THÈSE

Pour obtenir le grade de

Docteur

Délivré par **l'École Nationale Supérieure de Chimie de Montpellier**

Et

La Faculté des Sciences de Tunis

Préparée au sein de l'école doctorale **Sciences Chimiques Balard**

Et de l'unité de recherche **Institut Charles Gerhardt Montpellier**

Spécialité : **Chimie organique, minérale et industrielle**

Présentée par **Janet Bahri**

Nouvelles méthodes d'hydroamination d'alcynes

Soutenue le **2 décembre 2015** devant le jury composé de

Dr Emmanuelle SCHULZ, Directeur de Recherche CNRS, Université Paris-Sud 11	Rapporteur
Dr Nicolas BLANCHARD, Directeur de Recherche CNRS, Université de Haute-Alsace3	Rapporteur
Dr Evelina COLACINO, Maître de Conférences, Université de Montpellier	Examinateur
Pr Bassem JAMOUSSI, Professeur, ISEFC Tunis	Co-Directeur de Thèse
Dr Florian MONNIER, Maître de Conférences, ENSCM	Directeur de Thèse
Dr Marc TAILLEFER, Directeur de Recherche CNRS, ICGM, ENSCM	Co-Directeur de Thèse

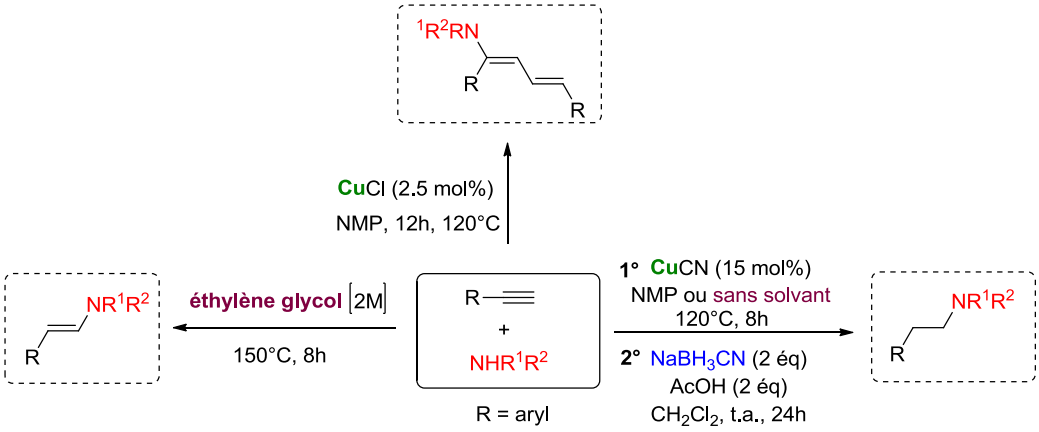
RÉSUMÉ

L'objectif principal de cette thèse de doctorat visait l'utilisation des sels de cuivre pour la découverte des nouvelles méthodologies permettant l'hydroamination intermoléculaire des alcynes.

Initialement, nous avons mis au point un nouveau système catalytique basé sur l'utilisation de 15 mol% de CuCN sans solvant ou dans le NMP permettant la formation régio- et stéréosélective d'énamines (*E*) issues de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov. Cette méthode est valable à partir d'arylacétylènes et des amines secondaires aliphatiques cycliques et acycliques. Par la suite, afin de pouvoir isoler ces produits nous les avons réduits en leurs amines correspondantes en utilisant un réducteur doux, le $NaBH_3CN$.

Par la suite, nous avons été en mesure d'établir une nouvelle synthèse régio- et stéréosélective de 1,3-diènes (1*E*,3*E*)-1,4-disubstitués. Cette transformation consiste à l'emploi de 2.5 mol% de CuCl dans le NMP dans certaines conditions à partir d'arylacétylènes et de diverses amines secondaires aliphatiques cycliques. La structure de ces composés a été identifiée par diffractions aux rayons X.

Finalement nous avons tenté à améliorer les conditions permettant l'hydroamination intermoléculaire d'arylacétylènes avec des amines secondaires aliphatiques en cherchant d'autres moyens plus efficaces, moins coûteux et plus éco-compatibles. Nous avons découvert que l'emploi d'éthylène glycol en tant que solvant permet de promouvoir la réaction étudiée en absence de métal et de tout autre additif. Cette méthode permet l'accès direct aux énamines issues de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov d'isomérie (*E*). Aucune formation de sous-produits n'a été observée dans ces conditions. Par conséquent nous avons obtenus ces énamines avec d'excellents rendements isolés sans qu'il soit nécessaire de les purifier.



Ces méthodologies ont été étendues et appliqué à d'autres réactions comme l'hydrophosphination et l'hydrothiolation. Ces réactions sont en cours de développement dans notre laboratoire.

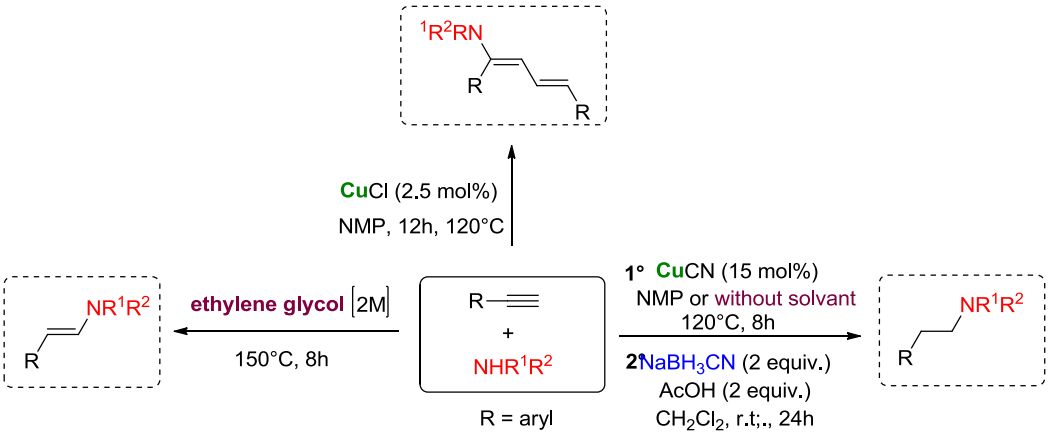
ABSTRACT

The primary objective of this doctoral research was centered on the use of copper salts to set up novel methodology in the intermolecular hydroamination of alkynes.

Firstly, we have worked out a novel and convenient copper-catalyzed hydroamination of arylacetylenes with secondary amines to provide a simple access to aliphatic amines after reduction of the hydroaminated products (*E*-enamines). This catalytic system uses 15 mol% of CuCN without solvent or in NMP for 8 h at 120°C.

Secondly, we have developed a novel regio- and stereoselective synthesis of (1*E*,3*E*)-1,4-disubstituted-1,3-diene. This transformation requires 2.5 mol% of CuCl in specific conditions in the presence of differents arylacetylenes with cyclic aliphatic secondary amines. The structure of these compounds was identified by X-ray diffraction.

Thereafter, our goal was to improve conditions for intermolecular hydroamination of arylacetylene with secondary aliphatic amines to develop a cheaper method, more effective and more environmentally friendly. We have shown that ethylene glycol used as solvent can promote this reaction without metal and without any other additive. This methodology allowed direct access to anti-Markovnikov enamines (*E*). We did not observe any formation of the undesired by-products. Consequently, we can obtain these enamines with excellent isolated yields without the necessity to purify them.



This method has been extended to other reactions such as hydrophosphination and hydrothiolation. These reactions are still in development in our laboratory.

Table des matières

Introduction générale 7

Chapitre I : Hydroamination des alcynes : État d'art

I. Introduction 9

II. Hydroamination d'alcynes catalysée par des lanthanides 11

III. Hydroamination d'alcynes catalysée par des métaux de transition 15

III.1. Hydroamination d'alcynes catalysé e par le groupe 8 : Fe, Ru et Os..... **19**

III.2. Hydroamination d'alcynes catalysée par le groupe 9 : Co, Rh et Ir..... **23**

II.3. Hydroamination d'alcynes catalysée par le groupe 10 : Ni, Pd et Pt..... **30**

III.4. Hydroamination d'alcynes catalysée par des métaux de transtion du groupe 11 **36**

IV. Hydroamination d'alcynes catalysée par un acide ou une base 66

IV.1. Hydroamination d'alcynes catalysée par des acides..... **67**

IV.2. Hydroamination d'alcynes catalysée par des bases..... **69**

V. Hydroamination formelle 72

VI. Conclusion 80

Chapitre II: Hydroamination d'alcynes par catalyse au cuivre

1e partie: Synthèse régio- et stéréosélective d'énamines anti-Markovnikov catalysée par CuCN

I. Introduction 84

II.Résultats Préliminaires 89

I.Optimisation de la formation d'énamines issues de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov et purification 91

II. Éxtension de la réaction 102

II.1. Éxtension de la réaction en présence de différentes amines secondaires aliphatiques..... **103**

II.1.1. Amines secondaires aliphatiques acycliques..... **103**

II.1.2. Amines secondaires aliphatiques cycliques..... **106**

II.2. Étendue de la réaction en présence de différents arylacétylènes..... **107**

III. Conclusion 109

IV. Experimental part 109

IV.1. General considerations..... **109**

IV.2. General procedure for hydroamination of alkynes with amines..... **110**

IV.3. Characterization of compounds..... **111**

2e Partie: Synthèse régio- et stéréosélective de 1,3-diènes

I.Optimisation de la formation régio- et stéréosélective des 1,3-diènes (1*E*,3*E*)-1,4-disubstitués 123

II.Optimisation de la synthèse de 4-(1,4-diphénylbuta-1,3-dién-1-yl)morpholine avec ajout séquentiel du phénylacétylène 128

III. Étendue de la réaction 140

III.1 Étendue de la réaction en présence de différentes amines **140**

III.2. Étendue de la réaction en présence de différents arylacétylènes **143**

IV. Mécanisme proposé 148

V. Conclusion 151

VI. Experimental part 152

VI.1. General experimental methods **152**

VI.2. General procedure for hydroamination of alkynes with amines **153**

VI.3. Experimental procedures and characterization data **154**

Chapitre III: Hydroamination des alcynes par activation de liaisons hydrogène

I. Introduction 167

II. Hydroamination intermoléculaire des alcynes sans catalyseur : état de l'art 169

III. Hydroamination d'arylacétylènes avec des amines secondaires aliphatiques 172

III.1. Hydroamination en présence de différents métaux (Fe, Mn, Bi, Ca, Al et Ga) **172**

III.2. Hydroamination en absence de métaux **178**

III.2.1. Optimisation **178**

III.2.2. Extension de la réaction en présence de différentes amines **184**

III.2.3. Extension de la réaction en présence de différents arylacétylènes **186**

III.2.3. Extension de la réaction en présence de différents arylacétylènes Erreur ! Signet non défini.

III.3.Étude du mécanisme **189**

IV. Conclusion 195

V. Experimental part 195

V.1. General considerations **195**

V.2. General procedure for hydroamination of alkynes with amines **195**

V.3.Characterization of compounds **196**

Conclusion générale 212

Abréviation

Ac	Acétyle
Acac	Acétylacétone
ADMET	acyclic diene metathesis
Alk	Alkyle
9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonane
BEMP	2-tert-butylimino-2-diéthylamino-1,3-diméthyl-perhydro-1,3,2-diazaphosphorine sur du polystyrène
BDPP	2,4-Bis(diphenylphosphino)pentane
BF_4	acide tétrafluoroborique
BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphtyle
Bpin	Pinacolborane
***n*-Bu**	*n*-butyle
CAAC	alkyl(amino)carbène cyclique
CNTs	nanotube de carbone
CPD	composite pulse decoupling
COD	1,5-Cycloacta-1,4-diène
COE	Cyclooctène
Cy	Cyclohexyle
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
FDT	théorie de la fonctionnelle de la densité (Density Functional Theory)
DMA	Diméthylacétamide
DMAD	Diméthyldicarboxylate
DMF	Diméthylformamide
DMSO	Diméthylsulfoxide
DL_{50}	dose létale 50
Dppbz	1,2-bis(diphénylphosphino)benzène
DTBM-DEGPHOS	5,5′-Bis[di(3,5-di-tert-butyl-4-methoxyphenyl)phosphino]-4,4′-bi-1,3-benzodioxole
DRX	diffractométrie de rayons X
EG	éthylène glycol
EGA	groupement électro- attracteur
EPA	United States Environnemental Protection Agency
GC-MS	gas chromatography-mass spectrometry
GP	groupement partant
Hfa	Hexafluoroacétone
HMBC	Heteronuclear Multiple Quantum Coherence
HMPA	Hexamethylphosphoramide
HMQC	Heteronuclear Mulltiple Bond Coherence
HOMO	highest occupied molecular orbital
HRMS	high-resolution mass spectroscopy
J	constante de couplage
LUMO	lowest unoccupied molecular orbital
M	Multiplet
MLCC	multi-layer ceramic capacitors
m/z	ratio masse sur charge élémentaire
Mp	melting point
NHC	carbène N-hétérocyclique (N-heterocyclic carbene)

OBz	Benzoyl
PEG	polyéthylène glycol
PMHS	polyméthylhydrosiloxane
Pin	Pinacol
ppm	ppm partie par million (par per million)
Psi	pound-force per square inch
ROMP	ring-Opening Metathesis Polymerization
Rt	retention time
***t*-BuOK**	tert-butylate de potassium
***t*-Bu**	tert-butyl
Tf	Trifluorométhanesulfonyle
TfOH	acide trifluorométhanesulfonique (triflique)
TIPS	Triisopropylsilyle
TMEDA	*N,N,N′,N′*-Tetraméthyléthylenediamine
TMS	Triméthylsilyle
TOF	nombre de cycles catalytiques par unité de temps (turn over frequency)
TPA	acide téréphtalique
Tp	trispyrazolylborate
Ts	tosyl
µW	activation par micro-ondes

Introduction générale

Le monde contemporain doit à la chimie la plupart des innovations thérapeutiques, des « progrès » agricoles et alimentaires et des avancées technologiques. Cette science a révolutionné la fabrication des médicaments, des vêtements, des cosmétiques, mais aussi la diffusion de l'énergie et la production d'appareils technologiques. La chimie est omniprésente dans notre vie quotidienne.

Que ce soit au niveau du laboratoire ou à l'échelle industrielle, de nombreux travaux et efforts ont été réalisés en chimie au cours des dernières décénnies afin de découvrir de nouvelles méthodes de synthèse plus efficaces, moins coûteuses et plus respectueuses de l'environnement. Dans ce cadre la catalyse a prouvé son efficacité. Elle permet souvent de réduire la consommation d'énergie, de diminuer les efforts de séparation des produits de la réaction puisqu'elle augmente leur séléctivité. L'utilisation de catalyseurs permet en outre de diminuer la quantité de réactifs utilisés. Cette liste des avantages de la catalyse n'est pas ailleurs pas exhaustive.

Dans ce contexte, et en phase avec une thématique récurente et ancienne du laboratoire associant catalyse et chimie durable, nous présentons dans ce manuscript nos travaux portant sur des réactions d'hydroamination d'alcynes par des amines. Nous avons ainsi découvert des systèmes catalytiques au cuivre permettant d'accéder à des énamines ainsi qu'à des diènes de manière compétitive. Par ailleurs nous terminons ce manuscript par un chapitre dédié à la synthèse d'énamines par une méthode remarquablement simple, non toxique et non polluante, ne faisant pas appel à des catalyseurs métaliques.

Chapitre I

Hydroamination des alcynes : État de l'art

I. Introduction

Les composés azotés incorporant une liaison carbone-azote (C-N), tels que par exemple les amines, les imines, ou les énamines, sont d'une importance capitale dans le domaine de l'industrie en général [1] et de la chimie fine en particulier. Ils sont utilisés comme solvants pour les réactions, additifs pour les produits pharmaceutiques, comme bactéricides, agents anti-mousses, inhibiteurs de corrosion, ou comme teintures et détergents.[2] Ces molécules azotées sont aussi très présentes dans les composés pharmaceutiques et phytosanitaires.[3] Par exemple, selon une étude récente qui a analysé la répartition de fonctions diverses dans des milliers de molécules biologiquement actives,[4,5] plus de 40 % de ces dernières comportent une fonction de type amine aliphatique.

Depuis des décennies, de grands efforts ont donc été mis en œuvre pour améliorer et découvrir de nouvelles méthodes permettant la formation de liaisons C-N. L'hydroamination [6] est l'une d'entre elle. Cette réaction correspond à l'addition directe de la fonction N-H d'un composé azoté sur une liaison carbone-carbone (C-C) insaturée de type oléfine [7] ou alcyne.[8] De manière générale, les produits obtenus lors d'une hydroamination résultent d'une orientation de type Markovnikov ou anti-Markovnikov.

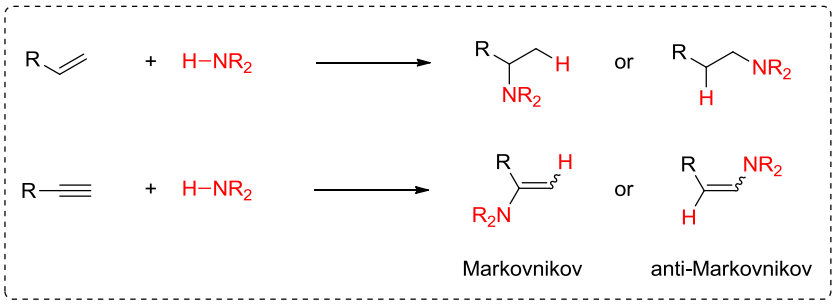


***Schéma 1** : Hydroamination d'alcènes ou d'alcynes : synthèse d'amines ou d'énamines*

---

[1] (a) A. Togni and H. Grützmarher, *Catalytic Heterofuctionalization*, John Wiley & Sons, **2001**. (b) C. W. Lindsley, ACS. Chem. Neurosci., **2013**, *4*, 905. (c) S. A. Lawrence, *Amines: Synthesis Properties and Applications*,Cambridge University Press, Cambridge, UK, **2004**.
[2] K. C. Hultzsch, *Adv. Synth. Cat.*, **2005**, *347*.
[3] (a) E. McDonald, K. Jonesa, P. A. Brough, M. J. Drysdale, P. Workman, *Curr. Top. Med. Chem*, **2006**, *6*, 1193. (b) T. Eicher, S. Hauptmann, *The Chemistry of Heterocycles-Structure, Reactions, Synthesis and Application*; Wiley-VCH: Weinhein, **2003**.
[4] S. D. Roughley, A. M. Jordan, *J. Med. Chem*. **2011**, *54*, 3451.
[5] J. S. Carey, D. Laffan, C. Thomson, M. T. Williams, *Org. Biomol. Chem*., **2006**, *4*, 2337.
[6] L.L. Schafer, J. C. –H, Yim, N. Yonson, *Metal-Catalyzed Cross-Coupling Reactions and More, First Edition*, Wiley-VCH, **2014**, pp 1135-1258.
[7] J. S. Yadav, A. Antony, T. S. Rao, B. V. Subba Reddy, *J. Org. Chem*., **2011**, *696*, 16.
[8] R. Severin, S. Doye, *Chem. Soc. Rev*, **2007**, *36*, 1407.

L'hydroamination est une réaction très efficace. Elle procède avec une économie d'atome complète et peut permettre l'accès direct à de nombreuses familles de composés azotés pour lesquelles la demande mondiale est en forte croissance. Pour cette raison, la réaction d'hydroamination a fait l'objet de nombreuses études, en particulier depuis le début des années 2000. L'histogramme ci-dessous en témoigne (figure 1).

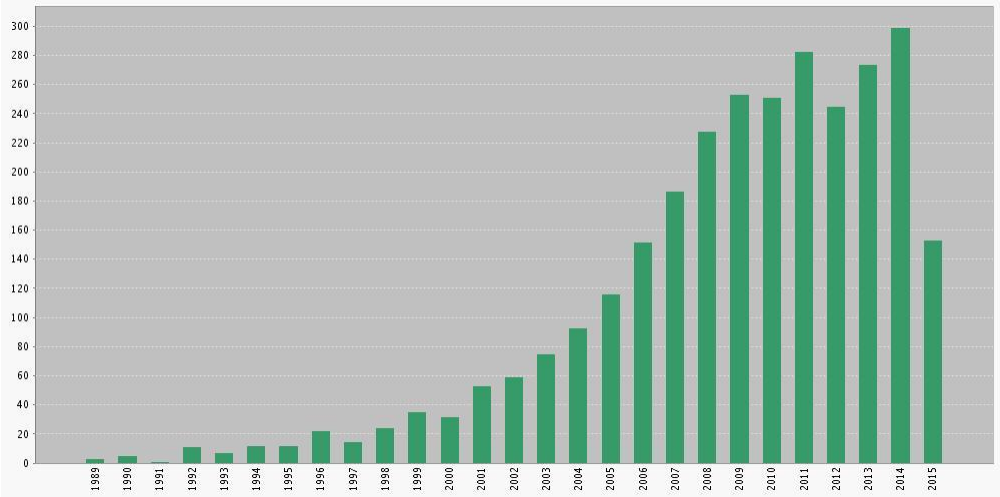


Figure 1 *: Croissance du nombre d'articles traitant de l'hydroamination depuis 1989 (Source Scifinder Septembre 2015)*

La réaction d'hydroamination est également réalisable à partir d'allènes,[9] de diènes,[10] de diynes,[11] de triényne [12] et d'énynes.[13] Selon les cas, les hydroaminations peuvent se faire en version intramoléculaire ou intermoléculaire. Ces dernières sont moins favorisées car les forces de nature électrostatique qui opèrent entre les amines et les alcynes (ou les oléfines) créent des attractions ou des répulsions qui sont bien plus faibles en version intermoléculaire qu'en version intramoléculaires.

---

[9] N. Nishina, Y. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed*., **2006**, *45*, 3314.
[10] R. W. Armbruster, M. M. Morgan, J. L. Schmidt, C. M. Lau, R. M. Riley, D. L. Zabrowski, H. A. Dieck, *Organometallics*, 1**986**, *5*, 234.
[11] M. M. Bassaco, M. P. Fortes, T. S. Kaufman, C. C. Silveira, *RSC. Adv.*, **2015**, *5*, 21112.
[12] K. Hirano, Y. Inaba, K. Takasu, S. Oishi, Y. Takemoto, N. Fujii, H. Ohno, *J. Org. Chem.*, **2011**, *76*, 9068.
[13] U. Radhakrishnan, M. Al-Masum, Y. Yamamoto, *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 1037.

Il existe toute une série de métaux capables de catalyser ce type de réactions allant des lanthanides, les premiers utilisés,[14] aux métaux de transition.[15] Des catalyseurs non métalliques acides [16] ou basiques [17] ont été également employés pour promouvoir les réactions d'hydroamination.

L'hydroamination d'alcynes est une réaction plus facile à mettre en œuvre que l'hydroamination d'alcènes.[18,19,20] Cela est dû au plus faible encombrement des alcynes, ainsi qu'à leur caractère π également plus faible (l'énergie de la liaison π d'un alcyne est inférieure d'environ 70 kJ/mol à celle de la liaison π d'un alcène).[8,21]

Bien que ces deux types d'hydroamination aient été bien étudiés dans la littérature il reste cependant de nombreux défis à relever dans ce domaine. Pour notre part nous nous sommes intéressés aux réactions d'hydroamination intermoléculaire des alcynes [22,23] réalisées à partir de différentes amines et en présence de diverses catégories de catalyseurs. [24] C'est sur la base de ces derniers que s'organisera la partie bibliographie.

II. Hydroamination d'alcynes catalysée par des lanthanides

L'interaction métal-ligand dans les complexes de Ln(III) est décrite par un modèle purement ionique avec une excellente précision. De plus, les ions lanthanides sont des acides durs dans la classification de

---

[14] M. R. Gagné, C. L. Stern, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc*., **1992**, *114*, 275.
[15] (a) L. Huang, M. Ardndt, K. Gooβen, H. Heydt, L. J. Gooβen, *Chem. Rev.*, **2015**, *115*, 2596. (b) I. Aillaud, J. Collin, J. Hannedouche, E. Schulz, Dalton Trans, 2007, 5105. (c) J. Hannedouche, E. Schulz, *Chem. Eur. J*., **2013**, *19*, 4972.
[16] T. Rizk, E. J. –F. Bilodeau, A. M. Beauchemin, *Angew. Chem. Int. Ed*., **2009**, *48*, 8325.
[17] V. Khedkar, A. Tillack, C. Benisch, J. P. Melder, M. Beller, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2005**, *241*, 175.
[18] Haggins, *J. Chem. Eng. News*, **1993**, *71 (22)*, 23.
[19] a) M. Kawatsura, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122, 9546*; b) U. Nettekoven, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002,** *124, 1166;* c) J. F. Hartwig, *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 507. d) L. K. Vo, D. A. Singleton, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2469. *e)* T. Minami, H. Okamoto, S. Ikeda, R. Tanaka, F. Ozawa, M. Yoshijufi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 4501. f) H. Qian, R. A. Widenhoefer, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 2635.

[20]. a) J. Zhang, C. Yang, C. He, *J. Am. Chem. Soc*., **2006**, *128*, 1798. b) X. Liu, C. Li, C. Che, *Org. Lett.*, **2006**, *8*, 2707. b) a) K. Komeyama, T. Morimoto, K. Takaki, *Angew. Chem. Int. Ed*., **2006**, *45*, 2938. c) Y. Miki, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 10830. d) K. D. Hesp, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 2034. e) E. Bernoud, P. oulié, R. Guillot, M. Mellah, J. Hannedouche, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 4930.

[21] F. Pohlki, S. Doye, *Chem. Soc. Rev.*, **2003**, *32*, 104.
[22] R. L. Lalonde, B. D. Sherry, E. J. Kang, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc*., **2007**, *129*, 2452.
[23] J. F. Beck, D. C. Samblanet, J. A. R. Schmidt, *RSC. Adv*., **2013**, *3*, 20708.
[24] T. E. Müller, K. C. Hultzsch, M. Yus, F. Foubelon, M. Tada, *Chem. Rev*., **2008**, *108*, 3795.

Pearson.[25] Ils interagissent préférentiellement avec des ligands durs, contenant par exemple des atomes d'oxygène donneurs (eau, carboxylates, phosphinates et phosphonates).

Les lanthanides ont connu un véritable essor motivé par les nombreuses applications en chimie organométallique,[26] en imagerie médicale,[27,28] en médecine (traitement antalgique par des isotopes radioactifs),[29] biologie (catalyse de l'hydrolyse de l'ADN),[30,31] chimie des matériaux (convertisseurs de lumière)[32,33] et dans le retraitement du combustible nucléaire (séparation actinides/lanthanides).[34,35] Les lanthanides (La, Sm, Y, Nd, Lu) possédent également d'excellentes activités dans de nombreuses réactions organiques.[36]

Le premier complexe de lanthanidocène **C1** a été découvert en 1954 par Wilkinson et Birmingham [37] (figure 2). La véritable percée dans le domaine de la chimie organolanthanide en ce qui concerne ces complexes est survenue à la fin des années 1970.

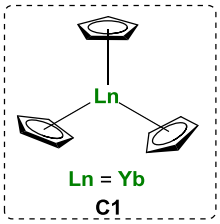


Figure 2 *: Premier complexe de lanthanidocène développé*

---

[25] R. G. Pearson, Chemical Hardness, Vol. 1st ed., *John Wiley & Sons*, **1997**.
[26] (a) H. B. Kagan, *Chem. Rev*., **2002**, *102*, 1805. (b) H. Schumann, J. A. Meese-Marktscheffel, L. Esser, *Chem. Rev.*, **1995**, *95*, 865.
[27] V. W. W. Yam, K. K. W. Lo, *Coord. Chem. Rev*., **1999**, *184*, 157.
[28] D. Parker, J. A. Williams, *J. Chem. Soc., Dalton Trans*. **1996**, 3613.
[29] J. H. Turner, P. G. Claringbold, E. L. Hetherington, P. Sorby, A. A. Martindale, *J. Clin. Oncol*., **1989**, *7*, 1926.
[30] E. L. Hegg, J. N. Burstyn, *Coord. Chem. Rev*., **1998**, *173*, 133.
[31] H. J. Schneider, J. Rammo, R. Hettich, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1993**, *32*, 1716.
[32] N. Sabbatini, M. Guardigli, J. M. Lehn, Coord. *Chem. Rev*., **1993**, *123*, 201.
[18] .J. C. G. Bunzli, C. Piguet, *Chem. Soc. Rev.*, **2005**, *34*, 1048.
[34] H. H. Dam, D. N. Reinhoudt, W. Verboom, *Chem. Soc. Rev*., **2007**, *36*, 367.
[35] R. Wietzke, M. Mazzanti, J.-M. Latour, J. Pecaut, P.-Y. Cordier, C. Madic, *Inorg. Chem*., **1998**, *37*, 6690.
[36] G. A. Molander, J. A. C. Romero, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 2161. (b) S. Hong, T. J. Marks, *Acc. Chem. Res*., **2004**, *37*, 673.
[37] G. Wilkinson, J. M. Birmingham, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 6210.

L'utilisation de complexes d'organolanthanides en synthèse organique a débuté avec Marks dans les années 1980. Il a utilisé des catalyseurs qui proviennent souvent de la famille des ansa-lanthanidocènes [38] **C2**, ou alors comportant des ligands chiraux de type BINOL [39] **C3** complexes à synthétiser (figure 3).

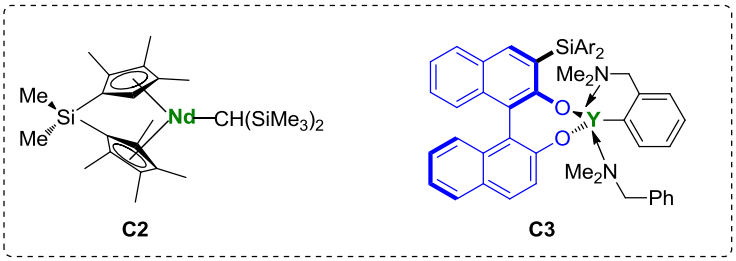


Figure 3 *: Exemples de catalyseurs à base de lanthanides*

Quelques exemples[40,41,42] ont été décrits dans la littérature pour réaliser l'hydroamination intermoléculaire d'alcynes avec des amines primaires aliphatiques, en présence des catalyseurs lanthanocènes **C4** et ansa-lanthanocènes **C5**.

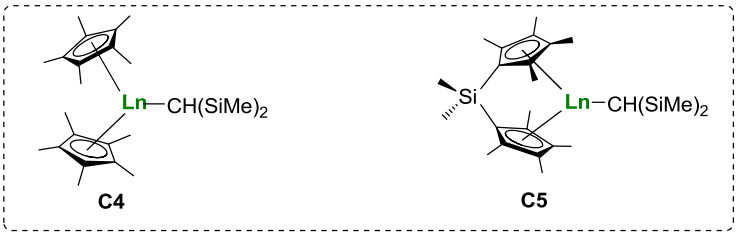


Figure 4: *Complexes lanthanocènes de type [Cp'$_2$LnCH(SiMe$_3$)$_2$]* ***C4*** *et [Me$_2$SiCp"$_2$LnCH(SiMe$_3$)$_2$]* ***C5***

En 1996, Marks [43] a été le premier à utiliser le complexe Cp'$_2$LnCH(SiMe$_3$)$_2$ **C4** (Ln = Sm, Lu) et Me$_2$SiCp"$_2$LnCH(SiMe$_3$)$_2$ **C5** (Ln = Sm, Nd) pour effectuer l'hydroamination régiosélective d'alcynes internes de formule générale RC≡CCH$_3$ (R = Ph, Me) **1.10** avec des amines primaires **2.10**. Ceci a

[38] M. R. Gagné, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 4108.
[39] (a) R. Pummerer, E. Prell, A. Rieche, *Chem. Ber.*, **1926**, *59*, 2159. (b) R. Noyori, I. Tomino, Y. Tanimoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **1979**, *101*, 3129.
[40] G. A. Molander, J. A. C. Romero, *Chem. Rev.*, **2002**, *102*, 2161.
[41] S. Hong, T. J. Marks, *Acc. Chem. Res.*, **2004**, *37*, 673.
[42] R. Severin, S. Doye, *Chem. Soc. Rev.*, **2007,** *36*, 1407.
[43] Y. Li, T. J. Marks, *Organometallics*, **1996**, *15*, 3770.

conduit à la formation des imines **4.10** avec de très bons rendements (schéma 2). Ces imines sont obtenues à la suite d'une tautomérisation [44] des énamines **3.10** formées intermédiairement.

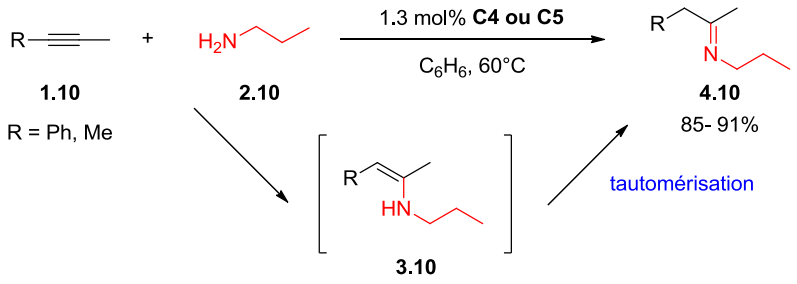


Schéma 2: *Hydroamination intermoléculaire d'alcynes internes avec des amines primaires*

L'hydroamination d'alcynes comportant des substituants silanes de formule générale $Me_3SiC{\equiv}CR'$ (où R' = *n*-propyl, *n*-butyl, *i*-butyl) **1.11** mène à la formation d'énamines **3.11** présentant une liaison N-Si à la suite d'un réarrangement de type-1,3 (schéma 3).

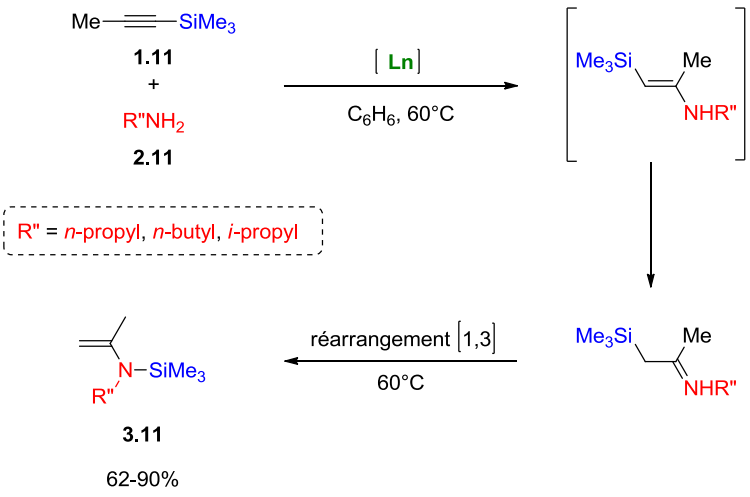


Schéma 3*: Hydroamination intermoléculaire d'alcynes avec des substituants silanes.*

[44] B. A. Shainyan, A. N. Mirskova, *Russ. Chem. Rev.*, **1979**, *48*, 107.

Les valeurs de fréquences de turnover (TOF) les plus élevées sont obtenues dans le cas des alcynes silylés en présence du complexe **C5** ($Me_2SiCp''_2LnCH(SiMe_3)_2$) (où Ln = Nd). Ce résultat peut être expliqué par l'effet stabilisant des atomes de silicium fournis à l'intermédiaire réactionnel **A** (figure 5). Ceci est en accord avec la régiochimie observée (création d'une liaison entre l'ion lanthanide et le carbone porteur du groupement silylé).[45]

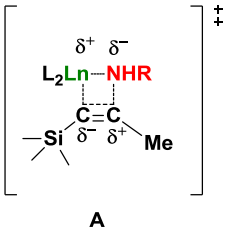


Figure 5 : *L'intermédiaire réactionnel* ***A*** *formé au cours de la réaction*

Malgré de très bonnes activités, les principaux inconvénients des lanthanides sont leurs prix élevés ainsi que leurs fortes sensibilités à l'air et à l'humidité (nécessité de les manipuler en boîte à gants), ce qui limite leur utilisation malgré leur efficacité en tant que catalyseurs. Cela rend l'utilisation d'autres types de catalyseurs, comme les métaux de transition, plus adéquate pour une éventuelle utilisation de ces méthodologies à l'échelle industrielle.

III. Hydroamination d'alcynes catalysée par des métaux de transition

Les métaux de transition jouent un rôle très important dans la vie quotidienne, la construction et l'industrie. Ces éléments occupent une place centrale dans la classification périodique. Leur particularité réside dans leurs orbitales d partiellement remplies, ce qui leur confère certaines propriétés particulières telles que la couleur, le magnétisme et la conductivité thermique et électrique.[46] Grâce à leurs différentes propriétés, ils ont trouvé une large application dans la chimie organique [47] et la chimie

[45] A. R. Bassindale, P. G. Taylor, *In the chemistry of Organic Silicon Compounds* : S. Patai, Z. Rappaport, Eds: Wiley: Chichester, UK., **1989**; Chapiter 14.
[46] (a) F. A. Cotton, G. Wilkinson, C. A. Murillo, M. Bochmann, *Adv. Inorg. Chem*., 6th edition, John Wiley & Sons, New York, USA, **1999**. (b) C. E. Housecroft, A. G. Sharpe, *Inorg. Chem*., 2nd edition, Pearson, Prentice Hall, **2005**.

[47] M. Beller, C. Bom, *Transition Metals for Organic Synthesis: Building Blocks for Fine Chemicals*, vol. 1 et 2, 2e éd., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2004**.

organométallique.[48] On s'intéressera particulièrement à leur utilisation en tant que catalyseurs de la réaction d'hydroamination des alcynes.

L'interaction entre les métaux de transition et les alcynes (et alcènes) se traduit généralement par la formation d'un complexe π. Au début des années 1950, Dewar, Chatt et Duncanson ont proposé un modèle orbitalaire pour expliquer la nature de cette liaison.[49] D'après ce modèle, la liaison s'effectue par une donation électronique de l'orbitale π liante de l'alcyne (ou de l'alcène) vers l'orbitale vacante du métal et par rétrodonation depuis les orbitales d occupées du métal vers les orbitales π* antiliantes de l'insaturation (Équation 1, figure 6).

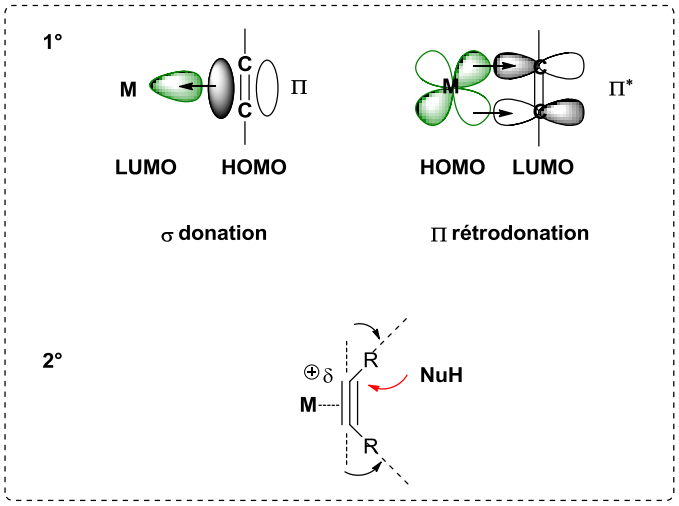


Figure 6 : *Interactions entre les métaux de transition et les alcynes (alcènes)*

Une augmentation de la σ-donation va entraîner un affaiblissement de la liaison carbone-carbone, conférant à l'insaturation un caractère de « carbocation vinylique » (Équation 2, figure 6). Grâce à cette modification structurale importante, les alcynes vont alors être capables de subir, par exemple, des additions de nucléophiles tels que les amines (Équation 2, figure 6).[50] Ces cations métalliques sont

---

[48] Didier Astruc, *Chimie organométallique et catalyse*, EDP Sciences, **2013**.
[49] (a) M. J. S. Dewar, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1951**, *18*, C71-C79. (b) J. Chatt, L. A. Duncanson, *J. Chem. Soc.*, **1953**, 2939.

[50] Des réactions de cycloisomérisation ou de cycloaddition sont également possibles grâce à ce mode d'activation. Pour des exemples de revues sur le sujet, voir: (a) R. Zriba, V. Gandon, C. Aubert, L. Fensterbank, M. Malacria, *Chem. Eur. J.*,**2008**, *14*, 1482. (b) V. Michelet, P. Y. Toullec, J. P. Genêt, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 4268. (c) E. Jimenez-Nunez, A. M. Echavarren, *Chem. Rev.*, **1996**, *96*, 49. (e) I. Ojima, M. Tzamarioudaki, Z. Y. Li, R. J. Donovan, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 635. (f) H.

capables d'augmenter l'électrophilie des insaturations (doubles ou triples liaisons) pour induire l'addition de nucléophiles, on parle alors d'activation électrophile.

Le premier exemple d'hydroamination intermoléculaire d'alcynes a été montré par Kozlov et coll. en 1936.[51] Ils ont décrit l'addition de l'aniline **2.12** sur l'acétylène **1.12** en présence de 5 mol% de chlorure de mercure(II) ($HgCl_2$) pour mener à la formation de *N*-[(1*E*)-éthylidène]-aniline **3.12** (schéma 4). Plus tard, en 1939, Loritsch et coll. [52] ont employé 2,3-5mol% l'oxyde de mercure (HgO) pour catalyser l'hydroamination d'alcynes terminaux et internes **1.13** avec l'aniline **2.13** pour former l'imine issue de l'addition avec une orientation de type Markovnikov **3.13** (schéma 4).

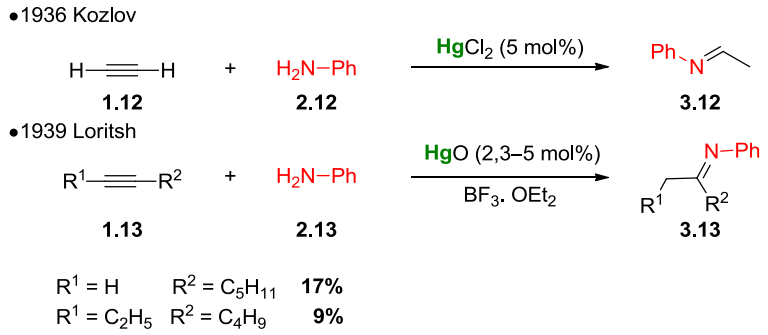


Schéma 4 : *Hydroamination d'alcynes avec l'aniline catalysée par le mercure*

Jusqu'à 1990, le mercure a été très utilisé pour catalyser l'hydroamination d'alcynes,[53] mais la toxicité de ce métal limite beaucoup son utilisation et a donc provoqué l'intérêt des chimistes vers l'utilisation

---

W. Fruhauf, *Chem. Rev*. **1997**, *97*, 523. (g) S. Saito, Y. Yamamoto, *Chem. Rev*., **2000**, *100*, 2901. (h) S. Kotha, E. Brahmachary, K. Lahiri, *Eur. J. Org. Chem*., **2005**, 4741.

[51] N. S. Kozlov, B. Dinaburskaya, Rubina, *T. J. Gen. Chem. USSR*, **1936**, *6*, 1341.

[52] J. A Loritsch, R. R.Vogt, *J. Am. Chem. Soc*., **1939**, *61*, 1462.
[53] Hudrlik, P. F.; Hudrlik, A. M. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 4254.

d'autres métaux de transition comme le titane,[54] le palladium,[55] l'or,[56] l'argent,[57] le rhodium,[58] le ruthénium [59] et le cuivre [60] afin de découvrir de nouvelles méthodologies moins toxiques.

Il est judicieux d'introduire des notions de toxicité et des prix. Le concept de dose létale 50 (DL_{50}) est un indicateur mesurant la dose de substance nécessaire pour tuer 50% d'une population dans des conditions précises. Elle s'exprime en unités de masse de substance par masse corporelle, c'est-à-dire en g/Kg. Ce test permet de nous donner une idée partielle sur le taux de toxicité de chaque métal étudié.[61] Le tableau 1 ci-dessous illustre les prix exprimés par dollars le Kg de certains métaux de transitions ainsi que les valeurs de DL_{50} orale chez le rat de certains sels chlorures de ces derniers.

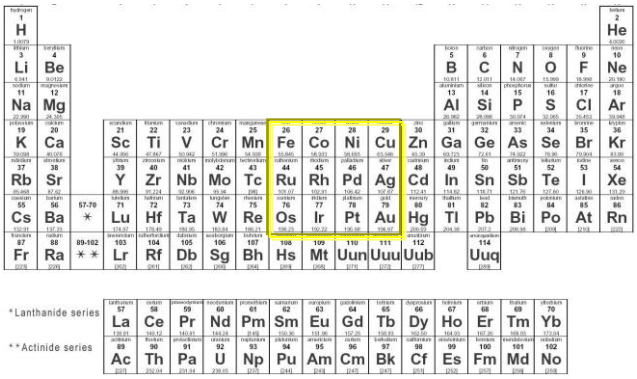
Tableau 1 *: Prix et valeurs de toxicités de certains métaux de transitions*

	Fe[62]	**Ru**	**Os**	**Co**	**Rh**	**Ir**	**Ni**	**Pd**
Prix ($/Kg)	0,055	$8,4\ 10^4$	$6\ 10^7$	30,8	151,4	$128\ 10^2$	0,37	$58\ 10^4$
DL_{50}(mg/Kg)	1872 ($FeCl_3$)	360 ($RuCl_3$)	3 (OsO_4)	80 ($CoCl_2$)	280 ($RhCl_3$)	360 ($IrCl_3$)	105 ($NiCl$)	70 ($PdCl_2$)

	Pt	**Cu**	**Ag**	**Au**
Prix ($/Kg)	$994\ 10^3$	5,13	144	$1118\ 10^3$
DL_{50}(mg/Kg)	49 ($PtCl$)	740 ($CuCl$)	5000 ($AgCl$)	464 ($HAuCl_4.xH_2O$)

Nous nous intéressons dans cette partie à documenter la réaction d'hydroamination intermoléculaire des alcynes catalysée uniquement par les métaux de transition des groupes 8, 9, 10 et 11.

[54] E. Haak, I. Bytschkov, S. Doye, *Angew. Chem. Int. Ed*, **1999**, *38*, 3389.
[55] I. Kadota, A. Shibuya, L. M. Lutete, Y. Yamamoto, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 4570.
[56] E. Mizushima, T. Hayashi, M. Tanaka, *Org. Lett.*, **2003**, *5*, 3349.
[57] Y. Luo, Z. Li, C. J. Li, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 2675.
[58] D. Tzalis, C. Koradin, P. Knochel, *tetrahedron. Lett.*, **1999**, *40*, 6193.
[59] M. Tokumaga, M. Eckert, Y. Wakatsuki, *Angew. Chem. Int. Ed*., **1999**, *38*, 3222.
[60] D. W. Robbins, J. F. Hartwig, *Science*, **2011**, *333*, 1423.
[61] H. Faudet, *Principes fondamentaux du génie des procédés et de la technologie chimiques : Aspects théoriques et pratiques*, Lavoisier, Paris, **2012**, pp 266-268.
[62] Tramil, *Pharmacopée caribéenne, Premiére édition*, enda-caribe Saint-Domingue, **1996**, p 100.



III.1. Hydroamination d'alcynes catalysé e par le groupe 8 : Fe, Ru et Os

Le fer, le ruthénium et l'osmium appartiennent à la 8ème colonne de la classification périodique. Dans la croûte terrestre, l'osmium et le ruthénium sont peu abondants (0.005 ppm et 0.01 ppm respectivement). Par contre, le fer est l'élément le plus abondant de notre planète, il présente une concentration de 56300 ppm.

❖ *Fer*

Ce métal n'existe que très rarement à l'état natif. Il se trouve fréquemment combiné à l'oxygène dans les oxydes anhydres ou hydratés (l'hématite Fe_2O_3, la magnétite Fe_3O_4, la wüstite FeO), en raison de la nature oxydante de l'atmosphère terrestre. Le fer a conduit à la révolution industrielle. L'acier, alliage de fer et de carbone a été à l'origine de la société moderne (90 % des métaux élaborés). Le fer est un des éléments de transition les plus importants pour le métabolisme des êtres vivants. Le corps humain contient environ 4 grammes de fer, dont 3 grammes dans l'hémoglobine (protéine contenue dans les globules rouges du sang transportant le dioxygène des poumons aux cellules).[63] Il est également présent dans d'autres composés organiques comme le ferrocène, l'un des composés organométalliques π les plus connus (premier complexe sandwich à avoir été synthétisé en 1951).[64,65] Il peut être préparé à partir de l'anion cyclopentadiénure et du fer(II).[66]

---

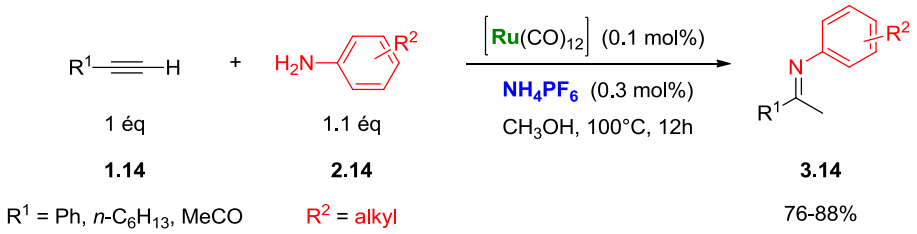
[63] G; filet, *Le fer dans l'organisme: métabolisme et réutilisation*, Masson, **1977**.
[64] T.J. Kealy, P.L. Pauson, *Nature*, **1951**, *168*, 1039.
[65] G. Wilkinson, M. Rosenblum, M. C. Whiting, R. B. Woodward, *J. Am. Chem. Soc.*, **1952**, *74*, 2125.
[66] R. H. Grubbs, R. A. Grey, *J. Am. Chem. Soc.*, **1973**, *95*, 5765.

L'utilisation du fer en chimie organométallique demeure un défi de nos jours.[67] En chimie organique, certains groupes de recherche ont réussi à utiliser des complexes de fer pour catalyser la réaction d'hydroamination d'alcènes en versions intramoléculaire [68] et intermoléculaire.[69] Néanmoins, jusqu'à aujourd'hui, aucun exemple par catalyse au fer ne décrit la réaction d'hydroamination d'alcynes avec des amines nucléophiles.

❖ *Ruthénium*

Les complexes de ruthénium sont des catalyseurs très efficaces pour différentes réactions chimiques. Parmi les complexes de ruthénium les plus connus, on retrouve le catalyseur de Grubbs, qui est utilisé en synthèse organique pour réaliser des métathèses croisées d'oléfines, des métathèses et polymérisations par ouverture de cycle (ROMP), des métathèses et polymérisations de diènes acycliques (ADMET) et des fermetures de cycle par métathèse.[70] Le Prix Nobel de Chimie a été attribué en 2005 à Robert H. Grubbs, Richard R. Schrock et Yves Chauvin pour leur contribution au développement de ces techniques.[71] L'inconvénient d'utiliser ces complexes de ruthénium est la toxicité de ce métal ainsi que son prix cher.

On trouve quelques exemples dans la littérature développant l'hydroamination intermoléculaire d'alcynes en présence de catalyseurs de ruthénium. En 1999, le groupe de Wakatsuki, a employé 0.1 mol% du complexe de ruthénium $[Ru(CO)_{12}]$[72] en présence de 0.3 mol% de NH_4PF_6 dans le méthanol en chauffant à 100°C pour réaliser l'hydroamination de quelques alcynes terminaux **1.14** avec l'aniline et ses dérivés **2.14**. Ce système catalytique a mené à la formation d'imines **3.14** issues de l'addition d'orientation de type Markovnikov avec des rendements compris entre 76 et 88% (schéma 5).



[67] (a) L. S. Hegedus *in Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 4(Eds.: B. M. Trost, I. Fleming), Pergamon, New York, **1991**, pp. 551. (b) A. J. Pearson in Comprehensive Organic Syn- York, **1991**, pp 663-666.
[68] (a) E. Bernoud, P. Oulié, R. Guillot, M. Mellah, J. Hannedouche, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53*, 4930. (b) K. Komeyama, T. Morimoto, K. Takaki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 2938.
[69] (a) C. D. Zotto, J. Michaux, A. Z-Ruiz, E. Gayon, D. Virieux, J. M. Campagne, V. Terrasson, G. Pietters, A. Gaucher, D. Prim, *J. Org . Chem.*, **2011**, *696*, 296. (b) J. Michaux, V. Terrasson, S. Marque, J. Wehbe, D. Prim, J. M. Campagne, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, 2601.
[70] D. Astruc, *New. J. Chem.*, **2005,** *29*, 42.
[71] R. H. Grubbs, *Angew. Chem. Int., Ed.*, **2006**, *45*, 3769.
[72] Y. Uchimaru, *Chem.commun.*, **1999**, 1133.

Schéma 5 : *Hydroamination d'aclynes terminaux avec des anilines en présence de [Ru(CO)$_{12}$]*

Au cours de l'année 2004,[73] un nouveau complexe dinucléaire de ruthénium tel que {(μ^5-$C_5H_3)_2(SiMe_2)_2$}$Ru_2(CO)_3(C_2H_4)H^+BF_4$ **C6** (figure 7) a été décrit par le groupe de Angelici pour catalyser la réaction d'hydroamination d'arylacétylènes avec des anilines pour obtenir des imines issues de l'addition de région d'orientation de type Markovnikov.

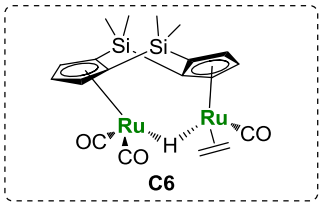


Figure 7 : *Complexe dinucléaire de ruthénium utilisé pour l'hydroamination d'arylacétylènes*

En 2005,[74] le complexe cationique d'hydrure de ruthénium, $[(PCy_3)_2(CO)(CH_3CN)_2RuH]^+BF_4^-$ **C9**, développé par Li et coll. en 2001 [75] tout d'abord pour catalyser l'hydrogénation de transfert de composé carbonylés et des imines,[75] a été également utilisé par la suite comme un catalyseur efficace pour l'hydroamination de 1-phenyl-1-propyne **1.15** et l'indoline **2.15**, ce qui a mené à la formation de deux produits tricycliques hydroquinoline **3.15** et **4.15** avec un rapport (15 :1) et un rendement global de 81%. (schéma 6).

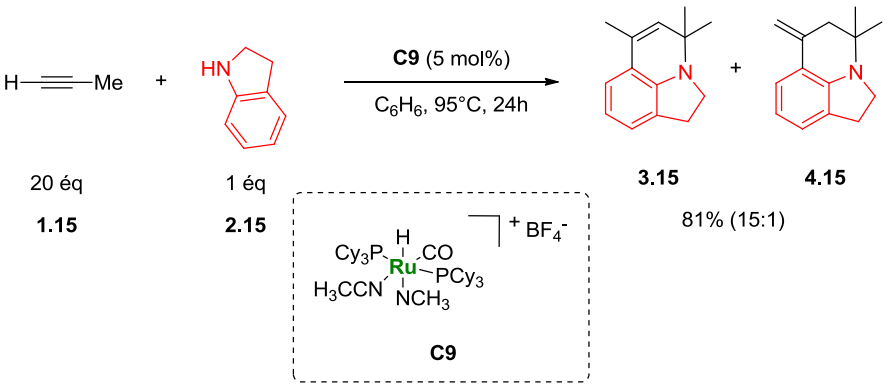


Schéma 6 : *Hydroamination 1-phenyl-1-propyne et l'indoline en présence du complexe **C9***

---

[73] D. P. Klein, A. Ellern, R. J. Angelici, *Organometallics*, **2004**, *23*, 5662.
[74] C. S. Yi, S. Y. Yun, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 17000
[75] C. S.Yi, Z. He, I. A. Guzei, *Organometallics*, **2001**, 20, 3641.

Par la suite, les mêmes auteurs [76] ont étendu la réaction afin de la rendre plus générale pour les alcynes aromatiques ou aliphatiques terminaux **1.16** en présence de diverses amines benzocycliques **2.16**, en utilisant un autre système catalytique qui semble être plus efficace que le complexe **C9**. Celui-ci est composé d'un rapport molaire de 1/3 de $Ru_3(CO)_{12}/NH_4PF_6$ dans le benzène à 95°C pour mener à la formation d'un seul composé, les dérivés de quinoléines tricycliques **3.16** (schéma 7).

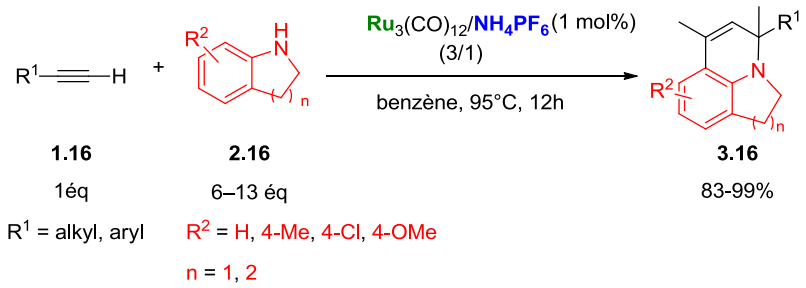


***Schéma 7** : Hydroamination d'alcynes terminaux avec de diverses amines benzocycliques catalysée au ruthénium*

Récemment, en 2015,[77] un nouveau système catalytique employant des complexes de diphosphines de ruthénium(II) tels que $C_{49}H_{58}Cl_4P_2Ru_2$ **C7** et $C_{35}H_{36}Cl_2P_2Ru$ **C8,** caractérisés par structures de rayons X (figure 8), a permis la catalyse de la réaction d'hydroamination d'arylacétylène avec des anilines pour former des énamines issues de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov.

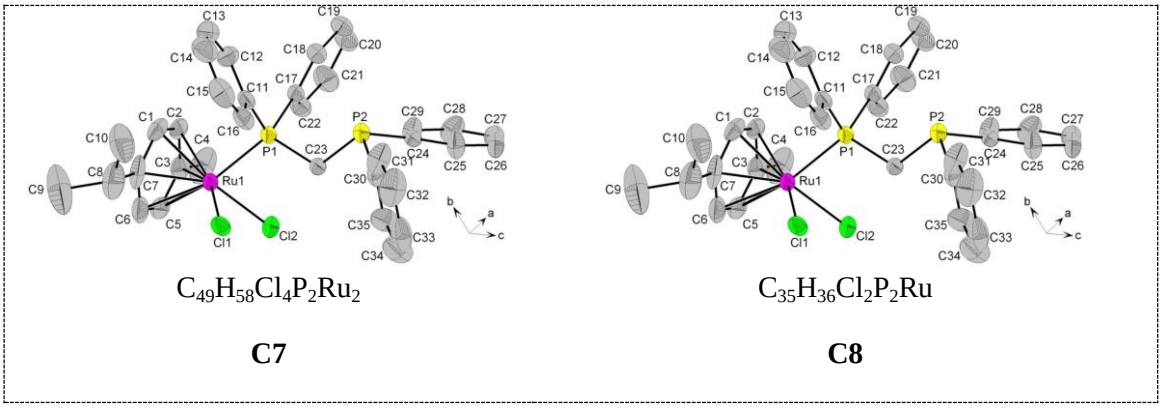


***Figure 8** : Structures de rayons-X de deux complexes de ruthénium, $C_{49}H_{58}Cl_4P_2Ru_2$ et $C_{35}H_{36}Cl_2P_2Ru$*

❖ <u>*Osmium*</u>

[76] C. S. Yi, S. Y. Yun, I. A. Guzei, *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127*, 5782.
[77] B. T. Jahromi, A. N. Kharot, M. M. Amini, H. Khavosi, *Appl. Petrochem. Res.*, **2015,** *5*, 105.

On ne trouve aucun exemple dans la littérature qui développe l'hydroamination intermoléculaire d'alcynes par catalyse d'osmium, très certainement en raison de la très haute toxicité de ce métal (DL_{50} = 3mg/Kg chez le rat, tableau 1).

III.2. Hydroamination d'alcynes catalysée par le groupe 9 : Co, Rh et Ir

Le cobalt, le rhodium et l'iridium appartiennent à la 9ème colonne de la classification périodique. Dans la croûte terrestre le cobalt est le 32ème élément le plus abondant (20 ppm); par contre le rhodium et l'iridium sont peu abondants (0.001 ppm pour chacun d'eux).

❖ *Cobalt*

Le cobalt possède une chimie assez riche et diversifiée notamment en catalyse. Il est utilisé comme agent indicateur d'humidité, les sels d'halogénure de cobalt(II) anhydres étant de remarquables capteurs de molécules d'eau. En outre, le changement de couleur du bleu au rose permet de détecter d'un seul coup d'œil la présence d'humidité.

Ce métal posséde une toxcité un peu élevée (la mesure DL_{50} présente une valeur de 80 mg/Kg chez le rat, tableau 1), ce que lui confère une relative popularité au sein de la communauté scientifique.[78]

Le cobalt est l'un des catalyseurs actifs pour différentes réactions en chimie organique,[79] à titre d'exemple la réaction d'alcènes avec l'hydrogène et le monoxyde de carbone pour donner des aldéhydes (l'hydroformylation).[80] Il peut également être utilisé pour catalyser le couplage entre un organomagnésien et un dérivé halogéné (couplage de Kumada-Corriu),[81] le couplage de Reformatsky [82] et les réactions d'hydrosilylation et d'hydrogénation des carbonyles.[83] L'intérêt du cobalt ne se limite pas à ces exemples et sa chimie en catalyse pour l'hydroamination intermoléculaire d'alcynes fera l'objet de cette partie.

En 2008, Vollhardt et coll. [84] ont découvert une nouvelle méthodologie permettant la construction rapide de 1,2-diméthylène amidé-cycloalcanes **4.17** de façon chimio, régio-et stéréosélective à partir d'une combinaison de couplage de α,ω-diynes **1.17** et une hydroamination avec des amides, des

---

[78] H. Ohmiya, H. Yorimitsu, K. Oshima, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 1886.
[79] J. E. Huheey, E. A. Keiter, R. L. Keiter, *Inorganic Chemistry: Principles of structures and reactivity*, Harpercollins college publishers, **1993**, pp 705-715.
[80] (a) R. L. Prunett, *Adv. Organometal. Chem*., **1979,** *17*, 1(b) H. Siegel et W. Himmele, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl*., **1980**, *19*, 178. (c) J. Falbe, New Syntheses with Carbon Monoxide, Springer-Verlag, Berlin, **1980**.
[81] M. Kouki, S. Tsukasa, E. Marino, K. Aya, N. Shinya, Y. Hitomi, K. Yuji, K. Saloshi, M. Taisuka, *Eur. J. Inorg. Chem*., **2012**, *18*, 3087.
[82] M. Lombardo, A. Gualandi, F. Pasi, C. Trombini, *Adv. Synth. Catal*., **2007**, *349*, 465.
[83] L. Yong, K. Kirleis, H. Butenschön, *Adv. Synth. Catal*., **2006**, *348*, 833.
[84] V. Gandon, C. Aubert, M. Malacria, K. P. C. Vollhardt, C*hem. Commun.*, **2008**, 1599.

carbamates et des phthalimides **2.17** en présence d'un équivalent de $CpCo(C_2H_4)_2$ dans le THF à température ambiante, pour conduire dans un premier temps à la formation d'intermédiaires **3.17**, suivie par une deuxième étape qui consiste en l'ajout d'un équivalent du complexe de nitrate de fer(III) ($Fe(NO_3)_3.9H_2O$) pendant 5 min à 0°C afin de permettre la démétallation oxydante [85] de ce dernier pour conduire à la fin aux produits **4.17** avec de bons rendements dans la plupart des cas (schéma 8).

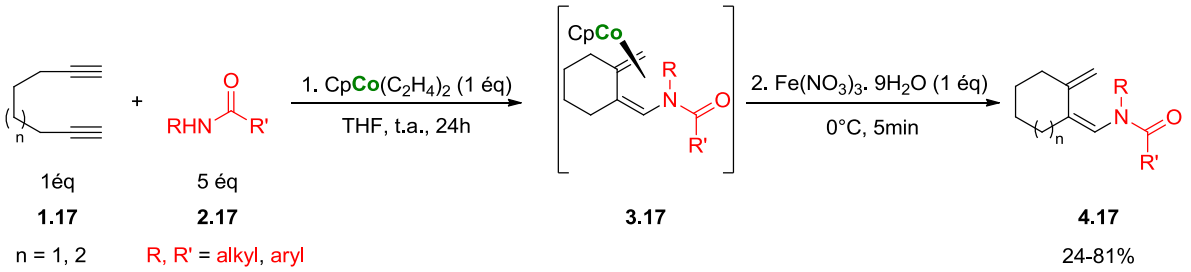


Schéma 8 : *Séquence couplage de α,ω-diynes* ***1.17*** *et une hydroamination catalysée au cobalt*

En 2011 et 2013, des systèmes catalytiques hétérogènes à base de cobalt ont été développés pour étudier la réaction d'hydroamination du phénylacétylène avec des anilines.[86]

❖ *Iridium*

L'iridium a été découvert en 1803 à Londres, et son nom signifie arc-en-ciel. Il est blanc, lourd et cassant. L'iridium est un métal noble. Car il résiste à la corrosion et à l'oxydation ; il ne peut donc être attaqué par aucun acide ni même par l'eau régale, mais peut l'être par des sels en fusion, tels que le chlorure de sodium (NaCl) et le cyanure de sodium (NaCN). L'iridium a une densité très élevée de 22,56: il est le 2e plus dense élément naturel après l'osmium. Il s'enflamme et brûle facilement. L'iridium est principalement utilisé comme agent durcissant dans les alliages de platine, il est utilisé avec l'osmium pour les pointes de stylos, pour des creusets et des récipients spéciaux. On s'en sert sous forme d'alliages résistants à de hautes températures et dans les étalons de poids et mesures.

En chimie organique et organométallique, l'iridium peut être aussi utilisé comme catalyseur pour différentes réactions comme par exemple la réaction d'hydrogénation des oléfines. Peu d'exemples dans

[85] M.Lee, I. Ikeda, T. Kawabe, S. Mari, K. Kanematsu, *J. Org. Chem.*, **1996**, *61*, 3406.
[86] (a) A. Peeters, P. Valvekens, F. Vermoortele, R. Ameloot, C. Kirschhock, D. D. Vos, *Chem. Commun.*, **2011,** *47*, 4114. (b) A. Peeters, P. Valvekens, R. Ameloot, G. Sankar, C. E. A. Kirschhock, D. E. D. Vos, *ACS. Catal.*, **2013**, *3*, 597.

la littérature sont basés sur l'utilisation d'iridium pour la catalyse de l'hydroamination intermoléculaire d'alcynes en présence d'amines. En 2007,[87] une nouvelle synthèse des complexes d'iridium-phosphine imine **C10** a été développée pour catalyser la réaction d'hydroamination d'arylacétylènes **1.18** avec l'aniline **2.18** en présence de $NaBAr^F_4$. Ceci a mené à la formation de l'imine issue de l'addition d'orientation de type Markovnikov qui, par la suite, peut subir une hydrosilylation en présence d'Et_3SiH pour former des amines *N*-silylées. À cause de la forte sensibilité de ces dernières à l'humidité, les auteurs ont isolé les amines secondaires correspondantes **3.18** (schéma 9) après réductions des imines formées par réaction d'hydroamination.

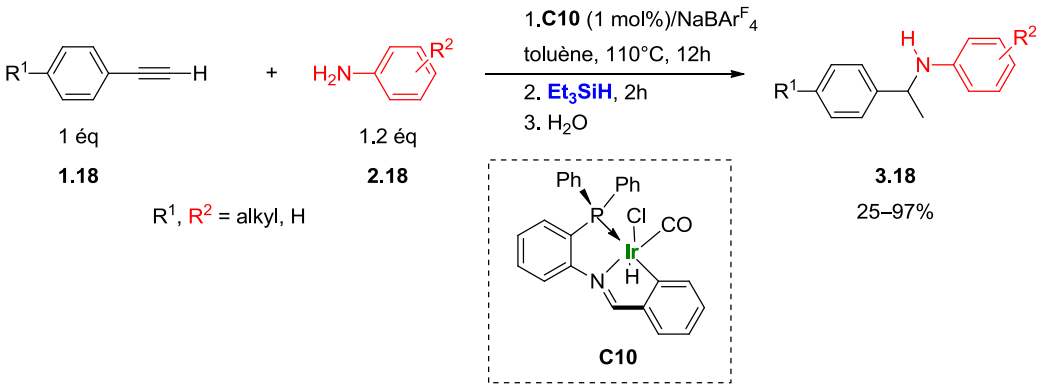


***Schéma 9** : Séquence hydroamination-hydrosilylation d'arylacétylènes avec des anilines*

Un autre exemple a été décrit en 2012 [88] en utilisant un complexe bimétallique d'iridium tel que l'iridacycle bimétallique **C11** [89] pour catalyser la réaction d'hydroamination des arylacétylènes avec des anilines (figure 9) dans le méthanol à température ambiante pour mener à la formation d'imines issues de l'addition d'orientation de type Markovnikov.

---

[87] R. Y. Lai, K. Surekha, A. Hayashi, F. Ozawa, Y.H. Liu, S. M. Peng, S. T. Liu, *Organometallics*, **2007**, *26*, 1062.
[88] W. Iali, F. L. Paglia, X. F. L. Goff, D. Sredojević, M. Pfeffer, J. P. Djukic, *Chem.Commun*, **2012**, *48*, 10310.
[89] E. Kumaran, W. K. Leong, *Organometallics*, **2012**, *31*, 1068.

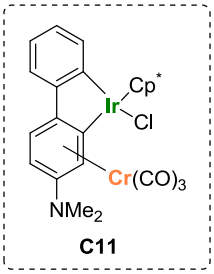


Figure 9 *: l'iridacycle binucléaire* ***C11***

❖ *Rhodium*

Le rhodium a été découvert par Wollaston en même temps que le palladium, en 1803. C'est un métal blanc argenté très dur. Il ne forme pas d'oxyde s'il est exposé à l'air, sauf à son point de fusion. La plupart des acides le laissent intact. Le rhodium est aussi employé en bijouterie. Certains contacts électriques possèdent une fine couche de rhodium, on en fait aussi des miroirs très résistants. Le rhodium est très employé comme catalyseur, notamment dans les voitures à essence, mais aussi dans l'industrie chimique en général.[90,91] Néanmoins, le rhodium est considéré comme un métal toxique et dangereux pour la santé (DL_{50} = 280 mg/kg chez le rat, tableau 1).

Parmi les catalyseurs chimiques de rhodium les plus connus, on retrouve le catalyseur de Wilkinson **C12** (chlorotris(triphénylphosphine)rhodium(I), figure 10) qui est notamment employé pour l'hydrogénation industrielle d'alcènes en alcanes. Le rhodium trouve aussi différentes applications dans le domaine de la chimie et de la chimie organométallique.[92]

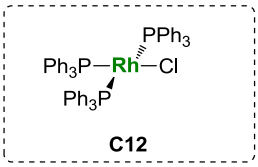


Figure 10 *: Catalyseur de Wilkinson*

Différents systèmes catalytiques à base de rhodium ont été décrits dans la littérature pour développer la réaction d'hydroamination d'alcynes avec des amines primaires et secondaires.

---

[90] J- F. Roth, J. H. Craddock, A. Hershman, F. E. Paulik, *Chem. Technol.*, **1971**, 600.
[91] J. F. Roth., *Platinum Metals Rev*., **1975**, *19*, 12.
[92] Didier Astruc, *Chimie organométallique et catalyse*, EDP Sciences, **2013,** pp 445-446.

En 2001, le groupe de Beller [93] a décrit le premier exemple d'hydroamination intermoléculaire d'alcynes en présence d'un catalyseur de rhodium tel que le complexe cationique de rhodium (I) $Rh[(cod)_2]BF_4$ (cod = cycloocta-1,5-diène) et un ligand phosphoré comme la tricyclohexylphosphine (PCy_3). Ce système catalytique permet de catalyser la réaction d'hydroamination d'alcynes aliphatiques terminaux **1.19** avec des anilines **2.19**, ce qui mène à la formation des imines issues de l'addition d'orientation de type Markovnikov **3.19** avec de bons rendements (schéma 10).

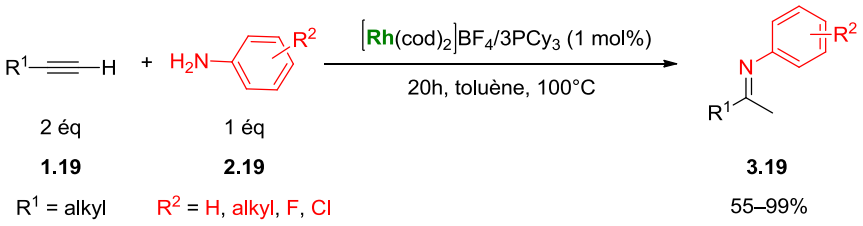


Schéma 10 *: Premier exemple d'hydroamination intermoléculaire d'alcynes catalysée par un complexe de rhodium*

En 2007 [94] le groupe de Chatani a décrit un nouveau système catalytique en présence d'un complexe de rhodium tel que $[TpRh(C_2H_4)_2]/PPh_3$ (Tp = trispyrazolylborate) **C13** afin d'obtenir l'énamine ou l'imine anti-Markovnikov **3.20** à partir d'alcynes aliphatiques terminaux **1.20** et d'amines primaires ou secondaires aliphatiques cycliques et acycliques **2.20** (schéma 11). Ce système catalytique a été utilisé plus tard pour réaliser l'hydrohydrazination à partir d'alcynes aliphatiques terminaux **1.20** et d'hydrazine.[95]

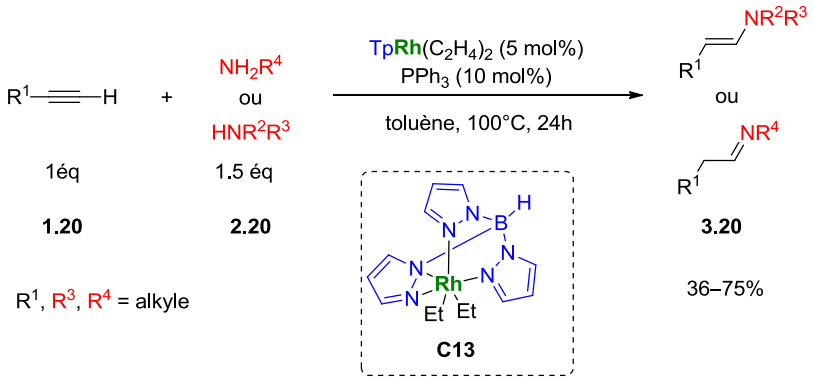


Schéma 11 *: Formation de l'énamine ou de l'imine anti-Markovnikov à partir d'alcynes aliphatiques par catalyse au rhodium*

---

[93] C. G. Hartung, A. Tillack, H. Trauthwein, M. Beller, *J. Org. Chem.*, **2001**, *66*, 6339.
[94] Y. Fukumoto, H. Asai, M. Shimizu, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 13792.
[95] Y. Fukumoto, A. Ohmae, M. Hirano, N. Chatani, *Asian. J. Org. Chem.*, **2013**, *2*, 1036.

En 2011, le groupe de Kakiuchi [96] a développé un nouveau système catalytique à base de rhodium, tel que le complexe de rhodium 8-quinolinolato **C14,** pour obtenir des énamines d'orientation de type anti-Markovnikov à partir des alcynes aromatiques terminaux **1.21** et d'amines secondaires aliphatiques cycliques et acycliques **2.21** (schéma 12).

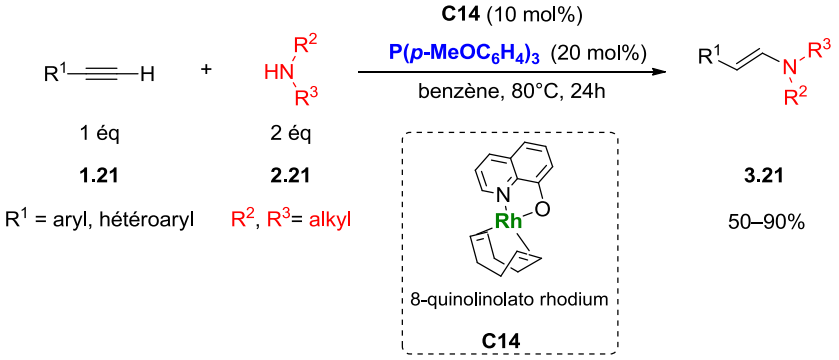


Schéma 12 : *Formation d'énamines ou d'imines anti-Markovnikov à partir d'alcynes aromatiques avec des amines aliphatiques par catalyse au rhodium*

En 2012,[97] le complexe di-nucléaire de Rh(III) $[Cp^*RhCl_2]_2$ a été employé par le groupe de Leong pour catalyser l'hydroamination d'alcynes aromatiques terminaux **1.22** avec des anilines **2.22**, en présence de NH_4PF_6 dans le toluène à 80°C pour obtenir des imines d'orientation de type anti-Markovnikov **3.22** (schéma 13).

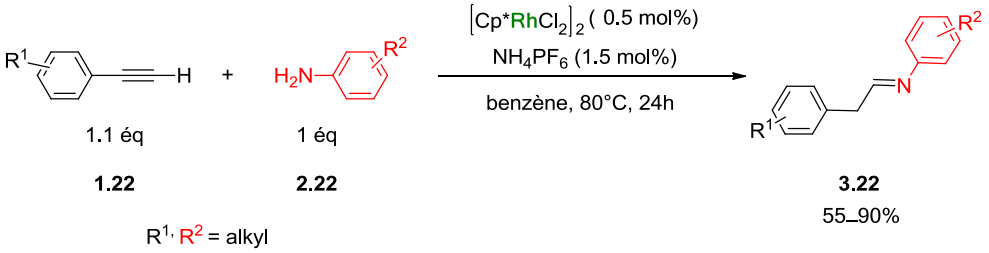


Schéma 13 : *Formation d'imines anti-Markovnikov à partir d'alcynes aromatiques avec des anilines par catalyse au rhodium*

[96] K. Sakai, T. Kochi, F. Kakiuchi, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 3928.
[97] E. Kumaran, W. K. Leong, *Organometallics*, **2012**, *31*, 1068.

En 2015,[98] le même complexe de rhodium $[Cp^*RhCl_2]_2$ a aussi été utilisé par le même groupe en présence de $HBF_4.OEt_2$ pour la formation de 1,2-dihydroquinolines **3.23**. Ce squelette est considéré comme une structure très importante dans la chimie pharmaceutique et l'agrochimie.[99] Cette réaction concerne les alcynes aromatiques terminaux **1.23** et les anilines **2.23** (schéma 14).

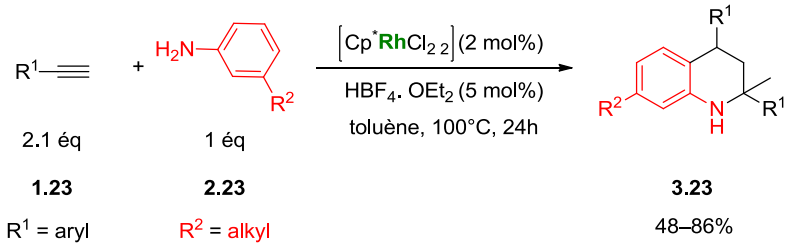


Schéma 14 : *Formation de 1,2-dihydroquinolines par hydroamination d'alcynes aromatiques avec des anilines*

Au cours de la même année, une nouvelle synthèse régio- et énantiosélective d'indolines *N*-allyliques **3.24** a été proposée par le groupe de Dong [100] à partir d'alcynes aromatiques internes **1.24** et d'indolines **2.24** en employant 4 mol% de $[Rh(COE)_2Cl_2]$ **C15** (le dimère chlorobis (cyclooctène) rhodium (I)), 8.8 mol% d'un ligand phosphoré tel que le (S,S)-BDPP et 15 mol% de l'acide *m*-xylylique (l'acide 2,4-diméthylbenzoïque) dans le THF en chauffant à une température comprise entre 60 et 70°C (schéma 15). La présence de l'acide *m*-xylylique permet l'oxydation de Rh(I) en Rh(III) à la suite d'une addition oxydante qui génère l'espèce d'hydrure de rhodium(III) responsable à activer la triple liaison afin de faciliter l'addition de l'amine.

---

[98] E. Kumaran , W. K. Leong, *Organometallics*, **2015**, *34*, 1779.
[99] (a) S. W. Elmore, M. J. Coghlan, D. D. Anderson, J. K. Pratt, B. E. Green, A. X. Wang, M. A. Staschko, C. W. Lin, C. M. Tyree, J. N. Miner, P. B. Jacobson, D. M. Wilcox, B. C. Lane, *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 4481. (b) P. D. Lesson, T. W. Carling, K. W. Moore, A. M. Moseley, J. D. Smith, G. Stevenson, T. Chan, R. Baker, A. C. Foster, S. Grimwood, J. A. Kemp, G. R. Marschall, K. Hoogsteen, *J. Med. Chem.*, **1992**, *35*, 1954.
[100] Q. Chen, Z. Chen, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 8392.

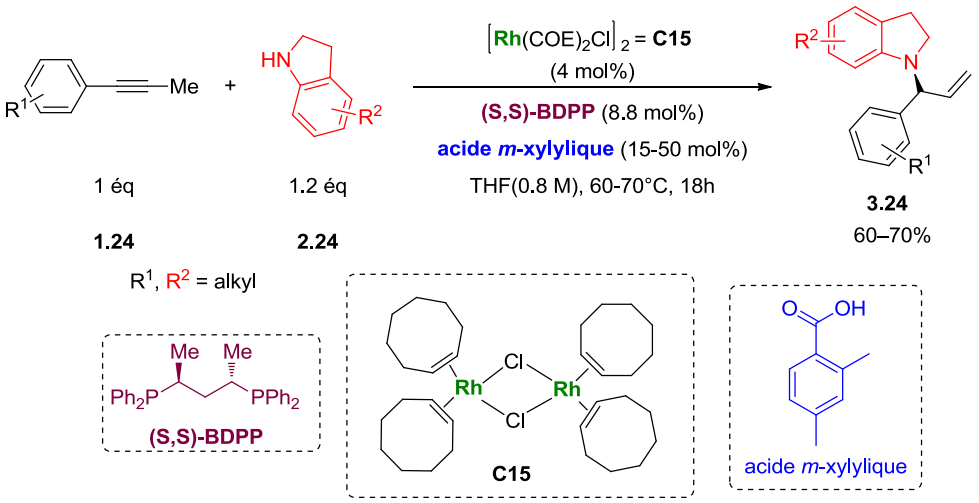


Schéma 15 : *Hydroamination d'alcynes aromatiques internes avec des indoles par catalyse au rhodium*

II.3. Hydroamination d'alcynes catalysée par le groupe 10 : Ni, Pd et Pt

Le nickel, le palladium et le platine appartiennent à la 10e colonne de la classification périodique. Ils sont peu abondants dans la croûte terrestre (Pd = 0,015 ppm et Pt = 0,01 ppm), par contre on trouve le nickel à hauteur de 84 ppm. Le palladium et le platine se trouvent soit à l'état natif, soit dans les sulfures ou arséniures des minerais de nickel.

❖ *Palladium*

Le palladium a été découvert avec le rhodium en 1803 par le britannique William Hyde Wollaston à Londres, Royaume-Uni. C'est un métal ductile et malléable à froid. Il s'élabore à l'état pur ou allié sous vide ou atmosphère neutre (argon-azote). On le trouve essentiellement dans des creuses céramiques ou en graphite. Parmi les métaux de groupe 10 (Ni, Pd, Pt), il est celui qui possède la plus faible densité et le plus bas point de fusion.[101]

La principale utilisation de palladium est dans l'industrie automobile où il joue un rôle majeur dans le fonctionnement des pots d'échappement catalytiques. Il est également très utilisé dans le domaine électrique et électronique dans lequel il est principalement utilisé pour la production de condensateurs multicouches en céramique (MLCC) qui entrent dans la fabrication de composants électriques pour les téléphones portables, les ordinateurs ainsi que dans l'automobile ou l'électronique domestique. En

[101] Michel Colombie, Matériaux métalliques-2éme édition, l'usine nouvelle, **2008**, 802-804.

dentisterie, le palladium est apprécié pour la fabrication d'alliages dentaires parce qu'il est facile à travailler, résistant et qu'il ne se ternit pas au contact de l'air.

Le palladium est la cinquième ressource non renouvelable amenée à disparaitre du fait de l'exploitation humaine intensive. Tous les composés de palladium sont considérés comme fortement toxiques et comme cancérogènes (DL_{50} = 70 mg/Kg, tableau 1).

Le palladium est très utilisé en chimie organique et dans la chimie organométallique.[102] Il est l'un des métaux les plus connus pour la catalyse de différentes réactions de couplage comme les réactions de Suzuki,[103] Heck,[104] Stille,[105] Hiyama [106] et Sonogashira.[107] Il s'agit aussi d'un catalyseur efficace pour les réactions d'hydroamination d'alcènes et d'alcynes.

En 1999, le groupe de Yamamoto [55] a développé l'hydroamination d'acétylènes aromatiques internes **1.25** avec des amines secondaires cycliques et acycliques **2.25** pour obtenir les amines allyliques correspondantes **3.25** avec de bons à excellents rendements en employant 5 mol% de $Pd(PPh_3)_4$ en présence de 10 mol% de $PhCO_2H$ dans le dioxane en chauffant à 100°C (schéma 16).

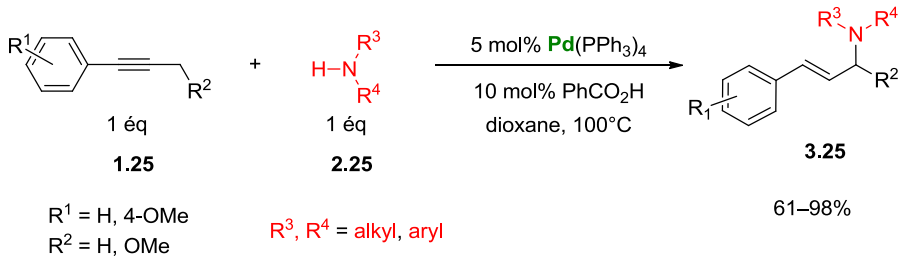


***Schéma 16** : Hydroamination d'acétylènes aromatiques avec des amines secondaires*

En 2002, le même groupe [108] a réalisé l'addition de l'*o*-aminophénol **2.26** sur des alcynes terminaux et disubstitués **1.26** catalysée par 15 mol% de complexe $Pd(NO_3)_2$ qui, à la suite d'une hydrolyse, conduit aux composés carbonylés correspondants **3.26**–**4.26** avec des rendements compris entre 40 et 99% (schéma 17).

---

[102] J . Tsuji, *Palladium in organic synthesis*, Springer, **2005**.
[103] A. Suzuki, *Pure & Appl. Chem.*, **1991**, *63*, 419.
[104] H. Qinhua, F. Alessia, D. Guangxiu, C. Marino, L. Richard C, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 7460.
[105] M. Kosugi, K. Sasazawa, Y. Shimizu, T.Migita, *Chem. Lett.*, **1977**, 301.
[106] J.-Y. Lee, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 5616.
[107] C. Amatore, A. Jutand, *ACC. Chem. Res.*, **2000**, *33*, 314.
[108] T. Shimada, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 12670.

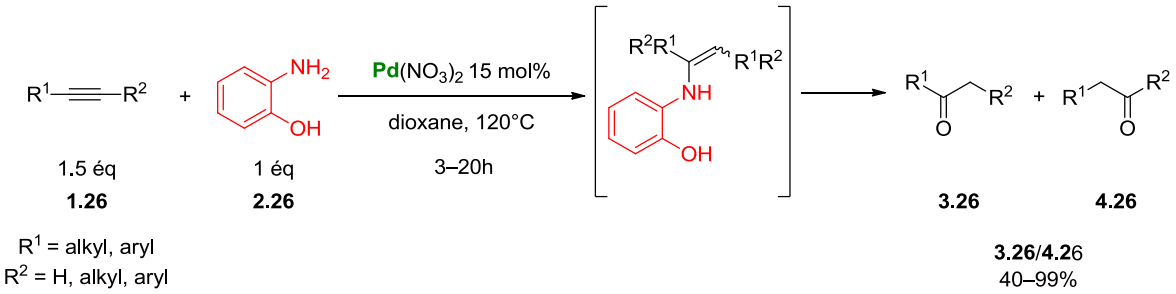


Schéma 17 : *Hydroamination d'alcynes avec l'o-aminophénol par catalyse au palladium*

Dans cette réaction, l'utilisation des anilines possédant du groupe hydroxyle en position *ortho* semble être capitale pour atteindre de bonnes conversions (rendement de 96%), contrairement à l'utilisation des *m*- et *p*-aminophénols qui conduisent aux produits d'hydroamination avec de faibles rendements (respectivement de 48 et 30 %). En effet, il s'agit d'une coordination initiale du palladium sur les atomes d'oxygène et d'azote avant l'addition du pôle azote sur l'alcyne (Schéma 17).

À la suite de ce dernier résultat, les auteurs ont utilisé en 2005 [109] des complexes aqua-palladium tel que $[Pd(dppe)(H_2O)_2](TfO)_2$ afin d'élargir l'étendue de la réaction pour pouvoir employer différents dérivés d'anilines **2.26'** (schéma 18).

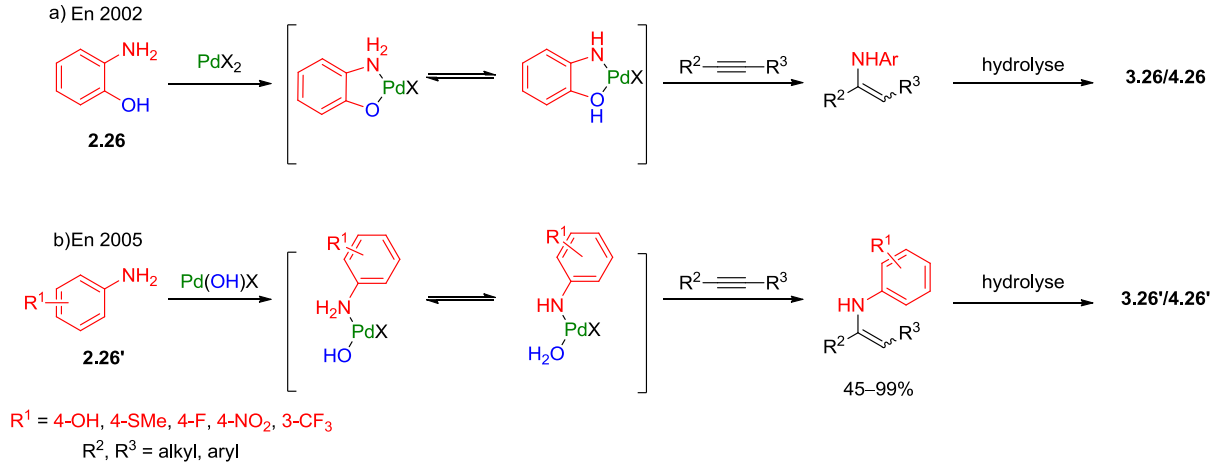


Schéma 18: *Hydroamination d'alcynes internes avec des anilines catalysée par le palladium développée par le groupe de Yamamoto en **2002** et **2005***

En 2014, une série de complexes de palladium(II) **C16** contenant l'indazolin-3-ylidène a été synthétisée par le groupe de Huynh [110] (schéma 19). Ceux-ci servent à catalyser la réaction

[109] T. Shimada, G. B. Bajracharya. Y. Yamamoto, *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 59.

d'hydroamination du phénylacétylène **1.27** avec la 2,6-diméthylaniline **2.27** en additionant 2 mol% de l'acide triflique (TfOH) dans le toluène en chauffant à 100°C. Ceci a mené à la formation de l'imine issue de l'addition de région d'orientation de type Markovnikov **3.27** avec un rendement de 92%. La présence de l'acide triflique est nécessaire afin de permettre l'accélération du clivage de la liaison Pd-C dans la dernière étape du cycle catalytique.

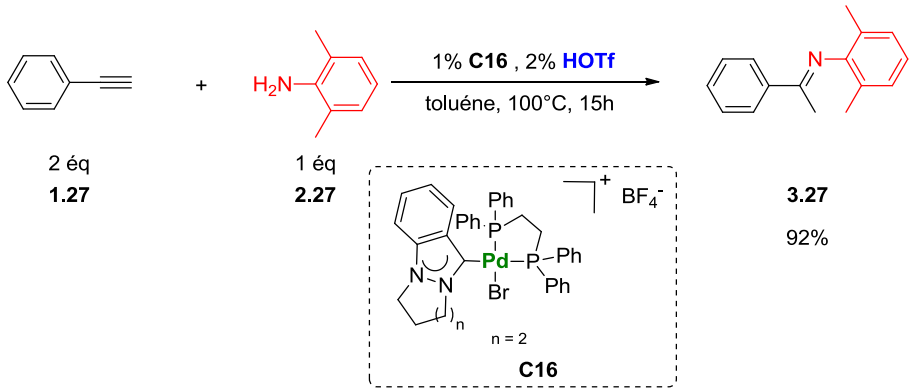


Schéma 19 : *Hydroamination du phénylacétylène avec la 2,6-diméthylaniline catalysée par un complexe de Pd(II)*

❖ *Platine*

Le platine a été découvert en Amérique du sud en 1735 et il a notamment été utilisé par les indiens pré-colombiens. C'est un métal malléable, ductile et très résistant à la corrosion. Sa résistance à l'abrasion et au ternissement font qu'il est apprécié en bijouterie. Néanmoins, il est considéré comme un métal toxique et dangereux pour la santé (DL_{50} = 49 mg/Kg, tableau 1).

Le platine intéragit avec de nombreuses molécules, ce qui en fait un catalyseur très recherché.

Quelques exemples dans la littérature portent sur l'hydroamination intermoléculaire d'alcynes catalysée par des complexes de platine. On trouve à titre d'exemples, le groupe de Brunet qui a développé en 2005 [111] l'hydroamination du 1-hexyne et du phénylacétylène **1.28** avec l'aniline **2.28** en présence de 0.3 mol% de $PtBr_2$. Cette réaction est hautement régiosélective, elle permet la formation des imines issues d'addition d'orientation de type Markovnikov **3.28**. Néanmoins, l'augmentation de la température entraine une perte de régiosélectivité (schéma 20).

---

[110] J. C. Bernhammer, N. X. Chong, R. Jothibasu, B. Zhou, H. V. Huynh, *Organometallics*, **2014**, *33*, 3607.
[111] J. J. Brunet, N. C. Chu, O. Diallo, S. Vincendeau, *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2005**, *240*, 245.

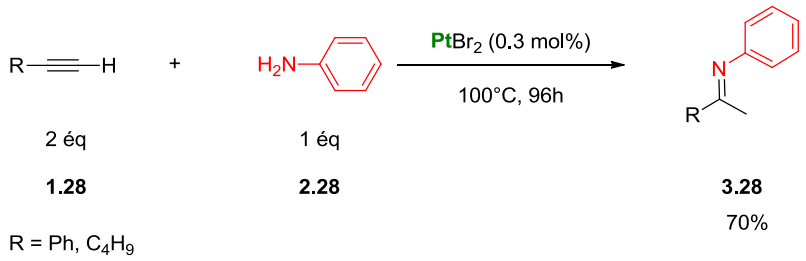


Schéma 20 *: Hydroamination du phénylacétylène et du 1-hexyne avec l'aniline en présence de $PtBr_2$*

En 2009, le groupe de Patil [112] a utilisé le même catalyseur de platine ($PtBr_2$) pour réaliser une séquence hydroamination-hydroarylation d'orientation de type Markovnikov à partir d'alcynes terminaux qui contiennent des groupements hydroxyles comme le 4-pentyn-1-ol **1.29** et des 2-aminophényl pyrroles **2.29** pour mener à la formation d'hétérocycles tels que des pyrrolo[1,2,a]quinoxalines et des indolo[3,2,c]quinolines substitués **3.29** avec de bons rendements (schéma 21).

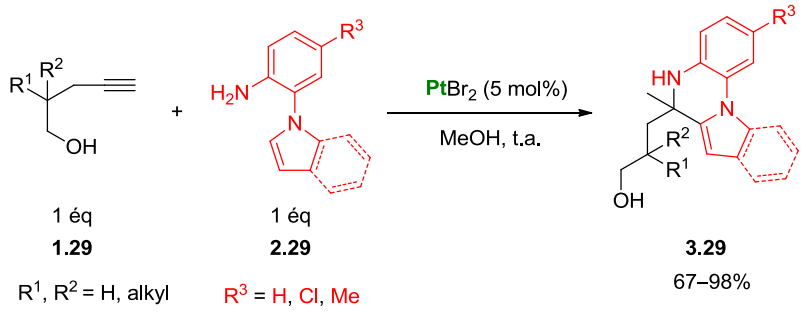


Schéma 21 *: Séquence hydroamination-hydroarylation par catalyse au platine*

Une étendue plus large de la réaction ci-dessus a été développée par le même groupe en 2010 [113] en présence de 5 mol% de $PtCl_4$ dans le MeOH en chauffant à 100°C pendant 48h pour développer la synthèse de pyrrolo [1,2-a] quinoxalines, indolo [1,2-a]-quinoxalines, et indolo [3,2-c]-quinoléines multisubstituées.

Une autre séquence de double hydroamination (Markovnikov)–cyclisation par déshydratation a été développée en 2010 [114] par le même groupe à partir de l'alcynol **1.30** et de 2-aminobenzamides **2.30**, en employant de nouveau 5 mol% du bromure de platine(II) ($PtBr_2$) à une température de 80°C (schéma 22).

---

[112] N. T. Patil, R. D. Kavthe, V. S. Raut, V. V. N. Reddy, *J. Org. Chem.*, **2009**, *74*, 6315.
[113] N. T. Patil, R. D. Kavthe, V. S. Shinde, B. Sridhar, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 3371.
[114] N. T. Patil, R. D. Kavthe, V. S. Raut, V. S. Shinde, B. Sridhar, *J. Org. Chem.*, **2010**, *75*, 1277.

Ceci a mené à l'obtention de composés hétérocycliques **3.30** possédant des propriétés intéressantes [115] pour des études biologiques.[116]

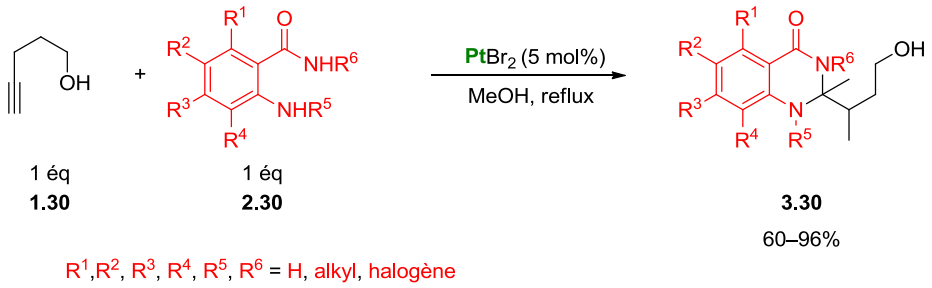


***Schéma 22** : Séquence de double hydroamination Markovnikov-cyclisation par déshydratation*

❖ *Nickel*

Dans la croûte terrestre, le nickel est le 7e métal de transition le plus abondant et le 22e élément du tableau périodique. Il est souvent associé dans les minerais au fer, au cobalt, au cuivre et au chrome. Parmi les minerais les plus utilisés pour extraire le nickel sont les sulfures (65% de la production de Ni, comme la pentlandite, $(Ni,Fe)_9S_8$, associés en général à de la pyrrhotite (Fe_7S_8), de la pyrite (FeS_2) et de la chalcopyrite ($CuFeS_2$)) et les oxydes (35% de la production de Ni, comme les minerais silicatés comme la garniérite $(NiMg)_6Si_4O_{10}(OH)_8$ et les limonites nickélifères $(Fe,Ni)O(OH),nH_2O$). Le nickel existe à l'état naturel dans des enzymes (hydrogénases nickel-fer, par exemple le *Desulvibrio (D.) gigas* présente dans certaines eubactéries et archées. Ses propriétés chimiques font de lui un catalyseur très utile en chimie organique et en chimie organométallique, il s'agit d'un bon catalyseur pour différentes réactions chimiques comme la réaction d'hydrogénation (Nickel de Raney) et les réactions de couplages,[117] comme le couplage de Kumada.[118]

Le nickel et ses dérivés sont toxiques (DL_{50} = 105 mg/Kg chez le rat, tableau 1)[119] et la poussière de nickel est cancérigène. Il est par ailleurs une source de nombreuses allergies. Toutefois, le nickel est classé parmi les oligo-éléments essentiels à faible risque de carence chez l'homme.

Seulement deux exemples récents de la littérature décrivent l'hydroamination d'alcynes avec des amines en présence de complexes de nickel.

---

[115] (a) M. S. Mhaske, N. P. Argade, *Tetrahedron*, **2006**, *62*, 9787. (b) L. Orfi, F. Waczek, J. Pato, I. Varga, B. Hegymegi-Barakonyi, R. A. Houghten, G. Keri, *Curr. Med. Chem.*, **2004**, *11*, 2549. (c) D. J. Connolly, D. Cusack, T. P. O'Sullivan, P. J. Guiry, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 10153-10202. (d) J. P. Michael, *Nat. Prod. Rep.*, **2007**, *24*, 223.
[116] (a) S. L. Schreiber, *Chem. Eng. News*, **2003**, *81*, 51. (b) S. L. Schreiber, *Science*, **2000**, *287*, 1964.
[117] J. S. Zhang, T. Chem, J. Yang, L. B. Han, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 7540.
[118] I. Stamatopoulos, D. Giannitsios, V. Psycharis, C. P. Raptopoulou, H. Balcar, A. Zukai, J. Svoboda, P. Kyritsis, J. Vohlidal, *Eur. J. Inorg, Chem.*, **2015**, *18*, 3038.
[119] G. Keck, E. Vernus, *Déchets et risques pour la santé, Techniques de l'ingénieur*, Traité Environnement, p 12.

En 2014, le groupe de Yoshimatsu [120] a réalisé une séquence d'hydroamination-cyclisation à partir de 1,6-diynes ou de thioaryle-1,6-diynes **1.31** et d'amines secondaires aliphatiques ou aromatiques **2.31** pour synthétiser des 3 ou 4-aminométhylpyrroles et des aminométhylfuranes **3.31** en présence de 10 mol% de $Ni(hfa)_2$ (hfa : hexafluoroacétone) hydraté avec un équivalent de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène (DBU) dans le DMSO comme solvant à température ambiante (schéma 23).

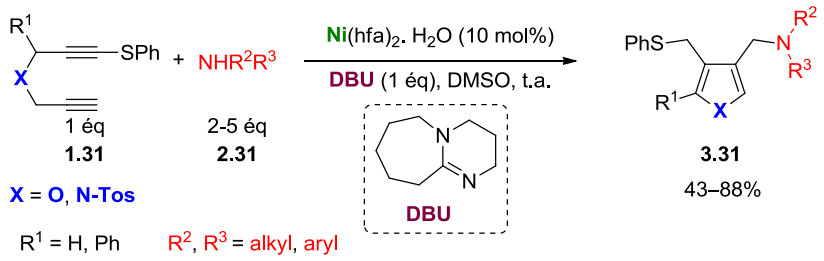


***Schéma 23** : Séquence hydroamination-cyclisation catalysée au nickel*

Au cours de la même année, une autre méthodologie a été développé par García et coll.[121] Elle consiste en l'utilisation du complexe de nickel de type $[(P\text{-}P)NiX_2]$ ((P-P) = bisphosphines ou bisphosphites, X = Cl, OTf)) pour catalyser la réaction d'hydroamination d'alcynes aromatiques ou aliphatiques internes **1.32** avec la pyrrolidine **2.32** pour obtenir les énamines correspondantes **3.32** avec de bons rendements dans la plupart des cas (schéma 24).

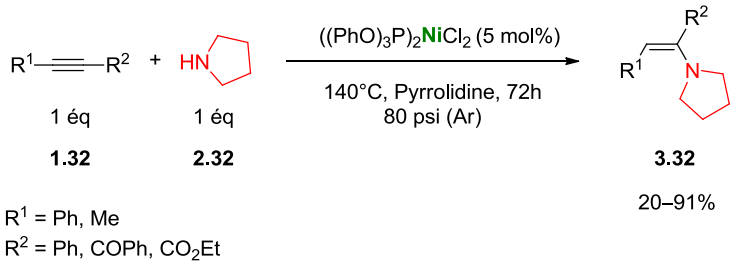


***Schéma 24 :** Hydroamination d'aclynes internes avec la pyrrolidine par catalyse au nickel*

III.4. Hydroamination d'alcynes catalysée par des métaux de transtion du groupe 11 (Cu, Ag et Au)

[120] H. Nagata, Y. Sugimoto, Y. Ito, M. Tanaka, M. Yoshimatsu, *Tetrahedron*, **2014**, *70*, 1306.
[121] A. R. Sánchez, I. G. Ventura, J. J. García, *Dalton Trans*, **2014**, *43*, 1762.

Le cuivre, l'or et l'argent appartiennent à la 11e colonne de la classification périodique. Le cuivre est peu abondant (25e élément dans la croûte terrestre, 68 ppm) mais plus que l'argent (0,005 ppm) et l'or (0,004 ppm), de numéros atomiques plus élevés.

❖ *L'or*

L'or est un métal de transition jaune brillant très ductile et malléable, il est considéré comme un métal précieux et il se trouve à l'état natif sous forme de pépites ou d'alluvions fluviales. Ses principaux gisements sont retrouvés en Sibérie, en Afrique du Sud, aux Etats Unis, dans les alluvions en Corrèze, dans les Pyrénées ou en Bretagne (à Annecy, on trouve encore des batteurs d'or).

L'or est très utilisé en bijouterie, en passementerie, en enluminure, en industrie, en dentisterie et en électronique en raison de sa très bonne tenue face à la corrosion et de son excellente conductivité électrique et thermique. Il a été longtemps utilisé pur, maintenant il est allié à l'argent pour renforcer sa dureté.

Depuis le début des années 2000, la catalyse par des complexes d'or (I) ou (III) connait un intérêt tout particulier. De fait, de nombreuses revues mettent en avant les récentes avancées réalisées dans ce domaine.[122] Ces complexes semblent particulièrement efficaces vis-à-vis de l'activation de liaisons multiples carbone-carbone,[123] une π-activation (ou activation électrophile) permettant ainsi de nombreuses réactions d'hétéro-fonctionnalisation (hydroamination, hydroalkoxylation et hydroarylation). Il est bon de noter que les complexes d'or(I), plus souvent étudiés, ne sont pas facilement hydrolysables et sont donc relativement stables en présence de l'eau. Mais le coût très élevé de l'or limite moyennement son utilisation.

Nous nous intéressons dans cette partie à l'utilisation de complexes d'or pour la catalyse d'hydroamination intermoléculaire d'alcynes. Ces travaux de la littérature sont présentés par la suite selon la nature des alcynes terminaux ou internes.

❖ *Hydroamination d'alcynes terminaux catalysée par des complexes d'or*

En 2003, le groupe de Tanaka [56] a décrit l'hydroamination d'alcynes terminaux avec des anilines. Dans cette réaction, l'utilisation d'un promoteur acide ($H_3PW_{12}O_{40}$, acide dodecatungstophosphoric), qui permet de générer *in-situ* un complexe cationique d'or(I), s'est révélée être indispensable pour que la

[122] T. Lauterbach, A. M. Asiri, A. Stephan, K. Hashmi, *Adv. Org. Chem.*, **2014**, *62*, 261.
[123] J. Xie, C. Pan, A. Abdukader, C. Zhu, *Chem. Soc. Rev.*, **2014**, *43*, 5245.

réaction ait lieu. Divers alcynes aromatiques et anilines ont pu être employés avec succès dans cette transformation, néanmoins les alkylamines ne sont pas tolérées. Cette méthode permet la formation des imines **3.33** avec des rendements compris entre 46 % et 99% à partir d'aryacétylènes **1.33** et des aniniles **2.33** (schéma 25).

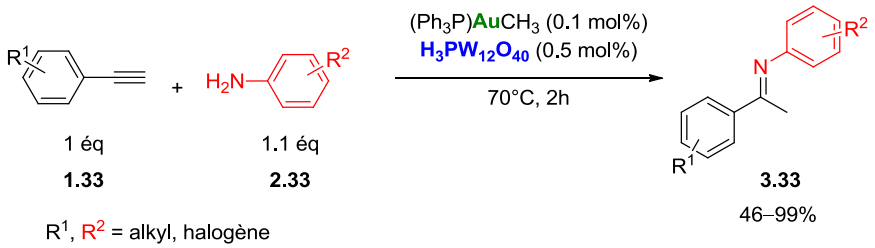


***Schéma 25** : Formation de cétimines par hydroamination d'arylacétylènes catalysée par l'or*

Deux années plus tard, le groupe de Li a décrit l'utilisation du trichlorure d'or(III) pour catalyser l'hydroamination intermoléculaire des alcynes terminaux aromatiques ou aliphatiques **1.34** avec des anilines **2.34**.[124] Cette réaction, qui est en fait une séquence monotope de 2 étapes (hydroamination intermoléculaire/réduction), tolère aussi bien l'utilisation d'aryl- et alkyl-alcynes que l'emploi d'anilines riches ou appauvries en électrons et permet l'accès aux amines secondaires correspondantes **3.34** avec de bons rendements (40-88%, Schéma 26).

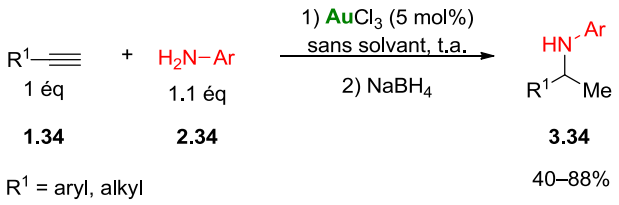


***Schéma 26:** Formation de cétimines par hydroamination d'alcynes terminaux avec des anilines catalysée à l'or(III)*

[124] Y. Luo, Z. Li, C. Li, *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 2675.

Différentes stratégies de synthèse d'indole ont été développées en chimie organométallique.[125,126] Une de ces stratégies a été décrite en 2007 par le même groupe de Li [127] et consiste en l'utilisation d'un nouveau système catalytique formé par la combinaison d'$AuCl_3$/AgOTf permettant la formation de *N*-alcénylindoles **3.35** par double hydroamination d'alcynes terminaux aromatiques ou aliphatiques **1.35** avec des *o*-alcynylanilines **2.35** (schéma 27).

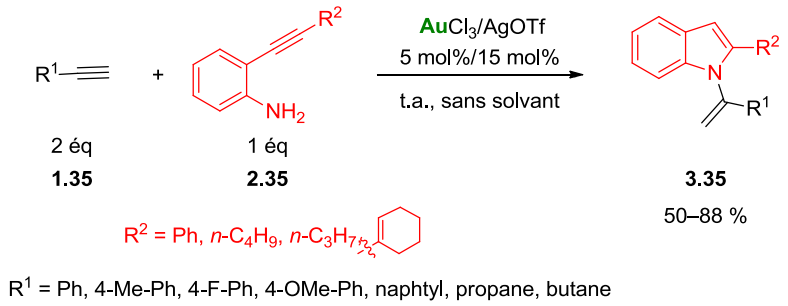


Schéma 27: *Formation de N-alcénylindoles par double hydroamination catalysée par une combinaison d'$AuCl_3$/AgOTf*

Cette combinaison de métaux forme un système catalytique efficace qui conduit aux produits **3.35** avec de bons rendements. La présence des deux métaux est nécessaire afin d'obtenir ce résultat.

En 2008, le groupe de Bertrand [128] a montré que le complexe cationique d'or(I) **C17** contenant un ligand (alkyl)(amino)carbène cyclique (CAAC) était capable de catalyser l'addition de l'ammoniac (liquide, dissous dans le toluène) **2.36** sur différents alcynes aromatiques terminaux non-activés comme le 4-méthyl-phénylacétylène **1.36**. Ces conditions ont mené à la formation de l'imine correspondante **3.36** avec un rendement de 60% (Schéma 28). Cette méthodologie tolère aussi des diynes et des allènes.

---

[125] (a)A. R. Katritzky, A. F. Pozharskii, *Handbook of Heterocyclic Chemistry*; Pergamon: Oxford, **2000**, Chapitre 4. (b) J. A. Joule, In Science Of Synthesis (Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations); E. J. Thomas, Georg Thieme: Stuttgart, 2000, Vol. *10*, pp 361. C) G. W. Gribble, J. Chem.Soc., *Perkin Trans.* 1 **2000**, 1045.
[126] (a) L. S. Hegedus, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1988**, *27*, 1113. (b) T. Sakamoto, Y. Kondo, H. Yamanaka, *Heterocycles*, **1988**, *27*, 2225.
[127] Y. Zhang, J. P. Donahues, C. J. Li, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 627.
[128] V. Lavallo, G. D. Frey, B. Donnadieu, M. Soleilhavoup, G. Bertrand, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 5224.

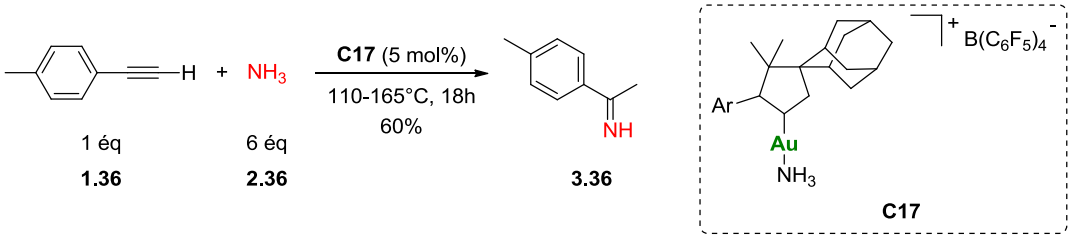


Schéma 28 : *Formation d'imines par hydroamination d'alcynes terminaux avec l'ammoniac catalysée à l'or(I)*

En 2009, le groupe de Corma [129] a montré que l'emploi de complexes de phosphines d'Au(I) comme $AuSPhosNTf_2$ **C18** [130] et $AuPPh_3NTf_2$ **C19** [131] (Tf : trifluorométhanesulfonyle, $F_3C–SO_2$) permet de catalyser la réaction d'hydroamination régiosélective d'alcynes terminaux aromatiques ou aliphatiques **1.37** avec des arylamines ou alkylamines **2.37** afin de former l'imine issue de l'addition d'orientation de type Markovnikov **3.37** avec des rendements compris entre 57 et 97% (schéma 29).

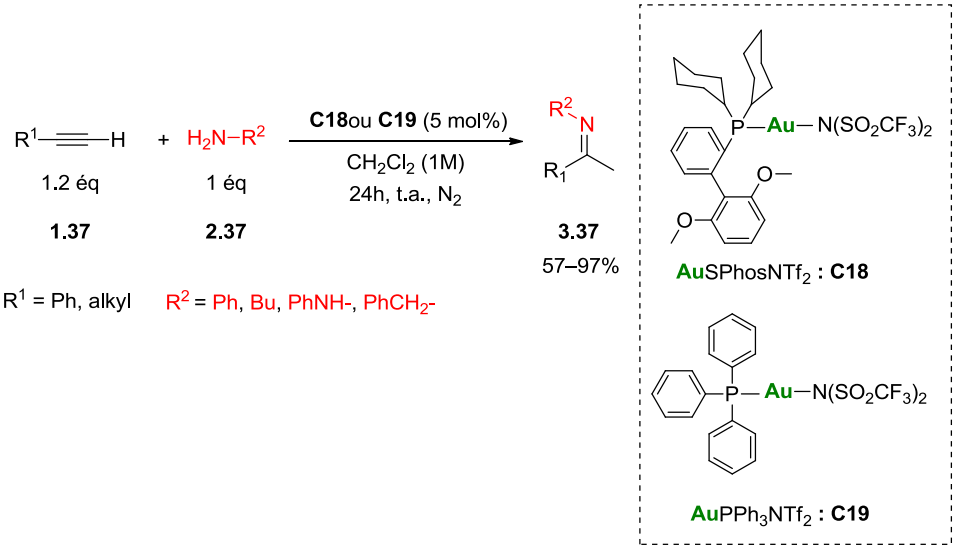


Schéma 29: *Hydroamination d'alcynes terminaux en employant les complexes d'Au(I)* ***C6*** *et* ***C7***

Par la suite, en 2010, le groupe de Cui [132] a décrit la formation de cétimines **3.38** par hydroamination d'alcynes aromatiques comme le phénylacétylène et quelques-uns de ses dérivés **1.38** avec des amines protégées contenant des groupements protecteurs **2.38** comme la sulfonamide en employant un système catalytique composé par $(PPh_3)AuCl/AgOTf$ (schéma 30).

---

[129] A. Leyva, A. Corma, *Adv. Synth. Catal.*, **2009**, 351, 2876.
[130] A. Leyva, A. Corma, *J. Org. Chem.*, **2009**, 74, 2067.
[131] N. Mezailles, L. Ricard, F. Gagosz, *Org. Lett.*, **2005**, 7, 4133.
[132] D. M. Cui, J. Z. Zheng, L. Y. Yang, C. Zhang, *Synlett*, **2010**, 809.

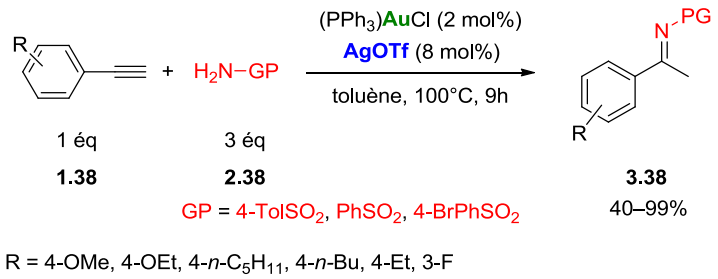


Schéma 30: *Formation de cétimines par hydroamination des alcynes terminaux*

Les ligands de type carbènes *N*-hétérocycliques (NHC) [133] ont été utilisés autant en catalyse organométallique qu'en synthèse et en catalyse organique.[134] En effet, les diaminocarbènes sont à la fois des bases fortes, mais aussi de très bons nucléophiles. Ils se sont révélés être de bons catalyseurs pour différentes réactions habituellement catalysées par des nucléophiles comme la transestérification,[135] la condensation benzoïne,[136] la réaction de Stetter [137] et les trifluoro et cyanométhylsilylation.[138] On trouve aussi une large application de ces ligands coordinés à l'or pour catalyser la réaction d'hydroamination. Un exemple de la littérature employant le potentiel de ces complexes a été décrit par le groupe de Ghosh [139] où il a employé des carbènes *N*-hétérocycliques à base de 1,2,4-triazoles coordinés à l'or tels que **C20**, **C21**, **C22** et **C23** pour effectuer l'hydroamination d'alcynes aromatiques terminaux **1.39** avec différentes arylamines encombrées en positions *ortho* et *para* **2.39** (schéma 31).

---

[133] (a) D. Bourissou, O. Guerret, F. P. Gabbai, G. Bertrand , *Chem. Rev.*, **2000**, *100*, 39; (b) A. J. Arduengo, *Acc. Chem. Res.*, **1999,** *32*, 913.
[134] (a) D. Enders, T. Balensiefer, *Acc. Chem. Res.*, **2004**, *37*, 534; (b) V. Nair, S. Bindu, V. Streekumar, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43*, 5130.
[135] G. A. Grasa, R. M. Kissling, S.P. Nolan, *Org.Lett.*, **2002**, *4*, 3583; (b) G. W. Nyce, J. A. Lamboy, E. F. Connor, R. M. Waymouth, J. L. Hedrick, *Org. Lett*. **2002**, *4*, 3587.
[136] (a) D. Enders, K. Breuser, J. H. Teles Helv., *Chim. Acta*., **1996**, *79*, 1217. (b) C. A. Davorqk, V. H. Rawal, *Tetrahedron. Lett*., **1998**, *39*, 2925. (c) R. L. Knight, F. J. Leeper, *J. Chem. Soc. Perkin. Trans*, **1998**, 1891. (d) D. Enders, U. Kallfass, *Ang. Chem. Int. Ed*., **2002**, *41*, 1743. (e) Y. Hachisu, J. W. Bode, K. Suzuki, *J. Am. Chem. Soc*., **2003**, *125*, 8432.
[137] (a) D. Enders, K. Breuer, J. H. Teles Helv., *Chim. Acta*., **1996**, *79*, 1899; (b) M.S. Kerr, J. R. de Alaniz, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 3046; (c) M.S. Kerr, T. Rovis, *Synlett*, **2003**, 1934; (d) M.S. Kerr, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 8876.
[138] (a) K. Y. K. Chow, J. Z. Bode, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 8126; (b)N. T. Reynolds, J. R. de Alaniz, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, 8876; (c) S. S. Sohn, E. L. Rosen, J.W. Bode, *J. Am. Chem. Soc*, **2004**, *126*, 14370.
[139] C. Dash, M. M. Shaikh, R. J. Butcher, P. Ghosh, *Inorg. Chem.*, **2010**, 49, 4972.

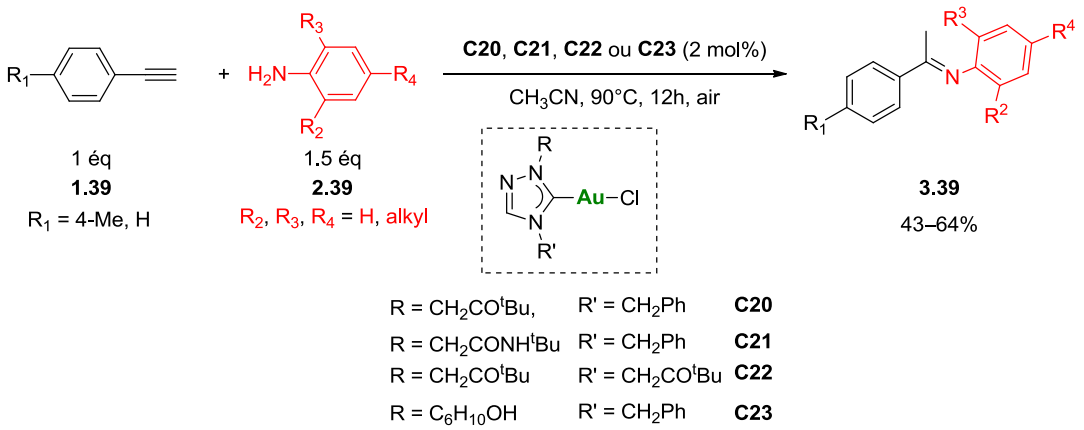


Schéma 31: *Hydroamination d'alcynes terminaux avec des amines aromatiques catalysée par des complexes d'Au-NHC*

Par la suite, une nouvelle méthode efficace a été décrite par l'équipe de Patil [140] pour effectuer une séquence hydroamination/hydroarylation ou une double hydroamination, en employant 2-5 mol% du catalyseur de Gagosz $Ph_3PAuNTf_2$ **C24** à partir d'alcynes terminaux aliphatiques ou aromatiques **1.40** avec des anilines **2.40** ou des diamines **2.40'** (schéma 32).

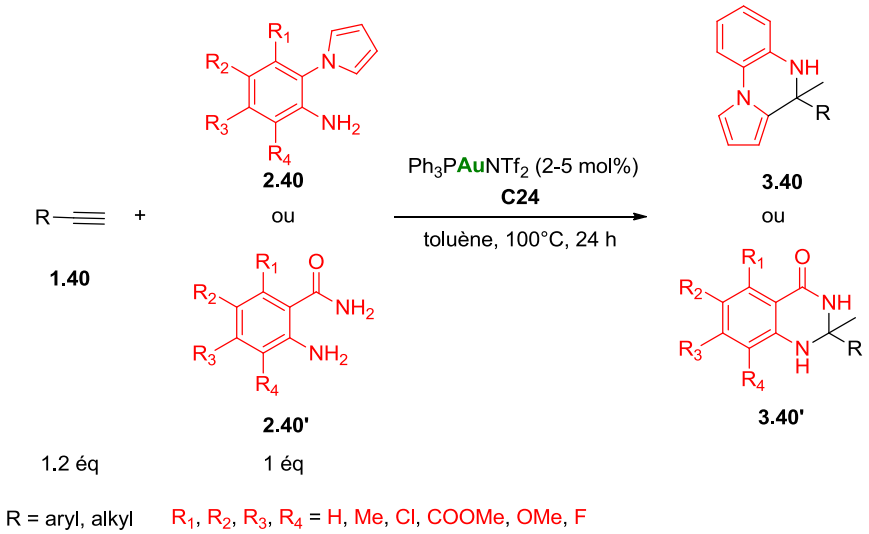


Schéma 32: *Séquence hydroamination/hydroarylation ou une double hydroamination développées par Patil*

D'autres complexes moins efficaces ont été testés pour cette réaction comme des complexes de platine, d'argent, de cuivre tels que $PtCl_2$, AgOTf, $Cu(OTf)_2$ et également d'autres complexes d'or, comme, le $Ph_3PAuBtz$ **C25** et $IPrAuNTf_2$ **C26** (figure 12).

---

[140] N. T. Patil, P. G. V. V. Lakshmi, V. Singh, *Eur. J. Org. Chem.*, **2010,** 4719.

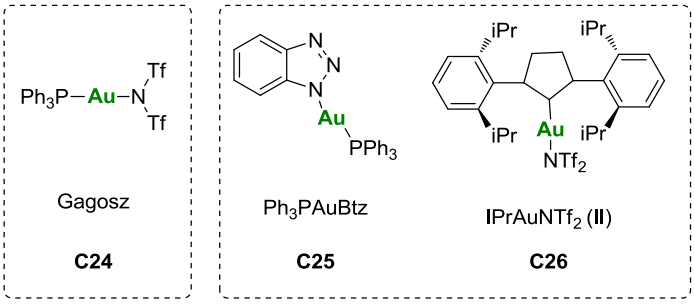


Figure 12 : *Complexes d'or étudiés comme catalyseurs pour l'hydroamination d'alcynes*

Le groupe de Liu [141] a ensuite développé une séquence hydroamination/hydroarylation en employant des systèmes catalytiques à base d'or comme [Au{P(t-Bu)$_2$(o-biphényl)}-{CH_3CN}]SbF_6, qui conduit à l'obtention de pyrrolo[1,2-a]quinoxalines **3.41** avec de bons rendements à partir d'alcynes terminaux aromatiques ou de propiolate d'éthyle **1.41** en présence de 1-(2-aminophenyl)pyrrole **2.41** (schéma 33).

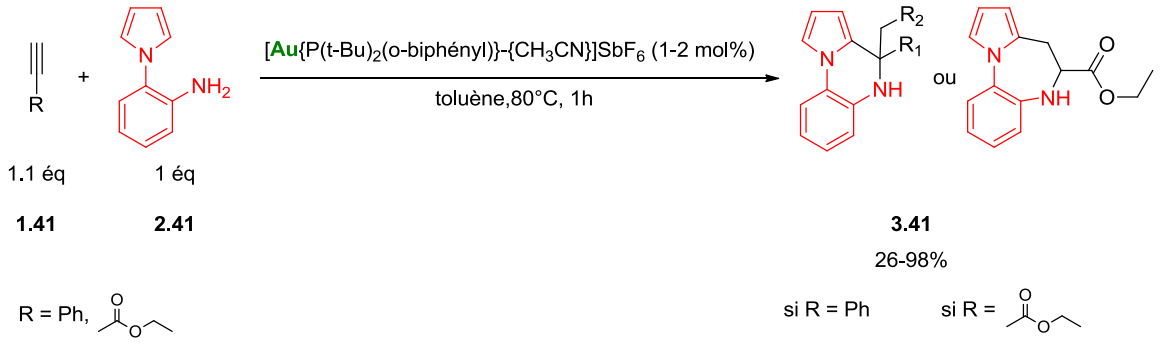


Schéma 33: *Séquence hydroamination/hydroarylation proposée par le groupe de Liu*

La même année, le groupe de He [142] a évalué l'activité catalytique du sel d'or précédemment décrit pour permettre la formation des pyrazolines. La pyrazoline est considérée comme une structure hétérocyclique très importante et centrale dans de nombreux composés biologiquement actifs.[143] Cet hétérocycle possède plusieurs propriétés : antibactérienne, anti-amibienne, anti-inflammatoire, anti-tumorale et anti-détressante. Ce motif également présent dans l'agrochimie, retrouvé dans de nombreux herbicides fongicides et insecticides.[144] Par ailleurs, cette structure est particulièrement rare dans la nature. C'est pourquoi il existe de nombreuses méthodes permettent un accès rapide au motif pyrazoline.

---

[141] G. Liu, Y. Zhou, D. Lin, J. Wang, L. Zhang, H. Jiang, H. Liu, *Acs. Comb. Sci.*, **2011**, *13*, 209.
[142] D. A. Capretto, C. Brouwer, C. B. Poor, C. He, *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 5842.
[143] (a)N. T. Ha-Duong, S. Dijols, C. Marques-Soares, C. Minoletti, P. M. Dansette, D. Mansuy, *J. Med. Chem.*, **2001**, *44*, 3622. (b)T. de Paulis, K. Hemstapat, Y. Chen, Y. Zang, S. Saleh, D. Alagille, R. M. Baldwin, G. D. Tamagman, P. J. Conn, *J. Med. Chem.*, **2006**, *49*, 33342.
[144] C. Lamberth, *Heterocycles*, **2007**, *71*, 1467.

He a créé une nouvelle voie de synthèse permettant la formation de ces composés avec de très bons rendements (73-95%) par hydroamination d'alcynes terminaux aromatiques et aliphatiques **1.42** avec la diaziridine **2.42** en employant 10 mol% de Ph_3AuNTf_2 **C24** dans le toluène en chauffant à 70°C pendant 18 h (schéma 34).

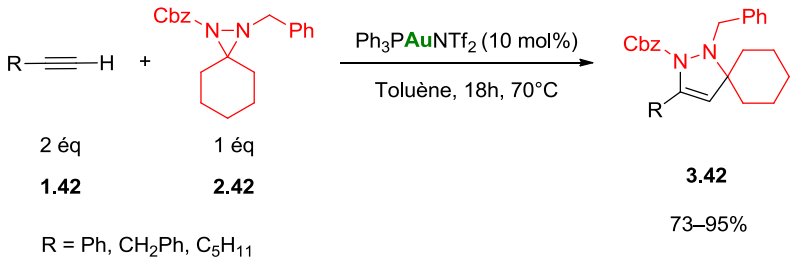


Schéma 34 *: Formation de pyrazolines par hydroamination d'alcynes*

D'autres complexes d'or(I) coordinés avec des ligands carbènes *N*-hétérocycliques d'imidazole-2-thiones ont été synthétisés par le groupe de Lavoie [145] en 2012, tels que [(S^AImine$_{tBu}$)AuCl] **C27**, [(IMesS)AuCl] **C28**, [(C^AImine$_{tBu}$)AuCl] **C29**, [(C^AImine$_{tBu}$)$_2$Au][AuCl$_2$] **C30** et [(C^AImine$_{Me}$)AuCl] **C31** (figure 13).

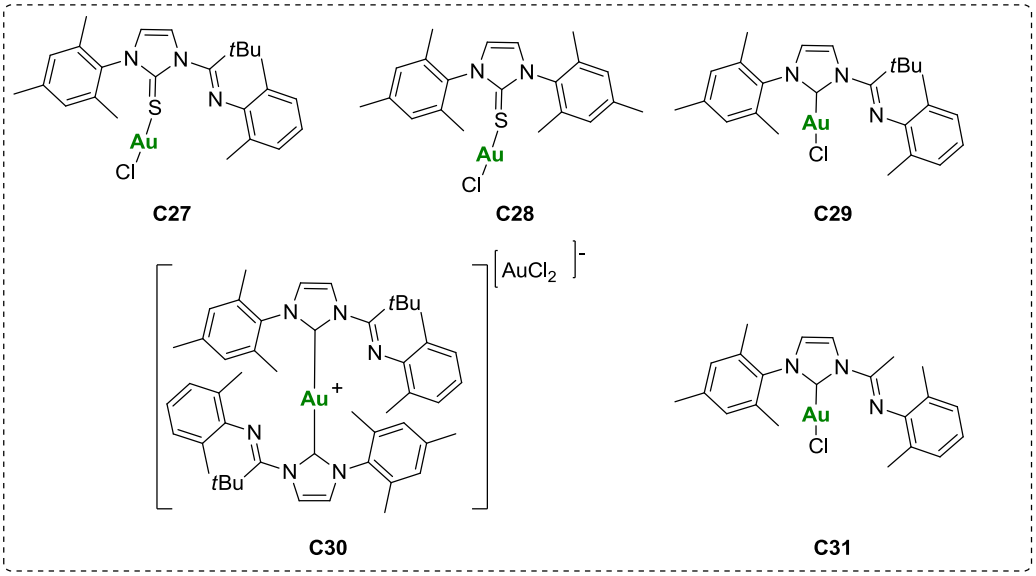


Figure 13 : *Complexes d'or(I)-carbènes N-hétérocycliques et d'imidazole-2-thiones*

[145] E. Alvarado, A. C. Badaj, T. G. Larocque, G. G. Lavoie, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 12112.

Pour étudier la réactivité de ces complexes, aussi bien que l'influence du soufre et de l'imine qu'ils contiennent, ils ont été employés dans la réaction d'hydroamination du phénylacétylène **1.43** avec des anilines **2.43**.[145] Cette réaction conduit à la formation des imines **3.43** issues de l'addition d'orientation de type Markovnikov avec de bons rendements en présence de 10 mol% d'$AgBF_4$ dans l'acétonitrile en chauffant à 70°C pendant 20 h. Une étude approfondie a montré que le complexe **C29** présente les meilleures activités catalytiques (vitesse, sélectivité, étendue des substrats).

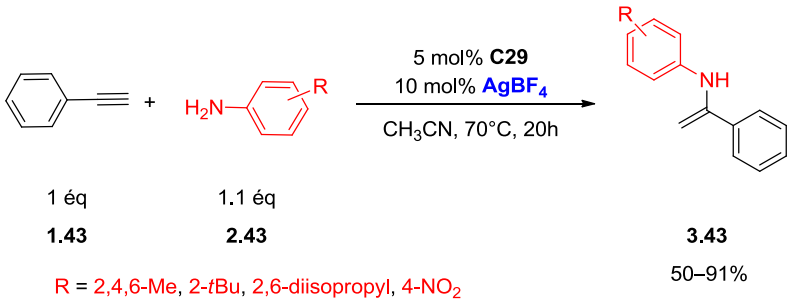


Schéma 35: *Hydroamination du phénylacétylène avec des anilines catalysées par des complexes d'or (I)-carbènes N-hétérocycliques et d'imidazole-2-thiones*

Le groupe de Rajaraman et Ghosh [146] ont également employé d'autres complexes d'or(I)-*N*-hétérocycliques pour la même réaction, comme le chlorure d'or [1,3-diméthylimidazol-2-ylidène] **C32** (figure 14).

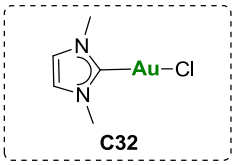


Figure 14 : *Complexe de chlorure d'or [1,3-diméthylimidazol-2-ylidène]**C32***

Des amines chirales **3.44** ont été obtenues par le groupe de Beller [147] en 2012 par hydroamination d'arylacétylènes **1.44** avec des amines primaires aromatiques comme la *p*-anisidine **2.44**. Plusieurs métaux ont étés testés pour cette réaction comme le zinc, le ruthénium, le platine et aussi l'or et le fer tels

[146] M. Katari, M. N. Rao, G. Rajaraman, P. Ghosh, *Inorg.Chem.*, **2012**, *51*, 5593.
[147] S. Fleischer, S. Wermeister, S. Zhou, K. Junge, M. Beller, *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 9005.

que les deux complexes d'or(I) **C33** et **C34** et le complexe de fer de Knölker **C35**,[148] en présence d'acides de Brønsted chiraux. Pour ceci, différents acides de Brønsted ont été testés, comme les composés **A1-7** (figure 15).

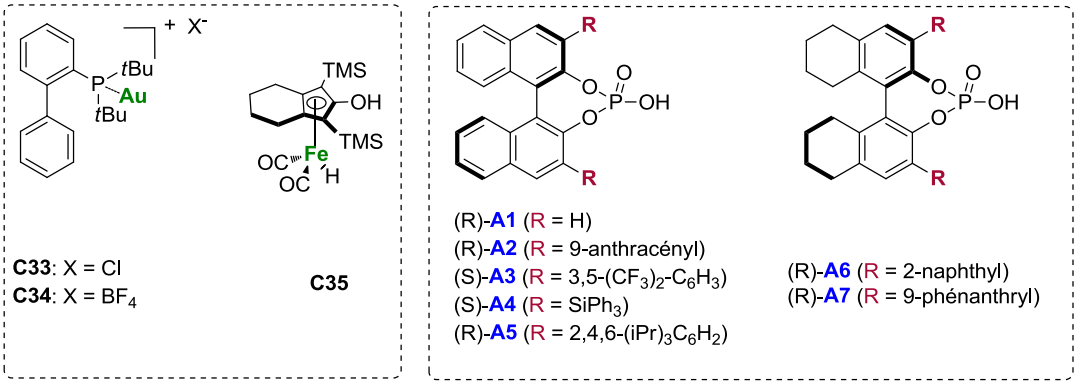


Figure 15: *Complexes d'Au(I)* ***C32-33****, complexe de fer de Knölker* ***C34*** *et les acides de Brønsted* ***A1-7*** *tentés dans cette réaction*

La combinaison des complexes d'or **C33** ou **C34** avec le complexe de Knölker (complexe de fer) **C35** semble être un système efficace pour réaliser une séquence hydroamination réductrice/hydrogénation afin de permettre la formation énantiosélective des amines chirales **3.44** avec de bons rendements et des rapports d'excès énantiomériques **ee** variant 67 à 94%.

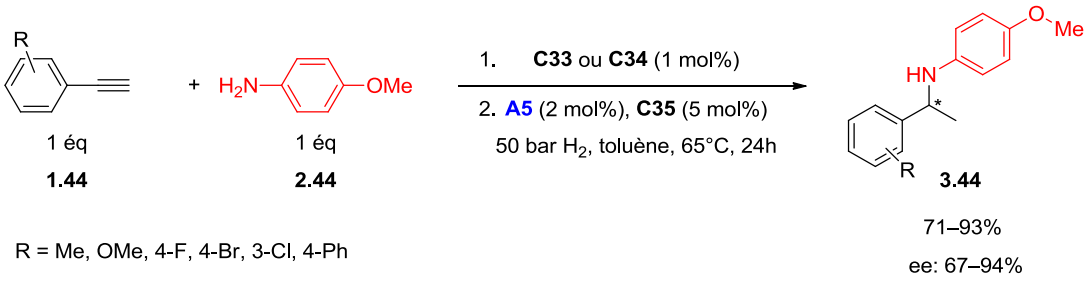


Schéma 36 *: Séquence hydroamination réductrice/hydrogénation à partir d'arylacétylènes et de la p-anisidine*

Par la suite, une double hydroamination à partir d'arylacétylènes **1.45** et de différentes benzène-1,2-diamines **2.45** a été décrite par les groupes de Liu et Xu en 2012 [149] en employant le complexe d'or(I) **C36** pour permettre l'accès aux benzodiazépines **4.45** avec des rendements compris entre 46 et 97%. Ces

[148] a)H. J. Knölker, E. Baum, J. Heber, *Tetrahedron. Lett.*, **1995, 36**, 7647; b) H. J. Knölker, E. Baum, H. Goesmann, R. Klauss, *Angew. Chem.* int. ed., **1999**, *111*, 2196.
[149] Qian, Y. Liu, J. Cui, Z. Xu, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 4484.

derniers sont obtenus à la suite de l'addition intramoléculaire de l'énamine sur l'imine du composé **3.45** (Schéma 37).

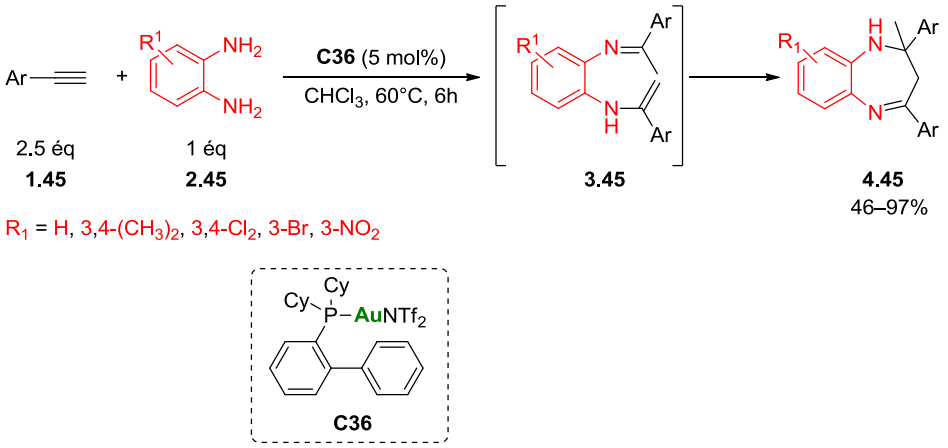


Schéma 37**: Hydroamination intermoléculaire d'arylacétylènes par différentes benzène-1,2-diamines en employant le complexe d'or **C36

En 2013, le groupe de Gong, [150] a employé des acides de Brønsted avec des complexes d'Au(I) de type carbène-*N*-hétérocyclique **C37** pour réaliser une séquence hydroamination/réduction de l'aminoalcyne **1.46** (où l'amine est tertiaire) avec des anilines **2.46** (schéma 38).

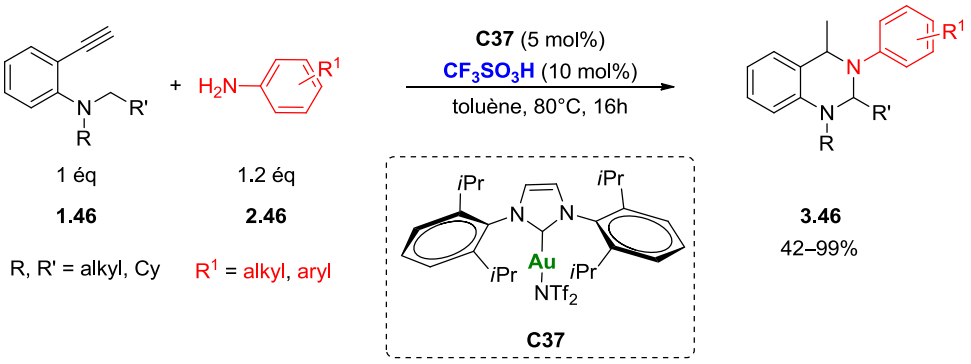


***Schéma 38**: Séquence hydroamination/réaction rédox catalysée à l'or en présence de CF_3SO_3H*

La même année, le groupe de Bertrand [151] a également développé la synthèse de nouveaux complexes d'or de type carbènes, tel que le complexe **L1.AuCl**, permettant de catalyser la réaction d'hydroamination des alcynes aliphatiques ou aromatiques terminaux **1.47** avec l'hydrazine **2.47** en présence de $KB_{Ar}{}^{F}{}_{4}$ dans

[150] Y. P. He, H. Wu, D. F. Chen, J. Yu, L. Z. Gong, *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19*, 5232.
[151] M. J. López-Gómez, D. Martin, G. Bertrand, *Chem. Commun.*, **2013**, *49*, 4483.

le benzène à température ambiante. Ce système catalytique a mené à la formation d'énamines issues de l'addition d'orientation Markovnikov **3.47**.

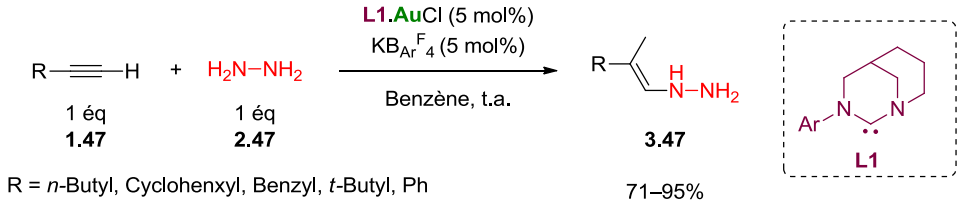


***Schéma 39**: Hydroamination d'alcynes terminaux avec l'hydrazine en présence d'un complexe d'or*

En 2014, d'autres complexes d'Au(I) de type carbène-*N*-hétérocyclique ont été employés par le groupe de Luo [152] pour réaliser une séquence hydroamination/cyclisation à partir d'arylacétylène **1.48** et des amines *N*-méthyl-*o*-phénylènediamine **2.48** en employant 5 mol% du complexe SIMesAuCl ($C_{21}H_{26}N_2AuCl$) **C38** combiné avec 10 mol% d'AgOTf. Ceci a mené à la formation de benzodiazépines **3.48** qui possèdent des propriétés biologiques et pharmaceutiques très intéressantes (schéma 40).

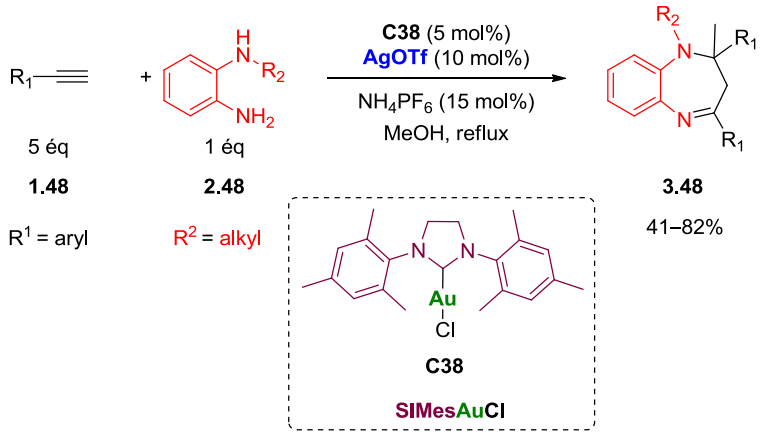


Schéma 40:** Séquence hydroamination/cyclisation pour la formation de benzo[b][1,4]diazépines **3.48

Plus récemment, en 2015, l'équipe de Dudding [153] s'est intéressée à l'hydroamination d'arylacétylènes **1.49** avec des anilines **2.49** pour former des imines issues de l'addition d'orientation de type Markovnikov **3.49** en utilisant un système catalytique formé par 0.2 mol% de l'acide de Brønsted **C39**, permettant d'activer le complexe d'Au(I) **C40,** qui par la suite sert à catalyser la réaction (schéma 41)**.**

---

[152] P. Guo, X. Zeng, S. Chen, M. Luo, *J. Org. Chem.*, **2014**, *751*, 438.
[153] R. Mirabdolbaghi, T. Dudding, *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 1930.

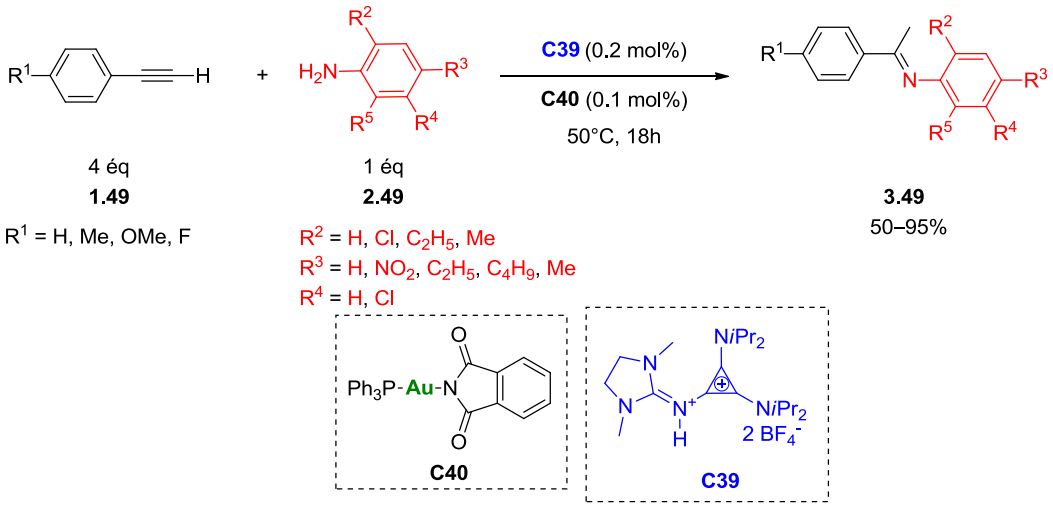


Schéma 41 : *Hydroamination d'arylacétylènes avec des anilines en présence de* ***C39*** *et d'un complexe d'or (I)* ***C40***

❖ *Hydroamination d'alcynes internes catalysée par des complexes d'or*

L'or a également été employé pour catalyser les réactions d'hydroamination d'alcynes internes. Différents systèmes catalytiques décrits dans la littérature sont efficaces pour catalyser les réactions d'alcynes terminaux aussi bien que d'alcynes internes avec différentes amines. En 2003, Le groupe de Tanaka a développé un système catalytique qui permet de catalyser les réactions d'alcynes terminaux [56] et aussi d'alcynes internes comme le 4-octyne **1.50** avec des anilines **2.50** (schéma 42).

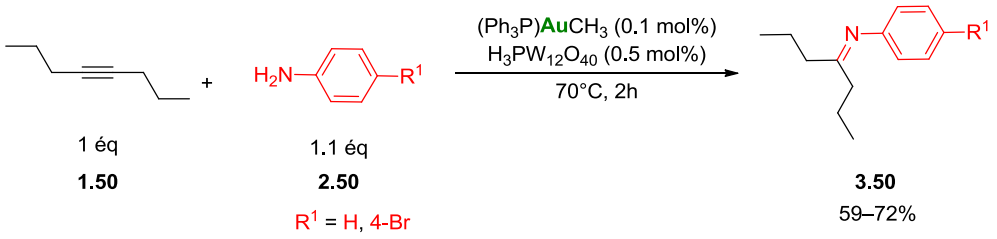


Schéma 42*: Hydroamination d'alcynes internes décrite par le groupe de Tanaka*

En 2008, Bertrand [128] a utilisé son système catalytique basé sur des complexes cationiques d'or décrit précédemment **C17** (schéma 28) pour l'hydroamination d'alcynes terminaux comme le 4-méthyl-phénylacétylène avec l'ammoniac pour élargir l'étendue de la réaction afin de pouvoir employer des alcynes aromatiques et aliphatiques internes **1.51**, comme le diphénylacétylène et 3-hexyne, en présence de 3 à 6 équivalents d'ammoniac dissous dans le toluène **2.51** en chauffant à 165°C (schéma 43).

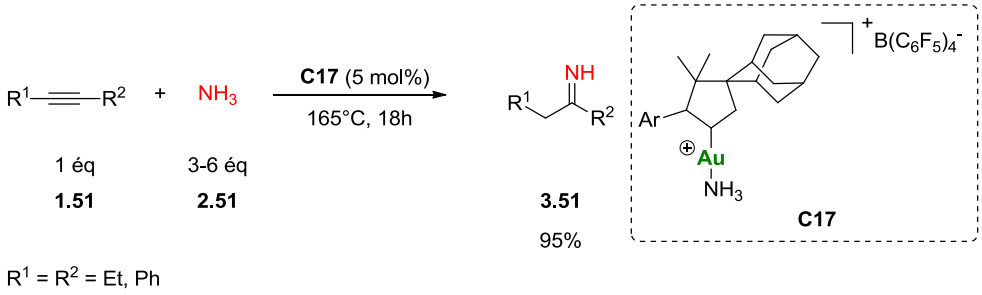


Schéma 43 *: Hydroamination d'alcynes aromatiques et aliphatiques internes avec l'ammoniac par catalyse à l'or*

Par la suite, le groupe de Shi [154] a employé le complexe de type triazole-Au(I) **C41** en présence de 2% de l'acide phosphotungstique ($H_3PO_4.12WO_3$) pour catalyser l'hydroamination d'alcynes internes aromatiques ou aliphatiques **1.52** avec des anilines **2.52**. Cette réaction a conduit aux amines secondaires **3.52** issues de l'addition d'orientation de type Markovnikov avec d'excellents rendements après réduction (schéma 44).

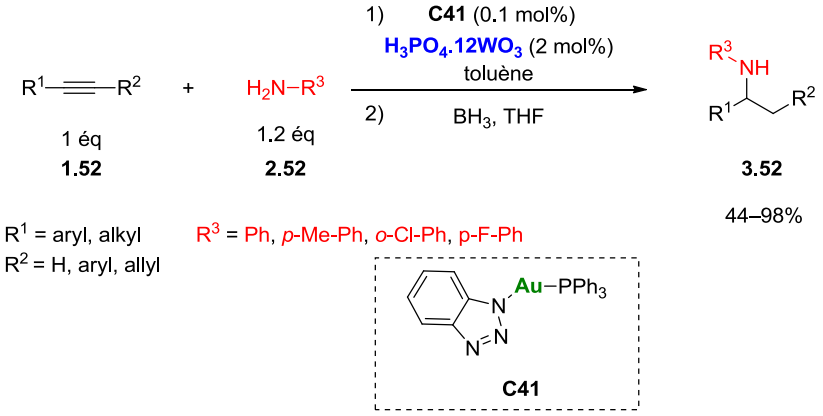


Schéma 44: *Formation d'amines à la suite d'une séquence hydroamination/réduction*

Corma [129] en 2009 a également découvert un système catalytique capable de catalyser la réaction d'hydroamination à partir d'alcynes terminaux et internes **1.53** avec des amines primaires **2.53**, en employant des complexes d'Au(I) comme ($AuSPhosNTf_2$ **C18** et $AuPPh_3NTf_2$ **C19,** page 28) pour mener à la formation d'imines **3.53** dans des mélanges d'isomères *E:Z* avec des rapports variant de 50:50 à 90:10(schéma 45).

---

[154] H. Duan, S. Sengupta, J. L. Peterson, N. G. Akhmedov, X. Shi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131*, 12100.

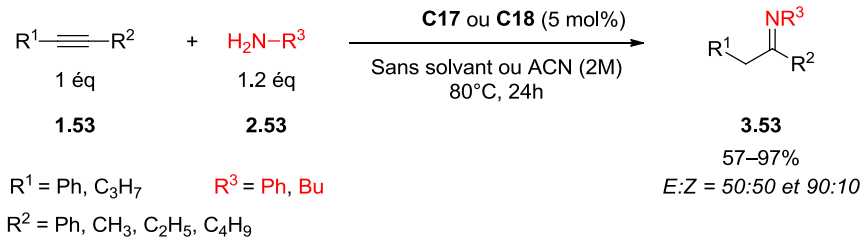


Schéma 45: *Hydroamination d'alcynes internes avec des amines primaires par catalyse à l'or*

En 2010, une double hydroamination d'alcynes internes portant des groupes carboxyliques **1.54** avec des diamines **2.54** a été développée par le groupe de Patil [155] en utilisant le complexe d'or $Ph_3PAuOTf$ (OTf : CF_3SO_3) afin de synthétiser des dihydrobenzimidazoles et des tétrahydroquinazolines **3.54** fusionnées avec de bons rendements et d'excellentes diastéréo-/régioséléctivités (schéma 46).

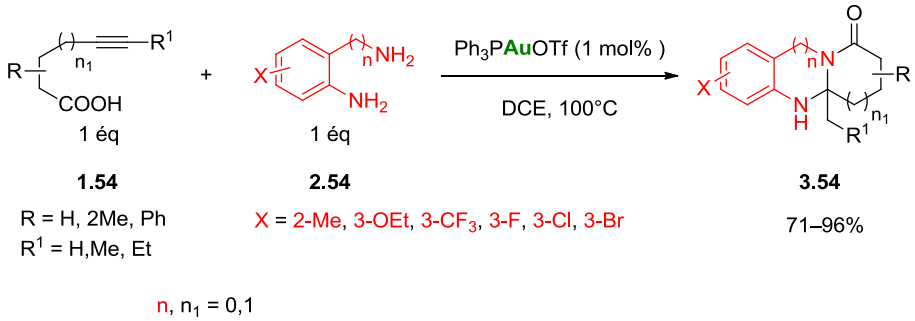


Schéma 46: *Formation de dihydrobenzimidazoles et de tétrahydroquinazolines fusionnées*

Au cours de la même année, le groupe de Stradiotto [156] a décrit l'hydroamination d'alcynes aromatiques internes, comme le diphénylacétylène **1.55**, avec des amines secondaires aliphatiques cycliques **2.55** catalysée par la combinaison de deux métaux (Au/Ag) en présence de ligands azotés et phosphorés tels que le ligand **L2** (schéma 47). Cette méthode permet la formation régioséléctive et stéréosélective d'*E*-énamines **3.55** issues de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov avec de très bons rendements (72-93%).

---

[155] N. T. Patil, A. K. Mutyala, P. G. V. V. Lakshmi, B. Gajula, B. Sridhar, G. R. P.ottireddygari, T. P. Rao, *J. Org. Chem*. **2010**, *75*, 5963.
[156] K. D. Hesp, M. Stradiotto, *J. Am. Chem. Soc*., **2010**, *132*, 18026.

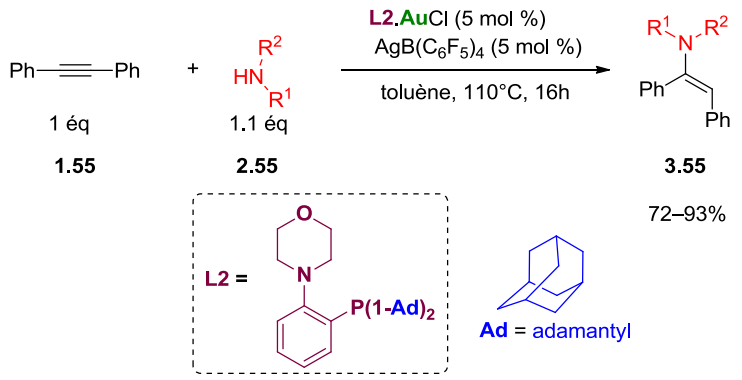


Schéma 47: *Hydroamination d'alcynes internes avec des amines secondaires développée par Stradiotto*

Par la suite, une nouvelle méthode a été décrite par le groupe d'Emrullaholğu et Buran [157] pour la synthèse de 2-aminopyrroles **3.56–4.56** par de la cyclisation de 4-pentyne-nitriles **1.56** en présence d'amines primaires aromatiques ou aliphatiques **2.56**. Le perchlorate de zinc ($Zn(ClO_2)_2$) sert à améliorer le caractère électrophile du nitrile pour faciliter l'addition de l'amine, qui par la suite va permettre la fermeture du cycle en s'additionnant sur la triple liaison déjà activée par la présence du sel d'or PPh_3AuCl (schéma 48).

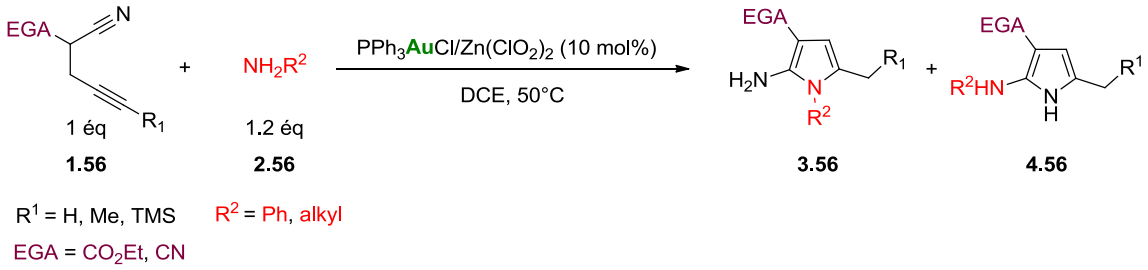


Schéma 48: *Séquence inter/intramoléculaire d'hydroamination de 4-pentyne-nitrile catalysée par l'Au(I)/Zn(II)*

Il est également possible de trouver des exemples d'application de ces réactions d'hydroamination pour la synthèse des dérivés d'imidazoles. En 2012, le groupe de Wu [158] a découvert une nouvelle méthode simple et efficace pour la synthèse de 2-fluoroalkyl imidazoles **3.57** et ses dérivés à partir de chlorures d'imidoyle **1.57** et d'amines propargyliques **2.57** en employant 5 mol% de Ph_3PAuCl et 10 mol% d'$AgBF_4$ en chauffant à 60°C dans l'acétonitrile (schéma 49).

---

[157] A. S. Demir, M. Emrullahoğlu, K. Buran, *Chem. Commun.*, **2010**, *46*, 8032.
[158] S. Li, Z. Li, Y. Yuan, D. Peng, Y. Li, L. Zhang, Y. Wu, *Org. Lett.*, **2014**, *14*, 1130.

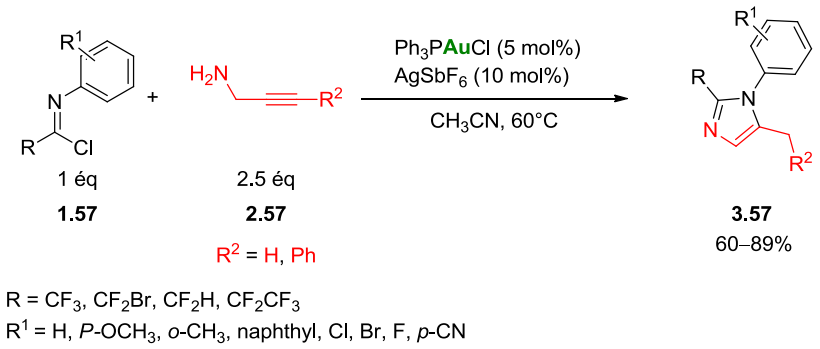


Schéma 49 *: Formation de dérivés d'imidazole par catalyse à l'or*

L'hydroamination intermoléculaire d'alcynes peut également servir pour la synthèse d'autres composés naturels, comme le pyrrole et ses dérivés. Le pyrrole est un composé hétérocyclique simple et fondamental de la classe des métalloles, constitué d'un cycle aromatique de 5 atomes dont un atome d'azote. Il entre dans la structure des porphyrines telles que l'hème, des chlorines comme la chlorophylle et du noyau corrine de la vitamine B12. Il présente une unité structurelle de nombreuses substances naturelles [159] et pharmaceutiques.[160] En 2015, les groupes de Li et Liu [161] ont décrit la synthèse du pyrrole polysubstitués **3.58** à partir d'une cascade hydroamination/cylisation en partant d'alcynes aromatiques internes **1.58** et d'α-amino-cétones **2.58** en employant 5 mol% d'un complexe d'or tel que le catalyseur d'Echavarren **C42**, encombré par des ligands biarylphosphines (schéma 50).

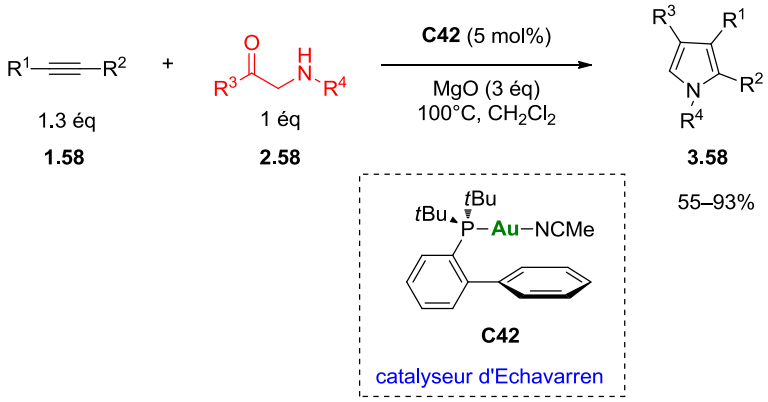


Schéma 50 *: Utilisation du catalyseur d'Echavarren pour l'hydroaminationintermoléculaire d'alcynes*

---

[159] (a) A. Fürstner, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2003**, *42*, 3582. (b) I. S. Young, P. D. Thornton, A. Thompson, *Nat. Prod. Rep.*, **2010**, *27*, 1801.
[160] (a) M. Biava, G. C. Porretta, G. Poce, A. De Logu, M. Saddi, R. Meleddu, F. Manetti, E. De Rossi, M. Botta, *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 3644. (b) M. Artico, R. Di Santo, R. Costi, S. Massa, A. Retico, M. Artico, G. Apuzzo, G. Simonetti, V. Strippoli, *J. Med. Chem.*, **1995**, *38*, 4223.
[161] X . Li, M. Chen, X. Xie, N. Sun, S. Li, Y. Liu, *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 2984.

Une catalyse énantioselective hydroamination-hydroarylation d'alcynes a été décrite par le groupe de Patil [162] en 2015 en employant un système binaire Au(I)/acide chiral de Brønsted, tel que le complexe (R_3P)AuMe **C43** et l'acide phosphorique (S)-3,3'-bis (2,4,6-triisopropylphenylphenyl)-1,1'-binaphtyle-2,2-diyle hydrogénophosphate **A5** pour catalyser la réaction d'hydroamination d'alcynes internes aliphatiques portant un groupement hydroxyle dans leur position terminale **1.59** avec des anilines substituées par des groupements pyrroles dans leur position *ortho* **2.59**. Ce système a conduit à la formation énantioselective de pyroles aza-hétérocycliques portant un centre asymétrique **3.59** (schéma 51).

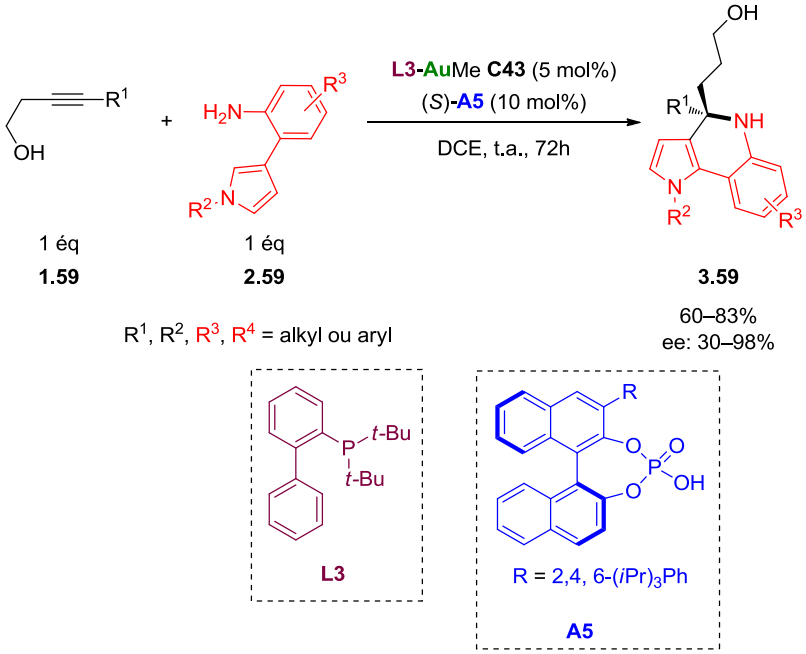


Schéma 51 : *Catalyse énantiosélective hydroamination-hydroarylation en présence d'un catalyseur d'or*

❖ <u>*Cuivre*</u>

Le cuivre est parmi les rares métaux qui existent à l'état natif, ce qui explique probablement qu'il fut le premier métal utilisé par l'homme. À très faible dose, c'est un oligo-élément indispensable à la vie. Il est notamment nécessaire à la formation de l'hémoglobine et remplace même le fer pour le transport de l'oxygène chez une espèce d'arthropode, le limule, dont le sang est bleu. Chez l'homme et les mammifères, régulés par le foie, le cuivre intervient dans la fonction immunitaire (démontré chez le rat) et contre le stress oxydatif. Par contre, à des doses plus élevées et sous ses formes oxydées (vert-de-gris, oxyde cuivreux), c'est un puissant poison pour l'homme, comme à des doses parfois infimes pour de

[162] V. S. Shinde, M. V. Mane, K. Vaka, A. Mallick, N. T. Patil, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 975.

nombreux organismes (algues, mousses, microorganismes marins, champignons microscopiques). Les cas d'intoxications aiguës par voie orale sont rares et généralement dus à des contaminations de boissons ou à des ingestions accidentelles ou volontaires (suicides) de grandes quantités (de 0,4 à 100 g de cuivre) de sels de cuivre.[163]

De nos jours, le cuivre joue un rôle majeur pour diverses applications. Il est rarement utilisé pur, sauf pour les conducteurs, mais largement utilisé sous forme d'alliages, comme le laiton (Cu-Zn) et le bronze (Cu-Sn).

Le cuivre est très utilisé en chimie organométallique.[164] Il participe à la création de nouveaux procédés qui conduisent à la synthèse de produits naturels et/ou biologiquement actifs.[165,166] Différentes réactions de couplage ont utilisé le cuivre comme catalyseur.[167] Parmi ceux les plus connus, on retrouve les couplages d'Ullmann,[166,168] de Glaser,[169] de Cadiot-Chodkiewicz [170] et de Sonogashira.[168]

Dans cette partie nous nous intéressons spécifiquement à l'utilisation de cuivre dans la réaction d'hydroamination intermoléculaire d'alcynes.

Les premiers travaux décrits par le groupe de Halligudi,[171,172] sont des systèmes catalytiques de nature hétérogène pour l'addition régiosélective d'anilines **2.60** sur des arylacétylènes **1.60** en employant le système catalytique hétérogène suivant : Cu-K-10, où K-10 est un minéral (Montmorillonite). Plus tard,[173] ce même groupe a élargi l'étendue de la réaction pour employer aussi des alcynes aliphatiques comme le 1-heptyne en utilisant le système hétérogène de type CuAISBA-15, où AISBA est une zéolite (Schéma 52).

---

[163] H. K. Chuttani, T.S. Gupta, S. Gulati, *Am. J. Med.*, **1965**, *39*, 849.
[164] A.Casitas, X. Ribas, dans *Copper-Mediated Cross-Coupling Reactions*, G.Evano, N. Blanchard, Eds.; John Wiley & Sons: Hoboken, **2014**, Chapitre 7, pp. 263–280.

[165] K. Okano, H. Tokuyama, T. Fukuyama, *Chem. Commun*., **2014**, *50*, 13650.
[166] G. Evano, N. Blanchard, M. Toumi, *Chem. Rev.*, **2008**, *108*, 3054.
[167] K. Hirano, M. Miura, *Chem. Lett.*, **2015**, *44*, 868.
[168] (a) J. Bao, G. K. Tranmer, *Chem. Commun*, **2015**, *51*, 3037. (b) F. Monnier, M. Taillefer, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48*, 6954.
[169] (a) K. S. Sindhu, G. Anilkumar, *RSC. Adv*., **2014**, *14*, 27867. (b) G. Evano, N. Blanchard, *Copper-Mediated: Cross-Coupling Reactions*, Wiley, **2013**.
[170] K. S. Smidhu, A. P. Thankachan, P. S. Sajitha, G. Anilkumar, *Org. Biomol. Chem.*, **2015**, *13*, 6891.
[171] T. Joseph, G. V. Shanbhag, S. B. Halligudi, *J. Mol. Catal*., **2005**, *236*, 139.
[172] G. V. Shanbhag, S. M. Kumbar, T. Joseph, S. B. Halligudi, *Tetrahedron. Lett.*, **2006**, *47*, 141.
[173] G. V. Shanbhag, T. Joseph, S. B. Halligudi, *J. Catal*., **2007**, *250*, 274.

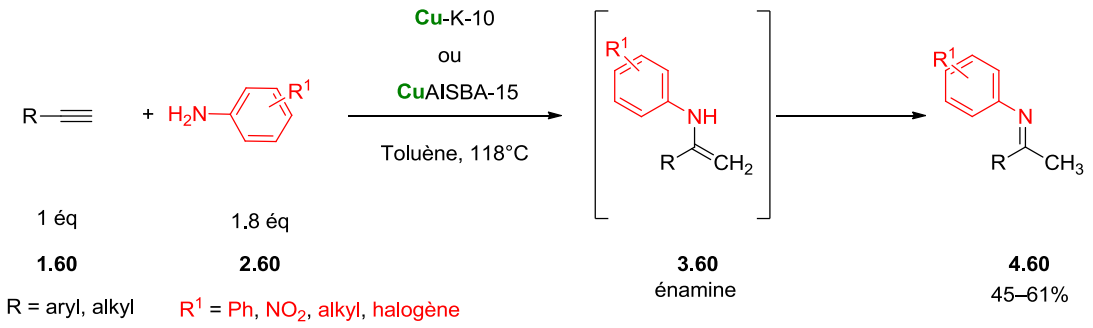


***Schéma 52**: Hydroamination d'arylacétylènes catalysée par un système hétérogène à base de cuivre*

En 2009, Lingaiah [174] a décrit l'hydroamination intermoléculaire d'alcynes terminaux tel que le phénylacétylène **1.61** catalysée par le complexe de cuivre Cu-TPA (TPA = acide phosphotungstique de formule chimique $H_3PW_{12}O_{40}$). Différentes anilines primaires **2.61** ont étés employées dans cette réaction pour conduire aux imines **3.61** avec des rendements compris entre 83 et 97% (Schéma 53). Des rendements modérés de 45 et 55% ont été observés respectivement dans le cas de 1-hexyne et 1-heptyne avec l'aniline.

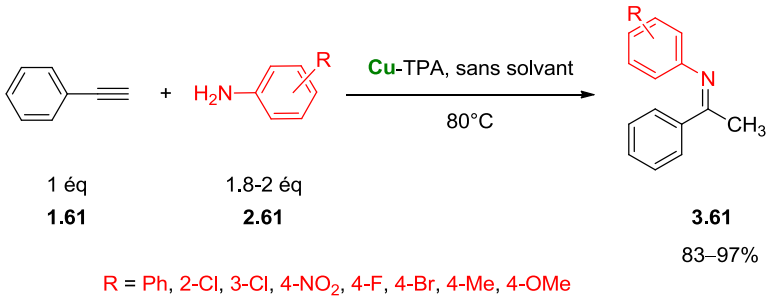


***Schéma 53**: Hydroamination du phénylacétylène avec des anilines primaires catalysée par le complexe Cu-TPA*

La cinétique et le rendement de cette réaction dépendent de la nature du groupement R de l'aniline. La réaction est plus rapide et efficace quand ce groupement R est un groupement électroattracteur (NO_2, CF_3).

Au cours de la même année, le groupe de Jiang et Li [175] a développé une méthode permettant la formation de propargylamines **4.62** par hydroamination régiosélective d'alcynes aromatiques terminaux **1.62** avec des amines secondaires **2.62** en présence de 5% de CuBr dans le toluène (schéma 54). Le

---

[174] N. Pasha, N. S. Babu, K. T. V. Rao, P. S. S. Prasad, N. Lingaiah, *Tetrahedron. Lett.*, **2009**, *50*, 239.
[175] L. Zhou, D. S. Bohle, H.F. Jiang, C. J. Li, *Synlett*, **2009**, *6*, 937.

mécanisme proposé pour cette réaction montre que l'énamine issue de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov **3.62** est l'intermédiaire responsable de la réaction.

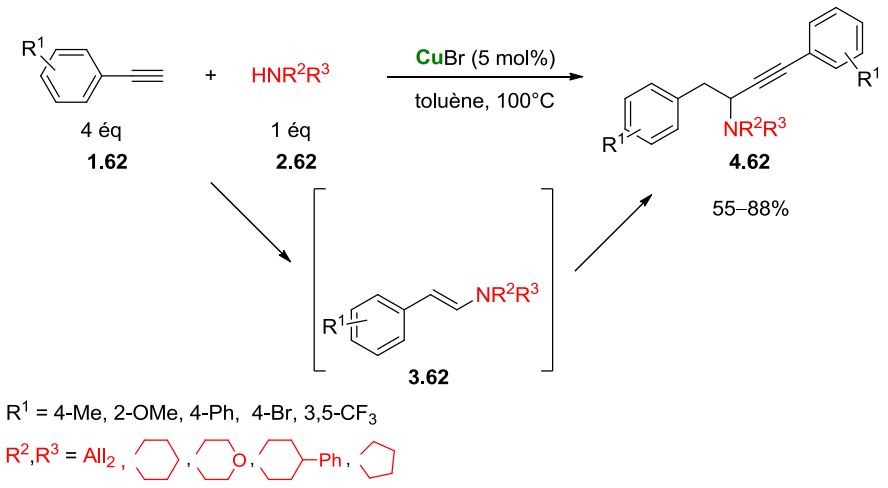


Schéma 54: *Formation de propargylamines par hydroamination d'alcynes terminaux catalysée au cuivre*

Hartwig [60] en 2011, a été le premier à employer CuCl pour catalyser la réaction d'hydroamination d'alcynes aromatiques et aliphatiques terminaux **1.63** avec des dérivés des anilines **2.63**. Par la suite, il a réduit les imines formées **3.63** en amines **4.63** en employant le réducteur doux $NaBH_3CN$ (Schéma 55).

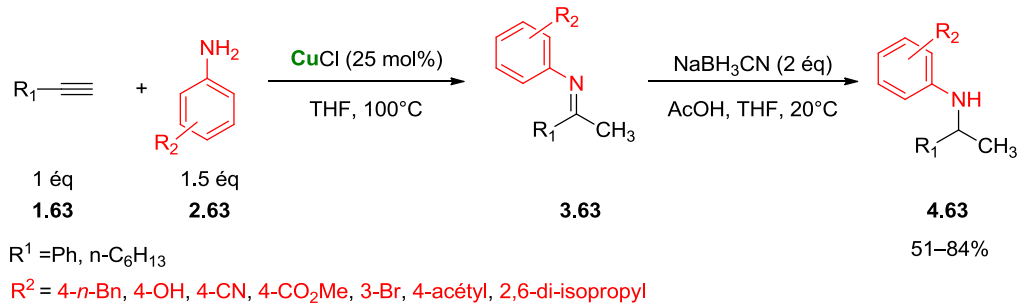


Schéma 55: *Hydroamination d'alcynes terminaux avec des dérivés de l'aniline catalysée par CuCl*

En 2012, le groupe de Verma [176] a montré que l'utilisation de CuI, en présence de la base *tert*-butanolate de potassium (*t*-BuOK) et le ligand 1*H*-benzotriazole-1-méthanol **L4** (Schéma 24) est capable de catalyser l'addition régiosélective de l'indole et quelques-uns de ses dérivés **2.64** sur le 2-bromoarylacétylènes **1.64** afin de former les indolo- et les pyrolo[2,1-a]isoquinolines (si X = C) ou naphthyridines (si X = N) **3.64** (schéma 56), ces derniers possèdent une place très importante dans la

[176] A. K. Verma, R. R. Jha, R. Chaudhary, R. K. Tiwari, K. S. K. Reddy, A. Danodia, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 819.

chimie médicinale. Ces composés sont obtenus à la suite d'une cyclisation intramoléculaire *in situ* de l'énamine formée sur le carbone porteur du brome.

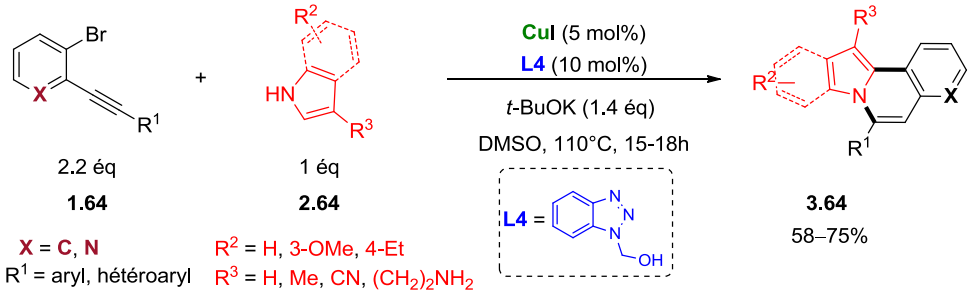


***Schéma 56**: Hydroamination de 2-bromoarylacétylènes avec des indoles catalysée par CuI*

Les sels de cuivres ont été aussi utilisés pour catalyser des réactions d'hydroamination à partir de diynes. En 2010, Hua [177] a montré que le chlorure de cuivre (CuCl) est un excellent catalyseur qui permet la cycloaddition de composés 1,3-diynes tels que les 1,4-diphényl-1,3-diynes **1.65** avec des dérivés d'anilines **2.65** dans des conditions très douces (Schéma 57). Cette réaction conduit à la formation de pyrroles 1,2,5-trisubstitués **3.65** avec des rendements compris entre 72 et 99%.

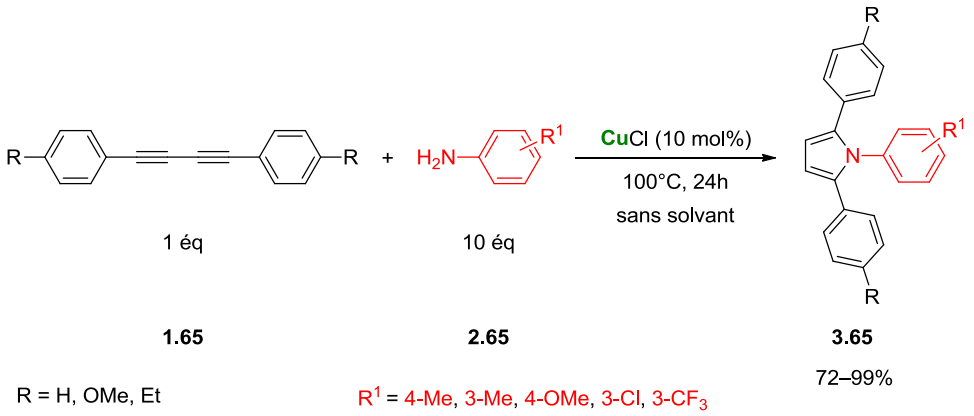


***Schéma 57** : Hydroamination de 1,3-diynes catalysée au cuivre CuCl*

En 2011, le groupe de Kundu [178] a également décrit l'hydroamination régiosélective de 1,3-diynes **1.66** avec des indoles, des imidazoles et des pyrroles **2.66** en employant le système catalytique CuI/1,10-phénantroline, en présence de Cs_2CO_3. Ceci a mené à la formation d'un mélange d'isomères *Z/E* de *N*-alcénalcynes **3.66** avec une sélectivité pour l'isomère *Z* de façon préférentielle (Schéma 58).

---

[177] Q. Zheng, R. Hua, *Tetrahedron Lett.*, **2010**, *51*, 4512.
[178] S. Gupta, P. K. Agarwal, M. Saifuddin, B. Kundu, *Tetrahedron. Lett.*, **2011**, *52*, 5752.

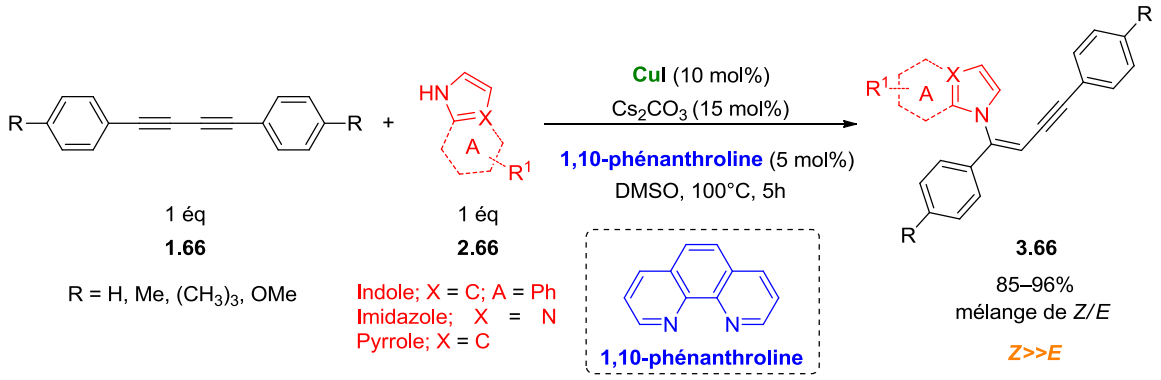


Schéma 58 *: Hydroamination de 1,3-diynes catalysée par CuI*

D'autres systèmes catalytiques au cuivre ont été aussi utilisés pour catalyser l'hydroamination intermoléculaire d'alcynes contenant d'autres groupements fonctionnels comme des aldéhydes. Le groupe d'Ohno et Fujii [179] a développé une nouvelle méthode qui permet la synthèse directe de pyrimidines très condensées **3.67** à partir de 2-alcynylbenzaldéhydes **1.67** en présence d'une diamine telle que la 1,8-naphthalènediamine **2.67**, en employant 10 mol% de CuI dans le 1,4-dioxane sous atmosphère d'oxygène O_2 (Schéma 59).

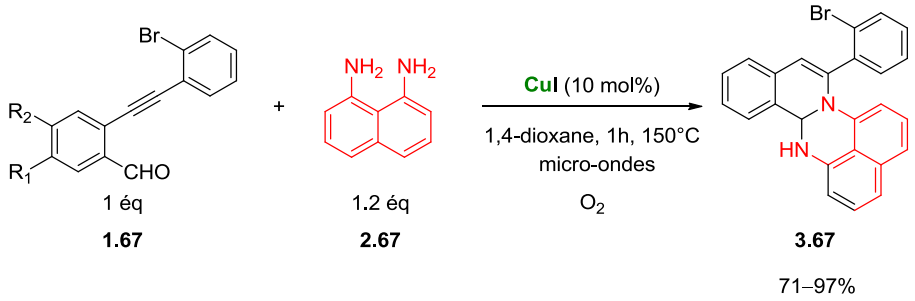


Schéma 59 : *Hydroamination de 2-alcynylbenzaldéhydes en présence le 1,8-naphthalènediamine catalysée par CuI*

En 2012, le groupe de Chiba [180] a créé une nouvelle méthodologie qui conduit à la formation de 4-bromoisoquinolones **3.68** à partir de 2-alcynylbenzaldéhydes **1.68** et d'amines primaires **2.68**, en utilisant le CuBr, qui possède des rôles multiples dans cette réaction, en présence de l'additif SiO_2 dans un mélange de solvants benzène-pyridine sous atmosphère d'oxygène O_2 (Schéma 60).

---

[179] Y. Tokimizu, Y. Ohta, H. Chiba, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 5168.
[180] P. C. Too, S. Chiba, *Chem.Commun.*, **2012**, *48*, 7634.

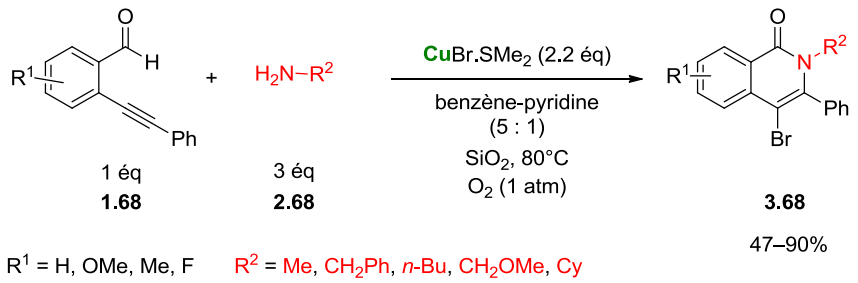


***Schéma 60** : Hydroamination de 2-alcynylbenzaldéhydes en présence d'amines primaires catalysée par CuBr*

Le CuBr a joué dans cette réaction le rôle de promoteur pour la formation de la liaison C-N et d'oxydant pour la formation de la liaison C=O. Le schéma 61 montre que la présence de SiO_2 permet d'établir un équilibre entre l'hémiaminal I et l'aldimine III, ce qui favorise la formation de l'intermédiaire II, menant par la suite à l'obtention de 4-bromoisoquinolones **3.68** avec de bons rendements à la suite d'une oxydation de la fonction hydroxyle.[181]

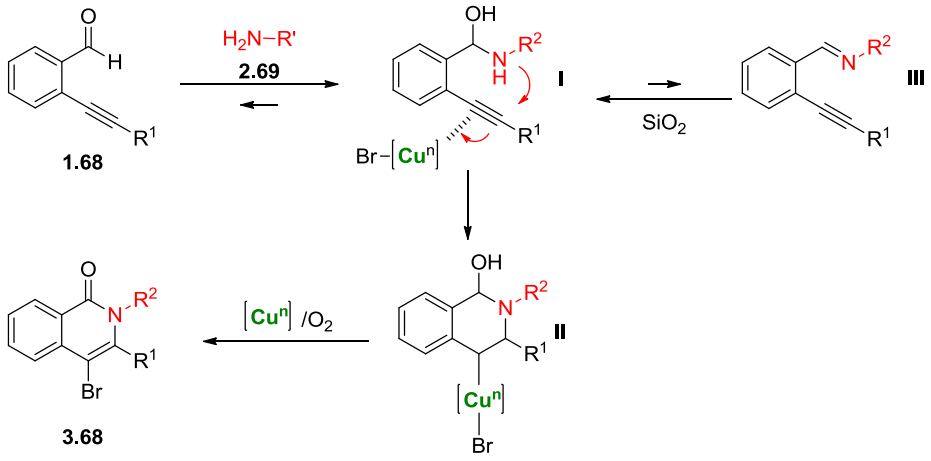


***Schéma 61:** Mécanisme proposé pour l'hydroamination de 2-alcynylbenzaldéhydes catalysée par CuBr*

L'hydroamination intermoléculaire d'alcynes est également faisable à partir de malonates de propargyle **1.69** et d'imines protégées comme le groupement *ρ*-toluènesulfonyl **2.69**. En 2009, le groupe de Dixon et Xu [182] a créé une combinaison compatible entre la base *tert*-butanolate de potassium et le complexe de benzène de CuOTf pour former des 2-méthylènepyrrolidines **3.69** (Schéma 62).

---

[181] La pyridine pourrait à la fois jouer les rôles de bases et de ligand pour les espèces de cuivre dans la présente formation de 4-bromoisoquinoléine.
[182] H. F. Wang, T. Yang, P. F. Xu, D. J. Dixon, *Chem. Commun.*, **2009**, 3916.

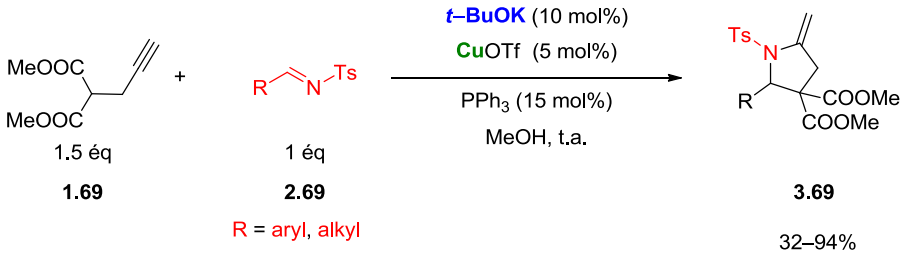


***Schéma 62** : Hydroamination de malonates de propargyle avec des imines protégées catalysée par CuOTf*

Le mécanisme proposé pour cette réaction commence par la formation de l'adduit de Mannich **4.69** sous catalyse basique. Par la suite, une cyclisation se produit grâce à l'acide de type sulfonamide et l'alcyne sous catalyse au cuivre pour donner l'espèce vinylique de cuivre **5.69**, qui est ensuite soumise à une protodémétallation dans le solvant méthanolique pour obtenir le produit 2-méthylène-pyrrolidine **3.69** (Schéma 63).

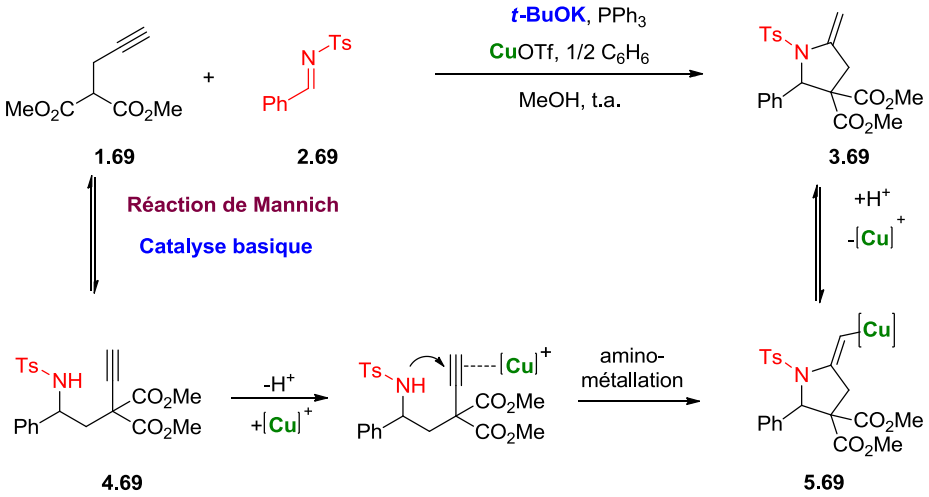


***Schéma 63 :** Mécanisme proposé pour l'hydroamination de malonates de propargyle avec des imines protégées catalysée par CuOTf*

❖ *Argent*

L'argent est l'un des métaux les plus anciennement connus. Il semble cependant que sa découverte soit postérieure à celle des deux autres métaux de la même famille chimique, soit l'or et le cuivre. Dès la première dynastie égyptienne, vers 3500 avant J.-C., sa rareté, son blanc très pur et son inaltérabilité le faisaient employer comme monnaie, sa valeur étant supérieure à celle de l'or.

La ductilité, la conductivité et la malléabilité sont les qualités physiques de l'argent de plus en plus sollicitées avec la miniaturisation de l'électronique. Ses principaux usages concernent l'électronique en

tant que conducteur (téléphones mobiles et ordinateurs), les usages bactéricides (purification d'eau, produits à usages médicaux, etc.), l'équipement chimique (car il résiste particulièrement bien à l'action des bases), des sels alcalins et de beaucoup d'acides minéraux, la fabrication de miroirs par évaporation thermique **Erreur ! Signet non défini.** et son rôle de catalyseur dans un certain nombre de réactions, dont la plus importante est la combustion du monoxyde de carbone.

Il existe différents sels d'argent dont le plus important est le nitrate, qui est utilisé pour la préparation de tous les autres sels. De plus, comme il est considéré comme étant un réactif important pour différentes réactions chimiques, comme par exemple la réaction de Tollens.[183]

On s'intéressera dans cette partie à l'utilisation d'argent en tant que catalyseur pour la réaction d'hydroamination intermoléculaire d'alcynes.

En 2005, le groupe de Li [57] a utilisé le sel de tétrafluoroborate d'argent ($AgBF_4$) en présence de l'acide tétrafluoroborique (HBF_4) pour catalyser l'hydroamination d'alcynes aromatiques terminaux comme le phénylacétylène et quelques-uns de ses dérivés **1.70** avec des anilines **2.70**. Ces conditions mènent à la formation de différentes dihydroquinolines poly-substituées **3.70** avec des rendements variant de 60 à 88% (schéma 64).

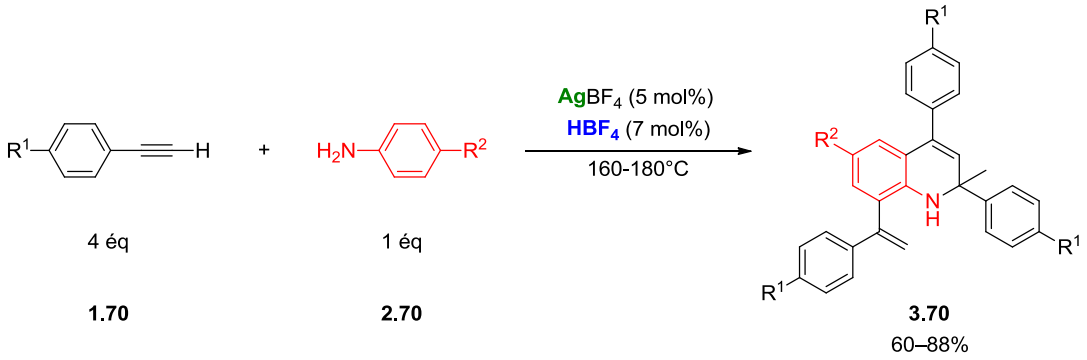


Schéma 64 : *Hydroamination d'alcynes aromatiques avec des anilines catalysée par $AgBF_4$*

Par la suite, en 2006 [184] un autre sel d'argent tel que bis(trifluorométhanesulfonyl)imide d'argent ($AgNTf_2$) a été appliqué en tant que catalyseur pour la réaction d'hydroamination d'alcynes riches en

[183] W. H. Brown, Christopher, S. Foote, B. L. Iverson, E. V. Anslyn, *Organic Chemistry 6th Edition*, PreMedia Global, **2010**, Chapitre 16, 616.

électrons, tels que les siloxy alcynes aromatiques ou aliphatiques **1.71**, avec des carbamates ou des amides secondaires cycliques **2.71**. L'addition de 1 mol% de ce sel d'argent dans le dichlorométhane pendant 30 minutes à 20°C conduit à l'obtention d'aminals silylés de cétènes correspondants **3.71** avec d'excellents rendements (schéma 65).

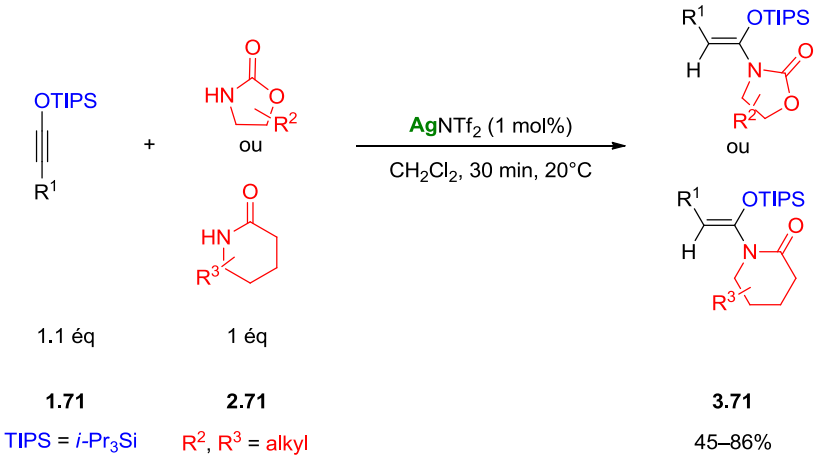


Schéma 65 : *Hydroamination d'alcynes riches en électrons avec des amides cycliques ou des carbamates catalysée par $AgNTf_2$*

Un mécanisme proposé (schéma 66) montre que cette réaction débute par une complexation réversible entre l'alcyne et le sel d'argent $AgNTf_2$ pour former le complexe **A**. Cette activation d'alcyne est suivie par une étape cinétiquement déterminante à la suite de l'addition du carbamate qui mène à la formation de l'intermédiaire **B**, ce qui peut expliquer la sélectivité *syn* de la réaction. Par la suite, la libération du proton de l'intermédiaire **C** et une protodémétallation du complexe **D** (argent-alcényle) conduit au composé désiré **3.71** avec une régénération du sel d'argent.

[184] J. San, S. A. Kozmin, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006,** *45*, 4991.

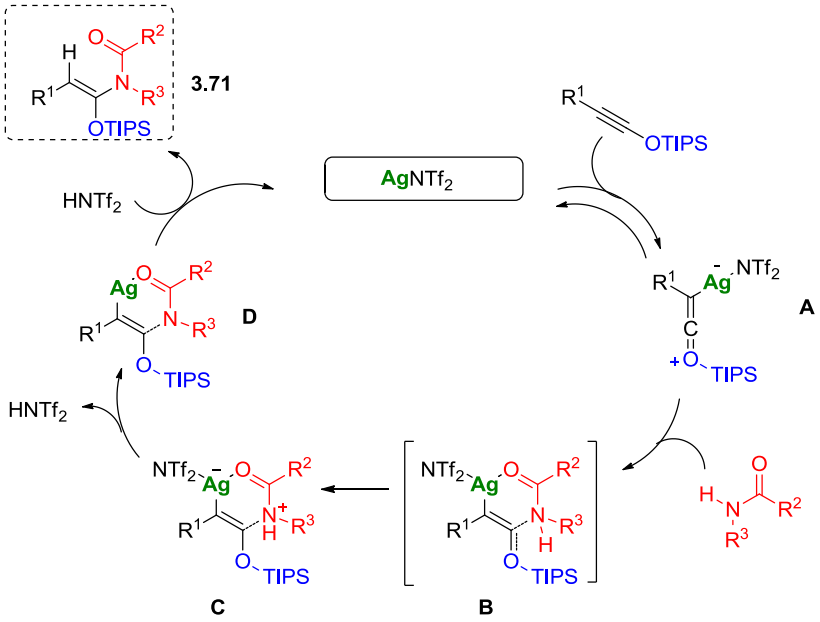


Schéma 66 : *Mécanisme proposé pour la réaction d'hydroamination des alcynes siloxy avec des carbamates catalysée par $AgNTf_2$*

En 2007, le groupe de Suryanarayama [185] a employé un système catalytique hétérogène composé par le sel d'argent de l'acide tungstophosphorique (AgTPA) pour développer la réaction d'hydroamination d'alcynes aromatiques terminaux ou des aliphatiques internes ou terminaux **1.72** avec des arylamines ou des alkylamines **2.72** pour former les imines **3.72** issues de l'addition de région d'orientation de type Markovnikov (schéma 67).

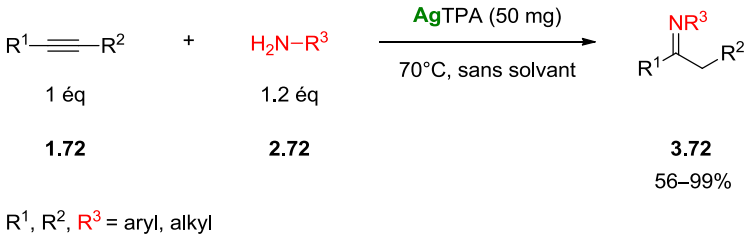


Schéma 67 : *Hydroamination d'alcynes avec des anilines catalysée par un système hétérogène à base d'AgTPA*

[185] N. Lingaiah, N. S. Babu, K. M. Reddy, P. S. S. Prasad, I. Suryanarayama, *Chem. Commun.*, **2007**, *3*, 278.

Plus tard, en 2012, le groupe de Zhu [186] a développé une nouvelle méthodologie en catalyse hétérogène pour réaliser l'hydroamination régiosélective à partir d'alcynes internes non symétriques **1.73** et d'anilines **2.73** en présence de 5 mol% d'$AgNTf_2$ dans le toluène à 40°C. Cette méthodologie mène à la formation des énamines d'isomérie *(Z)* **3.73** avec de bons à excellents rendements (schéma 68).

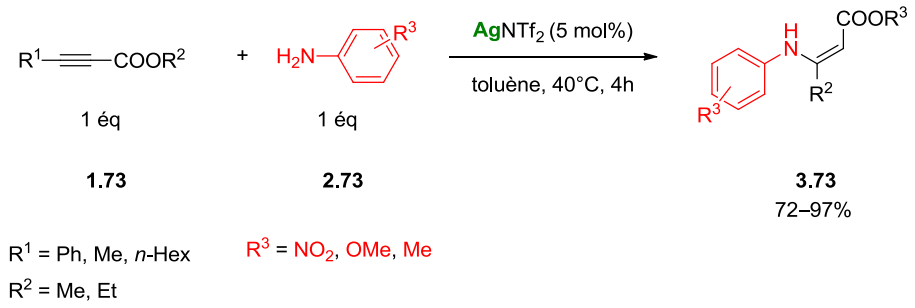


Schéma 68: *Hydroamination d'alcynes internes avec des anilines en présence d'$AgNTf_2$*

Un autre système catalytique hétérogène composé par Ag/CNTs (où CNTs = nanotube de carbone) a été décrit par le groupe de Cui.[187] Ce système hétérogène a permis de catalyser la réaction d'hydroamination régiosélective d'alcynes internes aliphatiques activés **1.74** par des groupements esters ou cétones avec des anilines **2.74** pour former les énamines correspondantes **3.74** avec des rendements compris entre 70 et 98% (schéma 69).

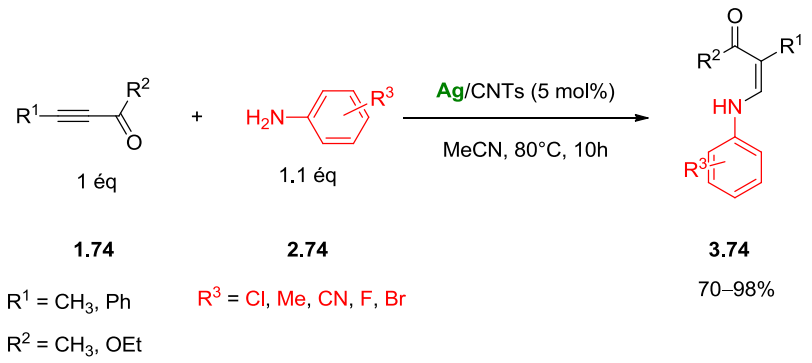


Schéma 69: *Hydroamination d'alcynes internes activés par un système catalytique hétérogène à base d'argent*

[186] X. Zhang, B. Yang, G. Li, X. Shu, D. C. Mungra, J. Zhu, *Synlett*, **2012**, *23*, 622.
[187] Y. Liu, G. Wu, Y. Cui, *Appl. Organometal. Chem.*, **2013**, *27*, 206.

Plus récemment, en 2014,[188] un nouveau système catalytique composé par 5 mol% de triflate d'argent (AgOTf) avec 2.5 mol% d'un ligand phosphoré tel que le BINAP a permis d'obtenir l'amine secondaire issue de l'addition d'orientation de type Markovnikov **3.75**, après une réduction en présence de 2 équivalents de BH_3-THF, à partir de phénylacétylène et quelques-uns de ses dérivés **1.75** en réaction avec des anilines **2.75** (schéma 70).

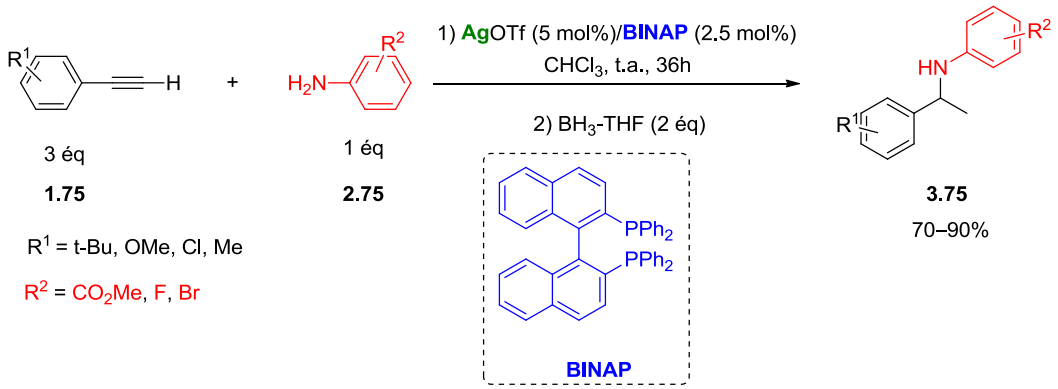


Schéma 70: *Hydroamination d'arylacétylènes avec des anilines catalysée par AgOTf/BINAP pour mener à la formation d'amines secondaires*

IV. Hydroamination d'alcynes catalysée par un acide ou une base

Les acides et les bases sont les plus simples des catalyseurs de la phase liquide et les plus anciennement connus. Selon Brønsted, un acide est une substance qui a tendance à perdre un proton, alors qu'une base est une substance capable de capter un proton. La définition de Lewis englobe les acides de Brønsted ainsi que tous les composés pouvant donner ou accepter des paires d'électrons. La présence d'acides et de bases est très importante pour différentes réactions chimiques et biochimiques [189] comme les réactions enzymatiques,[190] dans la catalyse d'hydrogénation, la catalyse des transformations d'hydrocarbures et dans l'industrie pétrochimique.[191] Les catalyseurs solides présentent fréquemment la particularité très intéressante d'avoir simultanément à leur surface [192] des sites acides ou basiques, les zéolithes et le tamis moléculaires apparentés étant les catalyseurs les plus étudiés.

---

[188] Y. Su, M. Lu, B. Dong, H. Chen, X. Shi, *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, *356*, 692.
[189] J. Mc Murry, T. Begley, *The organic chemistry of biological pathways*, Boeck université, **2005**, Chap I, pp 6–13.
[190] N. Ameziane, M. Bogand, J. Lamoil, *Principes de biologie moléculaire en biologie clinique*, Elsevier, **2006**, pp 29–31.
[191] L. Gendron, *L'industrie pétrochimique ou organique*, Press de l'université de Montréal, **1984**, ChapXV, pp 112–134.
[192] S. van Donk, A. Janssen, J.Bitter, K. Jong, *Catalysis Reviews*, **2003**, *45*, 297.

De nombreuses réactions d'hydroamination catalysées par différents métaux de transitions nécessitent la présence d'un acide ou une base, mais dans cette partie nous nous intéressons uniquement aux réactions d'hydroamination intermoléculaires d'alcynes catalysées par des catalyseurs acides ou basiques sans la présence de métaux de transitions.

IV.1. Hydroamination d'alcynes catalysée par des acides

Malgré la simplicité d'utilisation des catalyseurs acides, on trouve peu d'exemples de la littérature développant l'hydroamination intermoléculaire d'alcynes. L'étendue de ces réactions est généralement limitée à l'utilisation d'anilines. En 2013, le groupe de Stephan [193] a employé des acides de Lewis frustrés (PLF), qui sont par définition des composés qui contiennent à la fois un acide et une base de Lewis, tel que le tris (pentafluorophényl)borane $B(C_6F_5)_3$. Ce dernier a permis de catalyser l'addition d'arylamines secondaires **2.76** sur des alcynes aromatiques terminaux tels que le phénylacétylène et quelques-uns de ses dérivés **1.76**. La présence de 10 mol% de $B(C_6F_5)_3$ dans le toluène pendant 10h à température ambiante mène à la formation de l'énamine issue de l'addition d'orientation de type Markovnikov **3.76** avec de bons rendements (schéma 71).

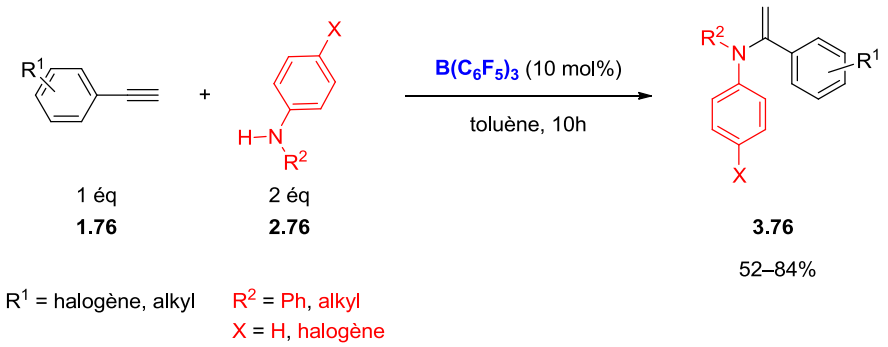


Schéma 71 : *Hydroamination d'alcynes avec des anilines secondaires catalysée par $B(C_6H_5)_3$*

Le mécanisme proposé (schéma 72) pour cette réaction consiste en une interaction entre le borane et l'alcyne grâce à son caractère acide (intermédiaire **A**), qui initie par la suite l'addition de l'amine pour générer l'intermédiaire zwitterionique **B**. Le proton de l'ammonium est acide et migre sur le carbone adjacent du bore pour mener à la formation de l'énamine désirée avec une libération du catalyseur $B(C_6F_5)_3$, qui sera disponible pour la poursuite de la catalyse de cette réaction d'hydroamination.

---

[193] T. Mahdi, D. W. Stephan, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 12418.

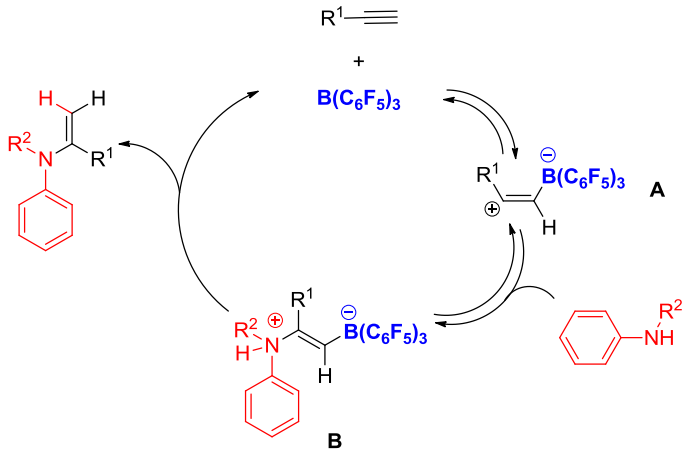


***Schéma 72** : Mécanisme proposé pour l'hydroamination développée par Stephan*

Deux ans plus tard, en 2015,[194] la même équipe a employé ce système catalytique pour élargir l'étendue de la réaction avec des versions intramoléculaires et intermoléculaires à partir d'alcynes terminaux.

Au cours de la même année, le groupe de Kong [195] a utilisé 5 mol% de l'acide triflique (TfOH) pour réaliser l'hydroamination d'alcynes aromatiques internes activés par des groupements esters à leurs positions terminales **1.77** en présence d'anilines **2.77**. Ceci conduit à l'obtention de l'énamine d'isomérie (*Z*) **3.77** avec de bons rendements (schéma 73). Ce système catalytique a aussi permis de catalyser cette réaction à partir d'alcènes.

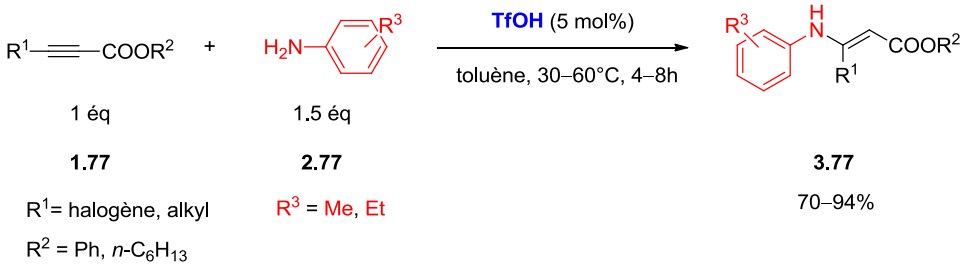


***Schéma 73 :** Hydroamination d'alcynes terminaux avec des anilines catalysée par TfOH*

[194] T. Mahdi, D. W. Stephan, *Chem. Eur. J.*, **2015**, *21*, 11134.
[195] X. Xu, X. Zhang, Z. Wang, M. Kong, *RSC. Adv.*, **2015**, *5*, 40950.

IV.2. Hydroamination d'alcynes catalysée par des bases

En 1999, Knochel [196] a été le premier à utiliser une base pour développer la réaction d'hydroamination intermoléculaire d'alcynes avec l'hydroxyde de césium ($CsOH.H_2O$) dans le NMP en tant qu'excellent catalyseur pour réaliser l'addition d'anilines secondaires **2.78** ou des amines hétérocycliques **2.79** sur la triple liaison d'arylacétylènes **1.78** afin de former l'énamine issue de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov **3.78–3.781** avec un mélange (*Z/E)* enrichi en *Z* avec de bons rendements (schéma 74).

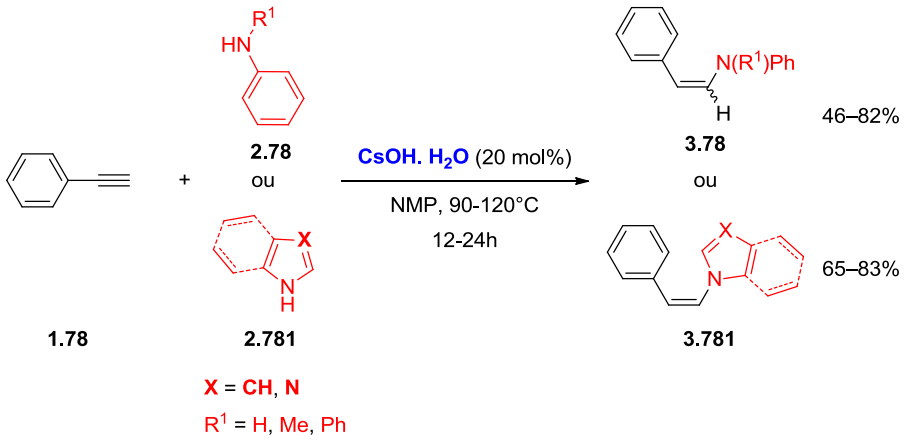


Schéma 74 *: L'utilisation de CsOH pour catalyser l'hydroamination du phénylacétylène avec des anilines secondaires et des amines hétérocycliques*

Quelques années plus tard, l'utilisation de phosphazènes a aussi permis de catalyser l'hydroamination intermoléculaire d'alcynes. Un phosphazène est, par définition, un composé chimique qui comporte au moins une double liaison entre un atome de phosphore pentavalent et un atome d'azote. En chimie organique, le terme phosphazène désigne une sous-classe de composés dans lesquels l'atome de phosphore(V) est lié à trois autres atomes d'azote dont une par une double liaison. Celui-ci est étonnamment stable et montre une remarquable basicité, ce qui en fait l'un des plus mémorables exemples de superbase organique neutre. Parmi ceux les plus connus, on retrouve le BEMP et le *t*-Bu-P4 (figure 16).[197]

---

[196] D. Tzalis, C. Koradin, P. Knochel, *Tetrahedron. Lett.*, **1999**, *40*, 6193.
[197] (a) H. T. Momdani, R. C. Hartley, *Tetrahedron Lett.*, **2000**, *41*, 747. (b) G. A. Kraus, N. Zhang, J. G. Verkade, M. Nagarajan,P. B. Kisanga, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 2409.

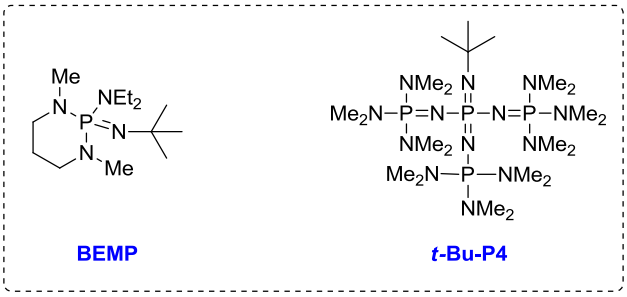


Figure 16 *: Quelques exemples de phosphazènes : BEMP et t-Bu-P4*

En 2004, le groupe de Kondo [198] a employé 5 mol% de *t*-Bu-P4 dans le DMSO en chauffant à 100°C pour catalyser la réaction d'hydroamination d'alcynes aromatiques terminaux ou internes **1.79** tels que le phénylacétylène ou le diphénylacétylène avec des amines secondaires **2.79** comme la diphénylamine, le *N*-méthylacétamide et le pyrrole pour obtenir des énamines **3.79** issues de l'addition d'orientation anti-Markovnikov avec un mélange d'isomères (*Z/E)* de rapport (*73/27*), (*80/20*) et (*92/8*) respectivement, dans le cas du phénylacétylène (schéma 75).

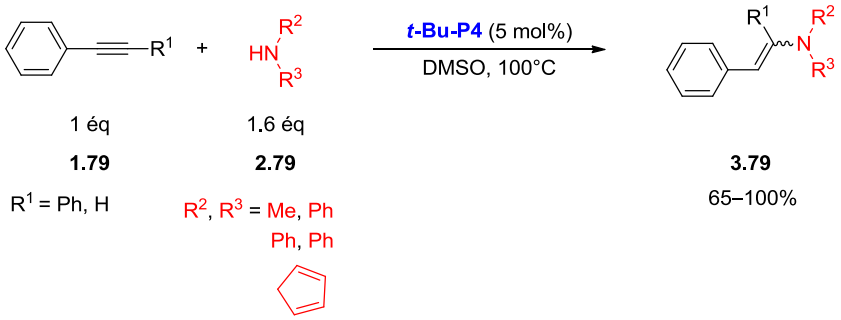


Schéma 75*: Hydroamination d'arylacétylènes avec des amines secondaires catalysée par t*-Bu-P4

En 2011, le groupe de Verma [199] a montré que l'utilisation de KOH dans le DMSO était capable de provoquer l'addition régiosélective et stéréosélective de *N*-hétérocycles **2.80** tels que l'indole et quelques-uns de ses dérivés sur des arylacétylènes terminaux et internes **1.80** pour former les énamines correspondantes **3.80** issues de l'addition de région anti-Markovnikov d'isomère *Z* avec de bons rendements. Le temps de la réaction, le solvant et le choix de la base sont les facteurs nécessaires pour

[198] T. Imahori, C. Hori, Y. Kondo, *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, *346*, 1090.

[199] A. K. Verma, M. Joshi, V. P. Singh, *Org. Lett.*, **2011**, *16*, 1330.

faire varier le rapport *E:Z* de l'énamine obtenue. Des analyses cristallographiques *DRX* et des calculs DFT ont été effectués pour confirmer la stéréoselectivité et la régiosélectivité de ces produits (schéma 76).

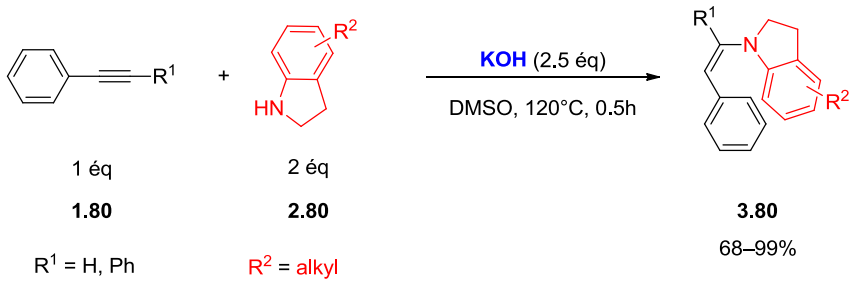


***Schéma 76**: L'utilisation de KOH pour catalyser l'hydroamination d'arylacétylènes avec des indoles*

Par la suite en 2012, le même groupe [200] a démontré que ce système catalytique à base de KOH est aussi valable pour catalyser la même réaction à partir d'autres *N*-hétérocycles comme le pyrrole et l'imidazole.

Plus récemment, en 2014,[201] Verma et coll. ont réutilisé de nouveau le KOH pour développer la réaction d'hydroamination d'arylacétylènes et d'hétéroarylacétylènes **1.81** avec des imidazoles **2.81** pour donner les énamine issues de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov d'isomérie *Z* **3.81** avec de bons rendements (schéma 77).

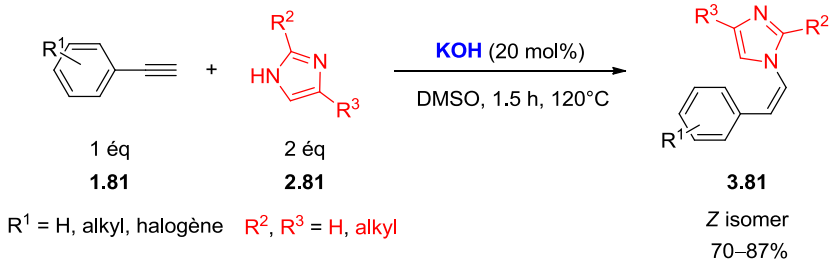


***Schéma 77** : Hydroamination de phénylacétylène et quelques-uns de ses dérivés catalysée par KOH*

Le groupe de Mao [202] a démontré que cette réaction peut être aussi catalysée par la présence de 2 équivalents de phosphate de potassium (K_3PO_4) dans le DMSO en chauffant à 120°C pendant 24 h. Ces

[200] M. Joshi, M. Patel, R. Tiwari, A. K. Verma, *J. Org. Chem.*, **2012**, *77*, 5633.
[201] M. Patel, R. K. Saunthawal, A. K. Verma, *Tetrahedron. Lett.*, **2014**, *55*, 1310.
[202] L. Lu,H.Yan, D. Liu, G. Rong, J. Mao, *Chem. Asian J.*, **2014**, *9*, 75.

conditions mènent aussi à la formation de l'énamine d'isomèrie *Z* avec des rendements compris entre 78 et 99%.

En 2014,[203] une réaction en cascade d'hydroamination décarboxylante a été réalisée à partir de l'acides d'acides 3-propioliques **1.82** et des *N*-hétérocycles **2.82** tels que les pyrroles, les indoles, les imidazoles, les pyrazoles et les triazoles sous l'effet du *tert*-butylate de potassium (*t*-BuOK) dans le DMSO pour mener à la formation des énamines **3.82** issues de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov avec de bons rendements dans des mélanges *Z/E* de rapport variables en fonction des amines étudiées (schéma 78).

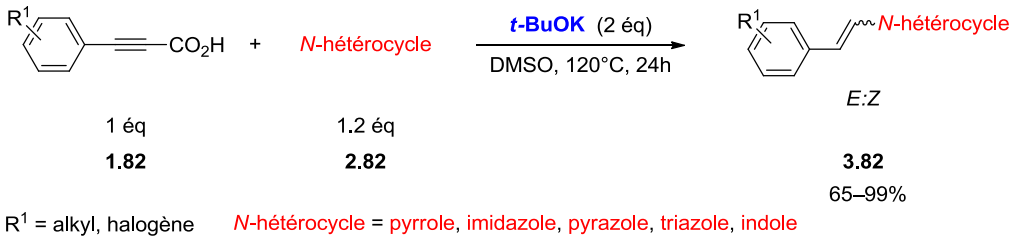


Schéma 78 : *Réaction en cascade d'hydroamination décarboxylante catalysée par le t-BuOK à partir de l'acides 3-propioliques et de N-hétérocycles*

Le groupe de Ray [204] a publié une étude permettant la synthèse de 2,4,6-trisubstituées pyrimidines **3.83** par une hydroamination de 1,4-diarylbuta-1,3-diynes **1.83** avec des amidines **2.83** dans le DMSO catalysée par l'emploi de 3 équivalents de triéthylamine (Et_3N) en chauffant à 160°C pendant 24h (schéma 79).

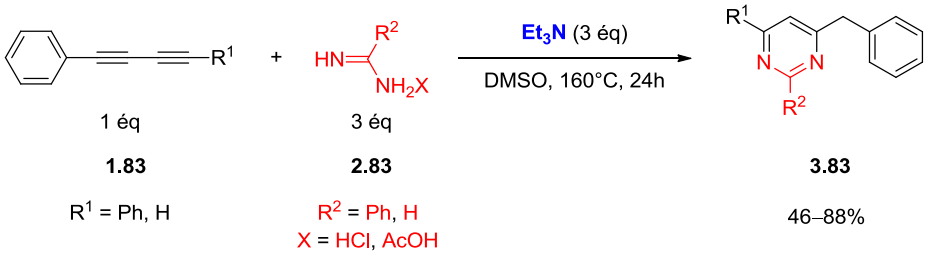


Schéma 79 : *Synthèse de pyrimidines 2,4,6-trisubstituées par une hydroamination de diynes catalysée par Et_3N*

V. Hydroamination formelle

[203] X. Pan, X. Wan, X. Yu, H. Zhang, W. Xie, *Synthesis*, **2014**, *46*, 2057.
[204] R. Singha, J. K. Ray, *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 44052.

Depuis peu, l'hydroamination a connu un nouveau développement avec l'apparition d'une nouvelle version appelée hydroamination formelle, ou électrophile. Cette méthode consiste à employer des amines électrophiles [205] contenant des groupements partants, comme les benzoates OBz et les chlorures Cl. L'hydroamination formelle est réalisable à partir d'alcènes et des alcynes. Nous nous intéressons dans cette partie à étudier les différents travaux concernant le développement de cette réaction avec les alcènes et les alcynes.

❖ *Hydroamination formelle par catalyse au cuivre*

L'hydroamination formelle a débuté avec le développement des réactions d'alcènes avec certaines amines électrophiles. En 2012, le groupe de Lalic [206] a été le premier à développer l'hydroamination formelle des oléfines en décrivant une nouvelle procédure d'hydroamination en un seul pot à partir d'alcènes aliphatiques terminaux **1.84** pour la formation régiosélective des amines tertiaires **3.84** en employant le 9-borabicyclo[3.3.1]nonane (9-BBN) comme réactif d'hydroboration dans le toluène en chauffant à 60°C pendant 12h. Par la suite, une amine électrophile, telle que R_2N-OBz **2.84**, la base LiO*t*-Bu et un complexe de cuivre de type carbène *N*-hétérocyclique (NHC-Cu, schéma 80) sont ajoutés. Cette méthode permet la formation d'amines issues de l'addition de région anti-Markovnikov avec d'excellents rendements.

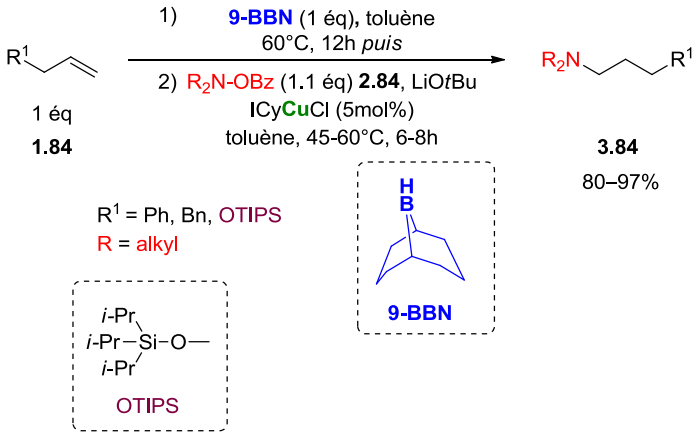


Schéma 80 : *Formation d'amines tertiaires à partir d'alcènes terminaux*

Le mécanisme proposé pour cette réaction consiste en une première étape de transmétallation du bore de composé R^1-BBN issu de l'hydroboration de l'alcène au cuivre pour mener à la formation de l'intermédiaire allylique de cuivre LCuR^1, qui par la suite subit une amination électrophile lors de

[205] A. M. Berman, J. S. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 5680.
[206] R. P. Rucker, A. M. Whittaker, H. Dang, G. Lalic, *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 6571.

l'addition d'*O*-benzoylhydroxylamines, R_2N-OBz. Cela permet l'obtention de l'amine tertiaire désirée R^1NR_2 et la régénération du complexe de cuivre (schéma 81).

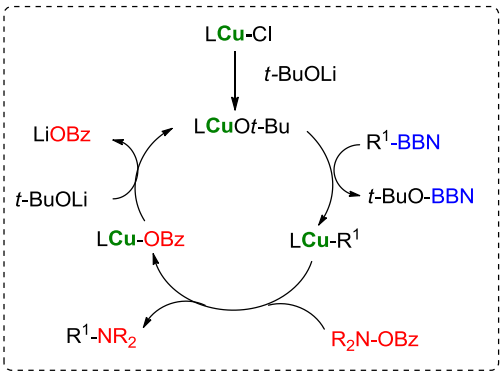
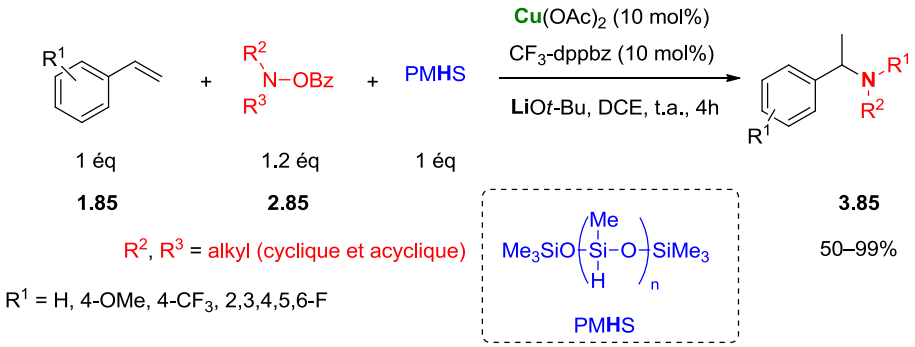


Schéma 81 : *Mécanisme proposé pour l'hydroamination formelle développée par Lalic*

Une autre séquence hydroboration/amination électrophile a été développée en 2013 par le groupe de Hirano et Miura [207] à partir des alcynes aromatiques terminaux catalysée par le réactif de Schwartz (Cp_2ZrHCl) et le $Cu(OAc)_2.H_2O$ en présence du pinacolborane H-$Bpin_2$ et l'amine électrophile R_2N-OBz afin de permettre la formation d'énamines d'addition d'orientation de type anti-Markovnikov.

Par la suite, le même groupe [208] a découvert une nouvelle méthode d'hydroamination intermoléculaire des styrènes **1.85** en présence de polyméthylhydrosiloxane (PMHS = R_3SiH) utilisé en tant que source d'hydrure et d'*O*-benzoylhydroxylamines R_2N-OBz **2.85** catalysée par un sel de cuivre tel que $Cu(OAc)_2$ pour conduire aux amines tertiaires issues de l'addition d'orientation de type Markovnikov **3.85** avec d'excellentes régioselectivités (schéma 82).



[207] R. Sakae, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Chem. Lett.*, **2013**, *42*, 1128.
[208] M. Miki, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 10830.

Schéma 82 : *Formation régiosélective d'amines tertiaires issues de l'addition Markovnikov à partir de styrènes et d'amines électrophiles*

Une proposition du mécanisme a été décrite, elle consiste en premier lieu à la formation de l'intermédiaire **A** à partir d'un précurseur de cuivre (CuX), du ligand (CF_3-dppbz) et de la base (M^1O*t*Bu), suivie par une réaction avec la source d'hydrure appropriée (PMHS) ce qui génère l'espèce active hydrure de cuivre **B**. Par la suite, il s'agit d'une insertion du styrène dans la liaison Cu-H qui mène à la formation de l'intermédiaire **C** ou **C'**. Une amination électrophile est réalisée lors de l'addition de l'amine électrophile R^2R^3N-OBz afin de livrer le produit désiré d'hydroamination formelle et le complexe **D**. Enfin, l'échange de ligand avec M^1O*t*Bu régénère le cuivre à partir de l'alcoolate **A** pour terminer le cycle catalytique (schéma 83).

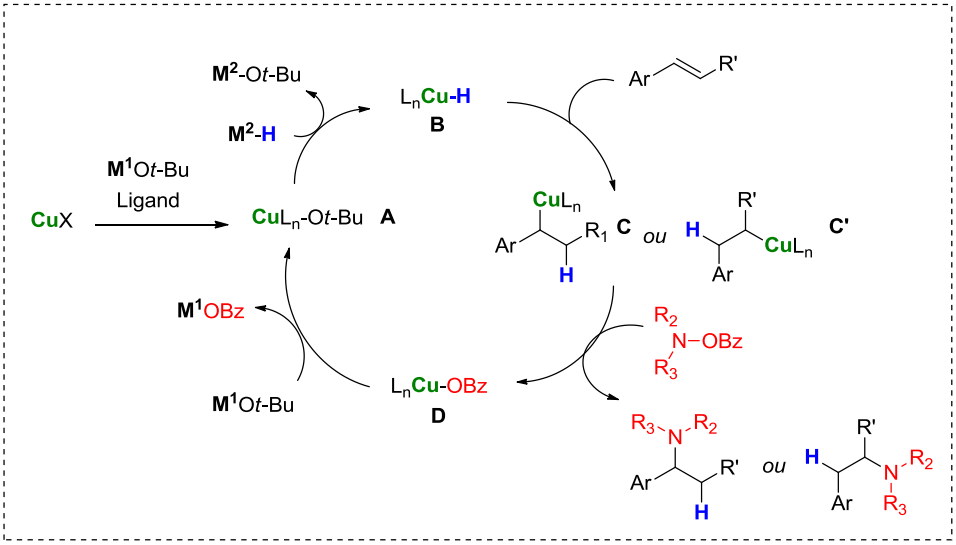


Schéma 83 : *Mécanisme proposé pour l'hydroamination développée par Miura*

Par la suite, d'autres travaux [209,210,211] concernant l'hydroamination formelle des alcènes ont été publiés en conservant la même méthodologie par catalyse au cuivre pour la formation énantiosélective de divers composés azotés qui possèdent une certaine activité biologique.

L'hydroamination formelle des alcynes a été décrite pour la première fois par le groupe Buchwald [212] en 2015. Il a décrit un ensemble de conditions catalytiques douces à base de cuivre qui permet la

[209] S. Zhu, N. Niljianskul, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 15746.
[210] S. Zhu, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 15913.
[211] Y. Miki, K. Hirano, T. Satoch, M. Miura, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 1498.
[212] S. L. Shi, S. L. Buchwald, *Nature Chemistry*, **2015**, *7*, 38.

préparation directe de trois classes distinctes et importantes d'amines (énamines, alkylamines α-chirales ramifiées ou linéaires) d'une façon chemiosélective, stéréosélective et régiosélective à partir d'alcynes aromatiques **1.86** et aliphatiques **1.87** et d'amines électrophiles **2.86**. Cette méthode a été appliquée à la synthèse asymétrique de la rivastigmine (médicament été développé pour lutter contre la maladie d'Alzheimer) et de la synthèse formelle de plusieurs autres agents pharmaceutiques, y compris la duloxétine, l'atomoxétine et la toltérodine (figure 17).

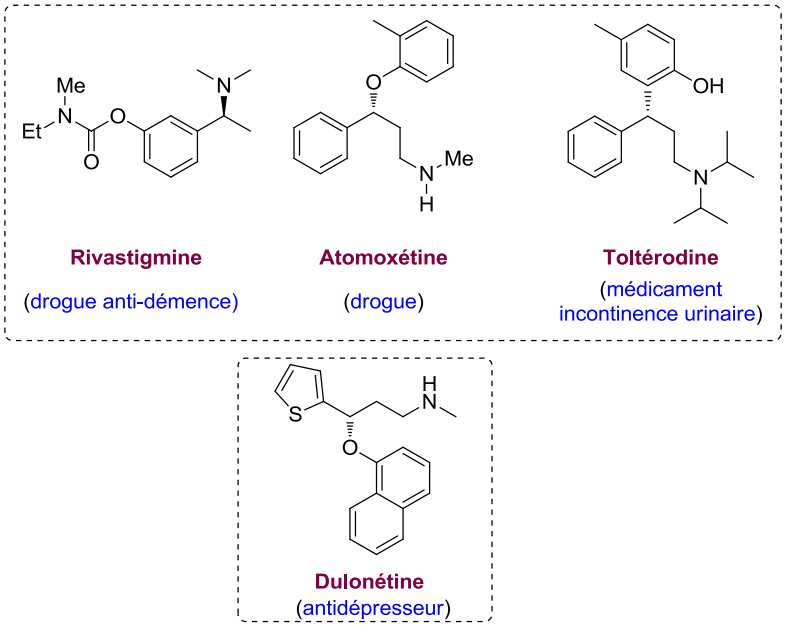


Figure 17 : *Structures chimiques de quelques agents pharmaceutiques pouvant être synthétisés par hydroamination formelle*

Cette méthodologie consiste en l'emploi de 2 mol% de $Cu(OAc)_2$, 2.2 mol% de ligand phosphoré (DTBM-SEGPHOS) et 4 équivalents d'hydrosilane $HSiMe(OEt)_2$ en présence de 1.2 équivalents d'isopropanol dans le THF en chauffant de 40 à 60°C. Ce système catalytique a mené à la formation énantiosélective d'amines issues de l'addition d'orientation de type Markovnikov **3.86** dans le cas des arylalcynes **1.86,** alors qu'une addition d'orientation de type anti-Markovnikov est obtenue dans le cas des alkylacétylènes **1.87** afin de mener à la formation des amines **3.87** avec de bons rendements (schéma 84). Il est à noter que l'absence de l'alcool provoque l'apparition d'énamines.

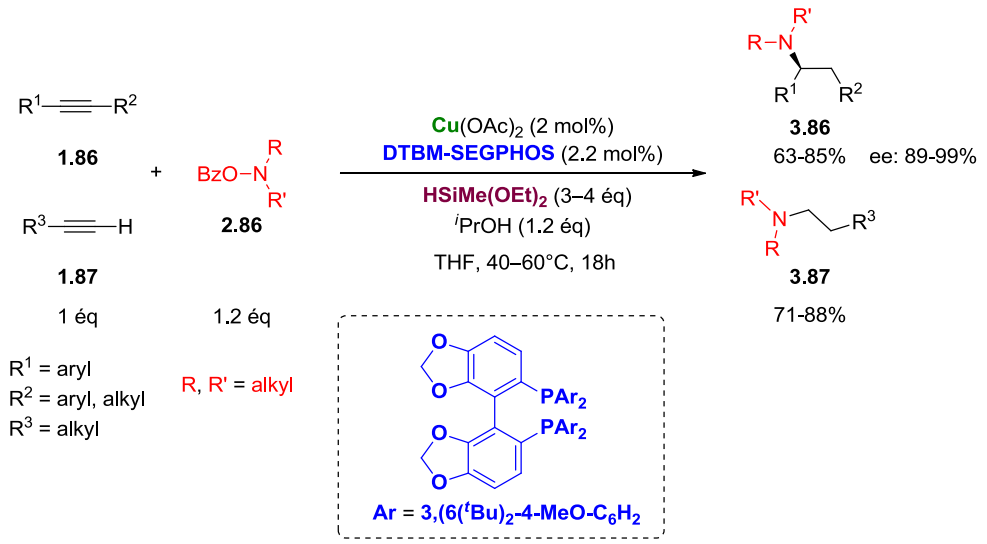


Schéma 84 : *Hydroamination formelle d'alcynes aromatiques et aliphatiques par catalyse au cuivre*

Le mécanisme proposé (schéma 85) pour cette réaction explique l'effet crucial de l'alcool dans la réaction étudiée ainsi que la nature de la régiosélectivité. En effet, les auteurs montrent qu'en présence ou en absence d'alcool la réaction commence toujours par une addition *syn*-sélective de cuivre coordine au ligand employé, sur l'alcyne afin de permettre la formation de l'intermédiaire cuivre vinylique **1.87'**.

L'absence de l'alcool ROH (source du proton) provoque une interception directe par l'amine électrophile **2.86** probablement par un processus addition oxydante/élimination réductrice pour produire l'énamine d'isomére (*E*) **4.87** et régénérer l'espèce active LCuH (voie A, schéma 85).

D'un autre côté, la présence de l'alcool ROH déclenche une protonation directe de l'intermédiaire vinylique de cuivre **1.87'** pour fournir l'alcène *cis*-disubstitué **1.871.** Par la suite une hydroamination similaire à celle qui nous avons rapportée précédemment par l'espèce active LCuH se produit pour livrer l'amine correspondante **3.87** (voie B, schéma 85).

Une régiosélectivité de type Markovnikov a été observée dans le cas des alcynes aromatiques terminaux ou internes. Ceci est dû à la stabilisation électronique de l'intermédiaire vinylique de cuivre **1.87'** par le groupement aryl adjacent. En revanche, une orientation de type anti-Markovnikov a été obtenue en présence des alkylacétylènes en raison des effets stériques.

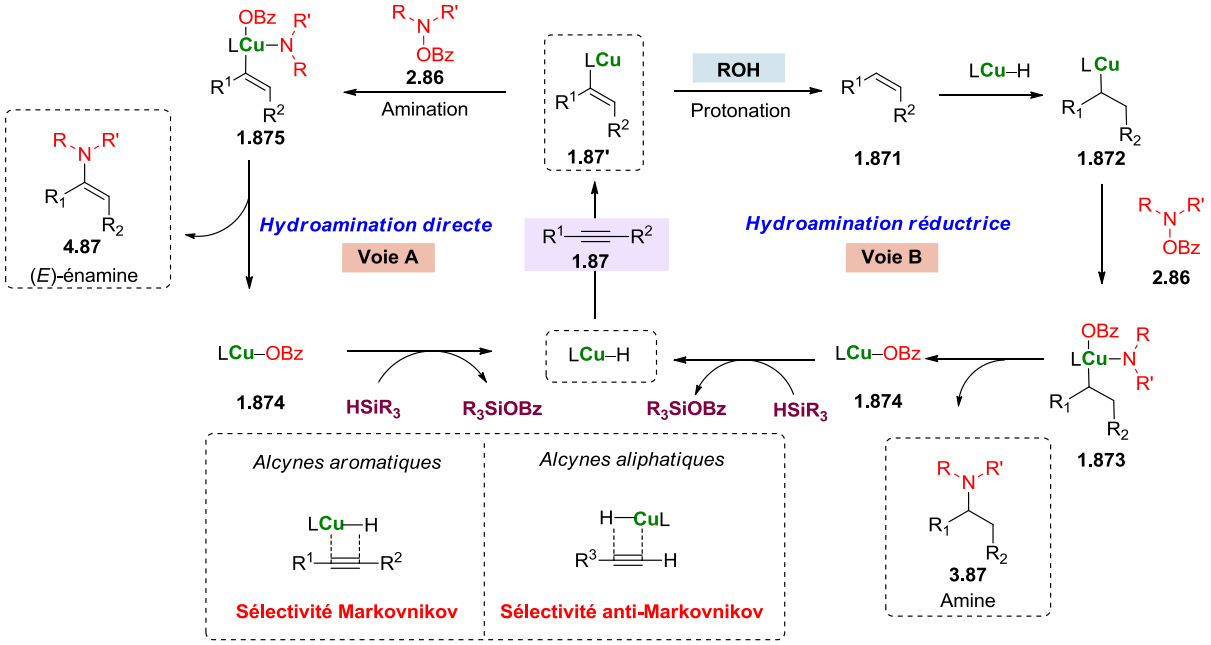


Schéma 85 : *Proposition du cycle catalytique et du mécanisme de la réaction étudiée*

❖ *Hydroamination formelle par catalyse au fer*

À ce jour il n'existe qu'une seule publication décrivant l'hydroamination formelle d'alcènes et aucune à partir des alcynes par catalyse au fer.

Le groupe de Yang,[213] a décrit l'hydroamination électrophile de styrènes **1.88** avec des *O*-benzoyl-*N*, *N*-dialkylhydroxylamines **2.88** en présence de 4 équivalents de bromure de cyclopentylmagnésium comme agent réducteur, 10 mol% du ligand PDI et 10 mol% de $FeCl_2$ dans le THF à 0°C. Ce système catalytique a mené à la formation des amines issue de l'addition d'orientation de type Markovnikov **3.88** avec de bons rendements (schéma 86).

[213] C. B. Huehls, A. Lin, J. Yang, *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 3620.

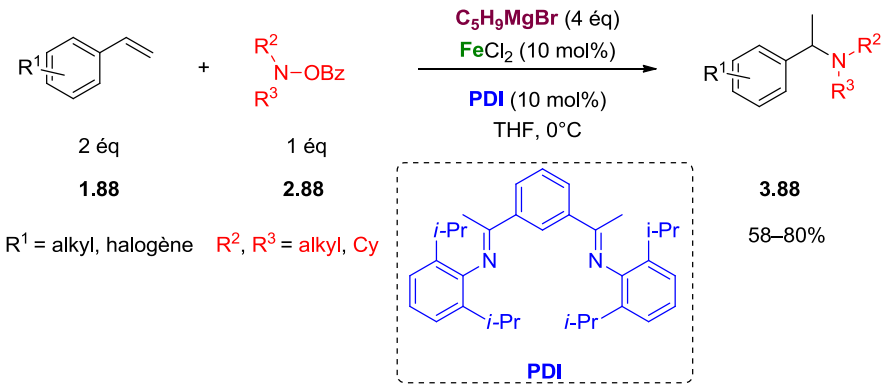


Schéma 86 : *Hydroamination formelle de styrènes par catalyse au fer*

Le schéma 86 ci-dessous présente le mécanisme proposé pour cette réaction, qui montre que la première étape consiste en l'alkylation de $FeCl_2$ avec le réactif de Grignard C_5H_9MgBr pour donner l'organoferrate **A**. Par la suite, une coordination de cet intermédiaire **A** avec le styrène suivie par une élimination de β-hydrure permet la formation du complexe **C,** qui subit une hydrométallation pour fournir le complexe **D**. L'amine tertiaire désirée est obtenue à la suite de la réaction entre l'amine électrophile rajoutée (l'*O*-benzoyl-N-hydroxyamine) et l'intermédiaire **D**, en libérant le benzoate de fer **E**. Enfin, la réaction subséquente de **E** avec l'organomagnésien régénère l'intermédiaire **A** pour compléter le cycle catalytique.

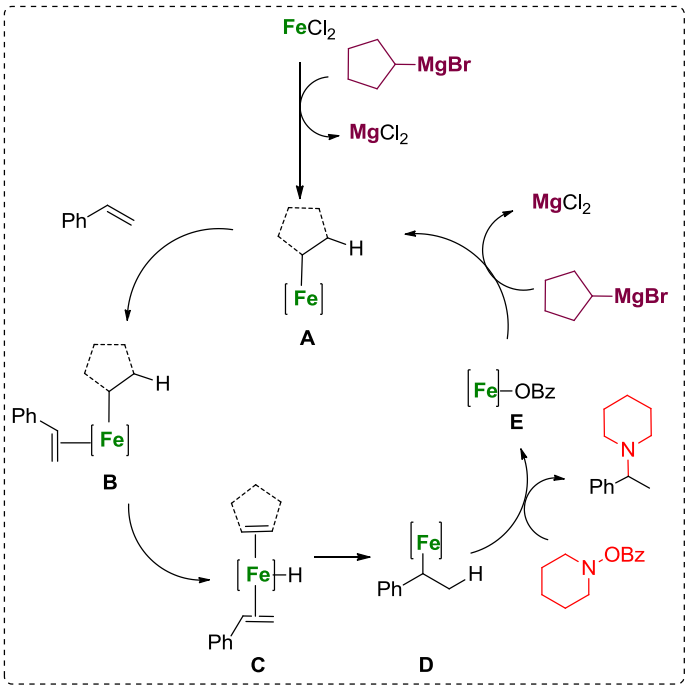


Schéma 87 : *Mécanisme proposé pour l'hydroamination formelle de styrènes par catalyse au fer*

VI. Conclusion

Nous avons décrit dans cette partie bibliographique différentes méthodologies permettant l'hydroamination intermoléculaire d'alcynes à partir d'amines variées. Ce type de réactions, réalisé en présence de catalyseurs homogènes ou hétérogènes, peut mener à de très nombreux composés azotés tels que par exemple des énamines, des imines, des amines ainsi que des hétérocycles. Ces familles de molécules sont très présentes dans le domaine de la pharmacie, dans le domaine phytosanitaire et également dans celui des matériaux.

De la littérature, il ressort que l'hydroamination intermoléculaire d'alcynes peut être catalysée en présence des systèmes à bases de lanthanides ou de métaux de transition, ou à l'aide de catalyseurs non métalliques acides ou basiques. Il existe aussi quelques exemples en nombres limités d'hydroaminations non catalysées, qui seront détaillés dans l'introduction du chapitre III. Récemment, une nouvelle version d'hydroamination, appelée hydroamination formelle ou électrophile a été décrite. Ce type de réaction consiste à additionner des amines électrophiles comportant des groupements partants, sur des alcynes ou des alcènes.

Les systèmes catalytiques faisant appel aux métaux de transition occupent la majorité des articles publiés. Par ailleurs, au cours de ces dernières années, les catalyseurs à base de cuivre ont été les plus décrits pour les réactions d'hydroamination, probablement en raison de la faible toxcité et du coût raisonnable de ce métal.

C'est sur cette base que nous avons débuté nos recherches portant sur l'hydroamination d'alcynes en utilisant le cuivre comme catalyseur, et ce sont les résultats correspondant qui sont raportés dans ce manuscript.

Chapitre II :

Hydroamination d'alcynes par catalyse au cuivre

I. Introduction

L'hydroamination d'alcynes en présence d'amines secondaires mène généralement à la formation d'énamines issues d'une addition d'orientation Markovnikov ou anti-Markovnikov. Le terme « énamine » a été introduit par Wittig et Blumental en 1927 par analogie avec les « énols », structurellement similaires.[214] Dans une énamine, la conjugaison de la double liaison avec l'atome d'azote fait de l'atome de carbone en β un site nucléophile dont découle la réactivité de ce type de molécule (figure 1). [215,] Celle-ci est connue dans son principe depuis 1883 avec les travaux de Collie, plus tard suivis par ceux de Bernary [216] puis de Robinson. [217]

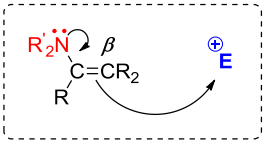


Figure 1 *: Réactivité des énamines : position nucléophile sur le carbone β*

Pendant de nombreuses années, les énamines ont été principalement étudiées comme intermédiaires réactionnels et comme outils synthétiques pour effectuer des monoalkylations spécifiques de cétones ou d'aldéhydes (schéma 1). La réaction a été décrite la premiére fois par Wittig et Blumental en 1927.[214] Cependant, la généralité et l'étendue des applications des réactions d'énamines avec des agents alkylants électrophiles n'ont réellement été décrites qu'à partir de 1954, avec les travaux de Stork.[218] C'est d'ailleurs sous le nom de réaction de Stork que sont généralement désignées les substitutions électrophiles d'énamines au sens large.

---

[214] G. Wittig, H. Blumental, *Chem. Ber*., **1927**, *60*, 1086.
[215] L. Kürti, B. Czakó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Elsevier Academic Press, *Storks enamine synthesis*, **2005**, pp 444-446.
[216] E. Benary, *Chem. Ber*. **1909**, *42*, 3912.
[217] R. Robinson, *J. Chem. Soc*., **1916**, *109*, 1038.
[218] (a) G.Stork, R. Terrel, J. Szmuszkovicz, *J. Am. Chem. Soc.*, **1954**, *76*, 2029. (b) G. Stork, H. K. Landesman, *J. Am. Chem. Soc.*, **1956**, *78*, 5128.

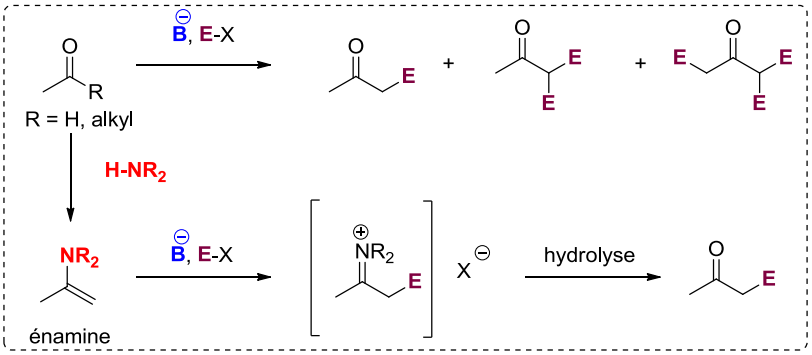


Schéma 1 : *Monoalkylation spécifique de cétones ou d'aldéhydes*

La synthèse d'énamines a fait l'objet de nombreuses recherches vu la place qu'elles occupent dans différents édifices moléculaires en synthèse organique et aussi en raison de leur réactivité polyvalente (alkylation, cycloaddition, réactions de formation de liaisons connexes pour la synthèse d'hétérocycles).[219]

La première méthode générale de synthèse d'énamines a été découverte par Mannich et Davidsen en 1936.[220] Cette méthode consiste en une condensation d'amines secondaires (excès, 4-5 équivalents) avec des aldéhydes en présence de carbonate de potassium K_2CO_3 pour donner l'aminal correspondant (schéma 2).[221] La distillation (T>170°C) destructive des aminals générés conduit ensuite aux énamines parentes. La décomposition des aminals à des températures inférieures à 170°C est possible mais nécessite la présence d'un acide.[222] Cette méthode est restreinte à des aldéhydes de faible masse et peu fonctionnalisés. Plus tard, Wittig et Meyer ont étendu la portée de la méthode de Mannich-Davidsen à la préparation d'énamines à partir d'aldéhydes à chaînes simples en utilisant l'éther comme solvant et un seul équivalent d'amine.[223]

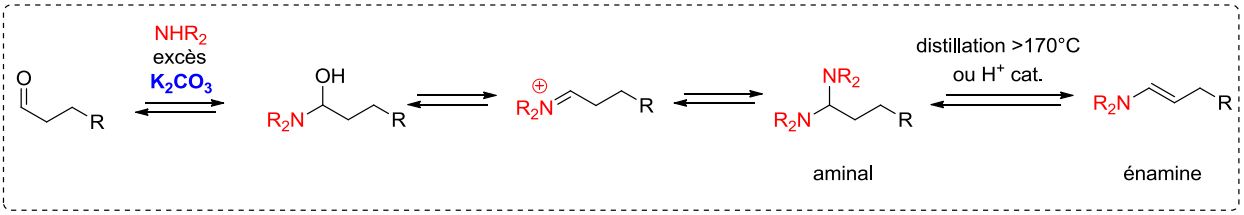


Schéma 2 : *Méthode de Mannich et Davidsen pour la synthèse d'énamines*

[219] (a) Énamines : Réactions et structures de synthèses, 2e ed., A. G. Cook, Dekker, New York, **1987**. (b) U. Kuckländer, La chimie d'énamines, Chapitre 1, ed. Z. Rappoport Wiley, New York, **1994**, p. 523. (c) S. Kobayashi, H. Ishitani, *Chem. Rev.*,**1999**, *99*, 1069. (d) S. Mukherjee, J. W. Yang, S. Hoffmann, B. list, *Chem. Rev.*, **2007**, *107*, 5471.
[220] C. Mannich, H. Davidsen, *Chem. Ber.*, **1936**, *69*, 2106.
[221] (a) H. Boehme, H. Ellenberg, O. E. Herboth, N. Lehners, *Chem. Ber.*, **1959**, *92*, 1608. (b) G. Laban, R. Mayer, *Z. Chem.*, **1968**, *8*, 165.
[222] L. Duhamel, P. Siret, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1975**, 908.
[223] P. Wittig, R. Meyer, *Z. Chem.*, **1967**, *7*, 57.

En 1952, Herr et Heyl ont décrit la préparation d'énamines à partir de cétones ou d'aldéhydes par reflux azéotropique dans le toluène ou le xylène, du composé carbonylé en présence d'un excès de l'amine secondaire.[224] Cette méthode, qui fait appel à l'acide *p*-toluènesulfonique (*p*-TsOH) comme catalyseur,[225] a été étendue à certaines cétones par Stork.[226,227] C'est de loin la plus connue et la plus utilisée pour la synthèse d'énamines.[228] Cette transformation libère une molécule d'eau, qui est éliminée par distillation azéotropique ou par ajout d'agents desséchants tel que du tamis moléculaire. Le produit de la condensation est une vinylamine substituée, ou énamine (schéma 3).

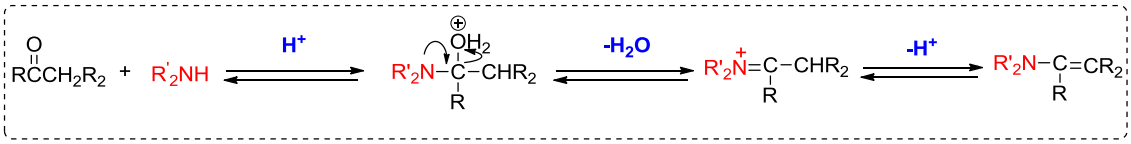


Schéma 3 *: Condensation de cétones et d'amines secondaires pour la formation d'énamines par la méthode de Herr et Heyl*

Il existe d'autres méthodes de synthèse d'énamines à partir de cétones employant de forts déshydratants tels que par exemple le tétrachlorure de titane ($TiCl_4$), qui en tant qu'acide de Lewis polarise la liaison carbonyle. D'autres halogénures métalliques de type acide de Lewis ont étés testés, ($AlCl_3$, $SnCl_4$, $FeCl_3$, $AsCl_3$ et $SbCl_3$) mais ils se sont révélés moins efficaces. Cette méthode s'applique spécialement aux amines encombrées.[229]

Une autre procédure décrite par Weinreb consiste à convertir une amine secondaire en son dérivé N-triméthylsilyl avant de l'engager avec un aldéhyde. Du fait de l'affinité plus forte du silicium pour l'oxygène que pour l'azote, la formation de l'énamine est favorisée et a ainsi lieu dans des conditions douces (schéma 4).[230]

---

[224] F.W.Heyl, M. E. Herr, *J. Am. Chem. Soc*., **1952**, *74*, 3627.
[225] S. Hunig, E.Luecke, W. Brenninger, *Org. Synth*.,**1961**, *41*, 65.
[226] P.W.Hickmott, *Enamines: Recent Advances in Synthetic, Spectroscopic, Mechanistic and Stereochemical Aspects, (a) Part I : Tetrahedron*, **1982**, *38, pp 1975-2050. (b) Part II : Tetrahedron*, **1982**, *38, pp 3363-3446.*
[227] Z. Rappoport, , *The Chemistry of Enamines*; Wiley & Sons Ltd, New York, NY, **1994**, 1683;
[228] (a) P. W. Hickmott, *Tetrahedron*, **1982**, *38*, 1975. (b) W. A. White, H. Weingarten, *J. Org. Chem*., **1967**, *32*, 213.
[229] (a) W.A. White, H. Weigarten, *J. Org. Chem.*, **1967**, *32*, 213. (b) R. Carlson, R. Phan-Tan-Lun, D. Mathieu, F. S. Ahounde, A. Babadjmian, J. Metzger, *Acta. Chem. Scand.*, **1978**, *B32*, 335. (c) R. Carlson, A. Nilson, M. Stromqvist, *Acta. Chem. Scand*, **1983**, *B37*, 7.
[230] (a) R. Comi, R. W. Franck, M. Reitano, S. M. Weinreb, *Tetrahedron. Lett.*, **1973,** 3107.

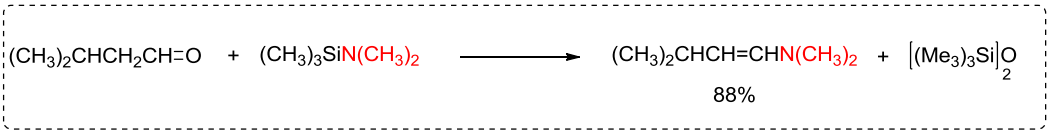


Schéma 4 *: Condensation d'amines silylées avec les cétones pour la formation d'énamines, par la méthode de Weinreb*

Comme nous l'avons vu dans l'introduction bibliographique, l'hydroamination fait partie des méthodes les plus directes permettant la synthèse d'énamines. Elle permet aussi la synthèse d'autres composés azotés qui peuvent avoir une activité biologique. L'hydroamination fait appel à divers catalyseurs basés sur les métaux de transitions, les catalyseurs acides ou basiques et les lanthanides (voir chapitre précédent). Nous nous intéressons tout d'abord, dans ce chapitre à un cas particulier d'hydroamination : l'hydroamination d'arylacétylènes par des amines secondaires aliphatiques. Cette réaction qui permet d'obtenir des énamines n'a auparavant été développée qu'avec des complexes de rhodium [96] et de tungstène [231] (schéma 5). Cela nous a encouragé à diriger nos efforts vers des systèmes catalytiques plus simples basés sur le cuivre et permettant de réaliser cette réaction de manière moins coûteuse, moins toxique et plus respectueuse de l'environnement.

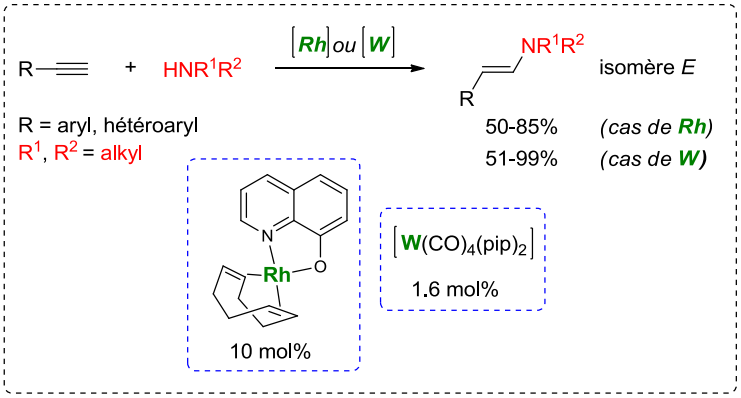


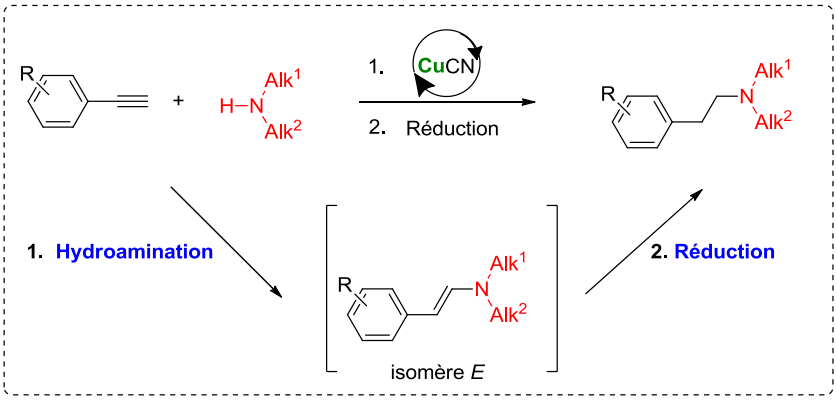
Schéma 5 *: Hydroamination d'arylacétylènes par des amines secondaires aliphatiques en présence de catalyseurs au rhodium et au tungstène*

Dans ce chapitre, séparé en deux parties, nous allons présenter nos résultats concernant l'hydroamination d'alcynes aromatiques terminaux avec des amines secondaires aliphatiques catalysée par différents sels de cuivre.

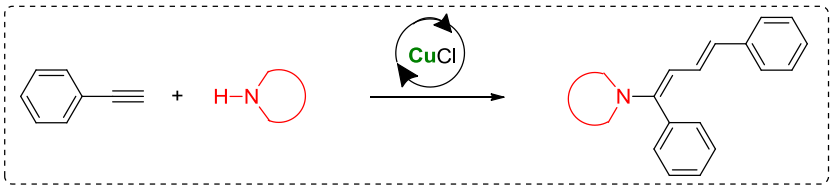
---

[231] P. Kocięcka, I. Czeluśniak, T. Szymańska-Buzar, *Adv. Synth. Catal.*, **2014**, *356*, 3319.

Dans la première partie nous décrivons la synthèse régio- et stéréosélective d'énamines issues par hydroamination d'arylacétylènes avec des amines secondaires aliphatiques cycliques et acycliques. La réaction, qui procéde par addition de type anti-Markovnikov, est catalysée par du cyanure de cuivre(I) (CuCN). Une réduction par du cyanoborohydrure de sodium $NaBH_3CN$ permet d'atteindre des amines tertiaires.[232]



Dans la deuxième partie nous décrivons la synthèse régio- et stéréosélective de diénamines. La réaction, catalysée par du chlorure de cuivre(I) (CuCl), procède via une hydroamination d'arylacétylènes avec des amines secondaires aliphatiques cycliques.[233]



[232] J. Bahri, R. Blieck, B. Jamoussi, M. Taillefer, F. Monnier, *Chem. Commun.*, **2015**, *51*, 11210.
[233] J. Bahri, B. Jamoussi, A.V. D. Lee, M. Taillefer, F. Monnier, *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 1224.

II. Résultats Préliminaires

Le point de départ de cette thèse a été l'emploi du phénylacétylène comme source d'alcyne et de la morpholine comme source azotée en présence de différents sels de cuivre dans divers solvants dans le but d'obtenir soit l'énamine issue de l'addition d'orientation de type Markovnikov, soit anti-Markovnikov (schéma 6). Les pourcentage RMN ^{1}H de conversion des produits obtenus sont calculés par comparaison avec un standard interne, le 1,3,5-triméthoxybenzène.

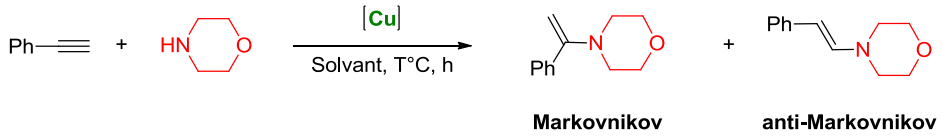


***Schéma 6** : Hydroamination du phénylacétylène avec la morpholine (réaction modèle)*

Le premier test étudié a été réalisé avec 1 mmol de phénylacétylène **1.10** et 1 mmol de morpholine **2.10**, en présence de 20 mol% de CuCl dans la *N*-méthyl-2-pyrrolidone (NMP) comme solvant, en chauffant à 110°C. Cette réaction a mené à l'apparition de faibles quantités de 4 produits différents : les deux énamines issues de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov **3.10** et Markovnikov **4.10**, l'acétophénone **5.10** obtenue probablement à la suite d'une hydrolyse de l'énamine de type Markovnikov **4.10** et un autre produit inconnu **6.10** correspondant probablement à une diénamine (schéma 7).

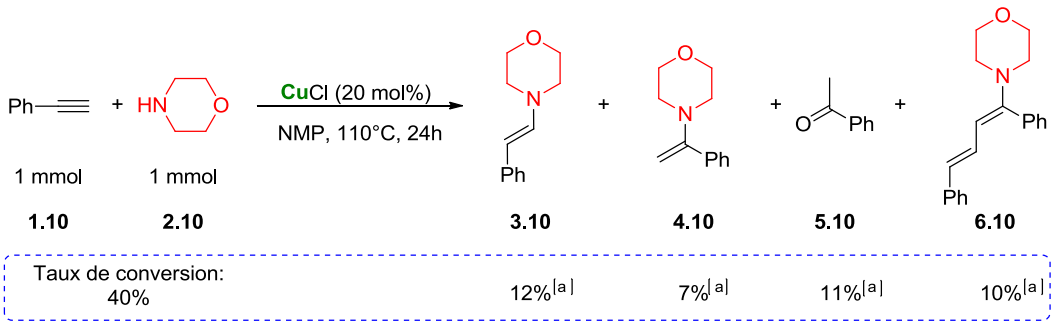


***Schéma 7** : Hydroamination du phénylacétylène avec la morpholine :*

[a] rendements RMN ^{1}H calculés comparativement avec le standard interne, le 1,3,5-triméthoxybenzène.

Ce résultat semblait intéressant et il nous a poussés de fixer deux objectifs. Le premier consistait en une synthèse régiosélective d'énamines issues de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov **3.10** ou Markovnikov **4.10**, tandis que le second était de développer une méthode de synthèse efficace pour la

diénamine **6.10**. Un sous-objectif constant à travers toute la thèse a été également de réduire la formation observée de l'acétophénone **5.10** (produit indésirable).

1e partie : Synthèse régio- et stéréosélective d'énamines anti-Markovnikov catalysée par CuCN

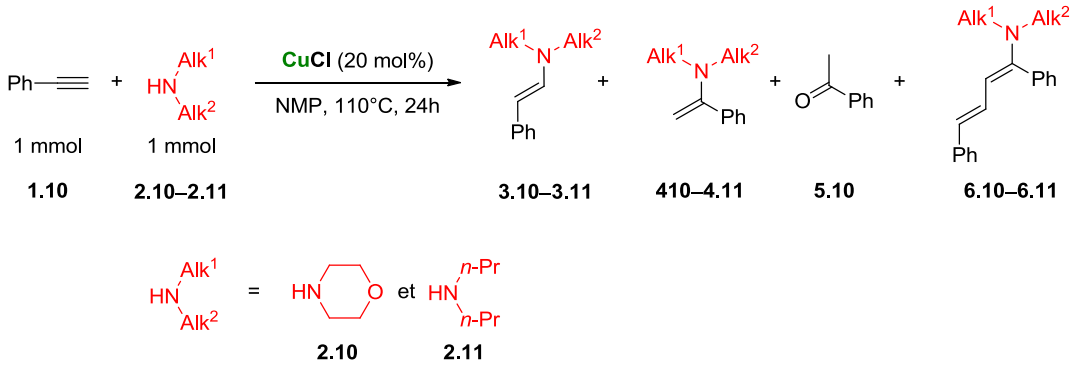
L'objectif principal de cette partie consiste en la synthèse régiosélective d'énamines issues de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov ou Markovnikov. Nous avons commencé notre étude par l'optimisation des conditions réactionnelles, pour ensuite vérifier l'étendue de la réaction, c'est-à-dire tester des substrats substitués par différents groupements d'effets électroniques variés. Pour ce faire, il a été nécessaire de définir un couple de substrats types, puis d'étudier l'influence des conditions réactionnelles (source et quantité de cuivre, solvant, température et temps de réaction). Les rendements des produits formés lors de cette étude d'optimisation des conditions sont calculés à partir des spectres RMN ^{1}H par comparaison avec un standard interne, le 1,3,5-triméthoxybenzène.

I. Optimisation de la formation d'énamines issues de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov et purification

❖ *Sélection des substrats modèles*

Afin de pouvoir bien choisir le couple avec lequel nous effectuerons notre étude, nous avons testé plusieurs amines primaires et secondaires, aromatiques et aliphatiques, cycliques et acycliques comme la morpholine, la dipropylamine, la *n*-hexylamine et la *N*-méthylaniline dans la réaction d'hydroamination du phénylacétylène en présence de 20 mol% de CuCl dans le NMP en chauffant le mélange réactionnel à 110°C. Des résultats très encourageants ont été obtenus dans le cas de la dipropylamine **2.11** et de la morpholine **2.10** (tableau 1). En revanche, aucune réactivité intéressante n'est observée avec les autres amines.

***Tableau 1** : Hydroamination du phénylacétylène en présence de la morpholine ou de la dipropylamine catalysée par CuCl* [a]



Entrées	Amine	Rdt[b] **3.10-3.11** (%)	Rdt[b] **4.10-4.11** (%)	Rdt[b] **5.10** (%)	Rdt[b] **6.10-6.11** (%)	Taux de conversion (%)[c]
1	**2.10**	12	7	11	10	40
2	**2.11**	**17**	**10**	**7**	**6**	**40**

[a]Hydroamination effectuée en présence de 0.2 mmol de CuCN (20 mol%), 1 mmol du phénylacétylène, 1 équivalent (1 mmol) d'amines à 110°C pendant 24h dans le NMP. [b] rendement RMN ^{1}H déterminé comparativement au standard interne, le 1,3, 5-triméthoxybenzène. [c] Taux de conversion de phénylacétylène en RMN ^{1}H.

La formation d'énamines (*E*) issues d'addition d'orientation de type anti-Markovnikov **3.10** et **3.11** d'isomère ($J_{H\text{-}H}$ = 14Hz) a été observée avec des rendements de 10% et 17% respectivement dans le cas de la morpholine **2.10** et la dipropylamine **2.11**, ainsi que l'obtention de rendements compris entre 7 et 11% pour les énamines issues de l'addition d'orientation de type Markovnikov **4.10–4.11** et l'acétophénone **5.10**. Enfin, la formation de produits non identifiés **6.10** et **6.11** (diénamines) a été notée avec des rendements de 6% et 10% respectivement pour la dipropylamine **2.11** et la morpholine **2.10**.

Après ce résultat, nous avons décidé de commencer notre étude d'optimisation en employant la dipropylamine **2.11** comme source azotée en présence de phénylacétylène comme substrats modèle. Nous tenterons de favoriser la formation de l'énamine issue de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov **3.11**, puis nous chercherons les conditions optimisées en présence de morpholine **2.10**.

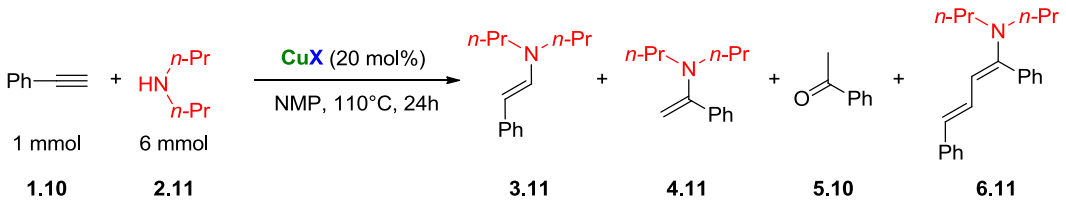
❖ *Effet de la variation de la source de cuivre*

Les tests d'optimisation en présence de dipropylamine **2.11** et de phénylacétylène **1.10** ont débuté par une variation de la source de cuivre en employant une quantité catalytique de 20 mol% dans les conditions les plus favorables possibles.

Au laboratoire, nous avons remarqué au cours de la réaction une perte de matière de la dipropylamine **2.11** se déposant sur les parois des tubes de Schlenk, à cause de sa basse température d'ébullition (105°C, la température de la réaction étant de 110°C). Afin d'éviter ce problème expérimental, nous avons décidé de faire les réactions dans des petits vials (afin de limiter le volume mort) et d'employer un excès de dipropylamine (6 mmol, 6 équivalents) en présence de 1 mmol du phénylacétylène, en chauffant le mélange réactionnel à une température de 110°C pendant 24h.

Diverses sources de cuivre (I) et (II) ont été employées comme CuBr, CuI, CuCl, CuCN, CuF_2, Cu_2O et $CuBr_2$ (tableau 2). De loin, le meilleur résultat obtenu était en présence de CuCN (entrée 4, tableau 2), une formation de 65% d'énamine attendue, l'énamine issue de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov **3.11** a été observée. En revanche, aucune formation d'énamine issue de l'addition d'orientation Markovnikov **4.11** et du produit inattendu **6.11** n'ont été détectés, alors qu'une formation de 14% d'acétophénone **5.10** a été observée. Toutes les autres sources de cuivre mènent à la formation d'un mélange de 4 produits : les deux énamines issues de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov **3.11** et Markovnikov **4.11**, l'acétophénone **5.10** et le produit **6.11** avec des rendements qui varient entre 4 et 17%. L'absence de cuivre (entrée 10, tableau 2) n'entraine aucune réactivité intéressante, en effet, seule une apparition de 3 et 2% respectivement pour les énamines **3.11** et **4.11** a été détectée en RMN^{1}H.

Tableau 2 *:Effet de la variation de sources de cuivre en présence de 6 mmol d'amine à une température de 110°C* [a]



Entrées	CuX	Rdt[b] **3.11** (%)	Rdt[b] **4.11** (%)	Rdt[b] **5.10** (%)	Rdt[b] **6.11** (%)	Taux de conversion[c] (%)
1	CuCl	35	17	12	10	74

2	CuBr	31	17	15	13	76
3	CuI	32	14	12	10	68
4	**CuCN**	**65**	**0**	**14**	**0**	**79**
5	Cu_2O	15	6	7	5	33
6	CuF_2	20	5	4	4	33
7	$CuBr_2$	20	14	5	0	39
8	$Cu(acac)_2$	23	12	5	0	40
9	CuTMEDA	25	15	10	8	58
10	Sans cuivre	3	2	0	0	5

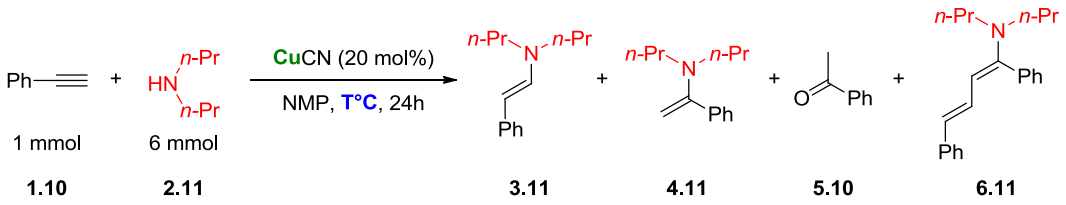
[a] Hydroamination effectuée en présence de 0.2 mmol de CuX (20 mol%), 1 mmol de phénylacétylène, 6 équivalents (6 mmol) d'amines à 110°C pendant 24h dans le NMP. [b] rendement RMN ^{1}H déterminé comparativement au standard interne, le 1,3, 5-triméthoxybenzène. [c] Taux de conversion de phénylacétylène en RMN ^{1}H.

Nous avons donc par la suite continué notre optimisation en utilisant 20 mol% de CuCN comme catalyseur de la réaction étudiée dans le but de favoriser l'énamine issue de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov **3.11**.

❖ *Effet de la température*

L'influence de la variation de la température est généralement très importante sur le déplacement de l'équilibre de la réaction ainsi que sur sa sélectivité. Dans cette optique, nous avons fait varier la température de la réaction étudiée en présence de 1 mmol de phénylacétylène, 6 mmol de la dipropylamine **2.11** et 20 mol% de CuCN dans le NMP pendant 24h (tableau 3). Nous avons observé dans ces conditions que l'abaissement de la température provoque la diminution de la formation de l'énamine (anti-Markovnikov) **3.11** (entrées 1-4, tableau 3). En effet, des rendements RMN^{1}H de 50, 22 et 5% ont été obtenus respectivement à des températures de 100, 80 et 25°C. De plus, une température de 120°C entraine la formation de celle-ci avec un rendement de 80%. Ces conditions ont également mené à l'obtention de 20% d'acétophénone (entrée 5, tableau 3). Le même résultat a été observé à une température de 130°C. Enfin, le tableau 3 montre que 120°C est la meilleure température minimale requise permettant la formation régiosélective de l'énamine (*E*) issue de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov **3.11** avec de bons rendements ainsi qu'une bonne régiosélectivité.

***Tableau 3** : Effet de la variation de la température sur la réaction développée* [a]



Entrées	Température (°C)	Rdt[b] **3.11** (%)	Rdt[b] **4.11** (%)	Rdt[b] **5.10** (%)	Rdt[b] **6.11** (%)	Taux de conversion[c] (%)
1	25	5	0	3	0	8
2	80	22	5	7	3	37
3	100	50	4	11	0	65
4	110	65	0	14	0	79
5	**120**	**80**	**0**	**20**	**0**	**100**
6	130	80	0	20	0	100

[a] Hydroamination effectuée en présence de 0.2 mmol de CuCN (20 mol%), 1 mmol de phénylacétylène, 6 équivalents (6 mmol) d'amines à différentes températures pendant 24h dans le NMP. [b] rendement RMN ^{1}H déterminé comparativement au standard interne, le 1,3, 5-triméthoxybenzène. [c] Taux de conversion de phénylacétylène en RMN ^{1}H.

D'autres sources de cuivre ont été testées à cette température (120°C) mais le CuCN s'avère être toujours le meilleur catalyseur pour la formation régiosélective de l'énamine issue de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov **3.11**.

❖ *Effet du solvant*

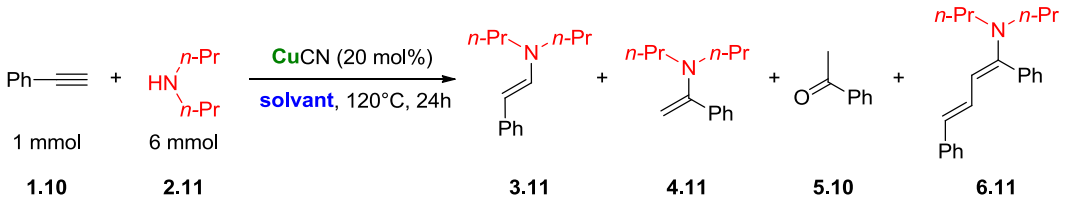
Pour la suite de notre étude d'optimisation, nous avons étudié la réaction sans solvant et dans divers solvants comme le DMF, DMSO, DMA, HMPA, toluène et THF (tableau 4). Ces réactions ont montré que la meilleure régiosélectivité, ainsi que les meilleurs rendements sont obtenus dans le cas du NMP ou bien sans solvant. En effet, un rendement de 90% d'énamine désirée **3.11** a été obtenu dans le cas où nous n'avons pas employé de solvant (entrée 5, tableau 4). Une formation des 5% pour chacun de deux produits,

l'énamine issue de l'addition d'orientation de type Markovnikov **4.11** et l'acétophénone **5.10** a été également notée dans ces conditions.

Le meilleur solvant étudié était le NMP, effectivement, un rendement de 80% du produit **3.11** a été obtenu avec une formation de 20% d'acétophénone (entrée 1, tableau 4). En revanche, tous les autres solvants testés ne permettent pas la synthèse régiosélective de l'énamine de type anti-Markovnikov **3.11** avec de bons rendements. Dans la plupart des cas, un mélange de 4 produits tels que les deux énamines issues de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov **3.11** et Markovnikov **4.11**, l'acétophénone **5.10** et le produit non identifié **6.11** a été obtenu (entrées 2-4 et 6-8, tableau 4).

Il est donc à noter que le meilleur résultat permettant l'hydroamination du phénylacétylène **1.10** avec la dipropylamine **2.11** pour la formation régiosélective de l'énamine issue de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov **3.11** est obtenu en utilisant le NMP en tant que solvant (80%) et également sans solvant (90%).

Tableau 4 *:L'effet de la variation du solvant sur la réaction étudiée*[a]



Entrées	Solvant	Rdt[b] **3.11** (%)	Rdt[b] **4.11** (%)	Rdt[b] **5.10** (%)	Rdt[b] **6.11** (%)	Taux de conversion[c] (%)
1	**NMP**	**80**	**0**	**20**	**0**	**100**
2	DMF	52	25	18	5	100
3	DMSO	35	27	17	11	90
4	DMA	48	31	16	5	100
5	**Sans solvant**	**90**	**5**	**5**	**0**	**100**
6	HMPA	35	13	14	8	70
7	toluène	25	27	18	0	70

8	THF	30	24	15	7	76

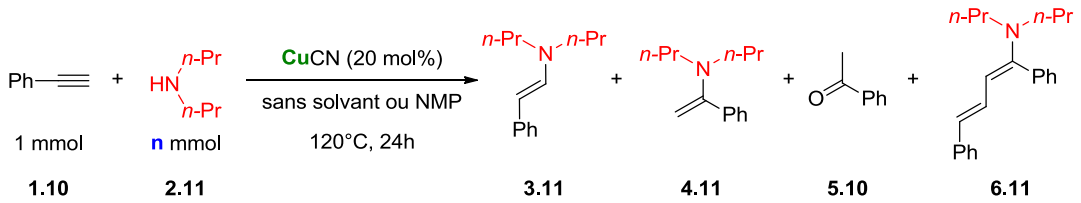
[a] Hydroamination effectuée en présence de 0.2 mmol de CuCN (20 mol%), 1 mmol de phénylacétylène, 6 équivalents (6 mmol) d'amines à différentes températures pendant 24h dans le NMP. [b] rendement RMN ^{1}H déterminé comparativement au standard interne, le 1,3, 5-triméthoxybenzène. [c] Taux de conversion de phénylacétylène en RMN ^{1}H.

❖ *Effet de la variation de la quantité d'amine ajoutée dans le NMP ou sans solvant*

Afin d'améliorer les conditions de la réaction étudiée, il était nécessaire de tenter la diminution de la quantité d'amine ajoutée. Pour ce faire, nous avons tout d'abord essayé d'abaisser le nombre de mmol de la dipropylamine à 5, 4, 3, 2 et 1 mmol au lieu de 6 mmol en présence de 20 mol% de cuivre. Les résultats présentés dans le tableau 5 montrent que c'est possible de reproduire le même résultat en présence de 5 mmol de la dipropylamine **2.11** et de 1 mmol du phénylacétylène **1.10** sans solvant et également dans le NMP (entrée 5). En revanche, une perte de régioséléctivité et du rendement du produit désiré **3.11** a été notée en additionnant une quantité d'amine en-deçà de 5 mmol (entrées 1–4, tableau 5). En effet, une formation d'un mélange de 4 produits tels que les deux énamines **3.11** et **4.11**, l'acétophénone **5.10** et le produit non identifié **6.11** a été observé en présence de 1, 2 et 3 mmol d'amine avec des rendements de faibles à modérés (entrées 1-3, tableau 5). Par contre l'emploi de 4 mmol de la dipropylamine **2.11** conduit à la formation de 72% et 76% du produit attendu **3.11** respectivement dans le NMP et sans solvant accompagné par la génération de 15 et 13% d'acétophénones (entrée 4, tableau 5).

Il apparaît ainsi clairement que la réaction n'a pas besoin d'un excès de 6 équivalents (6 mmol) d'amine. Effectivement, la présence de 5 mmol de la dipropylamine **2.11** permet la synthèse régiosélective de l'énamine désirée **3.11** avec un excellent rendement.

Tableau 5 *:L'effet de la diminution de la quantité d'amine étudiée dans la réaction développée*[a]



Entrées	n (mmol)	Solvant	Rdt[b] **3.11** (%)	Rdt[b] **4.11** (%)	Rdt[b] **5.10** (%)	Rdt[b] **6.11** (%)	Taux de conversion[c] (%)
		NMP	**33**	**15**	**12**	**10**	**70**
1	1	Sans solvant	37	20	8	9	74

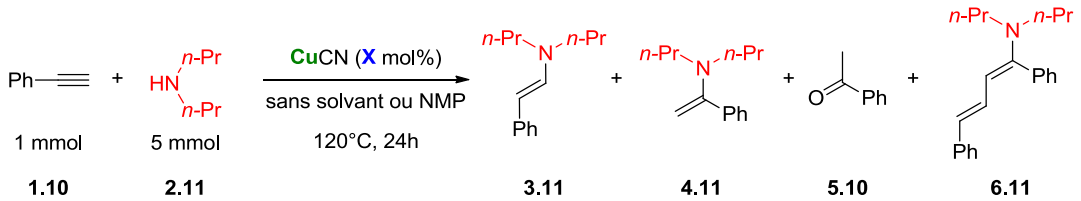
		NMP	**44**	**12**	**9**	**10**	**75**
2	2	Sans solvant	50	13	12	8	83
		NMP	**55**	**13**	**10**	**5**	**83**
3	3	Sans solvant	60	14	9	4	87
		NMP	**72**	**0**	**15**	**0**	**87**
4	4	Sans solvant	76	0	13	0	89
		NMP	**80**	**0**	**20**	**0**	**100**
5	**5**	**Sans solvant**	**90**	**5**	**5**	**0**	**100**
		NMP	**80**	**0**	**20**	**0**	**100**
6	6	Sans solvant	90	5	5	0	100

[a] Hydroamination effectuée en présence de 0.2 mmol de CuCN (20 mol%), 1 mmol de phénylacétylène, n équivalents (n mmol) d'amines à 120°C pendant 24h dans le NMP et sans solvant. [b] rendement RMN ^{1}H déterminé comparativement au standard interne, le 1,3, 5-triméthoxybenzène. [c] Taux de conversion de phénylacétylène en RMN ^{1}H.

❖ *Effet de la variation de la quantité de cuivre employée dans le NMP ou sans solvant*

Nous avons par la suite diminué la quantité de cuivre employée en présence de 1 mmol de phénylacétylène et 5 mmol de la dipropylamine dans le NMP ou sans solvant. Le tableau 6 ci-dessous présente quelques essais montrent que 15 mol% de CuCN semble être la quantité de cuivre la plus appropriée pour produire le meilleur résultat (entrée 3, tableau 6). L'emploi de 5 et 10 mol% de CuCN entraîne une diminution sur la quantité formée du produit désiré, **3.11** (entrées 1-2, tableau 6). L'utilisation de 30 mol% de CuCN n'apporte aucune amélioration (entrée 5, tableau 6).

***Tableau 6** : L'effet de la diminution de la quantité catalytique de cuivre pour la réaction modèle[a]*



Entrées	X (mol%)	Solvant	Rdt[b] **3.11** (%)	Rdt[b] **4.11** (%)	Rdt[b] **5.10** (%)	Rdt[b] **6.11** (%)	Taux de conversion[c] (%)
1	5	**NMP**	**45**	**7**	**15**	**0**	**67**
		Sans solvant	50	10	13	0	73
2	10	**NMP**	**60**	**0**	**23**	**0**	**83**
		Sans solvant	68	5	21	0	94
3	**15**	**NMP**	**80**	**0**	**20**	**0**	**100**
		Sans solvant	**90**	**5**	**5**	**0**	**100**
4	20	**NMP**	**80**	**0**	**20**	**0**	**100**
		Sans solvant	90	5	5	0	100
5	**30**	**NMP**	**80**	**0**	**20**	**0**	**100**
		Sans solvant	90	5	5	0	100

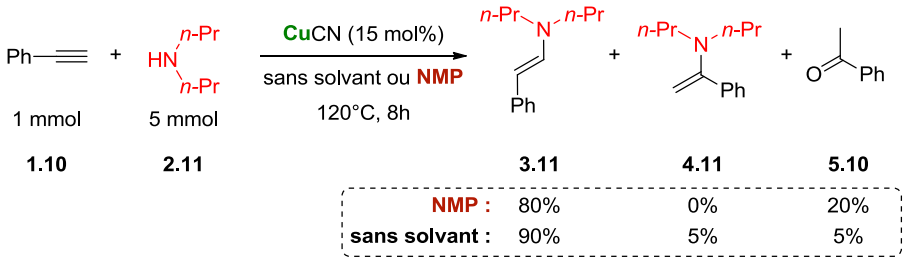
[a] Hydroamination effectuée en présence de 0.X mmol de CuCN (X mol%), 1 mmol de phénylacétylène, 5 équivalents (5 mmol) d'amines à 120°C pendant 24h dans le NMP et sans solvant. [b] rendement RMN ^{1}H déterminé comparativement au standard interne, le 1,3, 5-triméthoxybenzène. [c] Taux de conversion de phénylacétylène en RMN ^{1}H.

❖ *Effet de la variation du temps de la réaction étudiée dans le NMP ou sans solvant*

Enfin, il restait à étudier le temps de réaction minimal nécessaire pour obtenir une conversion totale du phénylacétylène **1.10**. Un suivi de la réaction par RMN^{1}H a été effectué en relevant les valeurs toutes les heures (tableau 7). Ceci a montré que le temps nécessaire pour avoir une réaction complète est de 8 h. La formation régiosélective de l'énamine attendue **3.11** est obtenue avec les mêmes rendements qu'au bout de

24 h dans le cas du NMP ainsi que sans solvant (entrée 4, tableau 7). Le tableau 7 ci-dessous montre la progression de la formation du produit **3.11** en fonction du temps. En effet, des rendements de 34, 50 et 69% ont été observé respectivement après 2 h, 5 h et 7 h dans le cas du NMP (entrées 1-3, tableau 7). Le même effet a été noté sans solvant.

Tableau 7 *: L'effet du temps de la réaction sur la formation de l'énamine* ***3.11***[a]



Entrées	temps (h)	Solvant	Rdt[b] **3.11** (%)	Rdt[b] **4.11** (%)	Rdt[b] **5.10** (%)	Taux de conversion[c] (%)
1	2	**NMP**	**34**	**0**	**9**	**43**
		Sans solvant	49	0	3	52
2	5	**NMP**	**50**	**0**	**12**	**62**
		Sans solvant	68	3	4	75
3	7	**NMP**	**69**	**0**	**18**	**87**
		Sans solvant	81	5	5	91
4	**8**	**NMP**	**80**	**0**	**20**	**100**
		Sans solvant	**90**	**5**	**5**	**100**

[a] Hydroamination effectuée en présence de 0.15 mmol de CuCN (15 mol%), 1 mmol de phénylacétylène, 5 équivalents (5 mmol) d'amines à 120°C pendant h dans le NMP et sans solvant. [b] rendement RMN ^{1}H déterminé comparativement au standard interne, le 1,3, 5-triméthoxybenzène. [c] Taux de conversion de phénylacétylène en RMN ^{1}H.

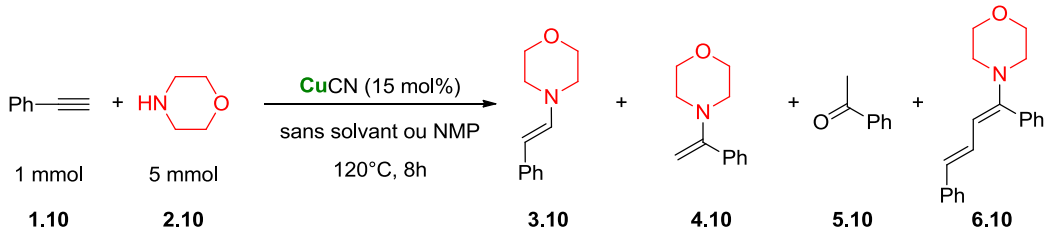
❖ *En présence de la morpholine (modèle d'amine secondaire aliphatique cyclique)*

Dans un second temps, nous avons montré que cette méthodologie permet également l'hydroamination du phénylacétylène avec des amines secondaires aliphatiques cycliques. Pour ceci nous avons employé la morpholine **2.10** comme modèle d'amine cyclique en présence du phénylacétylène **1.10**, dans les

conditions optimisées ci-dessus (entrée 4, tableau 7) afin de former l'énamine issue de l'addition sur la position anti-Markovnikov **3.10**.

Malheureusement les conditions développées en présence de NMP comme solvant ne permettent pas la formation régiosélective de l'énamine **3.10**. En effet, un mélange des 4 produits tels que les deux énamines issues de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov **3.10** et Markovnikov **4.10**, l'acétophénone **5.10** et le produit non identifié **6.10** a été obtenu avec des rendements de 42%, 25%, 15% et 18% respectivement (entrée 1, tableau 8). En contrepartie, le fait de se servir de l'amine en tant que solvant était la seule condition permettant la synthèse régiosélective de l'énamine de type anti-Markovnikov **3.10** avec un excellent rendement de 90%. Une apparition des traces d'énamine issue de l'addition d'orientation Markovnikov **4.10** et l'acétophénone **5.10** a été également observée (entrée 2, tableau 8).

Tableau 8 *: Hydroamination de phénylacétylène avec la morpholine dans les conditions développées avec la dipropylamine*[a]



Entrées	solvant	Rdt[b] **3.10** (%)	Rdt[b] **4.10** (%)	Rdt[b] **5.10** (%)	Rdt[b] **6.10** (%)	Taux de conversion[c] (%)
1	NMP	42	25	15	18	100
2	**Sans solvant**	**90**	**5**	**5**	**0**	**100**

[a] Hydroamination effectuée en présence de 0.15 mmol de CuCN (15 mol%), 1 mmol de phénylacétylène, 5 équivalents (5 mmol) d'amines à 120°C pendant 8h dans le NMP et sans solvant. [b] rendement RMN ^{1}H déterminé comparativement au standard interne, le 1,3, 5-triméthoxybenzène. [c] Taux de conversion de phénylacétylène en RMN ^{1}H.

❖ *Récapitulatif : Conditions optimales*

En conclusion, nos essais ont montré que l'emploi de 15 mol% de CuCN sans solvant en chauffant à 120°C pendant 8h ont permis de catalyser la réaction d'hydroamination du phénylacétylène **1.10** avec la dipropylamine **2.11** (modèle des amines secondaires aliphatiques acycliques) et la morpholine **2.10** (modèle des amines secondaires aliphatiques cycliques) pour mener à la formation régio- et stéréosélective d'énamines issues de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov **3.10-3.11** d'isomère (*E)* avec de

bons rendements (90%). Le NMP peut aussi servir comme un bon solvant de la réaction développée, mais uniquement dans le cas d'amines secondaires aliphatiques acycliques telles que la dipropylamine **2.11**.

❖ *Purification*

En raison de la sensibilité des énamines en milieu acide, nous avons rencontré beaucoup de difficultés lors de la purification de ces produits. En effet, la purification sur colonne chromatographie à base de gel de silice conduit à la décomposition (hydrolyse) de l'énamine pour obtenir, à la place, l'acétophénone. Nous avons ainsi tenté plusieurs techniques de purification, mais malheureusement aucune de ces méthodes n'a permis d'isoler l'énamine désirée. Pour cette raison, nous avons pensé à réduire l'énamine formée en son amine secondaire correspondante en utilisant un agent réducteur doux, tel que le $NaBH_3CN$.[156] Effectivement, la réduction des énamines formées (schéma 8) a été la seule solution pour purifier les produits correspondants (amines tertiaires) sur colonne de chromatographie à base de gel de silice avec de bons rendements.

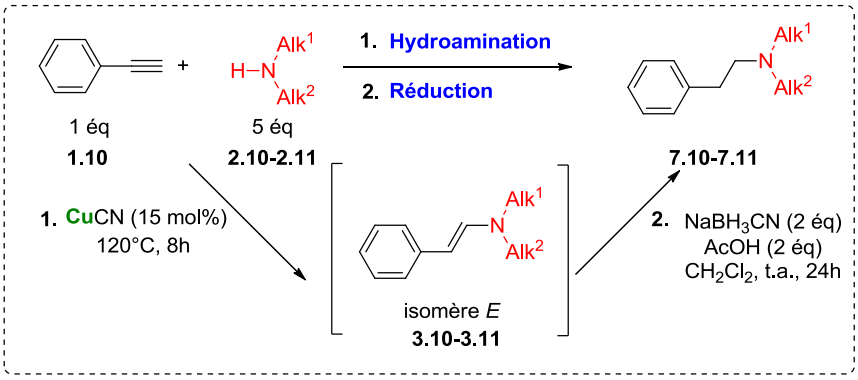


***Schéma 8** : Séquence hydroamination/réduction des énamines désirées en amines correspondantes*

II. Éxtension de la réaction

Suite au succès obtenu avec la morpholine et la dipropylamine, il était impératif de tester différentes amines aliphatiques secondaires cycliques et acycliques ainsi que différents arylacétylènes afin de développer la formation d'énamines issues de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov. Une réduction de ces derniers avec l'agent réducteur $NaBH_3CN$ permettra par la suite la purification des amines correspondantes.

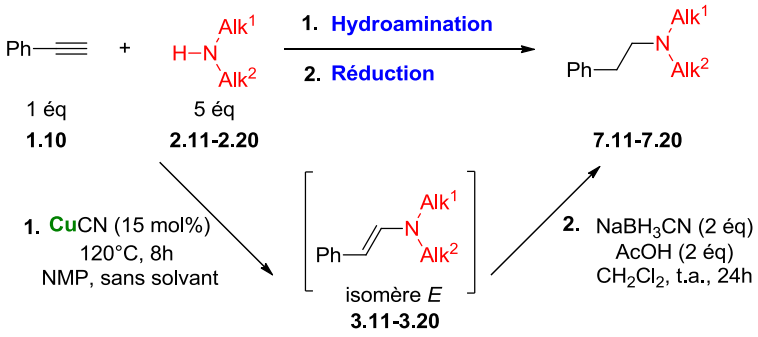
II.1. Éxtension de la réaction en présence de différentes amines secondaires aliphatiques

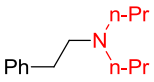
Afin d'élargir l'étendue de la méthodologie développée, nous l'avons tout d'abord appliquée à différents composés azotés comme des amides, des acides aminés, des amines primaires aliphatiques et des amines secondaires aromatiques. Malheureusement, aucune de ces molécules azotées n'a permis l'obtention d'un résultat intéressant. Nous nous sommes alors concentrés sur l'extension de la réaction d'hydroamination du phénylacétylène à différentes amines secondaires aliphatiques cycliques et acycliques.

II.1.1. Amines secondaires aliphatiques acycliques

Plusieurs amines secondaires aliphatiques acycliques ont étés testées pour la réaction étudiée. Pour cela nous avons employé des amines symétriques comme la dipropylamine **2.11**, la dibutylamine **2.12**, la diallyamine **2.13**, la dihexylamine **2.14**, la diocytamine **2.15** et la diéthylamine **2.16**, ainsi que des amines dissymétriques comme la propylbutylamine **2.17**, l'éthylbutylamine **2.18**, la méthylbutylamine **2.19** et la *N*-méthylhexylamine **2.20**. En absence ou en présence du solvant (NMP), nous avons été mesure d'obtenir les énamines (*E*) attendues issues de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov **3.11–3.20** avec de bons rendements RMN. Ces énamines ont été réduites par la suite à leur amines correspondantes **7.11–7.20** en utilisant l'agent réducteur $NaBH_3CN$ et isolées avec de bons rendements (schéma 9).

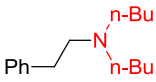
En présence de NMP, la réaction mène à la formation des énamines issues de l'addition d'orientation anti-Markovnikov **3.11–3.20** et de l'acétophénone **5.10** seulement, alors qu'en absence de solvant des traces d'énamines issues de l'addition d'orientation de type Markovnikov **4.11–4.20** sont détectées, (rendements compris entre 4 et 12%).





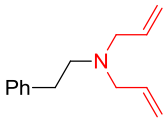
3.11: 90%[a] (18/1)[b], 80%[c]

7.11: 75%[d]



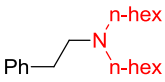
3.12: 85%[a] (22/1)[b], 80%[c]

7.12: 76%[d]



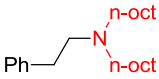
3.13: 70%[a] (9/1)[b], 72%[c]

7.13: 70%[d]



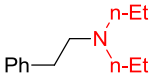
3.14: 81%[a] (14/1)[b], 75%[c]

7.14: 70%[d]



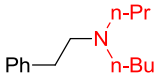
3.15: 81%[a](14/1)[b], 80%[c]

7.15: 76%[d]



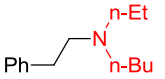
3.16: 80%[a](100/0)[b], 80%[c]

7.16: 74%[d]



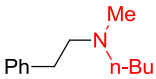
3.17: 75%[a](11/1)[b], 85%[c]

7.17: 80%[d]



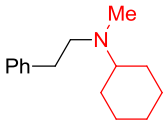
3.18: 84%[a](17/1)[b], 73%[c]

7.18: 68%[d]



3.19: 70%[a](10/1)[b], 68%[c]

7.19: 64%[d]



3.20: 84%[a](17/1)[b], 80%[c]

7.20: 77%[d]

[a] Rendements (calculés en RMN^{1}H comparativement 1,3,5-triméthoxybenzène) des énamines **3.11-3.20** dans le cas « sans solvant ». [b] Rapports entre les deux énamines issues de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov/Markovnikov **3.11-3.20/4.11-4.20.** [c] Rendements (calculés en RMN^{1}H comparativement au 1,3,5-triméthoxybenzène) des énamines **3.11-3.20** dans le cas « solvant NMP » [d] Rendements isolés des amines **7.11-7.20** après réduction.

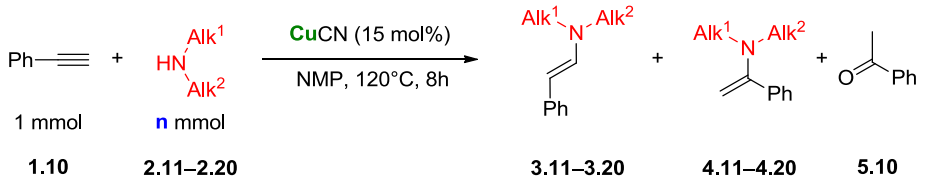
Schéma 9 *: Hydroamination du phénylacétylène avec différentes amines secondaires aliphatiques acycliques :*

Quelques tests réalisés étudiant la variation de la quantité d'amines **2.11-2.20** ont montré que dans le cas de certaines amines possédant des températures d'ébullition (Teb) supérieures à celle de la réaction (120°C) à pression atmosphérique dans le NMP conduisent à des meilleurs résultats en rajoutant 4 équivalents d'amines au lieu de 5 (tableau 9) comme le cas de la dibutylamine **2.12** (Teb = 159°C), la dihexylamine **2.14** (Teb = 134°C) la dioctylamine **2.15** (297°C), la *N*-propylbutylamine **2.17** (Teb = 134°C) et la *N*-méthylcyclohexylamine **2.20** (Teb = 149°C). Par contre, dans le cas d'amines possédant des températures

d'ébullition inférieures à celle de la réaction, l'emploi de 5 équivalents est toujours nécessaire pour obtenir le meilleur rendement d'énamine (*E*) désirée (orientation de type anti-Markovnikov).

Sur la base de cette étude, nous avons pu conclure que la température d'ébullition des amines employées peut être le facteur responsable de la perte ou de la conservation de matière au cours de la réaction, d'où la nécessité de la présence d'un excès d'amine.

Tableau 9 *: L'effet de la température d'ébullition sur la quantité ajoutée de l'amine*[a]



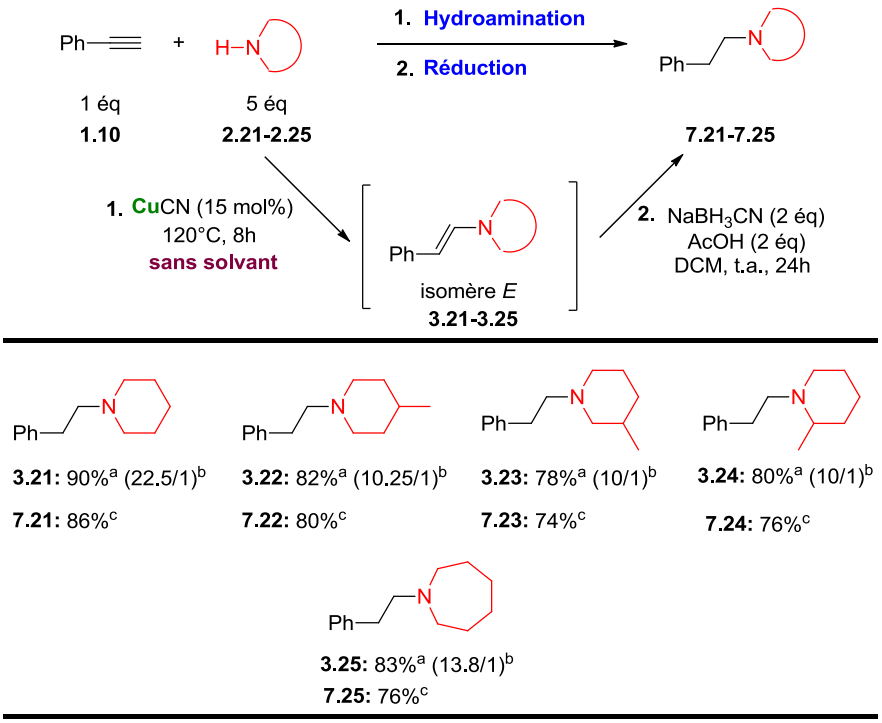
Entrées	n (mmol)	Amine	Température d'ébullition (°C) à P_{atm}	Rdt[b] **3.10** (%)	Rdt[b] **4.10** (%)	Rdt[b] **5.10** (%)	Taux de conversion[c] (%)
1	4	**2.11**	110	72	0	15	87
	5			**80**	**0**	**20**	**100**
2	4	**2.12**	159	**80**	**0**	**20**	**100**
	5			75	0	25	100
3	4	**2.13**	111	**69**	**0**	**20**	**89**
	5			76	0	24	100
4	**4**	**2.14**	**192**	**75**	**0**	**25**	**100**
	5			66	0	34	100
5	**4**	**2.15**	**297**	**80**	**0**	**20**	**100**
	5			77	0	23	100
6	4	**2.16**	55	60	0	14	74
	5			**80**	**0**	**20**	**100**

7	**4**	**2.17**	**134**	**85**	**0**	**15**	**100**
	5			80	0	20	100
8	4	**2.18**	108	63	0	15	78
	5			**73**	**0**	**27**	**100**
9	4	**2.19**	91	54	0	26	80
	5			**68**	**0**	**32**	**100**
10	**4**	**2.20**	**149**	**82**	**0**	**18**	**100**
	5			78	0	22	100

[a] Hydroamination effectuée en présence de 0.15 mmol de CuCN (15 mol%), 1 mmol de phénylacétylène, 4-5 équivalents (4-5 mmol) d'amines à 120°C pendant 8h dans le NMP. [b] rendement RMN ^{1}H déterminé comparativement au 1,3, 5-triméthoxybenzène. [c] Taux de conversion de phénylacétylène en RMN ^{1}H.

II.1.2. Amines secondaires aliphatiques cycliques

Nous nous sommes intéressés par la suite à étendre la réaction étudiée en présence d'amines secondaires aliphatiques cycliques comme la morpholine **2.10**, la pipéridine **2.21**, la 4-méthylpipéridine **2.22**, la 3-méthylpipéridine **2.23**, la 2-méthylpipéridine **2.24** et l'azépane **2.25** sans solvant en employant 5 mmol d'amine et 1 mmol du phénylacétylène **1.10** afin de produire régio- et stéréosélectivement l'énamine (*E*) issue de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov. Effectivement, cette méthodologie permet l'obtention *in-situ* d'énamines **3.21–3.25** avec de bons rendements RMN suivie par une réduction en employant l'agent réducteur $NaBH_3CN$ pour mener à la formation de leurs amines correspondantes **7.21–7.25.** Ces dernières ont été isolées avec de bons rendements compris entre 74 et 86% (schéma 10).



[a] rendements RMN^{1}H d'énamines **3.21-3.25** calculés comparativement au standard interne, le 1,3,5-triméthoxybenzène. [b] rapports entre les deux énamines issues de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov/Markovnikov **3.21-3.25/4.21-4.25**. [c] rendements isolés des amines **7.21-7.25** après réduction.

Schéma 10 *: Hydroamination de phénylacétylène avec différentes amines secondaires aliphatiques cycliques*

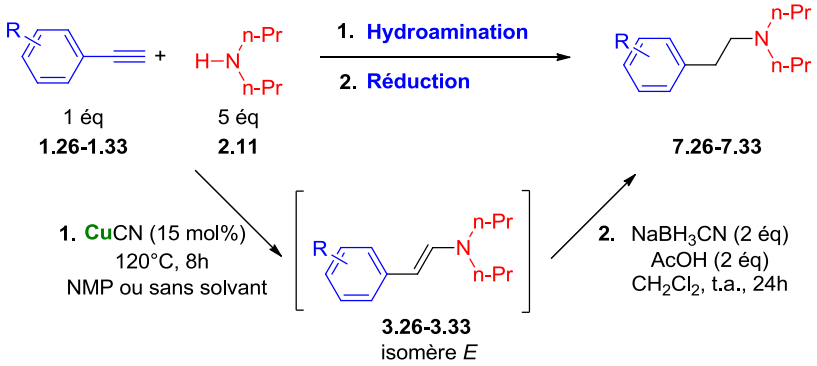
II.2. Étendue de la réaction en présence de différents arylacétylènes

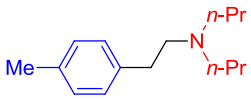
Après avoir prouvé que la séquence hydroamination/réduction développée tolère diverses amines secondaires aliphatiques cycliques et acycliques, nous avons testé ces conditions en présence de divers arylacétylènes en présence de la dipropylamine **2.11**.

Pour ce faire, différents arylacétylènes substitués en leurs positions *para* et *méta* avec des groupements aliphatiques, aromatiques et des halogènes, comme le 4-Me **1.26**, 3-Me **1.27**, 4-*t*Bu **1.28**, 4-Br **1.29**, 4-F **1.30**, 4-CO_2Et **1.31**, 4-SMe **1.32** et le 1-naphthyl **1.33** ont étés employés en présence de dipropylamine **2.11** comme source azotée (schéma 11). Tous ces réactifs ont permis la génération régio- et stéréosélective d'énamines (*E*) issues de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov **3.26–3.33** avec de bons rendements RMN, qui sont par la suite réduites en leurs amines correspondantes **7.26–7.33** en utilisant l'agent réducteur $NaBH_3CN$ et isolées avec de bons rendements.

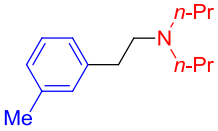
Dans ces conditions, On observe toujours, la formation de très faibles quantités d'énamines issues de l'addition d'orientation de type Markovnikov **4.26–4.33** avec de rendements compris entre 4 et 14% en plus de la génération d'acétophénones substituées **5.26–5.33**.

La présence ou l'absence du NMP en tant que solvant n'apporte pas une grande différence en termes de rendements et de sélectivité. En effet, nous avons obtenu presque les mêmes résultats dans les deux cas (schéma 11).

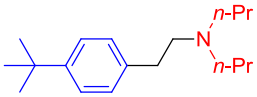




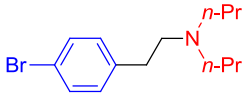
3.26: 67%[a] (4.7/1)[b], 66%[c] (4.7/1)[d]
7.26: 60%[e]



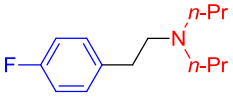
3.27: 82%[a] (10/1)[b],81%[c] (10/1)[d]
7.27: 78%[e]



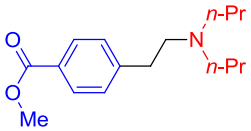
3.28: 70%[a] (8.2/1)[b], 74%[c] (8.2/1)[d]
7.28:73%[e]



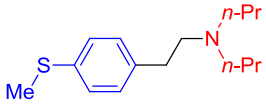
3.29: 96%[a] (100/0)[b], 95%[c] (100/1)[d]
7.29: 90%[e]



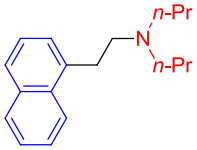
3.30: 79%[a] (11.4/1)[b],80%[c] (11.4/1)[d]
7.30: 73%[e]



3.31: 91%[a] (22.7/1)[b], 80%c (20/1)[d]
7.31: 85%[e]



3.32: 69%[a] (5.75/1)[b], 98%[c] (5.66/1)[d]
7.32: 60%[e]



3.33: 80%[a] (10.5/0)[b], 84%[c] (14/1)[d]
7.33: 84%[e]

[a] rendements RMN^{1}H calculés comparativement au 1,3,5-triméthoxybenzène des énamines dans le cas « sans solvant ». [b] rapports entre les deux énamines issues de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov/Markovnikov **3.26-3.33/4.26-4.33** dans le cas « sans solvant ». [c] rendements RMN^{1}H calculés comparativement au 1,3,5-triméthoxybenzène des énamines dans le cas « solvant NMP ». ». [d] rapports entre les deux énamines issues de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov/Markovnikov **3.26-3.33/4.26-4.33** dans le cas « solvant NMP ». [e] Rendements isolés des amines **7.26-7.33** après réduction.

Schéma 11 *: Hydroamination de différents arylacétylènes en présence de la dipropylamine*

De façon à généraliser cette méthodologie, nous avons utilisé plusieurs autres alcynes aromatiques internes et aliphatiques terminaux et internes comme par exemple le 1-phényl-1-propyne **1.34**, le diphénylacétylène **1.35**, le 1-phényl-1-pentyne **1.36**, le 4-octyne **1.37** et le 1-hexyne **1.38** (figure 2).

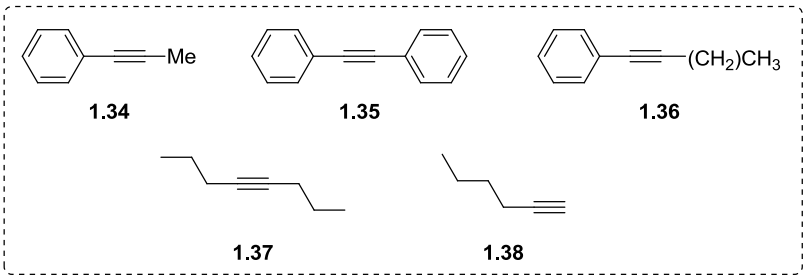


Figure 2 *: Structures des alcynes tentés* ***1.34-1.38*** *pour la séquence hydroamination/réduction développée*

Malheureusement, aucune réactivité n'a été obtenue dans le cas des alcynes internes ou aliphatiques. Malgré de nombreuses tentatives, nous n'avons pas été en mesure d'élargir l'étendue de la réaction à d'autres types d'alcynes.

III. Conclusion

En conclusion, nous avons mis au point une nouvelle méthodologie, simple et sélective permettant la formation régio- et stéréosélective d'énamines issues d'une addition de type anti-Markovnikov (isomère *E)* avec de bons rendements, catalysée pour la première fois par un sel de cuivre (15 mol% de CuCN, sans solvant ou dans le NMP en chauffant à 120°C pendant 8h).

Pour le moment, cette méthode est limitée à l'utilisation d'alcynes de type arylacétylène et d'amines secondaires aliphatiques cycliques et acycliques comme source azotée. Nous espérons pouvoir élargir le champ d'application de cette méthode simple et peu onéreuse aux alcynes internes et aux alcynes aliphatiques ainsi qu'à d'autres familles d'amines.

IV. Experimental part

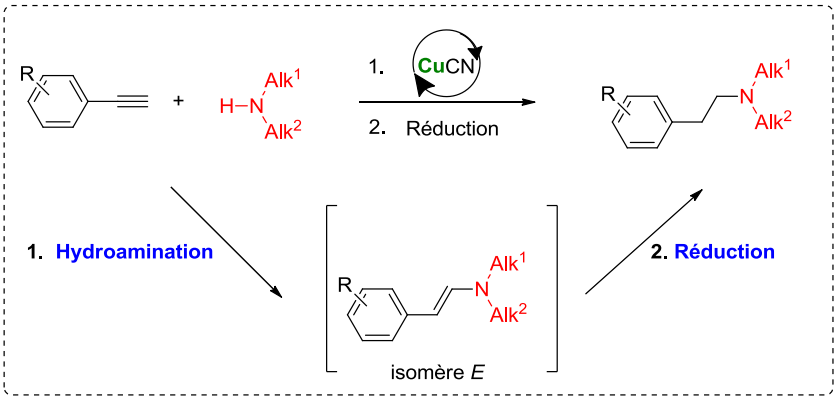
IV.1. General considerations

All reactions were performed in oven-dried 45x14.75 mm Screw tubes under an atmosphere of argon. N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) was distilled from P_2O_5 and stored over activated 3Å molecular sieves under an argon atmosphere. CuCN stored in a dessicator cabinet and weighed to air. All reagents (alkynes

and amines) were purchased from either SigmaAldrich® or Alfa Aesar® or Acros Organic®. All reagents were weighed in the air. ^{1}H and ^{13}C NMR spectra were recorded with a Bruker AC-400 MHz spectrometer in $CDCl_3$. For ^{1}H NMR (400 MHz), CHCl3 and TMS served as internal standards (δ = 7.27 and δ = 0 ppm) and data are reported as follows: chemical shift (in ppm), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet), coupling constant (in Hz), and integration. For ^{13}C NMR (100 MHz), $CHCl_3$ was used as internal standards (δ = 77.2 ppm) and spectra were obtained with complete proton decoupling. Gas chromatography–mass spectra (GC-MS) were recorded on a Shimadzu QP2012-SE with a Zebron ZB-5MS (20m × 0,18mm), capillary apolar column (Stationary phase: 0.18µm film). GC-MS method: Initial temperature: 50 oC; Initial time: 2 min; Ramp: 2 oC/min until 50 °C then 10 °C/min; Final Temperature: 280 oC; Final time: 15 min. Melting points (mp) were carried out on a Büchi B-540 melting point apparatus, and are uncorrected. HRMS (Q-TOF) were performed on a JEOL JMS-DX300 spectrometer (3 keV, xenon) in a m-nitrobenzylalcohol matrix.

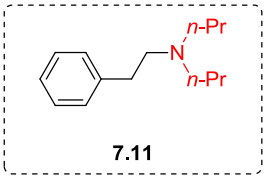
IV.2. General procedure for hydroamination of alkynes with amines

After standard cycles of evacuation and back-filling with dry and pure nitrogen, an oven-dried Screw tubes equipped with a magnetic stirring bar was charged with CuCN (0.15 mmol, 15 mol %) and the alkyne if a solid (1 mmol, 1 equiv). The tube was evacuated, back-filled with nitrogen. If a liquid, the alkyne was added under a stream of nitrogen by syringe at room temperature (1 mmol, 1 equiv) followed by the amine (5 mmol, 5 equiv) which can play, in the same time, the role of solvent or we can added the solvent NMP (1.0 mL, 1 M). The tube was sealed under a positive pressure of nitrogen, stirred and heated to 120°C. The mixture was stirred for 8 hours at 120°C. After allowing the reaction to cool to room temperature, 1,3,5-trimethoxybenzene (56.06 mg, 0.33 mmol, 0.33 equiv) was added as internal standard for calculating NMR yields of enamines. The residue was concentrated under vaccum and then dissolved with CH_2Cl_2 (6 mL) and was transferred to 25 mL flask containing $NaBH_3CN$ (2 mmol, 2equiv) then we added ACOH (2 mmol, 2 equiv). The suspension was then stirred at ambient temperature for 24 h. The reaction was quenched by the addition of 1M NaOH (aq) (4 mL). The phases were separated and the aqueous layer extracted with two further portions of CH_2Cl_2. The combined organic phases were dried over Na_2SO_4. We release the starting amine (when they have high boiling point) with a treatment of solution of 1M HCl (aq). When NMP is the solvent of this reaction, the resulting mixture was diluted with ethyl acetate, washed 3 times with water and once with brine. The combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$ and ethyl acetate was evaporated under reduced pressure to remove the NMP. The residue was purified by simple washing with diethyl ether or by silica gel column chromatography.



IV.3. Characterization of compounds

N-phenethyl-N-propylpropan-1-amine



NMR Yield of corresponding enamine = 80 %

Yield (isolated) = 75 %

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$): δ 0.88-0.91 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 1.48-1.56 (m, 4H), 2.51-2.54 (t, *J* = 8 Hz, 4H), 2.77-2.78 (d, 4H), 7.18-7.20 (d, 3H), 7.25-7.29 (m, 2H).

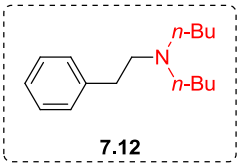
^{13}C NMR (100 MHz, CDCl$_3$): δ 11.9, 19.8, 33.0, 51.9, 95.8, 126.0, 128.4, 128.7, 140.3.

GC/MS: rt = 08.12 min, M/Z = 205.18.

HRMS: 206.1909 (M+H). Theoretical: 206.1909.

Purification: Washing with pentane or petroleum ether.

N-butyl-N-phenethylbutan-1-amine



NMR Yield of corresponding enamine = 80 %

Yield (isolated) = 76 %

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 0.91-0.95 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 1.32-1.37 (dd, *J* = 7.3 Hz, 4H), 1.61-1.80 (m, 4H), 2.82-3.00 (t, 4H), 3.08 (s, 4H), 7.20-7.22 (m, 3H), 7.26-7.28 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl3): δ 13.6, 20.2, 25.9, 30.7, 52.5,

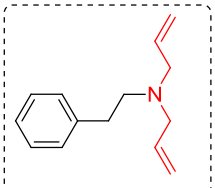
54.3, 126.8, 128.7, 128.8, 137.1.

GC/MS: rt = 09.09 min, M/Z = 233.22.

HRMS: 234.2223 (M+H). Theoretical: 234.2222.

Purification: Washing with pentane or petroleum ether.

N-allyl-N-phenethylprop-2-en-1-amine



7.13

mp: 129°C-130°C

NMR Yield of corresponding enamine = 72 %

Yield (isolated) = 70 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.06-3.23 (m, 4H), 3.69-3.71 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 5.49-5.60 (dd, J_1 = 13.6 Hz, J2 = 31 Hz, 4H), 6.13-6.23 (td, J_1 = 7.2 Hz, J_2 = 17.3 Hz, 2H), 7.21-7.23 (m, 2H), 7.27-7.34 (m, 3H).

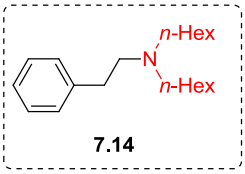
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 30.2, 53.1, 54.9, 125.8, 126.3, 127.4, 128.7, 129.0, 136.1.

GC/MS: rt = 08.04 min, M/Z = 201.15.

HRMS: 202.1597 (M+H). Theoretical: 202.1596.

Purification: by silica gel column chromatography, eluent: Pentane/ ethyl acetate 65:35.

N-hexyl-N-phenethylhexan-1-amine



7.14

NMR Yield of corresponding enamine = 75 %

Yield (isolated) = 70 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.80-0.83 (t, J = 7 Hz, 6H), 1.17-1.25 (q, J = 9.5Hz, 16H), 2.40-2.44 (m, 4H), 2.61-2.70 (m, 4H), 7.10-7.12 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 7.19-7.21 (d, J = 8 Hz, 2H).

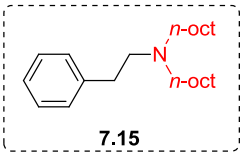
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 15.0, 22.7, 27, 27.3, 33.4, 54.1, 56, 125.9, 128.3, 128.7, 140.8.

GC/MS: rt = 10.87 min, M/Z = 289.28.

HRMS: 290.2849 (M+H). Theoretical: 290.2848.

Purification: by silica gel column chromatography, eluent: Pentane/ ethyl acetate 50:50.

N-octyl-N-phenethyloctan-1-amine



mp: 133°C-135°C

NMR Yield of corresponding enamine = 80 %

Yield (isolated) = 76 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.79-0.82 (t, J = 7.3 Hz, 6H), 1.18-1.20 (d, *J* = 9.5 Hz, 24H), 2.96-3.09 (dd, J1 = 5.5 Hz, J2 = 10.5, 4H), 3.14-3.16 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 7.18-7.19 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 7.22-7.24 (d, J = 6.4 Hz, 2H).

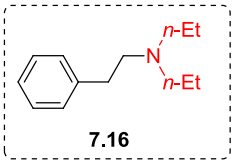
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 13.9, 22.5, 23.1, 26.8, 28.9, 29.0, 31.6, 47.7, 52.5, 53.8, 127.2, 128.6, 128.4, 128.8, 136.2.

GC/MS: rt = 12.48 min, M/Z = 345.34.

HRMS: 346.3474 (M+H). Theoretical: 346.3474.

Purification: Washing with pentane or petroleum ether.

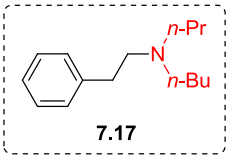
N,N-diethyl-2-phenylethanamine



NMR Yield of corresponding enamine = 80 %
Yield (isolated) = 74 %
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.06-1.09 (t, *J* = 7.2 Hz, 6H), 2.60-2.70 (q, *J* = 7.2 Hz, 4H), 2.72-2.87 (m, 4H), 7.19-7.21 (d, *J* = 7.2 Hz, 3H), 7.29-7.31 (m, 2H).
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 11.8, 33.5, 47.0, 55.0, 125.9, 128.7, 140.8.
GC/MS: rt = 08.47 min, M/Z = 177.15.
HRMS: 178.1598 (M+H). Theoretical: 178.1596.
Purification: by silica gel column chromatography, eluent: Pentane/ ethyl acetate 60:40.

N-phenethyl-N-propylbutan-1-amine

NMR Yield of corresponding enamine = 85 %



Yield (isolated) = 80 %

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$): δ 0.94-1.05 (m, 6H), 1.35-1.45 (m, 2H), 1.75-1.95 (m, 4H), 3.05-3.12 (t, *J* = 15.5 Hz, 4H), 3.23-3.25 (d, *J* = 6.7 Hz, 4H), 7.27-7.33 (dd, J_1 = 7.02 Hz, J_2 = 17.1 Hz, 5H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl3): δ 11.2, 13.5, 16.86, 20.1, 25.0, 30.0, 52.3, 53.9, 54.0, 127.2, 128.7, 128.9, 136.2.

GC/MS: rt = 08.61 min, M/Z = 219.2.

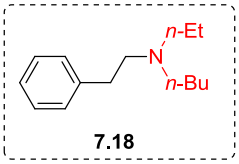
HRMS: 220.2067 (M+H). Theoretical: 220.2065.

Purification: Washing with pentane or petroleum ether.

N-ethyl-N-phenethylbutan-1-amine

NMR Yield of corresponding enamine = 73 %

Yield (isolated) = 68 %



^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$): δ 0.91-0.95 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.06-1.10 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.30-1.35 (m, 2H), 2.52-2.56 (m, 2H), 2.62-2.67 (dd, J_1 = 6.9 Hz, *J* = 13.9 Hz, 2H), 2.75-2.79 (t, *J* = 9.4 Hz, 4H), 7.20-7.21 (d, *J* = 7.1 Hz, 3H), 7.27-2.31 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl$_3$): δ 11.6, 14.0, 20.8, 29.0, 33.3, 47.5, 53.1, 55.4, 125.8, 128.7, 140.6.

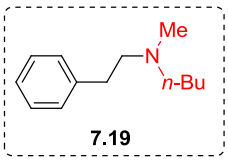
GC/MS: rt = 08.16 min, M/Z = 205.18.

HRMS: 206.1836 (M+H). Theoretical: 206.1834.

Purification: Washing with pentane or petroleum ether.

N-methyl-N-phenethylbutan-1-amine

NMR Yield of corresponding enamine = 68 %



Yield (isolated) = 64 %

^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$): δ 0.88-0.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.29-1.36 (m, 2H), 1.43-1.51 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.36-2.42 (dd, J_1 = 6.6 Hz, J_2 = 8.7 Hz, 2H), 2.58-2.62 (dd, J1 = 5.3 Hz, J_2 = 10.7Hz, 2H), 2.75-2.80(dd, J_1 = 6.2 Hz, J_2 = 10 Hz, 2H), 7.19-

7.22 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 7.26-7.30 (m, 2H).

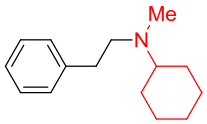
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 14.1, 20.7, 29.5, 33.8, 42.3, 57.4, 59.7, 125.9, 128.3, 128.7, 140.7.

GC/MS: rt = 07.79 min, M/Z = 191.17.

HRMS: 192.1756 (M+H). Theoretical: 192.1752.

Purification: by silica gel column chromatography, eluent: Pentane/ ethyl acetate 70:30.

N-methyl-N-phenethylcyclohexanamine



7.20

mp: 164°C-165°C

NMR Yield of corresponding enamine = 82 %

Yield (isolated) = 77 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.23-1.46 (m, 6H), 1.69-1.72 (d, J = 13 Hz, 1H), 1.89-1.92 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.19-2.22 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.09-3.13 (m, 2H), 3.17-3.22 (m, 2H), 7.24-7.26 (d, J = 7.2Hz, 3H), 7.29-7.31 (d, J = 7Hz, 2H).

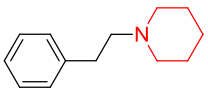
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 25.1, 25.2, 26.9, 31.3, 36.3, 54.7, 64.1, 127.0, 128.7, 128.9, 137.0.

GC/MS: rt = 09.5 min, M/Z = 217.18.

HRMS: 218.1909 (M+H). Theoretical: 218.1909.

Purification: Washing with pentane or petroleum ether.

1-***phenethylpiperidine***



7.21

NMR Yield of corresponding enamine = 90 %

Yield (isolated) = 86 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.26 (s, 1H), 1.44-1.49 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 1.62-1.67 (dt, J_1 = 5.6 Hz, J_2 = 11.1 Hz, 4H), 2.51 (s, 3H), 2.56-2.63 (m, 2H), 2.78-2.88 (m, 2H), 7.2-7.22 (d, J = 7.7 Hz, 3H), 7.29-7.33 (d, J = 7 Hz, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 24.4, 26.9, 33.5, 54.5, 61.3,

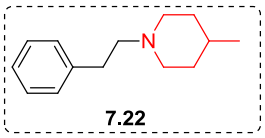
126.0, 128.4, 128.7, 140.5.

GC/MS: rt = 08.35 min, M/Z = 189.10.

HRMS: 190.1598 (M+H). Theoretical: 190.1596.

Purification: by silica gel column chromatography, eluent: Pentane/ ethyl acetate 80:20.

4-methyl-1-phenethylpiperidine



NMR Yield of corresponding enamine = 82 %

Yield (isolated) = 80 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.95-0.97 (d, *J* = 5.4 Hz, 3H), 1.26 (s, 1H), 1.45 (s, 2H), 1.69-1.71 (d, *J* = 9.5 Hz, 2H), 2.15-2.2 (t, *J* = 10.2Hz, 2H), 2.89-2.74 (dd, J_1 = 6.3Hz, J2 = 10.4Hz, 2H), 2.90-7.94 (dd, J_1 = 6.3Hz, J_2 = 10.4Hz, 2H), 3.11-3.14 (d, *J* = 10.9Hz, 2H), 7.20-7.22 (d, *J* = 7.2Hz, 3H), 7.28-7.3 (t, *J* = 7.2Hz, 2H).

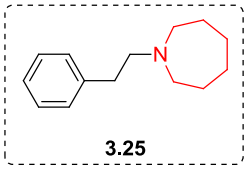
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 22.0, 29.7, 30.4, 32.9, 33.4, 53.6, 60.3, 126.3, 128.5, 128.7, 139.6.

GC/MS: rt = 08.32 min, M/Z = 203.17.

HRMS: 204.1753 (M+H). Theoretical: 204.1752.

Purification: by silica gel column chromatography, eluent: Pentane/ ethyl acetate 75:25.

1-phenethylazepane



mp: 148°C-150°C

NMR Yield of corresponding enamine = 83 %

Yield (isolated) = 76 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.26 (s, 4H), 1.72 (s, 4H), 2.94 (s, 4H), 3.12-3.18 (m, 4H), 7.23-7.25 (m, 3H), 7.29-7.32 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 24.5, 26.8, 29.4, 31.5, 54.8,

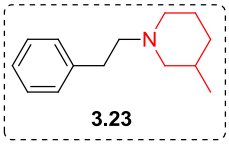
99.0, 126.9, 128.7, 128.8, 137.3.

GC/MS: rt = 08.67 min, M/Z = 203.17.

HRMS: 204.1753 (M+H). Theoretical: 204.1752.

Purification: by silica gel column chromatography, eluent: Pentane/ ethyl acetate 70:30.

3-methyl-1-phenethylpiperidine



mp: 128°C-130°C

NMR Yield of corresponding enamine = 78 %

Yield (isolated) = 74 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.26 (s, 3H), 1.48 (s, 5H), 1.84-1.98(m, 4H), 3.13-3.24 (m, 4H), 7.26 (s, 3H), 7.31-7.32 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H).

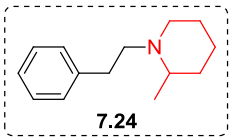
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 17.8, 22.6, 22.9, 31.3, 52.4, 54.1, 99.8, 127.4, 128.6, 129.0, 136.2.

GC/MS: rt = 09.07 min, M/Z = 203.17.

HRMS: 204.1160 (M+H). Theoretical: 204.1158.

Purification by silica gel column chromatography, eluent: Pentane/ ethyl acetate 80:20.

2-methyl-1-phenethylpiperidine



mp: 145°C-155°C

NMR Yield of corresponding enamine = 80 %

Yield (isolated) = 76 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.97-0.98 (d, *J* = 6.2 Hz, 3H), 1.06-1.09 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 1.86-1.95 (m, 2H), 2.22-2.28 (t, *J* = 11.1 Hz, 1H), 2.31-2.43 (m, 1H), 2.45-2.62 (m, 2H), 3.08-3.19 (m, 2H), 3.26-3.3(dd, J_1 = 5.4 Hz, J_2 = 10.8 Hz, 2H), 3.46-3.6 (dd, J_1 = 9.9 Hz, J_2 = 48.5 Hz, 2H), 7.25-7.27 (m,

3H), 7.3-7.34 (m, 2H).

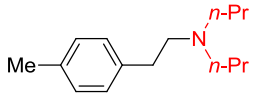
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 18.9, 22.7, 28.8, 30.1, 30.9, 53.0, 59.0, 127.9, 128.7, 129.0, 136.3.

GC/MS: rt = 08.66 min, M/Z = 203.17.

HRMS: 204.1754 (M+H). Theoretical: 204.1752.

Purification: by silica gel column chromatography, eluent: Pentane/ ethyl acetate 80:20.

N-(4-mehtylphenethyl)-N-propylpropan-1-amine



7.26

NMR Yield of corresponding enamine = 66 %

Yield (isolated) = 60 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.80-0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.64-1.54 (m, 4H), 2.33 (s, 3H), 2.46-2.50 (m, 4H), 2.67-7.30 (m, 4H), 7.11 (s, 4H).

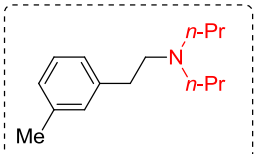
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 11.0, 19.3, 20.0, 32.0, 55.2, 55.3, 127.6, 128.0, 136.8.

GC/MS: rt = 08.65 min, M/Z = 219.20.

HRMS: 220.2066 (M+H). Theoretical: 220.2065.

Purification: by silica gel column chromatography, eluent: Pentane/ ethyl acetate 70:30.

N-(3-methylphenethyl)-N-propylpropan-1-amine



7.27

NMR Yield of corresponding enamine = 81 %

Yield (isolated) = 78 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.93-0.97 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.70-1.76 (m, 4H), 2.31(s, 3H), 2.79-2.84 (m, 4H), 2.95-3.03 (m, 3H), 6.99-7.04 (m, 3H), 7.16-7.20 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H).

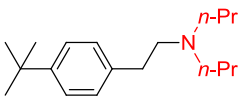
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 11.5, 18.0, 21.3, 29.7, 31.1, 54.6, 54.7, 125.6, 127.5, 128.6, 129.5, 138.4.

GC/MS: rt = 08.6 min, M/Z = 219.2.

HRMS: 220.2066 (M+H). Theoretical: 220.2065.

Purification: by silica gel column chromatography, eluent: Pentane/ ethyl acetate 60:40.

N-(4-(tert-butyl)phenethyl)-N-propylapropan-1-amine



7.28

NMR Yield of corresponding enamine = 74 %

Yield (isolated) = 70 %

1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.88-0.92 (t, J = 7.4 Hz, 6H), 1.32 (s, 12H), 1.48-1.54 (m, 4H), 2.45-2.5 (m, 4H), 2.72 (s, 4H), 7.14-7.16 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.31-7.33 (d, J = 8.3 Hz, 2H).

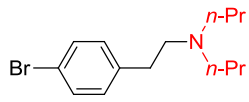
13C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 12.0, 16.2, 20.3, 31.4, 32.9, 56.2, 125.2, 128.4, 134.2, 137.8, 148.6.

GC/MS: rt = 09.78 min, M/Z = 261.25.

HRMS: 262.2539 (M+H). Theoretical: 262.2535.

Purification: by silica gel column chromatography, eluent: Pentane/ ethyl acetate 60:40.

N-(4-bromophenethyl)-N-propylpropan-1-amine



7.29

NMR Yield of corresponding enamine = 95 %

Yield (isolated) = 90 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.85-0.89 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.43-1.48 (m, 4H), 2.40-2.44 (m, 4H), 2.62-2.69 (m, 4H), 7.05-7.07 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.37-7.39 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H).

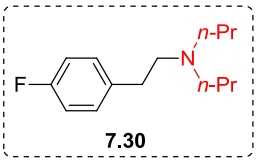
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 12.0, 20.4, 33.1, 56.0, 56.2, 119.5, 130.5, 131.3, 140.0.

GC/MS: rt = 09.72 min, M/Z = 283.09.

HRMS: 284.1020 (M+H). Theoretical: 284.1014.

Purification: by silica gel column chromatography, eluent: Pentane/ ethyl acetate 85:25.

N-(4-fluorophenethyl)-N-propylpropan-1-amine



NMR Yield of corresponding enamine = 80 %

Yield (isolated) = 73 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.87-0.90 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.45-1.50 (m, 4H), 2.41-2.48 (m, 4H), 2.61-2.77 (m, 4H), 6.94-6.98 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.13-7.15 (dd, J^1 = 5.5 Hz, J^2 = 8.6 Hz, 2H).

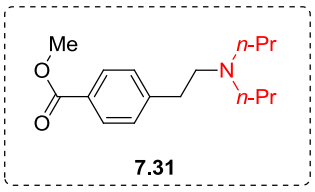
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 11.9, 20.4, 32.9, 56.2, 56.3, 114.8-115.1 (d, J_{C-F} = 84 Hz), 129.9-130.1 (d, J_{C-F} = 7.9 Hz), 160.1, 162.5.

GC/MS: rt = 08.14 min, M/Z = 223.17.

HRMS: 224.1816 (M+H). Theoretical: 224.1815.

Purification: by silica gel column chromatography, eluent: Pentane/ ethyl acetate 70:30.

Methyl4-(2-(dipropylamino) ethyl)benzoate



NMR Yield of corresponding enamine = 91 %

Yield (isolated) = 85 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.85-0.88 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.44-1.5 (m, 4H), 2.44-2.48 (m, 4H), 2.67-2.83 (m, 4H), 3.88 (s, 3H), 7.24-7.26 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.93-7.95 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H).

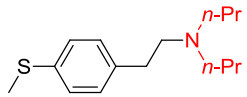
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 11.9, 20.2, 33.5, 51.9, 55.6, 56.0, 127.9, 128.7, 129.6, 146.3, 167.1.

GC/MS: rt = 10.48 min, M/Z = 263.19.

HRMS: 264.1964 (M+H). Theoretical: 264.1964.

Purification: by silica gel column chromatography, eluent: Pentane/ ethyl acetate 80:20.

N-(4-methylthio)phenethyl)-N-propylpropan-1-amine



7.32

NMR Yield of corresponding enamine = 68 %

Yield (isolated) = 60 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.87-0.91 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.48-1.51 (m, 4H), 2.42-2.5 (m, 7H), 2.63-2.75 (m, 4H), 7.12-7.14 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.19-7.21 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H).

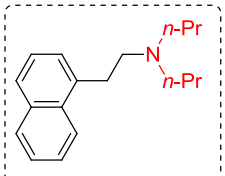
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 12.0, 15.4, 19.4, 32.0, 55.1, 55.2, 126.3, 128.3, 134.3, 137.1.

GC/MS: rt = 10.4 min, M/Z = 251.17.

HRMS: 252.1787 (M+H). Theoretical: 252.1786.

Purification: by silica gel column chromatography, eluent: Pentane/ ethyl acetate 60:40.

N-(2-(naphthalene-1-yl)ethyl)-N-propylpropan-1-amine



7.33

NMR Yield of corresponding enamine = 84 %

Yield (isolated) = 80 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.92-0.96 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 49-1.59 (m, 4H), 2.51-2.59 (m, 4H), 2.79-2.87 (m, 4H), 3.19-3.3 n, 4H), 7.34-7.44 (m, 2H), 7.48-7.54 (m, 2H), 7.71-7.73 (d, *J* = 1 Hz, 1H), 7.85-7.87 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 8.06-8.08 (d, J = 8.5 Hz, H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 12.0, 20.5, 30.9, 55.4, 56.3, 23.7, 125.4, 125.6, 125.8, 126.5, 126.6, 128.8, 132, 133.9, 137.1.

GC/MS: rt = 10.85 min, M/Z = 255.2.

HRMS: 256.2067 (M+H). Theoretical: 256.2065.

Purification: by silica gel column chromatography, eluent: entane/ ethyl acetate 70:30.

2e partie : Synthèse régio- et stéréosélective de 1,3-diènes (1*E*,3*E*)-1,4-disubstitués catalysée par CuCl

Après avoir étudié la réaction d'hydroamination régio- et stéréosélective d'arylacétylènes avec des amines secondaires aliphatiques pour former dans un premier temps l'énamine provenant de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov, nous avons dans un second temps, concentré nos efforts sur le développement d'une nouvelle méthodologie à base de cuivre permettant la synthèse régio- et stéréosélective de 1,3-diènes (1*E*,3*E*)-1,4-disubstitués (figure 3). Nous allons donc décrire dans cette deuxième partie les différents résultats ainsi que les optimisations effectuées pour cette synthèse.

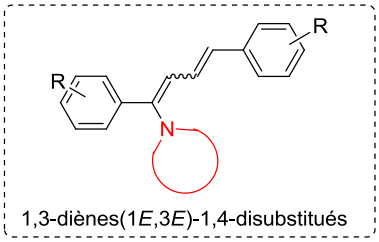


Figure 3 *: Structure de 1,3-diènes(1E,3E)-1,4-disubstitués*

Les premiers résultats d'hydroamination en présence de phénylacétylène et de morpholine ont permis la formation de 4 produits différents tels que les deux énamines issues de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov **3.10** et Markovnikov **4.10**, l'acétophénone **5.10** et la diénamine **6.10**. Nous avons décidé dans cette partie d'orienter nos recherches sur la synthèse de la diénamine **6.10,** produit minoritaire observé dans certaines conditions (schéma 12).

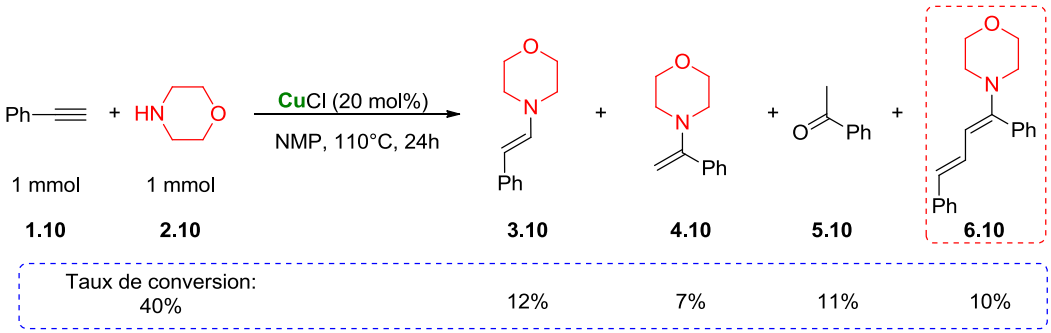
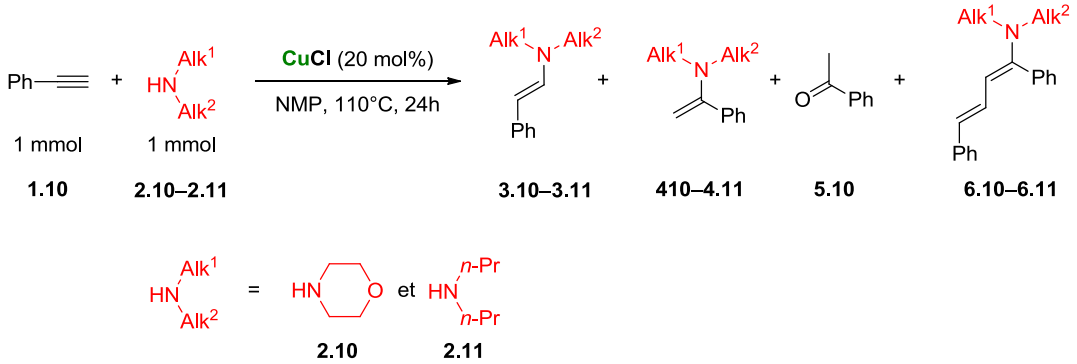


Schéma 12 *: Hydroamination du phénylacétylène avec la morpholine*

Comme décrit précédemment, différentes familles d'amines ont étés employées dans cette réaction. Seules la morpholine et la dipropylamine ont montré une réactivité qui puisse être intéressante à développer. D'après les résultats présentés dans le tableau 10, nous avons décidé de commencer nos études en choisissant comme modèle réactionnel le phénylacétylène et la morpholine puis tenter par la suite d'autres amines secondaires acycliques comme la dipropylamine.

Tableau 10 *: Hydroamination du phénylacétylène en présence de la morpholine ou de la dipropylamine catalysée par CuCl*[a]



Entrées	Amine	Rdt[b] **3.10-3.11** (%)	Rdt[b] **4.10-4.11** (%)	Rdt[b] **5.10** (%)	Rdt[b] **6.10-6.11** (%)	Taux de conversion[c] (%)
1	**2.10**	**12**	**7**	**11**	**10**	**40**
2	**2.11**	17	10	7	6	40

[a] Hydroamination effectuée en présence de 0.2 mmol de CuCl (20 mol%), 1 mmol de phénylacétylène, 1 équivalent (1 mmol) d'amines à 110°C pendant 24h dans le NMP. [b] rendement RMN ^{1}H déterminé comparativement au 1,3, 5-triméthoxybenzène. [c] Taux de conversion de phénylacétylène en RMN ^{1}H.

I. Optimisation de la formation régio- et stéréosélective des 1,3-diènes (1*E*,3*E*)-1,4-disubstitués

Nos premières réactions consistaient à réaliser, comme réaction modèle, l'hydroamination du phénylacétylène avec la morpholine comme source azotée en présence de différents sels de cuivre dans plusieurs solvants afin de favoriser la formation de la diénamine **6.10**. Les pourcentages de conversion des produits sont des rendements RMN ^{1}H calculés par comparaison avec un standard interne, le 1,3,5-triméthoxybenzène (schéma 13).

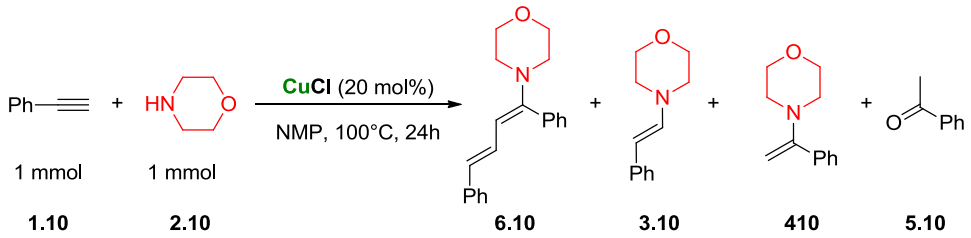


Schéma 13 *: Réaction modèle d'hydroamination du phénylacétylène avec la morpholine*

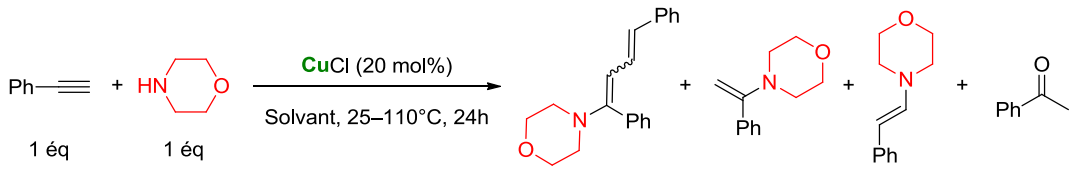
❖ *Effet du solvant à différentes températures*

Pour atteindre notre objectif, nous avons commencé par employer un équivalent du phénylacétylène **1.10** avec un équivalent de la morpholine **2.10** en présence de 20 mol% de CuCl dans différents solvants comme le DMF, le DMSO, le DMA, le NMP, le toluène, le MeCN, le THF et le benzène, à plusieurs températures variant de 25°C à 100°C pendant 24h. Malheureusement, les résultats obtenus n'étaient pas très encourageants. En effet, aucune réactivité n'est observée à des températures égales ou inférieures à 90°C dans tous les solvants étudiés (entrées 1-4).

De façon similaire, à une température de 110°C, aucune réactivité n'est obtenue dans le toluène, MeCN et le benzène (entrées 5-7, tableau 10). De faibles rendements en énamines issues d'addition d'orientation de type anti-Markovnikov **3.10** et Markovnikov **4.10** et l'acétophénone **5.10**, sont apparues dans les cas du DMF et du DMSO.

D'une autre coté, nous avons observé dans les cas du NMP et du DMA, l'apparition de traces d'un composé de masse moléculaire M = 291 (identifié en GC-MS), correspondant probablement à une diénamine comportant deux motifs provenant du phénylacétylène et un de la morpholine, **6.10** (tableau 11).

Tableau 11 *: Variation du solvant à différentes températures*[a]



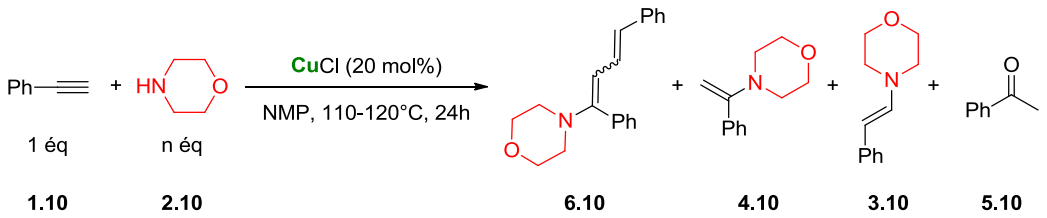
Entrées	Solvant	Température (°C)	Rdt[b] **6.10** (%)	Rdt[b] **4.10** (%)	Rdt[b] **3.10** (%)	Rdt[b] **5.10** (%)	Taux de conversion[c] (%)
		25	--	---	---	---	0
1	DMF	90	---	---	---	---	0
		110	---	5	8	5	18
		25	--	---	---	---	0
2	DMSO	90	---	---	---	---	0
		110	---	6	7	7	20
		25	--	---	---	---	0
3	DMA	90	--	---	---	---	0
		110	**7**	**5**	**12**	**8**	**32**
		25	--	---	---	---	0
4	NMP	90	--	---	---	---	0
		110	**10**	**7**	**10**	**11**	**38**
5	toluène	110	--	---	---	---	0
6	MeCN	110	--	---	---	---	0
7	benzène	110	--	---	---	---	0

[a] Hydroamination effectuée en présence de 0.2 mmol de CuCl (20 mol%), 1 mmol de phénylacétylène, 1 équivalent (1 mmol) de morpholine à 110°C pendant 24h dans différents solvants. [b] rendement RMN ^{1}H déterminé comparativement au 1,3, 5-triméthoxybenzène. [c] Taux de conversion de phénylacétylène en RMN ^{1}H.

❖ *Augmentation de la température et quantité d'amine*

Afin d'améliorer de la proportion de la diénamine **6.10**, nous avons décidé d'utiliser le NMP comme solvant et d'augmenter la température de la réaction ainsi que la quantité d'amine ajoutée. Le tableau 12 ci-dessous illustre certains tests effectués montrant que l'augmentation du nombre d'équivalents d'amine de 1 à 5 permet l'obtention du produit **6.10** avec de meilleurs rendements. Également, l'élévation de la température permet d'améliorer le résultat. En présence de 5 équivalents à 120°C, nous avons réussi à obtenir 25% du produit recherché **6.10** (entrée 5, tableau 12). Une formation des deux énamines issues de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov **3.10** et Markovnikov **4.10** et l'acétophénone **5.10** (enrichi en produit **3.10)** a été également observée dans tous les cas étuidés avec des rendements compris entre 6 et 30% (entrées 1-5, tableau 12).

***Tableau 12** : Variation du nombre d'équivalents d'amine à deux températures différentes (110 et 120°C)[a]*



Entrées	n (éq)	Température (°C)	Rdt[b] **6.10** (%)	Rdt[b] **4.10** (%)	Rdt[b] **3.10** (%)	Rdt[b] **5.10** (%)	Taux de conversion[c] (%)
1	1	110	10	7	10	11	38
		120	15	8	15	13	51
2	2	110	11	7	12	13	43
		120	16	6	17	12	51
3	3	110	13	8	15	10	46
		120	18	9	20	11	58
	4	110	15	7	16	12	50

4	120	23	8	23	12	66
	110	21	8	21	13	63
5	**120**	**25**	**10**	**30**	**10**	**75**

[a] Hydroamination effectuée en présence de 0.2 mmol de CuCl (20 mol%), 1 mmol de phénylacétylène, n équivalents (n mmol) de morpholine à 110°C ou 120°C pendant 24h dans le NMP. [b] rendement RMN ^{1}H déterminé comparativement au 1,3,5-triméthoxybenzène. [c] Taux de conversion de phénylacétylène en RMN ^{1}H.

❖ *Purification et identification*

Afin de déterminer la nature et la stéréochimie du produit observé **6.10**, nous avons mis au point une méthode de purification efficace permettant d'isoler ce dernier, surtout qu'il a montré une sensibilité sur les colonnes de chromatographie à base de gel de silice, à cause de leur caractère acide. Nous avons donc pensé à le purifier sur colonne de chromatographie à base d'alumine basique. Effectivement, cette méthode nous a permis d'isoler le produit **6.10** avec un bon rendement, semblable au rendement RMN ^{1}H calculé. En outre, les analyses RMN (^{1}H et ^{13}C) et HRMS confirment que le produit **6.10** correspond bien à la diénamine proposée, qui est composée d'un motif morpholine et de deux motifs phénylacétylène.

Le spectre RMN ^{1}H (figure 4) montre, dans sa zone éthylénique, la présence de deux doublets correspondant aux deux protons H_a et H_b ((H_a, 5.61 ppm, $^{3}J_{Ha\text{-}Hc}$ = 10.8Hz) et (H_b, 6.39 ppm, $^{3}J_{Hb\text{-}Hc}$ = 15.6Hz)) et un doublet de doublet correspondant au proton H_c avec des constantes de couplages de ($^{3}J_{Hc\text{-}Ha}$= 10.8 et $^{3}J_{Hb\text{-}Hc}$ = 15.6 Hz)) respectivement. Ce résultat prouve que la structure de la diénamine recherchée correspond au produit **6.10,** probablement obtenu à la suite d'une addition de l'énamine de type Markovnikov formée comme intermédiaire sur un second équivalent du phénylacétylène. D'autre part, des analyses cristallographiques (cf paragraphe **III.1**./Structure aux rayons X, produit **6.34**) de ce produit ont montré que l'amine se positionne sur la première double liaison et que la stéréochimie des deux doubles liaisons est (1*E*,3*E*) avec une jonction *trans* entre les deux (figure 4).

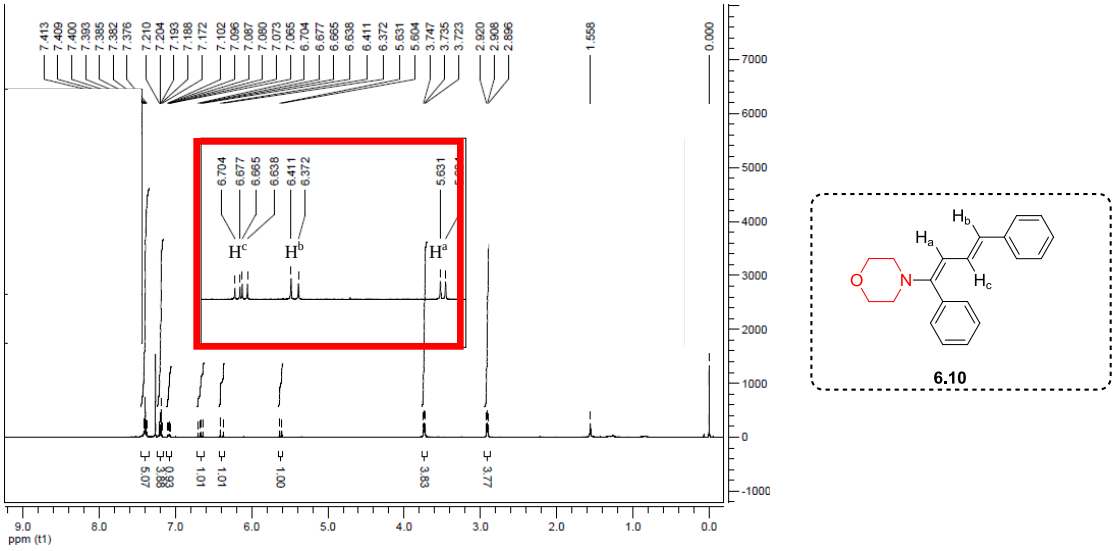


Figure 4 *: Spectre RMN* ^{1}*H de la diénamine* ***6.10*** *après purification sur colonne d'alumine basique*

La formation en une seule étape du composé **6.10** obtenue par une hydroamination est intéressante d'un point de vue synthétique, surtout qu'il n'y a pas de précédent dans la littérature. En effet, ce composé présente la formation régio- et stéréosélective de deux types de liaisons, soit la liaison carbone-carbone **C–C** et la liaison carbone-azote **C–N** (schéma 14). Par la suite nous avons travaillé sur l'optimisation de la réaction dans le but de favoriser la formation de ce dernier.

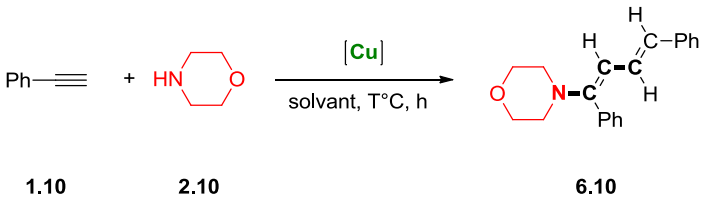


Schéma 14 *: Formation de 4-(1,4-diphénylbuta-1,3-dién-1-yl)morpholine par hydroamination du phénylacétylène avec la morpholine par catalyse au cuivre*

II. Optimisation de la synthèse de 4-(1,4-diphénylbuta-1,3-dién-1-yl)morpholine avec ajout séquentiel du phénylacétylène

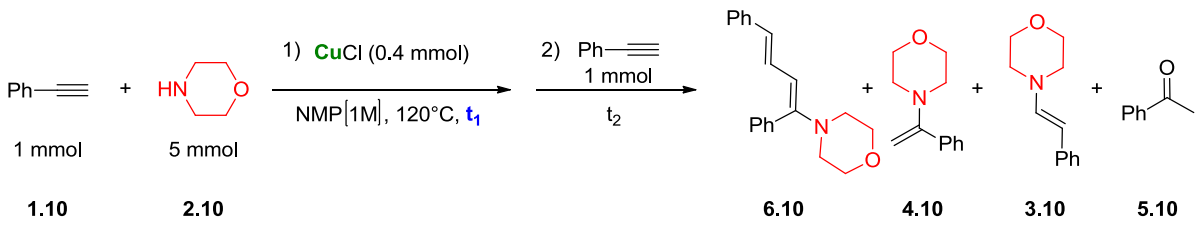
Afin d'augmenter l'efficacité de cette nouvelle synthèse de diénamines, nous avons tout d'abord ajouté 1 mmol du phénylacétylène, puis une seconde mmol après t_1 heures, dans le but de laisser le

temps à l'énamine de type Markovnikov, intermédiaire dans la formation de la diénamine, d'être produite avant l'interaction avec le deuxième ajout de phénylacétylène. Les conditions de la réaction sont : 5 mmol de morpholine, 0.4 mmol (20 mol%) de CuCl dans le NMP comme solvant en chauffant à 120°C pendant un temps global de réaction de 24h. Cette réaction a mené à l'obtention de quatre produits différents tels que le composé désiré **6.10**, les deux énamines issues de l'addition de région d'orientation de type anti-Markovnikov **3.10** et Markovnikov **4.10** et l'acétophénone **5.10**.

❖ *Effet de la variation du mode d'ajout du phénylacétylène : variation de t_1*

Le tableau 13 ci-dessous illustre les différents tests étudiant l'effet de l'ajout d'alcyne employé à différents intervalles du temps. Ceci montre que l'ajout conjoint de 2 mmol du phénylacétylène mène à la formation du produit désiré, la diénamine **6.10** avec un faible rendement de 25 % (entrée 1), alors que le rajouter de façon séparée et sequentielle (après 30 minutes et une heure) entraîne une amélioration de ce rendement de façon remarquable pour atteindre 40 et 55% respectivement (entrées 2-3). Le meilleur rendement, 75%, est obtenu quand le second ajout de 1 mmol de phénylacétylène est effectué après 2 heures de réaction (entrée 4). Attendre 3 heures pour compléter la quantité d'alcyne n'améliore pas le résultat (entrée 5).

***Tableau 13** : L'effet de la variation de t_1 sur la sélectivité de la réaction*[a]



Entrées	t_1[c] (h)	t_2[d] (h)	Rdt[b] **6.10** (%)	Rdt[b] **4.10** (%)	Rdt[b] **3.10** (%)	Rdt[b] **5.10** (%)	Taux de conversion (%)[e]
1	0	24	25	10	30	10	75
2	0.5	23.5	40	10	25	15	90
3	1	23	55	10	20	15	100
4	**2**	**22**	**75**	**7**	**11**	**7**	**100**

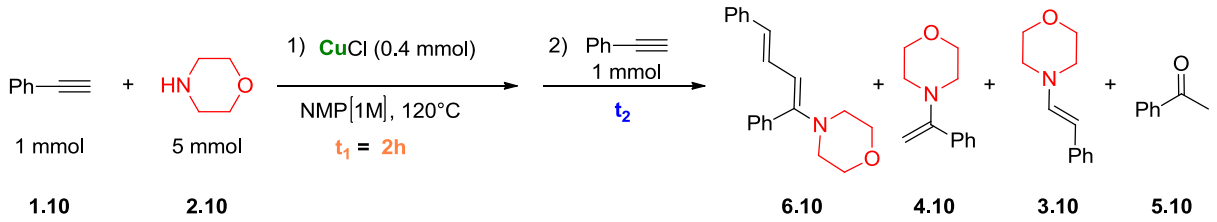
5	3	21	75	6	9	10	100

[a] Hydroamination effectuée en présence de 0.2 mmol de CuCl (20 mol%), 2 mmol de phénylacétylène, 2.5 équivalents (5 mmol) de morpholine à 120°C pendant un temps global de 24h dans le NMP. [b] rendement RMN ^{1}H déterminé comparativement au 1,3,5-triméthoxybenzène. [c] t_1 : temps de la première étape de la réaction. [d] t_2 : temps de la deuxième étape de la réaction. [e] Taux de conversion de phénylacétylène en RMN ^{1}H.

❖ *Effet de la variation de t_2 ; temps de la deuxième étape*

Pour la suite de notre étude, nous avons respecté l'ajout d'une seconde mmol de phénylacétylène après 2h, (t_1 = 2h). Nous avons voulu ensuite, déterminer le temps global nécessaire à la réaction pour que le phénylacétylène réagisse complètement. Pour ceci, nous avons fait varier le temps t_2 de la seconde étape. Les entrées 1–4 du tableau 14 montrent que la réduction du temps total de la réaction à 20h, 17h, 14h et 12h au lieu de 24h n'a aucune influence sur la formation de la diénamine **6.10,** un rendement de 75% étant toujours observé. Néanmoins, un abaissement du rendement du produit **6.10** est noté dans le cas où nous avons tenté un temps global de la réaction en deçà de 12h (entrée 5, tableau 14). Ces résultats montrent que 12h au total (t_1+t_2) semble être le temps minimum nécessaire pour obtenir un résultat optimal.

***Tableau 14** : L'effet de la variation de t_2 sur l'avancement de la réaction[a]*



Entrées	t_2[c] (h)	Rdt[b] **6.10** (%)	Rdt[b] **4.10** (%)	Rdt[b] **3.10** (%)	Rdt[b] **5.10** (%)	Taux de conversion[d] (%)
1	18	75	5	11	9	100
2	15	75	7	8	10	100
3	12	75	4	8	13	100
4	**10**	**75**	**5**	**10**	**10**	**100**

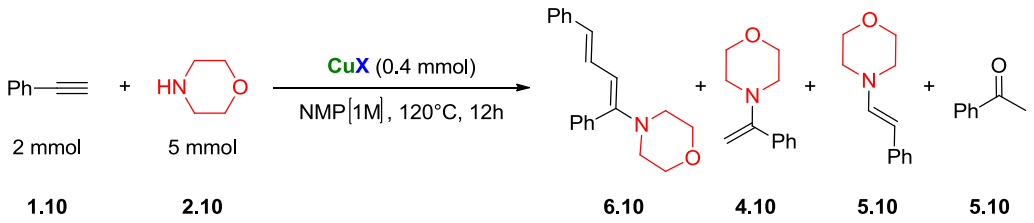
5	9	70	7	12	9	98

[a] Hydroamination effectuée en présence de 0.2 mmol de CuCl (20 mol%), 2 mmol de phénylacétylène, 2.5 équivalents (5 mmol) de morpholine à 120°C pendant un temps global de 24h dans le NMP. [b] rendement RMN ^{1}H déterminé comparativement au 1,3,5-triméthoxybenzène. [c] t_1 *:* le temps de la première étape de la réaction. [d] Taux de conversion de phénylacétylène en RMN ^{1}H.

❖ *Effet de la variation de la source de cuivre*

En gardant les conditions de l'entrée 4 du tableau précédent, différents sels de cuivre(I) et (II) ont étés testés pour le développement de la réaction étudiée. Nous citons à titre d'exemple CuBr, CuI, CuCN, CuO, $CuBr_2$, CuF_2, $C_6H_4CuO_4$, Cu_2O et $Cu(acac)_2$. Le tableau 15 ci-dessous présente l'effet de ces différents sels sur la formation de la diénamine **6.10** ainsi que sur la formation d'énamines **3.10** et **4.10** et l'acétophénone **5.10**. Seuls le CuBr et le CuI ont mené à la formation de la diénamine **6.10** avec des rendements modérés de 53 et 55% respectivement (entrées 1 et 2, tableau 15), alors que tous les autres sels de cuivre employés conduisent à des rendements en produit **6.10** égaux ou inférieurs à 40% avec la formation permanente des autres produits : les deux énamines **3.10** et **4.10** et l'acétophénone **5.10** (entrées 3-9, tableau 15). L'entrée 10 de ce tableau montre bien que la présence de cuivre est nécessaire pour le succès de cette réaction.

***Tableau 15** : L'effet de la variation du sel de cuivre sur la formation de la diénamine **6.10** [a]*



Entrées	CuX	Rdt[b] **6.10** %	Rdt[b] **4.10** %	Rdt[b] **3.10** %	Rdt[b] **5.10** %	Taux de conversion[c] (%)
1	CuBr	53	10	20	10	93
2	CuI	55	12	18	12	97
3	CuCN	12	7	10	12	41
4	CuO	10	5	5	9	29
5	$CuBr_2$	25	4	5	11	45

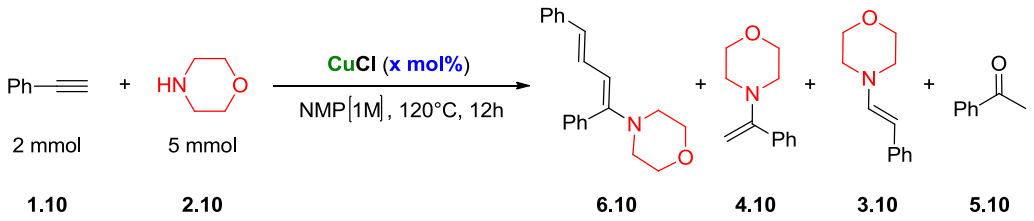
6	CuF_2	40	10	13	10	73
7	$C_6H_4CuO_4$	40	0	50	10	100
8	Cu_2O	30	5	5	10	50
9	$Cu(acac)_2$	37	5	7	10	59
10	Sans cuivre	0	0	2	0	2
11	CuCl	75	3	4	15	97

[a] Hydroamination effectuée en présence de 0.2 mmol de CuX (20 mol%), 2 mmol de phénylacétylène, 2.5 équivalents (5 mmol) de morpholine à 120°C pendant un temps global de 12h dans le NMP. [b] rendement RMN ^1H déterminé comparativement au 1,3,5-triméthoxybenzène. [c] Taux de conversion de phénylacétylène en RMN ^1H.

❖ *L'effet de la quantité de cuivre ajoutée*

Ces résultats mettent bien en évidence que le sel de cuivre permettant la formation régiosélective de la diénamine **6.10** avec le meilleur rendement (75%) est le chlorure de cuivre(I) (CuCl) employé avec une charge catalytique de 20 mol% (entrée 11, tableau 15). Dans le but d'améliorer les conditions et la sélectivité de cette réaction, nous avons fait varier la quantité de cuivre catalytique à des pourcentages de 2.5, 5, 10, et 30 mol%. Ces tests ont montré que l'augmentation de la quantité de cuivre n'a pas un grand effet sur la formation de produit désiré **6.10** (tableau 16). En effet, seulement un gain de 1% a été observé en présence de 30 mol% de CuCl (entrées 7, tableau 16), alors que diminuer la quantité de cuivre à 10, 5 et 2.5 mol% ne change quasiment pas le résultat (entrées 3-6). En revanche, l'emploi de 2 et 1 mol% de CuCl entraîne une perte de rendement en produit **6.10** : 60 et 45% ont été obtenus (entrées 1-2). Nous avons donc décidé d'employer le CuCl avec une charge catalytique de 2.5 mol% pour la suite de notre étude.

***Tableau 16** : L'effet de la quantité de cuivre utilisée*[a],[c]



Entrées	CuCl (x mol%)	Rdt **6.10** (%)	Rdt **4.10** (%)	Rdt **3.10** (%)	Rdt **5.10** (%)	Taux de conversion[c] (%)
1	1	45	3	3	10	61
2	2	60	3	2	11	76
3	**2.5**	**75**	**3**	**4**	**15**	**97**
4	5	74	4	5	17	100
5	10	75	4	3	18	100
6	**20**	75	3	4	15	97
7	30	76	3	3	18	100

[a] Hydroamination effectuée en présence de x mmol de CuCl (x mol%), 2 mmol de phénylacétylène, 2.5 équivalents (5 mmol) de morpholine à 120°C pendant un temps global de 12h dans le NMP. [b] rendement RMN ^{1}H déterminé comparativement au 1,3,5-triméthoxybenzène. [c] Taux de conversion de phénylacétylène en RMN ^{1}H.

Après avoir découvert que l'addition du phénylacétylène d'une manière séquentielle (le second équivalent est rajouté après 2h) favorise la formation de la diénamine **6.10** avec un bon rendement de 75%, nous avons donc essayé par la suite, de faire varier d'autres paramètres comme la nature du solvant, la température et la quantité d'amine.

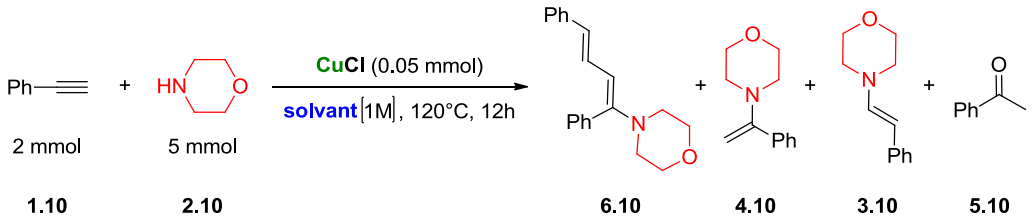
❖ *Effet de solvant*

Afin de favoriser la formation de la diénamine **6.10**, nous avons évalué l'effet des solvants en présence de 5 mmol de morpholine, 2 mmol de phénylacétylène et 2.5 mol% de CuCl à une température de 120°C. Ces résultats montrent que le solvant joue un rôle crucial sur la sélectivité de cette réaction. En effet, nous avons été surpris par l'augmentation de la formation de l'énamine issue de l'addition

d'orientation de type anti-Markovnikov **3.10** avec des rendements compris entre 60 et 70% dans les cas de DMF, DMSO, HMPA, 1,4-dioxane et sans solvant (entrées 1-2, 5-6 et 9), alors que le toluène et le MeCN mènent à la formation de 45 et 20% respectivement de ce composé **3.10** (entrées 7-8).

Aucune formation du produit attendu **6.10** n'a été notée dans les cas du HMPA, 1,4-dioxane, toluène et MeCN (entrées 5-8, tableau 16) et seulement la formation d'environ 10% de ce composé a été obtenue dans les cas de DMF et DMSO. Par contre, l'utilisation de DMA comme solvant permet la formation de la diénamine désirée **6.10** avec un rendement de 60%. Une formation avec de faibles rendements des produits indésirables (les deux énamines **3.10** et **4.10** et l'acétophénone **5.10**) a été aussi notée dans ce cas (entrée 3). L'entrée 4 de ce tableau montre que le NMP semble être le meilleur solvant permettant la formation régiosélective de la diénamine **6.10**.

Tableau 17 *: L'effet du solvant sur la sélectivité de l'hydroamination du phénylacétylène avec la morpholine*[a]



Entrées	Solvant [1M]	Rdt[b] **6.10** (%)	Rdt[b] **4.10** (%)	Rdt[b] **3.10** (%)	Rdt[b] **5.10** (%)	Taux de conversion[c] (%)
1	DMF	10	4	70	16	100
2	DMSO	12	5	65	18	100
3	DMA	60	10	10	20	90
4	**NMP**	**75**	**3**	**4**	**15**	**100**
5	HMPA	0	5	65	10	100
6	1,4-dioxane	0	5	60	35	100
7	Toluène	0	5	45	11	61
8	MeCN	0	7	20	10	37
9	Sans solvant	10	17	65	8	100

[a] Hydroamination effectuée en présence de 0.05 mmol de CuCl (2.5 mol%), 2 mmol de phénylacétylène, 2.5 équivalents (5 mmol) de morpholine à 120°C pendant un temps global de 12h dans le NMP. [b] rendement RMN ^{1}H déterminé comparativement au 1,3,5-triméthoxybenzène. [c] Taux de conversion de phénylacétylène en RMN ^{1}H.

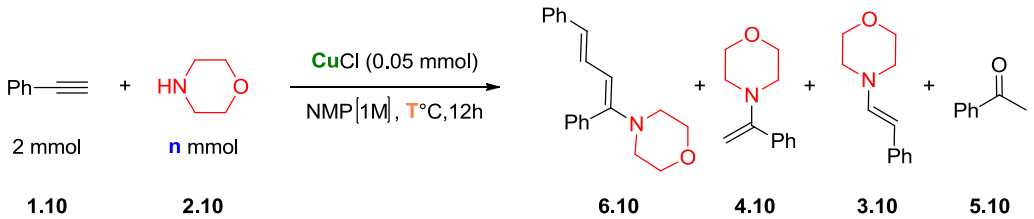
❖ *Abaissement de la température et de la quantité d'amine ajoutée*

Pour la suite, nous avons essayé de baisser la température et le nombre d'équivalents d'amine employée dans les dernières conditions optimisées afin de rendre la méthode plus douce. Cependant, malgré plusieurs tentatives, nous n'avons pas réussi à obtenir la diénamine **6.10** avec une meilleure selectivité et ni un meilleur rendement.

Le tableau 18 ci-dessous montre que l'abaissement de la quantité de l'amine étudiée provoque une diminution de la formation de la diénamine **6.10**. Des rendements de 60, 40 et 20% ont été obtenus respectivement en présence de 4, 3 et 2 mmol de morpholine (entrées 1-3). Une formation avec de faibles rendements des deux énamines de type anti-Markovnikov **3.10** et Markovnikov **4.10** a été également observée.

La température est le paramètre qui a aidé à accélérer la réalisation de cette réaction. Nous avons noté que la température ambiante (entrée 7, tableau 18) conduit uniquement à la formation de traces (5%) du produit anti-Markovnikov **3.10**. L'augmentation de la température à 90°C (entrée 6, tableau 18) fait apparaitre la diénamine **6.10**, les énamines **3.10** et **4.10** et l'acétophénone **5.10** avec de faibles rendements (entrée 6). Néanmoins, nous avons remarqué une augmentation importante de la formation de **6.10** en augmentant un peu plus la température de la réaction, soit à 110°C (entrée 5, tableau 18). Cependant, une température de 120°C semble être la plus appropriée pour obtenir régio- et stéréosélectivement le composé **6.10** avec un bon rendement. Une température au-delà de 120°C n'améliore pas le résultat.

***Tableau 18** : Les effets de la température et du nombre de mmol de l'amine employée sur la réaction étudiée[a]*



Entrées	n (mmol)	Température (°C)	Rdt[b] **6.10** (%)	Rdt[b] **4.10** (%)	Rdt[b] **3.10** (%)	Rdt[b] **5.10** (%)	Taux de conversion[c] (%)
1	2	120	20	15	25	15	75

2	3	120	40	10	23	15	88
3	4	120	60	7	18	15	100
4	**5**	**120**	**75**	**3**	**4**	**15**	**97**
5	5	110	40	11	9	9	69
6	5	90	12	3	5	5	25
7	5	25	0	0	5	0	5

[a] Hydroamination effectuée en présence de 0.05 mmol de CuCl (2.5 mol%), 2 mmol de phénylacétylène, n équivalent (n mmol) de morpholine à différentes températures pendant un temps global de 12h dans le NMP. [b] rendement RMN ^{1}H déterminé comparativement au 1,3,5-triméthoxybenzène. [c] Taux de conversion de phénylacétylène en RMN ^{1}H.

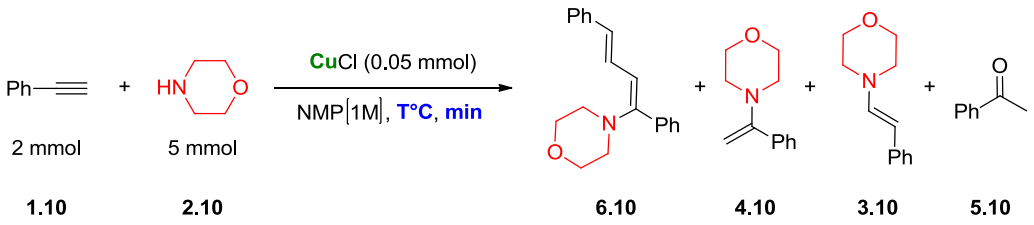
❖ *Effet de l'activation par ondes µW*

Le réacteur micro-ondes s'est révélé être un bon équipement pour réaliser des synthèses organiques, vu le gain du temps considérable (les synthèses se font en quelques minutes), ainsi que l'augmentation de la sélectivité et du rendement d'un grand nombre de réactions.[234] C'est pour ces raisons que nous avons pensé à réaliser l'hydroamination du phénylacétylène dans un réacteur à micro-ondes pendant des intervalles de temps qui varient de 15 à 45 min, à des températures de 120, 150 et 200°C, mais malheureusement ces réactions n'ont pas mené à la formation d'une quantité appréciable de produit voulu, la diénamine **6.10.** De plus, une formation plus importante est notée pour l'énamine issue de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov **3.10** (tableau 19).

[234] (a) H. Zuo, Z.-B. Li, F.-K. Ren, J. R. Falck, L. Meng, C. Ahn, D.-S. Shin, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 41, 9669. (b) D. Craig, F. Paina, S. C. Smith, *Chem. Commun.*, **2008**, *29*, 3408. (c) J. P. Gilday, P. Lenden, J. D. Moseley, B. G. Cox. *J. Org. Chem.*, **2008**, *73*, 8, 3130. (d) I. Gonzalez, I. Bellas, A. Souto, R. Rodriguez, J. Cruces, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 12, 2002.

(e) D. C. G. A. Pinto, A. M. S. Silva, J. A. S. Cavaleiro, *Synlett*, **2007**, *12*, 1897. (f) J. Gonda, M. Martinkova, A. Zadrosova, M. Sotekova, J. Raschmanova, P. Conka, E. Gajdosikova, C. O. Kappe, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, *48* , 6912. (g) W. Du, Y. Hu, *Synth. Commun.*, **2006**, *36*, 14, 2035. (h) R. Schobert, G. J. Gordon, G. Mullen, R. Stehle, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, *45*, 1121. (i) A.-C. Gillard, F. Fabis, S. Jolivet-Fouchet, S. Rault, *Tetrahedron Lett.*, **1997**, *38*, 2271.

Tableau 19 : *Tests effectués dans un four à micro-ondes : variation de la température et du temps de la réaction*[a]

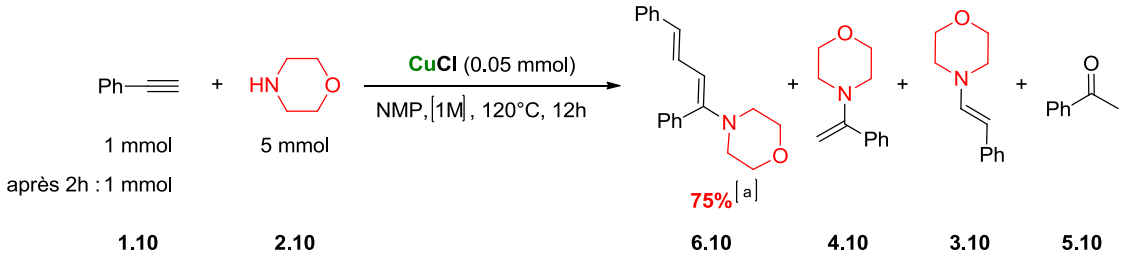


Entrées	Température (°C)	Temps (min)	Rdt[b] **6.10** (%)	Rdt[b] **4.10** (%)	Rdt[b] **3.10** (%)	Rdt[b] **5.10** (%)
1	200	15	28	12	50	10
2	200	30	30	10	54	6
3	150	30	32	11	49	8
4	120	30	29	12	50	9
5	120	45	30	12	51	7

[a] Hydroamination effectuée en présence de 0.05 mmol de CuCl (2.5 mol%), 2 mmol de phénylacétylène, 2.5 équivalents (5 mmol) de morpholine à différents températures dans le NMP dans un four micro-ondes. [b] rendement RMN ^{1}H déterminé comparativement au 1,3,5-triméthoxybenzène.

❖ *Récapitulatif : Conditions optimales*

Après avoir optimisé les conditions de la formation de la diénamine, nous avons conclu que l'ajout du phénylacétylène de manière séquentielle (le second équivalent, additionné après 2h est nécessaire pour la formation de la diénamine) dans le NMP en présence de 5 mmol de morpholine (2.5 équivalents pour 1 équivalent de phénylacétylène) catalysée par 0.05 mmol de CuCl (2.5 mol%) pendant 12h sont les meilleures conditions permettant la formation de la diénamine identifiée comme le 4-(1,4-diphénylbuta-1,3-dién-1-yl)morpholine **6.10** avec une bonne régio- et stéréosélectivité et un meilleur rendement de 75%.



[a] Rendements RMN^{1}H calculés comparativement au 1,3,5-triméthoxybenzène.

Schéma 14** : Conditions optimisées pour la formation de la diénamine 4-(1,4-diphénylbuta-1,3-dién-1-yl)morpholine **6.10

❖ *En présence de dipropylamine (amine secondaire aliphatique acyclique)*

Nous nous sommes ensuite concentrés à appliquer cette méthode sur les amines secondaires aliphatiques acycliques comme la dipropylamine. De façon décevante, nous n'avons pas obtenu le produit attendu tel que la diénamine avec un bon rendement et une bonne régiosélectivité (schéma 15). En effet, un rendement de seulement 18% pour la diénamine **6.11** a été observé. Des rendements de 36%, 9% et 13% sont obtenus respectivement pour les énamines **3.11** et **4.11** et l'acétophénone **5.11**.

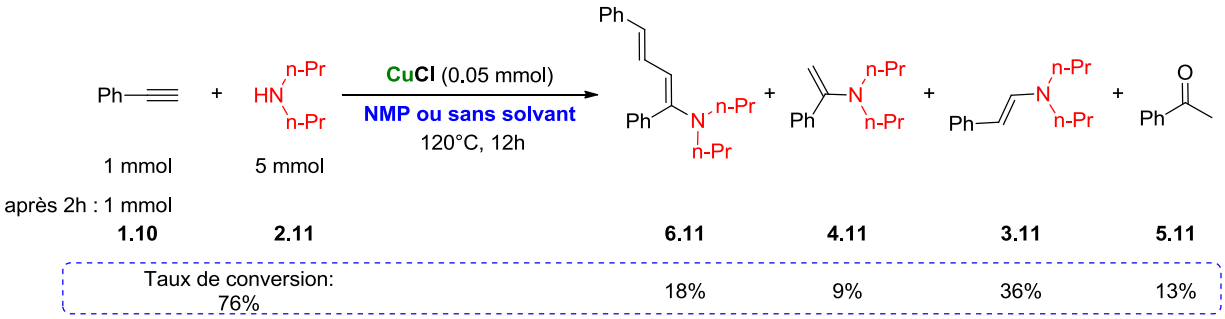
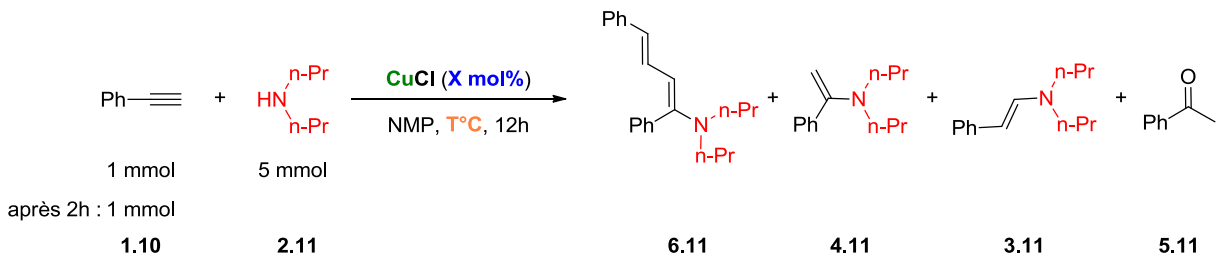


Schéma 15 :** Hydroamination du phénylacétylène avec la dipropylamine pour la synthèse de la diénamine **6.11

❖ *Effet de l'augmentation de la quantité de cuivre dans le cas de la dipropylamine*

Malgré ces résultats décourageants, nous avons tenté d'améliorer les conditions afin de pouvoir mener à la formation de la diénamine **6.11** avec une bonne régiosélectivité ainsi qu'un bon rendement. Pour ceci, nous avons essayé de respecter les conditions développées en faisant seulement croître la quantité catalytique de cuivre additionnée de 2.5 mol% à 5, 10 et 20 mol% en présence de 2 mmol de phénylacétylène et 5 mmol de dipropylamine en chauffant à une température de 120°C. Ces tests n'ont apporté aucune amélioration pour la formation de la diénamine **6.11** (tableau 20). D'autres tests permettant de faire varier la température de la réaction en employant 20 mol% de CuCl ont été également tenté, mais malheureusement, tous ces essais se sont avérés infructueux.

Tableau 20 : *L'effet de la variation de la quantité de cuivre rajoutée ainsi que la température sur la formation de la diénamine* ***6.11***[a]



Entrées	X (mol%)	Température (°C)	Rdt[b] **6.11** (%)	Rdt[b] **4.11** (%)	Rdt[b] **3.11** (%)	Rdt[b] **5.11** (%)	Taux de conversion[c] (%)
1	5	120	19	10	38	14	81
2	10	120	19	13	37	16	85
3	20	120	23	12	39	20	94
4	20	110	15	7	23	11	56
5	20	130	21	10	38	13	82
6	20	140	20	12	39	11	82

[a] Hydroamination effectuée en présence de X mmol de CuCl (X mol%), 2 mmol de phénylacétylène, 2.5 équivalents (5 mmol) de dipropylamine à différentes températures dans le NMP. [b] rendement RMN ^{1}H déterminé comparativement au 1,3,5-triméthoxybenzène. [c] Taux de conversion de phénylacétylène en RMN ^{1}H.

Pour conclure, nous n'avons pas réussi à trouver les conditions favorisant la formation de la diénamine à partir des amines secondaires aliphatiques acycliques comme la dipropylamine.

Soucieux de généraliser cette nouvelle réaction, nous avons également employé des composés azotés de type amides, acides aminés, anilines, des amines aliphatiques primaires et secondaires cycliques ou acycliques pour accéder efficacement à la formation de la diénamine en présence de phénylacétylène (figure 5). La figure 5 illustre quelques exemples d'amines testées dans cette réaction. Malheureusement, aucune de ces amines n'a montré une réactivité intéressante. Ce qui laisse cette méthodologie limitée sur l'emploi des amines secondaires aliphatiques cycliques.

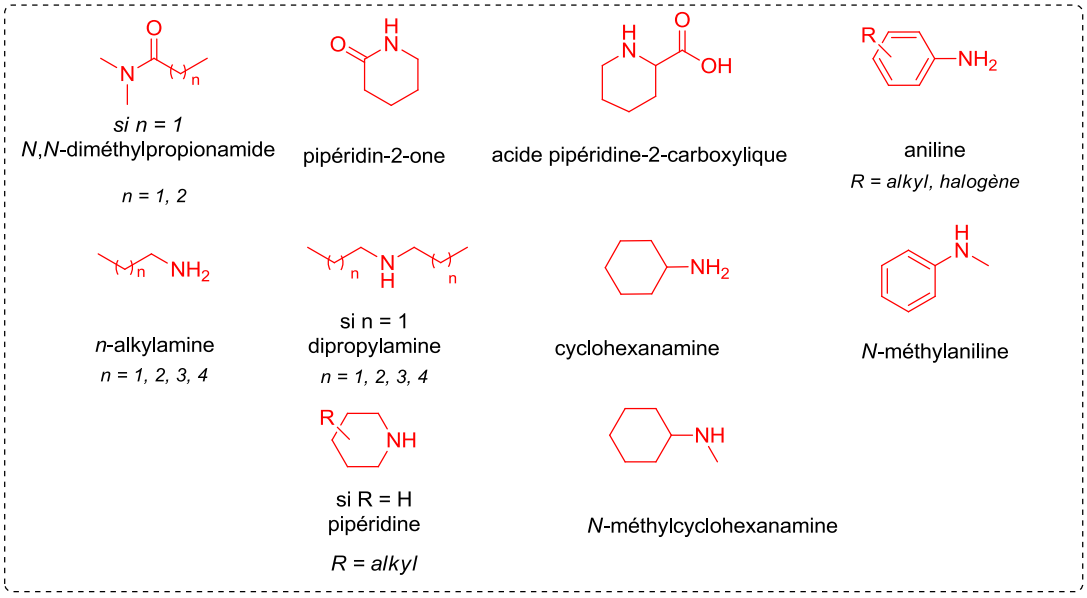


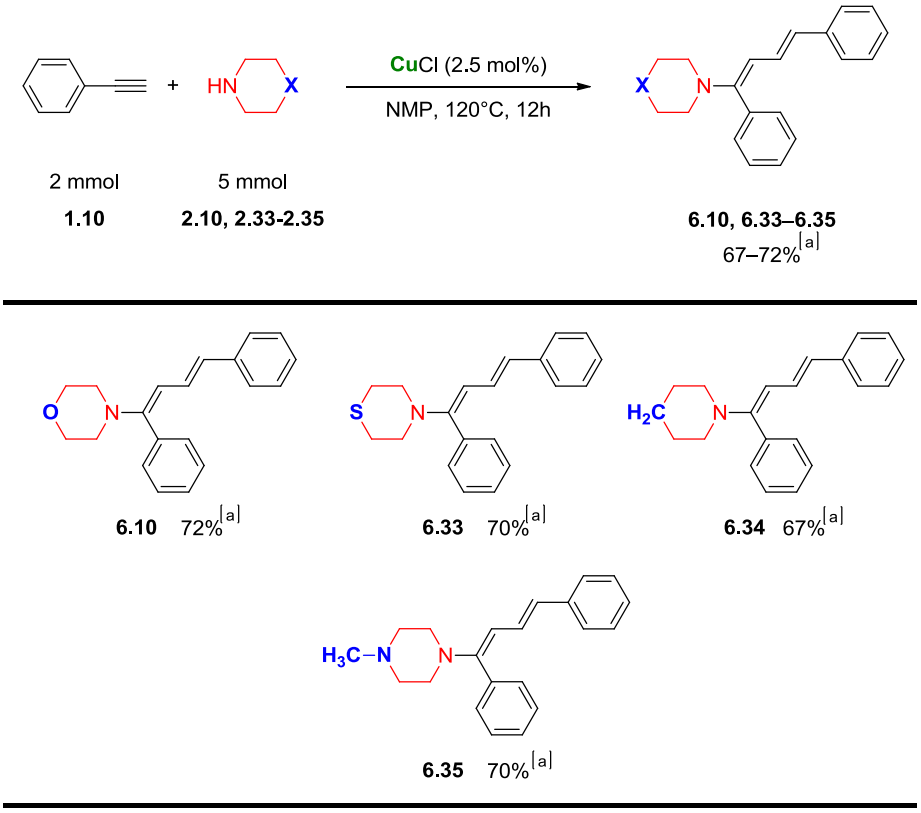
Figure 5 *: Quelques exemples d'amines tentées dans la réaction d'hydroamination pour la formation de diénamines*

III. Étendue de la réaction

Nous avons alors décidé d'élargir l'étendue de la réaction en utilisant les conditions développées auparavant d'élargir l'étendue des partenaires de la réaction d'hydroamination, soit les alcynes aromatiques terminaux et les amines secondaires aliphatiques cycliques afin accéder efficacement aux diénamines correspondantes avec de bons rendements.

III.1 Étendue de la réaction en présence de différentes amines

D'après les études réalisées dans les conditions optimisées seules les amines aliphatiques secondaires cycliques comme la morpholine permettent l'obtention de la diénamine avec une bonne régio- et stéréosélectivité et un bon rendement. Nous avons donc commencé notre étude en employant des amines secondaires cycliques comme la morpholine (X = O), la thiomorpholine (X = S), la pipéridine (X = CH_2) et la *N*-méthylpipérazine (X = N-CH_3). Ces amines ont permis de fournir les diènes correspondants **6.10, 6.33-6.35** avec des rendements isolés de 72%, 70%, 67% et 70% respectivement. La purification de ces produits a été effectuée sur colonne de chromatographie à base d'alumine basique, vu la fragilité de ces derniers sur gel de silice (caractère acide) (schéma 16).



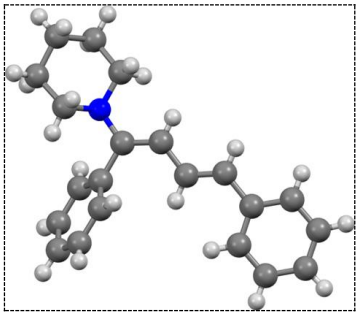
[a] Rendement isolés

Schéma 16 : *Hydroamination du phénylacétylène avec des amines de divers hétérocycles à six membres*

❖ *Structure aux rayons X*

En outre, nous avons réussi également d'obtenir des cristaux du produit **6.34**, pour des analyses de structure aux rayons X (figure 6).[235] La cristallographie a révélé la position spatiale relative de la pipéridine sur la première double liaison. La structure met également en évidence la stéréochimie des deux doubles liaisons (1*E*,3*E*) et la jonction *trans* entre elles. Toutes ces observations ont été corrélées par des expériences RMN et les différentes constantes de couplage observées dans tous les spectres RMN ^{1}H des 1,3-diènes (1*E*,3*E*)-1,4-disubstitués.

[235] A. van der Lee, J. *Appl. Crystallogr*., **2013**, *46*, 1306.



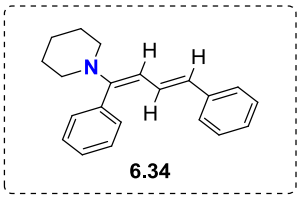
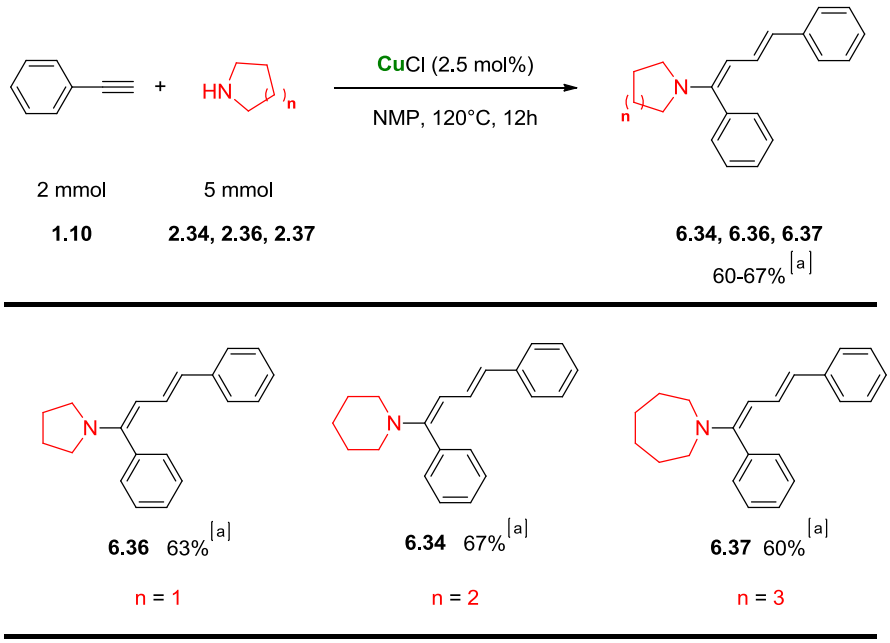


Figure 6 *: Structure cristalline de* ***6.34*** *(l'azote est l'atome en bleu)*

❖ *En présence des amines secondaires cycliques de différentes tailles*

Nous avons également montré que cette méthode de synthèse originale tolère des amines cycliques de différentes tailles. Ainsi, dans les conditions classiques développées, nous avons montré que la réaction se déroule avec des très bonnes sélectivités en partant de la pipéridine **2.34**, la pyrrolidine **2.36** et l'azépane **2.37**, les produits correspondants **6.34**, **6.36** et **6.37** ayant été obtenus avec des rendements isolés de 67%, 63% et 60% respectivement (schéma 17).

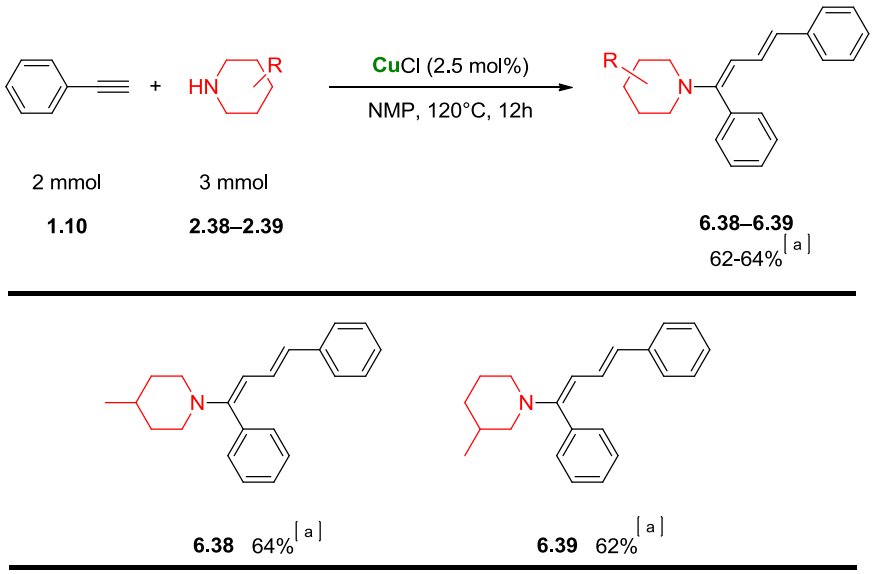


[a] Rendements isolés des diénamines **6.34, 6.36-6.37**.

Schéma 17 *: Hydroamination du phénylacétylène avec des amines cycliques de différentes tailles (5–7)*

❖ En présence des pipéridines substituées

Par la suite, nous avons aussi constaté que la présence de substituants sur la pipéridine substituée n'a pas affecté la réactivité, mais ceci nécessite seulement l'addition de 3 mmol d'amine à la place de 5 mmol en présence de 2 mmol du phénylacétylène. Nous avons réussi à isoler les diènes correspondants **6.38** et **6.39** avec des rendements isolés de 64% et 62% respectivements (schéma 18).



[a] Rendements isolés des diénamines **6.38-6.39**.

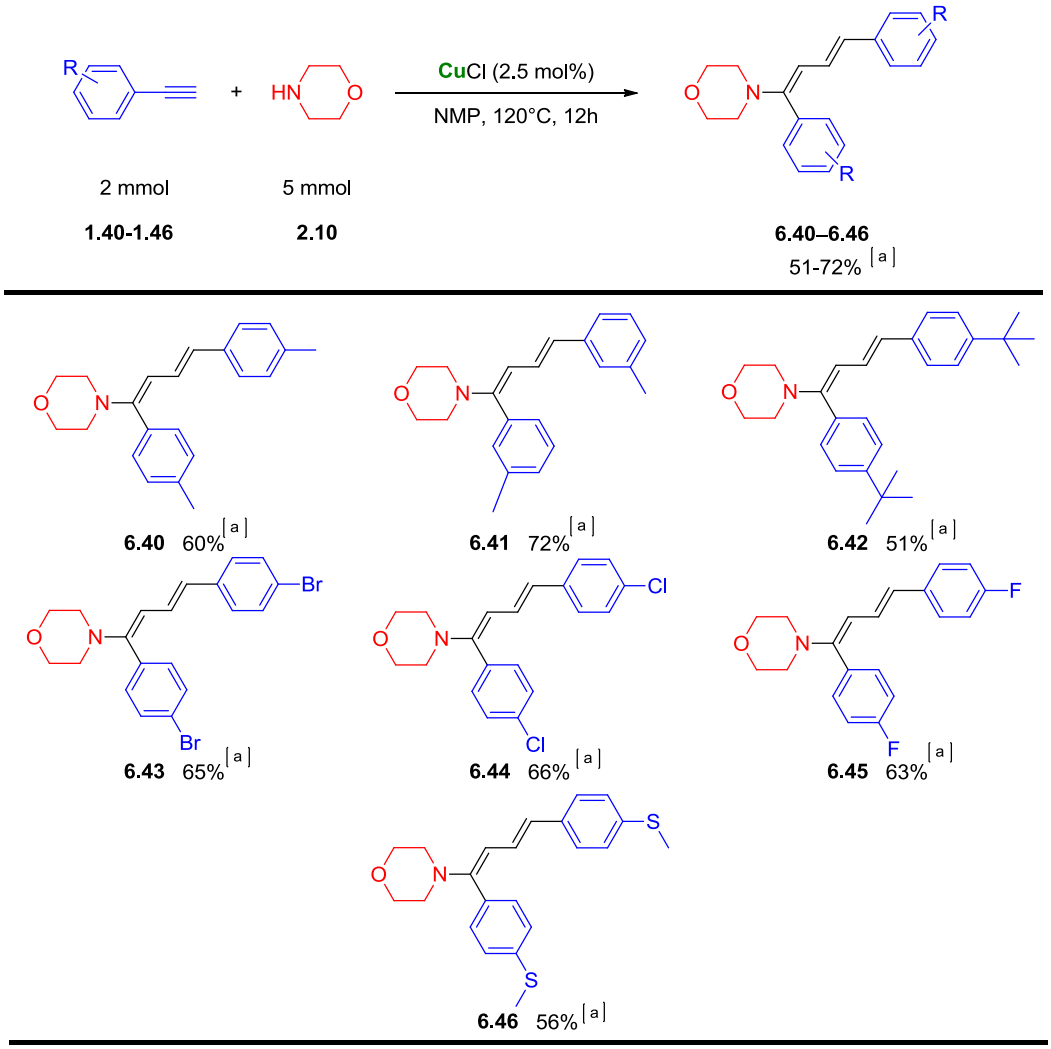
Schéma 18 *: Hydroamination du phénylacétylène en présence de pipéridines substituées*

III.2. Étendue de la réaction en présence de différents arylacétylènes

Afin de prouver que cette méthodologie tolère différents alcynes, nous avons commencé tout d'abord par employer en présence de morpholine divers dérivés d'arylacétylènes substitués par des groupements produisant différents effets électroniques. Ces expériences montrent que l'effet électronique induit par les substituants joue un rôle majeur dans la déroulement de cette réaction.

❖ *En présence des arylacétylènes substitués par des groupements donneurs*

La présence de certains groupements donneurs dans le cycle aromatique de l'arylacétylène comme des groupements méthyles aux positions *para* et *méta* **1.40** et **1.41**, le tertiobutyle **1.42**, des halogénures *p*-Br **1.43**, *p*-Cl **1.44** et *p*-F **1.45** et le thiométhyle (SMe) **1.46** mènent à la formation régiosélective des diénamines correspondantes **6.40**–**6.46** avec des rendements isolés compris entre 51 et 72% (schéma 19). Nous avons également observé dans tous les cas une faible formation de deux énamines issues d'additions de région Markovnikov et anti-Markovnikov et l'acétophénone.

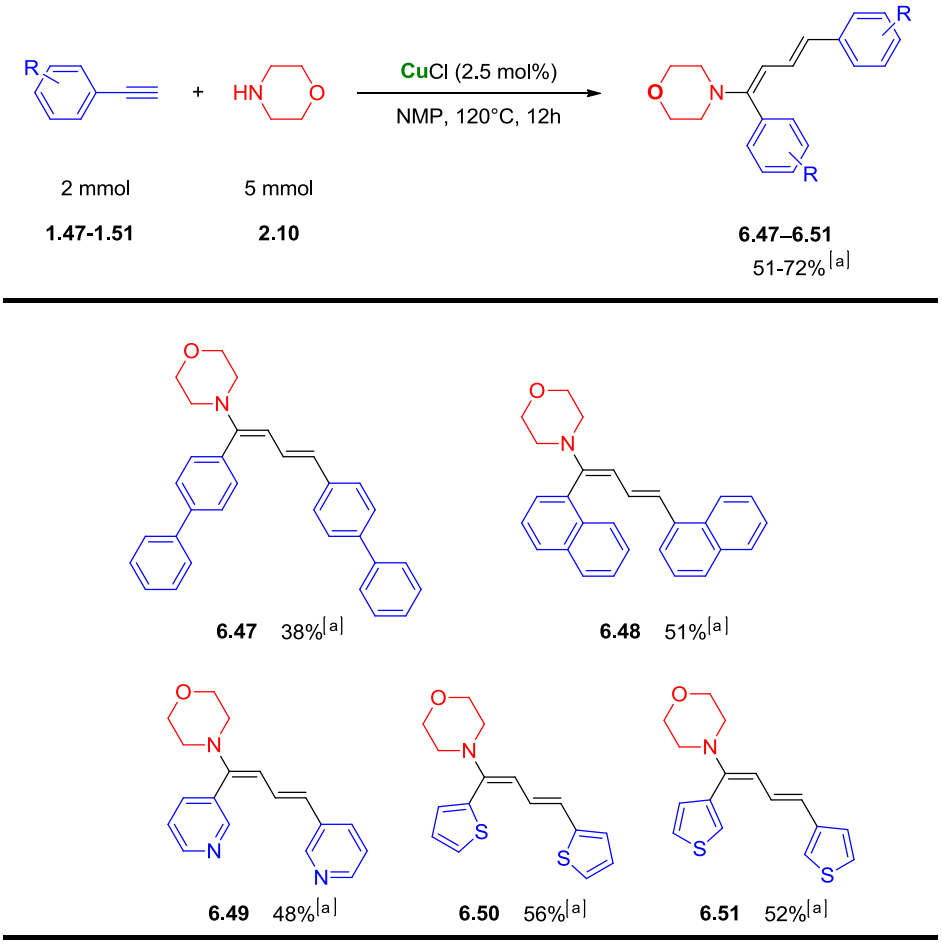


[a] Rendements isolés des diénamines **6.40-6.46**.

Schéma 19 *: Hydroamination avec la morpholine d'arylacétylènes substitués par des groupements donneurs*

❖ *En présence des alcynes poly- et hétéroaromatiques*

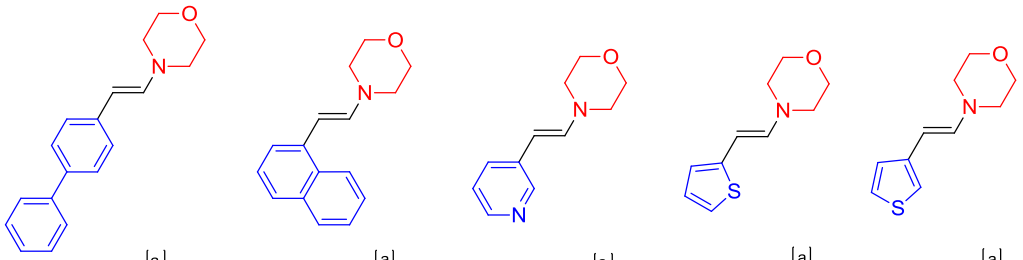
Par la suite, nous avons montré que cette méthodologie tolère également des alcynes poly- et hétéroaromatiques comme le 4-biphényl- **1.47**, le 2-naphthyl- **1.48**, le 3-pyridyl- **1.49**, le 2-thiényl- **1.50** et le 3-thiényl-acétylène **1.51** pour générer les diénamines désirées correspondantes **6.47-6.51** avec des rendements modérés compris entre 38 et 56% (schéma 20).



[a] Rendements isolés des diénamines **6.40-6.46**.

Schéma 20 : *Éxrension de la réaction à divers acétylènes poly- et hétéroaromatiques*

Nous avons cependant, remarqué que l'utilisation de ces substrats entraine une augmentation de la formation des énamines issues de l'addition de région anti-Markovnikov correspondantes **3.52-3.56** pour donner des rendements qui varient entre 20 et 30% (figure 8) avec la formation de faibles proportions d'énamines issues d'addition de région Markovnikov et des cétones aromatiques substituées.



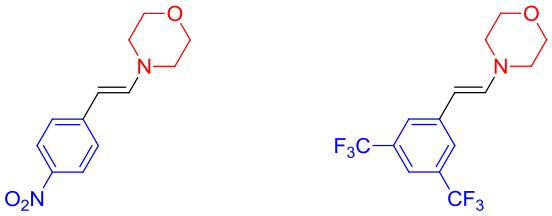
3.52 30%[a] **3.53** 20%[a] **3.54** 35%[a] **3.55** 20%[a] **3.56** 20%[a]

[a] Rendements RMN^{1}H calculés comparativement au 1,3,5-triméthoxybenzéne des énamines **3.52-3.56**.

Figure 8 : *Formation d'énamines issues de l'addition de région anti-Markovnikov*

❖ *En présence des arylacétylènes substitués par des groupements électroattracteurs*

Enfin, l'emploi d'acétylènes portant des substituants électro-attracteurs sur leurs cycles aromatiques comme le groupement nitro- (NO_2) **1.57** et le composé disubstitué 3,5-ditrifluorométhyle (3,5-CF_3) **1.58** fournissent, dans les conditions optimisées les énamines issues de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov **3.57-3.58** avec des rendements quantitatifs. Ce résultat a été reproduit en absence de cuivre, ce qui n'était pas surprenant, car la présence de ces groupements électroattracteurs sur l'alcyne permet d'activer la triple liaison afin de la rendre moins riche en électrons, ce qui facilite par la suite l'addition de l'amine sur la position terminale, entraînant la formation de l'énamine de type anti-Markovnikov. Ceci est connu sous le nom d'addition de type aza-Michael (figure 7).

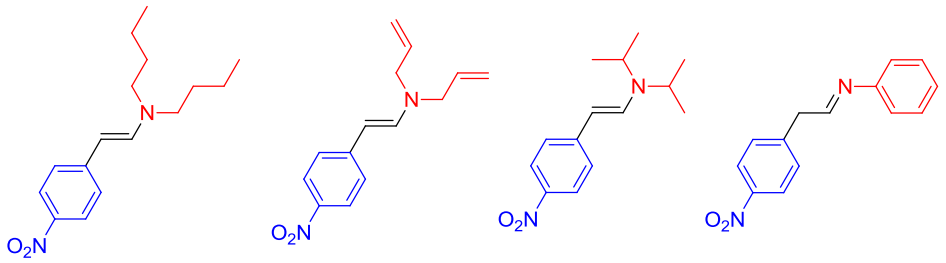


3.57 100%[a] **3.58** 100%[a]

[a] Rendements isolés des énamines **3.57-3.58**.

Figure 7: *Formation d'énamines de types anti-Markovnikov en absence de cuivre par addition de type aza-Michael*

L'hydroamination des arylacétylènes activés par des groupements électroattracteurs comme dans le cas du 4-nitroacétylène et du 3,5-bis(trifluorométhyl)phénylacétylène semble être plus facile et générale que celle activée par le cuivre. En effet, nous avons testé dans le cas de 4-nitroacétylène **1.57** d'autres types d'amines tels que des amines primaires secondaires aliphatiques acycliques comme la dibutylamine **2.59**, la diallylamine **2.60**, la diisopropylamine **2.61** et d'autres amines aromatiques comme l'aniline **2.62** (figure 9). Le brut réactionnel mène à la formation efficace et rapide d'énamines issues de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov **3.59–3.62** correspondantes sans aucun besoin d'aucune purification. Un simple lavage avec un solvant apolaire comme le pentane ou l'éther de pétrole permet d'obtenir de bons spectres RMN ^{1}H.



3.59 98%[a] **3.60** 99%[a] **3.61** 97%[a] **3.62** 98%[a]

[a] Rendements isolés des énamines **3.59-3.62**.

Figure 9: *Formation d'énamines de type anti-Markovnikov **3.59–3.62** à partir du 4-nitroacétylène et différentes amines*

❖ *En présence d'autres types d'alcynes*

D'autres alcynes aromatiques internes et des alcynes aliphatiques terminaux et internes ont étés testés avec cette méthodologie, comme par exemple le 1-phényl-1-propyne, le diphénylacétylène, le 1-hexyne, le 4-octyne, etc. (figure 10).

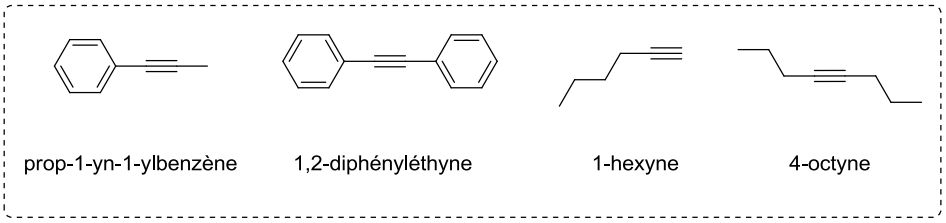


Figure 10 *: Quelques exemples d'alcynes essayés pour la réaction d'hydroamination avec la morpholine*

Malheureusement, ces tests n'ont pas conduit à des résultats intéressants. En effet, aucune réactivité n'est observée dans certains cas. Enfin, cette méthodologie reste limitée à l'utilisation d'alcynes aromatiques terminaux qui contiennent des groupements neutres ou donneurs d'électrons et des amines aliphatiques secondaires cycliques comme la morpholine et quelques-uns de ses dérivés.

IV. Mécanisme proposé

Bien que jusqu'à présent, nous ne disposons pas de preuves du mécanisme pour cette transformation, nous pouvons émettre l'hypothèse que la première étape consiste en l'activation de la triple liaison du phénylacétylène par le sel de cuivre, pour générer l'intermédiaire **A**. Par la suite, nous supposons la formation de l'intermédiaire **B,** l'énamine issue de l'addition de région Markovnikov coordonnée au cuivre, obtenue *via* une réaction d'hydroamination à la suite de l'addition de l'amine. Cet intermédiaire **B** serait capable d'activer une deuxième molécule d'alcyne selon un processus coordination/insertion pour mener à l'obtention de l'intermédiaire **C**, avant la formation et la libération de la diénamine désirée (schéma 21). Dans ce mécanisme, nous avons supposé que l'amine peut jouer deux rôles dans cette réaction : 1) le rôle d'un nucléophile 2) le rôle d'une base, qui intervient dans la première étape pour régénérer le sel $HR^1R^2N^+HCl^-$. Ceci explique donc l'excès nécessaire de l'amine employée dans cette réaction.

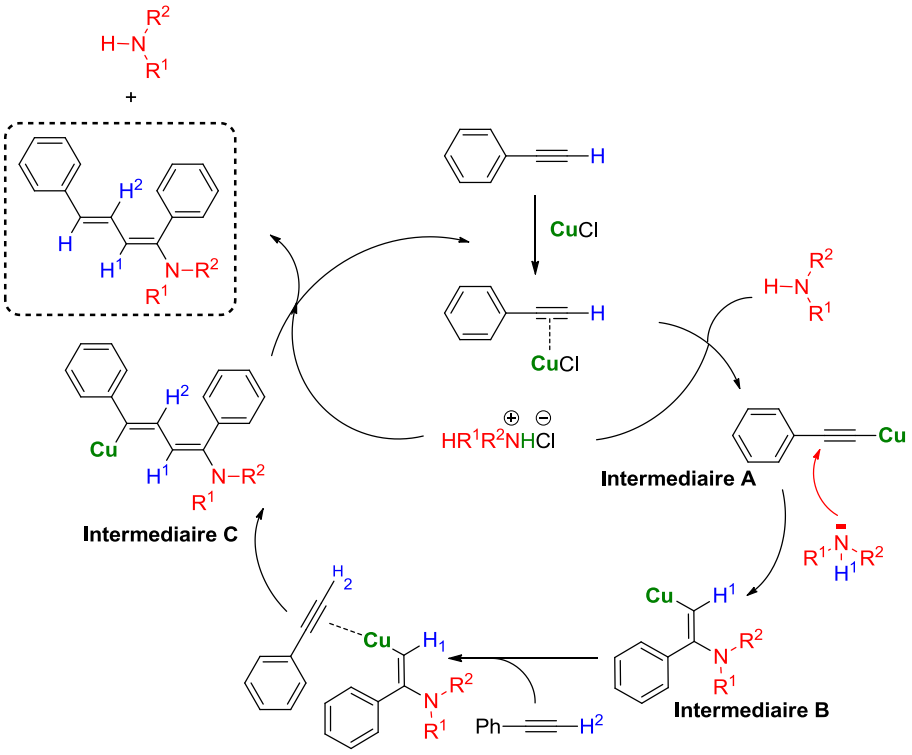


Schéma 21 : *Mécanisme proposé pour la réaction d'hydroamination d'arylacétylènes avec des amines secondaires par catalyse au cuivre*

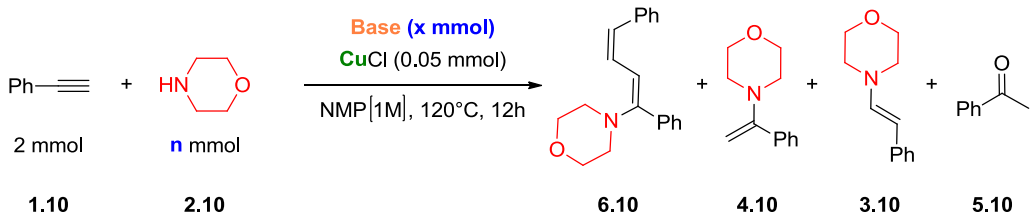
Pour valider cette hypothèse, nous avons pensé à remplacer l'excès de l'amine employée par l'ajout d'une base organique ou inorganique en abaissant le nombre d'équivalents d'amine, ce qui peut permettre également d'améliorer les conditions de la réaction étudiée. D'autre part, nous avons aussi étudié l'effet de la présence de différents ligands aminés, phosphorés et de type cétones sur la sélectivité et le rendement de la réaction.

❖ *L'effet de la présence d'une base*

Le tableau 21 ci-dessous résume quelques expériences réalisées pour cette réaction dans les conditions optimisées en présence de différentes bases organiques comme la triéthylamine, la tributylamine et la pyridine, ainsi qu'en présence de quelques bases inorganiques comme le carbonate de césium (Cs_2CO_3) et le carbonate de potassium (K_2CO_3). Ces tests prouvent entre autres que la présence d'une base organique n'a aucun effet sur la réaction (entrée 2). En effet, nous avons observé une diminution du rendement de la diénamine **6.10** en abaissant le nombre d'équivalents d'amine malgré la présence d'un excès de la base, de façon à toujours garder le nombre de mole de l'amine et de la base égale à 5 mmol (n + x = 5 mmol) (entrées 3–8). Néanmoins, la présence de 1 mmol d'une base inorganique telle que le Cs_2CO_3 ou le K_2CO_3 dans les conditions développées est complètement néfaste pour la réaction, aucune réactivité n'étant alors observée (entrées 9 et 10).

Malheureusement, ces tests ne confirment pas notre hypothèse et d'autres recherches sur le mécanisme sont en cours.

Tableau 21 *: L'effet de l'ajout d'une base sur la réaction étudiée, en abaissant le nombre d'équivalents de l'amine*[a]



Entrées	n (mmol)	Base		Rdt[b] **6.10** (%)	Rdt[b] **4.10** (%)	Rdt[b] **3.10** (%)	Rdt[b] **5.10** (%)	Taux de conversion (%)[c]
		base	x (mmol)					
1	5	---	----	75	3	4	15	97

2	5	Et_3N	1	75	3	4	15	97
3	4	Et_3N	1	70	5	7	18	100
4	3	Et_3N	2	53	7	10	18	89
5	2	Et_3N	3	48	8	12	19	87
6	1	Et_3N	4	35	9	13	20	77
7	1	Bu_3N	4	40	10	11	15	76
8	1	Pyridine	4	38	9	8	14	69
9	5	Cs_2CO_3	1	---	---	5	---	5
10	5	K_2CO_3	1	----	---	6	---	6

[a] Hydroamination effectuée en présence de 0.05 mmol de CuCl (2.5 mol%), 2 mmol de phénylacétylène, 2.5 équivalents (5 mmol) de morpholine à 120°C dans le NMP. [b] rendement RMN ^{1}H déterminé comparativement au 1,3,5-triméthoxybenzène. [c] Taux de conversation de phénylacétylène en RMN ^{1}H.

❖ *Effet de la présence de certains ligands*

Nous avons voulu étudier l'effet de l'ajout d'un ligand sur la réactivité de la réaction développée. En respectant les conditions optimisées de la réaction (schéma 21), nous avons additionné de 10 à 20 mol% de plusieurs ligands de différentes familles comme les phosphorés (triphénylphosphine, l'oxyde de triphénylphosphine), des ligands aminés (*N,N'*-diméthyléthylenediamine (DMEDA), la *N,N'*-tétraméthyléthylenediamine (TMEDA) et la 1,10-phénantroline), des ligands cétones (le 2,2,6,6-tétraméthylheptane-3,5-dione) (figure 11). Aucun de ces ligands n'a montré une amélioration sur le résultat final de la réaction. Finalement, nous avons pu conclure que l'ajout d'un ligand et d'une base organique ne change pas le déroulement de la réaction.

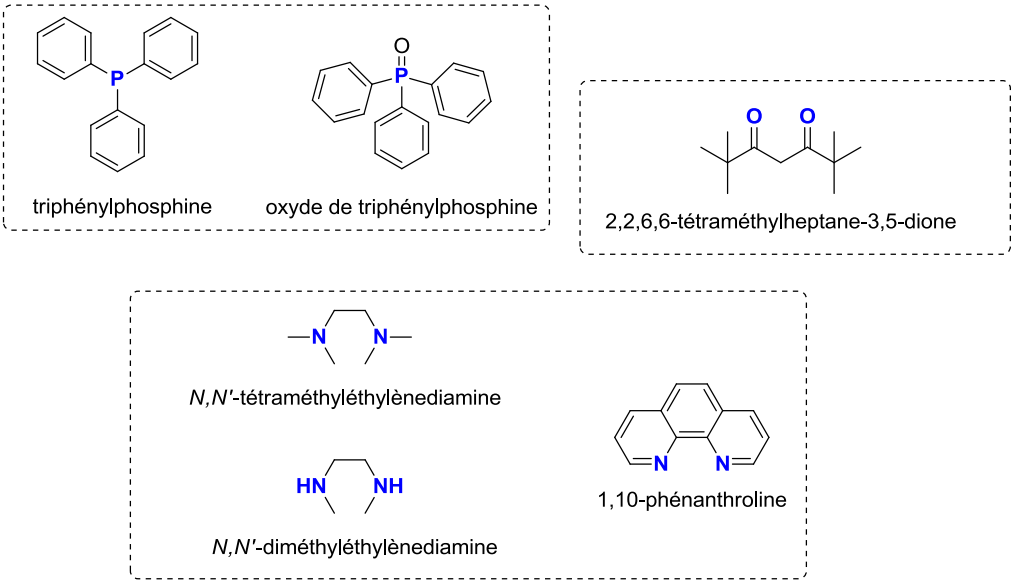


Figure 11 *: Quelques exemples des ligands testés dans la réaction étudiée*

Des calculs théoriques comme la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT), ainsi que des études électrochimiques basées sur la voltamétrie cyclique et la polarographie sont dans nos projets futurs pour la compréhension du mécanisme de la réaction).

V. Conclusion

Nous avons découvert une nouvelle méthode à base de cuivre (2.5 mol% de CuCl dans le NMP) permettant la formation régio- et sétéréosélective de diénamines avec de bons rendements, par hydroamination d'arylacétylènes avec des amines aliphatiques secondaires cycliques. La densité électronique des substrats ainsi que la nature du solvant jouent un rôle déterminant pour la chimiosélectivité de la réaction. Ainsi, l'emploi d'arylacétylènes substitués avec des groupements électroattracteurs provoque une addition de type aza-Michael de l'amine sur la triple liaison, conduisant à l'obtention d'énamines d'orientation anti-Markovnikov, Par contre lorsque les arylacétylènes sont substitués par des groupements électrodonneurs ou ne portent pas de substituants, c'est la formation de diénamines qui est observée. Nous tentons actuellement d'étendre la méthode à d'autres substrats et applications.

VI. Experimental part

VI.1. General experimental methods

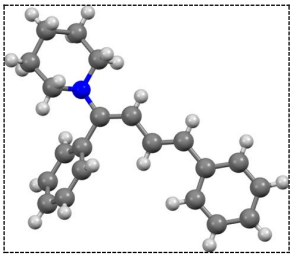
All reactions were performed in flame-dried 12x75 mm Schlenk tubes under an atmosphere of argon. N-methyl-2-pyrrolidone (NMP) was distilled from P_2O_5 and stored over activated 3Å molecular sieves under an argon atmosphere. All reagents (alkynes and amines) were purchased from either Sigma-Aldrich® or Alfa Aesar® or Acros Organic®. All reagents were weighed in the air.

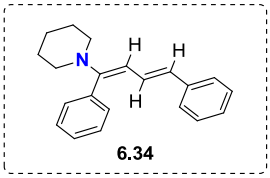
^{1}H and ^{13}C NMR spectra were recorded with a Bruker AC-400 MHz spectrometer in $CDCl_3$, C_6D_6, CD_3CN or $(CD_3)_2CO$. For ^{1}H NMR (400 MHz), in $CDCl_3$: $CHCl_3$ and TMS served as internal standards (δ = 7.27 and δ = 0 ppm), in C_6D_6, CD_3CN and $(CD_3)_2CO$: C_6H_6 , CH_3CN and $(CH_3)_2CO$ were used respectively as internal standards (δ = 7.15 ppm, δ = 1.96 ppm and δ = 2.09 ppm respectively) and data are reported as follows: chemical shift (in ppm), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, m = multiplet), coupling constant (in Hz), and integration. For ^{13}C NMR (100 MHz), in $CDCl_3$, C_6D_6, CD_3CN and $(CD_3)_2CO$: $CHCl_3$, C_6H_6, CH_3CN and $(CH_3)_2CO$ were used respectively as internal standards (δ = 77.2 ppm, δ = 128.62 ppm, δ = 1.79 ppm and δ = 118.26 ppm, δ = 30.6 ppm and δ = 205.87 ppm respectively) and spectra were obtained with complete proton decoupling. Gas chromatography–mass spectra (GC-MS) were recorded on a Shimadzu QP2012-SE with a Zebron ZB-5MS (20m × 0,18mm), capillary apolar column (Stationary phase: 0.18µm film). GC-MS method: Initial temperature: 50°C; Initial time: 2 min; Ramp: 2 °C/min until 50 °C then 10 °C/min; Final Temperature: 280 °C; Final time: 15 min. Melting points (mp) were carried out on a Büchi B- 540 melting point apparatus, and are uncorrected. HRMS (Q-TOF) were performed on a JEOL JMS-DX300 spectrometer (3 keV, xenon) in a m-nitrobenzylalcohol matrix.

Single crystals of 1c were grown from diethyl ether. Crystal evaluation and data collection were conducted with the CrysAlis^{Pro} software package [236] on an Agilent Gemini-S diffractometer equipped with a graphite-monochromated Mo-K X-ray source (λ=0.71073 Å). This same package was used for integration of the data using default parameters, correction for Lorentz and polarization effects, and for empirical absorption correction using spherical harmonics employing symmetry-equivalent and redundant data. The structure was solved using the ab initio iterative charge flipping method with

[236] CrysAlisPro Agilent Technologies, England **2012**.

parameters described 1 CrysAlisPro Agilent Technologies, England 2012. elsewhere,[237] with use of the SUPERFLIP program.[238] The structures were then refined using full-matrix least-squares procedures as implemented in CRYSTALS [239] on all independent reflections with $I>2\ \lambda\ (I)$. The absolute configuration of the crystal structure was arbitrarily assigned, since the use of Mo radiation does not permit to refine the Flack parameter for a structure that contains only carbon, hydrogen and nitrogen atoms.

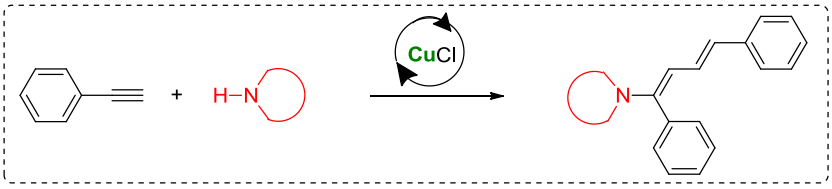




VI.2. General procedure for hydroamination of alkynes with amines

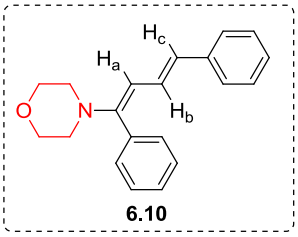
After standard cycles of evacuation and back-filling with dry and pure nitrogen, an oven-dried Schlenk tube equipped with a magnetic stirring bar was charged with CuCl (0.05 mmol, 2.5 mol%) and the first equivalent of alkyne if a solid (1 mmol, 0.5 equiv) (If a liquid, the alkyne was added under a stream of nitrogen by syringe at room temperature (1 mmol, 0.5 equiv)). The tube was evacuated, back-filled with nitrogen, followed by the addition of amine (5 mmol, 2.5 equiv except in the case of 4-methylpiperidine and 3-methylpiperidine where 1.5 equiv. was added) and the solvent NMP (2.0 mL, 1 M). The tube was sealed under a positive pressure of nitrogen, stirred and heated to 120°C. After 2 hours, the second equivalent of alkyne was added (1 mmol, 0.5 equiv) at 120°C. The mixture was stirred for 10 hours at 120°C. After allowing the reaction to cool to room temperature, 1,3,5-trimethoxybenzene (0.33 mmol, 0.16 equiv) was added as internal standard. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate, washed 3 times with water and once with brine. The combined organic layers were dried over anhydrous $MgSO_4$ and ethyl acetate was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by simple washing with pentane, petroleum ether or by basic alumina column chromatography

[237] A. van der Lee, *J. Appl. Crystallogr.*, **2013**, *46*, 1306.
[238] L. Palatinus, G. Chapuis, *J. Appl. Crystallogr.*, **2007**, *40*, 786.
[239] P. W. Betteridge, J. R. Carruthers, R. I. Cooper, K. Prout, D. J. Watkin, *J. Appl. Crystallogr.*, **2003**, *36*, 1487.



VI.3. Experimental procedures and characterization data

4-((1Z,3E)-1,4-diphenylbuta-1,3-dien-1-yl)morpholine



mp: 105°C-107°C

Yield NMR = 75 %

Yield (isolated) = 72 %

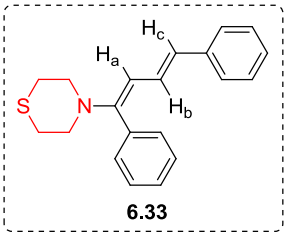
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.89-2.92 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H 3.72-3.74 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 5.60-5.63 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H_a 6.37-6.41 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H_c), 6.63-6.70 (dd, J^1 = 15.6 Hz, . = 10.8 Hz,1H, H_b), 7.03-7.10 (m, 1H), 7.17-7.21 (m, 4H), 7.3 7.41 (m, 5H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 49.46, 66.94, 106.51, 125.54, 126.02, 126.31, 127.79, 128.34, 128.39, 128.43, 130.23, 136.79, 138.64, 152.51.

GC/MS : rt = 13.35 min, M/Z = 291.

HRMS : 292.1703 (M+H). Theoretical: 292.1701

4-((1Z,3E)-1,4-diphenylbuta-1,3-dien-1-yl)thiomorpholine



mp: 110°C-111°C

Yield NMR = 73 %

Yield (isolated) = 70 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.63-2.65 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.28-3.30 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 5.64-5.61 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H_a), 6.35-6.39 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H_c), 6.60-6.67 (dd, J^1 = 15.6 Hz, J^2 = 10.8 Hz,1H, H_b), 7.05-7.10 (m, 1H), 7.17-7.20 (m, 4H), 7.36-7.41 (m, 5H).

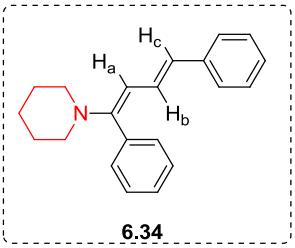
^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 27.10, 51.34, 106.93, 125.50,

125.90, 125.93, 128.06, 128.38, 128.38, 128.42, 130.19, 137.23, 138.71, 152.26.

GC/MS: rt = 14.35 min, M/Z = 307.

HRMS: 308.1474 (M+H). Theoretical : 308.1473

1-((1Z,3E)-1,4-diphenylbuta-1,3-dien-1-yl)piperidine



M_p: 99°C-100°C

Yield NMR = 71 %

Yield (isolated) = 67 %

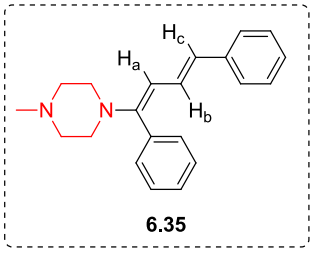
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.57 (s, 6H), 2.80-2.89 (d, *J* = 5.2 Hz, 4H), 5.58-5.61 (d, *J* = 10.8 Hz, H_a), 6.30-6.34 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H_c), 6.63-6.69 (dd, J^1 = 15.6 Hz, J^2 = 10.8 Hz, 1H, H_b), 7.03-7.06 (m, 1H), 7.15-7.20 (m, 4H), 7.36-7.40 (m, 5H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 24.57, 25.92, 50.05, 105.43, 124.62, 125.34, 125.56, 128.09, 128.15, 128.37, 128.71, 130.15, 137.88, 139.05, 153.53.

GC/MS: rt = 13 .5 min, M/Z = 289.

HRMS: 290.1912 (M+H). Theoretical: 290.1909

1-((1Z,3E)-1,4-diphenylbuta-1,3-dien-1-yl)-4-methylpiperazine



M_p: 100°C -101°C

Yield NMR = 72 %

Yield (isolated) = 70 %

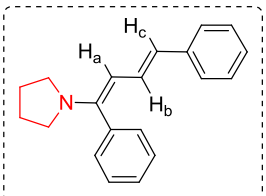
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 2.32 (s, 3H), 2.43-2.46 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 2.94-2.97 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 5.6-5.62 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H_a), 6.35-6.39 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H_c), 6.63-6.69 (dd, J^1 = 15.6 Hz, J^2 = 10.8 Hz, 1H, H_b), 7.05-7.08 (m, 1H), 7.17-7.19 (m, 4H), 7.36-7.43 (m, 5H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 46.22, 48.88, 55.17, 106.29, 125.48, 125.69, 125.84, 128.13, 128.27, 128.41, 130.21, 137.20, 138.82, 152.50.

GC/MS: rt = 13.647 min, M/Z = 304.

HRMS: 305.2022 (M+H). Theoretical: 305.2018

1-((1Z,3E)-1,4-diphenylbuta-1,3-dien-1-yl)pyrrolidine



6.36

Yield NMR = 63 %

Yield(isolated) = 60 %

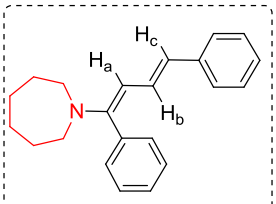
^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ 1.5-1.53 (m, 4H), 2.92-2.95 (m,4H), 5.66-5.69 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, Ha), 6.59-6.63 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H_c), 7.03-7.06 (m, 1H), 7.08-7.1 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.13-7.14 (m, 1H), 7.23-7.24 (m, 1H), 7.26-7.29 (m, 3H), 7.35-7.37 (m, 2H), 7.4-7.42 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ 23.78, 47.47, 100.67, 121.44, 123.96, 124.11, 126.4, 127.08, 127.36, 127.83, 128.56, 136.83, 138.79, 148.67.

GC/MS: rt = 13.063 min, M/Z = 275.

HRMS: 276.1723 (M+H). Theoretical: 276.1718

1-((1Z,3E)-1,4-diphenylbuta-1,3-dien-1-yl)azepane



6.37

M_p: 87°C-88°C

Yield NMR = 62 %

Yield (isolated) = 60 %

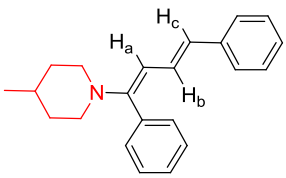
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.57-1.61 (m, 8H), 3.22-3.24 (t, *J* = 6 Hz, 4H), 5.46-5.49 (d, *J* = 10.8Hz, 1H, H_a), 6.15-6.19 (d, *J* = 15.6Hz, 1H, H_c), 6.34-6.4 (dd, J^1 = 10.8Hz, J^2 =15.6Hz, 1H, H_b), 6.96-6.99 (t, *J* = 7.2Hz,1H), 7.05-7.15 (m, 4H), 7.28-7.30 (m, 2H), 7.37-7.41 (m, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 26.08, 27.91, 49.75, 98.89, 119.97, 123.76, 123.84, 126.89, 127.08, 127.24, 128.68, 129.03, 136.20, 138.58, 151.29.

GC/MS: rt = 13.91 min, M/Z = 303.

HRMS: 304.2065 (M+H). Theoretical: 304.2065

1-((1Z,3E)-1,4-diphenybuta-1,3-dien-1-yl)methylpiperidine



6.38

Yield NMR = 67%

Yield (isolated) = 64 %

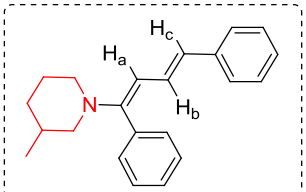
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 0.84-0.86 (d, 3H), 1.05-1.15 (m, 2H), 1.38-1.43 (m, 1H), 1.49-1.53 (m, 2H), 2.44-2.51 (m, 2H), 3.14-3.17 (m, 2H), 5.53-5.55 (d, J = 10.8 Hz, 1H, H_a), 6.21-6.25 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H_c), 6.48-6.55(dd, J^1 = 10.8 Hz, J^2 =15.6 Hz, 1H, H_b), 6.95-6.99(m, 1H), 7.03-7.05 (m, 2H), 7.07-7.12 (m, 2H), 7.25-7.27(m, 2H), 7.32-7.35(m, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3CN): δ 20.89, 30.42, 33.53, 48.83, 104.78, 123.89, 124.72, 125.31, 127.93, 127.96, 128.19, 128.24, 129.57, 137.46, 138.73, 152.98.

GC/MS: rt = 13.35 min, M/Z = 303.2065.

HRMS: 304.2064 (M+H). Theoretical : 304.2065.

1-((1Z,3E)-1,4-diphenybuta-1,3-dien-1-yl)-3-methylpiperidine



6.39

Yield NMR = 66%

Yield NMR (isolated) = 62 %

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 0.84-0.86 (d, 3H), 1.05-1.15 (m, 1H), 1.58-1.69 (m, 3H), 1.79-1.8 (m, 1H), 2.22-2.49 (m, 1H), 2.51-2.58 (m, 1H), 3.17-3.21 (m, 2H),5.64-5.66 (d, J = 10.8Hz, 1H, H_a), 6.32-6.36 (d, J = 15.6 Hz, 1H, H_c), 6.61-6.68(dd, J^1 = 10.8 Hz, J^2 =15.6 Hz, 1H, H_b), 7.05-7.08 (m, 1H), 7.14-7.15 (m, 2H), 7.18-7.22 (m, 2H), 7.36-7.38(m, 2H), 7.43-7.45(m, 3H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3CN): δ 18.23, 24.63, 30.38, 32.42, 48.97, 56.29, 104.76, 123.87, 124.72, 125.29, 127.93, 127.95, 128.16, 128.26, 129.61, 137.45, 138.75, 153.01.

GC/MS: rt = 13.4 min, M/Z = 303.2065.

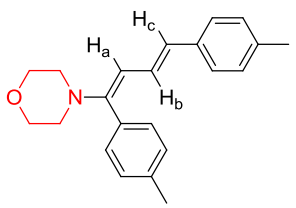
HRMS: 304.2068 (M+H). Theoretical : 304.2065.

4-((1Z,3E)-1,4-di-p-tolybuta-1,3-dien-1-yl)morpholine

M_p: 108°C-110°C

Yield NMR = 76 %

Yield (isolated) = 60 %



6.40

^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN) : δ 2.27 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.84-2.87 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.66-3.68 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 5.62-5.65 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H_a), 6.35-6.39 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H_c), 6.60-6.67 (dd, J^1 = 10.8 Hz, J^2 =15.6 Hz, 1H, H_b), 7.04-7.09 (dd, J^1 = 8.4 Hz, J^1 = 12.4 Hz, 4H), 7.29 (s, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3CN): δ: 19.8, 20.04, 49.08, 66.09, 105.49, 124.87, 125.18, 126.74, 128.67, 128.84, 129.86, 133.56, 135.43, 138.01, 152.2.

GC/MS: rt = 14.097 min, M/Z = 319.

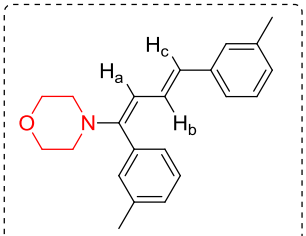
HRMS: 320.2017 (M+H). Theoretical: 320.2014

1-((1Z,3E)-1,4-di-m-tolybuta-1,3-dien-1-yl)morpholine

M_p: 99°C-100°C

Yield NMR = 72 %

Yield (isolated) = 70 %



6.41

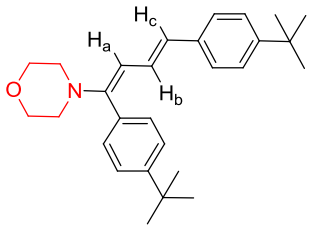
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) : δ 2.27 (s, 3H), 2.39 (s, 3H), 2.88-2.91 (t, *J* = 9.6 Hz, 4H), 3.72-3.74 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 5.8-5.60 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H_a), 6.33-6.37 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H_c), 6.62-6.90 (dd, J^1 = 10.8 Hz, J^2 =15.6 Hz, 1H, H_b), 6.89-6.91 (d, *J* = 7.2 Hz, 1H), 6.99 -7 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.07-7.11 (t, *J* = 7.6 Hz ,1H), 7.16-7.19 (m, 3H),. 7.28-7.32 (t, *J* = 6.4 Hz, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ: 21.51, 21.42, 49.47, 66.95, 106.46, 122.61, 126.32, 126.4, 126.83, 127.43, 127.73, 128.16, 128.31, 129.09, 130.7, 136.78, 137.9, 137.96, 138.65, 152.5.

GC/MS: rt = 13.883 min, M/Z = 319.

HRMS: 320.2017 (M+H). Theoretical: 320.2014

4-((1Z,3E)-1,4-bis(4-(tert-butyl)phenyl)buta-1,3-dien-1-yl)morpholine



6.42

Yield NMR = 55 %

Yield (isolated) = 51 %

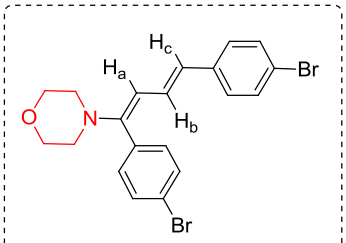
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.7 (s, 9H), 1.4 (s, 9H), 2.88-2.89 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 3.71-3.74 (t, *J* = 4.4 Hz, 4H), 5.57-5.6 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H_a), 6.35-6.39(d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H_c), 6.66-6.72(dd, J^1 = 10.8 Hz, J^2 = 15.6 Hz,1H, H_b), 7.13-7.15 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.24-7.3 (d, *J* = 6.4 Hz ,2H), 7.28-7.31 (d, *J* = 8.4 Hz ,2H), 7.71-7.4 (d, *J* = 8.4 Hz ,2H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 30.28, 30.37, 48.54, 65.98, 105.57, 124.13, 124.25, 124. 3, 124.97, 126.38, 128.83, 132.68, 147.91, 150.28, 151.10.

GC/MS: rt = 15.943 min, M/Z = 403.

HRMS: 404.2950 (M+H). Theoretical: 404.2953

4-((1Z,3E)-1,4-bis(4-bromophenyl)buta-1,3-dien-1-yl)morpholine



6.43

mp:119°C-120°C

Yield NMR = 70 %

Yield (isolated) = 65 %

^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ 2.57-2.60 (m, 4H), 3.51-3.53 (m, 4H), 5.55-5.59 (m, 1H, H_a), 6.38-6.45 (m, 1H, H_c), 6.81-6.88 (m, 1H), 6.93-6.96 (m, 1H, H_b), 7-7.03 (m, 1H), 7.07-7.1(m, 1H), 7.14-7.21(m, 2H), 7.28-7.3(d, 1H), 7.36-7.38(d, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ 49.75, 66.71, 107.7, 120.1-122.93, 126.34, 126.41-127.13, 127.44-128.96, 129.05, 131.77-131.94, 131.98-131.99, 132.05, 136.08, 137.79, 141.3.

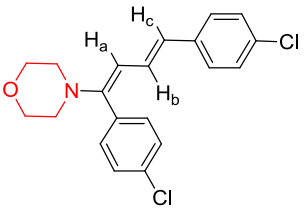
HRMS: 447.9911 (M+H). Theoretical : 447.9912

4-((1Z,3E)-1,4-bis(4-cholorophenyl)buta-1,3-dien-1-yl)morpholine

mp: 86°C-87°C

Yield NMR = 70 %

Yield (isolated) = 66 %



6.44

^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ 2.32-2.35 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.26-3.28 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 5.31-5.34 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H_a), 6.18-6.2 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H_c), 6.56-6.63(dd, J^1 = 10.8 Hz, J^2 =15.6 Hz, 1H, H_b), 6.75-6.77(m, 2H), 6.88-6.91 (m, 4H), 6.95-6.97 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ 49.76, 66.72, 107.73, 126.34, 127.13, 128.33, 128.96, 129.05, 131.78, 132.02, 134.65, 135.64, 137.41.

GC/MS: rt = 15.363min, M/Z = 359.0922.

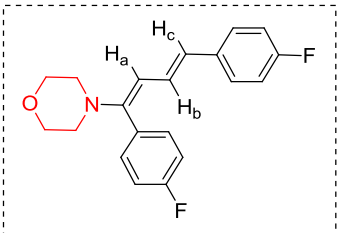
HRMS: 360.0925 (M+H). Theoretical: 360.0922.

4-((1Z,3E)-1,4-bis(4-fluorophenyl)buta-1,3-dien-1-yl)morpholine

M_p: 92°C-93°C

Yield NMR = 66 %

Yield (isolated) = 63 %



6.45

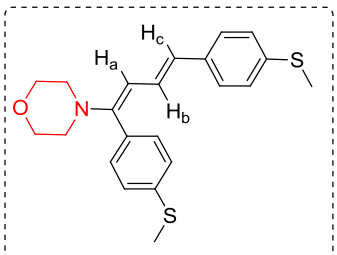
^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ 2.49-2.52 (t, *J* = 4.8 Hz,4H), 3.41-3.43 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 5.48-5.50 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H_a), 6.35-6.4 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H_c), 6.68-6.81 (m, 4H + H_b), 6.95-6.99 (m, 2H), 7.11-7.13 (m, 2H).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ 49.96, 66.78, 107.63, 115.5-115.85 (dd, J^1_{C-F} = 14.3Hz, J^2 = 24.2 Hz), 126.23, 127.28-127.36 (d, J_{C-F} = 7.5 Hz), 127.39-127.41 (d, J_{C-F} = 2.5 Hz), 128.32, 132.15-132.24 (d, J_{C-F} = 7.9Hz), 133.25-133.28 (d, J_{C-F} = 3.1 Hz),135.20-153.17 (d, J_{C-F} = 3.1 Hz), 151.31, 160.78-161.87(d, J_{C-F} = 108.8Hz), 163.22-164. 34 (d, J_{C-F} = 111.2 Hz).

GC/MS: rt = 13.093 min, M/Z = 327.

HRMS: 328.1514 (M+H). Theoretical: 328.1513

4-((1Z,3E)-1,4-bis(4-(méthylthio)phenyl)buta-1,3-dien-1-yl)morpholine



6.46

mp: 111°C-112°C

Yield NMR = 60 %

Yield NMR = 56 %

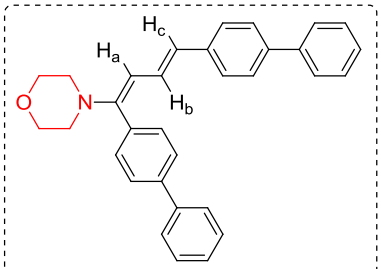
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 2.4 (s, 3H), 2.5 (s, 3H), 2.82-2.84 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.63-3.65 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 5.57-5.62 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H_a), 6.31-6.35 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H_c), 6.59-6.66 (dd, J^1 = 10.8 Hz, J^2 =15.6 Hz, 1H, H_b), 7.1 (s, 1H), 7.14-7.16 (m, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.29-7.3 (m, 4H), 7.29 (s, 4H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3CN): δ 49.12, 66.07, 105.75, 124.58, 124.8, 125.31, 125.47, 126.29, 127.08, 130.26, 132.26, 132.87, 135.52, 138.9, 140.72, 151.94.

GC/MS: rt = 14.12 min, M/Z = 383.1456.

HRMS: 384.1457 (M+H). Theoretical : 384.1456.

4-((1Z,3E)-1,4-di([1,1'-biphenyl]-4-yl)buta-1,3-dien-1-yl)morpholine



6.47

mp: 92°C-93°C

Yield NMR = 40 %

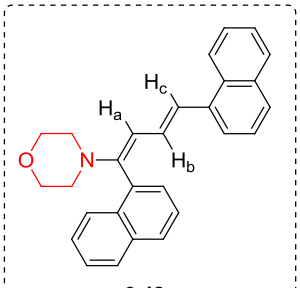
Yield NMR = 38 %

^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ 2.76-2.78 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.6-3.62(t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 5.79-5.81 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H_a), 6.73-6.76 (d, *J* = 15.2 Hz, 1H, H_c), 7.2-7.23 (m, 2H), 7.42-7.44 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.45-7.52(d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.58-7.6 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.62-7.62 (d, *J* = 4 Hz, 4H), 7.64-7.64(m, 1H).

^{13}C NMR (400 MHz, C_6D_6): δ 50.01, 66.9, 108.06, 126.55, 127.09, 127.12, 127.20, 127.38, 127.42, 127.64, 128.27, 129.03, 129.17, 131.12, 136.45, 138.32, 139.34, 140.88, 141.46, 141.72, 152.35.

HRMS: 444.2327 (M+H). Theoretical: 444.2324.

4-((1Z,3E)-1,4-di(naphthalen-1-yl)-1,3-dien-1-yl)morpholine



6.48

mp: 111°C-112°C

Yield NMR = 55 %

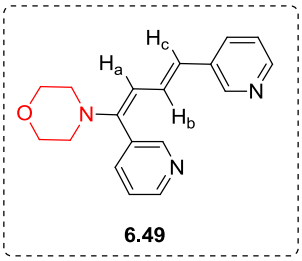
Yield (isolated) = 51 %

^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ 2.76-2.81 (m, 4H), 3.47-3.5 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 6.04-6.07 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H_a), 6.78-6.85 (dd, J^1 = 12.8Hz, J^2 =15.2 Hz, 1H, H_b), 6.98-7.02 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H, H_c), 7.32-7.54 (m, 9H), 7.69-7.77(m, 3H), 8.33-8.35 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 8.41-8.43 (d, *J* = 8 Hz, 1H).

^{13}C NMR (400 MHz, C_6D_6): δ 48.9, 66.7, 107.61, 122.78, 122.99, 124.11, 125.55, 125.68, 125.77, 126.05, 126.4, 126.47, 126.74, 128.26, 128.72, 128.9, 129.07, 130.98, 131.61, 132.95, 134.2, 134.78, 136.28, 141.85, 150.42.

HRMS: 392.2010 (M+H). Theoretical : 392.2014.

4-((1Z,3E)-1,4-di(4-(pyridin-3-yl)buta-1,3-dien-1-yl)morpholine



6.49

mp: 105°C-107°C

Yield NMR = 52 %

Yield (isolated) = 48 %

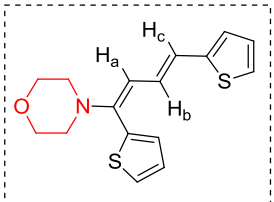
^{1}H NMR (400 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 2.94-2.96 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.78-3.75 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 5.85-5.87 (d, *J* = 10.Hz, 1H, H_a), 6.47-6.52 (d, *J* = 15.Hz, 1H, H_c), 6.70-6.76(dd, J^1 = 10.Hz, J^2 =15.Hz, 1H, H_b), 7.2-7.23(m, 1H), 7.5-7.53 (m, 1H), 7.57-6.61 (m, 1H), 7.81-7.84(m, 1H), 8.30-8.32(m, 1H), 8.44-8.45(m, 1H), 8.61-8.62(m, 1H), 8.65-8.67(m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ 50.36, 67.18, 108.3, 123.97, 124.27, 124.35, 129.68, 131.97, 133.22, 134.97, 138.3, 148.02, 148.51, 150.62, 151.13, 151.65.

GC/MS: rt = 14.12 min, M/Z = 293.1606.

HRMS: 294.1605 (M+H). Theoretical : 294.1606.

4-((1Z,3E)-1,4-di(4-(thiophen-2-yl)buta-1,3-dien-1-yl)morpholine



6.50

Yield NMR = 60 %

Yield (isolated) = 56 %

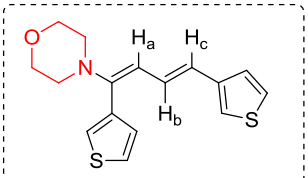
^{1}H NMR (400 MHz, C_6D_6): δ 2.49-2.59 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.44-3.49 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 5.46-5.49 (d, *J* = 10.Hz, 1H, H_a), 6.58-6.61 (d, *J* = 15.Hz, 1H, H_c), 6.66-6.74(m, 4H), 6.91-6.92(m, 1H), 7.01-7.02(m, 1H), 7.10-7.17(dd, J^1 = 10.8 Hz, J^2 =15.6 Hz, 1H, H_b).

^{13}C NMR (100 MHz, C_6D_6): δ 50.55, 66.88, 109.61, 121.52, 123.20, 124.23, 127.25, 127.70, 127.8, 128.34, 129.33, 139.9, 144.59, 145.29.

GC/MS: rt = 13.487min, M/Z = 303.0830.

HRMS: 304.0827 (M+H). Theoretical: 304.0830

4-((1Z,3E)-1,4-di(4-(thiophen-3-yl)buta-1,3-dien-1-yl)morpholine



6.51

Yield NMR = 55 %

Yield (isolated) = 52 %

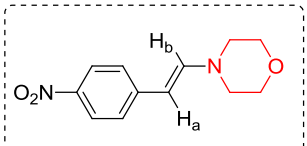
^{1}H NMR (400 MHz, CD_3CN): δ 2.85-2.87 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.67-3.7 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 5.61-5.63 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H_a), 6.45-6.49 (d, *J* = 15.6 Hz, 1H, H_c), 6.66-6.73(dd, J^1 = 10.8 Hz, J^2 =15.6 Hz, 1H, H_b), 7.06-7.07(m, 1H), 7.14-7.16 (m, 1H), 7.21-7.24 (m, 1H), 7.29-7.3(m, 1H), 7.41-7.42(m, 1H), 7.5-7.52(m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, CD_3CN): δ 59.19, 66.08, 106.14, 119.13, 120.26, 124.41, 125.58, 125.6, 125.7, 127.47, 128.54, 137.23, 141.09, 146.83.

GC/MS: rt = 14.12 min, M/Z = 303.0830.

HRMS: 304.0829 (M+H). Theoretical: 304.0830.

(E)-4-(4-nitrostyryl)morpholine



3.57

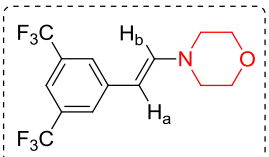
Yield NMR = 100 %

Yield (isolated) = 98 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.18-3.21 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 3.77-3.79 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 5.38-5.42 (d, *J* = 14 Hz, 1H, H_a), 6.87-6.90 (d, *J* = 14 Hz, 1H, H_b), 7.2-7.22 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 8.06-8.08 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H).

^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 28.7, 47.65, 65.24, 96.91, 122.19, 123.44, 141.86, 145.63.

(E)-4-(3,5-bis(trifluoromethyl)styryl)morpholine



3.58

Yield NMR = 100 %

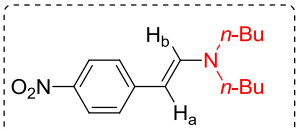
Yield (isolated) = 97 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.12-3.14 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.77-3.79 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H), 5.38-5.42 (d, *J* = 14 Hz, 1H, H_a), 6.76-7.79 (d, *J* = 14 Hz, 1H, H_b), 7.46 (s, 1H), 7.54 (s, 2H).

^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$):, 47.65, 65.26, 96.60, 115.87-115.95 (t, $J_{C\text{-}F}$ = 4.1 Hz), 121.26, 122.26-122.29 (d, $J_{C\text{-}F}$ = 3.1 Hz), 123.97, 130.44-130.76 (q, $J_{C\text{-}F}$ = 32.4 Hz), 140.23, 140.23.

HRMS: 326.0978 (M+H). Theoretical: 326.0980

(E)-N-butyl-N-(4-nitrostyryl)butan-1-amine



3.59

Yield NMR= 100 %

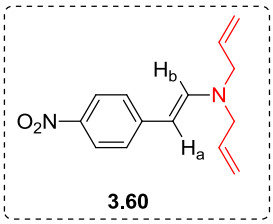
Yield (isolated) = 98 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 0.87-0.90 (t, *J* = 7.2Hz, 4H), 1.25-1.30 (m, 4H), 1.48-1.52 (m, 4H), 3.07-3.11 (t, *J* = 7.2 Hz, 4H), 5.03-5.07 (d, *J* = 14 Hz, 1H, H_a), 6.93-6.97 (d, *J* = 14 Hz, 1H, H_b), 7.01-7.03 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.92-7.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H).

^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 12.88, 19.15, 29.14, 50.87, 93.03, 120.8, 123.62, 141.04, 141.67, 147.41.

HRMS: 277.1917 (M+H). Theoretical: 277.1916

(E)-N-allyl-N-(4-nitrostyryl)prop-2-en-1-amine



Yield NMR = 100 %

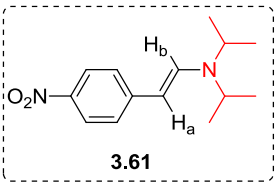
Yield (isolated) = 98 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.72-3.73 (M, 4H), 5.12-5.19 (m, 5H), 5.69-5.78 (m, 2H), 6.97-7.01 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H, H_b), 7.05-7.07 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.92-7.95 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H).

^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 28.69, 52.97, 95.03, 116.71, 121.40, 123.5, 131.85, 141.02, 146.72.

HRMS: 245.1289 (M+H). Theoretical: 245.1290

(E)-N-isopropyl-N-(4-nitrostyryl)propan-2-amine



Yield NMR = 100 %

Yield (isolated) = 97 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 1.25-1.26 (d, *J* = 6.8 Hz, 12H), 3.74-3.81 (m, 2H), 5.28-5.32 (d, *J* = 14Hz, 1H, H_a), 7.12-7.10 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 7.14-7.18 (d, *J* = 14 Hz, 1H, H_b), 8.02-8.04 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H).

^{13}C NMR (400 MHz, $CDCl_3$): 20.85, 28.71, 46.24, 93.20, 120.65, 123.68, 136.64, 147.72.

HRMS: 249.1601 (M+H). Theoretical: 249.1603

Chapitre III

Hydroamination d'alcynes via activation de liaisons hydrogènes

I. Introduction

Dans l'industrie chimique, les solvants employés sont des liquides possédant la propriété de dissoudre, de diluer ou d'extraire d'autres substances sans provoquer leur modifications chimiques, peuvent également présenter un grand danger pour la santé, la sécurité et l'environnement.

- *Solvants et santé*

Les solvants ont souvent des effets délétères sur plusieurs organes, notamment la peau, les poumons, les systèmes nerveux central et périphérique, les reins et le foie ; ils peuvent causer des malformations congénitales chez l'enfant, suite à l'exposition professionnelle régulière de la mère.[240] Ils sont également à l'origine de différentes maladies professionnelles comme la dermatose, qui est par définition une affection cutanée causée le plus souvent par contact de la peau (elle figure parmi les maladies professionnelles les plus fréquentes et touche la plupart des professions manuelles), la polynévrite (une atteinte des nerfs périphériques), la leucémie (un cancer qui résulte d'une production excessive de globules blancs anormaux dans le corps), l'encéphalopathie hépatique (EH) (un désordre de l'activité mentale, de la fonction neuromusculaire et de la conscience) [241] et l'hépatopathie (maladie du foie).

- *Solvants et sécurité*

L'inflammabilité de nombreux solvants engendre des risques d'incendie et d'explosion. Plusieurs explosions désastreuses sont survenues suite à un déversement des solvants, comme par exemple celle survenue en 2012 dans une usine québécoise à la suite d'un déversement d'acétone.[242] Les sources d'ignition des solvants incluent notamment l'électricité statique. Pour bien gérer ces risques, il est donc primordial de connaître les caractéristiques d'inflammabilité et de combustibilité des solvants utilisés : la température d'ébullition, le point d'éclair et les limites inférieures et supérieures d'inflammabilité et de combustibilité des solvants utilisés.

- Solvants et l'environnement

Les solvants sont souvent assez volatils d'où leur dispersion facile dans l'environnement. Cela peut être à l'origine de l'appauvrissement de la couche d'ozone stratosphérique (par exemple dans le cas du

[240] R. Garlantézec, C. Monfort, F. Rouget, S. Cordier, *Occup. Environ. Med.*, **2009**, *66*, 456.
[241] T. Geens, G. Vernier, L. Godderis, J. Van Damme, M. K. Viaene, *Archives des maladies professionnelles*, **2009**, *70*, 494.
[242] H. Pilon-Larose, *Une forte explosion à l'usine Neptune Technologie*, La Press, **2012**.

1,1,1-trichloréthane), de la production de smog photochimique (par exemple le xylène, smog : mélange toxique de polluants atmosphériques que l'on peut souvent observer sous forme de brume diffuse dans l'air) et de la contamination des sols et des eaux.[243]

Les chimistes sont toujours à la recherche de méthodes de synthèses les plus respectueuses possible de l'environnement. Les outils pour y parvenir sont nombreux avec par exemple : l'emploi de produits chimiques et de solvants les moins toxiques possibles, la réduction de la quantité de produits dérivés, le non recours quand c'est possible à l'utilisation d'agents bloquants, de protections ou déprotections, ou l'élaboration de méthodes analytiques permettant un contrôle en temps réel de l'apparition de substances dangeureuses (par exemple en cours de production).

C'est cette optique générale que le concept de « chimie verte » ou « green chemistry », appelé aussi chimie durable ou chimie éco-compatible, a été introduit en 1998 [244] par les chimistes américains Paul Anastas [245] et John C. Warner [246] (qui travaillent à l'United States Environnemental Protection Agency *EPA*). Leur objectif a consisté à offrir un cadre pour la prévention de la pollution liée aux activités chimiques. Les 12 principes de la chimie verte ont été alors énoncés (Figure 1).

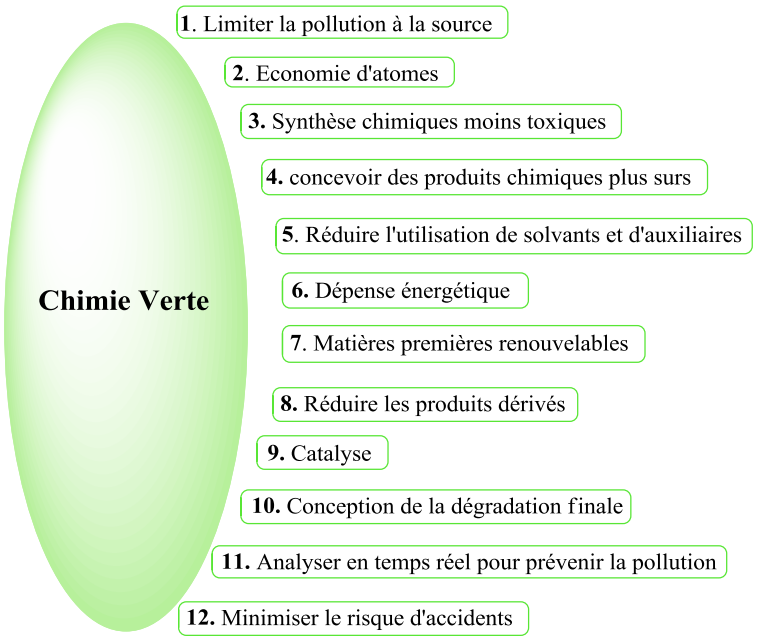


Figure 1 *: Les 12 principes de la chimie verte*

[243] W. R. Roy, *Handbook of solvents*, **2014**, *2*, 314.
[244] P. T. Anastas, J. C. Warner, *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press, New York, **1998**, p30.
[245] Z. Cui, E. S. Beach, P. T. Anastas, *Green chemistry Letters and reviews*, **2011**, *4*, 35.
[246] T. T. Schug, R. Abagyan, B. Blumberg, T. J. Collins, D. Crews, P. L. DeFur, S. M. Dickerson, T. M. Edwards, A. C. Gore, L. J. Guillette, J. C. Warner, *Green. Chem.*, **2013**, *15*, 181.

Dans le cadre de ces prinicipes, nous avons tenté de découvrir de nouvelles méthodes permettant de réaliser l'hydroamination d'arylacétylènes à la fois de manière toxique et moins polluante et de manière économiquement compétitive.

Pour ce faire, nous avons travaillé dans deux directions : la première est le choix du solvant que nous avons voulu le plus éco-compatible possible et le moins volatil possible. La seconde concernait la possibilité de réaliser des hydroaminations, soit avec un nouveau catalyseur moins cher et moins toxique que le cuivre (comme le fer), soit sans catalyseur en jouant principalement sur la nature du solvant et les paramètres de la réaction (température, temps et concentration de la réaction).

Afin de comprendre la difficulté des objectifs, il est bon de noter que des calculs théoriques ont montré que la réaction d'hydroamination est difficile à réaliser en absence d'un catalyseur. Celle-ci est thermodynamiquement possible ($\Delta G<0$), mais cinétiquement défavorisée.[247,248] En effet, elle est limitée par une forte énergie d'activation provenant de la répulsion entre le doublet libre de l'azote et le nuage électronique de la liaison π de l'alcène ou l'alcyne. Un autre probléme est que l'entropie (ΔS) de la réaction est négative, car deux molécules de substrat réagissent pour former une molécule de produit.[249] Par conséquent, l'hydroamination nécessite très généralement la présence d'un catalyseur (à base de métaux de transition, de lanthanides et d'acides ou de bases) permettant d'abaisser cette barrière d'énergie.

II. Hydroamination intermoléculaire des alcynes sans catalyseur : état de l'art

Cette approche bibliographique consiste à rapporter les travaux décrits dans la littérature décrivant l'hydroamination intermoléculaire des alcynes en absence de tout catalyseur (lanthanides, métaux de transitions, acide ou base).

Bien que l'hydroamination non catalysée soit difficile à réaliser, on trouve certaines publications décrivant l'hydroamination intermoléculaires des alcynes avec certaines amines particulières sans la présence d'aucun catalyseur. Le succès de cette hydroamination repose sur la nature de l'amine. En effet, seules les hydrazines et les hydroxylamines ont permis l'hydroamination des alcynes. Cela a été inspiré

---

[247] J.J. Brunet, D. Neibecker, F. Niedercorn, *J. Mol. Cat.*, **1989**, 49.
[248] A. M. Johns, N. Sakai, A. Ridder, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 9306.
[249] O. Jimemez, T.E. Mûller, C. Sievers, A. Spirkl, J. A. Lercher, *Chem. Commun*., **2006**, 2974.

par la réaction de Rolf Huisgen [250] qui a été le premier à développer en 1963 le concept général de la cycloaddition 1,3-dipolaire permettant la formation d'hétérocycles à 5 chaînons. Ce système est basé essentiellement sur un réactif 1,3-dipolaire présentant une répartition de 4 électrons π sur 3 atomes. Une large variété de combinaisons C, O et N est possible et le dipolarophile peut être une liaison multiple de type oléfine ou alcyne (voir exemple, schéma 1).

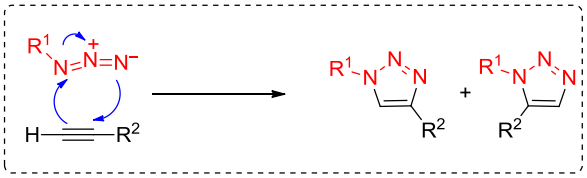


***Schéma 1**: Formation of 1,4- and 1,5-disubstituted triazoles*

Par la suite en 1973 et 1986 Albert Padwa [251] a utilisé le système de Huisgen pour réaliser la cycloaddition 1,3-dipolaire à partir des hydroxylamines (RNH_2OH) et des alcynes afin de former des hétérocycles azotés (schéma 2).

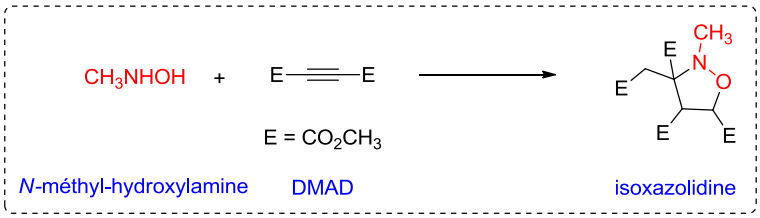


***Schéma 2**: Synthèse de l'isoxazolidine*

Des années plus tard, Beauchemin et coll. se sont alors inspirés de ce concept pour développer l'hydroamination intra et intermoléculaire des alcènes [252] et des alcynes [253] sans métal, sans acide et sans base. Comme mentionné ci-dessus, cette méthode est limitée à l'utilisation d'hydroxylamine et d'hydrazine en tant que source azotée pour former des composés aminés acyliques issues de l'addition d'orientation de type Markovnikov ou anti-Markovnikov.

---

[250] (a) R. Huisgen, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1963**, *75*, 565. (b) R. Huisgen, *Angew.Chem.Int. Ed.*, **1963**, *2*, 633.
[251] (a)A. Padwa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1976**, *15*, 123. (b) A. Padwa, G. S. K. Wong, *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *51*, 3125.
[252] (a) J. Moran, S. I. Gorelsky, E. Dimitrijevic, M. E. Lebrun, A. C. Bédard, C. Séguin, A. M. Beauchemin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 17893. (b) S. B. Zhao, E. Bilodeau, V. Lemieux, A. M. Beauchemin, *Org. Lett.*, **2012**, *14*, 5082.
[253] A. D. Hunt, I. Dion, N. D. Neves, S. Taing, A. M. Beauchemin, *J. Org. Chem.*, **2013**, *78*, 8847.

En 2008, Beauchemin et coll. [254] ont développé l'hydroamination intermoléculaire d'arylacétylènes **1.10** en présence de 5 équivalents de méthyhydrazine aqueuse **2.10** pour mener à la formation d'un mélange d'hydrazones **3.10-4.10.** Celles-ci sont issues respectivement de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov et Markovnikov avec un rapport qui varie de 5 :1 à 32 :1 en faveur de anti-Markovnikov et un rendement global compris entre 30 et 87%, en utilisant l'*i*-PrOH comme solvant à une température de 140°C. Ces produits **3.10-4.10**, ont été ensuite isolés après dérivatization en présence de phénylisocyanate.

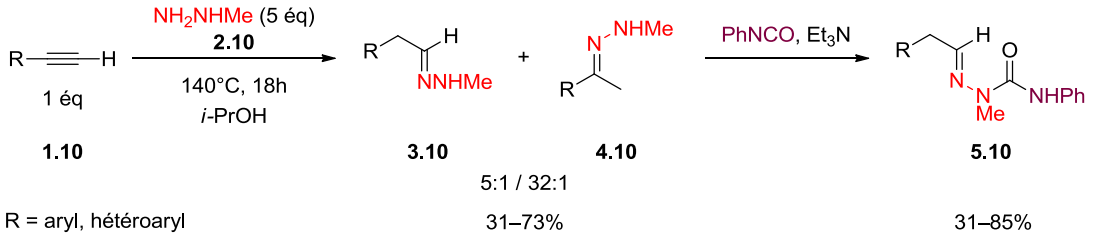


***Schéma 3** : Hydroamination d'arylacétylène en présence de méthylhydrazine*

Au cours de la même année, le même groupe [255,256] a décrit une nouvelle stratégie permettant l'hydroamination intermoléculaire de différents alcynes aromatiques ou aliphatiques (terminaux ou internes) **1.11** en présence de 2.5 équivalents d'une solution aqueuse d'hydroxylamine **2.11** réalisée dans le dioxane ou l'*i*-PrOH comme solvant, en chauffant à une température comprise entre 113 et 140°C. Le produit majoritaire obtenu à la suite de cette transformation est le composé issu de l'addition d'orientation de type Markovnikov **3.11** avec de bons rendements (schéma 4).

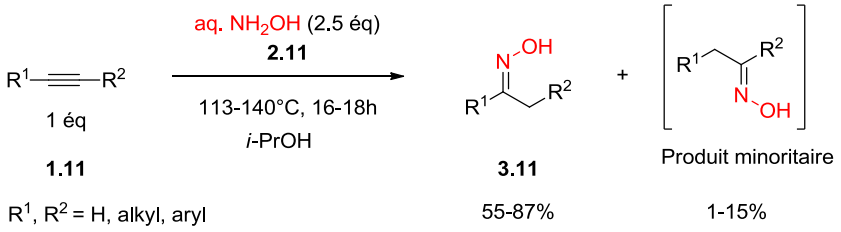


***Schéma 4 :** Hydroamination des alcynes aromatiques ou aliphatiques, internes ou terminaux avec de l'hydroxylamine aqueuse*

---

[254] P. H. Cebrowski, J. G. Roveda, J. Moran, S. I. Gorelsky, A. M. Beauchemin, *Chem. Commun.*, **2008**, 492.
[255] A. M. Beauchemin, J. Moran, M. E. Lebrun, C. Séguin, E. Dimitrijevic, L. Zhang, S. I. Gorelsky, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2008**, *47*, 1410.
[256] J. Moran, S. I. Gorelsky, E. Dimitrijevic, M. E. Lebrun, A. C. Bédard, C. Séguin, A. M. Beauchemin, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 17893.

Récemment en 2015, le groupe de Silveira [257] a utilisé le même concept pour réaliser l'hydroamination sans métal des diynes tels que les 1,4-disubstitués 1,3-diynes porteurs de groupements indole **1.12** en présence d'hydrazine hydraté **2.12** pour la synthèse régiosélective de 1*H*-pyrazoles 3,5-disubstitués **3.12** dans le PEG-400 comme solvant à une température de 110°C (schéma 5).

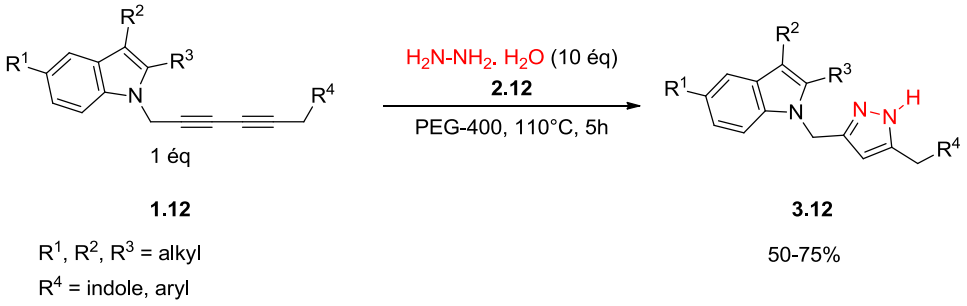


Schéma 5 : *Hydroamination des diynes avec d'hydrazine pour la formation régiosélective de 1H-pyrazoles 3,5-disubstitués*

En conclusion, ces rares exemples décrivant l'hydroamination d'alcynes sans catalyseur, restent très limités à l'utilisation d'hydrazines et d'hydroxylamines qui sont considérés comme des produits toxiques et dangereux. En effet, l'hydrazine est reconnue pour être un fort irritant de la peau, des yeux et de l'appareil respiratoire, caractérisé par une odeur ammoniaquée forte. Enfin elle est classée parmi les produits cancérigènes. Elle se décompose sous l'action de la chaleur ou des UV, en azote et hydrogène. Les réactions de dégradation d'hydrazine dans l'air sont très rapides : en une heure, 50 % de la quantité initiale d'hydrazine est transformée et 94 % en 4 heures.

Dans notre groupe, nous avons tenté de mettre en point des nouvelles conditions permettant l'hydroamination des alcynes sans catalyseur avec des amines simples comme les amines secondaires aliphatiques. Nous présenterons donc par la suite les différents résultats obtenus lors de cette étude.

III. Hydroamination d'arylacétylènes avec des amines secondaires aliphatiques

III.1. Hydroamination en présence de différents métaux (Fe, Mn, Bi, Ca, Al et Ga)

Dans le but d'améliorer les conditions permettant l'hydroamination d'arylacétylène avec des amines secondaires aliphatiques, nous avons commencé notre étude par employer différents sels de fer en tant

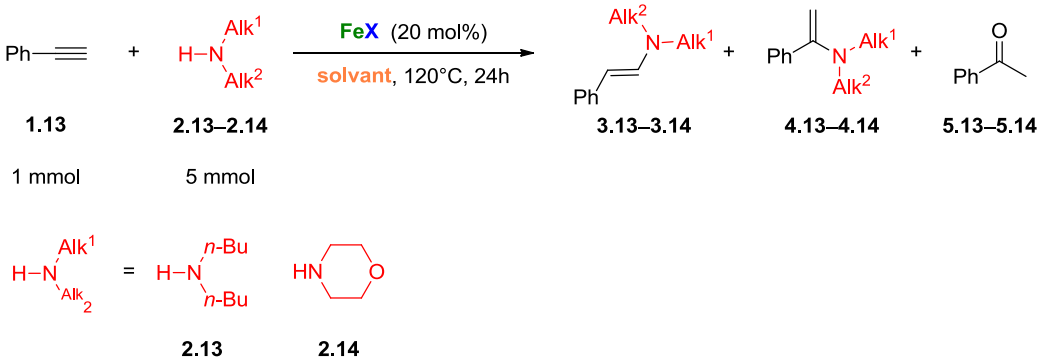
[257] M. M. Bassaco, M. P. Fortes, T. S. Kaufman, C. C. Silveria, *RSC. Adv.*, **2015**, 2112.

que catalyseur de la réaction ainsi que différents solvants. Les produits attendus de cette réaction étaient les énamines issues de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov ou Markovnikov.

❖ *Variation de la source de fer dans différents solvants*

Les premiers essais consistaient à employer 1 mmol de phénylacétylène **1.13** et un excès (5 équivalents, 5 mmol) d'une amine secondaire aliphatique tels que la morpholine **2.14** (modèle d'amine secondaire aliphatique cyclique) ou la dibutylamine **2.13** (modèle d'amine secondaire aliphatique acyclique) en présence de différents sels de fer avec une charge catalytique de 20 mol%. Différents solvants ont été testés pour cette étude comme le NMP, le DMF, le DMSO, le toluène, le butanol, le 1,4-dioxane et le propionitrile en chauffant le mélange réactionnel à une température de 120°C. Les résultats obtenus sont récapitulés dans le tableau 1 ci-dessous.

Tableau 1 *: Hydroamination du phénylacétylène en présence de la dibutylamine et la morpholine en présence de différents sels de fer dans divers solvants*[a]



Entrées	Amine	FeX	Solvant	Rdt[b] **3.13-3.14** (%)	Rdt[b] **4.13-4.14** (%)	Rdt[b] **5.13-5.14** (%)	Taux de conversion (%)[c]
1			NMP	5	0	0	5
2			DMSO	4	0	0	4
3			DMF	6	0	0	6
4	**2.13**	$Fe(OTf)_2$	Toluène	---	---	---	---
5			**BuOH**	**32**	**0**	**8**	**40**
6			**1,4-dioxane**	**30**	**0**	**7**	**37**

7			C_2H_5CN	---	---	---	---
8	**2.14**	$Fe(OTf)_2$	**BuOH**	**31**	**0**	**6**	**37**
9			**1,4-dioxane**	**29**	**0**	**5**	**34**
10	**2.13**	$FeCl_2$	BuOH	7	0	0	7
11		$FeCl_3$	BuOH	5	0	0	7

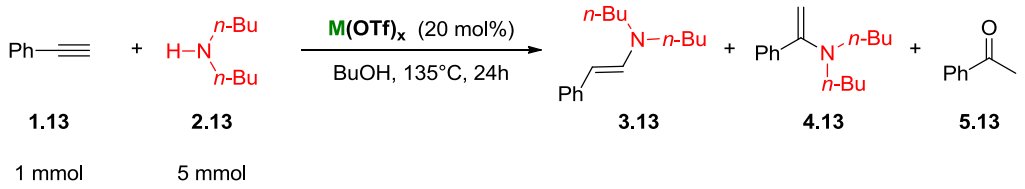
[a] Hydroamination effectuée en présence de 20 mol% de FeX, 1 mmol de phénylacétylène, 5 mmol d'amine à 120°C pendant 24h dans divers solvants. [b] Rendement RMN ^{1}H calculé comparativement au 1,3,5-triméthoxybenzène. [c] Taux de conversion de phénylacétylène en RMN ^{1}H.

La première série de réactions concernant l'hydroamination du phénylacétylène **1.13** et de la dibutylamine **2.13** en présence de $Fe(OTf)_2$ dans divers solvants (entrées 1-7, tableau 1) montrent que seuls le butanol et le 1,4-dioxane permettent la formation de l'énamine issue de l'addition d'orientation anti-Markovnikov **3.13** d'isomère (*E*) avec des rendements encourageants. En effet, des rendements de 32 et 30% de ce composé ont été respectivement observés (entrées 5 et 6, tableau 1). De façon similaire, dans le cas la morpholine **2.14**, nous avons noté une formation de 31% d'énamine issue de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov **3.14** d'isomère (*E*) dans le butanol et 29% dans le 1,4-dioxane. En revanche aucune réactivité intéressante n'a été remarquée dans le cas d'autres sels de fer comme le $FeCl_2$ et le $FeCl_3$. Le triflate de fer $Fe(OTf)_2$ semblait particulièrement prometteur grâce peut être à la forte acidité de Lewis générée par la présence des groupements triflates.

- *En présence des métaux triflates à 135°C dans le butanol*

En raison de leur caractére acide de Lewis, nous avons pensé par la suite à tester différents métaux triflates comme source catalytique de la réaction étudiée dans le butanol en tant que solvant. Le phénylacétylène **1.13** et la dibutylamine **2.13** ont été choisis comme substrats modèle de la réaction à développer. Divers métaux triflates comme le $Fe(OTf)_2$, $Mn(OTf)_2$ $Ca(OTf)_2$, $Al(OTf)_3$, $Bi(OTf)_2.4H_2O$, $Zn(OTf)_2$ et $Ga(OTf)_2$ ont été testés dans cette réaction en augmentant la température de celle-ci à 135°C. Le tableau 2 ci-dessous résume les résultats obtenus.

***Tableau 2** : Effet de la variation de la source catalytique dans le butanol*[a]



Entrées	**M**(OTf)$_x$	Rdt[b] **3.13** (%)	Rdt[b] **4.13** (%)	Rdt[b] **5.13** (%)	Taux de conversion[c] (%)
1	**Fe(OTf)$_2$**	**60**	**0**	**7**	**67**
2	**Mn(OTf)$_2$**	**35**	**0**	**5**	**40**
3	**Ca**(OTf)$_2$	5	0	0	5
4	**Al**(OTf)$_3$	20	0	0	20
5	**Zn**(OTf)$_2$	7	0	0	7
6	**Ga(OTf)$_2$**	**50**	**0**	**6**	**65**
7	**Bi(OTf)$_2$.4H$_2$O**	**60**	**0**	**8**	**68**

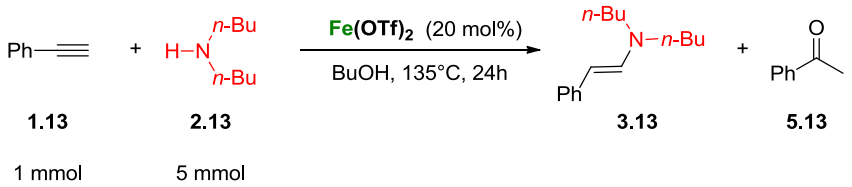
[a] Hydroamination effectuée en présence de 20 mol% de M(OTf)$_x$, 1 mmol de phénylacétylène, 5 mmol de l'amine à 135°C pendant 24h dans le butanol comme solvant. [b] Rendement RMN^{1}H calculé comparativement au 1,3,5-triméthoxybenzène. [c] Taux de conversation de phénylacétylène en RMN ^{1}H.

Ces essais montrent que la nature du métal triflate joue un rôle important dans la réactivité de cette transformation. En effet, des rendements compris entre 5 et 20% d'énamine anti-Markovnikov **3.13** ont été obtenus dans le cas de Ca(OTf)$_2$, Al(OTf)$_3$ et Zn(OTf)$_2$. À l'opposé de Fe(OTf)$_2$, Mn(OTf)$_2$, Ga(OTf)$_2$ et Bi(OTf)$_2$.4H$_2$O des rendements de 60, 35, 50 et 60% ont été respectivement observé. L'effet d'autres solvants organiques a été également testé en présence de ces métaux triflates mais seuls le butanol et le 1,4-dioxane permettent la formation du produit **3.13** avec des rendements moyens.

❖ *En présence de différents solvants alcooliques*

Afin d'améliorer ces résultats nous avons décidé de nous concentrer tout d'abord sur la réactivité de Fe(OTf)$_2$ dans divers solvants alcooliques. Divers solvants de type alcools et dialcools ont étés employé dans cette réaction: le butanol, le pentanol, l'hexan-1-ol, l'hexan-2-ol et l'éthylène glycol. Le tableau 3 ci-dessous illustre les résultats obtenus.

***Tableau 3** : Effet de la variation de l'alcool employé en tant que solvant en présence de Fe(OTf)$_2$*[a]



Entrées	Solvant	Rdt[b] **3.10** (%)	Rdt[b] **5.10** (%)	Taux de conversion (%)[c]
1	BuOH	**60**	**7**	**67**
2	peantanol	56	6	62
3	Hexan-1-ol	58	8	
4	Hexan-2-ol	65	10	75
5	**Éthylène glycol**	**95**	**5**	**100**

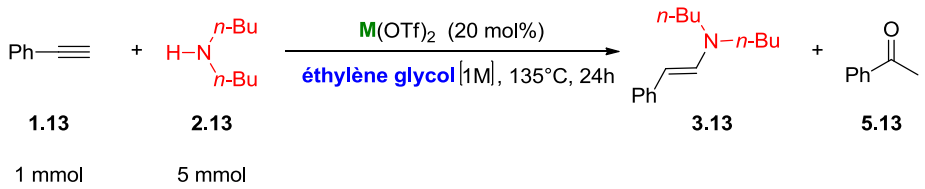
[a] Hydroamination effectuée en présence de 20 mol% de Fe(OTf)$_2$, 1 mmol de phénylacétylène, 5 mmol de dibutylamine à 135°C pendant 24h dans divers solvants de type alcool. [b] Rendement RMN ^{1}H calculé comparativement au 1,3,5-triméthoxybenzène. [c] Taux de conversion du phénylacétylène en RMN ^{1}H.

Nous avons remarqué que les solvants de type alcools employés conduisent à la formation de l'énamine anti-Markovnikov **3.13** avec des rendements modérés compris entre 56 et 65%. Par contre, un excellent rendement de 95% de ce composé **3.13** est apparu dans le cas de l'éthylène glycol (EG). Une formation permanente de traces d'acétophénone a été observée dans tous les cas testés en présence de Fe(OTf)$_2$.

❖ *En présence de différents métaux triflates dans l'éthylène glycol*

Nous nous sommes demandé par la suite, si l'utilisation de l'éthylène glycol en tant que solvant permettrait également la formation régiosélective de l'énamine de type anti-Markovnikov **3.13** avec de bons rendements en présence d'autres métaux triflates. Effectivement, d'excellents rendements compris entre 92 et 98% ont été obtenus dans tous les cas des métaux triflates étudiés (Fe, Ca, Mn, Bi, Al, Zn et Ga, tableau 4).

***Tableau 4** : Effet de la nature des métaux triflates dans l'éthylène glycol*[a]



Entrées	**M**$(OTf)_x$	Rdt[b] **3.13** (%)	Rdt[b] **5.13** (%)	Taux de conversion[c] (%)
1	**Fe**$(OTf)_2$	95	5	100
2	**Ca**$(OTf)_2$	98	2	100
3	**Mn**$(OTf)_2$	94	6	100
4	**Bi**$(OTf)_2.4H_2O$	89	11	100
5	**Al**$(OTf)_3$	93	7	100
6	**Zn**$(OTf)_2$	92	8	100
7	**Ga**$(OTf)_2$	97	3	100
8	**---**	**50**	**0**	**50**

[a] Hydroamination effectuée en présence de 20 mol% de $M(OTf)_x$, 1 mmol de phénylacétylène, 5 mmol de dibutylamine à 135°C pendant 24h dans l'éthylène glycol [1M]. [b] Rendement RMN ^1H calculé comparativement au 1,3,5-triméthoxybenzène. [c] Taux de conversion du phénylacétylène en RMN ^1H.

L'excellente réactivité notée en présence de tous les métaux triflates a été uniquement observée dans le cas de l'éthylène glycol qui est considéré parmi les solvants éco-compatibles. Ce résultat a éveillé notre curiosité et nous a poussé à essayer la réaction étudiée dans l'éthylène glycol en absence du métal (entrée 8, tableau 4). Un rendement de 50% d'énamine désirée **3.13** a été obtenu. Celui-ci a été le seule produit détecté dans le mélange réactionnel (taux de conversion étant de 50%).

À la lumière de ce résultat, nos objectifs initiaux (nature du métal) ont été modifiés et un nouveau défi s'offrait à nous : réussir à catalyser la réaction étudiée en se basant uniquement sur la nature et la concentration du solvant, la température et le temps de réaction en absence de métal.

III.2. Hydroamination en absence de métaux

III.2.1. Optimisation

Après avoir étudié la réaction d'hydroamination de phénylacétylène **1.13** avec la dibutylamine **2.13**, nous avons découvert que l'emploi de l'éthylène glycol comme solvant suffit pour permettre la réaction à 50% sans l'emploi de métaux ni d'aucun autre additif. Suite à ce résultat, il est devenait donc intéressant d'optimiser la réaction sans métal en se basant uniquement sur les paramètres de la réaction tels que la température, la concentration et le solvant.

❖ *En présence de différents glycols*

Afin de favoriser la formation régio- et stéréosélective de l'énamine issue de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov **3.13**, nous avons débuté notre étude d'optimisation en employant différents glycols comme solvant. Le tableau 5 ci-dessous illustre quelques essaies employant d'autres glycols comme le diéthylène glycol (DEG), le triéthylène glycol, le polyéthylène glycol(400) (PEG), le pinacol et le catéchol (figure 2).

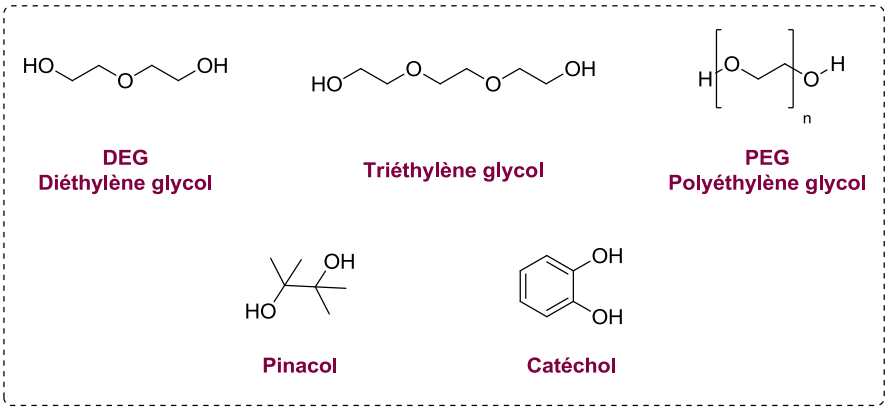
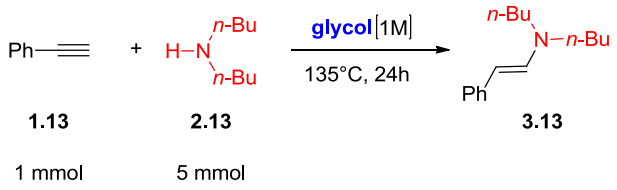


Figure 2 *: Exemples d'autres glycols employés dans la réaction étudiée*

Aucune réactivité n'a été observée dans le cas de catéchol (entrée 6, tableau 5). De faibles rendements compris entre 20 et 34% ont été notés dans le cas du diéthylène glycol, de triéthylène glycol, du polyéthylène glycol et du pinacol. Seul l'éthylène glycol a permis l'obtention de l'énamine **3.13** avec un rendement modéré de 50% à une température de 135°C.

D'un autre côté, nous avons remarqué dans ces conditions et plus précisément en absence de métal la disparition totale de l'acétophénone **5.13**. En effet, le seul produit formé est l'énamine issue de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov **3.13**.

***Tableau 5** : Effet des glycols* [a]



Entrées	Glycol [1M]	Rdt[b] **3.13** (%)	Taux de conversion[c] (%)
1	**Éthylène glycol**	**50**	**50**
2	Diéthylène glycol	34	34
3	Triéthylène glycol	28	28
4	Polyéthylène glycol (400)	20	20
5	Pinacol	26	26
6	Catéchol	---	---
7	Sans solvant	10	10

[a] Hydroamination effectuée en absence de métaux, 1 mmol de phénylacétylène, 5 mmol de dibutylamine à 135°C pendant 24h dans différents glycols [1M]. [b] Rendement RMN ^{1}H calculé comparativement au 1,3,5-triméthoxybenzène. [c] Taux de conversion du phénylacétylène en RMN ^{1}H.

Nous avons donc décidé d'utiliser l'éthylène glycol en tant que solvant de la réaction pour la suite de nos études.

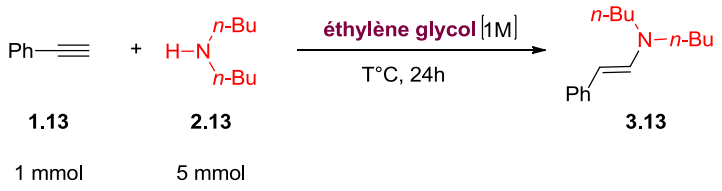
❖ *Étude de la variation de la température de réaction*

D'une manière générale, la température d'une réaction influence sur sa vitesse. Une hausse de température se traduit par une augmentation de la vitesse de réaction. Lorsqu'on augmente la température d'un échantillon de matière, les particules qui le composent acquièrent une énergie cinétique plus grande. L'augmentation du déplacement engendre davantage de collisions efficaces et, conséquemment, une réaction plus rapide. L'inverse est aussi vrai: si on refroidit un système, on ralentit le déplacement des

particules et la vitesse de réaction est diminuée.[258] Pour résumer, plus la température est élevée, plus le nombre de particules ayant l'énergie minimum pour réagir augmente. Ainsi, la réaction se déroule plus rapidement (la vitesse de réaction est plus grande).

Il était donc nécessaire, de tester l'effet de la température sur la réaction étudiée en absence du métal dans l'éthylène glycol utilisé comme solvant de la réaction. Le tableau 6 ci-dessous résume les différents résultats obtenus lors de cette étude.

***Tableau 6** : Effet de la température dans la réaction étudiée*[a]



Entrées	Température (°C)	Rdt[b] **3.13** (%)	Taux de conversion (%)[c]
1	25	10	10
2	120	20	20
3	135	50	50
4	140	56	70
5	**150**	**85**	**85**
6	155	85	85

[a] Hydroamination effectuée en absence de métaux, 1 mmol de phénylacétylène, 5 mmol de dibutylamine à différentes températures pendant 24h dans l'éthylène glycol [1M]. [b] Rendement RMN ^{1}H calculé comparativement au 1,3,5-triméthoxybenzène. [c] Taux de conversion de phénylacétylène en RMN ^{1}H.

À des températures comprises entre 25°C et 120°C (entrées 1-2, tableau 6), des faibles rendements compris entre 10% et 20% d'énamine attendue **3.13** ont été obtenus. L'élévation de la température à 135°C et 140°C permet d'améliorer ce résultat pour obtenir des rendements en produit **3.13** de 50% et 56% respectivement (entrées 3-4, tableau 6). Alors qu'une température de 150°C permet de franchir une

[258] Çengel, A. Yunus, *Thermodynamique, une approche pragmatique*, Imprimeries transcontinental, **2008**, pp 9-11

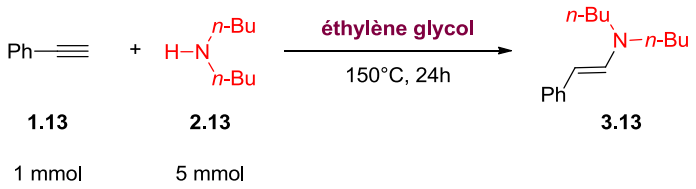
barrière d'énergie pour mener à la formation de 85% de composé **3.13** (entrée 5, tableau 6), l'augmentation de la température au-delà de 150°C n'entraîne aucune modification (entrée 6, tableau 6).

Pour conclure, une température de 150°C semble être la meilleure pour aboutir au produit **3.13**, l'énamine issue de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov d'isomère (*E*) avec une excellente conversion.

❖ *Effet de la concentration de l'éthylène glycol*

Généralement, la concentration des réactifs influencent sur la vitesse d'une réaction. Une augmentation de la concentration augmentera la vitesse de réaction. En effet, pour un volume donné, lorsqu'on augmente la concentration des réactifs, le nombre de particules par unité de volume augmente. La probabilité qu'il y ait des collisions entre les particules est donc accrue. Cette augmentation du nombre de collisions a pour conséquence une augmentation de la vitesse de la réaction. Pour cet effet et dans le but d'améliorer le résultat obtenu, nous avons essayé de varier la concentration de phénylacétylène dans l'éthylène glycol employé en tant que solvant. Le tableau 7 ci-dessous met bien en évidence, qu'effectivement la concentration du mélange réactionnel a un effet important sur le rendement de la réaction.

***Tableau 7** : Variation de la concentration de l'éthylène glycol*[a]



Entrées	Concentration (M)	Rdt[b] **3.13** (%)	Taux de conversion[c] (%)
1	0.5	79	79
2	1M	85	85
3	**2M**	**98**	**98**
4	4M	80	80
5	6M	70	70
6	8M	61	61

[a] Hydroamination effectuée en absence des métaux, 1 mmol de phénylacétylène, 5 mmol de dibutylamine à 150°C pendant 24h dans l'éthylène glycol à différentes concentration. [b] Rendement RMN^{1}H calculé comparativement au 1,3,5-triméthoxybenzène. [c] Taux de conversion de phénylacétylène en RMN ^{1}H.

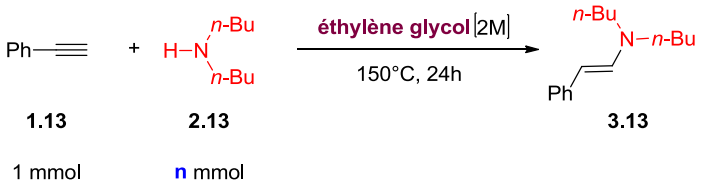
Une concentration de 1M permet la formation de l'énamine issue de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov **3.13** avec un rendement de 85% (entrée 2, tableau 7). Une plus faible concentration de 0.5M entraine une diminution du rendement, en effet, une formation de 79% de **3.13** a été notée (entrée 1, tableau 7). En revanche, une concentration plus élevée de 2M permet l'obtention de ce dernier avec un excellent rendement de 98% (entrée 3, tableau 7). Une augmentation de la concentration à 4, 6 et 8M aboutit à une diminution de la formation de l'énamine attendue **3.13**, avec des conversions respectivements de 80, 70 et 61%.

À ce stade, les conditions optimisées ci-dessus permettent la synthèse régio- et stéréosélective d'énamine issue de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov **3.13** avec un excellent rendement de 98% par une hydroamination de phénylacétylène **1.13** en présence de 5 équivalents (5 mmol) de dibutylamine **2.13**. Dans l'optique d'améliorer ces conditions, nous avons tenté de faire varier la quantité d'amine ajoutée ainsi que le temps de réaction.

❖ *Variation de la quantité d'amine*

Une série de réactions a été effectuée dans les conditions optimisées en variant la quantité d'amine employée. Celle-ci a montré que la diminution du nombre d'équivalents d'amine à 4 et 3 équivalents ne pertube pas le déroulement de la réaction et les rendements en **3.13** (entrées 3-5, tableau 8). Un rendement de 98% de l'énamine désirée **3.13** est toujours observé dans ces cas. En contrepartie, l'emploi de 2 et 1 équivalent d'amine entraine une perte de réactivité. Des rendements de 40 et 70% ont été obtenus respectivement dans ces conditions (entrées 1-2, tableau 8).

***Tableau 8** : Variation de la quantité d'amine* [a]



Entrées	n (mmol)	Rdt[b] **3.13** (%)	Taux de conversion[c] (%)
1	1	40	40

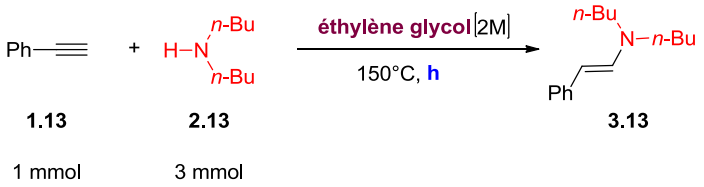
2	2	70	70
3	**3**	**98**	**98**
4	4	98	98
5	5	98	98

[a] Hydroamination effectuée en absence de métaux, 1 mmol de phénylacétylène, n mmol de dibutylamine à 150°C pendant 24h dans l'éthylène glycol [2M]. [b] Rendement RMN^{1}H calculé comparativement au 1,3,5-triméthoxybenzène. [c] Taux de conversion du phénylacétylène en RMN ^{1}H.

❖ *Temps de la réaction*

Par la suite, nous avons été en mesure de déterminer le temps de réaction minimal nécessaire permettant de reproduire notre meilleur résultat. Un suivi du mélange réactionnel par RMN^{1}H a été effectué après plusieurs temps de réaction (tableau 9) et a montré que le temps nécessaire pour obtenir le meilleur rendement en énamine désirée **3.13** est de 8 h. Le tableau 9 ci-dessous montre la progression de la formation du produit **3.13** en fonction du temps. Un temps de réaction dépassant 8 h n'apporte aucune amélioration.

***Tableau 9** : Effet de la variation du temps de la réaction[a]*



Entrées	Temps (h)	Rdt[b] **3.13** (%)	Taux de conversion[c] (%)
1	3	60	60
2	7	74	74
3	**8**	**98**	**85**
4	24	98	85

[a] Hydroamination effectuée en absence de métaux, 1 mmol de phénylacétylène, n mmol de dibutylamine à 150°C à différents temps (h) dans l'éthylène glycol [2M]. [b] Rendement RMN ^{1}H calculé comparativement au 1,3,5-triméthoxybenzène. [c] Taux de conversion du phénylacétylène en RMN ^{1}H.

❖ *Récapitulatif : Conditions optimales*

En conclusion, notre étude d'optimisation a montré que l'emploi de 1 mmol de phénylacétylène en présence de 3 mmol (3 équivalents) de dibutylamine dans l'éthylène glycol [2M], employé en tant que solvant pendant 8 h mène à la formation régio- et stéréosélective de l'énamine issue de l'addition d'orientation anti-Markovnikov d'isomère (*E*) avec de bons rendements isolés. L'utilisation d'autres glycols en tant que solvant pour la réaction étudiée s'avère moins efficace que l'emploi de l'éthylène glycol. Également, la présence de métaux (non nécessaire) dans ces conditions optimisées entraîne la génération d'acétophénone, produit indésirable (schéma 6).

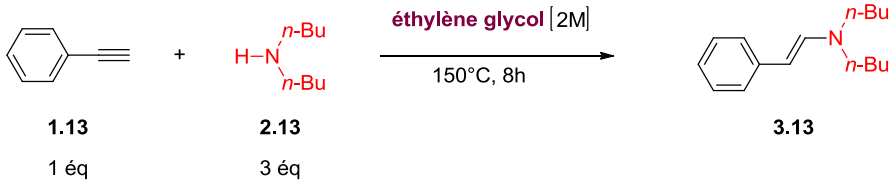


***Schéma 6** : Conditions gnèrales d'hydroamination de phénylacétylène avec la dibutylamine*

❖ *Purification*

Un des objectifs fixé au cours de cette thèse était d'éviter la formation d'acétophénone obtenue à la suite d'une hydrolyse de l'énamine issue de l'addition d'orientation de type Markovnikov. Dans le chapitre précédent, nous avons constaté une formation permanente de l'acétophénone dans les conditions développées avec le cuivre. D'une manière comparable, nous avons noté dans ce chapitre que l'emploi des métaux mène d'une manière générale à la formation de l'acétophénone, produit indésirable. Cependant cette nouvelle méthodologie en absence de métaux permettant l'hydroamination de phénylacétylène avec les amines secondaires aliphatiques conduit à la formation régio- et sétérosélective de l'énamine issue de l'addition d'orientation anti-Markovnikov d'isomère (*E*). Aucun produit indésirable, y compris l'acétophénone, n'a été détecté dans ces conditions. Par conséquent, il n'y a aucune nécessité de chercher une méthode permettant la purification de cette énamine. Nous avons donc réussi à obtenir ces produits purs avec de bons rendements isolés tout simplement à la suite d'une extraction aqueuse avec l'acétate d'éthyle afin d'éliminer l'éthylène glycol suivie par un traitement sous vide afin d'évaporer les solvants organiques.

III.2.2. Extension de la réaction en présence de différentes amines

Afin d'étudier le domaine d'application de la méthode développée, nous avons commencé notre étude en employant différents composés azotés. En effet, des amides, des acides aminés et des amines primaires

ou secondaires aromatiques ou aliphatiques ont été testés. La figure 3 ci-dessous illustre les exemples des composés azotés étudiés.

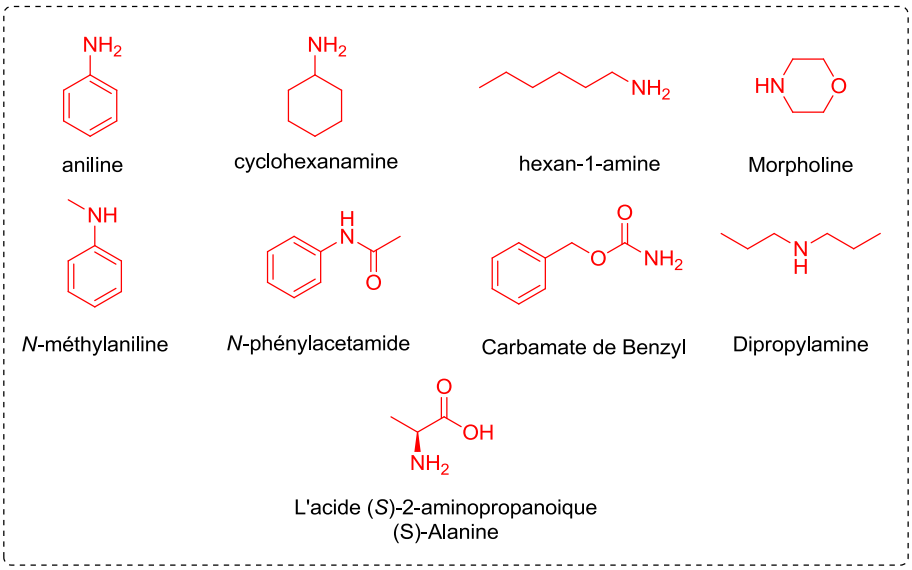
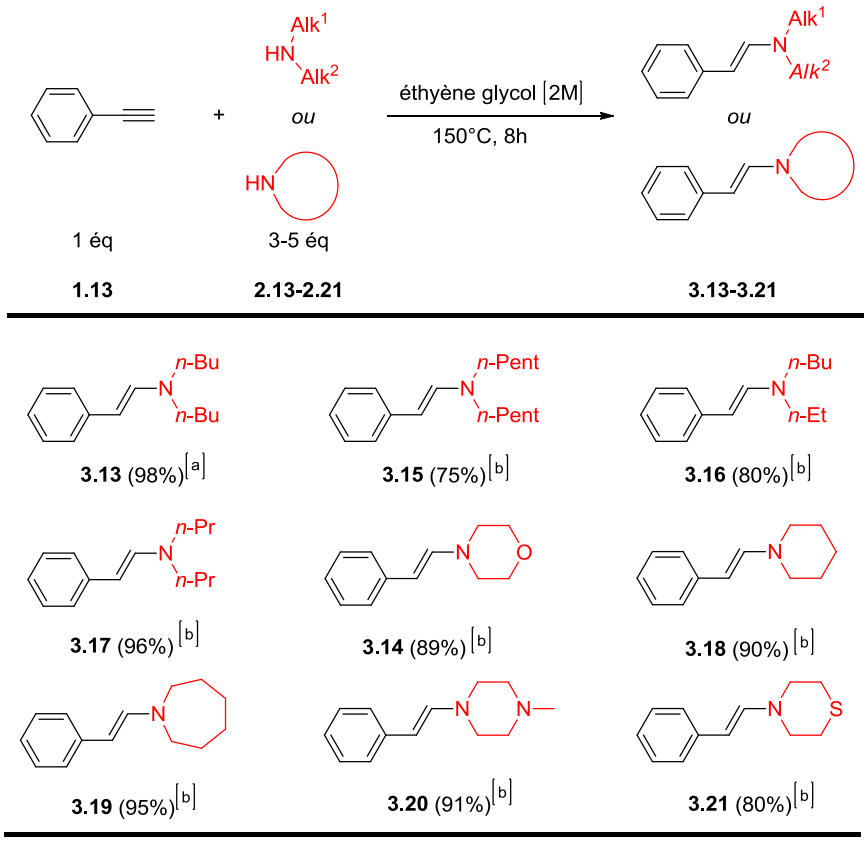


Figure 3 *: Quelques exemples d'amines tentées dans la réaction étudiée*

Parmi tous les composés azotés, seules les amines secondaires aliphatiques cycliques ou acycliques ont montré une réactivité intéressante. En effet, celles-ci permettent dans les conditions développées la formation régio- et stéréosélective d'énamines (*E*) issues de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov avec de bons rendements.

Diverses amines secondaires aliphatiques acycliques et cycliques ont été employées en présence de phénylacétylène **1.13**. Des excellents rendements isolés ont été obtenus dans le cas de la dibutylamine **2.13**, la dipentylamine **2.15**, la *N*-éthylbutylamine **2.16** et la dipropylamine **2.17**, en tant que modèles d'amines secondaires acycliques. D'autres amines secondaires cycliques comme la morpholine **2.14**, la pipéridine **2.18**, l'azepane **2.19**, la *N*-méthylpipérazine **2.20** et la thiomorpholine **2.21** ont également permis la formation des énamines **3.14-3.21** avec de bons rendements isolés (schéma 7). La présence de la majorité des amines secondaires utilisées nécessite dans ces conditions la présence de 5 équivalents au lieu de 3 afin d'obtenir de meilleurs rendements.



[a] Rendements isolés en présence du phénylacétylène et 3 équivalents d'amine. [b] Rendement isolés en présence de phénylacétylène et 5 équivalents d'amines.

***Schéma 7** : Hydroamination de phénylacétylène avec des amines secondaires aliphatiques cycliques et acycliques*

III.2.3. Extension de la réaction en présence de différents arylacétylènes

Nous avons repris par la suite les conditions optimales afin de tester différents arylacétylènes en présence de diverses amines cycliques et acycliques. Ces réactions ont conduit à la formation stéréo-et régioséléctive d'énamines (*E*) issues de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov avec de bons rendements isolés.

Différent arylacétylène substitués en leurs positions *para* et *méta* ont été testés comme : le 1-éthyl-4-éthynybenzène **1.14**, le 4-bromoéthynylbenzène **1.15**, le 4-méthylethnylbenzène **1.16** et le 3-fluoroéthynylbenzène **1.17**. D'hétéroarylacétylène ont été également testés comme le 2-éthynylpyridine **1.18** et le 3-éthynylpyridine **1.19** (figure 4).

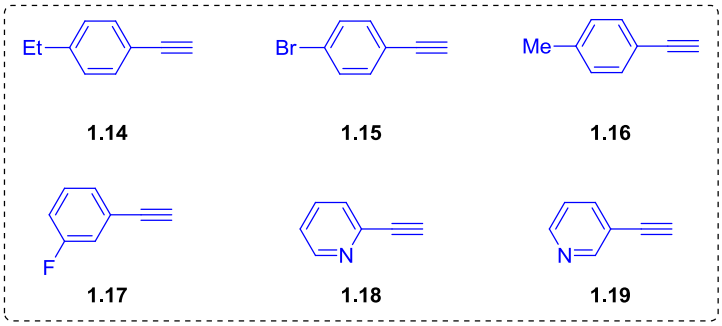
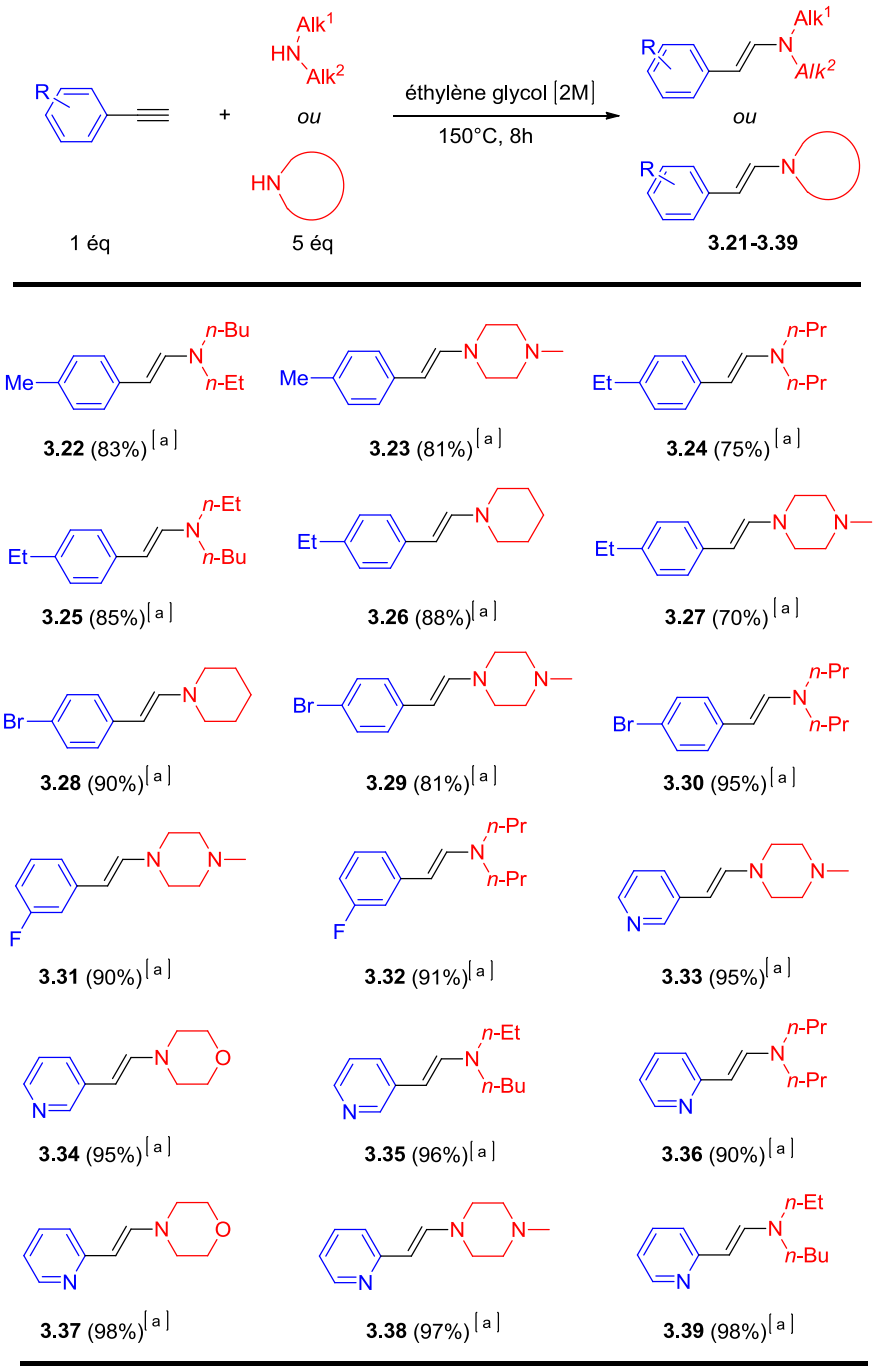


Figure 4 *: Arylacétylènes employés dans la réaction d'hydroamination développées*

La réaction de ces arylacétylènes **1.13-1.19** avec différentes amines secondaires cycliques comme la *N*-méthylpipérazine **2.20**, la morpholine **2.14** et la pipéridine **2.18** et des amines acycliques comme la dipropylamine **2.17** et la *N*-éthylbutylamine **2.16** conduit à la formation des produits **3.19-3.33** (schéma 7) avec de bons rendements isolés. Quelle que soit la nature de l'effet électronique induit par les substituants du cycle aromatiques, le seul produit obtenu est toujours l'énamine issue de l'addition de région anti-Markovnikov d'isomère (*E*) (schéma 8).



[a] Rendements isolés d'énamines **3.22-3.39**.

Schéma 8 *: Hydroamination d'arylacétylènes avec différentes amines secondaires cycliques*

Dans le but de généraliser cette méthode, différent types d'alcynes ont été testés en présence de diverses amines secondaires. En effet, nous avons employé des arylacétylènes internes comme le 1-phényl-1-propyne et le 1-phényl-1-heptyne, des alcynes aliphatiques terminaux et internes tels que le dec-5-yne et le 1-octyne et d'autres alcynes aliphatiques cycliques (figure 5).

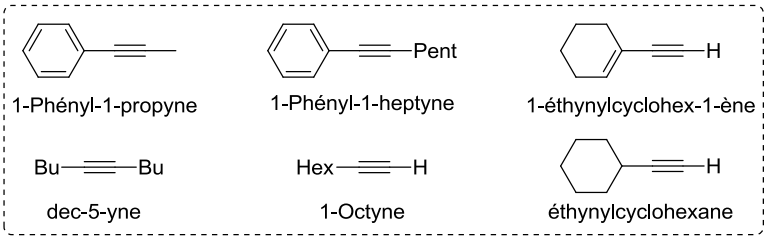


Figure 5 *: Quelques exemples d'alcynes testés dans les conditions développées*

Malgré plusieurs essais, nous n'avons pas été capables de former l'énamine issue de l'addition d'orientation anti-Markovnikov à partir d'alcynes internes et aliphatiques.

III.3.Étude du mécanisme

Les études précédentes ont montré que la présence de l'éthylène glycol est l'élément essentiel pour le succès de la méthode développée. Afin de mieux comprendre le mécanisme de la réaction étudiée, il était donc important de connaître le rôle d'éthylène glycol employé comme solvant mais qui doit également remplir un autre rôle afin de promouvoir cette réaction. Nous avons donc supposé que les deux groupements hydroxyles de l'éthylène glycol créent des forces électrostatiques intermoléculaires avec l'azote et l'hydrogène de l'amine utilisée (figure 6), ce qu'on appelle liaison hydrogène (pont d'hydrogène). Cette liaison joue en effet un rôle central dans différent processus biochimiques,[259] et pourrait également servir dans nos conditions à promouvoir la réaction d'hydroamination.

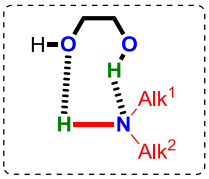


Figure 6 *: Liaison hydrogène entre l'éthylène glycol et l'amine*

En présence des liaisons hydrogènes, le nuage électronique de l'hydrogène est attiré par l'atome d'azote de l'amine et une charge partiellement positive apparait sur l'hydrogène. Ceci pourrait rendre l'atome d'azote plus nucléophile afin de faciliter l'addition de cette dernière sur la triple liaison de l'alcyne (figure 7).

---

[259] Lodish, Berk, Mataudaira, Kaiser, Krieger, Scott, Zipursky, Darnell, *Biologie molécualire de la cellule, 3e édition*, De boeck, **2005**, pp33-35.

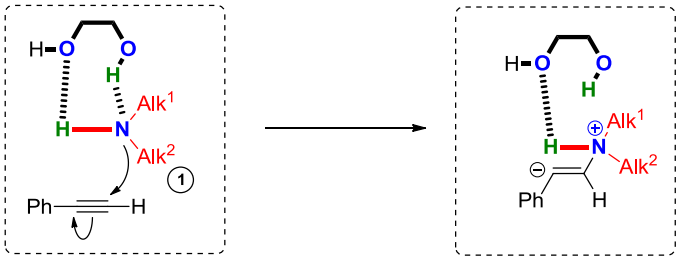


Figure 7 *: Première étape proposée du mécanisme réactionnel*

Par conséquent, deux hypothèses ont été mises en l'avant : la première était que la liaison π de l'alcyne modifié a tendance à arracher le proton de l'amine déjà appauvri en électron à la suite de la liaison hydrogène établie (figure 8). La résultante de cette transformation est l'énamine (*E*) issue de l'addition d'orientation anti-Markovnikov.

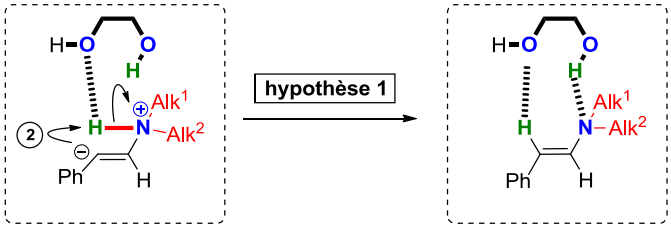


Figure 8 *: Les deux premières étapes du mécanisme proposé : hypothèse(1)*

La deuxième était que ce dernier peut arracher également le proton de l'éthylène glycol vu l'acidité de ce dernier (pka = 14.22) (figure 9). La résultante de cette transformation est également l'énamine (*E*) de type anti-Markovnikov.

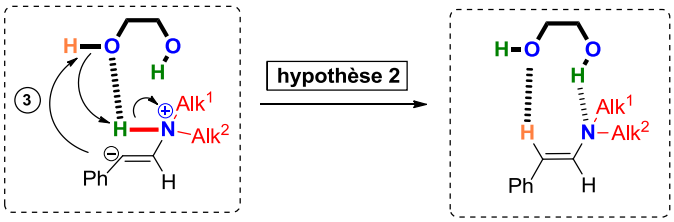


Figure 9 *: Mécanisme proposé : hypothèse (2)*

Afin de valider ces hypothèses, nous avons remplacé l'éthylène glycol par d'autres solvants organiques afin de mieux comprendre le rôle de la liaison hydrogène.

❖ *En présence de 1,2- diméthoxyéthane*

Nous avons commencé à employer le 1,2-diméthoxyéthane (les deux groupements hydroxyles sont remplacés par deux groupements méthoxy) en tant que solvant pour la réaction étudiée. Dans ce cas, seulement une liaison hydrogène entre l'hydrogène de l'amine et l'oxygène du méthoxy peut être établi (figure 10). Ces conditions n'ont pas mené à la formation du produit attendu. Aucune réactivité n'a été remarquée. Cela prouve probablement que la seule présence de la liaison hydrogène établie entre l'hydrogène de l'amine et l'oxygène du groupement méthoxy n'est pas suffisante pour induire une certaine réactivité. En se basant sur nos études précédentes et d'après certaines expériences réalisés dans des solvants alcooliques (comme le butanol), nous pouvons confirmer que la présence de deux liaisons hydrogène est essentielle et primordiale pour le succès de la réaction.

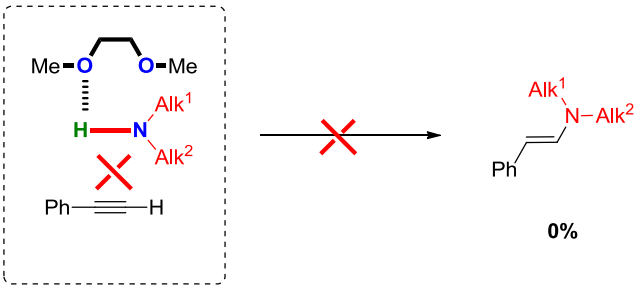


Figure 10 : *L'emploi de 1,2-diméthoxyéthane comme solvant*

❖ *En présence de 2-méthoxyéthanol*

Par la suite, nous avons choisi le 2-méthoxyéthanol comme solvant de la réaction de manière à respecter la création de deux liaisons hydrogènes mais de remplacer l'hydrogène du second groupement hydroxyles par un autre substituant. Ces conditions ont menés à la formation de 50% de l'énamine attendue (au lieu de 98% dans le cas de l'éthylène glycol). Le taux de conversion du phénylacétylène étant de 50% (figure 11).

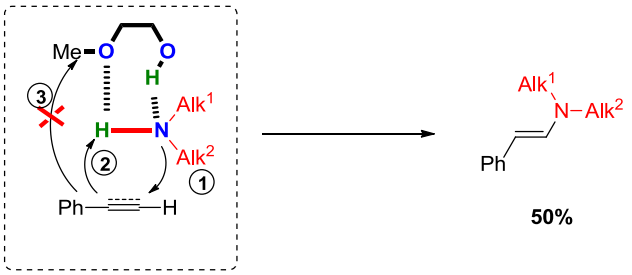


Figure 11 : *L'emploi de 2-méthoxyéthanol en tant que solvant*

Ce résultat prouve que l'activation de l'azote et de l'hydrogène de l'amine par des liaisons hydrogènes est l'étape clé de la réaction. En contrepartie, seulement 50% du produit désiré a été obtenu. Le taux de conversion du phénylacétylène étant de 50%. Ceci montre que la présence de deux groupements hydroxyles de l'éthylène glycol est essentielle pour obtenir le meilleur rendement. Ce résultat permet de valider notre deuxième hypothèse qui suppose que la liaison π de l'alcyne modifié peut aussi arracher le proton acide de l'éthylène glycol, d'où la nécessité d'utiliser l'éthylène glycol (figure 12).

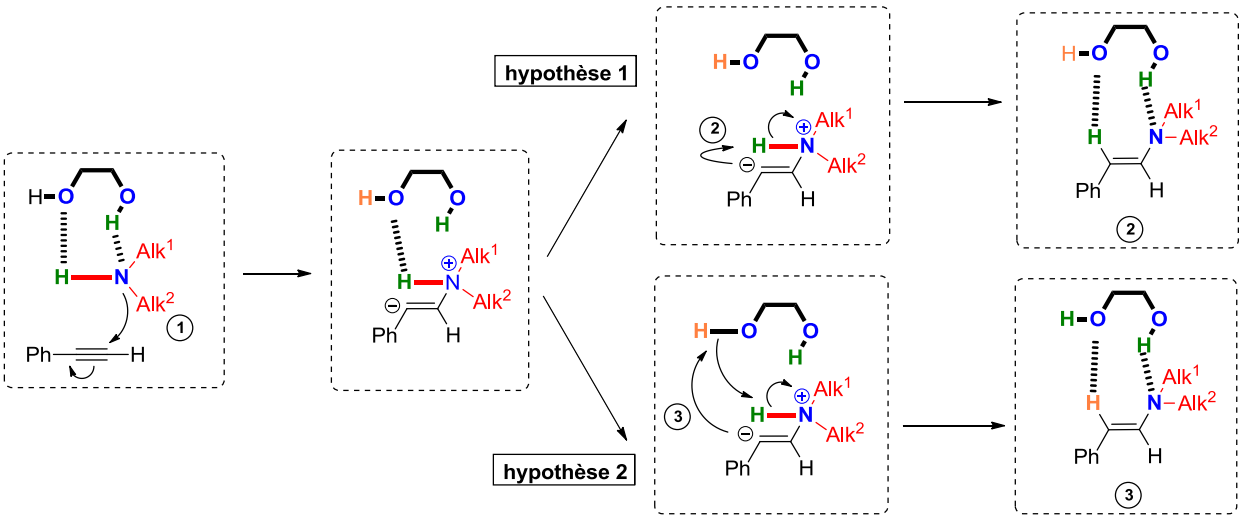


Figure 12 *: Mécanisme proposé*

❖ *Expériences marquées au deuterium*

Dans le but de confirmer ces hypothèses mécanistiques, nous avons réalisé certaines expériences marquées au deutérium. La première expérience consistait à tester la réaction d'hydroamination du phényacétylène avec la dipropylamine dans l'éthylène glycol deutéré $(OD)_2$. Dans ce cas l'azote et l'hydrogène de l'amine sont toujours activés par des liaisons de type hydrogènes (figure 13).

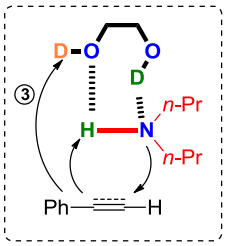


Figure 13 *: Liaisons hydrogènes établies dans le cas de l'éthylène glycol deutéré* $(OD)_2$

L'objectif de ce test est de vérifier la formation d'un nouveau produit contenant un deutérium à la place du proton éthylénique suite à un échange entre le phénylacétylène et l'éthylène glycol deutéré$(OD)_2$ (hypothèse 2).

Le spectre RMN ^{1}H de cette réaction montre dans sa zone éthylénique la présence de deux doublets (5.1-5.12 (d, J = 14Hz), 6.77-6.8 (d, J = 14Hz)) correspondant à la formation de l'énamine **3.17** (obtenue dans le cas de l'éthylène glycol non deutéré). Nous avons également remarqué une apparition de signaux entre les deux singulets de ces deux doublets apparu dans la zone éthylénique. Ces signaux correspondent probabalement aux couplages entre un deutérium apparu dans la molécule avec l'un de deux protons éthyléniques (H_a ou H_b). Ceux-ci correspondent vraisemblablement à la formation des produits **3.171**et **3.172** (figure 14).

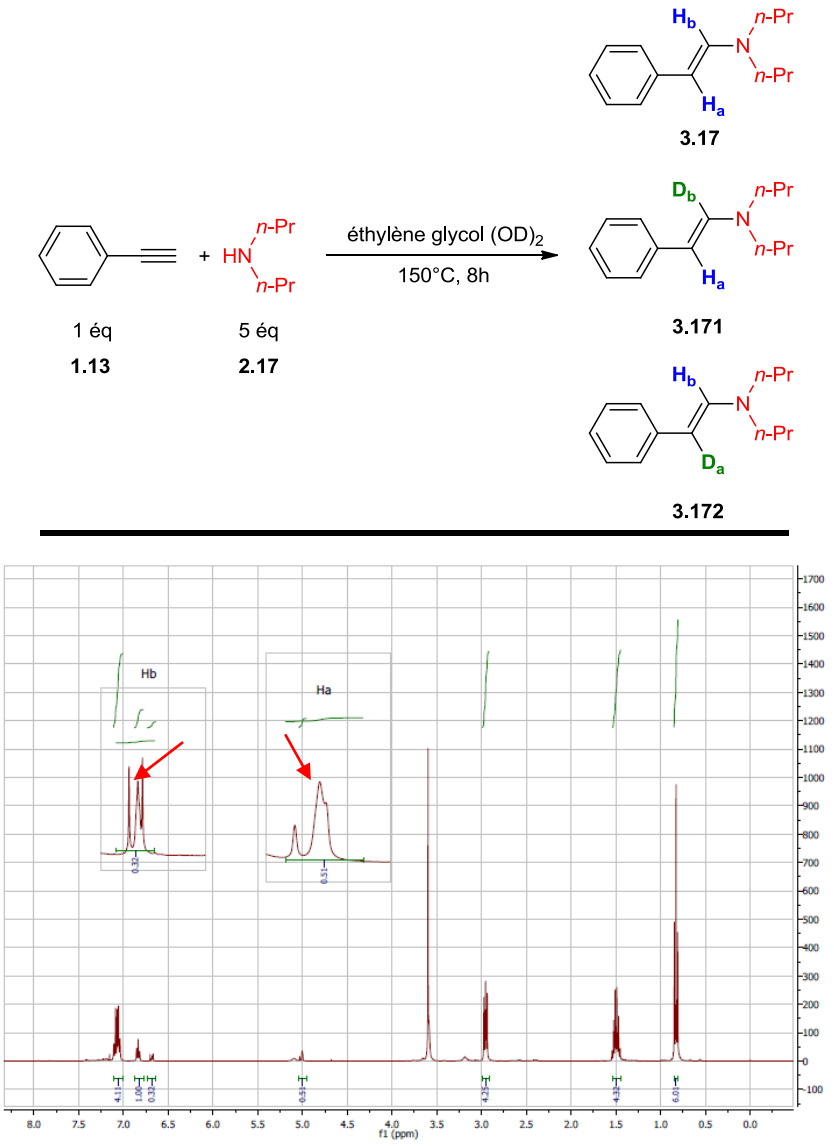


Figure 14 *: Spectre RMN^{1}H de la réaction étudiée dans l'éthylène glycol deutéré$(OD)_2$*

D'autres analyses en RMN^{13}C ont été réalisées afin de mieux comprendre la réaction testée. Pour ce faire des analyses CPD (*Composite Pulse Decoupling*), HMQC (*Heteronuclear Multiple Quantum Coherence*) et HMBC (*HeteronuclearMultiple Bond Coherence*) ont été effectuées. Le spectre RMN^{13}C CPD a montré un dédoublement des pics correspondant aux carbones portant les deutériums dans chaque molécule et les carbones qui sont couplés avec ces derniers. Ceci a été effectivement confirmé par d'autres analyses HMQC et HMBC. Enfin, ces expériences ont confirmé en outre la formation des trois produits **3.17**, **3.171** et **3.172**.

D'un autre part, la formation du produit **3.171** montre qu'il a eu un échange entre le proton acétylénique et le deutérium de l'éthylène glycol (figure 15).

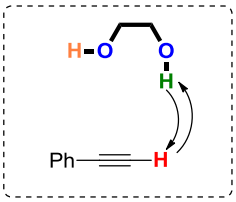


Figure 15 *: Échange du proton entre le proton acétylénique et celui de l'éthylène glycol*

Afin de démontrer cette hypothèse, nous avons fait réagir le phénylacétylène deutéré en présence de l'éthylène glycol (non deutéré) dans les mêmes conditions développées en absence d'amine (schéma 9, équation 1). Après quelques heures nous avons noté en RMN ^{1}H l'apparition du proton acéthylénique de phénylacétylène. Ceci correspond sans aucun doute à un échange entre le proton de l'éthylène glycol et le proton de l'alcyne.

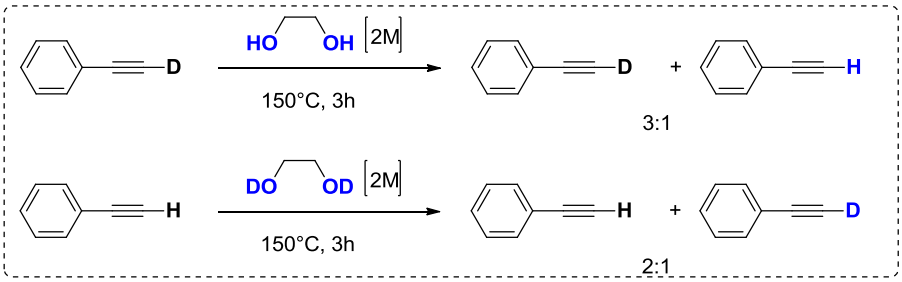


Schéma 9 *: échange du proton entre le phénylacétylène et l'éthylène glycol*

Un autre test a permis de confirmer ce résultat : la réaction du phénylacétylène non deutéré dans l'éthylène glycol deutéré. Après quelques heures il apparu alors en RMN ^{1}H, le proton correspondant à l'éthylène glycol non deutéré (schéma 9, équation 2).

IV. Conclusion

En conclusion, nous avons découvert une nouvelle méthode d'hydroamination permettant l'obtention facile et directe d'énamines issues d'une addition d'orientation de type anti-Markovnikov d'isomére (*E*). Cette méthode consiste à employer de l'éthylène glycol en tant que solvant et promoteur de la réaction d'hydroamination sans la présence d'aucun autre additif. Ce procédé reste néanmoins restreint aux arylacétylènes et aux amines secondaires aliphatiques cycliques ou acycliques. Nous pouvons également considérer que cette méthode est la première décrite dans la littérature permettant l'hydroamination d'alcynes en présence d'amines simples en absence du catalyseur (lanthanides, métaux de transition, acides ou bases). Elle est donc économe et respectueuse de l'environnement. Par ailleurs, l'éthylène glycol est un solvant éco-compatible et l'excellente sélectivité de la réaction évite les produits indésirables et par conséquence le rejet de déchets dans l'environnement.

V. Experimental part

V.1. General considerations

All reactions were performed in flame-dried 45x14.75 mm screw-cap vials under an atmosphere of argon. Ethylene glycol (EG) was used directly from the bottle (distilling ethylene glycol from 4Å molecular sieves has no effect on the results). All reagents (alkynes and amines) were purchased from either Sigma-Aldrich, Alfa Aesar or AKSci. All reagents were weighed in the air.

^{1}H and ^{13}C NMR spectra were recorded on a Varian Inova 400 MHz spectrometer or on a Bruker AC 400 MHz spectrometer in $CDCl_3$. For ^{1}H NMR (400 MHz), $CHCl_3$ and TMS served as internal standards (δ= 7.27 and 0 ppm respectively) and data are reported as follows: chemical shift (in ppm), multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, dd = doublet of doublet, m = multiplet), coupling constant (in Hz), and integration. For ^{13}C NMR (100 MHz), $CHCl_3$ was used as internal standard (δ = 77.2 ppm) and spectra were obtained with complete proton decoupling. High-resolution mass spectra (HRMS) were recorded on an Agilent 6210 ESI TOF (time of flight) mass spectrometer or on a JEOL JMS-DX300 mass spectrometer (3 keV, xenon) in a *m*-nitrobenzylalcohol matrix. Melting points (mp) were recorded on a MEL-TEMP® or on a Büchi B-540 melting point apparatus and are uncorrected.

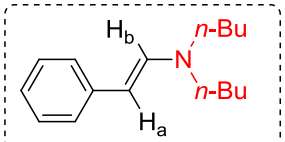
V.2. General procedure for hydroamination of alkynes with amines

A screw-cap vial equipped with a magnetic stirring bar was charged with the alkyne, if a solid (0.5 mmol, 1 equiv) and was evacuated and back-filled with argon. After this, we started by adding respectively ethylene glycol (250 µL, 4.4 equiv) as solvent, the alkyne, if a liquid, and the amine (2.5

mmol, 5 equiv) under a stream of argon by syringe at room temperature. The tube was sealed under a positive pressure of nitrogen, stirred and heated to 150°C. The mixture was stirred for 8 hours at 150°C. After allowing the reaction to cool to room temperature, 1,3,5-trimethoxybenzene (28.03 mg, 0.165 mmol, 0.33 equiv) was added as internal standard for calculating NMR yields of enamines. The resulting mixture was diluted with ethyl acetate (5 mL) and washed with water (3 x 2 mL) and brine (1 x 2 mL). The organic layer was dried over anhydrous MgSO4 and ethyl acetate was evaporated under reduced pressure (rotary evaporator). The residue was dried under high vacuum (rotary vane pump) to give the desired enamines without any purification. In case the starting material (amines) with high boiling points, such as dibutylamine and dipentylamine, we dried the residue under vacuum by heating to 50°C.

V.3.Characterization of compounds

(E)-N-butyl-N-styrylbutan-1-amine



3.13

NMR Yield = 98 %

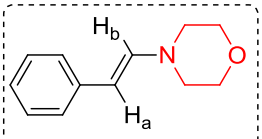
Yield (isolated) = 98 %

***^{1}H* NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 0.93-0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 6H), 1.29-1.38 (m, 4H), 1.51-1.58 (m, 4H), 3.06-3.09 (t, *J* = 7.4 Hz, 4H), 5.08-5.11 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 6.74-6.78 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 6.9-6.95 (m, 1H), 7.12-7.2 (m, 4H).

***^{13}C* NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 13.9, 20.2, 30.1, 51.4, 95.3, 122.6, 123, 128.5, 138.5, 140.4.

HRMS: 232.1985 (M+H). Theoretical: 232.1987.

(E)-4-styrylmorpholine



3.14

mp : 60-65°C

NMR Yield = 98 %

Yield (isolated) = 98 %

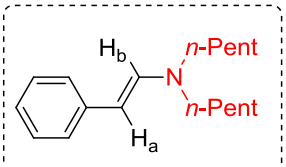
***^{1}H* NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 3.02-3.05 (t, *J* = 4Hz, 4H), 3.76-3.78 (t, *J* = 4 Hz, 4H), 5.42-5.46 (d, *J* = 14.1

Hz, 1H), 6.6-6.63 (d, J = 14.2 Hz, 1H), 7.02-7.06 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 4H).

***^{13}C* NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 48.9, 66.4, 101.4, 124.2, 124.4, 128.5, 138.4, 139.6.

HRMS: 190.1323(M+H). Theoretical: 190.1322.

(E)-N-pentyl-N-styrylpentan-1-amine



3.15

NMR Yield = 97 %

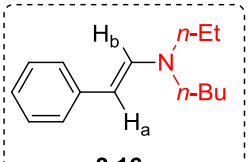
Yield (isolated) = 96 %

***^{1}H* NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 0.91-0.94 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 1.28-1.33 (m, 4H), 1.33-1.39 (m, 4H), 1.54-1.6 (m, 4H), 3.06-3.09 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 5.09-5.12 (d, J = 14 Hz, 1H), 6.75-6.78 (d, J = 14 Hz, 1H), 6.92-6.95 (m, 1H), 7.14-7.2 (m, 4H).

***^{13}C* NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 14.1, 22.5, 27.6, 29.2, 51.7, 96.3, 122.5, 123, 128.5, 138.5, 140.4.

HRMS: 260.2301 (M+H). Theoretical: 260.2300.

(E)-N-ethyl-N-styrylbutan-1-amine



3.16

NMR Yield = 82 %

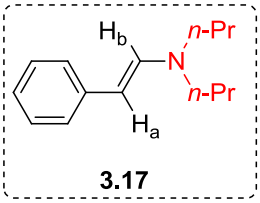
Yield (isolated) = 80 %

***^{1}H* NMR (400 MHz, $CDCl_3$)::** δ 0.94-0.97 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.13-1.17 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 1.3-1.4 (m, 2H), 1.51-1.59 (m, 2H), 3.06-3.1 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.14-3.19 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.12-5.15 (d, J = 14 Hz, 1H), 6.74-6.78 (d, J = 14 Hz, 1H), 6.92-6.96 (tt, J = 7.2, 1.6 Hz, 1H), 7.13-7.21 (m, 4H).

***^{13}C* NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 12.9, 14, 20.2, 30.3, 45.5, 51.2, 95.7, 122.7, 123.1, 128.5, 138.1, 140.3.

HRMS: 204.1752 (M+H). Theoretical: 204.1753.

(E)-N-propyl-N-styrylpropan-1-amine



NMR Yield = 77 %

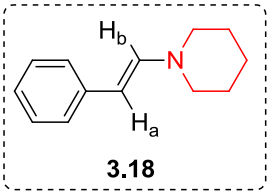
Yield (isolated) = 75 %

***^{1}H* NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 0.91-0.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.56-1.64 (m, 4H), 3.06-3.08 (t, *J* = 7.3 Hz ,2H), 5.1-5.12 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 6.77-6.8 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 6.92-6.95 (tt, *J* = 7.3, 1.4 Hz, 1H), 7.14-7.21 (m, 4H).

***^{13}C* NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 11.5, 21.2, 53.6, 95.3, 122.6, 123, 128.5, 138.6, 140.4.

HRMS: 204.1753 (M+H). Theoretical: 204.1753.

(E)-1-styrylpiperidine



NMR Yield = 93 %

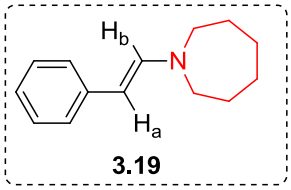
Yield (isolated) = 90 %

1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 1.57-1.65 (m, 6H), 3.01-3.04 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 5.34-5.38 (d, J = 14 Hz ,1H), 6.64-6.68 (d, J = 14 Hz, 1H), 6.98-7.02 (m, 1H), 7.17-7.2 (m, 4H).

13C NMR (100 MHz, CDCl3): δ 24.3, 25.3, 49.4, 99.4, 99.42, 123.7, 123.8, 128.5, 139.5, 140.3.

HRMS: 188.1443 (M+H). Theoretical: 188.1440.

(E)-1-styrylazepane



NMR Yield = 97 %

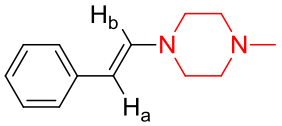
Yield (isolated) = 95 %

***^{1}H* NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ 1.56-1.59 (m, 4H), 1.72-1.74 (m, 4H), 3.25-3.28 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H), 5.07-5.10 (d, *J* = 13.9 Hz, 1H), 6.84-6.87 (d, *J* = 13.9, 1H), 6.9-6.94 (m, 1H), 7.13-7.19 (m, 4H).

***^{13}C* NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 27.8, 28.6, 51.4, 94.5, 122.5, 123, 128.5, 139.3, 140.3.

HRMS: 202.1561 (M+H). Theoretical: 202.1560.

(E)-1-methyl-4-styrylpiperazine



3.20

NMR Yield = 94 %

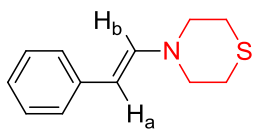
Yield (isolated) = 91 %

***^{1}H* NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ2.33 (s, 3H), 2.46-2.49 (t, *J* = 8Hz, 4H), 3.07-3.09 (t, *J* = 8 Hz, 4H), 5.38-5.42 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 6.64-6.67 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 7.01-7.04 (m, 1H), 7.18-7.23 (m, 4H).

***^{13}C* NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 46.3, 48.5, 54.5, 100.9, 124, 124.1, 128.5, 138.9, 139.4.

HRMS: 203.1818 (M+H). Theoretical: 203.1818.

(E)-4-styrylthiomorpholine



3.21

NMR Yield = 82 %

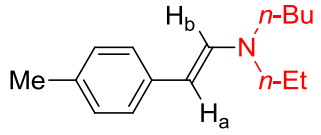
Yield (isolated) = 80 %

***^{1}H* NMR(400 MHz, $CDCl_3$):** δ2.66 (m, 4H), 3.4-3.43 (m, 4H), 5.36-5.4 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 6.57-6.61 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 7-7.02 (m, 1H), 7.17-7.24 (m, 4H).

***^{13}C* NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 26.4, 51, 100.3, 123.9, 124.1, 128.5, 128.5, 138.9, 139.1.

HRMS: 206.1005 (M+H). Theoretical: 206.1004.

(E)-N-ethyl-N-(4-methylstyryl)butan-1-amine



3.22

NMR Yield = 85 %

Yield (isolated) = 83 %

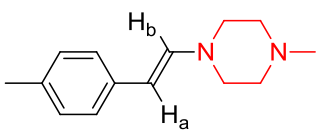
***^{1}H* NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ0.93-0.97 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.12-1.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.3-1.39 (m, 2H), 1.5-1.58 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 3.04-3.08 (dd, *J* =

8.3, 6.5 Hz, 2H), 3.12-3.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.1-5.14 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 6.68-6.72 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 6.99-7.01 (d, *J* = 8 Hz, 2H), 7.04-7.07 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H).

***^{13}C* NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 12.9, 13.9, 20.2, 20.9, 30.3, 45.4, 47.9, 51.1, 95.8, 123.1, 129.1, 132.1, 137.4.

HRMS: 218.1909 (M+H). Theoretical: 218.1908.

(E)-1-methyl-4-(4-methylstyryl)piperazine



3.23

mp : 45-50°C

NMR Yield = 97 %

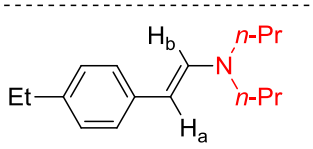
Yield (isolated) = 95 %

***^{1}H* NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ2.28(s, 3H), 2.33 (s, 3H), 2.46-2.49 (m, 4H), 3.04-3.07 (m, 4H), 5.37-5.41 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 6.58-6.61 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 7.02-7.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08-7.10 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H).

***^{13}C* NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 20.9, 64.3, 84.6, 54.5, 101.1, 124, 129.2, 133.6, 135.9, 135.9, 138.8.

HRMS: 217.1707 (M+H). Theoretical: 217.1704.

(E)-N-(4-ethylstyryl)-N-propylpropan-1-amine



3.24

NMR Yield = 77 %

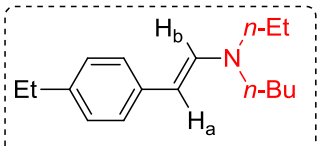
Yield (isolated) = 75 %

***^{1}H* NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ0.89-0.92 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.18-1.21 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.53-1.62 (m, 4H), 2.53-2.59 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.01-3.05 (m, 4H), 5.07-5.1 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 6.70-6.73 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 7.01-7.08 (m, 4H).

***^{13}C* NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 11.5, 15.8, 21.1, 28.4, 53.6, 95.4, 123.1, 127.9, 137.7, 138.

HRMS: 232.2066 (M+H). Theoretical: 232.2065.

(E)-N-ethyl-N-(4-ethylstyryl) butan-1-amine



3.25

NMR Yield = 87 %

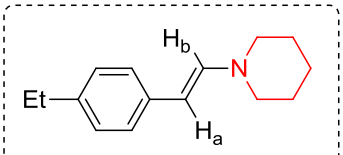
Yield (isolated) = 85 %

***^{1}H* NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ0.93-0.94 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.12-1.15 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.19-1.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.31-1.39 (m, 2H), 1.5-1.58 (m, 2H), 2.55-2.6 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.04-3.08 (m, 2H), 3.12-3.17 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 5.11-5.15 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 6.69-6.72 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 7.02-7.04 (m, 2H), 7.07-7.09 (m, 2H).

***^{13}C* NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 12.9, 13.9, 15.8, 20.2, 28.4, 30.3, 45.4, 51.1, 95.7, 123.1, 128, 137.5, 137.6, 138.7.

HRMS: 232.2067 (M+H). Theoretical: 232.2065

(E)-1-(4-ethylstyryl)piperidine



3.26

NMR Yield = 90 %

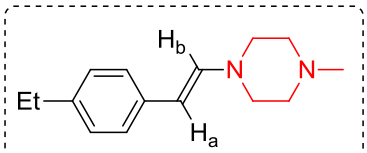
Yield (isolated) = 88 %

***^{1}H* NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ1.2-1.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 1.57-1.64 (m, 6H), 2.56-2.62 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.99-3.02 (m, 4H), 5.36-5.39 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 6.6-6.63 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 7.04-7.06 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.11-7.13 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H).

***^{13}C* NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 15.7, 24.3, 25.3, 28.4, 49.7, 99.7, 123.9, 127.9, 136.8, 139.75.

HRMS: 216.1760 (M+H). Theoretical: 216.1759.

(E)-1-(4-ethylstyryl)-4-methylpiperazine



3.27

mp : 63-66°C

NMR Yield = 85 %

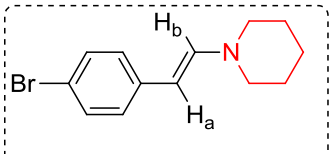
Yield (isolated) = 83 %

***^{1}H* NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ1.2-1.23 (t, *J* = 7.6 Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.48-2.5 (m, 4H), 2.57-2.62 (q, *J* = 7.6 Hz, 2H), 3.06-3.08 (m, 4H), 5.4-5.43 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 6.6-6.63 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 7.06-7.07 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.12-7.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H).

***^{13}C* NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 15.7, 28.4, 46.3, 48.6, 54.5, 101.2, 124.1, 128, 136.2, 138.9, 140.2.

HRMS: 231.1862 (M+H). Theoretical: 231.1861.

(E)-1-(4-bromostyryl)piperidine



3.28

NMR Yield = 93 %

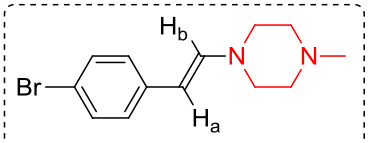
Yield (isolated) = 90 %

***^{1}H* NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ1.57-1.61(t, *J* = 7.6 Hz, 6H), 3.01 -3.04 (m, 4H), 5.24-5.27 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 6.62-6.66 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 7.01-7.04 (m, 2H), 7.27-7.29 (m, 2H).

***^{13}C* NMR (100 MHz, $CDCl_3$):**δ 24.3, 25.3, 49.6, 97.7, 116.4, 125.2, 131.4, 138.7.

HRMS: 266.0545 (M+H). Theoretical: 266.0544.

(E)-1-(4-bromostyryl)-4-methylpiperazine



3.29

mp : 43-45°C

NMR Yield = 81 %

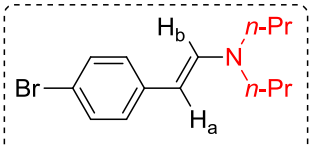
Yield (isolated) = 81 %

***^{1}H* NMR (400 MHz, CDCl$_3$):** δ2.33 (s, 3H), 2.45-2.48 (m, 4H), 3.07-3.09 (m, 4H), 5.28-5.32 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 6.62-6.65 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 7.03-7.06 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.29-7.31 (m, 2H).

***^{13}C* NMR (100 MHz, CDCl$_3$):** δ 46.3, 48.4, 54.4, 99.3, 116.9, 125.4, 131.4, 138.1, 139.8.

HRMS: 281.0655 (M+H). Theoretical: 281.0653.

(E)-N-(4-bromostyryl)-N-propylpropan-1-amine



3.30

NMR Yield = 97 %

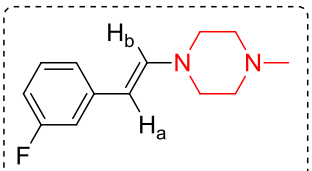
Yield (isolated) = 95 %

***^{1}H* NMR (400 MHz, CDCl$_3$):** δ0.89-0.93 (t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.53-1.62 (m, 3H), 3.02-3.06 (m, 4H), 4.99-5.03 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 6.73-6.77 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 6.97-6.99 (m, 2H), 7.24-7.26 (m, 2H).

***^{13}C* NMR (100 MHz, CDCl$_3$):** δ 11.4, 21.2, 53.6, 93.4, 94, 115.1, 124.4, 131.3, 139, 139.5.

HRMS: 282.0856 (M+H). Theoretical: 282.0857.

(E)-1-(3-fluorostyryl)-4-methylpiperazine



3.31

NMR Yield = 93 %

Yield (isolated) = 90 %

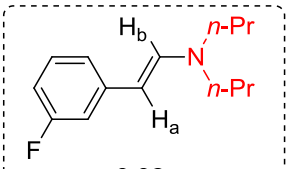
***^{1}H* NMR (400 MHz, CDCl$_3$):** δ2.33 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.46-2.48 (m, 4H), 3.08-3.11 (m, 4H), 5.31-5.35 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 6.64-6.71 (m, 2H), 6.84-6.86 (m, 1H), 6.91-6.93

(d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.13-7.17 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 46.2, 48.4, 54.4, 99.4, 109.5-110.6 (dd, J_{C-F} = 44.1, 21.6 Hz), 119.7-119.8 (d, J_{C-F} = 2.4 Hz), 129.7-129.8 (d, J_{C-F} = 8.9 Hz), 140.4, 141.5-141.6 (d, J_{C-F} = 8.2 Hz), 126.1, 164.5.

HRMS: 221.1455 (M+H). Theoretical: 221.1454.

(E)-N-(3-fluorostyryl)-N-propylpropan-1-amine



3.32

NMR Yield = 93 %

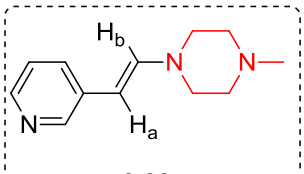
Yield (isolated) = 91 %

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ0.9-0.93 (t, J = 7.4 Hz, 6H), 1.54-1.63 (m, 4H), 3.03-3.07 (m, 4H), 5.03-5.06 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 6.56-6.61 (m, 1H), 6.77-6.8 (d, J = 14 Hz, 1H), 6.79-6.83 (m, 1H), 6.86-6.87 (m, 1H), 7.07-7.13 (m, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 11.4, 21.2, 53.6, 94.2, 108.8, 109, 118.73-118.75 (d, J_{C-F} = 2.3 Hz), 129.6-129.7 (d, J_{C-F} = 9.1 Hz), 142.9-143.1 (d, J_{C-F} = 8.4 Hz), 164.7.

HRMS: 222.1661 (M+H). Theoretical: 222.1659.

(E)-1-methyl-4-(2-(pyridin-3-yl)vinyl)piperazine



3.33

NMR Yield = 96 %

Yield (isolated) = 95 %

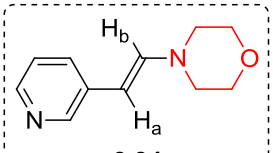
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ2.32(s, 3H), 2.45 -2.48 (m, 4H), 3.09-3.12 (m, 4H), 5.25-5.29 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 6.65-6.69 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 7.07-7.1 (dd, J = 7.8, 4.8 Hz, 2H), 7.43-7.45 (d, J = 8 Hz, 1H), 8.21-8.22 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H).

^{13}C NMR (100 MHz, $CDCl_3$): δ 46.2, 48.3, 54.4, 96.2,

123.3, 129.9, 134.9, 140.5, 145, 146.2.

HRMS: 204.1502 (M+H). Theoretical: 204.1501.

(E)-4-(2-(pyridine-3-yl)vinyl)morpholine



3.34

NMR Yield = 97 %

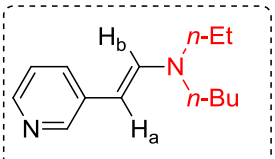
Yield (isolated) = 95 %

***^{1}H* NMR (400 MHz, CDCl$_3$):** δ3.06-3.08(m, 4H), 3.75 - 3.77 (m, 4H), 5.31-5.35 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 6.63-6.66 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 7.10-7.13 (m, 1H), 7.45-7.48 (m, 1H), 8.24-8.26 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.42-8.43 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H).

***^{13}C* NMR (100 MHz, CDCl$_3$):** δ 48.7, 66.3, 96.8, 123.3, 130.2, 134.5, 140.7, 145.3, 146.3.

HRMS: 191.1187 (M+H). Theoretical: 191.1185.

(E)-N-ethyl-N-(2-(pyridin-3-yl)vinyl)butan-1-amine



3.35

NMR Yield = 96 %

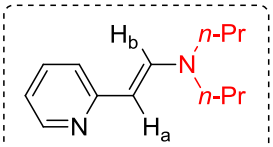
Yield (isolated) = 96 %

***^{1}H* NMR (400 MHz, CDCl$_3$):** δ0.92-0.96 (t, *J* = 7.3 Hz, 3H), 1.12-1.16 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 1.29-1.38 (m, 2H), 1.5-1.57 (m, 2H), 3.07-3.1 (m, 2H), 3.14-3.19 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 4.99-5.03 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 6.75-6.78 (d, *J* = 14 Hz, 1H), 7.03-7.06 (dd, *J* = 8, 4.7 Hz, 1H), 7.38-7.4 (m, 1H), 8.11-8.13 (dd, *J* = 4.7, 1.4 Hz, 1H), 8.36 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H).

***^{13}C* NMR (100 MHz, CDCl$_3$):** δ 13.1, 13.9, 20.2, 30.3, 45.8, 51.5, 94.5, 117, 118.6, 135.9, 141.9, 148.7, 159.

HRMS: 205.1707 (M+H). Theoretical: 205.1705.

(E)-N-propyl-N-(2-(pyridin-2-yl)vinyl)propan-1-amine



3.36

NMR Yield = 93 %

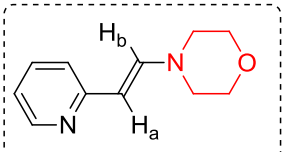
Yield (isolated) = 90 %

***^{1}H* NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ0.89-0.92(t, *J* = 7.4 Hz, 6H), 1.56 -1.65 (m, 4H), 3.09-3.12 (m, 4H), 5.13-5.16 (d, *J* = 13.4 Hz, 1H), 6.71-6.74 (m, 1H), 6.84-6.86 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 7.35-7.39 (m, 1H), 7.43-7.47 (d, *J* = 13.4Hz, 1H), 8.33-8.34 (dd, *J* = 4.9, 0.9 Hz, 1H).

***^{13}C* NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 11.3, 21.2, 53.7, 94.3, 116.9, 118.6, 136.9, 142.4, 148.6, 158.9.

HRMS: 205.1703 (M+H). Theoretical: 205.1704.

(E)-4-(2-(pyridin-2-yl)vinyl)morpholine



3.37

NMR Yield = 98 %

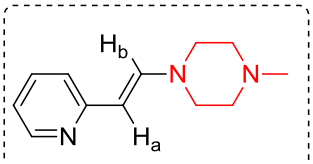
Yield (isolated) = 98 %

***^{1}H* NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ3.13-3.16(m, 4H), 3.73 - 3.76 (m, 4H), 5.39-5.43 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 6.83-6.87 (dd, *J* = 7.4, 4.9 Hz, 1H), 6.91-6.94 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.28-7.33 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.41-7.47 (m, 1H), 8.34-8.36 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H).

***^{13}C* NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 48.6, 66.3, 98.9, 118.6, 119.5, 136.2, 142.9, 148.9, 157.6.

HRMS: 191.1187 (M+H). Theoretical: 191.1185.

(E)-1-methyl-4-(2-(pyridin-2-yl)vinyl)piperazine



3.38

NMR Yield = 97 %

Yield (isolated) = 97 %

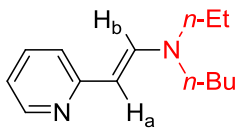
***^{1}H* NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ2.32(s, 3H), 2.44 -2.46 (m, 4H), 3.18-3. 2 (m, 4H), 5.35-5.39 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 6.8-6.84 (m, 1H), 6.89-6.91 (d, *J* = 8 Hz, 1H), 7.32-

7.35 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.4-7.44 (m, 1H), 8.33-8.34 (dd, J = 4.9, 0.9 Hz, 1H).

***^{13}C* NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 46.2, 48.2, 54.4, 98.2, 118.2, 119.3, 136.3, 142.7, 148.8, 158.

HRMS: 204.1501 (M+H). Theoretical: 204.1501.

(E)-N-ethyl-N-(2-(pyridine-2-yl)vinyl)butan-1-amine



3.39

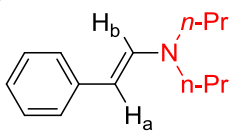
NMR Yield = 98 %

Yield (isolated) = 98 %

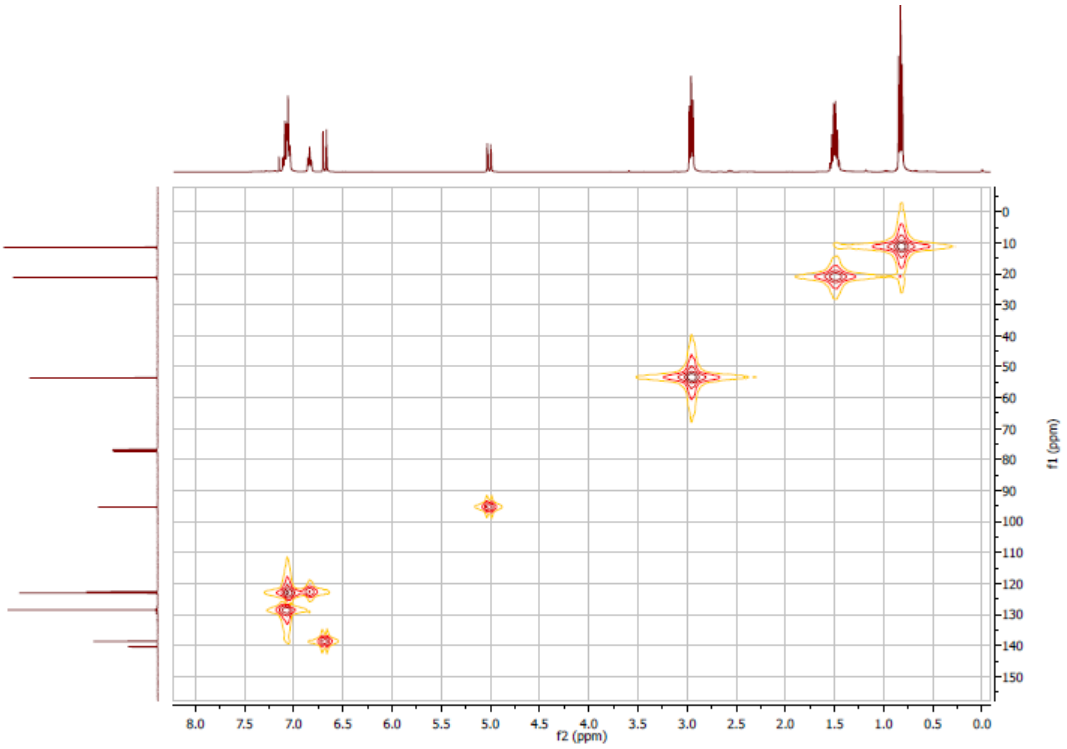
***^{1}H* NMR (400 MHz, $CDCl_3$):** δ0.91-0.95 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 1.14-1.18 (t, J = 7.1 Hz, 4H), 1.28-1.37 (m, 2H), 1.52-1.6 (m, 2H), 5.14-5.18 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 6.71-6.74 (m, 1H), 6.83-6.86 (m, 1H), 7.41-7.45 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 8.27-8.29 (m, 1H).

***^{13}C* NMR (100 MHz, $CDCl_3$):** δ 13.1, 13.9, 20.2, 30.3, 45.8, 51.5, 94.5, 117, 118.6, 135.9, 141.9, 148.7, 159.

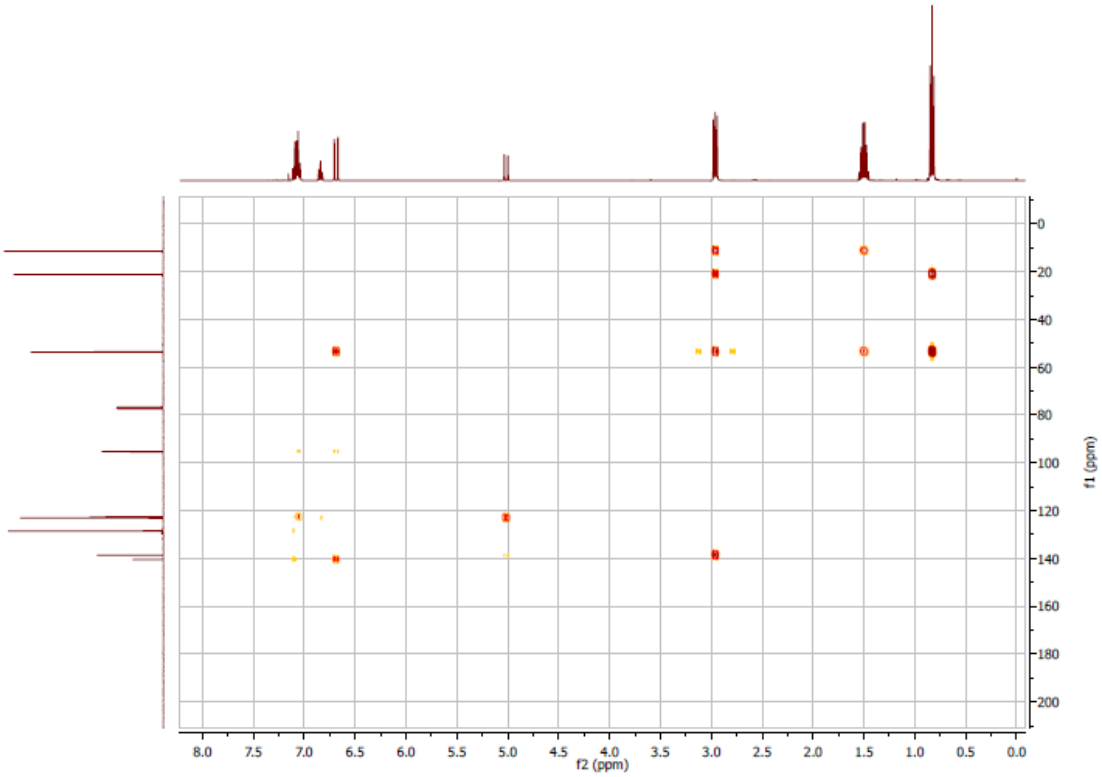
HRMS: 205.1706 (M+H). Theoretical: 205.1705.



3.17

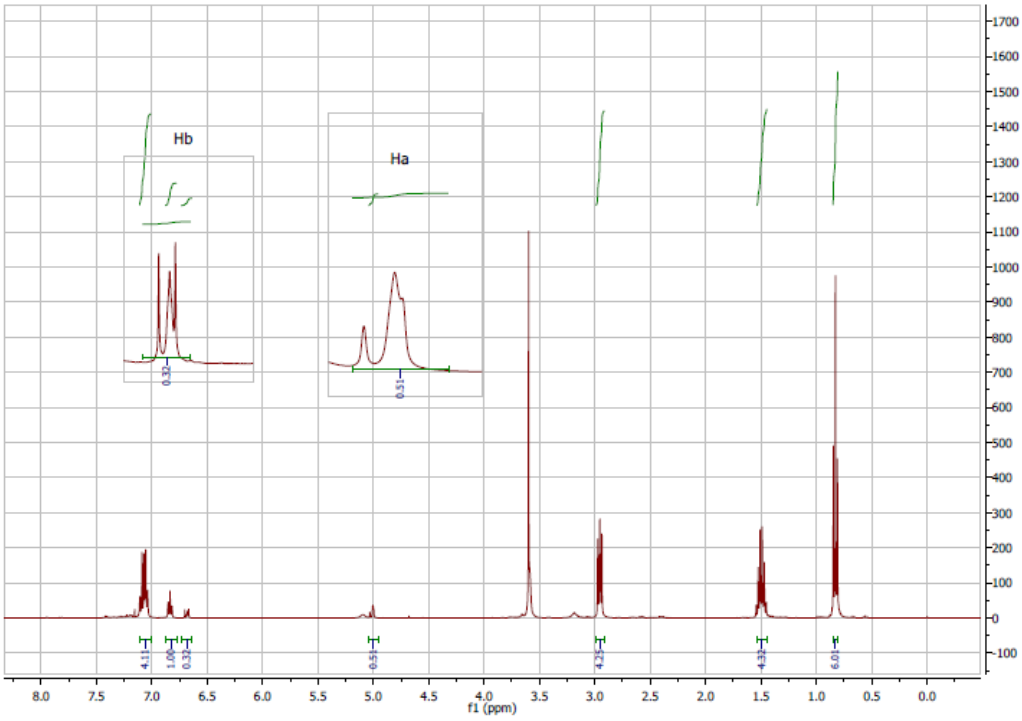


HMQC of **3.17**

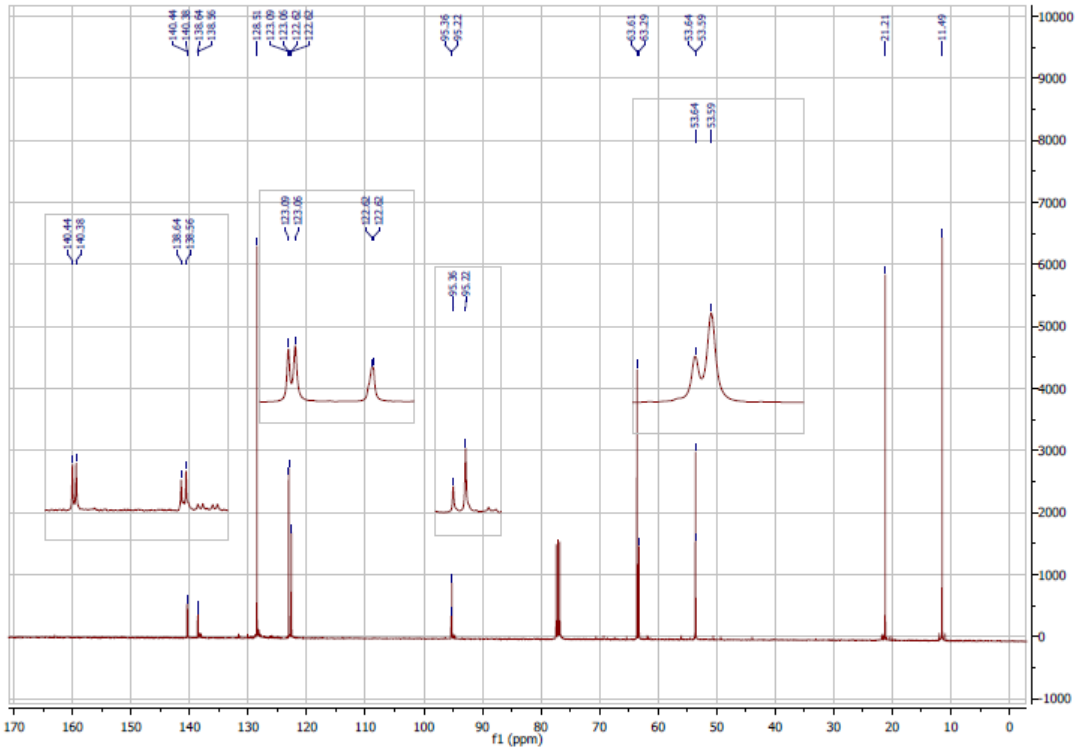


HMBC of **3.17**

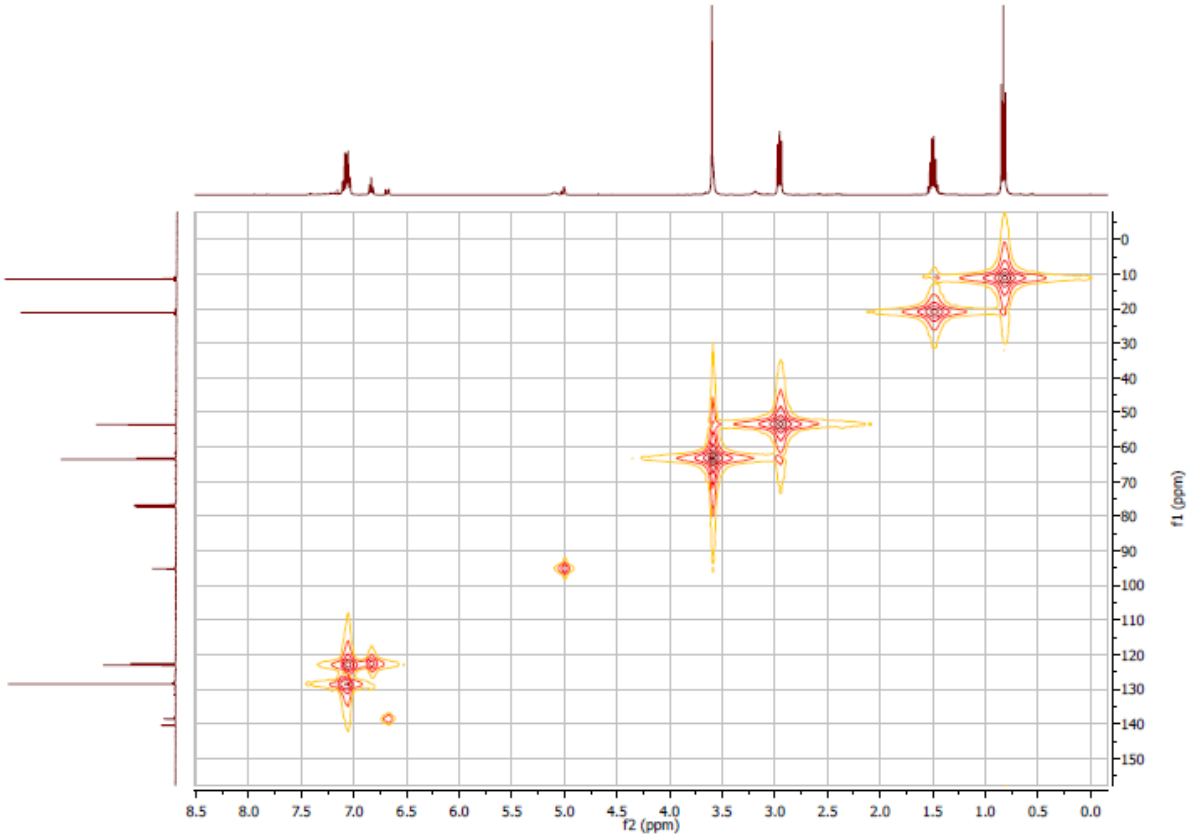
Deuteurated experience



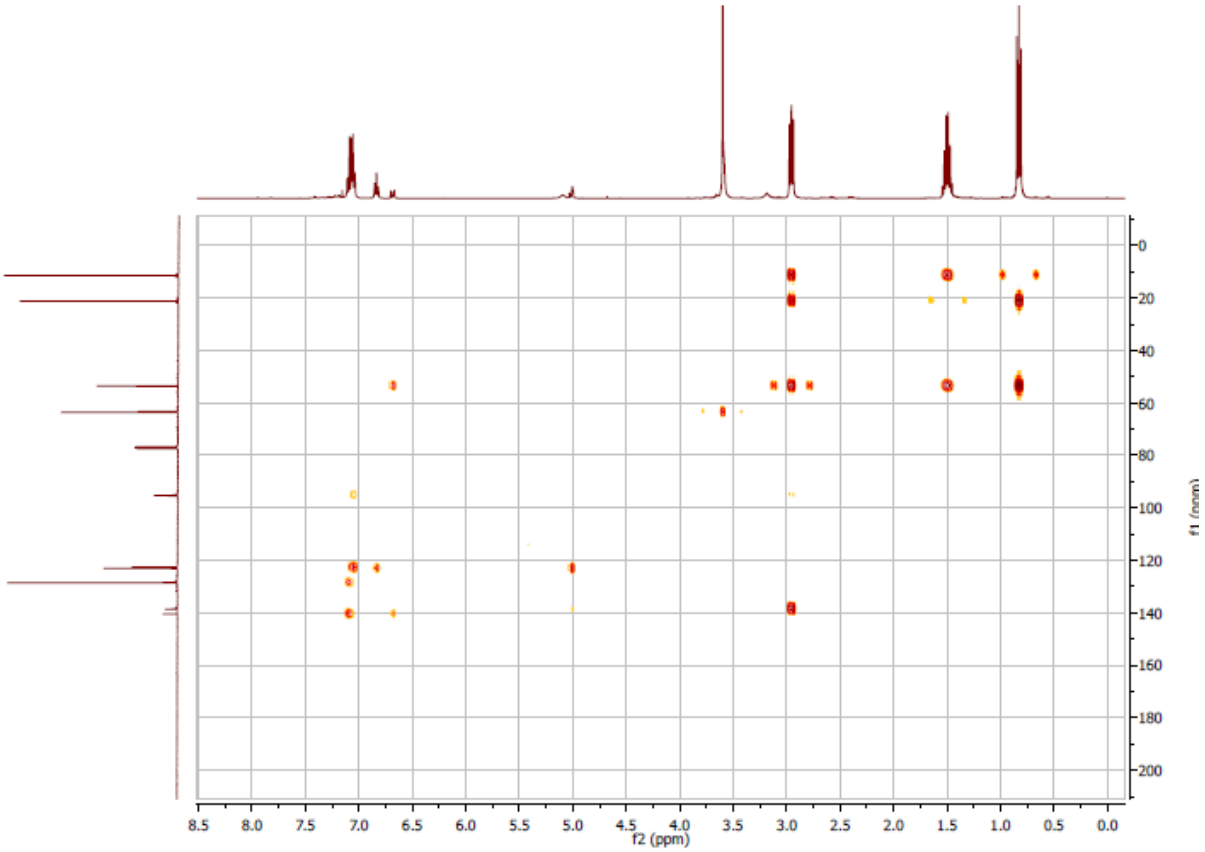
NMR^{1}H



NMR^{13}C



HMBC of deuterated experience



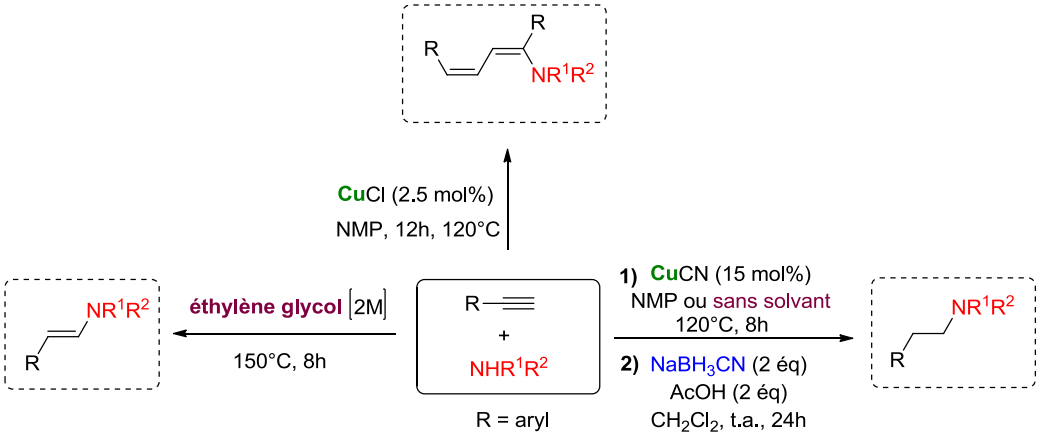
HMQC of deuterated experience

Conclusion générale et perspectives

En conclusion, nous avons pu montrer que l'hydroamination d'arylacétylènes par les amines secondaires aliphatiques peut être catalysée par différents sels de cuivres. L'emploi catalytique de CuCN a permis la formation régio- et sétéréosélective d'énamines issues d'une addition de type anti-Markovnikov d'isomèrie (*E*). Les conditions découvertes n'ayant pas permis la purification des énamines observées, une réduction en présence de $NaBH_3CN$ a été effectuée afin de pouvoir isoler les amines correspondantes.

L'emploi catalytique de CuCl en quantité catalytique a permis dans certaines conditions, la synthèse régio-et stéréosélective de 1,3-diènes (1*E*,3*E*)-1,4-disubstitués. La nature électronique des substituants des noyaux aromatiques des alcynes a joué un rôle déterminant pour la chimiosélectivité de la réaction.

En tenant de découvrir une méthode d'hydroamination compétitive encore moins toxique et encore moins polluante, nous avons été en mesure de montrer que ce type de réaction pouvait s'effectuer en présence d'éthylène glycol seul, employé comme solvant et comme promoteur de la réaction. Cette méthode permet l'accès direct aux énamines issues de l'addition de type anti-Markovnikov (isomérie *E*) avec d'excellents rendements isolés, sans qu'il soit nécessaire de purifier les énamines obtenues.



Nos travaux, basés sur l'hydrothiolation dans l'éthylène glycol, sont actuellement exploités pour étendre la méthode à des réactions d'hydrothiolation etd'hydrophosphination d'alcynes.

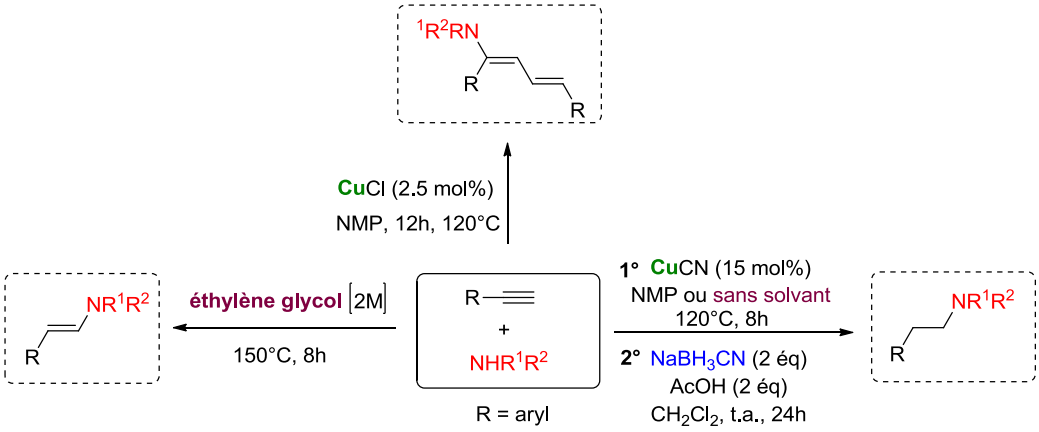
RÉSUMÉ

L'objectif principal de cette thèse de doctorat visait l'utilisation des sels de cuivre pour la découverte des nouvelles méthodologies permettant l'hydroamination intermoléculaire des alcynes.

Initialement, nous avons mis au point un nouveau système catalytique basé sur l'utilisation de 15 mol% de CuCN sans solvant ou dans le NMP permettant la formation régio- et stéréosélective d'énamines (*E*) issues de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov. Cette méthode est valable à partir d'arylacétylènes et des amines secondaires aliphatiques cycliques et acycliques. Par la suite, afin de pouvoir isoler ces produits nous les avons réduits en leurs amines correspondantes en utilisant un réducteur doux, le $NaBH_3CN$.

Par la suite, nous avons été en mesure d'établir une nouvelle synthèse régio- et stéréosélective de 1,3-diènes (1*E*,3*E*)-1,4-disubstitués. Cette transformation consiste à l'emploi de 2.5 mol% de CuCl dans le NMP dans certaines conditions à partir d'arylacétylènes et de diverses amines secondaires aliphatiques cycliques. La structure de ces composés a été identifiée par diffractions aux rayons X.

Finalement nous avons tenté à améliorer les conditions permettant l'hydroamination intermoléculaire d'arylacétylènes avec des amines secondaires aliphatiques en cherchant d'autres moyens plus efficaces, moins coûteux et plus éco-compatibles. Nous avons découvert que l'emploi d'éthylène glycol en tant que solvant permet de promouvoir la réaction étudiée en absence de métal et de tout autre additif. Cette méthode permet l'accès direct aux énamines issues de l'addition d'orientation de type anti-Markovnikov d'isomérie (*E*). Aucune formation de sous-produits n'a été observée dans ces conditions. Par conséquent nous avons obtenus ces énamines avec d'excellents rendements isolés sans qu'il soit nécessaire de les purifier.



Ces méthodologies ont été étendues et appliqué à d'autres réactions comme l'hydrophosphination et l'hydrothiolation. Ces réactions sont en cours de développement dans notre laboratoire