



HAL
open science

Synthèse de tropyliums fonctionnalisés et de quinoxalines à partie d'électrophiles fluorés

Cyril Jovene

► **To cite this version:**

Cyril Jovene. Synthèse de tropyliums fonctionnalisés et de quinoxalines à partie d'électrophiles fluorés. Chimie organique. Université de Versailles-Saint Quentin en Yvelines, 2015. Français. NNT : 2015VERS017V . tel-01586405

HAL Id: tel-01586405

<https://theses.hal.science/tel-01586405>

Submitted on 12 Sep 2017

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

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

UNIVERSITÉ DE
VERSAILLES
ST-QUENTIN-EN-YVELINES



THESE DE DOCTORAT DE

L'UNIVERSITE DE VERSAILLES SAINT QUENTIN EN YVELINES

Spécialité : CHIMIE ORGANIQUE

Présentée par :

Cyril Jovené

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN SCIENCES DE L'UNIVERSITE DE VERSAILLES

Sujet de la thèse :

**SYNTHESE DE TROPYLIUMS FONCTIONNALISES ET DE QUINOXALINES A
PARTIR D'ELECTROPHILES FLUORES**

Soutenue le 09/06/2015

Devant le jury composé de :

| | | |
|-------------------------|------------------------------|--------------------|
| Pr. Isabelle Chataigner | Université de Rouen | Rapporteur |
| Dr. Jacques Uziel | Université de Cergy-Pontoise | Rapporteur |
| Pr. Micheline Draye | Université de Savoie | Examineur |
| Pr. Louis Fensterbank | Université Paris VI | Examineur |
| Dr. Muriel Sebban | Université de Rouen | Examineur |
| Pr. Nathalie Simon | Université de Versailles | Président du Jury |
| Pr. Régis Goumont | Université de Versailles | Directeur de Thèse |

REMERCIEMENTS

La rédaction de ce manuscrit représente l'aboutissement d'un travail de recherche effectué à l'institut Lavoisier de l'université de Versailles-Saint-Quentin-en-Yvelines.

Je tiens tout d'abord à remercier l'école doctorale STV ainsi que sa directrice Chantal Larpent pour m'avoir accueilli au sein de l'institut ainsi que le personnel administratif du service de la DredVal et particulièrement à Véronique Delahaye pour son accompagnement durant ces années.

Je souhaite commencer par remercier le directeur de l'équipe Synthèse et Réactivité, le Pr. François Couty pour son accueil et pour sa passion pour la chimie qu'il transmettait lors des échanges au sein même de l'équipe.

J'ai eu la chance de travailler avec le Pr. Régis Goumont, mon directeur de thèse, avec lequel j'ai pu partager nombre de choses durant ma thèse. Il n'y aurait pas assez d'espace pour décrire le ressenti de mon temps passé avec lui, à apprendre, à échanger, à communiquer, à réfléchir ensemble, à établir en peu de temps une complicité dans le travail qui a dépassé toutes mes attentes. Dans un environnement aussi sérieux qu'agréable, j'ai pu obtenir de bons résultats, avec une chimie parfois capricieuse mais plutôt positive au final. L'ambiance étant généralement plus que bonne au sein de l'équipe, le travail avec Régis n'en était que plus agréable. Je retiendrai surtout les moments de concertation au tableau entre directeur et thésard pour trouver l'idée qui nous permettrait d'avancer face aux difficultés rencontrées. C'est pourquoi je souhaite faire part de toute ma reconnaissance au Pr. Régis Goumont au nom de tout ce que nous avons traversé ensemble.

Au sein de l'équipe, je veux remercier tout particulièrement le Dr. Olivier David, membre incontournable de notre famille professionnelle. Je le considère comme un ami proche qui compte beaucoup, en gardant le profond respect qu'il inspire en tant que chimiste passionné et doué. Tout thésard a pu remarquer en travaillant près de lui qu'il ressent la chimie comme personne et comme on le dit « il a la chimie au bout des doigts ». Il a partagé son savoir et m'a apporté une réponse à chacune des questions que j'ai pu lui poser et je ne compte plus les bons moments que l'on a pu passer ensemble. J'espère avoir pu égayer ses repas lorsque l'on mangeait devant le lavabo qui goutte... Je lui souhaite toute la réussite qu'il mérite et garderait contact avec lui quoi qu'il arrive.

En tant que membre de cette famille au sein de l'équipe, je tiens à remercier les Dr. Karen Wright, Dr. Bruno Drouillat et Dr. Laurence Manguy pour m'avoir soutenu tout le long de la thèse, lors de mes choix concernant les concours, et d'avoir toujours été prêt à discuter avec moi et à échanger durant ma thèse. Je veux remercier encore Karen pour le travail qu'elle a fourni et les connaissances qu'elle a apportées pour la partie molécules de type HOBt.

Dans tout l'institut, que ce soit dans le cadre de mes travaux ou en tant que président des doctorants, j'ai eu la chance de pouvoir connaître un peu tout le monde. Je veux remercier chacune des personnes des équipes de l'institut Lavoisier pour leur accueil et pour l'intérêt qu'ils ont porté à nos échanges et pour leur bonne humeur et ambiance générale qui régnait dans ces lieux.

Je remercie également toute l'équipe d'électrochimie et particulièrement le Pr. Anne-Marie Gonçalves avec qui j'ai eu la chance de travailler sur les potentiels de réduction, qui m'a transmis ses connaissances, sa passion et son temps afin d'avancer sur ma thématique.

Je remercie aussi tout les permanents avec qui j'ai pu travailler, Sylvain, Christine, Anne, Damien, Bruce, Emmanuel, Patrick, Vincent, Xavier, Nathalie, Isabelle et tout les autres pour tout ces jours où l'on a discuté ensemble. Je remercie aussi Flavien et Estelle pour le travail important qu'ils nous permettent chaque jour d'effectuer grâce à leurs compétences et également pour leur bonne humeur et le temps qu'ils ont mis à ma disposition.

Je remercie sincèrement Jean-Philippe Jasmin pour les travaux qu'il a effectué sur le 5-fluoro-6-nitrobenzofuroxane qui m'ont permis de bien orienter mon travail sur cet axe de recherche.

Je veux remercier en particulier le Dr. Dominique Vichard, avec qui j'ai pu discuter durant toute ma thèse, qui m'a accompagné et qui était toujours prête à rendre service. Je lui fais part de toute la profonde reconnaissance que j'ai pour elle, et je souhaite que la vie lui rende tout le bien qu'elle apporte autour d'elle.

J'en arrive aux thésards de l'institut, on peut dire que les doctorants sont comme des frères et des sœurs. Je suis tellement fier de les avoir rencontrés. J'ai eu la chance d'organiser des séminaires avec eux, mais je retiens surtout la cohésion du groupe de doctorant qui casse les barrières qui pourrait exister entre les équipes, exaltant ainsi la

bonne entente de tout l'institut. Je pense à tout les doctorants qui ont déjà soutenus, mais également ceux qui sont arrivés entre temps et qui soutiendront d'ici peu.

En tant que membre de l'équipe Synthèse et Réactivité, je tiens à remercier deux doctorants qui m'ont supportés durant quasiment deux ans... Pierre Quinodoz et Vincent Barbier. Je pense qu'il est décemment impossible de partager ici le nombre incalculable d'aventures que l'on a vécu ensemble. Les fous rire le midi, les sorties, les jeux de mots à n'en plus finir, les blagues, les complicités en tout genre qui nous ont permis de vivre des moments inoubliables tous ensemble. Je veux leur transmettre toute ma sympathie et leur faire savoir que rien ne pourra me faire oublier tout ces moments. Je souhaite que leurs vies en tant que chimistes soient pleines de réussites et de joies.

Je remercie d'un bloc tout les thésards, partis ou non, comme Wafa, Anouar, Kevin, Alex, Chris, Olivier, Sébastien, Damien, Lucy, Paul, Hamza, Loic, Maxime, Tommy, Pierrick et tout ceux que j'ai pu oublier pour tout ce que l'on a vécu lors des soirées ou des séminaires et congrès et tout les échanges scientifiques et non-scientifiques que l'on a eu.

Je veux remercier un certain ATER qui a passé deux ans dans notre équipe, je parle du Dr. Cheikh Lo. C'est l'une des personnes qui méritent amplement ma reconnaissance pour tout ce temps durant lequel il a dû me supporter. Plus qu'un ami, il continu après son départ à prendre des nouvelles de ma petite famille. Il m'a épaulé, encouragé, accompagné durant tout ce temps et je veux qu'il sache combien j'ai apprécié les moments qu'on a passé ensemble et je souhaite de tout cœur qu'il réussisse car il le mérite et je le remercie du fond du cœur.

Je remercie enfin tout les visisteurs que l'on a pu avoir durant ma thèse, je parle des post-docs comme Alex et Elena que j'embrasse au passage, et de tout les stagiaires et co-tutelle qui ont partagé la vie de labo avec moi. Je remercie donc, Pierre, Sarah, Laetitia, Chakib, Benjamin, Béatrice, Christophe, Jean-Rémy, Sophie, Morgane pour les colonnes, Edwig, Romain, Sultan, pour les stagiaires, et Wahiba, Nejeh et Saida pour les co-tutelles de Tunisie.

Je pense que j'ai oublié encore pleins de personnes qui m'ont soutenu et encouragé, et j'aimerai tous les remerciers encore une fois pour cette étape de ma vie que je n'oublierai pas.

Je reserve le remerciement final à ma famille et à ma femme Aude, sans lesquelles je n'aurais pas pu aller au bout de ce chemin, et aboutir à la finalisation de ces travaux. Je vous aime tous très fort et vous souhaite à tous plein de bonnes choses.

A ma famille et mes enfants,

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION GENERALE..... 14

CHAPITRE I : BENZOFUROXANES ET BENZOFURAZANES FLUORES

DE LA SYNTHÈSE A LA REACTIVITE..... 50

PREMIERE PARTIE : *Synthèse de benzofuroxanes fluorés à partir de substrats variés* 52

I) SYNTHÈSE DE FLUORO-NITROBENZOFUROXANES 53

1) **Etat de l'art**..... 53

2) **Voies de synthèses vers les fluoronitrobenzofuroxanes** 56

3) **Valorisation de précurseurs simple de type phénols** 57

4) **Synthèses en passant par des anilines** 70

5) **Formation d'un benzofuroxane à partir d'un nitrobenzène fluoré** 76

II) SYNTHÈSE DU 4,6-DIFLUOROBENZOFUROXANE 80

1) **Etat de l'art**..... 80

2) **Une synthèse non-reproductible** 82

3) **Vers la formation de diazocétones fluorées** 85

4) **Synthèse du 4,6-difluorobenzofuroxane par l'anisole** 91

5) **Synthèse par voie du phénol** 96

6) **Synthèse du 4,6-difluorobenzofuroxane en partant du trifluorobenzène** 98

7) **Synthèse du 4,6-difluorobenzofuroxane en utilisant la tautomérie**..... 100

8) **Caractérisation du 4,6-difluorobenzofuroxane** 103

9) **Application de la méthode de synthèse au 4,5,6-trifluorobenzofuroxane** 111

Partie Expérimentale 114

SECONDE PARTIE : *Réactivité de benzofuroxanes et benzofurazanes fluorés* 140

III) REACTIVITE DES FLUORONITROBENZOFUROXANES 141

1) **Réactivité péricyclique vis-à-vis de diènes**..... 141

2) **Etude théorique : Comparaison de l'électrophilie global ω** 148

3) **Etude électrochimique : Vers la détermination du potentiel de réduction** 151

IV) REACTIVITE DES BENZOFUROXANES POLYFLUORES 156

1) **Synthèse des benzofurazanes polyfluorés**..... 156

2) **Etude théorique vers la réactivité péricyclique** 157

3) **Approche électrochimique de l'étude du 4,6-difluorobenzofuroxane** 158

4) **Réactions de substitution nucléophile aromatique** 159

| | | |
|-----|--|-----|
| 5) | Formation de quinoxalines..... | 160 |
| | Partie Expérimentale | 167 |
| | TROISIEME PARTIE : <i>Etude préliminaire de la synthèse de composés de type benzodifuroxane</i> | 185 |
| V) | SYNTHESE DE BENZODIFUROXANES HALOGENES | 186 |
| 1) | Etat de l'art..... | 186 |
| 2) | Synthèse du 4-fluorobenzodifuroxane | 189 |
| 3) | Synthèse et étude RMN du 4-chlorobenzodifuroxane | 195 |
| 4) | Synthèse du 4-bromobenzodifuroxane et 4-iodobenzodifuroxane..... | 200 |
| 5) | Synthèse du 4-méthoxybenzodifuroxane vers le 4-aminobenzodifuroxane..... | 202 |
| VI) | CONCLUSION DU CHAPITRE I..... | 208 |
| | Partie Expérimentale | 211 |

**CHAPITRE II : COUPLAGE DU TROPYLIUM AVEC DES
NUCLEOPHILES INDOLIQUES VERS DES MOLECULES A FORT
TRANSFERT DE CHARGES.....219**

| | | |
|------|---|-----|
| I) | BIBLIOGRAPHIE..... | 220 |
| II) | REACTION DE COUPLAGE INDOLE-TROPYLIUM | 226 |
| 1) | Régiosélectivité..... | 226 |
| 2) | Optimisation des conditions opératoire sur le N-méthylindole | 227 |
| 3) | N-méthylation des indoles | 229 |
| 4) | Adduits carbonés : cas des indoles substitués en position 5 | 230 |
| 6) | Adduits azoté : Cas du 3-méthylindole | 234 |
| 7) | Formation d'un Diadduit | 236 |
| III) | OXYDATION DES TROPYLIDENES EN TROPYLIUMS..... | 238 |
| 1) | Bibliographie | 238 |
| 2) | Oxydation du N-méthylindole-3-tropylidène | 239 |
| 3) | Oxydation des adduits carbonés avec Tropolidène en position 3 | 241 |
| 4) | Oxydation des adduits carbonés avec tropylidène en position 2 | 241 |
| 5) | Oxydation des adduits azotés | 242 |
| IV) | REACTION ONE-POT : | 243 |
| V) | EXTENSION DE LA REACTION DE COUPLAGE A D'AUTRES AROMATIQUES..... | 244 |
| 1) | Bibliographie | 244 |

| | | |
|-----|---|-------------------|
| 2) | Réaction avec un acide cinnamique et le triméthoxybenzène | 245 |
| VI) | CONCLUSION DU CHAPITRE II | 247 |
| | Partie Expérimentale | 249 |
| | <u>CONCLUSION GENERALE</u> | <u>267</u> |

LISTE DES ABREVIATIONS

| | | | |
|-------|--|-------------------|-------------------------------------|
| Aib | Aminoisobutirique | MAO | monoamine oxydase mitochondriaux |
| Ala | Alanine | MP | Melting point |
| BDF | Benzodifuroxane | NBDF | Nitrobenzodifuroxane |
| BDZ | Benzodifurazane | NBDZ | Nitrobenzodifurazane |
| CHD | Cyclohexadiène | NBF | Nitrobenzofuroxane |
| CIBDF | Chlorobenzodifuroxane | NBZ | Nitrobenzofurazane |
| COSY | Correlated Spectroscopy | NED | Normal Electron Demand |
| Cp | Cyclopentadiène | NFP | Nitrofurazanopyridine |
| DDQ | Dichlorodicyanoquinone | NP-DNBT | N-phényl-dinitrobenzotriazole |
| DFBF | Difluorobenzofuroxane | RMN | Résonnance magnétique nucléaire |
| DFT | Density fonctionnal theory | S _N Ar | Substitution Nucléophile Aromatique |
| DMF | Diméthylformamide | THF | Tétrahydrofurane |
| DMS | Diméthylsulfate | TLC | Thin Layer Chromatography |
| DMSO | Diméthylsulfoxyde | TMS | Triméthylsilyle |
| DNBF | Dinitrobenzofuroxane | TNB | Trinitrobenzène |
| DNBS | Dinitrobenzothiadiazole | UV | Ultra-violet |
| DNBZ | Dinitrobenzofurazane | VIH | Virus de l'immunodéficience humaine |
| DNTP | Dinitrotétrazolopyridine | | |
| EDC | Ethyl-3-(3'-diméthylaminopropyl) carbodiimide | | |
| EP | Ether de pétrole | | |
| FMO | Frontier Molecular Orbital | | |
| GEA | Groupe électroattracteur | | |
| GTN | Glycériltrinitrate | | |
| HMBC | Heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy | | |
| HObt | Hydroxybenzotriazole | | |
| HOMO | Highest occupied molecular orbital | | |
| HSQC | Heteronuclear Single Quantum Coherence | | |
| IED | Inverse Electron Demand | | |

LUMO Lowest unoccupied molecular orbital

INTRODUCTION GENERALE

I) Une place majeure en chimie organique

La chimie hétérocyclique est un domaine très vaste en chimie, possédant une importance non-négligeable si l'on s'en tient au nombre de publications dédiées à ce sujet entre 1983 et aujourd'hui (Figure 1).¹

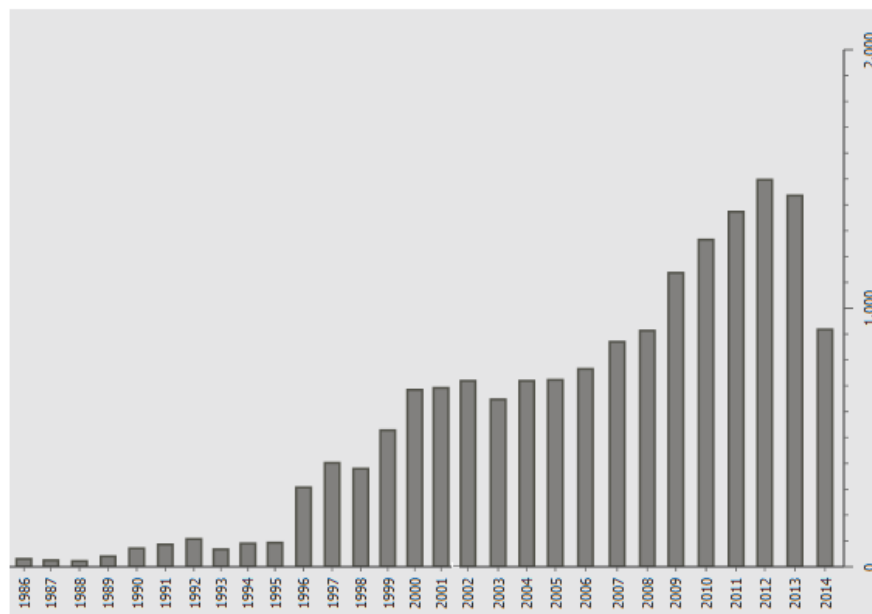


Figure 1 : Publications par année concernant les hétérocycles

En effet, cela représente près d'un tiers des publications récentes de chimie organique. Les chiffres sont d'autant plus éloquentes si l'on considère la structure des molécules organiques décrites à l'heure actuelle, qui sont pour deux tiers d'entre elles, des composés hétérocycliques.^{2,3} L'azote, l'oxygène et le soufre sont les hétéroatomes les plus couramment rencontrés dans les systèmes hétérocycliques. Les hétérocycles azotés sont de loin les plus importants et les plus utilisés et ils sont présents dans un nombre impressionnant de composés organiques. Ainsi, on les trouve dans une grande variété de médicaments, de vitamines, de produits naturels, de biomolécules et de composés biologiquement actifs (antitumoraux, antibiotiques, anti-inflammatoires, antidépresseurs, antipaludiques, anti-VIH, antimicrobiens, antibactériens, antifongiques, antiviraux, antidiabétiques, herbicides, insecticides...).

¹ Titanesciences, Reaxys : Analysis view of publications per year with « heterocycles » as research (Février 2015)

² Qing-Hua Li, Liang Wei, Chun-Jiang Wang, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 8685–8692

³ Ken-ichi Fujita, Yui Tanaka, Masato Kobayashi, Ryohei Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136*, 4829–4832

L'analyse de la structure des médicaments les plus vendus dans le monde est particulièrement frappante et une grande majorité de ces composés comportent au moins un hétérocycle azoté : quelques exemples représentatifs sont représentés ci-dessous.⁴

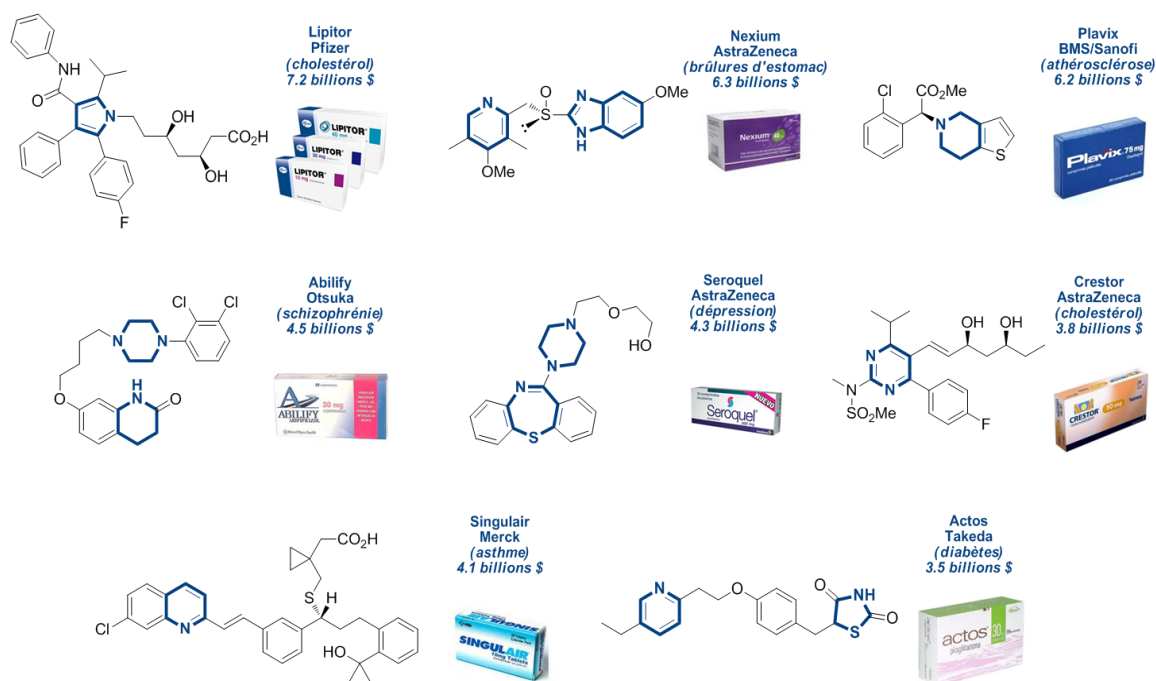


Figure 2. Quelques médicaments du top 200 des meilleures ventes en 2010

En plus de leur omniprésence en chimie médicinale et dans l'industrie pharmaceutique, les hétérocycles azotés font également partie de nombreuses molécules présentant des propriétés solvatochromiques, photochromiques et de luminescence significatives. Ils possèdent également d'importantes applications en sciences des matériaux où ils sont utilisés en tant que colorants, capteurs fluorescents, agents de blanchiment, plastiques, réactifs analytiques ou pour le stockage de l'information.⁵

Les hétérocycles azotés sont à la base d'un nombre impressionnant de molécules organiques ayant des propriétés aussi multiples que variées, cela nous encourage à faire des efforts considérables dans le développement de nouvelles méthodes de synthèse capables d'offrir de nouvelles voies de préparations pratiques et efficaces de squelettes hétérocycliques dont la synthèse n'est souvent pas aussi triviale qu'on pourrait le penser, notamment à cause de problèmes associés au degré de substitution souhaité du squelette hétérocyclique.

⁴ <http://www.pharmacytimes.com/publications/issue/2011/May2011/Top-200-Drugs-of-2010>. (Février 2015)

⁵ (a) H. Shahroosvand, L. Najafi, E. Mohajerani, M. Janghour, M. Nasrollahzadeh, *RSC Adv.* **2013**, 3, 6323-6326. (b) H. Shahroosvand, F. Nasouti, A. Sousaraei, E. Mohajerani, A. Khabbazi, *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, 15, 9899-9906. (c) J. H. Delcamp, A. Yella, M. K. Nazeeruddin, M. Grätzel, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2295-2297.

II) Benzofuroxane : Structure et propriétés

Parmi toutes les structures d'hétérocycles azotés existantes, nous nous sommes intéressés pour notre part à l'étude de molécules telles que les 2,1,3-benzoxadiazoles **1** et leur dérivé N-oxydé **2** (Figure 3).

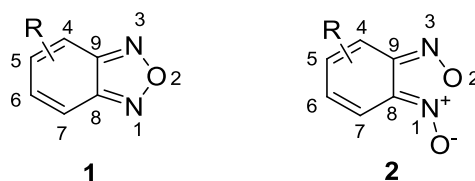


Figure 3. Structure benzofurazane et benzofuroxane

Ces composés plus connus sous les noms respectifs de benzofurazanes et benzofuroxanes constituent une famille d'hétérocycles à dix électrons π se caractérisant par un noyau annelé de type furazane ou furoxane, et d'un carbocycle qui, lorsqu'il est substitué par des groupements électroattracteurs, sera faiblement aromatique et dans lequel les doubles liaisons C4=C5 et C6=C7 seront fortement localisées.⁶ Les premiers éléments ont été synthétisés dès 1899 par P. Drost⁷ mais la caractérisation de la structure de ces composés fut un réel problème durant près de 60 ans. En effet, les premiers résultats ont tout d'abord permis de proposer la structure *o*-dinitroso⁸ aux benzofuroxanes, puis une forme peroxyde⁹ et finalement, en 1912 la structure actuelle est proposée par Green et Rowe¹⁰ (Figure 4).

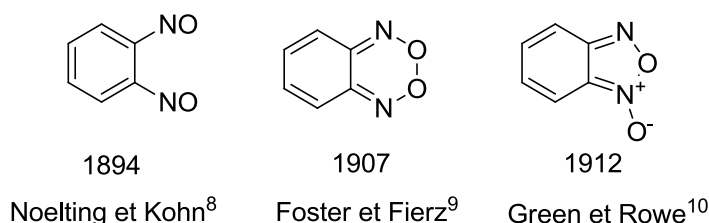


Figure 4. Propositions structurales du benzofuroxane

Afin de confirmer leur structure, Green et Rowe ont voulu mettre en évidence la non-symétrie de cette molécule en synthétisant des benzofuroxanes X-substitués en position 5 et 6 (Figure 5).

⁶ F. Terrier in « *Modern Nucleophilic Aromatic Substitution* », Wiley-VCH, **2013**.

⁷ P. Drost, *Liebigs Ann. Chem.*, **1899**, 307, 49-69.

⁸ E. Noelting, K. Kohn, *Chem. Ztg.*, **1894**, 18, 1095-1096.

⁹ M.O.Forster, H.E.Fierz, *J. Chem. Soc., Trans.*, **1907**, 91, 1942-1953.

¹⁰ A.G.Green, F.M.Rowe, *J. Chem. Soc., Trans.*, **1912**, 101, 2443-2452.

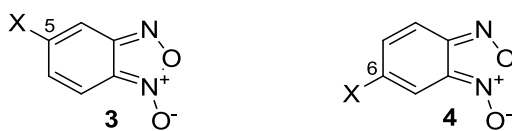


Figure 5. Benzofuroxanes X-substitués visés

Cependant, ils découvrent peu après qu'une même réaction sur les deux précurseurs de **3** et **4**, conduit finalement à la même molécule finale (Figure 6).¹¹

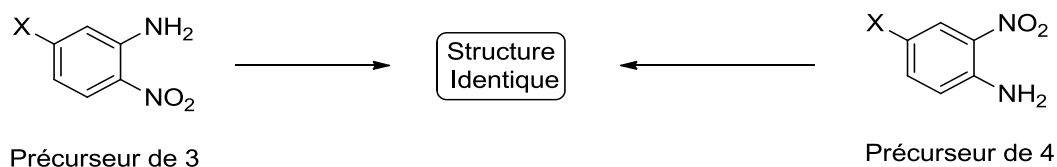


Figure 6. Réaction de deux isomères de Green et Rowe

Ce résultat aussi surprenant qu'inattendu les a amenés à reconsidérer la structure initiale des benzofuroxanes. En effet, ce qui pouvait expliquer ce résultat, est une symétrie du cycle furoxane, relançant jusqu'en 1955 les recherches sur la structure véritable des benzofuroxanes et de nouvelles formes furent proposées (Figure 7).¹²

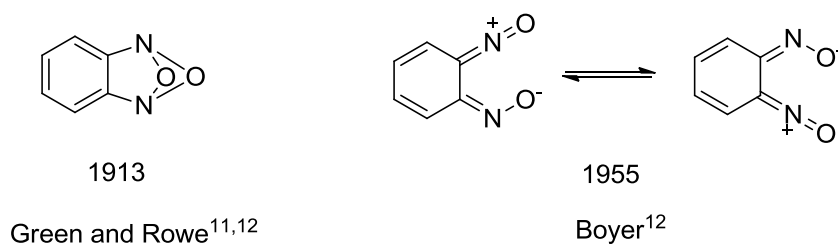
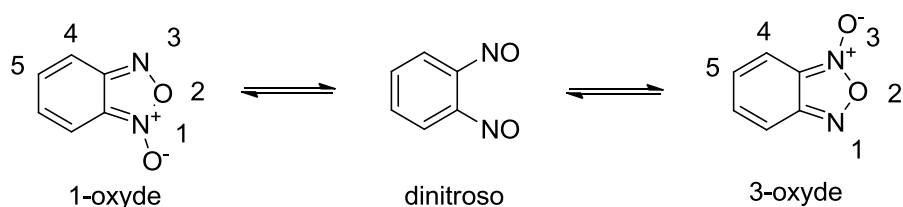


Figure 7. Propositions structurales après l'expérience de Green et Rowe en 1913

Une solution au dilemme symétrique-dissymétrique fut proposée en 1931 par Hammick qui dévoilait un possible réarrangement rapide du benzofuroxane entre deux formes cycliques dissymétriques via une forme ouverte de type dinitroso symétrique (Figure 8).¹³



¹¹ A.G.Green, F.M.Rowe, *J. Chem. Soc., Trans.*, **1913**, 103, 897-901.

¹² A.G.Green, F.M.Rowe, *J. Chem. Soc., Trans.*, **1913**, 103, 2023-2029.

¹³ D.L.Hammick, W.A.M.Edwardes, E.R.Steiner, *J. Chem. Soc.*, **1931**, 3308-3313.

Figure 8. Tautomérie 1-oxyde/3-oxyde du benzofuroxane

Ce postulat a pu être prouvé dans les années 60 grâce à l'arrivée de la spectroscopie RMN qui permet de conclure sur la véritable structure du benzofuroxane et de mettre en évidence l'existence du basculement de la fonction N-oxyde.^{14,15,16}

Cet équilibre est favorisé par la présence d'un groupement électroattracteur en position 5/6 (5-nitrobenzofuroxane **5**), mais énergétiquement défavorable si un groupement électroattracteur est présent en position 4 (Figure 9).¹⁷ Par exemple le 4-nitrobenzofuroxane **6** ne subit pas cet équilibre tautomère et reste figé sous sa seule et unique forme quelque soit la température.^{18,19,20} Un groupement électrodonneur quelque soit sa position favorise toujours l'équilibre tautomère.

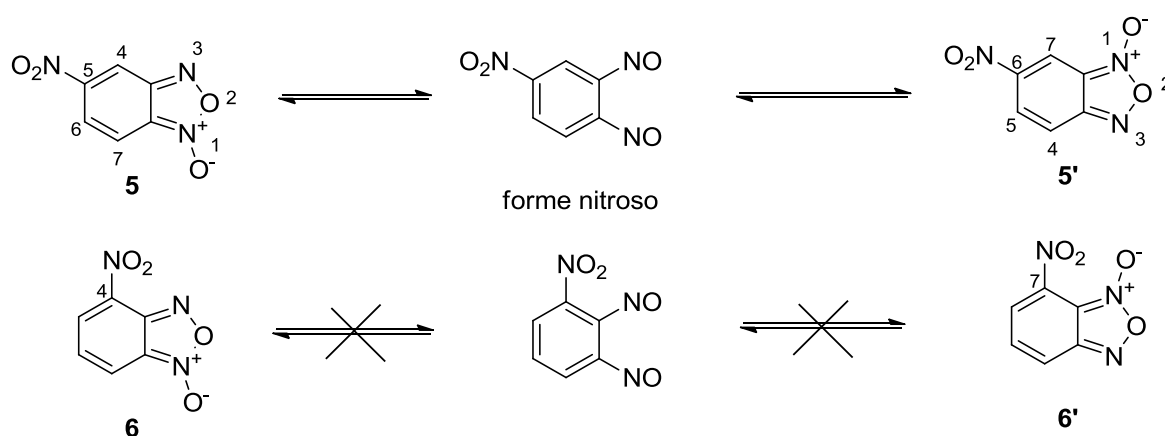


Figure 9. Equilibre tautomère des benzofuroxanes 4- et 5- nitrosubstitués

Certaines équipes ont essayé d'isoler l'intermédiaire de type dinitroso :

En effet, dans la littérature, J. K. Gallos et E. Malamidou-Xenikaki ont obtenu deux composés **9** et **10** dérivant de l'intermédiaire o-dinitroso dans le cas de la réaction entre la

¹⁴ A.J.Boulton, P.B.Ghosh, A.R.Katritzky Ed., Academic Press, Inc., London, **1969**, 29.

¹⁵ A.R.Katritzky, S.Øksne, R.K.Harris, *Chem. Ind.*, **1961**, 41, 990.

¹⁶ G.Englert, *Z. Anal. Chem.*, **1961**, 181, 447

¹⁷ M. Witanowski, L. Stefaniak, S. Biernat, G. A. Webb, *Org. Magn. Reson.*, **1980**, 14, 356-359.

¹⁸, A. J. Boulton; P.B. Gosh Benzofuroxans. *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1969**, 10, 1-41.

¹⁹ A.Gasco, A.J. Boulton, *Adv. Heterocycl. Chem.*, **1981**, 29, 251-340.

²⁰ P.B. Ghosh, M.W. Whitehouse, *J. Med. Chem.*, **1968**, 11, 305-311.

furazano[3,4-b]quinoxaline **7** et le cyclopentadiène. Malheureusement le diadduit **8** résultant est instable et n'a pas pu être isolé (Figure 10).²¹

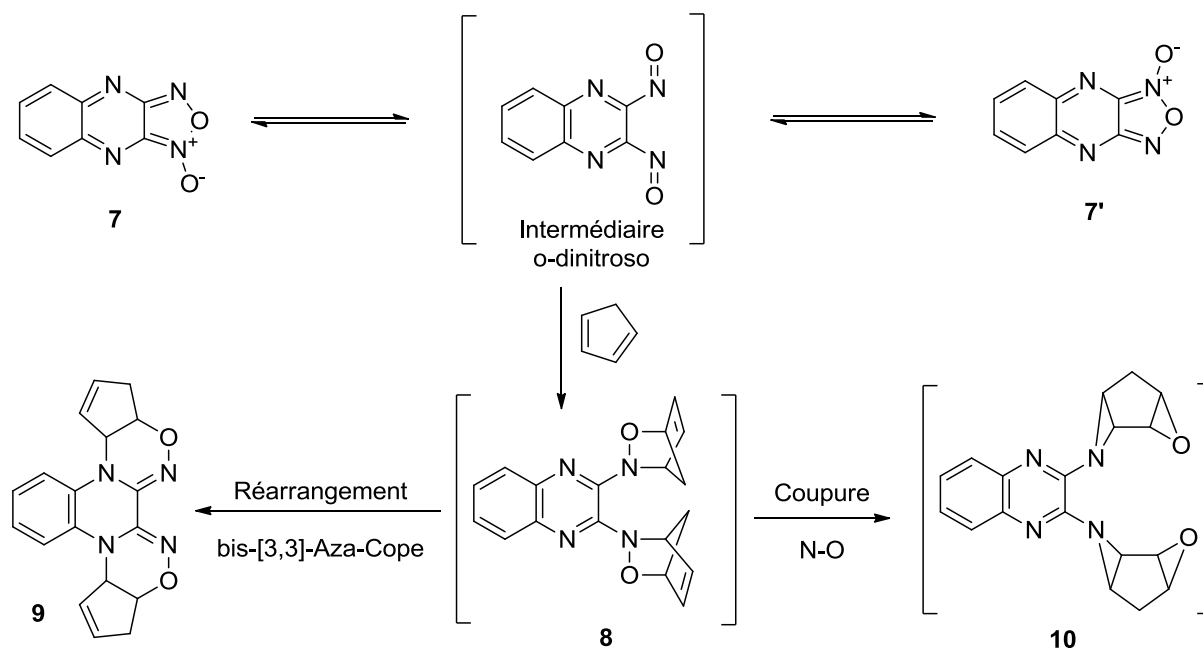


Figure 10. Réactivité d'un intermédiaire o-dinitroso avec le cyclopentadiène

Enfin, notre équipe, en 1999, fut la première à piéger l'intermédiaire o-dinitroso dans l'interconversion 1-oxyde/3-oxyde de ce type de composé par réaction de Diels-Alder entre le cyclohexadiène et le composé **7**.

En effet, le traitement du composé **11** par du cyclohexa-1,3-diène dans le chloroforme conduit aux deux adduits **13** et **14** (Figure 11).

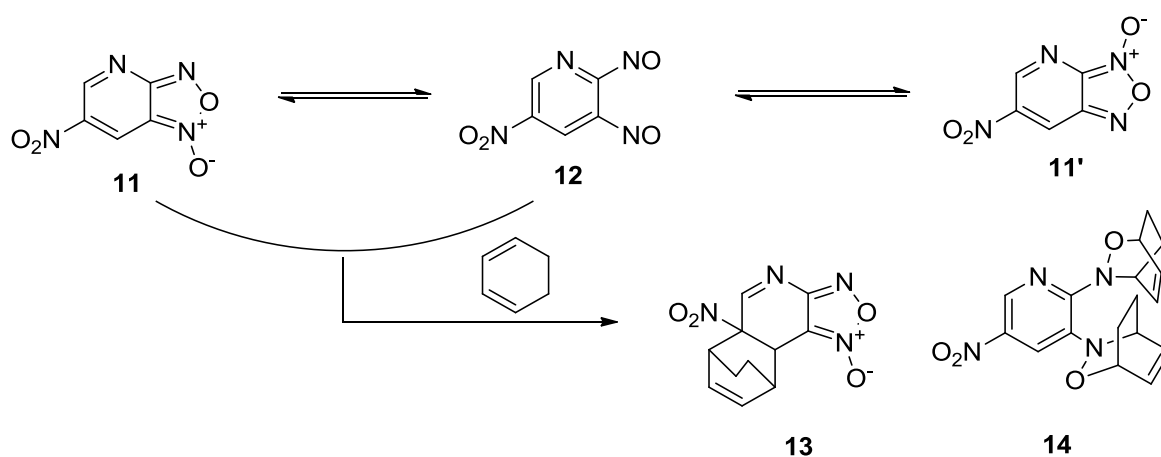


Figure 11. Réaction de Diels-Alder sur le composé **11** et sa forme o-dinitroso **12**

²¹ J. K. Gallos, E. Malamidou-Xenikaki, *Heterocycles*, **1994**, *37*, 193-198

Ces deux produits sont formés par des réactions de Diels-Alder à demande électronique normale, et le diadduit majoritaire **14** est formé à partir des doubles liaisons N=O de l'intermédiaire dinitroso **12** qui jouent le rôle de diénophiles. Une caractérisation de la structure du composé **14** a été effectuée par étude radiocristallographique (Figure 12).²² Cette réactivité avec le cyclohexadiène a été étendue à d'autres benzofuroxanes.²³

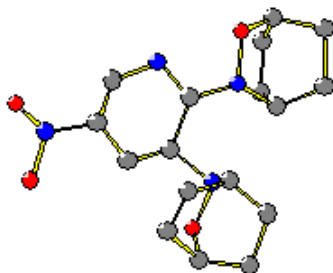


Figure 12. Structure RX du composé **14**

La synthèse de benzofuroxanes se base sur des méthodes datant de la fin du 19^{ème} siècle.²⁴ La formation de benzofuroxanes substitués est obtenue par le chauffage d'ortho-nitrophénylazide et favorisée thermodynamiquement par le dégagement de diazote (Figure 13).

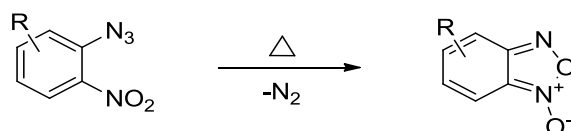
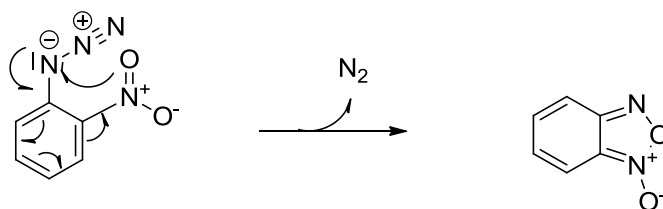


Figure 13. Formation générale d'un benzofuroxane

Le mécanisme de cyclisation passe par une interaction entre un groupement azoture et un groupe nitro positionnés en ortho l'un par rapport à l'autre (Figure 14).



²² M. Sebban, R.Goumont, J.C.Halle, J. Marrot, F.Terrier, *Chem. Commun.*, **1999**, 1009-1010.

²³ M. Sebban, C. Jovene, P. Sepulcri, D. Vichard, F. Terrier, R. Goumont. Donghyun Kim. Ed.; INTECH Publisher, Croatia, **2012**, chapitre 10, 183-206.

²⁴ P. Drost, *Liebigs Ann. Chem.*, **1899**, 307, 49-69.

Figure 14. Mécanisme de la cyclisation d'un benzofuroxane

L'obtention d'un benzofuroxane repose donc sur la formation préalable d'un azoture. La formation de cet azoture peut alors être envisagée à partir de l'aniline correspondante **15** ou à partir d'un nitroaromatique halogéné **16**. L'aniline subira une réaction de diazotation puis un traitement par une solution aqueuse d'azoture de sodium, alors que le composé halogéné peut subir une réaction de substitution nucléophile aromatique par de l'azoture de sodium afin d'accéder directement au composé **17** (Figure 15). C'est par ces méthodes que de nombreux benzofuroxanes substitués par des groupements variés ont été préparés dans le laboratoire.^{23,25}

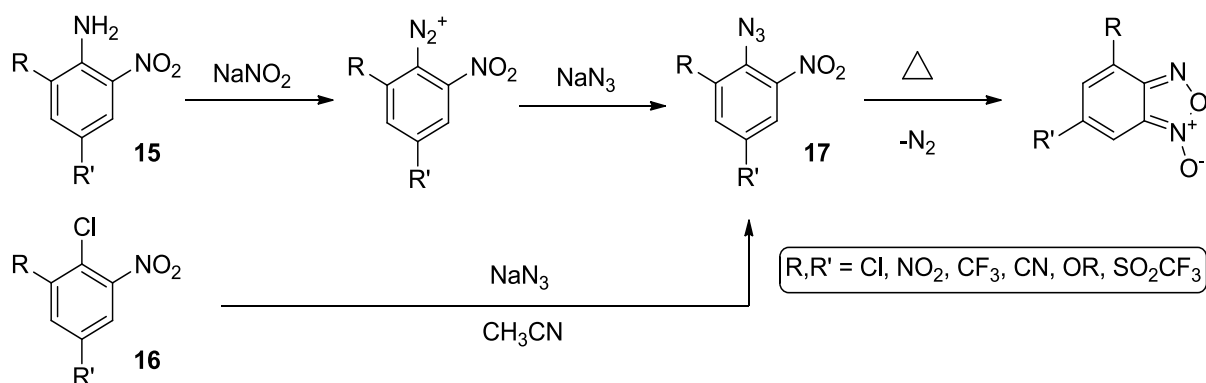


Figure 15. Synthèse de benzofuroxanes à partir d'un aromatique chloré ou d'une aniline

Les conditions expérimentales choisies dépendent de la nature des substituants : dans le cas de groupements électroattracteurs, la réaction de S_NAr de l'atome de chlore pourra s'effectuer dans des conditions douces (2 heures à température ambiante). Une autre possibilité, toujours en partant de l'aniline, est l'utilisation de conditions oxydantes, par exemple avec de l'eau de Javel (NaOCl) en milieu alcoolique et basique (Figure 16).²⁰ Cette dernière méthode est utilisée dans le cas de groupements donneurs.

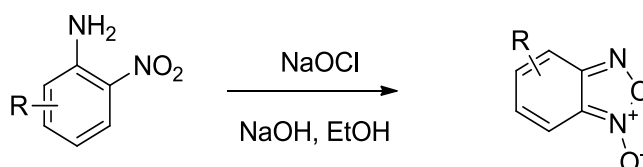


Figure 16. Synthèse de benzofuroxanes en présence d'eau de Javel

²⁵ Thèse Patricia Sepulcri, Université de Versailles Saint-Quentin en Yvelines, 1999.

Il est possible de mettre en évidence un second réarrangement rencontré dans le cas de benzofuroxanes encombrés. Il s'agit du réarrangement de Boulton-Katritzky²⁶ illustré Figure 17 dans le cas de 4-nitrobenzofuroxanes substitués.

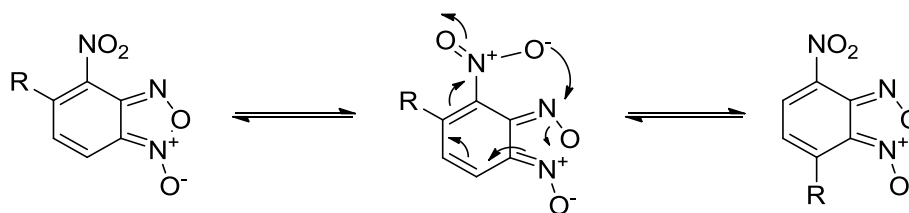


Figure 17. Réarrangement Boulton-Katritzky

Il repose sur l'interaction entre un groupement nitro et le cycle furoxane et il intervient chaque fois que le carbocycle d'un nitrobenzofuroxane est substitué en position 5 ou 7 à proximité d'un autre groupement NO₂. Lorsque le groupement R est très encombrant, l'équilibre peut être totalement déplacé vers l'isomère où les contraintes stériques sont les moins importantes. Par exemple, le cas de la nitration du 5-isopropylbenzofuroxane **18** a été étudié au laboratoire (Figure 18).²⁵

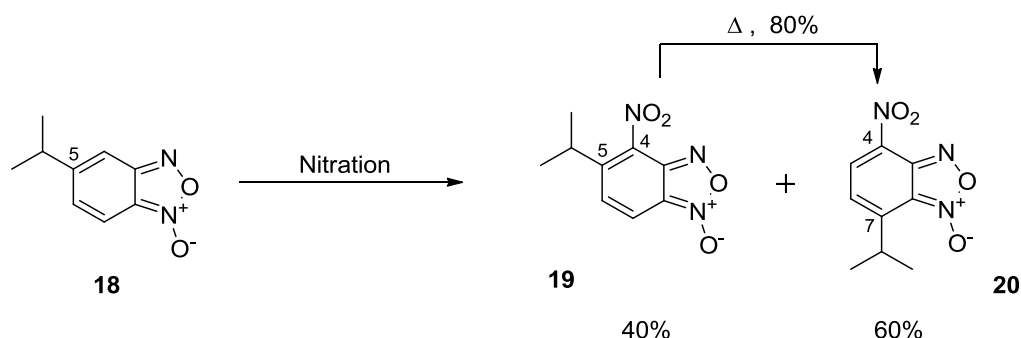


Figure 18. Influence de l'encombrement stérique dans le réarrangement Boulton-Katritzky

Dans ce cas précis, la nitration conduit à la formation des benzofuroxanes **19** et **20** dans les proportions 60/40 en faveur du composé **20**, ce qui montre que la gêne stérique due au groupement isopropyle est moins importante en position 7. De plus, le mélange des deux produits **19** et **20**, porté au reflux de l'acide acétique, permet d'atteindre un équilibre final correspondant à 80% de 7-isopropyl-4-nitrobenzofuroxane **20**.

Après obtention des benzofuroxanes substitués, il est possible dans les cas où il est présent, de supprimer l'équilibre tautomère. Pour cela il suffit de retirer la fonction N-oxyde afin d'obtenir les analogues benzofurazanes. L'utilisation de la triphénylphosphine ou du

²⁶ A.R Katritzky, M.F. Gordeev, *Heterocycles*, **1993**, *35*, 483-518.

triéthylphosphite permet la réaction de désoxygénation par chauffage à reflux dans le toluène ou l'éthanol (Figure 19).²⁷

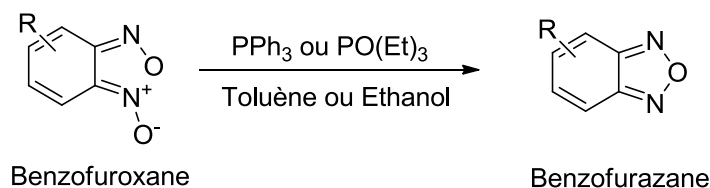


Figure 19. Formation de benzofurazanes substitués

Le passage d'un benzofuroxane à un benzofurazane permet d'une part de supprimer l'équilibre tautomère mais a également pour but d'appauvrir encore plus le composé en électrons. L'étude de cette transformation peut être aisément suivie par RMN et une revue reportant la RMN ¹H et ¹³C de benzofuroxanes et benzofurazanes substitués a été récemment publiée par notre équipe.²³ En effet, si nous prenons l'exemple ci-dessous de la transformation du 4,6-dinitrobenzofuroxane (DNBF) en 4,6-dinitrobenzofurazane (DNBZ), nous pouvons observer quelques changements caractéristiques (Figure 20).

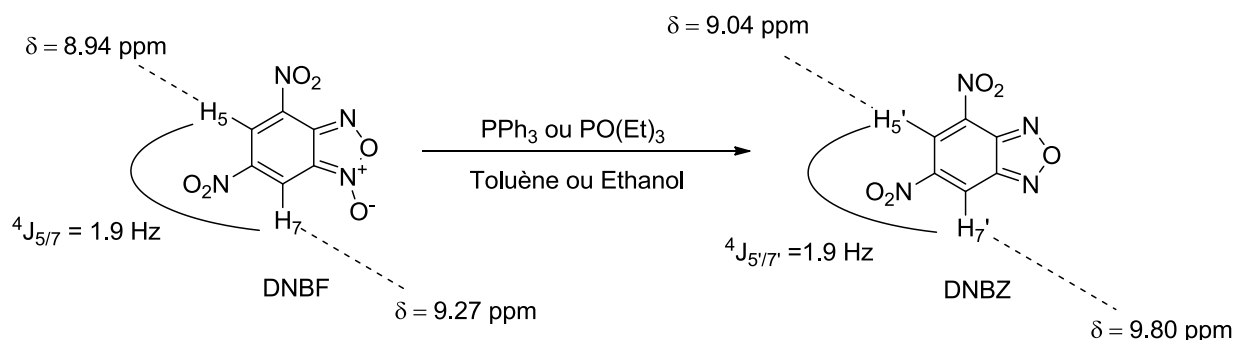


Figure 20. Couplage et déplacement chimique en RMN ¹H dans le DMSO-d₆

En effet, si nous comparons les déplacements chimiques des protons du DNBF avec ceux du DNBZ, nous pouvons noter le déblindage des deux protons H5' et H7' par rapport à H5 et H7, confirmant l'appauvrissement du DNBZ en électrons. Ce caractère n'a pas d'influence sur la valeur du couplage H5/H7 qui reste inchangée. Dans le cas de benzofuroxanes possédant un équilibre tautomère, les signaux larges caractéristiques de celui-ci disparaîtront en faveur de signaux fins et bien résolus. La RMN ¹³C (Tableau 1) permet également de mettre en évidence la désoxygénation du benzofuroxane.

| Composé | C4 | C5 | C6 | C7 | C8 | C9 |
|---------|----|----|----|----|----|----|
|---------|----|----|----|----|----|----|

²⁷ F. Terrier, A. P. Chatrousse, Y. Soudais, M. Hlaibi, *J. Org. Chem.*, **1984**, *49*, 4176-4181

| | | | | | | |
|-------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| <i>DNBF</i> | 136.7 | 126.5 | 144.8 | 120.8 | 116.6 | 145.0 |
| <i>DNBZ</i> | 136.8 | 125.1 | 148.7 | 122.5 | 150.0 | 143.3 |

Tableau 1. Déplacements chimiques en RMN ^{13}C dans le DMSO- d_6

Le point de départ de l'attribution des carbones des composés de type benzofuroxane, est la recherche des carbones C8 et C9 car ils possèdent un déplacement chimique caractéristique presque inchangé quels que soient les substituants sur le carbocycle (Figure 21).

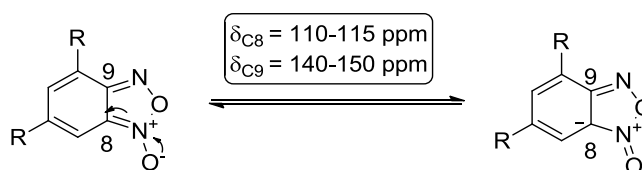


Figure 21. Formes mésomères des benzofuroxanes

En effet, les carbones C8 et C9 possèdent un déplacement chimique très différent ($\Delta\delta = 30$ ppm) qui s'explique par l'effet de la fonction N-oxyde qui blinde le carbone C8 comme présenté dans la figure 21. Ainsi dans le cas du DNBF les carbones C8 et C9 résonnent respectivement à 116.6 et 145.0 ppm. C'est ainsi qu'après réaction de désoxygénation et la disparition de la fonction N-O, le DNBZ possède un C8 dont le déplacement chimique est de l'ordre de 150.0 ppm, plus déblindé que le C9 du DNBF. Bien que la nature des substituants ne se ressente pas sur les carbones C8 et C9, ils influenceront bien sur celui des autres carbones des benzofuroxanes, comme décrit en 2012 par notre équipe.²³

Les benzofuroxanes et benzofurazanes substitués peuvent être de manière simplifiée divisés en deux catégories en fonction des propriétés électroniques de leurs substituants. La nature de R est primordiale pour comprendre les propriétés de cette famille de composés.

III) Propriétés et intérêt biologiques

Les benzofuroxanes ont suscité un intérêt particulier depuis la synthèse du 4,6-dinitrobenzofuroxane en 1899 par Drost⁷. En effet, cette famille d'hétérocycles à 10 électrons π possède une très large gamme d'activités biologiques intéressantes. Ils peuvent être utilisés comme antibactérien, antifongique, antileucémique, acaricide, et possèdent des propriétés immunodépressives.

La première revue sur le sujet fut publiée en 1981 par Ghosh, Ternai, et Whitehouse²⁸ et développait largement les activités biochimiques des benzofuroxanes. Bien plus tard, en 2005, Cercetto et al^{29,30} ont reporté de façon plus générale les propriétés pharmaceutiques des furoxanes et benzofuroxanes. (Figure 22).

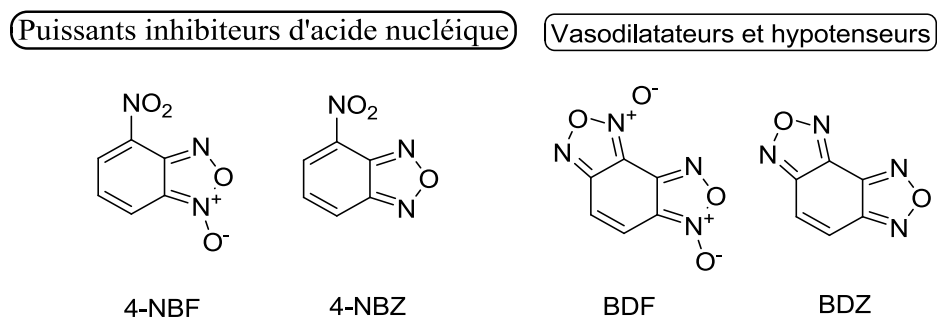


Figure 22. Quelques exemples de benzofuroxanes et benzofurazanes actifs

En effet, le 4-nitrobenzofuroxane (4-NBF) et le 4-nitrobenzofurazane (4-NBZ) s'avèrent être de puissants inhibiteurs d'acide nucléique et de biosynthèse de protéines de nombreux type de cellules animales. La présence d'une fonction polarisée N-O dans les benzodifuroxanes (BDF) est apparue comme étant un facteur déterminant dans la fonction de vasodilatateur, et celui-ci a pu être vérifié par comparaison avec d'autres composés comme par exemple l'analogue benzodifurazane (BDZ) où les deux fonctions N-O ont été supprimées. Finalement, en 2013, notre groupe publia une revue basée spécifiquement sur les propriétés des benzofuroxanes et des molécules dont ils sont les précurseurs (Figure 23) couvrant une période de 45 ans et reportant les nombreuses activités de ces composés, mettant en évidence des applications médicales, en tant que vasodilatateurs, agents mutagènes ou génotoxiques ainsi que bloqueurs des canaux calciques³¹.

²⁸ P.B. Ghosh, B. Ternai, M. Whitehouse, *Med. Res. Rev.* **1981**, *1*, 159-187.

²⁹ H. Cercetto, W. Porcal, *Mini-Rev. Med. Chem.*, **2005**, *5*, 57-71.

³⁰ H. Cercetto, M. Gonzalez, *Top. Heterocycl. Chem.*, **2007**, *10*, 265-308

³¹ C. Jovene, E. Chugunova, R. Goumont, *Mini-Rev. Med. Chem.*, **2013**, *13*, 1089-1136.

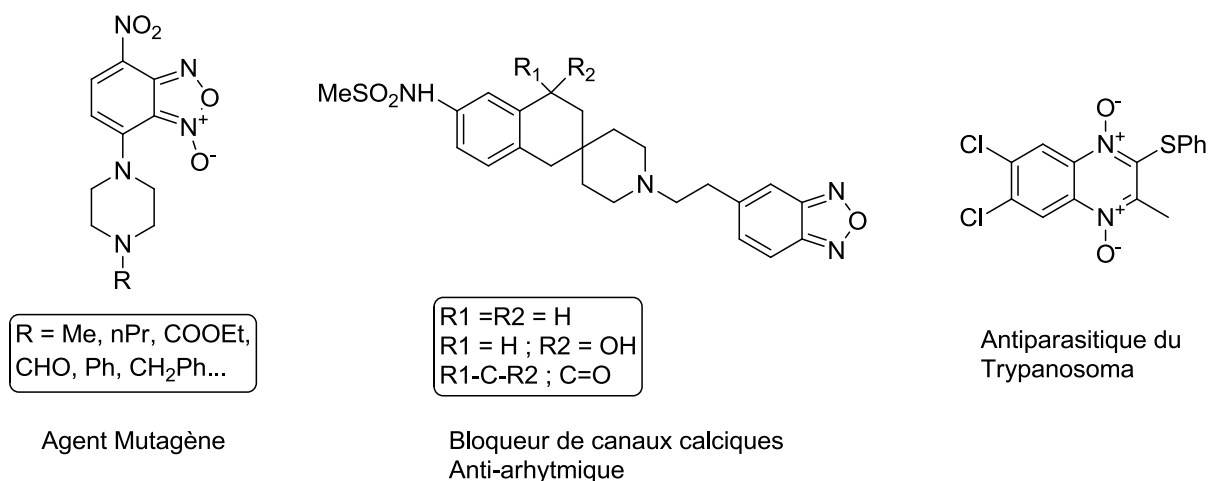


Figure 23. Molécules actives issues des benzofuroxanes et benzofuroxanes

Ces activités sont tout d'abord issues de la structure même du benzofuroxane mais dépendent fortement des substituants présents sur le carbocycle (Figure 24).

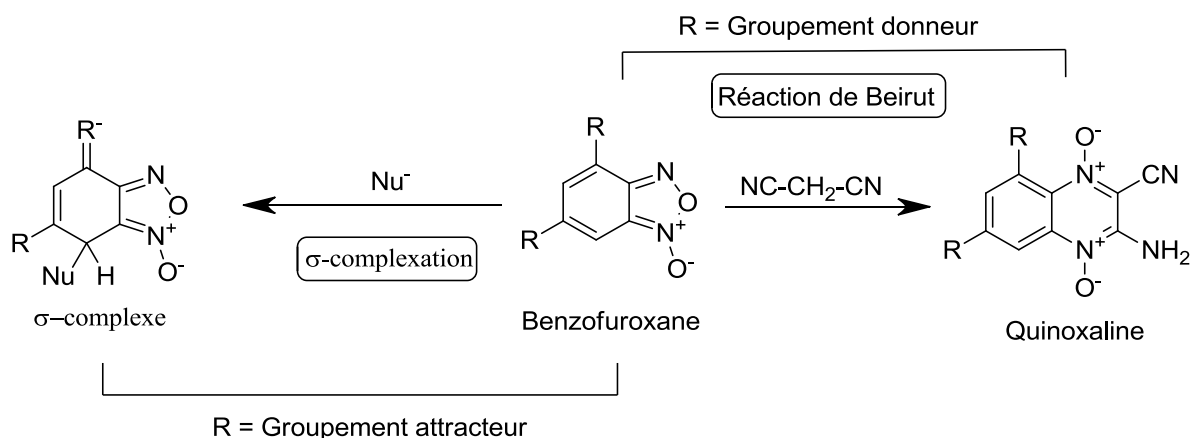


Figure 24. Réactivité du benzofuroxane en fonction des substituants.

En effet, les benzofuroxanes substitués par des groupements électroattracteurs représentent une classe d'hétéroaromatiques déficients en électrons qui possèdent un caractère fortement électrophile. C'est de cette façon que les nitrobenzofuroxanes par exemple peuvent réagir avec des nucléophiles plus ou moins faibles et former des complexes de Meisenheimer (σ -complexes) avec des bases présentes dans les cellules comme les thiols par exemple (Figure 25).

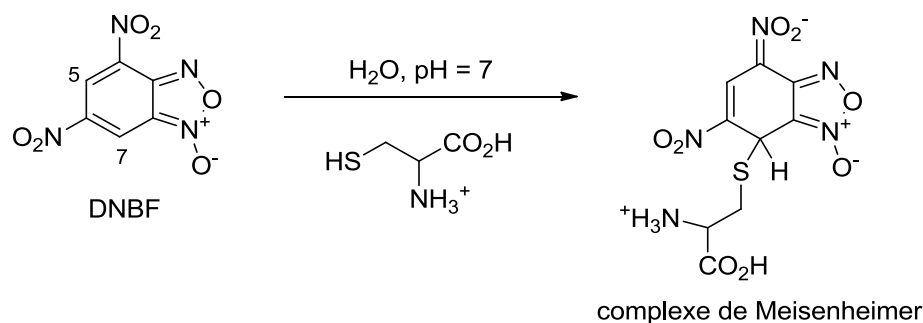


Figure 25. Formation du σ -complexe entre le DNBF et la glycine

Dans cette réaction, le 4,6-dinitrobenzofuroxane (DNBF) est un composé possédant une forte électrophilie exaltée par la présence de ces deux groupements nitro. La glycine sera alors capable de réagir en position 7 du DNBF sur le carbocycle.

Par contre, si les benzofuroxanes sont substitués par des groupements électrodonneurs, cette fois-ci, la réactivité est alors basculée sur le cycle furoxane et ouvre la voie vers la synthèse de molécules biologiquement actives comme les quinoxalines (Figure 24). Cette dernière transformation, appelée « réaction de Beirut » a été décrite par Haddadin et ses collaborateurs (Figure 26).³²

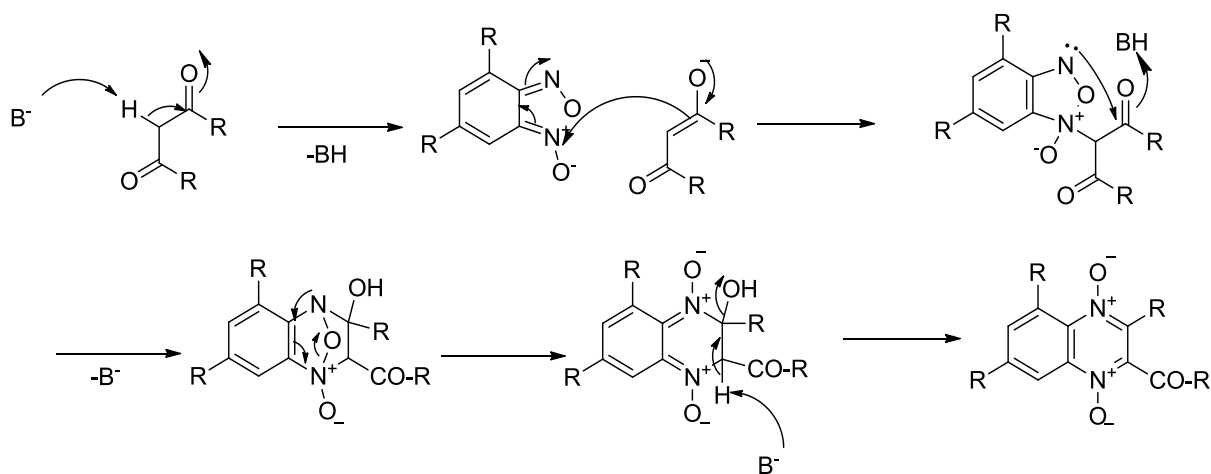


Figure 26. Réaction de Beirut : formation d'une quinoxaline 1,4-dioxyde.

Cette réaction peut être utilisée pour préparer des quinoxalines 1,4-dioxydes, des benzimidazoles et des dérivés de type phénazines (Figure 27), molécules possédant des propriétés biologiques déjà reconnues.³²

³² a) M.J. Haddadin, C.H. Issidorides, *Heterocycles*, **1976**, 4, 767-816. b) M.J. Haddadin, C.H. Issidorides, *J. Org. Chem.*, **1966**, 31, 4067-4068.

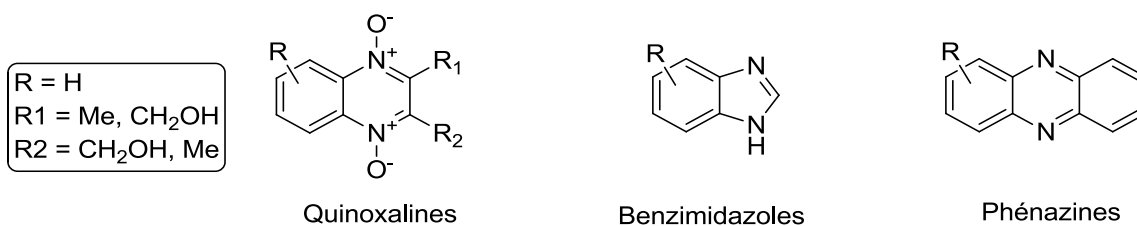


Figure 27. Formation de composés biologiquement actifs.

L'interaction des benzofuroxanes substitués avec des hétérocycles riches en électrons ou des carbanions est l'étape clé de la synthèse de nouveaux composés biologiquement actifs. De nombreuses quinoxalines possèdent des propriétés biologiques, notamment antivirales, anti-inflammatoires, et des propriétés anticancéreuses.³³ Une récente revue de Cerecetto a été consacrée à la chimie et à l'activité biologique de ces hétérocycles.³⁴

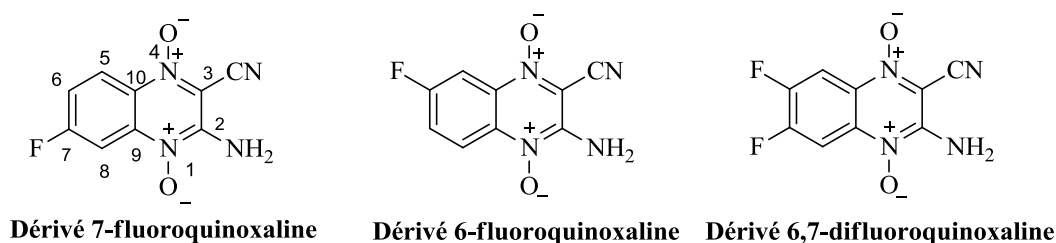


Figure 28. Quinoxalines 1,4-dioxyde fluorées

On peut citer les dérivés 6-fluoro, 7-fluoro et 6,7-difluoro quinoxalines (Figure 28) décrits dans la littérature présentant une activité biologique en tant qu'inhibiteur de croissance de *Trypanosoma Cruzy*, ainsi que des applications contre des maladies parasitaires comme la maladie de Chagas, ou la tuberculose affectant environ 20 millions de personnes dans le monde.³⁵

IV) Propriétés physicochimiques : Vers la superélectrophilie

³³ a) J. B. Laursen, J. Nielsen, *Chem. Rev.*, **2004**, *104*, 1663-1685 b) Y. Deepika, P. Surendra Nath, K. Sachin, S. Shewta, *Int. J. Curr. Pharm. Rev. Res.*, **2011**, *1*, 33-46 c) A. Carta, P. Corona, M. Loriga, *Curr. Med. Chem.*, **2005**, *12*, 2259-2272.

³⁴ a) M. Gonzales, H. Cerecetto, A. Monge, *Top Heterocycl. Chem.*, **2007**, *11*, 179-211 b) M. Gonzales, H. Cerecetto, *Expert Opin. Ther. Patents*, **2012**, *22*, 1289-1302

³⁵ a) J.J. Cazzulo, *Curr. Top. Med. Chem.*, **2002**, *2*, 1261-1271 b) P. Hotez, D.H. Molyneux, A. Fenwick, J. Kumaresan, S.E. Sachs, J.D. Sachs, L.N. Savioli, *Engl. J. Med.*, **2007**, *357*, 1018-1027

Comme nous l'avons mentionné précédemment, les benzofuroxanes substitués par des groupements électroattracteurs se caractérisent initialement par un carbocycle déficient en électrons en raison du caractère fortement électroattracteur du motif furazane et furoxane qui leur est attaché. Cette structure leur confère un fort caractère électrophile, qui peut être exalté par la présence de groupements électroattracteurs sur le carbocycle. Cette propriété est toutefois restée peu exploitée jusqu'à la fin des années 1960 en raison des ambiguïtés persistantes sur la véritable structure des benzofuroxanes et des benzofurazanes.

Ce carbocycle déficient en électrons fait de ces hétéroaromatiques de bons candidats pour des réactions de substitution nucléophile aromatique (S_NAr) et de formation de complexes σ qui sont très présentes et incontournables en synthèse organique.^{36,37} (Figure 29)

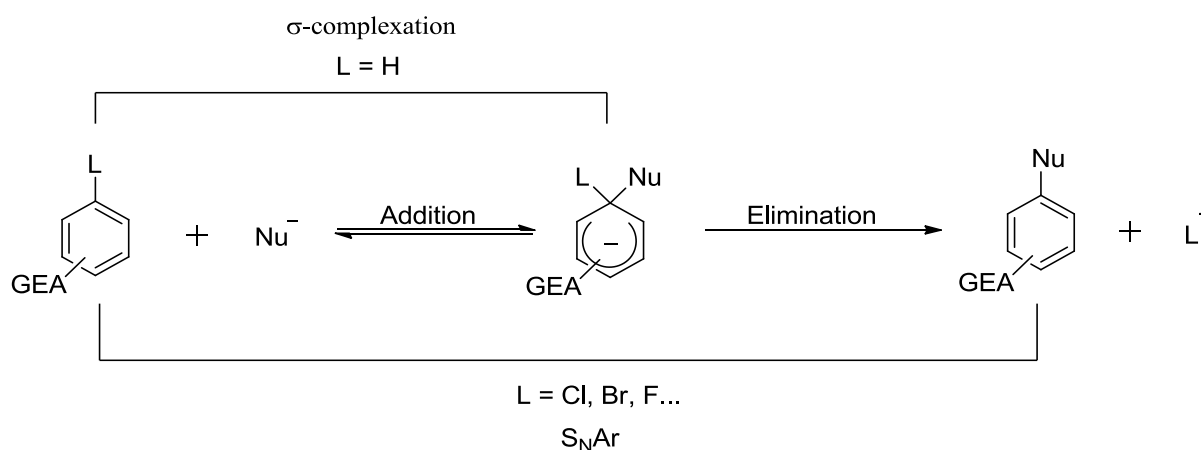


Figure 29. Réaction de complexation et de substitution nucléophile aromatique

Depuis les premiers travaux de Bunnett³⁸ en 1951, la compréhension mécanistique et les applications synthétiques de cette réaction se sont développées et il a été reconnu qu'une activation du cycle aromatique est le premier facteur influençant la formation d'un complexe σ plus ou moins stable qui déterminera la faisabilité d'un procédé de type addition-élimination.^{6,37,39,40,41}

³⁶ J. Miller, *Aromatic Nucleophilic Substitution*, Elsevier, Amsterdam, **1968**.

³⁷ E. Bunce, M. R. Crampton, M. J. Strauss, F. Terrier, *Electron-Deficient Aromatic- and Heteroaromatic-Base Interactions*, Elsevier, Amsterdam, **1984**.

³⁸ J. F. Bunnett, R. E. Zahler, *Chem. Rev.*, **1951**, 49, 273-412.

³⁹ E. Bunce, J. M. Dust, F. Terrier, *Chem. Rev.*, **1995**, 2261-2280.

⁴⁰ M. J. Strauss, *Chem. Rev.*, **1970**, 667-712.

⁴¹ G. A. Artamkina, M. P. Egorov, I. P. Beletskaya, *Chem. Rev.*, **1982**, 427-459.

Différents groupement électroattracteurs (GEA) ont été utilisés (NO_2 , CN , CF_3 , CO_2R , SO_2R , COR , $\text{B}(\text{OR})_3$) pour moduler la déficience en électrons et donc le caractère électrophile du cycle.^{6,37,38-41} Un second facteur important pour la faisabilité de la réaction de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ est la nature du groupe partant. En effet, avec un bon groupe partant ($\text{L} = \text{F}$, Cl , Br , I , OR , $\text{OAr} \dots$) la réaromatisation de l'intermédiaire de type σ -complexe s'effectuera facilement, ce qui ne sera plus le cas si $\text{L} = \text{H}$. L'ion hydruure, en tant que mauvais nucléofuge, bloquera la réaromatisation et conduira à la formation, après la première étape d'addition, de σ -complexes plus ou moins stables en fonction de la nature des groupements électroattracteurs.

Les réactions de substitution nucléophile aromatique sont intimement liées à la σ -complexation.^{42,43,44} Il est apparu concevable d'utiliser une simple addition nucléophile d'eau (Figure 30), via la formation d'un adduit hydroxy pour définir un domaine de réactivité en série aromatique.⁴⁵

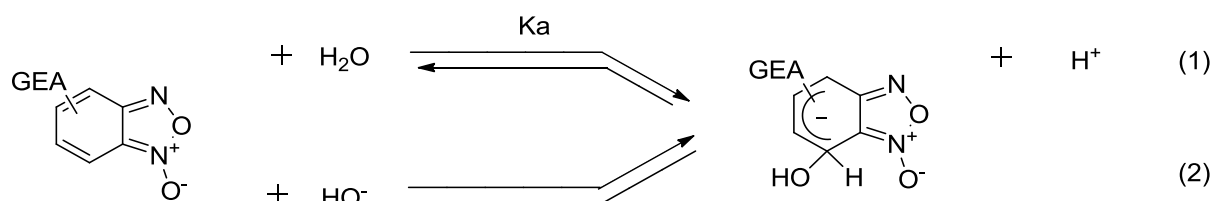


Figure 30. Réactions de σ -complexation avec H_2O et l'ion HO^-

En partant de la réaction avec l'eau comme référence (Equation 1), les valeurs de $\text{pK}_a^{\text{H}_2\text{O}}$ pour la σ -complexation de différents aromatiques activés ainsi que des benzofuroxanes ont pu être déterminées et classées suivant une échelle de pK_a (Figure 31).⁴⁵ Nous pouvons alors observer et comparer les benzofuroxanes avec des électrophiles plus classiques comme le trinitrobenzene.

⁴² F. Terrier, *Chem. Rev.*, **1982**, 82, 77-152.

⁴³ E. Buncel, F. Terrier, *Org. Biomol. Chem.*, **2010**, 8, 2285-2308.

⁴⁴ F. Terrier, J.M. Dust, E. Buncel, *Tetrahedron*, **2012**, 68, 1829-1843.

⁴⁵ S. Kurbatov, S. Lakhdar, R. Goumont, F. Terrier, *Org. Prep. Proced. Int.*, **2012**, 44, 289-339.

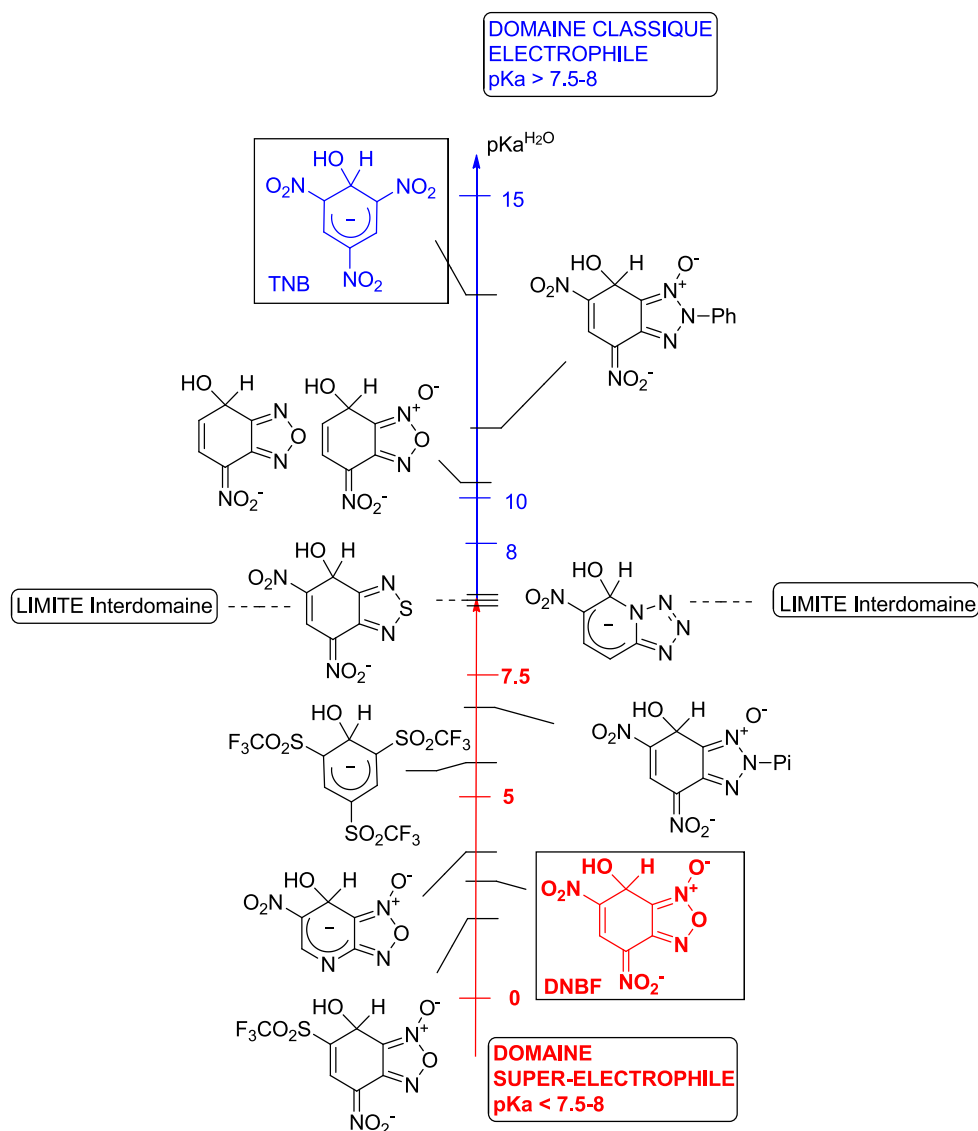
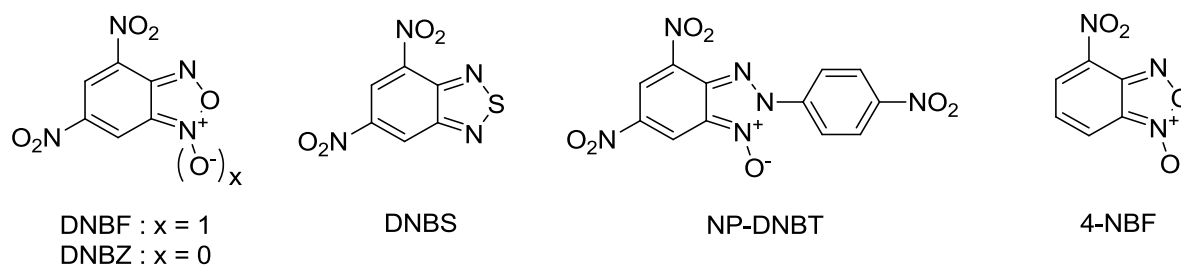


Figure 31. Echelle pKa du domaine électrophile classique à la superélectrophilie

Sur cette échelle, on peut délimiter le domaine classique des électrophiles, avec pour référence en série aromatique, le trinitrobenzène (TNB) encadré bleu, et un domaine bien plus électrophile, qui mettra en avant des composés appelés molécules superélectrophiles et pour lesquelles nous prendrons le dinitrobenzofuroxane (DNBF) encadré rouge, comme référence. On peut également observer une valeur limite d'environ 7,5-8.0 qui va délimiter une séparation des deux domaines.

Cette limite a pu être déterminée à partir d'un suivi RMN de réactions de Diels-Alder entre différents électrophiles et le cyclohexadiène dans l'acétonitrile. Ci-dessous est présenté

un tableau regroupant l'avancement de la réaction en fonction de la valeur de $pK_a^{H_2O}$ des électrophiles.⁴⁶



| Electrophile Engagé | Electrophilie $pK_a^{H_2O}$ | Formation d'un adduit de Diels-Alder (%) | | | | |
|------------------------|--------------------------------|--|-----|-----|-----|---------|
| | | 2h | 8h | 24h | 48h | 7 jours |
| DNBF | 3.75 | 70 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| DNBF | 3.92 | 65 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| DNBS | 7.86 | - | ~3 | - | ~17 | 40 |
| NP-DNBT | 9.00 | - | - | - | - | - |
| 4-NBF | 10.27 | - | - | - | - | - |
| TNB | 13.43 | - | - | - | - | - |

Tableau 2. Limite de réactivité en réaction de Diels-Alder

Après l'étude de ces réactions, les différences de réactivité entre les électrophiles ont révélé que la réactivité péricyclique est intimement liée à la faisabilité de la σ -complexation et donc, reliée par le fait, aux valeurs de $pK_a^{H_2O}$ et aux échelles précédentes. La plupart des superélectrophiles réagissent quantitativement avec le cyclohexadiène avec un temps de cycloaddition d'autant plus rapide que le $pK_a^{H_2O}$ de l'électrophile est faible. Pour les électrophiles qui restent dans le domaine classique, avec un $pK_a^{H_2O} > 8$, ils ne réagiront pas avec le cyclohexadiène. Il est alors ressorti de ces résultats, qu'en général, le $pK_a^{H_2O}$ peut être utilisé pour prédire la formation ou non d'adduits de Diels-Alder et estimer le temps de réaction plus ou moins long de ces hétérocycles avec des diènes de structures variées.^{47,48,49}

⁴⁶ R. Goumont, F. Terrier, D. Vichard, S. Lakhdar, Julian M. Dust, E. Buncel, *Tetrahedron lett*, **2005**, 8363-8367

⁴⁷ E. Buncel, F. Terrier, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 8, 2985-2308.

On peut noter également que le 4,6-dinitrobenzofuroxane (DNBF) a un $pK_a^{H_2O}$ de 3.75 alors que le trinitrobenzène (TNB) possède un $pK_a^{H_2O}$ de 13.43, soit environ 10 unités de différence qui justifie la différence de réactivité. Cette propriété électrophile accrue permet entre autre d'envisager des couplages avec des nucléophiles faibles comme les indoles par exemple (Figure 32).

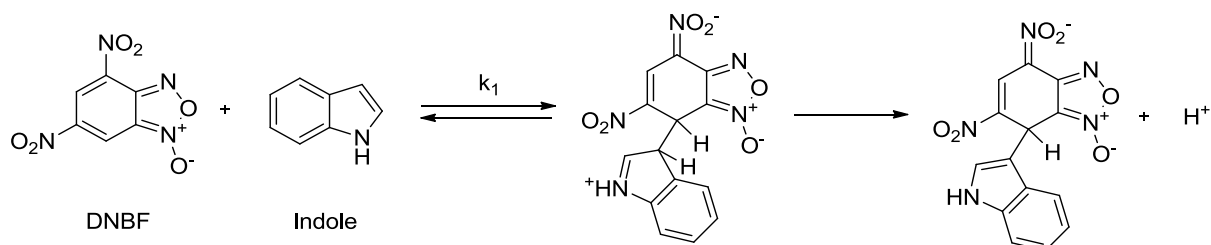


Figure 32. Réactivité du DNBF vis-à-vis de l'indole.

Nous avons pu au laboratoire développer ces couplages benzofuroxane-indole et ainsi utiliser nos benzofuroxanes superélectrophiles comme sonde pour quantifier la nucléophilie de nombreux composés faiblement nucléophiles.^{50,51}

La faisabilité de ces couplages carbone-carbone dépend de l'électrophile utilisé. En pratique, tous les électrophiles, capables de conduire à la formation d'un σ -complexe avec un nucléophile faible tel que l'indole, sont classés dans la catégorie des superélectrophiles définie par $pK_a^{H_2O} \leq 8$. Les électrophiles neutres les plus réactifs, comme le 4-nitrobenzodifuroxane (4-NBDF, $pK_a^{H_2O} = 4.5$) ou le 4,6-dinitrotétrazolopyridine (4,6-DNTP, $pK_a^{H_2O} = 2.2$) sont aussi électrophiles que de puissants électrophiles cationiques connus comme le para-nitrobenzenediazonium **22** ($pK_a^{H_2O} = 2.9$) ou l'ion bis-(4-N-méthyl-N-phénylamino)phényl carbenium **21** ($pK_a^{H_2O} = 5.8$) se rapprochant un peu plus du cation tropylium ($pK_a^{H_2O} = 0.8$) (Figure 33).^{52,53,54}

⁴⁸ a) S. Lakhdar, R. Goumont, T. Boubaker, M. Mokhtari, F. Terrier, *Org. Biomol. Chem.*, **2006**, *4*, 1910-1919. c) S. Lakhdar, R. Goumont, F. Terrier, T. Boubaker, J. M. Dust, E. Buncel, *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5*, 1744-1751.

⁴⁹ B. Cottyn, A. Starosotnikov, D. Vichard, R. Goumont, S. Shevelev, F. Terrier, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 1137-1146.

⁵⁰ a) F. Terrier, S. Lakhdar, T. Boubaker and R. Goumont, *J. Org. Chem.*, **2005**, *70*, 6242-6253. b) L. Forlani, A. Tocke, E. Del Vecchio, S. Lakhdar, R. Goumont, F. Terrier, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 5527-5537

⁵¹ S. Lakhdar, M. Westermaier, F. Terrier, R. Goumont, T. Boubaker, A.R. Ofial, H. Mayr, *J. Org. Chem.*, **2006**, *71*, 9088-9095.

⁵² H. A. Albar, A. S. Shawali, M. A. Abdallah, *Can. J. Chem.*, **1993**, *71*, 2144.

⁵³ L. A. P. Kane-Maguire, E. D. Honig, D. A. Sweigart, *Chem. Rev.*, **1984**, *84*, 525-543.

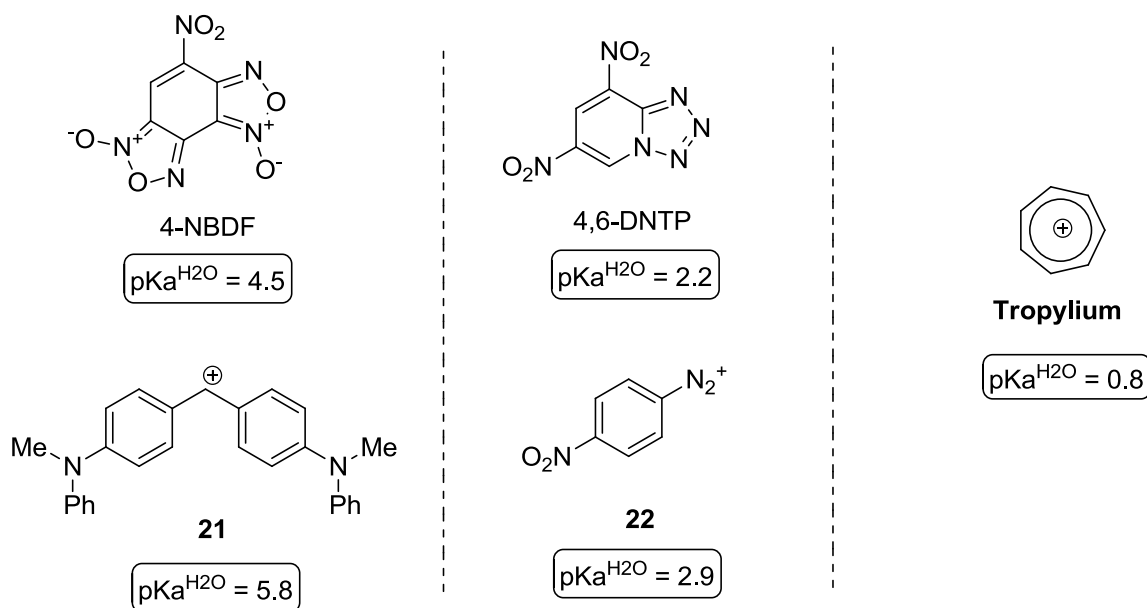


Figure 33. Equivalents électrophiles chargés pour les électrophiles neutres les plus réactifs

Les électrophiles dont le $\text{pK}_a^{\text{H}_2\text{O}} > 8$ ne réagiront pas d'eux-mêmes avec l'eau et nécessiteront l'utilisation de conditions plus dures (ajout de base, augmentation de la température...) afin d'observer l'addition. La détermination du $\text{pK}_a^{\text{H}_2\text{O}}$ est donc un outil intéressant pour la quantification de l'électrophilie et la comparaison de la réactivité des benzofuroxanes par rapport aux électrophiles forts cationiques largement étudiés notamment par H. Mayr et ses collaborateurs.^{55,56,57,58}

Par une étude cinétique de couplage nucléophile-électrophile en utilisant une série de diarylcarbénium et de nucléophiles, l'équipe de Mayr a mis au point un outil indispensable pour la prédiction de la réactivité des hétérocycles. Cette étude a montré que les constantes de vitesse mesurées pour ces réactions d'addition sont parfaitement décrites par une équation à trois paramètres⁵⁴⁻⁵⁷. Dans l'équation (3), la force de l'électrophile est représentée par le paramètre **E** alors que celle du nucléophile est caractérisée par les paramètres **N** et **s_N**.

$$\log k_{(20^\circ\text{C})} = s_N (\text{N} + \text{E}) \quad (3)$$

⁵⁴ L. A. P. Kane-Maguire, C. A. Mansfield, *J. Chem. Soc. Dalton Trans.*, **1976**, 2192-2196.

⁵⁵ H. Mayr, B. Kempf, A. R. Ofial, *Acc. Chem. Res.*, **2003**, *36*, 66-77.

⁵⁶ H. Mayr, T. Bug, M. F. Gotta, N. Hering, B. Irrgang, B. Janker, B. Kempf, R. Loos, A. R. Ofial, G. Remmenikov, H. Schimmel, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 9500-9512.

⁵⁷ T. B. Phan, M. Breugst, H. Mayr, *Angew. Chem.*, **2006**, *118*, 3954-3959.

⁵⁸ H. Mayr, M. Patz, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1994**, *33*, 938-957.

L'équation de Mayr introduit un paramètre s_N ou paramètre de nucléophilie spécifique, qui permet de prendre en compte la nature du site nucléophile mis en jeu. Le paramètre s_N est égal à l'unité pour le 2-méthyl-1-pentène, ($N = 1$, $s_N = 1$) celui-ci étant choisi comme nucléophile de référence. Le paramètre s_N varie dans un intervalle 0,5-1,2 ; les valeurs les plus faibles correspondent à des nucléophiles de type $-n$ (OH^- , RO^- , amines, phosphanes, ylures, amidures, hydrures) et les plus élevées à des nucléophiles de type $-p$ (arènes, alcène). Notons qu'un quatrième paramètre a été considéré par Mayr et *al.*, le paramètre d'électrophilie spécifique s_E que nous ne ferons volontairement pas apparaître dans cette équation car il est toujours égal à un, hormis pour de très rares exceptions.⁵⁹

Sur la base de son équation, Mayr a pu définir en quelques années une échelle de nucléophilie (N) et une échelle d'électrophilie (E), couvrant des domaines de réactivité de plus de 40 unités logarithmiques (Figure 34). On y retrouve encore deux zones distinctes toujours représentatives des électrophiles, avec le trinitrobenzène ($E = -13.19$) et ses dérivés, et les superélectrophiles avec le DNBF ($E = -5.06$) et d'autres puissants électrophiles précédemment présentés en figure 34. On remarquera également la présence d'une valeur limite à $E = -8$ caractéristique du changement de domaine de réactivité entre électrophile et superélectrophile.

⁵⁹ T. B. Phan, M. Breugst, H. Mayr, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2006**, *45*, 3869-3874.

$$E = -0.662 \text{ pK}_a^{\text{H}_2\text{O}} \text{ (or } \text{pK}_{\text{R}^+}) - 3.20 \quad (5)$$

Cette corrélation est reconnue comme étant un outil très utile pour délimiter la réactivité de systèmes tant que l'un des deux paramètres $\text{pK}_a^{\text{H}_2\text{O}}$ ou E est expérimentalement accessible⁶³.

V) Réactivité péricyclique : La réaction de Diels-Alder

Nous avons déjà mis en avant l'un des facteurs majeurs contribuant à la réactivité des benzofuroxanes comme le DNBF et d'autres hétérocycles similaires à 10 électrons π . Le premier facteur était l'accumulation de puissants effets activant exercée par le cycle furoxane à 5 chaînons et les groupements électroattracteurs attachés au cycle carboné. Cela engendre une déficience en électron en C-7 (Figure 35) qui favorisera les attaques nucléophiles en cette position et qui contribuera à une forte stabilisation des complexes σ .

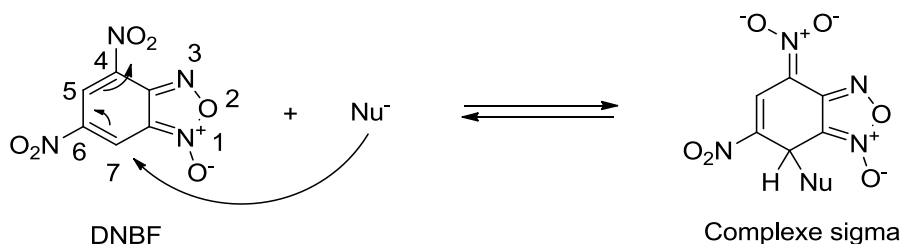


Figure 35. Attaque nucléophile en C-7 du DNBF

Le second facteur de la réactivité des benzofuroxanes est la diminution de l'aromaticité de ces hétéroaromatiques due à la déficience en électrons du carbocycle à 6 chaînons. En effet, bien que les substituants sur l'aromatique sont déterminants pour la réactivité superélectrophile dans la formation de complexes σ , cela entraîne aussi un caractère diénophile des doubles liaisons C4=C5 et C6=C7 du carbocycle. Les benzofuroxanes sont alors susceptibles de réagir dans des réactions de Diels-Alder, selon le partenaire de la réaction, en tant que diène ou diénophile. C'est dans cette optique que l'étude de la réactivité multiple du DNBF dans les réactions de Diels-Alder préalablement reportée par Kresze and Bathelt⁶⁴ en 1973 s'est largement développée.

⁶³ A. R. Ofial, K. Ohkubo, S. Fukuzumi, R. Lucius, H. Mayr. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125, 10906-10912.

⁶⁴ G. Kresze, H. Bathelt, *Tetrahedron*, **1973**, 29, 1043-1045.

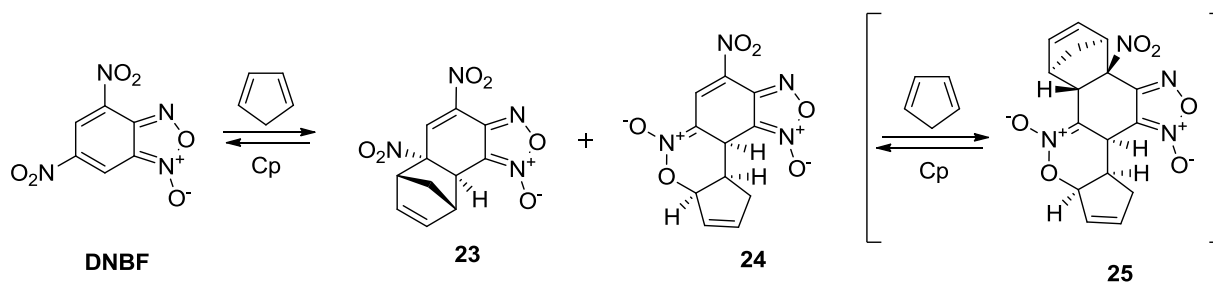


Figure 36. Réactivité du DNBF avec le cyclopentadiène.

Dans la figure ci-dessus, on peut observer que les doubles liaisons activées par les groupements NO_2 du DNBF se comportent comme une nitro-oléfine, pouvant contribuer à une cycloaddition à demande normal (NED) ou inverse (IED).^{65,66} La réaction avec le cyclopentadiène (Cp) conduit initialement à un mélange racémique de deux adduits **23** et **24**. Au vu de la présence du second fragment nitro-oléfinique activé de **24**, celui-ci conduira à la formation d'un diadduit **25** par réaction avec une seconde molécule de cyclopentadiène. Ce dernier composé s'avère être le produit thermodynamiquement le plus stable de toutes les interactions. Ces résultats sont en accord avec les longueurs de liaisons $\text{C4}=\text{C5}$ et $\text{C6}=\text{C7}$ déterminées pour le DNBF par une étude radiocristallographique. Avec une longueur de liaison de 1.370 Å, la liaison $\text{C6}=\text{C7}$ est la plus réactive et permet d'expliquer la formation de monoadduit. On rappelle que dans le cas du 4,6-dinitrobenzofuroxane la longueur de la double liaison $\text{C4}=\text{C5}$ est de 1.400 Å.

La compréhension de la réactivité péricyclique, de toute évidence reliée au $\text{pK}_a^{H_{2O}}$ et donc à la σ -complexation, nous a amenés à nous pencher sur le mécanisme de ces cycloadditions.⁶⁷ C'est ainsi que l'on observe la formation en premier lieu de l'intermédiaire **26** selon le mécanisme suivant (Figure 37).

⁶⁵ P. Sepulcri, J. C. Hallé, R. Goumont, D. Riou, F. Terrier, *J. Org. Chem.* **1998**, *64*, 9254-9257.

⁶⁶ F. Terrier, M. Sebban, R. Goumont, J. C. Hallé, G. Moutiers, I. Cangelosi, E. Buncel, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7391-7398.

⁶⁷ a) S. Lakhdar, F. Terrier, D. Vichard, G. Berionni, N. El Guesmi, R. Goumont, T. Boubaker, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 5681-5690. b) D. V. Steglenko, M. E. Kletsy, S. V. Kurbatov, V. I. Minkin, R. Goumont, F. Terrier, *Russ. Chem. Bull., Int. Ed.*, **2009**, *58*, 1602-1608.

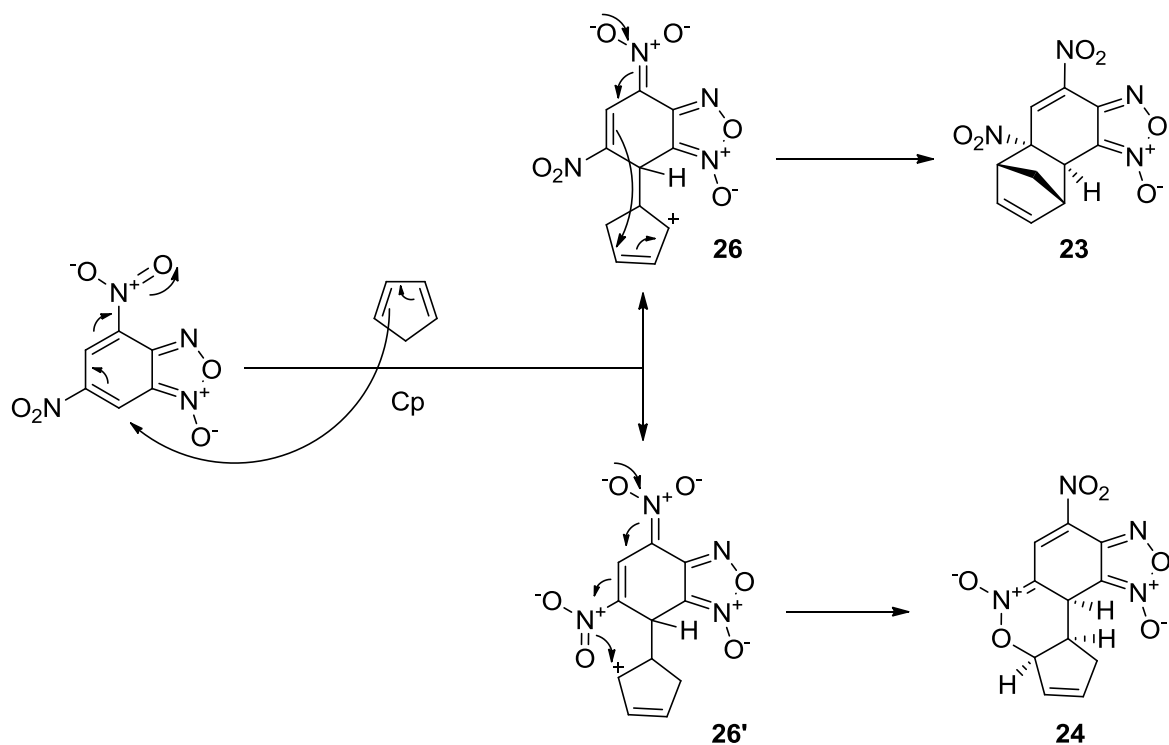


Figure 37. Mécanisme de la cycloaddition conduisant à **23** et **24**

Cette cycloaddition a un caractère polaire fort, impliquant un état de transition zwitterionique, ou de type ionique à deux étapes impliquant la formation initiale d'un σ -complexe intermédiaire d'une certaine stabilité. Pour compléter ces résultats et observations expérimentales, il est important de comprendre le mécanisme de cette cycloaddition par une approche théorique. Cette approche est le concept de l'électrophilie globale (ω) récemment développée sur la base de la DFT (density functional theory).^{68,69,70}

⁶⁸ L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 4417-4423.

⁶⁹ L. R. Domingo, E. Chamorro; P. Perez, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 4615-4624.

⁷⁰ (a) L. R. Domingo, M. J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *J. Phys. Chem. A*. **2002**, 106, 6871-6875. (b) D. V. Steglenko, M. E. Kletsky, S. V. Kurbatov, A. V. Tatarov, V. I. Minkin, R. Goumont, F. Terrier, *J. Phys. Org. Chem.* **2009**, 22, 298-307. (c) L.R. Domingo, M.J. Aurell, M.N. Kneeteman, P.M. Mancini, *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **2008**, 853, 68-76. (d) N. Latelli, S. Zeroual, N. Ouddai, M. Mokhtari, I. Ciofini, *Chem.Phys.Lett.* **2008**, 461, 16-20

VI) Electrophilie : Calculs théoriques et Electrochimie

Il a déjà été montré que certains paramètres de réactivité peuvent être définis par la théorie fonctionnelle de la densité (DFT), très utile pour prédire la faisabilité de réactions diverses entre nucléophiles et électrophiles.^{68-70,71} Cela inclut l'index d'électrophilie globale, ω , introduit par Parr et défini par l'équation (6). Dans cette équation, le potentiel électronique μ et la résistance chimique η d'un substrat sont deux paramètres qui sont évalués en termes d'énergies d'un électron des orbitales frontières (FMO). L'orbitale moléculaire la plus haute occupée (HOMO) et la plus basse vacante (LUMO) à l'état fondamental de la molécule sont définies par les paramètres : $\mu = \frac{1}{2} (\epsilon_H + \epsilon_L)$ et $\eta = (\epsilon_L - \epsilon_H)$. Un autre index utilisé par Domingo^{72,73,74} est appelé le paramètre ΔN_{\max} défini par l'équation 7, qui est une mesure du maximum de charge électronique qu'un électrophile peut accepter. Enfin, un autre terme intéressant est celui de l'électrophilie locale, ω_k , décrit dans l'équation 8 où f_k^+ est la fonction de Fukui pour une attaque nucléophile.⁶⁸⁻⁷¹ Pour une molécule électrophile donnée, le centre réactif sera normalement l'atome présentant la plus forte électrophilie locale.

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (6) \qquad \Delta N_{\max} = -\frac{\mu}{\eta} \quad (7) \qquad \omega_k = \omega f_k^+ \quad (8)$$

Des recherches récentes se sont servies des valeurs de ω et du ΔN_{\max} pour classer des diènes et des diénophiles sur une échelle d'électrophilie.^{68-71,75,76} Conformément au modèle, le caractère polaire d'une interaction Diels-Alder peut être évalué par la différence $\Delta\omega$ des électrophilites globales des deux réactifs et du ΔN_{\max} du système. Une réaction mettant en jeu un diène et un diénophile provenant des extrémités de l'échelle de ω aura un très fort caractère polaire. A l'inverse, une réaction mettant en jeu des réactifs possédant un faible $\Delta\omega$ aura cette fois-ci un caractère non-polaire. C'est ainsi que les résultats de calculs théoriques

⁷¹ (a) P. Arroyo, M. T. Picher, L. R. Domingo, *J. Mol. Struct. THEOCHEM*, **2004**, 709, 45-52. (b) P. Arroyo, M. T. Picher, L. R. Domingo, F. Terrier, *Tetrahedron*, **2005**, 61, 7359-7365.

⁷² R.G. Parr, L. von Szentpaly, S. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 1922-1924.

⁷³ R.G. Parr, W. Yang, Oxford University Press, New York, **1989**.

⁷⁴ R.G. Parr, R.G. Pearson, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7512-7516.

⁷⁵ L.R. Domingo, M.J. Aurell, P. Perez, R. Contreras, *Tetrahedron*, **2003**, 59, 3117-3125.

⁷⁶ S. Lakhdar, R. Goumont, G. Berionni, T. Boubaker, S.V. Kurbatov, F. Terrier, *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 8317-8324.

sur le DNBF par exemple décrit en 2004 par Domingo⁷⁷ explique plus clairement la réactivité de celui-ci avec le cyclopentadiène (Figure 38).

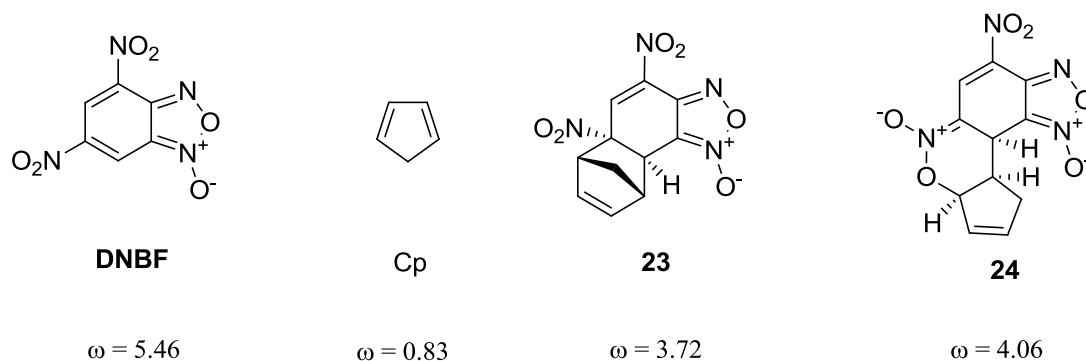


Figure 38. Electrophilie globale du DNBF et des adduits du cyclopentadiène

En effet, la différence $\Delta\omega$ très élevée entre le DNBF et le cyclopentadiène (4.63 eV) montre clairement que la cycloaddition possèdera un caractère fortement polaire passant dans ce cas précis par un intermédiaire de type zwitterionique. On notera que les valeurs de ω des composés **23** et de **24** issus d'une première réaction avec le cyclopentadiène justifie la réactivité plus importante de l'adduit **24** pour une seconde réaction sur son deuxième fragment nitro-oléfinique pour la formation du diadduit **25**. (cf Figure 36).

L'électrophilie globale ω permet de quantifier l'électrophilie d'un composé en se basant sur sa densité électronique. Ce n'est pas le seul outil permettant de déterminer la force d'un bon électrophile. En effet, un électrophile est aussi un composé capable de capter facilement et rapidement un électron. C'est en se basant sur cette définition que l'étude de l'électrophilie de nos benzofuroxanes par des procédés électrochimiques, a pu être développée par notre équipe en collaboration avec le groupe d'électrochimie de l'institut. Il s'agit d'obtenir le potentiel de réduction de composés permettant de quantifier une fois encore leurs capacités à accepter les électrons, et donc leurs électrophilie par voie électrochimique (Figure 39).⁷⁸

⁷⁷ P. Arroyo, M. T. Picher, L. R. Domingo, *J. Mol. Struct.*, **2004**, 709, 45-52

⁷⁸ G. Berionni, A.-M. Gonçalves, C. Mathieu, T. Devic, A. Etcheberry, R. Goumont, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2011**, 13, 2857-2869

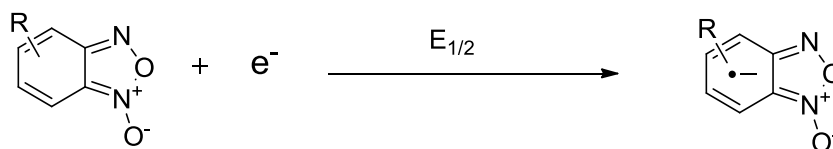


Figure 39. Réduction d'un benzofuroxane

Le principe est de soumettre la molécule en solution à un potentiel contrôlé, plus ou moins important afin de déterminer à partir de quelle valeur l'électron est capté. Le processus de réduction est mis en évidence sous la forme de voltammogrammes (Figure 40).

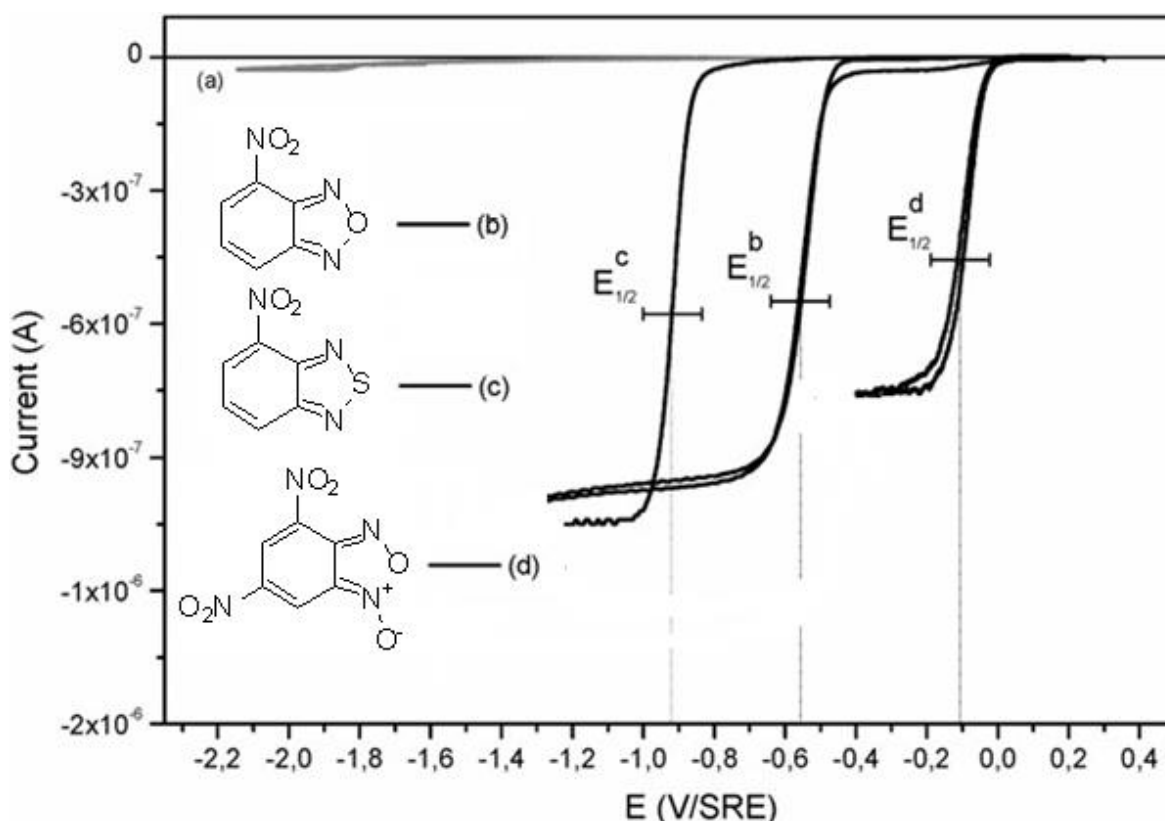


Figure 40. Voltammogrammes de différents électrophiles

On peut observer ci-dessus quatre expériences : le blanc (a), ainsi que la réduction de trois composés notés b, c et d. Plus le transfert de charge a lieu rapidement, c'est-à-dire que le potentiel imposé est faible (vers le positif) plus le composé accepte facilement un électron donc plus il est électrophile. Dans cet exemple, le composé le plus électrophile sera donc le composé d, puis b, et enfin c. Nous avons pu appliquer cette méthode pour déterminer un bon nombre de potentiels de réduction de différents électrophiles dont quelques exemples sont représentés dans le tableau suivant.

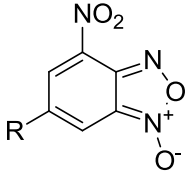
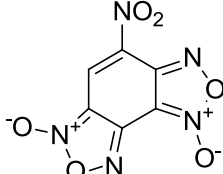
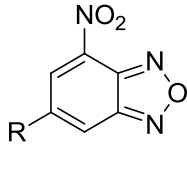
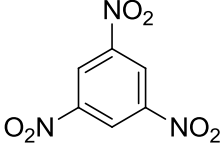
| | | Composé | $E_{1/2}$ (Volt) |
|---|---|--|------------------|
|  R=H : 4-NBF R= NO ₂ : DNBF |  (NBDF) | <i>Trinitrobenzène (TNB)</i> | -0.65 |
| | | <i>4-nitrobenzofurazane (4-NBZ)</i> | -0.56 |
|  R=H : 4-NBZ R= NO ₂ : DNBZ |  (TNB) | <i>4-nitrobenzofuroxane (4-NBF)</i> | -0.42 |
| | | <i>4-nitrobenzodifuroxane (4-NBDF)</i> | -0.22 |
| | | <i>4,6-dinitrobenzofurazane (DNBZ)</i> | -0.14 |
| | | <i>4,6-dinitrobenzofuroxane (DNBF)</i> | -0.09 |

Tableau 3. Valeurs de $E_{1/2}$ de différents électrophiles

Nous pouvons constater que les résultats restent en accord avec ceux précédemment observés. On distingue une nette différence entre le trinitrobenzène et le DNBF. Encore une fois le DNBF qui s'avère être plus facilement réductible, apparaît comme le plus électrophile.

VII) Plan des travaux : Une étude Synthèse et Réactivité d'électrophiles

Nous avons pu voir dans cette introduction que les benzofuroxanes substitués par des groupements électroattracteurs sont des électrophiles neutres très puissants qui sont classés dans la catégorie de molécules super électrophiles et capables de réagir avec des nucléophiles faibles. Les benzofuroxanes possèdent également de nombreuses activités biologiques, qui ont été décrites dans des revues tout au long de ces 60 dernières années. Mes travaux s'orientent vers un type de benzofuroxane en particulier, il s'agit de benzofuroxanes fluorés. En effet, la compréhension et l'étude de l'influence de l'atome de fluor sur la réactivité de ces composés s'avère être déterminante pour l'utilisation et le développement de nouvelles structures biologiquement actives. En plus de l'activité déjà reconnue des benzofuroxanes, l'apport d'atomes de fluor permettrait non seulement d'augmenter l'intérêt biologique de ces molécules, mais également d'envisager la formation de nouvelles quinoxalines fluorées qui restent peu nombreuses dans la littérature.

Dans un premier chapitre, nous étudierons les benzofuroxanes fluorés suivant plusieurs objectifs :

Mon premier objectif sera la synthèse de benzofuroxanes fluorés. On distinguera deux types de cibles fluorées :

- Nous nous intéresserons tout d'abord aux composés possédant à la fois un groupement nitro et un atome de fluor sur les positions 4 et 6, nous permettant d'étudier l'influence de cet halogène sur la réactivité des benzofuroxanes et de comparer ces composés avec le DNBF.
- Nous étudierons ensuite des composés polyfluorés (2 à 3 fluors) en vue d'observer leur réactivité et ensuite l'accès possible à des molécules biologiquement actives comme les quinoxalines (Figure 41).

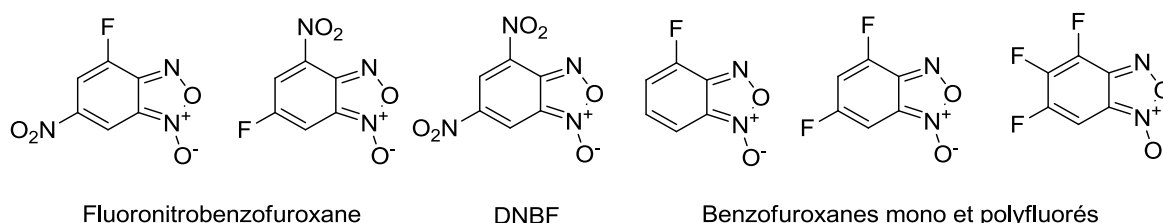


Figure 41. Cibles fluorées

La synthèse des premières cibles, les benzofuroxanes monofluorés, peut s'avérer assez complexe. En effet, afin d'atteindre les benzofuroxanes, le précurseur le plus utilisé actuellement est un composé chloré subissant une S_NAr par un azoture. La présence de fluor entrainera une compétition possible avec l'atome de chlore dans cette réaction de S_NAr . De plus, les précurseurs chlorés ne sont pas tous commerciaux et sont difficiles à préparer. Une grande partie de mon travail sera donc tout d'abord de développer la synthèse de benzofuroxanes mono-fluorés à partir de molécules de départ ne possédant pas de chlore et plus simple d'accès, comme des phénols, des anisoles ou des anilines.

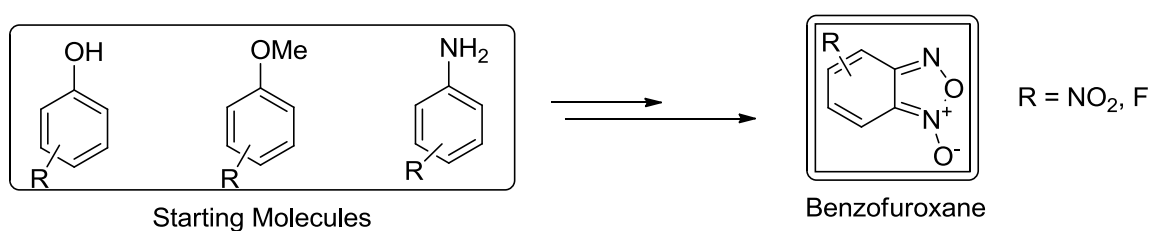


Figure 42. Synthèse de fluorobenzofuroxanes à partir de phénols, anisoles, anilines

Nous développerons chacune de ces voies de synthèses l'une après l'autre, en mettant en évidence les atouts et les difficultés rencontrés afin d'accéder à des benzofuroxanes monofluorés en peu d'étapes et avec de bons rendements. Nous verrons enfin comment ces résultats intéressants nous ont encouragés à étudier la synthèse des benzofuroxanes polyfluorés et en particulier le 4,6-difluorobenzofuroxane (DFBF).

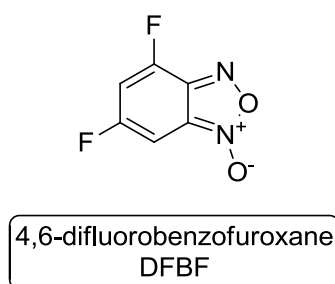


Figure 43. Benzofuroxane difluoré ciblé

Nous revisiterons en détail la seule synthèse de ce composé décrite à l'heure actuelle dans la littérature et les raisons qui nous ont poussés à rechercher de nouvelles voies d'accès à ce benzofuroxane difluoré. Nous exploiterons tout particulièrement les découvertes inattendues qui émaneront de ces voies d'accès et la structure des molécules originales formées au cours de ces recherches. Afin d'étudier la structure du 4,6-difluorobenzofuroxane,

nous nous pencherons sur la caractérisation par RMN à une et deux dimensions de ce composé à différentes températures.

Mon second objectif sera l'étude de la réactivité des benzofuroxanes et de leurs dérivés benzofurazanes en tant qu'électrophiles, par des réactions de Diels-Alder avec différents diènes, et nous étudierons également la possibilité de substituer les atomes de fluor par différents nucléophiles.

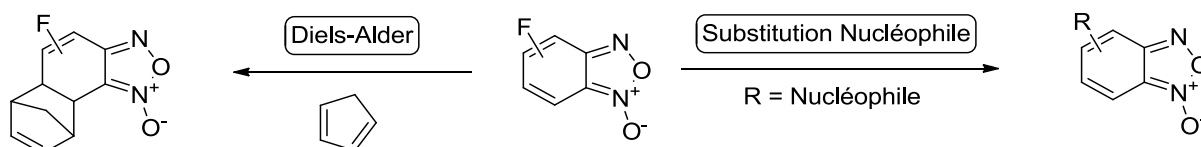


Figure 44. Réactivité de fluorobenzofuroxanes vis-à-vis de diènes et de nucléophiles

Nous pourrions aussi quantifier leur électrophilie par différents outils tels que les calculs théoriques et la détermination des potentiels $E_{1/2}$ par voie électrochimique.

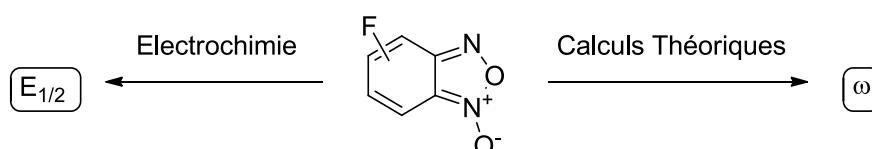


Figure 45. Détermination de paramètres électrochimique et théorique

Enfin, nous étudierons le benzofuroxane difluoré en tant qu'électrophile dans des réactions de Diels-Alder et de substitutions nucléophiles et nous l'utiliserons également comme précurseur de quinoxalines fluorées.

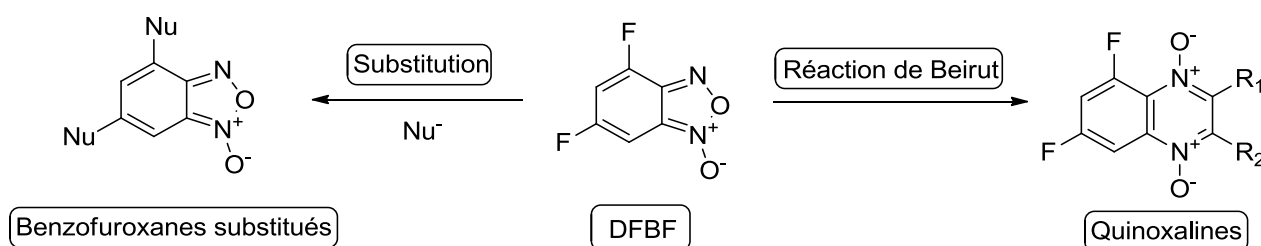


Figure 46. Réactivité du DFBF

En effet, en nous basant sur la littérature nous présenterons les conditions opératoires qui nous ont permis de préparer et d'étudier la formation de nouvelles quinoxalines fluorées.

Nous comparerons enfin la réactivité de ce difluorobenzofuroxane avec les nitrobenzofuroxanes mono-fluorés de la partie précédente et le DNBF. Nous nous baserons aussi sur les données électrochimiques et théoriques représentatives de son électrophilie.

Finalement, pour terminer ce premier chapitre, nous présenterons les premiers résultats concernant la synthèse et de l'étude de la réactivité de polycycles furoxanes appelés benzodifuroxanes (Figure 47).

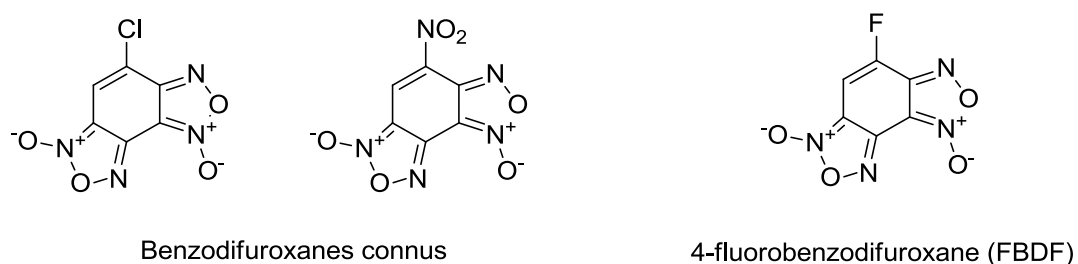


Figure 47. Exemples de benzodifuroxanes

Après une présentation de cette famille d'hétérocycles et de leurs structures, nous verrons combien la synthèse de ce type de composés comportant deux cycles furoxanes est un défi loin d'être aisé, et nous essaierons entre autre, d'accéder à un nouveau composé fluoré, le 4-fluorobenzodifuroxane, analogue du 4-chlorobenzodifuroxane déjà connu dans la littérature.

Pour conclure, nous résumerons les résultats obtenus ainsi que les perspectives, et nous montrerons ce que ces travaux ont pu apporter à la thématique.

Après l'étude des électrophiles de types benzofuroxanes, nous avons choisi dans un second temps de nous intéresser à des couplages entre électrophiles et nucléophiles. En effet, les benzofuroxanes sont des électrophiles puissants capable de réagir avec des nucléophiles faibles tels que les indoles. Nous avons choisi ce nucléophile car la réactivité de ces indoles vis-à-vis d'électrophiles a été largement étudiée par notre équipe, qui les a couplés avec des benzofuroxanes substitués. Ils sont donc des candidats idéaux pour étudier et développer des couplages Carbone-Carbone avec d'autres électrophiles, non plus neutres tels que les benzofuroxanes, mais cationiques comme le cation tropylium.

Le positionnement du cation tropylium sur l'échelle de Mayr ($E = -3,73$) avec une valeur de E plus élevée mais relativement proche de celles mesurées pour nos électrophiles, nous incite à l'utiliser comme partenaire dans des couplages carbone-carbone pour accéder à une nouvelle génération de composés de structures originales. Nous pourrions ainsi étudier ces structures en tant que molécules « push-pull » à fort transfert de charge intramoléculaire.

C'est pourquoi dans un second chapitre, il sera présenté les premiers résultats du couplage nucléophile-électrophile entre des indoles substitués et le tropylium, de la mise au point des conditions expérimentales (choix de la base, du solvant...) à l'étude et à la

caractérisation des molécules obtenues en passant par la régiosélectivité de la réaction. En effet, la réactivité nucléophile d'un indole s'effectue le plus couramment en position 1 et 3, mais nous verrons comment la réactivité de l'indole peut être orientée vers d'autres sites en fonction de la structure de celui-ci.

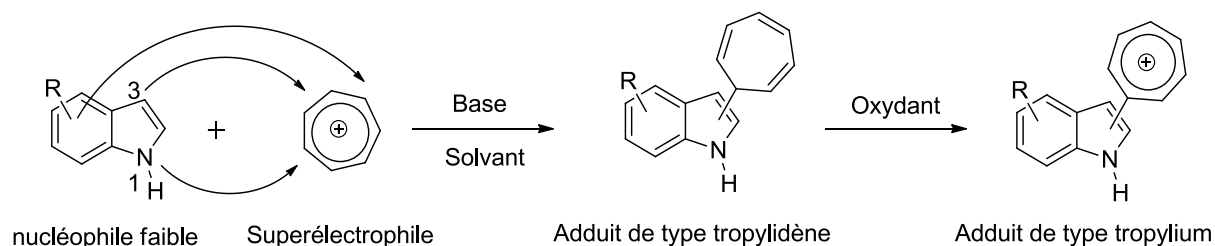


Figure 48. Couplage Tropylium-indole en deux étapes

Les adduits obtenus sous la forme de tropyliidènes seront ensuite oxydés afin d'accéder à de nouveaux tropyliums substitués. Nous verrons ensuite comment optimiser les rendements de cette réaction en développant une réaction « monotope » permettant d'éviter une étape de purification problématique.

Enfin, nous verrons comment il est possible d'étendre cette méthode à d'autres composés aromatiques comme le triméthoxybenzène ou l'acide N,N-diméthylaminocinnamique.

CHAPITRE I : Benzofuroxanes et benzofurazanes fluorés de la synthèse à la réactivité

PREMIERE PARTIE :

Synthèse de benzofuroxanes fluorés à partir de
substrats variés

I) SYNTHÈSE DE FLUORO-NITROBENZOFUROXANES

1) *Etat de l'art*

En introduction, la structure générale d'un benzofuroxane a été présentée, et nous avons précisé que des travaux du laboratoire ont permis l'obtention d'une série de benzofuroxanes diversement substitués (Figure 49).

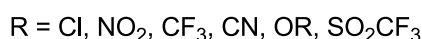
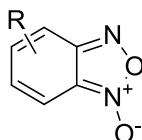
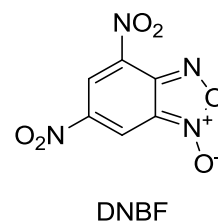
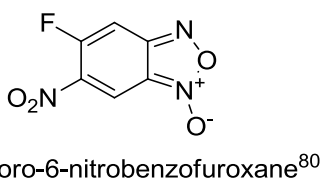
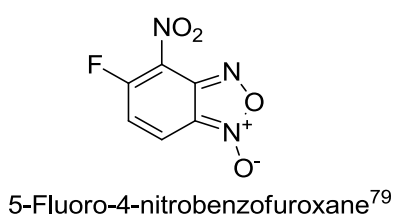


Figure 49. Benzofuroxanes diversement substitués

L'étude de l'influence des substituants sur l'équilibre tautomère et la réactivité, qu'ils soient électroattracteurs ou électrodonneurs a pu également être développée²⁵. Cependant, les benzofuroxanes possédant des atomes de fluor n'ont encore été que très peu étudiés, ainsi, nous avons décidé de les synthétiser et d'étudier leur réactivité. De plus, l'atome de fluor est l'atome le plus électro-négatif de la classification périodique et possède un effet inductif attracteur mais également un effet mésomère donneur. Il est donc tout à fait intéressant d'étudier son influence sur des composés électrophiles tels que les benzofuroxanes. Dans un premier temps, nous étudierons des benzofuroxanes fluorés possédant un groupement nitro, pour rester proche du 4,6-dinitrobenzofuroxane (DNBF). L'étude des fluoronitrobenzofuroxanes permettra d'une part d'observer l'influence d'un atome de fluor sur la réactivité des benzofuroxanes, mais également de pouvoir faire une comparaison directe avec le DNBF.

Dans la littérature, on ne trouve que deux benzofuroxanes possédant un groupement nitro et un atome de fluor^{79,80} (Figure 50).



⁷⁹ P. B. Ghosh, B. Ternai, M. Whitehouse, *J. Med. Chem.*, **1972**, *15*, 255-260

⁸⁰ N. Okiyama, S. Uchiyama, K. Imai, T. Santa, *Heterocycles*, **2002**, *58*, 165-173

Figure 50. Fluoronitrobenzofuroxanes de la littérature

Ces benzofuroxanes sont préparés à partir d'anilines fluorées^{80,81}. L'étude du 5-fluoro-4-nitrobenzofuroxane par Whitehouse en 1972, a montré une interaction forte entre l'atome de fluor et le cycle aromatique, mettant en évidence le caractère mésomère donneur de l'atome de fluor (Figure 51).

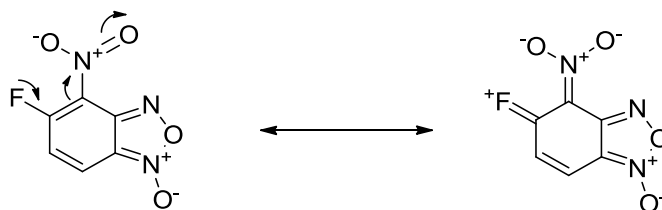


Figure 51. Effet mésomère de l'atome de fluor

En ce qui concerne le composé 5-fluoro-6-nitrobenzofuroxane, les auteurs s'intéressent aux propriétés de fluorescence de son analogue benzofurazane (Figure 52)

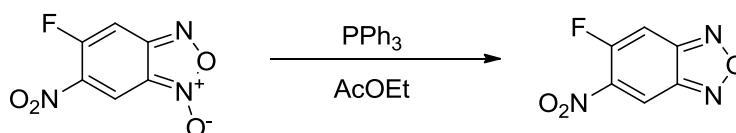


Figure 52. Synthèse du 5-fluoro-6-nitrobenzofurazane

Dans le cadre d'une étude comparative avec le DNBF, nous nous sommes concentrés sur les positions 4 et 6, de plus, les fluoronitrobenzofuroxanes sur ces positions n'ont jamais été synthétisés tout comme le 4-fluorobenzofuroxane (Figure 53).

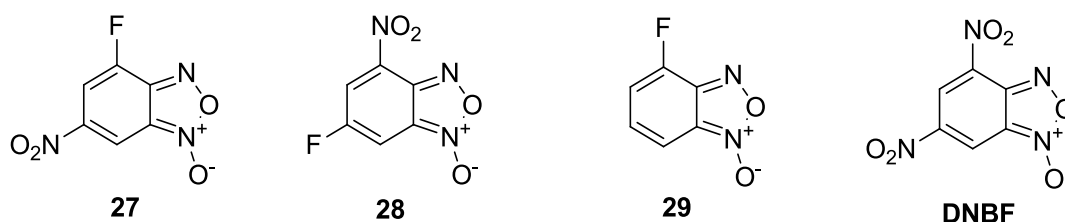


Figure 53. Benzofuroxanes ciblés

Dans notre équipe, la synthèse des benzofuroxanes repose sur la formation préalable d'un azoture intermédiaire. Cet azoture peut être formé par substitution par de l'azoture de sodium d'un atome de chlore d'un nitrobenzène halogéné (Figure 54). C'est par cette méthode que de nombreux benzofuroxanes comportant des substituants variés ont été préparés dans les travaux antérieurs du laboratoire.

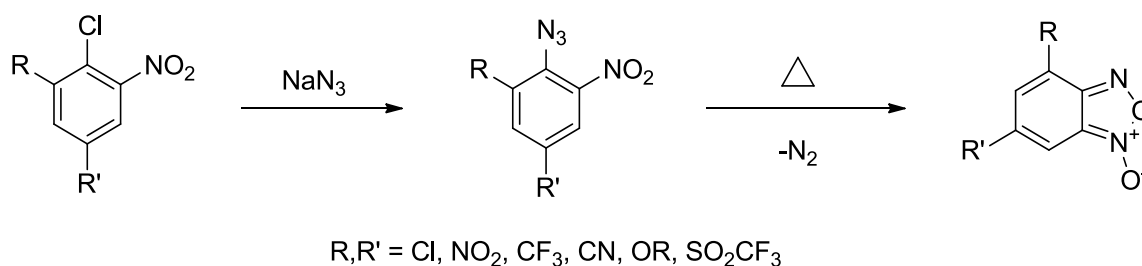


Figure 54. Synthèse de benzofuroxanes à partir d'un aromatique chloré

Cependant, ce principe plutôt simple de synthèse d'un benzofuroxane à partir d'un composé chloré ne peut pas s'appliquer à toutes les cibles. En effet, les précurseurs chlorés ne sont pas tous facilement synthétisables et ceux qui sont commerciaux peuvent être coûteux et de structure inadaptée. De plus, la coexistence d'atomes de fluor et chlore sur les précurseurs des benzofuroxanes fluorés s'avère problématique lors de l'étape de substitution nucléophile aromatique car les deux atomes d'halogène peuvent être substitués de manière compétitive.

C'est pourquoi ma première mission sera de développer de nouvelles voies de synthèses permettant d'atteindre des benzofuroxanes fluorés avec plus de liberté et de facilité que ce soit au niveau des réactifs de départ utilisés ou du chemin réactionnel suivi.

2) Voies de synthèses vers les fluoronitrobenzofuroxanes

Voici ci-dessous (Figure 55) un schéma général représentant les différentes voies de synthèse qui seront développées par la suite :

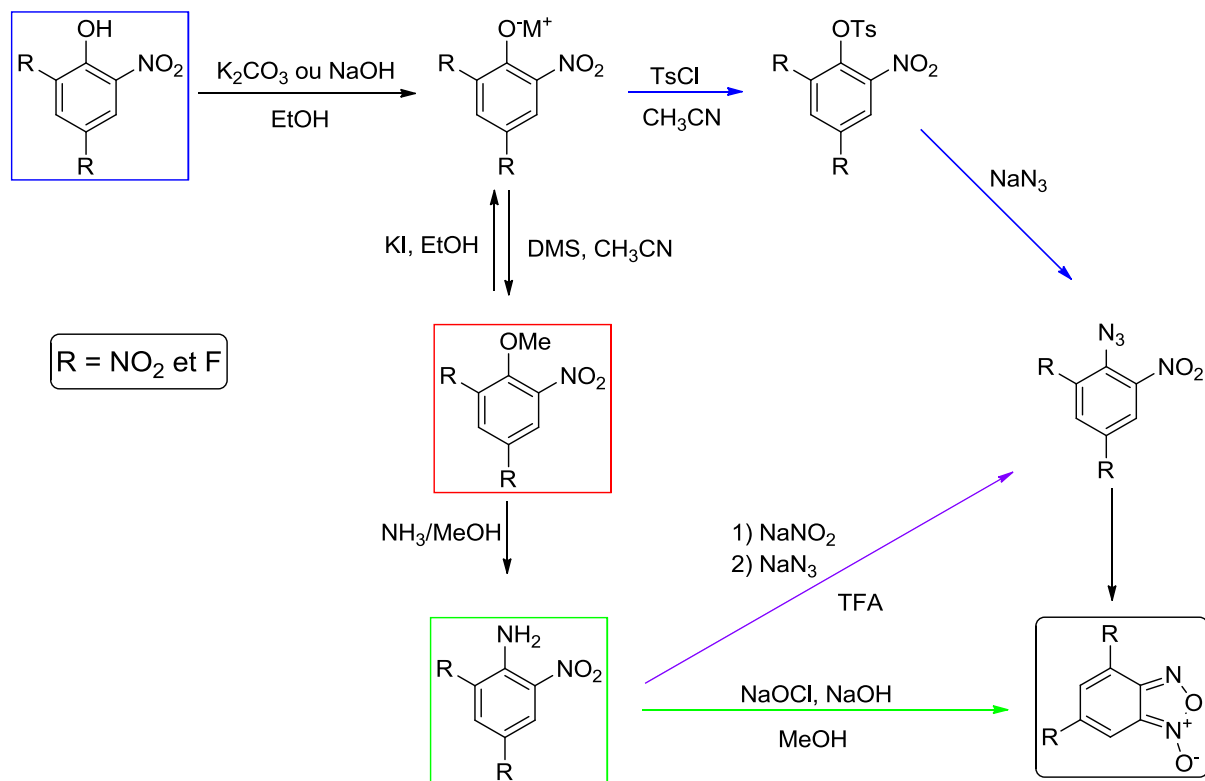


Figure 55. Voies d'obtention d'un benzofuroxane monofluoré

Le gros avantage de cette méthode, est de pouvoir démarrer d'un phénol, d'un anisole, ou encore d'une aniline. Même si la synthèse de benzofuroxanes à partir d'une aniline est déjà connue, l'intérêt de cette méthode est de préparer des anilines directement nitrées à partir d'anisoles. Cela permet de choisir le produit de départ adapté à la cible en fonction de sa disponibilité dans le commerce, de son coût, ou en fonction des étapes réactionnelles à effectuer pour une synthèse plus rapide et plus simple.

De plus, l'interconversion entre un phénol, un anisole et une aniline étant possible, cela offre encore plus de possibilités synthétiques. Par exemple, les phénols sont une classe de composés répandue et peu coûteuse commercialement, plus intéressante que certaines anilines. Il était donc prioritaire de valoriser leur utilisation, c'est pourquoi nous allons développer tout d'abord la synthèse et l'utilisation de phénols, avant de s'intéresser aux anisoles et aux anilines

Enfin, il doit être noté que cette méthode est une méthode inédite et que c'est la première fois qu'elle est mise en œuvre dans la synthèse des benzofuroxanes

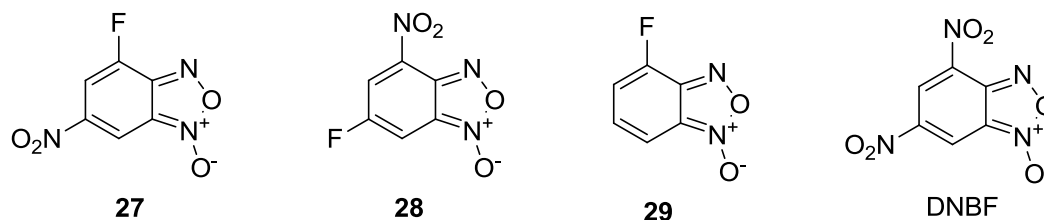


Figure 56. Benzofuroxanes Monofluorés visés

Nous débuterons par la synthèse du 4-fluoro-6-nitrobenzofuroxane **27** ainsi que celle du 6-fluoro-4-nitrobenzofuroxane **28** (Figure 56) que nous développerons pour chacune des voies possibles, celle des phénols, des anisoles, et des anilines. Nous présenterons également la synthèse du 4-fluorobenzofuroxane **29**.

3) Valorisation de précurseurs simple de type phénols

Voici ci-dessous la voie de synthèse ayant pour molécule de départ un phénol :

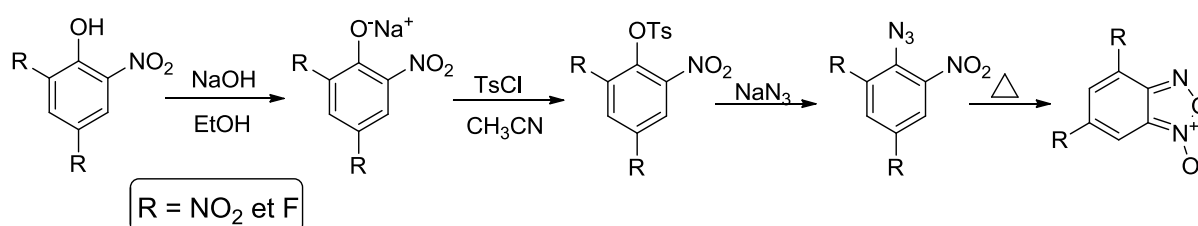


Figure 57. Voie de synthèse débutant par un phénol

Pour la synthèse des benzofuroxanes **27** et **28**, nous avons donc décidé de suivre la voie de synthèse passant par un phénate, suivie de la formation d'un tosylate afin d'obtenir l'azoture, précurseur du benzofuroxane (Figure 57). La première étape consiste en la dinitration des fluorophénols correspondant :

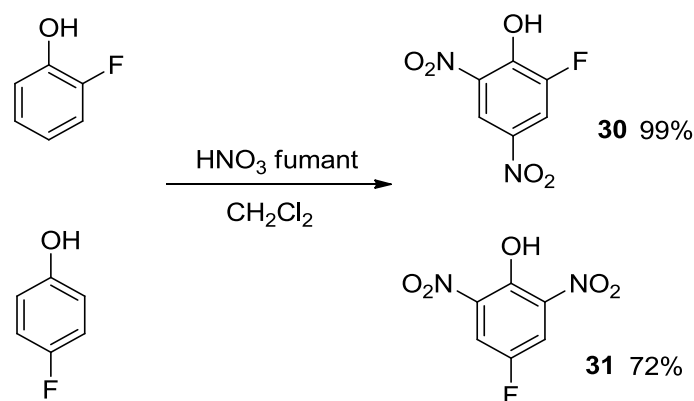


Figure 58. Dinitration de fluorophénols

Dans ces deux cas, le positionnement du groupement directeur OH est idéal pour orienter la nitration en ortho et en para, malgré l'effet désactivant de l'atome de fluor.

Dans un premier temps, les conditions de nitration ont été l'utilisation d'un mélange sulfonitrique. Malheureusement ces conditions s'avérèrent trop drastiques pour nos phénols, entraînant la formation d'une multitude de produits non isolables et non caractérisables.

C'est pourquoi nous nous sommes orientés vers des conditions plus douces, en utilisant le dichlorométhane comme solvant (Figure 58).

La méthode de nitration par de l'acide nitrique fumant dans le dichlorométhane est une méthode décrite dans le cas de la synthèse de composés potentiellement sensibles aux conditions acides.⁸¹ L'utilisation de cette méthode n'utilisant que de l'acide nitrique fumant dans du dichlorométhane à 0°C le temps de l'addition puis à température ambiante pendant 2 à 3h permet de s'affranchir des conditions utilisant un mélange sulfonitrique et nous permet d'obtenir rapidement des fluorophénols nitrés très propres puisqu'ils précipitent dans la plupart des cas. C'est ainsi que les composés **30** et **31** sont obtenus avec des rendements respectifs de 99 et 72%.

Ces phénols peuvent alors être facilement déprotonés par de la soude ou du carbonate de potassium dans l'éthanol. En effet, le phénate est très stabilisé par les groupements électroattracteurs et précipitent dans l'éthanol sous la forme de solides colorés facilitant ainsi leur isolement.

⁸¹ S. C. Waller, Y. Ai He, G. R. Harlow, Y. Qun He, E. A. Mash, J. R. Halpert, *Chem. Res. Toxicol.*, **1999**, *12*, 690-699

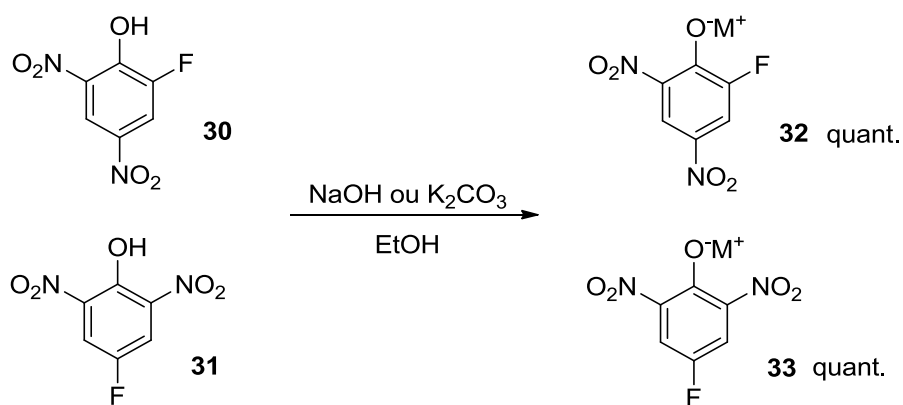


Figure 59. Déprotonation des phénols

Cette deuxième étape permet d'obtenir en 10 min et à température ambiante les phénates correspondants avec des rendements quantitatifs. Les composés sont caractérisés par RMN ¹H et par RMN ¹⁹F. Voici ci-dessous un tableau récapitulatif des déplacements chimiques des atomes de fluor des fluorophénols, des dinitrofluorophénols et des phénates.

Le suivi de la réaction peut donc aisément s'effectuer par RMN du fluor, les signaux permettent de visualiser rapidement le nombre de produits formés, la pureté, ou encore la disparition du composé de départ.

| | Fluorophenols ^a | Dinitrofluorophenol ^a | Phénates ^b |
|-----------------|----------------------------|----------------------------------|-----------------------|
| 2-fluoro | -139.2 | -129.2 | -129.9 |
| 4-fluoro | -127.3 | -122.0 | -139.7 |

a : RMN enregistrée dans CD₃CN, **b** : RMN enregistrée dans DMSO-d₆

Tableau 4. Tableau de RMN ¹⁹F des phénols et phénates

On observe par exemple une évolution du déplacement chimique de l'atome de fluor de -140 ppm à -130 ppm en passant du 2-fluorophénol de départ au phénate, les phénates sont très faiblement solubles dans l'acétonitrile et le chloroforme. Dans ce cas, le DMSO-d₆ est le solvant le plus adapté.

Maintenant que les phénates sont disponibles, nous avons deux options :

- Utiliser les phénates tel quels afin de suivre la voie de synthèse passant par un sulfonate.
- Transformer les phénates en anisoles pour les utiliser en tant que précurseurs d'anilines.

| | Proton aromatique | Proton du sulfonate | Fluor |
|------------------------------|-------------------|----------------------------------|-------------|
| Mesyate 37 | 8,19-8,15 (d) | 3,43 | -107,78 (t) |
| Tosylate 38 | 8,10-8,07 (d) | 7,71-7,66 / 7,48-7,44 + 2,49 (s) | -107,49 (t) |
| Isopropylsulfonate 39 | 8,16-8,12 (d) | 3,80 (hept) / 1,56-1,52 (d) | -107,57 (t) |

Tableau 5. Tableau de RMN des sulfonates enregistrés dans CD₃CN

Dans le cas du mésyate **37**, sur le spectre de RMN ¹H, on note l'apparition d'un signal caractéristique d'un groupement méthyle vers 3,43 ppm permettant de confirmer sa formation. Pour le composé **38**, c'est le signal des protons du groupement méthyle à 2,49 ppm qui nous informe de la présence d'un sulfonate de type tosylate, et enfin dans le cas de l'isopropylsulfonate **39**, on observe un système doublet/heptuplet caractéristique du groupement isopropyle.

L'étape suivante consiste à substituer ce groupe partant par un groupement azoture afin d'obtenir le composé qui conduira au benzofuroxane après cyclisation.

On utilise pour cela de l'azoture de sodium dans un mélange ternaire homogène acétone/MeOH/eau qui permet de favoriser la dissolution de l'azoture de sodium pour une réaction plus efficace. Ce sont les conditions expérimentales classiques utilisées au laboratoire sur les aromatiques chloré²⁵ (Figure 62).

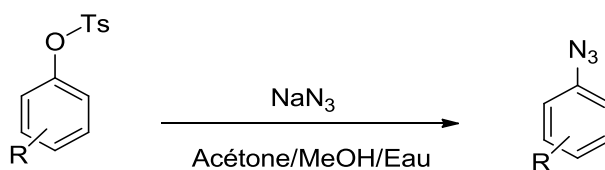
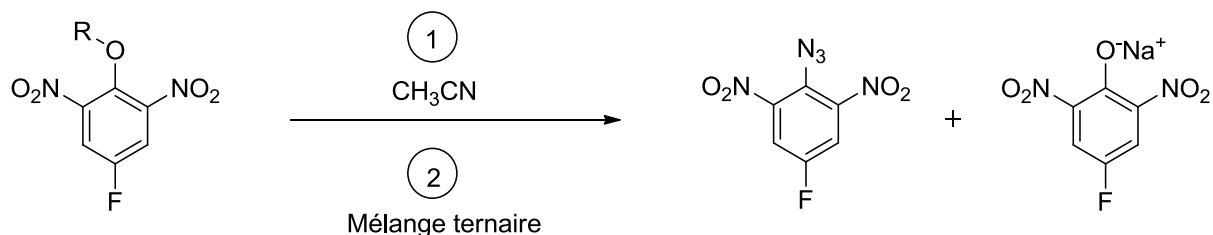


Figure 62. Formation de l'azoture dans un mélange ternaire

Dans ce cas précis, on observe rapidement l'apparition d'une couleur vive (rouge ou jaune) caractéristique de la formation d'un phénate. Cette formation se produit quelle que soit la nature du sulfonate utilisé montrant ainsi que l'étape de formation du sulfonate est réversible. L'eau présente dans le milieu est capable de redonner le phénate limitant ainsi la formation de l'azoture.

Nous avons donc mis en œuvre une réaction non plus dans un mélange ternaire, mais dans de l'acétonitrile distillé en essayant de limiter au maximum les traces d'eau dans le milieu.

Même dans ces conditions anhydres et sous atmosphère inerte, on ne peut pas éviter la formation du phénate. Ainsi, on observe finalement dans les deux cas, la formation de l'azoture désiré mais également un retour au phénate (Tableau 6). Dans le cas de la méthode sans ajout d'eau, l'azoture de sodium n'est que peu soluble dans l'acétonitrile rendant la réaction plus lente et favorisant l'hydratation du milieu pour conduire finalement à la formation de phénate. Cependant, suivant le sulfonate utilisé, les proportions en azoture et en phénate varient et les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 6.



| | | | |
|---|---|------------|------------|
| 37 : R = Ms | ① | 50% | 50% |
| | ② | 28% | 72% |
| 38 : R = Ts | ① | 77% | 22% |
| | ② | 40% | 60% |
| 39 : R = <i>i</i> -PrSO ₂ | ① | 79% | 21% |
| | ② | 94% | 6% |

Tableau 6. Ratio Azoture/phénate dans la réaction de substitution

Les résultats les plus intéressants sont obtenus pour l'utilisation d'un tosylate en milieu acétonitrile simple, et pour l'isopropylsulfonate dans les conditions du mélange ternaire. Bien que le rendement de formation de l'azoture par l'isopropylsulfonate **39** soit le plus élevé à hauteur de 94%, le rendement de la réaction précédente, c'est-à-dire la formation du sulfonate **39**, fait chuter le rendement global à 54%.

| Rdt global | | | | |
|-------------------|----------------------------|------------|------------|------------|
| Entrée 1 | R = Ms 37 | 69% | 50% | 35% |
| Entrée 2 | R = Ts 38 | 98% | 77% | 75% |
| Entrée 3 | R = <i>i</i> -Pr 39 | 57% | 94% | 54% |

Tableau 7. Rendement des étapes du phénate à l'azoture

Les rendements globaux rassemblés dans le tableau 7, nous permettent de voir que l'utilisation du tosylate **38** dans l'acétonitrile donne les meilleurs résultats. En effet, le rendement global le plus intéressant lors du passage du phénate vers l'azoture est finalement celui de l'entrée 2, avec l'utilisation du tosylate. Le point important est la formation du tosylate plus que celle de l'azoture. Même si l'on récupère 22 % de phénate à la dernière étape, celui-ci peut être recyclé en re préparant du tosylate puis en récupérant de nouveau l'azoture (figure 62). Ce cycle ne nécessite que du chlorure de tosylo et de l'azoture de sodium. Cette séquence est plus avantageuse que celle passant par l'isopropylsulfonate **39**.

La séquence finalement adoptée pour la formation de l'azoture **40** sera la suivante :

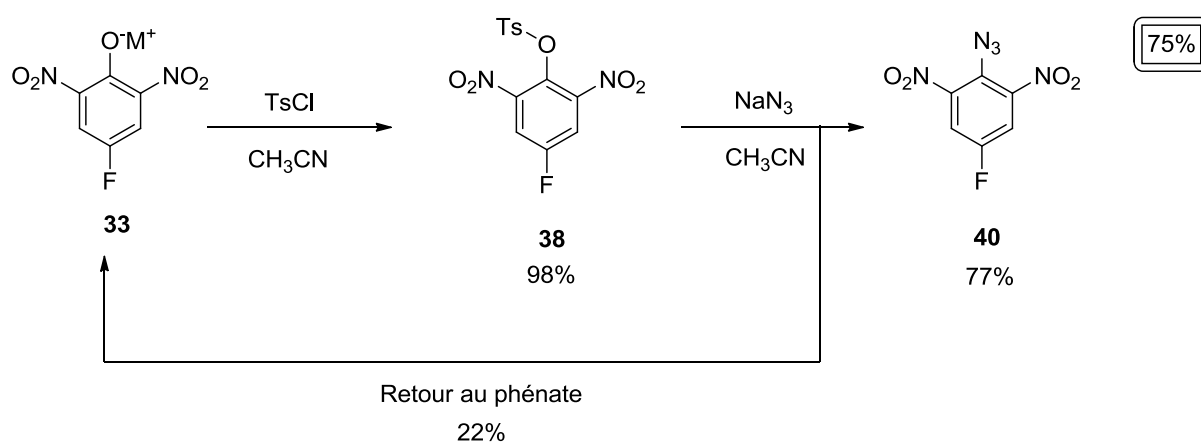


Figure 63. Séquence réactionnelle pour la formation de l'azoture **40** à partir du phénate

La synthèse du second azoture **41** s'effectue dans les mêmes conditions en milieu acétonitrile distillé à partir du tosylate **35**.

La caractérisation des azotures **40** et **41** en RMN du proton est mise en évidence par la disparition des signaux du groupement tosylo. Une fois le sulfonate choisi et l'azoture intermédiaire formé, il ne nous reste que la dernière étape de cyclisation intramoléculaire de l'azoture pour conduire au benzofuroxane désiré.

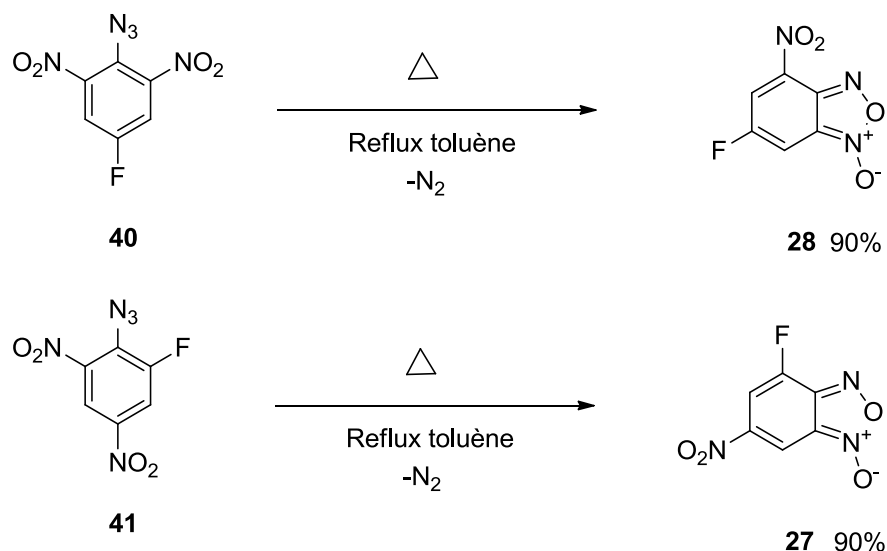


Figure 64. Cyclisation de l'azoture en benzofuroxane

Après un chauffage à reflux des azotures **40** et **41** dans le toluène durant 3-4 heures durant lequel un dégagement de diazote est observé, les benzofuroxanes **27** et **28** sont récupérés avec un rendement de cyclisation de 90% sous la forme de solides jaunes. Le tableau 8 rassemble les déplacements chimiques observés en RMN ^1H et ^{19}F des deux benzofuroxanes.

| Benzofuroxane | Déplacements chimiques protons | Déplacements chimiques fluors |
|---------------|--------------------------------|-------------------------------|
| DNBF | H5 : 9.12 ppm H7 : 8.82 ppm | |
| 27 | H5 : 7.85 ppm H7 : 8.33 ppm | -118.6 ppm -121.1 ppm |
| 28 | H5 : 8.41 ppm H7 : 7.65 ppm | -107.7 ppm |

Tableau 8. Analyse RMN des benzofuroxanes **27** et **28** dans le CD₃CN

Les protons H5 et H7 des benzofuroxanes **27** et **28** sont moins déblindés que ceux du DNBF. On notera que la présence du groupement nitro électroattracteur en position 4 (composé **28**) évite l'interconversion 1-oxyde/3-oxyde, comme dans le cas du 4-nitrobenzofuroxane et du DNBF, et bloque le benzofuroxane dans une unique forme. La présence d'un seul signal en RMN du fluor et des signaux relativement fins en RMN du proton sont aussi en faveur d'un blocage de la tautomérie.

Les RMN du proton et du fluor permettent de mettre en évidence la présence ou non de deux tautomères. En effet, dans le cas du 4-fluoro-6-nitrobenzofuroxane **27**, la présence d'un atome de fluor en position 4 n'empêche plus la tautomérie N-oxyde et les deux tautomères sont visibles même si l'équilibre est très en faveur de l'un des deux tautomères (95%). Les analyses complémentaires nous ont permis d'attribuer le tautomère majoritaire à la forme 1-oxide. Cette interconversion est probablement favorisée par le caractère mésomère donneur de l'atome de fluor. Nous verrons par la suite, que l'équilibre 1-oxyde/3-oxyde peut être dans certains cas parfaitement étudié par RMN à température variable.

Le tableau 9 suivant compare la RMN des carbones C8 et C9 caractéristiques des benzofuroxanes avec ceux du dinitrobenzofuroxane (DNBF).

| Composé | C8 | C9 |
|-------------|-------|-------|
| DNBF | 116.6 | 145.0 |
| 27 | 114.4 | 146.3 |
| 28 | 117.5 | 145.4 |

Tableau 9. Déplacements chimiques des carbones C8 et C9

On peut noter que les déplacements chimiques des carbones C8 et C9, sont, comme nous l'avons décrit en introduction, assez indépendants des substituants liés au carbocycle. En effet, malgré l'effet inductif et mésomère de l'atome de fluor, on peut voir que les déplacements chimiques des carbones C8 et C9 caractéristiques des benzofuroxanes restent proches de ceux reportés dans la littérature.

Une étude radiocristallographique a permis de confirmer la structure du benzofuroxane **27** (Figure 65).

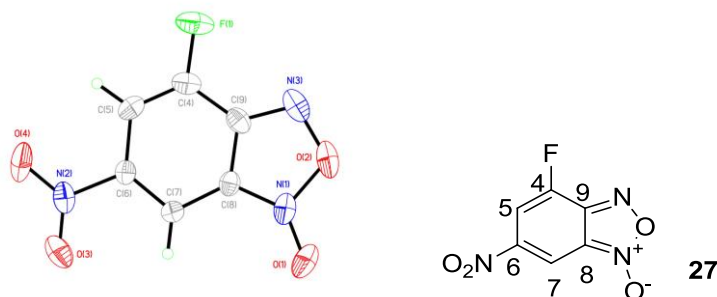


Figure 65. Structure radiocristallographique du benzofuroxane **27**

On peut noter pour cette structure une valeur de la longueur de la double liaison C6=C7 de 1.355 Å a été déterminée. Elle apparaît ainsi légèrement plus courte que celle du DNBF (1.370 Å) mais toujours du même ordre de grandeur. Cela permet d'envisager une réactivité de la liaison C6=C7 dans la réaction de Diels-Alder comme observé dans le cas du 4,6-dinitrobenzofuroxane. De même la longueur de la double liaison C4=C5 pour le composé **27** (1.333 Å) est plus courte que dans le cas du DNBF (1.400 Å).

La figure 66 résume le bilan de synthèse des benzofuroxanes fluorés **27** et **28** en passant par l'intermédiaire des phénols :

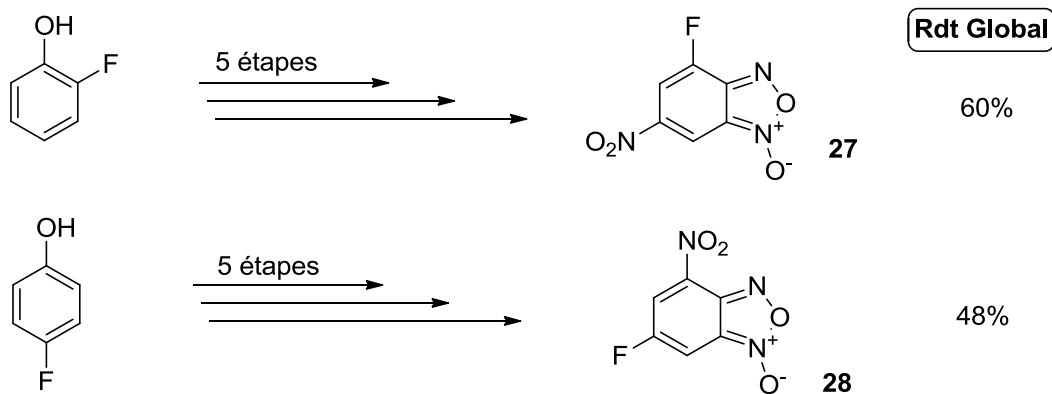


Figure 66. Bilan synthèse fluoronitrobenzofuroxanes **27** et **28**

Les synthèses du 4-fluoro-6-nitrobenzofuroxane et du 6-fluoro-4-nitrobenzofuroxane ont pu être optimisées de sorte que des rendements globaux allant de 50 à 60 % ont été obtenus sur une voie de synthèse en 5 étapes à partir de phénols commerciaux.

L'utilisation de phénols n'est pourtant pas la seule option possible, et nous allons décrire dans un second temps la synthèse mise au point à partir des anisoles.

b) Formation des anisoles à partir des phénates précédents :

Comme le montre la figure 67, les anisoles sont des intermédiaires permettant de relier les voies de synthèses empruntées par les phénols et par les anilines. De manière générale, les anisoles ouvrent aussi une voie alternative vers la formation de phénates lorsque les phénols de départ ne sont pas accessibles. Dans ce cas, le phénate est obtenu par chauffage à reflux de l'anisole dans l'éthanol en présence d'iodure de potassium²⁵ (Figure 67). Ensuite la séquence réactionnelle décrite précédemment est reprise à partir de la formation des sulfonates. D'autre part, l'anisole peut être aussi précurseur d'anilines, permettant d'envisager une autre voie de synthèse des benzofuroxanes.

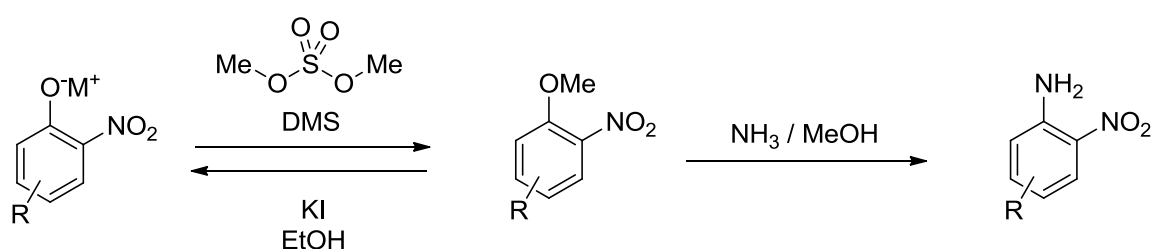


Figure 67. Les possibilités d'utilisation de l'anisole

Deux méthodes sont envisageables pour la formation des nitroanisoles fluorés, soit par dinitration directe d'un anisole commercial, soit par méthylation d'un phénate obtenu à partir du phénol commercial. Par exemple, le 2-fluoro-4,6-dinitroanisole **42** peut être obtenu par dinitration du 2-fluoroanisole ou encore par méthylation du phénate **32** (Figure 68).

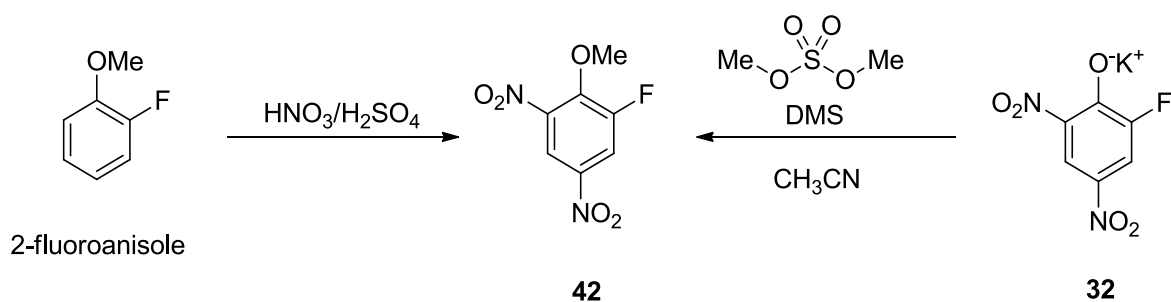


Figure 68. Deux méthodes possibles d'obtention de l'anisole **42**

La première solution est l'obtention de l'anisole **42** par dinitration :

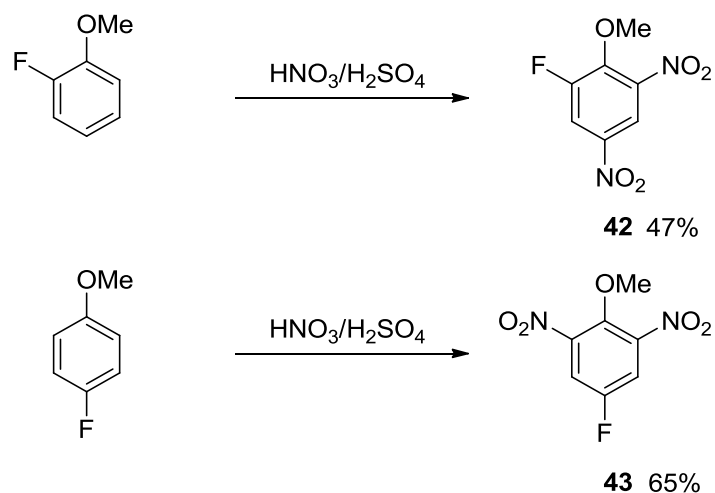


Figure 69. Dinitration des anisoles commerciaux

En RMN ^1H , on observe la disparition des signaux des protons en ortho du groupement OMe et le déblindage des autres protons. Dans le cas du composé **42**, parmi les deux protons aromatiques, un seul est couplé avec l'atome de fluor alors que pour le composé **43**, un seul signal correspondant aux deux protons équivalents est observé.

Dans le cas où l'anisole n'est pas disponible dans le commerce, il reste la seconde solution partant d'un phénate. Dans la littérature⁸² il est possible de transformer un phénate en anisole en utilisant le diméthylsulfate (DMS).

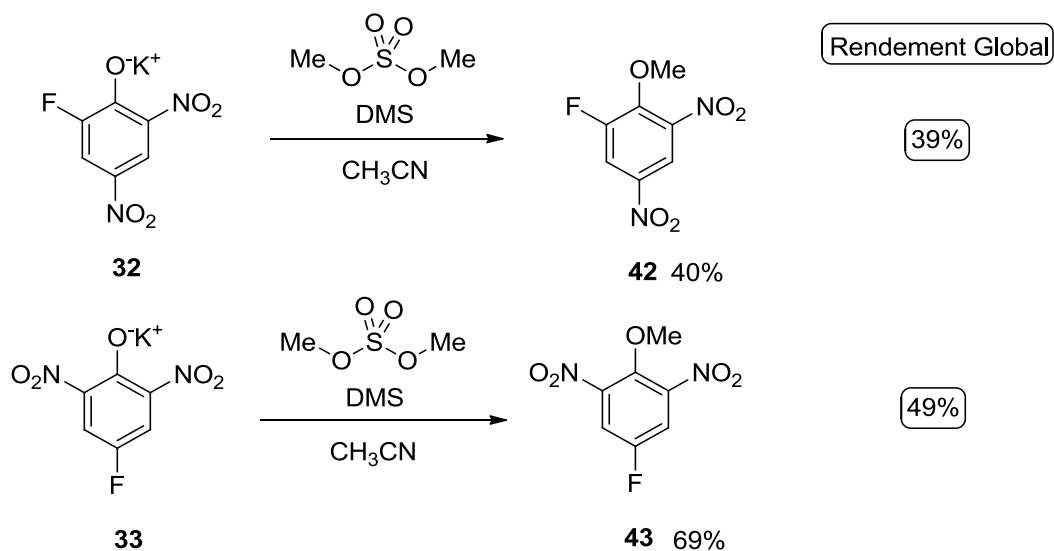


Figure 70. O-méthylation des phénates **32** et **33**

⁸² G. S. Hiers, F. D. Hager, *Org. Synth., Coll.*, **1941**, 1, 58

Ainsi le chauffage du phénate **32** en présence de DMS pendant une nuit à 40°C permet d'obtenir l'anisole **42** avec un rendement de 40%. On observe visuellement l'avancement de la réaction par la décoloration progressive du milieu au fur et à mesure que le phénate est consommé. Le spectre de RMN du proton montre l'apparition d'un signal à 4.25 ppm caractéristique du groupement OMe. Cette étape est assez limitante au vu du rendement plutôt moyen de la réaction de méthylation qui fait chuter le rendement global respectivement à 39% pour le composé **42** et à 49% pour le composé **43**. L'utilisation de cette séquence réactionnelle ne se fera donc que dans le cas où le nitroanisole fluoré n'est pas accessible par dinitration.

Le principal intérêt des composés **42** et **43**, est la possibilité d'atteindre les analogues de type aniline par simple chauffage des anisoles en présence d'ammoniac dans le méthanol à 100°C. Cette méthode permettra, dans le cas où la nitration directe des anilines de départ n'est pas possible, d'atteindre tout de même les anilines nitrées à partir des anisoles.

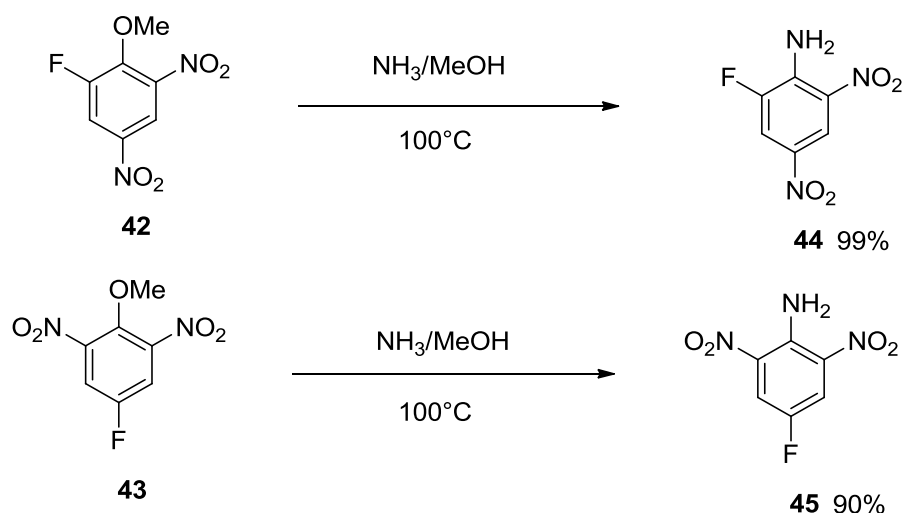


Figure 71. Passage de l'anisole à l'aniline

L'analyse des spectres de RMN du proton permet d'observer d'une part la disparition du signal du groupement OMe et d'autre part l'apparition de signaux larges correspondants aux protons du groupement NH₂. Les anilines **44** et **45**, obtenues avec de bons rendements, peuvent être engagées en tant que précurseurs des benzofuroxanes.

4) Synthèses en passant par des anilines

Comme nous l'avons vu précédemment, il existe deux méthodes pour préparer les anilines nitrées substituées. La première est la nitration directe de l'aniline protégée tandis que la seconde repose sur l'interaction entre l'anisole déjà nitré et une solution d'ammoniac dans le méthanol.

La synthèse de benzofuroxanes fluorés à partir d'aniline, est décrite selon deux méthodes possibles, soit en milieu acide en passant par un sel diazonium⁸³ ou en milieu basique et oxydant en passant par un nitrène avec l'utilisation de l'eau de javel comme agent oxydant⁸⁴.

Par exemple le 5-fluoro-6-nitrobenzofuroxane **46** est préparé à partir de la 2,4-dinitro-5-fluoroaniline commerciale en 3 étapes :

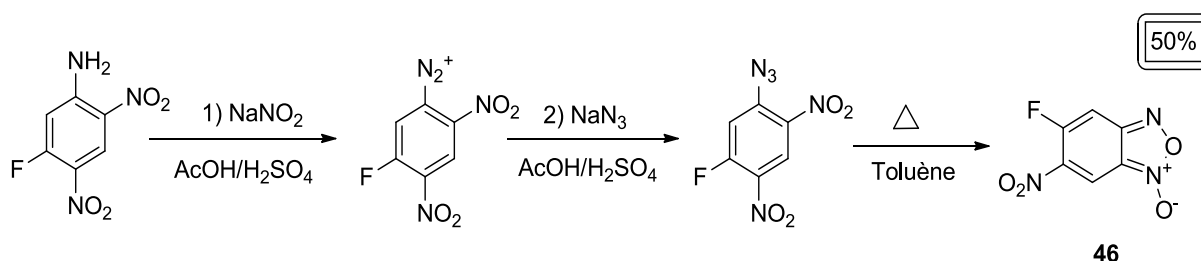


Figure 72. Synthèse décrite du 5-fluoro-6-nitrobenzofuroxane **46**

La première étape consiste en la formation d'un sel de diazonium qui est directement substitué par l'azoture de sodium conduisant à un azoture intermédiaire qui est cyclisé en benzofuroxane **46**. Le mécanisme de la diazotation est décrit dans la Figure 73 ci-dessous :

⁸³ N. Okiyama, S. Uchiyama, K. Imai, T. Santa, *Heterocycles*, **2002**, 58, 165-173

⁸⁴ S. Uchiyama, K. Takehira, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2002**, 4, 4514-4522

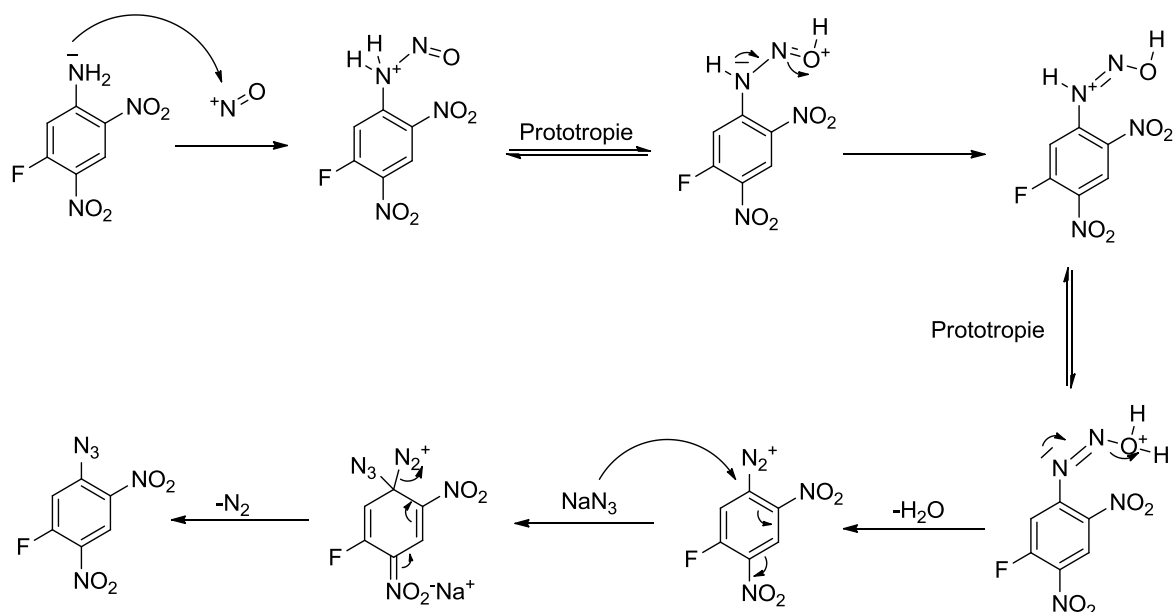


Figure 73. Mécanisme de formation de l'azoture par diazotation et substitution

La seconde méthode en milieu basique et oxydant est décrite dans le cas du 6-fluorobenzofuroxane **48** ci-dessous.

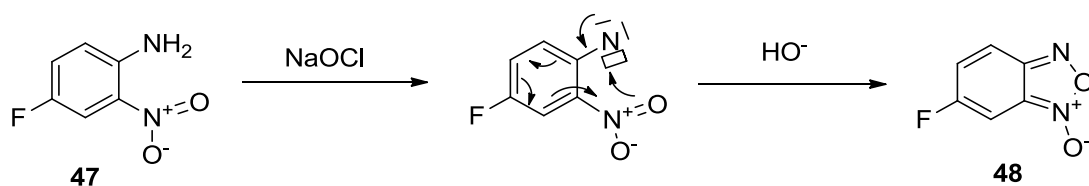


Figure 74. Mécanisme postulé passant par un nitrène

Cette fois-ci, l'intermédiaire n'est pas un sel de diazonium, mais un intermédiaire postulé de type nitrène²⁵ comme le décrit la figure 74. Ce sont les deux méthodes qui pourront conduire aux benzofuroxanes attendus à partir d'anilines utilisées comme précurseurs.

Pour obtenir ces anilines nitrées, plusieurs choix s'offrent à nous, nous pouvons les synthétiser à partir des anilines commerciales, ou transformer directement les nitroanisoles fluorés comme nous l'avons vu précédemment (Figure 71).

Dans la suite de cette étude nous ne présenterons que la dinitration des anilines fluorées commerciales comme le décrit la figure 75.

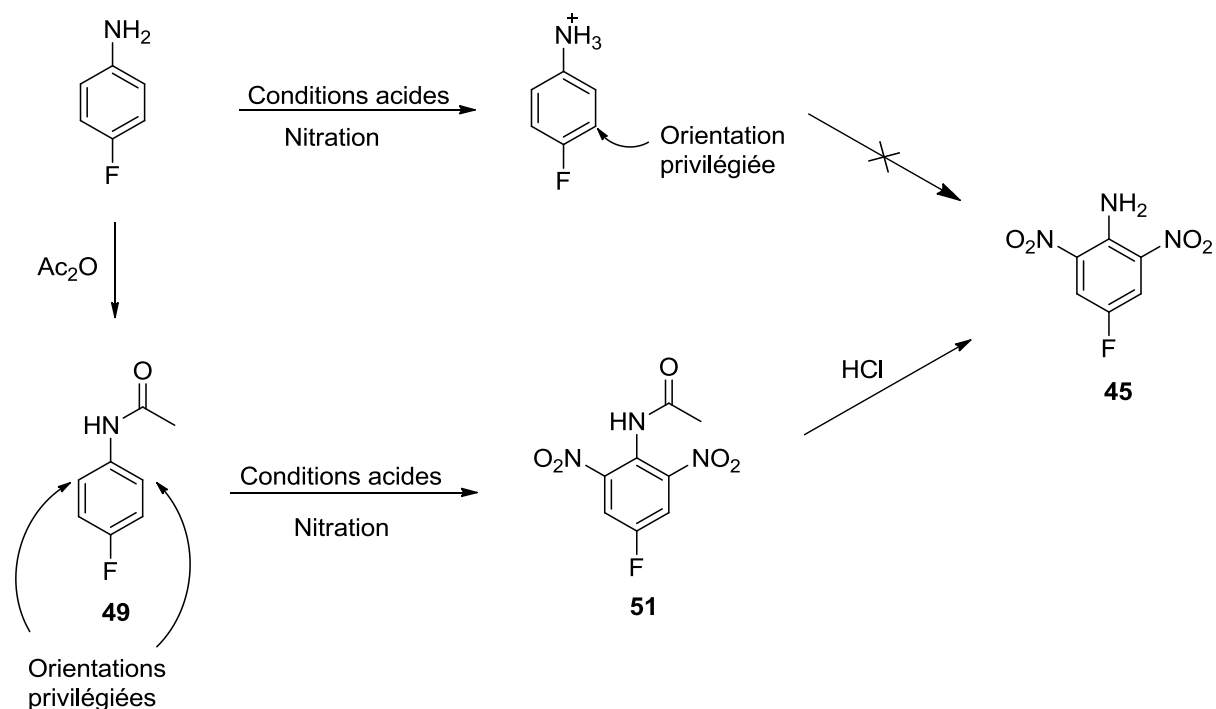


Figure 75. Proposition de synthèse des anilines fluorées

La nitration ne pouvant s'effectuer directement sur la 4-fluoroaniline et la 2-fluoroaniline commerciales, nous devons protéger la fonction amine en acylant pour obtenir dans un premier temps l'acétanilide **49**.

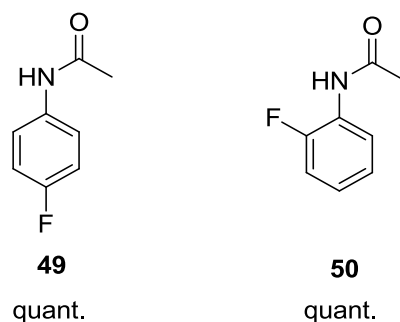


Figure 76. Obtention des acétanilides **49** et **50**

Les deux acétanilides ont pu être isolés quantitativement et directement engagés dans la réaction de dinitration. Nous avons testé plusieurs méthodes, la méthode de nitration dans le dichlorométhane comme dans le cas des phénols, ainsi que l'utilisation d'un mélange sulfonitrique classique comme précédemment décrite dans le cas des anisoles. Nous avons de plus, fait varier le type d'acide nitrique utilisé, fumant ou non. Malheureusement, dans tous les cas, nous obtenons un mélange de nombreux composés fluorés qui n'ont pas pu être isolés et parfaitement caractérisés. Cependant, il est probable que les conditions expérimentales conduisent à un mélange de produits de mono-nitration et de dinitration, protégés ou non.

Les anilines attendues ne pourront donc pas être obtenues par nitration directe des anilines commerciales, mais seront obtenues uniquement à partir des anisoles comme précurseurs comme nous l'avons précédemment décrit dans la figure 71.

Dans le cas de la préparation du 4-fluorobenzofuroxane **29**, il est cependant possible d'obtenir l'aniline désirée **55** par nitration dans l'acide acétique glacial comme décrit dans une publication de 1949.⁸⁵

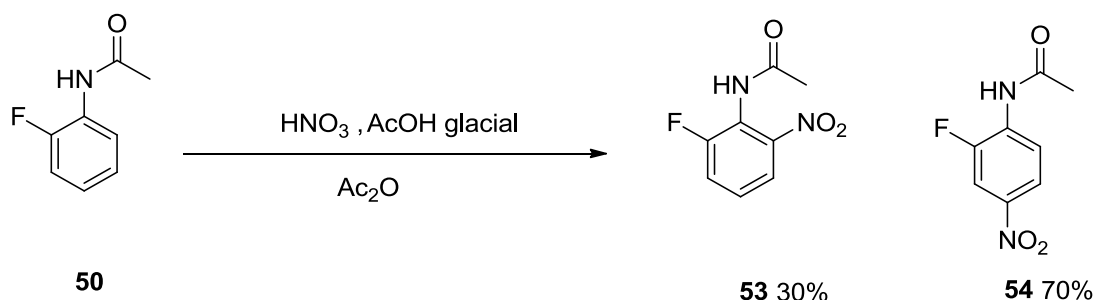


Figure 77. Obtention de l'acétanilide **53** précurseur du 4-fluorobenzofuroxane

La nitration conduit à un mélange de composés **53** et **54** sous la forme d'un solide. Cette réaction n'est pas en faveur de la formation de l'acétanilide nitré **53**, puisque les proportions sont de 3/7 en faveur du composé **54**. Pour séparer ces deux acétanilides, les auteurs utilisent une solution de Witt-Uterman composée de 75g de KOH dans 475 mL d'eau et 100 mL d'éthanol, qui permet de redissoudre le mélange, et de voir au bout de 24h, la seule précipitation de l'acétanilide **53**. Cependant cette méthode reste assez difficile à mettre en oeuvre, et le rendement ne dépasse jamais 30%. Finalement l'aniline **55** est obtenue après déprotection dans l'acide chlorhydrique à reflux.

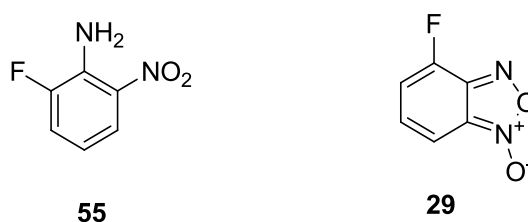


Figure 78. Aniline précurseur du 4-fluorobenzofuroxane

Le composé **55** est donc le seul composé directement isolé par nitration d'une aniline. Les anilines **45** et **46** ont, quand à elles, été synthétisées à partir des anisoles, par chauffage dans une solution ammoniacale dans le méthanol (Figure 70) avec de bons rendements (90-99%).

⁸⁵ B. M. Wepster, P. E. Verkade, *Rec. trav. Chim.*, **1949**, 68, 77-87

Maintenant en possession de ces anilines, l'étape suivante est la formation d'un azoture via un intermédiaire de type diazonium en milieu acide ou une cyclisation en milieu basique et oxydant (Figure 79).

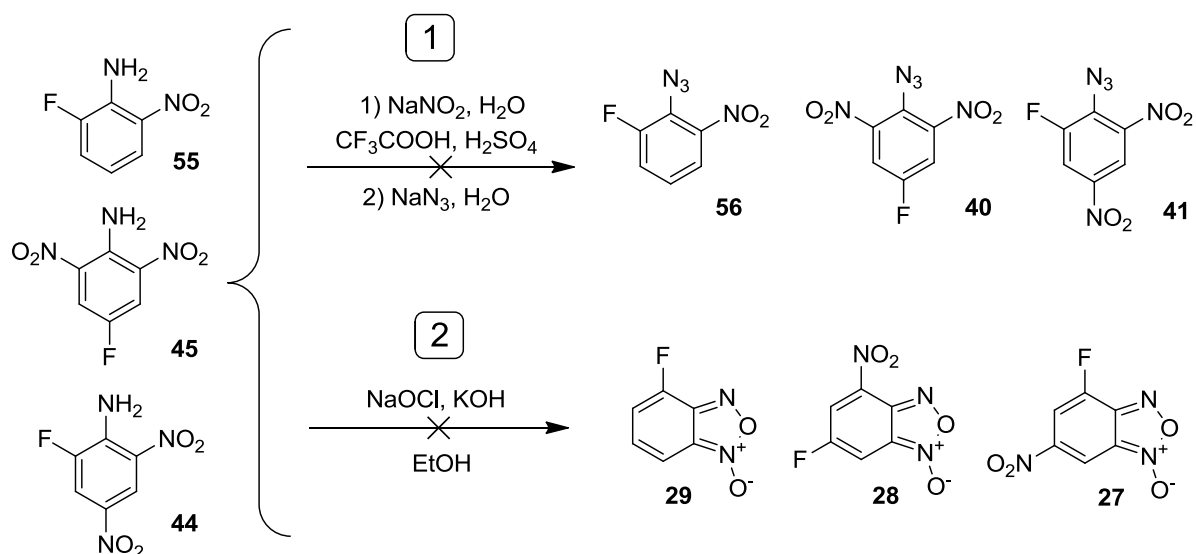


Figure 79. Les deux voies possibles d'utilisation des anilines

La méthode [1] basée sur la formation intermédiaire d'un sel de diazonium suivie de l'addition d'azoture de sodium pourtant efficace dans le cas de la synthèse du 6-fluorobenzofuroxane **48** décrit dans la littérature, n'a pas permis d'isoler l'azoture pour les trois anilines. Les conditions basiques et oxydantes décrites dans la méthode [2], n'ont pas permis non plus d'obtenir les benzofuroxanes. Les spectres de RMN des bruts réactionnels mettent en évidence la disparition des atomes de fluor permettant d'envisager la dégradation des anilines de départ.

De toute évidence les conditions acides et basiques ne conviennent pas à ces anilines fluorées. Nous avons donc utilisé une méthode sans ajout de base ni d'acide aqueux, permettant de faire un échange amine-azoture comme décrit en 2007 par Moses et ses collaborateurs⁸⁶.



Figure 80. Réaction de Transfert de N_3

⁸⁶ K. Barral, A. D. Moorhouse, J. E. Moses, *Org. Lett.* **2007**, 9, 1809-1811

Cette réaction s'effectue dans l'acétonitrile, et permet de transformer une aniline en azoture dans un milieu neutre, sans l'utilisation d'azoture de sodium.

Dans le cas des anilines **44** et **45**, nous avons donc pu isoler les azotures **40** et **41** avec de bons rendements.

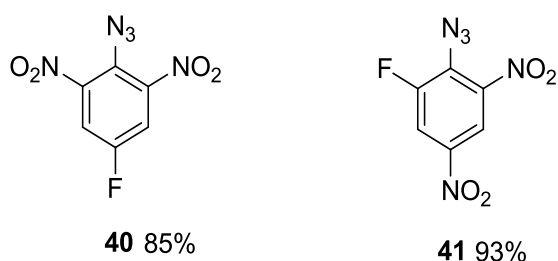


Figure 81. Azoture obtenus par réaction transfert N_3

On notera que les déplacements chimiques des azotures obtenus via les anilines sont conformes à ceux obtenus par la voie des phénols. Les azotures sont enfin cyclisés dans le toluène avec des rendements de 90% (Figure 64).

En conclusion la figure 82 résume les résultats obtenus pour la synthèse des benzofuroxanes **27** et **28** passant par des intermédiaires anilines.

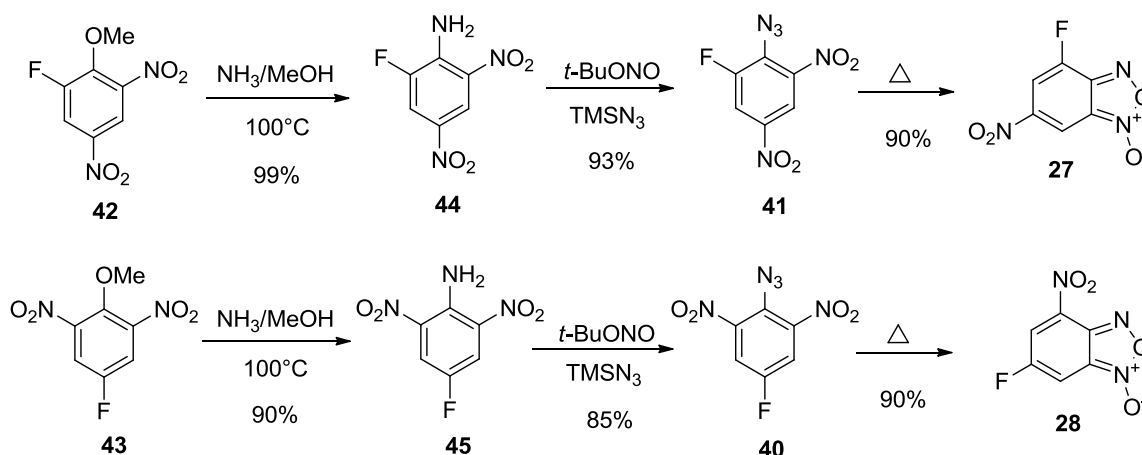


Figure 82. Voie de synthèse passant par l'aniline.

Ainsi des rendements globaux de 39% pour le 4-fluoro-6-nitrobenzofuroxane **27** et de 45% pour le 6-fluoro-4-nitrobenzofuroxane **28** ont été obtenus pour des synthèses en 4 étapes.

Cependant, à ce stade aucune méthode n'a permis de conduire au 4-fluorobenzofuroxane. Nous avons donc cherché à développer une autre méthode de synthèse vers la formation du 4-fluorobenzofuroxane **29**.

5) Formation d'un benzofuroxane à partir d'un nitrobenzène fluoré

Même si le caractère labile de l'atome de fluor peut poser des problèmes lors des réactions de S_NAr , nous avons envisagé de mettre à profit ce caractère dans la synthèse de benzofuroxane. En effet, c'est grâce à une S_NAr de l'atome du fluor que le benzofuroxane **48** a été synthétisé en 1972⁸⁷, à partir du 2,5-difluoronitrobenzène (Figure 83). Cette méthode présente l'intérêt de supprimer l'étape d'isolement de l'azoture intermédiaire.

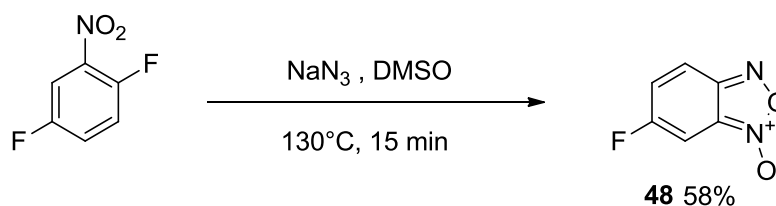


Figure 83. Substitution du fluor par un azoture suivi d'une cyclisation

Ces conditions expérimentales testées sur le 1,3-difluoro-2-nitrobenzène, ont permis de conduire à la formation du 4-fluorobenzofuroxane **29** en une seule étape avec un rendement de 58%. Cependant les conditions expérimentales utilisées par Ghosh ont été légèrement modifiées, nous avons en effet utilisé de l'acétonitrile à la place du DMSO, solvant plus pratique d'un point de vue expérimental. Cette méthode nous a permis d'isoler le benzofuroxane **29** quantitativement (Figure 84).

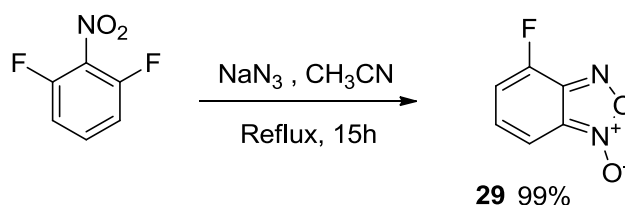
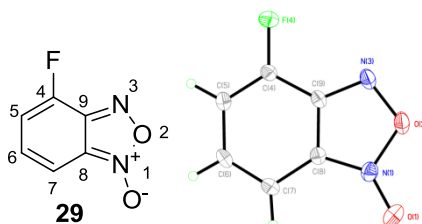


Figure 84. Synthèse du 4-fluorobenzofuroxane dans l'acétonitrile

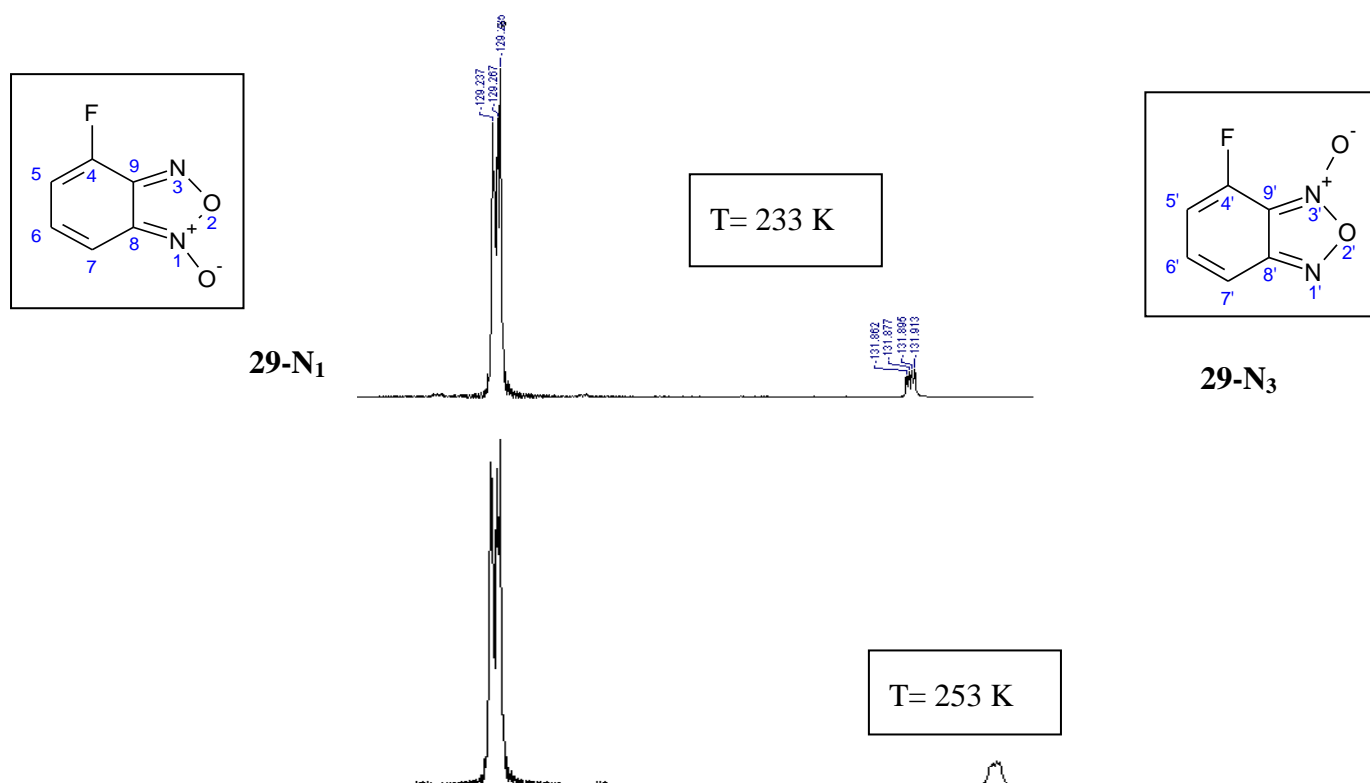
Il est important de noter que le 4-fluorobenzofuroxane a pu être caractérisé en RMN 1H et ^{19}F . Une structure radiocristallographique a également été obtenue (Figure 85).



⁸⁷ P.B. Ghosh, B. Ternai, M.W. Whitehouse, *J. Med. Chem.*, **1972**, *15*, 255-260

Figure 85. Structure radiocristallographique du 4-fluorobenzofuroxane **29**

Il est important de noter que les spectres RMN ^1H révèlent des signaux larges caractéristiques d'un équilibre tautomère et deux fluors sont apparents au lieu d'un seul pour le composé **29**. La figure 86 montre l'influence de la température sur l'allure des signaux observés en RMN ^{19}F .⁸⁸



⁸⁸ C. Jovene, M. Jacquet, J. Marrot, F. Bourdreux, M. E. Kletsky, O. N. Burov, A.-M. Gonçalves, R. Goumont, *Eur. J. Org. Chem.*, **2014**, 29, 6451-6466

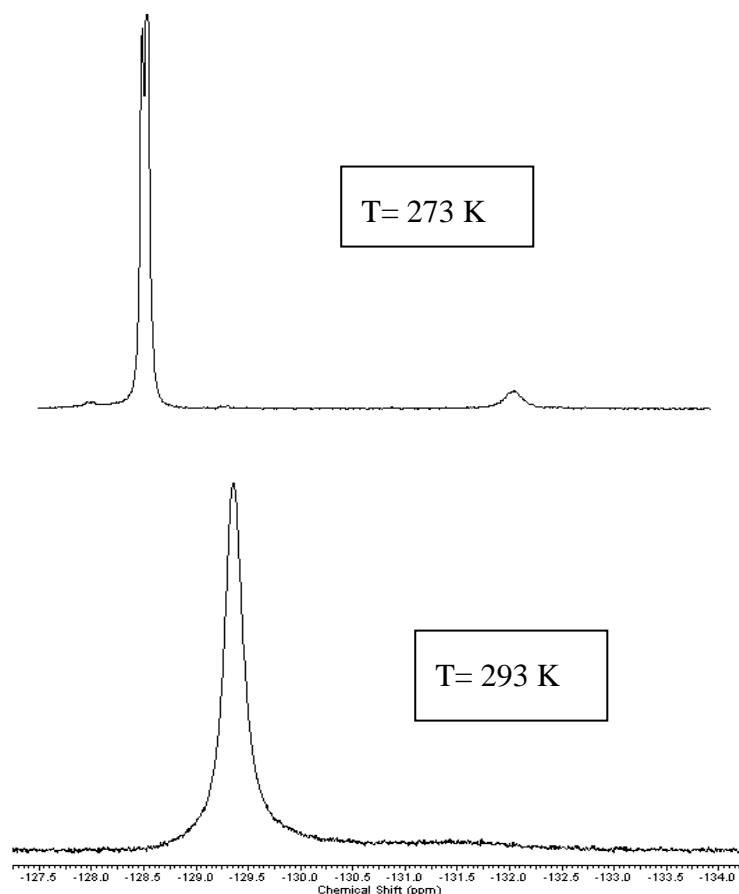


Figure 86. RMN ^{19}F du 4-fluorobenzofuroxane **29** dans CD_3CN de 233 K à 293 K

La diminution de la température de la sonde à laquelle le spectre RMN est enregistré, permet de figer l'équilibre tautomère et ainsi de visualiser les deux tautomères **29-N₁** et **29-N₃** sous la forme de signaux bien résolus dans les proportions 95/5. Le spectre de RMN ^{13}C nous permet d'attribuer le tautomère majoritaire au composé **29-N₁** par la présence d'un doublet ($J = 24 \text{ Hz}$) à 146,3 ppm caractéristique du carbone C9 couplé en 2J avec l'atome de fluor. Même s'il est connu dans la littérature que la présence d'un groupement électroattracteur en position 4 bloque la tautomérie 1-oxyde/3-oxyde, ce n'est pas le cas avec la présence d'un atome de fluor. Malgré la faible proportion de ce tautomère, il reste néanmoins existant et pourra avoir certains effets sur la réactivité de ce benzofuroxane.

En conclusion, nous avons montré que les benzofuroxanes **27** et **28** ont pu être synthétisés par deux méthodes distinctes. La première méthode est basée sur l'utilisation de phénols, tandis que la seconde passe par l'intermédiaire d'anilines obtenu à partir d'anisoles commerciaux. Les rendements globaux pour chacune des méthodes sont regroupés dans le Tableau 10.

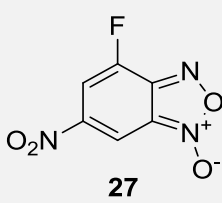

| Composé de départ | Benzofuroxane | Rendement global |
|-------------------|--|------------------|
| 2-fluorophénol |  27 | 60% en 5 étapes |
| 2-fluoroanisole | | 39% en 4 étapes |
| 4-fluorophénol |  28 | 48% en 5 étapes |
| 4-fluoroanisole | | 45% en 4 étapes |

Tableau 10. Voie des phénols par rapport à la voie des anilines à partir d'anisoles.

Les résultats du tableau 10 montrent que la meilleure méthode pour la synthèse des fluoronitrobenzofuroxanes **27** et **28** est la méthode partant des phénols qui sont des composés facilement accessibles et peu coûteux.

D'autre part pour la première fois, nous avons proposés une méthode de synthèse du 4-fluorobenzofuroxane. Celui-ci a été obtenu en une seule étape à partir du fluoronitrobenzène en une seule étape avec un rendement quantitatif.

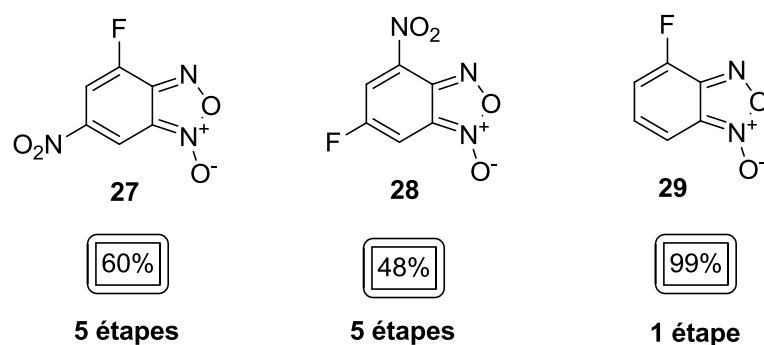


Figure 87. Rendements globaux de synthèse des benzofuroxanes fluorés ciblés

Après la synthèse de ces fluoronitrobenzofuroxanes, nous avons cherché à obtenir des benzofuroxanes polyfluorés en priorité sur les positions 4 et 6. C'est pourquoi nous allons maintenant présenter la synthèse du 4,6-difluorobenzofuroxane.

II) SYNTHÈSE DU 4,6-DIFLUOROBENZOFUROXANE

1) Etat de l'art

Il n'existe à l'heure actuelle que quelques benzofuroxanes uniquement substitués par plusieurs atomes de fluor⁸⁹ (Figure 88).

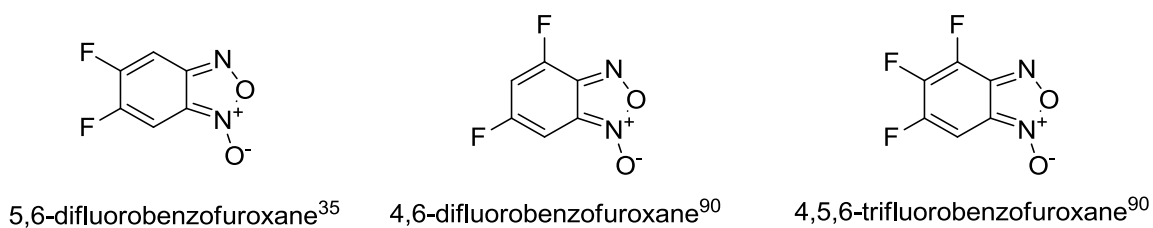


Figure 88. Benzofuroxanes fluorés de la littérature

La synthèse de ces benzofuroxanes s'effectue à partir d'anilines et leur réactivité en tant qu'électrophile n'a été que peu étudiée. Cependant, parmi les deux benzofuroxanes

⁸⁹ S. Leyva, V. Castanedo, E. Leyva, *J. Fluorine Chem.* **2003**, *121*, 171-175

difluorés existants, le 5,6-difluorobenzofuroxane³⁵ a été utilisé comme précurseur d'une quinoxaline difluorée (Figure 89).

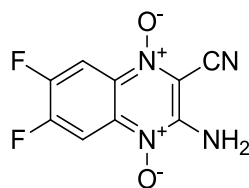
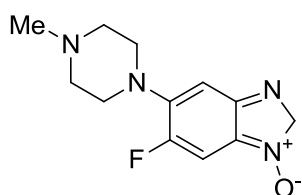


Figure 89. Quinoxaline difluorée

De plus, le 5,6-difluorobenzofuroxane, a été aussi utilisé dans l'étude de la substitution d'un atome de fluor conduisant à la synthèse de composés plus fonctionnalisés.⁹⁰



6-fluoro-5-(4-méthylpiperazinyl)benzofuroxane

Figure 90. Dérivé du 5,6-difluorobenzofuroxane

La synthèse des 4,6-difluorobenzofuroxane et 4,5,6-trifluorobenzofuroxane, n'a été décrite que dans une publication. Nous avons donc décidé d'étudier la formation de ce type de benzofuroxanes, possédant plusieurs atomes de fluor. Toujours dans le cadre de la comparaison avec le 4,6-dinitrobenzofuroxane, nous revisiterons tout d'abord la synthèse du 4,6-difluorobenzofuroxane qui nous permettra de voir l'influence du remplacement des deux groupements nitro par les deux atomes de fluor en position 4 et 6 (Figure 91). Dans un second temps, le 4,6-difluorobenzofuroxane sera utilisé dans la synthèse de nouvelles quinoxalines fluorées.

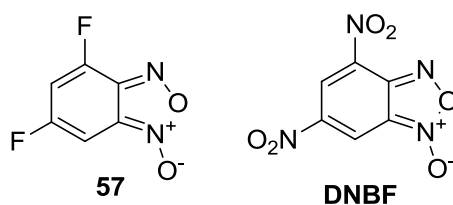


Figure 91. Analogue fluoré **57** du DNBF

⁹⁰ Mustafa M. El-Abadelah, Musa Z. Nazer, Naser S. El-Abadla, Herbert Meier, *Heterocycles*, **1995**, *41*, 2203-2219

Ce composé n'est actuellement décrit que dans une seule publication.⁸⁹ Leyva a montré, en 2003, que le benzofuroxane **57** pouvait être préparé selon deux axes avec un rendement de 80%.

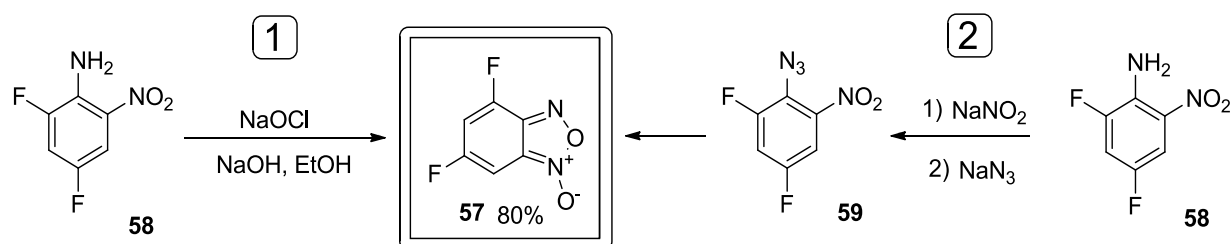


Figure 92. Voies de synthèses du 4,6-difluorobenzofuroxane

Ainsi, les auteurs effectuent cette réaction avec de l'eau de javel NaOCl 4% en chlore actif dans une solution alcool/soude. Il est stipulé que l'utilisation de ces conditions oxydantes (Voie 1) donne de meilleurs résultats que le passage par un sel de diazonium en milieu acide (Voie 2).

Nous nous sommes donc appuyés sur cette unique publication pour reproduire la synthèse du 4,6-difluorobenzofuroxane **57**.

2) Une synthèse non-reproductible

Nous nous sommes tout d'abord intéressés aux conditions basiques et oxydantes, similaires à celles utilisées pour synthétiser le benzofuroxane non-substitué.

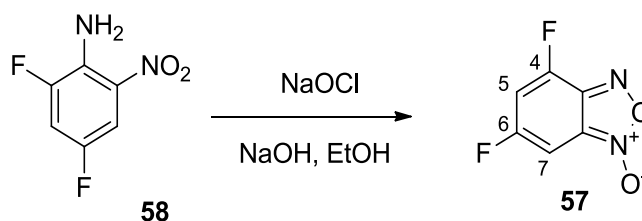


Figure 93. Synthèse du difluoré **57** par voie basique et oxydante

L'aniline **58** a été préparée à partir de la 2,4-difluoroaniline comme décrit dans la littérature.⁸⁹ Ces conditions expérimentales ont été appliquées plusieurs fois sur l'aniline **58**. Les résultats obtenus sont reproductibles mais ne sont pas en accord avec ceux décrits dans la publication de Leyva. Les spectres de RMN ¹H des bruts réactionnels montrent cependant deux séries de signaux larges qui laissaient supposer la présence d'un mélange de deux

benzofuroxanes substitués **60** et **61**. Sur les spectres de RMN du proton, on note la présence de protons aromatiques vers 7 ppm ainsi que celle d'un système triplet-quadruplet caractéristique d'un groupement éthyle. De plus, les spectres de RMN du fluor ne montrent la présence que d'un seul signal vers -104 ppm. Ces résultats tendent à montrer que l'un des atomes de fluor a été substitué lors de la réaction. Une analyse radiocristallographique (Figure 94) confirme que l'un des produits obtenus est bien un composé de type benzofuroxane et que l'atome de fluor qui a été substitué par un groupement éthoxy est celui en position 4 conduisant à la formation du produit de substitution **60**. La formation du composé **60** peut s'expliquer par la réaction entre le difluorobenzofuroxane **57** qui se forme in situ, avec l'éthanolate de sodium. C'est ainsi que nous avons pu déterminer, après isolement, la structure de deux benzofuroxanes **60** et **61** formés lors de la réaction qui ont été obtenus avec un rendement global de 80 % (Figure 94).

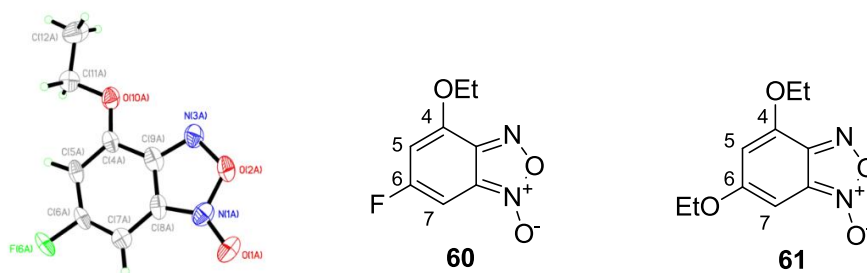
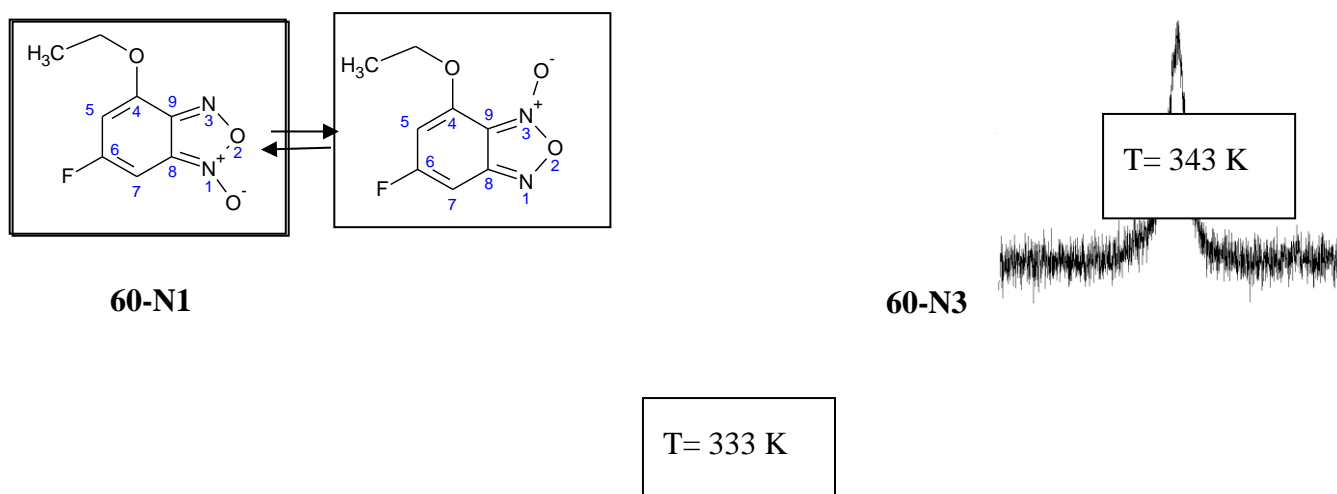


Figure 94. Analyse cristallographique du composé **60** et structure du composé **61**

La figure 95 permet de visualiser l'influence de l'augmentation de la température sur les spectres de RMN ^{19}F de **60** (Figure 95).



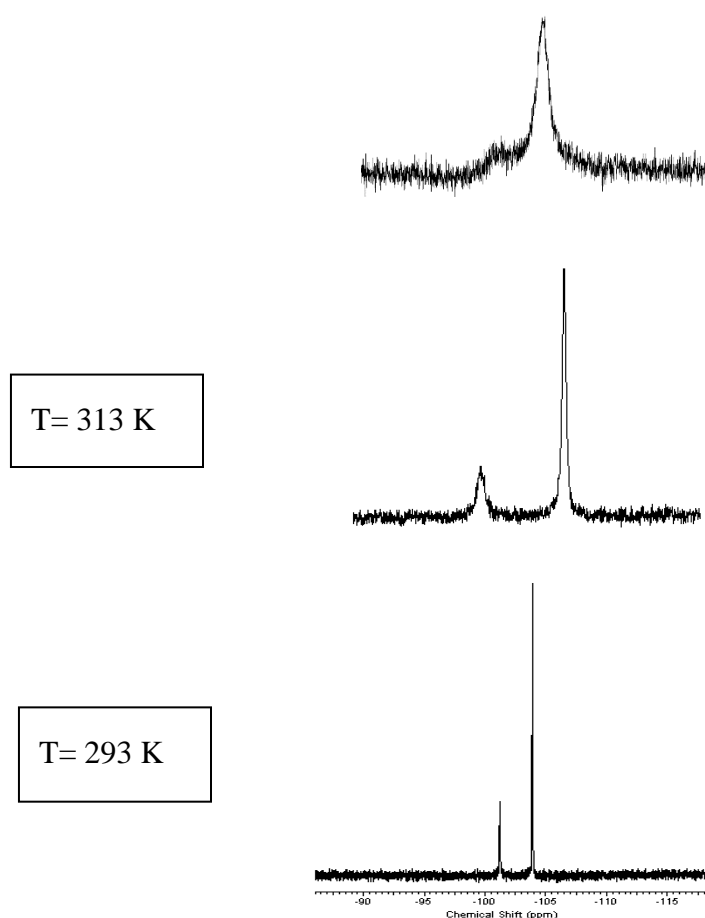


Figure 95. RMN ^{19}F de **60** dans CD_3CN de 343 K à 293 K

De plus, en diminuant le temps de réaction et la concentration en soude, sans aller jusqu'à conversion totale de l'aniline **58**, on observe l'unique formation du composé mono-substitué **60**. Ce résultat permet de conclure que le fluor en position 4 est celui qui sera substitué en premier et que cette position est donc la position la plus réactive. Ce résultat montre aussi que cette méthode conduit intermédiairement à la formation du 4,6-difluorobenzofuroxane qui n'est pas stable dans ces conditions expérimentales et qu'il subit une simple ou une double réaction de $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ sur l'un ou les deux atomes de fluor.

Nous nous sommes alors plutôt orientés vers les conditions acides en partant de l'aniline difluorée **58** mettant en jeu le passage par un sel de diazonium.

3) Vers la formation de diazocétone fluorées

La réaction consiste en la formation, lors d'une 1^{ère} étape, d'un sel de diazonium à partir de l'aniline **58**, qui peut ensuite être substituée par un groupement azoture conduisant, après cyclisation au benzofuroxane **57** (Figure 96).

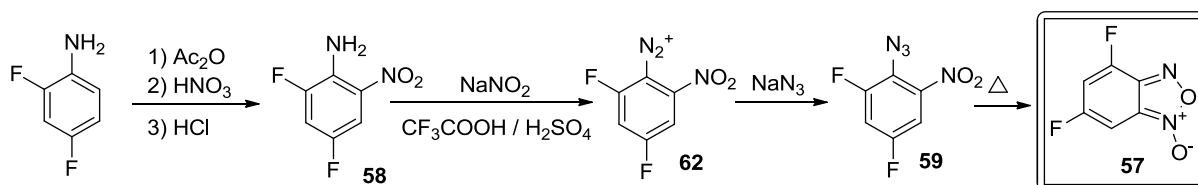


Figure 96. Voie de synthèse du difluoré en milieu acide via un diazonium

L'aniline **58** subit ensuite une série de réactions pour conduire à l'azoture **59**. Cependant, l'analyse du spectre de RMN ¹H et ¹⁹F n'est pas en accord avec la structure de celui-ci. Ainsi, un seul signal en RMN du fluor est visible indiquant la disparition de l'un des deux atomes de fluor. De plus, l'analyse du spectre ¹³C, met en évidence un carbone anormalement blindé vers 80 ppm. Le spectre HMBC montre que ce carbone corrèle en ³J avec les 2 protons. Enfin, on note la présence d'un signal vers 174 ppm caractéristique d'un carbonyle. Une analyse radiocristallographique nous a permis de déterminer la structure de la benzoquinone-2-diazote **63**. Dans la suite de ce manuscrit, tout composé de ce type, sera appelé une diazocétone pour plus de simplicité.

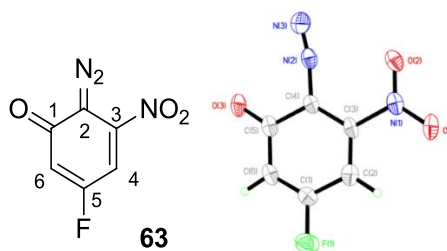


Figure 97. 5-fluoro-3-nitrobenzoquinone-2-diazote

Cette analyse a révélé entre autre, la longueur de la double liaison C₃=C₄ d'une valeur de 1,355 Å. Cette valeur est typique d'un fragment nitro-oléfinique et conforme aux valeurs reportées pour les doubles liaisons réactives C₄=C₅ et C₆=C₇ du dinitrobenzofuroxane^{88,91} respectivement de 1,400 et 1,370 Å.

⁹¹ E. A. Chugunova, A. D. Voloshina, R. E. Mukhamatdinova, I. V. Serkov, A. N. Proshin, E. M. Gibadullina, A. R. Burilov, N. V. Kulik, V. V. Zobov, D. B. Krivolapov, Alexey B. Dobrynin, R. Goumont, *Lett. Drug Des. Discov.*, **2014**, *11*, 502-512.

La formation de **63** peut s'expliquer par la formation intermédiaire du sel de diazonium qui subit l'orthosubstitution d'un atome de fluor par une molécule d'eau, présente dans le milieu afin de conduire spontanément à la formation de la diazocétone **63**.

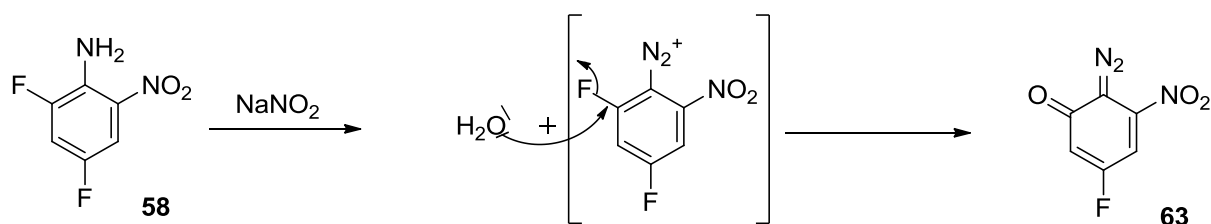


Figure 98. Formation de la diazocétone **63**

Cette réaction se produit même en absence d'eau, ce qui laisse à penser que le sel de diazonium, très réactif, réagit avec l'eau résiduelle du milieu. Nous avons pu mettre en évidence par cette expérience que l'eau formée dans le mécanisme de formation du sel de diazonium (Figure 73) est suffisante pour conduire à la diazocétone. La diazocétone **63** est formée lors de la 1^{ère} étape, juste après l'ajout du nitrite de sodium et le sel de diazonium n'a donc plus l'occasion de réagir avec l'azoture de sodium ajouté ensuite. Celle-ci est décrite dans la littérature⁹² et a été obtenue par Camps en 1998 lors d'une tentative de synthèse du 2-amino-4,6-difluorobenzonitrile par une cyanation de Sandmeyer (Figure 99). Dans ce cas aussi, la substitution de l'atome de fluor en ortho de l'aniline a été observée, et la diazocétone **63** est isolée avec un rendement de 76%.

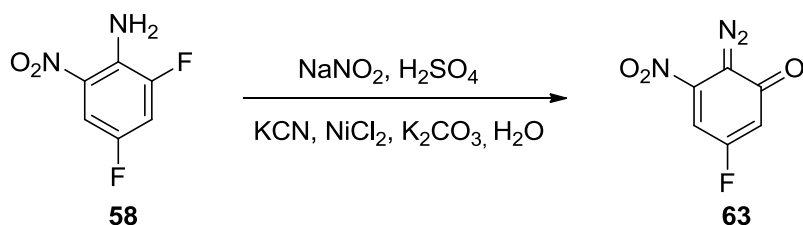


Figure 99. Diazocétone **63** dans la littérature

Bien que le composé 4,6-difluorobenzofuroxane **57** n'ait pas été obtenu, nous avons voulu valoriser la synthèse de ce type de composés, c'est pourquoi nous nous sommes appuyés sur la méthode ci-dessus pour synthétiser d'autres diazocétone diversément substituées.

⁹² P. Camps, J. Morral, D. Munoz-Torrero, *J. Chem. Res. (S)*, **1998**, 144-145

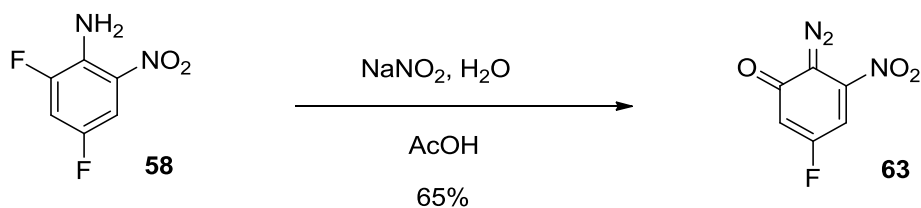


Figure 100. Conditions opératoires pour former une diazocétone

L'utilisation de l'azoture de sodium n'étant plus nécessaire, nous sommes passés à des conditions n'utilisant que le nitrite de sodium, dans l'acide acétique et les diazocétones de **63** à **66** ont pu être isolées (Figure 102).

Il est également possible de former ces diazocétones sans substituer un atome de fluor mais en ayant déjà un oxygène sur le cycle, comme dans le cas d'un aminophénol.⁹³

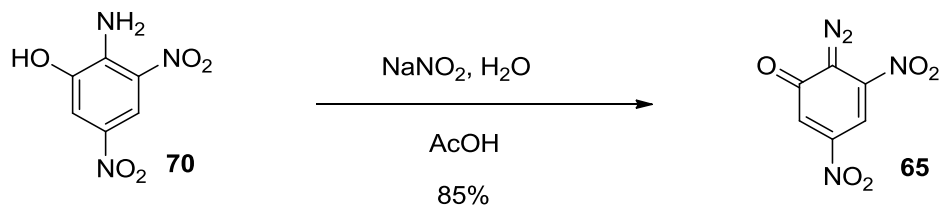


Figure 101. Diazocétone à partir d'un aminophénol

Ces conditions expérimentales ont permis de préparer la diazocétone **64** et les diazocétones de **66** à **69**. A partir de ces deux méthodes, et en utilisant différentes anilines, nous avons pu accéder à une série de diazocétones possédant un groupement N₂ soit en ortho de la cétone, ou en para de type paradiazoquinone. (Figure 102)

⁹³ K. Kikugawa, T. Kato, *fd. Chem. Toxic*, **1988**, 26, 209-214

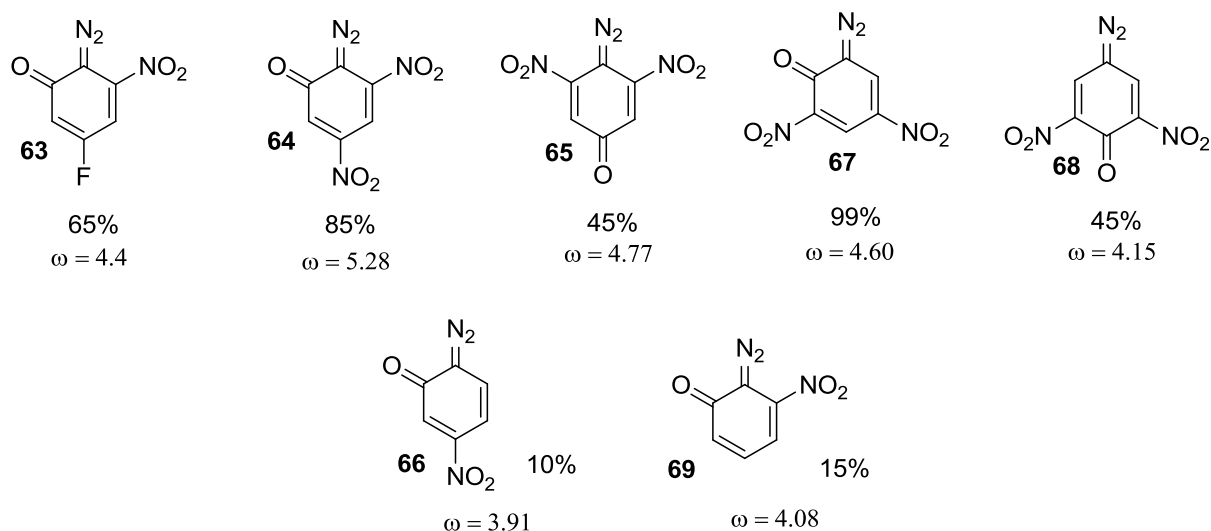


Figure 102. Les diazocétones synthétisées

Les rendements vont de faibles à quantitatifs, on peut observer pour cette série de composés le même type de spectre de RMN. Par exemple, sur les spectres de RMN ^{13}C est observée la présence d'un atome de carbone blindé vers 80-90 ppm caractéristique du carbone au pied du groupement N_2 et celle d'un atome de carbone de type carbonyle vers 174 ppm caractéristique d'un groupement $\text{C}=\text{O}$. Un premier résultat important mettant en valeur le caractère diérophilique réactif de la double liaison $\text{C}_3=\text{C}_4$, est la réaction rapide et quantitative de la diazocétone **63** avec le cyclopentadiène. Cette réaction a permis d'isoler l'adduit de Diels-Alder **71**, qui a été entièrement caractérisé par RMN et spectrométrie de masse. Il est important de signaler que c'est le premier exemple de réaction de Diels-Alder sur les composés de type diazocétone.

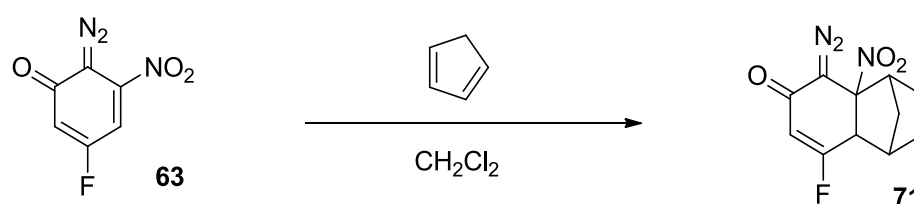


Figure 103. Adduit de Diels-Alder **71**

Ce résultat permet aussi de conclure sur le caractère électrophile de ces composés. Ce résultat est conforme aux calculs théoriques qui permettent de déterminer les valeurs de ω de tous ces composés (Figure 102). Avec une valeur de $\omega = 4.4$ eV, le composé **63** possède une électrophilie globale comprise entre celle du 4-NBF ($\omega = 4.21$ eV) et du DNBF ($\omega = 5.46$ eV). Au vu de la valeur de ω la diazocétone **65** ($\omega = 5.28$ eV), proche de celle du DNBF, nous avons envisagé de l'engager dans une série de réactions de Diels-Alder :

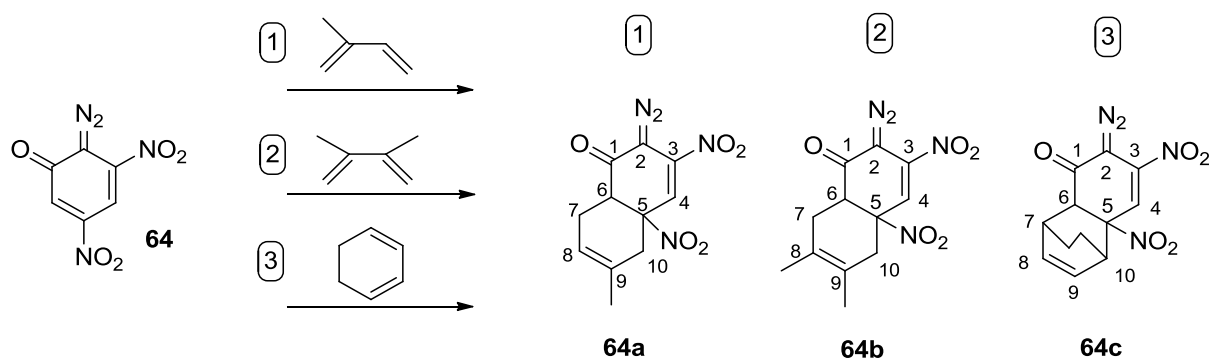


Figure 104. Réaction de Diels-Alder entre la diazocétone **64** et différents diènes

La réaction s'effectue dans le dichlorométhane, avec 10 à 20 équivalents en diène, durant 3 à 7 jours à température ambiante, les adduits sont ensuite isolés après évaporation du solvant et purification sur colonne. La figure 105 montre le spectre de RMN ^1H de la molécule **64a** enregistré dans le chloroforme deutéré :

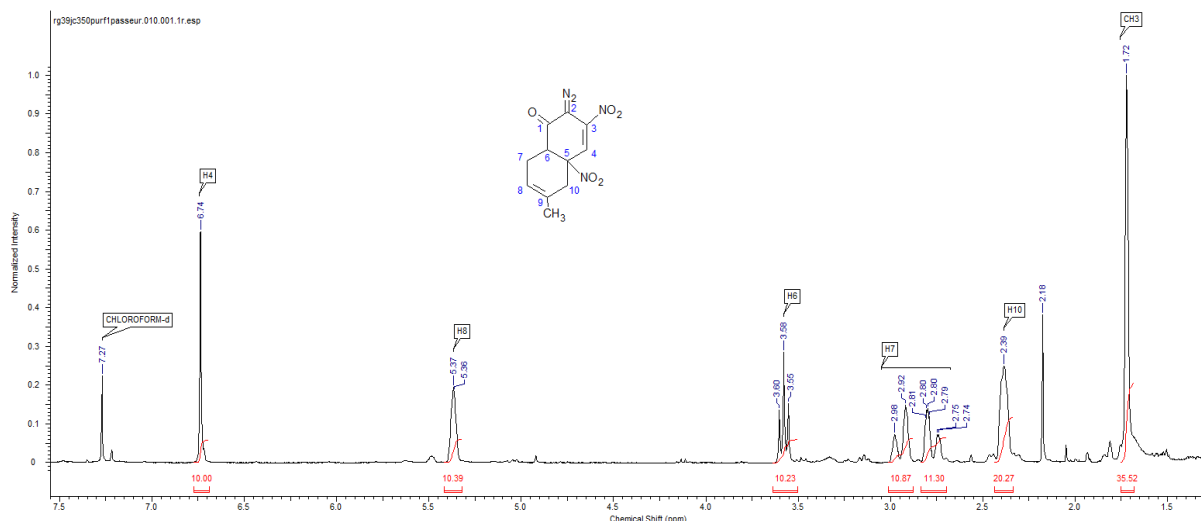


Figure 105. Spectre RMN ^1H de l'adduit de Diels-Alder **64a**

Ce spectre permet de mettre en évidence plusieurs signaux caractéristiques de la formation d'un adduit issu de la réaction avec l'isoprène (entrée 1). Tout d'abord, la présence d'un signal large vers 5.5 ppm caractéristique du proton H8, un signal sous la forme d'un faux triplet correspondant au proton H6. On notera également la présence du signal d'un seul groupement méthyle vers 1.7 ppm. Au vu de la structure de la diazocétone **64**, deux sites sont possibles pour la réaction de Diels-Alder avec l'isoprène. C'est une expérience HMBC qui nous a permis de déterminer la régiosélectivité de la réaction (Figure 106).

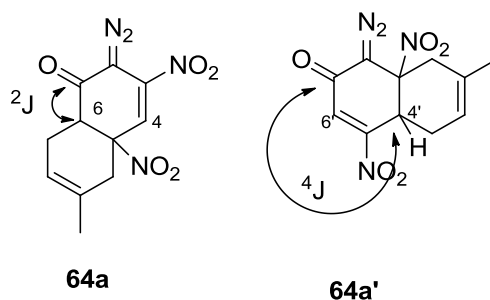


Figure 106. Couplage proton-carbone au sein du composé **64**

L'observation sur le spectre HMBC d'une tâche de corrélation entre le carbone du groupement carbonyle avec le faux triplet caractéristique du proton H6 nous permet d'attribuer, sans ambiguïtés, la structure **64a** à l'adduit obtenu.

Les adduits issus de la réaction avec le 2,3-diméthylbutadiène et le cyclohexadiène respectivement **64b** et **64c** ont été entièrement caractérisés par RMN. La régiosélectivité de l'addition du diène est conforme à celle observée dans le cas de l'adduit **64a**. Ces premiers résultats inédits sont d'une importance majeure, c'est la première fois que ce type de composés diazocétones est étudié pour son électrophilie. L'obtention de valeurs d'électrophilie globale ainsi que celle d'adduit de Diels-alder originaux, ouvre la voie vers la synthèse de nouveaux composés complexes polyfonctionnels.

Egalement, ces aryldiazocétones peuvent être utilisées dans la synthèse de molécules naturelles complexes de type pyridazine telle que l'Azamérone (Figure 107).⁹⁴ De plus, dans le cas des paradiazoquinones, des propriétés mutagènes dans des souches de *salmonella typhimurium* ont déjà été observées.⁹⁴

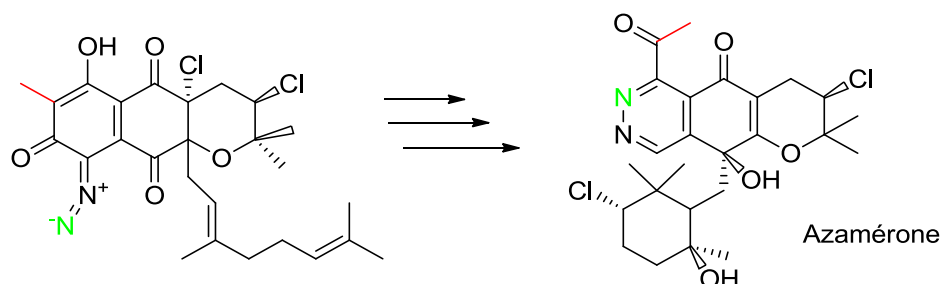


Figure 107. Synthèse de l'Azamérone

L'utilisation des conditions expérimentales acides passant par un sel de diazonium à partir de l'aniline difluorée **58** n'ont pas permis d'isoler le 4,6-difluorobenzofuroxane **57** mais nous

⁹⁴ J. M. Winter, A. L. Jansma, T. M. Handel, B. S. Moore, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48, 767-770.

a orientés vers la synthèse de composés de type diazocétone que nous avons pu valoriser. La synthèse du 4,6-difluorobenzofuroxane **57** n'étant pas possible par les voies décrites dans la publication, nous avons alors cherché d'autres voies de synthèse.

4) Synthèse du 4,6-difluorobenzofuroxane par l'anisole

La raison de la formation de la diazocétone est la formation préalable du sel de diazonium qui active alors la substitution de l'atome de fluor. Nous nous sommes alors basés sur une autre méthode de formation d'un azoture à partir d'une hydrazine à partir de conditions expérimentales décrites dans le cadre de l'étude du 7-nitro-tétrazolo[1,5-f]furazano[4,5-b]pyridine 1-oxide (NFP) en 2005.⁹⁵

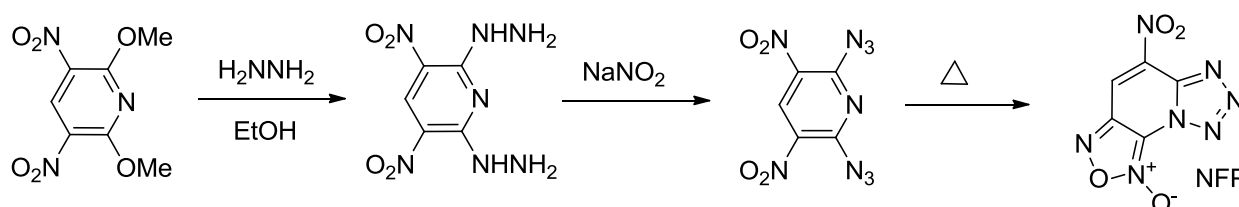


Figure 108. Formation du NFP à partir d'une hydrazine

En se basant sur cette méthode pour la formation de notre azoture difluoré **59**, nous avons envisagé la suite réactionnelle suivante :

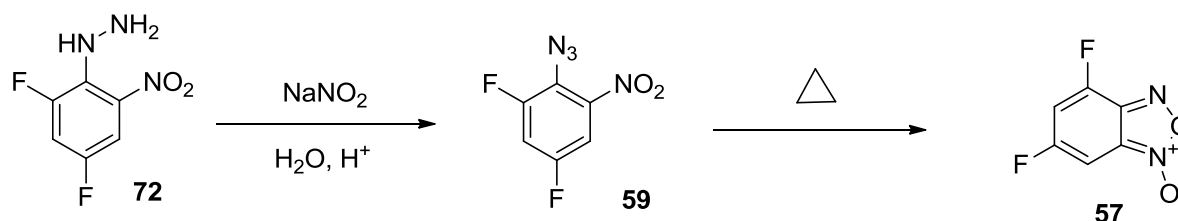


Figure 109. Synthèse proposée à partir d'une hydrazine

En effet, si l'on effectue la réaction avec le nitrite de sodium sur une hydrazine au lieu d'une aniline, nous ne passerons plus par le sel de diazonium mais directement par l'azoture, nous permettant d'éviter l'activation de la substitution de l'atome de fluor par l'eau et la formation de la diazocétone.

Pour synthétiser l'hydrazine **72**, il suffit de partir de l'anisole **73** qui est chauffé en présence d'hydrazine hydratée dans l'éthanol à reflux.

⁹⁵ R. D. Gilardi, *Energetic Materials*, **2005**, 23, 99-106

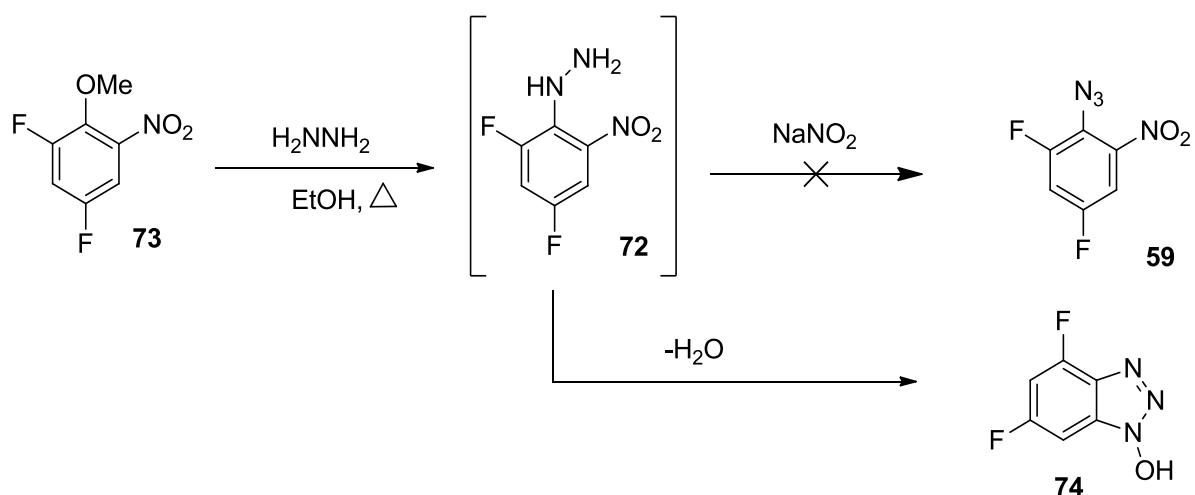


Figure 110. Synthèse en partant de l'anisole **73**

Lors de cette synthèse, le composé obtenu par chauffage en présence d'hydrazine dans l'éthanol, s'avère très peu soluble dans les solvants usuels de RMN. La caractérisation de ce composé a été difficile surtout par RMN ^{13}C et le composé a tout de même été engagé dans la seconde étape avec le nitrite de sodium. Les spectres de RMN du composé isolé après réaction étaient identiques à ceux du produit précédent. C'est à partir de ce moment que nous nous sommes interrogés sur l'étape de formation de l'hydrazine **72** et que nous avons déterminé que celle-ci se déshydrate spontanément après sa formation afin de conduire à un composé **74**, analogue substitué de l'Hydroxybenzotriazole (HOBt). Le composé **74** obtenu est connu et son analyse structurale est conforme à celle décrite dans la littérature⁹⁶. Une nouvelle fois le composé difluoré **59** n'a pas pu être isolé par cette méthode, mais nous avons cependant décidé de valoriser la synthèse de ce type de composé HOBt. A partir de cette méthode, nous avons alors isolé une famille de substrats que l'on nommera, pour plus de simplicité dans ce manuscrit, des composés de type HOBt.

⁹⁶ C.B. Reese, Z. Pei-Zhuo, *J. Chem. Soc. Perkin Trans 1*, **1993**, 2291-2301

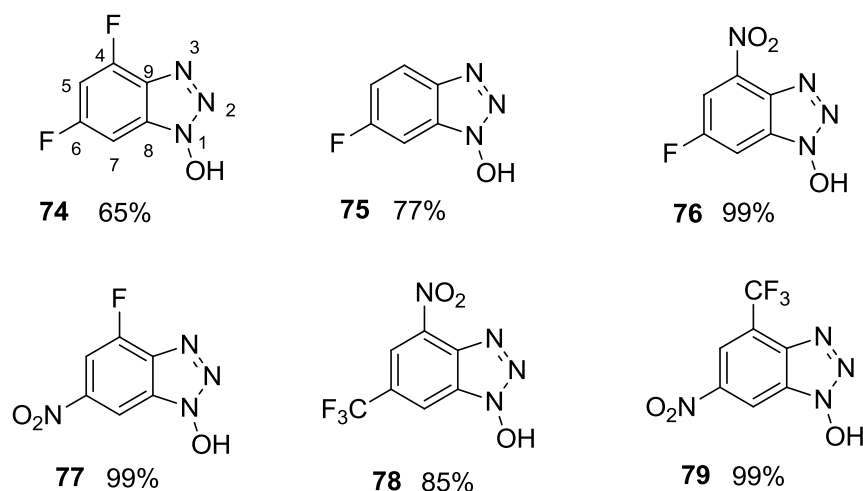


Figure 111. Composés HOBt synthétisés

Le composé **78** est également connu dans la littérature⁹⁷ et son analyse structurale est conforme à celle décrite. Les composés **76** et **77** ont été synthétisés à partir des anisoles **42** et **43** précédemment synthétisés dans l'étude des fluoronitrobenzofuroxane. Les autres composés **75** et **78** ont été synthétisés à partir des anisoles correspondants. L'hydroxybenzotriazole simple (HOBt) est largement utilisé dans les couplages peptidiques associés parfois à d'autres réactifs.^{98,99} Nous nous sommes intéressés à ces couplages pour pouvoir observer l'effet de ces composés lorsqu'ils sont utilisés en remplacement de l'HOBt initial. Pour cette étude, nous nous sommes intéressés à deux réactions types :

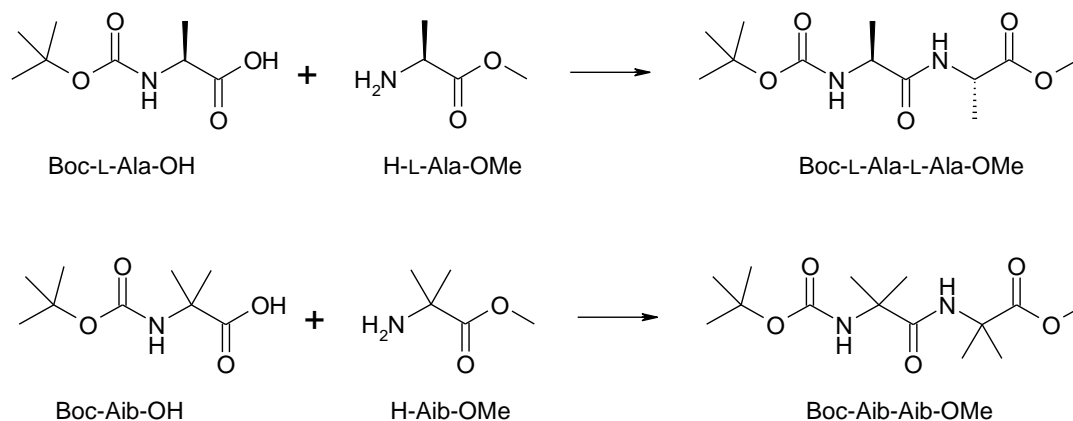


Figure 112. Réactions de couplage peptidique pour tester nos additifs

⁹⁷ J. Kehler, A. Püschl, O. Dohl, *Act. Chem. Scand.*, **1996**, 50, 1171-1173

⁹⁸ E. Valeur, M. Bradley, *Chem.Soc.Rev.* **2009**, 38, 606-631

⁹⁹ M. M. Joullié, K. M. Lassen, *ARKIVOC* **2010** (viii) 189-250

| Additif | Boc-Ala-OH + H-Ala-OMe | Boc-Aib-OH +H-Aib-OMe |
|--|------------------------|-----------------------|
| Pas d'additif | - | 12% |
| HOBt | - | 53% |
| 6-fluoro-HOBt 75 | 75% | 87% |
| 4-nitro-6-fluoro-HOBt 76 | 66% | 68% |
| 4-nitro-6-trifluoromethyl HOBt 78 | 72% | 53% |
| 4-nitro-6-methyl-HOBt 80 | 62% | 78% |
| 4-nitro-HOBt 81 | - | 68% |
| 6-nitro-HOBt 82 | - | 70% |
| Oxyma | 89% | 65% |

Tableau 11. Résultats obtenus lors des couplages peptidiques avec ou sans additif

Les HOBt 4-nitro-6-méthyl¹⁰⁰ **80**, 4-nitro¹⁰¹ **81** et 6-nitro¹⁰¹ **82**, ajoutés en comparaison dans le Tableau 11, sont des HOBt qui ont déjà été synthétisés lors d'une étude antérieure du laboratoire.

Les conditions sont les suivantes : Acide 1 éq, amine 1 éq, EDC 1.1 éq, dérivé HOBt 1 éq, *N*-methyl morpholine 2.5 éq, DMF (0.2mmol/mL), température ambiante, 48h.

Nous avons tout d'abord commencé par l'étude de la réactivité de ces dérivés HOBt dans la réaction entre deux acides aminoisobutyrique (Aib). Le couplage entre deux amino-acides C^α-tétrasubstitué est bien moins facile qu'entre des amino-acides en raison de l'encombrement stérique du carbone en α .

La réaction de couplage donne de bons rendements avec les deux HOBt mononitrés **81** et **82** et modérément bons avec l'HOBt simple. Par contre aucune réaction ne se produit dans un premier temps avec les HOBt 6-fluoro **75** et 4-nitro-6-fluoro **76**. Nous nous sommes alors questionnés sur la présence du groupement hydroxy de ces composés HOBt qui n'est peut-être pas sous sa forme protoné. En effet, dans la littérature, il est décrit que lors de la synthèse de ces composés en présence d'hydrazine, un traitement acide est toujours effectué.¹⁰² En

¹⁰⁰ K. Wright, UVSQ, unpublished results

¹⁰¹ F. T. Boyle, Richard A. Y. Jones, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1973**, 160-164

¹⁰² M.F. Fathalla, S. N. Khattab *J. Chem. Soc. Pak.* **2011**, 33, 324-332

effet, le proton sur l'hydroxyle est suffisamment acide (pKa HOBt 5.65 ; 6-CF₃-HOBt 4.27 ; 6-NO₂-HOBt 3.61) pour former un sel (Figure 113).¹⁰³

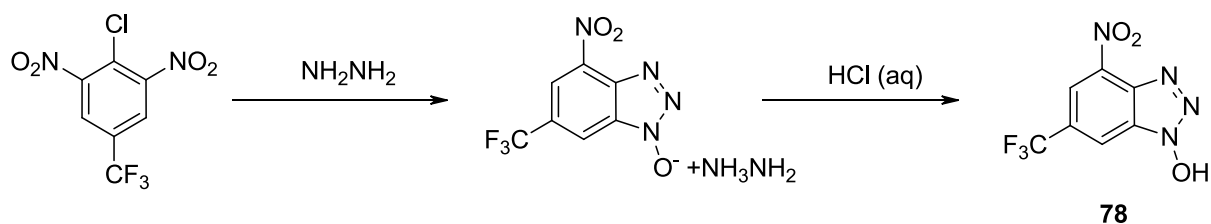


Figure 113. Traitement acide nécessaire à l'obtention de **78**

L'utilisation du 6-fluoro-HOBt **75** et du 4-nitro-6-fluoro-HOBt **76** a pu conduire au couplage peptidique pour les deux réactions avec de bons rendements. Le cas le plus intéressant est celui du 6-fluoro-HOBt **75** qui permet dans le cas de la réaction avec Aib de surpasser de loin tous les autres additifs ainsi que l'utilisation de l'Oxyma qui est actuellement le plus efficace pour ce genre de couplage et beaucoup utilisé comme alternative non-explosive de l'HOBt.¹⁰³

Bien que ces derniers résultats soient intéressants, la voie passant par une hydrazine n'est donc pas celle qui nous permettra de synthétiser le 4,6-difluorobenzofuroxane. Nous nous sommes alors orientés vers une synthèse proche de celle développée précédemment pour les phénols, c'est-à-dire basée sur la préparation d'un sulfonate intermédiaire.

¹⁰³ R. Subiros-Funosas, R. Prohens, R. Barbas, A. El-Faham, F. Albericio, *Chem. Eur. J.*, **2009**, *15*, 9394–9403

5) Synthèse par voie du phénol

En effet, une autre possibilité pour préparer le 4,6-difluorobenzofuroxane **57**, est la voie déjà empruntée pour les nitrobenzofuroxanes fluorés **27** et **28**, en partant d'un phénol.

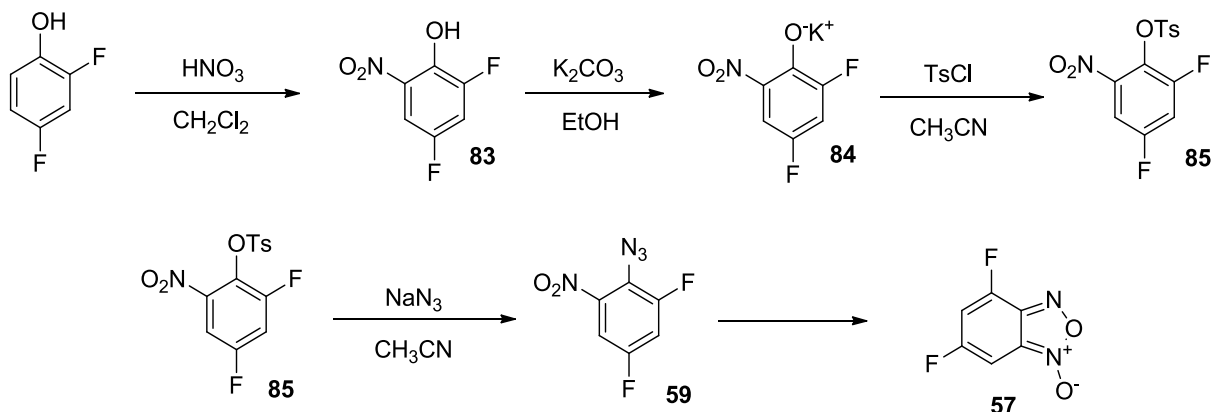


Figure 114. Voie de synthèse envisagée

La première étape est une étape de nitration pour laquelle on utilise la même méthode que pour la synthèse des phénols mono-fluorés. Le phénol **83** est obtenu avec un rendement de 75% et a pu être déprotoné en phénate orange vif **84** quantitativement par action de K_2CO_3 dans l'éthanol (Figure 115).

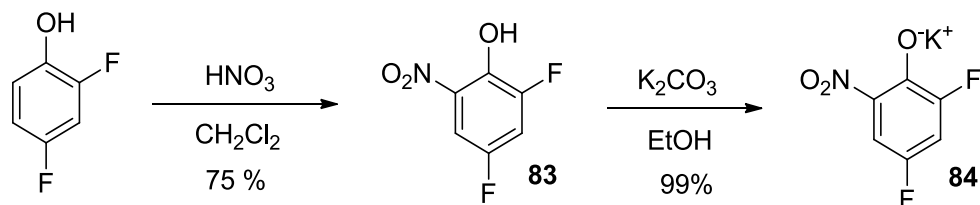


Figure 115. Nitration du 2,4-difluorophénol suivi de la formation du phénate **84**

Le phénate a ensuite été mis en présence de TsCl dans l'acétonitrile et le tosylate **85** a été isolé sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 40%.

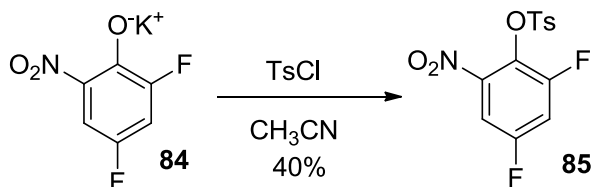


Figure 116. Tosylation du phénate **84**

A cette étape, l'obtention du composé **85** est confirmée par la présence en RMN ^1H des signaux des protons aromatiques du tosyloxy ainsi qu'un singulet intégrant pour trois protons caractéristique du groupement méthyle du tosylate.

L'étape suivante est la réaction de substitution pour conduire à l'azoture intermédiaire **59**.

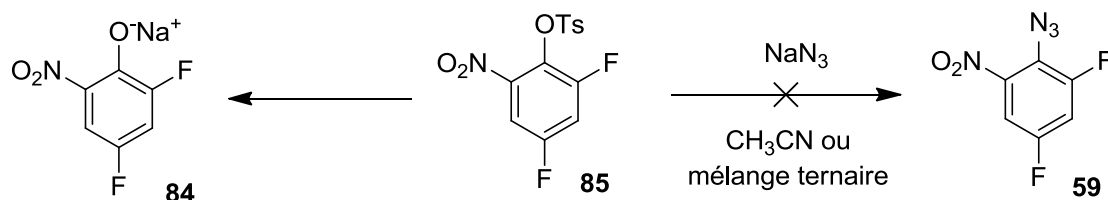


Figure 117. Substitution du tosylate par l'azoture de sodium

Cette étape cruciale n'a malheureusement pas conduit au produit attendu. En effet, quelles que soient les conditions expérimentales, le résultat est le même, nous récupérons intégralement le phénate **84**. Il nous faut alors envisager une autre méthode ne passant pas par un sulfonate mais basée sur la substitution d'un fluor.

6) Synthèse du 4,6-difluorobenzofuroxane en partant du trifluorobenzène

La synthèse du 6-fluorobenzofuroxane **48** et du 4-fluorobenzofuroxane **29** ont montré qu'il était possible de former le benzofuroxane en partant d'un nitrobenzène sur lequel un atome de fluor est directement substitué afin d'obtenir l'azoture précurseur du benzofuroxane. Ainsi, en se basant sur les résultats précédents, on peut proposer la voie de synthèse suivante basée sur l'utilisation du trifluoronitrobenzène.

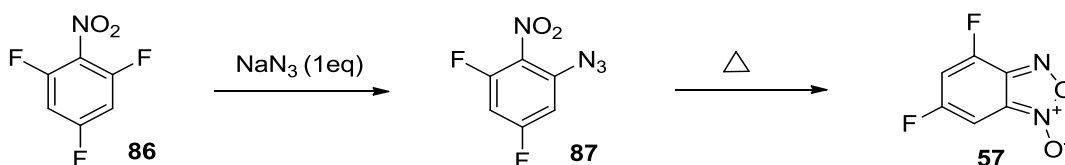


Figure 118. Voie de synthèse envisagée

Dans la première étape de substitution, cette méthode de synthèse permet d'envisager la substitution soit en ortho du groupement nitro, nous conduisant à l'azoture **87** désiré, ou en para du groupement nitro, nous conduisant à un azoture **88**, qui ne peut pas être cyclisé.

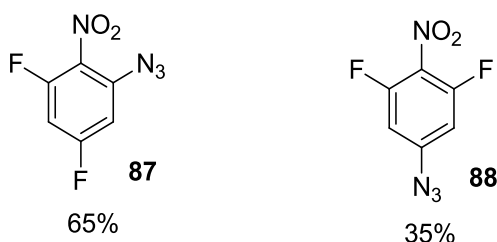


Figure 119. Les azotures **87** et **88** obtenus

Les deux azotures sont obtenus dans un ratio 1/2 en faveur du composé **87** qui est l'azoture attendu. Ces proportions sont conformes à la probabilité statistique d'obtenir la substitution d'un des deux atomes de fluor en ortho par rapport à celle d'un atome de fluor en para. Cependant, il se trouve que ces deux azotures **87** et **88** ne sont pas séparables sur colonne ou par recristallisation. Le mélange de ces deux azotures est cependant soumis à la réaction de cyclisation. Ainsi, le milieu réactionnel obtenu est constitué de deux produits **57** et **88**.

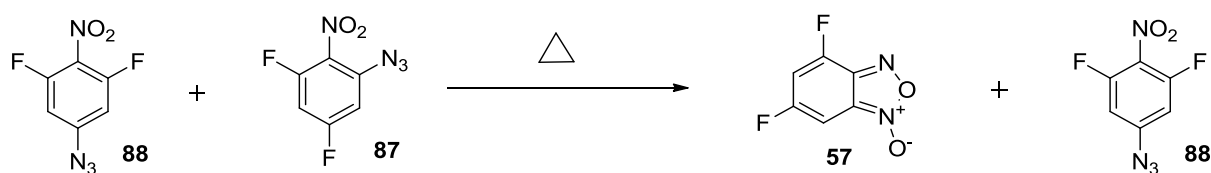


Figure 120. Etape de cyclisation

Le mélange obtenu a été caractérisé par RMN¹H et ¹⁹F (Figure 121)

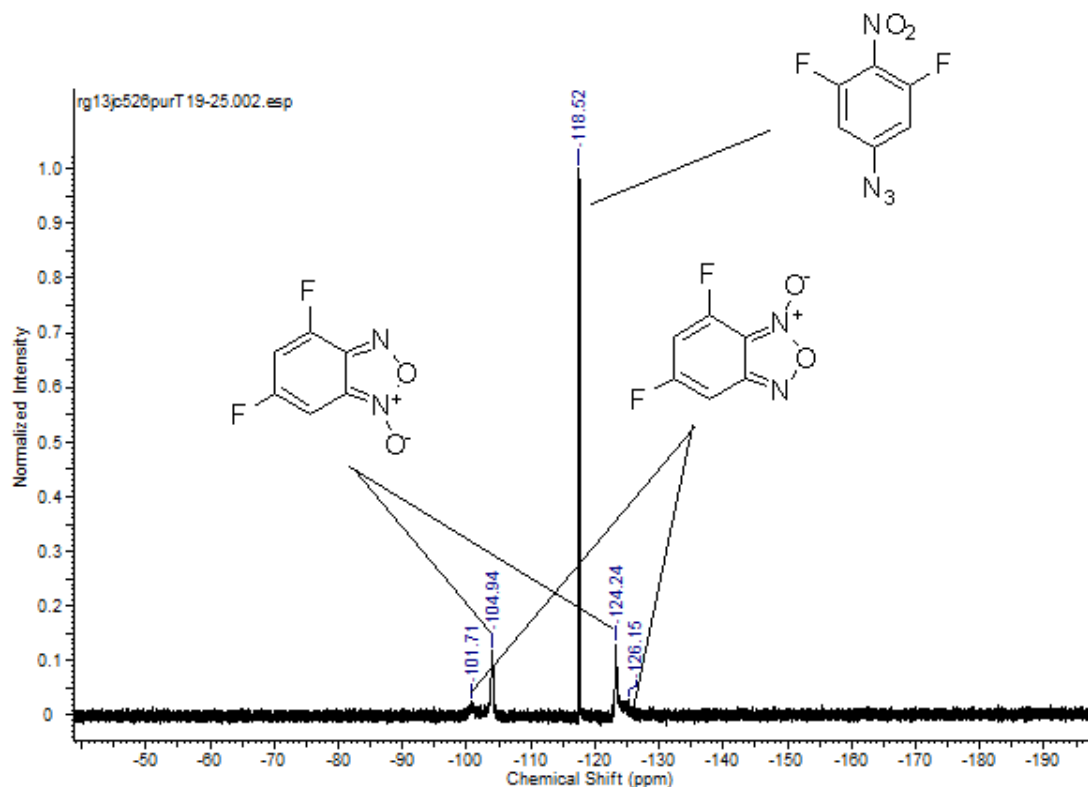


Figure 121. Spectre RMN¹⁹F obtenu après cyclisation

Nous observons pour la première fois des signaux larges, caractéristiques de benzofuroxanes, avec présence des deux tautomères. Le spectre de RMN ¹⁹F beaucoup plus représentatif ici, nous permet d'observer également un grand singulet correspondant aux deux atomes de fluors équivalents de l'azoture en para **88** qui reste inchangé par le chauffage.

Ce sont les premiers résultats positifs en faveur de la synthèse du 4,6-difluorobenzofuroxane **57**. Cependant, nous n'avons pas pu le séparer de l'azoture **88**. En effet, l'azoture en para **88** et notre benzofuroxane **57** co-éluent sur la colonne. Il est primordial de noter que ces premières données spectrales ne sont pas du tout en accord avec celles décrites dans la publication de Leyva. Nous avons donc décidé de mettre en œuvre une dernière méthode de synthèse de ce benzofuroxane. Cela nous permettra de vérifier soit, que notre voie de synthèse n'est pas appropriée, ou que les données de la publication sont éronnées.

7) Synthèse du 4,6-difluorobenzofuroxane en utilisant la tautomérie

Nous pensons avoir observé pour la première fois le benzofuroxane difluoré. Nous savons maintenant que l'atome de fluor en position 4 ne bloque pas complètement la tautomérie malgré son caractère inductif attracteur. Nous ne sommes donc pas dans le cas du 4-nitrobenzofuroxane. Ceci est probablement lié au fait que le fluor possède également un caractère mésomère donneur non-négligeable. Au vu de ce résultat positif et du fait que les données spectrales obtenues pour **57** ne sont pas en accord avec la littérature, nous avons imaginé une synthèse qui aurait pour cible l'autre tautomère du 4,6-difluorobenzofuroxane **57'**, comme montré ci-dessous. (Figure 122)

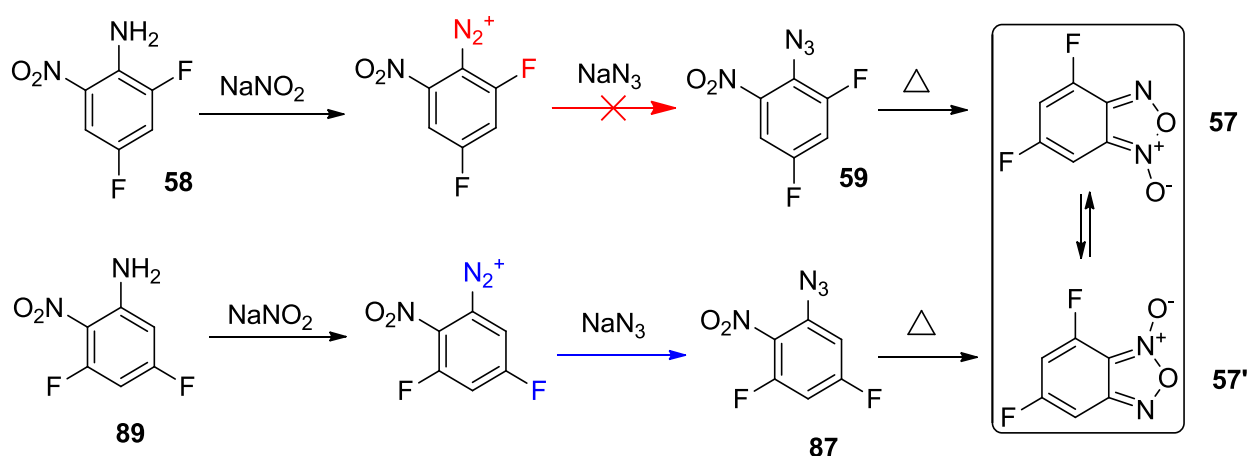


Figure 122. Synthèse des deux tautomères du benzofuroxane difluoré **57**

Le fait de passer par l'azoture **87** permet d'éviter une fois encore la formation d'une diazocétone en supprimant la présence de l'atome de fluor en ortho du diazonium formé durant cette étape. Ainsi pour synthétiser le second tautomère **57'**, la préparation préalable de l'aniline **89** est nécessaire. Cette aniline est préparée à partir de la 3,5-difluoroaniline (Figure 123).

La stratégie est la suivante :

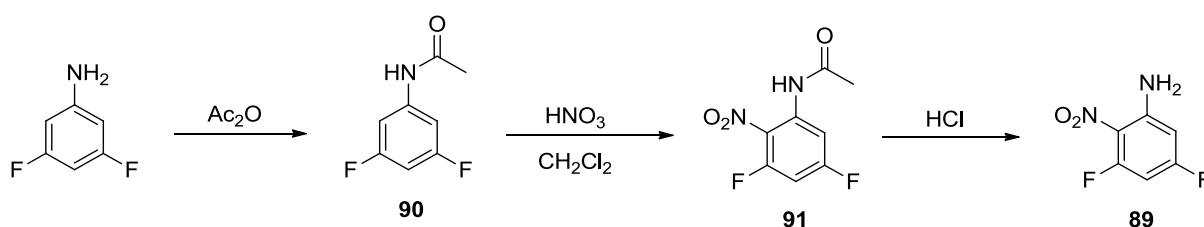


Figure 123. Synthèse de l'aniline **89**

La protection de l'aniline avant la réaction de nitration est effectuée directement dans de l'anhydride acétique à 0°C et l'acétanilide **90** est obtenu quantitativement. L'étape de

nitration pourra ensuite être problématique, en effet, la nitration peut s'effectuer en ortho de l'amine protégée, ou encore en position para, entre les deux atomes de fluor, conduisant ainsi à la formation éventuelle de deux acétanilides **91** et **92**. L'aniline nitrée en para **92** n'est pas intéressante dans le cadre de nos travaux.

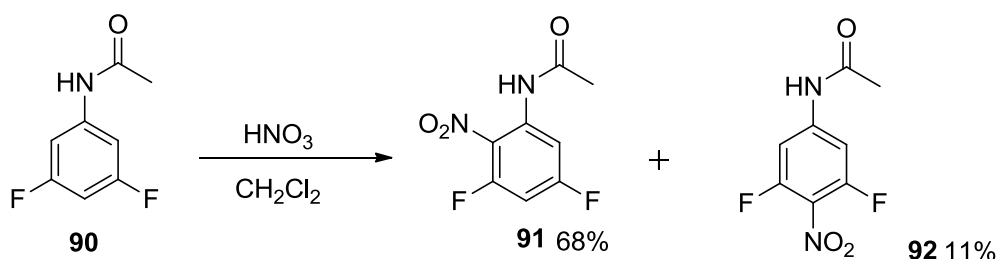


Figure 124. Nitration de l'acétanilide **91**

Les proportions des deux isomères sont de 68% pour le dérivé en ortho **91** contre 11% pour celui en para. Ce rendement est reproductible et nous permet après séparation sur colonne de silice (éluant EP/AcOEt) de poursuivre la synthèse de **57** par la déprotection de l'acétanilide **91** dans l'acide chlorhydrique à reflux pour conduire à l'aniline **89**.

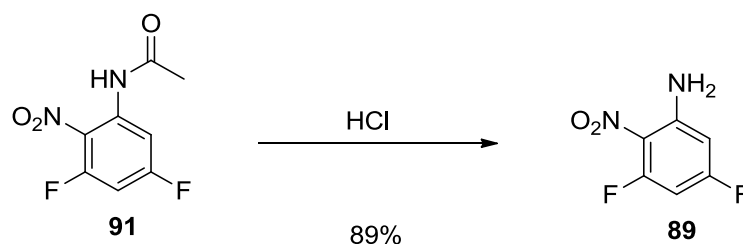


Figure 125. Déprotection de l'aniline

La 3,5-difluoro-2-nitroaniline **89** est isolée sous la forme d'un solide jaune, et la réaction de désamination nitreuse peut maintenant être envisagée.

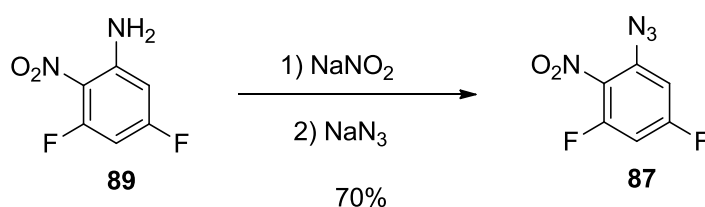


Figure 126. Formation de l'azoture **87**

L'azoture **87** est, dans ces conditions, isolé avec un rendement de 70% et peut maintenant être cyclisé dans le toluène à reflux.

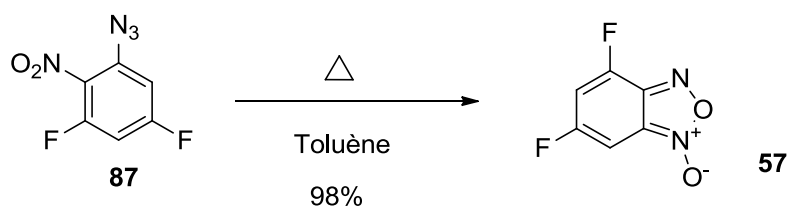


Figure 127. Cyclisation de l'azoture **87** en benzofuroxane **57**

Le 4,6-difluorobenzofuroxane **57** a pu être isolé à l'issue de cette étape avec un rendement de 98% sous la forme d'une huile brune orangée. De toutes les méthodes développées précédemment dans ce manuscrit, ainsi que celles décrites dans l'unique publication présentant la synthèse du 4,6-difluorobenzofuroxane **57**, la méthode résumée dans la figure 128 nous a permis d'isoler le benzofuroxane difluoré. La mise au point de cette nouvelle méthode et la découverte que les données publiées par Leyva étaient éronnées ont fait l'objet d'une publication.⁸⁸

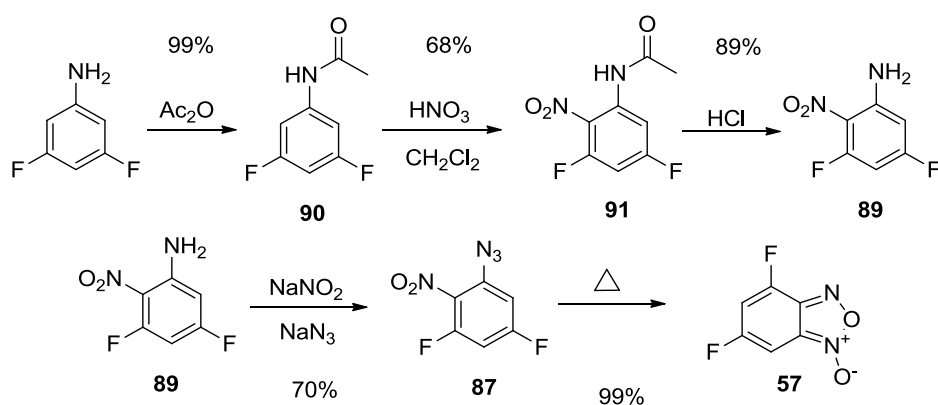


Figure 128. Synthèse du 4,6-difluorobenzofuroxane **57**

Le rendement global est donc de 40% en 5 étapes. La caractérisation du 4,6-difluorobenzofuroxane et surtout une étude de RMN à basse température variable met en évidence la présence de l'équilibre tautomère 1-oxyde/3-oxyde⁸⁸. L'évolution et la forme des signaux sont présentées ci-dessous.

8) Caractérisation du 4,6-difluorobenzofuroxane

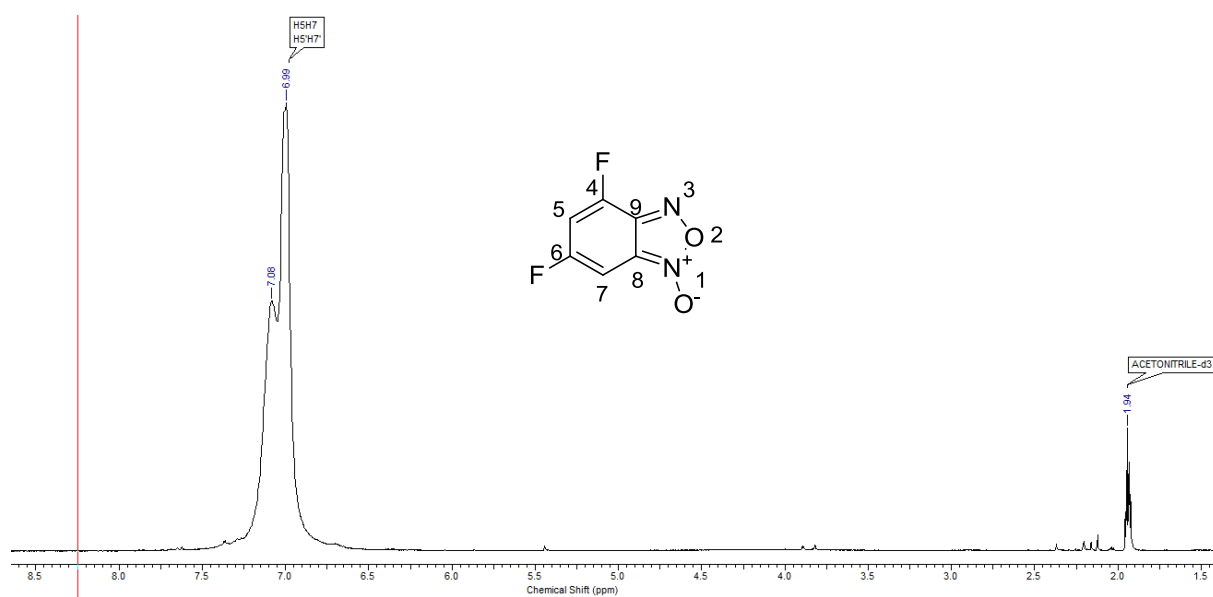


Figure 129. Spectre de RMN ^1H du 4,6-difluorobenzofuroxane **57** à température ambiante

Ce spectre de RMN ^1H révèle la présence d'un large signal, regroupant les deux protons de chaque tautomère 1-oxyde et 3-oxyde, ce seul outil ne nous permet pas de conclure sur la caractérisation définitive du 4,6-difluorobenzofuroxane.

Le spectre de RMN ^{19}F ci-dessous, quand à lui, montre la présence de deux produits dont l'un est majoritaire par rapport à l'autre. Les études présentées plus loin permettront de définir lequel des deux tautomères est majoritaire. Nous montrerons qu'il s'agit du tautomère 1-oxyde, majoritaire par rapport au 3-oxyde dans une proportion 3/1, comme on l'observe sur le spectre de la figure 130.

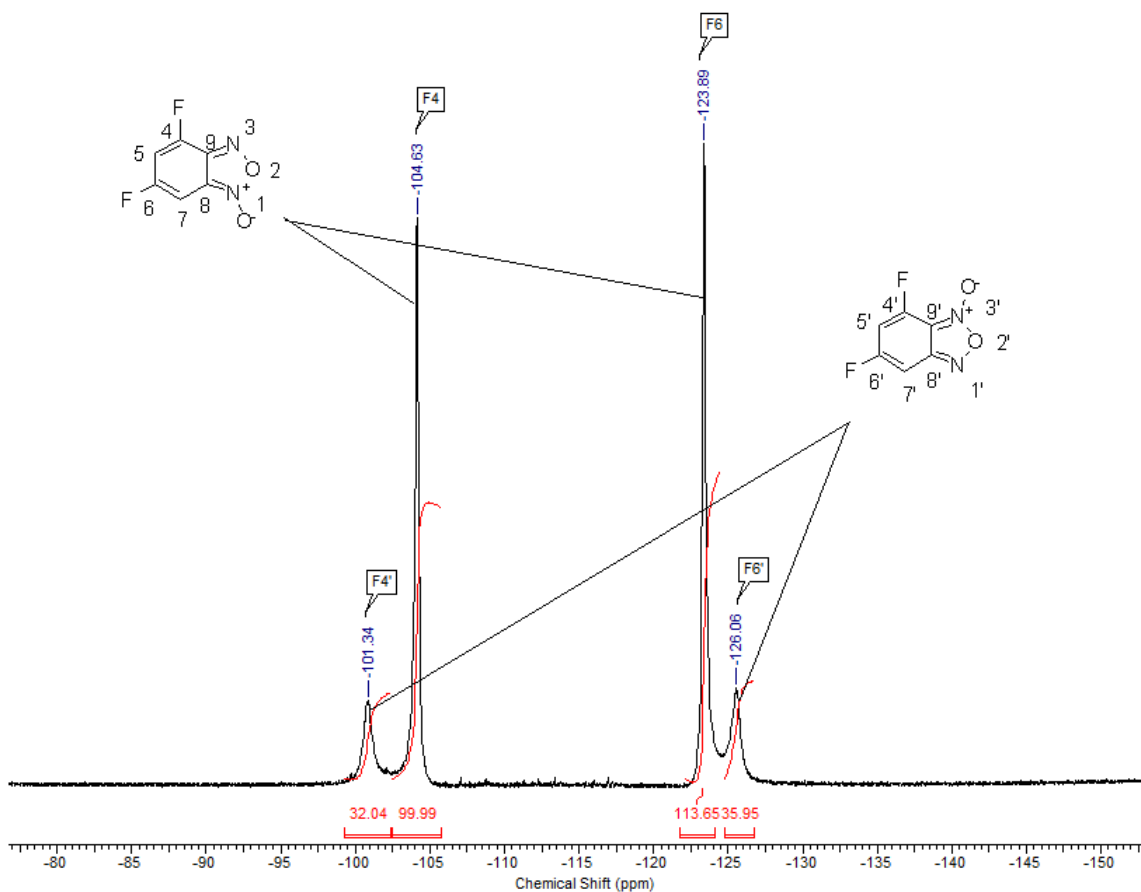


Figure 130. Spectre RMN¹⁹F à température ambiante

Les signaux larges en RMN du fluor montrent ici, à température ambiante, la présence des deux tautomères. Pour vérifier tout d'abord si ce système correspond bel et bien à la présence de deux tautomères et non à la présence de deux produits fluorés totalement distincts, nous avons effectué une étude RMN à température variable. En effet, diminuer la température va nous permettre de figer l'interconversion pour visualiser les deux tautomères ou au contraire, en augmentant la température, de l'accélérer afin d'observer une forme moyenne. L'analyse de RMN ¹H dans l'acétonitrile aux températures de 233K, 293K et 343K est présentée dans les figures ci-après.

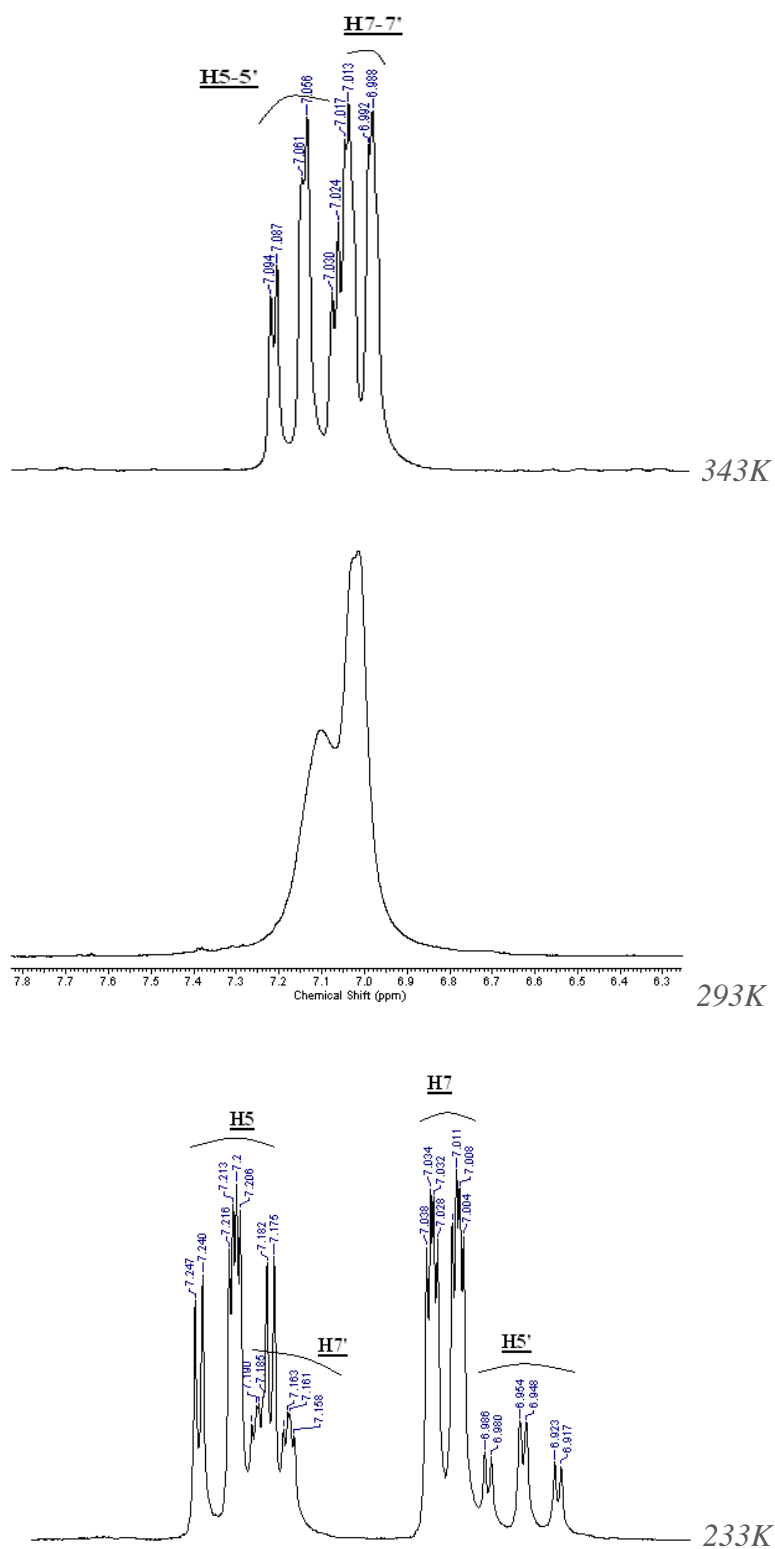


Figure 131. RMN ^1H à 343K, 293K et 233K dans l'acétonitrile

La RMN ^1H à 343K nous permet de visualiser la forme moyenne du 4,6-difluorobenzofuroxane avec un équilibre assez rapide pour que l'on ne distingue qu'un seul composé en RMN. On observe donc deux signaux correspondants aux protons H5 et H7,

facilement attribuables au vu de leurs multiplicités. En effet, le proton H5 se trouve entre deux atomes de fluor et couple avec H7, le signal de H5 sera donc sous la forme d'un pseudo triplet dédoublé alors que celui de H7 ne couplant qu'avec H5 et un seul fluor, sortira sous la forme d'un doublet dédoublé. A l'inverse, une température de 233K permet de figer l'équilibre d'interconversion au point où l'on peut distinguer les signaux des deux tautomères séparément soit quatre protons, H5, H7, H5' et H7'. Ce phénomène est tout aussi visible sur les spectres de RMN ^{19}F à différentes températures (Figure 132).

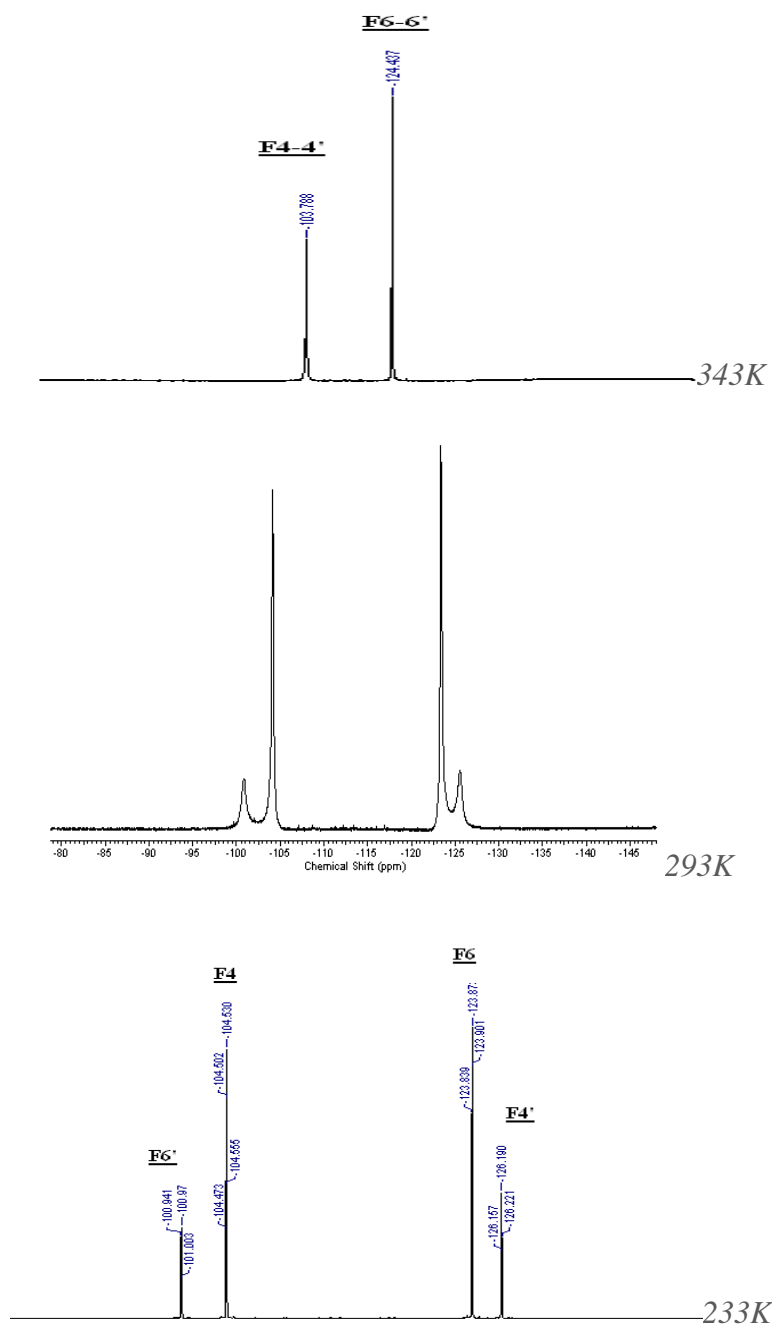


Figure 132. RMN ^{19}F à 343K, 293K et 233K dans l'acétonitrile

Enfin, la RMN ^{13}C et les expériences de RMN à deux dimensions, HMBC et HSQC permettent d'attribuer le tautomère 1-oxyde et le tautomère 3-oxyde à leurs signaux respectifs.

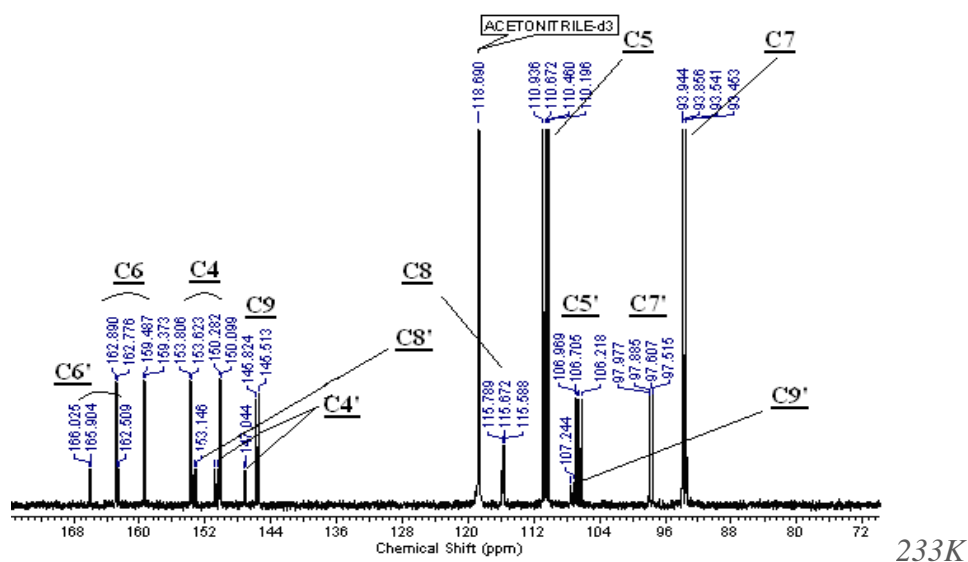
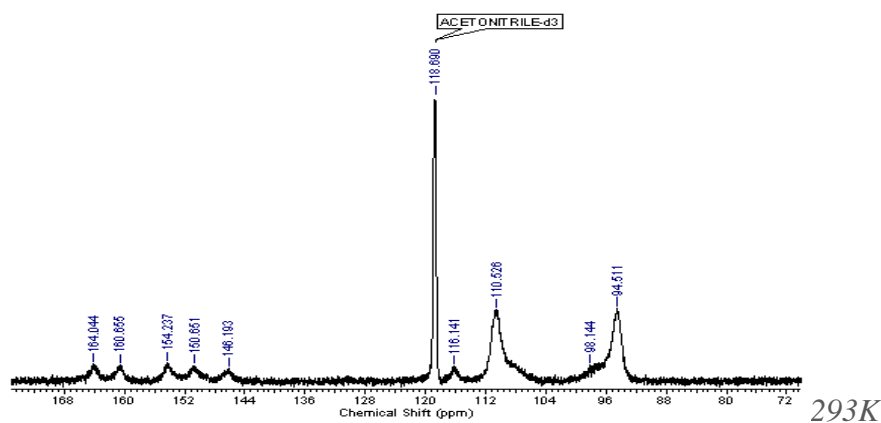
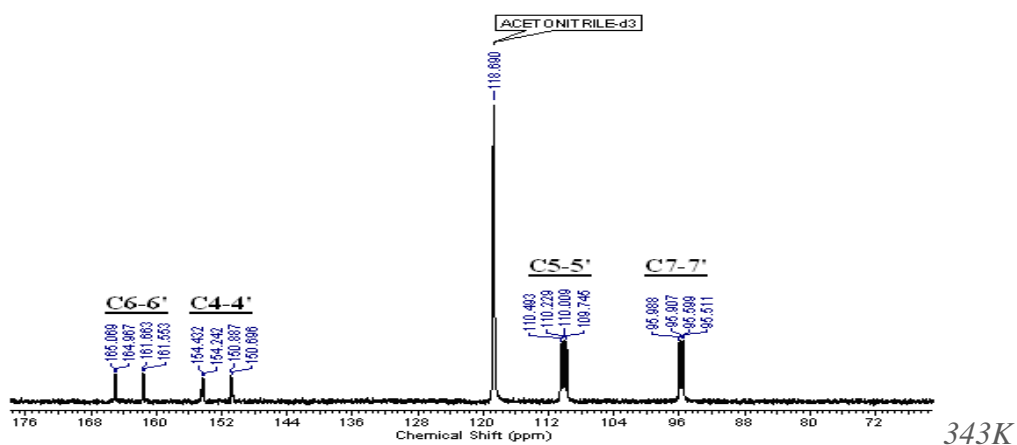


Figure 133. RMN ^{13}C à 343K, 293K et 233K dans l'acétonitrile

Le point central pour l'attribution des signaux des benzofuroxanes est le déplacement chimique des carbones C8 et C9, qui résonnent respectivement vers 110 ppm et 150 ppm. Ces déplacements chimiques sont peu influencés par la nature des substituants présents sur le carbocycle. Cet écart peut s'expliquer par la mésomérie suivante.

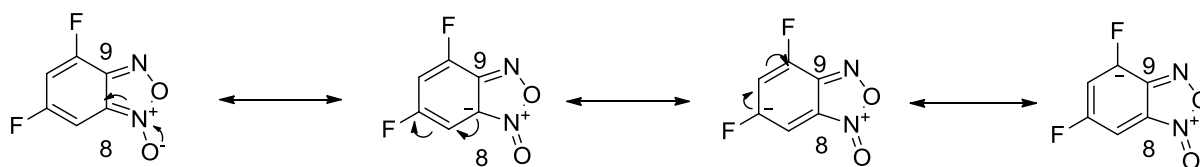


Figure 134. Formes mésomères du 4,6-difluorobenzofuroxane

En effet, les formes mésomères expliquent le blindage plus important de C8 par rapport à C9. Les atomes de carbones C8 et C9' résonneront donc tous les deux vers 110 ppm car ce sont les carbones proches de la fonction N-oxyde. Ceci est le point de départ de nos attributions. En outre, les travaux antérieurs du laboratoire ont mis en évidence que les corrélations visibles sur les expériences HMBC des benzofuroxanes substitués, montrent une tache de corrélation entre le carbone C8 et le proton H7 correspondant à un couplage 2J et deux taches de corrélation entre le carbone C9 et les deux protons H5 et H7 correspondant à des couplages 3J .

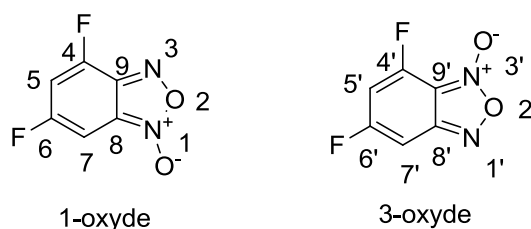


Figure 135. Numérotation des tautomères

Il y aura donc deux carbones dans la zone 110 ppm, un correspondant à un C8 appartenant au tautomère 1-oxyde, et un autre, C9' correspondant au tautomère 3-oxyde. Le carbone C8 ne peut corrélérer qu'en 2J avec H7 ($J=2-3\text{Hz}$) alors que le carbone C9' lui corrèle avec H5' et H7' en 3J ($J_{C9'H5'}= 7-9\text{ Hz}$; $J_{C9'H7'}= 5\text{ Hz}$). Sur le spectre de HMBC enregistré dans l'acétone, on observe effectivement une tache de corrélation entre un carbone à 115,7 ppm et un seul proton (conformément aux attentes pour C8), et deux taches de corrélation entre un second carbone à 107,2 ppm et deux protons (conformément aux attentes pour C9'). En plus de ces résultats, l'intensité de ces signaux protons nous ont permis d'attribuer sans ambiguïtés le tautomère majoritaire au composé 1-oxyde et le minoritaire au composé 3-oxyde.

Le même raisonnement peut être appliqué aux carbonés C9 et C8' et les résultats obtenus permettent de confirmer l'attribution précédente.

L'enregistrement du spectre RMN ^{13}C et des expérience HMBC à 233K a aussi permis l'attribution des autres carbonés, comme on le voit sur la figure 133.

A partir des expériences de RMN à température variable, nous pouvons avoir accès à la constante de vitesse k_c de la coalescence et le paramètre d'activation ΔG^\ddagger de l'équilibre dynamique. Une analyse théorique détaillée de l'allure des signaux n'est pas toujours nécessaire pour obtenir ces données, et des équations simplifiées peuvent être utilisées pour estimer les valeurs de k_c et de ΔG^\ddagger .¹⁰⁴ Pour la température de coalescence T_c , la constante de vitesse k_c est donnée par l'équation (9).

$$k_c = \frac{\pi\Delta\nu}{\sqrt{2}} = 2.22 \Delta\nu \text{ (s}^{-1}\text{)} \quad (9)$$

Avec $\Delta\nu$ la séparation en hertz entre deux signaux en l'absence d'échange. Les enthalpies libres d'activation ΔG^\ddagger sont obtenues à partir de la température de coalescence T_c par l'application de l'équation (10), dérivée de l'équation de Eyring's.

$$\Delta G^\ddagger = RT_c \left[22.96 + \ln \frac{T_c}{\Delta\nu} \right] \text{ (J. mol}^{-1}\text{)} \quad (10)$$

Il est également possible de décrire ΔG^\ddagger par l'équation (11) dans laquelle les valeurs de k_c sont utilisées à la place de $\Delta\nu$.

$$\Delta G^\ddagger = 19.14 T_c \left[10.32 + \log \frac{T_c}{k_c} \right] \text{ (J. mol}^{-1}\text{)} \quad (11)$$

Les valeurs des températures de coalescence T_c , de k_c et de ΔG^\ddagger de trois benzofuroxanes (Figure 136) sont réunies dans le tableau 12.

¹⁰⁴ a) H. Friebolin in: « *Basic One- and Two-Dimensional NMR Spectroscopy* », Wiley-VCH, Weinheim, Germany, **1998**, chapter 10. b) H. Gunther in « *NMR Spectroscopy* », 2nd ed., Wiley, Chichester, UK, **1995**, chapter 9.

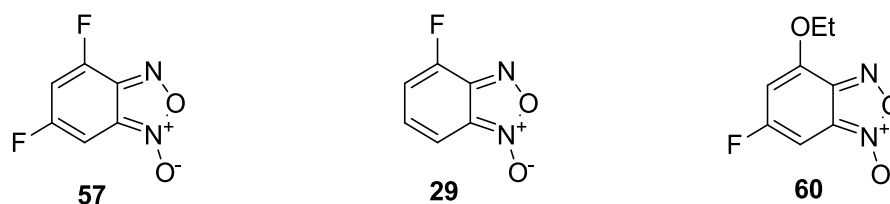


Figure 136. Benzofuroxanes étudiés pour leur équilibre tautomère

| Composé | T_c [K] ^[a] | Δv [Hz] ^[b] | k_c [s ⁻¹] | ΔG^\ddagger (kcal.mol ⁻¹) [Eq. (10)] ^[c,d] | ΔG (cal.mol ⁻¹) En faveur de N ₁ ^[e] |
|-----------|-----------------------------|-----------------------------------|-----------------------------|--|---|
| 57 | 303 | 60 | 133.2 | 14,8 (14,5) | 520 |
| 29 | 293 | 14 | 31.1 | 15,1 (15,9) | 1340 |
| 60 | 313 | 58 | 128.8 | 15,3 (16,0) | 790 |

Tableau 12. Les paramètres des benzofuroxanes avec équilibre tautomère

[a] Valeurs de $T_c \pm 5$ K. [b] Valeurs moyennes. [c] $\Delta G^\ddagger \pm 0,5$ kcal.mol⁻¹. [d] Les valeurs de ΔG^\ddagger par l'équation (11) sont identiques, les valeurs entre parenthèses sont les valeurs théoriques. [e] $\Delta G = -RT \ln(K)$, où T est la température à partir de laquelle le spectre est assez bien résolu pour pouvoir être enregistré, et $K = \frac{[\% N1]}{[\% N3]}$.

Les valeurs calculées de ΔG^\ddagger , pour les benzofuroxanes **29**, **57**, et **60** sont de l'ordre de celles reportées par Katritzky pour divers benzofuroxanes substitués (10-15 kcal.mol⁻¹).¹⁰⁵ Par exemple, une valeur de 15 kcal.mol⁻¹ est reportée pour le benzofuroxane non-substitué et pour le 5,6-dinitrobenzofuroxane tandis qu'une valeur de 13,6 kcal.mol⁻¹ est déterminée pour le 5-nitrobenzofuroxane.¹⁰⁵

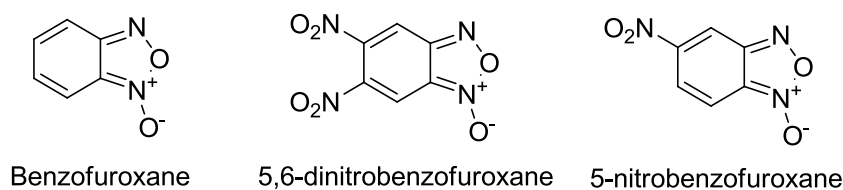


Figure 137. Benzofuroxanes de la littérature

Il est important de noter que les valeurs expérimentales des enthalpies libres d'activation ΔG^\ddagger sont en parfait accord avec celles déterminées par les calculs théoriques (valeurs entre parenthèses, Tableau 12).

¹⁰⁵ a) A. R. Katritzky, M. F. Gordeev, *Heterocycles*, **1993**, 35, 483–518; b) A. J. Boulton, P. J. Halls, A. R. Katritzky, *J. Chem. Soc. B*, **1970**, 636–1970; c) A. J. Boulton, A. R. Katritzky, M. J. Sew-ell, B. Wallis, *J. Chem. Soc. B*, **1967**, 914–919.

9) Application de la méthode de synthèse au 4,5,6-trifluorobenzofuroxane

Afin de valoriser cette nouvelle méthode mettant à profit la tautomérie des benzofuroxanes, nous nous sommes intéressés à la formation du benzofuroxane trifluoré qui n'est décrit que dans la publication de Leyva et synthétisé par la méthode qui s'est révélée non-reproductible pour le composé difluoré. Il est donc intéressant de développer la synthèse du 4,5,6-trifluorobenzofuroxane à partir de notre méthode (Figure 138) afin de confirmer ou non la caractérisation décrite dans cette publication.⁸⁹

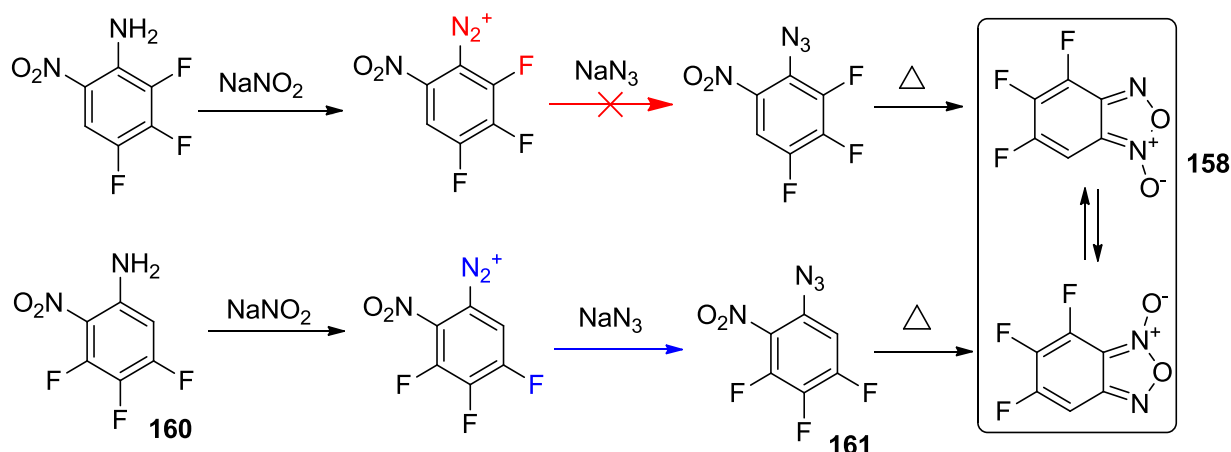


Figure 138. Utilisation de la tautomérie dans la synthèse du composé 158

L'objectif est une nouvelle fois d'éviter la formation éventuelle d'une diazocétone en utilisant l'aniline 160 qui ne possède pas d'atome de fluor en ortho du diazonium. Dans cette optique nous avons développé la synthèse de l'aniline 160 à partir de la 3,4,5-trifluoroaniline commerciale (Figure 139).

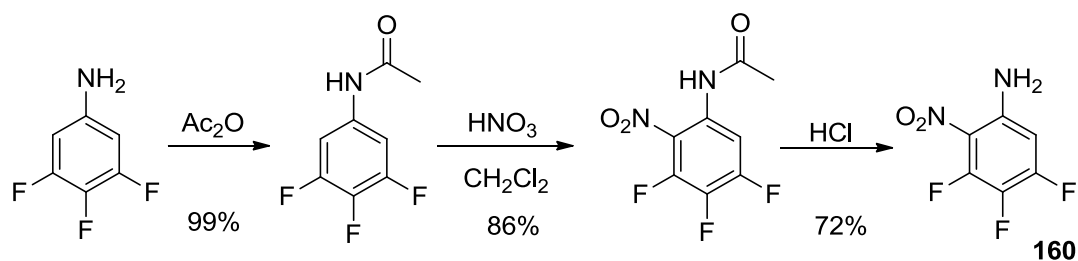


Figure 139. Synthèse de l'aniline 160

Les signaux visibles sur le spectre de RMN fluor pour le composé 160 nous indiquent la présence de signaux correspondant aux 3 atomes de fluor non-équivalents contrairement à l'aniline de départ qui ne possédait que deux signaux, l'un correspondant à l'atome de fluor

central et un autre intégrant pour deux atomes de fluor équivalents. L'aniline **160** nous permet ensuite d'accéder à l'azoture après réaction de diazotation suivie d'une réaction de S_NAr par l'azoture de sodium (Figure 140).

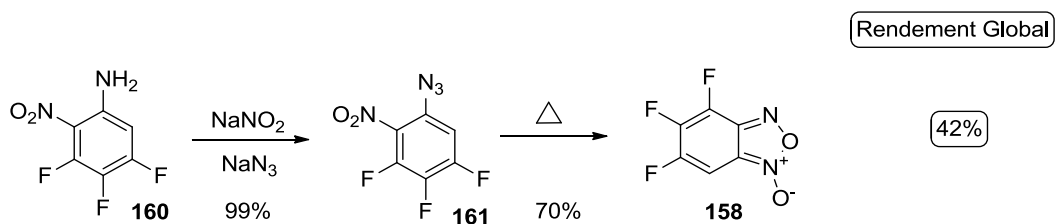


Figure 140. Cyclisation vers le 4,5,6-trifluorobenzofuroxane

A l'issue de la cyclisation, le benzofuroxane trifluoré **158** est obtenu avec un rendement global de 42% en 5 étapes. Les signaux en RMN du proton et du fluor sont larges, caractéristiques de la présence d'un benzofuroxane avec équilibre tautomère. Le spectre de RMN ^{19}F est présenté ci-dessous (Figure 141).

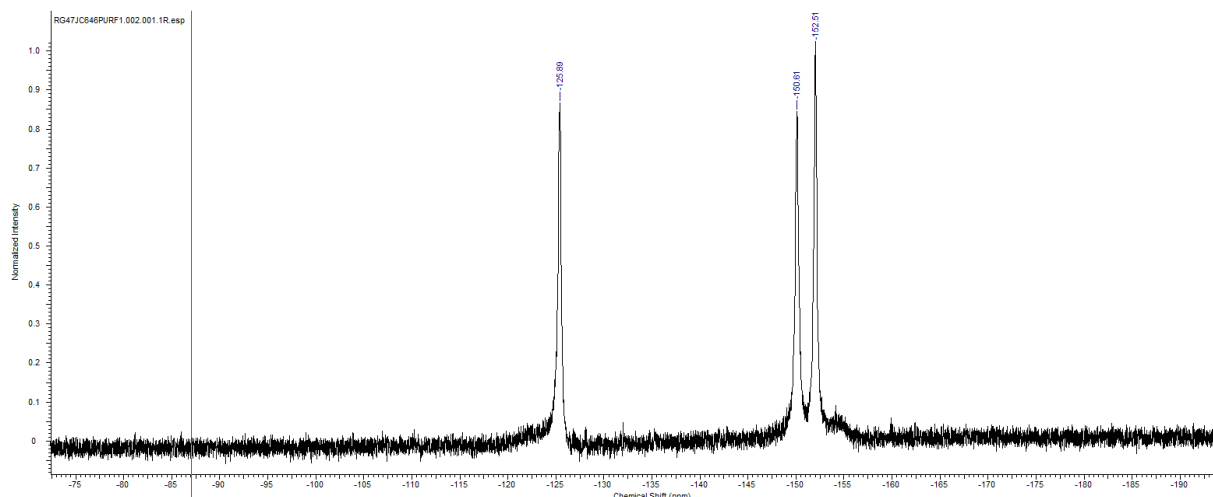


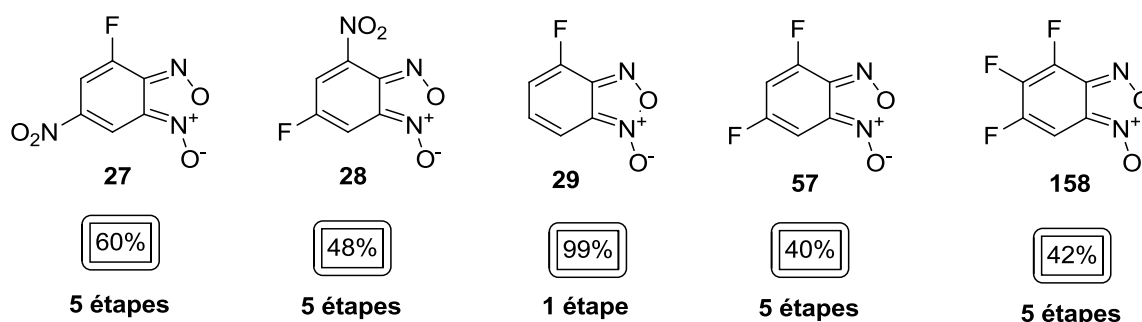
Figure 141. Spectre RMN ^{19}F du composé **158**

Les données spectrales obtenues pour le composé **158** par cette méthode ne sont pas du tout en accord avec celles de la publication qui décrivent la présence des 2 tautomères visibles à température ambiante mais avec des déplacements chimiques différents en tout point.

Cette étude nous a permis pour notre part d'accéder à deux benzofuroxanes polyfluorés **57** et **158** avec de bons rendements.

En conclusion de de la partie synthèse de ce chapitre :

Dans le cadre de la synthèse de benzofuroxanes mono-fluorés à partir de phénols, d'anisoles ou d'anilines, chacune des voies de synthèse ont pu être développées et nous avons mis en avant les avantages de l'utilisation de phénols en tant que produits de départ. Ainsi, les benzofuroxanes mono-fluorés **27**, **28** et **29** ont pu être obtenus avec de bons rendements globaux et la voie de synthèse inédite passant par des composés de type sulfonates a pu être valorisée.



La synthèse du 4,6-difluorobenzofuroxane **57** a pu être étudiée, d'une part en revisitant la méthode décrite dans la littérature, et d'autre part avec de nouvelles voies utilisant l'équilibre tautomère comme un outil permettant d'accéder au benzofuroxane difluoré. Nous avons pu montrer que les conditions décrites ne permettent pas d'isoler le 4,6-benzodifuroxane mais que des produits issus de la substitution des atomes de fluor sont formés pendant la réaction.

L'utilisation d'aniline en vu de former l'un des tautomères en particulier pour éviter des réactions secondaires formant des composés de types diazocétones, nous a permis d'isoler le benzofuroxane **57** avec un bon rendement global, une grande pureté et une caractérisation approfondie en total désaccord avec la littérature. Une étude RMN à basse température a été effectuée nous permettant de distinguer les deux tautomères et de les attribuer aux différents signaux. Enfin, la voie de synthèse développée pour la formation du benzofuroxane difluoré **57** a pu être appliquée à la synthèse du 4,5,6-trifluorobenzofuroxane **158**.

Ces résultats mettent en avant des méthodes simples et efficaces permettant d'atteindre des benzofuroxanes variés à partir de précurseurs courants et offre une liberté synthétique plus importante par rapport aux précédentes voies de synthèse de ce type de composés.

Partie Expérimentale

Correspondant à la première partie du chapitre 1

Pendant toute la durée de travail de ce doctorat présenté dans ce mémoire, nous avons pris part de rédiger les parties expérimentales directement en anglais étant donné qu'il s'agit de la langue utilisée dans toutes les publications. Nous avons donc fait le choix de conserver ces parties expérimentales en anglais, afin de ne pas perdre de temps avec une traduction qui risquerait de n'être que peu utile.

Les chromatographies sur colonne de gel de silice ont été effectuées avec de la silice 60 de granulométrie 30-70 μm fournie par SDS. Les chromatographies sur couche mince ont été réalisées sur des plaques de silice Merck-Kieselgel 60F₂₅₄. Ces plaques ont été observées en lumière UV à 254 et 366 nm. Les spectres de RMN ¹H et ¹³C ont été réalisés dans le chloroforme, l'acétone, l'acétonitrile, ou le DMSO deutéré à température ambiante (*sauf mention contraire*) sur un spectromètre Brüker 300 MHz, respectivement à 300 et à 75 MHz. Les spectres de RMN ¹⁹F ont été réalisés à 188 MHz sur un spectromètre Brüker 200 MHz avec pour référence CFC_l₃. Les déplacements chimiques δ sont donnés en ppm par rapport au TMS comme référence interne et les constantes de couplages *J* sont exprimées en Hz. Les multiplicités des signaux sont décrites par les abréviations suivantes : s : singulet, d : doublet, t : triplet, q : quadruplet, m : multiplet, bs. : Large.

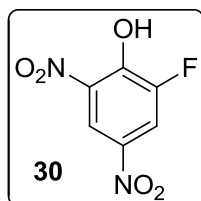
Les points de fusion ont été mesurés sur un appareil Büchi Melting point B-545.

Les spectres de masses ont été réalisés sur un spectromètre Waters XevoQTof en électrospray.

Important point de sécurité : Une partie de ces molécules et particulièrement les azotures intermédiaires sont potentiellement explosifs. C'est pourquoi dans la majeure partie des cas, nous avons privilégié une réaction one-pot permettant d'éviter d'isoler l'intermédiaire azoture. Lorsque nous devons isoler les azotures, les synthèses ont alors été réalisées sur des petites quantités (de l'ordre de 50 mg) et les précautions usuelles ont été utilisées (Ecran de protection, spatule plastique...).

General procedure for the dinitration of phenols

To a solution of the appropriate phenol in dichloromethane at 0°C was added dropwise a fuming nitric acid solution (2.3 eq.). The reaction medium was stirred at room temperature for 18 hours. The residue was diluted in water and extracted with dichloromethane to give the nitro compound which was separated by column chromatography on silica gel using AcOEt/Petroleum ether as eluent.

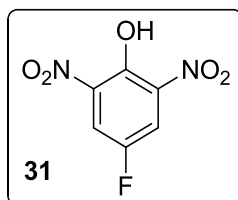


Yield : 99%

$^1\text{H NMR}$ (CD_3CN) δ ppm: 8.30 (dd, $J = 3, 10.2$ Hz, 1H); 8.73 (m, 1H).

$^{19}\text{F NMR}$ (CD_3CN) δ ppm: -129.2 (d, $J = 9.4$ Hz, 1F)

The spectroscopic data are in agreement with those previously reported¹⁰⁶



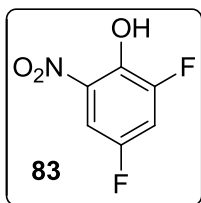
Yield : 72%

$^1\text{H NMR}$ (CD_3CN) δ ppm: 8.13 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H).

$^{19}\text{F NMR}$ (CD_3CN) δ ppm: -122.0 (t, $J = 8.5$ Hz, 1F)

The spectroscopic data are in agreement with those previously reported¹⁰⁶

¹⁰⁶ A. A.Gakh, S. V.Romaniko, Ugrak, B. I.; Fainzil'berg, A. A. *Bull. Acad. Sci. USSR*, **1991**, *40*, 1432-1436



Yield : 75%

$^1\text{H NMR}$ (chloroform-d) δ ppm: 7.69 (m, 1H); 7.28 (m, 1H).

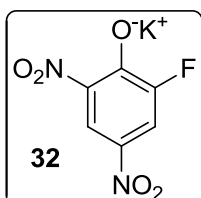
$^{19}\text{F NMR}$ (chloroform-d) δ ppm: -118.5 (m, 1F); -126.6 (m, 1F)

The spectroscopic data are in agreement with those previously reported¹⁰⁷

¹⁰⁷ Pfizer Inc. Patent: US5071863 A1, 1991 ;

General procedure for the deprotonation of phenols

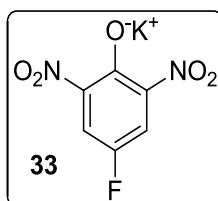
To a solution of the appropriate phenol in ethanol were added a solution of K_2CO_3 (1.1 eq) dissolved in the minimum volume of water. The reaction medium was stirred at room temperature for 10 minutes. The phenolate was filtered and the colored solid was dried under vacuum.



Yield : 99%

1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 7.68 (dd, $J = 4.0, 12.0$ Hz, 1H); 8.53 (dd, $J = 2.0, 4.0$ Hz, 1H).

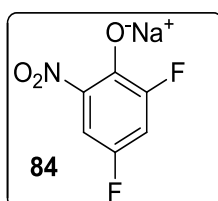
^{19}F NMR (DMSO- d_6) δ ppm: -129.9 (bs, 1F).



Yield : 99%

1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 7.71 (d, $J = 10.0$ Hz, 2H).

^{19}F NMR (DMSO- d_6) δ ppm: -139.7 (bs, 1F).



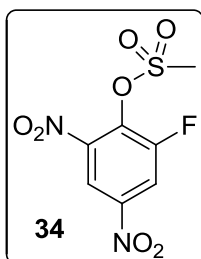
Yield : 99%

1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 7.24 (bs., 1H), 7.01 (bs, 1H).

^{19}F NMR (DMSO- d_6) δ ppm: -126.6 (bs, 1F), -137.0 (bs, 1F)

General procedure for the formation of sulfonates

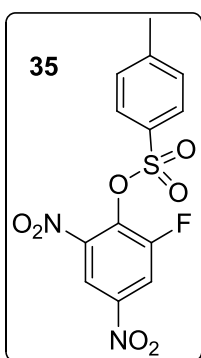
To a solution of the appropriate phenolate in dry acetonitrile at room temperature were added TsCl (or MsCl...) (1.1 eq.). The reaction medium was stirred at room temperature for 18 hours. The solvent was removed under vacuum to yield a crude mixture containing the sulfonate which was isolated by column chromatography with Petroleum ether/AcOEt as eluent.



Yield : 69%

$^1\text{H NMR}$ (CD_3CN) δ ppm: 3.50 (s, 3H); 8.52 (dd, $J = 4.0, 10.0$ Hz, 1H), 8.68 (t, $J = 2$ Hz, 1H).

$^{19}\text{F NMR}$ (CD_3CN) δ ppm: -118.5 (bs, 1F).



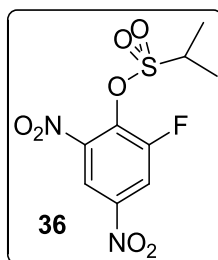
Yield : 87%

$^1\text{H NMR}$ (CD_3CN) δ ppm: 2.50 (s, 3H); 7.49 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.80 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 8.39 (dd, $J = 2.8, 9.2$ Hz, 1H), 8.63 (t, $J = 2.4$ Hz, 1H).

$^{19}\text{F NMR}$ (CD_3CN) δ ppm: -118.7 (bs, 1F).

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3CN) δ ppm: 20.5, 128.2, 130.2, 130.4, 134.9, 144.0, 145.2, 147.7, 155.0 (d, $J = 259.2$ Hz)

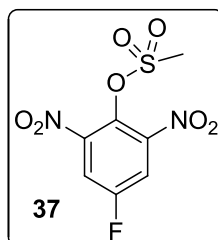
HRMS (electrospray, Na^+): Calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_2\text{O}_7\text{FS}$: 379.0012; found: 379.0012.



Yield : 99%

¹H NMR (CD₃CN) δ ppm: 1.56 (d, J = 6.8 Hz, 6H); 3.85 (sept, J = 6.8 Hz, 1H), 8.50 (dd, J = 4.0, 6.0 Hz, 1H), 8.65 (t, J = 2.4 Hz, 1H).

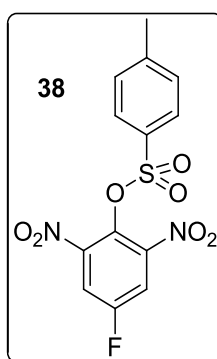
¹⁹F NMR (CD₃CN) δ ppm: -118.4 (bs, 1F).



Yield : 69%

¹H NMR (CD₃CN) δ ppm: 3.43 (s, 3H); 8.17 (d, J = 8.0 Hz, 2H).

¹⁹F NMR (CD₃CN) δ ppm: -107.7 (bs, 1F).



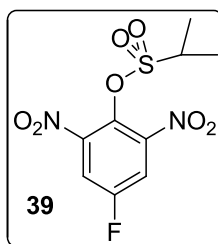
Yield : 98%

¹H NMR (CD₃CN) δ ppm: 2.49 (s, 3H); 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 8.08 (d, J = 7.2 Hz, 2H).

¹⁹F NMR (CD₃CN) δ ppm: -107.5 (bs, 1F).

¹³C NMR (CD₃CN) δ ppm: 20.5, 118.2, 118.7, 128.7, 129.5, 130.7, 130.8, 130.9, 145.3, 148.3, 158.5 (d, J = 250.0 Hz)

HRMS (electrospray, Na⁺): Calculated for C₁₃H₉N₂O₇FS: 379.0012; found: 379.0011.

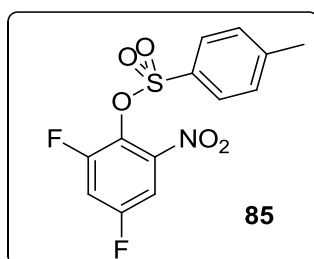


Yield : 57%

$^1\text{H NMR}$ (CD_3CN) δ ppm: 1.53 (d, $J = 6.9$ Hz, 6H); 3.79 (sept, $J = 6.6$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J = 7.0$ Hz, 2H).

$^{19}\text{F NMR}$ (CD_3CN) δ ppm: -107.6 (bs, 1F).

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3CN) δ ppm: 15.4, 54.8, 117.7, 118.1, 128.5, 145.7, 157.5 (d, $J = 255.4$ Hz)



Yield : 40%

$^1\text{H NMR}$ (chloroform-d) δ ppm: 7.83 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H); 7.54 (m, 1H), 7.39 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.22 (m, 1H).

$^{19}\text{F NMR}$ (CD_3CN) δ ppm: -106.2 (m, 1F), -116.3 (m, 1H).

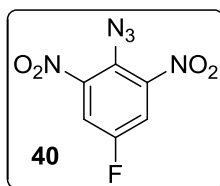
General procedure for the formation of azide with sulfonates as starting materials

1) In a ternary acetone/methanol/water mixture:

To a solution of sulfonate (1 mL per mmol of sulfonate) in a acetone/methanol mixture (v/v, 1/1), was added a solution of sodium azide (1.1eq) in water/methanol in a ratio 1/2, the volume of water being equal to the volume of acetone. The reaction medium was stirred into the darkness for 18 hours. The solvent was removed under vacuum to yield a crude mixture containing the azide which was isolated by column chromatography with Petroleum Ether/AcOEt as eluent.

2) In dry acetonitrile :

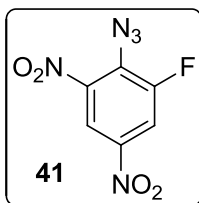
To a solution of the appropriate sulfonate in acetonitrile at room temperature were added sodium azide (1.1 eq). The reaction medium was stirred at reflux overnight. The solvent was removed under vacuum to yield a crude mixture containing the sulfonate which was isolated by column chromatography with Petroleum Ether/AcOEt as eluent.



Yield : 77%

$^1\text{H NMR}$ (CD_3CN) δ ppm: 8.09 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H).

$^{19}\text{F NMR}$ (CD_3CN) δ ppm: -111.1 (bs, 1F).



Yield : 79%

$^1\text{H NMR}$ (CD_3CN) δ ppm: 8.33 (dd, $J = 2.6, 11.0$ Hz, 1H); 8.54 (m, 1H).

$^{19}\text{F NMR}$ (CD_3CN) δ ppm: --118.3 (bs, 1F).

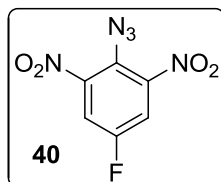
General procedure for the formation of azide with anilines as starting materials

1) In acidic condition

To a solution of the appropriate aniline in acetic acid (20mL) and sulfuric acid (10mL) at 0°C was added dropwise a sodium nitrite solution (1.1 eq.) in a minimum amount few of water immediately followed by the addition of a solution of sodium azide (1.4 eq) in water. The reaction medium was stirred at room temperature for 1 hour. The residue was diluted in water and extracted with AcOEt. The organic layer was washed with water, dried by MgSO₄ and the azide product is isolated and was purified by column chromatography on silica gel using AcOEt/Petroleum ether.

2) Using *t*-BuONO and TMSN₃

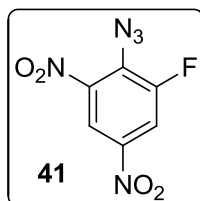
The appropriated aniline (200 mg, 2.14 mmol) was dissolved in CH₃CN (4 ml) in a 25 ml round-bottomed flask and cooled to 0°C in an ice bath. To this stirred mixture was added *t*-BuONO (331 mg, 380μl, 3.21 mmol) followed by TMSN₃ (300 mg, 340μL, 2.56 mmol) dropwise. The resulting solution was stirred at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was concentrated under vacuum and the crude product was purified by silica gel chromatography (Petroleum ether/AcOEt).



Yield : 85%

¹H NMR (CD₃CN) δ ppm: 8.09 (d, J = 7.6 Hz, 2H).

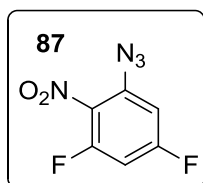
¹⁹F NMR (CD₃CN) δ ppm: -111.1 (bs, 1F).



Yield : 93%

¹H NMR (CD₃CN) δ ppm: 8.33 (dd, J = 2.6, 11.0 Hz, 1H); 8.54 (m, 1H).

¹⁹F NMR (CD₃CN) δ ppm: -118.3 (bs, 1F).



Yield: 70%

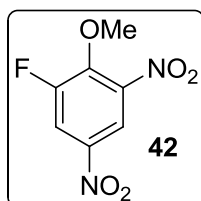
¹H NMR (acetone-d₆) δ ppm: 7.37 (1H, m, H₆); 7.23 (1H, m, H₄).

¹⁹F NMR (acetone-d₆): -103.4 (1F, m, F₅); -120.6 (1F, m, F₃);

¹³C NMR (acetone-d₆): 164.2 (C₅, d, J = 254.2 Hz); 156.1 (C₃, d, J = 256.1 Hz); 138.2 (C₁); 129.4 (C₂); 105.2 (C₆); 102.3 (C₄)

General procedure for the dinitration of anisoles

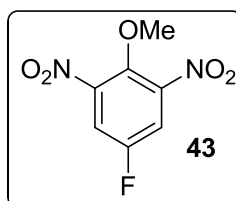
To a solution of the appropriate anisole in sulfuric acid (20mL) at 0°C was added dropwise a fuming nitric acid solution (2.5 eq.) in sulfuric acid (10mL). The reaction medium was stirred at room temperature for 1 hour. The residue was diluted with a ice/water mixture and the precipitate was filtered and dried. The dinitroanisole **42** product was purified by column chromatography on silica gel using Petroleum Ether/AcOEt as eluent.



Yield : 47%

¹H NMR (chloroform-d) δ ppm: 4.25 (d, 3H, J = 3.8), 8.23 (dd, 1H, J = 3.3, 11.0), 8.49 (dd, 1H, J=1.8, 3.3);

The spectroscopic data are in agreement with those previously reported¹⁰⁸



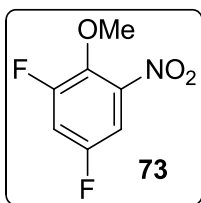
Yield : 65%

¹H NMR (chloroform-d) δ ppm: 7.84 (2H, d, J = 6.8 Hz); 4.08 (3H, s, OMe).

The spectroscopic data are in agreement with those previously reported¹⁰⁹

¹⁰⁸ Takehiko Kawakami, Hitomi Suzuki, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **2000**, 1259-1264

¹⁰⁹ S. Sankararaman, W. A. Haney, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, 109, 7824-7838



Potassium 2,4-difluoro-6-nitrophenoxide (3g, 14 mmol) was dissolved in dry acetonitrile. Dimethylsulfate (1.6 ml, 16.8 mmol) was added and the mixture was then heated at 40°C for 15 h until the disappearance of the red color. The yellow reactional mixture was then cooled and the solvent was removed under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel using Petroleum Ether as eluent to obtain 2,4-difluoro-6-nitroanisole **16** as a yellow oil (1.3 g, 50%).

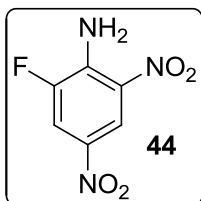
¹H NMR (chloroform-d) δ ppm: 7.36 (1H, m, H₅); 7.15 (1H, m, H₇).

¹⁹F NMR (chloroform-d): -112.9 (1F, m, F₄); -121.6 (F₂, d, J = 10.4 Hz).

¹³C NMR (chloroform-d): 156.5 (CF_{arom}); 156.3 (CF_{arom}); 144.2 (C₆); 139.1 (C₁); 109.7 (C₃); 107.6 (C₅); 62.9 (CH₃).

General procedure for the formation of anilines with anisoles as starting materials

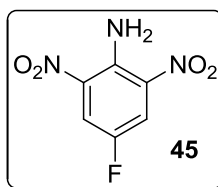
The appropriate anisole was added to an excess of an amonia solution in MeOH (7M) and the mixture was refluxed for 15 hours. The solvent was removed under vacuum to yield the aniline which was used without further purification.



Yield : 99% m.p. 156°C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 8.99 (t, $J = 2.2$ Hz, 1H), 8.13 (dd, $J = 10.4; 2.4$ Hz, 1H).

$^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: -128.2 (d, $J = 11.0$ Hz, 1F).



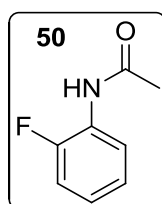
Yield : 90% m.p : 126-129°C

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 8.36 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H).

$^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: -125.5 (t, $J = 7.5$ Hz, 1F).

General procedure for the protection of anilines

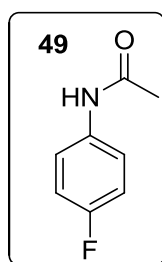
The appropriate aniline was added to a solution of anhydride acetic (1 eq) at 0°C. The mixture was stirred for 1 hour at room temperature and was diluted with water and stirred again for 30 minutes. The solid was filtered and washed with water, dried and the acetanilide was isolated and used without further purification.



Yield : 99%

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.23 (s, 3H), 7.10 (m, 3H), 8.32 (m, 1H).

$^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: -131.6 (bs, 1F).



Yield : 99%

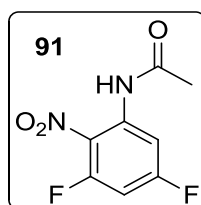
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 2.19 (s, 3H), 6.99 (d, $J= 8.8$ Hz, 1H), 7.02 (d, $J= 8.4$ Hz, 1H), 7.26 (br s, 1H), 7.44 (d, $J= 8.8$ Hz, 1H), 7.45 (d, $J= 8.8$ Hz, 1H).

The spectroscopic data are in agreement with those previously reported¹¹⁰

¹¹⁰ Kim, Byung Seok; Jang, Chungsik; Lee, Dong Jin; Youn, So Won, *Chem. Asian J.*, **2010**, 11, 2336 - 2340

General procedure for the nitration of acetanilide

To a solution of the appropriate acetanilide in dichloromethane at 0°C were dropwise added a fuming nitric acid solution (1.2 eq.). The reaction medium was stirred at room temperature for 18 hours. The residue was diluted with water and was extracted with dichloromethane to give the nitro compound which was separated by column chromatography on silica gel using Petroleum Ether/AcOEt as eluent.



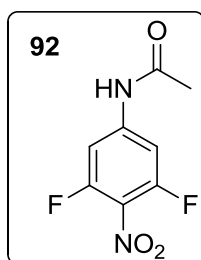
Yield : 68%

$^1\text{H NMR}$ (acetone- d_6) δ ppm: 7.84 (1H, m, H_6); 7.15 (1H, m, H_4).

$^{19}\text{F NMR}$ (acetone- d_6): -102.5 (1F, m, F_5); -117.6 (1F, m, F_3);

$^{13}\text{C NMR}$ (acetone- d_6): 169.8 (C_7); 164.7 (C_5 , d, $J = 252.1$ Hz); 156.9 (C_3 , d, $J = 258.6$ Hz); 135.9 (C_1); 129.1 (C_2); 107.0 (C_6); 101.4 (C_4); 24.3 (CH_3).

HR mass spectra for MH^+ : $m/z = 217.0425$ for calc. $m/z = 217.0425$.



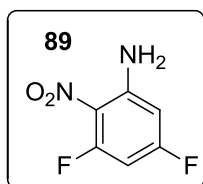
Yield : 11%

$^1\text{H NMR}$ (acetone- d_6) δ ppm: 7.58 ($H_{2,5}$, d, $J = 12$ Hz); 2.16 (3H, s, CH_3).

$^{19}\text{F NMR}$ (acetone- d_6): -119.41 ($F_{3,5}$, d, 12 Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (acetone- d_6): 170.68 (C_7); 156.8 ($C_{3,5}$, d, $J = 255.8$ Hz); 145.7 (C_1); 125.2 (C_4 , bs); 103.7 ($C_{2,5}$); 24.8 (CH_3).

HR mass spectra for MH^+ : $m/z = 217.0417$ for calc. $m/z = 217.0425$

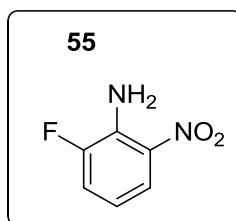


3,5-difluoro-2-nitroacetanilide (9 g, 41.65 mmol) was refluxed in a solution of HCl, (3M, 200 mL) for 4h at 100°C. The mixture was diluted with water (300 mL) and was filtered to obtain 3,5-difluoro-2-nitroaniline **89** as a yellow solid (6.5 g, 89%, mp : 108°C), which was used in the next step without further purification.

$^1\text{H NMR}$ (acetone- d_6) δ ppm: 6.61 (1H, m, H_6); 6.42 (1H, m, H_4).

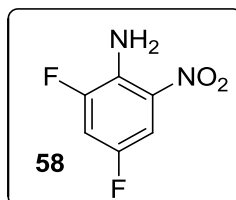
$^{19}\text{F NMR}$ (acetone- d_6): -103.2 (1F, m, F_5); -114.4 (1F, m, F_3).

$^{13}\text{C NMR}$ (acetone- d_6): 166.1 (C_5 , d, $J = 250.9$ Hz); 159.9 (C_3 , d, $J = 259.9$ Hz); 149.2 (C_1); 121.0 (C_2); 100.1 (C_6); 94.1 (C_4).



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 6.51–6.62 (m, 2H), 6.41–6.44 (m, 1H), 3.51 (br, 2H), 3.34 (br, 2H).

The spectroscopic data are in agreement with those previously reported¹¹¹



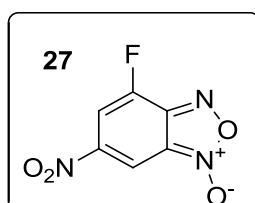
$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 6.05 (2H, s, NH_2), 7.12 (1H, m, ArH), 7.73 (1H, s, ArH).

The spectroscopic data are in agreement with those previously reported¹¹²

¹¹¹ Kawamoto, Kyoko, Uchiyama, Seiichi, *Chem. Lett.*, **2012**, vol. 41, # 11 p. 1451-1452

General procedure for benzofuroxans formation

The appropriate azide was dissolved in toluene and refluxed for 3-4 hours. The solvent was removed under vacuum to yield the benzofuroxan which was purified by column chromatography on silica gel using Petroleum Ether/AcOEt as eluent.

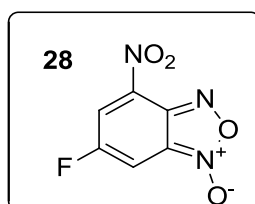


Yield 90%

$^1\text{H NMR}$ (chloroform-d) δ ppm: 8.33 (s, H7); 7.85 (d, $J = 6.3$ Hz, H5)

$^{19}\text{F NMR}$ (chloroform-d): -118.6 (bs, F₄).

$^{13}\text{C NMR}$ (chloroform-d): 146.3 (C9); 129.3 (d, $J = 209.0$ Hz, C4); 114.4 (C8); 109.7 (C5); 108.7 (C7).



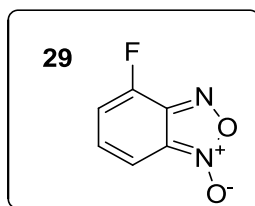
Yield 90%

$^1\text{H NMR}$ (acetonitrile-d₃) δ ppm: 8.41 (dd, $J = 2.1; 8.4$ Hz, H5); 7.65 (dd, $J = 2.1; 6.0$ Hz, H7)

$^{19}\text{F NMR}$ (acetonitrile-d₃): -107.7 (bs, F₆).

$^{13}\text{C NMR}$ (acetonitrile-d₃): 160.0 (d, $J = 257.2$ Hz, C6); 145.4 (C9); 127.1 (C5); 117.5 (C8); 106.1 (C7).

¹¹² G.R. Jadhav et al., *Eur. J. Med. Chem.*, **2009**, *44*, 2930–2935

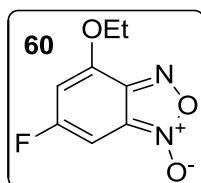


A mixture of 1,3-difluoro-2-nitrobenzene (450 mg, 2.83 mmol) and sodium azide (202 mg, 3.11 mmol) were refluxed in dry CH₃CN (35 mL) for 15 h. The solution was then cooled and the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was refluxed in toluene for an additional period of 5h to complete the cyclization of the remaining azide. After evaporation of toluene, the residue was purified by column chromatography on silica gel using Petroleum Ether/AcOEt ratio 1/10 to obtain 4-fluorobenzofuroxan as an orange solid (435 mg).

Yield: 99% m.p. 45°C.

¹H NMR (acetonitrile-d₃) δ ppm: 7.25 (3H, bs, H₅-H₆-H₇);

¹⁹F NMR (acetonitrile-d₃) : -129.3 (1F, bs, F₄).



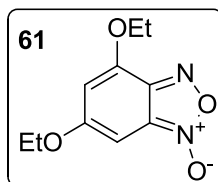
To a solution of 4,6-difluorobenzofuroxan in ethanol was added one equivalent of sodium ethoxide. After 30 minutes at room temperature, ethanol was evaporated to lead to 4-ethoxy-6-fluorobenzofuroxan as a pale yellow solid.

Yield: 90% m.p 79°C

¹H NMR (acetonitrile-d₃) δ ppm: 6.62 (2H, bs, H₅₋₇); 4.28 (2H, q, CH₂, J = 7.0 Hz); 1.50 (3H, t, CH₃, J = 7.0 Hz).

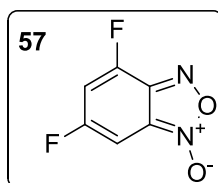
¹⁹F NMR (acetonitrile-d₃): -104.4 (1F, bs, F₅).

HR mass spectra for MH⁺: m/z = 199.0516 for calc. m/z = 199.0519.



Two equivalents of sodium ethoxide lead to 4,6-diethoxybenzofuroxan in a quantitative yield. (decomp. 224°C).

¹H NMR (acetonitrile-*d*₆) δ ppm: 6.32 (1H, bs, H₇); 6.04 (1H, bs, H₅); 4.10 (2H, q, CH₂, J = 7.0 Hz); 3.54 (2H, q, CH₂, J = 7.0 Hz); 1.41 (3H, t, CH₃, J = 7.0 Hz); 1.13 (3H, t, CH₃, J = 7.0 Hz). **HR mass spectra for MH⁺**: m/z = 225.0878 for calc. m/z = 225.0875



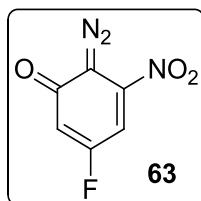
¹H NMR (acetonitrile-*d*₆) δ ppm: 7.01 (bs, 2H);

¹⁹F NMR (acetonitrile-*d*₃): -104.4 (bs, 1F). -123.8 (bs, 1F)

Cf : Figure 123-125

General procedure for the formation of diazoketone-type compound

The appropriate aniline was dissolved in a mixture of acetic acid (20 mL) and sulphuric acid (10 mL). The solution was cooled at 0°C and a solution of sodium nitrite (1.1 eq) in water (5 mL) was added dropwise. The mixture was stirred 1h at room temperature. After the removal of the solvent under reduced pressure, the residue was extracted with AcOEt and washed with water to obtain the diazoketone-type compound.



Yield : 63%

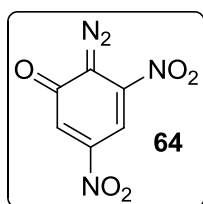
$^1\text{H NMR}$ (chloroform-d) δ ppm: 7.18 (H₄, dd, J = 7.8 Hz); 6.68 (H₆, dd, J = 10.8 Hz).

$^{19}\text{F NMR}$ (chloroform-d): -94.1 (1F, m, F₅).

$^{13}\text{C NMR}$ (chloroform-d): 175.6 (C₁); 167.2 (C₅, d, J = 267.3 Hz); 142.8 (C₃); 114.3 (C₄); 107.8 (C₆); 79.4 (C₂).

HR mass spectra for MH⁺: m/z = 184.0160 for calc. m/z = 184.0158.

The experimental data are in agreement with those previously reported¹¹³



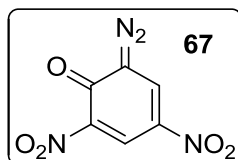
Yield : 85%

$^1\text{H NMR}$ (chloroform-d) δ ppm: 8.02 (H₄, d, J = 1.8 Hz); 7.90 (H₆, d, J = 1.8 Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (chloroform-d): 174.2 (C₁); 147.6 (C₄); 142.5 (C₃); 125.9 (C₆); 107.5 (C₄); 84.8 (C₂).

HR mass spectra for MH⁺: m/z = 211.0102 for calc. m/z = 211.0103.

¹¹³ P. Camps, J. Morral, D. Munoz-Torrero, *J. Chem. Research (S)*, **1998**, 144-145.

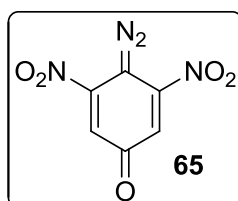


Yield : 99%

$^1\text{H NMR}$ (CD_3CN) δ ppm: 8.94 (H_5 , d, $J = 3.0$ Hz); 8.84 (H_3 , d, $J = 3.0$ Hz).

$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3CN): 164.6 (C_1); 141.1 (C_4); 132.6 (C_5); 130.5 (C_3); 129.8 (C_6); 97.1 (C_2).

HR mass spectra for MH^+ : $m/z = 232.9917$ for calc. $m/z = 232.9923$.

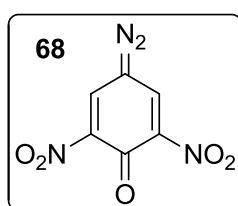


Yield : 45%

$^1\text{H NMR}$ (chloroform-d) δ ppm: 7.48 (H_{2-6}).

$^{13}\text{C NMR}$ (chloroform-d): 178.0 (C_1); 147.9 (C_{3-5}); 125.1 (C_{1-6}); 87.3 (C_4).

HR mass spectra for MH^+ : $m/z = 211.0106$ for calc. $m/z = 211.0103$.

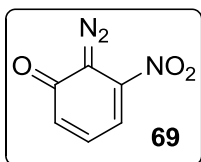


Yield : 45%

$^1\text{H NMR}$ (Acetone- d_6) δ ppm: 8.89 (H_{3-5}).

The experimental data are in agreement with those previously reported¹¹⁴

¹¹⁴ Meldola, Stephens, *J. Chem. Soc.*, **1905**, vol. 87, 1201-1213

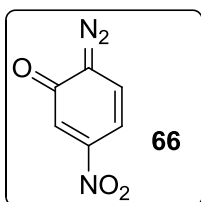


Yield : 15%

¹H NMR (chloroform-d) δ ppm: 7.30 (m, 2H); 6.90 (m, 1H).

¹³C NMR (chloroform-d): 176.5 (C₁); 141.0 (C₃); 134.6 (C₄); 131.6 (C₅); 115.1 (C₆); 80.0 (C₄).

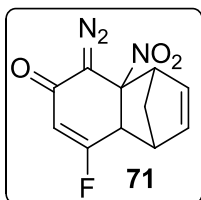
HR mass spectra for MH⁺: m/z = 166.0250 for calc. m/z = 166.0253.



Yield : 10%

¹H NMR (chloroform-d) δ ppm: 7.57 (1H); 7.45 (1H); 7.03 (1H).

The experimental data are in agreement with those previously reported¹¹⁵



Procedure : See, General procedure of the formation of Diels-Alder adduct : Part II

Yield : 18% Yellow solid.

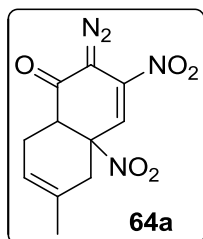
¹H NMR (chloroform-d) δ ppm: 6.60 (1H, m, H₈); 6.05 (1H, m, H₉); 5.93 (H₆, d, J = 13.2 Hz); 3.63 (2H, m, H₄₋₁₀); 3.43 (1H, s, H₇); 1.85 (2H, s, CH₂).

¹⁹F NMR (chloroform-d): -82.1 (1F, m, F₅);

¹³C NMR (chloroform-d): 179.8 (C₁); 171.6 (C₅, d, J = 281.8 Hz); 140.3 (C₈); 132.5 (C₉); 108.6 (C₆); 93.4 (C₃); 68.7 (C₂); 54.0 (C₁₀); 47.3 (C₇); 46.5 (CH₂); 45.7 (C₄).

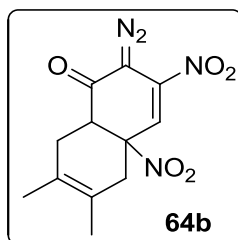
¹¹⁵ I Ivan. Pikulik, U. Rudolf, Weber, H. Zollinger, *Helv. Chim. Act.*, **1981**, 64, 1777-1789

HR mass spectra: $m/z = 250.0634$ for calc. $m/z = 250.0628$.



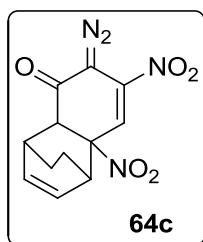
¹H NMR (chloroform-d) δ ppm: 6.74 (1H, s, H₄); 5.37 (1H, bs, H₈); 3.58 (H₆, t, J = 6.0 Hz); 2.94 (1H, m, H₇); 2.77 (1H, m, H₇); 2.39 (2H, bs, H₁₀); 1.72 (3H, s, CH₃).

¹³C NMR (chloroform-d): 187.5 (C₁); 141.5 (C₃); 133.9 (C₉); 120.3 (C₈); 115.3 (C₄); 86.8 (C₂); 77.2 (C₅); 47.3 (C₆); 33.7 (C₁₀); 29.6 (C₇); 22.7 (CH₃).



¹H NMR (chloroform-d) δ ppm: 6.70 (1H, s, H₄); 3.52 (H₆, t, J = 6.0 Hz); 2.90 (1H, m, H₇); 2.70 (1H, m, H₇); 2.37 (2H, bs, H₁₀); 1.70 (3H, s, CH₃); 1.66 (3H, s, CH₃).

¹³C NMR (chloroform-d): 187.7 (C₁); 141.6 (C₃); 125.5 (C₉); 120.9 (C₈); 120.0 (C₄); 87.3 (C₂); 77.2 (C₅); 47.5 (C₆); 39.2 (C₁₀); 31.2 (C₇); 18.9 (CH₃); 18.3 (CH₃).

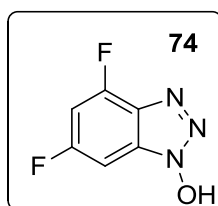


¹H NMR (chloroform-d) δ ppm: 6.81 (1H, s, H₄); 6.57 (1H, t, J = 6.0 Hz, H₉); 6.24 (H₈, t, J = 6.0 Hz); 3.67 (1H, m, H₁₀); 3.60 (1H, bs, H₆); 3.49 (1H, bs, H₇); 1.22 (4H, m, C₁₁₋₁₂).

¹³C NMR (chloroform-d): 187.8 (C₁); 140.6 (C₃); 136.4 (C₉); 130.4 (C₈); 117.4 (C₄); 92.9 (C₂); 77.2 (C₅); 50.3 (C₆); 39.9 (C₁₀); 34.2 (C₇); 20.0 (CH₂); 19.4 (CH₂).

General procedure for the formation of HOBt-type compound

Hydrazine hydrate (1.1 eq) was added to a solution of the appropriate anisole in absolute ethanol and the mixture was refluxed for 15 h. After cooling and evaporation of the solvent, the residue was rinsed with chloroform and the solid was filtered to obtain the HOBt-type compound **74**.



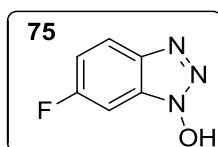
Yield : 65% Red powder.

$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 7.53 (H₇, d, J = 8.4 Hz); 7.40 (1H, m, H₅).

$^{19}\text{F NMR}$ (DMSO- d_6): -117.8 (1F, s, F₆); -125.3 (1F, s, F₄).

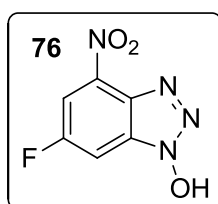
$^{13}\text{C NMR}$ (DMSO- d_6): 157.4 (C₆, d, J = 239.8 Hz); 151.7 (C₄, d, J = 256.4 Hz); 130.2 (C₉); 128.4 (C₈); 98.0 (C₅); 92.7 (C₇).

HR mass spectra: m/z = 172.0323 for calc. m/z = 172.0322.



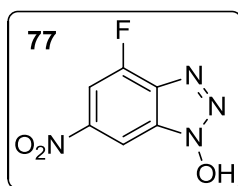
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 8.00 (1H, dd, J = 10.0, 4.0 Hz); 7.42 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz); 7.25 (1H, m).

$^{19}\text{F NMR}$ (DMSO- d_6): -113.5 (1F, F₆).



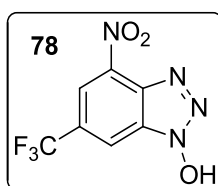
$^1\text{H NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 8.08 (1H, dd, J = 8.0, 2.0 Hz); 7.89 (1H, dd, J = 6.0, 2.0 Hz).

^{19}F NMR (DMSO- d_6): -117.5 (1F, F_6).



^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 8.24 (1H, d, $J = 2.0$ Hz); 7.66 (1H, dd, $J = 12, 2.0$ Hz).

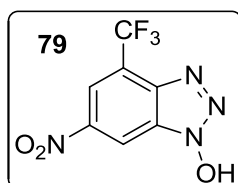
^{19}F NMR (DMSO- d_6): -126.8 (1F, F_4).



Yield : 85%

^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 12.2-12.8 (bs, 1H, OH); 8.77 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H); 8.53 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H).

The experimental data are in agreement with those previously reported¹¹⁶



^1H NMR (DMSO- d_6) δ ppm: 9.00 (1H, s); 8.47 (1H, s).

^{19}F NMR (DMSO- d_6): -60.2 (1F, CF_3).

¹¹⁶ J. Kehler, A. Püschl, O. Dohl, *Act. Chem. Scand.*, **1996**, *50*, 1171-1173

SECONDE PARTIE :

Réactivité de benzofuroxanes et benzofurazanes fluorés

III) REACTIVITE DES FLUORONITROBENZOFUROXANES

Dans cette partie, nous allons décrire les études de la réactivité respective des fluoronitrobenzofuroxanes et des polyfluorobenzofuroxanes. Pour cela, nous exposerons les résultats obtenus à partir d'une étude expérimentale de réactions de Diels-Alder ainsi que celle, plus théorique, basée sur le calcul des valeurs de ω , l'électrophilie globale. Enfin, une étude électrochimique permettra de conforter les résultats obtenus.

1) Réactivité péricyclique vis-à-vis de diènes

La réaction de Diels-Alder présentée en introduction, est la méthode expérimentale qui permet de mettre en évidence l'électrophilie de nos benzofuroxanes. En utilisant une série de différents diènes nous pouvons observer, en fonction de leur caractère plus ou moins enrichis, la réactivité de ces hétérocycles. Nous avons choisi d'utiliser les quatre diènes suivants, diènes usuels utilisés dans le laboratoire.

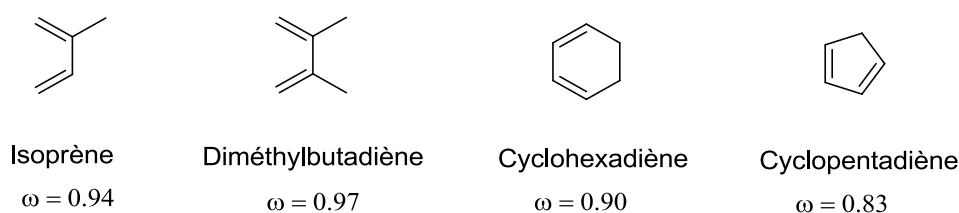


Figure 142. Les diènes utilisés pour la réaction de Diels-Alder

Plus le diène est enrichi en électrons et plus le diénophile est appauvri, plus la réaction s'effectuera facilement et parfois sans nécessiter d'activation thermique. Nous allons dans un premier temps nous intéresser aux fluoronitrobenzofuroxanes qui sont logiquement les plus électrophiles grâce à la présence des groupements nitro. Les spectres de RMN permettent de mettre en évidence des signaux et des déplacements chimiques caractéristiques pour les différents adduits. Par exemple, les déplacements chimiques des adduits obtenus dans le cas du 4-nitro-6-fluorobenzofuroxane **28** sont présentés dans le tableau 13.

| Adduits | H11 | H12 | CH ₃ en 11 | CH ₃ en 12 | CH ₂ |
|-----------|----------|----------|-----------------------|-----------------------|---------------------|
| 96 | 5.47 ppm | - | - | 1.67 ppm | - |
| 97 | - | - | 1.58 ppm | 1.63 ppm | - |
| 98 | 6.58 ppm | 6.39 ppm | - | - | 1.48-1.30 (4H) |
| 99 | 6.67 ppm | 6.09 ppm | - | - | 1.57 (1H) 1.64 (1H) |

Tableau 13. Déplacements chimiques des protons des adduits de Diels-Alder

En fonction du diène, nous pouvons facilement déterminer la structure de l'adduit par étude des déplacements chimiques et de l'allure des signaux des protons caractéristiques.

Par exemple, le spectre de RMN d'un adduit issu de la réaction avec l'isoprène (par exemple **96**) présente un signal large vers 5,5 ppm et un singulet caractéristique d'un groupe méthyle vers 1.67 ppm tandis que dans le cas de la réaction avec le cyclopentadiène on observe deux signaux caractéristiques de protons éthyléniques entre 6 et 7 ppm et un système AB caractéristique du CH₂ en pont vers 1.6 ppm.

Dans notre cas, nous avons choisi les conditions standards utilisées au laboratoire (Figure 143).

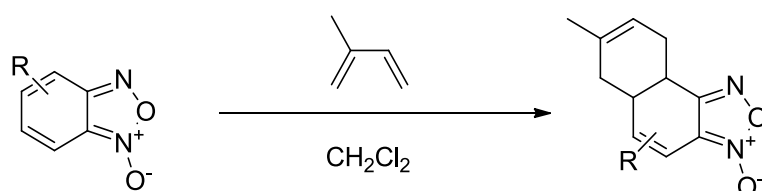


Figure 143. Réaction de Diels-Alder dans le dichlorométhane

La réaction s'effectue dans le dichlorométhane, avec 10 à 20 équivalents en diène, durant 3 à 7 jours à température ambiante, les adduits sont ensuite isolés après évaporation du solvant et purifiés sur colonne. Voici la structure des adduits isolés dans le cas des benzofuroxanes **27**, **28** et **46**.

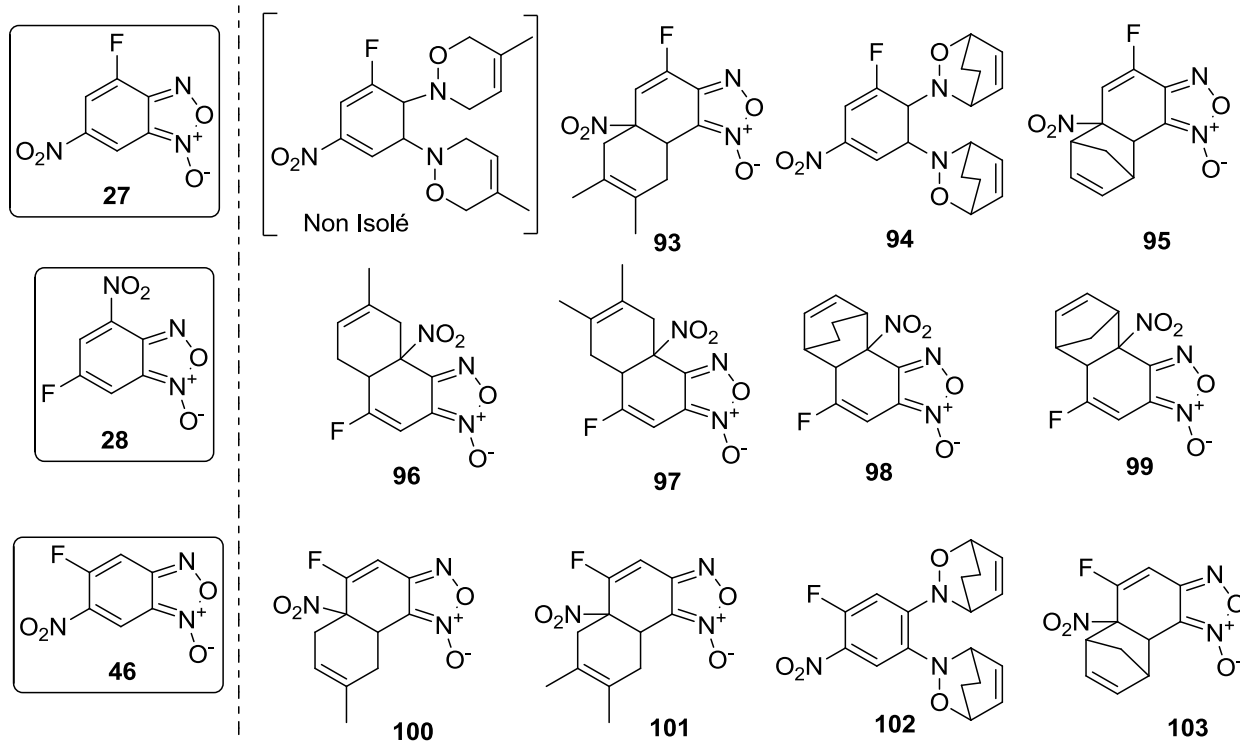


Figure 144. Les adduits de Diels-Alder isolés

Les rendements de ces réactions de Diels-Alder sont compris entre 30 et 60%. Nous n'avons pas essayé d'optimiser ces rendements car c'est surtout la faisabilité de la réaction qui nous intéressait. La caractérisation de ces adduits de Diels-Alder est très proche de celle précédemment présentée dans le cas de la diazocétone **65**, avec la présence de différents systèmes caractéristique pour l'isoprène, le diméthylbutadiène et le cyclohexadiène. Par exemple, le spectre de RMN¹H de l'adduit **93** est présenté en figure 145.

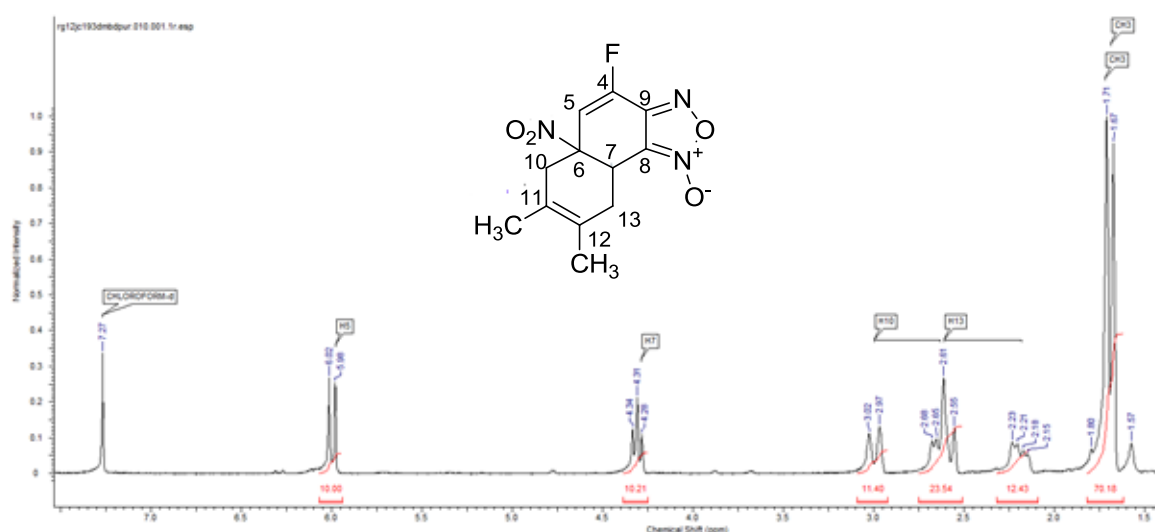


Figure 145. Spectre RMN¹H de l'adduit de Diels-Alder **93**

Comme on l'a présenté dans la figure 145, pour une réaction de Diels-Alder avec le diméthylbutadiène, le spectre de RMN de **93** révèle la présence de deux signaux caractéristiques des deux groupes méthyle à 1,67 et 1,71 ppm.

La figure 144 permet de mettre en évidence plusieurs résultats importants :

- Les trois benzofuroxanes **27**, **28**, **46**, réagissent avec les quatre diènes utilisés pour conduire à des adduits de structures variées **93-103**. Ce résultat tend à prouver que ces benzofuroxanes sont des électrophiles et qu'ils possèdent donc un $pK_a^{H_2O}$ inférieur à 8.
- Seul le benzofuroxane **28** conduit à la formation de quatre monoadduits **96-99**. Les analyses RMN de ces composés sont en accord avec les travaux antérieurs du laboratoire.
- On notera dans le cas de la réaction du 5-fluoro-6-nitrobenzofuroxane **46** avec le cyclohexadiène, on isole un diadduit issu de la réaction de Diels-Alder sur la forme dinitroso du benzofuroxane. L'intermédiaire est piégé lors de l'équilibre tautomère du benzofuroxane **46** (Figure 146). Ce résultat est conforme aux travaux précédemment publiés par le laboratoire.¹¹⁷

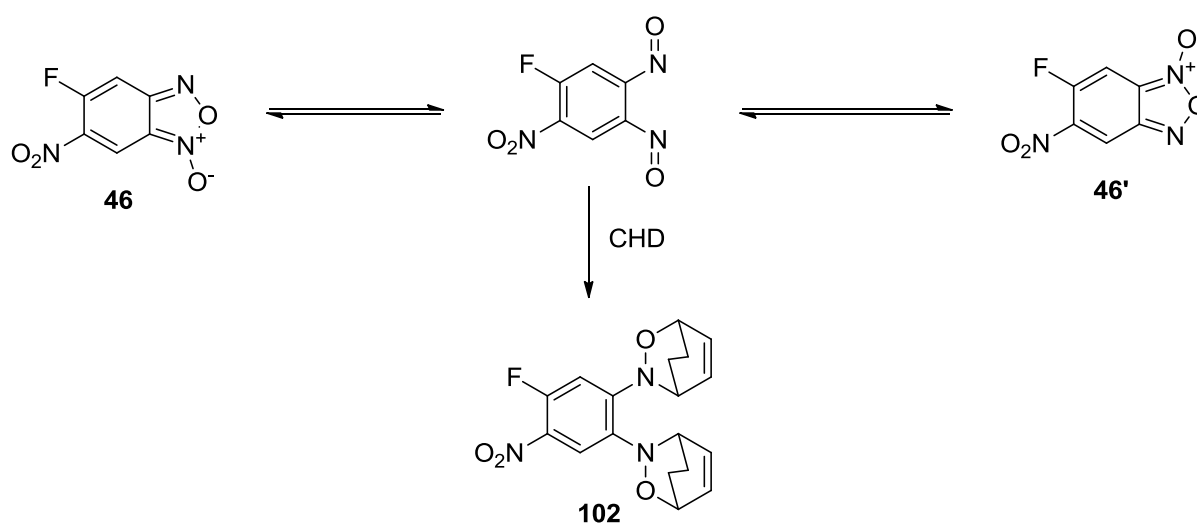


Figure 146. Diels-Alder sur la forme dinitroso du benzofuroxane **46**

- Le même type de diadduit **94** est observé dans le cas de la réaction entre le cyclohexadiène et le 4-fluoro-6-nitrobenzofuroxane **27**. La formation des adduits **94** et **102** est conforme à la présence d'un équilibre tautomère entre les formes 1-oxyde et 3-oxyde de ces benzofuroxanes (Figure 146). L'absence de formation d'un diadduit lors de la réaction entre le cyclohexadiène et le 4-nitro-6-fluorobenzofuroxane **28** est

¹¹⁷ C. Jovene, M. Sebban, R. Goumont, *Target in heterocyclic systems*, **2012**, *16*, 90-112

conforme au fait que la présence d'un groupement nitro en position 4 bloque l'équilibre tautomère. C'est pourquoi la réactivité de ce benzofuroxane, est plutôt proche de celle du DNBF favorisant les adduits sur le carbocycle et non sur le cycle furoxane en hétéro-Diels-Alder.

- Les travaux antérieurs du laboratoire ont permis de montrer que l'isoprène pouvait aussi réagir avec les benzofuroxanes pour conduire à un diadduit issu de la réaction sur l'intermédiaire dinitroso. Cependant, ces diadduits sont particulièrement instables et ils ne peuvent pas être isolés. Ils n'ont été observés qu'intermédiairement dans des réactions in-situ dans un tube RMN.¹¹⁷ L'absence de produit isolé dans le cas de la réaction entre l'isoprène et le benzofuroxane **27** est plus liée à une instabilité du diadduit non-isolé qu'à une absence de réaction.

Nous avons voulu ensuite comparer la réactivité des benzofuroxanes fluorés à leurs homologues benzofurazanes. En effet, il est possible de supprimer la fonction N-oxyde pour obtenir un benzofurazane, qui, théoriquement sera encore plus appauvri en électrons et devrait réagir avec les diènes précédents encore plus facilement que les benzofuroxanes.

Voici les conditions opératoires de cette transformation :

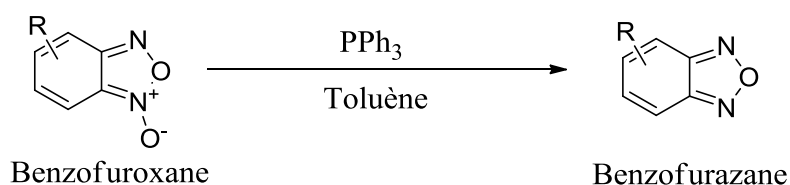


Figure 147. Désoxygénation d'un benzofuroxane

Les benzofurazanes peuvent également être obtenus en utilisant du triéthylphosphite en remplacement de la triphénylphosphine (PPh₃), ce qui permet de ne pas former de l'oxyde de triphénylphosphine. Les benzofurazanes suivants ont pu être synthétisés :

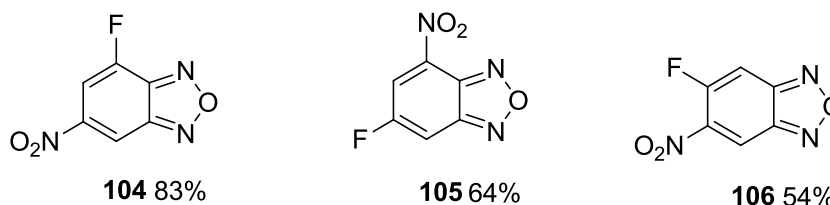


Figure 148. Fluoronitrobenzofurazanes

Les benzofurazanes **104** et **105** n'ont jamais été décrits dans la littérature, ils ont pu être synthétisés et caractérisés par RMN¹H, ¹⁹F et ¹³C. Comme expliqué dans l'introduction générale, la perte de la fonction N-oxyde est confirmée premièrement par les signaux des protons H5 et H7 qui s'affinent et deuxièmement par le déplacement chimique du carbone C8 initialement blindé vers 110 ppm qui se retrouve vers 150 ppm dans l'analogie benzofurazane ($\delta_{C8} = 143,4$ ppm pour **104** et $\delta_{C8} = 149,8$ ppm pour **105**). Pour évaluer l'influence de la disparition de la fonction N-oxyde sur l'électrophilie, nous avons soumis ces benzofurazanes à la réaction de Diels-Alder avec les mêmes diènes que ceux utilisés précédemment.

Les structures des adduits sont présentées dans la figure 149 et ont été isolés avec des rendements compris entre 30 et 50%. Comme précédemment nous n'avons pas cherché à optimiser ces résultats.

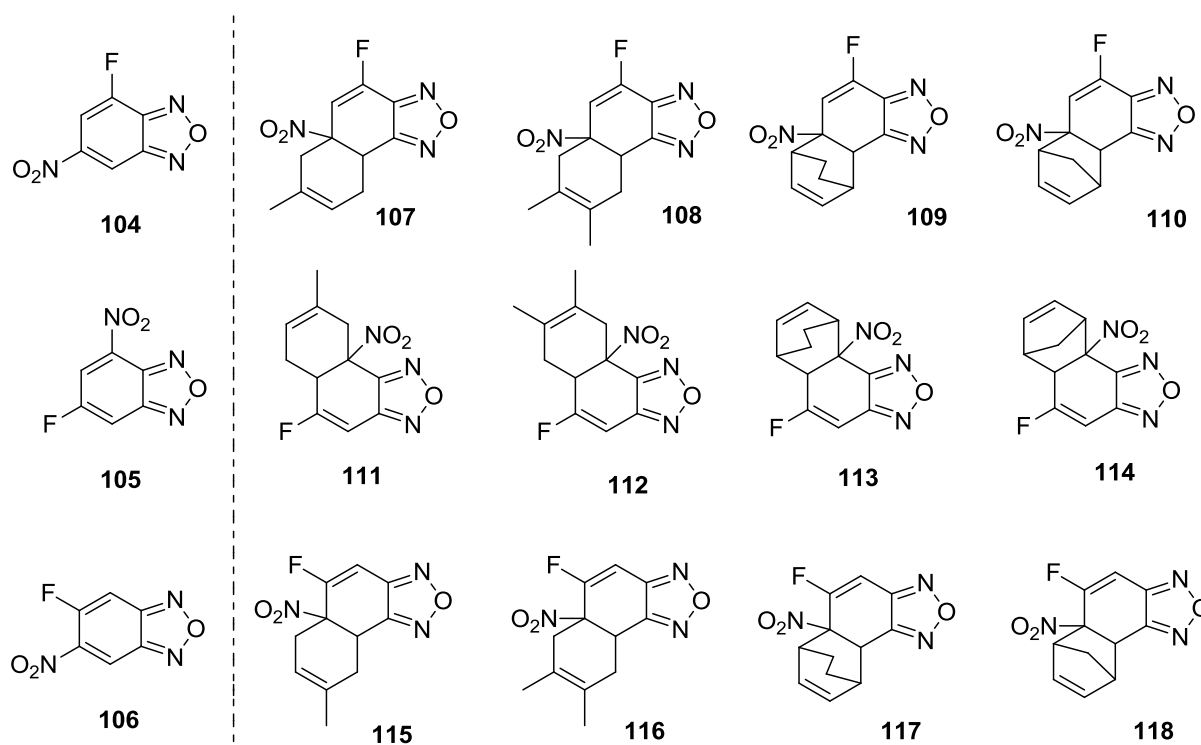


Figure 149. Adduits de Diels-Alder obtenus

- On observe la formation d'un monoadduit quel que soit le benzofurazane utilisé. Cela pourrait confirmer le caractère superélectrophile de ces benzofurazanes.
- Aucun diadduit résultant d'une réaction sur l'intermédiaire dinitroso n'a été observé conformément à nos attentes, puisque l'interconversion 1-oxyde/3-oxyde n'existe plus dans le cas des benzofurazanes.
- La formation de l'adduit **107** lors de la réaction entre le 4-fluoro-6-nitrobenzofurazane **104** et l'isoprène est un élément supplémentaire en faveur d'une instabilité du diadduit

intermédiairement formé dans le cas du 4-fluoro-6-nitrobenzofuroxane et non pas d'une faible électrophilie du benzofuroxane **27**.

Ainsi nous pouvons donc conclure que les $pK_a^{H_2O}$ des benzofurazanes **104-106** sont inférieurs à 8 et que ce sont des molécules appartenant à la catégorie des superélectrophiles. L'échelle présentée dans la figure 150 rassemble les benzofuroxanes et benzofurazanes qui possèdent un $pK_a^{H_2O}$ entre 3 et 8.

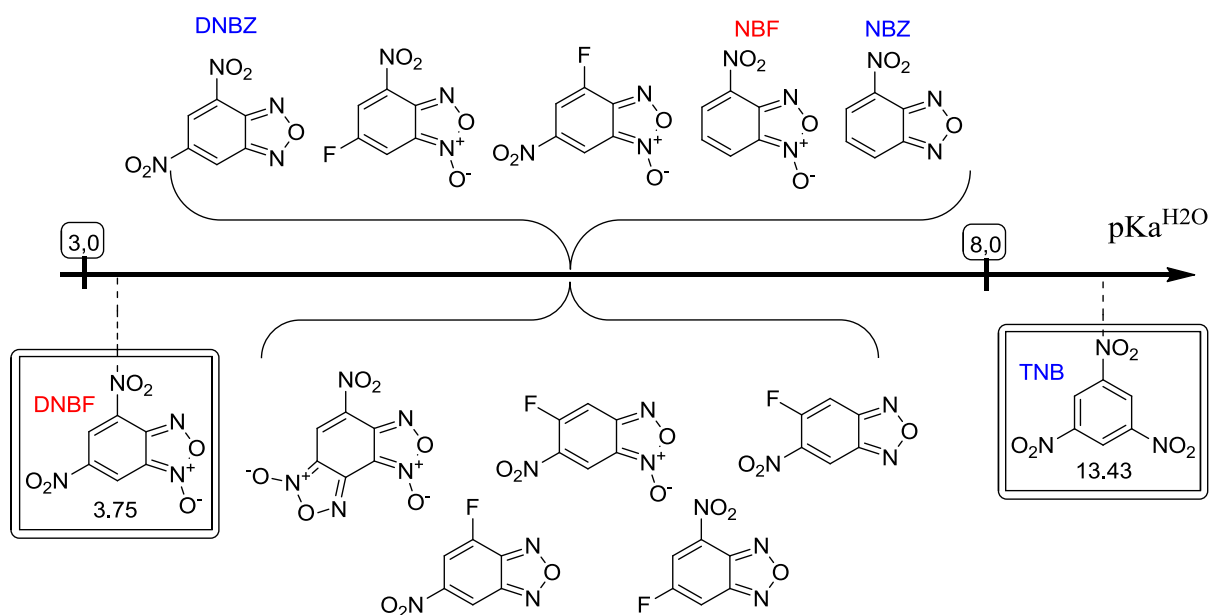


Figure 150. Echelle de $pK_a^{H_2O}$ des benzofuroxanes et benzofurazanes fluorés

Afin de mieux quantifier le caractère électrophile de ces composés, une étude théorique a été mise en œuvre en collaboration avec l'institut Arbusov à Kazan en Russie pour déterminer leur électrophilie globale ainsi que le caractère polaire de la réaction de Diels-Alder mettant en jeu ces hétérocycles.

2) Etude théorique : Comparaison de l'électrophilie globale ω

Les calculs théoriques permettent d'accéder à l'électrophilie globale ω des différentes molécules. Ici, le composé le plus électrophile sera celui possédant l'électrophilie globale ω la plus élevée.

Voici les résultats obtenus dans le cas des benzofuroxanes et benzofurazanes fluorés (figure 151).

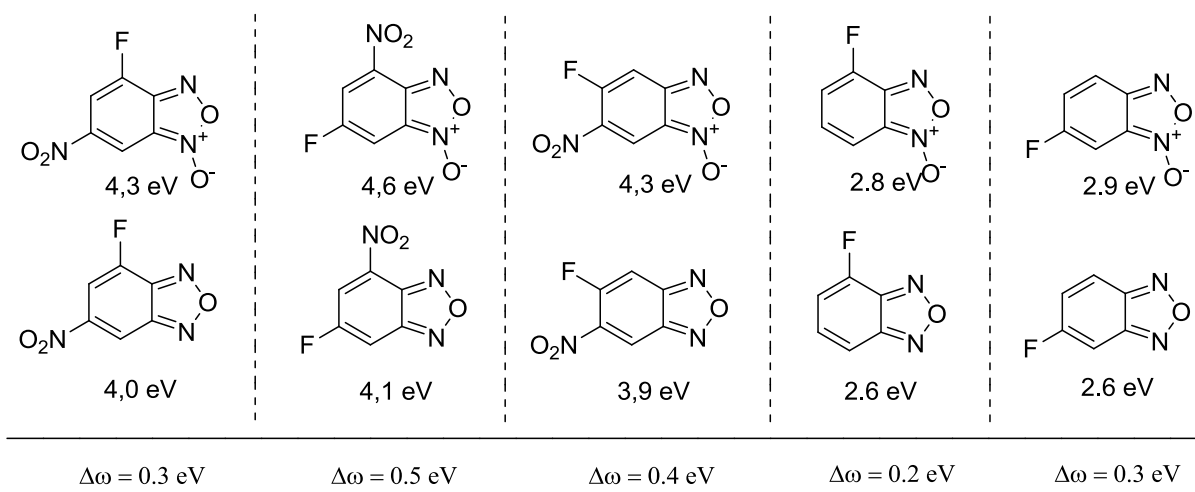


Figure 151. Valeurs de l'électrophilie globale de benzofuroxanes et benzofurazanes fluorés

Si l'on compare ces valeurs d'électrophilie globale avec celle du DNBF ($\omega = 5.46$), on s'aperçoit que les fluoronitrobenzofuroxanes et benzofurazanes sont un peu moins électrophiles que celui-ci mais avec des valeurs de ω supérieures à 4. Si on compare l'électrophilie globale du 4-fluorobenzofuroxane et celle du 4-fluoro-6-nitrobenzofuroxane, on note une différence de 1,5 eV. De même, la comparaison entre le 6-fluoro- et le 6-fluoro-4-nitro- benzofuroxane permet de mettre en évidence une variation de 1,7 eV. Ceci permet de montrer que la suppression d'un groupement nitro entraîne une diminution de l'électrophilie globale d'environ 1,5 eV indépendamment de sa position.

Ensuite, bien que les composés benzofurazanes soient plus appauvris en électrons que les benzofuroxanes, ils possèdent des valeurs de ω plus faibles. Ils seraient donc moins électrophiles que leurs analogues benzofuroxanes. On observe ainsi des différences de ω comprises entre 0,2 et 0,5. Ces valeurs sont confirmées par les exemples de la littérature présentés figure 152 qui permettent de comparer les valeurs de ω avant et après désoxygénation.

| Composé | | ω (eV) | $\Delta\omega$ (eV) |
|---------|---------------------------------|------------------|------------------------|
| | 4-nitrobenzofurazane (4-NBF) | 3.8 | 0.4 |
| | 4-nitrobenzofuroxane (4-NBF) | 4.2 | |
| | 4-nitrobenzodifurazane (4-NBDZ) | 4.4 | 0.4 |
| | 4-nitrobenzodifuroxane (4-NBDF) | 4.8 | |
| | 4,6-dinitrobenzofurazane (DNBZ) | 4.9 | 0.6 |
| | 4,6-dinitrobenzofuroxane (DNBF) | 5.5 | |

Figure 152. Electrophilie globale de benzofuroxanes nitrés

Les diènes utilisés possèdent également une valeur de ω , de l'ordre de 0.9 eV.¹¹⁸ On peut ainsi estimer des $\Delta\omega$ de 3,7 eV pour les réactions de Diels-Alder avec le 4-nitro-6-fluorobenzofuroxane et de 3,4 eV pour la réaction avec le 4-fluoro-6-nitrobenzofuroxane. Ces résultats tendraient à montrer que ces réactions possèderaient un caractère assez polaire.

Nous avons pu ainsi classer ces électrophiles sur une échelle de ω permettant de les comparer à d'autres électrophiles.

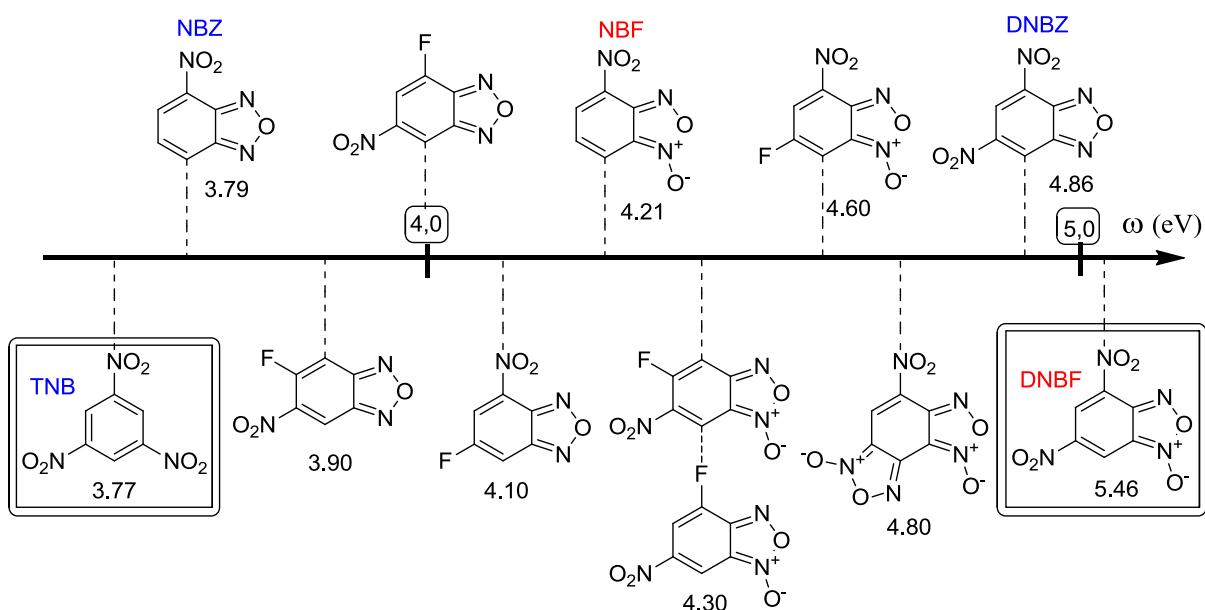


Figure 153. Classement des fluoro et nitrobenzofuroxanes en fonction des valeurs de ω

¹¹⁸ S. Kurbatov, R. Goumont, S. Lakhdar, J. Marrot, F. Terrier, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 8167-8176

Cette échelle nous permet de visualiser l'électrophilie plus importante des benzofuroxanes par rapport aux benzofurazanes dans un domaine dont les bornes sont délimitées par le trinitrobenzène pour les moins électrophiles et le DNBF pour les plus électrophiles.

Une autre étude a ensuite été menée, en partenariat avec l'équipe d'électrochimie de l'institut, afin de relier l'électrophilie avec un paramètre électrochimique, le potentiel $E_{1/2}$ de nos électrophiles.

3) Etude électrochimique : Vers la détermination du potentiel de réduction

Les benzofuroxanes et les benzofurazanes sont parmi les plus puissants électrophiles neutres connus de la littérature. Depuis les 25 dernières années, peu d'études se sont appuyées sur la capacité des benzofuroxanes à accepter des électrons. Notre équipe, en collaboration avec l'équipe d'électrochimie de l'institut, a pu déterminer les potentiels de demi-vague de réduction, $E_{1/2}$ associés à un procédé réversible de transfert mono-électronique d'une série de nitrobenzofuroxanes et benzofurazanes substitués, par une approche purement électrochimique.¹¹⁹

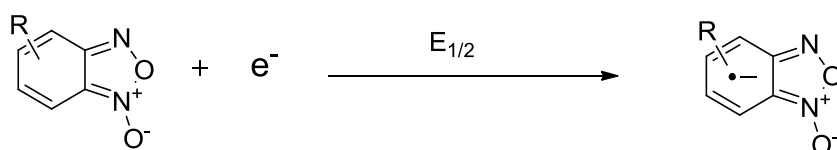


Figure 154. Réduction d'un benzofuroxane électrophile

Le principe est de soumettre la molécule en solution à un potentiel contrôlé, plus ou moins important afin de déterminer à partir de quelle valeur le transfert de charge a lieu. Il s'agit donc d'utiliser la voltamétrie cyclique à savoir la mesure du courant (transfert de charge) en fonction du potentiel imposé. Ci-dessous est représenté un schéma du montage (Figure 155) :

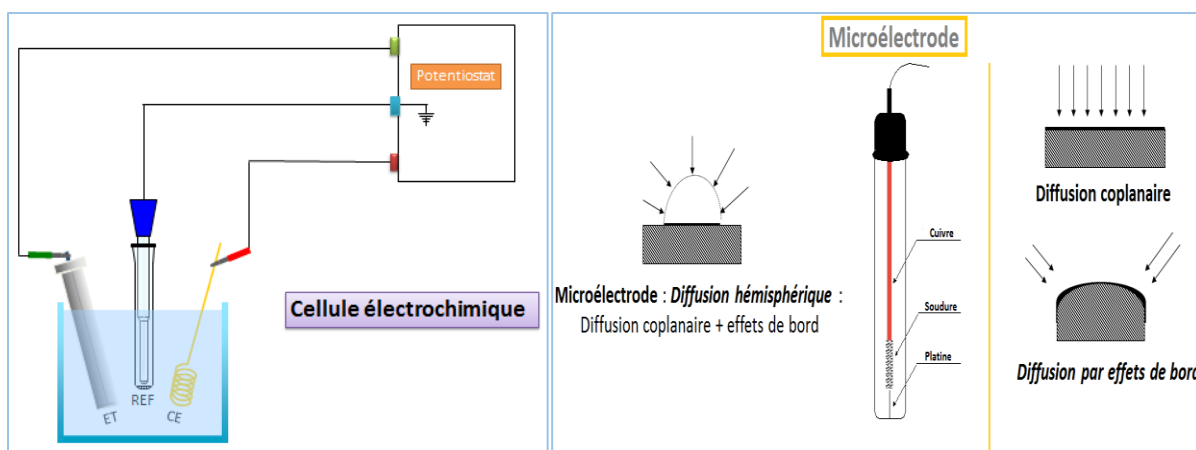


Figure 155. Cellule électrochimique (à gauche) et électrode utilisée (à droite)

¹¹⁹ G. Berionni, A.-M. Gonçalves, C. Mathieu, T. Devic, A. Etcheberry, R. Goumont, *Phys.Chem Chem Phys.*, **2011**, *13*, 2857-2869

Dans la cuve, sont mis en présence, l'électrophile à étudier dissous dans l'acétonitrile, une microélectrode¹²⁰ de mesure composée d'un réseau de microélectrode de platine dont le diamètre est de 20µm, une électrode d'argent pour la référence, et enfin d'une contre-électrode de grande surface en platine permettant de fermer le circuit. L'électrode de référence existe aussi au calomel (Hg₂Cl₂) saturé en chlorure de potassium (KCl), au sulfate mercurieux ou encore au chlorure d'argent, mais l'utilisation d'une électrode d'argent permet d'éviter tout problème de présence d'eau et donc d'une utilisation d'allonge plus contraignante. L'ensemble est connecté à un potentiostat permettant le contrôle du potentiel entre le réseau de microélectrode (électrode de mesure) et l'électrode de référence. La boucle de courant résultant de la réduction de l'électrophile est assurée par l'électrode de mesure et la contre-électrode. Le sel de fond assurant la conduction ionique du milieu. Une microélectrode de platine, par rapport à une électrode de platine classique, comporte bien des atouts, qui ont été largement développés depuis les 20 dernières années^{121,122,123}

- En effet, sur une électrode classique, la surface est grande telle que l'effet de bord reste négligeable et la diffusion s'effectue majoritairement en mode coplanaire. Dans une microélectrode, la surface ayant nettement diminuée par rapport à une électrode classique, la diffusion ne s'effectue plus uniquement en mode coplanaire. Les effets de bords prenant de l'ampleur par rapport à une surface bien plus petite, on observe alors une diffusion hémisphérique. (Figure 155) Cela aura pour conséquence d'augmenter la disponibilité du soluté autour de l'électrode et d'obtenir un courant stationnaire directement lié à la concentration des espèces.

- De plus, la quantité consommée sera amoindrie, ce qui permettra d'effectuer des mesures même à faible concentration. La microélectrode utilisée se présente sous la forme d'un réseau de microélectrode de platine, amplifiant la réponse du courant, on observe ainsi une augmentation de l'intensité du palier de réduction.

-Il est important de noter qu'il est possible de récupérer les échantillons après la manipulation, qui seront uniquement en présence d'un sel de fond, le tétraméthylammonium perchlorate.

¹²⁰ A.-M. Gonçalves, C. Mathieu, M. Herlem, A. Etcheberry, *J. Electroanal. Chem.*, 1999, 477, 140–145

¹²¹ M. I. Montenegro, M. A. Queiros, J.L. Daschbach, in « *Microelectrodes : Theory and Applications* », Natos ASI Series. Series E : Applied Sciences., 1990, Vol. 197

¹²² P. Simon, G. Farsang, C. Amatore, *J. Electroanal. Chem.*, 1997, 435, 165-171

¹²³ K. B. Oldham, T.J. Cardewell, J. H. Sanctos, A.M. Bond, *J. Electroanal. Chem.*, 1997, 436, 17-25

Cette méthode simple et avantageuse tant au niveau des quantités utilisées que de la mise en œuvre, nous permet rapidement de mettre en évidence le caractère électrophile de nos composés. En exemple, le voltamogramme obtenu pour le composé **159** est visible ci-après.

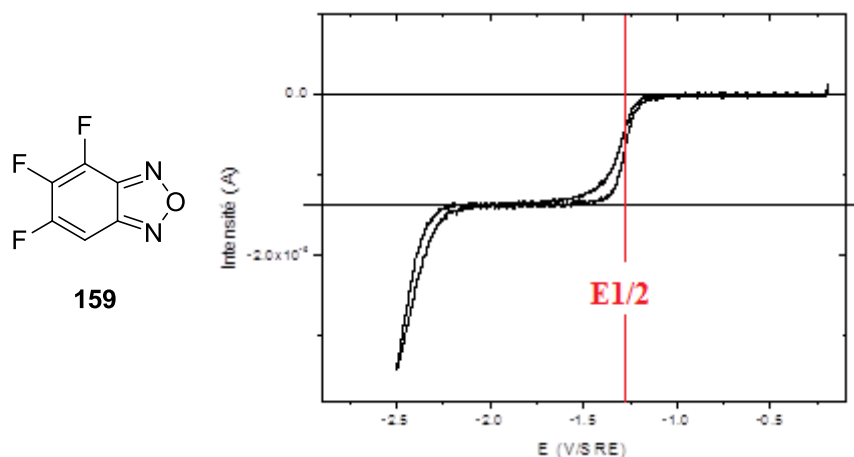


Figure 156. Voltamogramme du composé **159**

La chute du potentiel indiquant que le transfert de charge s'effectue, sera d'autant plus rapide si l'électrophile est fort. C'est-à-dire qu'un électrophile puissant nécessitera un faible potentiel imposé avant d'être réduit. Un courant sera alors visible, par la formation d'une vague jusqu'à un courant stationnaire correspondant au courant limite. Le potentiel de demi-vague peut alors être déterminé à $I_{lim}/2$ afin d'obtenir une valeur du potentiel $E_{1/2}$.

Afin de confirmer que la chute de potentiel observée est bien due uniquement à la réduction du composé et non à des perturbations externes, on effectue un retour en potentiel (visible figures 156 et 157) qui permet d'effectuer en sens inverse la ré-oxydation du composé, théoriquement au même potentiel même s'il peut arriver qu'une petite hystérésis soit observée.

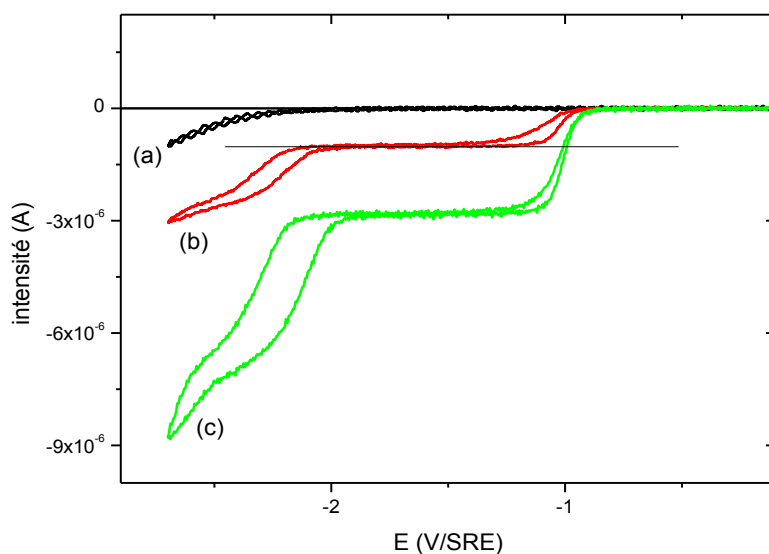


Figure 157. Voltammogramme : a) sel de fond uniquement. b) 1^{er} ajout. c) 2^{ème} Ajout

Egalement, un second ajout du composé peut être effectué (c), ce qui permet d'observer toujours au même potentiel, la réduction plus importante en quantité que pour le 1^{er} ajout (b), ce qui aura pour conséquence l'apparition d'un palier proportionnellement plus bas en intensité (Figure 157).

Voici ci-après, les valeurs de $E_{1/2}$ obtenues pour les benzofuroxanes et benzofurazanes étudiés.

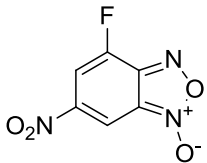
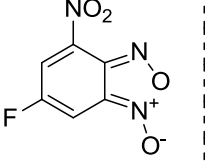
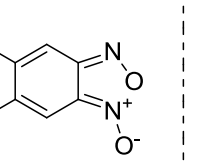
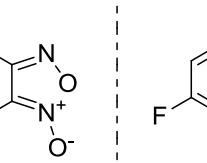
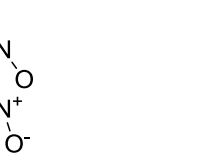
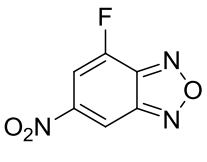
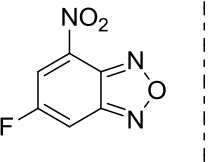
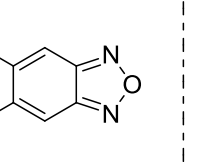
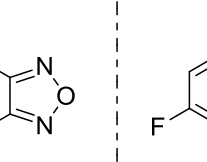
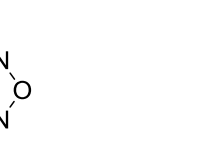
| | | | | |
|--|--|--|--|--|
|  $E_{1/2} = -0,16 \text{ V}$ |  $E_{1/2} = -0,15 \text{ V}$ |  $E_{1/2} = -0,20 \text{ V}$ |  $E_{1/2} = -1,22 \text{ V}$ |  $E_{1/2} = -1,13 \text{ V}$ |
|  $E_{1/2} = -0,43 \text{ V}$ |  $E_{1/2} = -0,41 \text{ V}$ |  $E_{1/2} = -0,43 \text{ V}$ |  $E_{1/2} = -1,30 \text{ V}$ |  $E_{1/2} = -1,26 \text{ V}$ |
| $\Delta E_{1/2} = 0.27 \text{ V}$ | $\Delta E_{1/2} = 0.26 \text{ V}$ | $\Delta E_{1/2} = 0.23 \text{ V}$ | $\Delta E_{1/2} = 0.08 \text{ V}$ | $\Delta E_{1/2} = 0.13 \text{ V}$ |

Figure 158. Potentiel de réduction de nos électrophiles fluorés

La comparaison des valeurs de potentiels de réduction des benzofuroxanes avec celui du DNBF ($E_{1/2} = -0,09 \text{ V}$) montre, comme dans le cas des valeurs de ω que les

fluoronitrobenzofuroxanes et benzofurazanes sont moins électrophiles. D'autre part, si on compare le potentiel de réduction du 4-fluorobenzofuroxane et celui du 4-fluoro-6-nitrobenzofuroxane, on note une différence de -1,06 V. De même, la comparaison entre le 6-fluoro- et le 6-fluoro-4-nitro- benzofuroxane permet de mettre en évidence une variation de -0,98 V. Ceci permet de montrer la encore, que la suppression d'un groupement nitro entraîne une diminution du potentiel de réduction d'environ 1 V indépendamment de sa position.

On peut observer ici que ces benzofuroxanes et benzofurazanes possédant un seul groupement nitro restent moins électrophiles que le DNBF qui possède un potentiel de réduction proche de 0. L'influence de la position du fluor et du nitro est faible, les valeurs ne variant que peu, avec un écart de 20 mV maximum. On observe un résultat important : d'après les potentiels de réductions les benzofurazanes ne sont pas plus électrophiles que les benzofuroxanes. On note une différence de 250 mV entre les benzofuroxanes et leurs analogues benzofurazanes. Ce résultat est en total accord avec les calculs théoriques. Ci-dessous, l'échelle reclassant les différents benzofuroxanes monofluorés le représente (Figure 159).

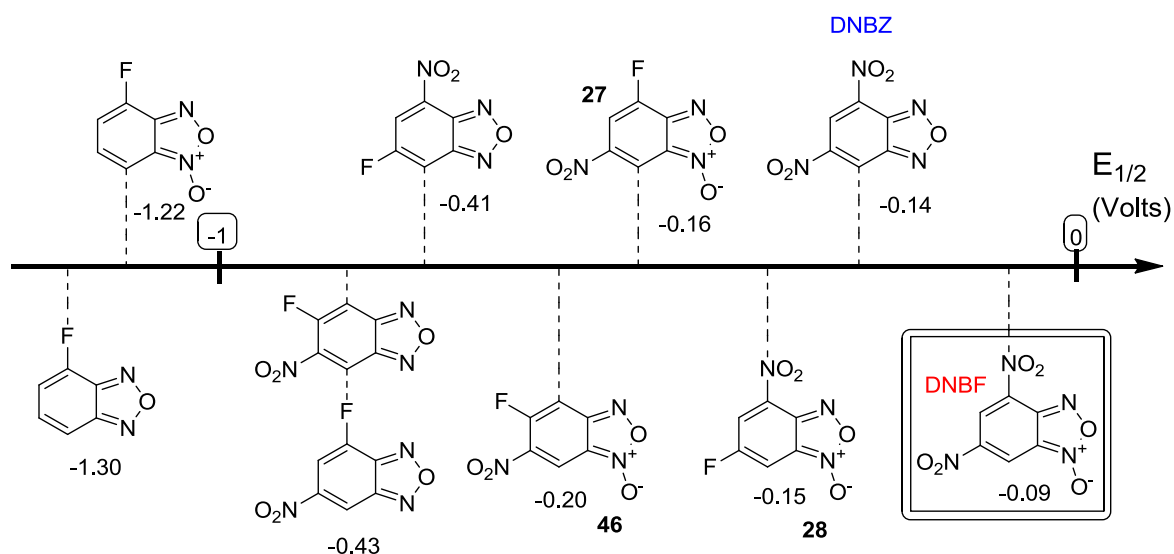


Figure 159. Echelle classant les benzofuroxanes en fonction du potentiel de réduction

On peut noter que le classement de nos trois fluoronitrobenzofuroxanes n'a pas changé par rapport à l'échelle obtenue par les calculs théoriques. Le benzofuroxane **28** apparaît légèrement plus électrophile suivi des benzofuroxanes **27** et **46**.

Nous avons pu observer l'influence d'un atome de fluor par rapport au groupement nitro du DNBF. Nous pouvons maintenant nous intéresser aux composés polyfluorés comme le 4,6-difluorobenzofuroxane et le 4,5,6-trifluorobenzofuroxane.

IV) REACTIVITE DES BENZOFUROXANES POLYFLUORES

1) Synthèse des benzofurazanes polyfluorés

Avant de nous intéresser à la réactivité des benzofuroxanes polyfluorés, nous avons synthétisé les analogues benzofurazanes qui nous permettront de comparer les résultats obtenus lors des études présentées précédemment sur les fluoronitrobenzofuroxanes et benzofurazanes.

Nous avons, pour cela, utilisé la même méthode de désoxygénation que précédemment (Figure 160).

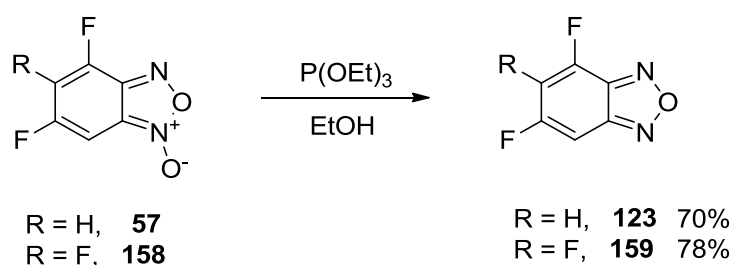


Figure 160. Désoxygénation de benzofuroxanes polyfluorés

L'étude des spectres de RMN ^{19}F obtenus à l'issue de la réaction de désoxygénation confirme la disparition d'un équilibre tautomère initialement présent. Cette observation s'avère être une preuve supplémentaire que nous avons bien synthétisé, avant désoxygénation, les benzofuroxanes **57** et **158** décrits dans la partie synthèse de ce chapitre qui sont en total désaccord avec les résultats de la publication de Leyva. On peut voir aisément ce phénomène en RMN ^{19}F présenté en figure 161.

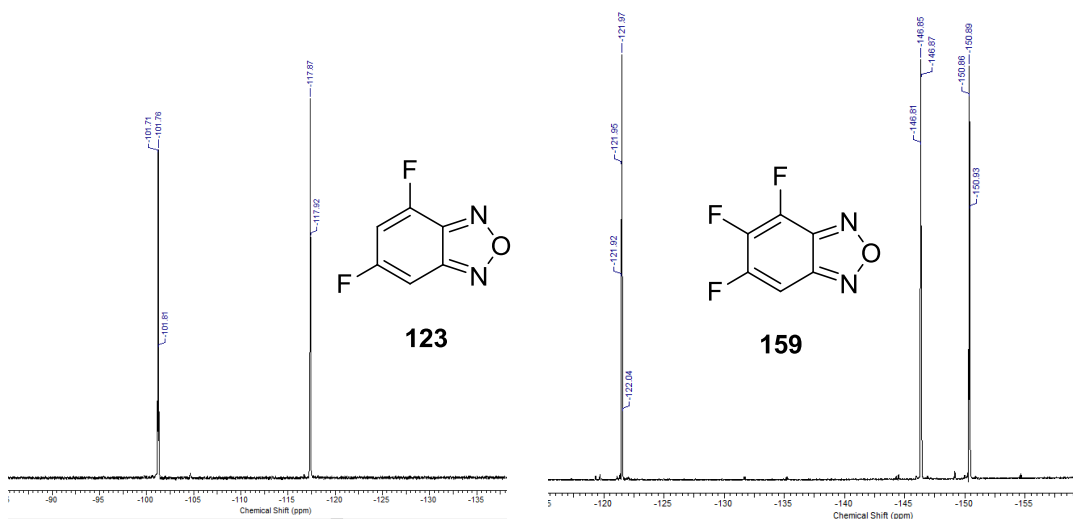


Figure 161. Spectres de RMN ^{19}F des deux benzofurazanes polyfluorés **57** et **158**

La présence de deux signaux en RMN du fluor pour le composé difluoré (à gauche) au lieu de quatre signaux présentés précédemment en figure 130 nous permet de montrer la disparition de l'équilibre tautomère par suppression de la fonction N-oxyde. La présence de signaux fins pour le composé trifluoré (à droite) sur le spectre de RMN ^{19}F , remplaçant les signaux larges pour les trois signaux du benzofuroxane présentés en figure 141, est encore une fois caractéristique de la disparition de la tautomérie.

2) Etude théorique vers la réactivité péricyclique

Le but de l'étude cette fois-ci, est d'effectuer tout d'abord les calculs théoriques sur ces benzofuroxanes et benzofurazanes afin d'essayer de prédire leur réactivité vis-à-vis de diènes dans des réactions de Diels-Alder (Figure 162). Effectivement, la perte du groupement nitro laissait présager une diminution importante de l'électrophilie.

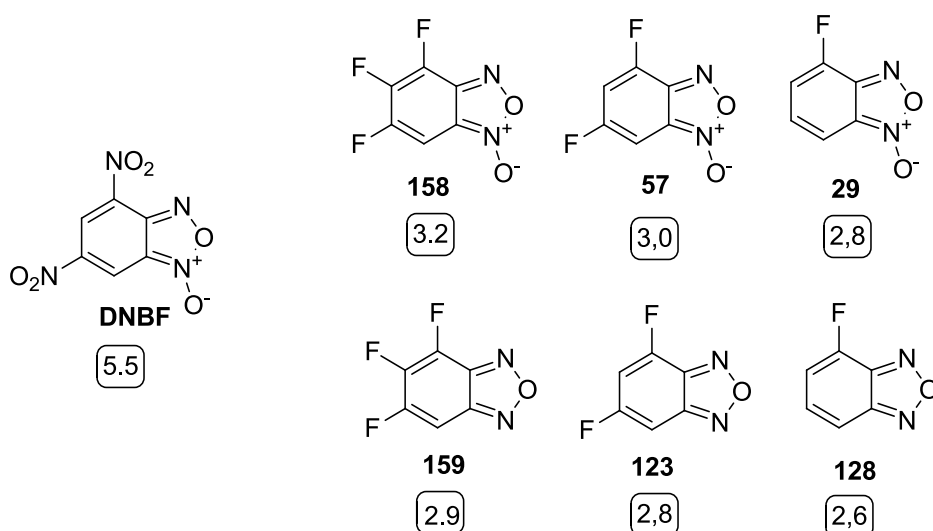


Figure 162. Calculs du ω des benzofuroxanes et benzofurazanes polyfluorés

Les benzofuroxanes s'avèrent encore une fois plus électrophiles que les analogues benzofurazanes. On constate rapidement que l'électrophilie globale est par contre cette fois-ci bien plus faible que dans le cas des fluoronitrobenzofuroxanes précédents (ω de 4,3 à 4,6). On notera que l'ajout d'un atome de fluor sur le carbocycle augmente légèrement l'électrophilie globale du benzofuroxane d'environ 0,2 eV. Si on compare le 4,6-difluorobenzofuroxane **57** ($\omega = 3.0$ eV) au DNBF ($\omega = 5.5$ eV), on s'aperçoit que la perte de deux groupements nitro au profit de deux atomes de fluor entraîne une différence de 2,5 eV. Le 4,6-difluorobenzofuroxane **57** est donc bien moins électrophile que le DNBF. Au vu de ces valeurs, on peut prédire une réactivité faible vis-à-vis des diènes dans les conditions usuelles du laboratoire.

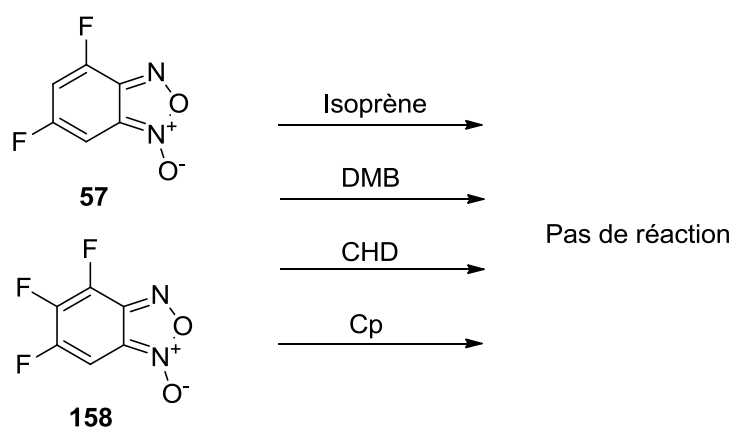


Figure 163. Tentative de Diels-Alder sur le benzofuroxane **57**

Comme nous pouvions le prévoir sur la base des calculs théoriques de l'électrophilie globale, le 4,6-difluorobenzofuroxane et le 4,5,6-trifluorobenzofuroxane ne réagissent pas dans la réaction de Diels-Alder quel que soit le diène utilisé parmi ceux de l'étude précédente. Nous nous sommes ensuite intéressés à l'étude électrochimique de ce composé, afin de déterminer la valeur du potentiel de réduction qui devrait être, conformément à ces résultats, plus faible que les précédents.

3) Approche électrochimique de l'étude du 4,6-difluorobenzofuroxane

En nous appuyant sur la même méthode que précédemment, dans les mêmes conditions, nous avons pu déterminer les valeurs de $E_{1/2}$ du 4,6-difluorobenzofuroxane **57** et du 4,5,6-trifluorobenzofuroxane **158** et de leurs analogues benzofurazanes **123** et **159**. (Figure 164)

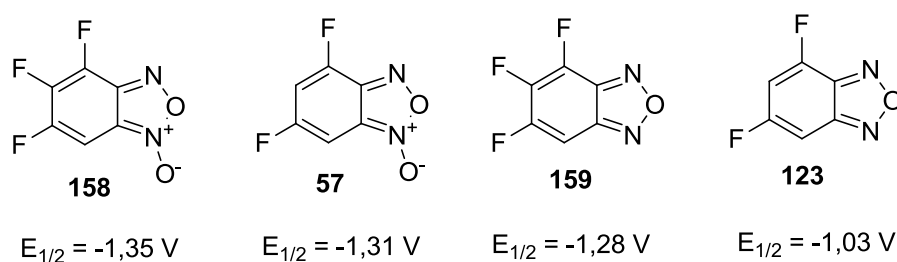


Figure 164. Potentiel de réduction des composés polyfluorés

En comparant ces valeurs de $E_{1/2}$ inférieures à -1 Volt, à celles des benzofuroxanes mono-fluoré nitré (entre -0,16 et -0,43 V), il est évident que les polyfluorobenzofuroxanes sont des composés bien moins électrophiles, probablement dû au caractère mésomère donneur des atomes de fluor et l'absence de groupement électroattracteurs tel que les groupements nitro.

On peut noter pour ce cas en particulier, que les polyfluorobenzofurazanes paraissent un peu plus électrophiles que les analogues benzofuroxanes. Ce résultat semble être en contradiction avec celui obtenu dans le cadre de la détermination des valeurs d'électrophilie globale. Il est important de voir que les résultats par calculs théoriques, par électrochimie, et expérimentale via la réaction de Diels-Alder s'accordent tous pour mettre en évidence la réactivité électrophile moins importante des benzofuroxanes polyfluorés que dans le cas des fluoronitrobenzofuroxanes.

La présence d'atomes de fluor sur le cycle carboné du benzofuroxane nous a permis d'observer une différence de réactivité électrophile, mais l'un des intérêts est d'utiliser ce composé dans des réactions de substitutions nucléophiles aromatiques sur l'atome de fluor et également de les utiliser en tant que précurseurs de composés biologiquement actifs tels que les quinoxalines.

4) Réactions de substitution nucléophile aromatique

Nous avons observés lors de la synthèse du composé difluoré dans des conditions basiques et oxydantes, qu'il était possible de substituer les atomes de fluors par un nucléophile. Nous avons alors testé deux types de nucléophiles, un de type oxygéné pour reproduire l'observation précédente et de type azoté avec la pipéridine (Figure 165).

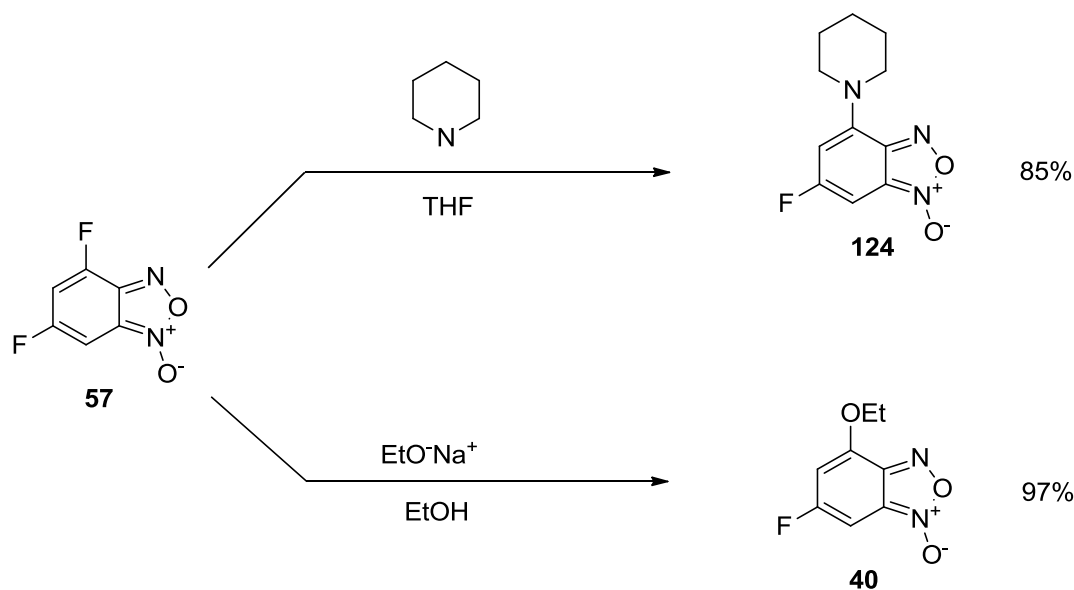


Figure 165. Substitution nucléophile sur le composé **57**

Il est intéressant de préciser que l'atome de fluor en position 4 est l'atome de fluor qui est tout d'abord substitué. Dans le cas de l'éthanolate de sodium, conduisant au composé monosubstitué **40**, si l'on ajoute ensuite un excès de réactif, il est possible de passer au composé disubstitué **41** quantitativement.

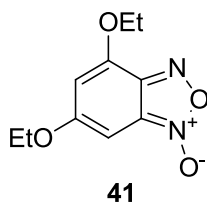


Figure 166. 4,6-diéthoxybenzofuroxane

Les études de RMN de ces composés comportant un ou deux groupements éthoxy sont en accord avec celles obtenues dans l'étude de la synthèse du composé difluoré **57** dans l'eau de javel en milieu basique (Figure 94).

5) Formation de quinoxalines

L'un des grands intérêts des benzofuroxanes fluorés est leur utilisation comme précurseur de molécules biologiquement actives, comme les quinoxalines via une réaction de Beirut (cf. Figure 26). Nous avons tout d'abord souhaité nous baser sur les travaux de Haddadin²⁴ qui réalisait cette réaction dans le DMF à partir de son 5,6-difluorobenzofuroxane et du malonitrile suivant l'équation suivante.

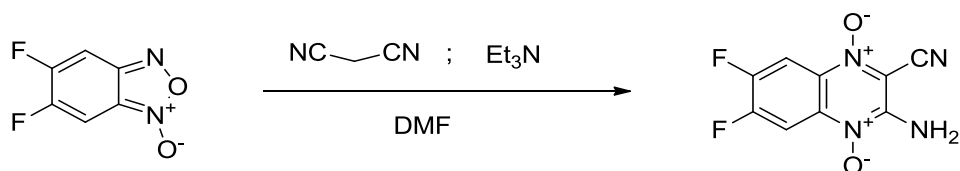


Figure 167. Synthèse d'une quinoxaline dans le DMF

Malheureusement, ces conditions ne nous ont permis d'isoler qu'une faible quantité de la quinoxaline désirée. Cet échec nous a orientés vers d'autres conditions expérimentales n'utilisant ni le malonitrile comme réactif ni le DMF comme solvant.

Dans la littérature, la formation de quinoxalines peut s'effectuer à partir de composés dicarbonylés substitués afin de conduire à des quinoxalines carbonylées.

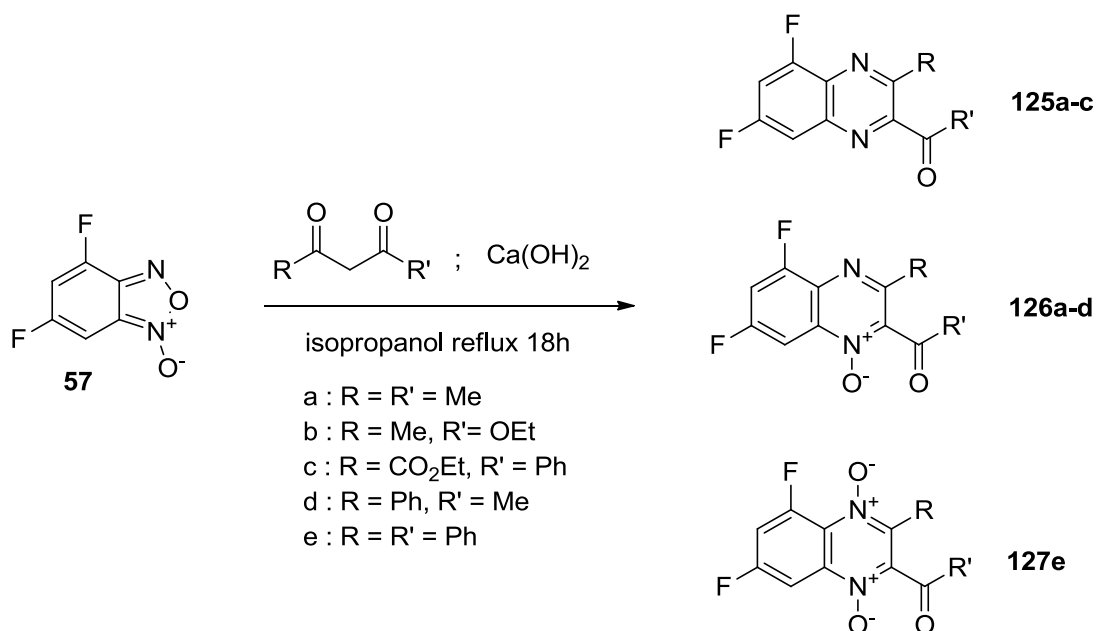


Figure 168. Synthèse de Quinoxalines dans l'isopropanol

La réaction s'effectue en présence de chaux éteinte dans de l'isopropanol à reflux durant 18h. Les quinoxalines avec aucune (**125**), une (**126**) ou deux (**127**) fonctions N-oxyde ont pu être isolées avec des rendements allant de 10 à 54 % après purification. Le mécanisme de leur formation est décrit en figure 169.

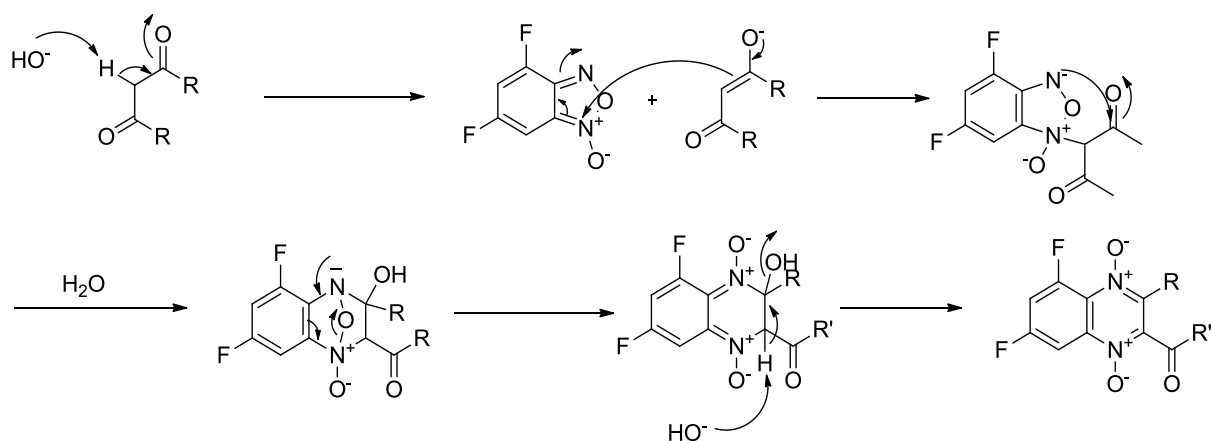


Figure 169. Mécanisme de la réaction de formation des quinoxalines carbonylées

Les analyses RMN sont en total accord avec la structure de ces quinoxalines. Les spectres RMN ^1H ont révélé deux multiplets pour les deux protons H6 et H8, le signal du proton H6 étant sous forme d'un pseudo triplet large dû aux deux couplages de type ^3J avec les atomes de fluor. Ces deux atomes de fluor, qui sont deux sondes utiles, en plus des spectres HMBC permettent une attribution facile des atomes de carbone et plus particulièrement des carbones quaternaires.

Les carbones C9/C10 sont rapidement distingués des carbones C2/C3 grâce à leurs couplages avec les atomes de fluor F5 et F7. De plus, le carbone C10 est attribué par ces couplages en ^3J avec H6 et H8, révélés par les spectres des expériences HMBC. De même les deux doublets de doublets caractéristiques des carbones C5 et C7 sont attribués grâce aux spectres de HMBC, et particulièrement par les corrélations entre le carbone C7 et les protons H8 et H6. Finalement le carbone C3 est attribué par l'observation d'un couplage résiduel ^4J avec le fluor F5 (Figure 170). On notera que de façon intéressante, la régiosélectivité de cette réaction reste toujours la même quel que soit le substrat utilisé.

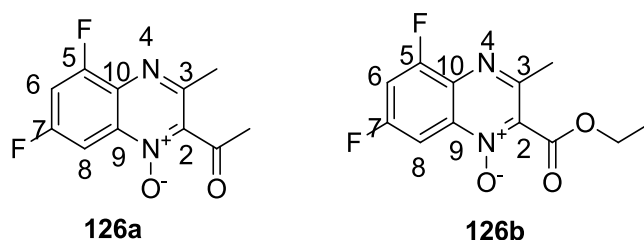


Figure 170. Numérotation quinoxalines **126a** et **126b**

Tous les carbones quaternaires ayant été attribués, il devient facile de déterminer si les quinoxalines portent, aucune, une ou deux fonctions N-oxyde. En effet, la présence d'un groupement N-oxyde aboutit à un blindage important des carbones à côté de l'atome d'azote

portant l'oxygène. Dans la comparaison des spectres de RMN du composé **126a** et **126b**, la résonance se rapportant au carbone C2 va de 148.8 ppm, pour le composé **126a**, à 139.0 ppm, pour **126b** ($\Delta\delta \sim 10$ ppm) tandis que le déplacement chimique du carbone C3 reste inchangé, confirmant la position de la fonction N-oxyde en position 1.

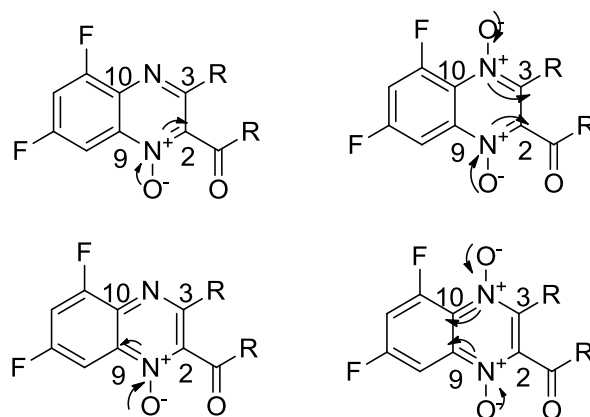


Figure 171. Blindage des carbones 2, 3, 9 et 10.

Le déplacement chimique du carbone C9 suit une tendance similaire allant de 140.9 ppm pour **125a** à 136.6 ppm pour **126a** ($\Delta\delta \sim 4.5$ ppm). L'addition d'un deuxième groupement N-oxyde en la position 4 aboutit à un blindage tant du carbone C10 que du carbone C3 ($\delta C10 = 133.1$ pour le **126c** et $\delta C10 = 127.7$ ppm pour le **127e** ($\Delta\delta \sim 5.5$ ppm); $\delta C3 = 152.9$ pour le composé **126c** et $\delta C3 = 140.3$ ppm pour le **127e** ($\Delta\delta \sim 10.5$ ppm). La régiosélectivité de la réaction a été confirmée sans ambiguïtés par les deux structures radiocristallographiques des composés **125a** et **126b**, montrant que les deux atomes de fluor sont en position 5 et 7, et que le groupement carbonyle est lui en position 2. Plus important encore, dans le cas des quinoxalines monoxydes **126a-d**, l'étude radiocristallographique a révélé que la fonction N-oxyde est positionnée sur l'atome d'azote N1 (Figure 172).

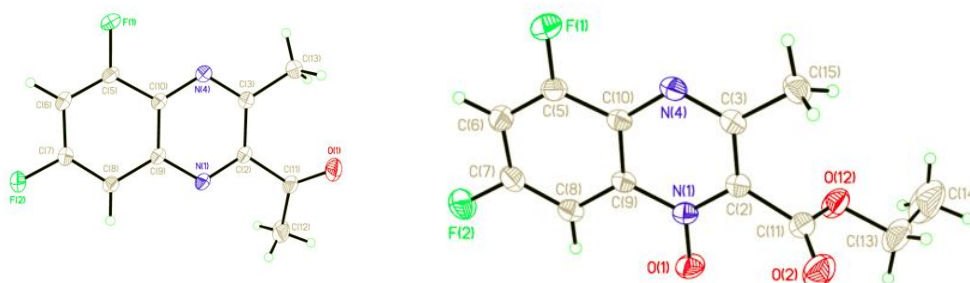
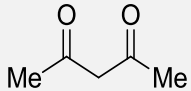
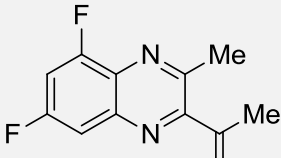
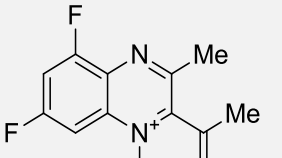
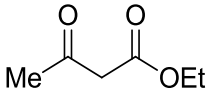
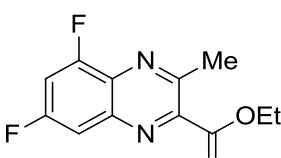
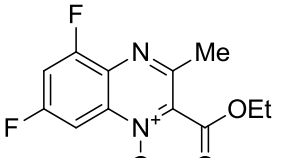
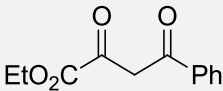
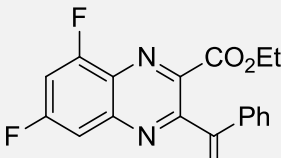
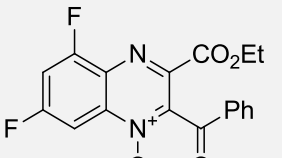


Figure 172. Analyse cristallographique de **125a** (à gauche) et **126b** (à droite)

Il est important de noter que dans le cadre de l'étude de synthèse des quinoxalines 1,4-dioxyde à partir de benzofuroxane, c'est la première fois que l'on observe la formation et la caractérisation de composés issus de la désoxygénation des fonctions N-oxyde.

Le tableau 14 regroupe toutes les quinoxalines obtenues en fonction des substrats utilisés.

| SUBSTRATS | QUINOXALINES OBTENUS | | |
|---|--|---|---|
|  |  <p>125a 16%</p> |  <p>126a 21%</p> | - |
|  |  <p>125b 14%</p> |  <p>126b 14%</p> | - |
|  |  <p>125c 13%</p> |  <p>126c 15%</p> | - |

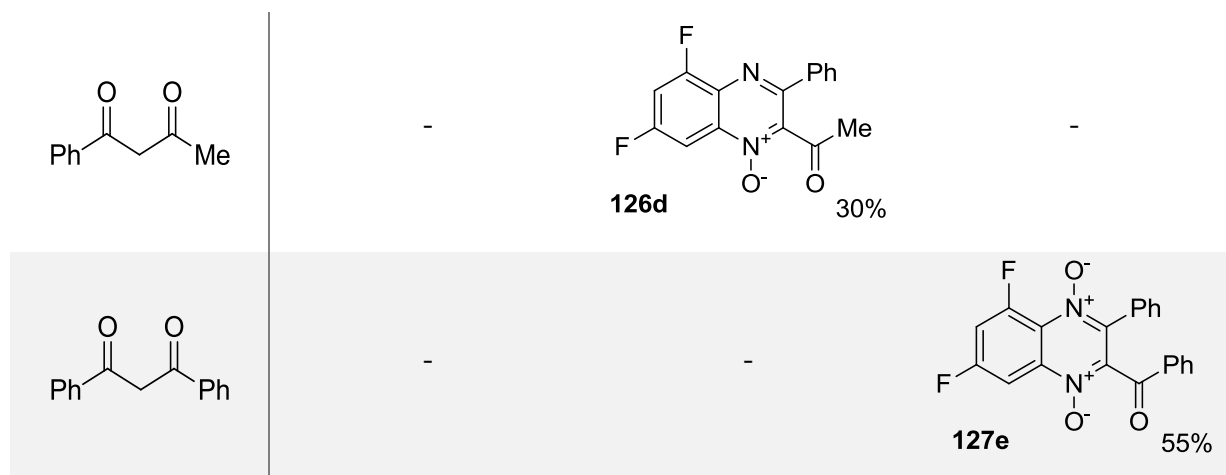


Tableau 14. Toutes les quinoxalines obtenues

Globalement, les rendements en quinoxalines par substrat sont de l'ordre de 30%, avec la formation en proportion équivalente de quinoxalines issues d'une mono et d'une double désoxygénation (quinoxalines **125a-c** et **126a-c**). L'obtention d'une quinoxaline di-N-oxydée n'a été observée que dans le cas de la réaction avec le dibenzoylméthane et la quinoxaline **127e** et elle est isolée avec un rendement de 55%.

Un résultat intéressant est la régiosélectivité toujours conservée avec le groupement C=O toujours en position 2 de la quinoxaline. Cette caractéristique n'est pour le moment pas encore expliquée.

En conclusion de de la partie réactivité de ce chapitre :

Dans le cadre de l'étude de réactivité de fluoronitrobenzofuroxanes et de polyfluorobenzofuroxanes, nous avons effectué une démarche scientifique suivant plusieurs axes :

Une partie réactivité péricyclique via des réactions de Diels-Alder avec des diènes d'électrophilie globale connue. Nous avons pu voir que les benzofuroxanes possédant au moins un groupement nitro sont des superélectrophiles surclassant les composés uniquement fluorés. Les fluoronitrobenzofurazanes, sont également réactifs vis-à-vis des diènes, et des adduits ont pu être observés dans chacun des cas. On note que les benzofuroxanes polyfluorés ne sont pas assez électrophiles pour réagir.

Une seconde partie a été développée d'un point de vue théorique avec les calculs d'électrophilie globale et à partir de la détermination de potentiels de réduction par voie

électrochimique. Nous avons pu confirmer avec ces méthodes les résultats obtenus pour l'électrophilie de tout nos benzofuroxanes et benzofurazanes. En effet, les benzofuroxanes possédant les valeurs de ω les plus fortes s'avèrent être les meilleurs électrophiles et sont plus facilement réduits par voie électrochimique. Les différentes échelles qui ont pu être établies conservent un ordre global équivalent.

Enfin, bien que moins électrophiles, les benzofuroxanes polyfluorés et plus particulièrement le 4,6-difluorobenzofuroxane a permis de conduire par des réactions de Beirut, a des composés de type quinoxalines, composés connus pour leurs propriétés biologiques. La réactivité des benzofuroxanes a pu être étudiée cette fois-ci sur la partie furoxane et non plus sur le carbocycle en réaction de Diels-Alder.

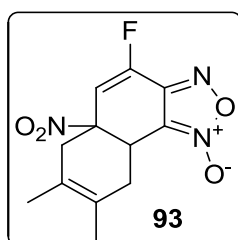
Les résultats obtenus ont permis d'accorder les calculs théoriques aux résultats expérimentaux et présente un intérêt fort dans la compréhension de l'effet des substituants sur la réactivité des benzofuroxanes et sur leur équilibre tautomère.

Partie Expérimentale

Correspondant à la seconde partie du chapitre 1

General procedure for the Diels-Alder reaction

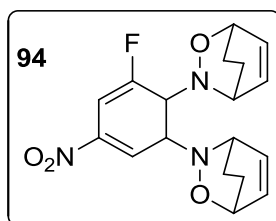
To a solution of benzofuroxane in dichloromethane were added 10eq of the diene. Then the mixture was stirred a few days at room temperature. The solvent was removed under vacuum to yield the Diels-Alder adduct which was purified by column chromatography on silica gel using AcOEt/Petroleum ether as eluent.



¹H NMR (CD₃CN): δ ppm: 1.65 (s, 3H, Me); 1.70 (s, 3H, Me); 2.17 (m, 1H, H13); 2.60 (dd, J = 6.9, 17.4 Hz, H13); 2.74 (d, J = 16.4 Hz, H10); 2.93 (d, J = 17.4 Hz, H10); 4.09 (t, J = 7.8 Hz, H7); 6.23 (d, J = 12Hz, H5).

¹⁹F NMR (CD₃CN): -121.1 (1F)

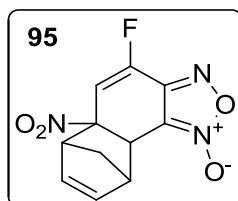
¹³C NMR (CD₃CN): 16.8 (CH₃), 17.5 (CH₃), 31.4 (C13), 32.9 (C7), 39.9 (C10), 89.9 (C6), 110.2 (C8), 114.3 (C5), 123.0 (C4, J = 279 Hz), 146.0 (C9).



¹H NMR (Acetone): δ ppm: 7.48 (d, 1H, J = 3.0 Hz, H7); 7.35 dd, 1H, J = 3.0, 12.0 Hz, H5); 6.64 (m, 2H, H12); 6.37 (m, 1H, H11); 5.97 (m, 1H, H11); 5.20 (m, 1H, H10); 4.85 (m, 1H, H10); 4.75 (m, 1H, H13); 4.66 (m, 1H, H13); 1.46 (m, 4H, (CH₂)₂); 1.31 (m, 4H, (CH₂)₂).

¹⁹F NMR (CD₃CN): -117.1 (1F)

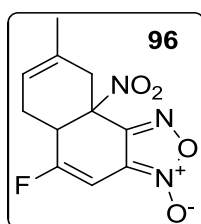
¹³C NMR (Acetone): 154.0 (C9), 147.4 (C8), 134.7 (C12), 132.8 (C12), 132.1 (C11), 130.3 (C11), 127.1 (C4, d, J = 268.7 Hz), 111.4 (C7), 108.9 (C5), 75.5 (C6), 70.5 (C13), 52.3 (C10), 24.6 (CH2), 22.0 (CH2).



¹H NMR (CD₃CN): δ ppm: 1.57 (d, J = 10.5 Hz, H14); 1.67 (d, J = 10.5 Hz, H14); 3.43 (bs, H13); 3.60 (bs, H10); 3.80 (d, J = 2.4 Hz, H7); 6.10 (dd, J = 3.0, 6.0 Hz, H12); 6.59 (dd, J = 3.0, 6.0 Hz, H11); 6.59 (d, J = 13.2 Hz, H5).

¹⁹F NMR (CD₃CN): -128.8 (1F)

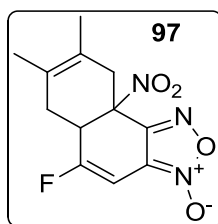
¹³C NMR (CD₃CN): 38.5 (C7), 38.9 (C14), 45.6 (C10), 32.9 (C7), 39.9 (C10), 98.0 (C6), 110.1 (C8), 114.0 (C5), 131.0 (C4, J = 279 Hz), 133.2 (C12), 140.0 (C11), 146.2 (C9).



¹H NMR (CD₃CN): δ ppm: 1.67 (s, 3H, Me); 2.05 (m, 1H, H13); 2.78 (dd, J = 7.2, 18.3 Hz, H13); 2.93 (d, J = 17.9 Hz, H10); 3.50 (d, J = 6.9 Hz, H10); 3.86 (m, H5); 5.47 (bs, H12); 6.12 (d, J = 8.4 Hz, H7).

¹⁹F NMR (CD₃CN): -92.1 (1F)

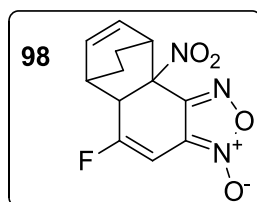
¹³C NMR (CD₃CN): 21.2 (CH3), 29.0 (C10), 32.5 (C13), 40.4 (C5), 86.6 (C4), 90.6 (C7), 114.3 (C8), 114.8 (C12), 132.4 (C11), 149.1 (C9), 168.0 (C6, J = 283 Hz).



$^1\text{H NMR}$ (CD_3CN): δ ppm: 6.13 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz, H7); 3.80 (m, 1H, H5); 3.40 (m, 1H, H10); 2.98 (m, 1H, H10); 2.76 (m, 1H, H13); 2.07 (m, 1H, H13); 1.63 (bs, 3H, CH3), 1.58 (bs, 3H, CH3).

$^{19}\text{F NMR}$ (CD_3CN): -92.1 (1F)

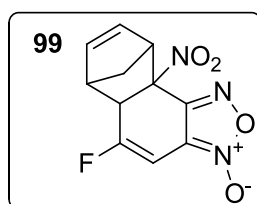
$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3CN): 168.1 (C6, $J = 283.1$ Hz), 149.3 (C9), 124.2 (C11), 120.5 (C12), 94.2 (C4), 90.5 (C7), 87.1 (C8), 40.6 (C5), 34.2 (C10), 33.9 (C13), 17.2 (CH3), 17.0 (CH3).



$^1\text{H NMR}$ (CD_3CN): δ ppm: 1.48-1.39 m, 4H, CH2); 3.19 (bs, 1H, H13); 3.74 (bs, H10); 3.98 (bs, H5); 6.33 (d, $J = 9$ Hz, H7); 6.39 (m, H12), 6.58 (m, H11).

$^{19}\text{F NMR}$ (CD_3CN): -92.2 (1F)

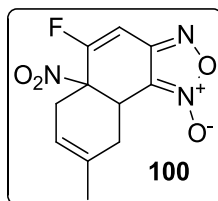
$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3CN): 17.5 (CH2), 20.0 (CH2), 31.3 (C13), 38.5 (C10), 46.0 (C5), 89.6 (C4), 92.5 (C7), 110.3 (C8), 130.8 (C12), 135.6 (C11), 149.6 (C9), 164.0 (C6, $J = 271.7$ Hz).



$^1\text{H NMR}$ (CD_3CN): δ ppm: 1.57 (m, H14, 1H), 1.65 (m, H14, 1H); 3.34 (bs, H13); 3.62 (bs, H10); 4.17 (d, $J = 2.7$, Hz, H5); 6.09 (m, H12); 6.58 (d, $J = 13.2$ Hz, H7); 6.67 (m, H11).

$^{19}\text{F NMR}$ (CD_3CN): -92.3 (1F)

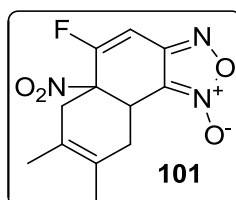
$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3CN): 39.1 (C5), 45.5 (C14), 51.8 (C13), 54.9 (C10), 98.1 (C4), 111.8 (C8), 113.6 (C7), 133.2 (C12), 136.2 (C6, $J = 265$ Hz), 140.4 (C11), 151.8 (C9).



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ ppm: 1.73 (s, 3H, Me); 2.05 (m, 1H, H13); 2.60 (m, 1H, H13); 2.90 (bs, 1H, H10); 3.10 (bs, 1H, H10); 4.53 (m, H7); 5.48 (bs, H11); 6.76 (d, $J = 8.6$ Hz, H4).

$^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3): -103.3 (1F)

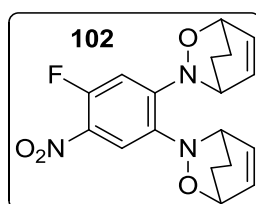
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): 29.6 (CH3), 29.7 (C10), 33.4 (C13), 35.2 (C7), 89.6 (C6), 101.2 (C4), 109.21 (C8), 114.5 (C11), 132.3 (C12), 149.5 (C9), 160.7 (C5).



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ ppm: 1.69 (s, 3H, Me), 1.75 (s, 3H, Me); 2.02 (m, 1H, H13); 2.68 (m, 1H, H13); 2.96 (bs, 1H, H10); 3.02 (bs, 1H, H10); 4.12 (m, H7); 6.60 (d, $J = 9.0$ Hz, H4).

$^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3): -102.8 (1F)

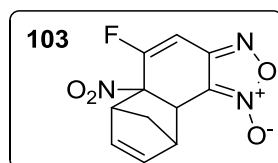
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): 18.2 (CH3), 18.5 (CH3), 32.7 (C14), 34.4 (C7), 34.8 (C10), 89.8 (C6), 101.6 (C4), 109.1 (C8), 122.3 (C11), 125.3 (C12), 149.3 (C9), 160.8 (C5).



$^1\text{H NMR}$ (CD_3CN): δ ppm: 1.5 (m, 4H, He-He'), 2.2 (m, 4H, Hf-Hf'); 4.75 (m, 2H, Hd-Hd'); 4.96 (m, 1H, Ha'); 5.57 (m, 1H, Ha); 5.96 (m, 1H, Hb'); 6.05 (m, 1H, Hb); 6.66 (m, 1H, Hc), 6.70 (m, 1H, Hc'), 6.87 (m, 1H, H4), 7.67 (m, 1H, H7) .

$^{19}\text{F NMR}$ (CD_3CN): -122.2 (1F)

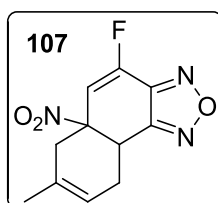
$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3CN): 20 (Ce-Ce'), 23 (Cf-Cf'), 50.34 (Ca), 50.51 (Ca'), 70 (Cd-Cd'), 107.3 (C4), 115.2 (C7), 128.6 (Cb'), 129.3 (Cb), 131.3 (Cc), 131.6 (Cc'), 160.8 (C5).



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ ppm: 1.52 (m, 1H, H14); 1.84 (m, 1H, H14); 3.5 (bs, 1H, H13); 3.6 (bs, 1H, H7); 3.90 (bs, 1H, H10); 6.32 (m, H11); 6.56 (bs, H12); 6.65 (d, H4).

$^{19}\text{F NMR}$ (CDCl_3): -102.6 (1F)

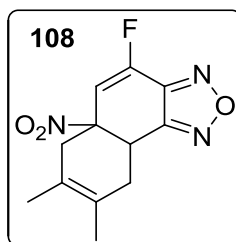
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): 42.9 (C7), 45.0 (CH2), 46.2 (C13), 50.2 (C10), 89.4 (C6), 101.0 (C4), 106.7 (C8), 135.6 (C11), 139.4 (C12), 149.0 (C9), 160.0 (C5).



$^1\text{H NMR}$ (CD_3CN): δ ppm: 1.70 (s, 3H, Me); 2.25 (m, H13); 2.63 (dd, $J = 7.5, 18.3$ Hz, H13); 2.80 (d, $J = 3.0$ Hz, H10); 2.90 (d, $J = 15.9$ Hz, H10); 4.41 (t, $J = 7.8$ Hz, H7); 5.45 (bs, H9); 6.25 (d, $J = 11.1$ Hz, H5).

$^{19}\text{F NMR}$ (CD_3CN): -120.8 (1F)

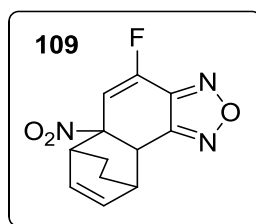
$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3CN): 21.2 (CH3), 32.3 (C13), 33.2 (C7), 34.1 (C10), 88.9 (C6), 114.6 (C5), 115.6 (C12), 133.6 (C11), 151.0 (C4, $J = 267$ Hz), 155.0 (C9).



$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3): δ ppm: 6.0 (d, 1H, $J = 10.5$ Hz, H5); 4.31 (t, 1H, $J = 7.8$ Hz, H7); 2.97 (bs, 1H, H10); 2.61 (bs, 2H, H10-13); 2.20 (bs, 1H, H13); 1.71 (3H, CH3); 1.67 (3H, CH3).

$^{19}\text{F NMR}$ (CD_3CN): -121.0 (F4)

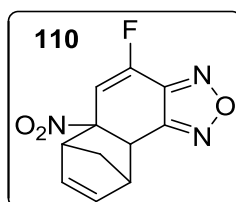
$^{13}\text{C NMR}$ (CDCl_3): 154.6 (C9), 151.0 (C4, d, $J = 270.6$ Hz), 143.7 (C8), 125.7 (C11), 121.6 (C12), 114.1 (C5), 89.5 (C6), 40.8 (C7), 34.7 (C10), 33.7 (C13), 18.9 (CH3), 18.2 (CH3).



$^1\text{H NMR}$ (CD_3CN): δ ppm: 1.12 (m, 2H, H14); 1.40-1.60 (m, H15); 3.26 (bs, H13); 3.50 (bs, H10); 4.35 (bs, H7); 6.30 (m, H12); 6.34 (d, $J = 13.2$ Hz, H5); 6.60 (m, H11).

$^{19}\text{F NMR}$ (CD_3CN): -122.5 (1F)

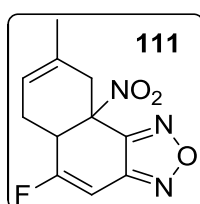
$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3CN): 17.1 (CH₂), 19.7 (CH₂), 46.7 (C10), 47.3 (C7), 93.6 (C5), 90.8 (C6), 111.5 (C11), 132.4 (C12), 141.3 (C8), 149.2 (C9), 165.9 (C4, $J = 268.4$ Hz).



$^1\text{H NMR}$ (CD_3CN): δ ppm: 1.66 (m, H14); 3.45 (bs, H13); 3.59 (bs, H10); 4.03 (bs, H17); 6.25 (d, $J = 1.0$ Hz, H5); 6.28 (m, H11); 6.68 (m, H12).

$^{19}\text{F NMR}$ (CD_3CN): -94.4 (1F)

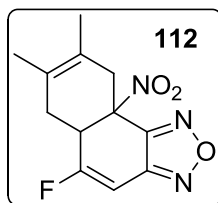
$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3CN): 45.2 (C14), 47.9 (C10), 48.4 (C7), 91.6 (C5), 92.6 (C6), 110.9 (C11), 133.6 (C12), 141.0 (C8), 149.6 (C9), 164.3 (C4, $J = 271$ Hz).



$^1\text{H NMR}$ (CD_3CN): δ ppm: 1.65 (s, 3H, Me); 1.78 (bs, H13); 2.78 (dd, $J = 7.2, 18.3$ Hz, H13); 3.04 (d, $J = 17.4$ Hz, H10); 3.50 (d, $J = 19.6$ Hz, H10); 3.90 (m, H5); 5.49 (bs, H12); 6.52 (d, $J = 9.8$ Hz, H7).

$^{19}\text{F NMR}$ (CD_3CN): -90.2 (1F)

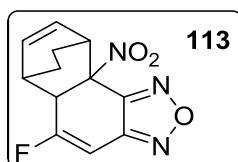
$^{13}\text{C NMR}$ (CD_3CN): 21.2 (CH₃), 30.6 (C10), 32.7 (C13), 40.3 (C5), 85.4 (C4), 93.1 (C7), 114.9 (C12), 132.6 (C11), 147.6 (C9), 148.9 (C8), 171.0 (C6, $J = 282$ Hz).



^1H NMR (CD_3CN): δ ppm: 1.51 (s, Me); 1.64 (s, Me); 1.96 (m, H10); 2.67 (m, H10); 3.00 (bs, H13); 3.27 (bs, H13); 3.76 (m, H5); 6.42 (d, $J = 6.0$ Hz, H7).

^{19}F NMR (CD_3CN): -90.3 (1F)

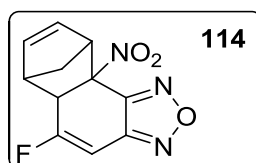
^{13}C NMR (CD_3CN): 149.5 (C8-9), 122.6 (CF, d, $J = 270$ Hz), 93.1 (C7), 40.6 (C5), 36.3 (C13), 33.8 (C10), 17.3 (CH3), 17 (CH3).



^1H NMR (CD_3CN): δ ppm: 1.28 (m, 4H, CH2); 3.22 (bs, H13); 3.80 (bs, H5); 3.95 (bs, H10); 6.40 (dd, $J = 4.2, 5.2$ Hz, H12); 6.59 (dd, $J = 4.8, 5.0$ Hz, H11); 6.73 (d, $J = 7.0$ Hz, H7).

^{19}F NMR (CD_3CN): -94.0 (1F)

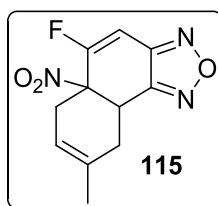
^{13}C NMR (CD_3CN): 17.2 (CH2), 19.9 (CH2), 30.8 (C13), 39.1 (C10), 45.5 (C5), 88.1 (C4), 94.5 (C7), 130.6 (C12), 135.07 (C11), 149.0-149.2 (C8-C9), 166.0 (d, $J = 292$ Hz, C6).



^1H NMR (CD_3CN): δ ppm: 1.44 (m, H14); 1.68 (m, H14); 3.48 (bs, H13); 3.63 (bs, H10); 3.96 (bs, H5); 6.26 (m, H12); 6.67 (d, $J = 6.8$ Hz, H7); 6.67 (m, H11).

^{19}F NMR (CD_3CN): -91.9 (1F)

^{13}C NMR (CD_3CN): 45.2 (C14), 47.6 (C10), 48.0 (C5), 56.6 (C13), 91.2 (C4), 93.8 (C7), 133.5 (C12), 140.7 (C11), 147.5 (C9), 149.7 (C8), 167.0 (d, $J = 271$ Hz, C6).

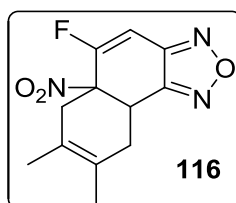


¹H NMR (CDCl₃): δ ppm: 1.72 (s, 3H, Me); 2.04 (m, 1H, H13); 2.60 (m, 1H, H13); 2.83 (bs, 1H, H10); 3.07 (bs, 1H, H10); 4.45 (m, H7); 5.48 (bs, H11); 6.76 (d, J = 5.8 Hz, H4).

¹⁹F NMR (CDCl₃): -103.3 (1F)

¹³C NMR (CDCl₃): 22.4 (CH₃), 29.9 (C10), 33.7 (C13), 34.6 (C7), 89.6 (C6), 100.1 (C4), 116.0 (C11), 133.2 (C12), 146.9 (C9), 151.1 (C8), 160.9 (C5).

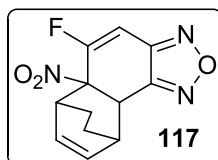
The spectroscopic data are in agreement with those previously reported¹²⁴



¹H NMR (CDCl₃): δ ppm: 6.75 (d, 1H, J = 10 Hz, H4); 4.44 (m, 1H, H7); 2.93 (bs, 2H, H10); 2.63 (bs, 1H, H13); 2.09 (bs, 1H, H13); 1.74 (s, 3H, CH₃); 1.67 (s, 3H, CH₃).

¹⁹F NMR (CDCl₃): -103.8 (1F)

The spectroscopic data are in agreement with those previously reported¹²⁴

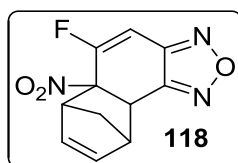


¹H NMR (CDCl₃): δ ppm: 6.79 (d, 1H, J = 10 Hz, H4); 6.59 (m, 1H, H11); 6.46 (m, 1H, H12); 3.94 (bs, 1H, H10); 3.80 (bs, 1H, H7); 3.26 (bs, 1H, H13); 1.59 (bs, 2H, CH₂); 1.26 (bs, 2H, CH₂).

¹⁹F NMR (CDCl₃): -105.3 (1F)

¹²⁴ C. Jovene, M. Sebban, J. Marrot, R. Goumont, *Targets in Heterocyclic Systems*, **2012**, *16*, 90-112

The spectroscopic data are in agreement with those previously reported¹²¹



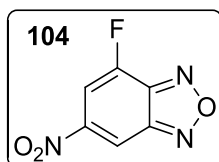
¹H NMR (CDCl₃): δ ppm: 6.77 (d, 1H, J = 10 Hz, H4); 6.62 (m, 1H, H11); 6.35 (m, 1H, H12); 2.63 (bs, 1H, H13); 2.09 (bs, 1H, H13); 1.74 (s, 3H, CH₃); 1.67 (s, 3H, CH₃).

¹⁹F NMR (CDCl₃): -103.9 (1F)

¹³C NMR (CDCl₃): 161.0 (d, J = 279.2, C5), 149.2 (C8), 147.7 (C9), 139.7 (C11), 135.5 (C12), 99.6 (C4), 97.4 (C6), 52.2 (C10), 50.4 (C13), 43.9 (C7), 45.8 (CH₂).

General procedure for the formation of benzofurazan

One equivalent of the substituted fluoro-benzofuroxan was heated with 1.2 equivalents of triethylphosphite overnight in boiling toluene. After cooling, the solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel using petroleum ether to lead to the substituted fluorobenzofurazan.

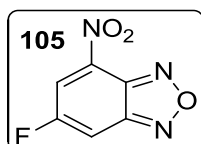


Yield : 83%

¹H NMR (CD₃CN): δ ppm: 8.86 (1H, H7); 8.00 (d, J = 10 Hz, H5).

¹⁹F NMR (CD₃CN): -117.6 (1F)

¹³C NMR (CD₃CN): 150.4 (d, J = 267.0 Hz, C4), 150.2 (C6), 149.6 (C9), 143.4 (C8), 111.7 (C7), 108.8 (C5).

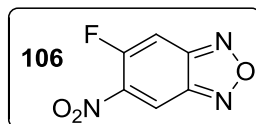


Yield : 64%

¹H NMR (CD₃CN): δ ppm: 8.50 (d, J = 8.7 Hz, H7); 8.08 (d, J = 7.2 Hz, H5).

¹⁹F NMR (CD₃CN): -104.1 (1F)

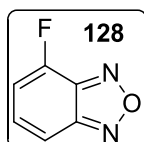
¹³C NMR (CD₃CN): 161.0 (d, J = 257.0 Hz, C6), 149.8 (C8), 141.2 (C9), 137.6 (C4), 124.4 (C5), 106.2 (C7).



Yield : 54%

¹H NMR (CD₃CN): δ ppm: 8.62 (d, J = 6.7 Hz, H7); 7.73 (m, 1H, H5).

The spectroscopic data are in agreement with those previously reported¹²⁵

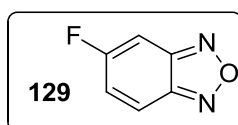


Yield: 42% Colourless highly volatile liquid.

¹H NMR (acetone-d₆) δ ppm: 7.82 (H₇, d, j = 9.0 Hz); 7.62 (1H, m, H₆); 7.33 (1H, m, H₅).

¹⁹F NMR (acetone-d₆) : -122.9 (1F, m, F₄).

¹³C NMR (acetone-d₆): 152.7 (C₈); 150.8 (C₄, d, J = 254.9 Hz); 144.3 (C₉); 133.9 (C₆); 115.2 (C₅); 114.1 (C₇).



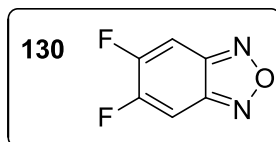
Yield: 75% Yellow oil.

¹H NMR (acetone-d₆) δ ppm: 8.11 (1H, m, H₇); 7.66 (H₄, d, J = 8.4 Hz); 7.52 (1H, m, H₆).

¹⁹F NMR (acetone-d₆): -104.7 (1F, m, F₅).

¹³C NMR (acetone-d₆): 164.7 (C₅, d, J = 256.0 Hz); 150.6 (C₉); 148.6 (C₈); 126.9 (C₆); 120.5 (C₇); 99.5 (C₄).

¹²⁵ O. Natsuko, U. Seiichi, O. Maki, I. Kazuhiro, S. Tomofumi, *Heterocycles*, **2002**, vol. 58, p. 165 - 173

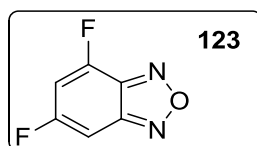


Yield: 62% White solid. mp: 114°C.

$^1\text{H NMR}$ (acetone- d_6) δ ppm: 8.00 (2H, m, H₄₋₇).

$^{19}\text{F NMR}$ (acetone- d_6): -122.4 (2F, m, F₅₋₆).

$^{13}\text{C NMR}$ (acetone- d_6): 155.4 (C₅₋₆, d, J = 262.5 Hz); 147.2 (C₈₋₉); 102.2 (C₄₋₇).

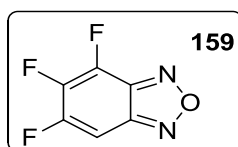


Yield: 70% Pale-yellow liquid highly volatile

$^1\text{H NMR}$ (acetone- d_6) δ ppm: 7.58 (1H, m, H₇); 7.39 (1H, m, H₅).

$^{19}\text{F NMR}$ (acetone- d_6): -101.6 (F₄, d, J = 8.7 Hz); -117.7 (1F, m, F₆).

$^{13}\text{C NMR}$ (acetone- d_6): 164.5 (C₆, d, J = 256.5 Hz); 152.0 (C₄, d, J = 267.0 Hz); 151.2 (C₈); 143.2 (C₉); 109.9 (C₅); 97.8 (C₇).

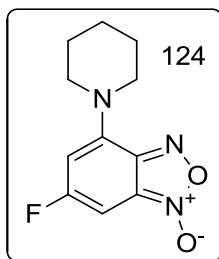


Yield : 78% : colourless highly volatile liquid

$^1\text{H NMR}$ (acetone- d_6) δ ppm: 7.95 (1H, m, H₇).

$^{19}\text{F NMR}$ (acetone- d_6): -121.9 (1F, m, F₅); -146.9 (1F, m, F₄); -150.9 (1F, m, F₆).

$^{13}\text{C NMR}$ (acetone- d_6): 156.4 (C₆, d, J = 261.5 Hz); 146.9 (C₈); 143.1 (C₅); 142.7 (C₉); 138.7 (C₄); 98.7 (C₇).



3,5-Difluorobenzofuroxan (200mg) and piperidine (1.2 eq.) in 20ml of THF were mixed and stirred at room temperature until completion of the reaction (3 days). The solvent was removed under reduced pressure and the crude product was purified by column chromatography on silica gel using mixtures of petroleum ether/ethyl acetate as eluent (0-10%). The pure product was obtained as an orange solid in a 56% yield. MP: 82.3°C.

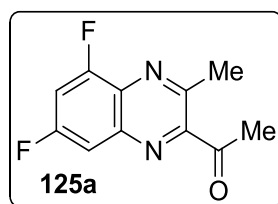
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.26 (dd, *J* = 6.7, 1.7 Hz, 1H), 6.08 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H), 3.71 – 3.52 (m, 4H), 1.85 – 1.63 (m, 6H).

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) δ -103.19 (dd, *J* = 12.2, 6.7 Hz).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ 163.6 (d, *J* = 253.4 Hz), 148.2, 142.5 (d, *J* = 12.8 Hz), 115.3 (d, *J* = 16.5 Hz), 101.1 (d, *J* = 34.5 Hz), 83.4 (d, *J* = 30.9 Hz), 50.5, 25.5, 24.3.

General procedure for the formation of quinoxalines

One equivalent of 4,6-Difluorobenzofuroxan (200mg), was heated with 1.2 equivalents of the carbonylated compound in the presence of 2.3mg of calcium hydroxide. The mixture was heated at reflux for 18h in 5ml of 2-propanol. The hot mixture was filtered and the solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using mixtures of petroleum ether/ethyl acetate as eluent (0-5%). The yields are fair to modest. In case of fair yields, the starting 4,6-difluorobenzofuroxan is recovered.



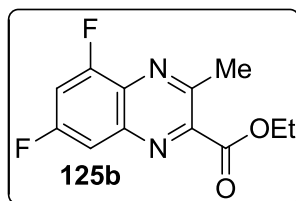
Compound **125a** was obtained as a white powder in a 16% yield. MP: 100.4°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.95 (d, J = 8.4 Hz, 1H, H₈), 7.36 (td, J = 9.5, 2.3 Hz, 1H, H₆), 2.68 (s, 3H, H₁₃), 2.63 (s, 3H, H₁₂).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 196.2 (s, C₁₁), 162.0 (dd, J = 255.6, 12.0 Hz, C₇), 158.2 (dd, J = 244.9, 18.9 Hz, C₅), 152.3 (d, J = 1.7 Hz, C₃), 139.0 (s, C₂), 136.7 (d, J = 12.0 Hz, C₉), 132.7 (dd, J = 14.8, 2.4 Hz, C₁₀), 108.4 (dd, J = 29.3, 22.3 Hz, C₆), 100.1 (dd, J = 27.4, 5.1 Hz, C₈), 29.7 (s, C₁₂), 22.3 (s, C₁₃).

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) δ -103.1 (dd, J = 8.4 Hz, F₅), -116.4 (dd, J = 13.7, 5.7 Hz, F₇).

HRMS (electrospray, Na⁺): Calculated for C₁₁H₉N₂OF₂: 223.0683; found: 223.0681.



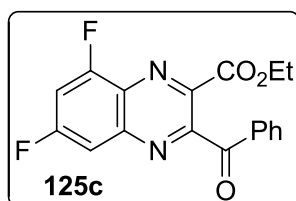
Compound **125b** was obtained as a pale yellow solid in a 14% yield MP: 116.1°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.64 (d, 1H, H₈), 7.35 (ddd, *J* = 11.4, 2.2, 1.1 Hz, 1H, H₆), 4.55 (q, *J* = 6.7 Hz, 2H, H₁₂), 2.95 (s, 3H, H₁₄), 1.48 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₁₃).

¹³C NMR (50 MHz, CDCl₃) δ = 165.2 (s, C₁₁), 162.1 (dd, *J* = 218.8, 13.3 Hz, C₇), 156.9 (dd, *J* = 230.2, 13.3 Hz, C₅), 152.5 (t, *J* = 2.8 Hz, C₃), 146.6 (s, C₂), 141.0 (dd, *J* = 14.8, 2.1 Hz, C₉), 130.7 (dd, *J* = 12.1, 1.9 Hz, C₁₀), 109.5 (dd, *J* = 22.0, 5.3 Hz, C₈), 107.6 (dd, *J* = 29.9, 22.2 Hz, C₆), 62.9 (s, C₁₂), 23.6 (s, C₁₄), 14.3 (s, C₁₃).

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) δ = -105.3 (dd, *J* = 16.2, 8.4 Hz, F₅), -120.4 (t, *J* = 8.3 Hz, F₇).

HRMS (electrospray, Na⁺): Calculated for C₁₂H₁₁N₂O₂F₂: 253.0789; found: 253.0791.

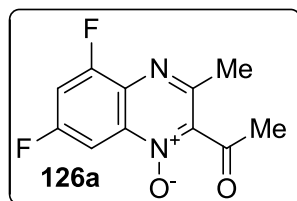


Compound **125c** was obtained as a yellow powder in a 13% yield. MP: 93.2°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.75 (dd, *J* = 4.5, 2.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.66 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₈), 7.51 (dd, *J* = 3.9, 2.3 Hz, 3H, H_{Ar}), 7.37 (td, *J* = 9.4, 2.3 Hz, 1H, H₆), 4.34 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₁₂), 1.18 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₁₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 166.2 (s, C₁₁), 162.2 (dd, *J* = 253.8, 12.1 Hz, C₇), 157.9 (dd, *J* = 265.6, 14.4 Hz, C₅), 151.6 (d, *J* = 2.3 Hz, C₃), 147.8 (s, C₂), 141.0 (dd, *J* = 14.8, 1.8 Hz, C₉), 137.0 (s, C₁₄), 130.6 (dd, *J* = 12.1, 1.5 Hz, C₁₀), 130.1 (s, C₁₇), 128.84 (s, C_{Ar}), 128.80 (s, C_{Ar}), 109.3 (dd, *J* = 22.1, 5.3 Hz, C₈), 107.6 (dd, *J* = 30.0, 22.1 Hz, C₆), 62.8 (s, C₁₂), 13.8 (s, C₁₃).

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) δ = -103.9 (dd, *J* = 16.6, 8.5 Hz, F₅), -119.1 (t, *J* = 8.4 Hz, F₇).



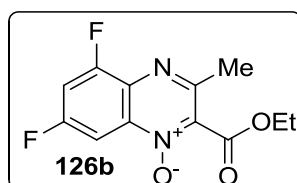
Compound **126a** was obtained as a yellow powder in a 21% yield. MP: 114.7°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ = 7.57 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H, H₈), 7.34 (td, *J* = 9.4, 2.5 Hz, 1H, H₆), 2.96 (s, 3H, H₁₂), 2.81 (s, 3H, H₁₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ = 200.9 (s, C₁₁), 161.6 (dd, *J* = 252.5, 12.2 Hz, C₇), 157.2 (dd, *J* = 264.1, 14.4 Hz, C₅), 152.9 (t, *J* = 2.9 Hz, C₃), 148.8 (s, C₂), 140.9 (dd, *J* = 14.6, 2.2 Hz, C₉), 130.8 (dd, *J* = 11.8, 2.0 Hz, C₁₀), 109.4 (dd, *J* = 21.6, 5.3 Hz, C₈), 107.7 (dd, *J* = 29.9, 22.3 Hz, C₆), 27.9 (s, C₁₂), 24.4 (s, C₁₃).

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) δ = -105.9 (dd, *J* = 15.8, 8.5 Hz, F₅), -120.4 (dd, *J* = 12.4, 4.6 Hz, F₇).

HRMS (electrospray, Na⁺): Calculated for C₁₁H₉N₂OF₂: 239.0632; found: 239.0629.



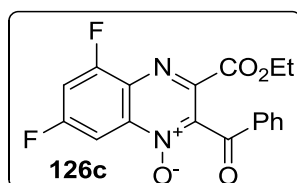
Compound **126b** was obtained as a white solid in a 14% yield. MP: 116.1°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H₈), 7.34 (td, *J* = 9.4, 2.7 Hz, 1H, H₆), 4.55 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₁₂), 2.67 (s, 3H, H₁₄), 1.43 (t, *J* = 7.1 Hz, 4H, H₁₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 161.7 (dd, *J* = 253.5, 11.25 Hz, C₇), 161.3 (s, C₁₁), 158.2 (dd, *J* = 262.0, 11.4 Hz, C₅), 152.0 (dd, *J* = 2.9, 1.1 Hz, C₃), 136.6 (dd, *J* = 12.8, 3.6 Hz, C₉), 135.0 (s, C₂), 132.7 (dd, *J* = 14.8, 2.4 Hz, C₁₀), 108.4 (dd, *J* = 29.3, 22.3 Hz, C₆), 100.3 (dd, *J* = 27.5, 5.1 Hz, C₈), 63.5 (s, C₁₂), 22.0 (s, C₁₄), 14.41 (s, C₁₃).

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) δ -103.2 (dd, *J* = 8.4 Hz, F₅), -116.5 (dd, *J* = 38, 1.5 Hz, F₇).

HRMS (electrospray, Na⁺): Calculated for C₁₂H₁₁N₂OF₂: 253.0789; found: 253.0784.

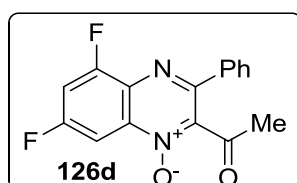


Compound **126c** was obtained as a white solid in a 15% yield. MP: 102.9°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.05 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H, H₈), 7.77 (dd, *J* = 6.8, 1.3 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.48 (m, 3H, H_{Ar}), 7.40 (td, *J* = 8.8, 2.7 Hz, 1H, H₆), 4.40 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H, H₁₂), 1.21 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H, H₁₃).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 162.2 (dd, *J* = 255.2, 10.0 Hz, C₇), 161.4 (s, C₁₁), 158.9 (dd, *J* = 255.2, 10.0 Hz, C₅), 152.9 (dd, *J* = 2.9, 1.2 Hz, C₃), 136.6 (dd, *J* = 12.9, 3.3 Hz, C₉), 135.6 (s, C₂), 135.0 (s, C₁₄), 133.1 (dd, *J* = 15.0, 2.3 Hz, C₁₀), 130.8 (s, C₁₇), 129.0 (s, C_{Ar}), 128.6 (s, C_{Ar}), 108.7 (dd, *J* = 29.4, 22.2 Hz, C₆), 100.4 (dd, *J* = 27.5, 5.2 Hz, C₈), 63.4 (s, C₁₂), 13.8 (s, C₁₃).

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) δ -103.1 (q, *J* = 8.4 Hz, F₅), -116.4 (m, F₇).

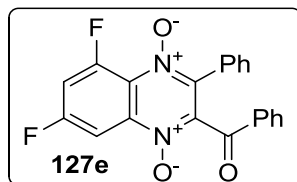


Compound **126d** was obtained as pale yellow oil in a 30% yield.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.96 (td, *J* = 10.6, 4.2 Hz, 1H, H₈), 7.81 (d, *J* = 10.6, 4.2 Hz, 2H, H₁₃), 7.66 (dd, *J* = 10.6, 4.2 Hz, 1H, H₁₂), 7.51 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H, H₁₄), 7.39 (ddd, *J* = 9.4, 8.5, 2.8 Hz, 1H, H₆), 2.59 (s, 3H, H₁₆).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 188.6 (s, C₁₁), 161.9 (dd, *J* = 251.1, 7.6 Hz, C₇), 158.3 (dd, *J* = 259.3, 8.7 Hz, C₅), 153.0 (dd, *J* = 2.9, 1.1 Hz, C₃), 138.4 (s, C₂), 136.8 (dd, *J* = 12.7, 3.9 Hz, C₉), 135.3 (s, C₁₅), 134.4 (s, C₁₂), 133.0 (dd, *J* = 14.8, 2.4 Hz, C₁₀), 129.6 (s, C₁₄), 129.0 (s, C₁₃), 108.4 (dd, *J* = 29.2, 22.3 Hz, C₆), 100.3 (dd, *J* = 27.4, 5.1 Hz, C₈), 22.1 (s, C₁₆).

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) δ -103.1 (q, *J* = 8.4 Hz, F₅), -116.4 (m, F₇).



Compound **127e** was obtained as a yellow powder in a 54.5% yield. MP: 164.8°C. MP: 100.4°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.15 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H, H₈), 7.77 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H, H₁₃), 7.60 (t, *J* = 7.2 Hz, 1H, H₁₅), 7.41 (m, 9H, H₆ and H_{Ar}).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 185.1 (s), 163.2 (dd, *J* = 258.7, 11.6 Hz), 156.3 (dd, *J* = 273.1, 12.9 Hz), 141.7 (dd, *J* = 3.8, 2.6 Hz), 140.3 (s), 140.1 (s), 135.2 (s), 134.5 (s), 131.0 (s), 130.1 (s), 129.4 (s), 129.1 (s), 129.0 (s), 127.7 (m), 126.2 (s), 109.7 (dd, *J* = 28.7, 24.7 Hz), 102.6 (dd, *J* = 27.8, 5.7 Hz).

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) δ -99.1 (m, F₅), -108.1 (m, F₇).

HRMS (electrospray, Na⁺): Calculated for C₂₁H₁₃N₂O₃F₂: 379.0894; found: 379.0898.

TROISIEME PARTIE :

*Etude préliminaire de la synthèse de composés de type
benzodifuroxane*

V) SYNTHÈSE DE BENZODIFUROXANES HALOGENES

La synthèse et l'étude de réactivité des mono-fluorobenzofuroxane et des benzofuroxanes polyfluorés ont été effectuées dans le chapitre précédent. Maintenant, nous allons nous intéresser à une autre famille très proche des benzofuroxanes, puisqu'il s'agit des benzodifuroxanes, famille d'hétérocycles possédant deux cycles furoxanes. Après une brève introduction, nous présenterons les premiers résultats obtenus sur ce sujet, englobant la synthèse du fluorobenzodifuroxane (FBDF).

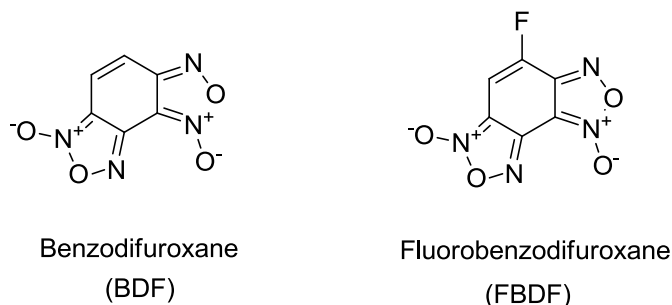


Figure 173. Structure de benzodifuroxanes

1) Etat de l'art

Le benzodifuroxane (BDF) fut préparé pour la première fois en 1890¹²⁶ et son étude structurale ainsi que ses applications biologiques n'ont été reportées que bien plus tard dans les années 60.^{127,128} Ghosh et ses collaborateurs ont étudié la réactivité du BDF et de ses dérivés. Ils ont montré que ces composés particuliers possédaient des propriétés vasodilatatrices et hypotensives. Le furazanobenzofuroxane **131** et le BDF sont plus actifs que les hétérocycles bicycliques comme le benzofuroxane **1** et le 4-nitrobenzofuroxane (4-NBF).

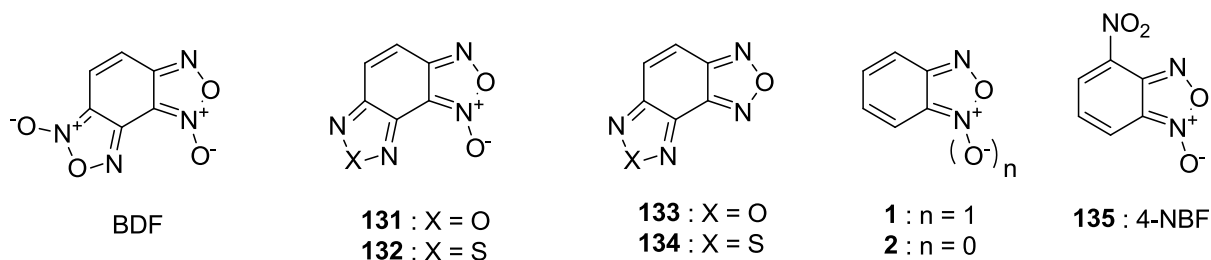


Figure 174. Composés possédant des propriétés vasodilatatrices et hypotensives

La présence d'une seconde fonction N-oxyde sur le benzofurazane apparaît comme étant un facteur important dans l'existence des propriétés vasodilatatrices de cette série de

¹²⁶ H. Goldschmidt, J. Strauss, *Ber.*, **1887**, 20, 1607-1610

¹²⁷ A. J. Boulton, A. C. Gripper Gray, A. R. Katritzky, *J. Chem. Soc.*, **1965**, 5958-5964

¹²⁸ P. B. Ghosh, B. Everitt, *J. Med. Chem.*, **1974**, 17, 203-206

composés. En effet, cela est confirmé par la découverte que les analogues soufrés, furazanthiadiazole **134** et furoxanthiadiazole **132** sont moins actifs que le 4-nitrobenzofuroxane et le BDF.¹²⁶

Les propriétés vasodilatatrices puissantes du BDF nous encouragent d'autant plus à étudier plus particulièrement cette famille d'hétérocycles. Les études indiquent que le BDF posséderait une activité pharmacologique similaire à la nitroglycérine (GTN). Plus récemment, le BDF a été testé comme potentiel inhibiteur de monoamine oxydase mitochondriaux (MAO) A et B dans les circuits veineux de rats ou inhibiteur de l'agrégation plaquettaire.¹²⁹ Les nitrobenzodifuroxanes substitués ont été largement utilisés comme matériaux énergétiques. Par exemple, le 5-hydroxy-4-nitrobenzodifuroxane **136** et le 5-amino-4-nitrobenzodifuroxane **137** ont été testés comme candidats pouvant respectivement remplacer l'azoture de plomb et le styphnate de plomb pour leurs bonnes vitesses de détonation. Le remplacement du groupe nitro par un groupe furoxane sur le cycle aromatique du benzofuroxane permet d'augmenter la densité, la vitesse de détonation et la puissance explosive, c'est pourquoi les benzodifuroxanes ainsi que plusieurs matériaux énergétiques de ce type suscitent beaucoup d'attention.¹³⁰

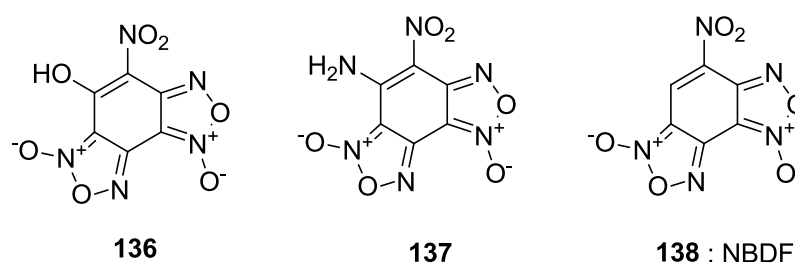


Figure 175. Benzodifuroxanes nitrés

Au laboratoire, le NBDF **138** a été étudié avec une attention particulière, que ce soit d'un point de vue structurale ou du point de vue réactivité potentielle de la seule double liaison nitro-activée qu'il possède. Notre intérêt pour le NBDF a débuté par la découverte de la nature très oléfinique de la double liaison porteuse du groupement nitro avec une longueur

¹²⁹ a) O. G. Bussygina, N. V. Pyatakova, Y. V. Khropov, I. V. Ovchinnikov, N. N. Makhova, I. S. Severina, *Biochem. (Moscow)*, **2000**, 65, 457-462 b) I. S. Severina, L. N. Axenova, A. V. Veselovsky, N. V. Pyatakova, O. A. Buneeva, A. S. Ivanov, A. E. Medvedev, *Biochemistry (Moscow)*, **2003**, 68, 1280-1286

¹³⁰ a) W. Naixing, C. Boren, O. Yuxiang, *Propellants, Explos. Pyrotech.*, **1994**, 19, 145-148 b) M. E. Sitzmann, M. Bichay, J. W. Fronabarger, M. D. Williams, W. B. Sanborn, R. Gilardi, *J. Het. Chem.*, **2005**, 42, 117-1125 c) J. L. Wang, L. Y. Lu, Y. X. Ou, Chin, *J. Org. Chem.*, **2008**, 26, 190-192 d) Q. Wu, W. Zhu, H. Xiao, *J. Phys. Chem.*, **2013**, 117, 16830-16839 e) W. Zhang, Y. Luo, J. Li, X. Li, *Propellants, Explos., Pyrotech.*, **2008**, 33, 177-181

de liaison de 1,339 Å.^{61,62,67,97} Récemment, nous avons reporté que cet hétérocycle nitré est un réactif de Diels-Alder plutôt versatile, réagissant par exemple avec l'isoprène et le diméthylbutadiène pour donner exclusivement les mono-adduits de Diels-Alder à demande électronique normale **139a-b**. Nous avons aussi découvert que le NBDF est capable de réagir avec de très faibles nucléophiles carbonés dans des processus de type Michael, comme les indoles.¹³¹

Etonnamment, la synthèse de benzodifuroxanes substitués ou de composés de structures proches sont peu reportés dans la littérature. On peut mentionner les travaux de F. S. Levinson et ses collaborateurs sur la synthèse et la caractérisation du 4-chloro- et 4-méthoxybenzodifurazanes **140** et **141**, respectivement avec les analogues furoxanobenzofurazanes **142** et **143**.¹³²

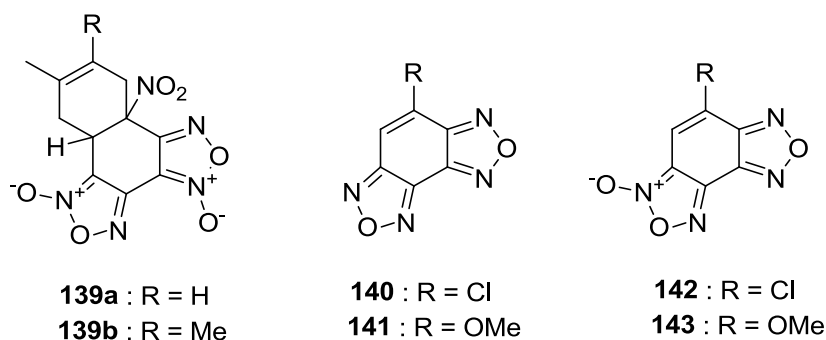


Figure 176. Composés dont la synthèse est décrite dans la littérature

Pour notre part, nous nous sommes intéressés à la formation du benzodifuroxane fluoré et des autres analogues halogénés. Nous présenterons donc tout d'abord la synthèse du 4-fluorobenzodifuroxane, du 4-chlorobenzodifuroxane, puis nous présenterons les premiers résultats obtenus dans le cadre de l'obtention des analogues bromés et iodés.

¹³¹ D. V. Steglenko, M. E. Kletsky, S. V. Kurbatov, A. V. Tatarov, V. I. Minkin, R. Goumont, F. Terrier, *Chem. Eur. J.*, **2011**, *17*, 7592-7604

¹³² F. S. Levinson, M. I. Evgen'ev, E. A. Ermolaeva, S. I. Efimov, I. F. Falyakhov, T. V. Garipov, R. G. Karimova, *Pharm. Chem. J.*, **2003**, *37*, 522-525

2) Synthèse du 4-fluorobenzodifuroxane

La synthèse du 4-fluorobenzodifuroxane (FBDF) est envisagée à partir du 1,3,5-trifluorobenzène selon la séquence réactionnelle suivante :

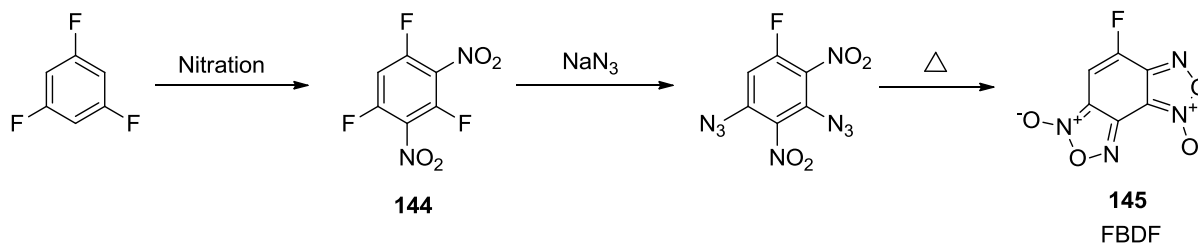


Figure 177. Voie de synthèse du FBDF envisagée

La première étape est une étape de dinitration, ensuite, deux des trois atomes de fluor sont substitués par l'azoture de sodium afin de conduire au diazoture, qui sera enfin cyclisé pour conduire au FBDF. L'étape de nitration s'effectue dans un mélange d'acide nitrique fumant et d'acide sulfurique au reflux (Figure 178).

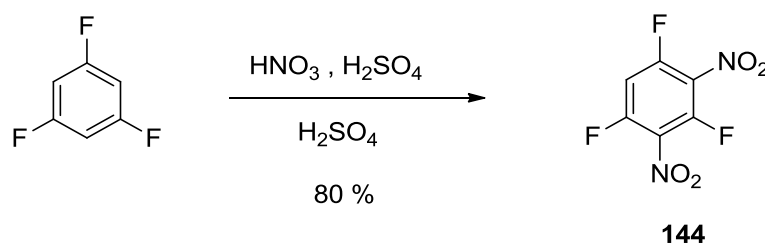


Figure 178. Dinitration du trifluorobenzène commercial

Le spectre RMN du fluor du composé **144** révèle deux signaux distincts, l'un intégrant pour un, caractéristique de l'atome de fluor entre les deux groupements nitro, et un second signal intégrant pour les deux autres atomes de fluor équivalents au lieu de l'unique signal enregistré pour le trifluorobenzène. Les données spectroscopiques sont conformes à celles décrites dans la littérature.¹³³

L'étape suivante est la double réaction de S_NAr de deux des trois atomes de fluor par l'ion azoture. Cette réaction peut s'effectuer dans un mélange ternaire Acetone/MeOH/eau et permet de former intérimédiairement le diazoture, ou dans l'acétonitrile à reflux qui conduira directement au FBDF avec un rendement de 60% (Figure 179).

¹³³ I. Giannicchi, B. Jouvelet, B. Isare, M. Linares, A. Dalla Cort, L. Bouteiller, *Chem. Commun.*, **2014**, 50, 611-613

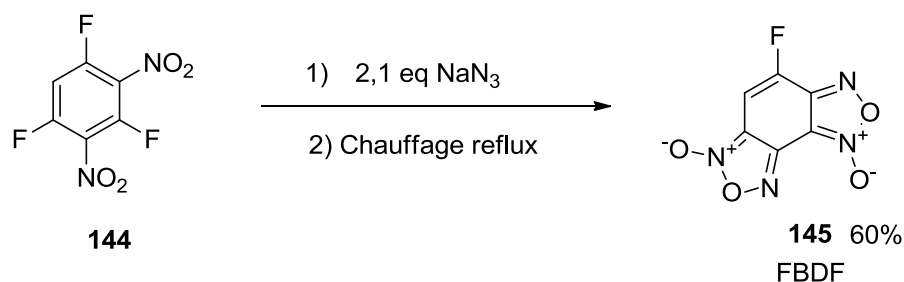


Figure 179. Formation du FBDF

Le FBDF est isolé sous la forme d'un solide jaune avec un rendement de 60%. De plus, après étude des analyses de RMN ¹H et ¹⁹F enregistrées dans le DMSO-d₆, nous constatons la présence de 4 tautomères caractérisés par quatre doublets à 7.83, 7.66, 7.62 et 7.40 ppm. Comme nous le verrons ensuite, la mise en évidence de ces équilibres a été confirmée par des calculs théoriques. C'est la première fois qu'une caractérisation complète des quatre tautomères d'un benzodifuroxane substitué à température ambiante est reportée à ce jour.

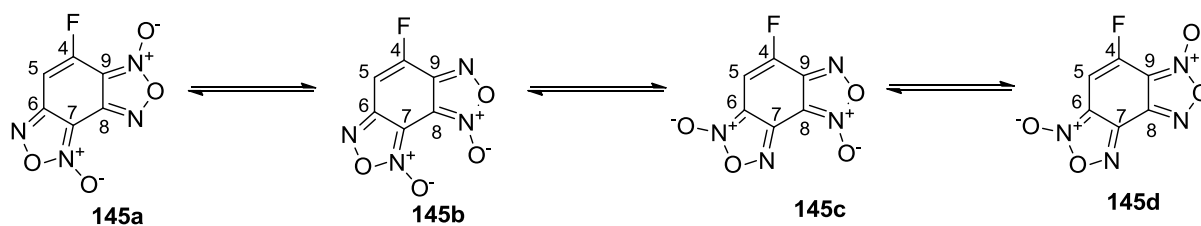


Figure 180. Les quatre tautomères du FBDF

Les premiers spectres de RMN ¹H enregistrés dans le DMSO-d₆ ont révélé la présence de quatre doublets centrés à 7.83 (10.2Hz), 7.66 (10Hz), 7.62 (10Hz) et 7.40 (8.7Hz) ppm avec un ratio de 1/4/2/1. Ces résultats sont confirmés par la RMN ¹⁹F révélant également quatre doublets à -119.7, -122.7, -122.8 et -126.4 ppm avec un ratio approximativement identique.

Les spectres RMN ¹³C sont nettement plus compliqués montrant la présence de 20 doublets et de 4 singulets. Les spectres peuvent être grossièrement divisés en deux parties. La partie la plus blindée des spectres couvre une gamme étroite de déplacements chimiques entre 100 et 115 ppm, dans laquelle résonneront les carbones tant de types C5 que les carbones de type C6/C8, c'est-à-dire des atomes de carbones blindés par la fonction N-oxyde (Figure 181).

La partie la plus déblindée des spectres entre 145 et 155 ppm regroupe les signaux des carbones C4 ainsi que ceux des carbones de types C7/C9, c'est-à-dire des atomes de carbone non blindés par la fonction N-oxyde.

Ce que l'on connaît pour les benzofuroxanes peut être appliqué aux benzodifuroxanes. En effet, la nature du substituant en position 4 n'influe en rien le déplacement chimique de 150 ppm pour les carbones C7/C9 et de 110 ppm pour les carbones C6/C8. La différence de signaux des carbones C6/C8 et des carbones C7/C9 peut être expliquée par les formes mésomères, liées à l'existence de la fonction N-oxyde. (Figure 181)

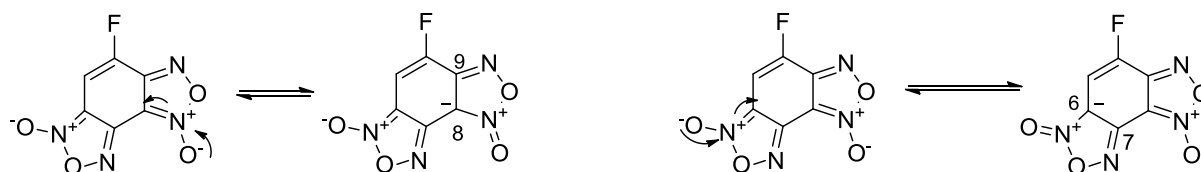


Figure 181. Formes mésomères justifiant le blindage de C6 et C8

Le tableau 15 récapitule les valeurs moyennes des constantes de couplage ${}^nJ_{C-F}$ mesurées sur le spectre du RMN ${}^{13}C$ ainsi que les déplacements chimiques des signaux concernés par ces constantes. Après une étude de la structure **145d**, il est possible d'identifier deux types de constantes ${}^3J_{C-F}$: la ${}^3J_{C6-F}$ (12 Hz) étant plus grande que la ${}^3J_{C8-F}$ (5-8 Hz) grâce à une meilleure transmission du couplage par la double liaison C4-C5.

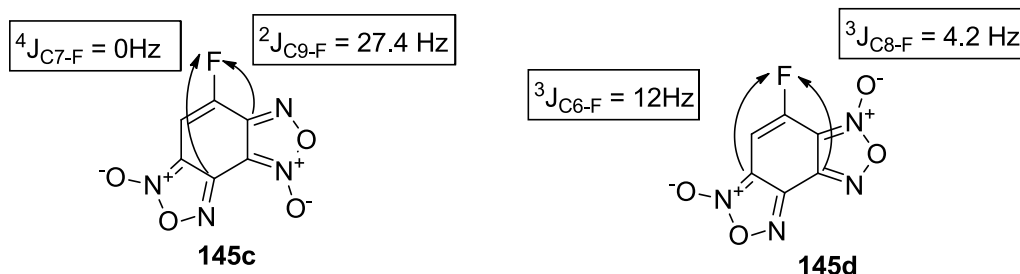


Figure 182. Constantes de couplage J_{C-F}

Ces données permettent de déterminer la structure des deux tautomères majoritaires. Les signaux pour les tautomères les plus abondants ont rapidement été attribués grâce à leur plus grande intensité. Un doublet à $\delta = 146.8$ ppm (${}^2J = 27.4$ Hz), pour le carbone de type C9, et un singulet à $\delta = 140.3$ ppm (${}^4J = 0$ Hz), pour le carbone de type C7, sont des caractéristiques en faveur de la structure **145c**. Pour le deuxième tautomère majoritaire, la présence d'un doublet à $\delta = 143.8$ ppm (${}^3J = 4.2$ Hz) et un singulet à $\delta = 143.1$ ppm (${}^4J = 0$ Hz) sont en accord avec la structure **145d** (Figure 182). Les signaux des autres atomes de carbone appartenant à ces deux isomères ont pu être facilement attribués.

| Valeurs en Hertz | Attribution | Type de constante | Déplacements chimiques |
|------------------|-------------|-------------------|--|
| 260 | $^1J_{C-F}$ | C4-F | 151.1; 150.1; 148.1; 152.6 |
| 27,4 | $^2J_{C-F}$ | C9-F/C5-F | 146.8; 145.9; 107.3; 106.1; 106.0; 102.7; 102.4; 98.7 |
| 12 | $^3J_{C-F}$ | C6-F | 152.2; 150.9; 112.5; 111.0 |
| 4,2 | $^3J_{C-F}$ | C8-F | 143.8; 140.9; 104.6; 101.9 |
| 0 | $^4J_{C-F}$ | C7-F | 143.1; 140.1; 103.0; 100.5 |

Tableau 15. Valeurs des couplages et des déplacements chimiques des carbones concernés

Afin de confirmer l'attribution des signaux des deux tautomères majoritaires, et déterminer celle des deux autres tautomères minoritaire, des calculs théoriques seront présentés par la suite. On peut facilement mettre en évidence indirectement l'existence de ces quatre tautomères par désoxygénation du mélange. En effet, en absence des fonctions N-oxyde, il ne devrait exister plus qu'un seul produit fluoré.

La formation des benzodifurazanes est habituellement réalisée à partir des analogues benzodifuroxanes en utilisant la triphénylphosphine ou le triéthylphosphite dans le toluène ou dans l'éthanol. La meilleure procédure expérimentale pour obtenir le 4-fluorobenzodifurazane **146** est le chauffage à reflux du 4-fluorobenzodifuroxane dans le toluène en présence d'un excès de triéthylphosphite¹³⁴ (Figure 183).

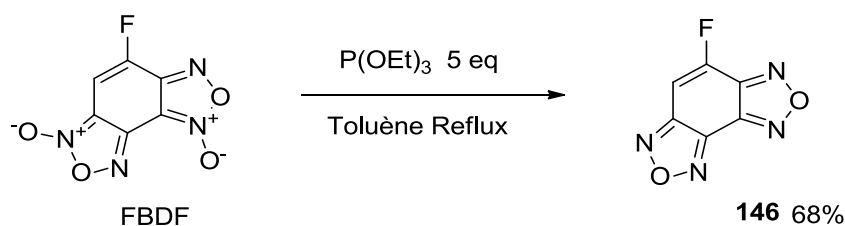


Figure 183. Désoxygénation du FBDF

Après 24 heures d'agitation à reflux, le 4-fluorobenzodifurazane **146** est obtenu avec un rendement de 68%. La RMN du proton et du fluor dans le $CDCl_3$ ne montre la présence que d'un seul signal doublet à 7.50 ppm, confirmant ainsi que l'équilibre précédent est bien

¹³⁴ M. E. Jung, T. A. Dong, X. Cai, *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52, 2533-2535

lié à l'interconversion des fonctions N-oxyde. L'ensemble des données spectroscopiques sont en accord avec la structure **146**. Il est à noter que cette molécule est excessivement volatile et que des précautions doivent être prises pour éviter la perte du produit lors des différentes étapes d'isolement et de purification. Dans un second temps, le 4-fluoro-furoxanobenzofurazane **147** est synthétisé. Pour cela, le 4-fluorobenzodifuroxane **145** est mis en solution dans du toluène en présence d'un seul équivalent de triéthylphosphite (Figure 184)

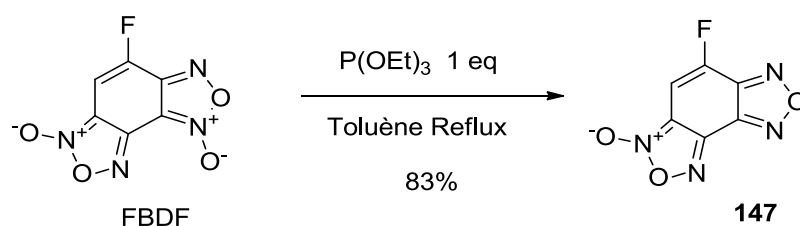


Figure 184. Mono-désoxygénation du FBDF

Après une nuit d'agitation à reflux, le 4-fluoro-furoxanobenzofurazane **147** est obtenu avec un rendement de 83%. Le principal inconvénient de cette réaction est le nombre d'équivalent de triéthylphosphite. En effet, en présence d'un léger excès de triéthylphosphite, le 4-fluoro-furoxanobenzofurazane **147** désiré se retrouve en mélange avec un peu de 4-fluorobenzodifuroxane **146**, et en présence d'un défaut de phosphite, le 4-fluorobenzodifuroxane ne se transforme pas entièrement en 4-fluoro-furoxanobenzofurazane, qui se retrouve en mélange avec le produit de départ. Sur les spectres de RMN, nous observons la présence de deux doublets à 7.29 ppm et 7.05 ppm caractéristiques de la présence de deux tautomères issus d'une mono-désoxygénation. Deux mono-désoxygénations sont envisageables, formant potentiellement quatre produits en équilibre deux à deux (Figure 185).

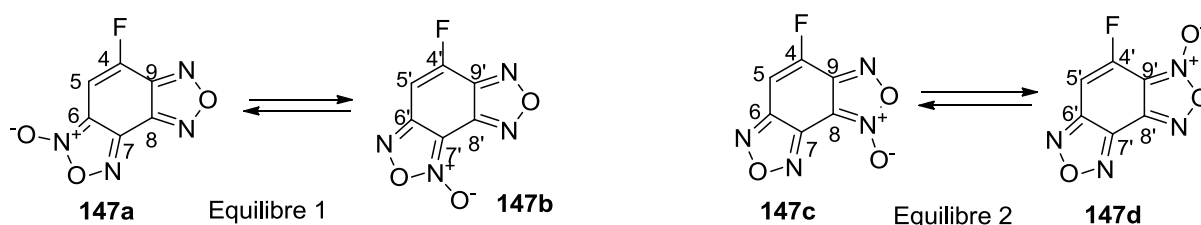


Figure 185. Equilibre tautomère des deux composés furoxanobenzofurazane

La RMN du carbone permet de distinguer sans ambiguïté l'équilibre observé. En effet, dans le cas de l'équilibre 1, les carbones C6 et C7' doivent être dans la zone des carbones blindés de par la présence de la fonction N-oxyde au pied de ces carbones. De plus, ces

carbones doivent posséder une constante de couplage ${}^3J_{C6-F}$ de l'ordre de 12 Hz pour les carbones C6/C6' et une constante ${}^4J_{C7-F}$ de 0 Hz pour les carbones C7/C7'. Pour l'équilibre 2, les carbones C8 et C9' sont les carbones les plus blindés par la fonction N-oxyde. Pour les constantes de couplage, les carbones C8/C8' doivent posséder une constante de couplage ${}^3J_{C8-F}$ de l'ordre de 5-8 Hz et les carbones C9/C9' doivent eux avoir une constante de couplage ${}^2J_{C9-F}$ de l'ordre de 25 Hz. Les spectres de RMN ${}^{13}C$ enregistrés dans le $CDCl_3$ montrent deux déplacements chimiques à $\delta = 110.6$ ppm (${}^3J_{C-F} = 14$ Hz) et à $\delta = 99.96$ ppm (${}^4J_{C-F} = 0$ Hz), ce qui est en faveur de l'équilibre 1. De plus, ces résultats sont en accord avec la structure des autres composés mixtes reportés dans la littérature.¹³²

Une fois le 4-fluorobenzodifuroxane obtenu, sa réactivité pourra être étudiée par le biais de substitutions nucléophiles. De plus, pour comprendre l'influence d'un halogène sur l'équilibre d'interconversion et la proportion des quatre tautomères, nous nous sommes intéressés à la synthèse des analogues chloré, bromé, et iodé. C'est pourquoi dans une première partie, nous présenterons la synthèse du 4-chlorobendifuroxane puis nous comparerons ensuite les données expérimentales obtenues avec celles résultant des calculs théoriques.

3) Synthèse et étude RMN du 4-chlorobenzodifuroxane

La synthèse en deux étapes du 4-chlorobenzodifuroxane à partir du 4,6-dichloro-5-nitrobenzofuroxane a déjà été reportée¹³⁵ (Figure 186).

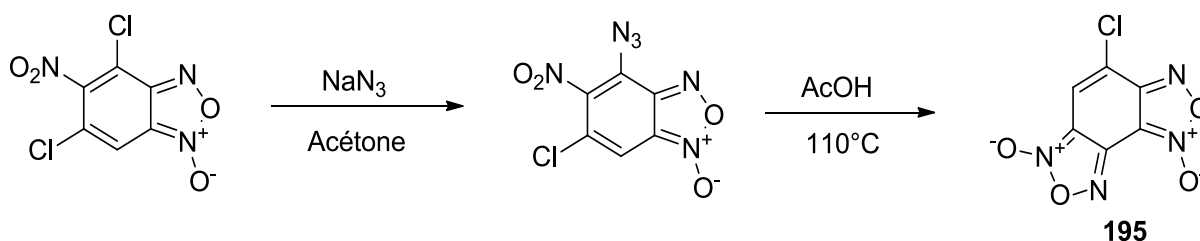


Figure 186. Synthèse du 4-chlorobenzodifuroxane **195**

La première étape est la substitution de l'atome de chlore à température ambiante qui permet de conduire à l'intermédiaire azoture qui sera cyclisé dans l'acide acétique à 110 °C afin d'obtenir le benzodifuroxane avec un rendement de 70%. Ce composé a été totalement caractérisé et sa structure a pu être confirmée par une analyse radiocristallographique. Ainsi, avec une longueur de la double liaison C4=C5 de 1.350 Å, cette liaison est du même ordre de grandeur que celle du nitrobenzodifuroxane (NBDF) de 1.339 Å.

Le spectre de RMN ¹H, enregistré dans l'acétone-d₆ à 303K, montre quatre singulets respectivement à 7.53, 7.80, 7.82, et 8.50 ppm caractéristiques de quatre tautomères dans un ratio 7/80/5/8.

L'attribution partielle des signaux des spectres de RMN ¹H, ¹⁹F, ¹³C des composés 4-chloro- et 4-fluoro- benzodifuroxane a été effectuée à partir des expériences HSQC et HMBC. Les déplacements chimiques sont réunis dans le tableau 16. Une des grandes difficultés de l'étude spectroscopique de ces composés est le faible nombre de protons et le fait qu'ils existent sous la forme d'un mélange de quatre tautomères avec des ratios variables. Le spectre de HMBC montre les corrélations entre les carbones et le proton H5 appartenant au tautomère majoritaire. Les autres corrélations sont trop faibles pour faire les restes des attributions structurales. Le calcul théorique des déplacements chimiques en RMN peut alors s'avérer très utile pour l'attribution des signaux. Les études de DFT avec l'approximation de GIAO (Gauge Including Atomic Orbital) montrent que les déplacements chimiques de protons, carbones, et fluors peuvent être prédits avec une précision raisonnable. Dans les tableaux

¹³⁵ E. A. Chugunova, A. D. Voloshina, R. E. Mukhamatdinova, I. V. Serkov, A. N. Proshin, E. M. Gibadullina, A. R. Burilov, N. V. Kulik, V. V. Zobov, D. B. Krivolapov, Alexey B. Dobrynin, R. Goumont, *Lett. Drug Des. Discov.*, **2014**, *11*, 502-512

suivants, sont intégrés les déplacements chimiques théoriques qui s'avèrent indubitablement d'une aide précieuse dans l'étude de systèmes complexes comme les benzodifuroxanes.

Dans l'optique de vérifier que l'analyse de RMN des deux tautomères majoritaires était correcte et dans le but de caractériser les deux composés minoritaires, nous avons comparé les valeurs de déplacements chimiques pour les tautomères **145a-d**.

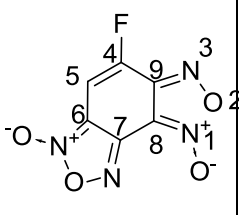

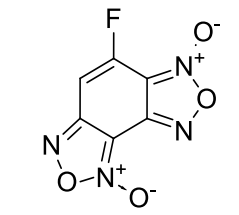
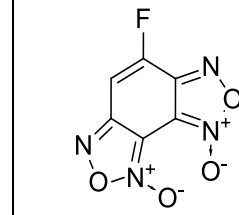
| Nuc ↓ |  | |  | |  | |  | |
|----------|---|-------|---|-------|--|-------|---|-------|
| | 145c | | 145d | | 145a | | 145b | |
| E→ | 0 | | 1.07 | | 0.52 | | 1.39 | |
| | Exp | Calc | Exp | Calc | Exp | Calc | Exp | Calc |
| C4 | 150.1 | 151.2 | 148.1 | 149.2 | 151.1 | 152.8 | 152.6 | 154.5 |
| C5 | 102.7 | 103.4 | 98.7 | 99.4 | 102.4 | 103.5 | 106.1 | 107.8 |
| C6 | 111.0 | 111.1 | 112.5 | 113.0 | 152.2 | 151.7 | 150.9 | 150.3 |
| C7 | 140.4 | 139.8 | 143.1 | 142.6 | 103.0 | 103.6 | 100.5 | 101.0 |
| C8 | 104.6 | 105.2 | 143.8 | 143.7 | 140.9 | 140.9 | 101.9 | 102.5 |
| C9 | 146.8 | 146.3 | 107.3 | 107.8 | 106.0 | 106.4 | 145.9 | 145.3 |
| H5 | 7.66 | 7.12 | 7.41 | 6.81 | 7.62 | 7.04 | 7.84 | 7.26 |

Tableau 16. Comparaison calculs théoriques et déplacements chimiques expérimentaux

Dans la même optique, nous avons comparé les valeurs des déplacements chimiques pour les tautomères du composé mono-désoxygéné **147** (Tableau 17).

Nous observons de nouveau que les valeurs expérimentales sont en parfait accord avec les valeurs obtenues par calculs théoriques.

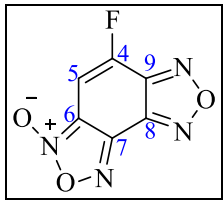
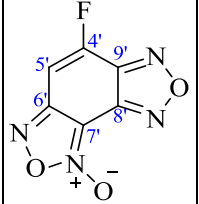
| | | | | |
|-----------|--|--------|--|--------|
| Nuc. ↓ |  <p style="text-align: center;">147a</p> | |  <p style="text-align: center;">147b</p> | |
| | 0.45 | | 0 | |
| E→ | 0.45 | | 0 | |
| | Exp | Calc | Exp | Calc |
| C4 | 149.62 | 150.81 | 152.48 | 154.34 |
| C5 | 100.60 | 102.76 | 104.65 | 107.04 |
| C6 | 110.59 | 111.85 | 150.42 | 150.91 |
| C7 | 140.08 | 140.88 | 99.89 | 101.57 |
| C8 | 141.17 | 140.67 | 138.09 | 137.96 |
| C9 | 145.08 | 144.06 | 144.02 | 143.20 |
| H5 | 6.98 | 7.09 | 7.22 | 7.33 |

Tableau 17. Comparaison calculs théoriques et déplacements chimiques expérimentaux

Dans le cas de nos composés fluorés, les calculs théoriques nous ont permis d'attribuer certains tautomères minoritaires. En effet, ces molécules ne contenant qu'un unique proton, il est difficile de tirer toutes les informations nécessaires à une attribution totale. La présence d'un atome de fluor a cependant aidé, essentiellement par l'existence de couplage qui a permis d'attribuer les signaux des tautomères majoritaires. Malheureusement dans le cas du 4-chlorobenzodifuroxane, la seule information est l'unique proton H5 et les calculs théoriques deviennent indispensables pour l'attribution de tous les tautomères (Tableau 18).

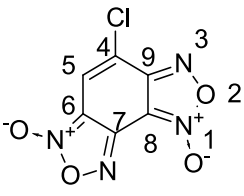
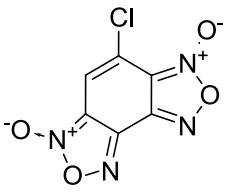


| | | | | | | | | |
|----------------------|---|---|--|---|-------|-------|-------|-------|
| Nucleus ↓ |  |  |  |  | | | | |
| Energy, kCal/mol→ | 0 | | 1.47 | | 1.57 | | 2.16 | |
| | Exp | Calc | Exp | Calc | Exp | Calc | Exp | Calc |
| C4 | 124.1 | 130.7 | 120.5 | 127.6 | 125.6 | 132.6 | 128.0 | 135.5 |
| C5 | 117.9 | 115.9 | 114.5 | 111.7 | 118.7 | 116.4 | 122.5 | 120.3 |
| C6 | 110.8 | 108.6 | 113.1 | 110.0 | 151.0 | 148.4 | 152.1 | 146.9 |
| C7 | 140.4 | 137.8 | 143.0 | 140.9 | 103.2 | 100.5 | 100.6 | 97.7 |
| C8 | 103.8 | 102.1 | 143.0 | 141.3 | 140.0 | 138.4 | 101.8 | 98.9 |
| C9 | 150.5 | 147.5 | 110.0 | 108.1 | 109.2 | 107.8 | 150.0 | 146.1 |
| H5 | 7.80 | 7.14 | 7.53 | 6.88 | 7.82 | 7.08 | 8.50 | 7.37 |

Tableau 18. Comparaison calculs théoriques et déplacements chimiques expérimentaux

Pour tous les tautomères des composés chlorés et fluorés, les déplacements chimiques théoriques corrèlent parfaitement avec les données expérimentales (excepté pour le C4 du chlorobenzodifuroxane avec une différence de 7 ppm). On observe en figure 187, la corrélation de ces déplacements chimiques théoriques et expérimentaux.

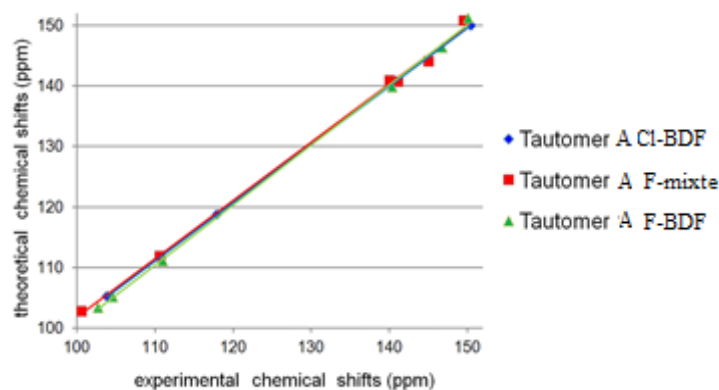


Figure 187. Corrélation entre les déplacements chimiques expérimentaux et théoriques

Les calculs théoriques conduisent également à la détermination des énergies de chaque tautomère. Ils révèlent l'existence d'une stabilité plus ou moins forte pour chaque tautomère d'un même composé. La position de la fonction N-oxyde est le facteur gouvernant la stabilité du tautomère, bien plus que la nature de l'halogène en position 4. En effet, deux fonctions N-oxyde proche dans l'espace engendreront une répulsion électronique des deux oxygènes chargés négativement et diminuerons la stabilité du tautomère (Figure 188).

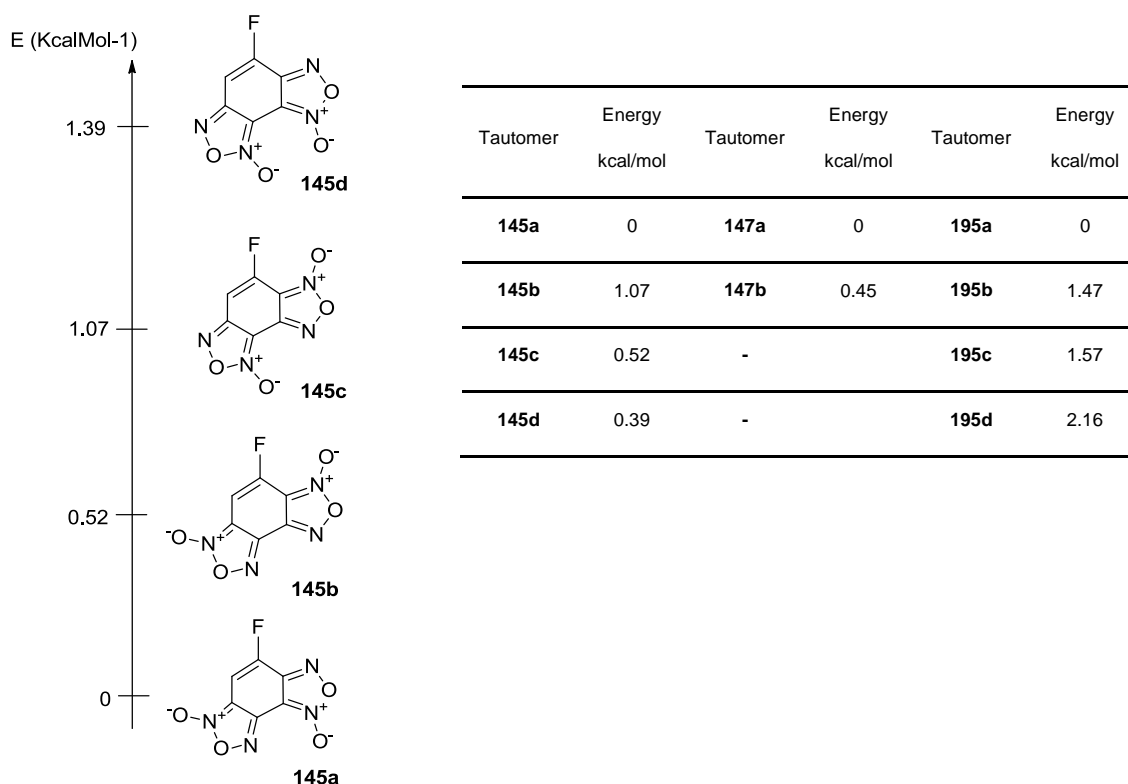


Figure 188. Récapitulatif de l'énergie de tout les tautomères étudiés

Finalement, les analyses théoriques montrent qu'il faut un minimum de 25 kcal pour passer d'un tautomère à un autre. Cette énergie importante d'interconversion permet de comprendre pourquoi une élévation de température n'a pas d'influence sur les spectres de RMN. Maintenant que le fluorobenzodifuroxane **145** a pu être analysé et comparé au chlorobenzodifuroxane, nous nous sommes ensuite intéressés à la synthèse des analogues bromé et iodé.

4) Synthèse du 4-bromobenzodifuroxane et 4-iodobenzodifuroxane

a) Synthèse du 4-bromobenzodifuroxane :

Une première voie de synthèse se basant sur celle précédemment utilisée dans le cas du fluorobenzodifuroxane **145** a été rapidement envisagée (Figure 189).

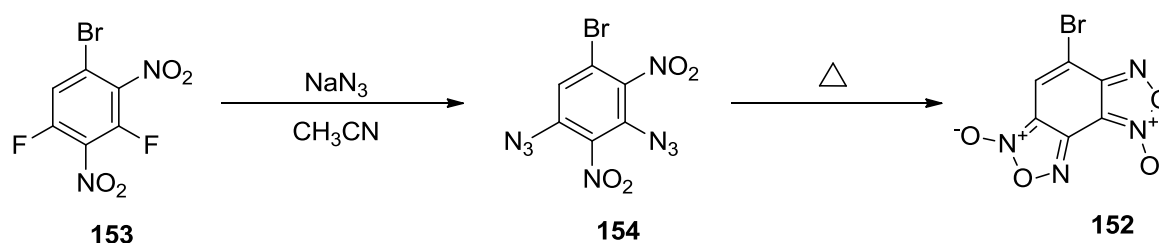


Figure 189. Voie réactionnelle vers le 4-bromobenzodifuroxane **152**

Etant donnée la bonne aptitude du fluor à se substituer en présence d'azoture de sodium, il a semblé judicieux de reproduire la même suite réactionnelle que pour le 4-fluorobenzodifuroxane mais en partant du 1-bromo-3,5-difluorobenzène commercial. Pour cela, il a été mis en solution dans de l'acide sulfurique et une solution sulfonitrique a été ajoutée (Figure 190).

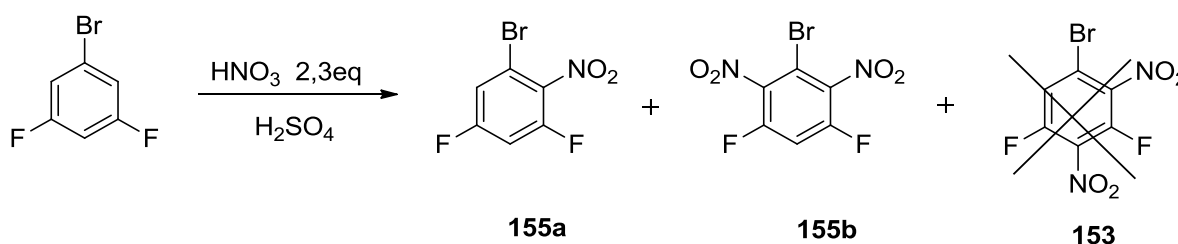


Figure 190. Nitration du 3,5-difluorobromobenzène

Après une heure de réaction à 70°C, le spectre de RMN ^1H montre une conversion totale du composé de départ en deux produits nitrés **155a** et **155b**, l'un étant mononitré et

décrit dans la littérature¹³⁶ et l'autre étant dinitré. Après étude détaillée de la RMN, il apparaît que le composé dinitré est le composé symétrique **155b**, le composé **153** souhaité n'étant pas obtenu.

Au vu de ces résultats, il a ensuite semblé pertinent d'envisager de synthétiser le 4-bromobenzodifuroxane à partir du tribromodinitrobenzène. Pour cela, le 1,3,5-tribromobenzène commercial est utilisé et dinitré comme précédemment (Figure 191).

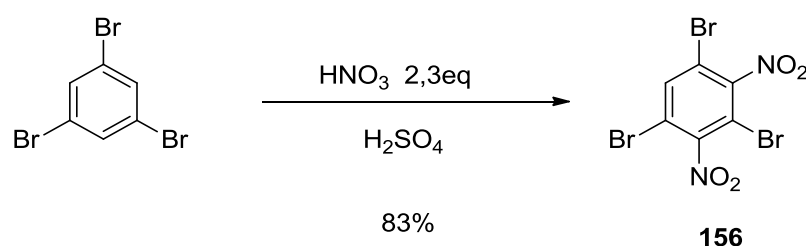


Figure 191. Nitration du Tribromobenzène

Après deux jours à 70°C, le composé **156** est obtenu avec un rendement de 83%. Les analyses de la RMN du proton révèlent la présence d'un singulet à 8.04 ppm, alors que pour le tribromobenzène, l'unique proton résonne à 7.61 ppm. Cela confirme bien la présence de deux groupements nitro induisant un déblindage du seul proton restant. De plus, ces analyses sont en accord avec les résultats décrits dans la littérature.¹³⁷

La dernière étape consiste à substituer deux atomes de brome par l'azoture de sodium afin de former l'azoture qui nous conduira au 4-bromobenzodifuroxane après cyclisation.

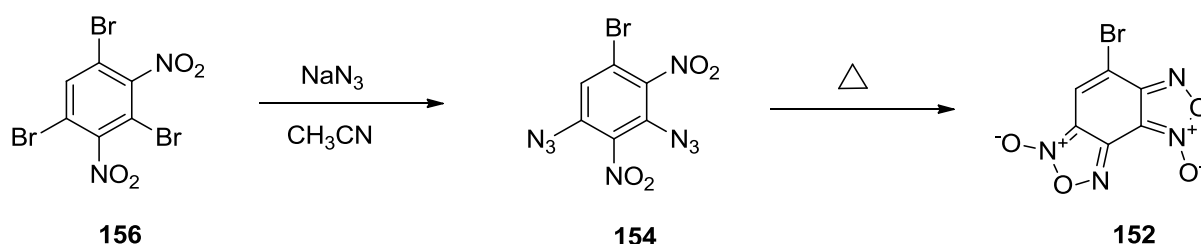


Figure 192. Tentative de formation du 4-bromobenzodifuroxane **153**

Plusieurs essais ont été effectués pour obtenir le benzodifuroxane **152**, mais dans tous les cas, un mélange de produits difficilement caractérisables a été obtenu. En effet, les spectres de RMN ¹H du mélange obtenu montrent la présence d'une dizaine de singulets entre

¹³⁶ Paul S.Charifson, A.-L. Grillot, T. H.Grossman, J. D.Parsons, M. Badia, S. Bellon, D. D. Deininger, J. E. Drumm, C. H. Gross, A. LeTiran, Y. Liao, N. Mani, D. P. Nicolau, E. Perola, S. Ronkin, D. Shannon, L. L. Swenson, Q. Tang, P. R.Tessier, Ski-Kai Tian, M. Trudeau, T. Wang, Y. Wei, H. Zhang, D. Stamos, *J. Med. Chem.*, **2008**, *51*, 5243-5263

¹³⁷ N. Sharma, R. Gupta, M. Kumar, *J. Fluorine. Chem.*, **1999**, *98*, 153-157

7 et 8 ppm dont aucun ne correspond au produit de départ **156**. Comme dans le cas du 4-chlorobenzodifuroxane, la présence d'un unique proton ne facilite pas la caractérisation des produits obtenus. Des calculs théoriques ont été envisagés pour permettre de voir si parmi les signaux observés, certains correspondent au dérivé bromé **152** attendu.

Enfin, plusieurs méthodes basées sur un échange d'halogènes fluor-brome ont été effectuées à partir du 4-fluorobenzodifuroxane **145** en présence de bromure de lithium. Tous ces essais ont échoué même en chauffant plusieurs jours dans le toluène ou en ajoutant un éther couronne pour exalter la nucléophilie de l'ion bromure (Figure 193).

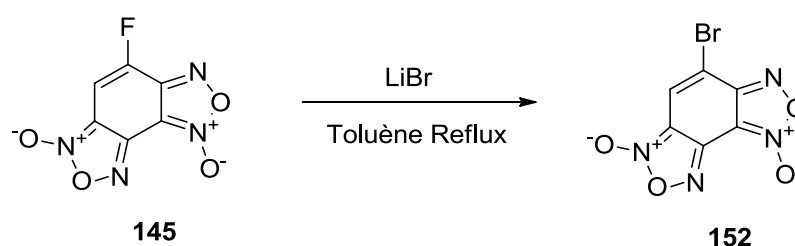


Figure 193. Tentative de substitution du fluor par le brome

b) Synthèse du 4-iodobenzofuroxane :

Au vu des difficultés rencontrées lors de la synthèse du 4-bromobenzodifuroxane **152**, et de l'indisponibilité des précurseurs iodés envisagés comme point de départ de la synthèse du 4-iodobenzodifuroxane, une autre voie de synthèse pour ces deux analogues halogénés du 4-fluorobenzodifuroxane a été envisagée.

5) Synthèse du 4-méthoxybenzodifuroxane vers le 4-aminobenzodifuroxane

Le passage du composé fluoré à l'analogue bromé ne pouvant s'effectuer en une étape directe, nous avons recherché une nouvelle méthode de préparation pour les analogues bromé et iodé. Nous avons alors imaginé une voie de synthèse passant par l'analogue aminé **149**, qui pourrait ensuite subir une réaction de type Sandmeyer pour introduire l'halogène désiré.

Précédemment, nous avons vu qu'il était possible de substituer le groupe méthoxy d'un anisole par l'ammoniac dans le méthanol. Nous avons ainsi envisagé d'appliquer cette réaction au 4-méthoxybenzodifuroxane **148**. C'est pourquoi nous allons présenter dans la partie suivante, la synthèse de ce composé à partir du 4-fluorobenzodifuroxane (Figure 194).

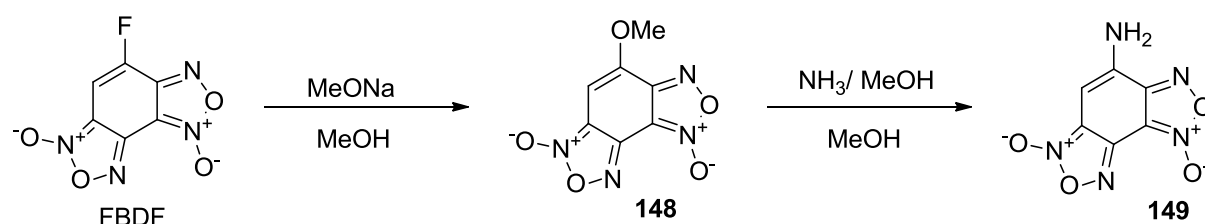


Figure 194. Séquence réactionnelle envisagée

La première étape est la substitution nucléophile de l'atome de fluor par l'ion méthanolate, réaction identique à celle décrite précédemment dans le cas des benzofuroxanes possédant un fluor en position 4. Après 12 heures de réaction à température ambiante, le composé 4-méthoxybenzodifuroxane **148** est isolé avec un rendement de 65%.

Comme dans le cas du FBDF, la présence de 4 tautomères est visible et caractérisée par RMN ¹H et ¹³C (Figure 195).

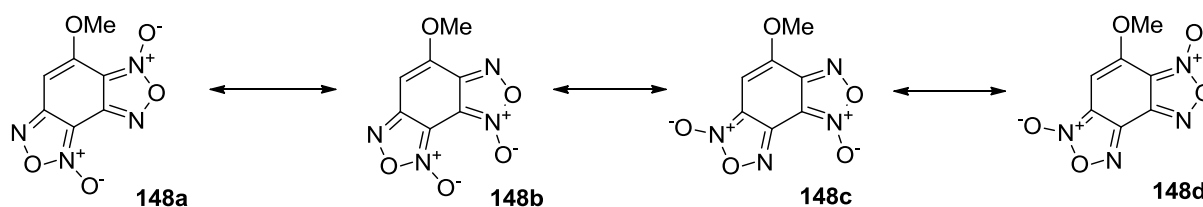


Figure 195. Tautomères du 4-méthoxybenzodifuroxane **148**

Dans le cas de la RMN du proton, les déplacements qui, à l'origine, étaient des doublets, sont maintenant des singulets à 6.96, 6.79, 6.64, et à 6.43 ppm. Ainsi quatre tautomères sont observés, comme c'était le cas pour le 4-fluorobenzodifuroxane. Il est également intéressant de préciser la présence de signaux compris entre 4.13 ppm et 4.20 ppm, intégrant pour trois protons, caractéristiques des groupements méthoxy de chaque tautomère.

Afin de confirmer que l'on a bien la présence de quatre tautomères d'un seul et même produit et non quatre composés co-existants, nous avons soumis le composé **148** à une réaction de désoxygénation en présence de P(OEt)₃ (Figure 196).

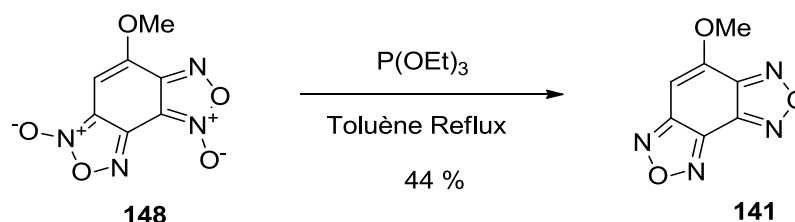


Figure 196. Désoxygénation du 4-méthoxybenzodifuroxane **148**

L'équilibre tautomère disparaît alors et nous observons un seul composé **141** en RMN du proton. Ces données sont conformes à celles décrites dans la littérature pour le 4-méthoxybenzodifurazane **148**.¹³⁵

La seconde étape est le chauffage du 4-méthoxybenzodifuroxane obtenu précédemment dans une solution d'ammoniac dans le méthanol (Figure 197).

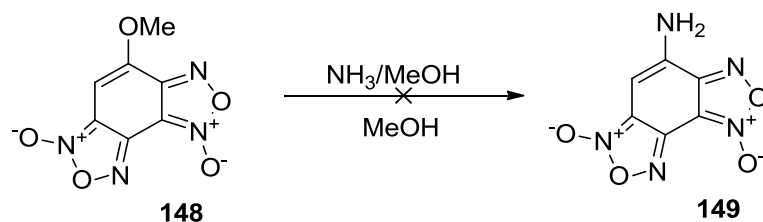


Figure 197. Tentative de formation du 4-aminobenzodifuroxane **149**

Ces conditions expérimentales n'ont pas permis de conduire au 4-aminobenzodifuroxane **149**. Nous avons alors envisagé la substitution directe de l'atome de fluor du 4-fluorobenzodifuroxane dans les mêmes conditions expérimentales, c'est-à-dire en utilisant une solution d'ammoniac dans le méthanol.

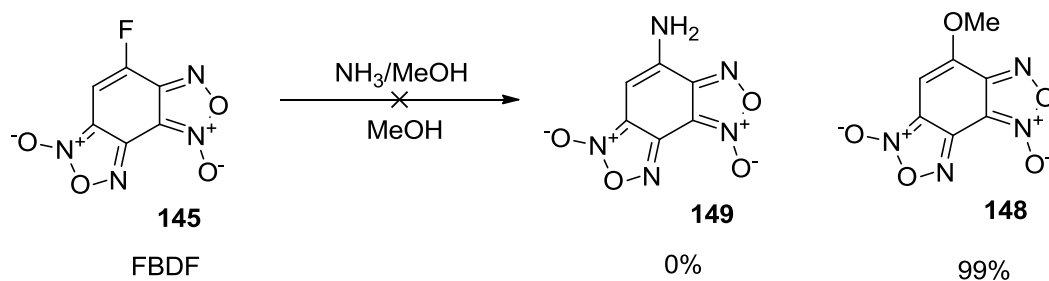


Figure 198. Tentative de formation du composé **149** à partir du FBDF

Lors de cet essai, la formation du 4-aminobenzodifuroxane n'est toujours pas observée, mais la totalité du FBDF est convertie en 4-méthoxybenzodifuroxane **148**. Dans ces conditions, il semblerait que le méthanolate formé in-situ serait un meilleur nucléophile que l'ammoniac dans le méthanol conduisant à la formation du composé 4-méthoxylé avec un rendement quantitatif.

Le problème semblant être la présence du méthanol, nous avons choisi d'utiliser l'ammoniac dans un autre solvant comme l'acétonitrile. Le FBDF est dissous dans l'acétonitrile et de l'ammoniac gazeux est mis à buller dans la solution à température ambiante.

La solution passe rapidement du jaune au rouge et une chromatographie sur couche mince effectuée après 15 minutes de réaction montre la disparition totale du composé fluoré. Cependant, le 4-aminobenzodifuroxane **149** n'est isolé qu'en faible quantité. Nous avons cependant pu le caractériser en RMN ^1H et en spectrométrie de masse. Ce spectre révèle la présence de deux singulets respectivement à 6.00 et 6.26 ppm. De nombreux autres essais ont

été effectués mais n'ont pas permis de trouver les conditions expérimentales permettant d'obtenir le composé **149** avec un meilleur rendement.

Les réactions ont été ensuite réalisées dans des conditions expérimentales plus douces utilisant de l'ammoniac liquide condensé à -40°C . Le produit fluoré est dissous dans l'acétonitrile et directement canulé dans le milieu. Le FBDF est consommé dans son intégralité mais ces conditions ne permettent toujours pas d'isoler le 4-aminobenzodifuroxane. Une hypothèse permettant d'expliquer pourquoi le 4-aminobenzodifuroxane n'est pas obtenu, est l'éventualité que l'ammoniac réagisse directement sur les groupes N-O de l'intermédiaire dinitroso. Un élément en faveur de cette hypothèse est le fait que l'analogue benzodifurazane réagit avec l'ammoniac dans les mêmes conditions expérimentales pour conduire au 4-aminobenzofurazane **157** (Figure 199).

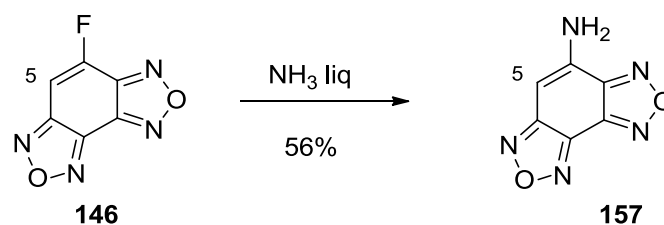


Figure 199. Synthèse de l'aminobenzodifurazane **157**

La réaction dans l'ammoniac liquide à -40°C durant 12 heures, suivie d'une évaporation de l'ammoniac à température ambiante nous a conduit à l'aminobenzodifurazane **157** avec un rendement de 56%. Le spectre de RMN du proton révèle un unique singulet vers 6.52 ppm pour H5. De plus, on voit apparaître un signal large vers 6.59 correspondant au groupement NH_2 .

Nous nous sommes alors orientés vers un changement de méthode de synthèse pour obtenir le 4-aminobenzodifuroxane. Nous nous sommes intéressés à la mise au point d'une voie de synthèse apportant le groupement amino avant la cyclisation en benzodifuroxane.

Pour cela, nous sommes partis du trifluorobenzène, utilisé précédemment dans l'une des voies de synthèse du 4,6-difluorobenzofuroxane **57**.

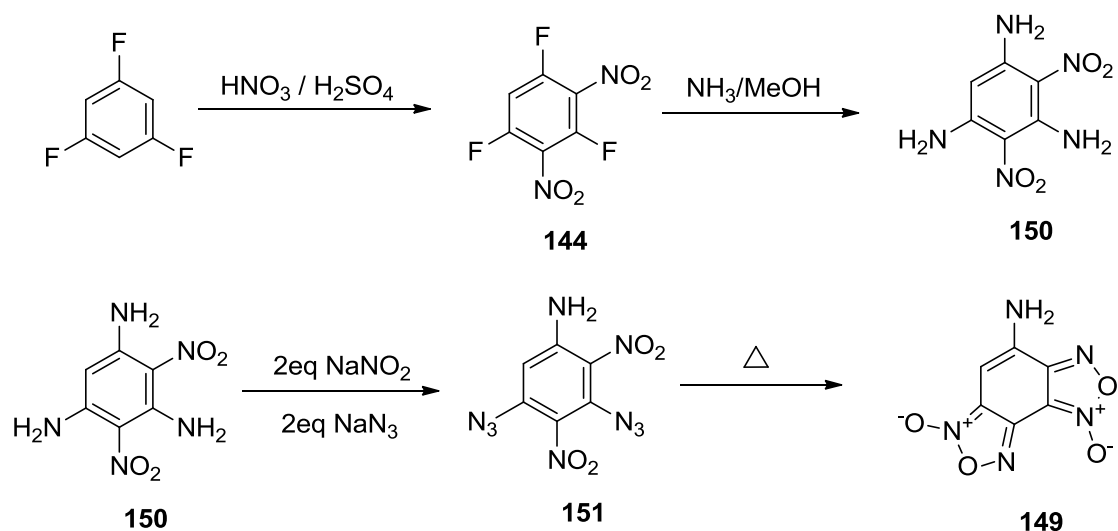


Figure 200. Séquence réactionnelle envisagée vers le 4-aminobenzodifuroxane

Les conditions de nitration utilisées dans la synthèse du FBDF ont été appliquées pour cette séquence réactionnelle et conduisent au composé dinitré **144** avec un rendement de 80%. La seconde étape est la formation de la trianiline dinitrée **150**. Après 12 heures de réaction à reflux, la trianiline **150** est obtenue avec un rendement de 76%. Ce résultat est confirmé par la RMN du proton et du fluor. En effet, dans le cas de la RMN du fluor, la disparition des signaux confirme la substitution nucléophile. De plus, dans le cas de la RMN proton, le signal qui sortait sous forme de doublet de doublet à cause des couplages avec les atomes de fluor, sort maintenant sous forme de singulet. Ces analyses sont en accord avec les résultats décrits dans la littérature.¹³⁸

Dans un second temps, il est nécessaire de faire le diazoture afin de faire la cyclisation. Pour cela, la suite réactionnelle passe par la formation d'un double sel de diazonium (Figure 201).

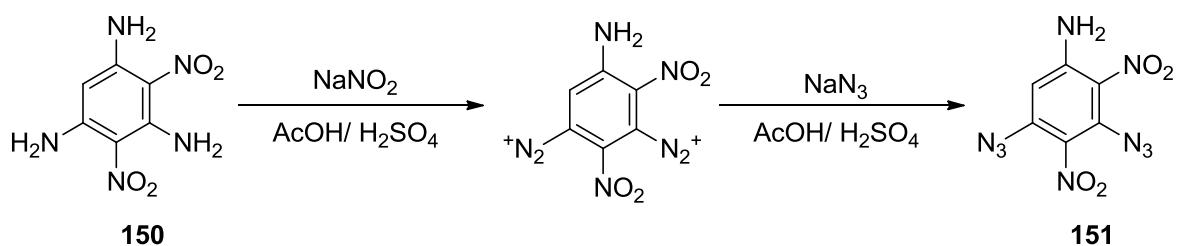


Figure 201. Double diazotation de la trianiline **150**

Dans cette étape, le dégagement gazeux est bien observé, mais nous n'avons pas pu obtenir le diazoture **151** désiré, la trianiline est entièrement consommée, mais à la fin du

¹³⁸ M. C. Davis, T. J. Groshens, *Tetrahedron Lett*, **2012**, 53, 4154-4155

traitement, un mélange de composés est isolé avec un rendement de 15% ne mettant pas en évidence la formation du 4-aminobenzodifuroxane **149** par cette méthode.

Conclusion sur la partie synthèse de benzodifuroxane :

Nous avons mis en œuvre une synthèse du 4-fluorobenzodifuroxane **145** en deux étapes et caractérisé les quatre tautomères en RMN. L'utilisation des calculs théoriques nous ont permis de confirmer cette attribution et de nous guider, lorsque les données spectrales n'étaient pas suffisantes, pour attribuer les signaux des tautomères minoritaires. Nous avons proposé dans cette partie plusieurs voies de synthèses vers la formation de l'analogue bromé du 4-fluorobenzodifuroxane, qui ont conduit entre autre à la formation de deux nouveaux benzodifuroxanes, **148** et **149** substitués respectivement par un groupement méthoxy et amino. Les analogues benzodifuroxanes fluoré, méthoxylé et aminé ont tous été synthétisés et caractérisés avec succès. D'autres voies de synthèses sont actuellement en cours afin d'atteindre les objectifs de cette étude.

VI) CONCLUSION DU CHAPITRE I

Dans un premier temps nous avons mis en place une nouvelle voie de synthèse originale, permettant d'accéder à de nouveaux benzofuroxanes et benzofurazanes fluorés. La valorisation de l'utilisation de phénols comme produit de départ apporte une avancée pratique et très avantageuse à la thématique. Les benzofuroxanes 4-fluoro, 4-fluoro-6-nitro, 6-fluoro-4-nitro ainsi que leurs analogues furazanes ont pu être synthétisés avec de bons voire très bons rendements globaux. Une étude électrophile a été effectuée et observée que ce soit expérimentalement par des réactions de Diels-Alder ou théoriquement par les calculs DFT ou encore par une étude électrochimique. Les fluoronitrobenzofuroxanes, bien que moins électrophiles que le DNBF, restent dans la catégorie des molécules superélectrophiles. Ces nouveaux superélectrophiles neutres et fluorés, synthétisés par une méthode inédite passant par des tosylates, ont permis d'élargir la gamme de ces électrophiles et ont pu être classés sur différentes échelles en fonction de leur $pK_a^{H_2O}$, de leur potentiel de réduction ou encore de leur électrophilie globale (Figure 202).

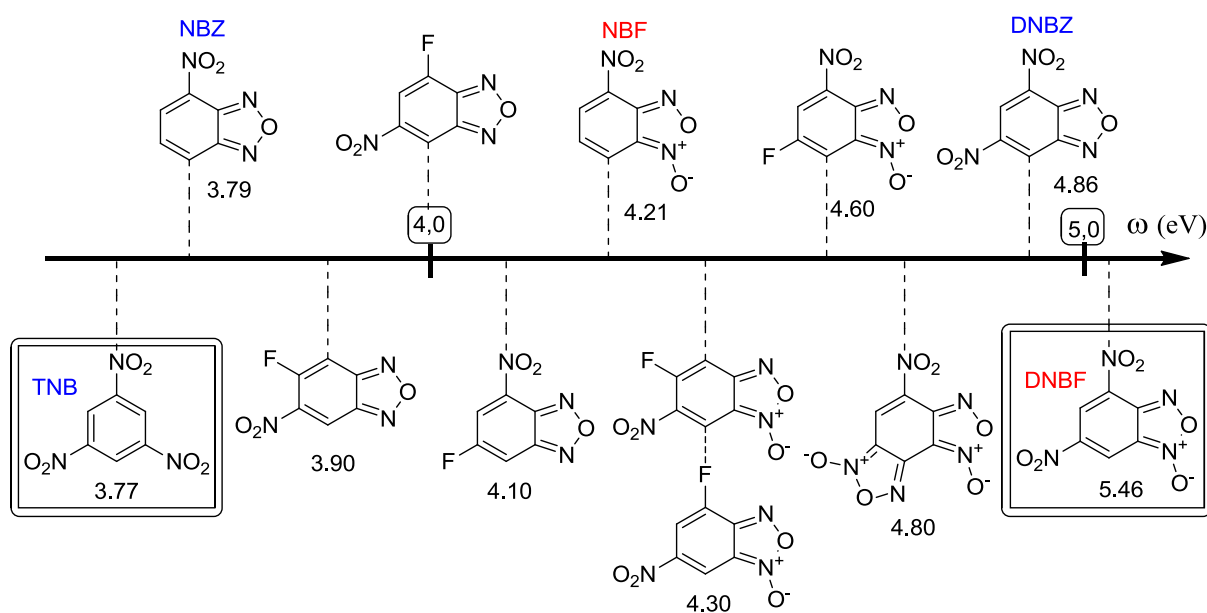


Figure 202. Echelle de ω classant les benzofuroxanes et benzofurazanes synthétisés

L'obtention de benzofuroxanes fluorés ouvre également des possibilités de synthèse de polycycles plus complexes, dont les premiers éléments ont pu être mis en œuvre par des réactions de substitutions nucléophiles sur les atomes de fluor.

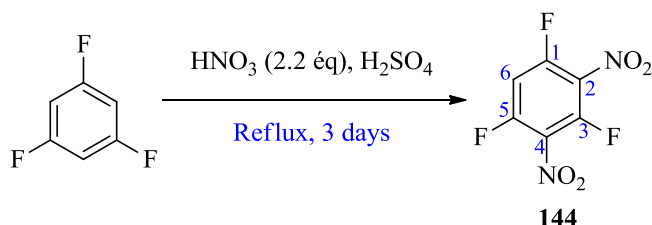
Dans un second temps, nous avons pu revisiter la synthèse du 4,6-difluorobenzofuroxane, en mettant en évidence les difficultés de reproduire l'unique

synthèse présentée dans la littérature. Nous avons alors proposé une nouvelle voie de synthèse inédite et originale nous permettant d'obtenir pour la première fois le 4,6-difluorobenzofuroxane et de le caractériser en RMN du proton, du fluor et du carbone en mettant en évidence la tautomérie liée à l'équilibre 1-oxyde/3-oxyde par des expériences de RMN à basse et à haute température. Nous avons aussi pu accéder à des composés originaux de types Diazocétones et HOBt qui ont pu être valorisés dans le cadre de notre étude électrophile. Le 4,6-difluorobenzofuroxane a pu être utilisé comme précurseur de molécules possédant de nombreuses propriétés biologiques, de type quinoxalines. Les quinoxalines ont pu être caractérisées dans leur globalité, et ces structures ont été confirmées par des études radiocristallographiques.

Enfin, dans un troisième temps, nous avons débuté une étude sur les benzodifuroxanes, avec la synthèse du 4-fluorobenzodifuroxane. L'étude de sa caractérisation a pu être complétée avec succès et nous avons pour la première fois pu mettre en évidence la coexistence de 4-tautomères d'un même composé à température ambiante. Les analogues bromé et iodé n'ont pas pu être synthétisés à ce jour.

Partie Expérimentale

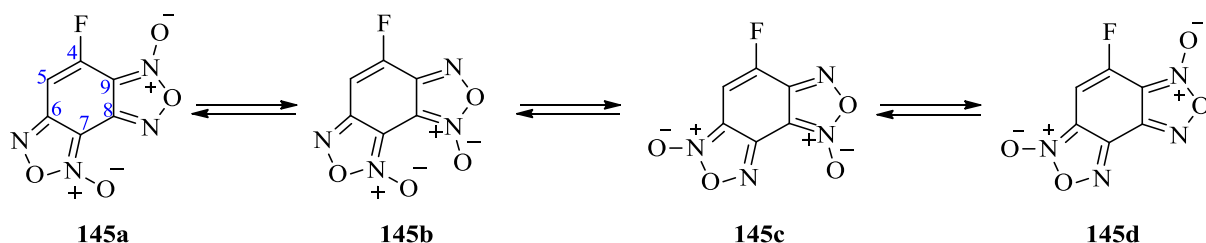
Correspondant à la troisième partie du chapitre 1



To a solution of 1,3,5-trifluorobenzène (20 g, 151.4 mmol) in sulfuric acid (35 mL) was carefully and slowly added at 0°C a fuming nitric acid solution (21mL, 333.1 mmol, 3.3 éq) in sulfuric acid (28 mL). At the end of the addition, the mixture was heated at 70°C during 3 days. Then water was added and the 1,3,5-trifluoro-2,4-dinitrobenzene was collected up on precipitation (26.85 g).

Yield : 80%

The spectroscopic data are in agreement with those previously reported¹³⁹



The 1-fluoro-2,4-dinitro-3,5-diazidobenzene (68 mg, 0.25 mmol) was refluxed 15 hours in toluene. The solvent was removed under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel using mixtures of petroleum ether/ethyl acetate as eluent in a 1/50 ratio to obtain 4-fluorobenzodifuroxane **145** as a yellow powder (467 mg).

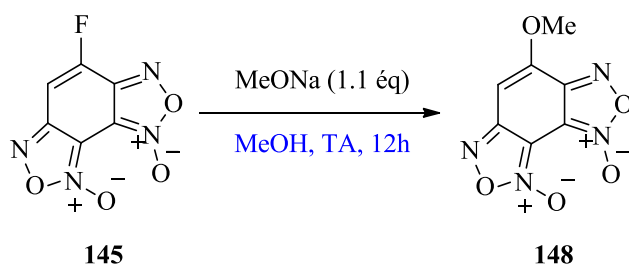
Yield : 87%

¹³⁹ I. Giannicchi, B. Jouvelet, B. Isare, M. Linares, A. Dalla Cort, et L. Bouteiller, *Chem. Commun.*, **2014**, vol. 50, # 5, p. 611–613

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ : 7.84 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_{5b}), 7.66 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_{5c}), 7.62 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H, H_{5a}), 7.41 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H, H_{5d}).

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) δ : -116.2 (d, *J* = 8.7 Hz), -118.9 (d, *J* = 7.6 Hz), -120.1 (d, *J* = 8.5 Hz), -123.6 (d, *J* = 7.2 Hz).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ : 152.6 (d, *J* = 266.5 Hz, C_{1b}), 152.2 (d, *J* = 12.4 Hz, C_{3a}), 151.1 (d, *J* = 268.1 Hz, C_{1a}), 150.9 (d, *J* = 12.8 Hz, C_{3b}), 150.1 (d, *J* = 266.8 Hz, C_{1c}), 148.1 (d, *J* = 267.8 Hz, C_{1d}), 146.8 (d, *J* = 27.4 Hz, C_{6c}), 145.9 (d, *J* = 27.6 Hz, C_{6b}), 143.8 (d, *J* = 4.2 Hz, C_{5d}), 143.1 (s, C_{4d}), 140.9 (d, *J* = 4.7 Hz, C_{5a}), 140.4 (s, C_{4c}), 112.5 (d, *J* = 11.1 Hz, C_{3d}), 111.0 (d, *J* = 11.0 Hz, C_{3c}), 107.3 (d, *J* = 23.8 Hz, C_{6d}), 106.1 (d, *J* = 23.5 Hz, C_{2b}), 106.0 (d, *J* = 24.3 Hz, C_{6a}), 104.6 (d, *J* = 8.0 Hz, C_{5c}), 103.0 (s, C_{4a}), 102.7 (d, *J* = 26.5 Hz, C_{2c}), 102.4 (d, *J* = 24.3 Hz, C_{2a}), 101.9 (d, *J* = 8.6 Hz, C_{5b}), 100.5 (s, C_{4b}), 98.7 (d, *J* = 27.1 Hz, C_{2d})

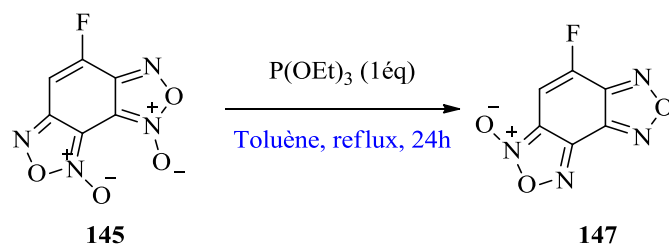


A solution of 4-fluorobenzodifuroxane **145** (314.2 mg, 0.64 mmol) in methanol (10 mL) was stirred in a 100 mL round-flask with sodium methoxide (88.1 mg, 1.1 éq). The mixture was stirring at room temperature during 12 hours. 4-méthoxybenzodifuroxane **148** was isolated and purified by column chromatography on silica gel using mixtures of petroleum ether/ethyl acetate as eluent in a 15/85 ratio as a yellow solid (206 mg).

Yield : 62%

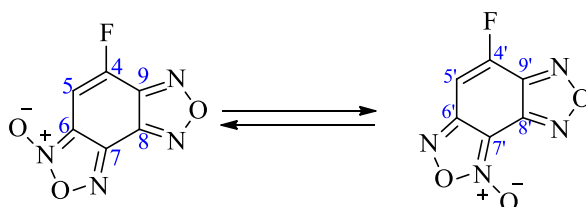
¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ: 6.52 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 6.36 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 6.27 (s, 1H), 4.10 (s, 3H), 6.07 (s, 1H), 4.03 (s, 3H)

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃) δ 149.3, 147.3, 142.1, 138.3, 110.7, 90.6, 57.5 (major tautomere)



A solution of 4-fluorobenzodifuroxane **145** (525.1 mg, 2.47 mmol) in toluene (30 mL) was stirred in a 100 mL round-flask with triethylphosphite (0.41 mL, 1 éq). The mixture was refluxed during 1 day. 4-fluoro-furazanobenzofuroxane **147** was isolated and purified by column chromatography on silica gel using mixtures of petroleum ether/ethyl acetate as eluent in a 10/90 ratio as a yellow oil (400 mg).

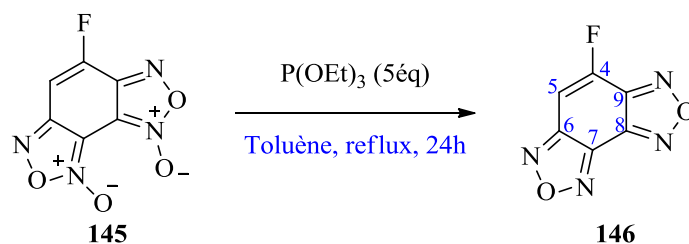
Yield : 83%



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.29 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 7.05 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H).

$^{19}\text{F NMR}$ (188 MHz, CDCl_3) δ -111.1 (d, $J = 8.5$ Hz), .114.3 (d, $J = 7.3$ Hz)

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 152.6 (d, $J = 274.7$ Hz, C_4), 150.6 (d, $J = 10.9$ Hz, C_6'), 149.8 (d, $J = 274.4$ Hz, C_4'), 145.2 (d, $J = 23.3$ Hz, C_9'), 144.2 (d, $J = 23.8$ Hz, C_9), 141.3 (d, $J = 4.4$ Hz, C_8'), 140.3 (s, C_7), 138.3 (d, $J = 5.0$ Hz, C_8), 110.6 (d, $J = 13.8$ Hz, C_6), 104.8 (d, $J = 22.9$ Hz, C_5), 100.7 (d, $J = 25.9$ Hz, C_5'), 100.1 (s, C_7').



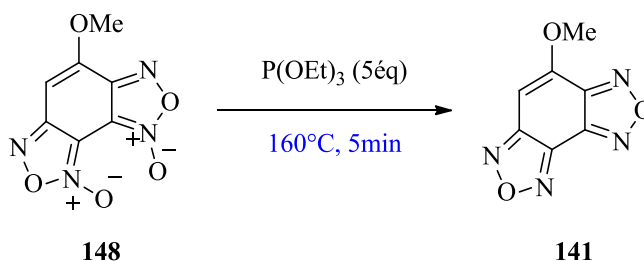
A solution of 4-fluorobenzodifuroxane **145** (510.2 mg, 2.40 mmol) in toluene (30 mL) was stirred in a 100 mL round-flask with triethylphosphite (1.04 mL, 2.5 éq). The mixture was refluxed during 1 day. The crude mixture was directly purified by column chromatography on silica gel using mixtures of petroleum ether/ethyl acetate as eluent in a 5/95 ratio. The 4-fluorobenzodifurazane was obtain as a yellow oil (264 mg).

Yield : 61%

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 7.50 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_5).

$^{19}\text{F NMR}$ (188 MHz, CDCl_3) δ -111.8 (d, $J = 8.2$ Hz, F_4).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3) δ 152.5 (d, $J = 271.4$ Hz, C_4), 149.7 (d, $J = 11.0$ Hz, C_6), 144.8 (d, $J = 23.6$, C_9), 139.9 (d, $J = 5.0$ Hz, C_8), 138.0 (s, C_7), 102.8 (d, $J = 22.6$ Hz, C_5)

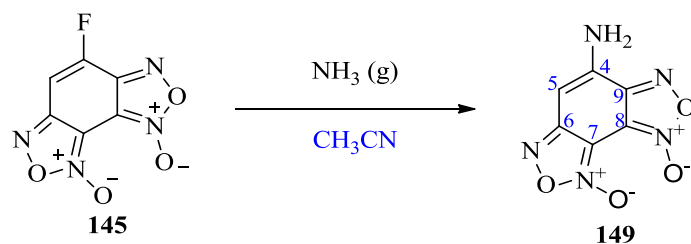


A solution of 4-méthoxybenzodifuroxane (40 mg, 0.18 mmol) in toluene was stirred in a 100 mL round-flask with triethylphosphite (0.5 mL, 16 eq). The mixture was heating to 160°C during 5 minutes. The crude mixture was neutralised with H_2SO_4 and the 4-méthoxybenzodifurazane was extracted with ethyl acetate and obtain as a yellow oil (15 mg).

Yield : 44%

The spectroscopic data are in agreement with those previously reported¹⁴⁰

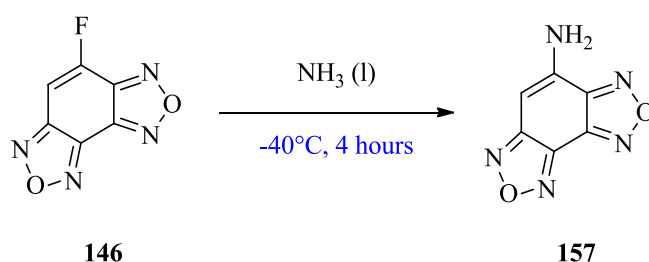
¹⁴⁰ F.S. Levinson, M.I. Evgen'ev, E. A. Ermolaeva, S.I. Efimov, I. F. Falyakhov, T. V. Garipov, R.G. Karimova, *Pharm. Chem. J.*, **2003**, 37, p. 522– 525



A solution of 4-fluorobenzodifuroxane **145** in acetonitrile (5 mL) was introduced in a 10 mL adapted-flask. Ammonia gas was introduced into the solution and stirring during 4 hours. Solvent was evaporated under pressure and the aminobenzodifuroxane was purified by column chromatography on silica gel using mixtures of petroleum ether/ethyl acetate as eluent. The 4-aminoobenzodifuroxane was obtain as a white-pink solid. (<10%)

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3) δ 6.0 (s, H_5) 6.26 (s, H_5')

HR mass spectra for MH^+ : $m/z = 210.0261$ for calc. $m/z = 210.0263$.

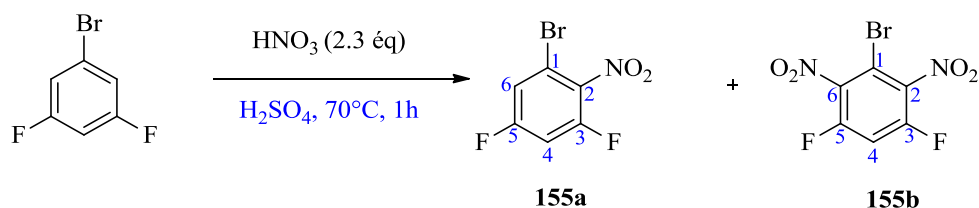


A solution of 4-fluorobenzodifurazane (292.7 mg, 1.63 mmol) in ammonia solution was stirring in a 10 mL adapted-flask at -40°C during 15 hours. After evaporation of ammonia at room temperature, the 4-aminobenzodifurazane was obtain and purified by column chromatography on silica gel using petroleum ether and ethyl acetate in a ratio 1/0 then 6/1. (162,4 mg)

Yield : 56,4 %

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, Acetone- d_6) δ 6.59 (bs, 2H) 6.52 (s, H_5)

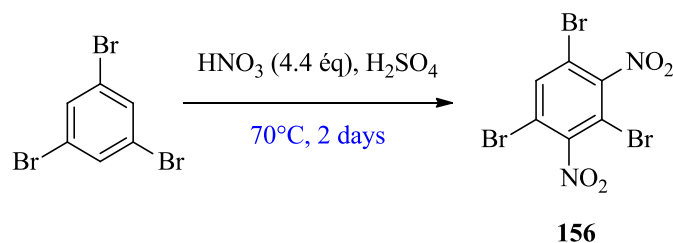
$^{13}\text{C NMR}$ (Acetone- d_6) δ 153.5 (C9), 149.0 (C8), 141.6 (C7), 140.1 (C6), 138.9 (C4), 88.5 (C5)



A solution of 1-bromo-3,5-difluorobenzène (1g g, 5.18 mmol) in sulfuric acid (2 mL) was stirring in a 500 mL round-flask. The mixture was cooled at 0°C and a fuming nitric acid solution (0.5 mL, 2.3 \u00e9q) and sulfuric acid solution (0.5 mL) was carefully and very slowly added. In the end of the addition, the mixture was heated to 70°C during 1 hour. Then water was added and the mixture of **155a** and **155b** precipitated.

¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (dd, $J = 8.4, 2.3$ Hz, 1H, H_{6a}), 7.32 (t, $J = 8.4$ Hz, 1H, H_{4b}), 7.02 (ddd, $J = 9.2, 8.0, 2.6$ Hz, 1H, H_{4a}).

¹⁹F NMR (188 MHz, CDCl₃) δ -102.03 (dd, $J = 16.4, 7.9$ Hz, F_{3a}), -110.34 (d, $J = 8.4$ Hz, F_{3-5b}), -115.39 (td, $J = 9.0, 2.0$ Hz, F_{5a}).

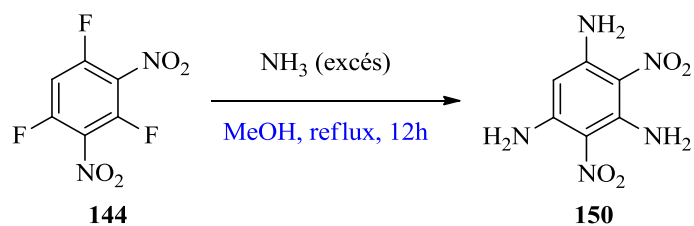


To a solution of 1,3,5-tribromoobenzene (3 g, 9.53 mmol) in sulfuric acid (2 mL) was carefully and slowly added at 0°C a fuming nitric acid solution (1.5 ml, 4.4 \u00e9q) in sulfuric acid (3 mL). At the end of the addition, the mixture was heated to 70°C during 2 days. Then water was added and the 1,3,5-trifluoro-2,4-dinitrobenzene precipitated (3.20 g).

Yield : 83%

The spectroscopic data are in agreement with those previously reported¹⁴¹

¹⁴¹ N. Sharma, R. Gupta, M. Kumar, *J. Fluorine. Chem.*, **1999**, vol 98, #2, 153 – 157



A solution of 1,3,5-trifluoro-2,4-dinitrobenzene (50 mg, 0.225 mmol) in an ammoniac solution on methanol (10 ml) was stirred and the mixture was refluxed during 12 hours. The 1,3,5-triamino-2,4-dinitrobenzene precipitated and was filtrated under pressure and was obtain as a orange-yellow solid (36.6 mg).

Yield : 76%

The spectroscopic data are in agreement with those previously reported¹⁴²

¹⁴² M. C. Davis, T. J. Groshens, *Tetrahedron Lett*, **2012**, vol 53, #32, 4154 – 4155



CHAPITRE II :

Couplage du Tropylium avec des nucléophiles
indoliques vers des molécules à fort transfert de charges

I) BIBLIOGRAPHIE

Comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, les benzofuroxanes sont parmi les électrophiles neutres les plus puissants connus à ce jour. A cet égard, ils réagissent avec une large gamme de nucléophiles neutres pour conduire à des composés issus d'un couplage carbone-carbone. Le but de ce chapitre est d'étendre cette activation électrophile à d'autres électrophiles, non-plus neutres, mais chargés positivement comme le cation tropylium. Avec une valeur de $E = -3,73$, l'ion tropylium possède une électrophilie supérieure à celle des benzofuroxanes. Ce composé possède un système aromatique de 6 électrons π et une charge délocalisée dans un cycle plan à sept carbones, sa grande stabilité laisse présager son utilisation dans des couplages électrophile-nucléophile.

Le caractère très électrophile de ces hétéroaromatiques peut être ainsi utilisé pour déterminer la nucléophilie de nucléophiles faibles. Ainsi, la nucléophilie de nombreux indoles utilisés par le laboratoire a pu être chiffrée donnant naissance à une autre échelle (Figure 204).¹⁴³

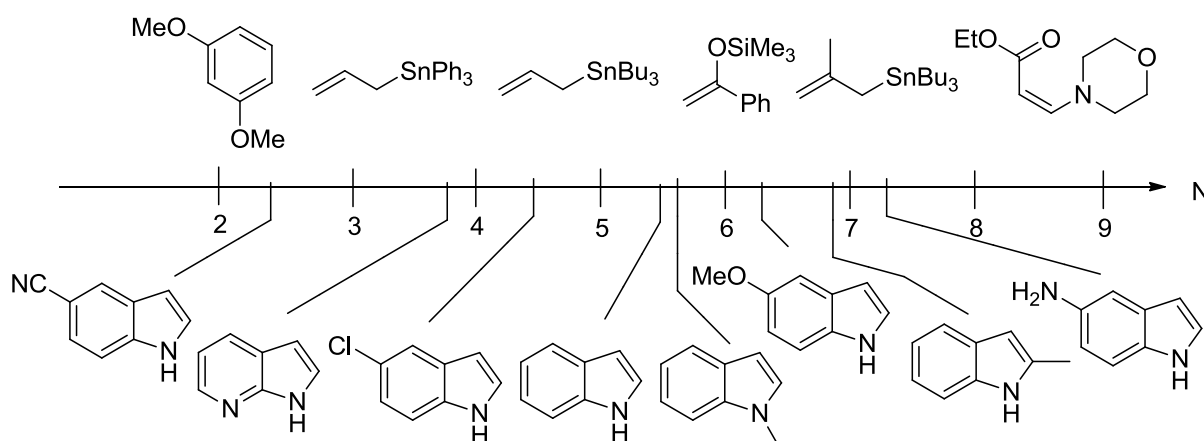


Figure 203. Echelle de nucléophilie des indoles

Des études cinétiques de la réaction entre ces indoles et le 7-chloro-4,6-dinitrobenzofuroxane, benzofuroxane halogéné, ont montré que cette réaction est le résultat d'une S_EAr suivie d'une S_NAr ¹⁴³ (Figure 204) et l'absence d'effet isotopique montre que l'étape lente est la réaction de substitution de l'atome de chlore.

¹⁴³ P. Rodriguez-Dafonte, F. Terrier, S. Lakhdar, S. Kurbatov, R. Goumont. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3305-3315

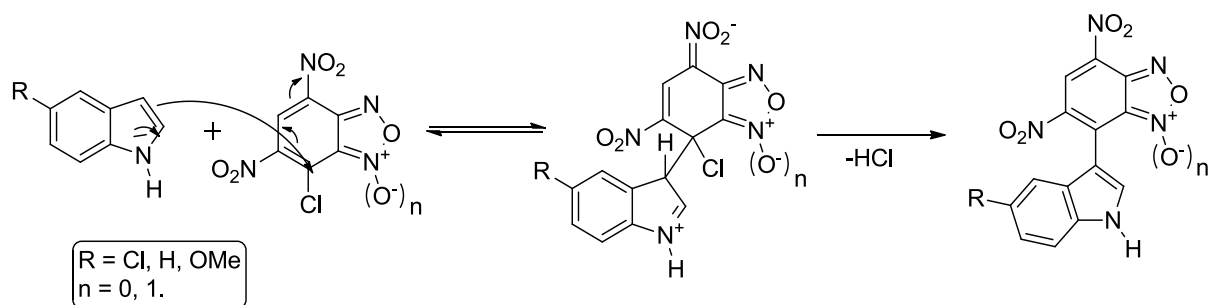


Figure 204. Réaction d'addition nucléophile d'un indole sur un benzofuroxane

Ces deux résultats importants nous ont incité à étudier les couplages entre le tropylium comme électrophile et les indoles en tant que nucléophiles. Peu de travaux sur ce type de couplage mettant en œuvre des réactions entre des nucléophiles neutres et ce cation ont été reportés dans la littérature. En effet, les réactions décrites impliquent l'ion tropylium avec des partenaires nucléophiles chargés négativement comme des alkyles lithiés, développés par Bauld¹⁴⁴ en 1969 (Figure 205).

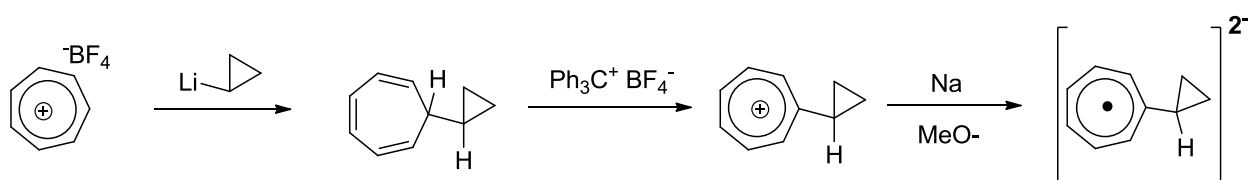


Figure 205. Couplage tropylium avec un lithien.

La formation du tropyliène suivie de son oxydation en adduit tropylium permettait de générer par la suite des radicaux dianion très stables dans un grand domaine de température. Toujours en série lithiée, une étude développée par Ueda, en 2006 couple le tropylium sur un indole halogéné¹⁴⁵ (Figure 206).

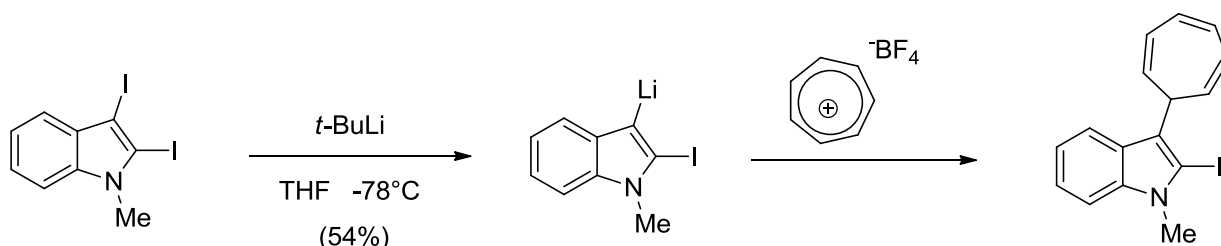


Figure 206. Couplage tropylium-indole lithié sur un indole halogéné

Ces auteurs ont synthétisé ce tropyliène indolique possédant un atome d'iode en position 2, pour effectuer un couplage de Stille afin de conduire à un composé permettant, après

¹⁴⁴ N. L. Bauld, J. D. McDermed, C. E. Hudson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91*, 6666-6676

¹⁴⁵ I. Ueda, M. Nishiura, T. Takahashi, K. Eda, M. Hashimoto, K. Yamamura, *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47*, 8535-8537

oxydation du tropyliène en tropylium, d'effectuer une cyclisation intramoléculaire conduisant à un dérivé de type azulène (Figure 207).¹⁴⁵

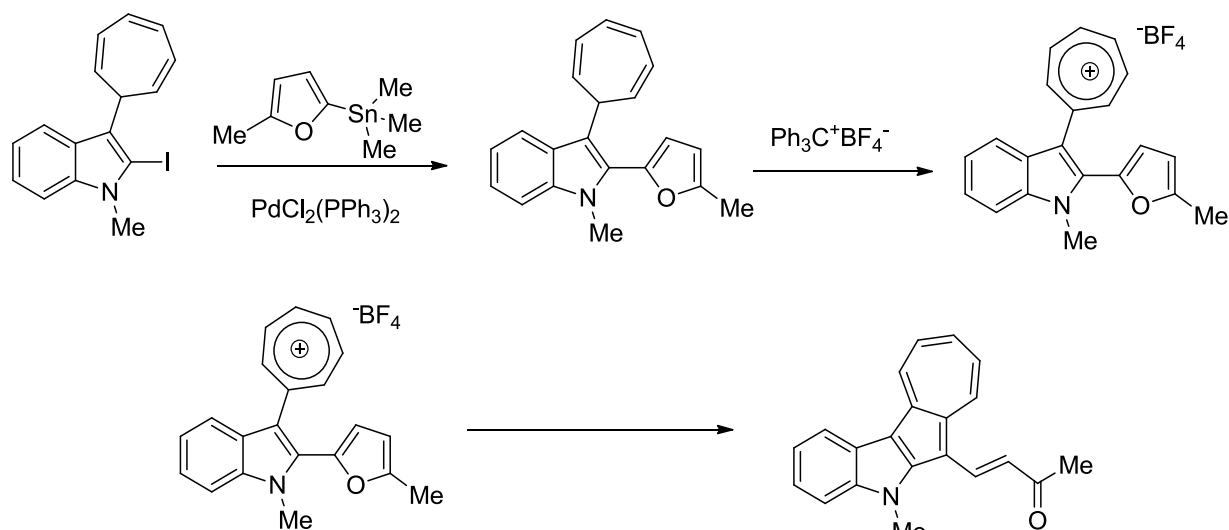


Figure 207. Couplage de Stille suivi d'une cyclisation intramoléculaire

Cependant, avec une valeur de E aussi importante, l'ion tropylium est capable de réagir également avec des nucléophiles neutres. Par exemple, Rudler en 2004 utilise des (triméthylsilyl)cétènes pour préparer des homologues xantholides (Figure 208).¹⁴⁶

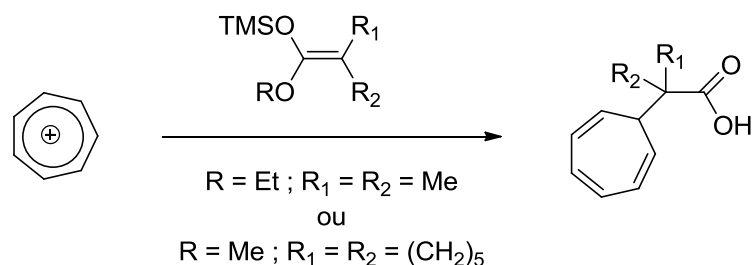


Figure 208. Couplage du tropylium avec des éthers silylés

La synthèse d'un nouveau type d'hétéroazulène substitué par l'ion tropylium a été reportée en 2003 par Nitta tandis qu'il décrit aussi la synthèse ainsi que les propriétés de nombreux ions tropylium substitués dérivants d'arènes et de thiophènes comme **162** et **163** (Figure 209).¹⁴⁷

¹⁴⁶ H. Rudler, C. Alvarez, A. Parlier, E. Perez, B. Denise, Y. Xu, *Tetrahedron Lett.*, **2004**, 45, 2409-2411.

¹⁴⁷ S. Naya, T. Sakakibara, M. Nitta, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* **2001**, 1032-1037.

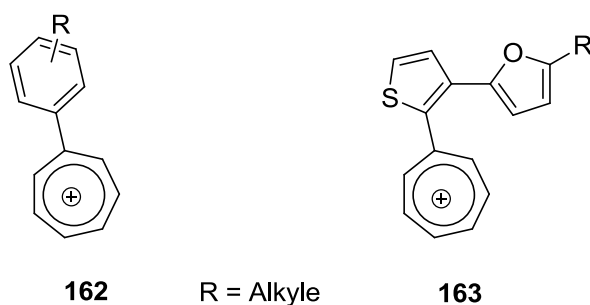


Figure 209. Tropyliums substitués par des arènes et des thiophènes.

Beaucoup plus récemment, Nielsen et son équipe, ont développé la synthèse de donneur-accepteur de type dihydroazulène substitué (Figure 210).¹⁴⁸

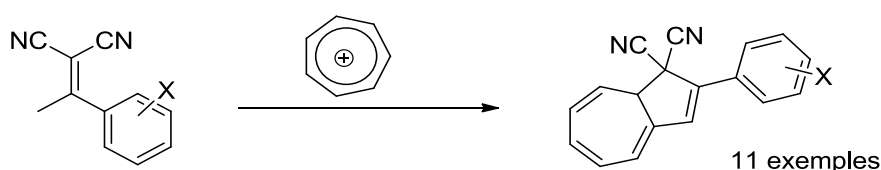


Figure 210. Formation de dihydroazulènes substitués

De nombreuses molécules d'origine naturelle comportent l'ion tropylium dans leurs structures, il se retrouve ainsi dans de nombreux analogues complexes dont voici quelques exemples (Figure 211) tirés de travaux de Shin-ichi Naya en 2003.¹⁴⁹

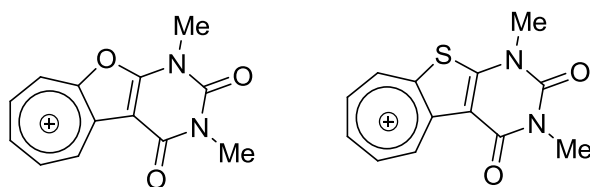


Figure 211. Polycycles avec l'ion tropylium

Plus intéressant encore, on retrouve aussi le squelette de l'indole avec celui du tropyliidène dans des analogues de molécules naturelles issus de l'*hapalosiphon delicatulus* par exemple, étudiés par Udo Huber en 1998¹⁵⁰ (Figure 212).

¹⁴⁸ S. L. Broman, M. Jevric, A. D. Bond, M. B. Nielsen, *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 41–64

¹⁴⁹ S. Naya, H. Miyama, K. Yasu, T. Takayasu, M. Nitta, *Tetrahedron*, **2003**, *59*, 4929-4938.

¹⁵⁰ U. Huber, Richard E. Moore, Gregory M. L. Patterson, *J. Nat. Prod.*, **1998**, *61*, 1304-1306.

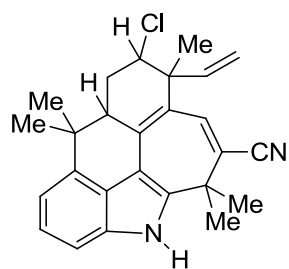


Figure 212. Ambiguine G nitrile

Enfin, il est également possible, après couplage du tropylium avec certains substrats, d'observer une cyclisation intramoléculaire comme l'a montré Kimiaki Yamamura en 2002¹⁵¹ dans le cas d'un furane substitué (Figure 213).

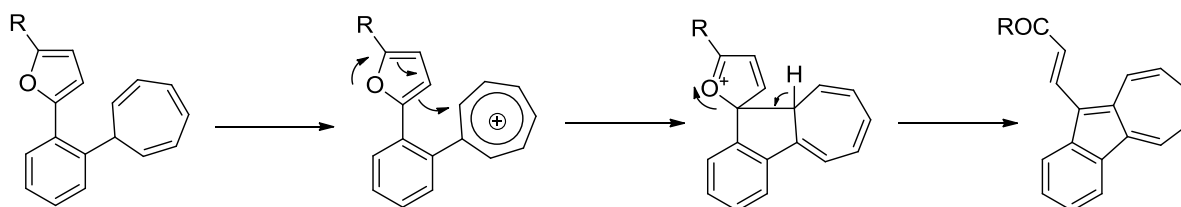


Figure 213. Cyclisation intramoléculaire

Ces cyclisations intramoléculaires sont par exemple utilisées dans des publications récentes comme celle de Tomilov en 2013 dans la formation de structures cages originales¹⁵² dont un exemple est représenté ci-dessous (Figure 214).

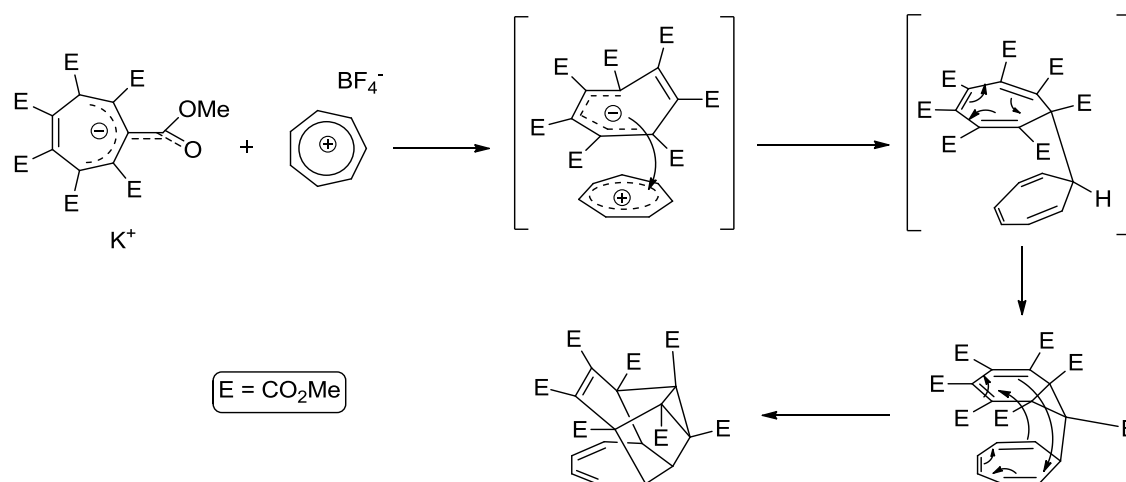


Figure 214. Structure Cage à partir de noyaux tropylium

¹⁵¹ K. Yamamura, N. Kusuhara, A. Kondou, M. Hashimoto, *Tetrahedron*, **2002**, 58, 7653-7661.

¹⁵² Y. V. Tomilov, D. N. Platonov, E. V. Shulishov, G. P. Okonnishnikova, *Tetrahedron*, **2013**, 69, 6855-6860.

Dans un premier temps, la réaction de couplage entre le tropylium et le N-méthylindole nous permettra de mettre au point les conditions expérimentales qui conduiront vers la formation d'un adduit carboné. Nous présenterons les signaux caractéristiques en RMN du proton de la présence d'un tropyliidène sur la position réactive de l'indole.

Ensuite, nous étudierons l'influence des substituants en position 5 de l'indole sur la formation des tropyliidènes. Nous verrons qu'il est possible, en fonction de la position des substituants sur l'indole d'influencer la régiosélectivité de la réaction de couplage. La formation d'adduits carbonés montrera qu'il est possible d'obtenir un adduit azoté ou même un diadduit.

Dans un second temps, les différents tropyliidènes obtenus seront oxydés afin d'atteindre des composés de type tropyliums fonctionnalisés, réaromatisés, présentant une forte coloration. Une réaction One-pot sera également développée réunissant les deux étapes (couplage + oxydation) permettant d'augmenter le rendement global de façon significative.

La mise en œuvre du couplage du tropylium avec des nucléophiles indoliques permettra donc d'une part d'étudier la réactivité d'un électrophile puissant vis-à-vis d'un nucléophile faible ainsi que la régiosélectivité de cette réaction. D'autre part, la réaction pourra être étendue à des composés aromatiques comme le triméthoxybenzène ou l'acide N,N-diméthylamino-cinnamique, permettant d'accéder à des polycycles plus complexes et toujours très conjugués.

II) REACTION DE COUPLAGE INDOLE-TROPYLIUM

1) Régiosélectivité

Lors de l'addition du tropylium sur l'indole non-substitué, la réaction peut s'effectuer en position 1 de l'indole par attaque nucléophile directe de l'azote conduisant vers un adduit azoté, ou en position 3 dû au caractère énaminique de la double liaison C2=C3 pour former un adduit carboné (Figure 215). C'est sur ces positions que le caractère nucléophile est le plus important. Aucune réactivité nucléophile n'a jamais été observée en position 2 par exemple. On pourra noter également, la possibilité de formation de diadduit avec deux équivalents de tropylium par rapport à l'indole.

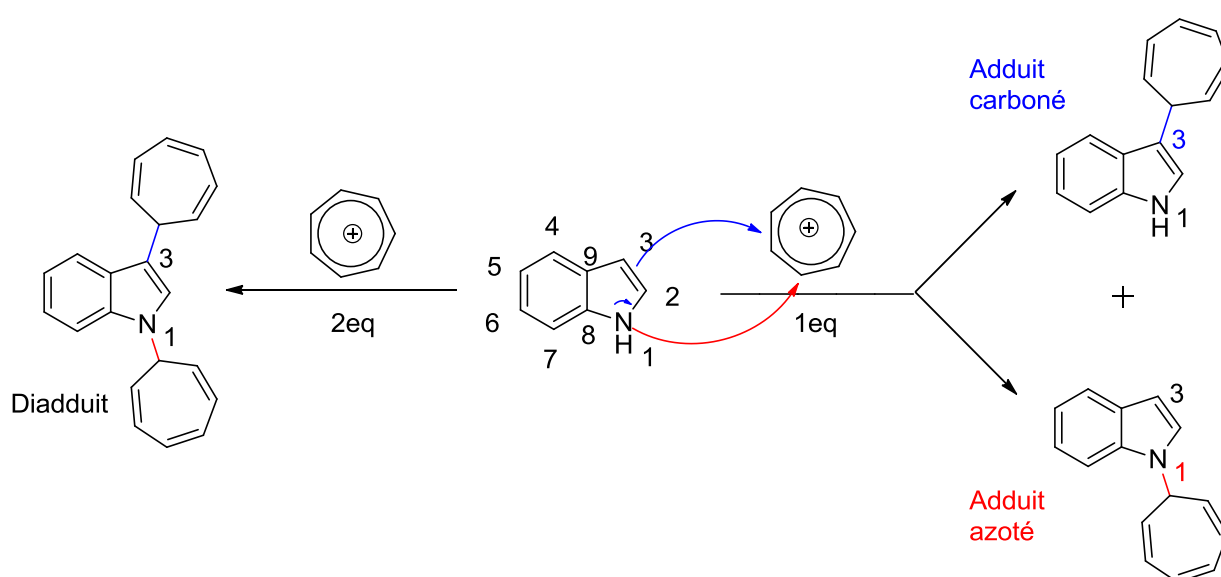


Figure 215. Sites réactifs de l'indole

Pour plus de simplicité, l'étude ne sera axée que sur un couplage avec l'ion tropylium non substitué, car la présence d'un groupement supplémentaire augmentera le nombre de régioisomères possibles. Ce sera donc uniquement l'indole qui subira les modifications structurales.

2) Optimisation des conditions opératoire sur le N-méthylindole

Pour pouvoir se concentrer sur l'optimisation des conditions expérimentales du couplage indole-tropylium, nous avons choisi le N-méthylindole qui permettra de limiter le couplage uniquement à la formation de l'adduit carboné en position 3 selon le mécanisme suivant :

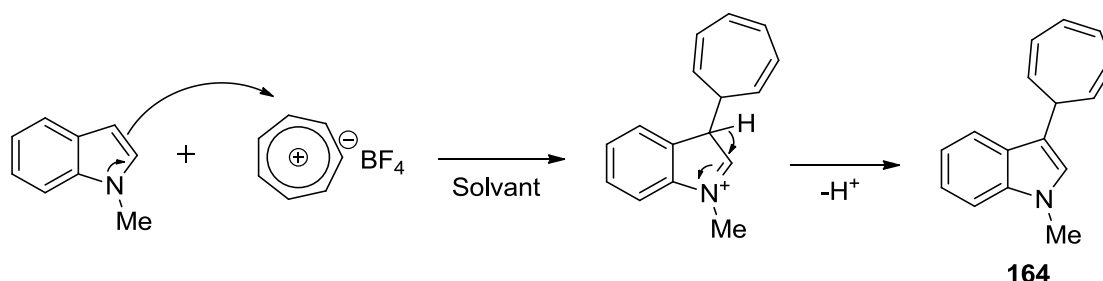


Figure 216. Réaction de couplage du N-méthylindole avec le Tropylium

Pour la formation du tropylidène **164**, nous avons déterminé que la présence d'une base est tout d'abord nécessaire, le tropylium et le N-méthylindole ne réagissant pas d'eux-mêmes.

Choix de la base :

Nous nous sommes tout d'abord appuyés sur les travaux de Nitta¹⁴⁷ en 2001 décrits en introduction (Figure 211), pour son couplage entre un azulène et le cation tropylium. Pour cela, le tropylium tétrafluoroborate, est utilisé dans l'acétonitrile en présence de triéthylamine.

Les premiers essais avec la triéthylamine conduisant à une conversion non totale et surtout vers un produit brut assez sale, nous avons alors opté pour un changement de base.

Dans un second temps, la lutidine, peu nucléophile et aromatique, a été testée lors du couplage tout d'abord avec un équivalent par rapport à l'indole. Le composé **164** est obtenu avec une pureté satisfaisante mais avec un rendement ne dépassant pas 60 %. Nous avons alors décidé d'ajouter un excès de lutidine, afin d'essayer d'augmenter le rendement. Ce sont finalement les conditions expérimentales utilisant 1.4 équivalents de lutidine par rapport à l'indole qui ont conduit au tropylidène **164** quantitativement.

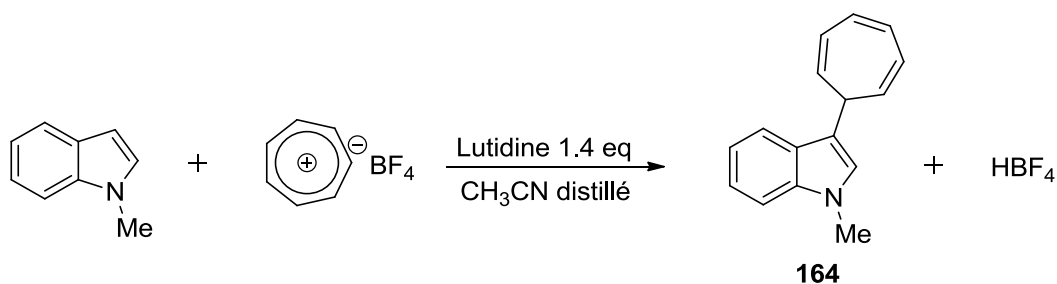


Figure 217. Conditions opératoires optimisées

Les conditions finales (Figure 217) sont alors restées inchangées et sont celles que l'on a utilisé pour étendre la réaction à d'autres indoles N-méthylés. Les composés obtenus ne sont purifiés que si nécessaire car les chromatographies sur colonne de silice peuvent entraîner la décomposition des tropyliidènes faisant parfois chuter le rendement. Par exemple, dans le cas de l'adduit obtenu dans le cas du 5-nitroindole-3-tropyliidène, on observe une chute du rendement de 30%. L'analyse du spectre de RMN ^1H des tropyliidènes est très caractéristique pour ce genre de composés (Figure 218). Tout d'abord, le tropylium est un composé possédant 7 atomes d'hydrogènes équivalents, le spectre RMN du tropylium dans l'acétonitrile se caractérise par un seul singulet caractéristique à 9.25 ppm. Lors du couplage, nous voyons clairement disparaître ce signal au profit de trois signaux des protons du tropyliidène respectivement à 6.8, 6.4, et 5.6 ppm, caractéristiques de protons non plus aromatiques mais bien éthyléniques (Figure 218).

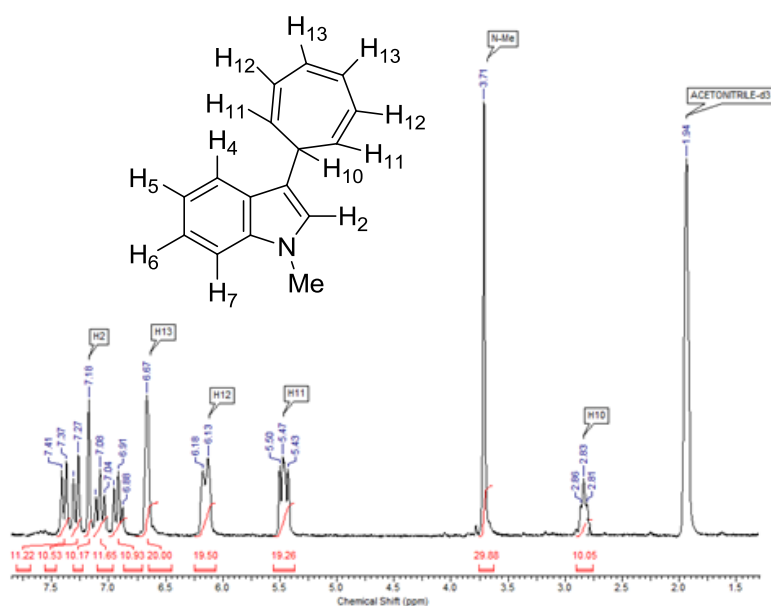


Figure 218. Spectre RMN- ^1H de tropyliidène **164** dans CD_3CN

De plus, le proton en position 3 de l'indole disparaît également, confirmant une réaction sur cette position. Enfin, le signal le plus caractéristique des tropyliidènes couplés est le proton H₁₀ au pied du tropyliidène sous la forme d'un triplet large vers 3 ppm. Les signaux des protons du tropyliidène sont ensuite aisément attribués à partir d'une expérience COSY. Les conditions expérimentales du couplage du tropylium avec les indoles ainsi choisies et optimisées, nous avons cherché à appliquer celles-ci à d'autres indoles substitués.

3) N-méthylation des indoles

Pour pouvoir nous consacrer à des couplages uniquement en position 3 vers des adduits carbonés, nous devons protéger la position azotée. Pour cela, nous avons choisi de méthyler cette position (Figure 219) suivant les conditions expérimentales suivantes¹⁵³ :

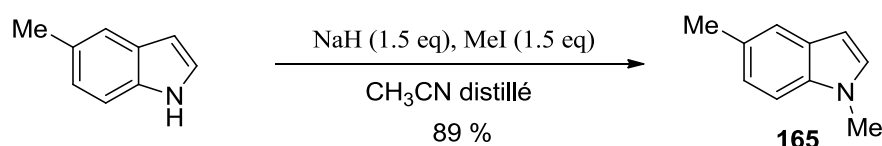


Figure 219. N-méthylation des indoles

La réaction de N-méthylation présentée ci-dessus a pu être appliquée à des indoles possédant des groupements divers (Figure 220). Voici les rendements obtenus pour chacun d'entre eux.

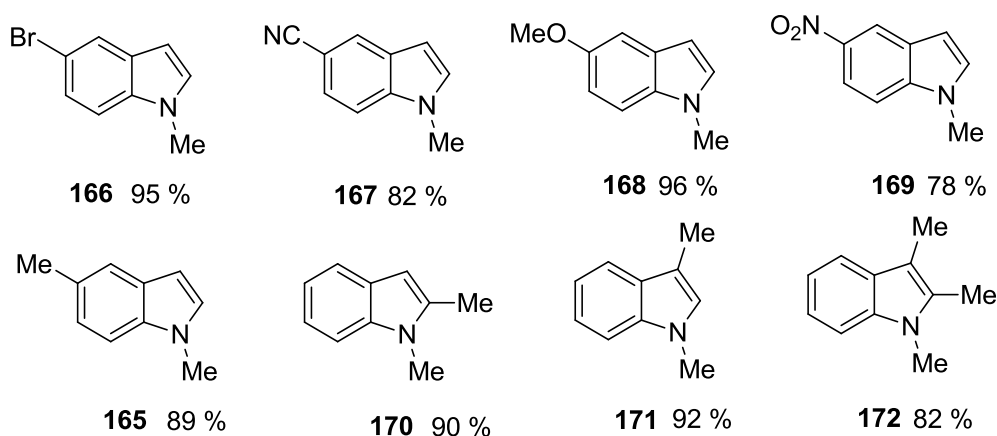


Figure 220. Divers indoles N-méthylés

¹⁵³ H. F. T. Klare, M. Oestreich, J.-i. Ito, H. Nishiyama, Y. Ohki, K. Tatsumi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 3312-3315

Les indoles N-méthylés peuvent ensuite être engagés dans la réaction de couplage, afin de former une famille de tropyliidènes comportant des substituants variés sur le motif indolique.

4) Adduits carbonés : cas des indoles substitués en position 5

Les indoles de départ décrits précédemment nous permettent d'étudier l'influence des différents effets électroniques des substituants sur le couplage avec le tropylium. Or, que le groupement soit donneur comme un méthoxy, ou attracteur comme un nitro, le couplage a bien lieu et les tropyliidènes ont tous pu être isolés avec des rendements de 40 à 99% (Figure 221).

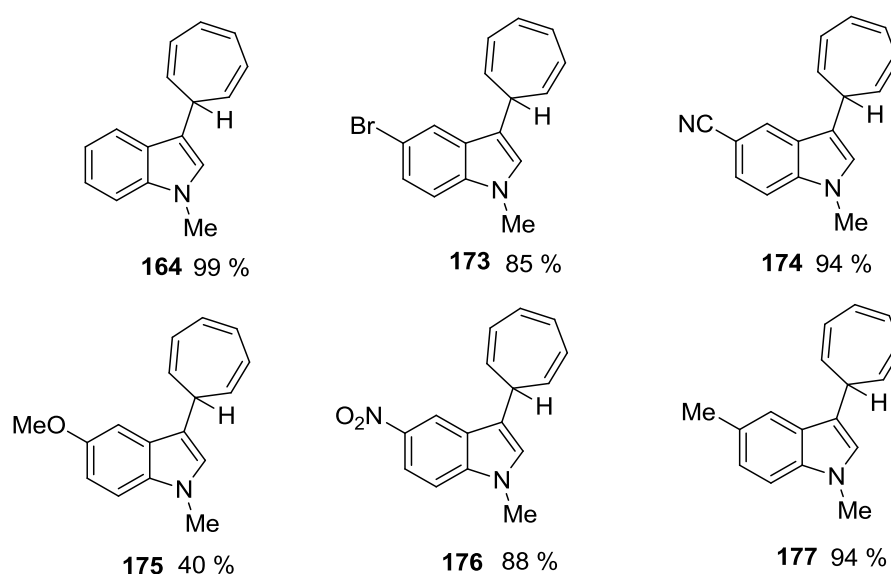


Figure 221. Adduits carbonés en position 3 des indoles

Nous observons que dans l'ensemble les rendements sont bons et permettent dans tous les cas d'isoler un adduit carboné sur la position 3. le tableau 19 décrit les déplacements chimiques en RMN ^1H en fonction des substituants.

| COMPOSE | H2 | H13 | H12 | H11 | N-Me | H10 |
|-------------------------------|------|------|-----------|------|------|------|
| 164 (5-H) | 7.15 | 7.01 | 6.45-6.58 | 5.86 | 3.87 | 3.05 |
| 173 (5-Br) | 7.04 | 6.81 | 6.29-6.36 | 5.59 | 3.77 | 3.00 |
| 174 (5-CN) | 7.16 | 6.80 | 6.30-6.34 | 5.55 | 3.83 | 3.03 |
| 175 (5-OMe) | 7.01 | 6.79 | 6.26-6.33 | 5.62 | 3.77 | 2.99 |
| 176 (5-NO₂) | 7.18 | 6.80 | 6.22-6.40 | 5.54 | 3.88 | 3.08 |
| 177 (5-Me) | 7.02 | 6.85 | 6.32-6.38 | 5.70 | 3.79 | 3.07 |

Tableau 19 : Déplacement chimiques des protons des tropyliidènes dans CDCl₃

On observe dans le tableau ci-dessus que la diversité du groupement en position 5 de l'indole n'influence que très faiblement (en moyenne 0.1 ppm maximum) le déplacement chimique des protons du tropyliidène ainsi que celui du proton en position 2 ou encore celui du méthyle sur l'azote. C'est un atout majeur lors de la caractérisation de nos composés nous permettant d'observer directement la formation ou non d'un produit de couplage.

Dans la suite de nos travaux, nous avons décidé de voir si la position et le nombre de substituants sur le cycle à 5 de l'indole influence la régiosélectivité du couplage et le rendement du produit isolé.

5) Adduits carbonés : Cas des indoles substitués en position 2 et 3

La réaction de couplage met en jeu le tropylium, potentiellement encombrant. La réaction précédente fonctionnera-t-elle sur un indole substitué en position 2 par un groupement méthyle ? En effet, il était intéressant de voir si le 1,2-diméthylindole réagissait de la même manière que les précédents indoles (Figure 222).

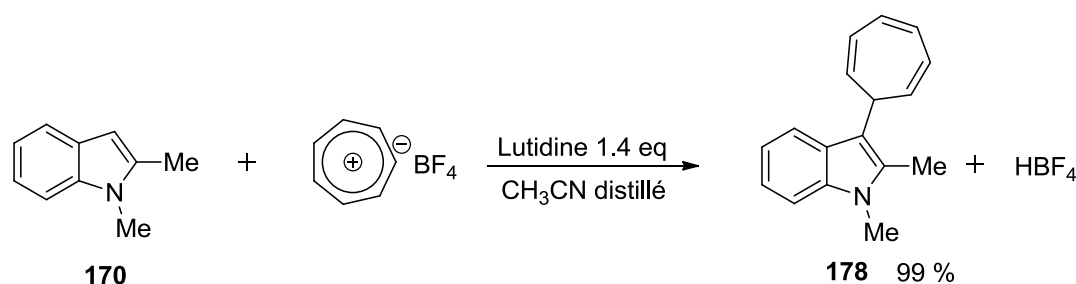


Figure 222. Formation du tropyliidène du 1,2-diméthylindole

La réaction entre le 1,2-diméthylindole et le tropylium conduit à l'isolement d'un composé avec un rendement quantitatif. Les spectres de RMN ^1H confirment que le produit **178** est un tropyliidène et mettent en évidence la présence de deux singulets caractéristiques des deux groupements méthyle à 2,4 et 3,9 ppm.

Est-il possible de favoriser la position 2 ou même de basculer la réactivité sur le cycle à 6 en modifiant la substitution du cycle à 5 ? Ainsi, nous avons bloqué non seulement la position 1 mais également la position 3. C'est pourquoi nous avons étudié le cas du couplage avec le 1,3-diméthylindole (Figure 223).

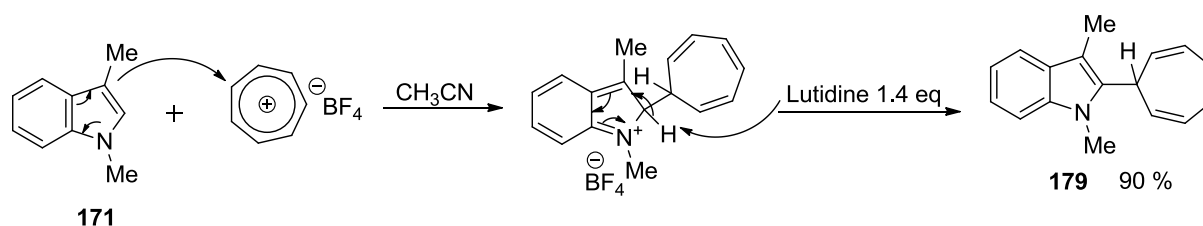


Figure 223. Formation du tropyliidène du 1,3-diméthylindole

L'utilisation des conditions expérimentales permet d'isoler un composé avec un rendement de 90%. Bien que les deux positions 1 et 3 les plus réactives soient bloquées, la réaction de couplage a bien eu lieu. Elle a été observée par la disparition des signaux du tropylium et l'apparition des 3 signaux caractéristiques du tropyliidène ainsi que celle du proton H10 vers 3,3 ppm. En parallèle, on note la disparition du signal du proton H2 de l'indole. Ce résultat est d'autant plus intéressant que le couplage du DNBF sur ce même indole n'a jamais permis de d'isoler un adduit résultant de l'addition de DNBF en position 2 de l'indole (Figure 224).

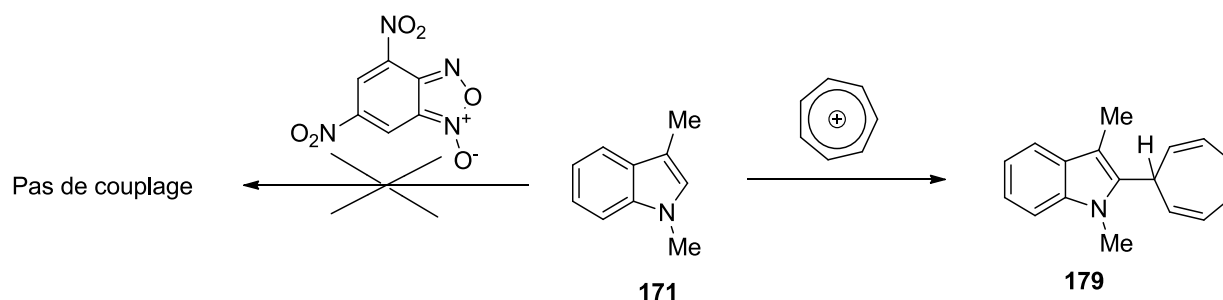


Figure 224. Réactivité du tropylium et du DNBF vis-à-vis du 1,3-diméthylindole

Cette différence de réactivité peut s'expliquer par le fait que le tropylium est bien plus électrophile que le DNBF permettant ainsi d'exalter la position 2 de l'indole (Figure 225).

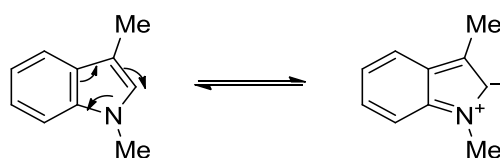


Figure 225. Forme mésomère du 1,3-diméthylindole

Cette étude a prouvé que d'autres sites de l'indole pouvaient être réactifs, nous avons alors voulu savoir s'il était possible de basculer cette fois-ci la réactivité sur le cycle aromatique de l'indole utilisant un indole trisubstitué, le 1,2,3-triméthylindole, où toutes les positions protonnées sont occupées par des groupements méthyle (Figure 226).

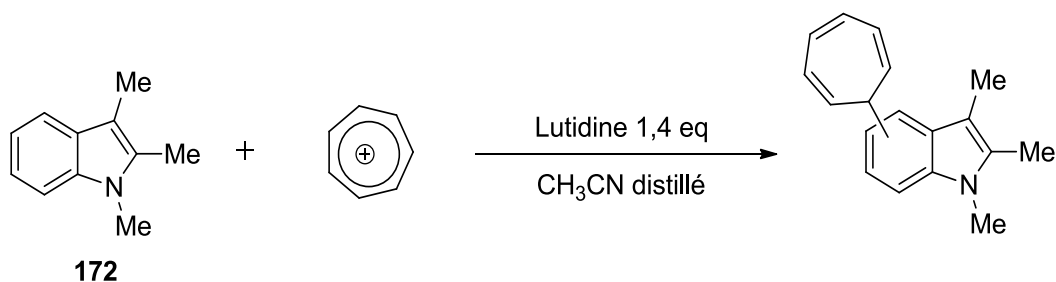


Figure 226. Couplage du tropylium avec le 1,2,3-triméthylindole

Tout d'abord, l'étude RMN ^1H du produit obtenu montre les signaux d'un tropyliidène, montrant ainsi la formation d'un adduit de couplage. Il est obtenu avec un rendement de 80% sous la forme d'une huile brune.

Ensuite les spectres révèlent des signaux des quatre protons du cycle aromatique de l'indole indiquant que le couplage ne s'est donc pas effectué sur celui-ci. Ensuite, on note la disparition d'un des signaux des groupements méthyle, qui laisse supposer que la réaction a eu lieu sur l'un d'eux. Cette hypothèse est vérifiée par la présence d'un doublet vers 3,2 ppm intégrant pour 2 protons. Les spectres de RMN ^{13}C indiquent aussi clairement la présence d'un carbone de type méthylène. Une analyse COSY nous a finalement permis grâce à la présence d'une tache de corrélation entre le CH_2 et un proton du tropyliidène de déterminer que le tropyliidène est attaché au CH_2 et une autre corrélation avec le CH_3 en position 1 de déterminer la régiosélectivité de la réaction. Le groupement méthyle qui a réagi est celui en position 2 de l'indole conduisant au tropyliidène **180** avec un rendement de 80% selon le mécanisme décrit en figure 227. La réactivité du groupement CH_3 en position 2 est due à l'acidité plus importante des protons de celui-ci par rapport à ceux du groupement méthyle en position 3, position enrichie par l'atome d'azote.

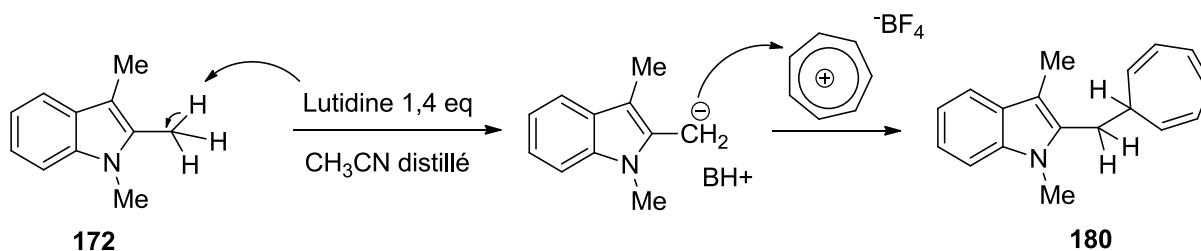


Figure 227. Mécanisme de formation de **180**.

Cette réactivité des indoles 2-méthylés a déjà été observée dans la littérature¹⁵⁴ et la réactivité du groupement CH₃ en position 2 peut être utilisée pour fonctionnaliser cette position des indoles (Figure 228).

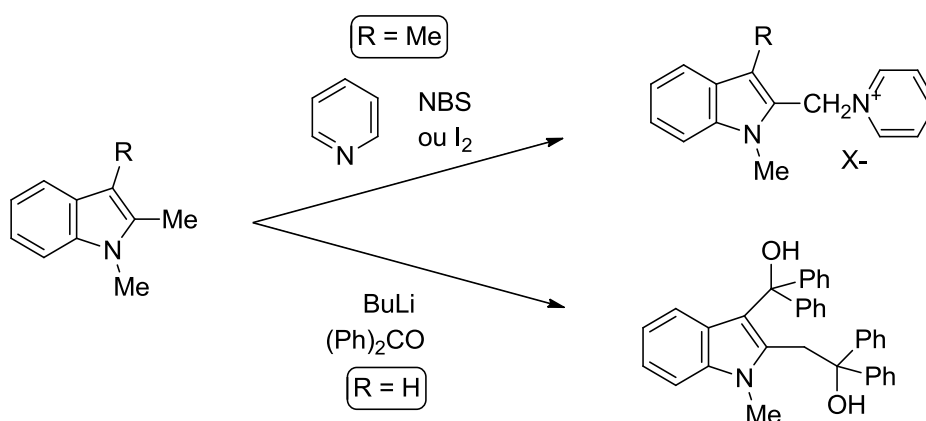


Figure 228. Réactions sur les indoles méthylés en position 2.

En conclusion de cette partie première partie décrivant la synthèse d'adduits carbonés, on a pu voir que la régiosélectivité pouvait être contrôlée et orientée sur le cycle de l'indole, en position 2 et 3 en utilisant des groupements méthyle. Par contre, il est important de noter que la réactivité n'a pas pu être basculée sur la partie carbocyclique. Ce résultat était à prévoir, car il est difficile de rompre l'aromaticité du cycle à 6 afin d'effectuer un couplage sur ces positions de l'indole.

6) Adduits azoté : Cas du 3-méthylindole

Afin de pouvoir cette-fois-ci s'intéresser à la formation d'adduits azotés, nous avons alors choisi de bloquer la position 3 par un groupement méthyle tout en laissant la position 1 libre.

¹⁵⁴ a) J. Szmuszkovicz, *J. Org. Chem.*, **1962**, 27, 515-517 ; b) E. Lippmann, K. Richter, M. Muehlstaedt, *Z. Chem.*, **1965**, 5, 186

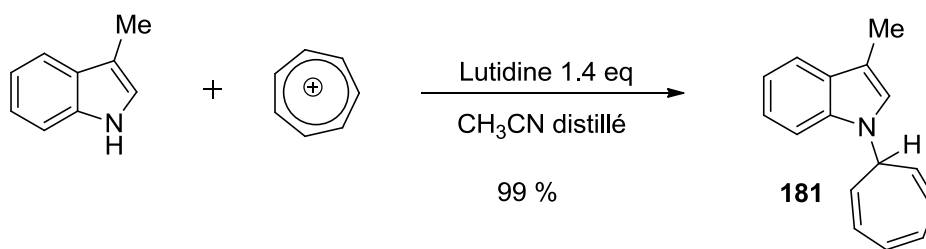


Figure 229. Couplage du 3-méthylindole au tropylium

Toujours en conservant les mêmes conditions opératoires, nous obtenons l'adduit azoté **181** qui a pu être caractérisé après purification sur colonne de silice. Le spectre de RMN ^1H est représenté en figure 230.

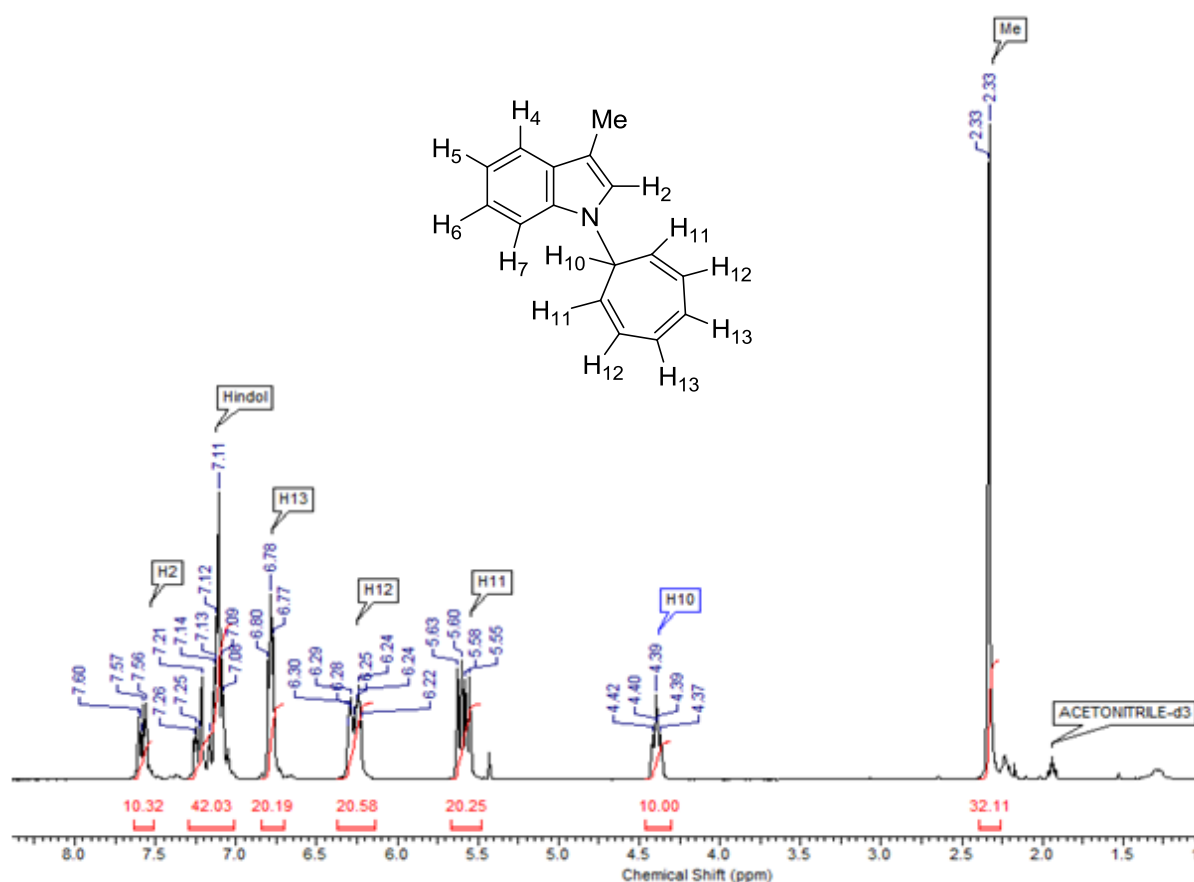


Figure 230. Spectre RMN ^1H du tropyliidène **181** dans l'acétonitrile

On observe une fois de plus l'apparition des trois signaux des protons du tropyliidène H11-H12-H13 respectivement à 6.8, 6.3 et 5.6 ppm caractéristiques d'un tropyliidène greffé. On notera également le proton H10 qui résonne cette fois-ci vers 4.4 ppm au lieu de 3 ppm, dû à la proximité de l'atome d'azote, preuve supplémentaire que l'adduit **181** obtenu n'est plus carboné mais azoté. Enfin, la disparition du proton en position 1 de l'indole confirme la

réaction de couplage. Il est important de noter la fragilité de la liaison azote-tropylidène, par rapport à l'adduit carboné, les adduits azotés sont beaucoup moins stables. C'est pour cette raison que nous n'avons pas préparé d'autres adduits azotés.

7) Formation d'un Diadduit

Finalement, pour observer l'étendue de la réactivité de ces indoles avec le tropylium, il reste à étudier la possibilité de former un diadduit, et pour cela nous avons utilisé l'indole non-substitué où aucune des positions n'est bloquée (Figure 231).

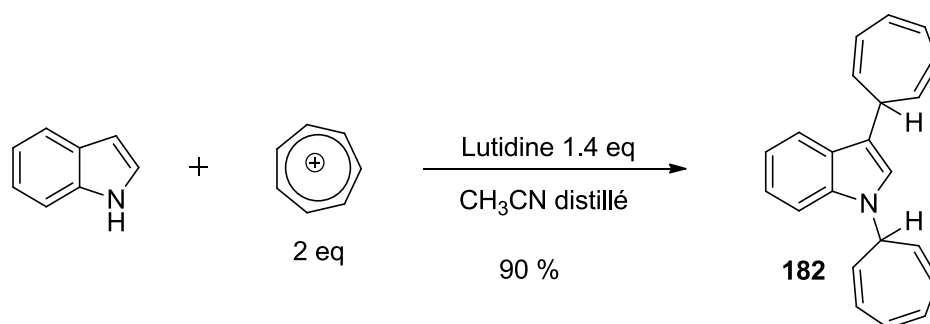


Figure 231. Réaction de l'indole avec le tropylium

Nous avons tout d'abord essayé de mettre l'indole en présence d'un seul équivalent de tropylium tétrafluoroborate, un mélange d'adduit carboné et azoté est observé. On notera d'ailleurs que l'adduit carboné est très majoritaire (10 pour 1) montrant que celui-ci est le produit thermodynamiquement le plus stable.

Avec deux équivalents de tropylium, le diadduit **182** est isolé avec un rendement de 90% sous la forme d'une huile brune. Le spectre de RMN ¹H est présenté en figure 232.

On observe l'apparition des trois signaux intégrant chacun pour 4 protons à respectivement 6.8, 6.3 et 5.6 ppm caractéristiques des deux motifs tropyliidènes monosubstitués greffés sur l'indole. On note la présence à la fois du proton H10 vers 3 ppm du tropyliidène en position 3 et du proton H14 vers 4.5 ppm du tropyliidène additionné en position 1. De plus, on note cette fois-ci la disparition du proton H1 mais également le proton H3 confirmant la présence d'un diadduit et non d'un mélange de mono-adduits.

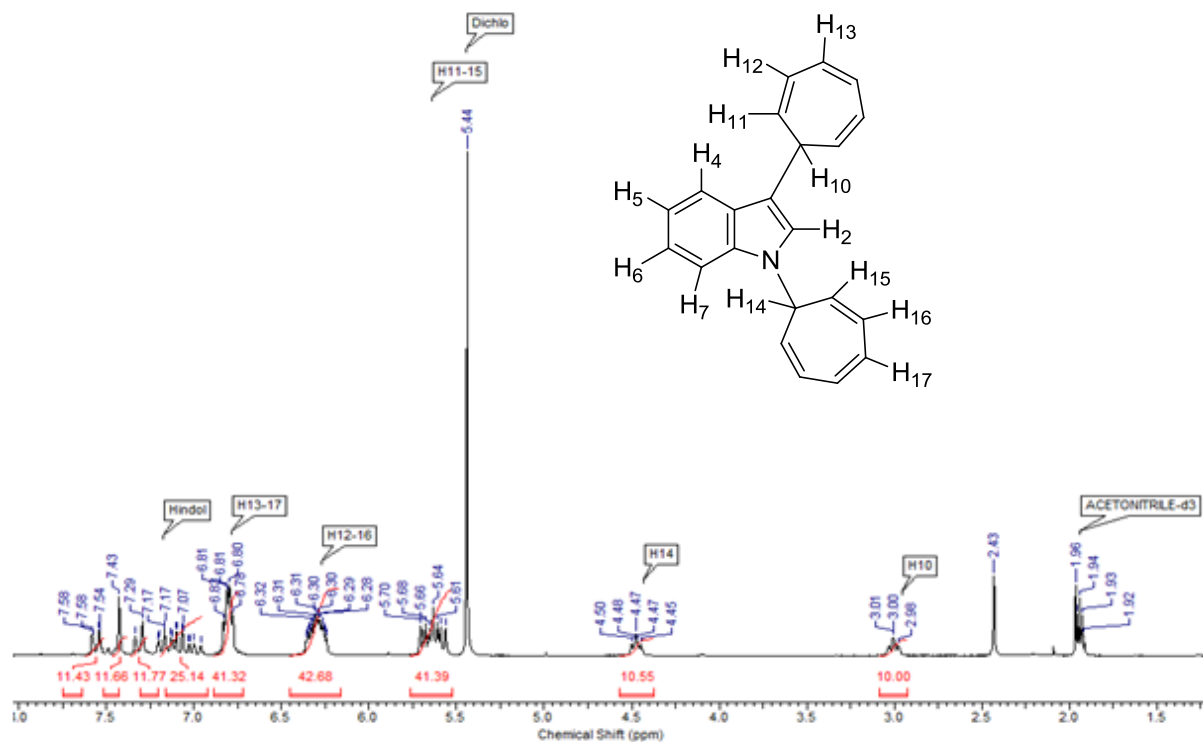


Figure 232. Spectre RMN ^1H du diadduit **182** dans l'acétonitrile

Maintenant que nous avons étudié la régiosélectivité de la réaction de couplage indole-tropylium, et que nous avons pu obtenir des tropyliènes carbonés et azotés, il reste à développer la seconde étape de réaromatisation du tropyliène en tropylium afin d'obtenir les composés tropylium-indole finaux.

III) OXYDATION DES TROPYLIDENES EN TROPYLIUMS

1) Bibliographie

L'oxydation de composés contenant le noyau tropylium est déjà connu dans la littérature, tout d'abord par une réaction mettant en jeu le cation tritylium (triphénylcarbenium) dont voici un exemple (Figure 233) tiré des travaux de Domenick J. Bertelli en 1964.¹⁵⁵

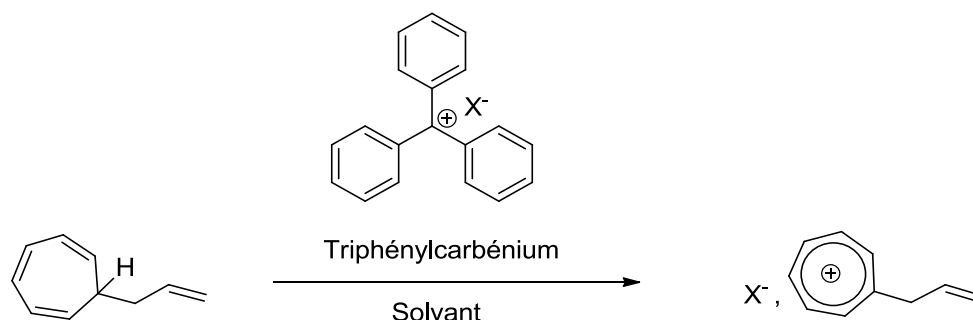


Figure 233. Oxydation avec le cation triphénylcarbenium

Il existe également d'autres agents de réaromatisation, comme décrit plus récemment par Shin-Ichi Naya et Makoto Nitta en 2005 avec l'utilisation de la dichlorodicyanoquinone (DDQ).¹⁵⁶

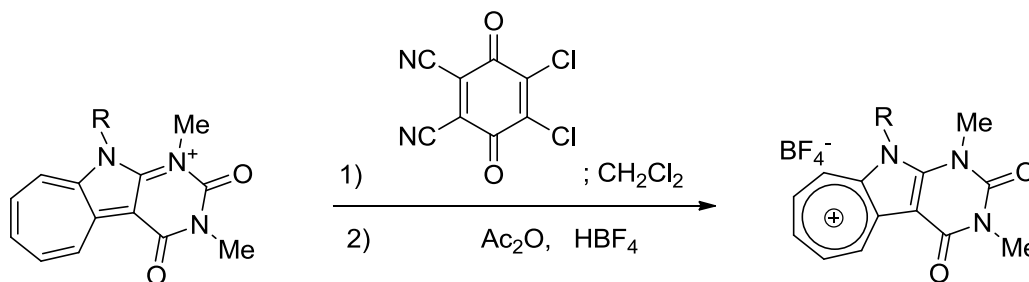


Figure 234. Oxydation au DDQ

Après une addition dans le dichlorométhane de la dichlorodicyanoquinone (DDQ) solide, un échange d'anion a lieu dans l'anhydride acétique pour obtenir le composé oxydé avec BF₄⁻ en contre-anion.

¹⁵⁵ Domenick J. Bertelli, C. Golino, D. L. Dreyer, *J. Am. Chem. Soc.*, **1964**, *86*, 3329-3334

¹⁵⁶ S. Naya, Y. Yamaguchi, M. Nitta, *Tetrahedron*, **2005**, *61*, 7384-7391

2) Oxydation du N-méthylindole-3-tropylidène

Nous avons donc tout d'abord testé le cation tritylium comme réactif sur le N-méthylindole-3-tropylidène **164**. Le produit oxydé a été observé, mais la présence d'une quantité de tropylium non-substitué non-négligeable dans le milieu nous a montré qu'il pouvait y avoir un échange tropylidène-triphénylcarbénium comme réaction secondaire (Figure 235).

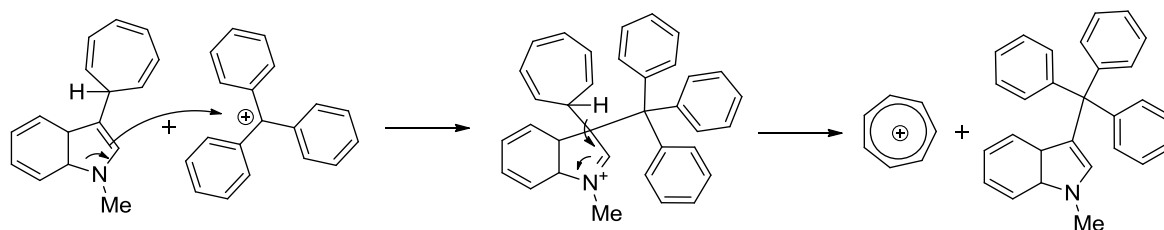


Figure 235. Echange triphénylcarbénium-tropylium

En effet, le triphénylcarbénium étant un électrophile plus puissant¹⁵⁷ ($E = +0.51$) que le tropylium ($E = -3.73$), un échange peut être observé. La réaction d'oxydation et celle d'échange seront en compétition rendant l'oxydation plus difficile. Ce phénomène a déjà été observé par notre équipe²⁵ dans le cas de l'utilisation du tropylium pour oxyder un adduit du DNBF (Figure 236).

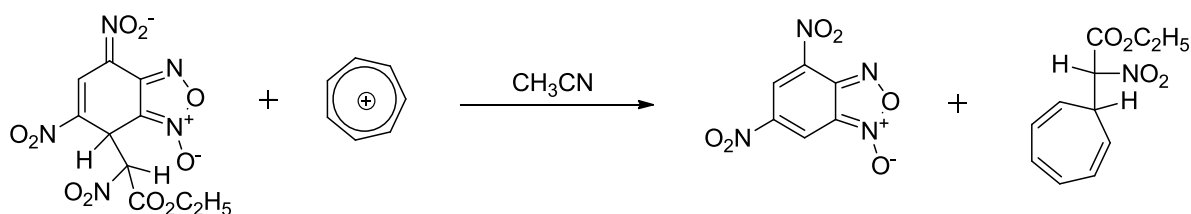


Figure 236. Echange DNBF-Tropylium

Nous avons donc décidé de changer d'agent d'oxydation, en utilisant la DDQ. Dans notre cas, la DDQ possédant une électrophilie¹⁵⁸ de $E = -3.66$ sensiblement égale à celle du tropylium, il peut y avoir un échange entre électrophile mais cette réaction parasite est nettement défavorisée par rapport au triphénylcarbénium précédent. Pour cette réaction, nous avons opté pour une solution de DDQ diluée dans le THF. Ainsi la méthode suivante

¹⁵⁷ S. Minegishi, Herbert Mayr, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 286-295

¹⁵⁸ Xingwei Gus, Herbert Mayr, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 12377-12387

(Figure 237) fut tout d'abord appliquée au N-méthylindole-3-trotylidène afin de tester son efficacité.

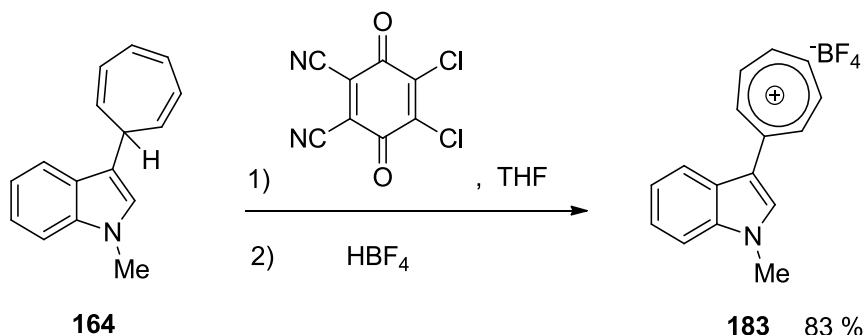


Figure 237. Réaromatisation du N-méthylindole-3-trotylidène

Un ajout d'un équivalent de DDQ, diluée dans le THF à 0.5M sur le trotylidène **164** durant 30 minutes à température ambiante suivi d'un ajout d'une solution aqueuse de HBF₄ permet d'accéder au composé réaromatisé **183** avec un rendement de 83% sous la forme d'un solide noir. Nous avons pu caractériser ce produit final par RMN-¹H (Figure 238).

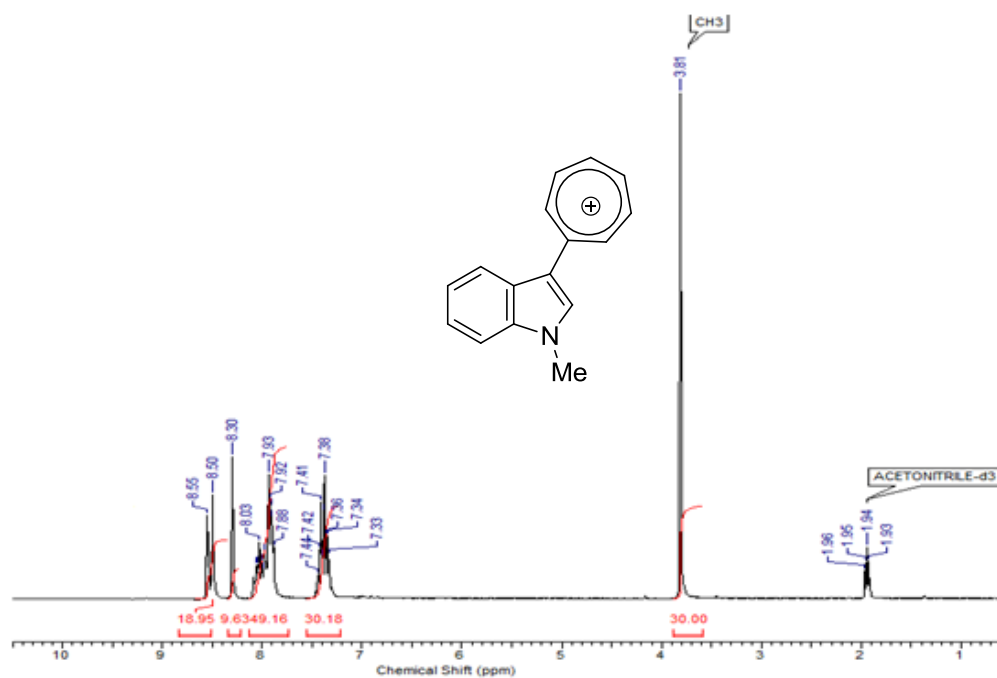


Figure 238. Spectre RMN-¹H du tropylium **183**

Sur ce spectre, on observe la disparition des signaux des protons du trotylidène entre 5 et 6,5 ppm au profit de ceux du tropylium, aromatiques, entre 7 et 8 ppm. Ce déblindage accompagné de la disparition du proton H10 sont caractéristiques de l'oxydation du noyau

tropyliidène en tropylium. Cette méthode d'oxydation a finalement été appliquée à tous nos adduits, carboné ou azoté.

3) Oxydation des adduits carbonés avec Tropyliidène en position 3

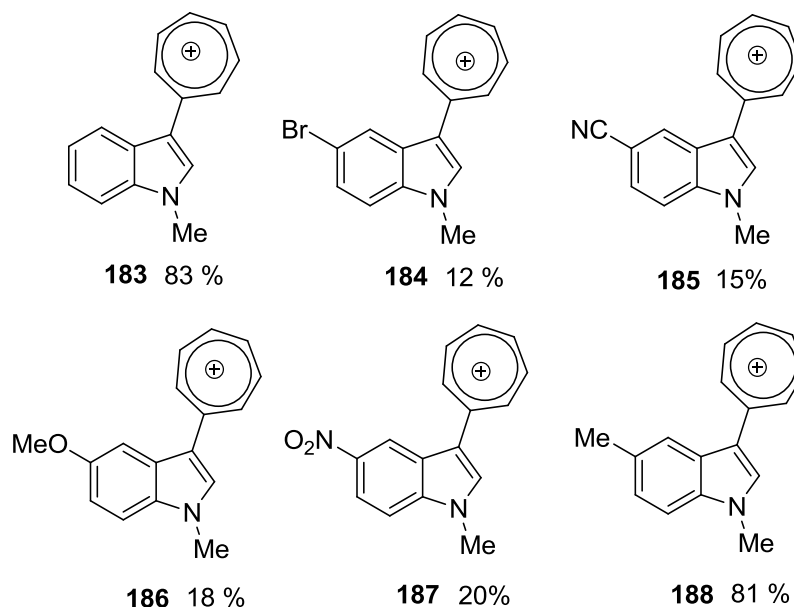


Figure 239. Les composés indole-3-tropylium

On notera que les rendements de cette oxydation sont de faibles à bons, en effet, seuls les composés 5-H **183** et 5-Me **188** sont obtenus avec de bons rendements, mais celui-ci chute fortement en présence d'autres substituants lors de l'étape de purification.

4) Oxydation des adduits carbonés avec tropyliidène en position 2

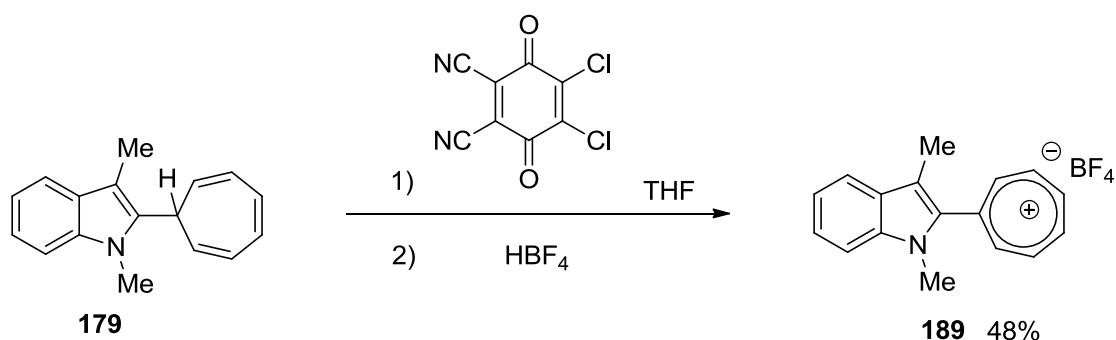


Figure 240. Cas du 1,3-diméthylindole-2-tropyliidène

Dans le cas du 1,3-diméthylindole-2-tropyliidène **179**, l'oxydation nous permet d'obtenir le composé **189** avec un tropylium en position 2. Dans ce cas, on observe sur le spectre de RMN ¹H la disparition de H10 et le déblindage des protons aromatiques du cycle à 7.

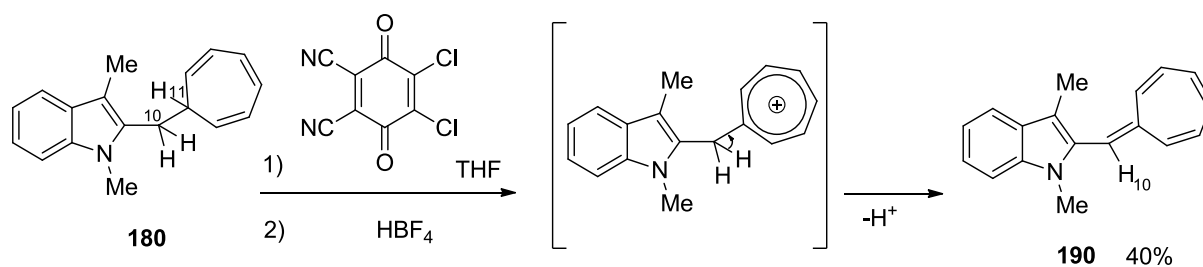


Figure 241. Cas du 1,3-diméthylindole-10- tropyliidène

Dans le cas du 1,3-diméthylindole-10-tropyliidène **180**, le spectre de RMN ^1H révèle la disparition du signal du proton H11 et la conservation des signaux du tropyliidène. De plus, on note la disparition du signal du CH_2 au profit d'un nouveau signal vers 6.87 ppm correspondant à un proton éthylénique. La réaction avec la DDQ a finalement conduit au composé **190** avec un rendement de 40% dans lequel l'indole est totalement conjugué au tropyliidène. La stabilité du système par conjugaison après addition de la DDQ permet de comprendre pourquoi l'ion tropylium n'est pas obtenu. Celui-ci est sans doute formé intermédiairement mais perd rapidement H^+ pour conduire au composé **190**. Cette conjugaison apparaît comme étant la force motrice de la réaction.

5) Oxydation des adduits azotés

Les conditions d'oxydation décrites précédemment ont été appliquées à l'adduit azoté **181**.

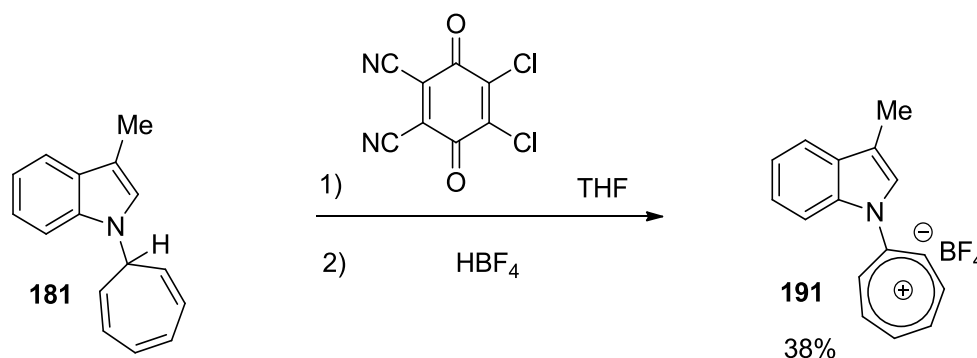


Figure 242. Oxydation du 3-méthylindole-N-tropyliidène

Les mêmes observations caractéristiques sont dévoilées en RMN ^1H avec la disparition des signaux du tropyliidène et du proton H₁₀ au profit de ceux du tropylium entre 7 et 8 ppm.

Le rendement de cette oxydation ainsi que la faible stabilité de ce tropylium peuvent s'expliquer par la fragilité de la liaison simple C-N entre l'indole et le tropylium.

IV) REACTION ONE-POT :

Afin d'une part, d'améliorer la réaction d'oxydation dont le rendement reste assez faible, et d'autre part de supprimer l'étape de purification des tropyliidènes, une réaction « one-pot » a été mise en œuvre :

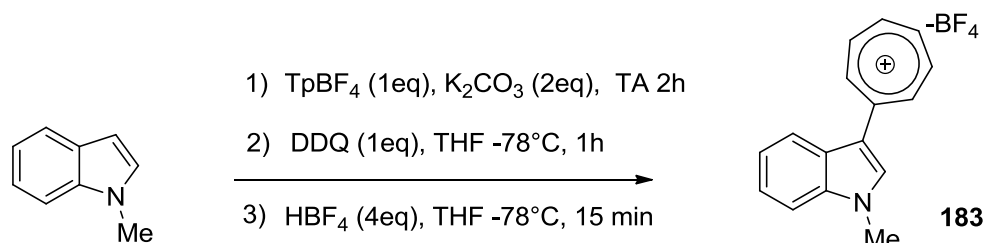


Figure 243. Réaction One-pot pour le couplage tropylium-indole

Contrairement à la réaction en deux étapes (formation du tropyliidène + oxydation), cette réaction s'effectue dans le THF et la lutidine a été remplacée par du carbonate de potassium. Dans le cas du tropylium **183**, celui-ci est obtenu avec un rendement de 85% après purification.

Nous avons appliqué cette méthode pour plusieurs tropyliums afin de prouver l'efficacité de cette réaction :

| Composés | 1 ^{ère} étape Tropyliidène | 2 ^{ème} étape Oxydation | Rdt Global | Rendement One-pot |
|---------------------------------|--|-------------------------------------|---------------|----------------------|
| N-Méthylindole | 90% 164 | 19% 183 | 17% | 85% |
| 5-nitro-N-méthylindole | 88% 176 | 20% 187 | 18% | 85% |
| 5-Méthoxy-N-méthylindole | 40% 175 | 18% 186 | 7% | 92% |
| 5-Bromo-N-méthylindole | 85% 173 | 12% 184 | 10% | 84% |

Tableau 20. Tableau comparatif des rendements du couplage par étape et One-pot

On observe indubitablement l'efficacité de la réaction « one-pot » par rapport à la réaction par étape. C'est pourquoi, à moins de vouloir isoler l'intermédiaire tropyliidène, ce sont ces conditions qui seront utilisées pour la synthèse des tropyliums.

V) EXTENSION DE LA REACTION DE COUPLAGE A D'AUTRES AROMATIQUES

1) Bibliographie

Maintenant que les réactions expérimentales de couplage du tropylium avec les indoles sont optimisées, nous avons voulu essayer d'étendre la réaction à d'autres composés aromatiques plus fonctionnalisés. Il a été montré au laboratoire en 1997¹⁵⁹ que les hétérocycles riches en électrons possédant une fonction acide carboxylique se couplent facilement avec des électrophiles selon un mécanisme dont l'étape clef est une réaction de décarboxylation (Figure 244).

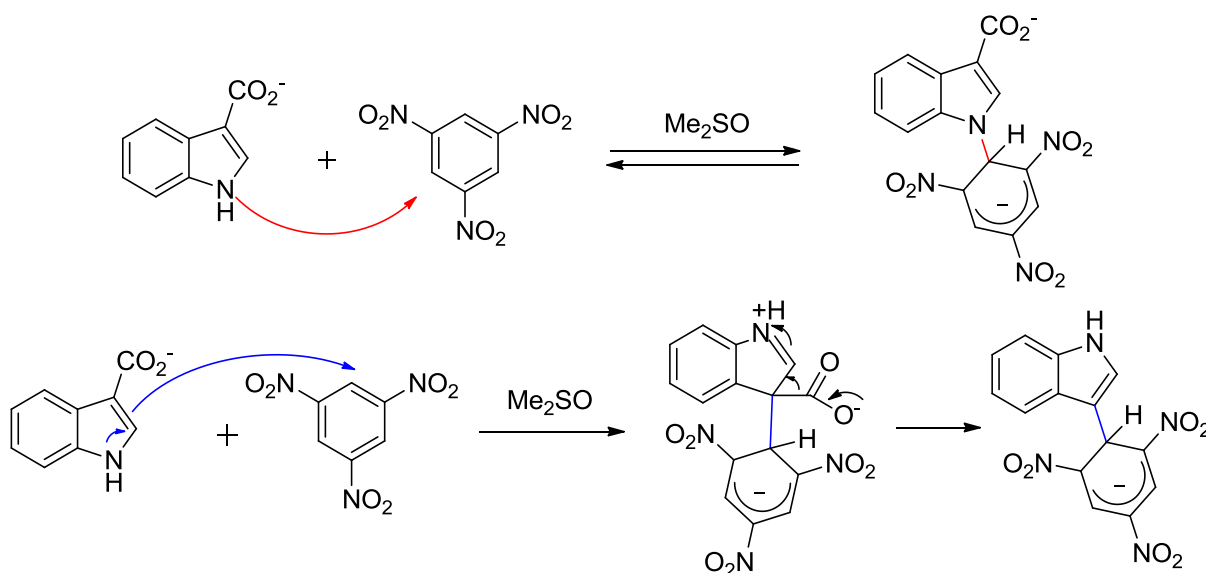


Figure 244. Couplage du trinitrobenzène sur l'indole 3-carboxylique

La méthode pourrait également s'étendre à d'autre aromatique non-indolique, comme l'acide N,N-diméthylaminocinnamique ou le triméthoxybenzène (Figure 245).

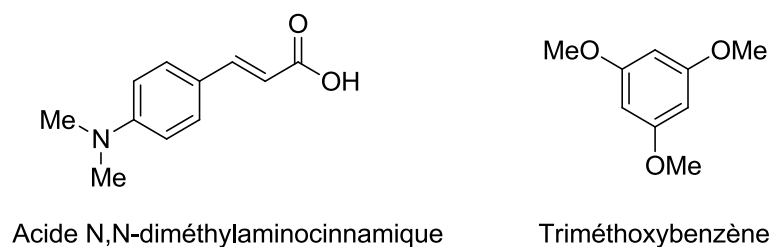


Figure 245. Candidats potentiels au couplage avec le tropylium

¹⁵⁹ P. Sepulcri, R. Goumont, J-C. Hallé, E. Bunzel, F. Terrier, *Chem. Commun.*, **1997**, 789

2) Réaction avec un acide cinnamique et le triméthoxybenzène

Les acides cinnamiques sont des molécules fortement conjuguées. Elles sont idéales pour être couplées au tropylium car portant une fonction acide carboxylique, elles se couplent facilement avec des électrophiles. La force motrice de la réaction est la perte de CO₂, qui va déplacer l'équilibre vers la formation du tropylidène (Figure 246).

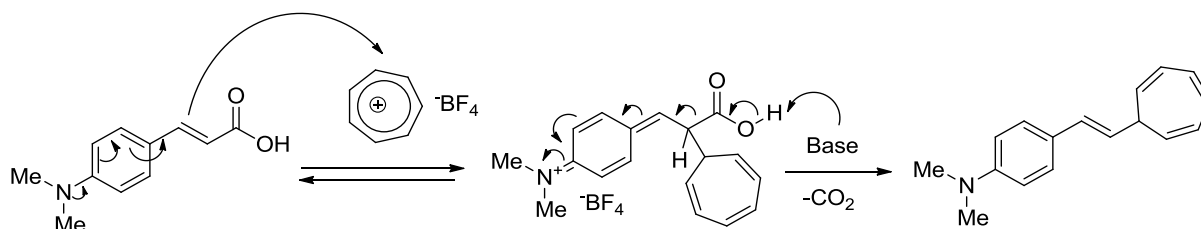


Figure 246. Mécanisme de couplage du tropylium avec décarboxylation

La réaction a été effectuée selon les conditions opératoires utilisées pour les indoles selon cette équation (Figure 247).

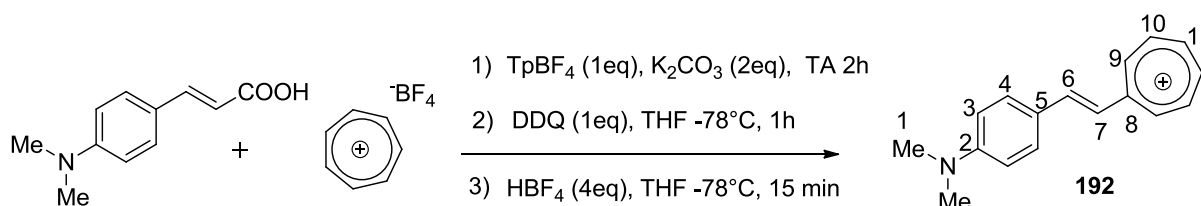


Figure 247. Formation du tropylium de l'acide N,N-diméthylaminocinnamique

Les conditions expérimentales permis d'isoler un composé bleu-vert très intense avec un rendement de 39%. Les analyses de RMN ¹H révèlent la présence de signaux de 6 protons de 8.71 à 9.12 ppm caractéristiques des protons d'un tropylium monosubstitué. De plus les protons éthyléniques H6 et H7 sont encore plus déblindés que dans le composé de départ, avec des déplacements chimiques aux alentours de 8.0 ppm. Le composé **192** est le tropylium synthétisé possédant la valeur de λ_{\max} la plus élevée (Cf. partie expérimentale).

Un autre composé aromatique, enrichi en électrons, a pu être soumis au couplage avec le tropylium, il s'agit du triméthoxybenzène **193** :

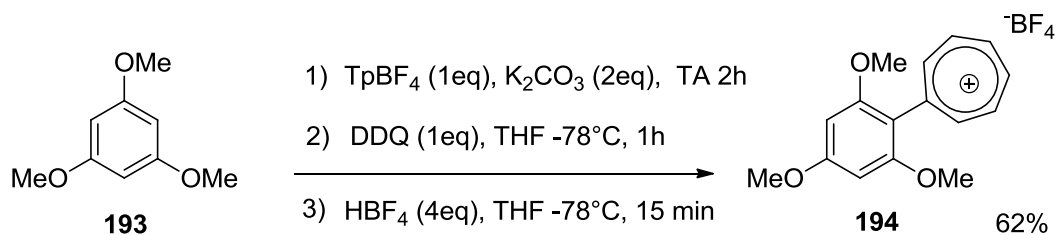


Figure 248. Oxydation du tropyliidène **193**

Les conditions expérimentales ont permis d'isoler un composé brun avec un rendement de 62%. Les spectres de RMN ^1H révèlent non plus un signal pour les trois méthyles équivalents mais deux signaux à 3.82 et 3.93 ppm intégrant respectivement pour 6 et 3 protons. On observe un singulet intégrant pour 2 protons à 6.39 ppm caractéristique des deux protons équivalents sur le cycle à 6. Les signaux très déblindés des protons du tropylium apparaissent de 8.75 à 9.22 ppm.

La plupart des adduits oxydés qui ont été formés sont très colorés, mettant en évidence un transfert de charge intramoléculaire important (Figure 249).

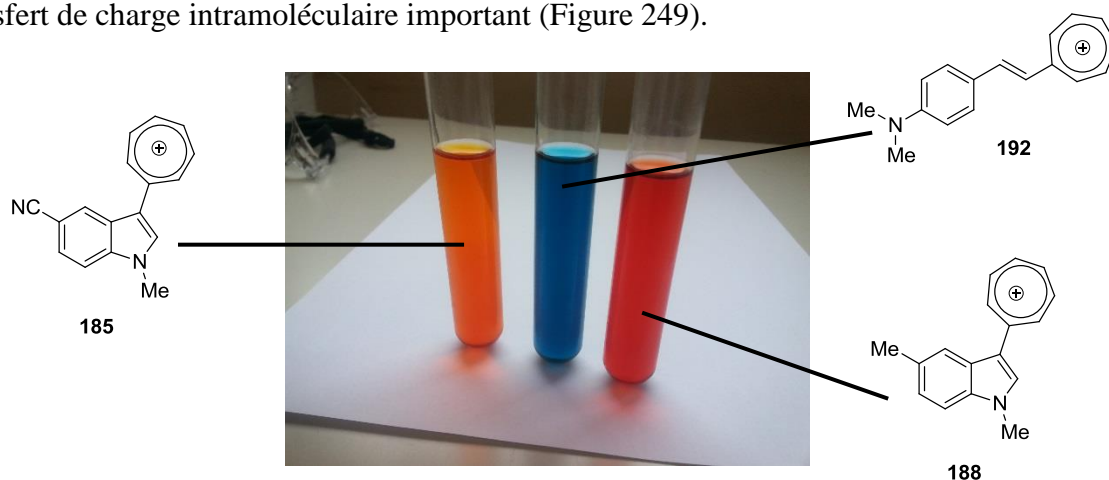


Figure 249 : Tropylium de concentration $150\ \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ dans l'acétonitrile

Une expérience d'absorption UV-Visible a pu être effectuée afin de quantifier ce phénomène. Cette étude est disponible dans la partie expérimentale du chapitre II. Elle a permis de déterminer l'ensemble des coefficients d'extinction molaire (ϵ) et les valeurs des longueurs d'ondes λ_{max} de tous les composés isolés.

VI) CONCLUSION DU CHAPITRE II

Nous avons été en mesure d'étudier la réaction de couplage entre un supélectrophile puissant tel que le cation tropylium et des nucléophiles indoliques faibles. La régiosélectivité du couplage a pu être étudiée, dans le cas d'indoles N-méthylés ou non, afin de conduire à des adduits carbonés ou azotés. Une réactivité de la position 2 de l'indole a également pu être mise en évidence afin de conduire à des composés originaux. La mise au point des conditions opératoires a été développée en deux étapes dans un premier temps, afin d'isoler les intermédiaires tropyliidènes, puis en une seule étape « one-pot » qui améliore les rendements finaux en tropyliums substitués. Cette réaction de couplage a pu être étendue à des aromatiques tels que l'acide N,N-diméthylaminocinnamique et le triméthoxybenzène pour conduire à des composés très colorés. De plus, dans le cas du 1,2,3-triméthylindole, nous avons observé une déprotonation du groupement méthyle en position 2 et non pas un basculement de la réactivité sur le cycle à 6. L'oxydation de ce tropyliidène original a finalement conduit à un composé où l'indole et le cycle à 7 sont totalement conjugués.

Enfin, nous avons pu mettre en évidence le fort transfert de charge intramoléculaire de nos tropyliums par une étude UV-visible. Les expériences ont permis de déterminer les coefficients d'extinction molaire ϵ des tropyliums, qui varient entre $6000 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ pour le plus faible et $20000 \text{ L}\cdot\text{mol}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ pour le plus fort.

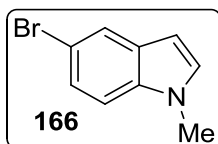
Ces composés « push-pull » peuvent être intéressants, grâce à leur coefficient ϵ élevés et leurs longueur d'onde λ comprise entre 470 et 650 nm

Partie Expérimentale

Correspondant au chapitre 2

General procedure for the N-methylation of indole

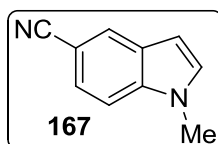
To a solution of the selected indole in dry acetonitrile at 0°C was slowly added sodium hydride (1,5 eq.). After complete addition the mixture was stirred for 1 hour at 0°C followed by the dropwise addition of iodomethane (1,5 eq.). The mixture was stirred for 15 minutes at 0°C and then to room temperature. The reaction media were finally filtered and the solvent removed under vacuum to yield a crude mixture containing the N-methylated indole which was isolated by flash column chromatography.



5-bromo-N-methylindole

Yield: 95%. White solid. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.77 (s, 3H), 6.47 (dd, J = 0.6, 3.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 1.8, 8.7 Hz, 1H), 7.80 (dd, J = 0.6, 1.8 Hz, 1H).

The spectroscopic data are in agreement with those previously reported¹⁶⁰



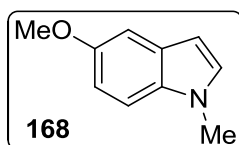
5-cyano-N-methylindole

Yield: 96%. White solid. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ = 3.82 (s, 3H), 6.56 (dd, J =0.6, 3.2 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 3.12 Hz, 1H), 7.35 (d, J =8.6 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.6, 1.5 Hz, 1H), 7.95 (m, 1H).

The spectroscopic data are in agreement with those previously reported¹⁶¹

¹⁶⁰ H.F.T. Klare, M. Oestreich, J.-i. Ito, H. Nishiyama, Y. Ohki, K. Tatsumi, *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 3312-3315

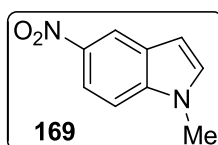
¹⁶¹ B. S. Lane, D. Sames, *Org. Lett.*, **2004**, *6*, 2897-2900



5-methoxy-N-methylindole

Yield: 82%. White solid. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.77 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 6.41 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 6.90 (dd, $J = 2.4, 8.9$ Hz, 1H), 7.03 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H), 7.11 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 2.9$ Hz, 1H).

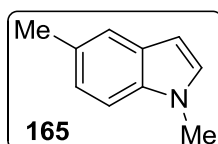
The spectroscopic data are in agreement with those previously reported¹⁶²



5-nitro-N-methylindole

Yield: 78%. Yellow solid. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.87 (s, 3H), 6.68 (dd, $J = 0.6, 3.2$ Hz, 1H), 7.21 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J = 9.1$ Hz, 1H), 8.14 (dd, $J = 2.2, 9.1$ Hz, 1H), 8.59 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H).

The spectroscopic data are in agreement with those previously reported¹⁶⁰

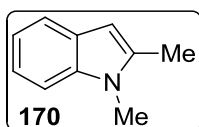


5-methyl-N-methylindole

Yield: 89%. Colorless oil. ^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.45 (s, 3H), 3.77 (s, 3H), 6.40 (dd, $J = 0.7, 3.0$ Hz, 1H), 7.01 (d, $J = 3.0$ Hz, 1H), 7.05 (dd, $J = 0.7, 8.4$ Hz, 1H), 7.22 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.41 (m, 1H).

The spectroscopic data are in agreement with those previously reported¹⁵⁹

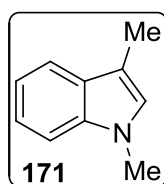
¹⁶² J.E. Taylor, M. D. Jones, J. M. J. Williams, S. D. Bull, *Org. Lett.*, **2010**, *12*, 5740-5743



2-methyl-N-methylindole

Yield: 90%. Colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ = 2.44 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 6.26 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 7.7 Hz, J = 7.1 Hz, 1H), 7.23 (dd, J = 7.9 Hz, J = 7.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.7 Hz, 1H) ppm.

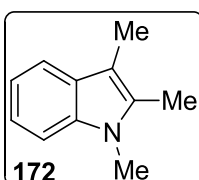
The spectroscopic data are in agreement with those previously reported¹⁶³



3-methyl-N-methylindole

Yield: 92%. Colorless oil. $^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.33 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 3.74 (s, 3H), 6.83 (q, J = 0.9 Hz, 1H), 7.11 (ddd, J = 1.5, 6.5, 7.9 Hz, 1H), 7.17-7.34 (m, 2H), 7.58 (ddd, J = 0.8, 1.2, 7.9 Hz, 1H).

The spectroscopic data are in agreement with those previously reported¹⁵⁹



2,3-dimethyl-N-methylindole

Yield: 82%. Yellow liquid; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ : 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.17-7.05 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.26 (s, 3H);

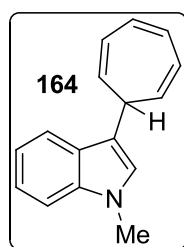
The spectroscopic data are in agreement with those previously reported¹⁶⁴

¹⁶³ T Stahl, K. Muether, Y. Ohki, K. Tatsumi, M. Oestreich, *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135*, 10978-10981

¹⁶⁴ Liu, Yan; Yao, Bo; Deng, Chen-Liang; Tang, Ri-Yuan; Zhang, Xing-Guo; Li, Jin-Heng *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 1126-1129

General procedure for the preparation of aryl-cycloheptatrienyl intermediaries

To a solution of the selected indole in dry acetonitrile at room temperature were added lutidine (1,4 eq.) then tropylium tetrafluoroborate (1 eq.). The reaction medium was stirred at room temperature and the reaction was monitored by TLC. After full consumption of the starting aryle, dichloromethane was added and the mixture was washed twice with HCl 0.1 M solution, once with water and once with brine. The organic layer was collected, dried under vacuum. The crude product was purified and isolated by flash column chromatography.

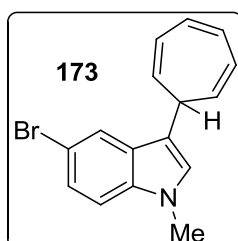


3-cycloheptatrienyl-N-methylindole

Yield: 90%. Brown oil.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.29 (t, $J = 5.6$ Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 5.86 (dd, $J = 5.6, 8.9$ Hz, 2H), 6.45-6.58 (m, 2H), 7.01 (t, $J = 3.0$ Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.35 (ddd, $J = 1.8, 6.5, 8.0$ Hz, 1H), 7.42-7.56 (m, 2H), 7.89 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 32.5, 37.2, 109.4, 116.6, 118.8, 119.8, 121.8, 124.4, 125.7, 126.6, 127.0, 131.1, 137.5.

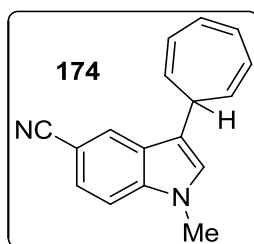


5-bromo-3-cycloheptatrienyl-N-methylindole

Yield: 85%. Brown oil.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.00 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 5.59 (dd, $J = 4.0, 8.0$ Hz, 2H), 6.29-6.36 (m, 2H), 6.81 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.35 (dd, $J = 2.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J = 2$ Hz, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 30.9, 35.2, 54.0, 102.4, 109.1, 110.3, 115.3, 122.5, 122.3, 125.6, 127.4, 130.1, 131.8, 152.9.

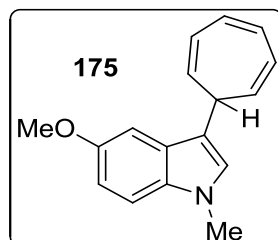


5-cyano-3-cycloheptatrienyl-N-methylindole

Yield: 93%. Yellow powder

^1H NMR (300 MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 3.02 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 5.53 (dd, J = 5.7, 9.0 Hz, 2H), 6.21-6.40 (m, 2H), 6.79 (t, J = 2.9 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.36 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 1.2, 8.5 Hz, 1H), 7.97 (bs, 1H).

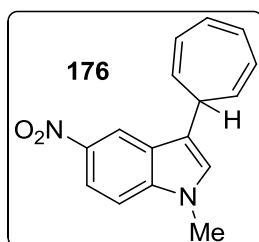
^{13}C NMR (75 MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 33.8, 37.9, 102.6, 112.2, 121.9, 125.6, 126.1, 126.2, 126.8, 128.0, 130.1, 132.4, 140.3.



5-methoxy-3-cycloheptatrienyl-N-methylindole

^1H NMR (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.99 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 5.62 (dd, J = 4.0, 8.0 Hz, 2H), 6.26-6.33 (m, 2H), 6.79 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 6.93 (dd, J = 2.0, 8.0 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.05 (d, J = 2 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 32.9, 37.2, 56.0, 101.6, 110.2, 112.0, 116.2, 124.4, 126.4, 126.6, 127.2, 131.1, 132.9, 153.6.

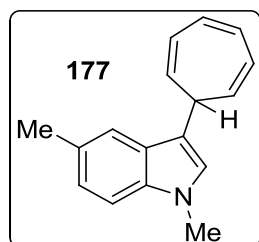


5-nitro-3-cycloheptatrienyl-N-methylindole

Yield: 88%. Yellow solid.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 3.08 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 5.54 (dd, J = 5.5, 9.0 Hz, 2H), 6.22-6.40 (m, 2H), 6.80 (t, J = 3.0 Hz, 2H), 7.18 (s, 1H), 7.33 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.14 (dd, J = 2.2, 9.1 Hz, 1H), 8.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 34.1, 37.8, 111.3, 117.6, 118.3, 120.2, 126.3, 126.5, 127.4, 131.1, 132.5, 141.6, 142.2.

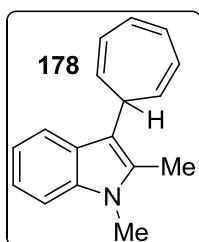


5-methyl-3-cycloheptatrienyl-N-methylindole

Yield: 94%. Colorless oil.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 2.55 (s, 3H), 3.08 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.81 (s, 3H), 5.71 (dd, J = 5.5, 9.1 Hz, 2H), 6.29-6.45 (m, 2H), 6.87 (t, J = 3.0 Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.17 (dd, J = 1.2, 8.4 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.50 (bs, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 20.3, 31.6, 36.6, 109.0, 115.1, 118.5, 122.8, 123.9, 125.7, 126.0, 126.7, 127.2, 130.6, 135.7.

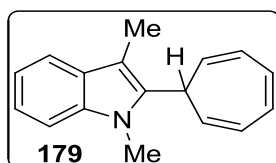


2-methyl-3-cycloheptatrienyl-N-methylindole

Yield: 99%. brown oil.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.58 (s, 3H), 3.28 (t, $J = 5.4$ Hz, 1H), 3.86 (s, 3H), 5.84 (dd, $J = 5.4, 8.7$ Hz, 2H), 6.42-6.56 (m, 2H), 7.03 (t, $J = 3.0$ Hz, 2H), 7.37 (ddd, $J = 1.8, 6.5, 8.0$ Hz, 1H), 7.43-7.58 (m, 2H), 7.89 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 20.8, 32.4, 38.6, 108.7, 115.6, 119.3, 121.2, 121.8, 123.2, 124.7, 125.7, 127.1, 131.0, 138.5

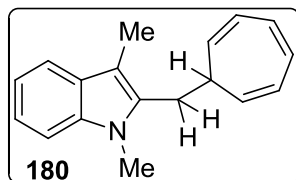


3-methyl-2-cycloheptatrienyl-N-methylindole

Yield: 90%. Red powder.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.40 (s, 3H), 3.42 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 5.56 (dd, $J = 5.2, 9.0$ Hz, 2H), 6.26-6.48 (m, 2H), 6.82 (t, $J = 3.0$ Hz, 2H), 7.04 (s, 1H), 7.16-7.46 (m, 3H), 7.66 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 9.31, 30.9, 36.5, 107.1, 108.8, 118.3, 118.8, 121.2, 125.1, 126.1, 128.5, 131.1, 136.8, 137.2.

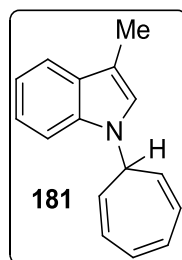


3-methyl-2-methylcycloheptatrienyl-N-methylindole

Yield: 80%. orange oil.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.19 (t, $J = 6.0$ Hz, 1H), 2.45 (s, 3H), 3.24 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.67 (s, 3H), 5.36-5.43 (bs, 2H), 6.24-6.28 (bs, 2H), 6.73 (bs, 2H), 7.16-7.34 (m, 3H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 9.34, 27.7, 29.8, 39.3, 107.8, 108.6, 118.2, 118.6, 120.8, 125.3, 125.7, 128.3, 131.0, 134.4, 136.7.

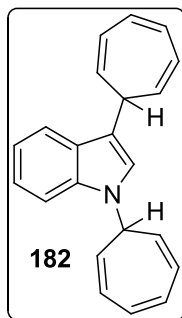


3-methyl-N-cycloheptatrienylindole

Yield: 99%. brown solid.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 2.33 (s, 3H), 4.39 (t, $J = 5$ Hz, 1H), 5.59 (dd, $J = 6.0, 10.0$ Hz, 2H), 6.22-6.31 (m, 2H), 6.78 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H), 7.05-7.26 (m, 4H), 7.58 (dd, $J = 2, 6.0$ Hz, 1H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 8.5, 54.9, 109.7, 110.4, 118.5, 118.7, 121.0, 123.7, 124.0, 124.2, 129.1, 131.0, 135.5.



N,3-dicycloheptatrienylindole

Yield: 90%. yellow oil.

¹H NMR (200 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 3.0 (t, J = 4 Hz, 1H), 4.47 (t, J = 5 Hz, 1H), 5.56-5.70 (m, 4H), 6.24-6.35 (m, 4H), 6.78-6.83 (m, 4H), 7.06-7.20 (m, 2H), 7.31 (bs, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.45-7.58 (m, 1H).

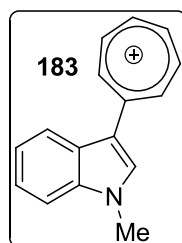
¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 32.2, 36.7, 55.2, 110.4, 118.7, 119.3, 121.3, 123.0, 125.7, 130.6, 131.0, 136.0.

General procedure for the preparation of aryl-tropylium tetrafluoroborate from aryl-cycloheptatrienyl

To a solution of the previously synthesized appropriate aryl-cycloheptatrienyl intermediary in dry THF at room temperature was quickly added a 0.5 M solution of DDQ in dry THF (1 eq. Unless specified). The reaction medium was stirred at room temperature for 30 minutes, then a 48% water solution of HBF₄ (1 eq. Unless specified) was slowly injected. After completion of the coloration (between 5 and 30 minutes), a large volume of ether was added to the reaction medium and the mixture was filtered. The resulting colored solid was then washed three times with ether and dried under vacuum yielding the pure aryl-tropylium tetrafluoroborate.

General procedure for the One-Step preparation of aryl-tropylium tetrafluoroborate

To a solution of tropylium tetrafluoroborate (1 eq) in dry THF was added K₂CO₃ (2 eq) followed by the appropriate indole and the reaction medium was stirred during 2 hours at room temperature. Then, the reaction mixture was cooled at -78°C and a diluted solution of DDQ (1 eq) in dry THF was added dropwise and the mixture was stirred at -78°C for one hour. Then, tetrafluoroboric acid (4 eq) was added dropwise at -78°C and the reaction medium was stirred during 15 min and maintained 1 hour at room temperature. The aryl-tropylium tetrafluoroborate was isolated upon filtration and removal of the solvent under reduced pressure.



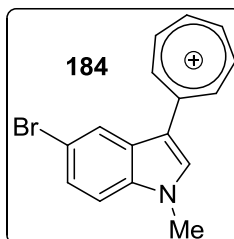
3-tropylium-N-methylindole

Yield: 85%. Red-orange powder

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 3.81 (s, 3H), 7.27-7.48 (m, 3H), 7.81-8.13 (m, 5H), 8.30 (s, 1H), 8.52 (d, J = 10.6 Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 35.2, 113.5, 121.7, 125.6, 126.0, 126.4, 140.5, 143.0, 144.4, 146.8, 148.6, 156.1, 163.4.

HRMS (electrospray, Na^+): Calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{14}\text{N}$: 220.1126; found: 220.1123.



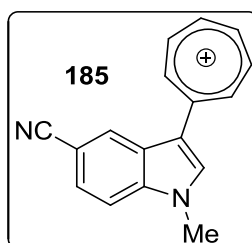
5-bromo-3-tropylium-N-methylindole

Yield: 84%. Red-orange powder

^1H NMR (300 MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 3.93 (s, 3H), 7.51 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 1.7, 8.7 Hz, 1H), 8.17-8.26 (m, 2H), 8.30 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.31-8.40 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.82 (d, J = 10.8 Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 35.5, 115.2, 117.7, 119.1, 124.0, 127.6, 129.0, 139.5, 143.2, 145.9, 148.0, 149.9, 163.9.

HRMS (electrospray, Na^+): Calculated for $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{NBr}$: 298.0231; found: 298.0232.



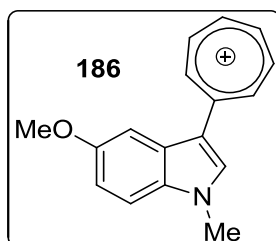
5-cyano-3-tropylium-N-methylindole

Yield: 15%. Yellow-brown powder.

^1H NMR (300 MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 3.99 (s, 3H), 7.74 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 8.34-8.44 (m, 2H), 8.46-8.64 (m, 4H), 8.99 (d, J = 10.7 Hz, 2H).

^{13}C NMR (75 MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 35.4, 108.3, 114.5, 118.2, 120.2, 125.7, 126.6, 128.9, 142.2, 143.6, 147.2, 149.2, 150.9, 163.8.

HRMS (electrospray, Na^+): Calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{13}\text{N}_2$: 245.1079; found: 245.1080.



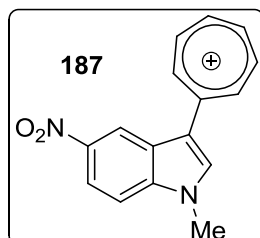
5-methoxy-3-tropylium-N-methylindole

Yield: 92%. Orange powder

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 3.90 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 7.08 (dd, J = 2.4, 9.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 0.5, 9.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.95-8.06 (m, 2H), 8.09-8.22 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.67 (d, J = 11.0 Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 35.6, 56.7, 105.6, 114.6, 118.6, 127.2, 135.6, 143.1, 144.4, 146.5, 148.5, 159.4, 163.9.

HRMS (electrospray, Na⁺): Calculated for C₁₇H₁₃N₂: 245.1079; found: 245.1080.



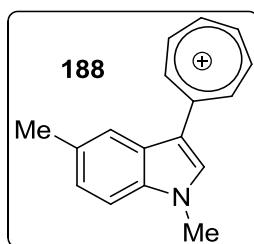
5-nitro-3-tropylium-N-methylindole

Yield: 85%. Yellow powder

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 4.02 (s, 3H), 7.76 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 2.0, 9.2 Hz, 1H), 8.41-8.52 (m, 2H), 8.53-8.59 (m, 3H), 9.01 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.06 (d, J = 10.6 Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 35.6, 113.9, 117.6, 119.0, 121.0, 125.4, 143.3, 144.3, 145.8, 147.7, 149.7, 151.4, 163.7.

HRMS (electrospray, Na⁺): Calculated for C₁₆H₁₃N₂O₂: 265.0977; found: 265.0972.



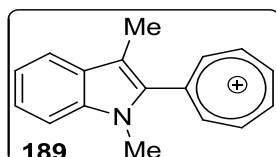
5-methyl-3-tropylium-N-methylindole

Yield: 81%. Red powder.

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 2.52 (s, 3H), 3.92 (s, 3H), 7.32 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.48 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.95-8.09 (m, 2H), 8.11-8.24 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.75 (d, $J = 10.6$ Hz, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 21.6, 35.4, 113.3, 118.6, 121.8, 126.3, 127.9, 136.5, 139.3, 143.2, 144.7, 146.6, 148.5, 164.1.

HRMS (electrospray, Na⁺): Calculated for C₁₇H₁₆N: 234.1283; found: 234.1284.

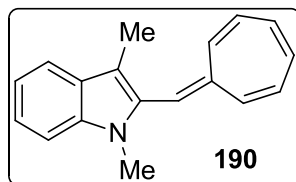


3-methyl-2-tropylium-N-methylindole

Yield: 48%. Brown powder.

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 2.57 (s, 3H), 3.79 (s, 3H), 7.25 (ddd, $J = 2.2, 6.0, 8.0$ Hz, 1H), 7.44-7.58 (m, 2H), 7.78 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 8.73-9.00 (m, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 10.4, 33.3, 111.9, 122.0, 123.9, 128.4, 129.2, 138.6, 142.8, 152.0, 152.1, 153.8, 156.0, 159.4.

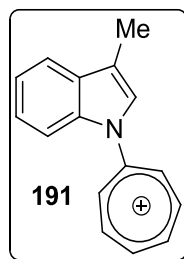


3-methyl-2-methylenecycloheptatrienyl-N-methylindole

Yield: 48%. brown oil.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 2.40 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 6.87 (s, 1H), 7.00-7.07 (m, 2H), 7.11-7.22 (m, 4H), 7.29-7.32 (m, 1H), 7.43-7.50 (m, 3H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CDCl_3): δ (ppm) = 10.3, 30.5, 108.7, 110.0, 117.7, 118.8, 119.0, 122.1, 126.2, 127.7, 128.5, 128.7, 132.0, 134.1, 137.5, 137.6.

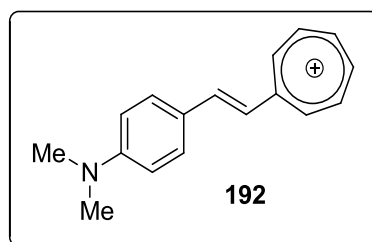


N-tropylium-3-methylindole

Yield: 38%. brown oil.

$^1\text{H NMR}$ (200 MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 2.32 (s, 3H), 5.60 (dd, $J = 6.0, 10.0$ Hz, 2H), 6.20-6.34 (m, 2H), 6.80 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H), 8.60-8.72 (m, 4H), 8.98 (dd, $J = 2, 6.0$ Hz, 2H).

$^{13}\text{C NMR}$ (75 MHz, CD_3CN): δ (ppm) = 11.1, 114.2, 117.6, 120.5, 126.3, 128.3, 137.1, 140.0, 143.5, 145.4, 146.5, 156.2, 163.9.



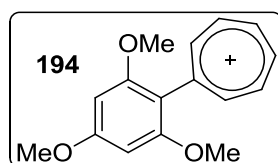
N,N-diméthylaminocinnamyl-tropylium

Yield: 39%. Blue-green solid.

¹H NMR (200 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 8.27 (bs, 2H), 7.96 (d, *J* = 10.0 Hz, 2H), 7.44 (m, 2H), 6.66 (bs, 2H), 6.26 (bs, 2H), 5.58 (bs, 2H), 3.16 (s, 6H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 47.3, 122.0, 130.9, 132.2, 145.8, 151.1, 152.7, 152.8, 165.6.

HRMS (electrospray): Calculated for C₁₇H₁₈N: 236.1439; found: 236.1442.



2,4,6-triméthoxybenzenetropylium 38

Yield: 62%. Brown powder.

¹H NMR (300 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 3.82 (s, 6H), 3.93 (s, 3H), 6.39 (s, 2H), 8.75-8.93 (m, 4H), 9.07-9.22 (m, 2H).

¹³C NMR (75 MHz, CD₃CN): δ (ppm) = 56.7, 57.0, 92.4, 111.6, 151.7, 152.7, 158.3, 159.5, 166.1, 166.7.

ETUDE UV-VISIBLE DU CHAPITRE II

Pour chaque composé à étudier, il nous faut tout d'abord déterminer la longueur d'onde correspondant au maximum d'absorption. Pour cela, nous balayons les longueurs d'onde entre 400 et 800 nm et observons ce maximum. Dans le cas du N-méthylindole-3-tropylium **183** par exemple, le λ_{max} est de 490 nm.

Ensuite, en fixant la longueur d'onde à cette valeur, nous faisons varier la concentration de l'échantillon et relevons l'absorbance pour chacune de ces mesures dans l'acétonitrile. (Figure 250)

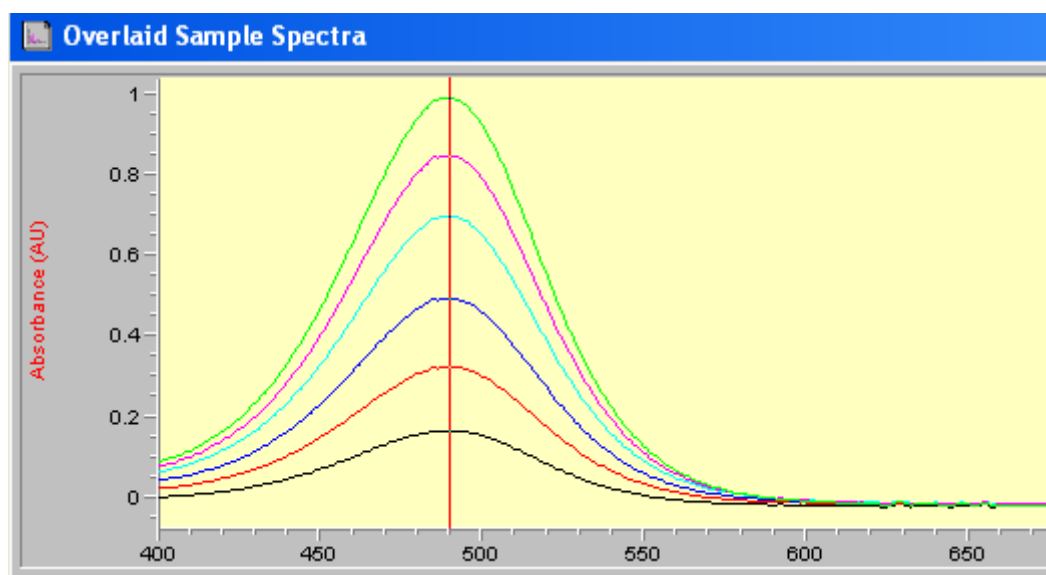


Figure 250. Spectre d'absorbance en fonction de la longueur d'onde des échantillons

La concentration de la solution mère ayant permis de déterminer λ_{max} , est choisie de sorte que l'absorbance de l'échantillon n'excède pas la valeur de 1. Ainsi, nous pouvons appliquer la loi de Beer-Lambert (eq 9) afin de déterminer les valeurs du coefficient d'extinction molaire ϵ de nos composés.

$$A = \epsilon \times l \times C \quad (\text{eq 9})$$

Toujours dans le cas du tropylium **183** la concentration de la solution mère est $6,5 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$ dans l'acétonitrile. Les solutions filles auront pour concentration des valeurs entre $1,5 \times 10^{-5}$ et $6,5 \times 10^{-5} \text{ mol.L}^{-1}$.

L'absorbance des échantillons déterminée, nous pouvons tracer l'absorbance A en fonction de la concentration (figure 251) afin d'obtenir une droite passant par l'origine et pour

coefficient directeur $\varepsilon \times l$ et comme la longueur de la cuve traversée est fixée à 1 cm, la pente de la droite correspondra directement au coefficient d'extinction molaire.

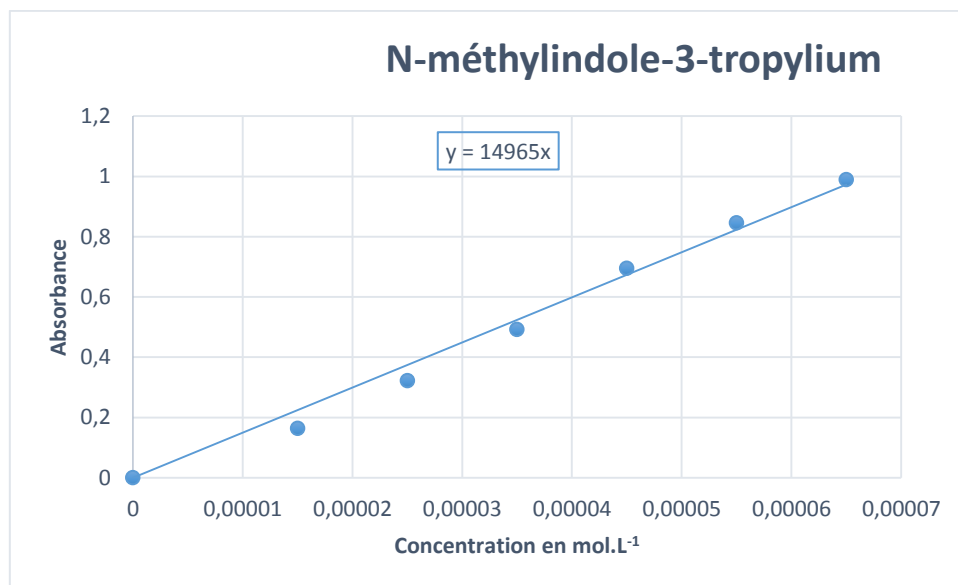


Figure 251. Détermination du Coefficient d'extinction molaire ε

Le coefficient d'extinction molaire pour le N-méthylindole-3-tropylium est de 15000 L.mol⁻¹.cm⁻¹.

C'est en nous basant sur cette méthode que les coefficients d'extinction molaire de nos tropyliums ont pu être déterminés.

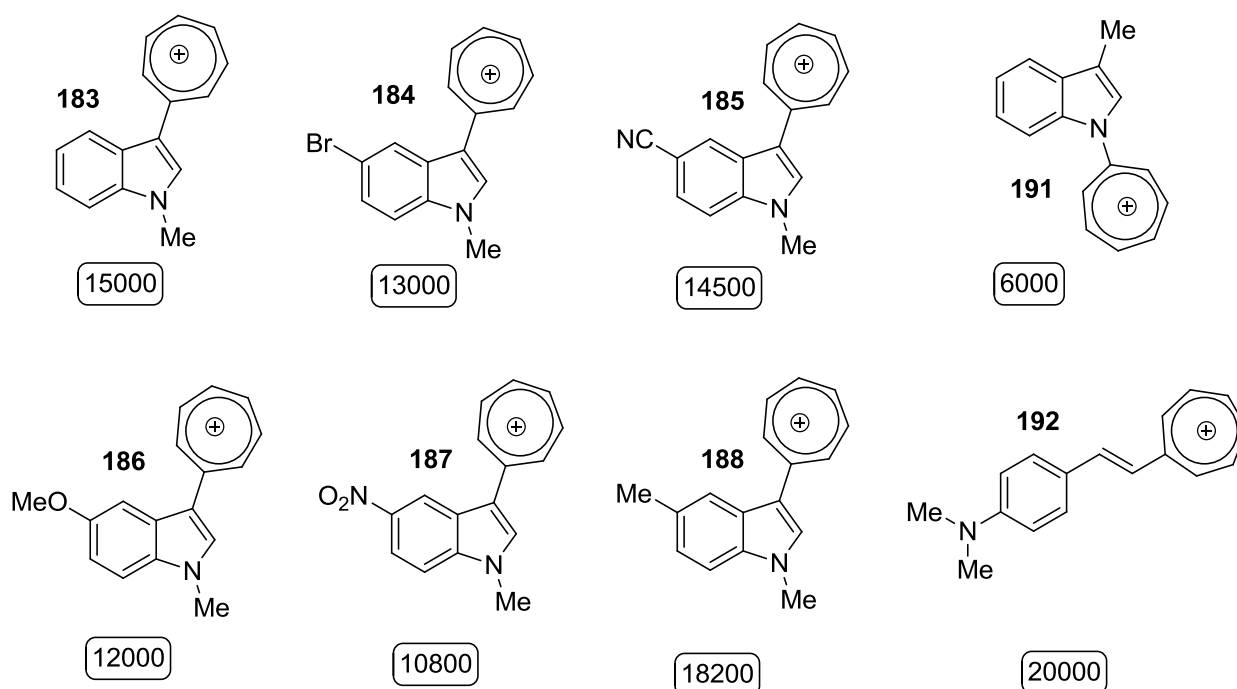


Figure 252. Valeurs des coefficients d'extinction molaires de différents tropyliums

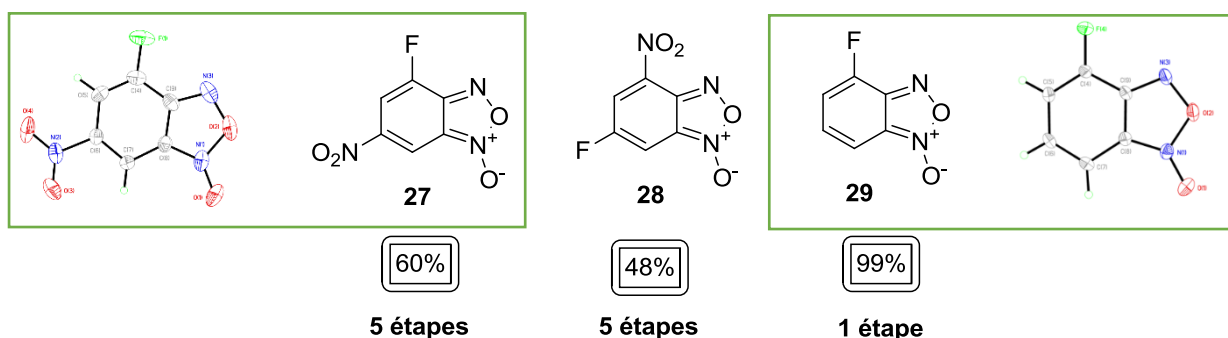
Conclusion Générale

Les travaux décrits dans ce manuscrit correspondent aux résultats obtenus dans la synthèse de benzofuroxanes fluorés et dans l'étude de la réaction de couplage d'un superélectrophile cationique tel que le tropylium et des nucléophiles indoliques.

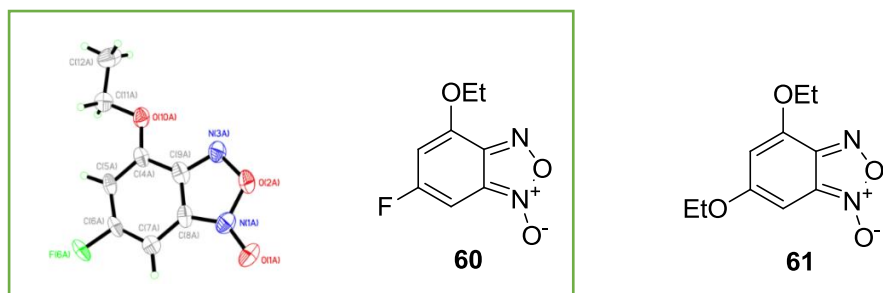
Dans le cadre de la synthèse de benzofuroxanes, les objectifs étaient bien définis :

- *Le premier objectif* était la mise au point d'une voie de synthèse originale et efficace pour la formation de benzofuroxanes fluorés à partir de molécules simples et accessibles.

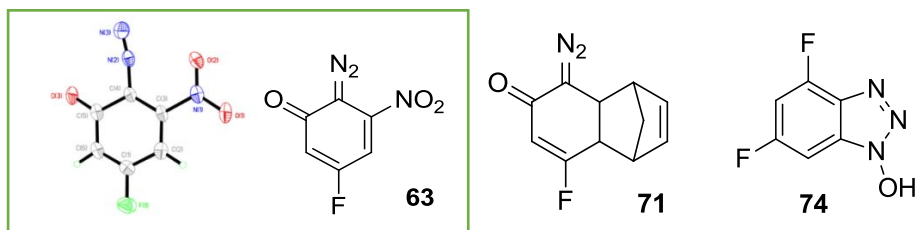
Nous nous sommes basés sur la possibilité d'utiliser des molécules accessibles de type phénols, anisoles et anilines fluorés. Chacune des voies de synthèse ont pu être développées et nous avons mis en avant les avantages de l'utilisation de phénols en tant que produits de départ. Ainsi, les benzofuroxanes mono-fluorés **27**, **28** et **29** ont pu être obtenus avec de bons rendements globaux et la voie de synthèse inédite passant par des composés de type sulfonates a pu être valorisée.



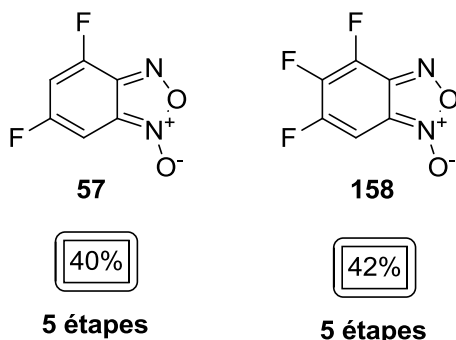
Dans une seconde partie, nous nous sommes intéressés à la synthèse de benzofuroxanes polyfluorés et plus particulièrement à la synthèse du 4,6-difluorobenzodifuroxane **57** décrite dans une unique publication à partir d'une aniline difluorée en milieu basique. Nous avons revisité cette synthèse et avons mis en évidence que cette publication ne nous a pas permis d'isoler le benzofuroxane attendu et que les données spectrales décrites sont éronnées. En effet, nous avons par les conditions décrites dans cette publication pu isoler deux produits de substitution **60** et **61** et mettre en évidence le caractère labile du fluor sur le 4,6-difluorobenzodifuroxane.



Différentes voies de synthèse du 4,6-difluorobenzofuroxane ont été envisagées et parmi celles qui n'ont pas permis d'isoler le benzofuroxane désiré, nous avons pu mettre en évidence des réactivités intéressantes d'anisoles nitrés conduisant à des composés de type HOBt, et d'anilines nitrés formant des composés de type diazocétone. Nous avons valorisé ces observations par la synthèse de toute une famille de composés de type HOBt et d'un ensemble de diazocétones qui ouvrent des perspectives sur la base de la forte électrophilie de ces dérivés mise en évidence par leur réactivité péricyclique.



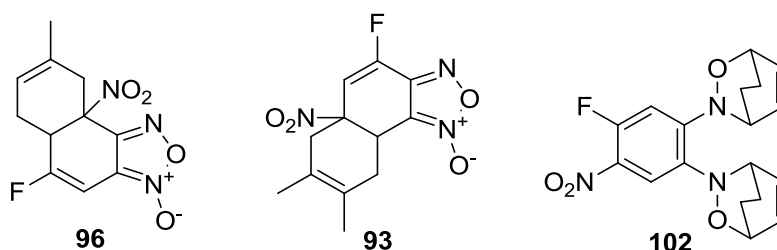
Finalement, une voie de synthèse originale du 4,6-difluorobenzodifuroxane utilisant la tautomérie N-oxyde a été mise en œuvre, conduisant au composé **57** avec un rendement global de 40% en 5 étapes. L'obtention du benzofuroxane difluoré nous permet d'une part de montrer l'efficacité de notre voie de synthèse et d'autre part de prouver par une étude spectrale décrite dans son intégralité que les résultats de la publication sont bien erronés.



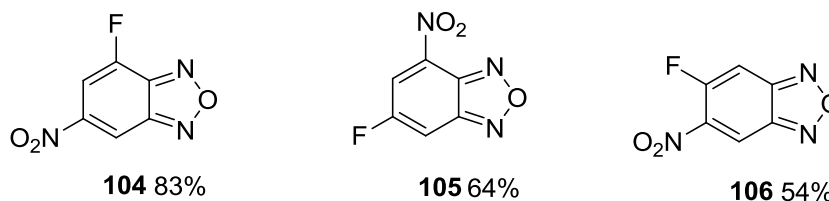
L'équilibre tautomère 1-oxyde/3-oxyde a été étudié par RMN à température variable et par calculs de paramètres thermodynamiques. Cette synthèse a été appliquée à la formation du 4,5,6-trifluorobenzofuroxane **158** avec un rendement global de 42% en 5 étapes valorisant cette méthode qui peut être appliquée à d'autres benzofuroxanes.

- *Le second objectif* était de faire une étude de réactivité des benzofuroxanes fluorés afin de pouvoir comprendre l'influence des atomes de fluor sur l'électrophilie de ce type de composé.

L'étude de réactivité s'est effectuée suivant plusieurs axes, en commençant par la réactivité péricyclique dans des réactions de Diels-Alder mettant en évidence l'électrophilie des composés benzofuroxanes porteurs d'au moins un groupement nitro. Ainsi, chacun des fluoronitrobenzofuroxanes ont réagi avec les quatre diènes étudiés.



Les adduits obtenus ont pu être caractérisés et l'influence de l'équilibre tautomère, par l'étude des analogues benzofurazanes et l'influence des substituants sur le type d'adduit obtenu, a pu être étudiée. On notera que les benzofuroxanes polyfluorés ne sont plus assez électrophiles pour interagir avec ces diènes dans des réactions de Diel-Alder.



Une seconde partie a été développée d'un point de vue théorique avec les calculs d'électrophilie globale et à partir de la détermination de potentiels de réduction par voie électrochimique. Nous avons pu confirmer avec ces méthodes, les résultats obtenus pour l'électrophilie de tout nos benzofuroxanes et benzofurazanes. En effet, les benzofuroxanes possédant les valeurs de ω les plus fortes s'avèrent bien être les meilleurs électrophiles et sont plus facilement réduits par voie électrochimique

C'est ainsi que ces composés superélectrophiles ont pu être classés sur différentes échelles, de pKa, d'électrophilie globale et de potentiels de réduction.

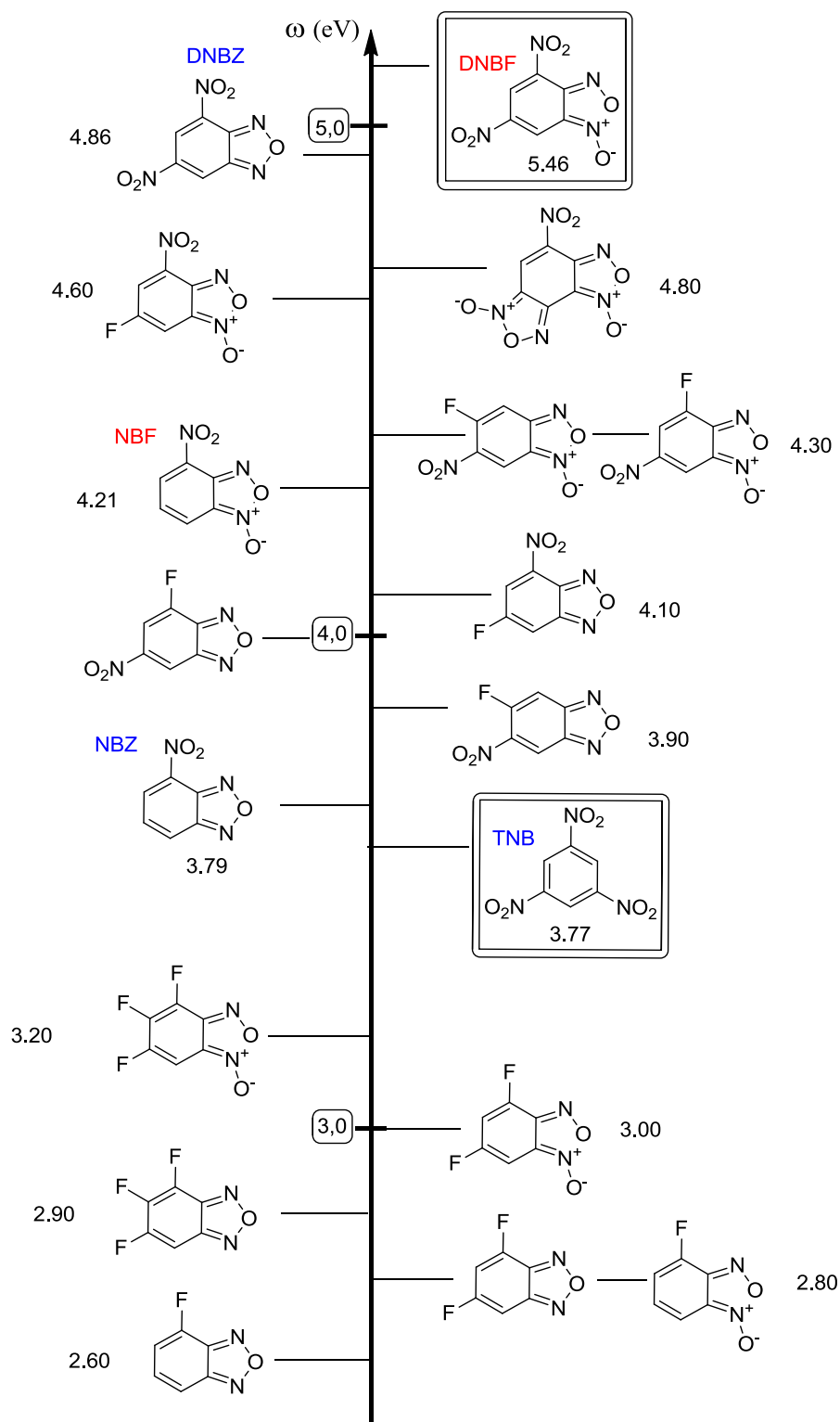
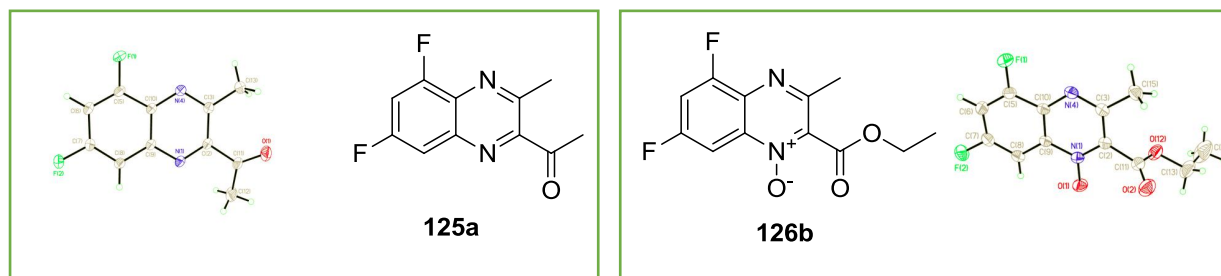


Figure 253. Echelle d'électrophilie globale

Enfin, bien que moins électrophiles, les benzofuroxanes polyfluorés et plus particulièrement le 4,6-difluorobenzofuroxane ont permis de conduire grâce à la réaction de Beirut, à des composés de type quinoxalines, composés connus pour leurs propriétés

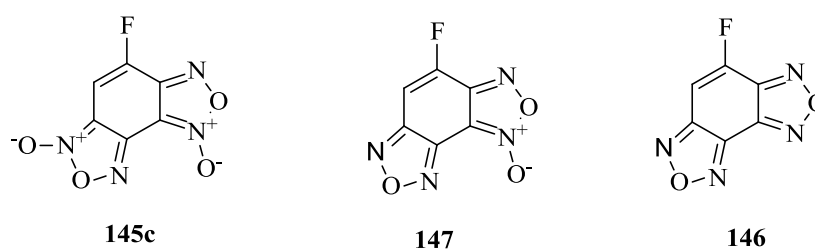
biologiques. La réactivité des benzofuroxanes a pu être étudiée cette fois-ci sur la partie furoxane et non plus sur le carbocycle en réaction de Diels-Alder.



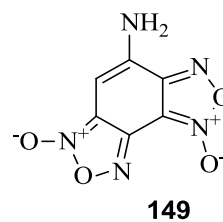
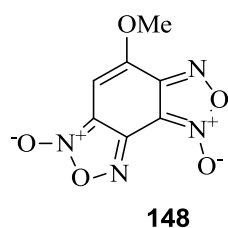
Les résultats obtenus ont permis de montrer que les calculs théoriques sont en accord avec les résultats expérimentaux et présentent un fort intérêt dans la compréhension de l'effet du fluor sur la réactivité des benzofuroxanes.

- *Le troisième objectif* était d'étudier les composés de type benzodifuroxane et plus particulièrement de s'intéresser à la synthèse du 4-fluorobenzodifuroxane.

La synthèse du 4-fluorobenzodifuroxane **145** a pu être mise en œuvre et nous avons obtenus un mélange des quatre tautomères en proportion 1/4/2/1. C'est la première fois que l'on met en évidence la coexistence de quatre tautomères à température ambiante. En nous basant sur des calculs théoriques, nous avons pu confirmer les attributions des signaux que nous avons effectuées. Nous avons ainsi obtenu et entièrement caractérisé les analogues furazanobenzofuroxane **147** et benzodifurazane **146** obtenus après réaction de désoxygénation.



La synthèse du 4-fluorobenzodifuroxane nous a encouragés à étudier la formation des analogues bromé et iodé, composés qui n'ont pas encore été synthétisés. Finalement, bien que les résultats préliminaires ne nous ont pas permis de les isoler, les voies de synthèse étudiées ont conduit aux benzodifuroxanes **148** et **149** analogues méthoxylé et aminé du 4-fluorobenzodifuroxane.



En perspective pour l'obtention du 4-bromobenzodifuroxane et du 4-iodobenzodifuroxane, nous proposons entre autre d'utiliser le 4-aminobenzodifuroxane dans une réaction de type Sandmeyer afin d'introduire directement l'halogène désiré sur le cycle.

Dans le cadre de l'étude de la réaction du couplage du tropylium aux indoles :

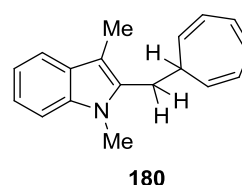
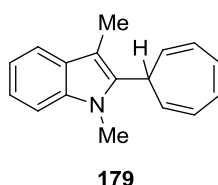
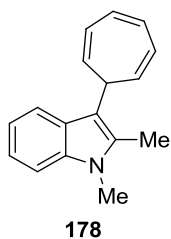
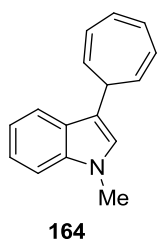
Ce second chapitre possédait deux objectifs majeurs :

- *Le premier objectif* était la mise au point des conditions expérimentale pour la réaction de couplage entre le tropylium et les indoles.

En nous basant sur le N-méthylindole en réactif de départ, nous avons déterminé les conditions permettant de conduire au N-méthylindole-3-tropylidène **164** quantitativement. Nous avons pu mettre en évidence les caractéristiques spectrales de ce type de composés en RMN du proton. A partir de cette réaction, les tropylidènes issus de la réaction entre le tropylium et des indoles substitués par des groupements variés en position 5 ont pu être obtenus, validant l'efficacité de cette méthode.

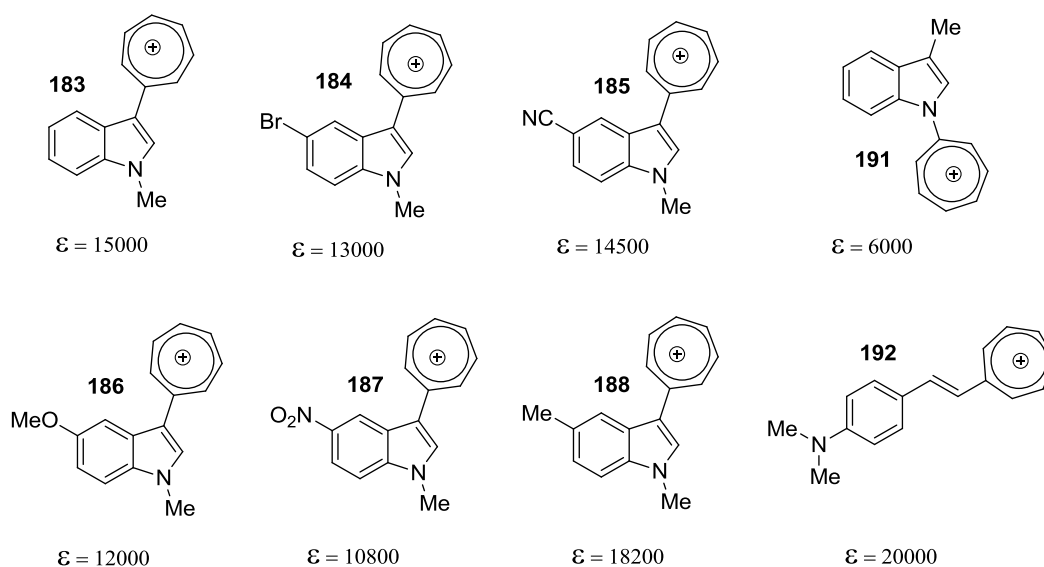
- *Le second objectif* était l'étude de la régiosélectivité de la réaction de couplage et voir s'il était possible de contrôler le site réactif de l'indole en fonction des substituants.

L'utilisation de groupements méthyle pour bloquer les positions réactives habituelles de l'indole nous a permis d'isoler des adduits de couplage sur les positions 1 et 3 sélectivement et même en position 2. Ce résultat est d'autant plus intéressant que le DNBF, superélectrophile très puissant ne réagissait pas avec la position 2 de l'indole. Bien que la réactivité de l'indole n'ait pas pu être transférée sur les positions du cycle à 6, nous avons pu obtenir divers tropylidènes qui ont tous été caractérisés.



- *Le troisième objectif* était l'oxydation des tropyliidènes en composés tropyliums fonctionnalisés, de la mise au point à l'optimisation des conditions expérimentales.

La formation des tropyliums fonctionnalisés s'effectue à partir des tropyliidènes en présence d'un oxydant, la DDQ. Bien que la réaction ait pu être mise en œuvre sur le tropyliidène **164** nous permettant d'atteindre le tropylium attendu, les rendements restaient faibles. Nous avons alors mis au point des conditions conduisant à l'adduit tropylium à partir de l'indole en une seule étape. Les rendements globaux passent de 15% en moyenne à 85% pour cette réaction One-pot.



Cette réaction en une seule étape nous a permis d'obtenir de nombreux tropyliums fonctionnalisés qui sont très colorés. Une étude UV-visible a pu être réalisée et les valeurs de ϵ et de λ_{\max} ont été mesurées. Nous avons pris contact avec le laboratoire de physique de l'université de Versailles pour valoriser les propriétés de ces molécules très colorées. Il serait intéressant d'étendre la synthèse de composés de type « push-pull » en modifiant la nature du substituant donneur (D) et en allongeant le système conjugué.

