



HAL
open science

Développement de nouvelles réactions de trifluorométhylation photocatalysées : difonctionnalisation vicinale d'alcènes

Aude Carboni

► **To cite this version:**

Aude Carboni. Développement de nouvelles réactions de trifluorométhylation photocatalysées : difonctionnalisation vicinale d'alcènes. Chimie organique. Université Paris-Saclay, 2015. Français. NNT : 2015SACLS110 . tel-01674178v2

HAL Id: tel-01674178

<https://theses.hal.science/tel-01674178v2>

Submitted on 2 Jan 2018

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.

NNT : 2015SACLS110

THESE DE DOCTORAT
DE
L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY
PREPAREE A
L'UNIVERSITE PARIS-SUD

ECOLE DOCTORALE N° 571
Sciences chimiques : Molécules, Matériaux, Instrumentation et Biosystèmes
Spécialité Chimie

Par

Mlle Aude CARBONI

Développement de nouvelles réactions de trifluorométhylation
photocatalysées : Difonctionnalisation vicinale d'alcènes

Thèse présentée et soutenue à l'Institut de Chimie des Substances Naturelles, le 20 Novembre 2016 :

Composition du Jury :

Dr. SCHULZ, Emmanuelle	ICCMO, Orsay	Présidente
Dr. MEYER, Christopher	ESPCI, Paris	Rapporteur
Pr. Riant, Olivier	UCL, Louvain	Rapporteur
Pr. MALACRIA, Max	ICSN, Gif sur Yvette	Examineur
Dr. HOUSSEMAN, Christopher	GALAPAGOS, Romainville	Examineur
Dr. MASSON, Géraldine	ICSN, Gif sur Yvette	Directrice de thèse

Sommaire

Abréviations	7
Introduction générale	13
Chapitre I : Rappels bibliographiques	19
I. LE FLUOR: GENERALITES	21
I.1. Propriétés électroniques et réactivité	21
I.2. Propriétés physico-chimiques.....	23
II. LES PRINCIPALES METHODES DE TRIFLUOROMETHYLATION	25
II.1. La trifluorométhylation nucléophile	26
II.2. La trifluorométhylation électrophile	32
II.3. La trifluorométhylation radicalaire.....	37
III. TRIFLUOROMETHYLATION RADICALAIRE SOUS CATALYSE PHOTORÉDOX.....	40
III.1. La photocatalyse: généralités et premiers exemples.....	40
III.1.1.Principes de la photocatalyse	40
III.1.2.Premières applications en synthèse	44
III.2. Applications de la photocatalyse à la trifluorométhylation	46
III.2.1.Monotrifluorométhylation.....	46
III.2.2.Difonctionnalisation d'alcènes avec formation d'une liaison C-CF ₃	51
IV. CONCLUSION.....	60
Chapitre II : Trifluorométhylation photocatalysée d'èncarbamates	61
I. PROJET DE RECHERCHE	63
I.1. Contexte du projet et antécédents du laboratoire.....	63
I.2. Hypothèses de travail	66
II. SYNTHÈSE DES ENECARBAMATES 25	67
II.1. Synthèse à partir d'acides carboxyliques α,β -insaturés ou dérivés	68
II.2. Cas particulier d'un èncarbamate de configuration Z	70
II.3. Synthèse d'èncarbamates cycliques	70
II.4. Synthèse d'èncarbamates à partir d'un alcène terminal.....	71

III. SYNTHÈSE DES CATALYSEURS	72
III.1. Synthèse de complexes bipyridiniques.....	72
III.2. Synthèse d'un complexe hétéroleptique d'iridium	73
IV. RESULTATS ET DISCUSSION	74
IV.1. Oxytrifluorométhylation	74
IV.1.1.Optimisation des conditions réactionnelles	74
IV.1.2.Etude du champ d'application et des limites de cette réaction	79
IV.1.3.Post-fonctionnalisation.....	84
IV.2. Cyanotrifluorométhylation	86
IV.3. Azidotrifluorométhylation	88
V. CONSIDERATIONS MECANISTIQUES	89
V.1. Quench du catalyseur	90
V.2. Etude de la dépendance à la lumière	91
V.3. Mécanisme proposé	92
VI. CONCLUSION	94
Chapitre III : Trifluorométhylation photocatalysée d'alcènes	97
I. INTRODUCTION	99
II. REACTIONS D'AMINOTRIFLUOROMETHYLATION	100
II.1. Le groupement azido comme amine potentielle.....	100
II.1.1.Mise au point des conditions réactionnelles	100
II.1.2.Domaine d'application	103
II.2. Introduction directe du groupement amino, protégé ou non.....	106
III. CARBOTRIFLUOROMETHYLATION.....	108
III.1. Aryltrifluorométhylation	108
III.1.1.Mise au point des conditions réactionnelles	110
III.1.2.Domaine d'application	112
III.2. Hétéroaryltrifluorométhylation	114
III.3. Cas de l'allyltrifluorométhylation	118
IV. HALOTRIFLUOROMETHYLATION	120
IV.1. CHLOROFLUOROMETHYLATION	120

IV.1.1.Optimisation des conditions réactionnelles	121
IV.1.2.Domaine d'application.....	123
IV.2. BROMO- ET IODOFLUOROMETHYLATION	126
V. CONCLUSION	128
Chapitre IV : Nouvelles voies d'accès aux 1,3-dihydroisobenzofuranes et aux 1,3-isindolines	132
Conclusion générale	135
Références bibliographiques.....	141

Abréviations

✓ Unités

Å	Angstrom
°C	degré Celsius
cm, nm	centimètre, nanomètre
g, mg	gramme, milligramme
h	heure
Hz, MHz	hertz, mégahertz
kcal	kilocalorie
M	mol.L-1
min	minute
mL, µL	millilitre, microlitre
mol, mmol	mole, millimole
ppm	partie par million
µs	microseconde
V	volt
W	watt

✓ Réactifs

BnNCS	isothiocyanate de benzyle
Bpy	2,2'-bipyridyle
Bpz	2,2'-bipyrazyle
<i>n</i> -BuLi	<i>n</i> -butyllithium
CFC	chlorofluoroalcane
CsX	halogénure de césium
dap	2,9-bis(para-anisyl)-1,10-phenanthroline
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropyléthylamine

DMAP	4-diméthylaminopyridine
DPPA	diphénylphosphoryl azide
dtbbpy	4,4'-Di-tert-butyl-2,2'-dipyridyl
IBX	acide o-iodoxybenzoïque
5-FdUMP	5-fluorodésoxyuracile monophosphate
HCFC	hydrochlorofluoroalcanes
LiHMDS	(di-triméthylsilyl)amidure de lithium
m-CPBA	acide métachloroperbenzoïque
NaOAc	acétate de sodium
Phen	phénantroline
PPh ₃	triphénylphosphine
PTFE	polytétrafluoroéthylène
ppy	phénylpyridine
Super-hydride®	triéthylborohydride de lithium
TBAF	fluorure de tétrabutylammonium
TDAE	tetrakis(diméthylamino)éthylène
TMEDA	tétraméthyléthylènediamine
<i>t</i> BuOK	tert-butylate de potassium
TMB	triméthoxybenzène
TEMPO	(2,2,6,6-tetraméthylpiperidin-1-yl)oxyl
TFA	acide trifluoroacétique
TFAA	anhydride trifluoroacétique

✓ Solvants

AcOEt	acétate d'éthyle
DCE	1,2-dichloroéthane
DCM	dichlorométhane
DMA	diméthylacétamide
DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide

DMSO	diméthylsulfoxyde
Glyme	diméthoxyéthane
Hept	heptane
MeOH	méthanol
TFE	2,2,2-trifluoroéthanol
THF	tétrahydrofurane

✓ Groupements chimiques

Ac	acétyle
Ar, HetAr	aromatique, hétéroaromatique
Bn	benzyle
Boc	tert-butyloxycarbonyle
Cbz	carbobenzyloxycarbonyle
Fmoc	fluorénylméthoxycarbonyle
<i>i</i> Pr	isopropyle
Me	méthyle
Ph	phényle
PMB	p-méthoxybenzyle
<i>p</i> Tol	p-tolyle
TBDPS	tert-butyldiphenyl silyle
Tf	triflate
TMS	triméthylsilyle

✓ Autres abréviations

APPI	Atmospheric Pressure Photoionization
aq.	aqueux
br	broad
C _{Ar}	carbone aromatique
CCM	chromatographie sur couche mince

C _q	carbone quaternaire
d	doublet
δ	déplacement chimique
Δ	chauffage
E	électrophile
E _{1/2}	potentiel de demi-vie
E _{1CB}	Elimination Unimolecular Conjugate Base
ee	excès énantiomérique
eq.	équivalent
GEA	groupement électroattracteur
HRMS	spectrométrie de masse haute résolution
-I	effet inductif électroattracteur
IR	infra-rouge
J	constante de couplage
λ _{max}	maximum d'absorption
+M	effet mésomère donneur
m	multiplet
Mp	point de fusion
PCat	photocatalyseur
P _S	indice de Middleton
NMR	résonance magnétique nucléaire
Nu	nucléophile
q	quadruplet
rd	ratio diastéréomérique
s	singulet
SET	Single Electron Transfert
t	triplet
τ	temps de demi-vie
t.a.	température ambiante

TLC	Thin Layer Chromatography
TOF	Time Of Flight mass spectrometry
ν	longueur d'onde infrarouge
χ_p	electronégativité de Pauling

Introduction générale

Découvert en 1886 par Henry Moissan, lauréat du prix Nobel de chimie en 1906, le fluor a longtemps été étudié presque exclusivement par les chimistes minéralistes.¹ Ce n'est qu'à partir des années 1950 que la chimie organique du fluor a connu un réel essor dû aux caractéristiques remarquables de cet halogène (très forte électronégativité, petite taille, faible polarisabilité, ...) et à l'influence qu'il exerce sur les propriétés physicochimiques des molécules organiques l'incorporant (solubilité, stabilité métabolique, lipophilie, ...). Une des premières applications des composés organofluorés est apparue en 1957 avec la découverte par C. Heidelberger, en collaboration avec Hoffmann-La Roche, des propriétés antitumorales du 5-fluorouracile (Figure 1).² Ce médicament, qui fait toujours partie de la liste des médicaments essentiels de l'Organisation Mondiale de la Santé, agit principalement sur la synthèse de l'ADN sous forme de 5-FdUMP (5-fluorodésoxyuracile monophosphate) en bloquant l'activité de la thymidylate synthase.

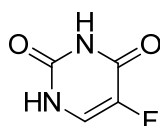


Figure 1. 5-Fluorouracile

Désormais, le fluor est devenu un élément incontournable en chimie organique et, bien qu'on ne recense que peu de produits naturels possédant cet atome, les dérivés fluorés sont présents dans de nombreux domaines d'application tels que l'industrie pharmaceutique,³ l'imagerie médicale,⁴ l'agrochimie⁵ ou les polymères.⁶ A titre d'exemples, on peut citer la fluoxétine et le lanzaprazole, deux des principes actifs les plus vendus sur le marché pharmaceutique ou le flufénacét, un herbicide actuellement homologué pour le traitement du maïs. En imagerie médicale, l'isotope radioactif ¹⁸F est le noyau le plus utilisé en Tomographie par Emission de Positons (Figure 2). Le fluor entre également dans la

¹ Moissan, H. *Compt. Rend. Acad. Sc.* **1886**, 103, 202.

² Heidelberger, C.; Chaudhuri, N. K.; Danneberg, P.; Mooren, D.; Griesbach, L.; Duschinsky, R.; Schnitzer, R. J.; Plevin, E.; Scheiner, J. *Nature* **1957**, 179, 663.

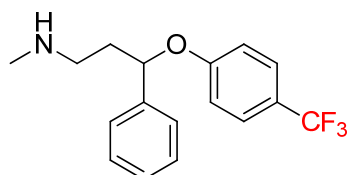
³ a) Begue, J. P.; Bonnet-Delpon, D. *Chimie bioorganique et médicinale du fluor*, CNRS-Edition, France, **2005**. b) Yamazaki, T.; Taguchi, T.; Ojima, I. *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, Wiley-Blackwell: Chichester, U.K., **2009**. c) Zanda, M.; Volonterio, A.; Sani, M.; Dall'Angelo, S. *Fluorine in Pharmaceutical and Medicinal Chemistry. From Biophysical Aspects to Clinical Applications*, ICP: Oxford, **2012**. d) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320. e) Muller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, 321, 1881.

⁴ Le Bars, D. *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 1488.

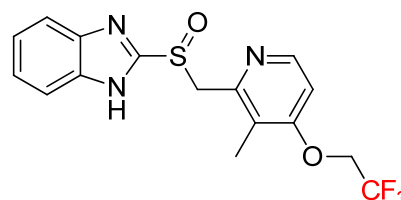
⁵ Jeschke, P. *Chembiochem.* **2004**, 5, 570.

⁶ Ameduri, B.; Boutevin, B. *Well-Architected Fluoropolymers*; Elsevier: Oxford, UK, **2004**.

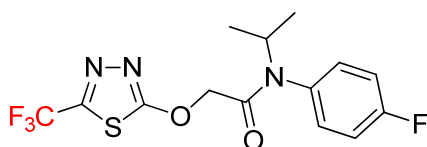
composition de matières plastiques telles que les fluoropolymères, comme le PTFE (polytétrafluoroéthylène) commercialement connu sous la marque Teflon®. Les chlorofluoroalcanes (CFC), désormais interdits en raison des problèmes écologiques qu'ils induisent, et les hydrochlorofluoroalcanes (HCFC), utilisés comme fluides frigorigènes propulseurs d'aérosols et solvants, représentent un des débouchés principal de l'industrie du fluor.



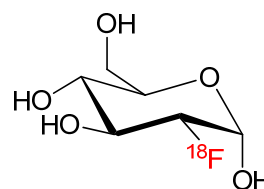
Fluoxétine (Prozac)
antidépresseur



Lansoprazole (Prevacid)
antiulcère



Flufénacet
Herbicide



¹⁸F-FDG
Imagerie

Figure 2. Quelques molécules fluorées d'intérêt biologique

Si de nombreuses méthodes permettent d'introduire un ou plusieurs atomes de fluor sur une molécule organique, il reste encore des progrès à réaliser en termes d'efficacité, de sélectivité et d'éco-compatibilité. Cette thèse se situe dans ce cadre et est plus particulièrement consacrée à la trifluorométhylation de liaisons carbone-carbone par l'intermédiaire de processus photorédox.

Le premier chapitre présente un résumé succinct des propriétés de l'atome de fluor, en particulier du motif trifluorométhyle, et un rappel des principales méthodes permettant d'introduire ce groupement sur un substrat organique, en insistant sur la difonctionnalisation de doubles liaisons carbone-carbone qui constitue l'essentiel des travaux présentés par la suite.

La seconde partie rassemble les résultats concernant la trifluorométhylation photocatalysée d'énecarbamates avec création d'une liaison supplémentaire carbone-hétéroatome ou carbone-carbone.

Le chapitre III porte sur l' amino-, la carbo- et l'halotrifluorométhylation d'alcènes, plus particulièrement de styrènes et dérivés.

Enfin, une nouvelle voie d'accès aux 1,3-dihydroisobenzofuranes et aux 1,3-isindolines, basée sur une version intramoléculaire des réactions précédentes, sera présentée dans le chapitre quatre.

Chapitre I

Rappels bibliographiques

I. LE FLUOR: GENERALITES

I.1. Propriétés électroniques et réactivité

Le fluor, neuvième élément du tableau périodique, présente des propriétés remarquables dues en particulier à sa structure électronique, $1s^2 2s^2 2p^5$ à l'état fondamental. Sa présence au sein d'une molécule en modifie notablement les propriétés (électroniques, conformationnelles, physicochimiques,...) tout en conférant dans la plupart des cas une certaine inertie chimique. Quelques-unes des caractéristiques principales de l'atome de fluor sont rassemblées dans le tableau 1.⁷

Atome	Rayon de van der Waals (Å)	Longueur de liaison CH ₃ -X (Å)	Electronégativité de Pauling χ_p	Energie de dissociation C-X (kJ/mol)
H	1,20	1,09	2,1	99
F	1,47	1,40	4,0	108
Cl	1,75	1,77	3,2	83
Br	1,85	1,97	2,8	70
C	1,70	1,54	2,5	83
O	1,52	1,43	3,5	86

Tableau 1. Paramètres atomiques de l'atome de fluor

Le fluor présente un faible rayon de van der Waals, environ 20% plus grand que celui de l'hydrogène. Cependant, de nombreuses données expérimentales montrent que la substitution d'un hydrogène par un atome de fluor ne provoque que de faibles perturbations stériques. La longueur moyenne de la liaison simple carbone-fluor est proche de celle de la liaison carbone-oxygène, ce qui explique que l'atome de fluor soit souvent utilisé en chimie médicinale pour remplacer un atome d'oxygène. Quant au groupement CF₃, il est d'une taille comparable à celle d'un éthyle.⁸

⁷ Hunter, L. Beilstein J. Org. Chem. **2010**, 6, 38.

⁸ Jagodzinska, M.; Huguenot, M.; Candiani, G.; Zanda, M. *ChemMedChem* **2009**, 4, 49.

La liaison C-F est la liaison la plus forte que peut donner le carbone avec un autre atome, près de 25 kcal/mol plus forte que la liaison C-Cl. Cette propriété confère aux fluoroalcanes une inertie chimique, thermique, et enzymatique généralement beaucoup plus grande que celle de leurs analogues hydrogénés. Cela justifie en partie, par exemple, leur utilisation dans le domaine des matériaux biocompatibles, comme anesthésiques ou substituts du sang.

Selon l'échelle de Pauling, le fluor est l'élément le plus électronégatif, ce qui explique son fort pouvoir inductif attracteur. Lié à une insaturation ou à un noyau aromatique, il exerce un effet électroattracteur inductif $-I$. L'effet électrodonneur par résonance $+M$ étant très supérieur à ceux des autres halogènes, il est donc globalement moins électroattracteur que ces derniers.

La présence d'un ou de plusieurs atomes de fluor va modifier la stabilité des intermédiaires réactionnels l'incorporant (carbocations, carbanions, radicaux). Ainsi, la stabilité d'un carbocation varie notablement selon que la charge positive soit placée sur le carbone α ou β . Lorsque le (ou les) atome(s) de fluor est (sont) situé(s) sur le carbone chargé, en dépit des effets inductifs déstabilisants, la charge est stabilisée par l'une des paires libres de l'atome de fluor. Si la charge est positionnée en β , comme dans le cas du groupement CF_3 , seul l'effet inductif intervient et on observe une forte déstabilisation du carbocation correspondant (Figure 3).⁹

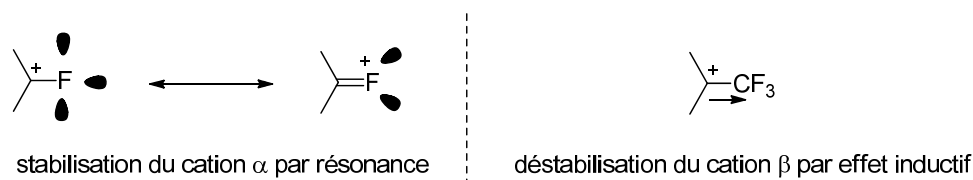


Figure 3. Stabilité des carbocations fluorés

En ce qui concerne les carbanions, la répulsion due aux paires libres fait que, même si l'atome de fluor stabilise par effet inductif, un carbanion est moins stabilisé par un atome de fluor que par un autre halogène. Ainsi, l'acidité diminue quand on passe du bromoforme, au chloroforme puis au fluoroforme. Ces carbanions en α ou β du fluor peuvent avoir des durées de vie courtes du fait de processus d'élimination d'ion fluorure: α -élimination pour donner des carbènes ou β -élimination via un processus E_{1CB} ou concerté (Figure 4).

⁹ Creary, X. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1625.

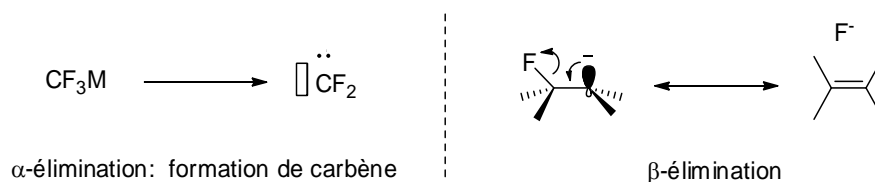


Figure 4. Processus d'élimination d'ion fluorure

Enfin, la fluoration a également un impact important sur la structure et la réactivité des radicaux fluorés. CF_3^\bullet , qui est pyramidal, est l'exemple type du radical électrophile. Il s'additionne dix fois plus vite sur l'éthylène que sur le tétrafluoroéthylène, beaucoup plus pauvre en électrons, alors qu'on observe le phénomène inverse pour le radical méthyle.¹⁰ On verra par la suite que l'addition de radicaux fluoralkyles sur des insaturations a donné lieu à de nombreuses applications en synthèse organique.

1.2. Propriétés physico-chimiques

Les molécules polyfluorées peu polaires, faiblement polarisables, n'induisent donc que de faibles interactions intra- et intermoléculaires. En règle générale, les points d'ébullition des composés perfluorés sont inférieurs à ceux de leurs analogues hydrocarbonés. Les composés fluorés sont également souvent extrêmement volatils et leur manipulation nécessite une attention particulière, que ce soit pour l'isolement des produits, mais aussi pour d'éventuelles toxicités par inhalation.

On trouve parmi les composés fluorés à la fois les moins polaires des composés organiques connus, les perfluoroalcanes, et les plus polaires, les alcools fluorés (Tableau 2).¹¹ Les perfluoroalcanes, quasiment apolaires, sont non miscibles aussi bien avec l'eau qu'avec les solvants organiques.

¹⁰ Dolbier, W.R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1557.

¹¹ Freed, B. K.; Biesecker, J.; Middleton, W. J. *J. Fluorine Chem.* **1990**, *48*, 63.

	P _s		P _s
<i>n</i> -C ₆ F ₁₄	0	<i>n</i> -C ₆ H ₁₄	2,56
(C ₆ F ₉) ₃ N	0,68	(C ₆ H ₉) ₃ N	3,93
C ₆ F ₆	4,53	C ₆ H ₆	6,95
CF ₃ CH ₂ OH	10,20	CH ₃ CH ₂ OH	8,00
CF ₃ -CHOH-CF ₃	11,11	CH ₃ -CHOH-CH ₃	7,85

Tableau 2. Indices (P_s) de Middleton de solvants fluorés et de leurs analogues non-fluorés

La notion de lipophilie est extrêmement importante en chimie médicinale. Elle va influencer de nombreux paramètres comme l'absorption, le passage des barrières cellulaires, par conséquent, les phénomènes de transport, et finalement les interactions avec la cible biologique. Il est admis que la fluoration accroît la lipophilie, ceci n'étant cependant démontré que pour les composés aromatiques, plus généralement lorsque les atomes de fluor se trouvent au voisinage d'atomes ou de systèmes possédant des électrons π . Dans une molécule aliphatique, la présence d'atomes de fluor décroît la lipophilie, mais augmente l'hydrophobicité, amenant le plus souvent ainsi à une meilleure biodisponibilité.¹² Un principe actif pour pouvoir être efficace doit être capable de traverser les membranes lipophiles des cellules.

La capacité d'un atome de fluor à agir comme un accepteur de liaison hydrogène est toujours une question controversée.¹³ Au fil des années, de plus en plus de preuves ont été accumulées pour étayer cette hypothèse et il est maintenant difficile de douter de l'existence de telles liaisons hydrogène. Par exemple, Takemura *et al.* ont montré la présence de liaison hydrogène O–H...F–C dans un cyclophane à partir de données cristallographiques et spectroscopiques.¹⁴ Cependant, ces interactions mettent en jeu de faibles énergies et même si des cas de liaisons hydrogène entre substrats fluorés et macromolécules biologiques ont été postulés dans des complexes enzyme-substrat, la réalité du phénomène est délicate à démontrer.^{3a} L'existence d'interactions fluor-hydrogène

¹² Biffinger, J. C.; Kim, H. W.; DiMagno, S. G. *ChemBioChem*. **2004**, *5*, 622.

¹³ Champagne, P. A.; Desroches, J.; Paquin, J. -Fr. *Synthesis* **2015**, *47*, 306.

¹⁴ Takemura, H.; Kotoku, M.; Yasutake, M.; Shinmyozu, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2019.

a été récemment mise en évidence par modélisation moléculaire sur des systèmes, CH₂F₂-eau, glyoxal-HF ou bien encore γ -Fluorohydrines.¹⁵

Enfin, étant donné la forte électronégativité des groupements fluoroalkyles, l'acidité des groupements voisins, acides carboxyliques ou acides sulfoniques, par exemple, se trouve fortement augmentée (Tableau 3).¹⁶ La fluoration diminue également la basicité des azotes voisins, les amines perfluorées secondaires ne donnant pas de chlorhydrates alors que les tertiaires ont un comportement analogue à celui de perfluoroalcanes.

	pKa		pKa
CF ₃ -CO ₂ H	- 0,2	CH ₃ -CO ₂ H	4,8
CF ₃ -SO ₃ H	- 5,1	CH ₃ -SO ₃ H	- 1,9

Tableau 3. pKa d'acides fluorés et de leurs analogues non fluorés.

II. LES PRINCIPALES METHODES DE TRIFLUOROMETHYLATION

Les molécules incorporant un groupe trifluorométhyle constituent une classe particulière de composés fluorés ayant des propriétés spécifiques, telles que polarité, stabilités thermique et métabolique ainsi qu'une meilleure biodisponibilité. Ces molécules ont trouvé de multiples applications dans l'industrie pharmaceutique, agrochimique, mais aussi dans le domaine des matériaux et de très nombreuses revues ont été consacrées à leur sujet.¹⁷ Dans ce court rappel bibliographique, seuls seront présentés les résultats les plus

¹⁵ a) Schneider, H. J. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1381. b) Linclau, B.; Peron, F.; Bogdan, E.; Wells, N.; Wang, Z.; Compain, G.; Fontenelle, C. Q.; Galland, N.; Le Questel, J. -Y. ; Graton, J. *Chem. Eur. J.* **2015**, DOI: 10.1002/chem.201503253.

¹⁶ Hudlicky, M. *Chemistry of Organic Fluorine Compounds II*, American Chemical Society, Washington, D. C. **1995**.

¹⁷ Pour des revues parues ces deux dernières années, voir: a) Alonso, C.; Martinez de Marigorta, E.; Rubiales, G.; Palacios, F. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1847. b) Liu, X.; Xu, C.; Wang, M.; Liu, Q. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 683. c) Yang, X.; Wu, T.; Phipps, R. J.; Toste, D. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 826. d) Charpentier, J.; Früh, N.; Togni, A. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 650. e) Merino, E.; Nevado, C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 6598. f) Egami, H.; Sodeoka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8294. g) Akita, M. Koike, T. *C. R. Chimie* **2015**, *18*, 742. h) Koike, T.; Akita, M. *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 30. i) Pfund, E.; Lequeux, T.; Gueyrard, D. *Synthesis* **2015**, *47*, 1534. j) Zhu, W.; Wang, J.; Wang, S.; Gu, Z.; Acena, J. L.; Izawa, K.; Liu, H.; Soloshonok, V. A. *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 37. k) Zhang, C. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6580. l) Zhang, C. *Arkivoc* **2014**, 453. m) Besset, T.; Poisson, T.; Pannecoucke, X. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16830. n) Bizet, V.; Besset, T.; Ma, J. -A.; Cahard, D. *Curr. Top. Med. Chem.* **2014**, *14*,

représentatifs et les plus récents concernant la synthèse des composés trifluorométhylés aliphatiques par introduction d'un motif CF₃, sujet sur lequel nous avons travaillé au cours de cette thèse. La modification fonctionnelle de molécules comportant déjà un groupement CF₃, de même que la trifluorométhylation de composés aromatiques ou d'hétéroaromatiques ne seront pas traitées.

On distingue en général trois approches selon la nature des espèces mises en jeu.

II.1. La trifluorométhylation nucléophile

La trifluorométhylation nucléophile est restée longtemps sous-utilisée en synthèse, en raison de l'efficacité limitée des dérivés organométalliques correspondants. En effet, en l'absence de stabilisation, l'anion trifluorométhyle est très fragile et conduit rapidement au difluorocarbène (Schéma 1).

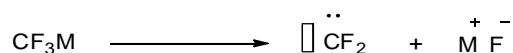


Schéma 1. Evolution de l'anion trifluorométhyle

Alors que les organolithiens et organomagnésiens présentent une faible stabilité thermique, les dérivés de métaux de transition (Cu, Zn, ...) sont plus appropriés pour stabiliser le groupe trifluorométhyle par délocalisation partielle de la charge négative sur les orbitales vacantes de basse énergie du métal.¹⁸ Sur le plan synthétique, les dérivés du zinc, et du cuivre ont trouvé de réelles applications principalement en série aromatique et hétéroaromatique.^{17a,19}

La mise au point du réactif de Ruppert-Prakash, le trifluorométhyltriméthylsilane (TMSCF₃), a réellement constitué une avancée majeure dans le domaine.^{17b,20} Seul, il ne réagit pas avec les composés carbonylés et ce n'est que par activation avec un initiateur, par exemple un fluorure d'ammonium, qu'il donne l'adduit trifluorométhylé **1** correspondant.²¹

901. o) Gakh, A. A.; Shermolovich, Y. *Curr. Top. Med. Chem.* **2014**, *14*, 952. p) Koike, T.; Akita, M. *Top. Cat.* **2014**, *57*, 967.

¹⁸ Burton, D. J.; Yang, Z. Y. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 189.

¹⁹ a) Roy, S.; Gregg, B. T.; Gribble, G. W.; Le, V. -D.; Roy, S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2161. b) Tomashenko, O. A.; Grushin, V. V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4475.

²⁰ a) Prakash, G. K. S.; Mandal, M. J. *Fluorine Chem.* **2001**, *112*, 123. b) Prakash, G. K. S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757. c) Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7613. d) Ruppert, I.; Schlich, K.; Volbach, W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2195.

²¹ Rubiales, G.; Alonso, C.; Martínez de Marigorta, E.; Palacios, F. *Arkivoc*, **2014**, 362.

D'un point de vue mécanistique, il est établi qu'il n'y a pas transfert direct de l'anion CF_3^- libre, mais passage par un intermédiaire pentacoordonné **2** dans lequel la charge négative du CF_3 est engagée dans une liaison labile avec le silicium.²² Ainsi, la réaction serait initiée par un ion fluorure et c'est l'alcoolate **3** provenant de l'addition du groupe CF_3 sur la double liaison $\text{C}=\text{O}$ qui assurerait le cycle catalytique (Schéma 2).

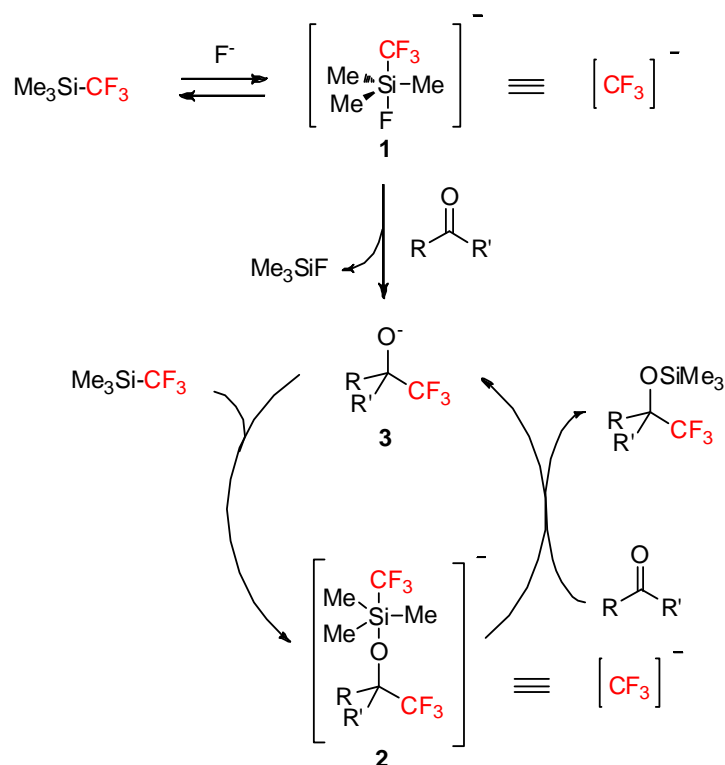


Schéma 2. Mécanisme de la trifluorométhylation avec TMSCF_3

Une grande variété de substrats a pu être trifluorométhylée en utilisant ce réactif: aldéhydes, cétones, imines,²³ esters activés,²⁴ lactones, imides,²⁵ oxazolidones, 4-nitroisoxazoles,²⁶ anhydrides, amides de Weinreb... (Schéma 3). De même, les initiateurs nécessaires à la trifluorométhylation sont multiples: carbanions oxygénés, oxydes d'amines, amidines, carbènes *N*-hétérocycliques, phosphines, acides de Lewis...

²² Kolomeitsev, A.; Movchun, V.; Rusanov, E.; Bissky, G.; Lork, E.; Röschenhaler, G. V.; Kirsch, P. *Chem. Commun.* **1999**, 1017.

²³ Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Olah, G. A. *Synlett.* **2001**, 77.

²⁴ Singh, R. P.; Cao, G.; Kirchmeier, R. L.; Shreeve, J. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2873.

²⁵ Hoffmann-Roder, A.; Sieler, P.; Diederich, F. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2267.

²⁶ Kawai, H.; Tachi, K.; Tokunaga, E.; Shiro, M.; Shibata, N.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7803.

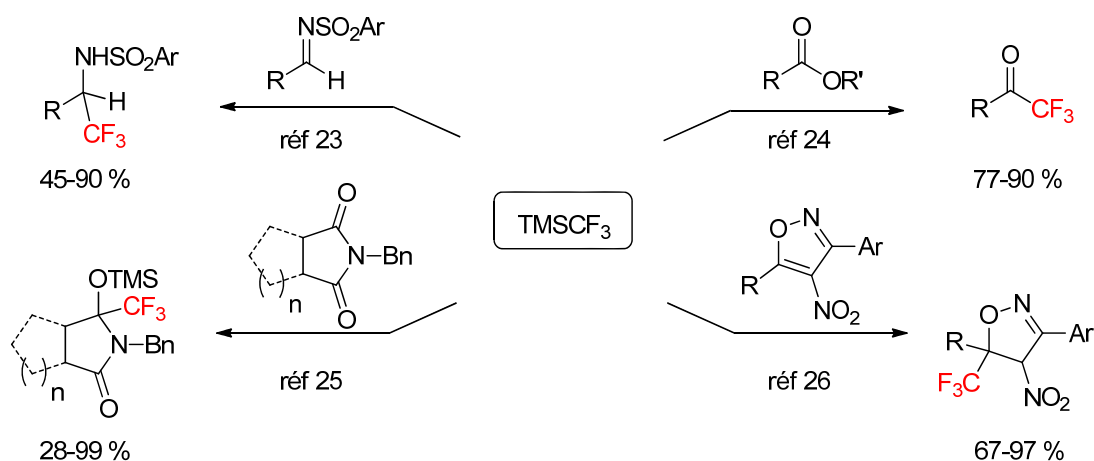


Schéma 3. Quelques exemples de réactions de trifluorométhylation avec le réactif de Ruppert-Prakash

La version énantiosélective de cette fonctionnalisation d'aldéhydes, cétones et dérivés a également été abondamment étudiée comme voie d'accès aux alcools et amines α -trifluorométhylés énantio-purs.^{17c} Les sels d'ammonium quaternaires dérivés d'alcaloïdes restent actuellement les plus utilisés pour contrôler la configuration absolue des centres stéréogènes créés. A titre d'exemple, Shibata *et al.* ont ainsi décrit la trifluorométhylation catalytique énantiosélective d'arylcétones cycliques et acycliques en utilisant la combinaison d'un bromure de *N*-benzylcinchonidinium **4** et de fluorure de tétraméthylammonium (TMAF) comme catalyseurs (Schéma 4).²⁷ La réaction s'effectue avec des rendements élevés et des excès énantiomériques pouvant aller jusqu'à 94%. Cette stratégie a également été appliquée par la suite aux cétones acétyléniques et aux ylures d'azométhiminines.²⁸

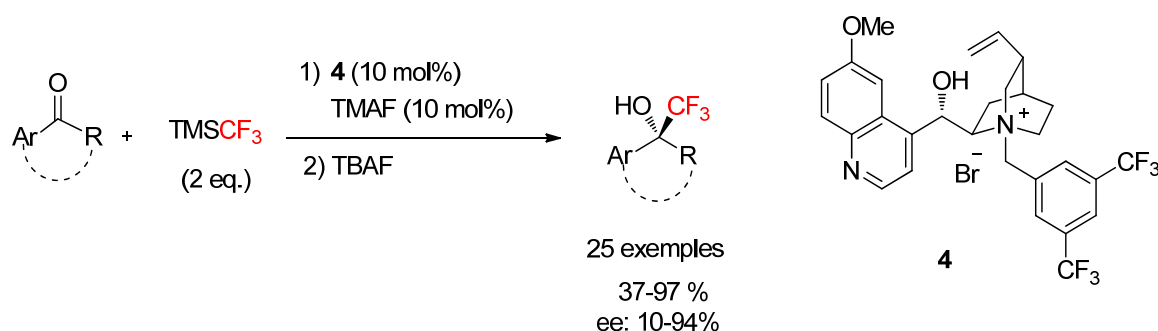


Schéma 4. Trifluorométhylation nucléophile énantiosélective

²⁷ Mizuta, S.; Shibata, N.; Akita, S.; Fujimoto, H.; Nakamura, S.; Toru, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3707.

²⁸ a) Kawai, H.; Tachi, K.; Tokunaga, E.; Shiro, M.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2010**, *22*, 5104. b) Kawai, H.; Kusada, A.; Shiro, M.; Nakamura, S.; Shibata, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6324.

Parallèlement, d'autres sources de CF_3^- peuvent être utilisées en addition nucléophile.

Le fluoroforme

HCF_3 peut être déprotoné par une base forte à basse température et utilisé comme agent de trifluorométhylation. Cependant, l'anion CF_3^- étant très instable, il doit être piégé sous forme d'hémiacétal par du diméthylformamide dès sa formation pour éviter sa décomposition. En général, le fluoroforme est déprotoné par une base générée *in situ* à partir du mélange $\text{N}(\text{SiMe}_3)_3/\text{TBAF}$ en présence d'une quantité catalytique de DMF pour former l'éther silylé **5** correspondant qui a pu être isolé et caractérisé (Schéma 5). En présence de CsF , **5** se comporte comme un réservoir de " CF_3^- " et permet de trifluorométhyliser des composés carbonyles non-énolisables. Toutefois, un excès de cet éther est nécessaire pour obtenir des bons rendements.²⁹ Les mêmes intermédiaires peuvent également être obtenus beaucoup plus facilement à partir de l'hydrate de fluoral **6**, produit industriel accessible et facile d'emploi.³⁰

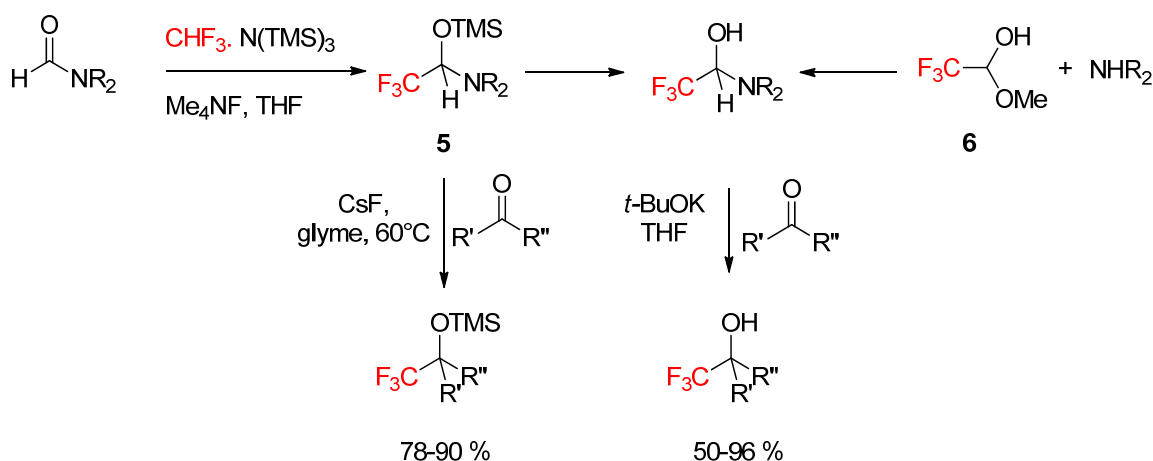


Schéma 5. Fluoruration nucléophile à l'aide du fluoroforme

L'iodure de trifluorométhyle

En présence de zinc et sous ultrasons, les halogénures de perfluoroalkylzinc formés à partir d'iodure de trifluorométhyle réagissent avec les aldéhydes pour donner les alcools correspondants. Pour les cétones, moins réactives, il est nécessaire de catalyser avec du dichlorure de titanocène.³¹ Plus récemment, Dolbier *et al.* ont proposé une approche

²⁹ Large, S.; Roques, N.; Langlois, B. R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8848.

³⁰ Langlois, B. R.; Billard, T. *Synthesis* **2003**, 185.

³¹ Kitazume, T.; Ishikawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5186.

Le trifluoroacétate de sodium

Ce réactif, en présence d'une quantité stœchiométrique d'halogénure de cuivre, permet la trifluorométhylation d'une grande diversité d'aldéhydes avec de très bons rendements. En revanche, cette méthode est beaucoup moins efficace pour la cyclohexanone et inopérante pour l'acétophénone (Schéma 8).³⁴

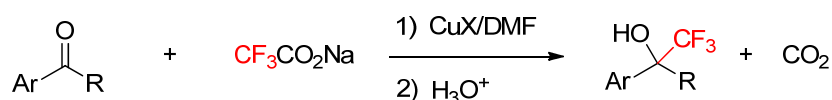


Schéma 8. Synthèse d'alcools α -trifluorométhylés à l'aide de trifluoroacétate de sodium

Enfin, d'autres agents de trifluorométhylation nucléophile ont également été développés, comme les trifluoroacétamides **10** dérivés de l'éphédrine *O*-silylés,³⁵ la phényl triflone **11**,³⁶ ou les trialkoxy(trifluorométhyle)borates de potassium **12** (Schéma 9).³⁷

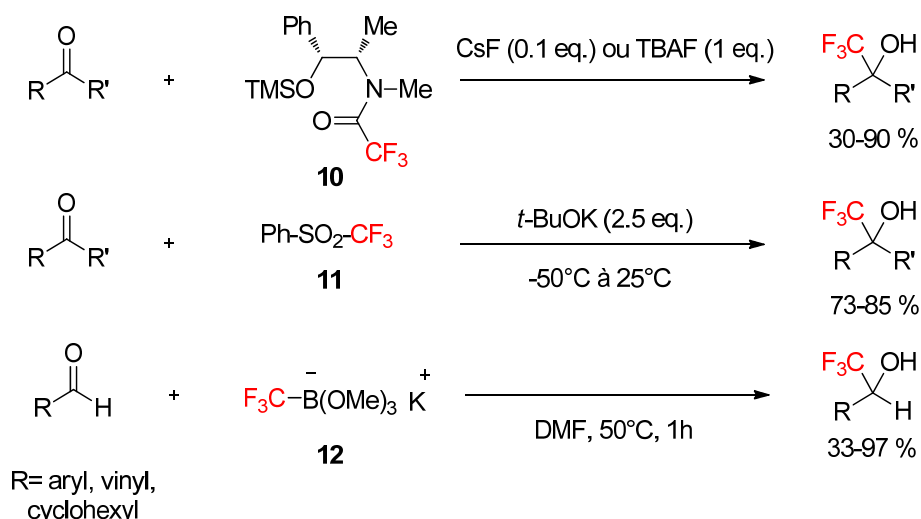


Schéma 9. Autres exemples de trifluorométhylation

³⁴ Chang, Y.; Cai, C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3161.

³⁵ Joubert, J.; Roussel, S.; Christophe, C.; Billard, T.; Langlois, B. R.; Vidal, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3133.

³⁶ a) Prakash, G. K. S.; Hu, J.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3253. b) Roussel, S.; Billard, T.; Langlois, B. R.; Saint-Jalmes, L. *Synlett* **2004**, 211.

³⁷ Levin, V. V.; Dilman, A. D.; Belyakov, P. A.; Struchkova, M. I.; Tartakovsky, V. A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 281.

II.2. La trifluorométhylation électrophile

La trifluorométhylation électrophile est longtemps restée marginale sur le plan des applications synthétiques à cause de l'efficacité limitée et du coût des réactifs capables de transférer un cation CF_3^+ . Des progrès considérables ont été faits ces dernières années et on dispose actuellement de toute une gamme de réactifs très performants pour réaliser cette transformation.³⁸ Ces réactifs peuvent être classés en trois familles distinctes: les sels de chalcogénures **13**, les sulfoximines **14** et les dérivés d'iode hypervalent **15** (Figure 5).

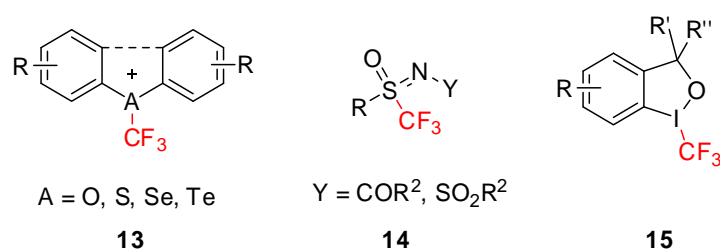


Figure 5. Agents de trifluorométhylation électrophiles

En 1984, Yagupolskii *et al.* ont développé deux sels de S-(trifluorométhyl)diarylsulfonium comme premiers réactifs de trifluorométhylation électrophile. Ces derniers étaient capables de trifluorométhyliser les thiophénates.³⁹ Une avancée majeure a été réalisée par le groupe d'Umemoto au début des années 90 avec la mise au point d'une gamme d'analogues hétérocycliques qui ont permis en fonction de l'hétéroatome (S, Se, Te) et du substituant porté par la partie aromatique de trifluorométhyliser une large gamme de nucléophiles: phénylacétylures, thiolates, éthers d'énol silylés, phosphines, ... (Schéma 10).^{38a,40} La toxicité des dérivés du sélénium et du tellure constitue toutefois un frein à leur utilisation en synthèse.

³⁸ Pour des revues sur la trifluorométhylation électrophile, voir: a) Shibata, N.; Matsnev, A.; Cahard, D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 65. b) Macé, Y.; Magnier, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2479.

³⁹ Yagupolskii, L. M.; Kondratenko, N. V.; Timofeeva, G. N. *J. Org. Chem. USSR* **1984**, *20*, 103.

⁴⁰ a) Umemoto, T.; Ishihara, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3579. b) Umemoto, T.; Ishihara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2156. c) Umemoto, T. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1757. d) Umemoto, T.; Ishihara, S. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *98*, 75.

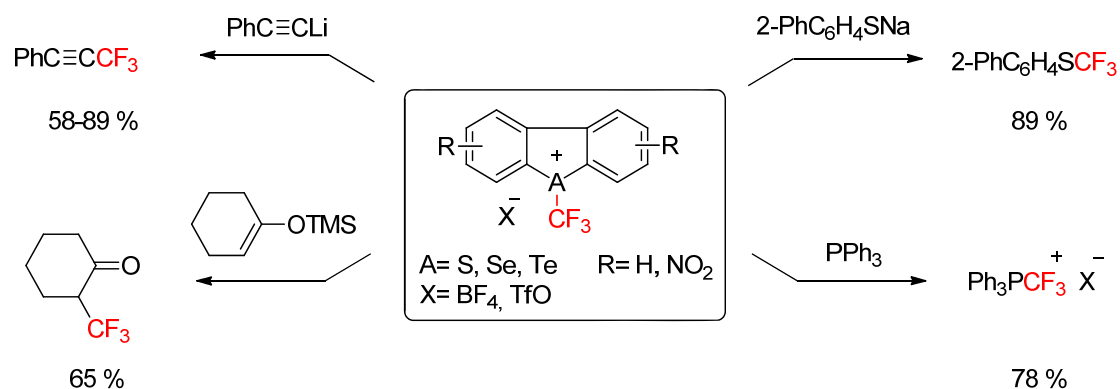


Schéma 10. Trifluorométhylation à l'aide des réactifs d'Umemoto

Le tétrafluoroborate et le triflate de *S*-(trifluorométhyl)dibenzothiophenium (**13a** et **13b**) sont désormais tous deux commerciaux (Figure 6). Les sels de *S*-(trifluorométhyl)thiophenium récemment proposés par Shibata *et al.* présentent, quant à eux, une bonne réactivité vis-à-vis des β -cétocesters et des dicyanoalkylidènes.⁴¹

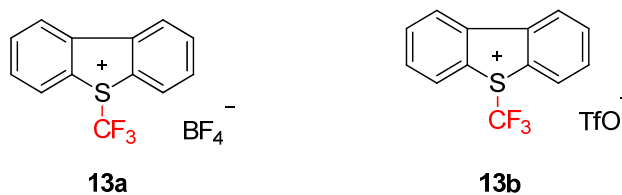
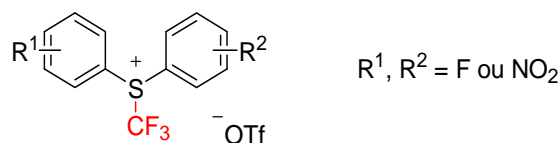


Figure 6. Réactifs d'Umemoto commerciaux

Par la suite, Shreeve *et al.* ont mis au point d'autres réactifs moins coûteux et plus faciles à synthétiser à base de dérivés de *S*-(trifluorométhyl)-diarylsulfonium comportant des groupements fluorés ou nitrés sur les motifs aromatiques et présentant une activité similaire à ceux d'Umemoto (Figure 7).⁴²

Figure 7. Sels de *S*-(trifluorométhyl)-diarylsulfonium

⁴¹ Matsnev, A.; Noritake, S.; Nomura, Y.; Tokunaga, E.; Nakamura, S.; Shibata, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 572.

⁴² Yang, J. -J.; Kirchmeier, R. L.; Shreeve, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2656.

La synthèse des réactifs développés par Yagupolskii, Umemoto ou Shreeve nécessite l'emploi de produits de départ coûteux, toxiques, des conditions réactionnelles assez dures et plusieurs étapes successives. Magnier *et al.* ont proposé une alternative "one-pot" mettant en jeu l'anhydride triflique et le trifluorométhanesulfonate de potassium (Schéma 11).⁴³

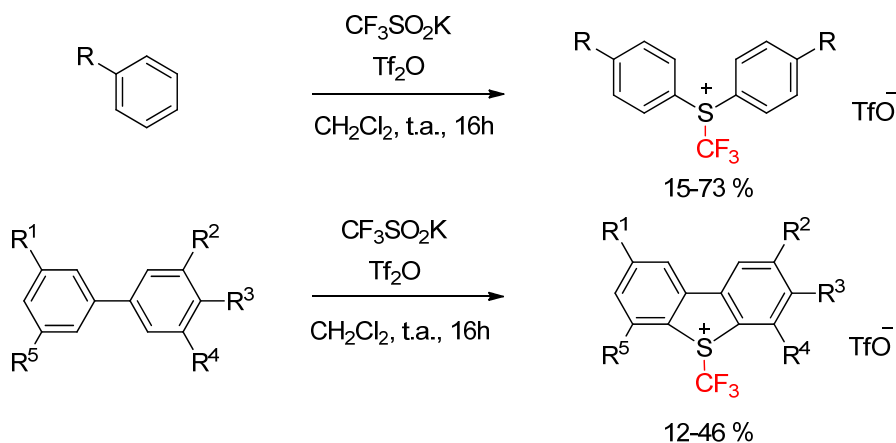


Schéma 11. Synthèse "one-pot" des réactifs d'Umemoto

Une deuxième classe d'agents de trifluorométhylation électrophile est basée sur des structures sulfoximines. Décrite pour la première fois dans un brevet japonais en 2003,⁴⁴ cette famille de composés a été utilisée pour trifluorométhyliser des acétylures, des thiolates ou des organomagnésiens, souvent avec des rendements modestes (Schéma 12).

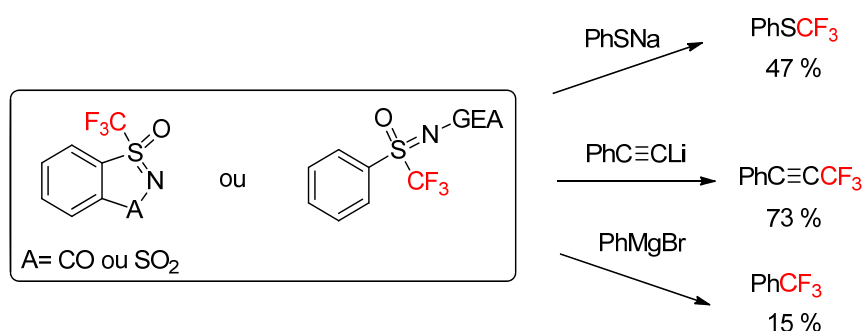


Schéma 12. Réactivité des sulfoximines trifluorométhylées

⁴³ a) Magnier, E.; Blazejewski, J. -C.; Tordeux, M.; Wakselman, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1279. b) Macé, Y.; Raymondeau, B.; Pradet, C.; Blazejewski, J. -C.; Magnier, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1390.

⁴⁴ Adachi, K.; Ishihara, S. *Jap. Pat.* 20030388769, **2003**.

Par la suite, Shibata *et al.* ont proposé un analogue trifluorométhylé du réactif de Johnson **14a**, qui permet la trifluorométhylation de nucléophiles carbonés, en particulier en position allylique de 1,1-dicyanoalcènes (Schéma 13).⁴⁵ L'équipe de Magnier *et al.* a, quant à elle, décrit la synthèse d'une série de sulfonylimines *N*-substitués par des groupements électroattracteurs qui, malheureusement, se sont avérés peu efficaces dans les réactions de trifluorométhylation.⁴⁶

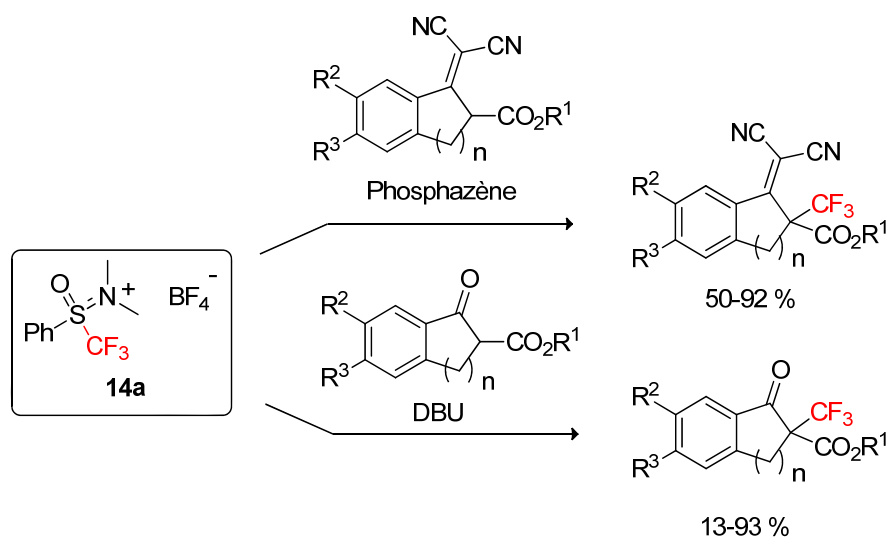


Schéma 13. Réactivité de l'analogue trifluorométhylé du réactif de Johnson

Enfin, une troisième famille de réactifs électrophiles a été particulièrement développée au cours de ces dernières années. Dans un premier temps proposés par Yagupolskii et Umemoto *et al.*,⁴⁷ les sels de (perfluoroalkyl)phényliodonium se sont révélés très efficaces pour les perfluoroalkylations électrophiles d'un large éventail de nucléophiles, mais inadaptés, en particulier à cause de leur stabilité, à l'introduction de motifs CF_3 . Une avancée majeure a été faite par Togni *et al.* qui ont décrit une nouvelle famille de composés iodés (III) hypervalents présentant des structures pour lesquelles l'atome d'iode est engagé dans un cycle à cinq chaînons, ce qui augmente leur stabilité (Figure 8).^{17d}

⁴⁵ Noritake, S.; Shibata, N.; Nakamura, S.; Toru, T.; Shiro, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3465.

⁴⁶ Urban, C.; Macé, Y.; Cadoret, F.; Blazejewski, J. -C.; Magnier, E. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, 352, 2805.

⁴⁷ Umemoto, T. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1757.

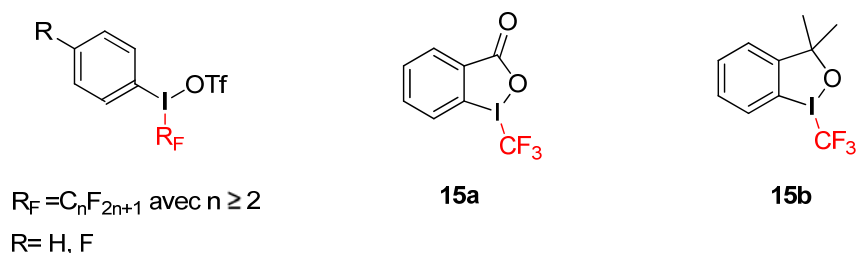


Figure 8. Principaux réactifs à base d'iodes (III) hypervalents

La réactivité de ces espèces a été testée sur une gamme extrêmement variée de nucléophiles (nitro-esters,⁴⁸ thiols,⁴⁸ phosphines,⁴⁹ alcools⁵⁰...), le schéma ci-dessous regroupant quelques exemples parmi les plus représentatifs. Cette approche présente l'avantage de pouvoir être mise en œuvre en absence de base (Schéma 14).

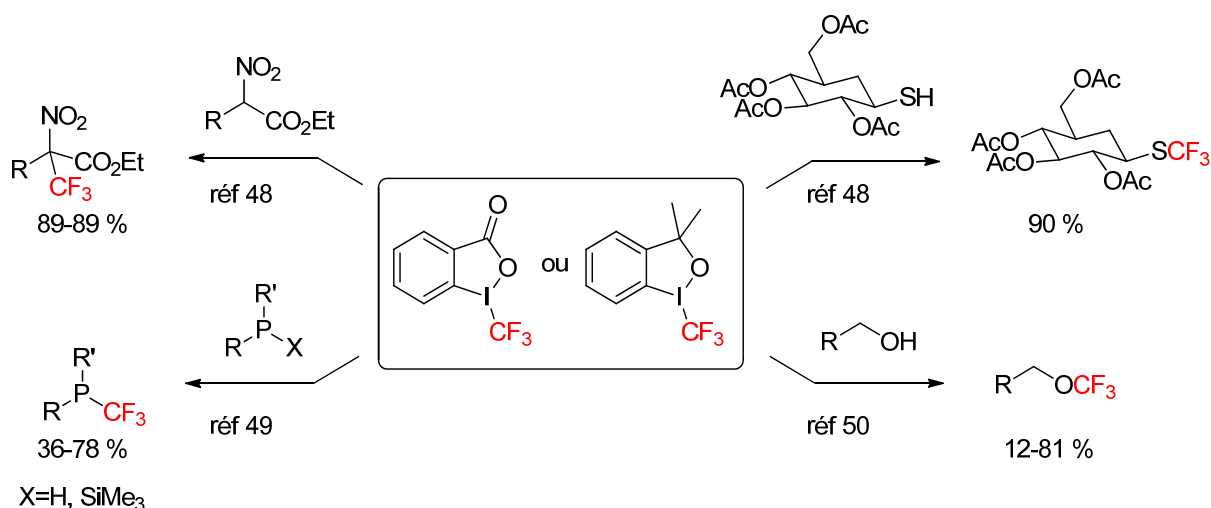


Schéma 14. Quelques exemples de réactivité avec le réactif de Togni

Contrairement à la version nucléophile, les réactions de trifluorométhylation électrophile énantio- ou diastéréoselectives restent beaucoup moins développées.^{17c} Parmi les rares exemples décrits, on peut citer les travaux de MacMillan *et al.*⁵¹ (α -trifluorométhylation d'aldéhydes en présence d'acide Lewis et d'imidazolidinone chirale),

⁴⁸ Kieltch, I.; Eisenberger, P.; Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 754.

⁴⁹ Eisenberger, P.; Kieltch, I.; Armanino, N.; Togni, A. *Chem. Commun.* **2008**, 1575.

⁵⁰ Koller, R.; Stanek, K.; Stolz, D.; Aardoom, R.; Niedermann, K.; Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4332.

⁵¹ Allen, A. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4986.

ceux de Togni, Cahard *et al.*⁵² (énolates d'acylisoxazolidinones de type Evans) et ceux de Gade⁵³ (β -cétoesters) (Schéma 15).

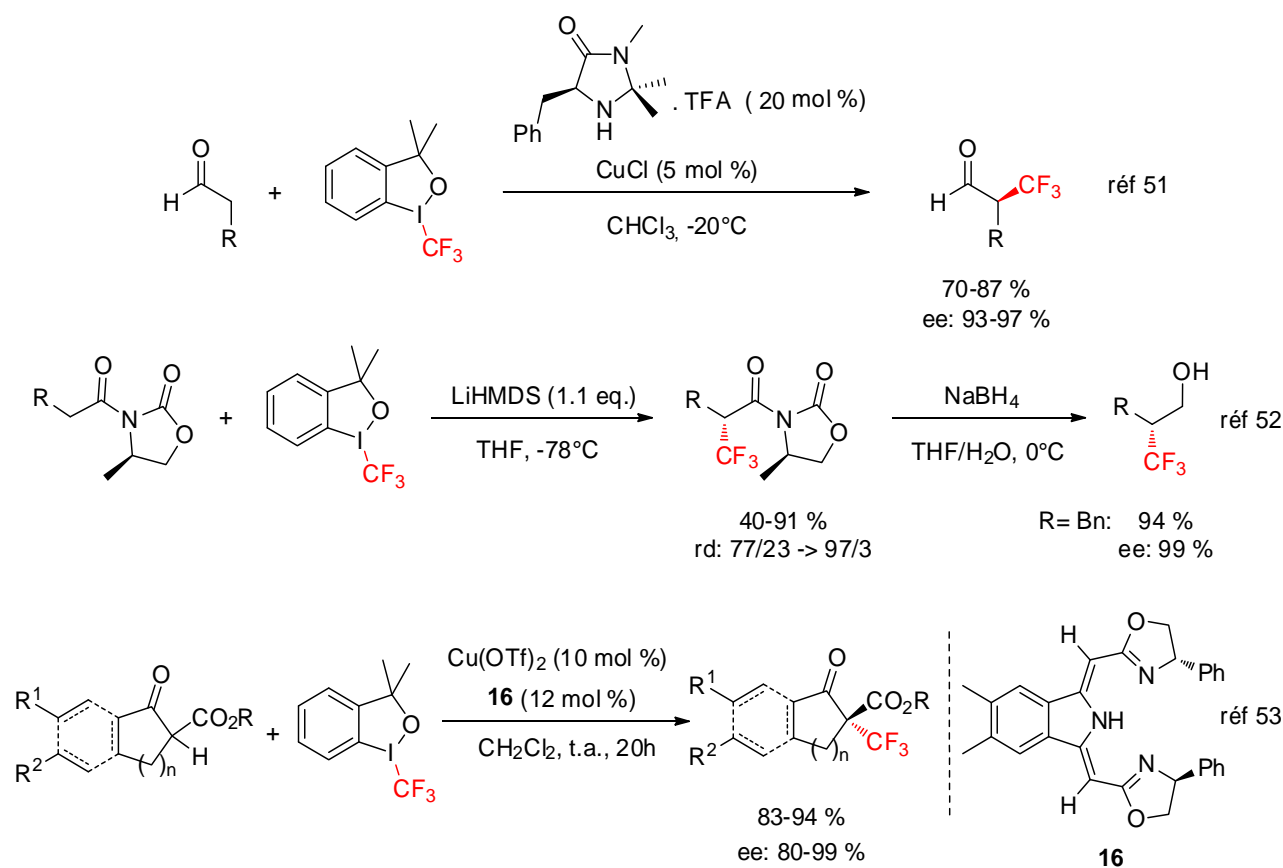


Schéma 15. Trifluorométhylations électrophiles énantio- ou diastérosélectives

II.3. La trifluorométhylation radicalaire

Dès 1949, il a été montré qu'un radical trifluorométhyle pouvait être produit à partir d'iodure de trifluorométhyle sous irradiation ou par chauffage. En présence d'éthène, ce radical s'additionne pour conduire, après transfert d'un atome d'iode issu du CF_3I , au 3-iodo-1,1,1-trifluoropropane (Schéma 16).⁵⁴

⁵² Matoušek, V.; Togni, A.; Bizet, V.; Cahard, D. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5762.

⁵³ Deng, Q. -H.; Wadehohl, H.; Gade, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10769.

⁵⁴ Haszeldine, R. N. *J. Chem. Soc.* **1949**, 2856.

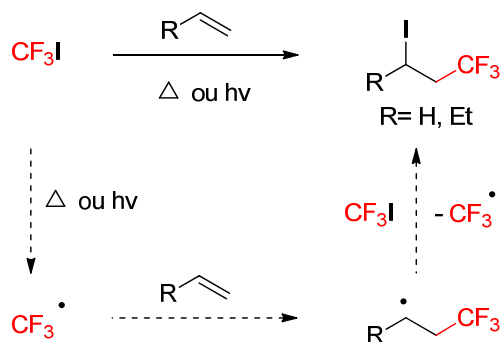
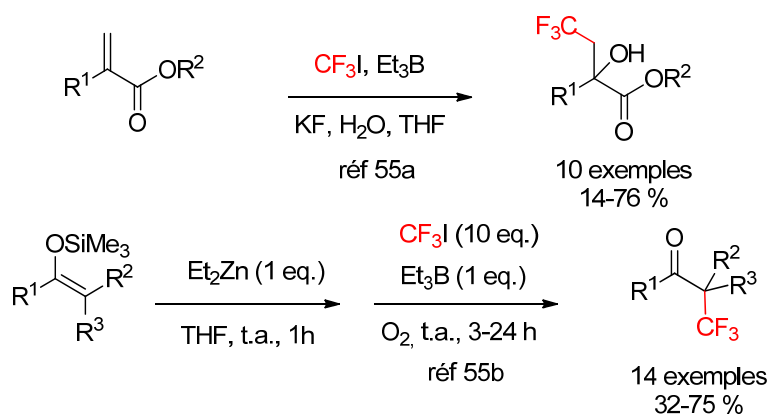


Schéma 16. Trifluorométhylation radicalaire d'alcènes

Par la suite, d'autres conditions telles qu' $\text{Et}_3\text{B}/\text{O}_2$,⁵⁵ $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$,⁵⁶ ou $\text{FeSO}_4/\text{H}_2\text{O}_2/\text{DMSO}$ ⁵⁷ ont été mises au point pour générer $\text{CF}_3\cdot$ à partir du même précurseur.^{10, 58} (Schéma 17).

Schéma 17. Addition de radicaux $\text{CF}_3\cdot$ générés en présence d' Et_3B

L'utilisation de CF_3I étant délicate du point de vue expérimental, d'autres précurseurs ont été utilisés, comme le trifluoroacétate de sodium sous oxydation anodique,⁵⁹ le trifluorométhanesulfinate de sodium ou de potassium,⁶⁰ le thiohydroxamate de trifluorométhyle,⁶¹ ou le xanthate $\text{RO}-(\text{C}=\text{S})-\text{SCF}_3$.⁶² Le chlorure de trifluorométhanesulfonyle

⁵⁵ a) Yajima, T.; Saito, C.; Nagano, H. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10203. b) Mikami, K.; Tomita, Y.; Ichikawa, Y.; Amikura, K.; Itoh, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4671.

⁵⁶ Huang, W. -Y. *J. Fluorine Chem.* **1992**, *58*, 1.

⁵⁷ Ohtsuka, Y.; Uraguchi, D.; Yamamoto, K.; Tokuhisa, K.; Yamakawa, T. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2636.

⁵⁸ Ma, J. -A.; Cahard, D. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 975.

⁵⁹ a) Muller, N. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1370. b) Muller, N. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 263. c) Uneyama, K.; Nanbu, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4598.

⁶⁰ Zhang, C. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2895.

⁶¹ Barton, D. H. R.; Lacher, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2325.

en présence d'un complexe de ruthénium (II) a également été engagé avec succès dans des séquences addition radicalaire/transfert d'atome sur des alcènes.⁶³

Plus récemment, il a été montré que les réactifs de Togni et d'Umemoto, jusqu'alors utilisés comme sources de CF₃ électrophile, pouvaient être employés comme précurseurs de radicaux trifluorométhyles en présence de cuivre ou par catalyse photorédox (voir paragraphe III.1.2).^{17d,17k}

D'une manière générale, ces espèces électrophiles réagissent avec une large gamme de substrats: alcènes riches en électrons, comme les éthers d'énol silylés,^{55b} les énolates de lithium ou de titane,^{64,65} les styrènes,⁶⁶ les allylsilanes,⁶⁷ les acétates propargyliques,⁶⁸ les trifluoroborates de potassium⁶⁹ (Schéma 18).

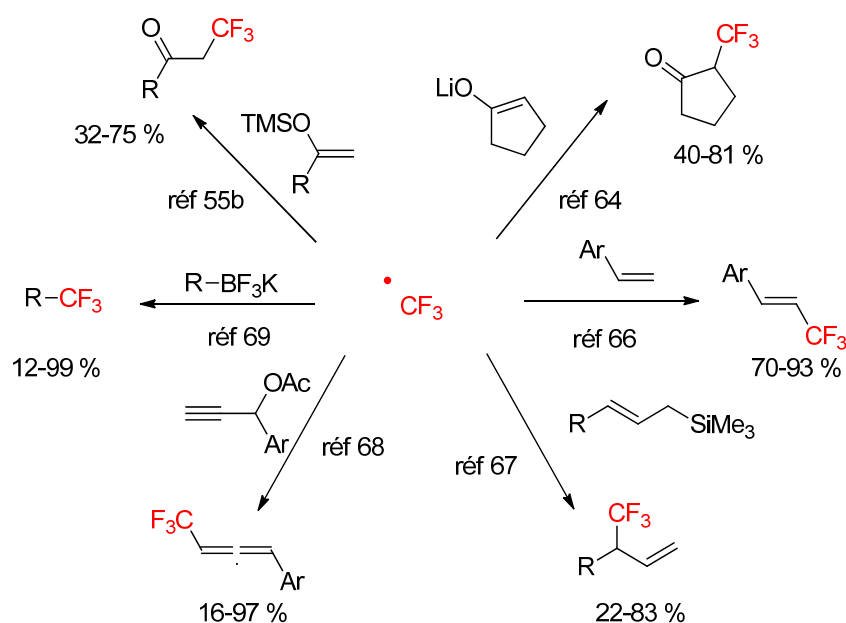


Schéma 18. Réactivité du radical trifluométhyle

⁶² Bertrand, F.; Pevere, V.; Quiclet Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1069.

⁶³ Kamigata, N.; Fukushima, T.; Terakawa, Y.; Yoshida, M.; Sawada, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1991**, 627.

⁶⁴ Itoh, Y.; Mikami, K. *Org. Lett.* **2005**, 7, 4883.

⁶⁵ Itoh, Y.; Mikami, K. *Org. Lett.* **2005**, 7, 649.

⁶⁶ Wang, X.-P.; Lin, J.-H.; Zhang, C.-P.; Xiao, J.-C.; Zheng, X. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2635.

⁶⁷ Mizuta, S.; Engle, K. M.; Verhoog, S.; Galicia-Lopez, O.; O'Duill, M.; Médebielle, M.; Wheelhouse, K.; Rassias, G.; Thompson, A. L.; Gouverneur, V. *Org. Lett.* **2013**, 15, 1250.

⁶⁸ Ji, Y. -L.; Kong, J. -J.; Lin, J. -H.; Xiao, J. -C.; Gu, Y. -C. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 2903.

⁶⁹ Presset, M.; Oehrich, D.; Rombouts, F.; Molander, G. J. *Org. Chem.* **2013**, 78, 12837.

III. TRIFLUOROMETHYLATION RADICALAIRE SOUS CATALYSE PHOTORÉDOX

La trifluorométhylation d'alcènes, en particulier si elle s'effectue de façon régio- et stéréocontrôlée et s'accompagne d'une seconde fonctionnalisation, constitue une des stratégies les mieux adaptées à la construction d'architectures moléculaires fluorées diversifiées. Dans la dernière partie de ce rappel bibliographique, seront décrits les résultats les plus récents concernant les processus photorédox permettant d'effectuer ce type de transformation, domaine dans lequel se situe l'essentiel de mes travaux de thèse.^{17a,d-h,k-m} Les réactions catalysées par les métaux de transition, dans la très grande majorité des cas, le cuivre, qui présentent un potentiel synthétique voisin, parfois complémentaire, ne seront pas traitées.^{17a,d-f,h,k-m}

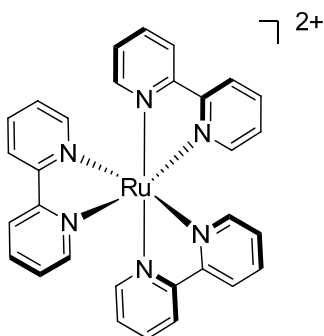
III.1. La photocatalyse: généralités et premiers exemples

III.1.1. Principes de la photocatalyse

Au cours des cinq dernières années, du fait de sa facilité d'utilisation, son faible impact écologique et son fort potentiel d'application, la catalyse photorédox par la lumière visible est devenue un outil très puissant couramment utilisé en synthèse organique.⁷⁰ Cette approche permet d'effectuer des transferts monoélectroniques (SET) oxydatifs ou réductifs à partir de complexes métalliques ou de colorants organiques (l'éosine Y, par exemple).

A l'heure actuelle, les photocatalyseurs les plus employés sont des complexes métalliques polypyridiniques à base de ruthénium et d'iridium. Il existe également des complexes d'or, de rhodium ou de rhénium, plus rarement utilisés. Parmi ces complexes métalliques, Ru(bpy)₃Cl₂ et Ru(bpy)₃(PF₆)₂ commerciaux ont été particulièrement étudiés grâce à leurs propriétés photochimiques et électrochimiques remarquables (Figure 9).

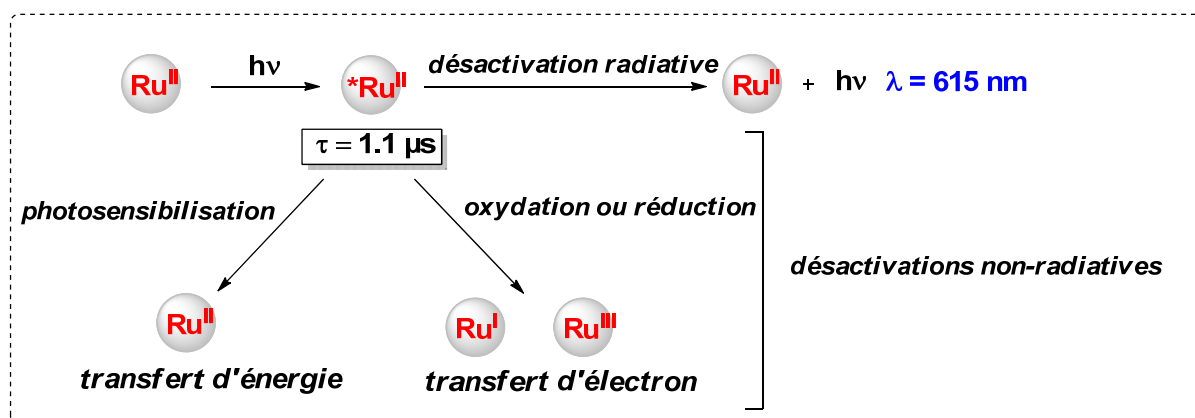
⁷⁰ a) Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102. b) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *113*, 5322. c) Xi, Y.; Yi, H.; Lei, A. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2387. d) Reckenthäler, M.; Griesbeck, A. G. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2727. e) Koike, T.; Akita, M. *Inorg. Chem. Front.* **2014**, *1*, 562. f) Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1617.

Figure 9. Cation $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$

Le maximum d'absorption de $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ ($\lambda_{\text{max}} = 452 \text{ nm}$) se situe dans la région du visible, indiquant que le complexe peut être excité à ces longueurs d'onde. Son activation entraîne la formation d'un état excité haut en énergie qui possède un temps de demi-vie très long ($\tau = 1 \mu\text{s}$).

L'espèce formée peut regagner l'état fondamental en libérant de l'énergie sous forme d'un photon. Ce phénomène est appelé luminescence. Elle peut également subir des désactivations non radiatives de deux types (Schéma 19):

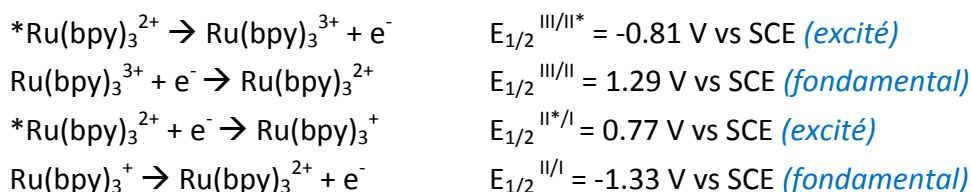
- Désactivation par transfert d'énergie due à la photosensibilisation d'une autre molécule.
- Désactivation par transfert d'électrons lors de la réduction ou l'oxydation d'une autre espèce.

Schéma 19. Désactivation de l'espèce Ru^{2+*}

Par la suite, nous nous intéresserons uniquement à la désactivation par transfert d'électrons.

Les complexes métalliques à base de ruthénium, mais également d'iridium, ont la propriété d'avoir un état excité à la fois meilleur oxydant et meilleur réducteur que leur état

fondamental. Ainsi, dans le cas du $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$, les équations suivantes résument ce phénomène:



Les mécanismes impliquant l'utilisation de $*\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ peuvent donc se produire, soit par quench oxydant, soit par quench réducteur suivant la nature des donneurs et accepteurs présents dans le milieu. Le choix judicieux de ces derniers permettra de favoriser un des cycles par rapport à l'autre (Schéma 20).

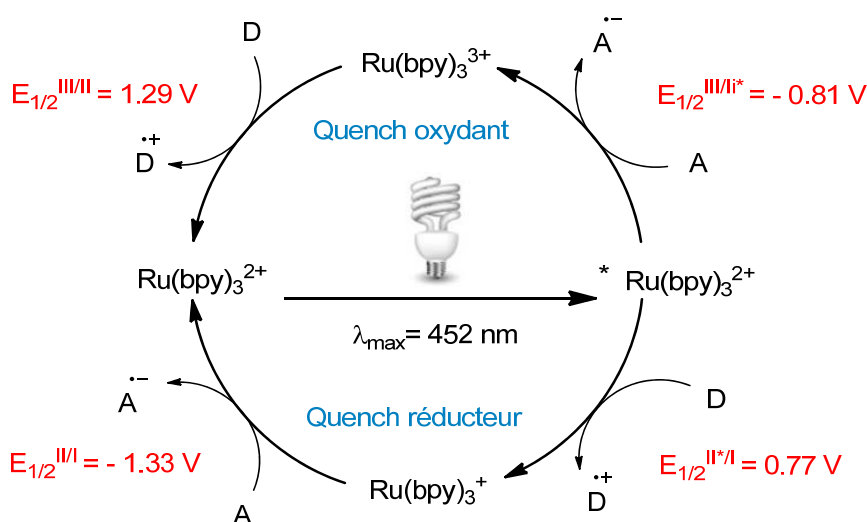


Schéma 20. Cycles de quench oxydant et réducteur du $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$

Cas du quench oxydant:

Après irradiation sous lumière visible, l'espèce réactive $*\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ joue dans un premier temps le rôle de réducteur en transférant un électron à un accepteur A. Le radical anion correspondant est alors obtenu ainsi que l'espèce $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$ très oxydante. Cet oxydant fort peut alors capturer un électron d'un donneur D afin de revenir à son état fondamental et terminer le cycle catalytique.

Cas du quench réducteur:

Dans ce cas, l'espèce excitée $*\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ joue le rôle d'oxydant pour prendre un électron à un donneur D et conduire ainsi à la formation d'un radical cation $\text{D}^{\bullet+}$ et de $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$. Ce dernier devient un réducteur fort capable de transférer un électron à un accepteur A pour finaliser le cycle.

Les propriétés redox des photocatalyseurs peuvent être modulées en choisissant de manière appropriée les ligands portés par le complexe ou en changeant la nature du métal (Tableau 4).

Entrée	Photocatalyseur	$E_{1/2} (M^+/M^*)$	$E_{1/2} (M^*/M^-)$	$E_{1/2} (M^+/M)$	$E_{1/2} (M/M^-)$
1	$Ru(bpz)_3^{2+}$	- 0,26	1,45	1,86	- 0,80
2	$Ru(bpy)_3^{2+}$	- 0,81	0,77	1,29	- 1,33
3	$Ru(phen)_3^{2+}$	- 0,87	0,82	1,26	- 1,36
4	$Ir(ppy)_2(dtbbpy)^+$	- 0,96	0,66	1,21	- 1,51
5	$Ir(ppy)_3$	- 1,73	0,31	0,77	- 2,19

Tableau 4. Potentiels redox de quelques photocatalyseurs

Par exemple, l'introduction de groupements électroattracteurs entraîne un appauvrissement des ligands, également du métal, et l'espèce obtenue est alors plus susceptible de recevoir des électrons, donc plus oxydante. C'est le cas du complexe $Ru(bpz)_3^{2+}$ où la présence du motif pyrazine plus électrodéficient que le ligand pyridine cause une augmentation notable du potentiel oxydant du complexe ($E_{1/2} (Ru(bpz)_3^{3+}/Ru(bpz)_3^{2+}) = 1.86$ V vs $E_{1/2} (Ru(bpy)_3^{3+}/Ru(bpy)_3^{2+}) = 1.29$ V).

A l'inverse, l'ajout de substituants électrodonneurs permet d'obtenir un composé plus réducteur. La richesse électronique des phénantrolines rend le complexe plus réducteur que son analogue pyridine (entrée 3 vs entrée 2). Le complexe $Ir(ppy)_3$ (ppy : 2-phénylpyridine) est, quant à lui, très souvent utilisé pour ses propriétés fortement réductrices, ($E_{1/2} (Ir^{3+}/Ir^{4+}) = -2.19$ V).

III.1.2. Premières applications en synthèse

Le complexe $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ fut initialement découvert en 1936 par Burstall qui le cristallisa par formation de sels d'acide tartrique.⁷¹ Mais ce n'est que 50 ans plus tard que Deronzier et Cano-Yelo ont rapporté une des premières réactions photocatalysées, une version photocatalysée de la réaction de Pschorr (Schéma 21).⁷²

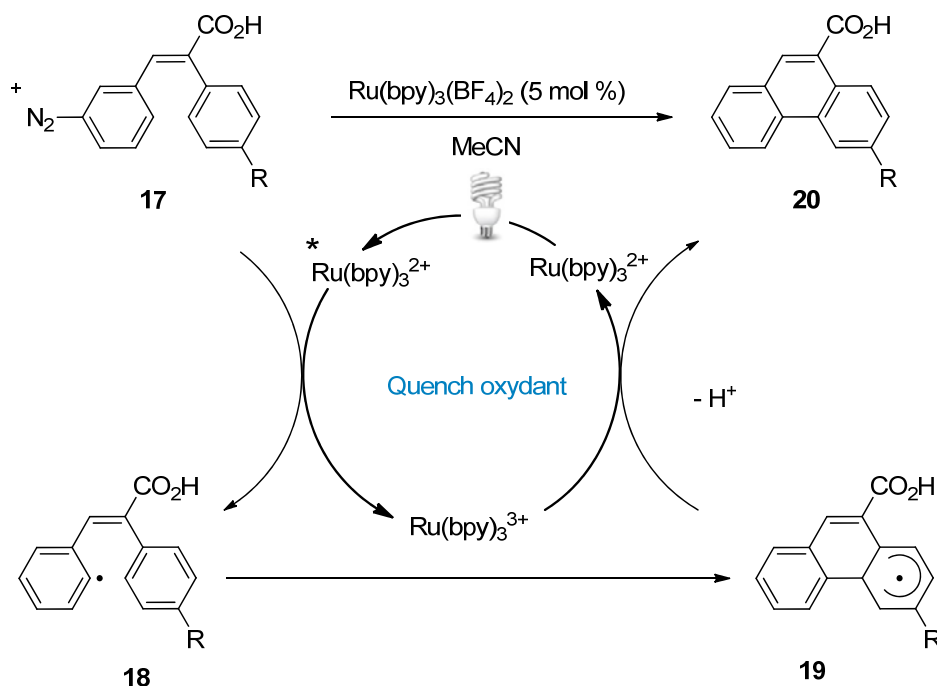


Schéma 21. Réaction de Pschorr photocatalysée

Dans cet exemple, l'intervention d'une espèce excitée que viendrait réduire le sel de diazonium **17** pour générer un radical **18** est pour la première fois proposée. Cette espèce **18** cycliserait pour former l'intermédiaire **19** par un mécanisme classique de la réaction de Pschorr. L'oxydation de **19** par le $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$ permettrait alors d'obtenir le produit désiré **20** avec un rendement quantitatif. Le mécanisme suggéré fait appel à un cycle de quench oxydant, introduisant ainsi le concept de photocatalyse et démontrant que l'énergie lumineuse peut être convertie en énergie chimique grâce aux complexes de ruthénium.

Malgré l'importante avancée que représentent ces résultats, le développement de la catalyse photorédox dans les années qui suivirent fut relativement lent. Ce n'est qu'en 2008, que MacMillan *et al.* ont remis au goût du jour ce concept. Ils exploitent la formation de radicaux alkyles par des procédés photorédox pour fonctionnaliser de manière

⁷¹ Burstall, F. H. *J. Chem. Soc.* **1936**, 173.

⁷² Cano-Yelo, H.; Deronzier, A. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2* **1984**, 1093.

énantiosélective des aldéhydes en position α . La combinaison d'un organocatalyseur de type imidazolidinone et du $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ constitue une méthode efficace pour réaliser l' α -alkylation énantiosélective d'aldéhydes (Schéma 22).⁷³

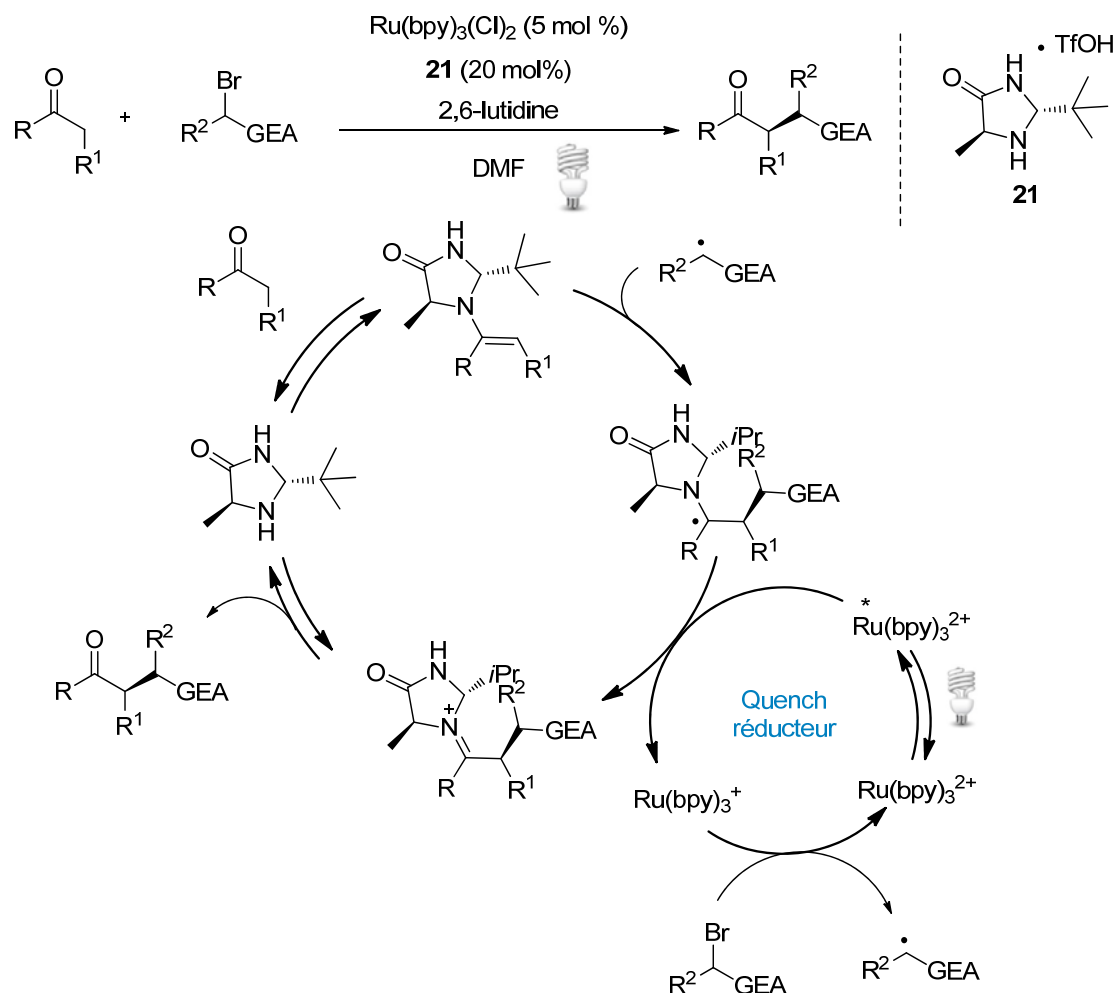


Schéma 22. α -Fonctionnalisation énantiosélective d'aldéhydes

Ces travaux sont à l'origine d'un nombre élevé et toujours croissant de publications, en particulier en ce qui concerne la trifluorométhylation. Les résultats principaux sont résumés dans le paragraphe suivant.^{17a,d-h,k-m,74}

⁷³ Nicewicz, D.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2008**, 322, 77.

⁷⁴ a) Liang, T.; Neumann, C.; Ritter, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 8214. b) Studer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 8950.

III.2. Applications de la photocatalyse à la trifluorométhylation

La trifluorométhylation radicalaire peut s'accompagner, ou non, d'une seconde fonctionnalisation selon les conditions expérimentales et les substrats utilisés. Au cours de ce bref rappel bibliographique, seules les réactions mettant en jeu des doubles liaisons carbone-carbone d'alcènes, fonctionnalisés ou non, seront détaillées. En ce qui concerne les arènes ou hétéroarènes et alcynes, on pourra se reporter aux publications récentes données en référence.^{75,76}

III.2.1. Monotrifluorométhylation

La trifluorométhylation d'alcènes a été réalisée par catalyse photorédox avec comme réactifs CF_3I , $\text{Ru}(\text{Phen})_3\text{Cl}_2$ et du DBU. Ce processus fonctionne particulièrement bien pour les alcènes terminaux pour donner des composés de stéréochimie (*E*).⁷⁷ Les conditions réactionnelles douces sont compatibles avec une large gamme de groupes fonctionnels (Schéma 23). Ce même type de fonctionnalisation C-H a également été réalisé par les équipes d'Akita et de Koike avec le réactif d'Umemoto.⁷⁸

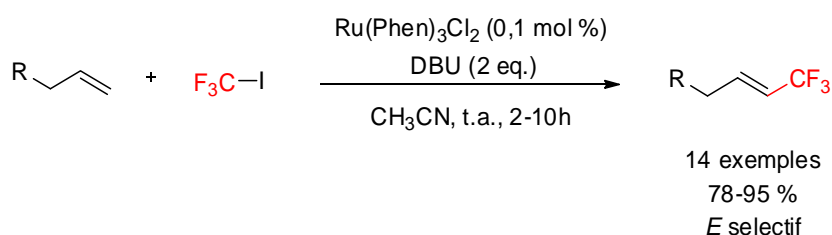


Schéma 23. Synthèse d'alcènes trifluorométhylés

⁷⁵ Pour la trifluorométhylation d'arènes et d'hétéroarènes, voir: a) Nagib, D. A.; Macmillan, D. W. C. *Nature* **2011**, *480*, 224. b) Ye, Y.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9034. c) Iqbal, N.; Choi, S.; Ko, E.; Cho, E. J.; *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2005. d) Straathof, N. J. W.; Gemoets, H. P. L.; Wang, X.; Schouten, J. C.; Hessel, V.; Noël, T. *ChemSusChem* **2014**, *7*, 1612. e) Xie, J.; Yuan, X.; Abdulkader, A.; Zhu, C.; Ma, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1768. f) Zhu, C.; Xie, J.; Xu, P. *Chin. Patent CN 2013/10528325*, **2014**. g) Pitre, S. P.; McTiernan, C. D.; Ismaili, H.; Scaiano, J. C. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2530. h) Wang, L.; Wei, X. -J.; Jia, W. -L.; Zhong, J. -J.; Wu, L. -Z.; Liu, Q. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 5842. i) Beatty, J. W.; Douglas, J. J.; Cole, K. P.; Stephenson, C. R. J. *Nature Communications* **2015**, *6*, DOI: 10.1038/ncomms8919. j) Choi, W. J.; Choi, S.; Ohkubo, K.; Fukuzumi, S.; Cho, E. J.; You, Y. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1454.

⁷⁶ Pour la trifluorométhylation d'alcynes, voir: a) Tomita, R.; Koike, T.; Akita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, DOI: 10.1002/anie.201505550. b) Iqbal, N.; Jung, J.; Park, S.; Cho, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 539. c) Park, S.; Joo, J. M.; Cho, E. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4093.

⁷⁷ Iqbal, N.; Choi, S.; Kim, E.; Cho, E. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11383.

⁷⁸ Tomita, R.; Yasu, Y.; Koike, T.; Akita, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1099.

Quing *et al.* ont réussi à préparer les styrènes (*E*)-trifluorométhylés thermodynamiquement plus stables en utilisant le réactif de Togni en présence de Ru(bpy)₃Cl₂·6H₂O sous irradiation à la lumière visible, tandis que les styrènes de configuration (*Z*), moins stables thermodynamiquement, ont été obtenus en utilisant le réactif d'Umemoto et Ir(ppy)₃ comme photocatalyseur (Schéma 24).⁷⁹

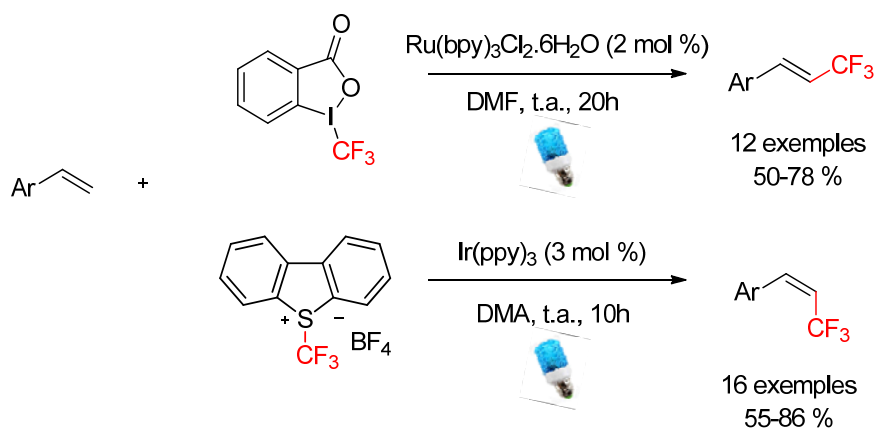


Schéma 24. Synthèse de styrènes trifluorométhylés

You, Fukuzumi *et al.* utilisent, quant à eux, un photocatalyseur à base de platine pour accéder aux alcènes trifluorométhylés de configuration *E* (Schéma 25).⁷⁵ⁱ

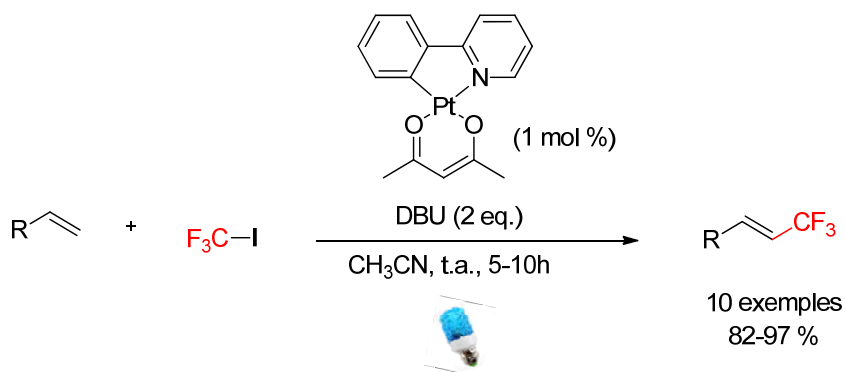


Schéma 25. Monotrifluorométhylation d'alcènes avec un complexe de platine

S'il est toujours plus élégant de réaliser directement une fonctionnalisation C-H, il est également possible d'utiliser un alcène déjà fonctionnalisé pour introduire le groupement CF₃, comme cela a pu être effectué avec des acides α,β -insaturés⁸⁰ ou des trifluoroborates

⁷⁹ Lin, Q. -Y.; Xu, X. -H.; Qing, F. -L. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10434.

⁸⁰ Xu, P.; Abdukader, A.; Hu, K.; Cheng, Y.; Zhu, C. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2308.

de potassium (Schéma 26).⁸¹ Ce protocole est applicable à une grande variété d'alcènes contenant divers substituants alkyles, aromatiques, ou hétéroaromatiques.

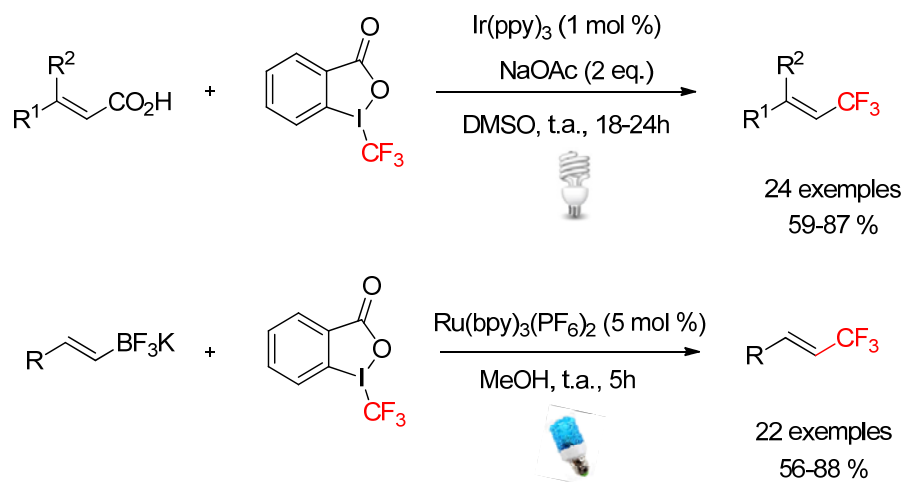


Schéma 26. Trifluorométhylation d'acides α - β -insaturés ou de trifluoroborates de potassium

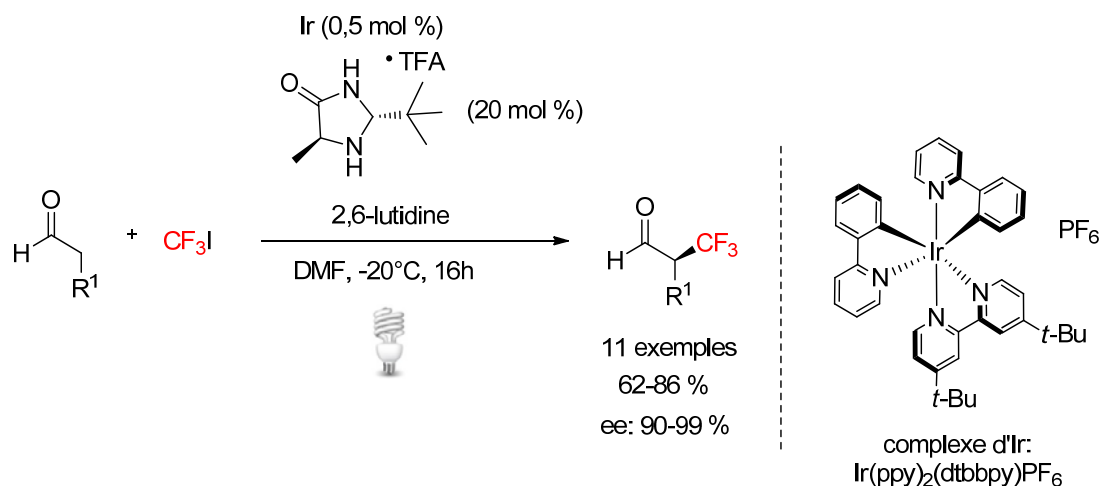
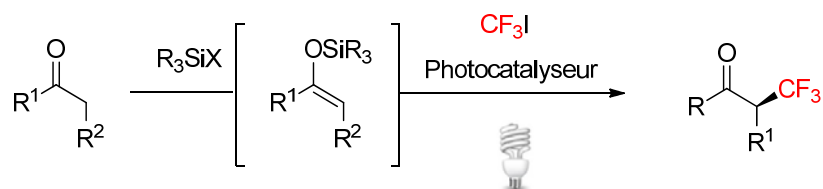
MacMillan *et al.* ont préparé des aldéhydes trifluorométhylés énantiomériquement enrichis, *via* les énamines correspondantes générées *in situ*, en utilisant de l'iodotrifluorométhane comme source de CF_3 et un photocatalyseur fortement réducteur à base d'iridium (Schéma 27).⁸² Dans cette transformation, l'utilisation du catalyseur Ru(bpy)_3^{2+} permet d'obtenir le produit désiré, mais avec un rendement plus faible. De façon similaire, cette approche a été généralisée à des énolates de cétones, esters et amides (Schéma 28).⁸³ Elle a également été réalisée en flux continu avec de l'éosine Y comme photocatalyseur.⁸⁴

⁸¹ Yasu, Y.; Koike, T.; Akita, M. *Chem. Commun.* **2013**, 49, 2037.

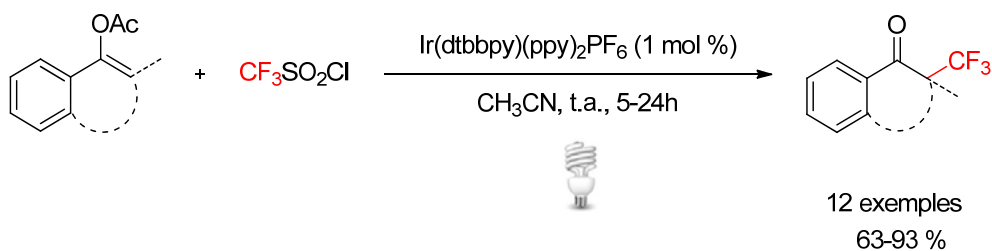
⁸² Nagib, D. A.; Scott, M. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 10875.

⁸³ Pham, P. V.; Nagib, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 6119.

⁸⁴ Cantillo, D.; de Frutos, O.; Rincón, J. A.; Mateos, C.; Kappe, C. O. *Org. Lett.* **2014**, 16, 896.

Schéma 27. α -trifluorométhylation énantiosélective d'aldéhydesSchéma 28. α -trifluorométhylation énantiosélective d'énols silylés

Une autre voie d'accès aux cétones α -trifluorométhylées, à partir d'acétates d'énols et de $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ comme source de CF_3 , a été décrite par Yu *et al.* L'action de la lumière, en présence d'un complexe d'iridium, permet d'obtenir à partir d'une gamme d'énols, plus ou moins enrichis, les cétones correspondantes avec des rendements de bons à excellents (Schéma 29).⁸⁵

Schéma 29. Accès aux cétones α -trifluorométhylées à partir d'acétates d'énols

La *N*-vinylpyrrolidinone et la *N*-vinylpiperidinone, autres exemples d'alcènes fonctionnalisés, ont été trifluorométhylées avec de bons rendements avec du chlorure de

⁸⁵ Jiang, H.; Cheng, Y.; Zhang, Y.; Yu, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5485.

trifluorométhanesulfonyle, 0,5 mol% d'un complexe à base d'iridium et en absence de base (Schéma 30).⁸⁶

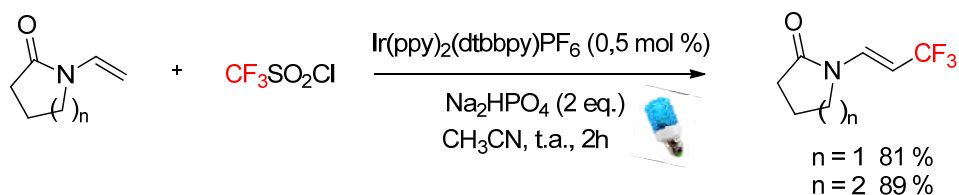


Schéma 30. Trifluorométhylation de *N*-vinylpyrrolidinone et de *N*-vinylpiperidinone

L'introduction d'un motif trifluorométhyle en position allylique peut être effectuée régio- et stéréosélectivement (*E* majoritaire) à partir d'allyltriméthylsilane dans des conditions similaires avec le réactif de Togni. Dans le cas de composés énantiomériques, une faible érosion de la pureté énantiomérique est constatée (Schéma 31).⁶⁷

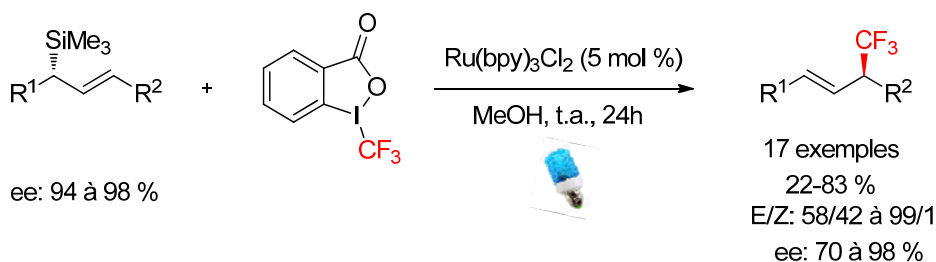


Schéma 31. Trifluorométhylation d'allylsilanes

Très récemment, il a été montré qu'il était également possible de trifluorométhyliser la position allylique d'alcènes substitués par un groupement aromatique (Schéma 32).⁸⁷

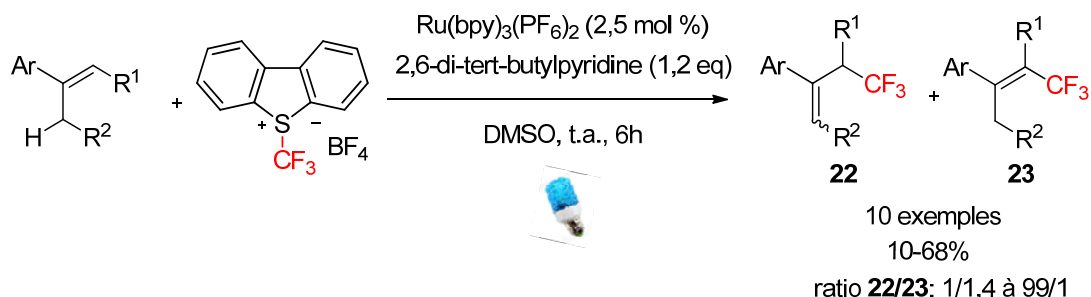


Schéma 32. Trifluorométhylation allylique de composés styréniques

⁸⁶ Jiang, H.; Huang, C.; Guo, J.; Zeng, C.; Zhang, Y.; Yu, S. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 15158.

⁸⁷ Asano, M.; Tomita, R.; Koike, T.; Akita, M. *J. Fluorine Chem.*, **2015**, DOI:10.1016/j.jfluchem.2015.07.020.

III.2.2. Difonctionnalisation d'alcènes avec formation d'une liaison C-CF₃

En parallèle à ces travaux, il est rapidement apparu qu'il devrait être possible de réaliser des difonctionnalisations d'alcènes en présence d'une source de radical CF₃ et d'un nucléophile par catalyse photorédox (Schéma 33). Les résultats les plus marquants relevés dans la littérature seront classés selon la nature du groupement nucléophile introduit après la création de la liaison C-CF₃.

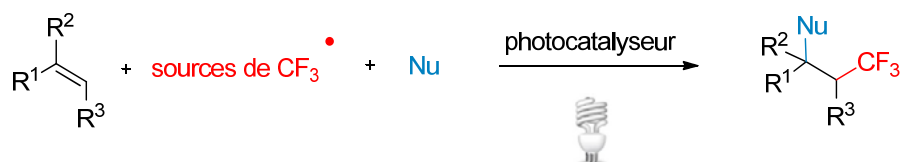


Schéma 33. Difonctionnalisation d'alcènes avec formation d'une liaison C-CF₃

Hydrotrifluorométhylation

Cette réaction, qui formellement équivaut à l'addition du fluoroforme sur une double liaison carbone-carbone, a été réalisée avec diverses sources de CF₃ et du méthanol⁸⁸ ou du thiophénol comme agent réducteur (Schéma 34).⁸⁹

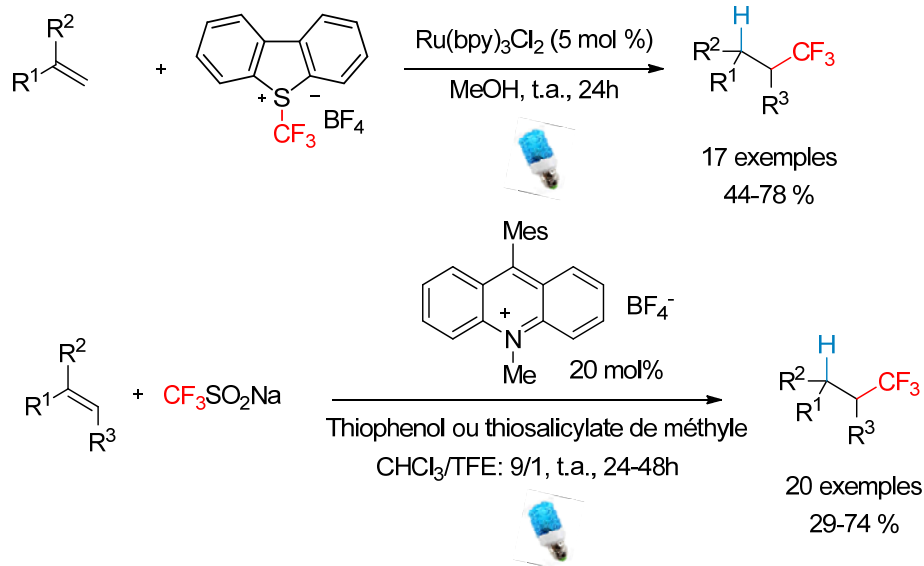


Schéma 34. Hydrotrifluorométhylation d'alcènes photocatalysée

⁸⁸ Mizuta, S.; Verhoog, S.; Engle, K. M.; Khotavivattana, T.; O'Duill, M.; Wheelhouse, K.; Rassias, G.; Médebielle, M.; Gouverneur, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2505.

⁸⁹ Wilger, D. J.; Gesmundo, N. J.; Nicewicz, D. A. *Chem. Sci.*, **2013**, *4*, 3160.

Oxytrifluorométhylation

En 2012, l'équipe de Koike et Akita décrit une méthode d'hydroxytrifluorométhylation d'oléfines photocatalysée à partir du réactif d'Umemoto, le réactif de Togni donnant des produits secondaires, et du catalyseur $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ dans un mélange acétone/eau. Après irradiation, le produit d'hydroxytrifluorométhylation désiré est obtenu avec un très bon rendement sous forme d'un seul régioisomère. D'autres nucléophiles oxygénés peuvent aussi être utilisés à la place de l'eau (Schéma 35). L'ajout d'alcools ou d'acides carboxyliques dans le dichlorométhane donne accès aux composés d'oxytrifluorométhylation correspondants. Dans ce cas, le complexe d'iridium a été préféré pour des questions de solubilité.⁹⁰

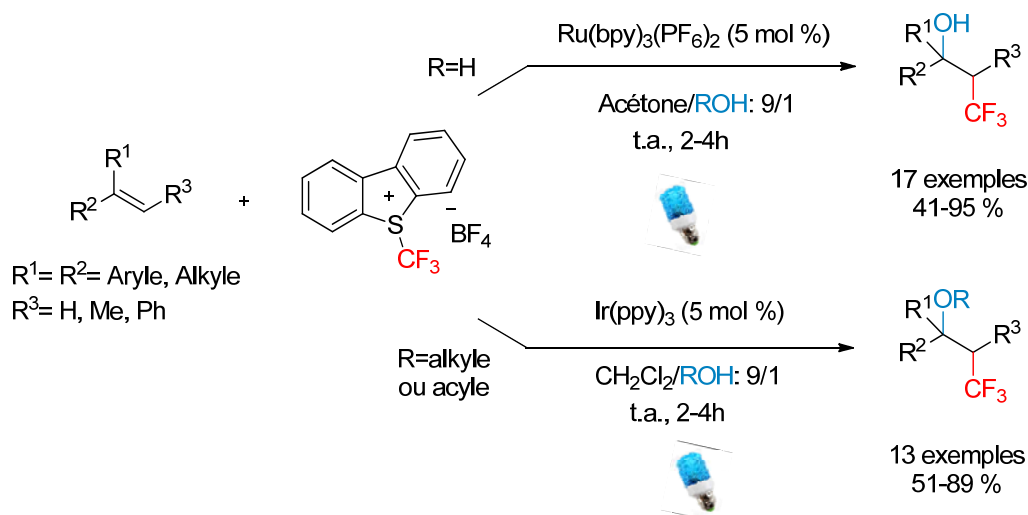


Schéma 35. Oxytrifluorométhylation d'alcènes

Cette équipe a également proposé une synthèse de cétones α -trifluorométhylées selon une séquence one-pot trifluorométhylation photocatalysée/oxydation d'alcènes aromatiques (Schéma 36). Le DMSO est ici utilisé en tant que solvant, mais sert également d'oxydant doux, compatible avec les conditions photorédox.⁹¹

⁹⁰ Yasu, Y.; Koike, T.; Akita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9567.

⁹¹ Tomita, R.; Yasu, Y.; Koike, T.; Akita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7144. Voir aussi: Li, L.; Chen, Q.-Y.; Yong Guo, *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 79.

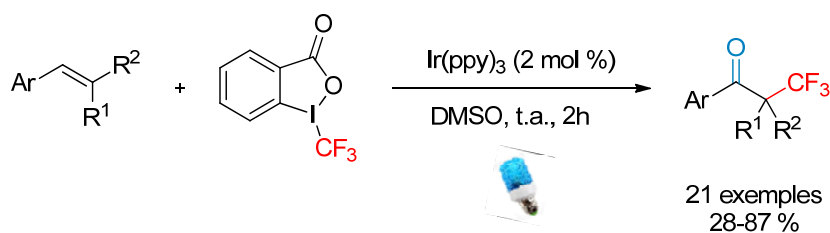


Schéma 36. Séquence trifluorométhylation/oxydation d'alcènes

En s'appuyant sur les travaux de Stephenson concernant l'iodotrifluorométhylation d'alcènes (voir p 56),⁹² Cho *et al.* ont synthétisé une série d'époxydes à partir d'alcools allyliques (Schéma 37). Pour ce faire, il utilise de l'iodotrifluorométhane, un catalyseur à base de ruthénium et du DBU. Ce dernier joue le rôle de quench réducteur et est également nécessaire pour réaliser la cyclisation (Schéma 37).⁹³

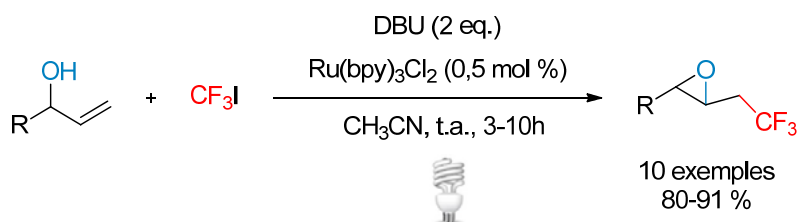


Schéma 37. Synthèse d'époxydes trifluorométhylés

Une autre réaction d'oxytrifluorométhylation intramoléculeuse a été mise au point par Akita *et al.* La lactonisation d'acides alcénoïques internes et terminaux donne accès à des lactones à 5, 6 ou 7 chaînons avec des rendements pouvant atteindre 90% (Schéma 38). L'utilisation d'alcènes terminaux entraîne la formation du produit *exo* tandis que l'emploi d'alcènes internes donne le produit *endo*. Ce dernier est obtenu avec une forte diastéréosélectivité *trans*, ce qui a été rationalisé par des calculs DFT révélant que le produit de conformation le plus stable était celui avec les groupements phényle et CF₃ en antipériplanaire, probablement pour des raisons stériques.⁹⁴

⁹² a) Nguyen, J. D.; Tucker, J. W.; Konieczynska, M. D.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4160. b) Wallentin, C. -J.; Nguyen, J. D.; Finkbeiner, P.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8875.

⁹³ Kim, E.; Choi, S.; Kim, H.; Cho, E. J. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6209.

⁹⁴ Yasu, Y.; Arai, Y.; Tomita, R.; Koike, T.; Akita, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 780.

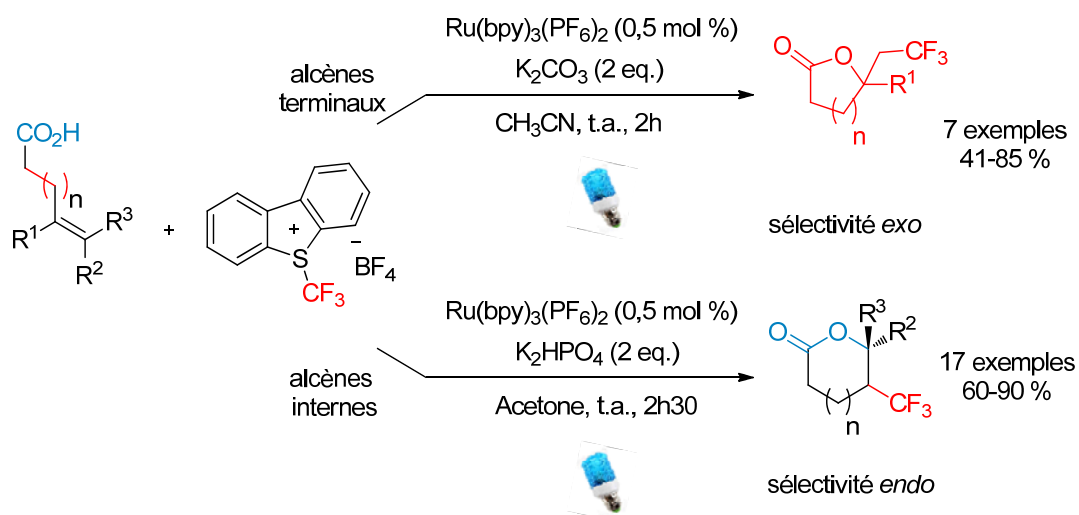


Schéma 38. Séquence trifluorométhylation/lactonisation photocatalysée

Très récemment, ce même groupe a développé une synthèse de spirooxazolines et spirooxazines à partir d'alcènes cycliques possédant un bras amide (Schéma 39),⁹⁵ une séquence réactionnelle très similaire étant publiée à la même période.⁹⁶ Cette réaction d'oxytrifluorométhylation intramoléculaire vient également d'être appliquée à des oximes β -insaturées (ou à des *N*-acyl ou *N*-tosyl hydrazones pour la version azotée) (Schéma 40).⁹⁷

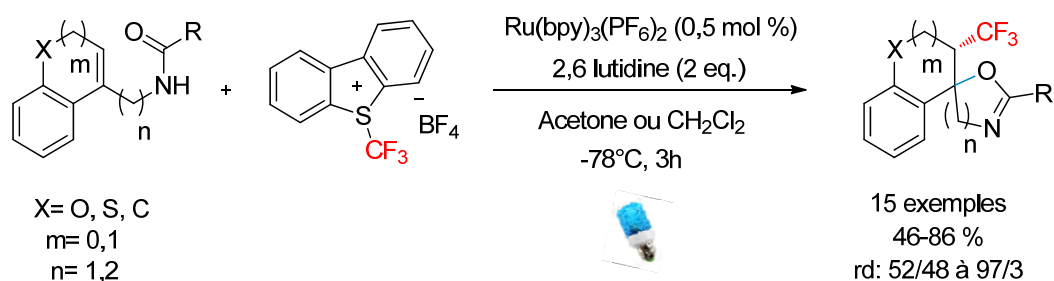
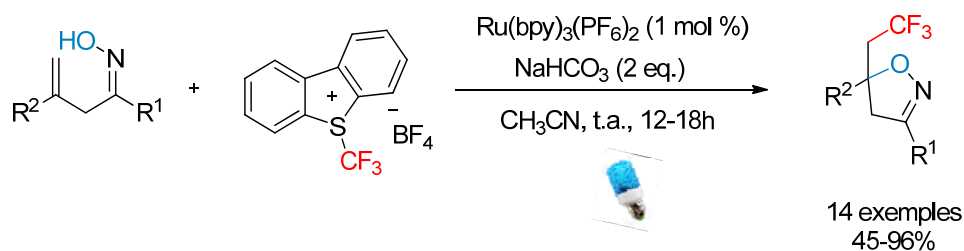


Schéma 39. Synthèse de spirooxazolines et spirooxazines photocatalysée

⁹⁵ Noto, N.; Miyazawa, K.; Koike, T.; Akita, M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3710.

⁹⁶ Wu, X.; Meng, C.; Yuan, X.; Jia, X.; Qian, X.; Ye, J. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3537.

⁹⁷ Wei, Q.; Chen, J. -R.; Hu, X. -Q.; Yang, X. -C.; Lu, B.; Xiao, W. -J. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4464.

Schéma 40. Synthèse d'isoxazolines à partir d'oximes β -insaturées

Aminotrifluorométhylation

Sur la base des résultats obtenus en oxytrifluorométhylation, Akita *et al.* ont étendu leurs travaux à l'aminotrifluorométhylation d'alcènes. L'acétonitrile est ici employé comme nucléophile azoté par analogie avec la réaction de Ritter. Cette méthodologie est efficace pour un grand nombre de groupements fonctionnels, mais reste limitée à l'utilisation de nitriles et donc à la formation d'amides trifluorométhylés (Schéma 41).⁹⁸

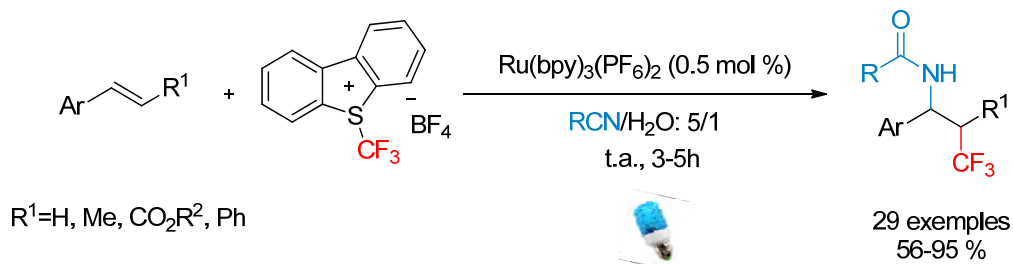


Schéma 41. Aminotrifluorométhylation d'alcènes

De même, par analogie avec la préparation d'époxydes trifluorométhylés, la synthèse d'aziridines a été achevée à partir d'amines allyliques (Schéma 42).⁹³ La perfluoroalkylation de ces amines allyliques a aussi été réalisée à partir de $\text{C}_n\text{F}_{2n+1}\text{I}$.

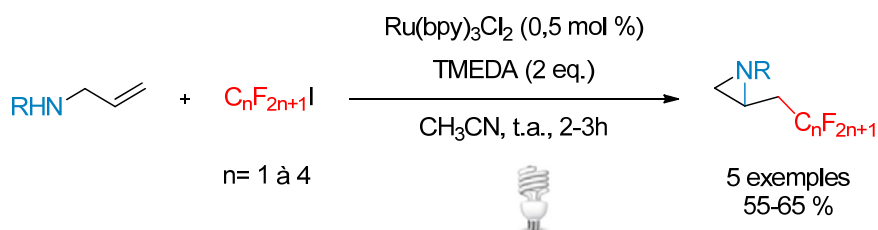


Schéma 42. Synthèse d'aziridines trifluorométhylées

⁹⁸ Yasu, Y.; Koike, T.; Akita, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2136.

Halotrifluorométhylation

Les systèmes classiques initialement utilisés pour réaliser des processus addition radicalaire/transfert d'atomes ont pu être avantageusement remplacés par des complexes de ruthénium ou d'iridium dans des conditions de catalyse photorédox. Ainsi, l'iodotrifluorométhylation d'alcènes fonctionnalisés conduit aux produits d'addition correspondants avec des rendements élevés en utilisant de l'ascorbate de sodium comme donneur sacrificiel d'électrons. En revanche, l'utilisation de styrènes ne permet pas d'obtenir les adduits désirés (Schéma 43).⁹²

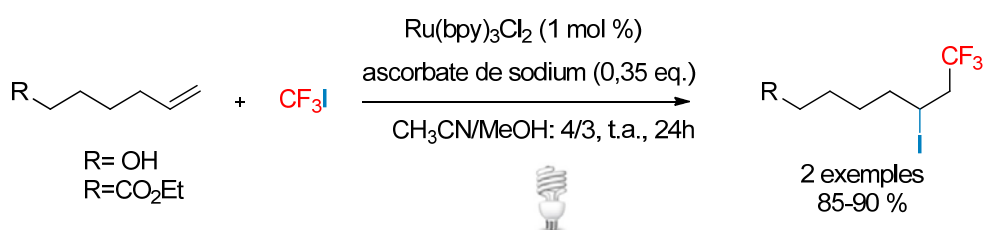


Schéma 43. Iodotrifluorométhylation photocatalysée

Plus récemment, la chlorotrifluorométhylation vicinale d'alcènes par catalyse photoinduite a été décrite par le groupe de Han, CF₃SO₂Cl étant alors utilisé comme donneur de groupement trifluorométhyle et source de chlore (Schéma 44).⁹⁹

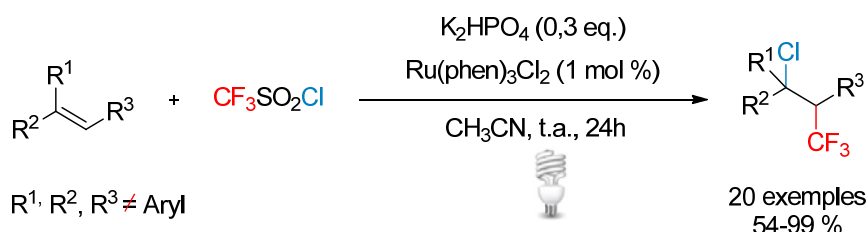


Schéma 44. Chlorotrifluorométhylation d'alcènes

Le chlorure de trifluorométhane sulfonylé a été utilisé pour fonctionnaliser des alcènes activés par des groupements électroattracteurs. D'excellents rendements en dérivés chlorés sont obtenus dans ce processus d'addition radicalaire par transfert d'atome à condition qu'un complexe du cuivre connu pour son fort pouvoir réducteur dans l'état excité ($E_{1/2}^{II/I^*} = -1.42 \text{ V vs. SCE}$ dans l'acétonitrile) soit utilisé comme catalyseur (Schéma 45).¹⁰⁰

⁹⁹ Oh, S. H.; Malpani, Y. R.; Ha, N.; Jung, Y. -S.; Han, S. B. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1310.

¹⁰⁰ Tang, X. -J.; Dolbier, W. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4246.

notamment réalisé une séquence tandem trifluorométhylation photocatalysée/arylation à partir de *N*-aryl acrylamides, du réactif de Togni en présence d'un catalyseur au ruthénium. Une variété de *N*-aryl acrylamides ont été transformés en oxindoles trifluorométhylés portant un centre quaternaire. Cette méthode tolère également l'utilisation de substrats hétéroaromatiques de types pyridine avec des rendements de l'ordre de 70 % (Schéma 47).¹⁰²

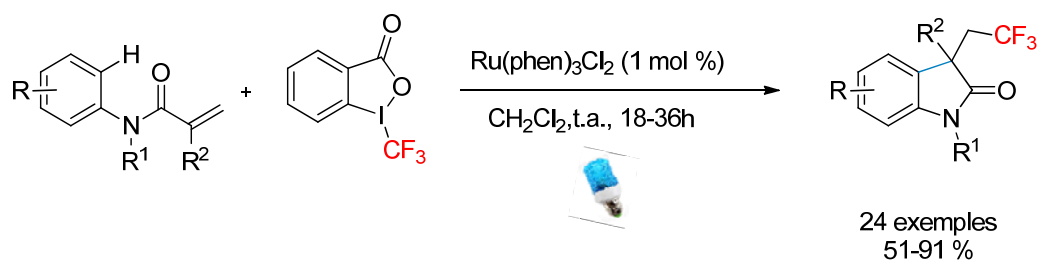


Schéma 47. Synthèse d'oxindoles trifluorométhylés

Des réactions cascade conduisant à des oxindoles, des isoquinolidinediones ou à des α -aryl β -trifluorométhylamides ont été mises au point à partir de *N*-arylsulfonyl ou *N*-arylbzoyl acrylamides selon la nature du groupement porté par l'atome d'azote, $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$ étant dans ce cas utilisé comme source de CF_3 (Schéma 48).^{103, 104}

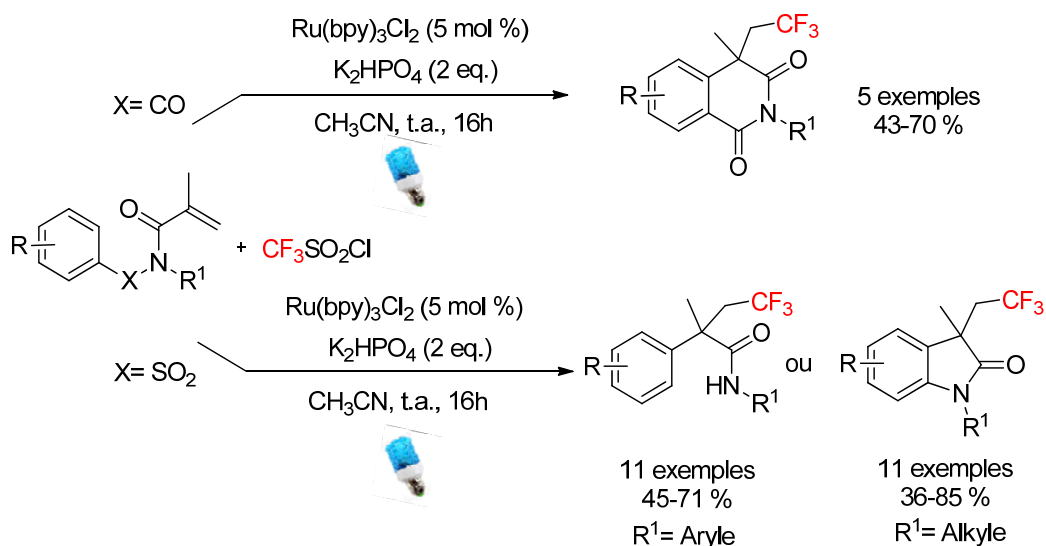


Schéma 48. Accès à des isoquinolidinediones, α -aryl β -trifluorométhylamides ou à des oxindoles

¹⁰² Xu, P.; Xie, J.; Xue, Q.; Pan, C.; Cheng, Y.; Zhu, C. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14039.

¹⁰³ Zheng, L.; Yang, C.; Xu, Z. Z.; Gao, F.; Xia, W. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5730.

¹⁰⁴ Tang, X. -J.; Thomason, C. S.; Dolbier, Jr. W. R. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4594.

Un réarrangement de type semi-pinacolique photocatalysé de α -(1-hydroxycycloalkyl)styrènes conduit à des cycloalcanones trifluorométhylées possédant un centre quaternaire (Schéma 49).^{105, 106}

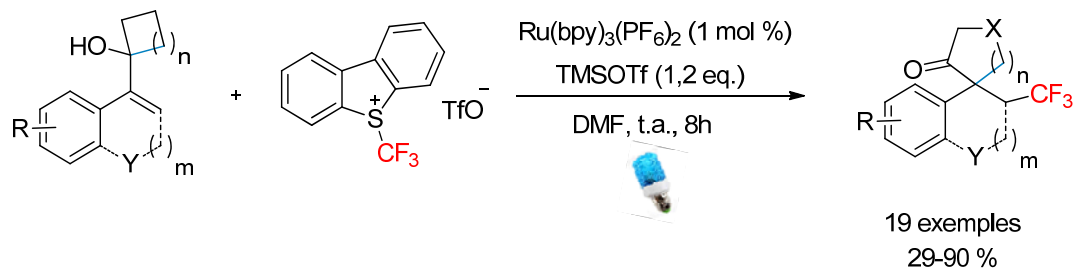


Schéma 49. Réarrangement de type semi-pinacolique photocatalysé

La trifluorométhylation photoinduite de *N*-arylcinnamamides avec le réactif de Togni permet la synthèse d'une variété de dihydro-2-quinoléine (1H)-ones et de 1-azaspiro [4.5] décane portant divers groupes fonctionnels dans des conditions douces (Schéma 50).¹⁰⁷

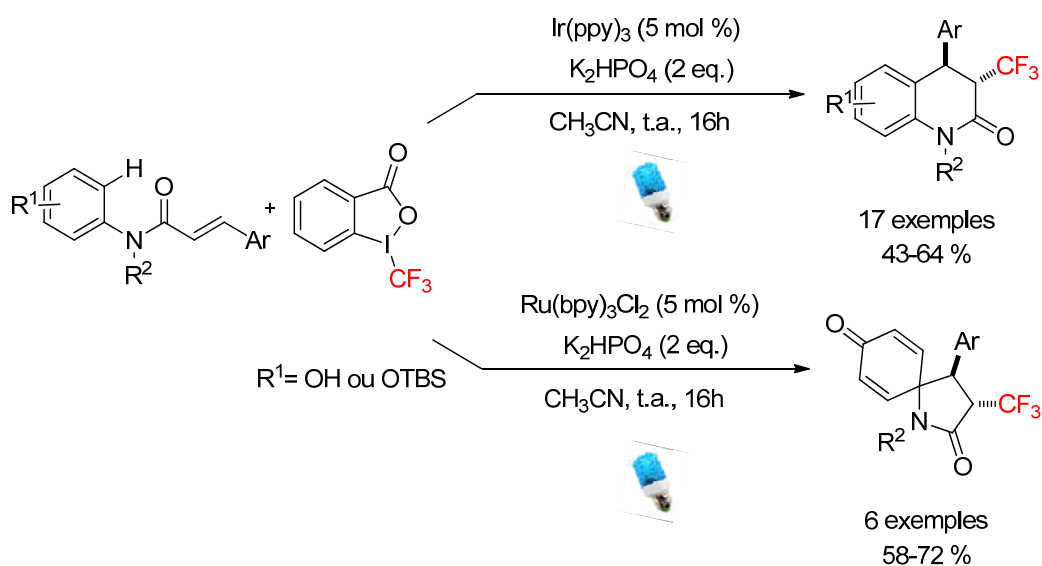


Schéma 50. Trifluorométhylation photoinduite de *N*-arylcinnamides

¹⁰⁵ Sahoo, B.; Li, J. -L.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11577.

¹⁰⁶ Woo, S. B.; Kim, D. Y. *J. Fluorine. Chem.* **2015**, *178*, 214.

¹⁰⁷ Gao, F.; Yang, C.; Gao, G- L.; Zheng, L.; Xia, W. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3478.

IV. CONCLUSION

Comme on peut le constater au vu de ce bref rappel bibliographique, une littérature abondante a été consacrée aux propriétés et à la synthèse de molécules fluorées, le groupement trifluorométhyle occupant une place particulière au sein de cette famille de composés organiques. Si historiquement, les réactions mettant en jeu des réactifs nucléophiles et électrophiles ont été principalement mises en oeuvre, on assiste depuis 2008 à un regain d'intérêt pour les processus photocatalysés, les publications et brevets les concernant étant en constante augmentation. Un grand nombre de substrats ont ainsi été engagés dans ce type de réaction. Au début de notre travail, seul Loh *et al.* s'était intéressé aux ènecarbamates, la génération du radical CF_3^\bullet étant réalisée par catalyse au cuivre.¹⁰⁸ L'expertise acquise au laboratoire en chimie des énamides et ènecarbamates et les résultats remarquables obtenus dans le domaine des processus de trifluorométhylation photocatalysés constituent la base des travaux présentés dans la suite de ce manuscrit.

¹⁰⁸ Feng, C.; Loh, T. -P. *Chem. Sci.* **2012**, 3, 3458.

Chapitre II

Trifluorométhylation photocatalysée d'énecarbamates

I. PROJET DE RECHERCHE

I.1. Contexte du projet et antécédents du laboratoire

Comme indiqué dans le premier chapitre, la présence d'un groupement CF_3 sur une molécule va profondément modifier ses propriétés physicochimiques: lipophilie, stabilité métabolique, biodisponibilité, conformation, capacités à interagir avec un récepteur. Ceci explique les recherches particulièrement actives et fructueuses actuellement menées dans le domaine de la synthèse d'analogues fluorés de biomolécules, que ce soit en chimie médicinale ou en agrochimie.

En particulier, les amines β -trifluorométhylées et leurs dérivés constituent une des familles de molécules fluorées reconnues pour leurs activités biologiques intrinsèques ou comme constituants de peptidomimétiques.¹⁰⁹ Il existe peu de synthèses directes de ces composés, la plupart d'entre elles étant basées sur la modification fonctionnelle de structures possédant déjà le groupement CF_3 : alcènes,¹¹⁰ cétones,¹¹¹ ou époxydes,^{109f} par exemple. Lorsque ce travail a débuté, seule l'oxytrifluorométhylation d'énamides avait été décrite comme voie d'accès directe à ces espèces, cette méthode étant toutefois limitée à des doubles liaisons α -substituées.¹⁰⁸

Etant donné l'intérêt biologique potentiel des amines β -trifluorométhylées et le nombre restreint de travaux consacrés à leur synthèse, il nous a semblé utile de développer une nouvelle approche pouvant permettre de synthétiser cette famille par difonctionnalisation d'une double liaison d'énamides ou d'èncarbamates (Schéma 51).

¹⁰⁹ a) Jackel, C.; Salwiczek, M.; Kocsch, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4198. b) Chiu, H. -P.; Suzuki, Y.; Gullickson, D.; Ahmad, R.; Kokona, B.; Fairman, R.; Cheng, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15556. c) Chiu, H. -P.; Kokona, B.; Fairman, R.; Cheng, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13192. d) Buer, B. C.; Chugh, J.; Al-Hashimi, H. M.; Marsh, E. N. G. *Biochemistry* **2010**, *49*, 5760. e) Hopkins, C. R. *ACS Chem. Neurosci.* **2012**, *3*, 3. f) Rano, T. A.; Kuo, G.-H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2812. g) Mita, T.; Kudo, Y.; Mizukoshi, T.; Hotta, H.; Maeda, K.; Takii, S. WO2004018410, **2004**. h) Mita, T.; Kudo, Y.; Mizukoshi, T.; Hotta, H.; Maeda, K.; Takii, S. JP2005272452, **2005**.

¹¹⁰ a) Sani, M.; Bruché, L.; Chiva, G.; Fustero, S.; Piera, J.; Volonterio, A.; Zanda, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2060. b) Fustero, S.; Chiva, G.; Piera, J.; Sanz-Cervera, J. F.; Volonterio, A.; Zanda, M.; Ramirez de Arellano, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3122. c) Benhaim, C.; Bouchard, L.; Pelletier, G.; Sellstedt, J.; Kristofova, L.; Daigneault, S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2008. d) Yarmolchuk, V. S.; Shishkin, O. V.; Starova, V. S.; Zaporozhets, O. A.; Kravchuk, O.; Zozulya, S.; Komarov, I. V.; Mykhailiuk, P. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *15*, 3086. e) Kawai, H.; Okusu, S.; Tokunaga, E.; Sato, H.; Shiro, M.; Shibata, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4959. f) Kawai, H.; Yuan, Z.; Kitayama, T.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5575.

¹¹¹ a) Tur, F.; Saá, J. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5079. b) Alimardanov, A.; Nikitenko, A.; Connolly, T. J.; Feigelson, G.; Chan, A. W.; Ding, Z.; Ghosh, M.; Shi, X.; Ren, J.; Hansen, E.; Farr, R.; MacEwan, M.; Tadayon, S.; Springer, D. M.; Kreft, A. F.; Ho, D. M.; Potoski, J. R. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 1161.

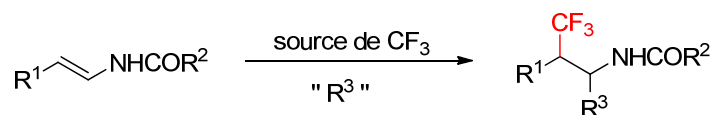


Schéma 51. Synthèse d'amines β-trifluorométhylées par difonctionnalisation d'énamides

Les énamides et ènecarbamates ont prouvé à de nombreuses reprises leur fort potentiel comme intermédiaires réactionnels en synthèse organique.¹¹² Comparés aux énamines, ces composés ambidents présentent à la fois un site électrophile sur le carbone en α et un site nucléophile sur le carbone en β (Figure 10).

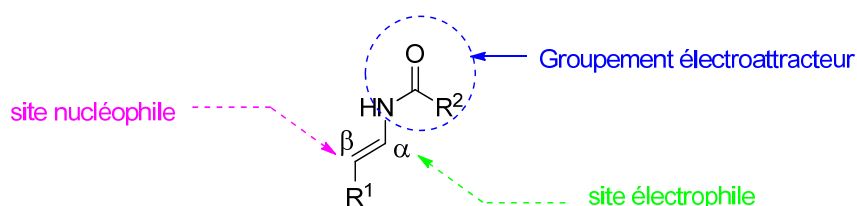


Figure 10. Structure des énamides et ènecarbamates

Si leur réactivité est moindre que celle des énamines en raison du groupement électroattracteur porté par l'azote, en présence d'acide de Lewis ou d'acide de Bronsted, ces composés peuvent également s'additionner sur divers électrophiles. De plus, alors que les énamines qui portent un atome d'hydrogène sur l'azote se tautomérisent aisément en imines, ce qui explique leur hydrolyse aisée, les énamides et ènecarbamates correspondants sont stables à température ambiante. Ils peuvent ainsi être purifiés aisément par chromatographie sur gel de silice ou d'alumine et conservés pendant de longues durées sans décomposition.

Le laboratoire s'intéresse depuis plusieurs années à cette classe particulière de composés azotés, plus spécialement dans le domaine de la synthèse énantiosélective par organocatalyse. Quelques exemples récents sont rassemblés dans le schéma ci-dessous.^{113, 114, 115}

¹¹² Quelques revues: a) Courant, T.; Dagousset, G.; Masson, G. *Synthesis* **2015**, *13*, 1799. b) Bernadat, G.; Masson, G. *Synlett* **2014**, *25*, 2842. c) Gigant, N.; Chausset-Boissarie, L.; Gillaizeau, I. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7548. d) Liu, X.; Zheng, K.; Feng, X. *Synthesis* **2014**, *46*, 2241. e) Dake, G. R. *Synlett* **2012**, *6*, 814. f) Matsubara, R.; Kobayashi, S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 292. g) Carbery, D. R. *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 3455.

¹¹³ Liu, H.; Dagousset, G.; Masson, G.; Retailleau, P.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4598.

¹¹⁴ Lebee, C.; Kataja, A.; Blanchard, F.; Masson, G. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8399.

¹¹⁵ Dumoulin, A.; Lalli, C.; Retailleau, P.; Masson, G. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 5383.

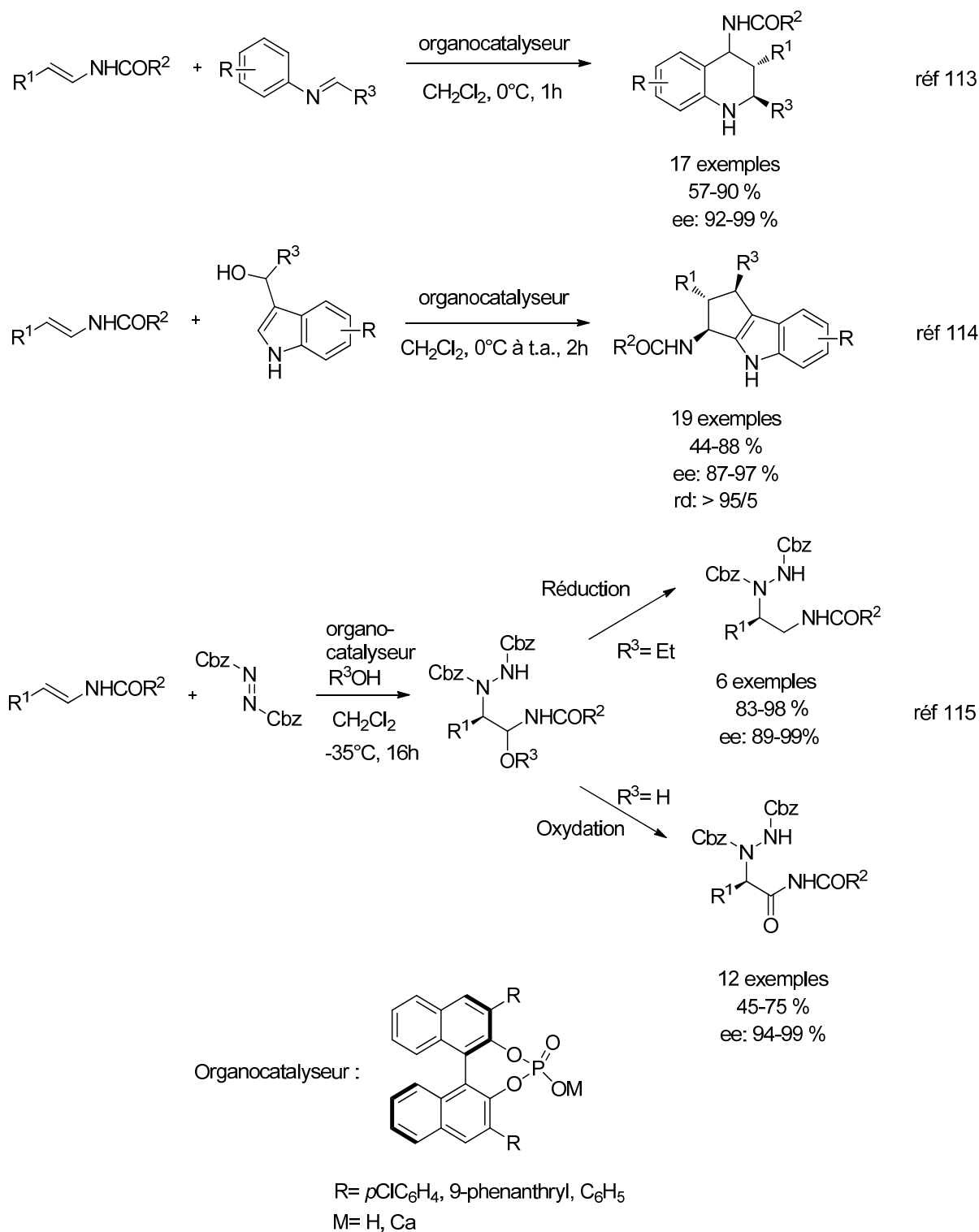


Schéma 52. Quelques exemples récents du laboratoire sur la difonctionnalisation d'énamides

Sur la base de l'expertise acquise par notre équipe dans ce domaine, nous avons envisagé dans un premier temps d'engager les énecarbamates avec des réactifs de trifluorométhylation électrophiles. Les essais réalisés avec le réactif d'Umemoto **13a** et de

Togni **15a** dans le méthanol ayant été infructueux, cela nous a conduits à nous orienter vers une approche différente basée sur la photocatalyse.

Au laboratoire, une première étude avait montré qu'il était possible de réaliser la β -alkylation d'énamides par catalyse photorédox et ainsi d'accéder à des composés azotés hautement fonctionnalisés (Schéma 53).¹¹⁶

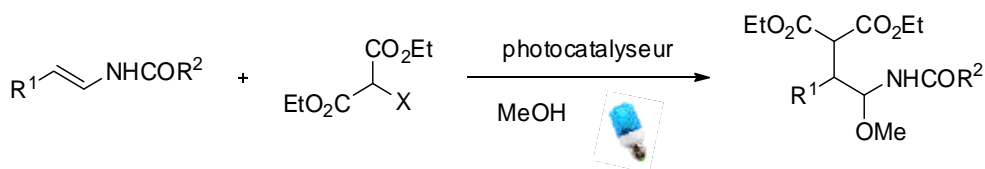


Schéma 53. β -alkylation photocatalysée d'énamides et d'énecarbamates

1.2. Hypothèses de travail

Dans ce contexte, les amines β -trifluorométhylées pourraient donc être obtenues *via* une réaction de difonctionnalisation photocatalysée d'énecarbamates en présence d'une source de CF_3 , d'un nucléophile et d'un catalyseur photoredox (Schéma 54).

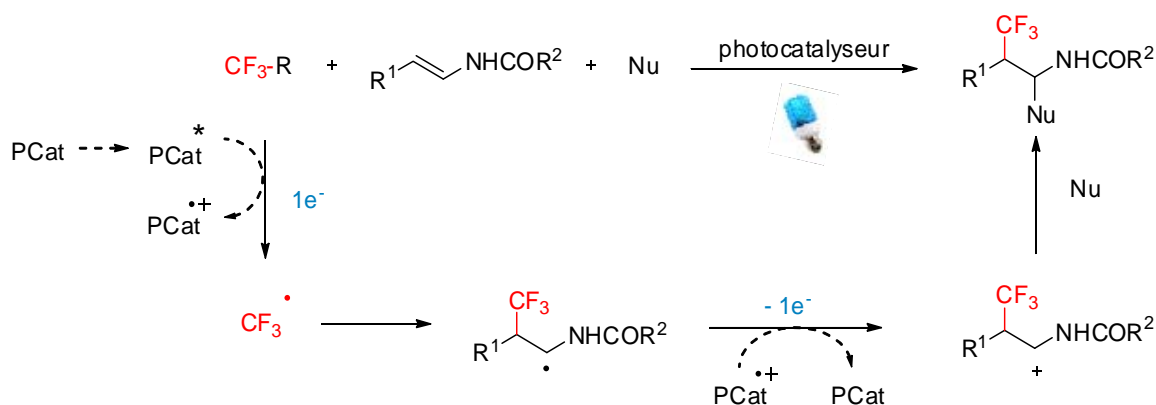


Schéma 54. Difonctionnalisation d'énecarbamates

Plusieurs réactions peuvent néanmoins compromettre le bon déroulement de cette stratégie. L'étape d'oxydation doit être suffisamment rapide afin d'éviter l'autodimérisation du radical issu de l'addition de CF_3^\bullet . L'attaque nucléophile sur le carbocation α -trifluorométhylé est également une étape cruciale et doit avoir lieu assez rapidement pour empêcher la formation de l'énamide **24** par perte d'un atome d'hydrogène et des réactions

¹¹⁶ Courant, T.; Masson, G. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 423.

de dimérisation ou polymérisation. Les èncarbamates sont également connus pour s'isomériser facilement en iminium, et, par hydrolyse, former l'aldéhyde correspondant (Figure 11).

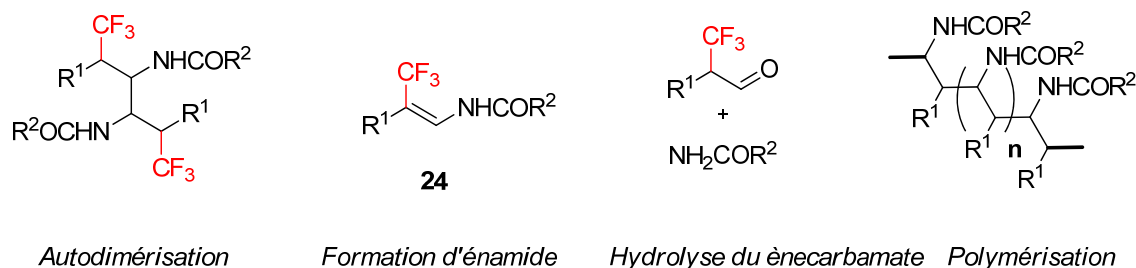


Figure 11. Sous-produits potentiels

Pour permettre le succès d'une telle transformation, le nucléophile doit donc être sélectionné avec choix. Les travaux réalisés au laboratoire, concernant la β -alkylation de dérivés d'énamides, ont montré que l'utilisation de méthanol comme nucléophile externe permettait l'obtention du produit désiré et était compatible avec des conditions photoredox (Schéma 52).¹¹⁶ Il sera donc employé pour réaliser la mise au point des conditions opératoires.

Un autre facteur important concerne le choix du photocatalyseur. Il doit, en effet, avoir un temps de demi-vie suffisamment élevé pour avoir le temps de réagir avec l'èncarbamate avant de se dégrader. Notre choix s'est porté sur les catalyseurs polypyridiniques à base de Ru et d'Ir dont les temps de demi-vie sont compris entre 550 et 1100 ns.^{70b}

En ce qui concerne la source de CF_3 , les premières études seront réalisées en présence du réactif d'Umemoto utilisé notamment par l'équipe d'Akita lors de sa réaction d'oxytrifluorométhylation d'alcènes.⁹⁰

II. SYNTHÈSE DES ENCARBAMATES 25

Avant de présenter la réactivité des èncarbamates dans la réaction de trifluorométhylation, leur synthèse sera, dans un premier temps, explicitée. Suivant les structures recherchées, plusieurs approches ont été mises en œuvre.

II.1. Synthèse à partir d'acides carboxyliques α,β -insaturés ou dérivés

Le chlorure d'acyle est converti en azoture d'acyle correspondant en présence d'azoture de sodium dans un mélange biphasique toluène/eau par un mécanisme d'addition/élimination. Cet intermédiaire **26** est ensuite engagé dans un réarrangement de Curtius en présence d'un alcool ou thiol dans le toluène à reflux pour donner l'èncarbamate désiré (Schéma 55).¹¹⁷

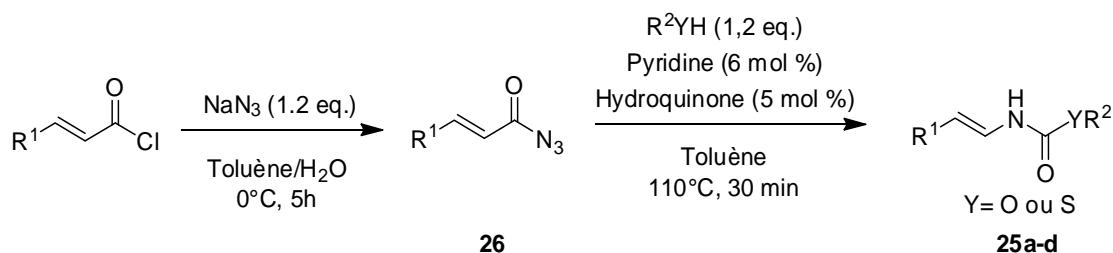


Schéma 55. Synthèse d'èncarbamates à partir de chlorure d'acyle

Le mécanisme de ce réarrangement est explicité sur le schéma 56. L'azoture d'acyle se décompose par chauffage thermique en nitrène en libérant du diazote. Le substituant en α du C=O migre alors du carbone vers l'azote déficitaire en électrons. L'isocyanate intermédiaire est ensuite traité par un alcool ou un thiol pour donner le produit désiré.

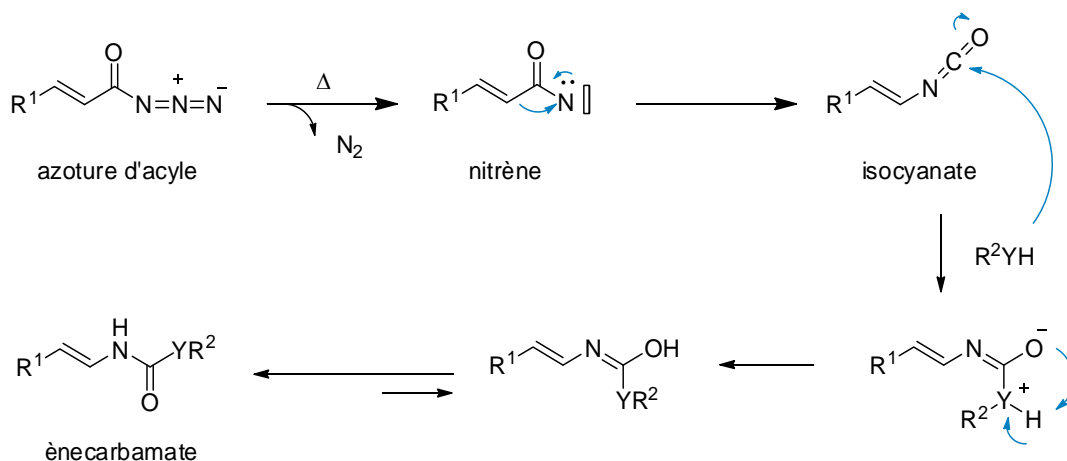


Schéma 56. Mécanisme du réarrangement de Curtius

¹¹⁷ Wieber, G. M.; Hegedus, L. S.; Akermark, B.; Michalson, E. T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4649.

Les èncarbamates **25a-c** et l'ènthiocarbamate **25d** ont été préparés selon cette méthode en utilisant les alcools ou les thiols correspondants dans la réarrangement de Curtius (Figure 12).

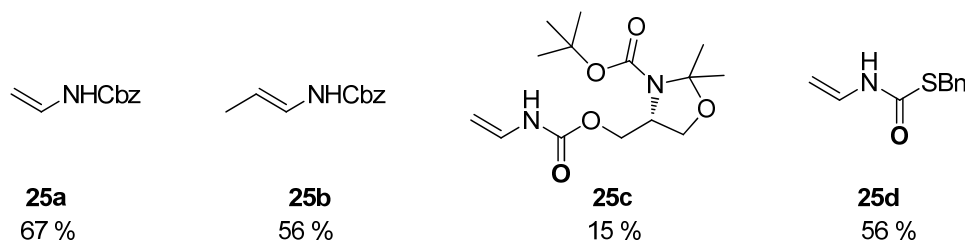


Figure 12. Préparation des composés 25a-d

Lorsque le chlorure d'acyle n'est pas disponible commercialement, l'acide carboxylique est utilisé pour synthétiser l'èncarbamate souhaité. En effet, l'acide carboxylique peut être directement transformé en azoture d'acyle, sans passer par le chlorure d'acyle. Les conditions opératoires décrites par Yamada *et al.* mettent en jeu l'azoture de diphenylphosphoryle (DPPA).¹¹⁸ Le mécanisme d'action de ce composé est détaillé dans le schéma 57.

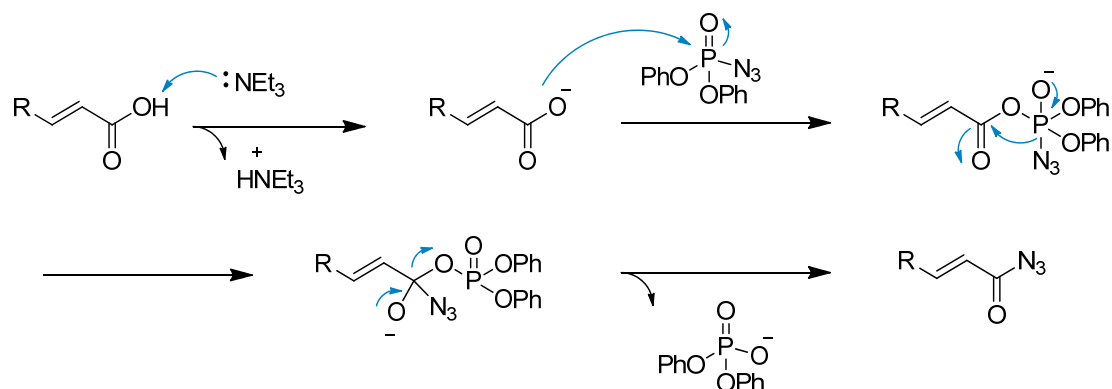


Schéma 57. Mécanisme de formation d'azoture d'acyle à partir du DPPA

La deuxième étape est identique à celle utilisée précédemment et utilise un réarrangement de Curtius. Quatre èncarbamates **25e-h** ont pu être synthétisés par cette méthode (Figure 13).

¹¹⁸ Shioiri, T.; Ninomiya, K.; Yamada, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6203.

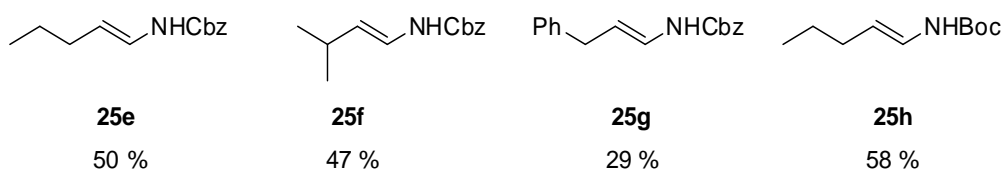


Figure 13. Synthèse des ènecarbamates 25e-h

II.2. Cas particulier d'un ènecarbamate de configuration Z

La synthèse du (*Z*)-prop-1-ènycarbamate de benzyle s'effectue en deux étapes et utilise les conditions décrites par Petrini.^{119,120} Le propanal, le carbamate de benzyle et le benzenesulfinate de sodium sont mis en réaction en présence d'acide formique dans un mélange méthanol/eau. Après trois jours de réaction et une simple extraction au dichlorométhane, l' α -aminosulfone est obtenue. Cet intermédiaire **27** subit ensuite une étape d'élimination en présence de DBU pour conduire au produit cinétique. L'ènecarbamate **25i** est alors isolé après purification sur gel de silice avec un rendement sur deux étapes de 46 % et avec un ratio de 88/12 en faveur du diastéréomère *Z* (Schéma 58).

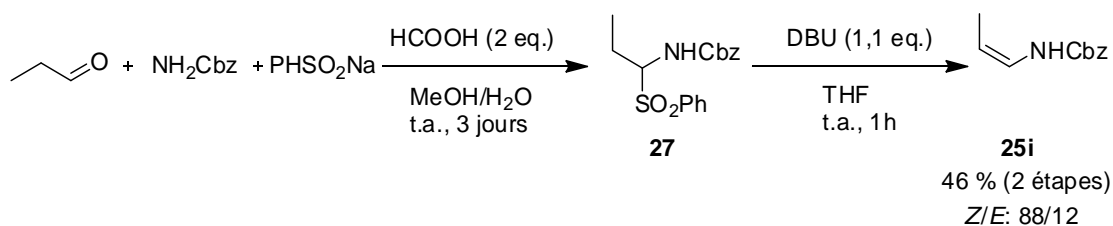


Schéma 58. Synthèse de l'ènecarbamate 25i de configuration Z

II.3. Synthèse d'ènecarbamates cycliques

La synthèse des substrats cycliques s'effectue en deux étapes à partir de la 2-pyrrolidinone **28** (Schéma 59). Dans une première étape, **28** est protégé, soit par un groupement carboxybenzyle dans le cas du composé **29a**, soit par l'isothiocyanate de benzyle sous forme de thiourée **29b**. Ces intermédiaires sont ensuite engagés dans une étape de réduction/déshydratation par traitement successif avec le super hydrure[®] et l'anhydride trifluoroacétique.¹²¹

¹¹⁹ Mecozzi, T.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8970.

¹²⁰ Mecozzi, T.; Petrini, M. *Synlett.* **2000**, 73.

¹²¹ Yu, J.; Truc, V.; Riebel, P.; Hierl, E.; Mudryk, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4011.

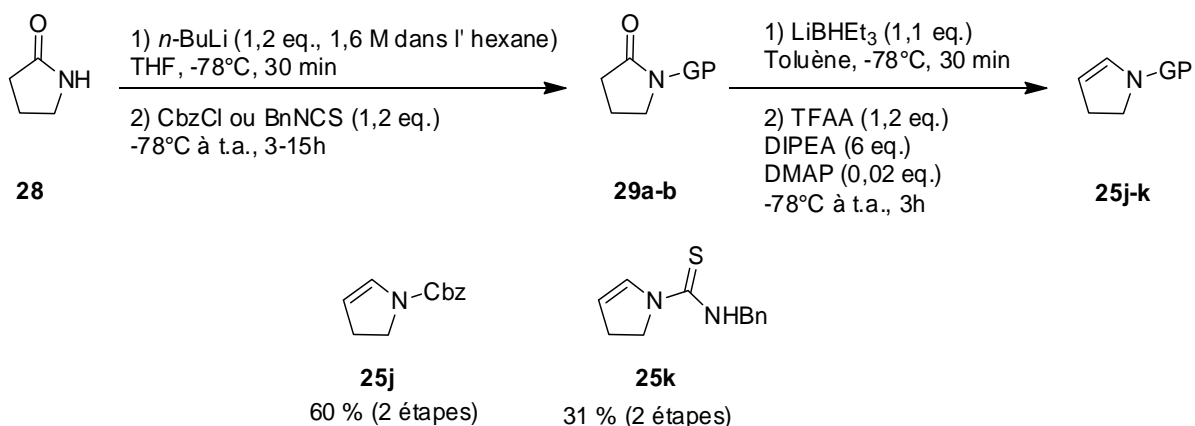


Schéma 59. Accès aux composés 25j-k

II.4.Synthèse d'ènecarbamates à partir d'un alcène terminal

Une réaction de métathèse croisée, développée par le groupe de Cossy, entre le chlorure d'acryloyle et l'alcène terminal **30a**, en présence de catalyseur d'Hoveyda-Grubbs permet d'accéder, au composé **31**.¹²² Cet intermédiaire est engagé, sans purification, dans l'étape d'addition de l'azoture de sodium (Schéma 60). Un réarrangement de Curtius est ensuite effectué en utilisant les conditions décrites précédemment.

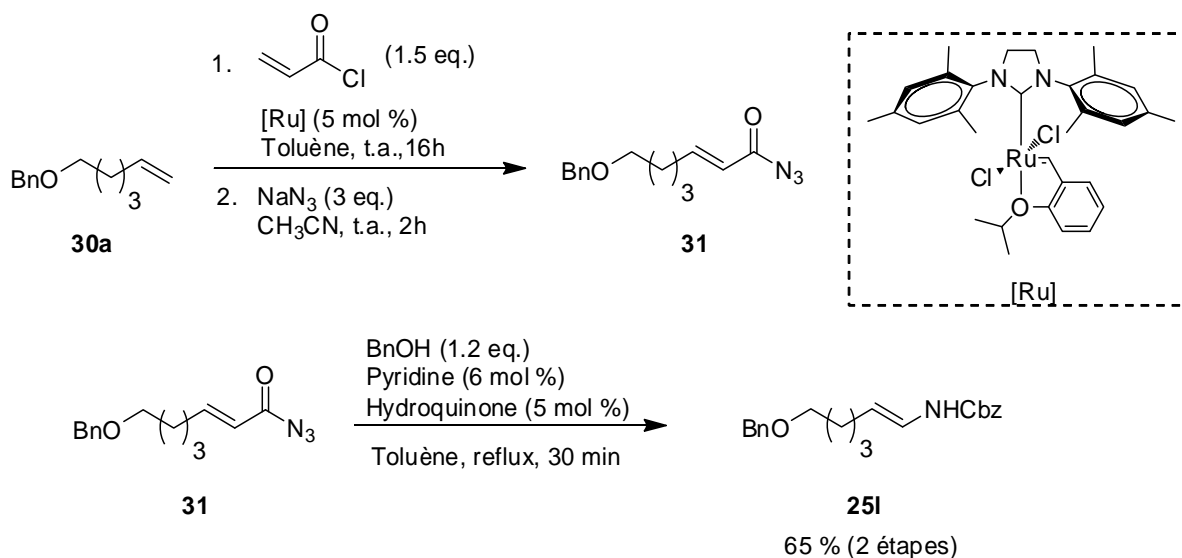


Schéma 60. Synthèse de l'ènecarbamate 25I

¹²² Ferrié, L.; Bouzbouz, S.; Cossy, J. *Org.Lett.* **2009**, *11*, 5446.

De façon similaire, la séquence métathèse croisée/réarrangement de Curtius est réalisée afin de former l'ènecarbamate **25m**. Une déprotection du groupement silylé par le fluorure de tetra-*n*-butylammonium permet d'obtenir l'alcool correspondant **25n** avec un rendement de 86 % (Schéma 61).

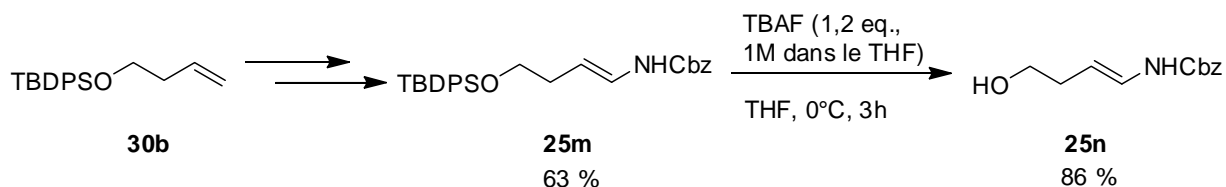


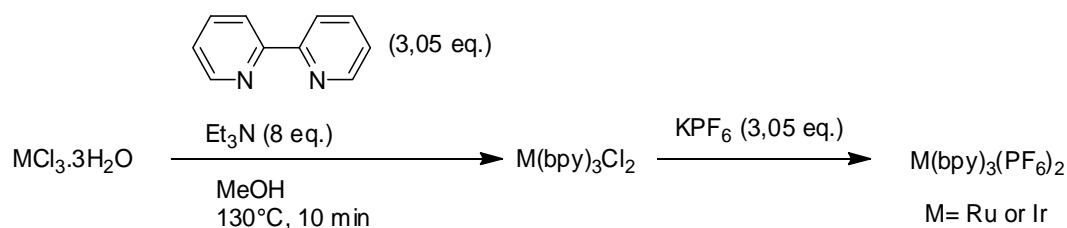
Schéma 61. Synthèse des ènecarbamates 25m-n

III. SYNTHÈSE DES CATALYSEURS

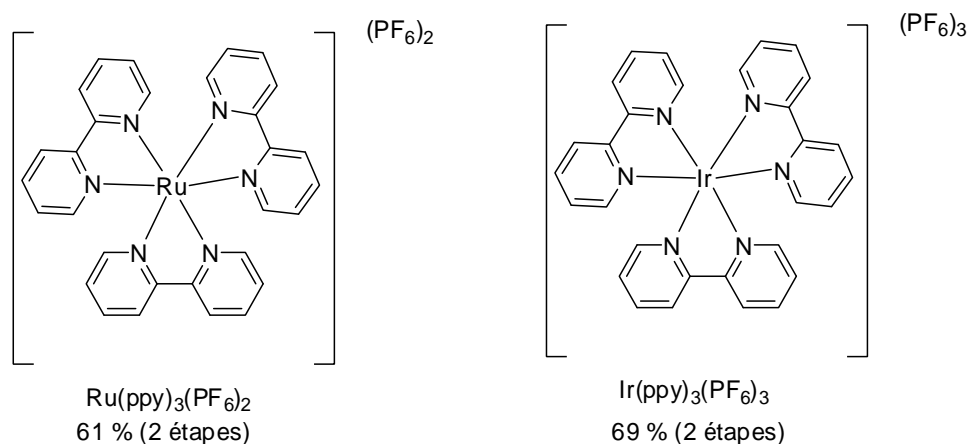
Dans l'optique d'optimisation des conditions réactionnelles, quelques complexes à base de ruthénium et d'iridium ont été synthétisés.

III.1. Synthèse de complexes bipyridiniques

Les composés $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ et $\text{Ir}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_3$ sont préparés à partir du chlorure de ruthénium ou d'iridium hydraté correspondant. Une irradiation sous micro-ondes pendant 10 min à 130°C permet d'obtenir le complexe métallique dichloré. L'ajout d'hexafluorophosphate de potassium entraîne la précipitation du complexe souhaité (Schéma 62).¹²³

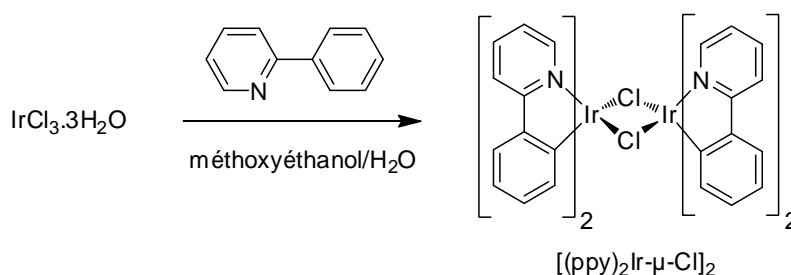


¹²³ Baghurst, D. R.; Mingos, D. M. P. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1992**, 1151.

Schéma 62. Accès aux complexes $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ et $\text{Ir}(\text{ppy})_3(\text{PF}_6)_3$

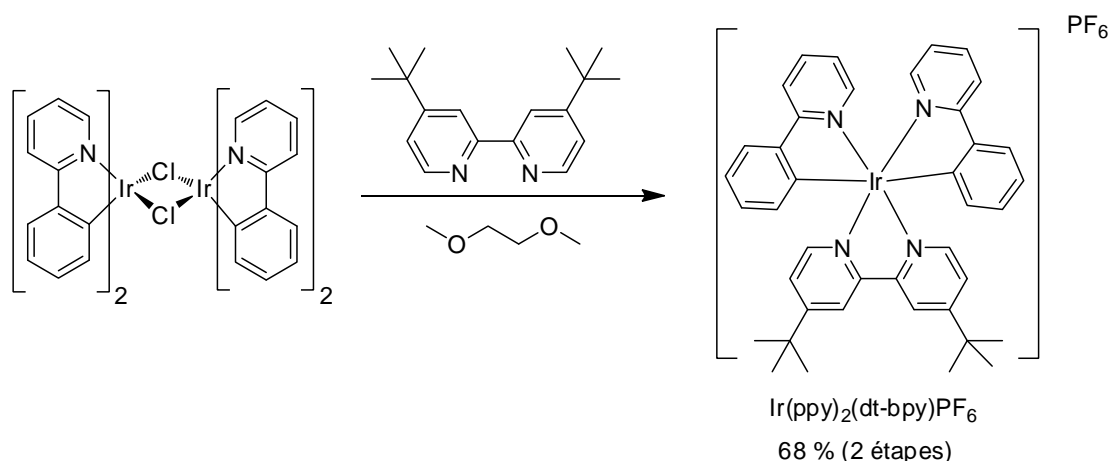
III.2. Synthèse d'un complexe hétéroleptique d'iridium

Le complexe $\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbpy})\text{PF}_6$ est synthétisé à partir du chlorure d'iridium (III) hydraté. En présence d'une quantité stœchiométrique du ligand phénylpyridine dans l'éther monométhyle de l'éthylène glycol à reflux, $[(\text{ppy})_2\text{Ir}-\mu\text{-Cl}]_2$ est obtenu sous forme d'une poudre jaune après simple filtration et lavage éther/eau (Schéma 63).¹²⁴

Schéma 63. Préparation de l'intermédiaire $[(\text{ppy})_2\text{Ir}-\mu\text{-Cl}]_2$

Lors de la deuxième étape, ce dimère est mis à réagir avec le ligand bipyridine choisi (ici la 4,4 di-*tert*-butylbipyridine), ce qui permet après 24h au reflux de l'éthylène glycol d'obtenir le complexe $\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbpy})\text{PF}_6$, l'ajout de KPF_6 entraînant la précipitation de l'hexafluorophosphate désiré (Schéma 64).

¹²⁴ Slinker, J. D.; Gorodetsky, A. A.; Lowry, M. S.; Wang, J.; Parker, S.; Rohl, R.; Bernhard, S.; Malliaras, G. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2763.

Schéma 64. Synthèse du complexe $\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dt-bpy})\text{PF}_6$

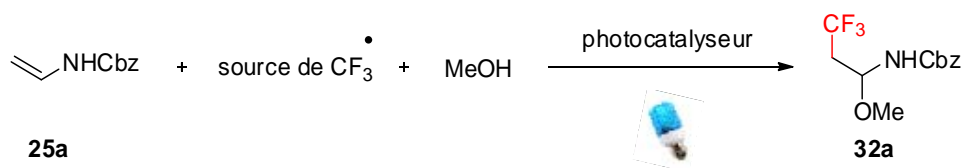
IV. RESULTATS ET DISCUSSION

L'étude de la difonctionnalisation photocatalysée d'èncarbamates en présence d'une source de CF_3^\bullet a tout d'abord été réalisée en utilisant un alcool comme nucléophile.

IV.1. Oxytrifluorométhylation

IV.1.1. Optimisation des conditions réactionnelles

Les études préliminaires ont été effectuées à partir du *N*-vinylcarbamate de benzyle **25a** afin d'éviter des problèmes de régiosélectivité (Schéma 65).

Schéma 65. Synthèse du (3,3,3-trifluoro-1-méthoxypropyl)carbamate de benzyle **32a**

La réaction de trifluorométhylation a tout d'abord été réalisée en présence de 5 mol % de photocatalyseur $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$, du réactif d'Umemoto **13a** (1,2 eq.) dans le méthanol (0,05 M) et sous irradiation LED's bleues pendant 3h. Dans ces conditions, l'adduit d'oxytrifluorométhylation **32a** a pu être obtenu avec un rendement encourageant de 19 %. L'influence des différents paramètres de la réaction (source de CF_3 , catalyseur, solvant...) a ensuite été étudiée afin d'améliorer ce résultat.

Choix de la source de CF_3

Pour commencer, la réaction a été menée avec plusieurs sources de CF_3 (Figure 14). La synthèse des réactifs de type d'Umamoto **13c-g** a été effectuée à l'Université de Versailles par l'équipe du Dr. Emmanuel Magnier,⁴³ les autres composés étant disponibles commercialement.

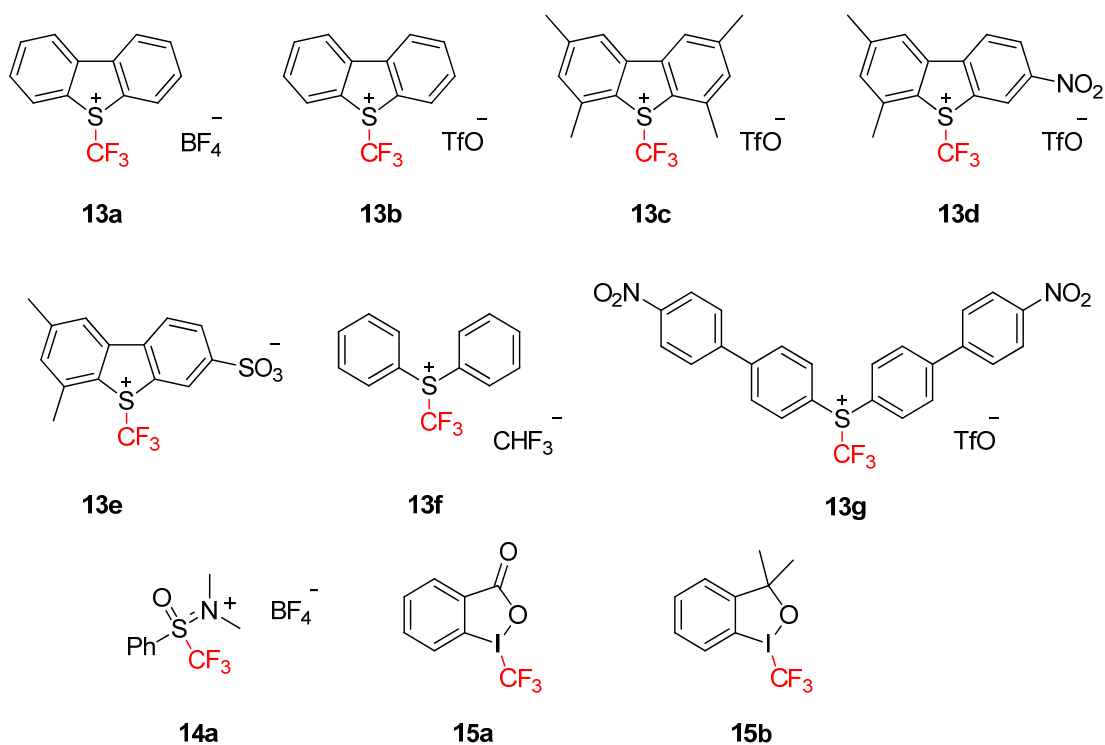
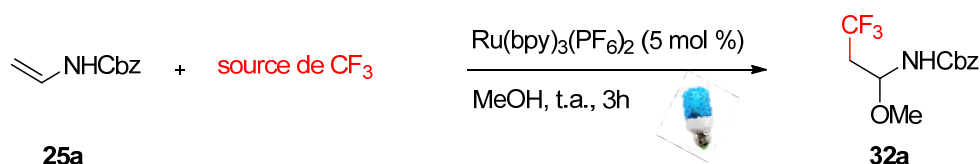


Figure 14. Différentes sources de CF_3 utilisées

Les résultats obtenus sont répertoriés dans le tableau suivant :



Entrée	Source CF ₃	Rendement (%)
1	13a	19
2	13b	18
3	13c	Dégradation
4	13d	Dégradation
5	13e	Dégradation
6	13f	Dégradation
7	13g	Dégradation
8	14a	Dégradation
9	15a	83
10	15b	86

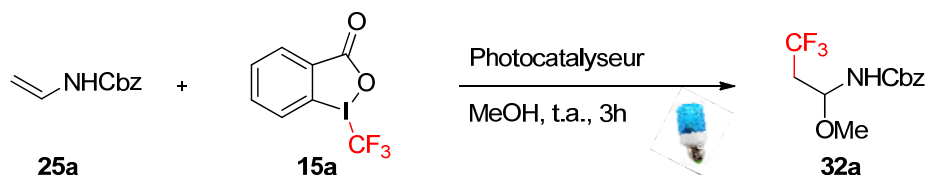
Tableau 5. Influence de la source de CF₃

Le contre ion BF₄⁻ a tout d'abord été modifié par métathèse d'anion. Malheureusement, le réactif d'Umemoto **13b** portant un TfO⁻ n'est pas plus efficace (entrée 2). Des groupements électroattracteurs ou électrodonneurs ont ensuite été ajoutés sur les noyaux aromatiques (entrées 3-5). Dans ce cas, aucun produit de trifluorométhylation n'est obtenu. Seules les dégradations de la source de CF₃ et de l'ènecarbamate sont observées. Le carbamate de benzyle, issu de l'hydrolyse de l'imine intermédiaire, et CH₃CH(OMe)NHCBz, issu du tautomère de l'ènecarbamate en imine piégé par le méthanol, sont notamment présents dans le milieu réactionnel. Des réactifs d'Umemoto "ouverts" ainsi que l'analogue trifluorométhylé du réactif de Johnson **14a** ont également été engagés dans cette méthode sans donner davantage satisfaction (entrées 6-8). En revanche, l'utilisation des réactifs de Togni **15a** et **15b** permet de réaliser la réaction d'oxytrifluorométhylation avec des rendements très satisfaisants (entrées 9-10). Le réactif de Togni **15a** est conservé pour la suite de l'étude pour des raisons de purification du produit final. En effet, le 2-(2-

iodophényl)propan-2-ol issu de la trifluorométhylation avec le composé **15b** co-élue avec l'adduit désiré **32a**.

Optimisation du catalyseur

L'influence du catalyseur a ensuite été évaluée dans ce procédé (Tableau 6).



Entrée	Catalyseur	Charge catalytique	Rendement (%)
1	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	5 mol %	83
2	Ru(bpy) ₃ Cl ₂	5 mol %	70
3	Ir(ppy) ₂ (dt-bpy) ₃ (PF ₆) ₂	5 mol %	77
4	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	1 mol %	77
5	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	0,5 mol %	20

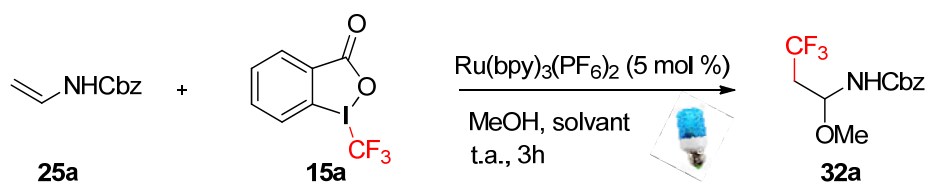
Tableau 6. Influence du catalyseur

Le remplacement du contre-ion PF₆ par le chlore n'améliore pas le rendement. L'utilisation du catalyseur Ir(ppy)₂(dt-bpy)₃(PF₆)₂, donne, quant à lui, des résultats légèrement inférieurs. Lorsque la charge catalytique est divisé par 5 (entrée 4), une faible érosion du rendement est observée passant de 83 à 77 %. Par contre, si on abaisse encore la concentration en catalyseur (entrée 5), la réaction devient nettement moins efficace. Le catalyseur initialement choisi Ru(bpy)₃(PF₆)₂ sera donc conservé par la suite.

Influence du solvant

L'impact du solvant sur l'efficacité de la réaction a également été vérifié. La réaction a été menée tout d'abord dans le méthanol, puis en présence de 5 eq. de MeOH et dans 1 mL de différents solvants polaires, apolaires, protiques ou aprotiques (Tableau 7, entrées 1-5). Pour l'acétonitrile, le dichlorométhane et le diméthylformamide, la réaction de trifluorométhylation n'a pas lieu, alors qu'avec le THF, le rendement n'est que de 38 %. En augmentant la quantité de MeOH (20 eq.) dans le cas du THF (entrée 6), le rendement augmente de 5%, mais reste néanmoins faible comparé au 83 % obtenu avec du MeOH seul.

Ainsi, l'utilisation de méthanol en tant que solvant et nucléophile externe semble être la meilleure option (entrée 1).

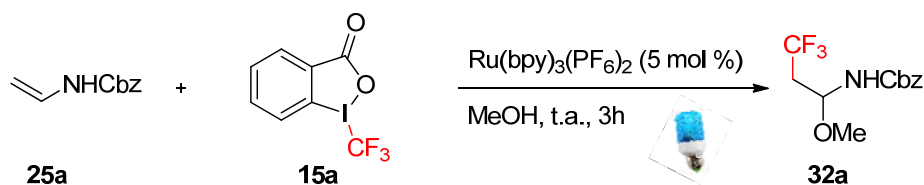


Entrée	Solvant	Méthanol	Rendement (%)
1	CH ₃ OH		83
2	DCM	5 eq.	CH ₃ CH(OMe)NHCbz
3	CH ₃ CN	5 eq.	Pas de réaction
4	DMF	5 eq.	traces
5	THF	5 eq.	38
6	THF	20 eq.	43

Tableau 7. Influence du solvant

Stœchiométrie des réactifs

Si l'introduction d'un léger excès de réactif de Togni améliore sensiblement le rendement (Tableau 8, entrées 1 et 2), il n'est pas nécessaire d'opérer avec une quantité supérieure, le rendement final restant identique (entrées 2 et 3).



Entrée	25a	15a	Rendement (%)
1	1 eq.	1 eq.	73
2	1 eq.	1,2 eq.	83
3	1 eq.	2,4 eq.	83

Tableau 8. Influence de la stœchiométrie des réactifs

Finalement, les conditions optimisées sont résumées sur le schéma 66 et seront utilisées pour la suite de l'étude.

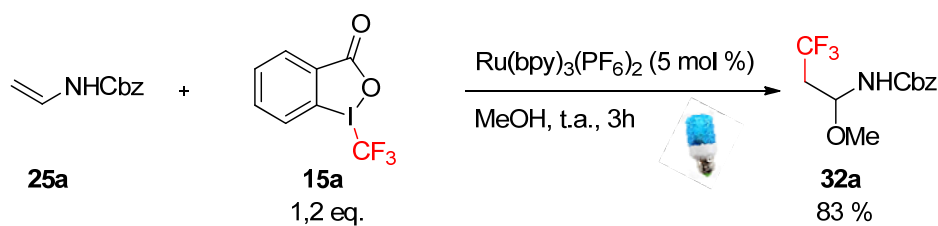


Schéma 66. Conditions réactionnelles optimisées retenues

IV.1.2. Etude du champ d'application et des limites de cette réaction

Après ce travail d'optimisation, les meilleures conditions réactionnelles ayant été déterminées, le champ d'application de cette méthodologie a été étudié.

Cas du (*E*)-prop-1-énycarbamate de benzyle 25b

L'ènecarbamate **25b** portant un groupement $R^1 =$ méthyle en β du motif NHCbz a tout d'abord été engagé dans cette réaction (Schéma 67). Le produit d'oxytrifluorométhylation désiré **32b** est alors obtenu sous forme de deux diastéréoisomères (55/45), la présence d'un produit secondaire **33** étant détectée (ratio 90/10). La régiosélectivité reste totale.

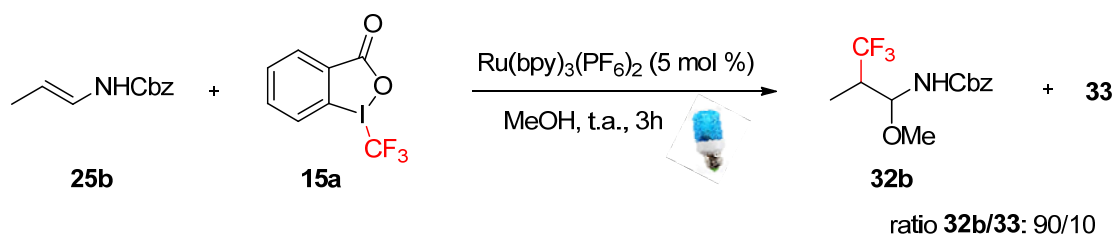


Schéma 67. Oxytrifluorométhylation du (*E*)-prop-1-énycarbamate de benzyle 25b

La structure du composé **33**, pour lequel le groupement CF_3 a été remplacé par un atome d'iode, a été établie par analyse RMN ^1H , ^{19}F , ^{13}C , COSY, HSQC, HMBC et spectrométrie de masse (Figure 15).

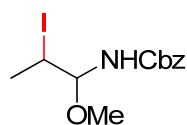


Figure 15. Structure du produit secondaire **33**

Une réaction contrôlée en présence de diiode dans les mêmes conditions expérimentales a permis de confirmer que cette impureté provenait vraisemblablement de la présence d'iode dans le milieu réactionnel (Schéma 68).

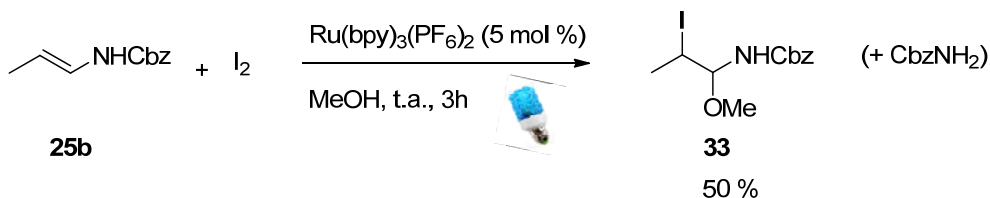


Schéma 68. Iodation dans les conditions photorédox

Deux explications peuvent être proposées afin d'expliquer l'origine de l'atome d'iode.

- Sa présence initiale dans le réactif de Togni
- La formation d'iode au cours de la réaction

Afin de confirmer l'une ou l'autre de ces hypothèses, le réactif de Togni a été lavé au préalable avec une solution saturée de Na₂S₂O₃. Dans ce cas, l'impureté est toujours présente avec un ratio identique indiquant que l'iode se forme *in situ* dans la réaction. Par contre, le composé iodé a pu être éliminé en ajoutant 10 mol % de triphénylphosphine dans le mélange réactionnel permettant ainsi d'obtenir l'adduit souhaité avec un rendement de 76 %.¹²⁵

La génération de ce produit iodé reste néanmoins, à l'heure actuelle, inexpliquée. Par la suite, lorsque l'utilisation de triphénylphosphine a été nécessaire, les adduits formés seront marqués d'une étoile « * ».

Champ d'application

Les ènecarbamates **25a-n** synthétisés précédemment ont été engagés dans la réaction d'oxytrifluorométhylation.

Dans un premier temps, le groupement R¹ présent sur l'ènecarbamate a été modifié (Schéma 69). La configuration (*E* ou *Z*) n'a pas d'influence sur la réactivité, la diastéréosélectivité étant en revanche inversée. Cette méthode tolère également l'utilisation d'ènecarbamates substitués par une chaîne alkyle linéaire (**25e**) ou branchée (**25f**). L'ènecarbamate cyclique **25j** a lui aussi été engagé dans ce procédé et l'adduit désiré **32f** a pu être obtenu avec un rendement de 60 % indiquant que les ènecarbamates tertiaires sont compatibles avec ce procédé. Enfin, l'utilisation d'ènecarbamates fonctionnalisés

¹²⁵ Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, 14, 801.

s'avère possible, que ce soit avec un groupement benzyle **25g** ou un alcool protégé **25l**. Dans les deux cas, de très bons rendements sont obtenus allant jusqu'à 92 %.

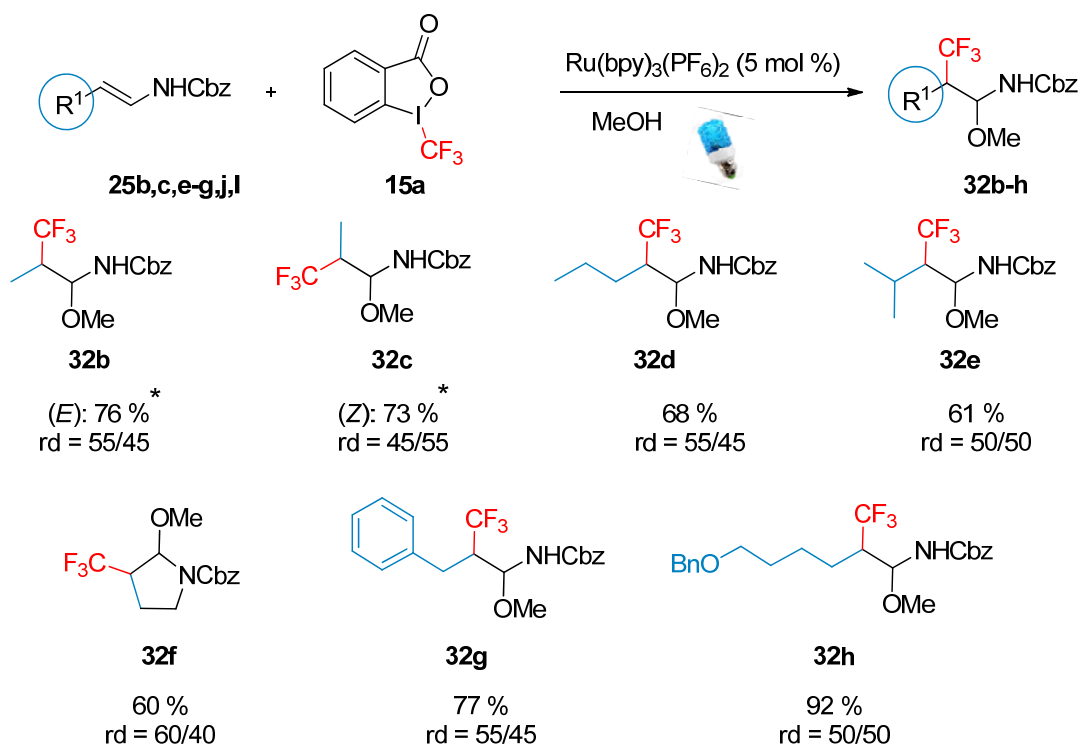


Schéma 69. Modification du groupement R^1 porté par l'ènecarbamate

Par contre, l'utilisation de l'ènecarbamate **25n** n'entraîne pas la formation du produit d'oxytrifluorométhylation habituel. En effet, le tétrahydrofurane **32i**, résultant de l'attaque nucléophile du groupement hydroxyle en bout de chaîne sur le carbocation intermédiaire, est obtenu avec un rendement de 52 %, majoritairement sous la forme d'un seul diastéréomère (Schéma 70). L'analyse des spectres RMN ne permet pas de conclure sur la stéréochimie du composé formé.

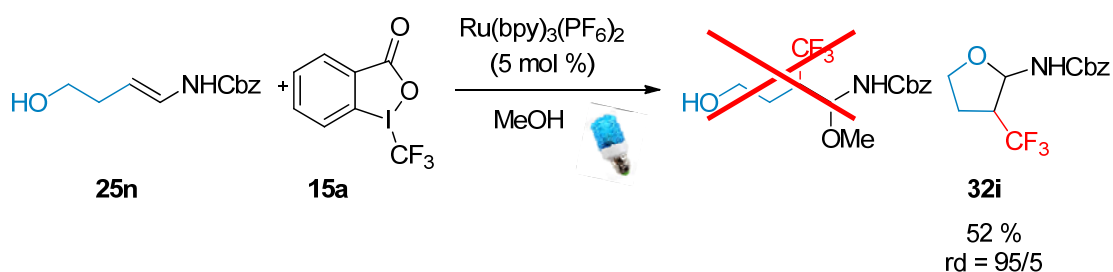
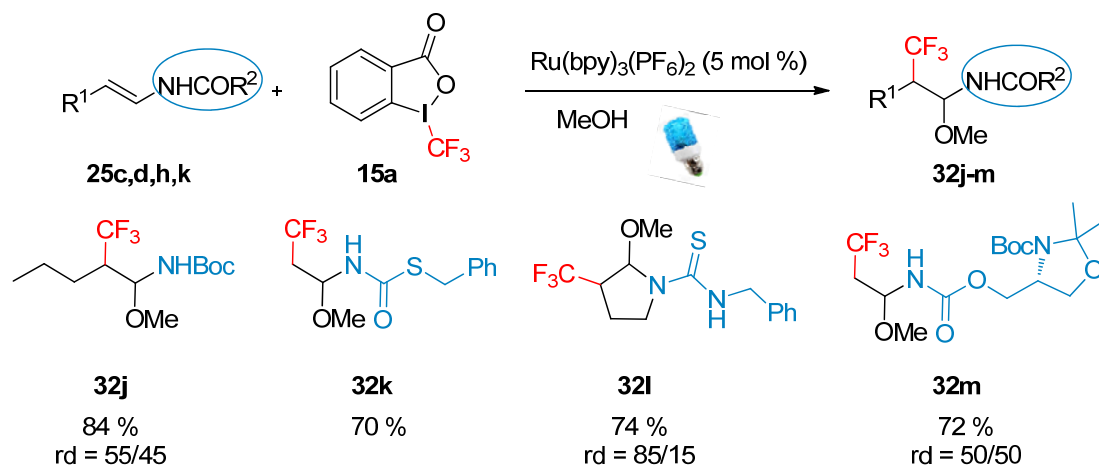


Schéma 70: Accès au tétrahydrofurane **32i**

L'influence de la nature du substituant R^2 porté par l'azote a également été évaluée dans cette réaction de trifluorométhylation photocatalysée (Schéma 71). Le remplacement du groupement Cbz par un Boc permet de conserver un rendement élevé. D'autres fonctionnalités ont pu être introduites sur l'azote, incluant les thiocarbamates **25d** et les thiourées **25k**. La méthode a également été appliquée à l'utilisation d'un èncarbamate chiral issu de l'aldéhyde de Garner. Le produit souhaité **32m** est, dans ce cas, obtenu avec un bon rendement de 72 % sans aucune diastéréosélection.



Afin d'introduire différents groupements perfluoroalkyles, les réactifs de Togni **15c-d** possédant un groupement C_2F_5 et C_3F_7 ont tout d'abord été préparés (Schéma 72).¹²⁶ L'acide 2-iodobenzoïque, disponible commercialement, a été engagé dans une étape d'oxydation en présence de $NaIO_4$ dans l'eau à reflux. Un échange de ligand HO^- vs AcO^- a ensuite été effectué. La dernière étape consiste à additionner le $TMSC_nF_{2n+1}$ en présence d'une quantité catalytique de CsF dans l'acétonitrile. Après une nuit à température ambiante, le résidu marron obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice afin d'obtenir les réactifs de Togni souhaités avec un rendement global de 42 à 33 % respectivement. Les deux adduits synthétisés **15c-d** étant peu stables, ils sont conservés à l'abri de la lumière et au congélateur.

¹²⁶ a) Stanek, K.; Koller, R.; Togni, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7678. b) Li, Y.; Studer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8221.

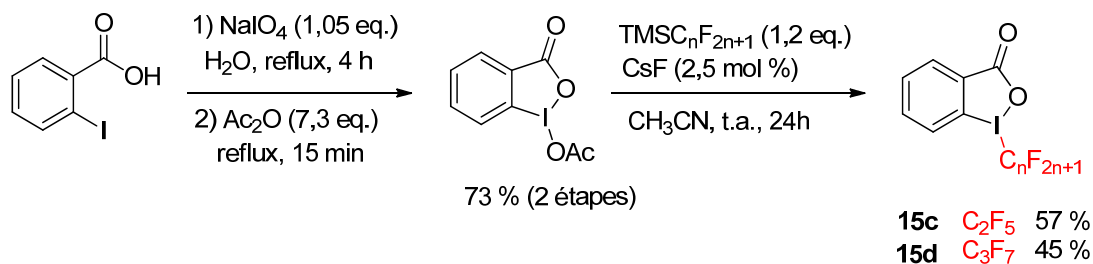


Schéma 72. Synthèse des réactifs de Togni perfluoroalkylés 15c-d

Ces deux réactifs sont ensuite engagés dans la réaction de perfluoroalkylation permettant l'accès aux adduits **32n** et **32o** (Schéma 73). La réaction est néanmoins plus lente et le rendement final inférieur à celui observé dans le cas du groupement CF_3 .

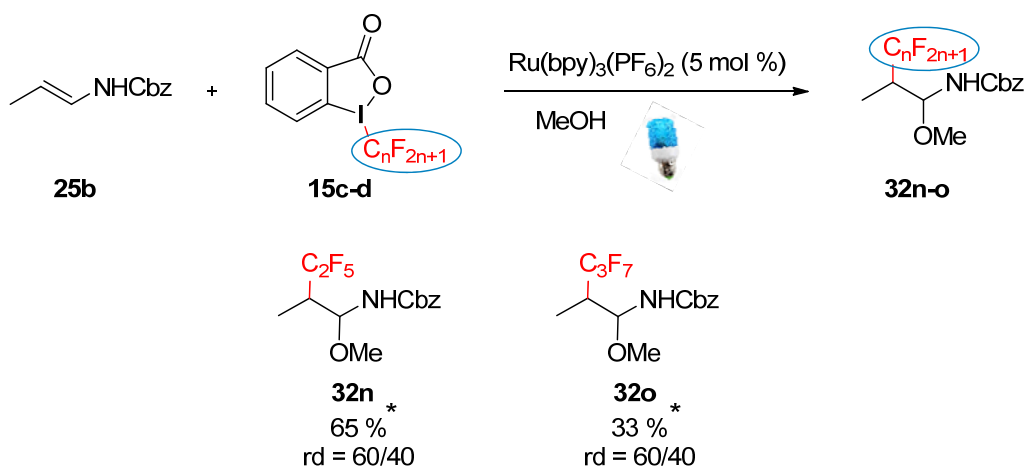


Schéma 73. Synthèse d'adduits perfluoroalkylés

Une dernière modification est effectuée concernant la nature de l'alcool employé. Plus l'encombrement est élevé, plus le rendement est faible, le *tert*-butanol ne permettant pas d'effectuer l'oxytrifluorométhylation. En revanche, l'utilisation d'eau s'avère efficace et l'hémiaminal correspondant **32s** est alors obtenu avec un rendement de 69% (Schéma 74).

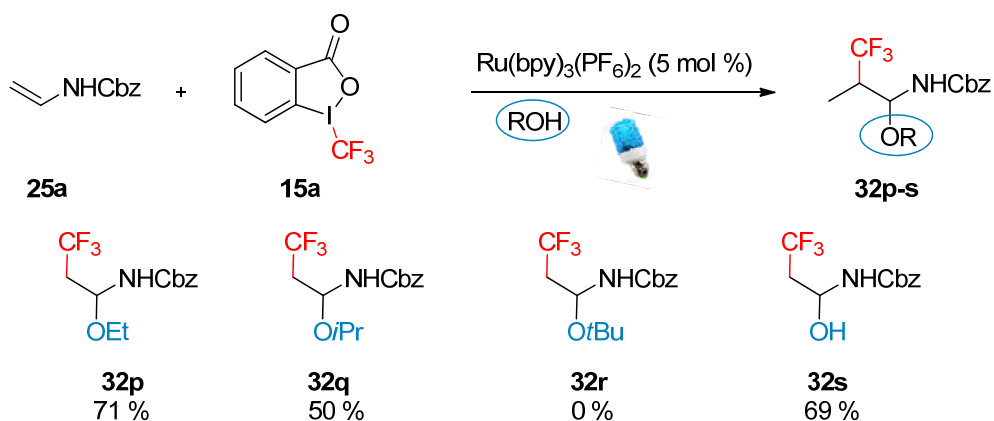


Schéma 74. Modification du nucléophile oxygéné

Limites de la méthode

Enfin, une série d'ènecarbamates de structures variées, commerciaux ou disponibles au laboratoire, a été testée sans succès (Figure 16). Dans le cas des composés **34-39**, des mélanges complexes ont été obtenus sans que les composés attendus puissent être identifiés sans ambiguïté. Pour **40** et **41**, pour lesquels la double liaison est appauvrie, les réactifs de départ sont récupérés inchangés.

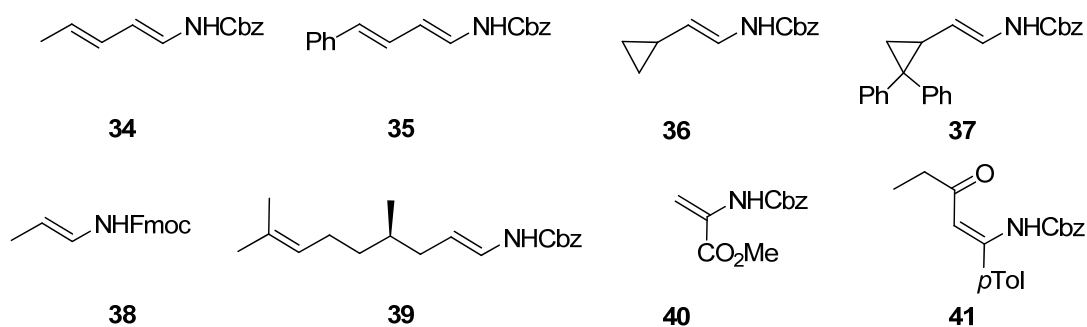


Figure 16. Substrats incompatibles avec l'oxytrifluorométhylation

Malgré quelques limitations, l'étendue de la réaction reste vaste, les nombreux exemples décrits démontrant une grande tolérance vis-à-vis de la nature des substrats. Afin de valoriser les adduits formés, quelques réactions de post-fonctionnalisation ont été effectuées.

IV.1.3. Post-fonctionnalisation

Les produits issus de cette réaction d'oxytrifluorométhylation photocatalysée sont des éthers d'hémiaminals. Ces composés sont connus comme étant des précurseurs d'iminium

en présence d'acides de Lewis ou de Bronsted et sont donc susceptibles de réagir avec divers nucléophiles.¹²⁷

Le produit de réduction **42** a notamment pu être synthétisé à partir de triflate de triméthylsilyle et de triéthylsilane (Schéma 75). L'utilisation de TMSN₃ ou de TMSCN permet de former respectivement le nitrile **43** ou l'azoture **44**. De même, il est possible d'introduire un groupement allyle en utilisant de l'allyltriméthylsilane en présence d'éthérate de trifluorure de bore, la diastéréosélection pouvant aller jusqu'à des ratios 80/20.

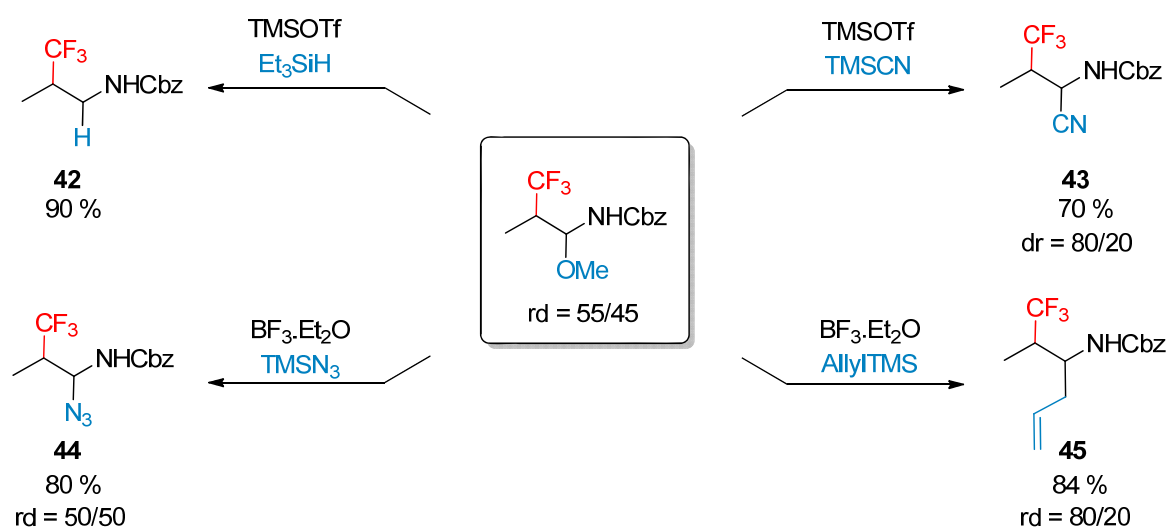
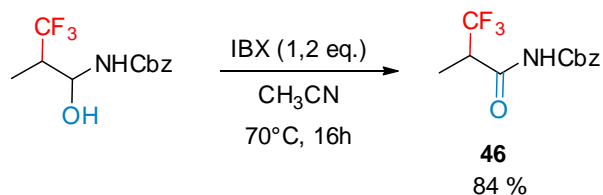


Schéma 75. Réactions de post-fonctionnalisation

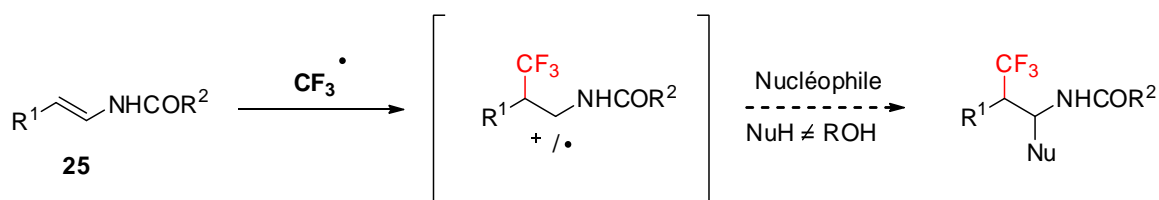
Il est également possible de valoriser différemment le motif hémiaminal grâce à l'utilisation d'acide 2-iodoxybenzoïque. L'oxydation de la fonction alcool conduit alors à un amide α -trifluorométhylé **46** (Schéma 76). L'obtention de cette structure originale, peu accessible par des voies de synthèse classiques, pourrait présenter un intérêt pour le développement de composés bioactifs, notamment dans le domaine des peptidomimétiques.¹²⁸

¹²⁷ a) Yazici, A.; Pyne, S. G. *Synthesis* **2009**, 339. b) Yazici, A.; Pyne, S. G. *Synthesis* **2009**, 513.

¹²⁸ Sani, M.; Bruché, L.; Chiva, G.; Fustero, S.; Piera, J.; Volonterio, A.; Zanda, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2060.

Schéma 76. Accès à un amide α -trifluorométhylé

Après avoir étudié l'oxytrifluorométhylation d'ènecarbamates, il nous a semblé intéressant de tester d'autres nucléophiles afin de pouvoir créer immédiatement après l'étape de trifluorométhylation une nouvelle liaison carbone-carbone ou carbone-hétéroatome, ceci sans passer par un éther d'hémiacétal intermédiaire (Schéma 77).

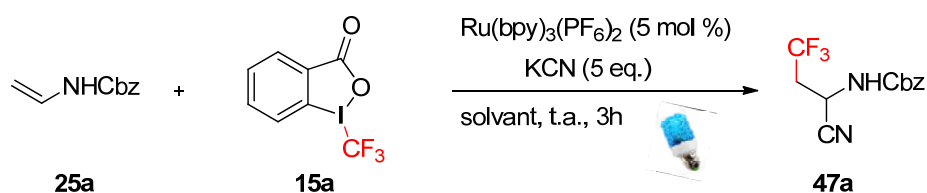
Schéma 77. Création successive d'une liaison C-CF₃ et d'une liaison carbone-carbone ou carbone-hétéroatome

IV.2. Cyanotrifluorométhylation

Les premiers essais ont été réalisés afin de réaliser la difonctionnalisation par l'ajout d'un groupement cyano en position α .

Le cyanure de potassium a été sélectionné comme source de CN^- . Pour éviter la formation de l'adduit d'oxytrifluorométhylation, le MeOH a été proscrit comme solvant de réaction.

En revanche, le THF, solvant également compatible avec la trifluorométhylation (Tableau 7) pouvait être une bonne alternative. Aucun produit désiré n'est obtenu, vraisemblablement pour des raisons de solubilité. L'addition d'eau pour solubiliser le cyanure permet de réaliser la transformation, donnant ainsi accès au produit de cyanotrifluorométhylation avec un rendement modeste de 18 %. En doublant la quantité de réactif de Togni pour éviter sa dégradation partielle dans le milieu réactionnel, il est possible d'augmenter le rendement jusqu'à 62 % (Tableau 9).



Entrée	15a	Solvant	Rendement (%)
1	1,2 eq.	THF	-
2	1,2 eq.	THF/H ₂ O	18
3	2,5 eq.	THF/H ₂ O	62

Tableau 9. Optimisation de la cyanotrifluorométhylation

Une fois ces conditions sélectionnées, le champ d'application a été évalué sur quatre ènecarbamates. La réaction tolère l'utilisation de substrats possédant un groupement R¹ = H ou alkyle et également différents groupements protecteurs portés par l'azote. Les ènecarbamates α-cyano β-trifluorométhylés **47a-d** correspondants ont ainsi été obtenus avec des rendements de 55 et 62 % (Schéma 78).

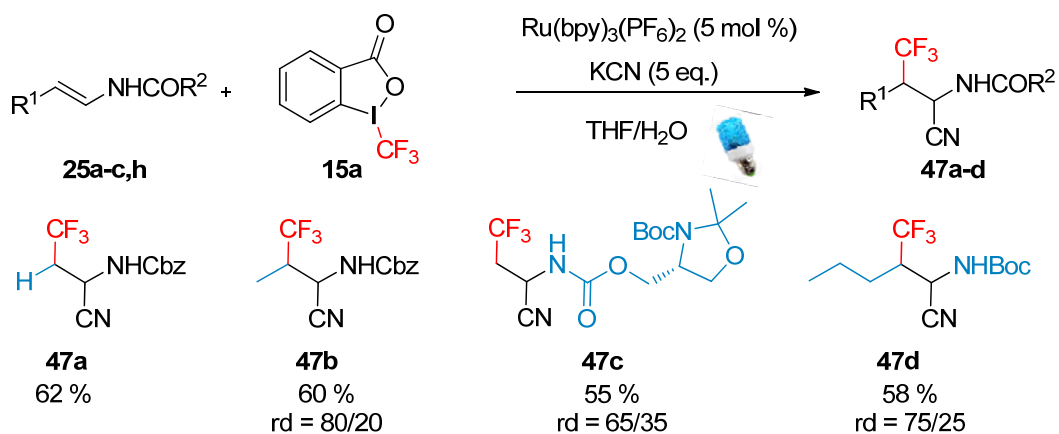
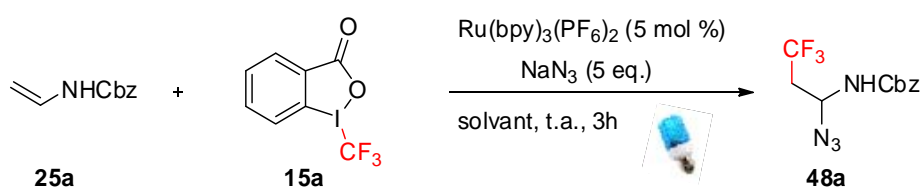


Schéma 78. Cyanotrifluorométhylation photocatalysée

IV.3. Azidotrifluorométhylation

La réaction d'azidation est une réaction importante en chimie organique puisque le groupement azoture peut être directement engagé dans une vaste gamme de transformations ou être réduit en amine augmentant ainsi l'éventail des réactions possibles.¹²⁹

Par analogie avec la cyanotrifluorométhylation, le choix de la source de N_3^- s'est porté sur l'azoture de sodium, peu onéreux et facilement accessible. Une rapide optimisation a été entreprise à partir du *N*-vinylcarbamate de benzyle **25a**. Comme précédemment, la réaction n'a pas lieu dans le THF. L'ajout d'eau permet de solubiliser l'azoture de sodium et le composé souhaité **48a** est obtenu avec 33 % de rendement. Néanmoins, la source de CF_3 se dégrade en partie dans le milieu réactionnel nécessitant l'utilisation de deux équivalents du réactif de Togni (Tableau 10).



Entrée	15a	Solvant	Rendement (%)
1	1,2 eq.	THF	-
2	1,2 eq.	THF/H ₂ O	45
3	2 eq.	THF/H ₂ O	70

Tableau 10. Optimisation de l'azidotrifluorométhylation

Cette réaction est compatible avec la présence d'un méthyle en β , avec plusieurs groupements protecteurs de la fonction amine. Il a, par exemple, été possible de réaliser l'azidotrifluorométhylation sur le substrat **25k** de type ène thiourée cyclique (Schéma 79). De façon globale, des rendements supérieurs à la cyanotrifluorométhylation sont obtenus.

¹²⁹ Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188.

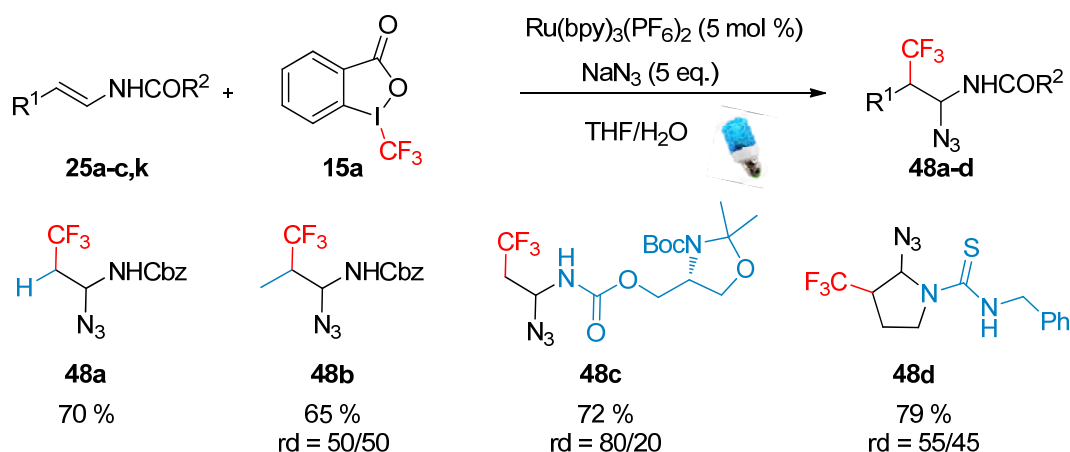
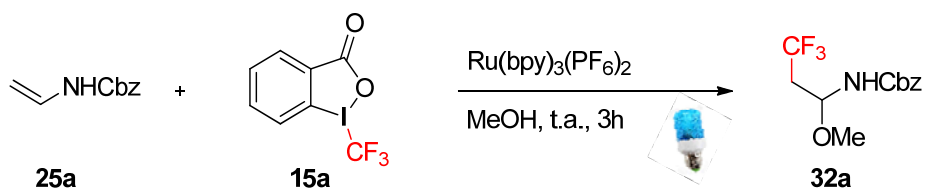


Schéma 79. Azidotrifluorométhylation photocatalysée

V. CONSIDERATIONS MECANISTIQUES

Dans un premier temps, des expériences contrôle ont été réalisées afin de valider ou non la présence d'un mécanisme radicalaire. Ces résultats sont répertoriés dans le tableau 11. La réaction n'a pas lieu en l'absence de catalyseur excluant ainsi la possibilité d'un mécanisme ionique (entrée 2). De plus, en présence de piège radicalaire de type TEMPO, la réaction est inhibée, ce qui est également en faveur d'un mécanisme radicalaire. Enfin, en l'absence d'irradiation, aucun produit d'oxytrifluorométhylation n'est formé, montrant ainsi que la photoactivation du catalyseur est nécessaire.



Entrée	Catalyseur	Lumière	Rendement (%)
1	$Ru(bpy)_3(PF_6)_2$	LED's bleues	83
2	-	LED's bleues	0
3	$Ru(bpy)_3(PF_6)_2$	-	0

Tableau 11. Mécanisme radicalaire/ionique

V.1. Quench du catalyseur

Le mécanisme général proposé sur le schéma ci-dessous peut faire intervenir un quench oxydant ou réducteur du photocatalyseur.

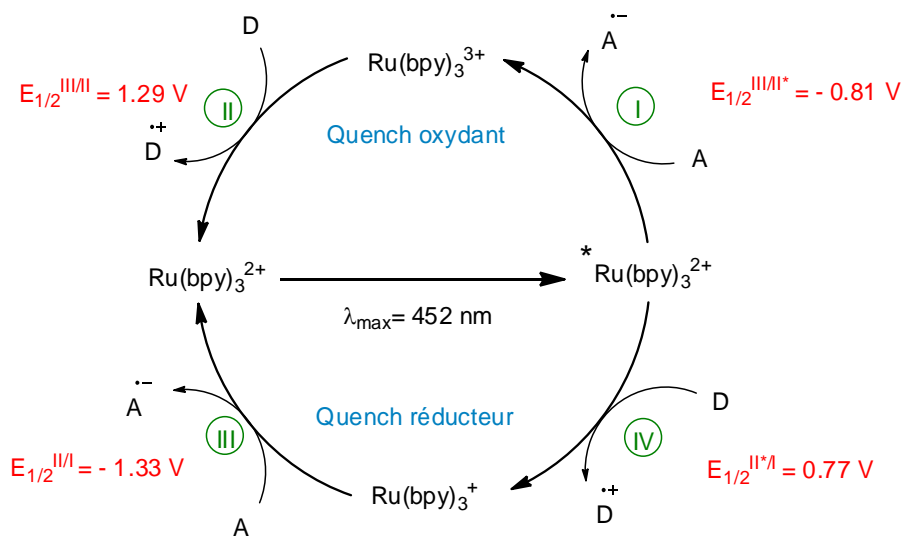


Schéma 80. Deux voies possibles

Pour déterminer le type de mécanisme mis en jeu, une étude des potentiels d'oxydation et de réduction des différentes espèces a été effectuée.

D'après les données de la littérature, le potentiel d'oxydo-réduction du couple Togni/(CF₃• + Ph(I)CO₂⁻) est de l'ordre de - 0.68 V vs SCE.⁶⁷ Cette valeur indique que la réduction du réactif de Togni pourrait avoir lieu, soit lors de l'étape I, soit lors de l'étape III.

Les èncarbamates sont, quant à eux, connus pour être des espèces oxydables comme l'ont déjà démontré des travaux antérieurs du laboratoire.¹³⁰ Leur potentiel d'oxydation est de l'ordre de 1.30 V vs SCE (Figure 17), ce qui montre que le Ru³⁺ serait capable d'oxyder l'èncarbamate, alors qu'en revanche cette oxydation est impossible dans l'étape IV. Ces observations sont donc en faveur d'un mécanisme de type quench oxydant.

¹³⁰ T. Courant, Thèse de l'Université Paris Sud, Orsay, 2013.

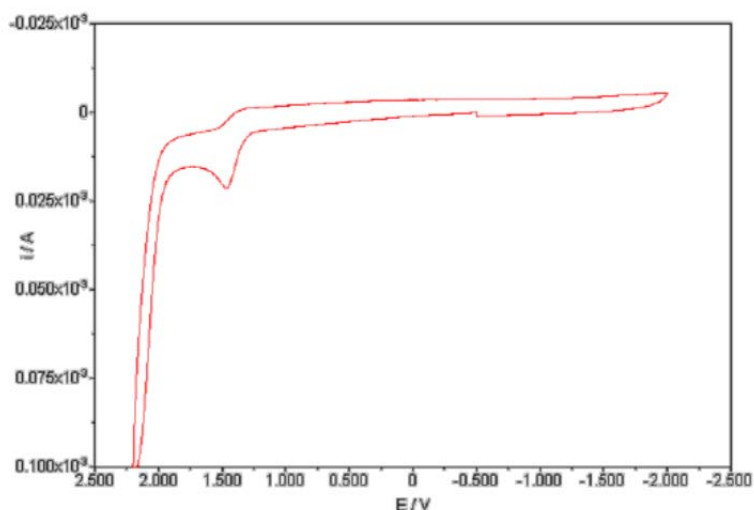


Figure 17. Voltamétrie cyclique de l'ènecarbamate 23b

V.2. Etude de la dépendance à la lumière

Lors d'un mécanisme réactionnel comportant des étapes de transferts radicalaires, des réactions de propagation sont souvent mises en jeu. En effet, en présence d'un catalyseur photoredox et de radicaux libres dans le milieu, deux mécanismes photocatalysés et photopropagés peuvent avoir lieu simultanément (Schéma 81).

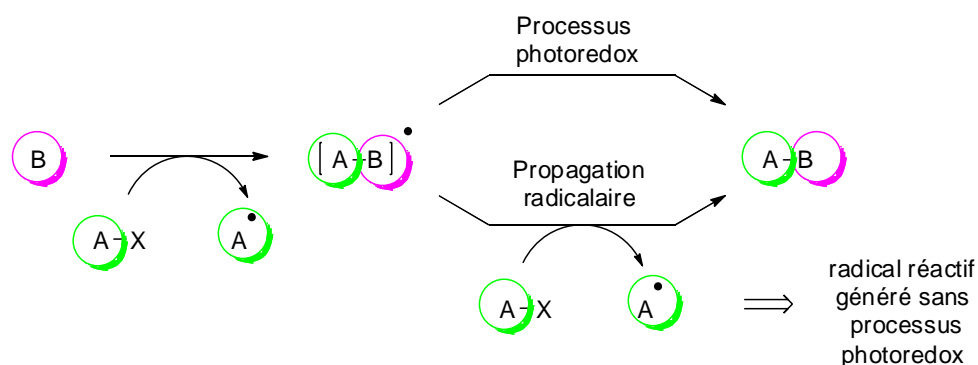
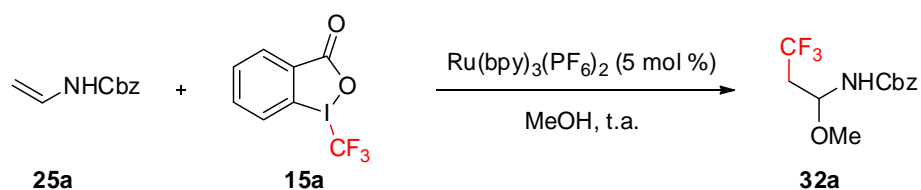


Schéma 81. Processus photocatalysée/photopropagé

Une expérience contrôle a été réalisée. Cette expérience consiste à éteindre la source lumineuse pendant un certain temps et à vérifier si la conversion augmente ou non. Si celle-ci augmente alors que la lumière est éteinte, cela signifie que la réaction peut avoir lieu sans catalyseur excité par irradiation, et donc que la réaction s'effectue par initiation, puis propagation radicalaire.

La réaction a donc été menée pendant 1h sous irradiation (Tableau 12). La source lumineuse est enlevée. Après deux heures, la conversion n'a pas augmenté. La réaction est

donc dépendante de la lumière, ce qui semble plutôt en faveur d'un mécanisme photocatalysé.



Entrée	Conditions réactionnelles	Rendement (%)
1	3h irradiation LED's bleues	83
2	1h irradiation LED's bleues	22
3	1h irradiation LED's bleues puis 2h obscurité	22

Tableau 12. Expériences contrôle d'irradiation

V.3. Mécanisme proposé

En regroupant toutes ces observations, le mécanisme suivant a pu être proposé pour l'oxytrifluorométhylation (Schéma 82). Sous l'action de la lumière, le photocatalyseur est excité permettant d'obtenir une espèce plus réactive qui sera engagé dans un cycle de quench oxydant. Le radical CF_3^\bullet est généré par transfert monoélectronique du Ru vers le réactif de Togni. Il s'additionne sur l'ènecarbamate **25** afin d'obtenir l'intermédiaire **49** qui est ensuite oxydé permettant la régénération du catalyseur et ainsi la réalisation d'un autre cycle catalytique. La dernière étape consiste à piéger le carbocation **50** par un alcool ou de l'eau.

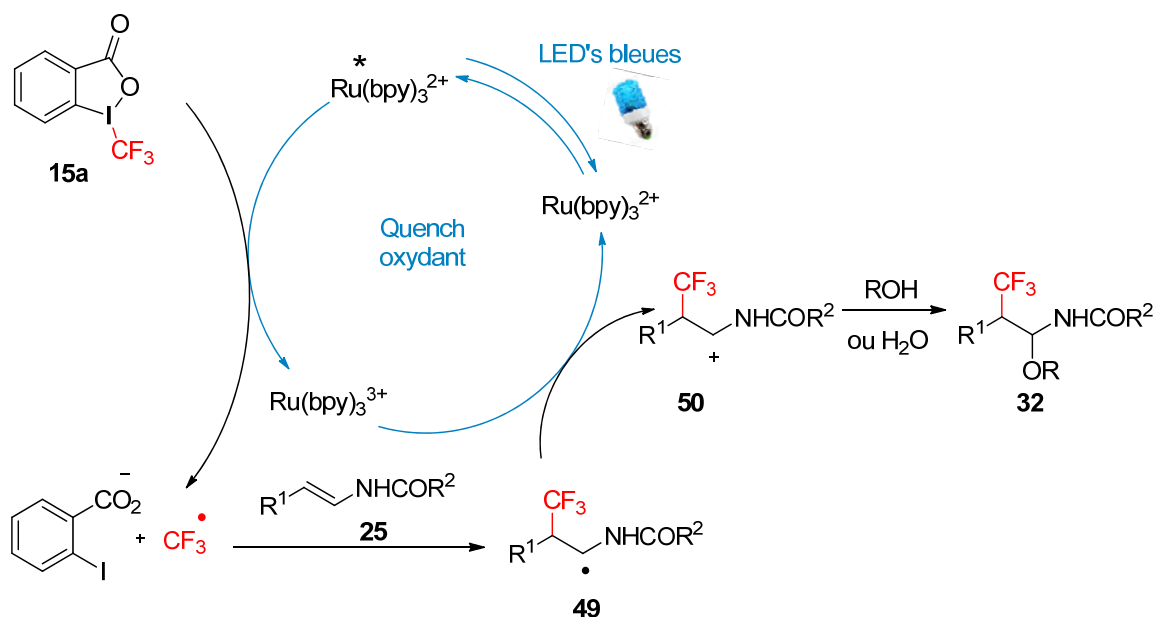


Schéma 82. Mécanisme général d'oxytrifluorométhylation

Dans le cas de l'azido- et de la cyanotrifluorométhylation, le début du mécanisme est similaire, seul pourrait différer l'étape d'addition du nucléophile. Deux voies sont envisageables (Schéma 83).

- Le carbocation peut réagir avec l'eau, utilisé comme solvant de réaction. L'hémiaminal **51**, ainsi formé, subit une substitution nucléophile par l'azoture ou le cyanure (voie A).
- Le nucléophile s'additionne directement sur l'espèce **50** (voie B).

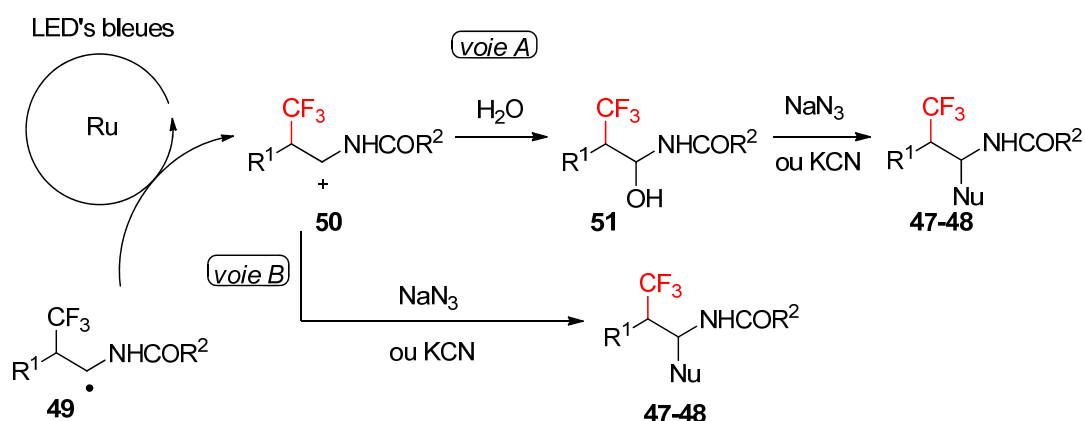


Schéma 83. Mécanisme proposé pour l'azido- et la cyanotrifluorométhylation

Une expérience contrôle a été réalisée pour choisir entre les deux hypothèses proposées (Schéma 84). Lorsque le nucléophile (NaN₃ ou KCN) est additionné en solution aqueuse au goutte à goutte, aucun produit d'azido- ou de cyanotrifluorométhylation n'a été

obtenu suggérant que la réaction ne passe pas par l'intermédiaire hémiaminal **51a** (R=H). Cette observation est donc en faveur de la voie B dans laquelle le *N*-acyliminium **50** est directement piégé par le nucléophile azoté ou carboné.

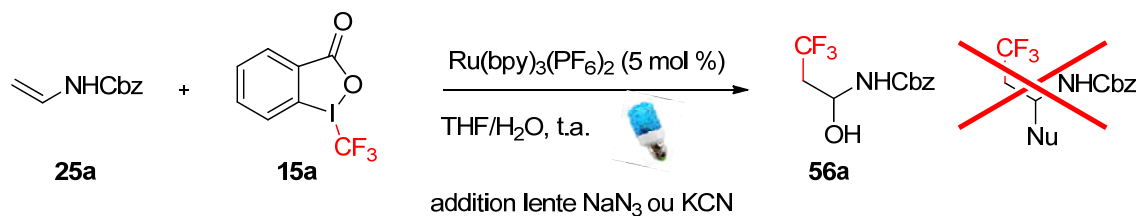


Schéma 84: Addition lente du nucléophile

VI. CONCLUSION

En conclusion, la synthèse trois composants de β -trifluorométhylamines diversement fonctionnalisées a été mise au point selon un processus photocatalysé. Cette méthodologie a permis d'accéder de façon régiosélective à une large gamme de carbamates oxytrifluorométhylés. L'étude détaillée des divers paramètres gouvernant le processus photoredox mis en jeu ainsi que la détermination du champ d'application de cette réaction ont été réalisés. Cette séquence réactionnelle a pu être généralisée à d'autres nucléophiles, permettant ainsi de créer, outre une liaison C-CF₃ initiale, une nouvelle liaison carbone-carbone ou carbone-azote. Un mécanisme basé sur divers résultats expérimentaux a pu être proposé afin de rationaliser les résultats obtenus. Le succès de cette stratégie nous a incités à poursuivre dans cette voie et envisager d'étendre cette approche à d'autres doubles liaisons carbone-carbone et plus particulièrement aux styrènes. Cette étude fera l'objet du chapitre suivant.

Chapitre III

Trifluorométhylation photocatalysée d'alcènes

I. INTRODUCTION

Comme présenté précédemment, il est possible de réaliser de façon efficace la trifluorométhylation d'énecarbamates et d'énamides, cette fonctionnalisation s'accompagnant de la création d'une liaison supplémentaire carbone-oxygène, carbone-azote ou carbone-carbone. Notre objectif initial étant de proposer de nouvelles voies d'accès aux amines β -trifluorométhylées ou à leurs précurseurs directs, nous avons envisagé dans un deuxième temps une approche différente pour laquelle l'atome d'azote ne serait pas présent sur le substrat de départ, un styrène ou un analogue, mais introduit *via* le nucléophile utilisé (azoture ou amine) lors de la réaction de trifluorométhylation (Schéma 85).

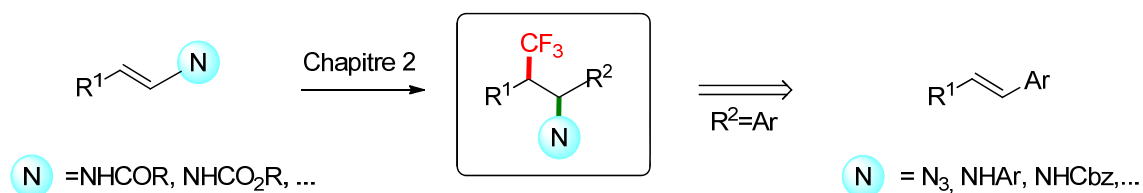


Schéma 85. Synthèse d'amines β -trifluorométhylées ou de leurs précurseurs

Cette stratégie utilise comme substrats de départ des alcènes commerciaux ou faciles d'accès, ce qui constitue un atout majeur dans le développement de nouvelles réactions multicomposant¹³¹ et permet ainsi d'atteindre rapidement et facilement une grande diversité moléculaire. Si les nucléophiles oxygénés⁹⁰ et azotés (notre travail) sont particulièrement adaptés à ce type d'approche, l'utilisation de réactifs permettant de créer une liaison carbone-carbone ou carbone-halogène présente également un fort potentiel synthétique, étant donné l'importance du groupement CF_3 en biologie ou dans le domaine des matériaux (Schéma 86). L'ensemble de ces résultats sera présenté dans le chapitre 3.

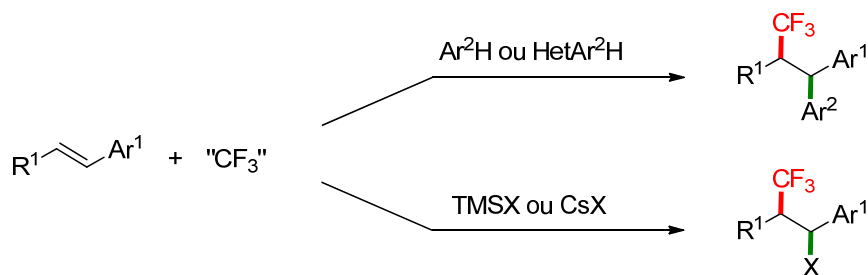


Schéma 86. Carbo-et halotrifluorométhylation de styrènes

¹³¹ a) Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reaction*, Wiley-VCH: Weinheim, **2005**. b) Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orri, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234.

II. REACTIONS D'AMINOTRIFLUOROMETHYLATION

II.1. Le groupement azido comme amine potentielle

Dans un premier temps, le groupement azido a été envisagé comme nucléophile précurseur d'amine.¹²⁹ En effet, nous avons montré précédemment dans le cas des ènecarbamates qu'il pouvait être avantageusement utilisé dans des processus photorédox.

Lorsque ce travail a débuté, à notre connaissance, l'azidotrifluorométhylation d'alcènes n'avait pas été décrite. Très récemment en 2014, G. Liu a publié cette difonctionnalisation de doubles liaisons C-C catalysée au cuivre (Schéma 87). Cette méthode a été généralisée à divers substrats (styrènes, alcènes acycliques ou cycliques...) en présence ou non de groupements fonctionnels. Toutefois, l'utilisation de styrènes substitués en position β a été peu étudiée et les rendements obtenus, dans ce cas, restent modestes (33-45 %).¹³²

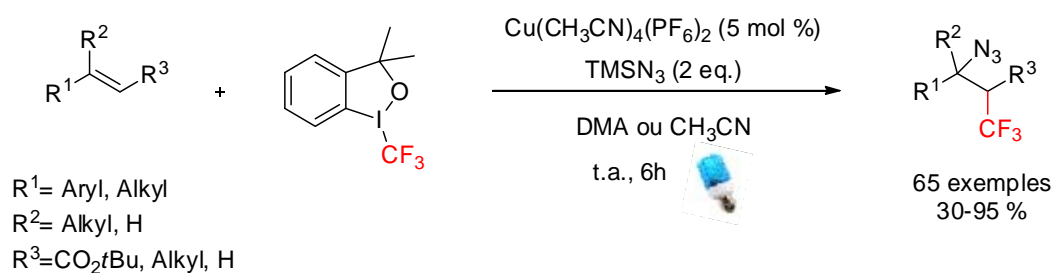


Schéma 87. Azidotrifluorométhylation d'alcènes catalysée au cuivre

II.1.1. Mise au point des conditions réactionnelles

Le 2-vinylnaphtalène **52a**, dont la double liaison est relativement riche en électrons et donc potentiellement susceptible de réagir avec un radical CF_3 électrophile, a tout d'abord été utilisé comme substrat modèle. La réaction a été réalisée en présence de 5 mol % de photocatalyseur $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$, du réactif de Togni **15a** (1,2 eq.) et d'azoture de sodium (3 eq.) dans le dichlorométhane (0,05 M) et sous irradiation pendant 2h30 (Schéma 88), conditions utilisées précédemment pour les ènecarbamates. Malheureusement, l'adduit d'azidotrifluorométhylation désiré **53a** n'a pu être obtenu, seul le 2-vinylnaphtalène de départ étant récupéré.

¹³² Wang, F.; Qi, X.; Liang, Z.; Chen, P.; Liu, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1881.

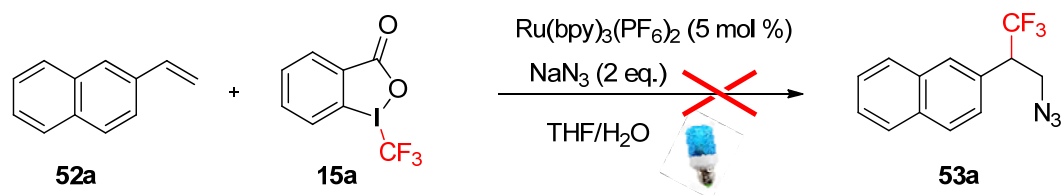
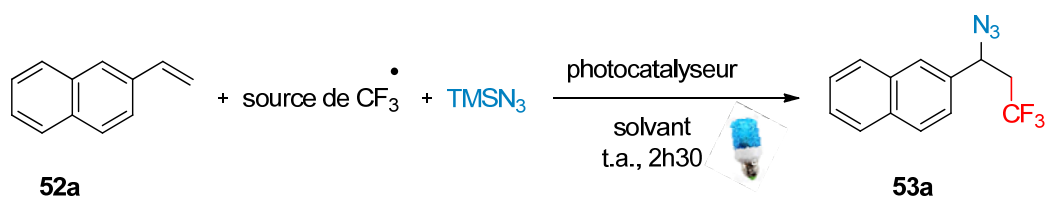


Schéma 88. Azidotrifluorométhylation du 2-vinylnaphtalène

Lorsque l'azoture de triméthylsilyle est utilisé à la place de NaN_3 , la réaction est lente et incomplète, au bout de 24h seul 9 % du produit souhaité **53a** est obtenu (Tableau 13, entrée 1). Ces résultats décevants ne sont pas si surprenants. En effet, si le procédé de trifluorométhylation photocatalysé est souvent très efficace, il reste très dépendant du substrat utilisé. La source de CF_3 doit être adaptée à chaque système étudié, ce qui montre l'importance d'une optimisation préliminaire et justifie une étude de l'influence des différents paramètres pouvant améliorer cette réaction (source de CF_3 , catalyseur,...) dont les résultats sont rassemblés dans le tableau 13.



Entrée	Source de CF ₃	Photocatalyseur	Charge catalytique	Solvant	Rendement (%)
1 ^a	15a	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	5 mol %	CH ₂ Cl ₂	9
2	13a	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	5 mol %	CH ₂ Cl ₂	74
3	13d	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	5 mol %	CH ₂ Cl ₂	50
4	13e	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	5 mol %	CH ₂ Cl ₂	-
5	14a	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	5 mol %	CH ₂ Cl ₂	-
6	15a	Ru(bpy) ₃ Cl ₂	5 mol %	CH ₂ Cl ₂	68
7	15a	Ir(ppy) ₂ (dt-bpy)PF ₆	5 mol %	CH ₂ Cl ₂	57
8	15a	Ir(ppy) ₃	5 mol %	CH ₂ Cl ₂	38
9	15a	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	1 mol %	CH ₂ Cl ₂	57
10	15a	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	0,5 mol %	CH ₂ Cl ₂	45
11	15a	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	5 mol %	CH ₃ CN	43
12	15a	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	5 mol %	CHCl ₃	59

^a: 24h de réaction

Tableau 13. Optimisation des paramètres réactionnels

Différentes sources de radical CF₃[•] ont été testées. La réaction est très efficace en utilisant le réactif d'Umemoto **13a** puisqu'après 2h30 de réaction le 2-(1-azido-3,3,3-trifluoropropyl)naphthalène est préparé avec 74 % de rendement (entrée 2). L'introduction de substituants sur le sel de S-(trifluorométhyl)dibenzothiophénium provoque une diminution du rendement (entrées 3-4). Lorsque la sulfinylimine **14a**, analogue trifluorométhylé du réactif de Johnson est employée, seul le composé de départ est présent (entrée 5). Différents photocatalyseurs à base d'iridium et de ruthénium ainsi que divers solvants ont également été testés sans amélioration notable (entrées 6-12).

Les conditions optimisées retenues sont donc les suivantes (Schéma 89):

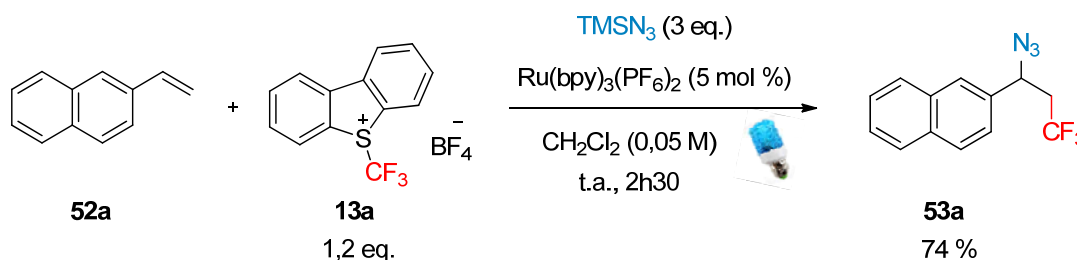


Schéma 89. Conditions optimisées d'azidotrifluorométhylation

II.1.2. Domaine d'application

Une fois les conditions réactionnelles optimisées, le potentiel synthétique du processus d'azidotrifluorométhylation photocatalysé a été déterminé (Schéma 90). La substitution sur le noyau aromatique du styrène par des groupements électroattracteurs ou électrodonneurs n'a eu que peu d'impact sur la réactivité et les azotures trifluorométhylés correspondants **53b-g** sont obtenus avec de bons rendements (70-81 %). Une disubstitution sur le carbone α est également tolérée permettant la création d'un centre quaternaire. De manière intéressante, l'utilisation de styrènes β -substitués **52i-m** s'est elle aussi avérée possible. Une réactivité similaire à celles des alcènes terminaux est observée donnant accès aux adduits d'azidotrifluorométhylation **53i-m** avec des rendements de 40 à 80 %, faisant de notre méthode une approche complémentaire à celle développée en parallèle par Liu.¹³² Notre procédé est également compatible avec une variété de groupements fonctionnels, comme les halogènes, esters, phénol et alcool. L'alcool cinnamique **52m** a notamment pu être engagé avec succès sans formation d'oxétane qui aurait résulté d'une oxytrifluorométhylation intramoléculaire. Les rapports diastéréomériques vont de 50/50 à 95/5 pour l'indène, l'isomère *anti* étant dans ce cas majoritaire.¹³³

¹³³ La stéréochimie est établie par comparaison avec la littérature: Wang, F.; Qi, X.; Liang, Z.; Chen, P.; Liu, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1881.

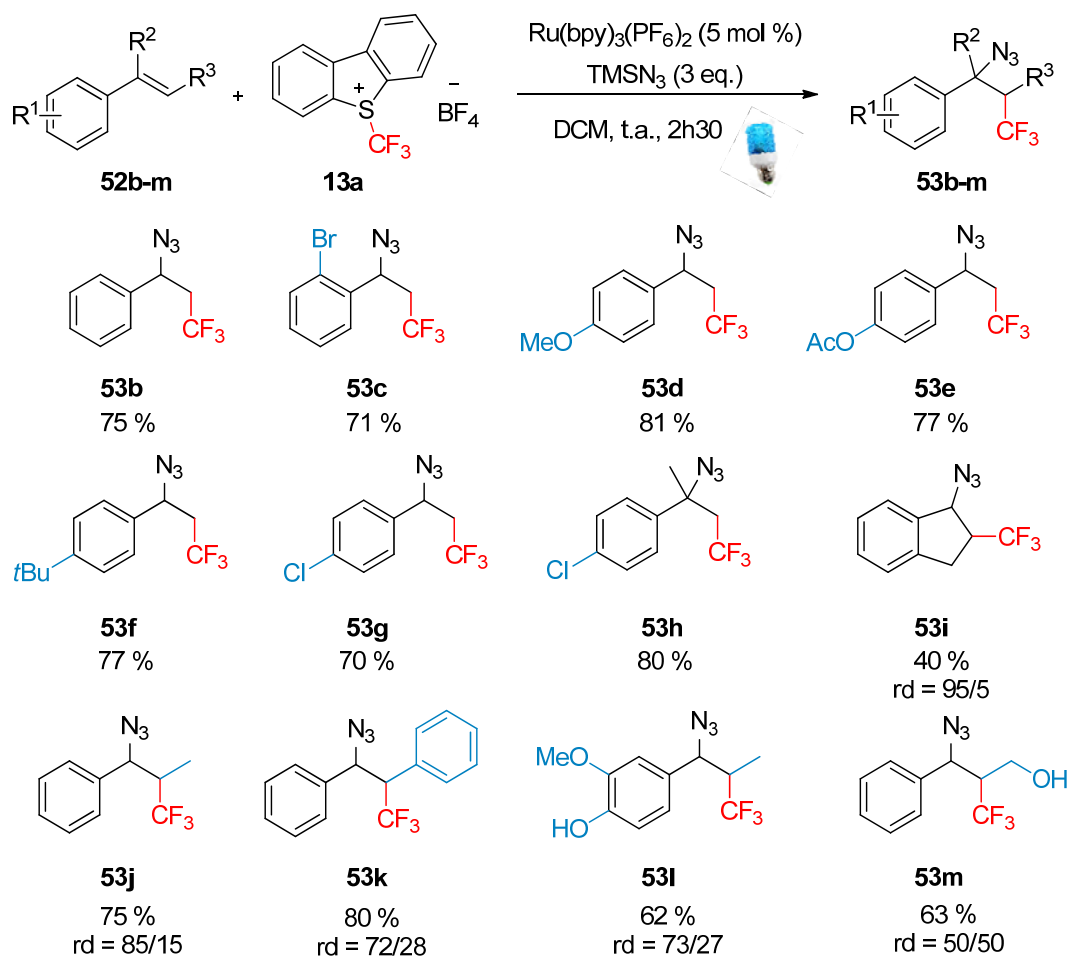


Schéma 90. Azidotrifluorométhylation photocatalysée de styrènes

Cette transformation photocatalysée a ensuite été étendue à d'autres alcènes, comme le 2-acétamidoacrylate de méthyle **52n** et le dihydropyrane **52o** (Schéma 91). Les dérivés de terpènes, le (*R*)-limonène **52p**, l'alcool de (*S*)-périllyle **52q** et le (+)-valencène **52r**, sont également des partenaires de réaction compatibles avec ces conditions photorédox, donnant accès aux azotures d'alkyles tertiaires correspondants **53n-r**. Pour ces trois substrats, la double liaison trisubstituée n'a pas subi de trifluorométhylation ce qui prouve pour ces exemples la chimiosélectivité complète du procédé.

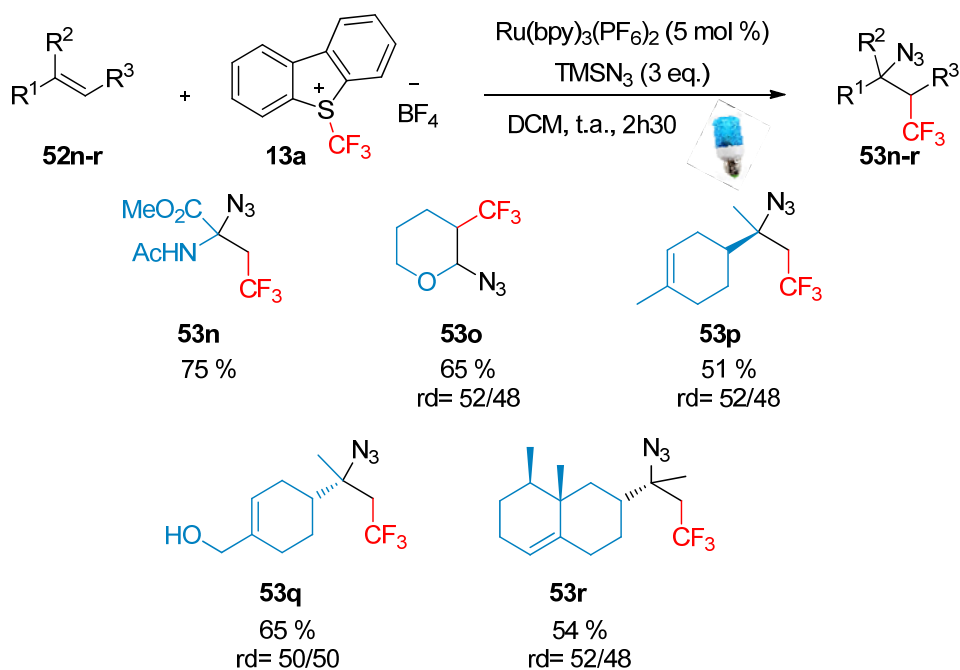


Schéma 91. Azidotrifluorométhylation photocatalysée d'alcènes

Le cas du 2-vinylbenzaldehyde est particulier puisqu'au lieu du produit d'azidotrifluorométhylation espéré on obtient en fin de réaction un 1,3-dihydroisobenzofurane **55** dont la structure a été déterminée par RMN ^1H , ^{13}C et spectrométrie de masse. L'étude plus complète de cette réactivité inattendue sera présentée dans le dernier chapitre (Schéma 92).

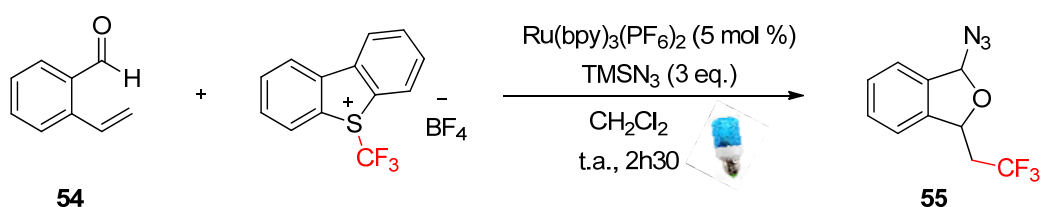


Schéma 92. Cas particulier du 2-vinylbenzaldehyde

II.2. Introduction directe du groupement amino, protégé ou non

Encouragé par les résultats obtenus pour l'azidotrifluorométhylation, il nous a semblé intéressant de vérifier la compatibilité du processus avec d'autres nucléophiles azotés. Le groupement azido est en effet un très bon précurseur de fonction amine, mais cette transformation nécessite une étape supplémentaire.

La solution proposée par l'équipe d'Akita est basée sur une version d'aminotrifluorométhylation photocatalysée utilisant l'acétonitrile comme source d'azote (Schéma 93).⁹⁸ Ce procédé, inspiré de la réaction de Ritter, est compatible avec une large gamme de styrènes.

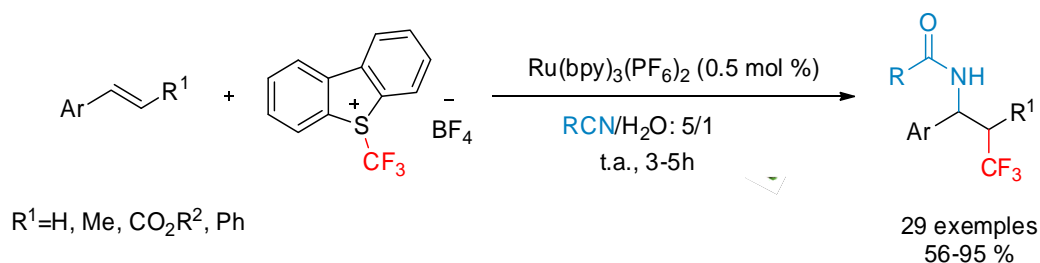


Schéma 93. Amidotrifluorométhylation d'alcènes

Il reste néanmoins limité à la formation d'amides β-trifluorométhylés. L'introduction directe d'une fonction amine **56** reste donc à mettre au point, mais elle suppose qu'il n'y ait pas d'oxydation en radical cation aminium **57** lors d'un cycle de quench réducteur du catalyseur (Schéma 94). Cette étape est généralement suivie du transfert d'un atome d'hydrogène pour générer un ion iminium **58**. Ce dernier peut alors être piégé par un nucléophile, de nombreux exemples exploitant ce phénomène ayant été décrits dans la littérature.¹³⁴

¹³⁴ a) Rueping, M.; Zhu, S.; Koenigs, R. M. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 12709. b) Zhao, G.; Yang, C.; Guo, L.; Sun, H.; Chen, C.; Xia, W. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 2337. c) Rueping, M.; Zhu, S.; Koenigs, R. M. *Chem. Commun.* **2011**, 47, 8679. d) Freeman, D. B.; Furst, L.; Condie, A. G.; Stephenson, C. R. *J. Org. Lett.* **2012**, 14, 94. e) Rueping, M.; Koenigs, R. M.; Poschary, K.; Fabry, D. C.; Leonori, D.; Vila, C. *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 5170.

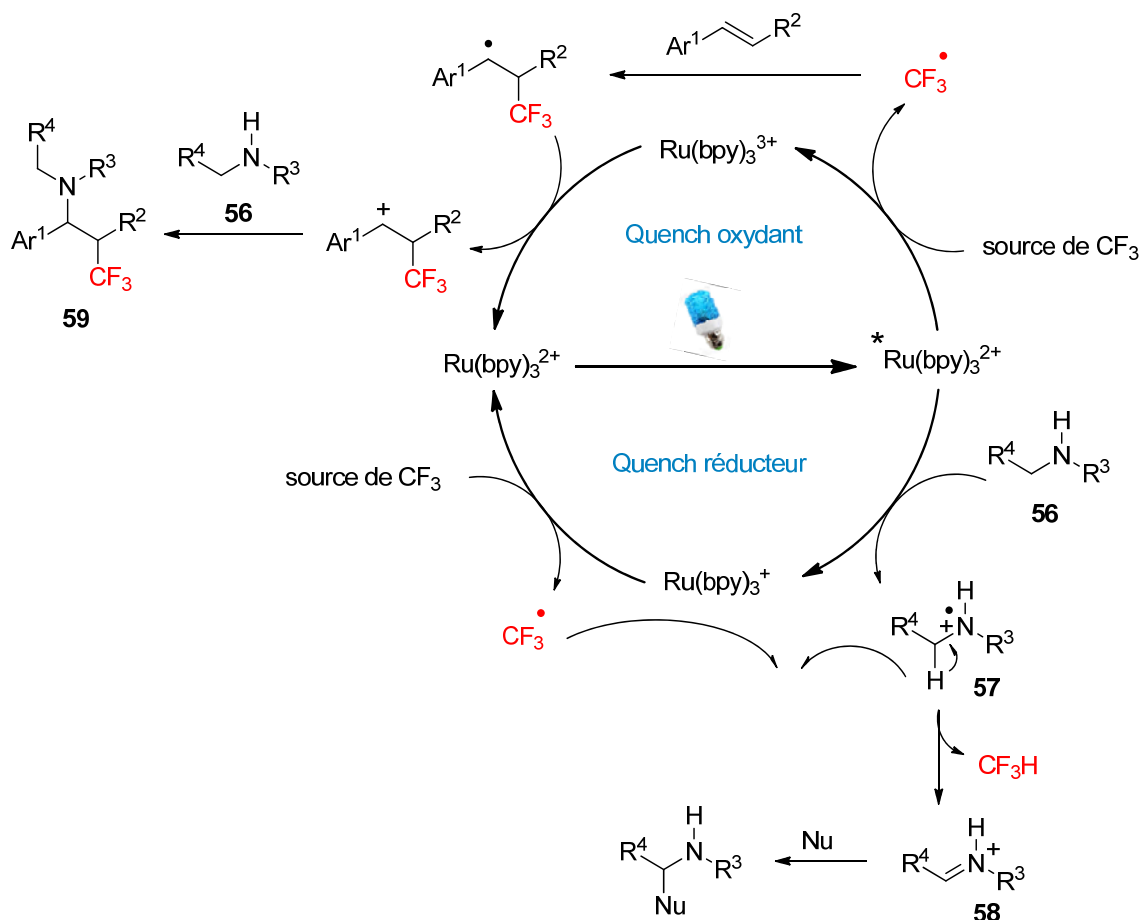


Schéma 94. Cycle de quench réducteur

Dans notre cas, l'introduction d'un groupement aminé va donc impliquer un partenaire **56** ne s'oxydant que lentement par rapport à la formation du produit d'aminotrifluorométhylation **59** (quench oxydant). Cette hypothèse est confirmée par le fait qu'en reprenant les conditions utilisées pour l'azidotrifluorométhylation de styrènes, aucun adduit trifluorométhylé n'est obtenu avec des amines primaires ou secondaires, telles que la *n*-butylamine et la diméthylamine. L'utilisation d'anilines riches en électron facilement oxydables ne donne pas de meilleurs résultats. En revanche, lorsque celles-ci portent des groupements électroattracteurs, la réaction a lieu permettant l'accès aux amines β -trifluorométhylées correspondantes **59a-b** avec des rendements de 43 à 46 % (Schéma 95).

D'autres styrènes α - et β -substitués portant des groupements électroattracteurs ou électrodonneurs sur le noyau aromatique ont été engagés dans cette transformation et se sont avérés compatibles avec les conditions réactionnelles.

L'utilisation d'amines protégées moins oxydables, mais également moins nucléophiles, a ensuite été testée. Les amides, carbamates, sulfonamides et hydrazides donnent les adduits désirés **59g-j**, mais avec des rendements plus faibles allant toutefois jusqu'à 50 %.

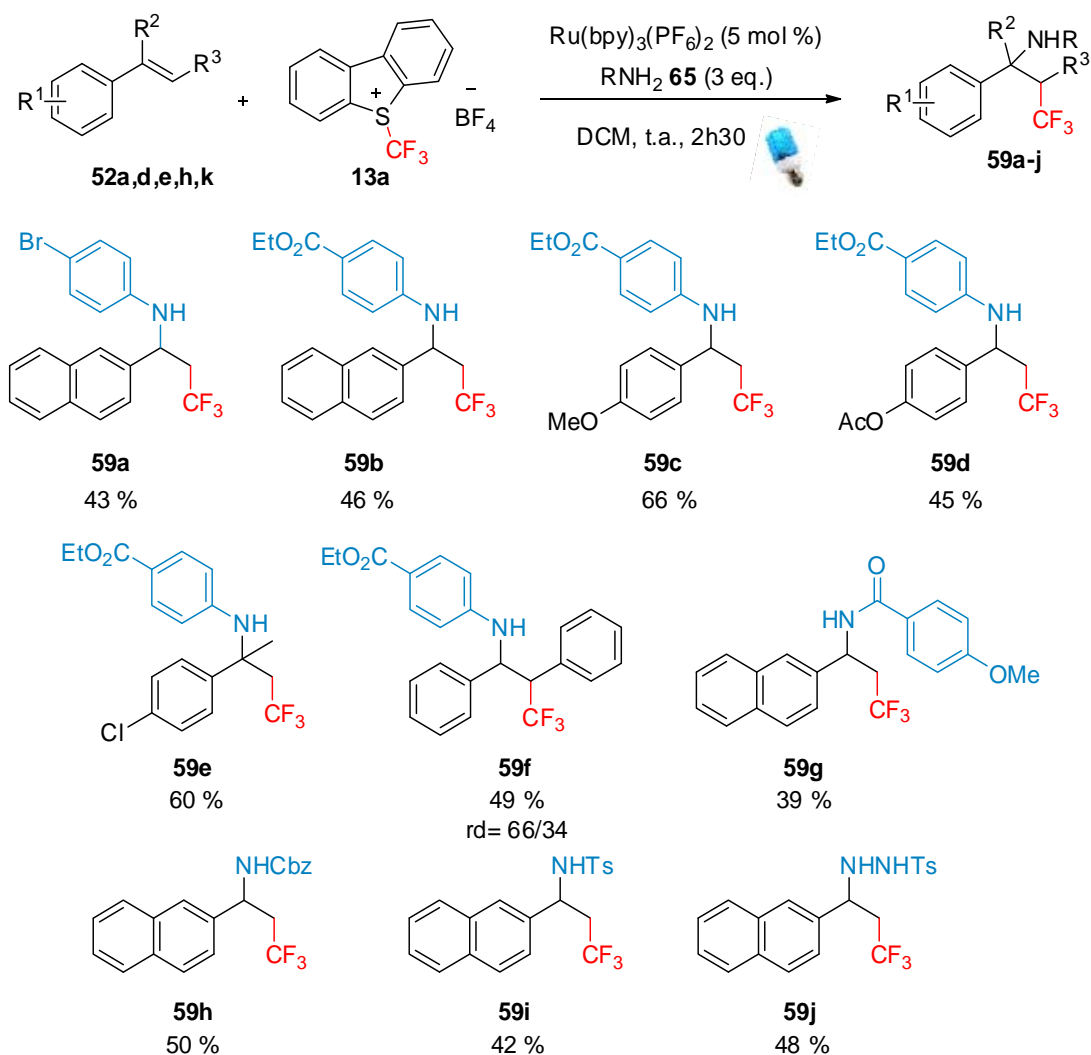


Schéma 95: Aminotrifluorométhylation d'alcènes

III. CARBOTRIFLUOROMETHYLATION

Suite aux résultats positifs obtenus précédemment, nous avons poursuivi l'étude de la réactivité des composés styréniques dans des réactions de trifluorométhylation sous conditions photorédox.

III.1. Aryltrifluorométhylation

On trouve dans la littérature peu d'exemples concernant la création "one pot" d'une liaison carbone-CF₃ associée à une liaison carbone-carbone en version intermoléculaire. Par

contre, en version intramoléculaire, les exemples sont nombreux, par catalyse photorédox (voir chapitre 1, paragraphe III.2.2) ou par catalyse au cuivre.¹³⁵

Une seule version d'aryltrifluorométhylation a été décrite très récemment par l'équipe de Liu (Schéma 96).¹³⁶ Il propose une catalyse au cuivre et utilisent des acides boroniques comme source d'aryle et le réactif de Togni comme source de CF₃. Cette méthode, compatible avec une large variété de styrènes, alcènes non activés et acides boroniques, présente toutefois l'inconvénient de nécessiter la synthèse préalable du composé borylé.

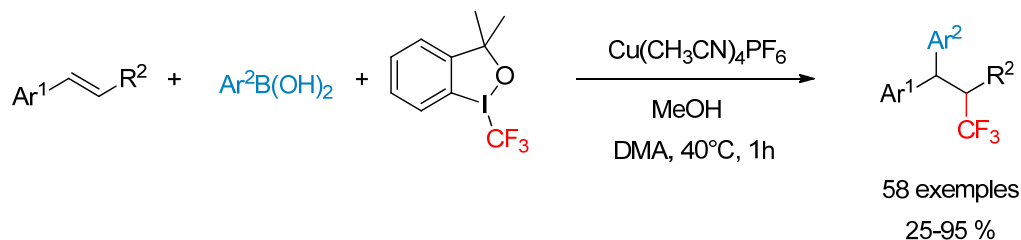


Schéma 96. Aryltrifluorométhylation à l'aide d'acides boroniques

A notre connaissance, aucune version photocatalysée de carbotrifluorométhylation intermoléculaire n'avait été développée au début de ce travail. Nous avons choisi d'explorer cette approche en utilisant directement des arènes riches en électrons comme nucléophiles carbonés.

Plusieurs réactions compétitives peuvent gêner le bon déroulement de la réaction (Schéma 97):

- Une possible compétition entre la trifluorométhylation du styrène **52** et celle de celle du groupement Ar² **60**.¹³⁷
- Des réactions de dimérisation ou polymérisation si l'étape de substitution électrophile aromatique est trop lente.
- Des réactions d'élimination au niveau du radical ou du carbocation β-trifluorométhylé.

¹³⁵ Par exemple, voir: a) Liu, X.; Xiong, F.; Huang, X.; Xu, L.; Liand, P.; Wu, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6962. b) Chen, Z. -M.; Bai, W.; Wang, S. -H.; Yang, B. -M.; Tu, Y. -Q.; Zhang, F. -M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9781. c) Kong, W.; Casimiro, M.; Merino, E.; Nevado, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14480. d) Han, G.; Liu, Y.; Wang, Q. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3188. e) He, Y. -T.; Li, L. -H.; Zhou, Z. -Z.; Hua, H. -L.; Qiu, Y. -F.; Liu, X. -Y.; Liang, Y. -M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3896. f) Dong, X.; Sang, R.; Wang, Q.; Tang, X. -Y.; Shi, M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16910. g) Yang, F.; Klumphu, P.; Liang, Y. -M. Lipshutz, B. H. *Chem. Comm.* **2014**, *50*, 936.

¹³⁶ Wang, F.; Wang, D.; Mu, X.; Chen, P.; Liu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10205.

¹³⁷ Pour une revue sur la trifluorométhylation d'arènes, voir: Liu, H.; Gu, Z.; Jiang, X. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 617.

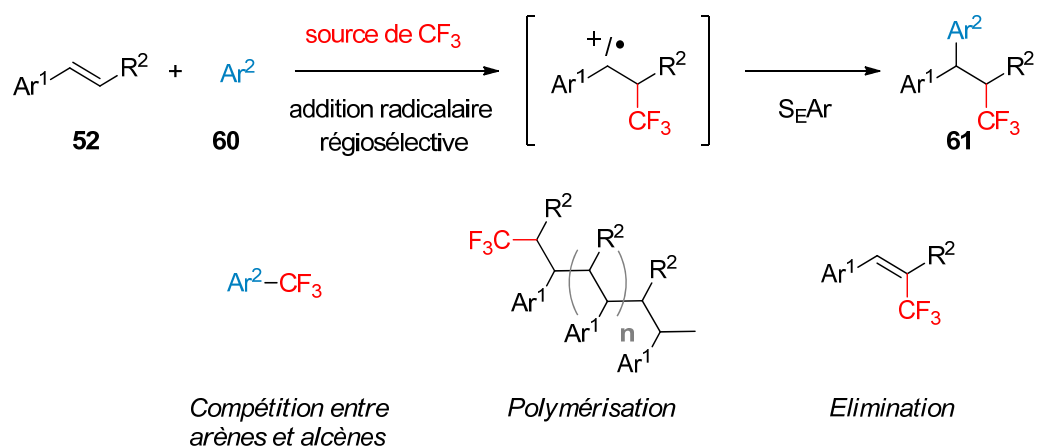
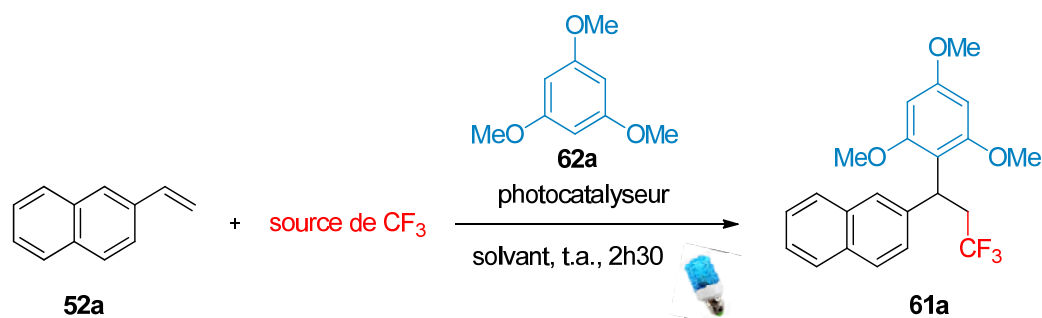


Schéma 97. Produits secondaires possibles lors de la carbotrifluorométhylation

III.1.1. Mise au point des conditions réactionnelles

Afin d'évaluer la faisabilité de cette approche, les premières études ont été effectuées avec le 2-vinylnaphtalène comme substrat modèle et le 1, 3, 5-triméthoxybenzène (TMB) comme source de groupement aryle. Ce dernier riche en électrons semble particulièrement adapté pour piéger rapidement le cation benzylique formé. Les différents paramètres de la réaction (source de CF₃, photocatalyseur, solvant...) ont été évalués (Tableau 14).



Entrée	Source CF_3	Additif	Photocatalyseur	Solvant	Rendement (%)
1	13a	-	$\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$	CH_2Cl_2	61
2	15a	-	$\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$	CH_2Cl_2	-
3	13a	-	$\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{Cl})_2$	CH_2Cl_2	30
4	13a	-	$\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dt-bpy})\text{PF}_6$	CH_2Cl_2	44
5	13a	-	$\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$	Acétone	27
6	13a	-	$\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$	CH_3CN	50
7	13a	-	$\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$	CHCl_3	19
8	13a	-	$\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$	$\text{ClCH}_2\text{Cl}_2\text{Cl}$	49
9 ^a	13a	-	$\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$	CH_2Cl_2	46
10 ^b	13a	-	$\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$	CH_2Cl_2	44
11 ^c	13a	-	$\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$	CH_2Cl_2	69
12	13a	Na_2HPO_4	$\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$	CH_2Cl_2	65
13	13a	K_2CO_3	$\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$	CH_2Cl_2	69

^a Avec 1 mol% de catalyseur, ^b avec 1,5 eq. de TMB, ^c avec 1,5 eq. d'Umemoto

Tableau 14. Mise au point des conditions d'aryltrifluorométhylation

Dans un premier temps, la réaction a été menée en présence de trois équivalents de TMB, 5 mol % de catalyseur $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$, du réactif d'Umemoto **13a** (1,2 eq.) dans le dichlorométhane (0,05 M) sous irradiation LED's bleues pendant 2h30. Dans ces conditions, l'adduit d'aryltrifluorométhylation correspondant **61a** a pu être préparé avec un rendement

de 61 %. Le réactif de Togni **15a** a ensuite été testé sans permettre d'obtenir le produit désiré (entrée 2). Le remplacement du $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ par divers photocatalyseurs à base d'iridium ou de ruthénium, ainsi que la modification du solvant de réaction, n'améliore pas le rendement (entrées 3-8). Pour finir, l'impact de la stœchiométrie des réactifs sur l'efficacité de la réaction a été vérifié. Lorsque l'on abaisse la charge catalytique de 5 à 1 mol %, le rendement chute à 46 %. L'utilisation de 1,5 équivalents de TMB au lieu des trois équivalents initiaux entraîne également une forte érosion du rendement. En revanche, en augmentant légèrement la quantité du réactif d'Umemoto de 1,2 à 1,5 équivalents, 69% de produit α -aryl β -trifluorométhylé ont pu être obtenus (entrée 1 vs 11). L'addition d'une base pour faciliter la réaromatisation après l'étape de substitution électrophile aromatique n'apporte aucune amélioration (entrées 12 et 13).

Finalement, les conditions optimisées sont résumées sur le schéma 98 et seront utilisées pour la suite de l'étude.

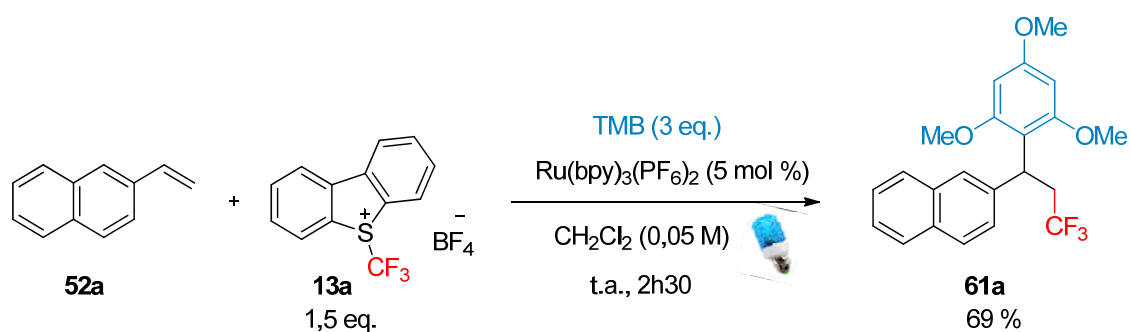


Schéma 98. Conditions réactionnelles optimisées retenues

III.1.2. Domaine d'application

Après ce travail d'optimisation, nous avons voulu étudier la généralité de cette approche. Pour commencer, différents styrènes ont été engagés dans cette réaction (Schéma 99). La substitution du noyau aromatique du motif styrénique par des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs est tolérée, ce qui permet d'accéder aux adduits α -aryl β -trifluorométhylés correspondants **61b-f** avec des rendements allant jusqu'à 70 %. L'utilisation d'alcènes internes **52j,s-u** est également compatible avec ce procédé. Une régiosélectivité totale de l'addition du motif triméthoxybenzène en position benzylique est observée et les rendements vont de 67 à 77 %. Enfin, l'utilisation de styrènes fonctionnalisés s'avère possible, que ce soit avec un ester (substrat **52e**) ou un halogène (substrat **52g**). On peut également noter que l'emploi d'alcènes non activés mono-substitués tels que le 1-octène conduit au produit de trifluorométhylation correspondant, mais avec un rendement très faible (< 10 %).

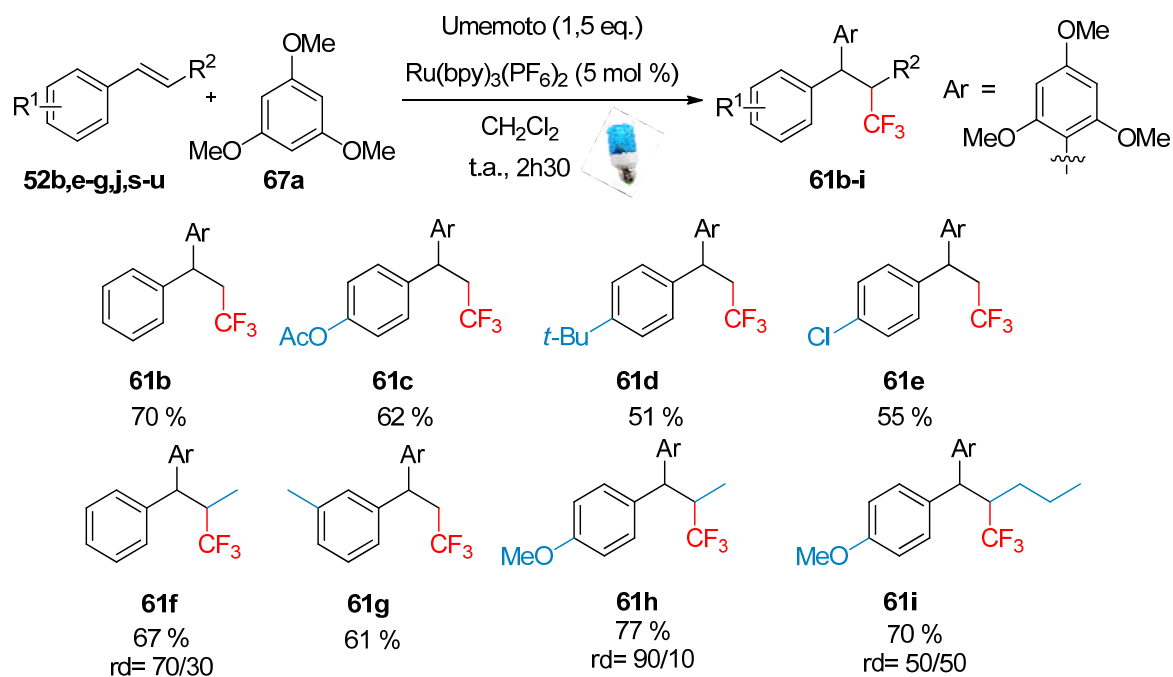


Schéma 99. Modification du motif styrénique

Ce protocole multicomposant a ensuite été appliqué à d'autres arènes riches en électrons (Schéma 100). Le 1,2 diméthoxybenzène **62b** a été engagé avec divers styrènes terminaux **52c** ou internes **52k,l,t** et les adduits α -aryl β -trifluorométhylés correspondants **61j-m** ont été obtenus avec des rendements allant jusqu'à 65 %. L'attaque de l'arène s'effectue uniquement sur le carbone 4. Le 1,3 diméthoxybenzène **62c** et l'*ortho*-méthylanisole **62d** sont également des partenaires efficaces pour ce processus photocatalysé, là encore avec une régiosélectivité totale. L'anisole **62e**, bien que moins nucléophile, est aussi toléré malgré un rendement plus faible (44 %). L'obtention de produits uniques peut se rationaliser à la fois par des effets électroniques (MeO est un groupement *ortho/para* directeur plus activant que le méthyle) et par l'encombrement stérique du partenaire styrénique.

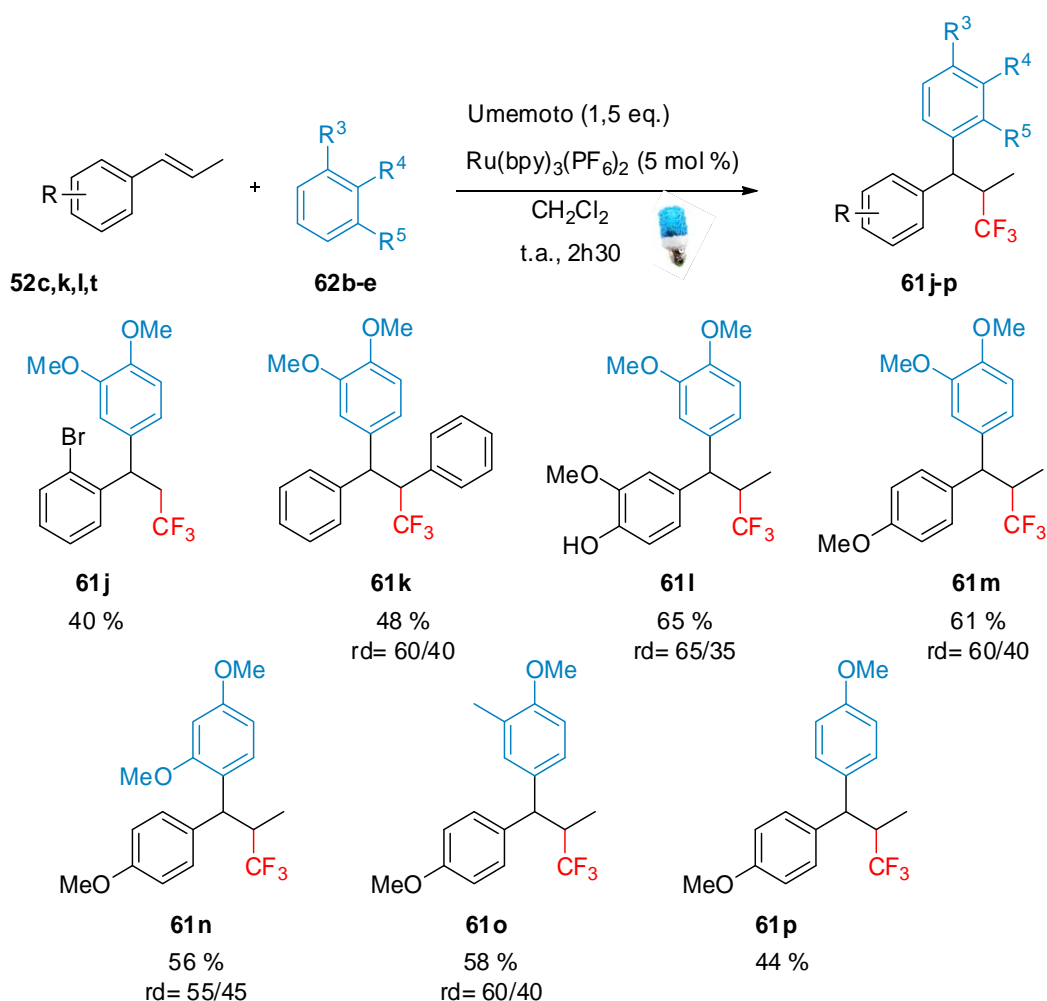


Schéma 100. Modification du nucléophile aromatique

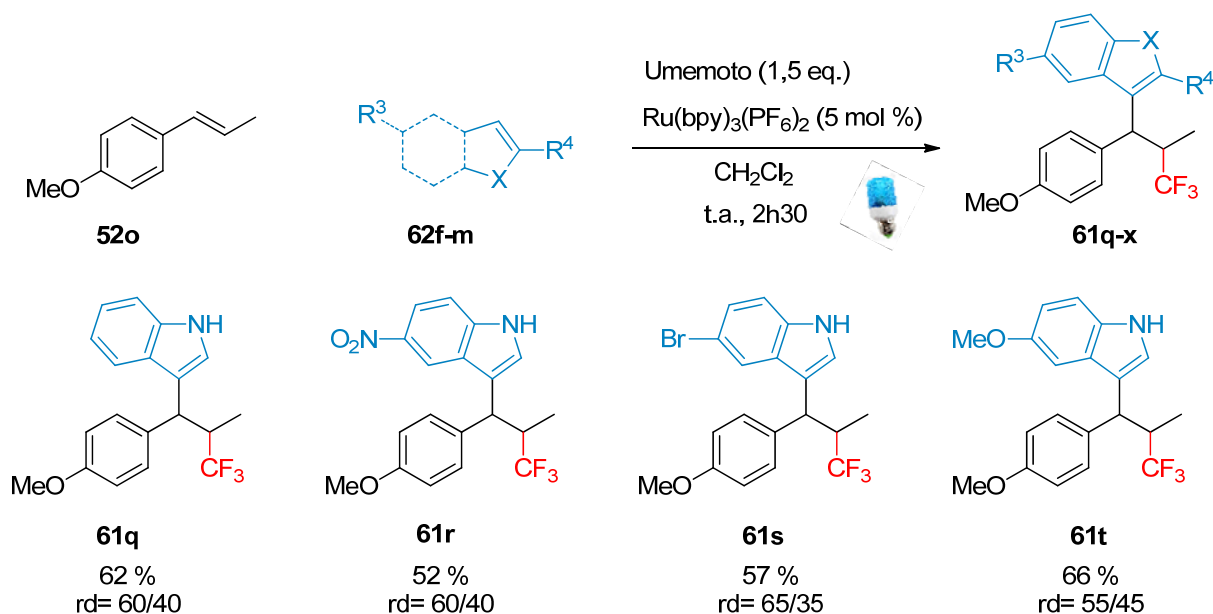
Par ailleurs, il est intéressant de noter que, même en présence d'un excès de 1,3,5-triméthoxybenzène (trois équivalents), seulement 14% d'arène trifluorométhylé, le 1,3,5-triméthoxy-2-(trifluorométhyl)benzène, ont été obtenus ce qui démontre la bonne chimiosélectivité du processus photocatalysé. Cette observation est également valable dans le cas des indoles, benzofurane et pyrrole (voir ci-dessous).

III.2. Hétéroaryltrifluorométhylation

Encouragés par les résultats obtenus en série aryle, nous avons souhaité étendre cette méthodologie à l'utilisation de nucléophiles hétérocycliques, comme les indoles (Schéma 101). Ce motif est rencontré dans un grand nombre de produits biologiquement

actifs, naturels ou non.¹³⁸ De plus, l'emploi de composés hétérocycliques comme nucléophiles n'avait pas été décrit, à notre connaissance, dans le cas de réactions de carbotrifluorométhylation. Toutefois, l'addition directe du radical trifluorométhyle peut constituer une réaction compétitive qu'il faudra alors minimiser.⁷⁵

Dans un premier temps, le *trans*-anéthol, substrat **52o** ayant donné les meilleurs résultats avec le triméthoxybenzène, a été mis à réagir en présence d'indole **62f** et du réactif d'Umemoto **13a** donnant accès au produit de C3-alkylation avec un rendement de 62 %. L'ajout de substituants en position 5 de l'indole: nitro, brome ou méthoxy est également compatible avec les conditions photorédox, l'efficacité de la réaction étant d'autant plus grande que l'indole utilisé est substitué par des groupements électrodonneurs (52 à 66 %). Un substituant en position 2 de l'indole (**62j** et **62k**) augmente sa nucléophilie et, par conséquent, de manière significative le rendement final. La réaction a pu être généralisée à d'autres hétérocycles, comme le benzofurane et le pyrrole, les adduits correspondants **61w** et **61x** étant toutefois obtenus avec des rendements plus faibles dans ce dernier cas.



¹³⁸ a) Sharma, V.; Kumar, P.; Pathak D. *J. Het. Chem.* **2010**, *47*, 491. b) Lancianesi, S.; Palmieri, A.; Petrini, M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7108. c) Kaushik, N. K.; Kaushik, N.; Attri, P.; Kumar, N.; Kim, C. H.; Verma, A. K.; Choi, E. H. *Molecules* **2013**, *18*, 6620. d) Ishikura, M.; Yamada, K.; Abe, T. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1630. e) Gribble, G. W. *Heterocyclic Scaffolds II: Reactions and Applications of Indoles*, Springer-Verlag, Berlin, **2010**.

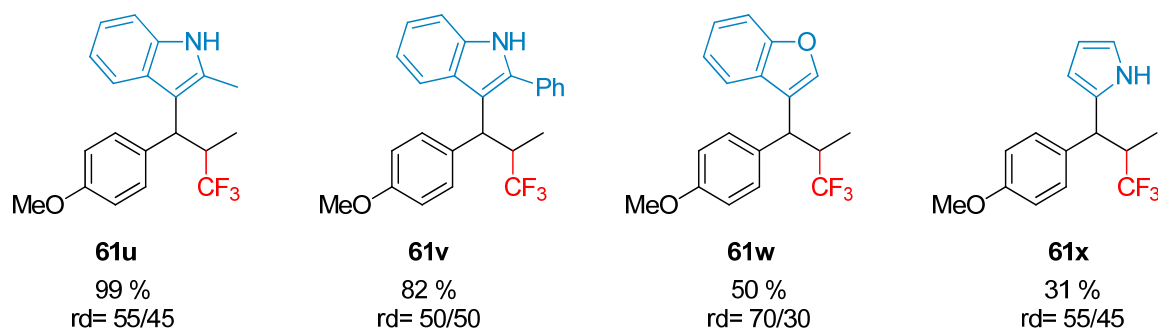


Schéma 101. Modification de la partie hétéroaryle

Déterminations structurales

Pour confirmer que l'alkylation du motif indole s'effectue bien en position C3 comme c'est en général le cas pour des attaques électrophiles, une étude RMN ^1H a été entreprise. L'analyse du spectre COSY permet, dans un premier temps, d'attribuer l'ensemble des protons de la molécule de façon non ambiguë (voir partie expérimentale). Une fois cette attribution effectuée, un spectre NOESY permet de déterminer la position du groupement issu de l'anéthol sur le noyau indolique. Une corrélation est visible entre H_{15} et H_{17} pour les deux diastéréoisomères, par contre, aucune tâche n'est détectée entre H_6 et H_9 (Figure 18).

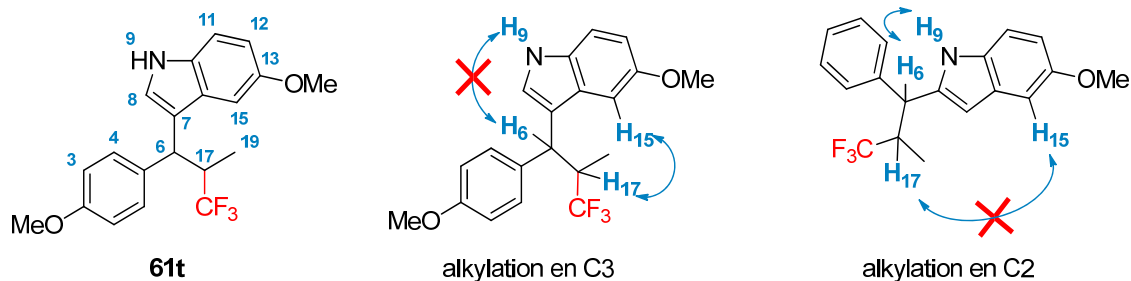


Figure 18. Modification de la partie hétéroaryle

De la même manière, on établit que l'attaque a lieu sur la position trois du benzofurane et 2 du pyrrole, ce qui est également en accord avec les données de la littérature.

Considérations mécanistiques

Des expériences contrôle ont été effectuées afin de déterminer le type de mécanisme mis en jeu. En l'absence d'irradiation lumineuse et/ou de photocatalyseur, aucune réaction d'(hétéro)aryltrifluorométhylation n'a lieu. De plus, la formation de l'adduit désiré **61** est inhibée en présence d'un piège à radicaux de type TEMPO, ce qui est en accord avec le passage par processus radicalaire.

Sur la base des résultats précédents, un mécanisme a pu être proposé (Schéma 102). Dans un premier temps, le $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ est excité par la lumière en $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+*}$ qui est alors une espèce hautement réductrice capable de réduire le réactif d'Umemoto en CF_3^\bullet . Ce radical s'additionne ensuite sur le composé styrénique **52** de façon régiosélective. Une fois, le radical benzylique formé, celui-ci peut évoluer selon deux mécanismes différents. **63** peut soit être oxydé en cation **64** par transfert monoélectronique du $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$ (voie A), soit directement être piégé par le nucléophile (hétéro)arylique (voie B). Ensuite, l'alkylation de type Friedel-Craft du composé **64** ou l'oxydation du radical **65** par le $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{3+}$ permet de former le cation **66** qui, après réaromatisation, donne l'adduit α -(hétéro)aryl β -trifluorométhylé souhaité **61**. Bien que le mécanisme exact ne soit pas encore complètement élucidé (des études RPE sont en cours), la non-tolérance d'arènes appauvris électroniquement lors de ce processus photocatalysé est plutôt en faveur de la voie A. De plus, la régiosélectivité observée en position 3 dans le cas des indoles supporte également ce mécanisme puisque l'alkylation radicalaire d'indole (voie B) aurait mené au produit substitué en C2. C'est effectivement ce qui est observé pour l'addition de bromomalonates,¹³⁹ de xanthates,¹⁴⁰ et du chlorométhanésulfonyle.^{75a} Enfin, l'oxydation de **63** ou **65** par le réactif d'Umemoto pour générer le radical CF_3^\bullet (propagation radicalaire en chaîne) est à exclure, puisqu'une irradiation continue est nécessaire.

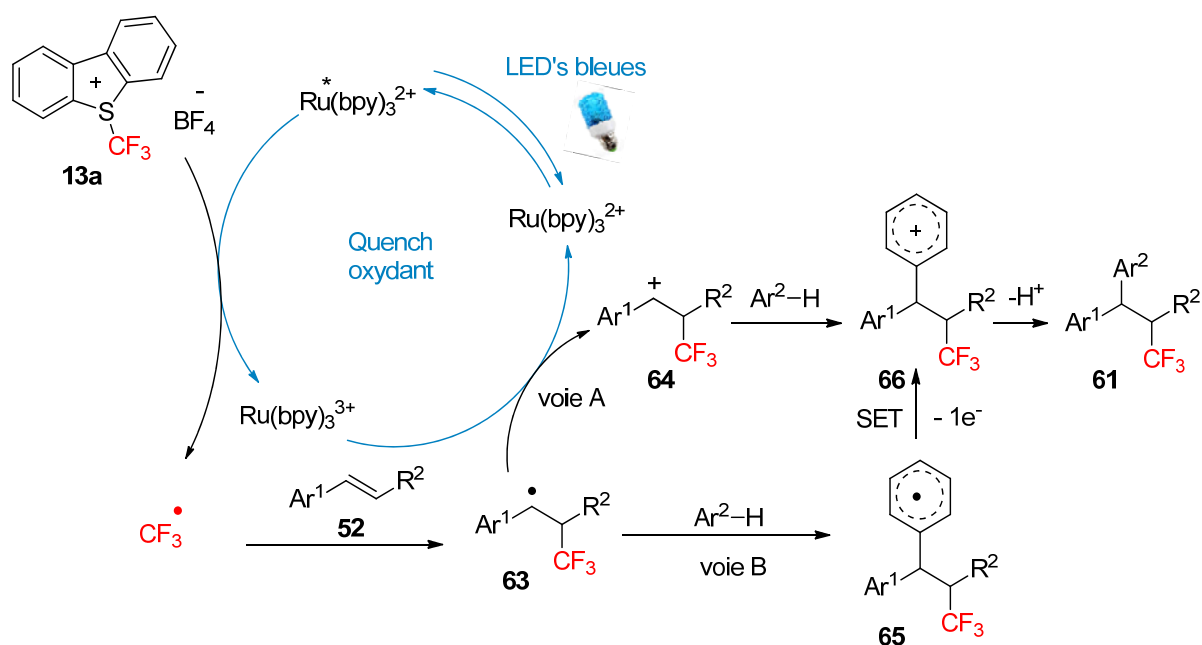


Schéma 102. Mécanisme proposé pour l'(hétéro)aryltrifluorométhylation

¹³⁹ Furst, L.; Matsuura, B. S.; Narayanam, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3104.

¹⁴⁰ Osornio, Y. M.; Cruz Almanza, R.; Jimenez Montano, V.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2003**, 2316.

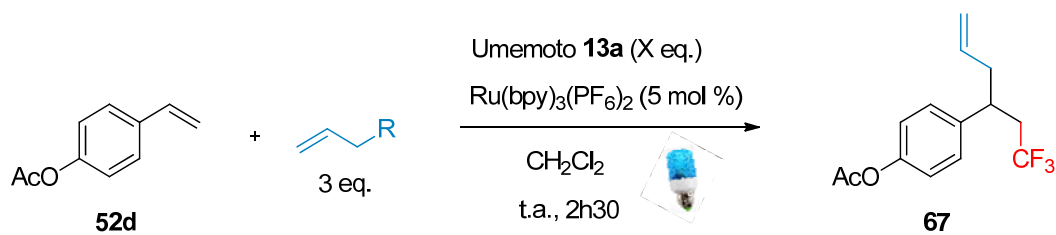
III.3. Cas de l'allyltrifluorométhylation

Les réactions précédemment décrites restent limitées à la création d'une liaison carbone sp_3 -carbone sp_2 , une fois la trifluorométhylation effectuée. Afin d'élargir le potentiel synthétique de ce type d'approche, nous avons évalué le comportement de composés allyliques comme partenaires réactionnels. En cas de succès, une nouvelle liaison carbone sp_3 -carbone sp_3 serait créée. La présence d'une double liaison en bout de chaîne permettrait de plus d'effectuer des étapes de post-fonctionnalisation.

Pour débiter l'étude, la réaction d'allyltrifluorométhylation a été menée en utilisant de l'allyltriméthylsilane et 1,2 eq. du réactif d'Umemoto **13a**. Dans ce cas, 33 % d'adduit désiré **67** ont été obtenus, la réaction restant incomplète (Tableau 15, entrée 1). En augmentant la quantité d'agent de trifluorométhylation, certes la conversion augmente, mais le rendement passe de 33 à 29 % et des produits de polymérisation (dimère **68** et trimère **69**, Figure 19) sont présents dans le milieu réactionnel (entrée 2). Une addition lente du réactif d'Umemoto et de l'allylsilane ne permet pas non plus d'améliorer l'efficacité du procédé. La source d'allyle a ensuite été remplacée par de l'allyltributylétain (entrée 5-6). Dans les conditions initiales, le composé α -allyl β -trifluorométhylé est obtenu avec un rendement modeste de 35 %. Enfin, lorsqu'un excès de réactif d'Umemoto (3 eq.) est utilisé, la réaction est totale et l'adduit d'allyltrifluorométhylation **67** est préparé avec un bon rendement de 69 % (entrée 6).

La formation de 4,4,4-trifluoro-but-1-ène, qui résulterait de la trifluorométhylation directe de l'allyltriméthylsilane,⁶⁷ n'est pas à exclure lors de ce procédé photocatalysé. Néanmoins, son faible point d'ébullition de l'ordre de 10-12°C ne permet pas de contrôler sa présence ou non dans le milieu réactionnel.¹⁴¹

¹⁴¹ Duan, J. -X.; Chen, Q. Y. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.* **1994**, 725.



Entrée	R	13a (X eq.)	Départ (%)	Rendement (%)
1	TMS	1,2	40	33
2 ^a	TMS	1,5	25	29
3 ^{a,b}	TMS	1,5	25	26
4 ^a	TMS	2	ND	ND
5	SnBu ₃	1,2	65	35
6	SnBu ₃	3	-	69

^a Formation de **68** et **69**. ^b Addition lente du réactif d'Umemoto et de l'allylsilane.

Tableau 15. Optimisation de la réaction d'allyltrifluorométhylation

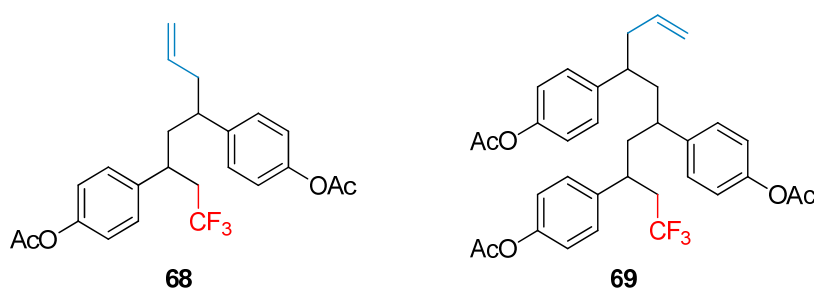


Figure 19. Sous-produits présents dans le milieu réactionnel

Cette réaction est actuellement en cours de généralisation au laboratoire.

IV. HALOTRIFLUOROMETHYLATION

Comme on peut le constater à la lecture de la littérature (voir chapitre I) et au vu des travaux présentés précédemment, une grande variété de composés trifluorométhylés fonctionnalisés ont été synthétisés en mettant en œuvre des processus photocatalysés. Par contre, l'halotrifluorométhylation d'alcènes a été réalisée beaucoup plus rarement selon cette approche.^{17f,142} Seuls deux exemples où un atome d'iode ou un atome de chlore sont introduits en β d'un motif CF_3 sur un alcène ont été décrits dans ces conditions. Stephenson *et al.* utilisent l'iodotrifluorométhane, un gaz difficilement manipulable.⁹² Han, Liu *et al.* emploient $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Cl}$, un composé corrosif qui réagit violemment avec l'eau, comme précurseur ou $\text{CF}_3\text{SO}_2\text{Na}$ en présence de I_2O_5 , des réactifs plus respectueux de l'environnement, mais nécessitant de travailler à 110°C en tube scellé.^{99,143} De plus, si différents composés éthyléniques ont été utilisés comme substrats, aucun exemple de dérivés styréniques, ni de réaction de bromotrifluorométhylation, n'avait été rapporté jusqu'à présent.

IV.1. CHLOROFLUOROMETHYLATION

Nous avons repris le 2-vinylnaphtalène comme substrat modèle et fait varier divers paramètres pour optimiser cette réaction de chlorotrifluorométhylation (Schéma 103).

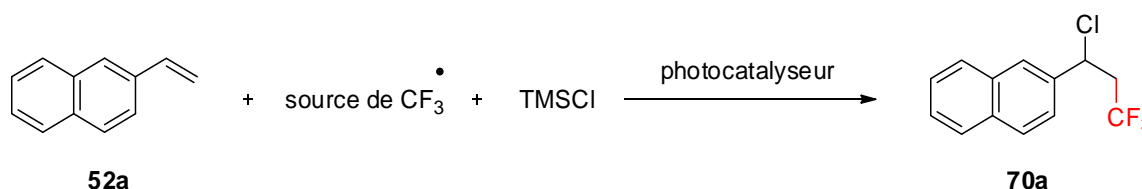


Schéma 103. Réaction modèle de chlorotrifluorométhylation

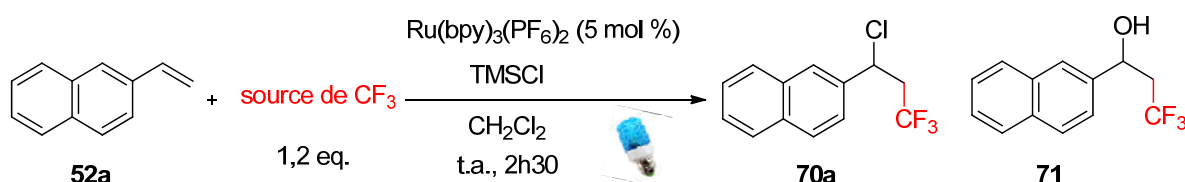
¹⁴² Les autres méthodes d'halotrifluorométhylation mettent en jeu un transfert radicalaire et ont fait l'objet de revues, par exemple: a) Ignatowska, J.; Dmowski, W. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 997. b) Zhang, C. -P.; Chen, Q. -Y.; Guo, Y.; Xiao, J. -C.; Gu, Y. -C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4536.

¹⁴³ Hang, Z.; Li, Z.; Liu, Z. -Q. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3648.

IV.1.1. Optimisation des conditions réactionnelles

Choix de la source de CF₃

Dans un premier temps, l'impact de la source de CF₃ a été évalué (Tableau 16). Le réactif d'Umemoto a, tout d'abord, été engagé dans ce processus photocatalysé donnant accès à l'adduit α-chloro β-trifluorométhylé correspondant avec un rendement de 46 % (entrée 1). Il se forme également un produit secondaire **71** qui pourrait résulter de la réaction avec une molécule d'eau. L'ajout de substituants électroenrichis ou appauvris sur le noyau aromatique du réactif d'Umemoto **13a** entraîne une chute de l'efficacité (entrée 2-3). Le réactif de Togni **15a** donne quant à lui des résultats inférieurs à ceux obtenus avec **13a** (entrée 4). En abaissant la quantité de chlorure de triméthylsilane, l'efficacité diminue également. Les conditions initiales sont donc conservées pour la suite de l'optimisation.



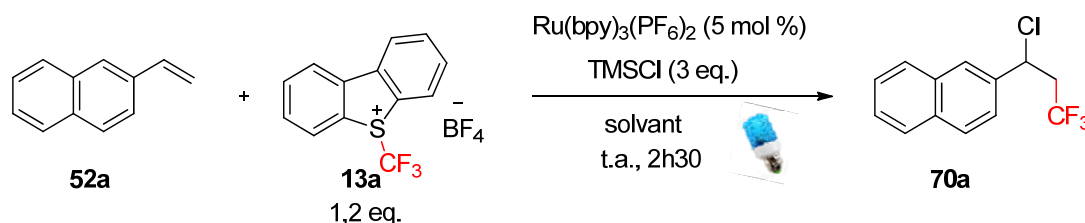
Entrée	Source CF ₃	TMSCl	Rendement (%)	71 (%)
1	13a	3	46	2
2	13d	3	9	Dégradation 13d
3	13e	3	25	2
4	15a	3	32	2
5	13a	1.5	25	2

Tableau 16. Impact de la source de CF₃ sur la chlorotrifluorométhylation du 2-vinylnaphtalène

Optimisation du solvant de réaction

Une étude portant sur l'influence du solvant a ensuite été menée (Tableau 17). Une érosion du rendement est visible en utilisant l'acétonitrile et l'acétone (entrée 2-3). Le toluène et le THF pour des raisons de solubilité ne permettent pas de donner l'adduit de chlorotrifluorométhylation désiré (entrées 4-5). En revanche, la réaction est nettement plus efficace en travaillant dans le chloroforme, le produit d'hydroxytrifluorométhylation **71** étant néanmoins isolé avec 10 % de rendement. L'addition d'un desséchant (tamis

moléculaire ou Na_2SO_4), dans le but de piéger les traces d'eau dans le milieu réactionnel, permet de limiter la formation de ce sous-produit sans pour autant l'éliminer entièrement. L'emploi d'un solvant fraîchement distillé permet à la fois d'améliorer le rendement (81 %) et également d'éliminer cette impureté (entrée 9).

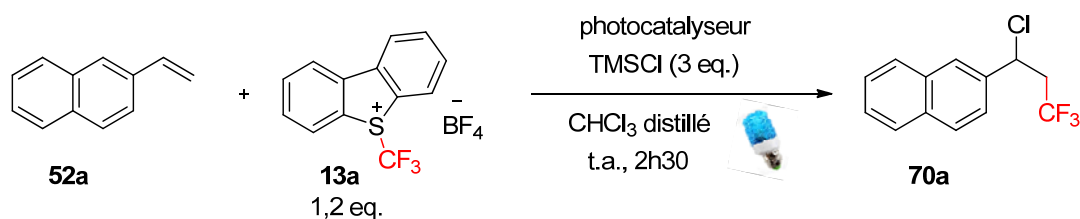


Entrée	Solvant	Additif	Rendement (%)	71 (%)
1	CH_2Cl_2	-	46	2
2	CH_3CN	-	21	2
3	Acétone	-	33	7
4	THF	-	3	2
5	Toluène	-	-	-
6	CHCl_3	-	59	10
7	CHCl_3	Tamis 3Å	55	5
8	CHCl_3	Na_2SO_4	60	5
9	CHCl_3	distillé	81	-

Tableau 17. Impact du solvant et d'un additif sur la chlorotrifluorométhylation du 2-vinylnaphtalène

Photocatalyseur et charge catalytique

Différents catalyseurs à base de ruthénium et d'iridium ont été engagés dans la réaction de chlorotrifluorométhylation entraînant une baisse de rendement (Tableau 18, entrées 1-3). La charge catalytique a pu, quant à elle, être réduite jusqu'à 1 mol % sans affecter l'efficacité du procédé (entrée 4 vs entrée 1).



Entrée	Photocatalyseur	Charge catalytique	Rendement (%)	71 (%)
1	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	5 mol %	81	-
2	Ru(bpy) ₃ (Cl) ₂	5 mol %	76	-
3	Ir(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	5 mol %	34	-
4	Ru(bpy) ₃ (PF ₆) ₂	1 mol %	81	-

Tableau 18. Influence du photocatalyseur sur la chlorotrifluorométhylation du 2-vinylnaphtalène

Les conditions retenues après cette phase d'optimisation sont les suivantes (Schéma 104):

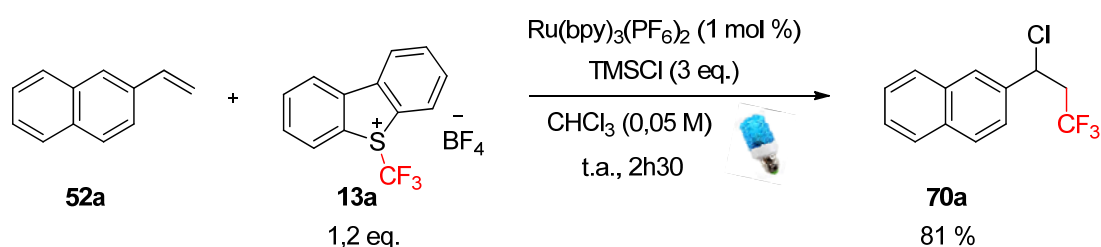


Schéma 104. Conditions réactionnelles optimisées pour la chlorotrifluorométhylation du 2-vinylnaphtalène

IV.1.2. Domaine d'application

Après avoir mis au point les conditions réactionnelles, la généralité de la réaction a été examinée (Schéma 105). Les styrènes ortho, méta ou para substitués sont de bons substrats pour cette transformation (52c,e-g,s). Cette réaction n'est pas limitée aux styrènes terminaux, mais est applicable à des doubles liaisons internes possédant des groupements R² de type alkyle ou aromatique. A titre d'exemple, le produit de chlorotrifluorométhylation 70h est obtenu avec un rendement de 63 % à partir du stilbène, le rendement étant toutefois plus modéré lors de l'utilisation de l'indène 52i. Les rapports diastéréoisomériques

varient de 60/40 à 94/6, ce dernier étant observé dans le cas du composé **52i**. L'isomère *anti* est alors majoritaire.¹⁴⁴

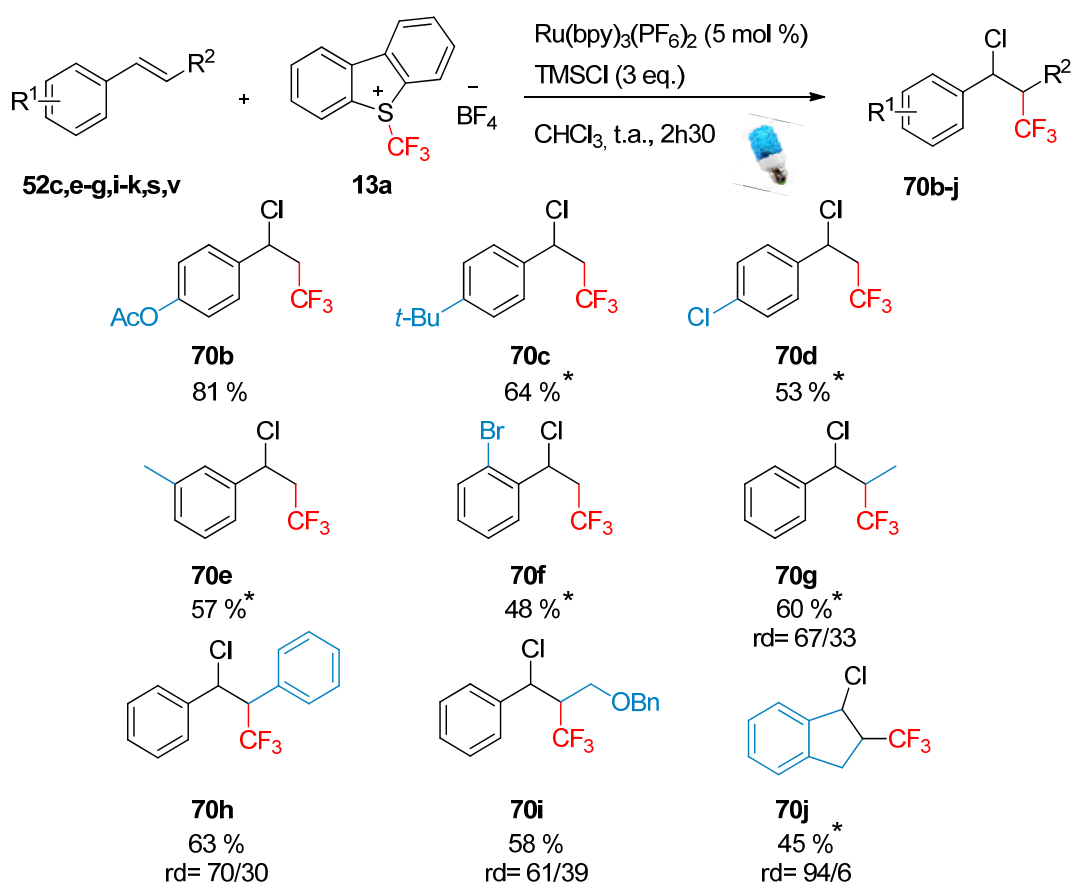


Schéma 105. Réaction de chlorotrifluorométhylation de styrènes et analogues

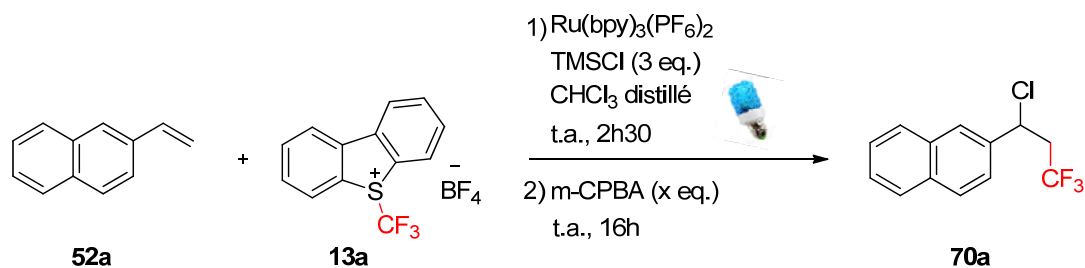
Remarques

Au cours de cette réaction, il se forme des quantités importantes de dibenzo[b,d]thiophène **72** issu du réactif d'Umemoto **13a**. Son élimination lors de l'étape de purification est délicate pour les produits les moins polaires (composés marqués d'une étoile). Afin d'éviter une co-élution avec le composé recherché, le système d'éluants a tout d'abord été modifié ainsi que le support CCM (normale, inverse, alumine) ce qui s'est révélé inefficace. La solution retenue a consisté à effectuer un traitement du milieu réactionnel en fin de réaction par l'acide *meta*-chloroperbenzoïque afin d'oxyder **72** en sulfone correspondante.¹⁴⁵

¹⁴⁴ Cette stéréochimie a été établie par comparaison avec celle du composé azido **53i**.

¹⁴⁵ Nelsen, S. F.; Luo, Y.; Weaver, M. N.; Lockard, J. V.; Zink, J. I. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4286.

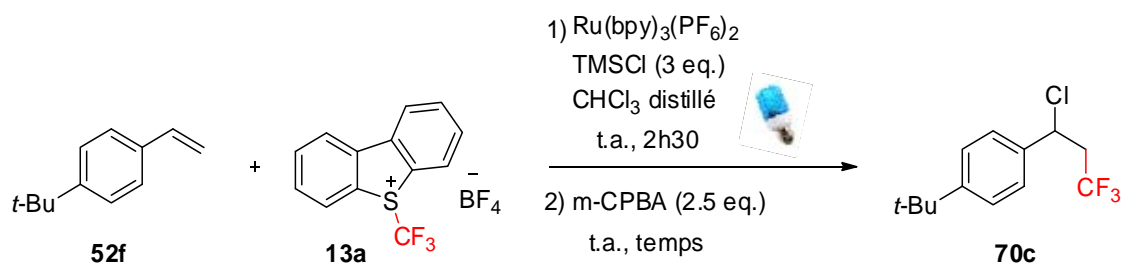
Pour vérifier que ce traitement ne provoquait pas la dégradation partielle du produit final, ce protocole expérimental a été testé sur le 2-vinylnaphtalène. Après 2h30 de réaction, le brut de réaction a été traité par x eq. de m-CPBA. L'influence du nombre d'équivalent introduit est explicitée dans le tableau ci-dessous. Même si l'utilisation de 1 eq. de m-CPBA permet de réduire la quantité de dibenzothiophène résiduel, il est nécessaire de travailler avec un excès d'oxydant (2,5 eq.) pour éliminer entièrement **72**. Malheureusement, cela s'accompagne d'une chute du rendement.



Entrée	m-CPBA	Rendement (%)	72 (%)
1	-	81	95
2	1 eq.	76	30
3	2,5 eq.	66	-
4	5 eq.	66	-

Tableau 19. Influence de la quantité de m-CPBA

Ces conditions opératoires ont ensuite été appliquées au 4-*t*-butylstyrène. Le tableau suivant résume l'influence du temps de réaction sur le rendement. Lorsque celui-ci est trop long, il y a dégradation partielle de l'adduit α -chloro β -trifluorométhylé **70c**. Une heure d'oxydation semble ainsi suffisant pour effectuer cette réaction (entrée 3).



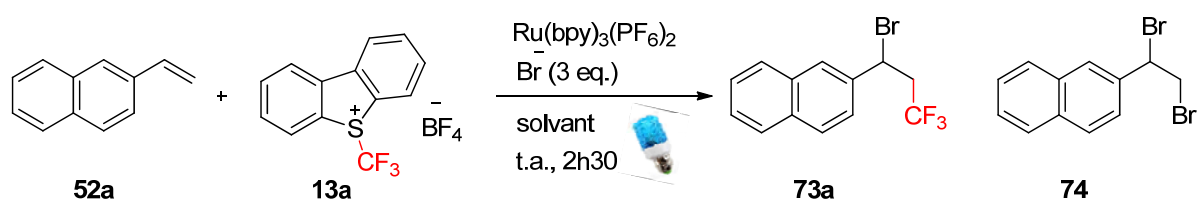
Entrée	Temps de réaction	Rendement (%)	72 (%)
1	16h	36	-
2	1h30	64	-
3	1h	64	-

Tableau 20. Influence de la durée d'exposition au m-CPBA

Ces conditions ont été utilisées pour les substrats marqués d'une étoile. Les rendements finaux figurant dans le schéma 105 sont donnés en produits purs et, par conséquent, sont minorés par rapport aux rendements réels.

IV.2. BROMO- ET IODOFLUOROMETHYLATION

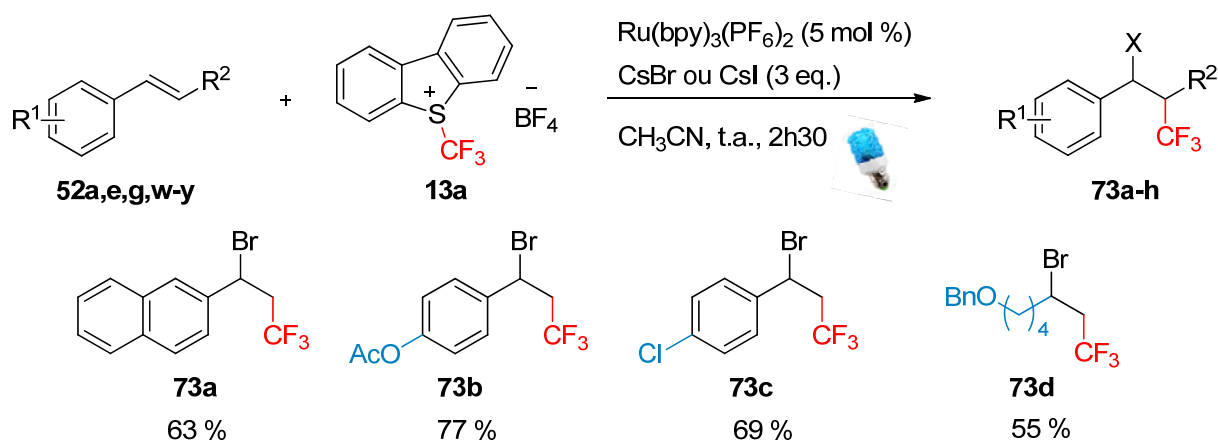
Après avoir étudié la chlorotrifluorométhylation de styrènes, l'introduction d'autres halogènes comme le brome et iode a été envisagée. Contrairement au chlorotriméthylsilane, l'utilisation de son analogue bromé s'est avérée décevante (Tableau 21). Le produit α -bromo β -trifluorométhylé est en effet obtenu avec seulement 5 % de rendement et en mélange inséparable avec le 2-(1,2-dibromoéthyl)naphthalène (entrée 1). Ce sous-produit **74** est probablement issu de la formation de dibrome dans le milieu réactionnel. L'emploi de dichlorométhane, à la place du chloroforme, augmente légèrement l'efficacité de la réaction, mais le sous-produit reste toujours présent à hauteur de 20 %. La source d'ion bromure a ensuite été remplacée par du bromure de césium donnant l'adduit désiré **73a**, toujours avec un rendement modéré de 17 %, mais en supprimant le produit secondaire (entrée 3). A notre grande satisfaction, le rendement a pu être augmenté jusqu'à 63 % lorsque l'acétonitrile est choisi comme solvant, probablement dû à une meilleure solubilisation du bromure de césium dans le milieu réactionnel (entrée 6). Aucune réaction de type Ritter n'est observée, le brome se révélant un meilleur nucléophile que l'acétonitrile.



Entrée	Source de brome	Solvant	Rendement (%)	74 (%)
1a	TMSBr	CHCl ₃	5	20
2a	TMSBr	CH ₂ Cl ₂	26	20
3	CsBr	CHCl ₃	17	-
4	CsBr	CH ₂ Cl ₂	-	-
5	CsBr	THF	8	-
6	CsBr	CH ₃ CN	63	-

Tableau 21. Optimisation de la réaction de bromotrifluorométhylation du 2-vinylnaphtalène

Avec ces conditions réactionnelles optimisées, différents styrènes ont été engagés dans la réaction de bromotrifluorométhylation photocatalysée (Schéma 106). L'utilisation de substituants R¹ = acétoxy ou chlore est tolérée par cette méthode. De plus, la réaction n'est pas limitée aux styrènes, puisque les composés α-bromo β-trifluorométhylés **73d-f** ont été obtenus à partir des alcènes aliphatiques correspondants avec des rendements allant jusqu'à 55 %. L'iodure de césium a été testé avec succès dans cette réaction multicomposant. Les substrats **52a** et **52e** ont permis d'obtenir les adduits iodotrifluorométhylés **73g-h**, les faibles rendements étant dus à leurs relatives instabilités lors de l'étape de purification.



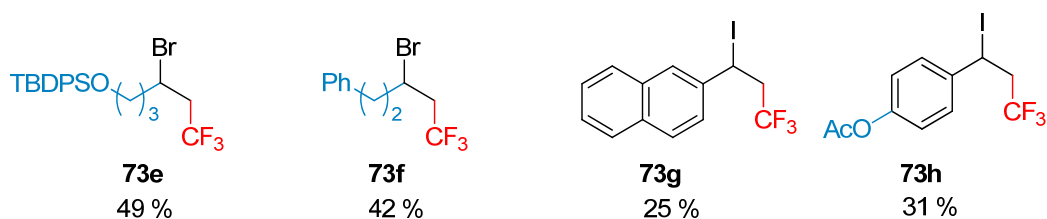


Schéma 106. Bromo- et iodotrifluorométhylation de styrènes et d'alcènes aliphatiques

V. CONCLUSION

Cette étude portant sur l'utilisation de styrènes et d'analogues comme partenaires de réactions de trifluorométhylation sous catalyse photorédox a démontré qu'il était possible dans des conditions douces de préparer une large gamme de composés fluorés fonctionnalisés en β par une fonction amine ou par son précurseur direct le groupement N_3 . Les réactifs employés sont pour la plupart disponibles commercialement, rendant cette méthode très accessible et facile à mettre en œuvre. Dans un deuxième temps, l'aryltrifluorométhylation des mêmes substrats a été réalisée régiosélectivement avec de bons rendements dans des conditions similaires, cette approche pouvant être appliquée également à des hétérocycles d'intérêt de type indole, benzofurane ou pyrrole. Enfin, ces processus trois composants ont été étendus avec succès à la chloro-, bromo-, et l'iodotrifluorométhylation de styrènes et alcènes variés.

Chapitre IV

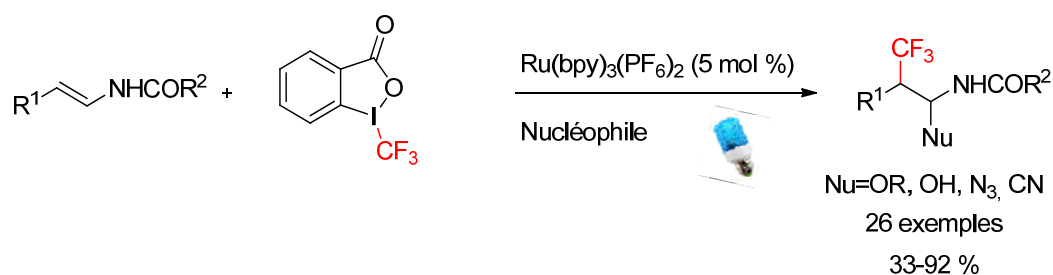
Nouvelles voies d'accès aux
1,3-dihydroisobenzofuranes et aux 1,3-isoindoline

Partie non disponible

Conclusion générale

Le groupement trifluorométhyle occupe une place particulièrement importante, que ce soit dans l'industrie pharmaceutique ou en agrochimie. Le travail présenté dans cette thèse apporte une contribution supplémentaire aux méthodes de la littérature permettant d'introduire un motif CF₃ sur un substrat donné. Dans ce contexte, la trifluorométhylation d'alcènes régiocontrôlée mettant en jeu des processus photocatalysés s'accompagne d'une seconde fonctionnalisation et constitue ainsi une stratégie efficace pour la construction d'architectures moléculaires fluorées diversifiées.

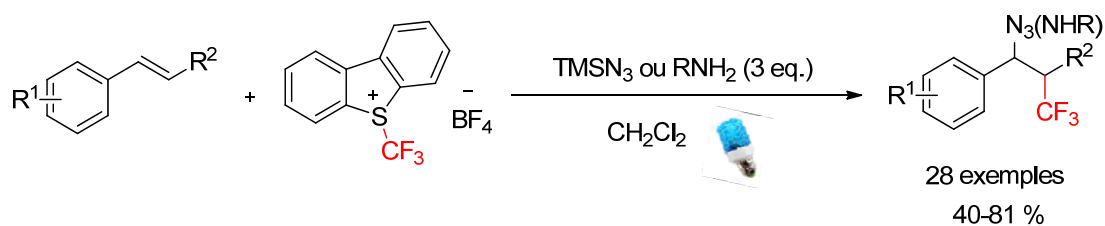
L' α - β -fonctionnalisation d'ènecarbamates par un procédé multicomposant photocatalysé a tout d'abord été mise au point.¹⁴⁶ A partir de complexes de ruthénium photoactivé par la lumière visible, du réactif de Togni et d'un nucléophile oxygéné (alcool ou eau), des amines β -trifluorométhylées *N*-protégées ont été préparées avec de bons rendements. Ces éthers d'hémiaminals, précurseurs d'iminiums en milieu acide, peuvent être engagés dans des réactions de post-fonctionnalisation à partir de divers nucléophiles (hydrure, cyanure, azoture ...). Cette méthode d'oxytrifluorométhylation a ensuite été étendue à d'autres nucléophiles afin de pouvoir créer immédiatement après l'étape de trifluorométhylation une nouvelle liaison carbone-carbone ou carbone-azote, ceci sans passer par un éther d'hémiaminal intermédiaire. Un mécanisme basé sur les résultats expérimentaux et sur les données de la littérature a été proposé afin de rationaliser les résultats obtenus.



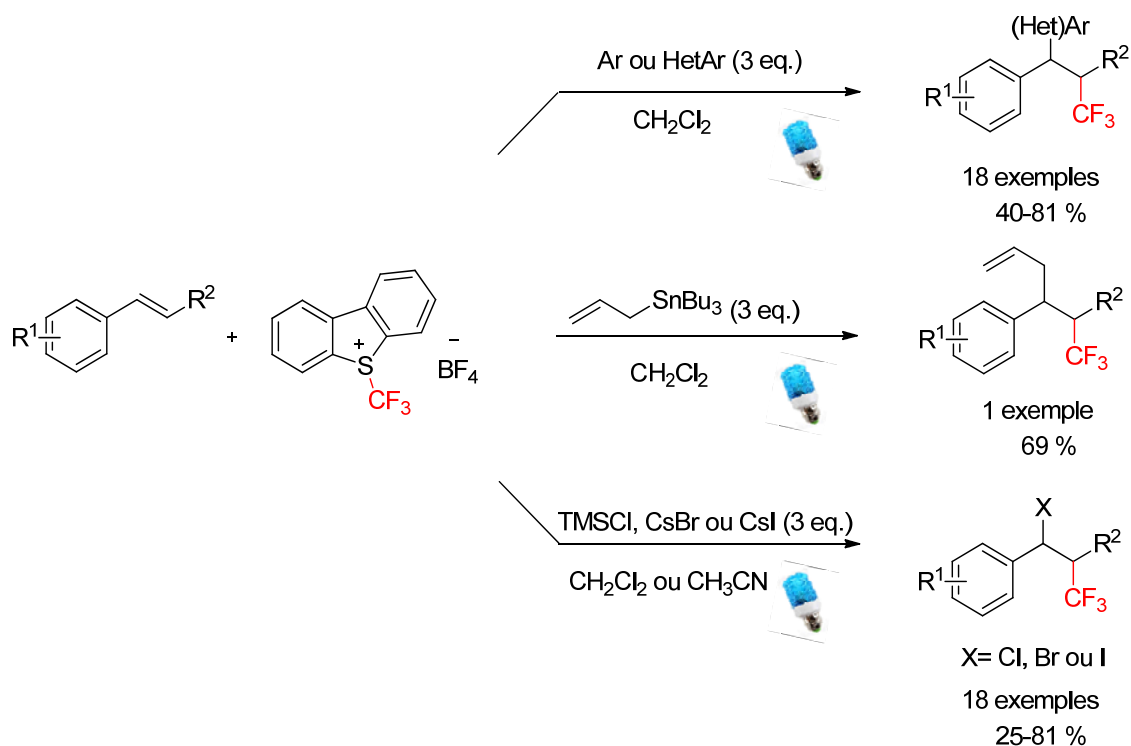
La seconde partie de ce manuscrit a porté sur l'étude de la réactivité de styrènes ou analogues, composés aisément accessibles. Dans un premier temps, l'azidotrifluorométhylation a été décrite.¹⁴⁷ Cette réaction met cette fois en jeu le réactif d'Umemoto comme source de CF₃. L'introduction directe d'un groupe amine comme nucléophile peut également être réalisée, évitant ainsi une étape de réduction du groupement N₃ pour accéder aux amines β -trifluorométhylées.

¹⁴⁶ Carboni, A.; Dagousset, G.; Magnier, E.; Masson, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1240.

¹⁴⁷ Dagousset, G.; Carboni, A.; Magnier, E.; Masson, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4340.



Dans une troisième partie, nous nous sommes intéressés aux réactions de carbotrifluorométhylation intermoléculaires. Divers arènes riches en électrons ont été engagés en tant que nucléophiles et ont permis de réaliser de façon régiosélective l'aryltrifluorométhylation de différents styrènes. Des hétérocycles d'intérêt de type indole, benzofurane ou pyrrole se sont également avérés compatibles avec ces conditions photoredox.¹⁴⁸ Parallèlement, l'introduction successive d'un groupement trifluorométhyle et d'un allyle a été mise au point à partir d'allyltributylétain. Enfin, l'halotrifluorométhylation de styrènes a été développée.¹⁴⁹ Suivant la nature du solvant et du réactif halogéné (TMSCl, CsBr ou CsI), les composés α -halo β -trifluorométhylés ont été obtenus avec des rendements allant jusqu'à 81%. La bromotrifluorométhylation d'alcènes aliphatiques a elle aussi été réalisée.



¹⁴⁸ Carboni, A.; Dagousset, G.; Magnier, E.; Masson, M. *Chem. Commun.* **2014**, 50, 14197.

¹⁴⁹ Carboni, A.; Dagousset, G.; Magnier, E.; Masson, M. *Synthesis* **2015**, 47, 2439.

Références bibliographiques

- ¹ Moissan, H. *Compt. Rend. Acad. Sc.* **1886**, *103*, 202.
- ² Heidelberger, C.; Chaudhuri, N. K.; Danneberg, P.; Mooren, D.; Griesbach, L.; Duschinsky, R.; Schnitzer, R. J.; Plevin, E.; Scheiner, J. *Nature* **1957**, *179*, 663.
- ³ a) Begue, J. P.; Bonnet-Delpon, D. *Chimie bioorganique et médicinale du fluor*, CNRS-Edition, France, **2005**. b) Yamazaki, T.; Taguchi, T.; Ojima, I. *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, Wiley-Blackwell: Chichester, U.K., **2009**. c) Zanda, M.; Volonterio, A.; Sani, M.; Dall'Angelo, S. *Fluorine in Pharmaceutical and Medicinal Chemistry. From Biophysical Aspects to Clinical Applications*, ICP: Oxford, **2012**. d) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320. e) Muller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science* **2007**, *321*, 1881.
- ⁴ Le Bars, D. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1488.
- ⁵ Jeschke, P. *Chembiochem.* **2004**, *5*, 570.
- ⁶ Ameduri, B.; Boutevin, B. *Well-Architected Fluoropolymers*; Elsevier: Oxford, UK, **2004**.
- ⁷ Hunter, L. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 38.
- ⁸ Jagodzinska, M.; Huguenot, M.; Candiani, G.; Zanda, M. *ChemMedChem* **2009**, *4*, 49.
- ⁹ Creary, X. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1625.
- ¹⁰ Dolbier, W.R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1557.
- ¹¹ Freed, B. K.; Biesecker, J.; Middleton, W. J. *J. Fluorine Chem.* **1990**, *48*, 63.
- ¹² Biffinger, J. C.; Kim, H. W.; DiMagno, S. G. *ChemBioChem.* **2004**, *5*, 622.
- ¹³ Champagne, P. A.; Desroches, J.; Paquin, J. -Fr. *Synthesis* **2015**, *47*, 306.
- ¹⁴ Takemura, H.; Kotoku, M.; Yasutake, M.; Shinmyozu, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2019.
- ¹⁵ a) Schneider, H. J. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 1381. b) Linclau, B.; Peron, F.; Bogdan, E.; Wells, N.; Wang, Z.; Compain, G.; Fontenelle, C. Q.; Galland, N.; Le Questel, J. -Y. ; Graton, J. *Chem. Eur. J.* **2015**, DOI: 10.1002/chem.201503253.
- ¹⁶ Hudlicky, M. *Chemistry of Organic Fluorine Compounds II*, American Chemical Society, Washington, D. C. **1995**.
- ¹⁷ Pour des revues parues ces deux dernières années, voir: a) Alonso, C.; Martinez de Marigorta, E.; Rubiales, G.; Palacios, F. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1847. b) Liu, X.; Xu, C.; Wang, M.; Liu, Q. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 683. c) Yang, X.; Wu, T.; Phipps, R. J.; Toste, D. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 826. d) Charpentier, J.; Früh, N.; Togni, A. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 650. e) Merino, E.; Nevado, C. *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 6598. f) Egami, H.; Sodeoka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 8294. g) Akita, M. Koike, T. C. R. *Chimie* **2015**, *18*, 742. h) Koike, T.; Akita, M. *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 30. i) Pfund, E.; Lequeux, T.; Gueyrard, D. *Synthesis* **2015**, *47*, 1534. j) Zhu, W.; Wang, J.; Wang, S.; Gu, Z.; Acena, J. L.; Izawa, K.; Liu, H.; Soloshonok, V. A. *J. Fluorine. Chem.* **2014**, *167*, 37. k) Zhang, C. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 6580. l) Zhang, C. *Arkivoc* **2014**, 453. m) Besset, T.; Poisson, T.; Pannecoucke, X. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16830. n) Bizet, V.; Besset, T.; Ma, J. -A.; Cahard, D. *Curr. Top. Med. Chem.* **2014**, *14*, 901. o) Gakh, A. A.; Shermolovich, Y. *Curr. Top. Med. Chem.* **2014**, *14*, 952. p) Koike, T.; Akita, M. *Top. Cat.* **2014**, *57*, 967.
- ¹⁸ Burton, D. J.; Yang, Z. Y. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 189.
- ¹⁹ a) Roy, S.; Gregg, B. T.; Gribble, G. W.; Le, V. -D.; Roy, S. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2161. b) Tomashenko, O. A.; Grushin, V. V. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4475.
- ²⁰ a) Prakash, G. K. S.; Mandal, M. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *112*, 123. b) Prakash, G. K. S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757. c) Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7613. d) Ruppert, I.; Schlich, K.; Volbach, W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2195.

- ²¹ Rubiales, G.; Alonso, C.; Martínez de Marigorta, E.; Palacios, F. *Arkivoc*, **2014**, 362.
- ²² Kolomeitsev, A.; Movchun, V.; Rusanov, E.; Bissky, G.; Lork, E.; Rösenthaller, G. V.; Kirsch, P. *Chem. Commun.* **1999**, 1017.
- ²³ Prakash, G. K. S.; Mandal, M.; Olah, G. A. *Synlett*. **2001**, 77.
- ²⁴ Singh, R. P.; Cao, G.; Kirchmeier, R. L.; Shreeve, J. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2873.
- ²⁵ Hoffmann-Roder, A.; Sieler, P.; Diederich, F. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2267.
- ²⁶ Kawai, H.; Tachi, K.; Tokunaga, E.; Shiro, M.; Shibata, N.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7803.
- ²⁷ Mizuta, S.; Shibata, N.; Akita, S.; Fujimoto, H.; Nakamura, S.; Toru, T. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3707.
- ²⁸ a) Kawai, H.; Tachi, K.; Tokunaga, E.; Shiro, M.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2010**, *22*, 5104. b) Kawai, H.; Kusada, A.; Shiro, M.; Nakamura, S.; Shibata, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6324.
- ²⁹ Large, S.; Roques, N.; Langlois, B. R. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 8848.
- ³⁰ Langlois, B. R.; Billard, T. *Synthesis* **2003**, 185.
- ³¹ Kitazume, T.; Ishikawa, N. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5186.
- ³² Pooput, C.; Dolbier, W. R.; Medebielle, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3564.
- ³³ Jablonski, L.; Billard, T.; Langlois, B. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1055.
- ³⁴ Chang, Y.; Cai, C. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 3161.
- ³⁵ Joubert, J.; Roussel, S.; Christophe, C.; Billard, T.; Langlois, B. R.; Vidal T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3133.
- ³⁶ a) Prakash, G. K. S.; Hu, J.; Olah, G. A. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3253. b) Roussel, S.; Billard, T.; Langlois, B. R.; Saint-Jalmes, L. *Synlett* **2004**, 211.
- ³⁷ Levin, V. V.; Dilman, A. D.; Belyakov, P. A.; Struchkova, M. I.; Tartakovsky, V. A. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 281.
- ³⁸ Pour des revues sur la trifluorométhylation électrophile, voir: a) Shibata, N.; Matsnev, A.; Cahard, D. *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 65. b) Macé, Y.; Magnier, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2479.
- ³⁹ Yagupolskii, L. M.; Kondratenko, N. V.; Timofeeva, G. N. *J. Org. Chem. USSR* **1984**, *20*, 103.
- ⁴⁰ a) Umemoto, T.; Ishihara, S. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 3579. b) Umemoto, T.; Ishihara, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2156. c) Umemoto, T. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1757. d) Umemoto, T.; Ishihara, S. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *98*, 75.
- ⁴¹ Matsnev, A.; Noritake, S.; Nomura, Y.; Tokunaga, E.; Nakamura, S.; Shibata, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 572.
- ⁴² Yang, J. -J.; Kirchmeier, R. L.; Shreeve, J. M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2656.
- ⁴³ a) Magnier, E.; Blazejewski, J. -C.; Tordeux, M.; Wakselman, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1279. b) Macé, Y.; Raymondeau, B.; Pradet, C.; Blazejewski, J. -C.; Magnier, E. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 1390.
- ⁴⁴ Adachi, K.; Ishihara, S. *Jap. Pat.* 20030388769, **2003**.
- ⁴⁵ Noritake, S.; Shibata, N.; Nakamura, S.; Toru, T.; Shiro, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 3465.
- ⁴⁶ Urban, C.; Macé, Y.; Cadoret, F.; Blazejewski, J. -C.; Magnier, E. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2805.
- ⁴⁷ Umemoto, T. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1757.
- ⁴⁸ Kieltsch, I.; Eisenberger, P.; Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 754.
- ⁴⁹ Eisenberger, P.; Kieltsch, I.; Armanino, N.; Togni, A. *Chem. Commun.* **2008**, 1575.
- ⁵⁰ Koller, R.; Stanek, K.; Stolz, D.; Aardoom, R.; Niedermann, K.; Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4332.

- ⁵¹ Allen, A. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4986.
- ⁵² Matoušek, V.; Togni, A.; Bizet, V.; Cahard, D. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5762.
- ⁵³ Deng, Q. -H.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10769.
- ⁵⁴ Haszeldine, R. N. *J. Chem. Soc.* **1949**, 2856.
- ⁵⁵ a) Yajima, T.; Saito, C.; Nagano, H. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 10203. b) Mikami, K.; Tomita, Y.; Ichikawa, Y.; Amikura, K.; Itoh, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4671.
- ⁵⁶ Huang, W. -Y. *J. Fluorine Chem.* **1992**, *58*, 1.
- ⁵⁷ Ohtsuka, Y.; Uraguchi, D.; Yamamoto, K.; Tokuhisa, K.; Yamakawa, T. *Tetrahedron* **2012**, *68*, 2636.
- ⁵⁸ Ma, J. -A.; Cahard, D. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 975.
- ⁵⁹ a) Muller, N. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 1370. b) Muller, N. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 263. c) Uneyama, K.; Nanbu, H. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4598.
- ⁶⁰ Zhang, C. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 2895.
- ⁶¹ Barton, D. H. R.; Lacher, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2325.
- ⁶² Bertrand, F.; Pevere, V.; Quiclet Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1069.
- ⁶³ Kamigata, N.; Fukushima, T.; Terakawa, Y.; Yoshida, M.; Sawada, H. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1991**, 627.
- ⁶⁴ Itoh, Y.; Mikami, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4883.
- ⁶⁵ Itoh, Y.; Mikami, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 649.
- ⁶⁶ Wang, X.-P.; Lin, J.-H.; Zhang, C.-P.; Xiao, J.-C.; Zheng, X. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, *9*, 2635.
- ⁶⁷ Mizuta, S.; Engle, K. M.; Verhoog, S.; Galicia-Lopez, O.; O'Duill, M.; Médebielle, M.; Wheelhouse, K.; Rassias, G.; Thompson, A. L.; Gouverneur, V. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1250.
- ⁶⁸ Ji, Y. -L.; Kong, J. -J.; Lin, J. -H.; Xiao, J. -C.; Gu, Y. -C. *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 2903.
- ⁶⁹ Presset, M.; Oehlrich, D.; Rombouts, F.; Molander, G. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 12837.
- ⁷⁰ a) Narayanam, J. M. R.; Stephenson, C. R. J. *J. Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 102. b) Prier, C. K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Chem. Soc. Rev.* **2013**, *113*, 5322. c) Xi, Y.; Yi, H.; Lei, A. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2387. d) Reckenthäler, M.; Griesbeck, A. G. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 2727. e) Koike, T.; Akita, M. *Inorg. Chem. Front.* **2014**, *1*, 562. f) Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1617.
- ⁷¹ Burstall, F. H. *J. Chem. Soc.* **1936**, 173.
- ⁷² Cano-Yelo, H.; Deronzier, A. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans. 2* **1984**, 1093.
- ⁷³ Nicewicz, D.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2008**, *322*, 77.
- ⁷⁴ a) Liang, T.; Neumann, C.; Ritter, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214. b) Studer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8950.
- ⁷⁵ Pour la trifluorométhylation d'arènes et d'hétéroarènes, voir: a) Nagib, D. A.; Macmillan, D. W. C. *Nature* **2011**, *480*, 224. b) Ye, Y.; Sanford, M. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9034. c) Iqbal, N.; Choi, S.; Ko, E.; Cho, E. J.; *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 2005. d) Straathof, N. J. W.; Gemoets, H. P. L.; Wang, X.; Schouten, J. C.; Hessel, V.; Noël, T. *ChemSusChem* **2014**, *7*, 1612. e) Xie, J.; Yuan, X.; Abdukader, A.; Zhu, C.; Ma, J. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1768. f) Zhu, C.; Xie, J.; Xu, P. *Chin. Patent CN 2013/10528325*, **2014**. g) Pitre, S. P.; McTiernan, C. D.; Ismaili, H.; Scaiano, J. C. *ACS Catal.* **2014**, *4*, 2530. h) Wang, L.; Wei, X. -J.; Jia, W. -L.; Zhong, J. -J.; Wu, L. -Z.; Liu, Q. *Org. Lett.*, **2014**, *16*, 5842. i) Beatty, J. W.; Douglas, J. J.; Cole, K. P.; Stephenson, C. R. J. *Nature Communications* **2015**, *6*, DOI: 10.1038/ncomms8919. j) Choi, W. J.; Choi, S.; Ohkubo, K.; Fukuzumi, S.; Cho, E. J.; You, Y. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1454.

- ⁷⁶ Pour la trifluorométhylation d'alcyne, voir: a) Tomita, R.; Koike, T.; Akita M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, DOI: 10.1002/anie.201505550. b) Iqbal, N.; Jung, J.; Park, S.; Cho, E. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 539. c) Park, S.; Joo, J M.; Cho, E. J. *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4093.
- ⁷⁷ Iqbal, N.; Choi, S.; Kim, E.; Cho, E. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 11383.
- ⁷⁸ Tomita, R.; Yasu, Y.; Koike, T.; Akita, M. *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1099.
- ⁷⁹ Lin, Q. -Y.; Xu, X. -H.; Qing, F. -L. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 10434.
- ⁸⁰ Xu, P.; Abdukader, A.; Hu, K.; Cheng, Y.; Zhu, C. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 2308.
- ⁸¹ Yasu, Y.; Koike, T.; Akita, M. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2037.
- ⁸² Nagib, D. A.; Scott, M. E.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10875.
- ⁸³ Pham, P. V.; Nagib, D. A.; MacMillan, D. W. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6119.
- ⁸⁴ Cantillo, D.; de Frutos, O.; Rincón, J. A.; Mateos, C.; Kappe, C. O. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 896.
- ⁸⁵ Jiang, H.; Cheng, Y.; Zhang, Y.; Yu, S. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 5485.
- ⁸⁶ Jiang, H.; Huang, C.; Guo, J.; Zeng, C.; Zhang, Y.; Yu, S. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 15158.
- ⁸⁷ Asano, M.; Tomita, R.; Koike, T.; Akita, M. *J. Fluorine Chem.*, **2015**, DOI:10.1016/j.jfluchem.2015.07.020.
- ⁸⁸ Mizuta, S.; Verhoog, S.; Engle, K. M.; Khotavivattana, T.; O'Duill, M.; Wheelhouse, K.; Rassias, G.; Médebielle, M.; Gouverneur, V. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2505.
- ⁸⁹ Wilger, D. J.; Gesmundo, N. J.; Nicewicz, D. A. *Chem. Sci.*, **2013**, *4*, 3160.
- ⁹⁰ Yasu, Y.; Koike, T.; Akita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 9567.
- ⁹¹ Tomita, R.; Yasu, Y.; Koike, T.; Akita, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7144. Voir aussi: Li, L.; Chen, Q-Y.; Yong Guo, J. *Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 79.
- ⁹² a) Nguyen, J. D.; Tucker, J. W.; Konieczynska, M. D.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 4160. b) Wallentin, C. -J.; Nguyen, J. D.; Finkbeiner, P.; Stephenson, C. R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8875.
- ⁹³ Kim, E.; Choi, S.; Kim, H.; Cho, E. J. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 6209.
- ⁹⁴ Yasu, Y.; Arai, Y.; Tomita, R.; Koike, T.; Akita, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 780.
- ⁹⁵ Noto, N.; Miyazawa, K.; Koike, T.; Akita, M. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3710.
- ⁹⁶ Wu, X.; Meng, C.; Yuan, X.; Jia, X.; Qian, X.; Ye, J. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 3537.
- ⁹⁷ Wei, Q.; Chen, J. -R.; Hu, X. -Q.; Yang, X. -C.; Lu, B.; Xiao, W. -J. *Org. Lett.* **2015** DOI: 10.1021/acs.orglett.5b02118.
- ⁹⁸ Yasu, Y.; Koike, T.; Akita, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2136.
- ⁹⁹ Oh, S. H.; Malpani, Y. R.; Ha, N.; Jung, Y. -S.; Han, S. B. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1310.
- ¹⁰⁰ Tang, X. -J.; Dolbier, W. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 4246.
- ¹⁰¹ Bagal, D. B.; Kachkovskiy, G.; Knorn, M.; Rawner, T.; Bhanage, B. M.; Reiser O. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6999.
- ¹⁰² Xu, P.; Xie, J.; Xue, Q.; Pan, C.; Cheng, Y.; Zhu, C. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 14039.
- ¹⁰³ Zheng, L.; Yang, C.; Xu, Z. Z.; Gao, F.; Xia, W. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5730.
- ¹⁰⁴ Tang, X. -J.; Thomason, C. S.; Dolbier, Jr. W. R. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4594.
- ¹⁰⁵ Sahoo, B.; Li, J. -L.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11577.
- ¹⁰⁶ Woo, S. B.; Kim, D. Y. *J. Fluorine Chem.* **2015**, *178*, 214.
- ¹⁰⁷ Gao, F.; Yang, C.; Gao, G- L.; Zheng, L.; Xia, W. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3478.
- ¹⁰⁸ Feng, C.; Loh, T. -P. *Chem. Sci.* **2012**, *3*, 3458.

- ¹⁰⁹ a) Jackel, C.; Salwiczek, M.; Kocsch, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4198. b) Chiu, H. -P.; Suzuki, Y.; Gullickson, D.; Ahmad, R.; Kokona, B.; Fairman, R.; Cheng, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 15556. c) Chiu, H. -P.; Kokona, B.; Fairman, R.; Cheng, R. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13192. d) Buer, B. C.; Chugh, J.; Al-Hashimi, H. M.; Marsh, E. N. G. *Biochemistry* **2010**, *49*, 5760. e) Hopkins, C. R. *ACS Chem. Neurosci.* **2012**, *3*, 3. f) Rano, T. A.; Kuo, G.-H. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2812. g) Mita, T.; Kudo, Y.; Mizukoshi, T.; Hotta, H.; Maeda, K.; Takii, S. WO2004018410, **2004**. h) Mita, T.; Kudo, Y.; Mizukoshi, T.; Hotta, H.; Maeda, K.; Takii, S. JP2005272452, **2005**.
- ¹¹⁰ a) Sani, M.; Bruché, L.; Chiva, G.; Fustero, S.; Piera, J.; Volonterio, A.; Zanda, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2060. b) Fustero, S.; Chiva, G.; Piera, J.; Sanz-Cervera, J. F.; Volonterio, A.; Zanda, M.; Ramirez de Arellano, C. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3122. c) Benhaim, C.; Bouchard, L.; Pelletier, G.; Sellstedt, J.; Kristofova, L.; Daigneault, S. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2008. d) Yarmolchuk, V. S.; Shishkin, O. V.; Starova, V. S.; Zaporozhets, O. A.; Kravchuk, O.; Zozulya, S.; Komarov, I. V.; Mykhailiuk, P. K. *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *15*, 3086. e) Kawai, H.; Okusu, S.; Tokunaga, E.; Sato, H.; Shiro, M.; Shibata, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4959. f) Kawai, H.; Yuan, Z.; Kitayama, T.; Tokunaga, E.; Shibata, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5575.
- ¹¹¹ a) Tur, F.; Saá, J. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5079. b) Alimardanov, A.; Nikitenko, A.; Connolly, T. J.; Feigelson, G.; Chan, A. W.; Ding, Z.; Ghosh, M.; Shi, X.; Ren, J.; Hansen, E.; Farr, R.; MacEwan, M.; Tadayon, S.; Springer, D. M.; Kreft, A. F.; Ho, D. M.; Potoski, J. R. *Org. Process Res. Dev.* **2009**, *13*, 1161.
- ¹¹² Quelques revues: a) Courant, T.; Dagousset, G.; Masson, G. *Synthesis* **2015**, *13*, 1799. b) Bernadat, G.; Masson, G. *Synlett* **2014**, *25*, 2842. c) Gigant, N.; Chausset-Boissarie, L.; Gillaizeau, I. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7548. d) Liu, X.; Zheng, K.; Feng, X. *Synthesis* **2014**, *46*, 2241. e) Dake, G. R. *Synlett* **2012**, *6*, 814. f) Matsubara, R.; Kobayashi, S. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 292. g) Carbery, D. R. *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 3455.
- ¹¹³ Liu, H.; Dagousset, G.; Masson, G.; Retailleau, P.; Zhu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 4598.
- ¹¹⁴ Lebee, C.; Kataja, A.; Blanchard, F.; Masson, G. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8399.
- ¹¹⁵ Dumoulin, A.; Lalli, C.; Retailleau, P.; Masson, G. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 5383.
- ¹¹⁶ Courant, T.; Masson, G. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 423.
- ¹¹⁷ Wieber, G. M.; Hegedus, L. S.; Akermark, B.; Michalson, E. T. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 4649.
- ¹¹⁸ Shioiri, T.; Ninomiya, K.; Yamada, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 6203.
- ¹¹⁹ Mecozzi, T.; Petrini, M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8970.
- ¹²⁰ Mecozzi, T.; Petrini, M. *Synlett.* **2000**, 73.
- ¹²¹ Yu, J.; Truc, V.; Riebel, P.; Hierl, E.; Mudryk, B. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4011.
- ¹²² Ferrle, L.; Bouzbouz, S.; Cossy, J. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5446.
- ¹²³ Baghurst, D. R.; Mingos, D. M. P. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1992**, 1151.
- ¹²⁴ Slinker, J. D.; Gorodetsky, A. A.; Lowry, M. S.; Wang, J.; Parker, S.; Rohl, R.; Bernhard, S.; Malliaras, G. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2763.
- ¹²⁵ Appel, R. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1975**, *14*, 801.
- ¹²⁶ a) Stanek, K.; Koller, R.; Togni, A. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7678. b) Li, Y.; Studer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8221.
- ¹²⁷ a) Yazici, A.; Pyne, S. G. *Synthesis* **2009**, 339. b) Yazici, A.; Pyne, S. G. *Synthesis* **2009**, 513.
- ¹²⁸ Sani, M.; Bruché, L.; Chiva, G.; Fustero, S.; Piera, J.; Volonterio, A.; Zanda, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2060.
- ¹²⁹ Bräse, S.; Gil, C.; Knepper, K.; Zimmermann, V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5188.
- ¹³⁰ T. Courant, Thèse de l'Université Paris Sud, Orsay, 2013.

- ¹³¹ a) Zhu, J.; Bienaymé, H. *Multicomponent Reaction*, Wiley-VCH: Weinheim, **2005**. b) Ruijter, E.; Scheffelaar, R.; Orru, R. V. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6234.
- ¹³² Wang, F.; Qi, X.; Liang, Z.; Chen, P.; Liu, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1881.
- ¹³³ La stéréochimie est établie par comparaison avec la littérature: Wang, F.; Qi, X.; Liang, Z.; Chen, P.; Liu, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1881.
- ¹³⁴ a) Rueping, M.; Zhu, S.; Koenigs, R. M. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 12709. b) Zhao, G.; Yang, C.; Guo, L.; Sun, H.; Chen, C.; Xia, W. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 2337. c) Rueping, M.; Zhu, S.; Koenigs, R. M. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 8679. d) Freeman, D. B.; Furst, L.; Condie, A. G.; Stephenson, C. R. J. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 94. e) Rueping, M.; Koenigs, R. M.; Poscharny, K.; Fabry, D. C.; Leonori, D.; Vila, C. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 5170.
- ¹³⁵ Par exemple, voir: a) Liu, X.; Xiong, F.; Huang, X.; Xu, L.; Liand, P.; Wu, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 6962. b) Chen, Z. -M.; Bai, W.; Wang, S. -H.; Yang, B. -M.; Tu, Y. -Q.; Zhang, F. -M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9781. c) Kong, W.; Casimiro, M.; Merino, E.; Nevado, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14480. d) Han, G.; Liu, Y.; Wang, Q. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3188. e) He, Y. -T.; Li, L. -H.; Zhou, Z. -Z.; Hua, H. -L.; Qiu, Y. -F.; Liu, X. -Y.; Liang, Y. -M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3896. f) Dong, X.; Sang, R.; Wang, Q.; Tang, X. -Y.; Shi, M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 16910. g) Yang, F.; Klumphu, P.; Liang, Y. -M. Lipshutz, B. H. *Chem. Comm.* **2014**, *50*, 936.
- ¹³⁶ Wang, F.; Wang, D.; Mu, X.; Chen, P.; Liu, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 10205.
- ¹³⁷ Pour une revue sur la trifluorométhylation d'arènes, voir: Liu, H.; Gu, Z.; Jiang, X. *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 617.
- ¹³⁸ a) Sharma, V.; Kumar, P.; Pathak D. J. *Het. Chem.* **2010**, *47*, 491. b) Lancianesi, S.; Palmieri, A.; Petrini, M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7108. c) Kaushik, N. K.; Kaushik, N.; Attri, P.; Kumar, N.; Kim, C. H.; Verma, A. K.; Choi, E. H. *Molecules* **2013**, *18*, 6620. d) Ishikura, M.; Yamada, K.; Abe, T. *Nat. Prod. Rep.* **2010**, *27*, 1630. e) Gribble, G. W. *Heterocyclic Scaffolds II: Reactions and Applications of Indoles*, Springer-Verlag, Berlin, **2010**.
- ¹³⁹ Furst, L.; Matsuura, B. S.; Narayanam, J. M. R.; Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3104.
- ¹⁴⁰ Osornio, Y. M.; Cruz Almanza, R.; Jimenez Montano, V.; Miranda, L. D. *Chem. Commun.* **2003**, 2316.
- ¹⁴¹ Duan, J. -X.; Chen, Q. Y. *J. Chem. Soc. Perkin. Trans.* **1994**, 725.
- ¹⁴² Les autres méthodes d'halotrifluorométhylation mettent en jeu un transfert radicalaire et ont fait l'objet de revues, par exemple: a) Ignatowska, J.; Dmowski, W. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 997. b) Zhang, C. -P.; Chen, Q. -Y.; Guo, Y.; Xiao, J. -C.; Gu, Y. -C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4536.
- ¹⁴³ Hang, Z.; Li, Z.; Liu, Z. -Q. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3648.
- ¹⁴⁴ Cette stéréochimie a été établie par comparaison avec celle du composé azido **53i**.
- ¹⁴⁵ Nelsen, S. F.; Luo, Y.; Weaver, M. N.; Lockard, J. V.; Zink, J. I. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4286.
- ¹⁴⁶ Wang, F.; Qi, X.; Liang, Z.; Chen, P.; Liu, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 1881.
- ¹⁴⁷ Khasawneh, M.A.; Xiong, Y.; Peralta-Cruz, J.; Karchesy, J.J. *Molecules* **2011**, *16*, 4775.

Titre: Développement de nouvelles réactions de trifluorométhylation photocatalysées: Difonctionnalisation vicinale d'alcènes

Mots clés: trifluorométhylation, catalyse photoredox, difonctionnalisation, styrène, ènecarbamates, 1;3-dihydroisobenzofurane

Résumé: La chimie du fluor a connu un essor considérable ces dernières années en raison des caractéristiques remarquables de cet halogène et de l'influence qu'il exerce sur les propriétés physicochimiques des molécules organiques l'incorporant. De nombreuses molécules fluorées sont désormais utilisées comme médicaments ou en agrochimie.

Au laboratoire, nous nous sommes intéressés au développement de nouvelles stratégies directes et efficaces pour incorporer un groupement trifluorométhyle sur une double liaison carbone-carbone. Pour cela, des procédés faisant intervenir la catalyse photoinduite ont été employés. Tout d'abord, la synthèse d'amines β -trifluorométhylées a été mise au point en

utilisant des enecarbamates comme substrats de départ. Une deuxième approche a consisté à utiliser des styrènes, commerciaux ou facile d'accès, et d'introduire l'atome d'azote par addition concomitante du nucléophile et du groupement CF_3 . Cette stratégie a été ensuite étendue à d'autres nucléophiles carbonés ou halogénés de façon obtenir une grande diversité structurale.

Enfin, la réactivité inattendue des 2-vinylbenzaldéhydes nous a permis d'appliquer nos méthodologies photocatalysées à la synthèse de phthalanes, composés présents dans un grand nombre de produits naturels ou biologiquement actifs.

Title: Development of photocatalytic trifluoromethylated reactions: Vicinal Difunctionalization of Alkenes

Keywords: trifluoromethylation, photoredox catalysis, difunctionalization, styrene, enecarbamates, 1;3-dihydroisobenzofuran

Abstract: Over the past decade, organic fluorine chemistry has attracted wide interest due to the unique nature of this halogen which modifies the physicochemical properties of molecules. Numerous fluorinated compounds are nowadays used in medicine and crop science. These features have stimulated the development of new strategies for the efficient introduction of fluorine, especially the trifluoromethyl group into organic molecules. Among the contemporary methods, visible-light photoredox trifluoromethylation of alkenes is an efficient and attractive strategy. This first aim was to develop a methodology giving rise to original β -trifluoromethylamines. We could efficiently perform a photocatalyzed α - β -difunctionalization of enecarbamates through a three-component reaction between

enecarbamate, Togni reagent and a nucleophile: alcohol, cyanide or azide. Another approach uses styrenes, which are commercially available compounds or easily accessible. The nitrogen atom was introduced by concomitant addition of a CF_3 group and an azido or amino function. The second project of my PhD was to extend this methodology to aromatic or heteroaromatic nucleophiles leading to the formation of 1,1 diarylalkane derivatives, which are present in many biologically active products. Changing the nucleophilic partner to halogen (chlorine, bromine or iodine) is also very effective. Finally, the photoredox-mediated process has been applied to the synthesis of 1,3-dihydroisobenzofurans, commonly named phthalans and their nitrogen analogs: 1,3-isoindolines.

