3.82 (m, 2H, Cp), 3.24 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H, CH₂), 1.78 (t, *J* = 5.0 Hz, 2H, CH₂).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ = 104.0 (C, Fc-C), 80.9 (C, Fc-C), 70.8 (2CH, Cp), 69.2 (2CH, Cp), 66.1 (2CH, Cp), 62.0 (2CH, Cp), 55.6 (CH₂), 25.0 (CH₂).

HRMS (ESI) : *m/z* calcd for C₁₂H₁₃FeN⁺ [M]⁺: 227.0392; found 227.0352

Analytical data of alkynyl-iodonium salts.

Phenyl(triisopropylsilyl)iodonium triflate (**68a**)



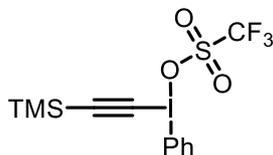
68a was synthesized according to general procedure **L** using PIDA (2.53 g, 7.85 mmol, 1.00 equiv.) , TfOH (1.40 mL, 15.7 mmol, 1.0 equiv) and (trimethylsilyl)-(triisopropylsilyl)acetylene (2.00 g, 7.86 mmol, 1.00 equiv). The product was obtained as a white solid (2.14 g, 7.69 mmol, 98%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 8.11 – 8.09 (m, 2H, Ar), 7.67 – 7.64 (m, 1H, Ar), 7.54 – 7.52 (m, 2H, Ar), 1.15 – 1.01 (m, 21H, TIPS)

¹⁹F NMR (300 Hz, CDCl₃) : δ = - 78.3.

These data are in accordance with those reported in the literature.^[84]

Phenyl(trimethylsilyl)iodonium triflate (**68b**)



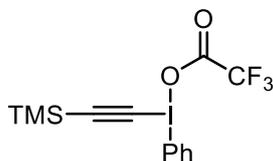
68b was synthesized according to general procedure **L** using PIDA (2.53 g, 7.85 mmol, 1.00 equiv.) , TfOH (1.40 mL, 15.7 mmol, 1.0 equiv) and (trimethylsilyl)-(triisopropylsilyl)acetylene (1.33 g, 7.86 mmol, 1.00 equiv). The product was obtained as a white solid (1.39 g, 7.53 mmol, 96%).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 8.23 – 8.09 (m, 2H, Ar), 7.68 (t, *J* = 7.4 Hz, 1 H, Ar), 7.64 – 7.45 (m, 1H, Ar), 0.25 (s, 9H, TMS)

^{19}F NMR (300 Hz, CDCl_3) : $\delta = -78.2$.

These data are in accordance with those reported in the literature.^[84]

Phenyl(phenylethynyl)iodonium Trifluoroacetate (68b)

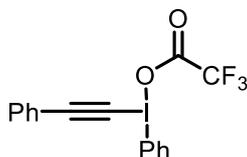


68b was synthesized according to general procedure **M** using PIDA (1.64 g, 5.09 mmol, 1.01equiv.), TFA (0.75 mL, 10.10 mmol, 2.02 equiv) and bis(trimethylsilyl)acetylene (0.92 mL, 5.01 mmol, 1.00 equiv). The product was obtained as a white solid (3.44 g, 4.91 mmol, 98 %).

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) : $\delta = 8.34 - 8.25$ (m, 2H, Ar), 7.72 - 7.68 (m, 1H, Ar), 7.55 - 7.48 (m, 2H, Ar), 0.21 (s, 9H, TMS).

These data are in accordance with those reported in the literature.^[82]

Phenyl(phenylethynyl)iodonium Trifluoroacetate (68b)



68b was synthesized according to general procedure **M** using PIDA (1.64 g, 5.09 mmol, 1.01equiv.), TFA (0.75 mL, 10.10 mmol, 2.02 equiv) and phenylacetylene (0.55 mL, 5.01 mmol, 1.00 equiv). The product was obtained as a white solid (1.60 g, 3.82 mmol, 76%).

^1H NMR (300 MHz, $[\text{D}_6]\text{-DMSO}$) : $\delta = 8.34$ (dd, $J = 7.8, 0.9$ Hz, 2H, Ar), 7.70 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H, Ar), 7.59 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H, Ar), 7.54 - 7.41 (m, 5H, Ar).

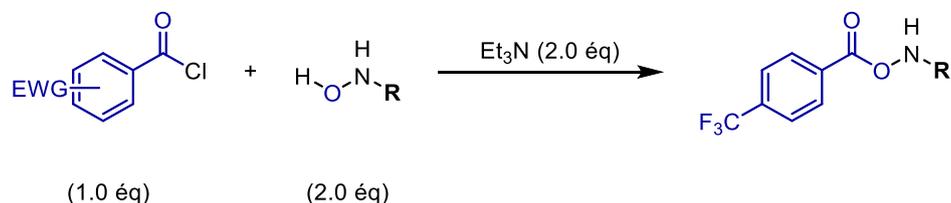
^{19}F NMR (376 MHz, $[\text{D}_6]\text{DMSO}$) : $\delta = -73.6$ ppm

These data are in accordance with those reported in the literature.^[82]

Compounds from chapter IV

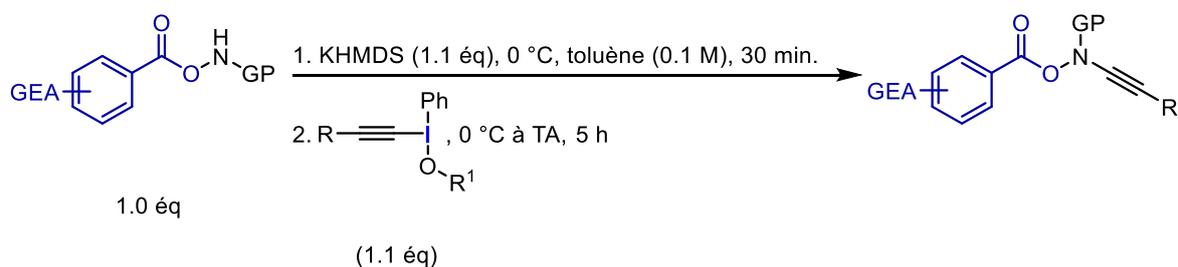
1. General procedures

4. General procedure A : synthesis of benzoyloxy carbamate and amide^[122]



To a 100-mL round bottom flask equipped with a magnetic stir bar were charged with N-substituted hydroxylamine (20 mmol, 1.0 equiv.), Et₃N (20 mmol, 1.0 equiv.) and dichloromethane (20 mL, 0.1 M). 4-CF₃-benzoyl chloride (10 mmol, 1.0 equiv.) or 3,5-(dinitro) benzoyl chloride (10 mmol, 1.0 equiv.) was then added dropwise at 0 °C for 1 h and stirred at 0 °C for another 1 h. Then, the mixture was poured into saturated NaHCO₃ (25 mL) and extracted with 25 mL of dichloromethane twice. The combined organic phases were then dried over Na₂SO₄ and concentrated under vacuum. Flash column chromatography (0-20 % EtOAc in heptane) afforded the target product as a white solid.

5. General procedure B : synthesis of ynamide^[143]



These compounds were prepared following a known procedure with slight modification.^[143] To a solution of benzoyloxycarbamate (10.0 mmol, 1.0 equiv.) in dry toluene (10 mL, 0.1 M) at 0 °C was added LiHMDS (0.5 M solution in toluene, 11.0 mmol, 1.1 equiv.) drop-wise. The reaction was continued at the same temperature for 1 h followed by the portion-wise addition of alcyneiodonium salt **XX** (11.0 mmol, 1.1 equiv.). The resulting mixture was stirred at rt (25 °C) for 6 h under inert atmosphere. The mixture was quenched with water (10 mL) and extracted three times with dichloromethane. The organic extracts were washed with brine and water and reduced under pressure. The crude product was purified by flash chromatography (0-5 % EtOAc in heptane) to give the desired ynamide as a pale yellow oil.

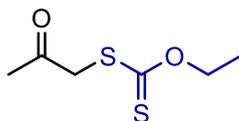
6. General procedure C : photoactivation of ynamide

A 5-mL sealed tube was equipped with a rubber septum and magnetic stir bar and was charged with a 1.0 mL degazed solution of ynamide in CH₃CN (0.06 mM, 60 μmol, 1.0 equiv.),

base (60 μmol – 0.12 mmol, 1.0 – 2.0 equiv.), acceptor (0.21 mmol, 2.0 equiv.) and *fac*-Ir(ppy)₃ (0.001 mmol, 0.002 equiv.). The flask was evacuated and backfilled with N₂ for 3 times. The mixture was then irradiated by blue LED strips. After the reaction was completed, the mixture was concentrated under reduced . The crude product was purified by flash chromatography on silica gel to afford the desired product.

4. Procedures and analytical data for starting materials

O*-ethyl *S*-(2-oxopropyl) carbonodithioate **106*



A solution of 1-chloropropan-2-one (1.30 mL, 15.0 mmol, 1.0 equiv.) in acetone (20 ml) was added during 30 min to a stirred suspension of potassium *O*-ethyl dithiocarbonate (2.45 g, 15.0 mmol, 1.0 equiv.) in acetone (25 ml) at rt, and stirring was continued for 1 h. The solution was diluted with water (100 mL) and extracted with dichloromethane (3 x 30 mL). The combined extracts were dried over Na₂SO₄, filtered, and the solvent was removed in vacuo. Flash column chromatography (0-25 % EtOAc in heptane) afforded the dithiocarbonate **106** (2.48 g, 15.0 mmol, quant.)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) : δ 4.64 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 4.00 (s, 2H, CH₂), 2.33 (s, 3H, Me), 1.42 (t, J = 7.1 Hz, 3H, Me).

These data are in accordance with those reported in the literature.^[144]

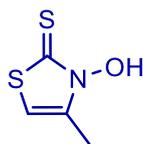
(*Z*)-*O*-ethyl *S*-(2-(hydroxyimino)propyl) carbonodithioate (107**)**



Dry pyridine (1.40 mL, 17.0 mmol, 1.1 equiv.) was added dropwise over 15 min to a stirred suspension of **106** (2.48 g, 15.0 mol, 1.0 equiv.) and hydroxylamine hydrochloride (1.18 g, 17.0 mmol, 1.1 equiv.) in dry methanol (60 ml) at 0 °C. After 16 h at room temperature, the resulting homogeneous solution was evaporated to dryness and the residue taken up in ether. The ethereal solution was washed with dilute hydrochloric acid and water, dried over MgSO₄, filtered, and evaporated to dryness to give a viscous oil which recrystallised from pentane to give the oxime **107** (2.70 g, 14.0 mmol, 93%).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34 (br s, 1H, OH), 4.67 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 4.10 and 3.98 (s, 2H, 2CH₂ (27:82)) 1.97 (s, 3H, Me), 1.44 (t, J = 7.1 Hz, 3H, Me).

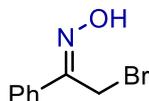
These data are in accordance with those reported in the literature.^[110]

3-hydroxy-4-methylthiazole-2(3H)-thione (108)

The oxime **107** (2.70 g, 14.0 mmol, 1.0 equiv.) in dichloromethane (4.7 ml) was added with ice cooling over 10 min to vigorously stirred aqueous (9.3 ml) potassium hydroxide (3.14 g, 56.0 mmol, 4.0 equiv.). After 30 min the reaction was diluted with water (10 ml) and the organic phase was decanted off. The aqueous phase was washed with pentane (15 ml). The aqueous phase was carefully acidified with ice cooling to pH 3 with concentrated hydrochloric acid and extracted with dichloromethane (5 x 15 ml). The extracts were dried over MgSO_4 and evaporated to dryness and the residue was recrystallised from methanol to yield the cyclic thiohydroxamic acid **108** (2.1 g, quant.) as white-off solid.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 9.76 (br s, 1H, OH), 6.31 (s, 1H, CH), 2.38 (s, 3H, Me).

These data are in accordance with those reported in the literature.^[110]

(Z)-2-bromo-1-phenylethan-1-one oxime (109)^[145]

A mixture of hydroxylamine hydrochloride (0.35 g, 5.0 mmol, 1.0 equiv.) and α -bromo acetophenone (1 g, 5.0 mmol, 1.0 equiv.) in ethanol (10 mL) was stirred at 70 °C for 12 h. After cooling upon rt, most of the ethanol was removed under reduced pressure, and the mixture diluted with water and extracted three times with ethyl acetate, and then washed with brine. The organic layer was dried over Na_2SO_4 , filtered, and concentrated to give the crude ketoxime. Flash column chromatography (0-10 % EtOAc in heptane) afforded the α -bromo acetophenone oxime **109** (0.32 g, 1.5 mmol, 30 %)

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, CDCl_3) δ 7.74 – 7.68 (m, 2H, Ar), 7.65 (s, 1H, OH), 7.46 – 7.39 (m, 3H, Ar), 4.61 and 3.42 (s, 2H, 2CH_2 (66:33)).

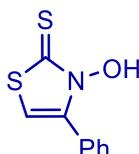
These data are in accordance with those reported in the literature.^[146]

(Z)-O-ethyl S-(2-(hydroxyimino)-2-phenylethyl) carbonodithioate (110)

A solution of **109** (2.9 g, 13.5 mmol, 1.0 equiv.) in acetone (20 mL) was added dropwise to a stirred solution of potassium *o*-ethyl dithiocarbonate (2.2 g, 13.5 mmol, 1.0 equiv.) in acetone (25 ml) and the reaction mixture stirred for a further 4 h at room temperature. It was then filtered, evaporated to dryness, and the residue taken up in ether. The resulting solution was washed with water (3 x 10 ml) dried over MgSO₄ and evaporated to dryness, to give **110** as a bright yellow viscous oil (3.4 g, 13.5 mmol, quant.)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.72 – 7.62 (m, 2H, Ar), 7.49 – 7.36 (m, 3H, Ar), 4.65 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, CH₂), 4.52 (s, 2H, CH₂, syn oxime), 1.39 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, Me).

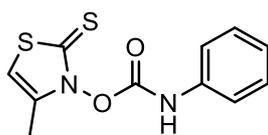
These data are in accordance with those reported in the literature.^[110]

3-hydroxy-4-phenylthiazole-2(3H)-thione (111)

The dithiocarbonate **110** (3.1 g, 12 mmol) in dry ether (10 ml) was added over 15 min to a vigorously stirred, ice cooled suspension of powdered, anhydrous zinc chloride (1.7 g, 12 mmol) in dry ether (20 ml) and the stirring was continued for a further 12 h at room temperature. After decantation of the solvent, the residue was thoroughly washed with ether. Then evaporation to dryness of the combined organic phases gave a small amount of **111**. The solid residue was vigorously stirred overnight in a two phase system comprising 6.0 M HCl (20 ml) and dichloromethane (10 ml). Rapid filtration gave the crude product as a colourless powder which was recrystallised from chloroform-ethanol to afford **111** as a white solid. The organic phase contained an additional portion of **111** which was isolated by extraction into aqueous sodium hydroxide, acidification, and extraction into chloroform. The combined yield of the thiohydroxamic acid **111** was (680 mg, 3.4 mmol, 28 %).

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10.06 (br s, 1H, OH), 7.74 – 7.61 (m, 2H, Ar), 7.61 – 7.48 (m, 3H, Ar), 6.67 (s, 1H, CH).

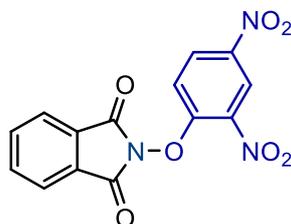
These data are in accordance with those reported in the literature.^[110]

4-methyl-2-thioxothiazol-3(2H)-yl phenylcarbamate (112)^[101]

To a stirred solution of **108** (135 mg, 0.92 mmol, 1.0 equiv.) and 4-(N,N-dimethylamino)pyridine (DMAP) (1 mg, 0.09, 10 mol%) in 10 mL of dry toluene was added phenyl isocyanate (100 μ L, 1.84 mmol, 2.0 equiv.). The solution was allowed to stir at 25 °C overnight, and the light yellow precipitate that formed was washed three times with saturated solution of KHSO₄, and with 10 % aqueous solution of NaHCO₃. The organic phase was evaporated to dryness to yield **112** (174 mg, 0.65 mmol, 71 %)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.48 – 7.42 (m, 2H, Ar), 7.31 (t, J = 7.5 Hz, 2H, Ar), 7.03 – 6.99 (m, 2H, Ar), 6.40 (s, 1H, CH), 2.35 (s, 3H, Me).

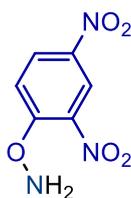
¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 190.4 (C), 152.8 (C), 151.9 (C), 138.1 (C), 128.9 (2CH, Ar), 128.5 (CH, Ar), 100.5 (CH), 15.3 (Me)

2-(2,4-dinitrophenoxy)isoindoline-1,3-dione (119)^[112]

Triethylamine (4.3 mL, 30.7 mmol, 1.0 equiv.) was added in one portion to a suspension of *N*-hydroxyphthalimide (5.0 g, 30.7 mmol, 1.0 equiv.) in 100 mL of acetone, and the mixture was stirred at room temperature. The reaction mixture turned dark red, and the *N*-hydroxyphthalimide slowly dissolved. The reaction was stirred until it became a homogeneous solution (ca. 10 min). 2,4-dinitrochlorobenzene (6.2 g, 30.7 mmol, 1.0 equiv.) was then added in one portion, and the reaction was stirred at room temperature for 2 h. After this time, a bright yellow suspension was formed, and the reaction mixture was poured into 100 mL of ice water. The precipitate was filtered and washed three times with 20 mL of cold MeOH. The solid was compressed and washed with three 30 mL portions of hexanes and dried under vacuum to afford **119** as an off white solid (9.3 g, 28.2 mmol, 92 %)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H, Ar), 8.44 (dd, J = 9.3, 2.7 Hz, 1H, Ar), 8.00 (dd, J = 5.6, 3.1 Hz, 2H, Ar), 7.91 (dd, J = 5.6, 3.1 Hz, 2H, Ar), 7.46 (d, J = 9.3 Hz, 1H, Ar).

These data are in accordance with those reported in the literature.^[112]

***O*-(2,4-dinitrophenyl)hydroxylamine (120)**^[112]

A solution of hydrazine hydrate (2.2 mL, 45.6 mmol, 3.0 equiv.) in 13 mL of MeOH was added in one portion to a solution of **119** (5.0 g, 15.2 mmol, 1.0 equiv.) in 100 mL of dichloromethane at 0 °C. The reaction mixture rapidly became bright yellow, and a precipitate was formed. The suspension was allowed to stand at 0 °C for 8 h, cold aqueous HCl (1 N, 40 mL) was added, and the reaction was shaken rapidly at 0 °C. The mixture was rapidly filtered through a loose cotton plug on a Büchner funnel, and the precipitate was washed three times with 10 mL of MeCN. The filtrate was poured into a separatory funnel, and the organic phase was separated. The aqueous phase was extracted twice with 10 mL of dichloromethane. The organic phases were combined, dried over Na₂SO₄, filtered, and concentrated under reduced pressure, affording **XX** (2.6 g, 1.3 mmol, 85 %, mixed with acetal **119** (1 :1) ratio, 42 %)

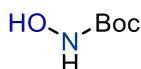
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (d, *J* = 2.7 Hz, 1H, Ar), 8.6 (dd, *J* = 9.4, 2.7 Hz, 1H, Ar), 7.96 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, Ar)

These data are in accordance with those reported in the literature.^[112]

propan-2-one *O*-(2,4-dinitrophenyl) oxime (121)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.88 (d, *J* = 2.8 Hz, 1H, Ar), 8.41 (dd, *J* = 9.4, 2.8 Hz, 1H, Ar), 7.95 (d, *J* = 9.4 Hz, 2H), 2.20 (s, 3H, Me), 2.11 (s, 3H, Me).

These data are in accordance with those reported in the literature.^[147]

***tert*-butyl hydroxycarbamate (122)**^[113]

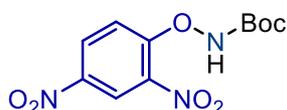
To a solution of hydroxyl-amine hydrochloride (5.0 g, 72.0 mmol, 1.0 equiv.) and Boc-anhydride (15.7 g, 72.0 mmol, 1.0 equiv) in 1:1 THF:H₂O (160 mL) at 0 °C, NaHCO₃ (12.1 g,

144 mmol, 2.0 equiv.) was added and the solution was stirred at 0 °C for 2 h. Then the reaction mixture was diluted with ethyl acetate (100 mL), and the organic layer was separated. The aqueous layer was extracted once with another 50 mL of ethyl acetate. The combined organic layer was washed with saturated aqueous NaHCO₃ (80 mL), water (100 mL) and brine (50 mL) and dried with anhydrous Na₂SO₄. The solvent was removed under reduced pressure to provide tert-Butyl N-Hydroxycarbamate **122** as a white solid (9.1 g, 69.4 mmol, 95%) which was used without further purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.99 (br s, 1H), 1.48 (s, 9H, Boc).

These data are in accordance with those reported in the literature.^[113]

tert-butyl (2,4-dinitrophenoxy)carbamate (115)^[113]

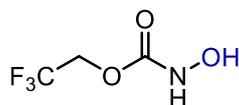


In an oven dried round bottom flask (250 mL), **122** (4.8 g, 36 mmol, 1.0 equiv.) and KOH (2.02 g, 36 mmol, 1.0 equiv.) were taken and dry THF (63 mL) was added. The reaction mixture was cooled in an ice bath (0 – 5 °C) and then a solution of 2,4-dinitrochlorobenzene (7.25 g, 36 mmol, 1.0 equiv.) in 45 mL of dry THF was added at a time. Then the mixture was stirred for 1 h in ice bath (0 – 5 °C) and then **122** (4.8 g, 36 mmol, 1.0 equiv.) and KOH (2.02 g, 36 mmol, 1.0 equiv.) were added and the mixture was stirred for additional 1 h in ice bath (0 – 5 °C). Then acetic acid (~100 mL) was added drop wise until the color of the reaction mixture was changed from dark red to yellow. Then the solvent was removed under reduced pressure and the crude was dissolved in ethyl acetate (200 mL) and was washed with water (2 x 100 mL) and brine (50 mL) and the organic layer was dried over Na₂SO₄ and the solvent was removed under reduced pressure. Flash column chromatography (0-20 % EtOAc in heptane) afforded **115** (0.78 g, 26 mmol, 73 %)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 8.85 (d, *J* = 2.5 Hz, 1H, Ar), 8.45 (dd, *J* = 9.3, 2.5 Hz, 1H, Ar), 7.81 (s, 1H, NH), 7.73 (d, *J* = 9.3 Hz, 2H, Ar), 1.51 (s, 9H, Boc).

These data are in accordance with those reported in the literature.^[113]

2,2,2-trifluoroethyl hydroxycarbamate (131)^[116]



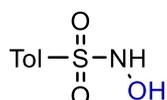
To a flame-dried 100 mL round bottom flask equipped with a stir bar was added CDI (1.78 g, 11 mmol, 1.1 equiv.) in anhydrous THF (30 mL). The flask was cooled to 0 °C and

trifluoroethanol (0.72 mL, 10 mmol, 1.0 equiv.) was added drop-wise. The mixture was stirred for additional 1 h at room temperature and then hydroxylamine hydrochloride (1.04 g, 15 mmol, 1.5 equiv.) and imidazole (0.82g, 12 mmol, 1.2 equiv.) were added in one portion. The reaction was stirred for 1 h. Then the mixture was filtered and concentrated *in vacuo*. The residue was dissolved in EtOAc (40 mL) and washed with aqueous HCl (1 M, 20 mL × 3). The organic layer was dried over anhydrous Na₂SO₄ and concentrated to afford the crude product **131** as colorless oil (1.58 g, 10 mmol, quant.), which can be used directly for next step.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.42 (br s, 1H), 6.16 (br s, 1H), 4.54 (q, *J* = 8.3 Hz, 2H, CH₂).

These data are in accordance with those reported in the literature.^[116]

***N*-hydroxy-4-methylbenzenesulfonamide (132)**^[117]



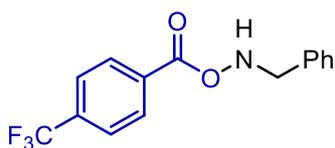
Hydroxylamine hydrochloride (0.72 g, 10 mmol, 2.3 equiv.) in MeOH-H₂O (3:2, 5 mL) was treated with MgO (0.34 g, 8.6 mmol, 2.0 equiv.), then a solution of *p*-toluenesulfonyl chloride (0.8 g, 4.3 mmol, 1.0 equiv.) in THF (30 mL), and MgO (0.17 g, 4.3 mmol, 1.0 equiv.) were added. The reaction was vigorously stirred at rt for 2 h. Then, the mixture was filtered first through a pad of Celite, and then on a short plug of silica gel. The clear filtrate was dried over MgSO₄ and evaporated to dryness to give the resulting *N*-hydroxysulfonamide **132** (0.60 g, 3.2 mmol, 75%) as a crystalline white solid.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.93 (d, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 7.75 (br s, 1 H), 7.42 (t, *J* = 7.3 Hz, 1 H), 7.27 (t, *J* = 7.5 Hz, 2 H), 2.62 (s, 3 H, Me).

These data are in accordance with those reported in the literature.^[148]

Procedures and analytical data for ynamide precursor

***N*-benzyl-*O*-(4-(trifluoromethyl)benzoyl)hydroxylamine (126)**^[115]



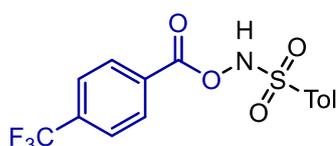
An oven-dried round bottom flask was charged with a 4-(trifluoromethyl)benzoic acid (0.95 g, 5 mmol, 1.0 equiv.) and dichloromethane (15 mL). The flask was placed in an ice-bath, and 1,1'-carbonyldiimidazole (0.81 g, 5 mmol, 1.0 equiv) was added. The mixture was stirred at this temperature for 30 min, at which time *N*-benzyl hydroxylamine hydrochloride (0.8 g, 5 mmol, 1.0 equiv) was added. The ice-bath was removed, and the reaction mixture was

allowed to stir at room temperature for 2 h. The resulting mixture was passed through a pad of Celite and rinsed with dichloromethane. The filtrate was concentrated and purified by flash chromatography (0-20 % EtOAc in heptane) to give **126** as a colorless solid (1.25 g, 4.2 mmol, 85 %).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.08 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.71 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ar), 7.43-7.30 (m, 5H, Ar), and 4.31 (s, 2H, CH₂)

These data are in accordance with those reported in the literature^[115]

4-methyl-*N*-((4-(trifluoromethyl)benzoyl)oxy)benzenesulfonamide (**127**)



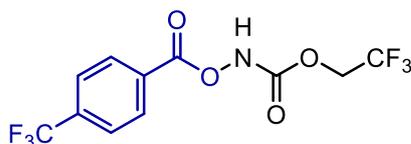
General procedure **A** was applied to **132**.

132 (0.50 g, 2.7 mmol, 2.0 equiv.), Et₃N (0.38 mL, 2.7 mmol, 2.0 equiv.), 4-CF₃-benzoyl chloride (0.2 mL, 1.3 mmol, 1.0 equiv.) afforded **127** (0.43 g, 1.2 mmol, 87 %) as a white solid after purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.15 (s, 1H, NH), 8.05 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.83 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar), 7.74 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.31 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, Ar), 2.42 (s, 3H, Me).

These data are in accordance with those reported in the literature.^[122]

2,2,2-trifluoroethyl ((4-(trifluoromethyl)benzoyl)oxy)carbamate (**128**)



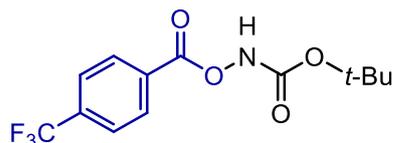
General procedure **A** was applied to **131**.

131 (0.43 g, 2.7 mmol, 2.0 equiv.), Et₃N (0.38 mL, 2.7 mmol, 2.0 equiv.), 4-CF₃-benzoyl chloride (0.2 mL, 1.3 mmol, 1.0 equiv.) afforded **128** (0.40 g, 1.2 mmol, 90 %) as a white solid after purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.50 (s, 1H, NH), 8.23 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ar), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ar), 4.60 (q, *J* = 8.1 Hz, 3H, CH₂).

These data are in accordance with those reported in the literature.^[122]

tert-butyl ((4-(trifluoromethyl)benzoyl)oxy)carbamate (**129**)



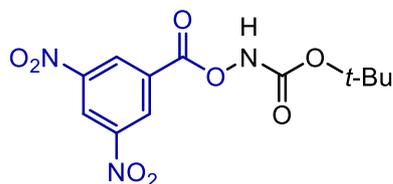
General procedure **A** was applied to **122**.

122 (0.36 g, 2.7 mmol, 2.0 equiv.), Et₃N (0.38 mL, 2.7 mmol, 2.0 equiv.), 4-CF₃-benzoyl chloride (0.2 mL, 1.3 mmol, 1.0 equiv.) afforded **129** (0.35 g, 1.1 mmol, 85 %) as a white solid after purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.22 (d, *J* = 8.1=2 Hz, 2H, Ar), 8.16 (s, 1H, NH), 7.76 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ar), 1.52 (s, 9H, Boc).

These data are in accordance with those reported in the literature.^[122]

tert-butyl ((3,5-dinitrobenzoyl)oxy)carbamate (130)



General procedure **A** was applied to **122**.

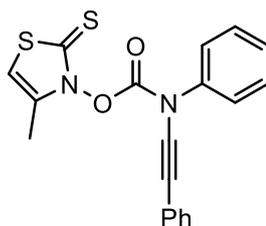
122 (0.67 g, 5.0 mmol, 2.0 equiv.), Et₃N (0.70 mL, 5.0 mmol, 2.0 equiv.), and 3,5-(dinitro) benzoyl chloride (0.58 g, 2.5 mmol, 1.0 equiv.) afforded **130** (0.68 g, 2.1 mmol, 83 %) as a white solid after purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 9.30 (t, *J* = 2.1 Hz, 1H, Ar), 9.23 (d, *J* = 2.1 Hz, 2H, Ar), 8.18 (s, 1H, NH), 1.54 (s, 9H, Boc).

These data are in accordance with those reported in the literature.^[149]

VIII. Procedures and analytical data for ynamides

4-methyl-2-thioxothiazol-3(2*H*)-yl phenyl(phenylethynyl)carbamate (113b)



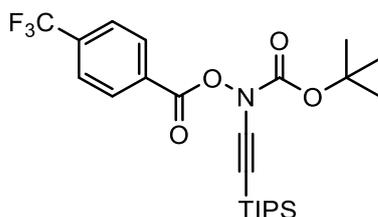
General procedure **B** was applied to **112**.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.51 – 7.29 (m, 7H, Ar), 7.28 – 7.24 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H, Ar), 7.02 – 6.98 (m, 2H, Ar), 2.31 (s, 3H, Me).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 189.8 (C), 151.5 (C), 151.0 (C), 138.1 (C), 129.1 (2CH, Ar), 128.5 (CH, Ar), 125.4 (CH, Ar), 122.1 (2CH, Ar), 120.0 (2CH, Ar), 100.2 (CH), 94.3 (C, C \equiv C), 78.9 (C, C \equiv C) 15.3 (Me)

Amide **112** (200 mg, 0.75 mmol, 1.0 equiv.), KHMDS (1.6 mL, 0.83 mmol, 1.1 equiv.), alcynyl iodonium **68b** (345 mg, 0.83 mmol, 1.1 equiv.) afforded ynamide **113b** (153 mg, 0.42 mmol, 56 %) as a clear oil after work up.

tert-butyl ((4-(trifluoromethyl)benzoyl)oxy)((triisopropylsilyl)ethynyl)carbamate (134a)



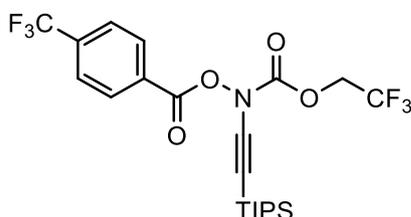
General procedure **B** was applied to **129**.

Amide **129** (0.50 g, 1.6 mmol, 1.0 equiv.), KHMDS (3.6 mL, 1.8 mmol, 1.1 equiv.), alcynyl iodonium **67a** (0.96 g, 1.8 mmol, 1.1 equiv.) in toluene (16 mL) afforded ynamide **134a** (0.48 g, 0.96 mmol, 60 %) as a yellow oil after purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 8.22 (d, J = 8.1 Hz, 2H, Ar), 7.76 (d, J = 8.3 Hz, 2H, Ar), 1.53 (s, 9H, Boc), 1.08 (s, 21H, TIPS).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 162.0 (C), 151.3 (C), 136.5 (quad, J = 33 Hz, C-CF₃), 131.1 (2CH, Ar), 130.4 (C), 126.11 (d, J = 3.5 Hz, 2CH, Ar), 125.1 (quint, J = 272 Hz, CF₃), 92.5 (C, C \equiv C), 85.9 (C, Boc), 81.5 (C, C \equiv C), 28.3 (3CH₃, Boc), 18.9 (6CH₃, TIPS), 11.6 (3CH, TIPS).

2,2,2-trifluoroethyl((4-(trifluoromethyl)benzoyl)oxy)((triisopropylsilyl)ethynyl)carbamate (135a)



General procedure **B** was applied to **128**.

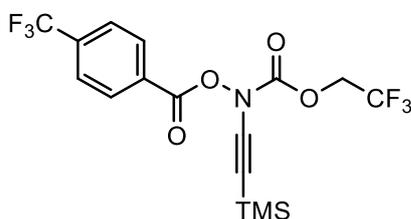
Amide **128** (0.50 g, 1.5 mmol, 1.0 equiv.), KHMDS (3.3 mL, 1.7 mmol, 1.1 equiv.), alcynyl iodonium **67a** (0.89 g, 1.7 mmol, 1.1 equiv.) in toluene (15 mL) afforded ynamide **135a** (0.44 g, 0.87 mmol, 58 %) as a yellow oil after purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ar), 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ar), 4.62 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.08 (s, 21H, TIPS).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 162.4 (C), 150.8 (C), 136.4 (q, *J* = 33.3 Hz, C-CF₃), 130.9 (2CH, Ar), 130.8 (C), 126.3 (d, *J* = 3.5 Hz, 2CH, Ar), 125.0 (quint, *J* = 272 Hz, CF₃), 90.4 (C, C≡C), 83.4 (C, C≡C), 63.4 (q, *J* = 37.7 Hz, CH₂), 18.8 (6CH₃, TIPS), 11.5 (3CH, TIPS).

¹⁹F NMR (300 Hz, CDCl₃) : δ = - 74.1, - 63.5

2,2,2-trifluoroethyl ((4-(trifluoromethyl)benzoyloxy)((trimethylsilyl)ethynyl) carbamate (135b)



General procedure **B** was applied to **128**.

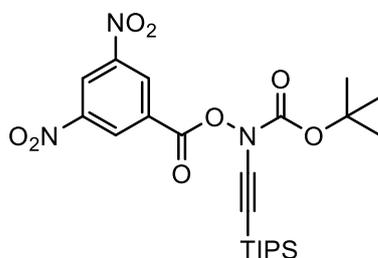
Amide **128** (0.50 g, 1.5 mmol, 1.0 equiv.), KHMDS (3.3 mL, 1.7 mmol, 1.1 equiv.), alcynyl iodonium **67a** (0.75 g, 1.7 mmol, 1.1 equiv.) in toluene (15 mL) afforded ynamide **135b** (0.42 g, 0.98 mmol, 65 %) as a pale yellow solid after purification.

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 8.22 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ar), 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H, Ar), 4.62 (q, *J* = 8.0 Hz, 1H), 1.08 (s, 21H, TIPS).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ 162.0 (C), 150.9 (C), 136.4 (q, *J* = 33.3 Hz, C-CF₃), 131.1 (2CH, Ar), 130.0 (C), 126.2 (d, *J* = 3.5 Hz, 2CH, Ar), 125.0 (quint, *J* = 272 Hz, CF₃), 88.7 (C, C≡C), 86.2 (C, C≡C), 63.6 (q, *J* = 37.7 Hz, CH₂), 0.12 (3CH₃, TMS).

¹⁹F NMR (300 Hz, CDCl₃) : δ = - 74.1, - 63.4

***tert*-butyl ((3,5-dinitrobenzoyloxy)((triisopropylsilyl)ethynyl)carbamate (136)**



General procedure **B** was applied to **130**.

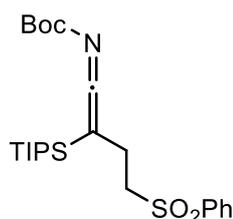
Amide **130** (0.50 g, 1.5 mmol, 1.0 equiv.), KHMDS (3.3 mL, 1.7 mmol, 1.1 equiv.), alcynyl iodonium **67a** (0.89 g, 1.7 mmol, 1.1 equiv.) in toluene (15 mL) afforded ynamide **136** (0.29 g, 0.57 mmol, 38 %) as a pale yellow solid after purification.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9.29 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H, Ar), 9.22 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H, Ar), 1.54 (s, 9H, Boc), 1.11 – 1.04 (m, 21H, TIPS).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 160.1 (C), 150.4 (C), 149.2 (2C), 130.7 (2CH, Ar), 130.2 (C), 123.8 (CH, Ar), 91.7 (C, $\text{C}\equiv\text{C}$), 86.6 (C, Boc), 83.1 (C, $\text{C}\equiv\text{C}$), 28.2 (3 CH_3 , Boc), 18.9 (6 CH_3 , TIPS), 11.5 (3CH, TIPS).

IX. Procedures and analytical data for photoactivation of ynamide products

tert-butyl (4-(phenylsulfonyl)-2-(triisopropylsilyl)but-1-en-1-ylidene)carbamate (**140**)



General procedure **C** was applied to **134a**.

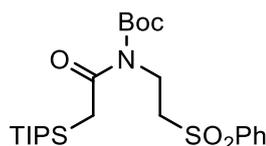
Ynamide **134a** (30 mg, 61 μmol , 1.0 equiv.), K_2CO_3 (34 mg, 0.25 mmol, 4.0 equiv.), phenylvinylsulfone (10 mg, 61 μmol , 1.0 equiv.), 3CzIIBN (2 mg, 2 mol %) in CH_3CN (1 mL) afforded ketenimine **140** (4 mg, 9 μmol , 15 %) as a clear oil after purification.

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7.93 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H, Ar), 7.67 (t, $J = 7.4$ Hz, 1H, Ar), 7.57 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, Ar), 3.91 – 3.66 (m, 2H, CH_2), 3.50 (dd, $J = 8.6, 6.3$ Hz, 2H, CH_2), 1.43 (s, 9H, Boc), 1.04 (s, 21H, TIPS).

$^{13}\text{C NMR}$ (101 MHz, CDCl_3): δ 207.3 (C, $\text{N}=\text{C}=\text{C}$), 152.3 (C, Boc), 139.3 (C), 134.3 (CH, Ar), 129.8 (2CH, Ar), 128.4 (2CH, Ar), 83.5 (C, Boc), 54.6 (CH_2), 53.6 (CH_2), 39.2 (C), 28.3 (3 CH_3 , Boc), 19.0 (6 CH_3 , TIPS), 11.7 (3CH, TIPS).

HRMS (ESI): m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{NO}_4\text{SiNa}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 488.2261, found 488.2266

tert-butyl (2-(phenylsulfonyl)ethyl)(2-(triisopropylsilyl)acetyl)carbamate (**141**)



General procedure **C** was applied to **134a**.

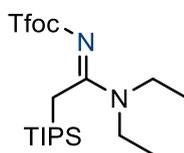
Ynamide **134a** (30 mg, 61 μmol , 1.0 equiv.), Cs_2CO_3 (80 mg, 0.25 mmol, 4.0 equiv.), phenylvinylsulfone (10 mg, 61 μmol , 1.0 equiv.), 4CzIBN (2 mg, 2 mol %) in CH_3CN (1 mL) afforded amide **141** (3 mg, 6 μmol , 10 %) as a clear oil after purification.

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ = 7.91 (d, J = 7.4 Hz, 2H, Ar), 7.66 (t, J = 7.4 Hz, 1H, Ar), 7.57 (t, J = 7.4 Hz, 2H, Ar), 4.03 – 3.97 (m, 2H, CH_2), 3.38 – 3.28 (m, 2H, CH_2), 2.75 (s, 2H, CH_2), 1.48 (s, 9H, Boc), 1.14 – 1.00 (m, 21H, TIPS).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) : δ = 175.8 (C), 152.9 (C), 139.6 (C), 134.2 (CH, Ar), 129.7 (2CH, Ar), 128.3 (2CH, Ar), 84.0 (C, Boc), 54.6 (CH_2), 39.2 (CH_2), 28.3 (3 CH_3 , Boc), 22.2 (CH_2), 18.8 (6 CH_3 , TIPS), 11.8 (3CH, TIPS).

HRMS (ESI) : m/z calcd for $\text{C}_{24}\text{H}_{41}\text{NO}_5\text{SiNa}$, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ 506.2367, found 506.2360

2,2,2-trifluoroethyl (E)-(1-(diethylamino)-2-(triisopropylsilyl)ethylidene)carbamate (142)



General procedure **C** was applied to **135a**.

Ynamide **135a** (30 mg, 60 μmol , 1.0 equiv.), NEt_3 (8 μL , 60 μmol , 1.0 equiv.), *fac*-Ir(ppy)₃ (1 mg, 2 mol %) in CH_3CN (1 mL) afforded imine **142** (10 mg, 39 μmol , 65 %) as a clear oil after purification.

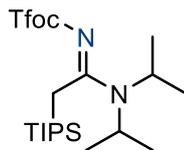
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) : δ = 4.45 (q, J = 8.8 Hz, 2H, CH_2), 3.57 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH_2), 3.38 (q, J = 7.1 Hz, 2H, CH_2), 2.61 (s, 2H, CH_2), 1.42 (s, 9H, Boc), 1.24 – 0.94 (m, 21H, TIPS).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) : δ = 172.5 (C), 160.3 (C), 125.7 (C, CF_3), 61.64 (q, J = 35.6 Hz, CH_2), 43.9 (CH_2), 43.4 (CH_2), 27.3 (3 CH_3 , Boc), 18.8 (6 CH_3 , TIPS), 14.0 (CH_2), 12.3 (3CH, TIPS).

^{19}F NMR (300 Hz, CDCl_3) : δ = - 73.8.

HRMS (ESI) : m/z calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{36}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2\text{Si}^+$, $[\text{M}+\text{H}]^+$ 397.2493, found 397.2487

2,2,2-trifluoroethyl (E)-(1-(diisopropylamino)-2-(triisopropylsilyl)ethylidene)carbamate (143)



General procedure **C** was applied to **135a**.

Ynamide **135a** (30 mg, 60 μ mol, 1.0 equiv.), DIPEA (10 μ L, 60 μ mol, 1.0 equiv.), *fac*-Ir(ppy)₃ (1 mg, 2 mol %) in CH₃CN (1 mL) afforded imine **143** (10 mg, 37 μ mol, 61 %) as a clear oil after purification.

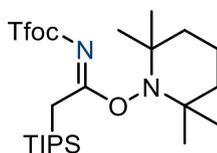
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 4.43 (q, J = 8.8 Hz, 2H, CH₂), 4.05 (dt, J = 13.2, 6.8 Hz, 1H, CH), 3.57 (br s, 1H, CH), 2.55 (s, CH₂), 1.47 (s, 3H, CH₃), 1.45 (s, 3H, CH₃), 1.26 (s, 3H, CH₃), 1.24 (s, 3H, CH₃), 1.19 – 0.93 (m, 21H, TIPS).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ = 171.8 (C), 159.1 (C), 124.10 (d_{apparent} , J = 277.5 Hz, CF₃), 61.5 (t, J = 35.4 Hz, CH₂), 50.5 (CH), 48.5 (CH), 20.9 (2CH₃), 20.7 (2CH₃), 18.8 (6CH₃, TIPS), 15.0 (CH₂), 12.1 (3CH, TIPS).

HRMS (ESI) : m/z calcd for C₂₂H₄₄F₃N₂O₂Si⁺, [M+H]⁺ 453,6857, found 453,6849

¹⁹F NMR (300 Hz, CDCl₃) : δ = – 73.9.

2,2,6,6-tetramethylpiperidin-1-yl(*E*)-*N*-((2,2,2-trifluoroethoxy)carbonyl)-2-(triisopropylsilyl)acetimidate (144**)**



General procedure **C** was applied to **135a**.

Ynamide **135a** (30 mg, 60 μ mol, 1.0 equiv.), TEMPO (9 mg, 60 μ mol, 1.0 equiv.), *fac*-Ir(ppy)₃ (1 mg, 2 mol %) in CH₃CN (1 mL) afforded acetimidate **144** (19 mg, 42 μ mol, 70 %) as an orange oil after purification.

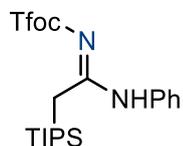
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ = 4.48 (q, J = 8.5 Hz, 2H, CH₂ (Tfoc)), 1.79 – 1.71 (m, 2H, CH₂ (TEMPO)), 1.65 (t, J = 6.2 Hz, 4H, CH₂ (TEMPO)), 1.57 (s, 2H, CH₂), 1.37 (dq, J = 14.9, 7.5 Hz, 3H, TIPS), 1.27 (s, 12H, 4CH₃ (TEMPO)), 1.13 (d, J = 7.4 Hz, 18H, 6CH₃ (TIPS)).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) : δ = 167.3 (C), 158.5 (C, Boc), 123.5 (d_{apparent} , J = 277.3 Hz, CF₃), 62.2 (q, J = 36.5 Hz, CH₂), 38.03 (3CH₂), 30.6 (4CH₃, TEMPO), 19.2 (6CH₃, TIPS), 16.7 (CH₂, TEMPO), 12.4 (3CH, TIPS).

¹⁹F NMR (300 Hz, CDCl₃) : δ = – 73.6.

HRMS (ESI) : m/z calcd for C₉H₂₀N⁺, [M+H]⁺ 142.1590, found 142.1590

2,2,2-trifluoroethyl (E)-1-(phenylamino)-2-(triisopropylsilyl)ethylidene)carbamate (145)



General procedure **C** was applied to **135a**.

Ynamide **135a** (30 mg, 60 μ mol, 1.0 equiv.), DIPEA (10 μ L, 60 μ mol, 1.0 equiv.) aniline (11 μ L, 0.12 mmol, 2.0 equiv.), *fac*-Ir(ppy)₃ (1 mg, 2 mol %) in CH₃CN (1 mL) afforded imine **145** (9 mg, 33 μ mol, 55 %) as a clear oil after purification.

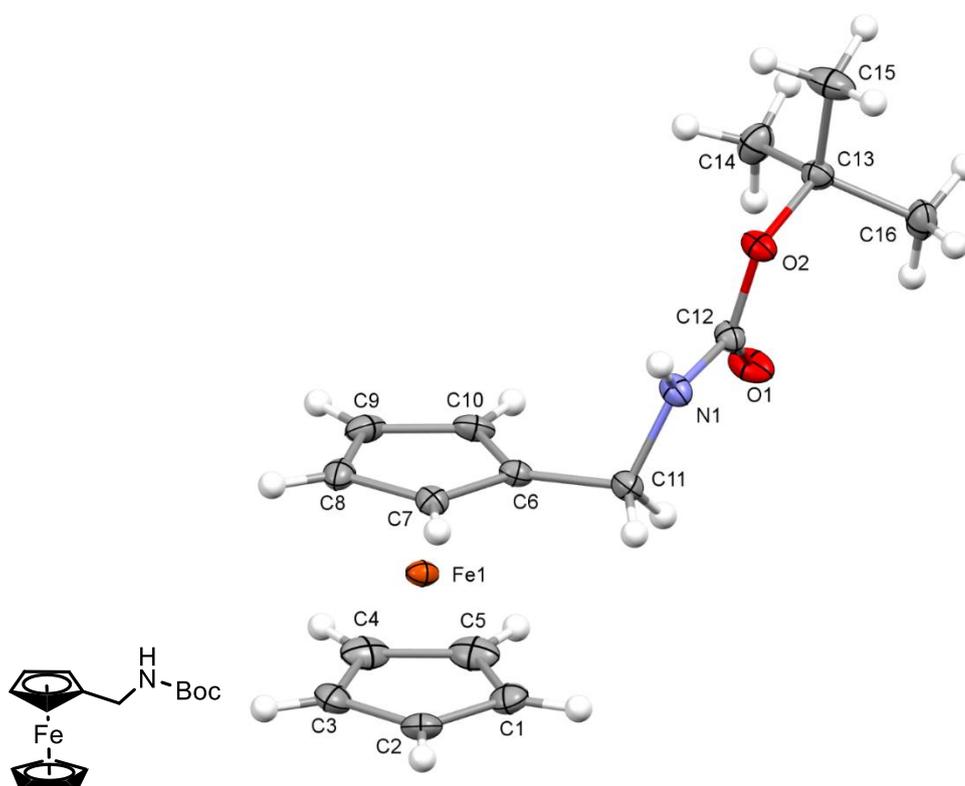
HRMS (ESI) : *m/z* calcd for C₂₀H₃₂F₃N₂O₂Si⁺, [M+H]⁺ 417.2180, found 417.2195

X. Cristal data and structure from chapter III.

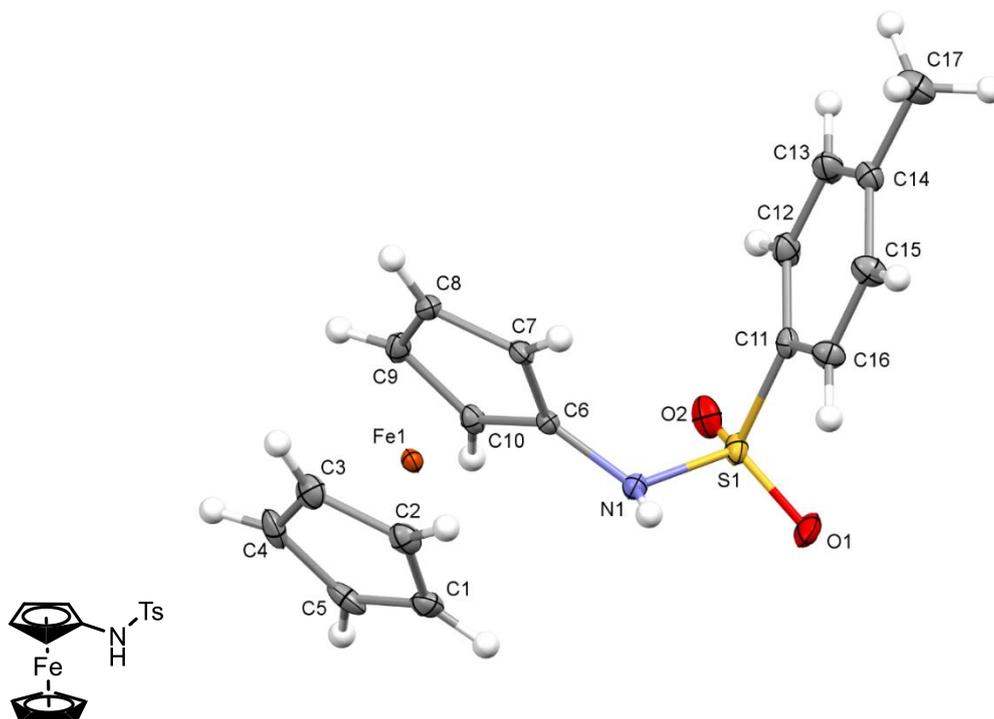
Experimental

Single-crystal X-ray diffraction data were collected at 160(1) K on a Rigaku OD SuperNova/Atlas area-detector diffractometer using Cu K α radiation ($\lambda = 1.54184 \text{ \AA}$) from a micro-focus X-ray source and an Oxford Instruments Cryojet XL cooler. The selected suitable single crystal was mounted using polybutene oil on a flexible loop fixed on a goniometer head and immediately transferred to the diffractometer. Pre-experiment, data collection, data reduction and analytical absorption correction¹ were performed with the program suite *CrysAlisPro*.² Using *Olex2*,³ the structure was solved with the SHELXT⁴ small molecule structure solution program and refined with the *SHELXL2018/3* program package⁵ by full-matrix least-squares minimization on F^2 . *PLATON*⁶ was used to check the result of the X-ray analysis. For more details about the data collection and refinement parameters, see the CIF file.

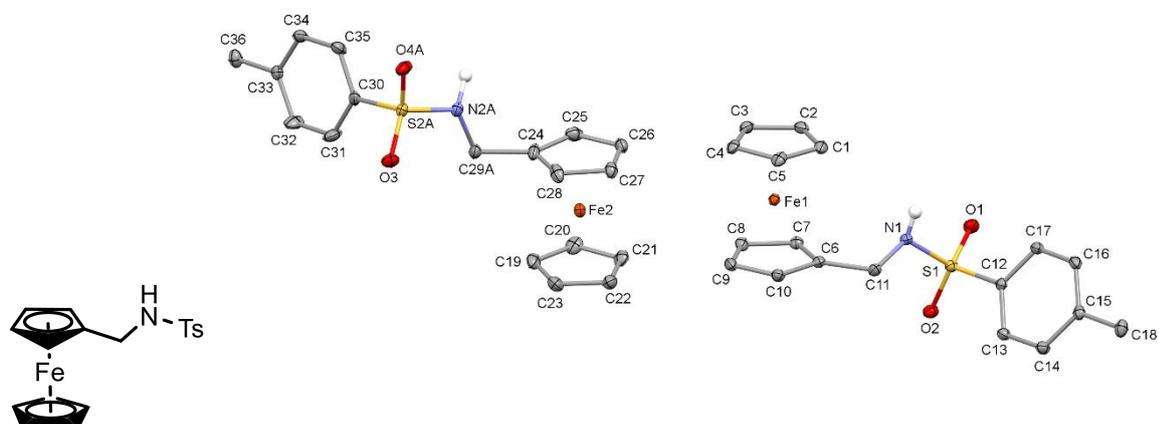
N-ferrocenylmethylamine (65a)



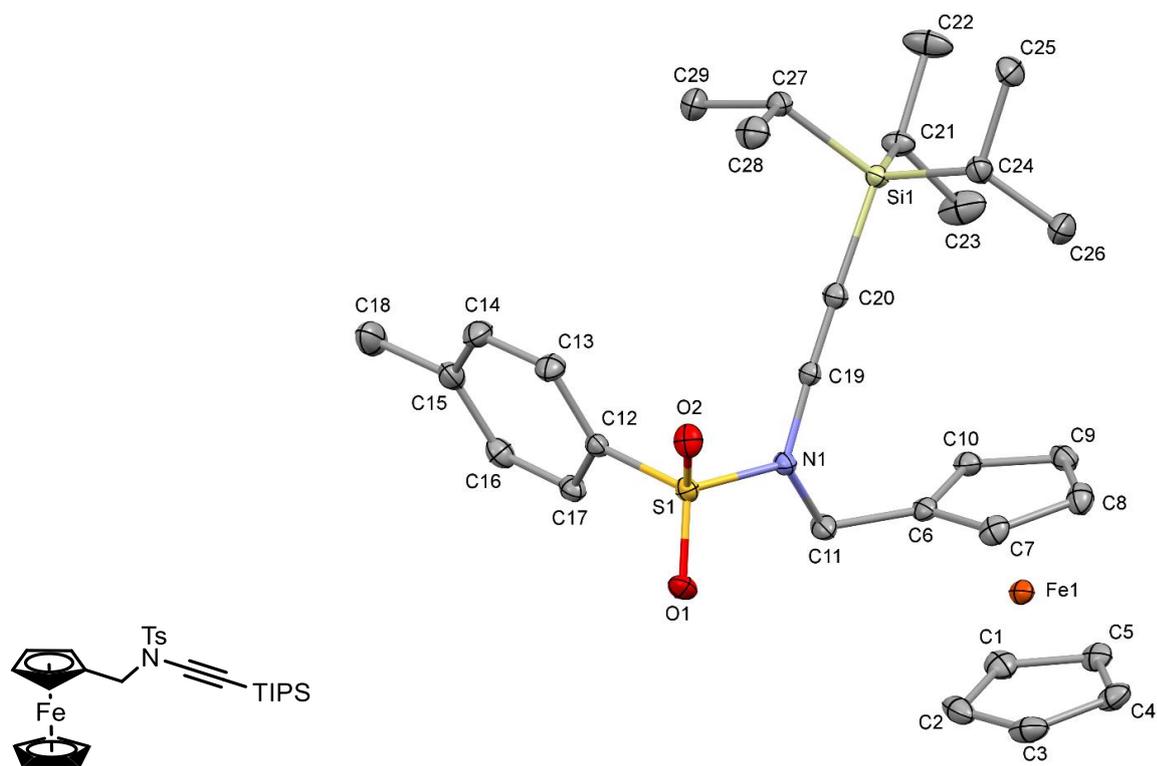
***N*-ferrocenyl-4-methylbenzenesulfonamide (66b)**



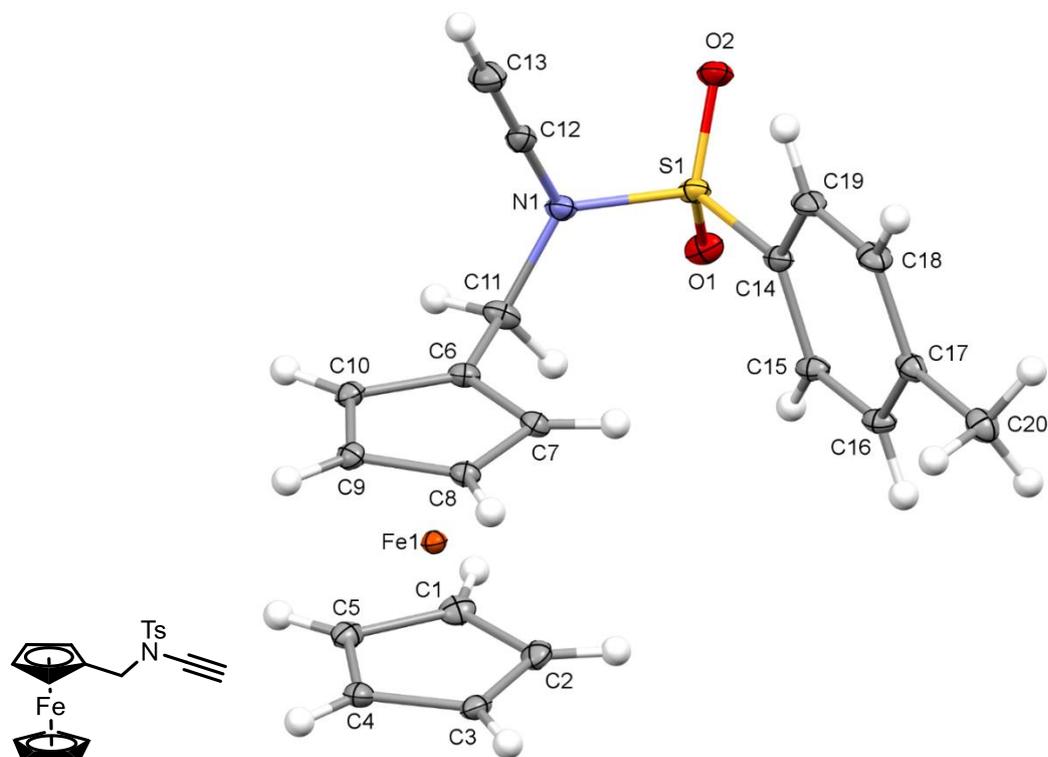
***N*-ferrocenemethyl-4-methylbenzenesulfonamide (65b)**



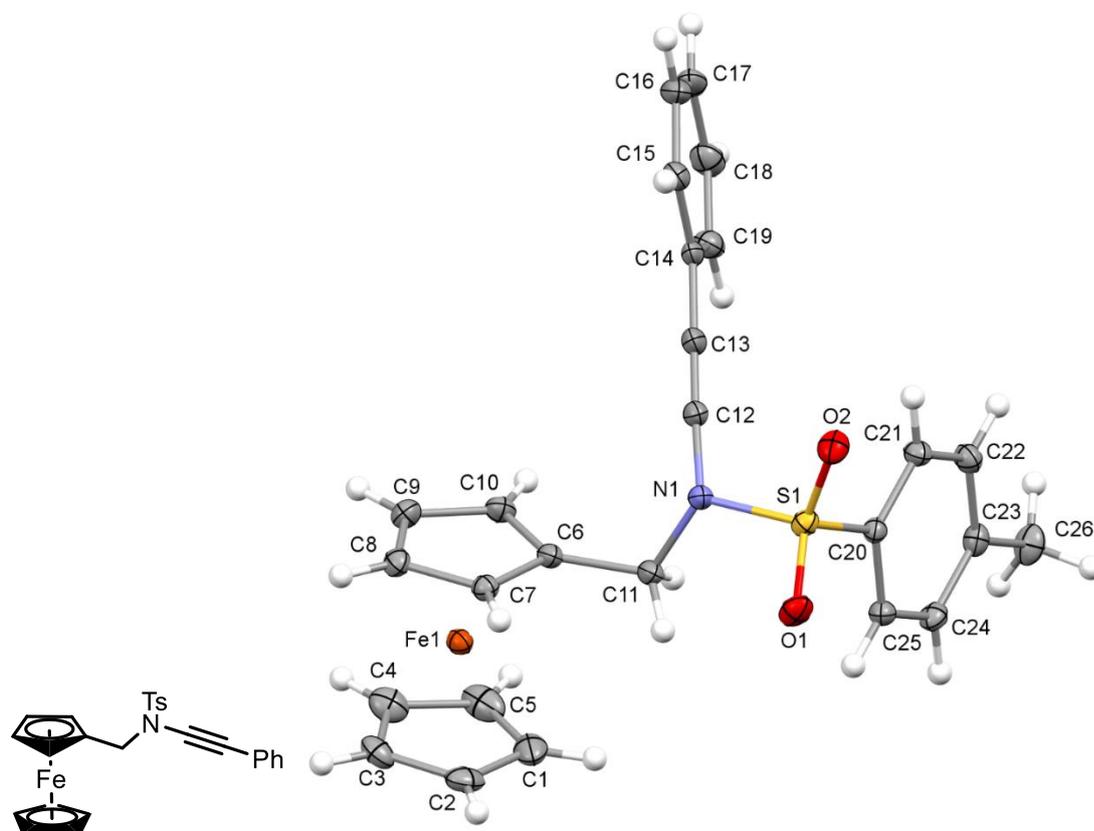
***N*-ferrocenyl-4-methyl-*N*-((triisopropylsilyl)ethynyl)benzenesulfonamide (71a)**



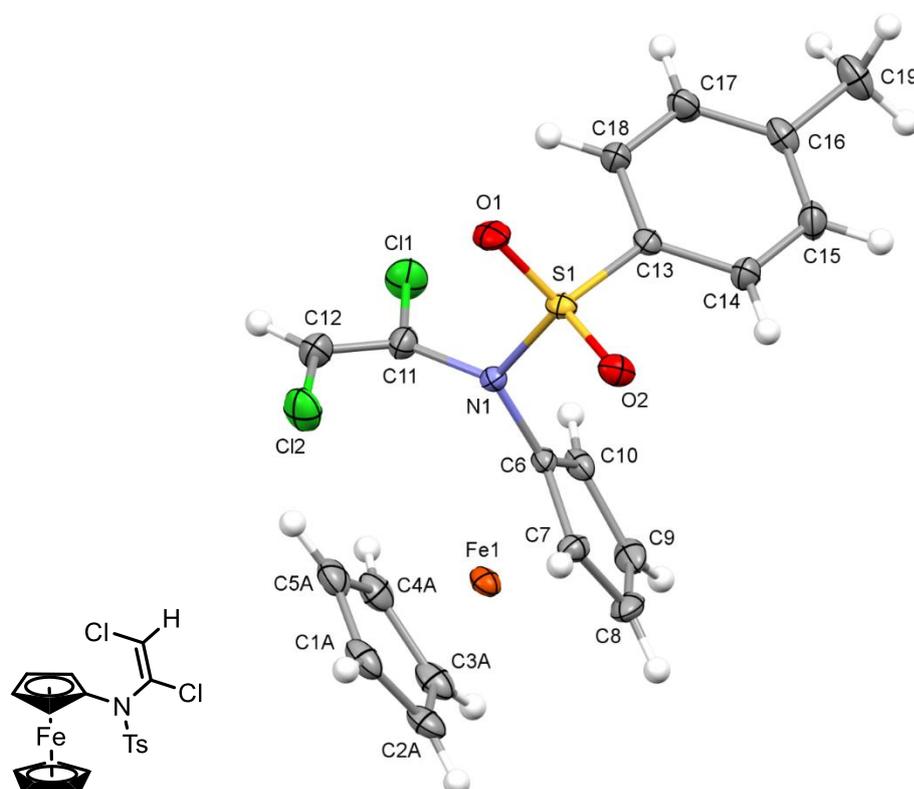
***N*-ferrocenyl-4-methyl-*N*-(ethynyl)benzenesulfonamide (71c)**



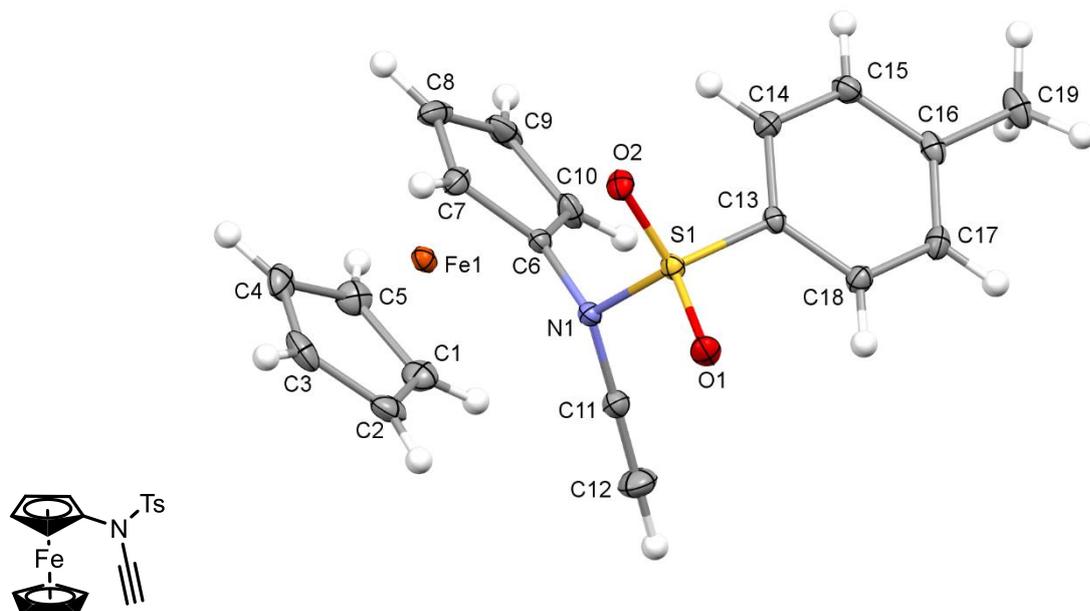
***N*-ferrocenyl-4-methyl-*N*-(phenylethynyl)benzenesulfonamide (71b)**



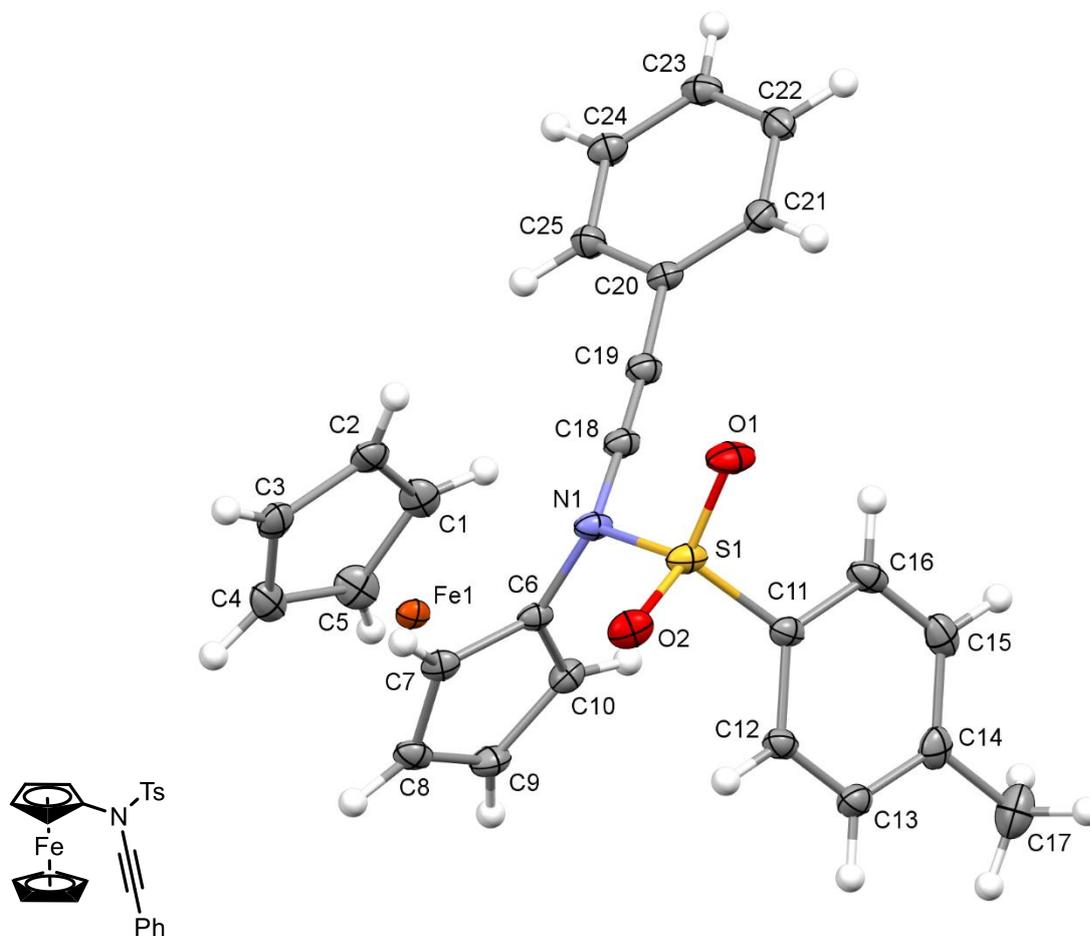
***(E)*-*N*-(1,2-dichlorovinyl)-4-methyl-*N*-ferrocenylbenzenesulfonamide (73)**



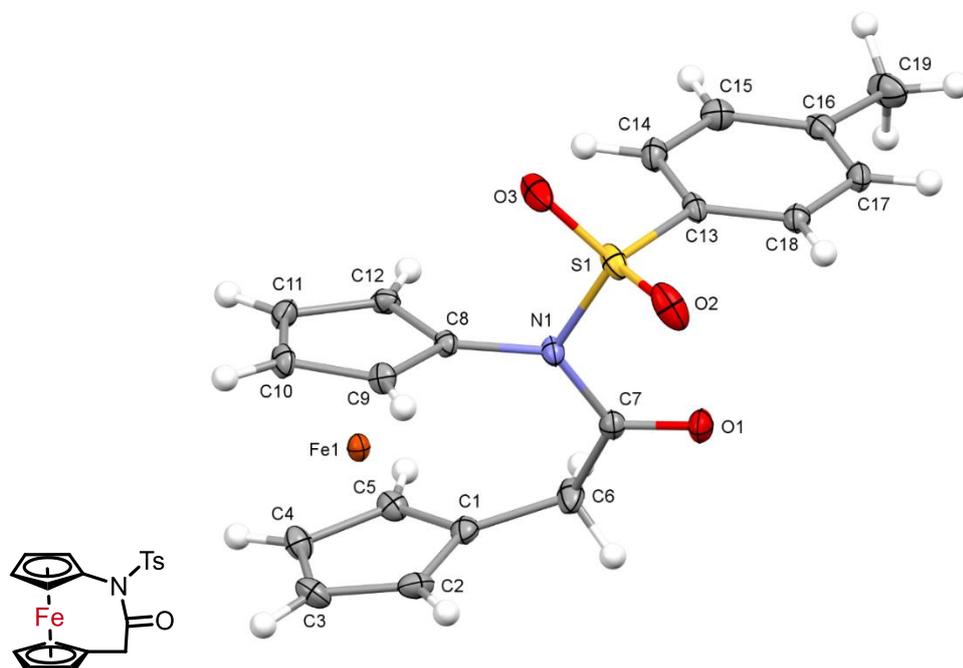
4-methyl-*N*-ferrocenyl-*N*-(phenylethynyl)benzenesulfonamide (75a)



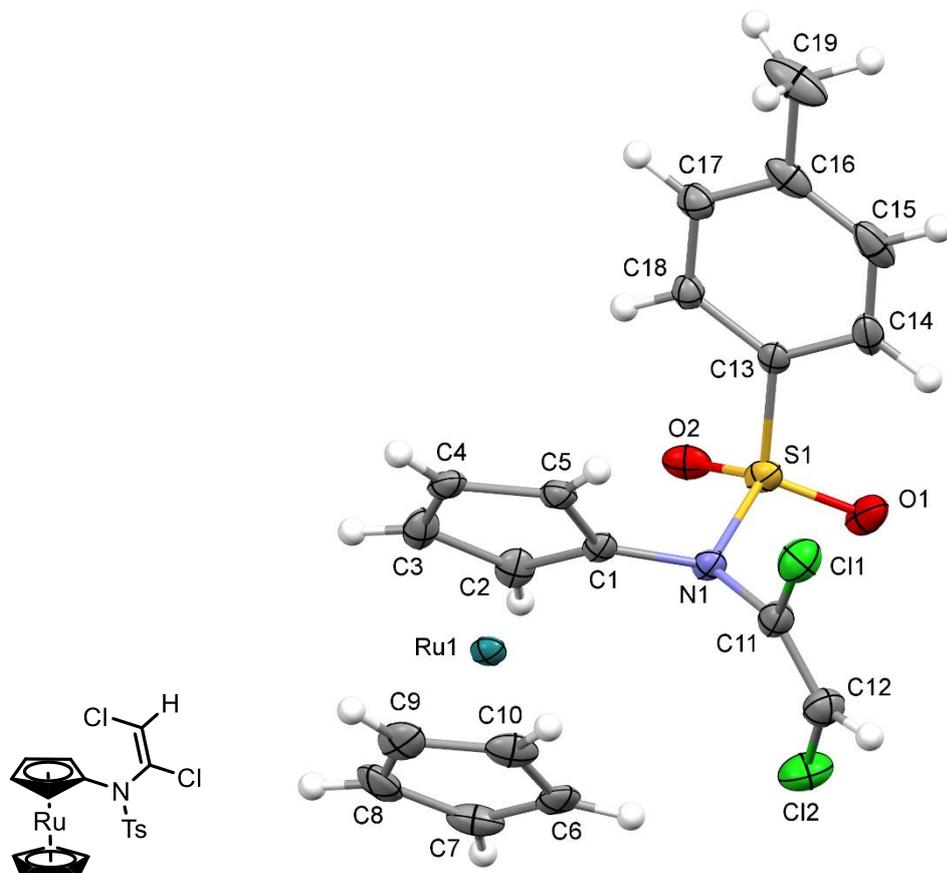
4-methyl-*N*-ferrocenyl-*N*-(phenylethynyl)benzenesulfonamide (75b)



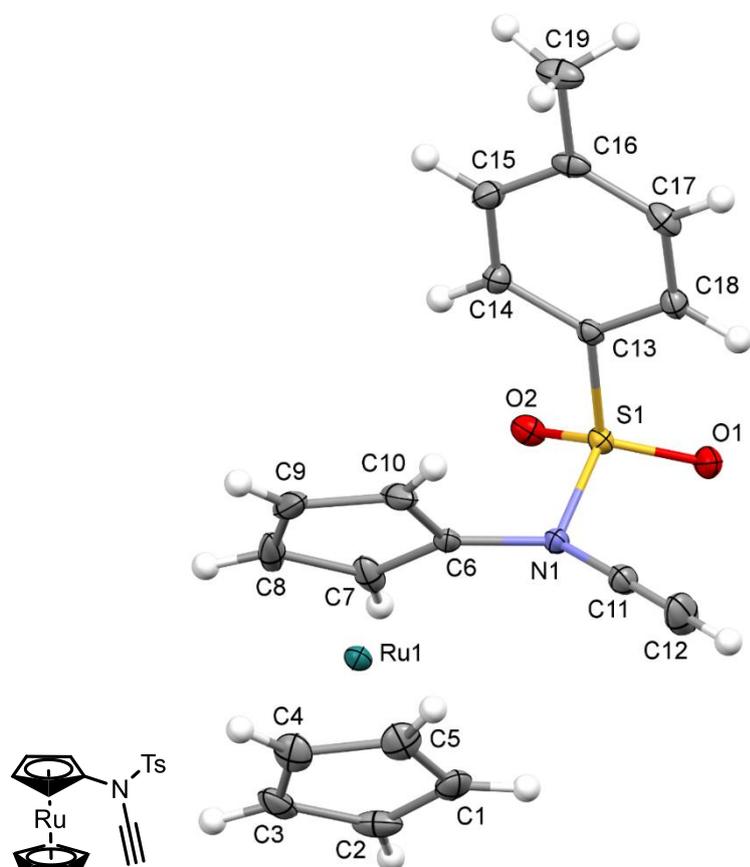
(77)



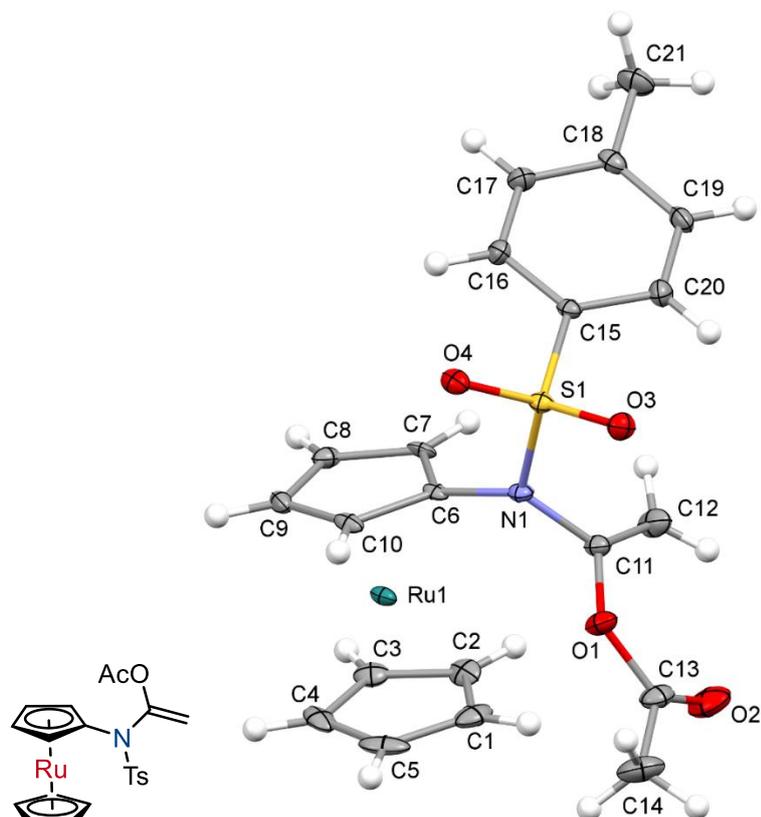
(*E*)-*N*-(1,2-dichlorovinyl)-4-methyl-*N*-ruthenocenylbenzenesulfonamide (91)



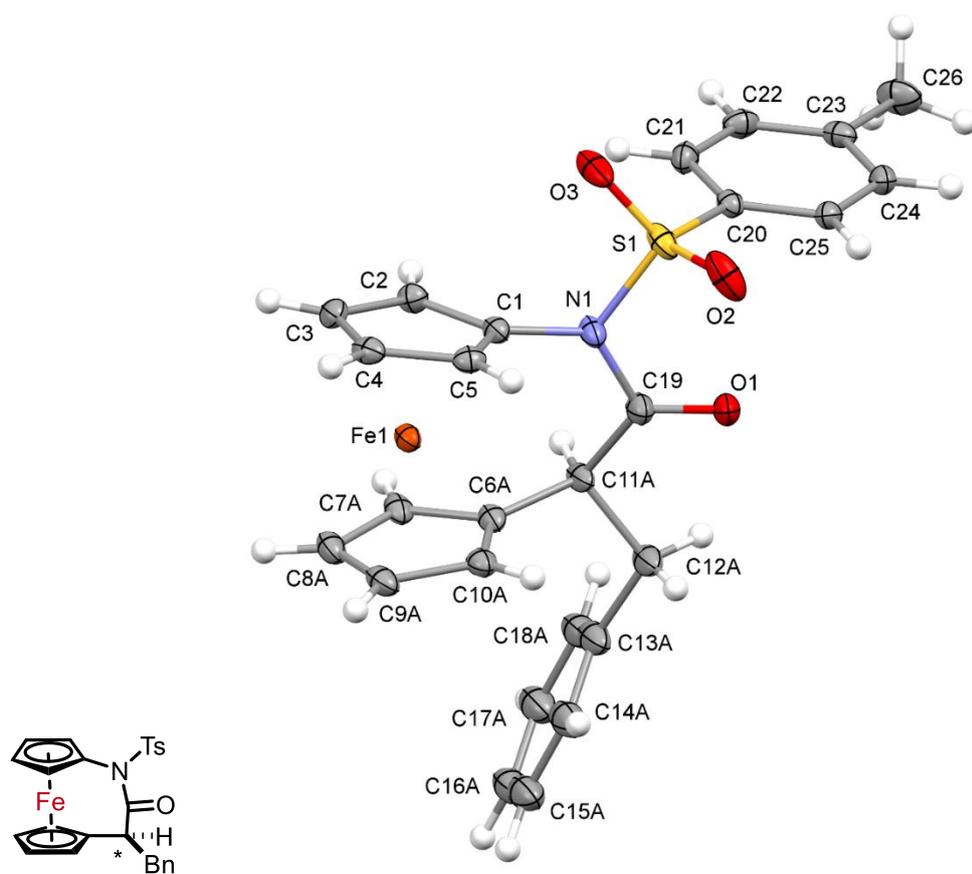
***N*-ethynyl-4-methyl-*N*-ruthenocenylbenzenesulfonamide (92)**



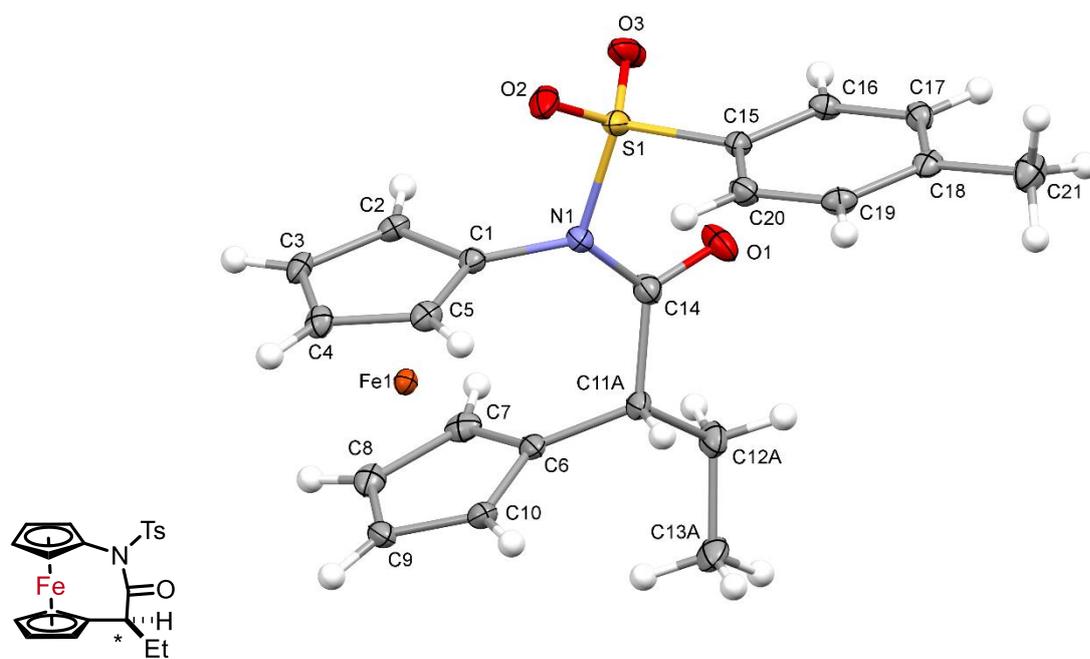
2-((4-methyl-*N*-phenylruthenocenyl)sulfonamido)-2-oxoethyl acetate (93)



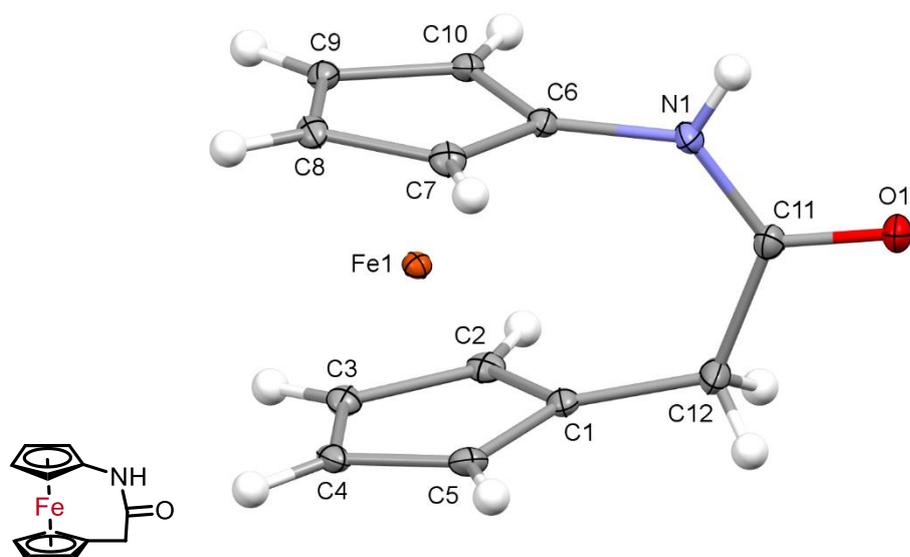
(97)



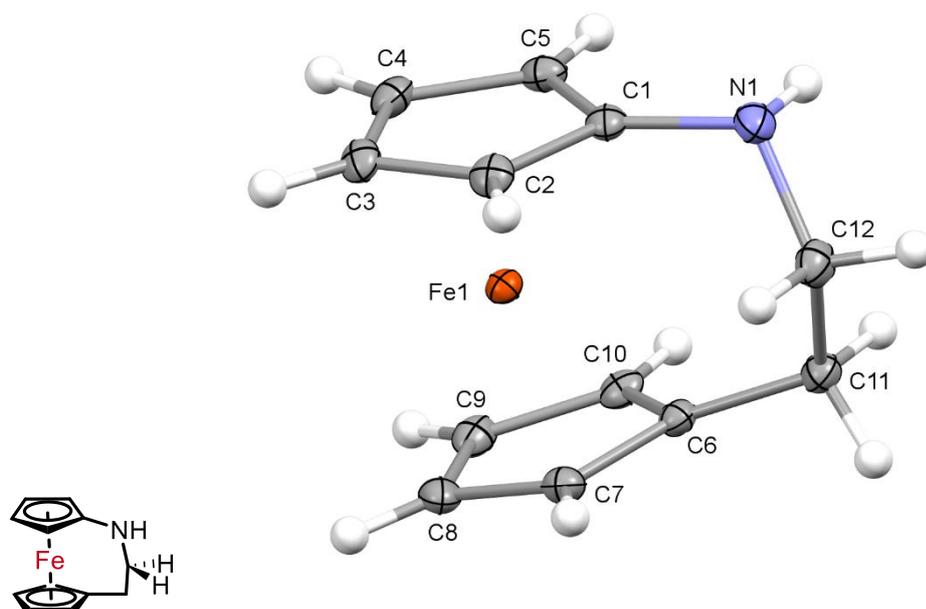
(98)



(99)^[142]



(100)



Bibliographie.

-
- [1] K. A. DeKorver, H. Li, A. G. Lohse, R. Hayashi, Z. Lu, Y. Zhang, R. P. Hsung, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 5064–5106.
- [2] G. Evano, A. Coste, K. Jouvin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2840–2859.
- [3] C. C. Lynch, A. Sripada, C. Wolf, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 8543–8583.
- [4] X.-N. Wang, H.-S. Yeom, L.-C. Fang, S. He, Z.-X. Ma, B. L. Kedrowski, R. P. Hsung, *Acc. Chem. Res.* **2014**, *47*, 560–578.
- [5] Y.-B. Chen, P.-C. Qian, L.-W. Ye, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 8897–8909.
- [6] G. Evano, B. Michelet, C. Zhang, *Comptes Rendus Chim.* **2017**, *20*, 648–664.
- [7] C. Mahe, K. Cariou, *Adv. Synth. Catal.* **2020**, *362*, 4820–4832.
- [8] R. H. Dodd, K. Cariou, *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24*, 2297–2304.
- [9] Z. Janousek, J. Collard, H. G. Viehe, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1972**, *11*, 917–918.
- [10] R. V. Joshi, Z.-Q. Xu, M. B. Ksebati, D. Kessel, T. H. Corbett, J. C. Drach, J. Zemlicka, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1994**, 1089–1098.
- [11] D. Brückner, *Synlett* **2000**, *2000*, 1402–1404.
- [12] D. Brückner, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3809–3814.
- [13] D. Rodríguez, L. Castedo, C. Saá, *Synlett* **2004**, *2004*, 783–786.
- [14] D. Rodríguez, M. F. Martínez-Esperón, L. Castedo, C. Saá, *Synlett* **2007**, *2007*, 1963–1965.
- [15] S. Couty, M. Barbazanges, C. Meyer, J. Cossy, *Synlett* **2005**, *2005*, 0905–0910.
- [16] S. J. Mansfield, C. D. Campbell, M. W. Jones, E. A. Anderson, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3316–3319.
- [17] S. J. Mansfield, R. C. Smith, J. R. J. Yong, O. L. Garry, E. A. Anderson, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 2918–2922.
- [18] Y. Tu, X. Zeng, H. Wang, J. Zhao, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 280–283.
- [19] P. Murch, B. L. Williamson, P. J. Stang, *Synthesis* **1994**, *1994*, 1255–1256.
- [20] K. S. Feldman, M. M. Bruendl, K. Schildknegt, A. C. Bohnstedt, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 5440–5452.
- [21] B. Witulski, T. Stengel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 489–492.
- [22] B. Witulski, M. Gößmann, *Synlett* **2000**, *2000*, 1793–1797.
- [23] D. Fernández González, J. P. Brand, J. Waser, *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 9457–9461.
- [24] G. L. Tolnai, S. Ganss, J. P. Brand, J. Waser, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 112–115.
- [25] C. C. Chen, J. Waser, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12923–12926.
- [26] J. Waser, *Synlett* **2016**, *27*, 2761–2773.
- [27] B. Waldecker, F. Kraft, C. Golz, M. Alcarazo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12538–12542.
- [28] F. Monnier, M. Taillefer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6954–6971.
- [29] M. O. Frederick, J. A. Mulder, M. R. Tracey, R. P. Hsung, J. Huang, K. C. M. Kurtz, L. Shen, C. J. Douglas, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2368–2369.
- [30] Y. Zhang, R. P. Hsung, M. R. Tracey, K. C. M. Kurtz, E. L. Vera, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1151–1154.
- [31] *Org. Synth.* **2007**, *84*, 359.
- [32] X. Zhang, H. Li, L. You, Y. Tang, R. P. Hsung, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 2437–2442.
- [33] X. Zhang, Y. Zhang, J. Huang, R. P. Hsung, K. C. M. Kurtz, J. Oppenheimer, M. E. Petersen, I. K. Sagamanova, L. Shen, M. R. Tracey, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4170–4177.
- [34] K. A. DeKorver, M. C. Walton, T. D. North, R. P. Hsung, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4862–4865.
- [35] J. R. Dunetz, R. L. Danheiser, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4011–4014.
- [36] S. Hirano, Y. Fukudome, R. Tanaka, F. Sato, H. Urabe, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 3896–3916.

- [37] K. Dooleweerd, H. Birkedal, T. Ruhland, T. Skrydstrup, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 9447–9450.
- [38] B. Yao, Z. Liang, T. Niu, Y. Zhang, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4630–4633.
- [39] V. Le Fouler, G. Duret, P. Bissere, N. Blanchard, *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59*, 3349–3352.
- [40] A. Balsamo, B. Macchia, F. Macchia, A. Rossello, P. Domiano, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 4141–4144.
- [41] T. Hamada, X. Ye, S. S. Stahl, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 833–835.
- [42] P. E. Maligres, S. W. Krska, P. G. Dormer, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 7646–7651.
- [43] X. Tong, G. Ni, X. Deng, C. Xia, *Synlett* **2012**, *23*, 2497–2500.
- [44] L. Wang, H. Huang, D. L. Priebbenow, F.-F. Pan, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 3478–3480.
- [45] A. Coste, G. Karthikeyan, F. Couty, G. Evano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4381–4385.
- [46] B. Das, N. Salvanna, G. C. Reddy, P. Balasubramanyam, *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6497–6500.
- [47] Y. Yang, X. Zhang, Y. Liang, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 6557–6560.
- [48] K. Jouvin, F. Couty, G. Evano, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3272–3275.
- [49] K. Jouvin, J. Heimburger, G. Evano, *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 756–760.
- [50] W. Jia, N. Jiao, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2000–2003.
- [51] M. Betou, A. Sallustrau, L. Toupet, Y. Trolez, *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 4627–4630.
- [52] P. Lu, Y. Wang, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5687–5705.
- [53] I. Bae, H. Han, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2038–2039.
- [54] M. P. Cassidy, J. Raushel, V. V. Fokin, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3154–3157.
- [55] E. J. Yoo, I. Bae, S. H. Cho, H. Han, S. Chang, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1347–1350.
- [56] S. H. Cho, E. J. Yoo, I. Bae, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16046–16047.
- [57] E. J. Yoo, M. Ahlquist, I. Bae, K. B. Sharpless, V. V. Fokin, S. Chang, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5520–5528.
- [58] K. A. DeKorver, R. P. Hsung, A. G. Lohse, Y. Zhang, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1840–1843.
- [59] Y. Zhang, K. A. DeKorver, A. G. Lohse, Y.-S. Zhang, J. Huang, R. P. Hsung, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 899–902.
- [60] K. A. DeKorver, W. L. Johnson, Y. Zhang, R. P. Hsung, H. Dai, J. Deng, A. G. Lohse, Y.-S. Zhang, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5092–5103.
- [61] X.-N. Wang, G. N. Winston-McPherson, M. C. Walton, Y. Zhang, R. P. Hsung, K. A. DeKorver, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6233–6244.
- [62] A. Laouiti, F. Couty, J. Marrot, T. Boubaker, M. M. Rammah, M. B. Rammah, G. Evano, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2252–2255.
- [63] Y. Kong, L. Yu, Y. Cui, J. Cao, *Synthesis* **2014**, *46*, 183–188.
- [64] L. Yu, J. Cao, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3986–3990.
- [65] A. Hentz, P. Retailleau, V. Gandon, K. Cariou, R. H. Dodd, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8333–8337.
- [66] E. Romero, C. Minard, M. Bencheikroun, S. Ventre, P. Retailleau, R. H. Dodd, K. Cariou, *Chem. – Eur. J.* **2017**, *23*, 12991–12994.
- [67] A. C. A. D'Hollander, E. Romero, K. Vijayakumar, C. L. Houérou, P. Retailleau, R. H. Dodd, B. I. Iorga, K. Cariou, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 2903–2908.
- [68] H. Liu, G. Liu, S. Pu, Z. Wang, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2898–2902.
- [69] J.-B. Liu, H. Yan, G. Lu, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 891–895.
- [70] Y. Li, D. Hong, Y. Zhu, P. Lu, Y. Wang, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 8086–8091.
- [71] A. G. Wills, D. L. Poole, C. M. Alder, M. Reid, *ChemElectroChem* **2020**, *7*, 2771–2776.
- [72] C. Kingston, M. D. Palkowitz, Y. Takahira, J. C. Vantourout, B. K. Peters, Y. Kawamata, P. S. Baran, *Acc. Chem. Res.* **2019**, DOI 10.1021/acs.accounts.9b00539.
- [73] T. J. Kealy, P. L. Pauson, *Nature* **1951**, *168*, 1039–1040.
- [74] D. Astruc, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2017**, *2017*, 6–29.

- [75] M. Patra, G. Gasser, *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 1–12.
- [76] S. Yi, W. Li, D. Nieto, I. Cuadrado, A. E. Kaifer, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 287–293.
- [77] Y. Wang, A. Rapakousiou, C. Latouche, J.-C. Daran, A. Singh, I. Ledoux-Rak, J. Ruiz, J.-Y. Saillard, D. Astruc, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 5862–5864.
- [78] J. M. Chong, L. S. Hegedus, *Organometallics* **2004**, *23*, 1010–1014.
- [79] C. Quintana, G. Silva, A. H. Klahn, V. Artigas, M. Fuentealba, C. Biot, I. Halloum, L. Kremer, N. Novoa, R. Arancibia, *Polyhedron* **2017**, *134*, 166–172.
- [80] P. Qu, C. Sun, J. Ma, F. Li, *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 447–459.
- [81] D. Vargová, B. Mudráková, I. Némethová, R. Šebesta, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 7606–7612.
- [82] L. I. Dixon, M. A. Carroll, T. J. Gregson, G. J. Ellames, R. W. Harrington, W. Clegg, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *2013*, 2334–2345.
- [83] T. Kitamura, M. Kotani, Y. Fujiwara, *Synthesis* **1998**, *1998*, 1416–1418.
- [84] Y. Li, J. Waser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5438–5442.
- [85] C. J. Helal, P. A. Magriotis, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 10938–10939.
- [86] S. J. Mansfield, C. D. Campbell, M. W. Jones, E. A. Anderson, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3316–3319.
- [87] A. Jończyk, K. Michalski, *Synlett* **2002**, *2002*, 1703–1705.
- [88] D. Bao, B. Millare, W. Xia, B. G. Steyer, A. A. Gerasimenko, A. Ferreira, A. Contreras, V. I. Vullev, *J. Phys. Chem. A* **2009**, *113*, 1259–1267.
- [89] H. G. Roth, N. A. Romero, D. A. Nicewicz, *Synlett* **2016**, *27*, 714–723.
- [90] P. P. Romańczyk, S. S. Kurek, *Electrochimica Acta* **2020**, *351*, 136404.
- [91] A. Leonidova, T. Joshi, D. Nipkow, A. Frei, J.-E. Penner, S. Konatschnig, M. Patra, G. Gasser, *Organometallics* **2013**, *32*, 2037–2040.
- [92] J. C. Goeltz, C. P. Kubiak, *Organometallics* **2011**, *30*, 3908–3910.
- [93] I. Colomer, A. E. R. Chamberlain, M. B. Haughey, T. J. Donohoe, *Nat. Rev. Chem.* **2017**, *1*, 1–12.
- [94] S. Bhunia, C.-J. Chang, R.-S. Liu, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5522–5525.
- [95] D. E. Polat, D. D. Brzezinski, A. M. Beauchemin, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4849–4852.
- [96] K. Löffler, C. Freytag, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1909**, *42*, 3427–3431.
- [97] A. W. Hofmann, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1879**, *12*, 984–990.
- [98] A.-C. Callier-Dublanchet, B. Quiclet-Sire, S. Z. Zard, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8791–8794.
- [99] S. Z. Zard, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1603–1618.
- [100] *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3901–3924.
- [101] M. Newcomb, K. A. Weber, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 1309–1313.
- [102] *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 6493–6496.
- [103] C. Ha, O. M. Musa, F. N. Martinez, M. Newcomb, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2704–2710.
- [104] J. Davies, S. P. Morcillo, J. J. Douglas, D. Leonori, *Chem. – Eur. J.* **2018**, *24*, 12154–12163.
- [105] H. Jiang, X. An, K. Tong, T. Zheng, Y. Zhang, S. Yu, *Angew. Chem.* **2015**, *127*, 4127–4131.
- [106] W. Shu, C. Nevado, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1881–1884.
- [107] E. M. Dauncey, S. P. Morcillo, J. J. Douglas, N. S. Sheikh, D. Leonori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 744–748.
- [108] G. Cecere, C. M. König, J. L. Alleva, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11521–11524.
- [109] L. J. Allen, P. J. Cabrera, M. Lee, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5607–5610.
- [110] D. H. R. Barton, D. Crich, G. Kretzschmar, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1986**, 39–53.
- [111] J. Ficini, *Tetrahedron* **1976**, *32*, 1449–1486.
- [112] C. Legault, A. B. Charette, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7119–7122.
- [113] M. A. Ali, X. Yao, H. Sun, H. Lu, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 1513–1516.
- [114] X.-D. An, Y.-Y. Jiao, H. Zhang, Y. Gao, S. Yu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 401–404.

- [115] D. Niu, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 9716–9721.
- [116] D.-F. Lu, C.-L. Zhu, Z.-X. Jia, H. Xu, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 13186–13189.
- [117] A. Porcheddu, L. De Luca, G. Giacomelli, *Synlett* **2009**, *2009*, 2149–2153.
- [118] W.-Y. Fang, T. Dong, J.-B. Han, G.-F. Zha, C.-P. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 11502–11509.
- [119] M. J. Bouma, B. Olofsson, *Chem. – Eur. J.* **2012**, *18*, 14242–14245.
- [120] K. Yasumoto, T. Kano, K. Maruoka, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3214–3217.
- [121] Q. Qin, Y.-Y. Han, Y.-Y. Jiao, Y. He, S. Yu, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 2909–2912.
- [122] X.-D. An, Y.-Y. Jiao, H. Zhang, Y. Gao, S. Yu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 401–404.
- [123] H. Chen, W. Fan, X.-A. Yuan, S. Yu, *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 4743.
- [124] E. Speckmeier, T. G. Fischer, K. Zeitler, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15353–15365.
- [125] T.-Y. Shang, L.-H. Lu, Z. Cao, Y. Liu, W.-M. He, B. Yu, *Chem. Commun.* **2019**, *55*, 5408–5419.
- [126] B. Zilate, C. Fischer, C. Sparr, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 1767–1775.
- [127] C. G. S. Lima, T. de M. Lima, M. Duarte, I. D. Jurberg, M. W. Paixão, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 1389–1407.
- [128] X. Xu, P. Y. Zavalij, M. P. Doyle, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9829–9833.
- [129] Y. Liu, C. Wang, N. Lv, Z. Liu, Y. Zhang, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 1351–1358.
- [130] Z. Tian, J. Xu, B. Liu, Q. Tan, B. Xu, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2603–2606.
- [131] L. Crespín, L. Biancalana, T. Morack, D. C. Blakemore, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1084–1087.
- [132] N. Zabaleta, U. Uria, E. Reyes, L. Carrillo, J. L. Vicario, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 8905–8908.
- [133] M. M. Guru, M. A. Ali, T. Punniyamurthy, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5295–5308.
- [134] S. Fuse, H. Sugiyama, D. Kobayashi, Y. Iijima, K. Matsumura, H. Tanaka, T. Takahashi, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, *2015*, 4756–4764.
- [135] X. Deng, N. S. Mani, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1307–1310.
- [136] Y. Dürüst, M. Yıldırım, C. F. Fronczek, F. R. Fronczek, *Monatshefte Für Chem. - Chem. Mon.* **2012**, *143*, 127–138.
- [137] G. La Regina, V. Gatti, F. Piscitelli, R. Silvestri, *ACS Comb. Sci.* **2011**, *13*, 2–6.
- [138] G. Brahmachari, I. Karmakar, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 5925–5933.
- [139] I. D. Inaloo, S. Majnooni, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 6359–6368.
- [140] S. Yi, W. Li, D. Nieto, I. Cuadrado, A. E. Kaifer, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *11*, 287–293.
- [141] J. Y. Kim, S. H. Kim, S. Chang, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1745–1749.
- [142] D. E. Polat, D. D. Brzezinski, A. M. Beauchemin, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4849–4852.
- [143] B. Witulski, C. Alayrac, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3281–3284.
- [144] M. D. Brown, D. W. Gillon, G. D. Meakins, G. H. Whitham, *J. Chem. Soc. Perkin 1* **1985**, 1623–1626.
- [145] C.-B. Miao, A.-Q. Zheng, L.-J. Zhou, X. Lyu, H.-T. Yang, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 3381–3385.
- [146] M. Masaki, K. Fukui, M. Ohta, *J. Org. Chem.* **1967**, *32*, 3564–3568.
- [147] T. Fellowes, B. L. Harris, J. M. White, *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 3313–3316.
- [148] S.-M. Yang, B. Lagu, L. J. Wilson, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 8123–8126.
- [149] Y. Cheng, W. Dong, H. Wang, C. Bolm, *Chem. – Eur. J.* **2016**, *22*, 10821–10824.

Titre : Synthèse de nouveaux ynamides et étude de leur réactivité sous irradiation, oxydation et photocatalyse.

Mots clés : ynamide, métallocène, céténimine, céténiminium, oxydation, photocatalyse

Résumé : La synthèse de molécules possédant des propriétés, des activités ou une structure bien définie est un combat de tous les jours dans le domaine de la chimie organique. Construire et imaginer des édifices structurels innovants et réactifs, tels sont les enjeux auxquels nous nous devons de répondre. Repenser la chimie développée depuis des années à travers le prisme de l'innovation est actuellement au cœur des recherches des organiciens, par exemple, par l'emploi de méthodes auparavant délaissées telles que la photochimie ou l'électrochimie. Les ynamides représentent un type de synthon très intéressant sous plusieurs aspects pour la chimie organique. Caractérisés par un alcyne polarisé par la présence d'un atome d'azote, leurs réactivités sont variées et modulables. Que ce soit en chimie radicalaire, *via* des cycloadditions ou par le biais de métaux, l'étude des ynamides est un domaine largement établi et étudié, et qui est toujours d'actualité. Nous nous sommes plus particulièrement intéressés à la génération de

céténimines issues d'ynamides. L'activation thermique en présence d'une base permet la génération *in situ* de molécules hautement réactives, les céténimines. Une large gamme de réactivité leur est attribuée, et nous avons décidé de nous intéresser à leur application en cycloaddition. Néanmoins, la nécessité de l'emploi de ces conditions drastiques nous a amené à transposer la chimie des ynamides dans le domaine de la photocatalyse et de l'électrochimie. Des ynamides possédant des groupements activables par des méthodes électrochimique et photochimique ont été pensés, étudiés et synthétisés. Le cœur de ce projet a donc consisté en l'étude et la mise en pratique des différentes voies de synthèses mises à notre disposition dans la littérature pour l'obtention de ces nouveaux ynamides. Une fois ces ynamides en main, nous avons alors étudié leur réactivité et développer plusieurs méthodologies de synthèse.

Title : *Synthesis of novel ynamides and study of their reactivity under irradiation, oxidation and photocatalysis.*

Keywords : ynamide, metallocene, ketenimine, keteniminium, oxydation, photocatalysis

Abstract : The design and synthesis of molecules with well-defined properties, reactivities or structural features is an ongoing battle in organic chemistry. Working towards the discovery of interesting and robust building blocks is more than ever a topic of interest. Reshaping our previous research under the light of the latest advances is currently at the core of organic chemistry, for example through the use of electrochemistry or photochemistry. Ynamides are ones of the most useful organic tools in organic chemistry. Thanks to their particular structure, a highly polarized alkyne bearing a nitrogen atom with an electrowithdrawing group, the reactivity and applications of ynamide are highly versatile. Based on the known field of applications of ynamides in organic chemistry, we decided to focus on the generation of ketenimines from ynamide. More particularly, we initially studied the thermal activation of ynamides under basic conditions aimed towards the generation of this highly reactive intermediate. We studied the application of ketenimines in cycloadditions, using

various heterodipoles. Nevertheless, such harsh conditions did not seem to be ideal to widen the application scope of ynamides. Thus, we turned our attention to the application of ynamide under diverse conditions such as photocatalysis and electrochemistry. This renewed objective led us to the design and synthesis of novel ynamides. Herein, two newly types of ynamides have been designed. Firstly, the introduction of a metallocenyle moiety has been studied. Its properties and reactivity toward oxydative conditions have also been tested out. Moreover, introduction of electrophore groupements has been discussed, studied, and put into application in the photocatalysis field. The generation of highly reactive species under milder conditions has been our prime goal. Their synthetic utility, properties and reactivity has then been tested under highly oxidative conditions, electroactivation and irradiation and led to the discovery of original synthetic methods.