

# Vers l'introduction douce de groupes fluorés émergents oxygénés et soufrés

Sébastien Bouvet

## ► To cite this version:

Sébastien Bouvet. Vers l'introduction douce de groupes fluorés émergents oxygénés et soufrés. Autre. Université Paris-Saclay, 2015. Français. NNT: 2015SACLV007. tel-02466871

## HAL Id: tel-02466871 https://theses.hal.science/tel-02466871

Submitted on 4 Feb 2020

**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.





UNIVERSITE PARIS-SACLAY

NNT: 2015SACLV007

# THESE DE DOCTORAT DE L'UNIVERSITE PARIS-SACLAY, préparée à l'Université Versailles Saint-Quentin en Yvelines

ÉCOLE DOCTORALE N°571 Sciences chimiques : molécules, matériaux, instrumentation et biosystèmes

Spécialité de doctorat : Chimie

Par

# Sébastien BOUVET

Vers l'introduction douce de groupes fluorés émergents oxygénés et soufrés

Thèse présentée et soutenue à Versailles, le 18 novembre 2015 :

**Composition du Jury :** 

Mme C. GRECK, Professeur, UVSQ, Présidente du Jury
Mme A. JUTAND, Directeur de Recherche, ENS, Rapporteur
M. F. LEROUX, Directeur de Recherche, Université de Strasbourg, Rapporteur
Mme A.-C. GAUMONT, Professeur, Université de Caen, Examinatrice
M. B. PEGOT, Maître de Conférences, UVSQ, Examinateur
M. E. MAGNIER, Directeur de Recherche, UVSQ, Directeur de thèse
Mme A.-M. GONÇALVES, Maître de Conférences, UVSQ, Invitée





**Titre :** Vers l'introduction douce de groupes fluorés émergents oxygénés et soufrés

Mots clés : Fluor, liquide ionique, fluorodésulfuration, réactif fluoroalkyl aminé, électrosynthèse

Résumé : Les travaux s'articulent autour ( Dans un premier temps, nous nous somm développement de nouveaux agents de fluoration attachés à synthétiser des nouveaux précurseurs ( sur l'étude de leurs réactivités au cours (carbène possédant un groupement OCF<sub>3</sub>. No avons ensuite évalué leur réactivité au cours ( différentes réactions. Dans une première partie, nous décrivons différents processus. Dans un second temps, no synthèse de nouvelles sources réactives de fluoru nous sommes axés sur la réactivité d'un compo à partir de liquides ioniques de type imidazoliu FAR (Fluoroalkyl Amino Reagent) dans d possédant un fluor en partie anionique. Les des réactions d'acylation aromatique. liquides ioniques [bmim][F] et [bdmim][F] obten Enfin, le dernier chapitre rapporte l'étude ( ont ensuite été testés dans différents processus ( comportement électrochimique en réduction du gi fluorodésulfuratic SF<sub>6</sub>, le but étant d'obtenir une nouvelle sour monofluoration et de radicalaire de SF<sub>5</sub>. Après une première part oxvdative. Une deuxième partie concerne le développement ( analytique, l'hexafluorure de soufre a été engas réactifs de trifluorométhoxylation. dans des processus d'électrosynthèse pour tenter ( piéger les intermédiaires réactionnels issus de réduction.

Title : Emerging fluorinated groups containing oxygen and sulfur atoms

Keywords : Fluorine, ionic liquid, fluorodesulfurization, fluoroalkyl amino reagent, electrosynthesis

Abstract : The manuscript deals the developme We began by synthetizing new carbene precurso of new fluorinating reagents and their reactivity with an  $OCF_3$  group. We then evaluated the reactivities in different processes. A second pa various reactions. In the first part, we were interested in developin was centered on a FAR compound and i new fluoride sources from ionic liquids wi reactivity in aromatic acylation reactions. imidazolium as the cationic part, and associated Finally, the last chapter describes the behavior fluoride as anion. Two ionic liquid SF<sub>6</sub> in electrochemistry reduction with differe the [bmim][F] and [bdmim][F], were obtained. The conditions, the aim being to have a new source were then tested in monofluoration at SF<sub>5</sub> radical. After a first part concerning analytic fluorodesulfurization reactions. studies of the sulfur hexafluoride, The second chapter concerns the development aforementioned was compound engaged a new trifluoromethoxylation reagents. electrosynthetic process to trap intermedia species coming from its reduction.

# Sommaire

LIST	LISTE DES SIGLES, ABREVIATIONS ET SYMBOLES				
INT	RODUCTION GENERALE	9			
СНА	PITRE 1 : LES LIQUIDES IONIQUES COMME SOURCES DE FLUOR NUCLEOPHILE	13			
Pren	MIERE PARTIE : SUBSTITUTION NUCLEOPHILE	17			
I.	RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LES LIQUIDES IONIQUES	17			
1.	INTRODUCTION GENERALE SUR LES LIQUIDES IONIQUES	17			
2.	PREPARATION ET PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DES LIQUIDES IONIQUES	19			
II.	UTILISATION DES LIQUIDES IONIQUES EN FLUORATION	22			
1.	Fluoration electrophile dans les liquides ioniques	22			
2.	Fluorations par methode electrochimique	27			
3.	Fluorations nucleophiles dans les liquides ioniques	31			
III.	SYNTHESE ET CARACTERISATION DE [BMIM][F]	37			
1.	Synthese du [BMIM][F]	38			
2.	CARACTERISATION DE [BMIM][F]	40			
IV.	ETUDE DE LA REACTIVITE EN REACTION DE MONOFLUORATION DE TYPE $\mathrm{S}_{\mathrm{N}}2$	41			
1.	Optimisation de la reaction de $S_N 2$	41			
2.	EXEMPLIFICATION ET LIMITATIONS	43			
	a. Réaction de fluoration sur des composés alkyles primaires et benzyliques	43			
	b. Réaction de fluoration sur des composés alkyles secondaires linéaires ou cycliques	45			
V.	<b>R</b> EVALORISATION DE LA PARTIE CATIONIQUE DU LIQUIDE IONIQUE	47			
VI.	CONCLUSION	48			
VII.	PERSPECTIVES	49			
DEUX	XIEME PARTIE : FLUORODESULFURATION OXYDATIVE	53			
I.	LES LIQUIDES IONIQUES COMME AGENT DE FLUORODESULFURATION	53			
1.	Bibliographie sur les groupements $OCF_3$ et $OCF_2R$	53			
2.	REACTION DE FLUORATION DIRECTE	54			
3.	REACTION DE FLUORODESULFURATION OXYDATIVE	57			
II.	<b>OPTIMISATION DE LA REACTION DE FLUORODESULFURATION SUR LES XANTHATES</b>	62			
1.	Synthese des xanthates	62			
2.	REACTION DE FLUORODESULFURATION AVEC [BMIM][F]	62			
3.	Synthese et caracterisation du [bdmim][F]	64			

4.	REACTION DE FLUORODESULFURATION AVEC [BDMIM][F]	65
	a. Optimisation de la réaction de fluorodésulfuration	65
	b. Exemplification de la réaction de fluorodésulfuration	67
	c. Analyse du milieu réactionnel	69
III.	SYNTHESE DE DIFLUOROACETALS DISYMETRIQUES	70
1.	BIBLIOGRAPHIE SUR LES DIFLUOROACETALS	70
2.	REACTION DE FLUORODESULFURATION SUR DES THIOCARBONATES	73
	a. Synthèse des thiocarbonates	73
	b. Réaction de fluorodésulfuration sur les thiocarbonates	74
IV.	<b>R</b> EVALORISATION DE LA PARTIE CATIONIQUE	75
V.	CONCLUSION	75
VI.	CONCLUSION GENERALE DU CHAPITRE 1	76
RÉF	ÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	77
PAR	TIE EXPERIMENTALE DU CHAPITRE 1	83
I.	PARTIE EXPERIMENTALE SUR LA SUBSTITUTION NUCLEOPHILE	86
II.	PARTIE EXPERIMENTALE SUR LA FLUORODESULFURATION OXYDATIVE	92
CHA TRI	PITRE 2 : DEVELOPPEMENT DE NOUVEAUX REACTIFS DE FLUOROMETHOXYLATION	113
I.	INTRODUCTION	117
1.	Introduction generale sur le groupement $OCF_3$	117
2.	INTRODUCTION SUR LES CARBENES	119
II.	Synthese d'un precurseur carbenique possedant un groupement ${\rm OCF}_3$ .	122
1.	STRATEGIE DE SYNTHESE DU CHLOROTRIFLUOROMETHOXY CARBENE	122
2.	Synthese du 2-(trifluoromethoxy)acetate de 2-(trifluoromethoxy)ethyle	123
3.	Synthese du difluorotrifluoromethoxyacetate de sodium	123
4.	Evaluation de la reactivite du difluorotrifluoromethoxyacetate de sodium	125
III.	SYNTHESE D'UN SECOND PRECURSEUR CARBENIQUE	127
IV.	FLUOROALKYL AMINO REAGENT (FAR)	130
1.	Bibliographie sur les FAR	130
2.	OPTIMISATION DE LA REACTION D'ACYLATION	137
3.	REACTION D'ACYLATION SUR DIFFERENTS COMPOSES AROMATIQUES	138
V.	CONCLUSION	145

REF	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES			
PAR	TIE EXPERIMENTALE DU CHAPITRE 2	151		
I.	PARTIE EXPERIMENTALE SUR LES CARBENES	154		
II.	PARTIE EXPERIMENTALE SUR LES FAR	159		
СНА	<b>APITRE 3 : COMPORTEMENT ELECTROCHIMIQUE DE SF<sub>6</sub> EN SOLUTION</b>	169		
I.	BIBLIOGRAPHIE SUR LA FONCTION PENTAFLUOROSULFANYLE	173		
1.	Generalite sur le groupement $SF_5$	173		
	a. Synthèse de composés pentafluorosulfanylés par fluoration	174		
	b. Synthèse du chloropentafluorure de soufre (SF <sub>5</sub> Cl) et bromopentafluorure de soufre (SF <sub>5</sub> Br)	176		
	c. Synthèse de composés possédant un groupement SF <sub>5</sub> à partir de SF <sub>5</sub> Cl et SF <sub>5</sub> Br	178		
	d. Méthodes de synthèse des composés aromatiques pentafluorosulfanylés.	183		
2.	Introduction sur l'hexafluorure de soufre $(SF_6)$	184		
II.	COMPORTEMENT ELECTROCHIMIQUE DE SF <sub>6</sub> dans differents solvants	186		
1.	INTRODUCTION A L'ELECTROCHIMIE	186		
2.	ETUDE ANALYTIQUE DE LA REDUCTION DE $SF_6$	191		
	a. Electrochimie dans l'ammoniac liquide	191		
	b. Electrochimie dans des solvants organiques.	195		
III.	DIFFERENTS DISPOSITIFS ELECTROCHIMIQUES POUR L'ELECTROSYNTHESE DE SF $_6$ dans			
L'AC	CETONITRILE	200		
1.	Electrosynthese a partir d'une cellule a compartiment unique	200		
2.	Electrosynthese a partir avec utilisation d'anodes consommables	202		
3.	Electrosynthese a partir d'une cellule a compartiments separes	204		
IV.	CONCLUSION	205		
REF	ERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	207		
PAR	TIE EXPERIMENTALE DU CHAPITRE 3	213		
CON	CONCLUSION GÉNÉRALE 21			

# Liste des sigles, abréviations et symboles

AlCl <sub>3</sub> : Trichlorure d'Aluminium	NMP: N-Méthyl-2-pyrrolidone
BrF <sub>3</sub> : Trifluorure de brome	NFOBS: N-fluoro-o-benzenedisulfonimide
[bmim]: 1-butyl-3-methyl-imidazolium	NFSi: N-Fluorobenzenesulfonimide
CF <sub>3</sub> OF : Hypofluorite de trifluorométhyl	NIS : <i>N</i> -Iodosuccinimide
CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> : trifluorométhanesulfonate	NOBF <sub>4</sub> : Tétrafluoroborate de nitrosyle
CsSO <sub>4</sub> F : Fluoroxysulfate de cesium	NTf <sub>2</sub> : Bis(trifluoromethylsulfonyl)imide
DAST : Trifluorure de diéthylaminosulfure	OTf: Trifluoromethanesulfonate
DMAP: 4-Diméthylaminopyridine	SbF <sub>6</sub> : Hexafluorure d'antimoine
DBH: 1,3-Dibromo-5,5-dimethylhydantoin	SbCl <sub>5</sub> : Pentachlorure d'antimoine.
DMF: Diméthylformamide	SF <sub>5</sub> Br : Bromopentafluorure de soufre
DMSO : Diméthylsulfoxyde	SF <sub>5</sub> Cl : Chloropentafluorure de soufre
[emim]: 1-éthyl-3-methyl-imidazolium	ta : Température ambiante
Et <sub>3</sub> B : Triéthylborate	$TASOCF_3: Tris (dimethylamino) sulfonium trifluoromethoxy\\$
[hmim]: 1-hexyl-3-methyl-imidazolium	TBAH <sub>2</sub> F <sub>3</sub> : Tétrabutylammonium de trifluorure de dihydrogèi
LDA : Isopropyle amidure de lithium	TFEDMA : N,N-diméthyl-1,1,2,2-tétrafluoroéthanamine
[mim-tOH]: 1-(2-hydroxy-2-methyl-n-propyl)-3-	THF: Tétrahydrofurane
methylimidazolium	
Mn <sub>2</sub> O <sub>7</sub> : Heptoxyde de dimanganèse	

- $NBS: N\hbox{-}Bromosuccinimide}$
- NCS: N-Chlorosuccinimide

Introduction générale

## Introduction

Le fluor moléculaire fut isolé pour la première fois par Henri Moissan en 1886, lui valant la remise du prix Nobel de chimie en 1906.<sup>1</sup> Cet élément est depuis devenu omniprésent dans la vie quotidienne. Effectivement, les composés organofluorés jouent un rôle prépondérant dans de nombreuses disciplines telles que l'agrochimie<sup>2</sup>, l'industrie pharmaceutiques<sup>3</sup>, l'imagerie médicale,<sup>4</sup> dans les matériaux<sup>5</sup>... (Figure 1).





Cet engouement est lié à ses caractéristiques électroniques et stériques.<sup>6</sup> En effet, l'introduction d'un atome de fluor dans des molécules organiques modifie généralement leurs propriétés chimiques, biologiques et physiques.

-Effectivement, l'atome de fluor est l'élément le plus électronégatif du tableau périodique (F : 3,98 ; O : 3.44 ; Cl : 3.16) et il est faiblement polarisable. Ces deux propriétés expliquent la grande stabilité d'une liaison C-F (485 kJ. mol<sup>-1</sup>), à titre de comparaison les énergies des liaisons C-H et C-O sont

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Moissan, H. C.R. Acad. Sc. 1886, 103, 202.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> Jeschke, P. *ChemBioChem* **2004**, *5*, 571.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> a) Ismail, F. M. D. J. Fluor. Chem. 2002, 118, 27; b) Böhm, H.-J.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Müller, K.; ObstSander, U.; Stahl, M. ChemBioChem 2004. 5, 637; c) Isanbor, C.; O'Hagan, D. J. Fluor. Chem. 2006, 127, 303; d) Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. J. Fluor. Chem. 2006, 127, 992; e) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. Science 2007, 317, 1881; f) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. Chem. Soc. Rev. 2008, 37, 320; g) Hagmann, W. K. J. Med. Chem. 2008, 51, 4359; h) Gouverneur, V. Science 2009, 325, 1630.

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> a) Phelps, M. E. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2000, 97, 9226; b) Bolton, R. J. Label. Compd. Radiopharm. 2002, 45, 485; c) Ametamey, S. M.; Honer, M.; Schubiger, P. A. Chem. Rev. 2008, 108, 1501; d) Cai, L.; Lu, S.; Pike, V. W. Eur. J. Org. Chem. 2008, 17, 2853; e) Miller, P. W.; Long, N. J.; Vilar, R.; Gee, A. D. Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 8998; f) Littich, R.; Scott, P. J. H. Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 1106.

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> a) Kassis, C. M.; Steehler, J. K.; Betts, D. E.; Guan, Z.; Romack, T. J.; DeSimone, J. M.; Linton, R. W. Macromolecules 1996, 29, 3247; b) Anton, D. Adv. Mater. 1998, 10, 1197; c) Leineweber, R.; Williams, J. M. J.; Moody, C. J. Tetrahedron Lett. 1993, 34, 8527; d) Guittard, F.; Taf, E.; Givenchy, D.; Geribaldi, S.; Cambon, A. J. Fluor. Chem. 1999, 100, 85; e) Kirsch, P.; Hahn, A. Eur. J. Org. Chem. 2005, 14, 3095; g) Dhara, M. G.; Banerjee, S. Prog. Polym. Sci. 2010, 35, 1022; h) Schlögl, S.; Kramer, R.; Lenko, D.; Schröttner, H.; Schaller, R.; Holzner, A.; Kern, W. Eur. Polym. J. 2011, 47, 2321; i) Berger, R.; Resnati, G.; Metrangolo, P.; Weber, E.; Hulliger, J. Chem. Soc. Rev. 2011, 40, 3496; j) Cametti, M.; Crousse, B.; Metrangolo, P.; Milani, R.; Resnati, G. Chem. Soc. Rev. 2012, 41, 31.

respectivement de 412 et 356 kJ.mol<sup>-1</sup>. La répartition électronique des molécules fluorées est donc très différente de ses homologues hydrogénés et oxygénés.

-Il possède un rayon de Van der Waals faible de 1,47 Å, se situant entre celui de l'atome d'hydrogène (1,20 Å) et d'oxygène (1,52 Å). La substitution d'un de ces deux atomes par un fluor ne modifiera donc que très peu le volume total d'une molécule.

-L'atome de fluor possède également une très forte hydrophobie, sa présence augmentant généralement la lipophile des composés organiques. Du point de vue biologique, cet élément peut donc favoriser le passage de la membrane cellulaire par la molécule.

Les effets résultants de l'ajout d'un atome de fluor ou d'un groupe fluoré dans une molécule sont nombreux et peuvent en partie s'expliquer par les propriétés décrites précédemment. Ainsi, cet élément peut améliorer la stabilité métabolique des molécules, modifier leur acidité ou basicité et leur hydrophobie. Enfin, sa présence peut aussi induire des modifications conformationnelles des molécules le possédant.

Toutes ces propriétés font donc des molécules fluorées des cibles de choix dans de nombreux domaines. Voilà pourquoi, la préparation de produits organiques fluorés reste toujours un sujet d'actualité. Les chercheurs ont donc développé de nombreuses méthodes de fluoration pour introduire un ou plusieurs groupements fluorés. Dans notre cas, nous nous sommes intéressés aux groupements émergents trifluorométhoxy (OCF<sub>3</sub>) et pentafluorosulfanylé (SF<sub>5</sub>), ces deux fonctions induisant des propriétés électroniques et stériques particulièrement intéressantes dans les molécules organiques.

Le premier chapitre de ce manuscrit est consacré au développement de nouveaux réactifs de fluoration nucléophile faciles à synthétiser et à manipuler. Notre choix s'est porté sur des structures de type liquide ionique. Ces agents seront ensuite engagés dans différentes réactions de fluoration nucléophile dans le but d'introduire un ou plusieurs atomes de fluor.

Le second chapitre de cette thèse est consacré au développement de nouveaux réactifs de trifluorométhoxylation. Une première partie est dédiée à la synthèse de potentiels précurseurs carbéniques possédant une fonction OCF<sub>3</sub> et l'étude de leurs réactivités. La seconde partie s'oriente sur l'utilisation d'un composé FAR (Fluoroalkyl Amino Reagent) dans des réactions d'acylation pour obtenir des composés trifluorométhoxylés.

Enfin, le dernier chapitre présentera une étude du comportement électrochimique de l'hexafluorure de soufre (SF<sub>6</sub>) et sa possible utilisation comme nouvelle source radicalaire de SF<sub>5</sub> dans des réactions de pentafluorosulfanylation.

# Chapitre 1 : Les liquides ioniques comme sources de fluor nucléophile

## **CHAPITRE 1 : LES LIQUIDES IONIQUES COMME SOURCES DE FLUOR NUCLEOPHILE**

PREN	<b>PREMIERE PARTIE : SUBSTITUTION NUCLEOPHILE</b>			
I.	RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES SUR LES LIQUIDES IONIQUES	17		
1.	INTRODUCTION GENERALE SUR LES LIQUIDES IONIQUES	17		
2.	PREPARATION ET PROPRIETES PHYSICO-CHIMIQUES DES LIQUIDES IONIQUES	19		
II.	UTILISATION DES LIQUIDES IONIQUES EN FLUORATION	22		
1.	Fluoration electrophile dans les liquides ioniques	22		
2.	Fluorations par methode electrochimique	27		
3.	Fluorations nucleophiles dans les liquides ioniques	31		
III.	SYNTHESE ET CARACTERISATION DE [BMIM][F]	37		
1.	Synthese du [bmim][F]	38		
2.	CARACTERISATION DE [BMIM][F]	40		
IV.	ETUDE DE LA REACTIVITE EN REACTION DE MONOFLUORATION DE TYPE $S_{\rm N}2$	41		
1.	Optimisation de la reaction de $S_N 2$	41		
2.	EXEMPLIFICATION ET LIMITATIONS	43		
	a. Réaction de fluoration sur des composés alkyles primaires et benzyliques	43		
	b. Réaction de fluoration sur des composés alkyles secondaires linéaires ou cycliques	45		
V.	<b>R</b> EVALORISATION DE LA PARTIE CATIONIQUE DU LIQUIDE IONIQUE	47		
VI.	CONCLUSION	48		
VII.	PERSPECTIVES	49		

## Première Partie : Substitution nucléophile

## I. Rappels bibliographiques sur les liquides ioniques

#### 1. Introduction générale sur les liquides ioniques

La diminution des déchets et des risques chimiques est un domaine essentiel de la recherche fondamentale et industrielle. En plus de polluer l'environnement, le retraitement et la destruction de ces déchets coûtent particulièrement chers. Dans le cadre de la « chimie verte »<sup>7</sup>, prônant la prévention des déchets, le développement de synthèses moins nocives et dangereuses ou l'utilisation de produits renouvelables, les chimistes sont toujours à la recherche de nouvelles technologies. Dans ce contexte, plusieurs stratégies plus respectueuses de l'environnement, moins agressives et plus sures ont été considérées (chimie dans l'eau<sup>8</sup>, sonochimie<sup>9</sup>, micro-ondes<sup>10</sup>...). Une des branches de cette « chimie verte » développe des méthodes permettant de diminuer ou supprimer l'utilisation des solvants organiques néfastes pour l'environnement mais nécessaires à la mise en œuvre des expériences. Ces vingt dernières années une alternative aux solvants organiques, s'est développée, à savoir l'utilisation des liquides ioniques comme milieux réactionnels en synthèse organique.

Les liquides ioniques sont des sels organiques généralement liquides à température ambiante ou possédant un point de fusion au-dessous de 100°C. L'un des premiers liquide ionique [EtNH<sub>3</sub>][NO<sub>3</sub>] fut synthétisé en 1914 mais ne reçut que très peu d'attention.<sup>11</sup> Ils connurent un réel renouveau au cours de ces deux dernières décennies. Effectivement, avec l'augmentation des contraintes environnementales imposées aux chimistes, les propriétés intrinsèques des liquides ioniques (non-volatile, haute stabilité thermique, stable chimiquement...) en firent des réactifs de choix.

Les liquides ioniques sont des sels constitués d'un cation organique et d'un anion tous deux volumineux, leurs tailles permettent de diminuer les interactions électrostatiques et ainsi d'abaisser leur point de fusion. Les principaux cations utilisés sont représentés dans la figure ci-dessous (figure 1).

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> Anastas, P. T.; Warner, J. C. Green Chemistry: Theory and Practice, Oxford University Press: New York, **1998**, 30.

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> a) Li, C.-J. Chen, L. Chem. Soc. Rev. **2006**, 35, 68; b) Simon, M.-O.; Li, C.-J. Chem. Soc. Rev. **2012**, 41, 1415.

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> a) Lindley, J.; Mason, T. J. Chem. Soc. Rev. **1987**, 16, 275; b) Mason, T. J. Practical Sonochemistry: User's Guide to Applications in Chemistry and Chemical Engineering, Ellis Howood Ldt, New York, **1992**, 150; c) Bazureau, J. P.; Draye, M. Ultrasound and Microwaves: Recent Advances in Organic Chemistry, Transworld Research Network, Kerala, **2011**, 241.

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup> a) Galema, S. A. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, *26*, 233; b) Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron*, **2001**, *57*, 9225; c) Caddick, S.; Fitzmaurice, R. *Tetrahedron*, **2009**, *65*, 3325.

<sup>&</sup>lt;sup>11</sup> Walden, P. Bull.Acad. Imper.Sci. **1914**, 1800.



Figure 1 : Principaux cations utilisés dans les liquides ioniques.

Ces cations sont basés sur des motifs très variés comme les ions pyridiniums, oxazoliums, pyrazoliums, ammoniums ou imidazoliums. Ces deux derniers sont les motifs les plus couramment utilisés. De la même façon, les anions rencontrés sont généralement volumineux à charge délocalisée et non nucléophiles (figure 2).



Figure 2 : Quelques exemples des principaux anions utilisés dans les liquides ioniques.

Ce nombre important de choix entre cations et anions permet d'avoir une grande diversité de liquides ioniques disponibles et modifier à souhait leurs propriétés en variant les combinaisons. Nous allons voir maintenant comment ces liquides ioniques peuvent être obtenus mais aussi les propriétés qui en font des solvants de qualité en chimie organique.

#### 2. Préparation et propriétés physico-chimiques des liquides ioniques

La synthèse des liquides ioniques est généralement simple et s'effectue en quelques étapes. La première étape correspond à la quaternisation d'amines tertiaires ou de phosphines, soit par simple protonation ou par réaction de substitution nucléophile sur un halogénoalcane (Schéma 1).

$$R_{3}N \xrightarrow[]{\text{R}'X} [R_{3}NR']^{\oplus} [X]^{\ominus}$$

$$R': H \text{ ou alkyle}$$

Schéma 1 : Schéma général de la réaction de quaternisation d'une amine.

Une fois la première étape achevée, deux voies de synthèses sont possibles soit par l'ajout d'un acide de Lewis pour former un nouvel anion (Schéma 2, Voie A) ou en effectuant une métathèse d'anions (Schéma 2, Voie B).

#### Voie A:





2) Acide de Bronsted H<sup>+</sup>A<sup>-</sup>

Schéma 2 : Voies générales de synthèse de liquides ioniques.

La voie A permit à Wilkes<sup>12</sup> et Osteryoung<sup>13</sup> de développer différents sels de chloroaluminates d'alkylpyridinium et d'alkyl imidazolium à partir du sel chloré [emim][Cl] par ajout successif d'acide de Lewis AlCl<sub>3</sub> (schéma 3) :

[emim][Cl] +	AICI <sub>3</sub>	<del>~~~~</del>	[emim][AICl <sub>4</sub> ]
[emim][AICl <sub>4</sub> ] +	AICI <sub>3</sub>	<u> </u>	[emim][Al <sub>2</sub> Cl <sub>7</sub> ]
[emim][Al <sub>2</sub> Cl <sub>7</sub> ]+	AICI <sub>3</sub>	<del>~~~~</del>	[emim][Al <sub>3</sub> Cl <sub>10</sub> ]



<sup>&</sup>lt;sup>12</sup> Wilkes, J. S.; Levinsky, J. A.; Wilson, R. A.; Hussey, C. A. Inorg. Chem. 1982, 21, 1263.

<sup>&</sup>lt;sup>13</sup> Osteryoung, R. A.; Robinson, J. J. Am. Chem. Soc. **1979**, 101, 323.

Ce procédé montre que le nombre d'équivalent d'acide de Lewis engagé déterminera la nature de l'anion formé et donc les propriétés physico-chimiques du liquide ionique synthétisé.

La voie B consiste à effectuer une étape de métathèse d'anions. C'est grâce à cette technique que Wilkes et *al.*<sup>14</sup> en 1992 synthétisèrent plusieurs liquides ioniques à cation imidazolium, relativement stable à l'air et à l'humidité avec de bons rendements et une bonne pureté (schéma 4).



Schéma 4 : Synthèse de différents liquides ioniques par métathèse à partir de [emim][I]et AgX.

A partir de [emim][I] (iodure de 1-éthyl-3-methylimidazolium) dans le méthanol en présence de différents sels d'argent AgX (X=NO<sub>3</sub>, NO<sub>2</sub> et BF<sub>4</sub>) plusieurs liquides ioniques [emim][X] ont pu être synthétisés de manière quantitative. Cette méthode fut ensuite améliorée par Fuller et *al.*<sup>15</sup> où pour accéder à [emim][BF<sub>4</sub>] (tétrafluoroborate de 1-éthyl-3-methylimidazolium), ils utilisèrent dans l'acétone non plus AgBF<sub>4</sub> mais NH<sub>4</sub>BF<sub>4</sub> une source beaucoup moins onéreuse de l'anion tétrafluoroborate.

A l'heure actuelle, de nombreux liquides ioniques sont obtenus avec différents anions et cations à partir de ces deux voies. C'est cette capacité à pouvoir moduler le cation ou l'anion qui représente leur principal attrait. Effectivement, selon les réactions à effectuer nous pouvons synthétiser des liquides ioniques avec les propriétés physico-chimiques adaptées.

-En premier lieu, les liquides ioniques ont des tensions de vapeur très faibles, ce qui peut en faire des substituts intéressants aux solvants organiques volatils dans l'industrie, impliquant moins de pollution et plus de sécurité. De plus, ils peuvent être engagés dans des processus de vide poussé.

-De par leur caractère ionique, ils sont polaires ce qui en fait d'excellents solvants pour de nombreux composés organiques et inorganiques.

-Ils sont également chimiquement stables et certains sont conservés sur de longues périodes sans observer de dégradation.

<sup>&</sup>lt;sup>14</sup>Wilkes, J. S.; Zawarotko, M. J. Chem. Commun. 1992, 965.

<sup>&</sup>lt;sup>15</sup> Fuller, J.; Carlin, R. T.; Osteryoung, R. A. J. Electrochem. Soc. 1997, 299.

-Généralement, les liquides ioniques ne se coordinent pas avec les complexes métalliques<sup>16</sup>, les enzymes<sup>17</sup> et les substrats organiques.<sup>18</sup> Ce qui évite tout risque de perturbation de la réaction ou l'arrêt du cycle catalytique.

-Leur solubilité dans les différents solvants organiques et l'eau peut être modulée en choisissant l'anion et le cation adéquat. Grâce à ces propriétés de miscibilité, les liquides ioniques ont la possibilité d'être facilement récupérés par lavage ou par décantation. Ainsi, ils peuvent être recyclés et réutilisés en conservant généralement leur efficacité.

-Ce sont de bons solvants pour dissoudre différents gaz comme H<sub>2</sub>, CO ou encore le  $CO_2$ .<sup>19</sup> De plus, bon nombre de réactions furent étudiées dans les liquides ioniques et utilisèrent le  $CO_2$  supercritique pour extraire les produits formés.<sup>20</sup>

- Les liquides ioniques sont thermiquement stables dans une large gamme de températures. Par exemple, certains peuvent être stables au-dessus de 250°C, ce qui permet de faire des réactions à des températures très élevées. Bien sûr, cette propriété dépend, encore une fois, de l'anion et du cation utilisés.<sup>21</sup>

- Leur point de fusion, leur densité et leur viscosité peuvent être changés en modifiant soit l'anion ou le cation. Par exemple pour les 1-alkyl-3-methylimidazolium, la température de fusion varie en fonction de la chaîne alkyle ([emim][PF<sub>6</sub>] Tf= 62°C, [bmim][PF<sub>6</sub>] Tf= 6,5°C). Les mêmes changements sont observées en modifiant l'anion (figure 3).<sup>22</sup>



Figure 3 : Comparaison des points de fusion entre [emim][PF<sub>6</sub>] et [bmim][PF<sub>6</sub>] et [bmim][BF<sub>4</sub>].

<sup>&</sup>lt;sup>16</sup> Wasserscheid, P.; Keim, W. Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, 3772.

<sup>&</sup>lt;sup>17</sup>Zhao, H. J Chem. Technol. Biotechnol. **2010**, 85, 891.

<sup>&</sup>lt;sup>18</sup> Welton, T. Chem. Rev. **1999**, 99, 2071.

<sup>&</sup>lt;sup>19</sup> Lei, Z. Dai, C.; Chen, B. Chem. Rev. 2014, 114, 1289.

<sup>&</sup>lt;sup>20</sup> a) Blanchard, L. A.; Brennecke, J. F. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2001**, *40*, 287; b) Blanchard, L. A.; Hancu, D.; Beckman, E. J.; Brennecke, J. F. *Nature* **1999**, *399*, 28.

<sup>&</sup>lt;sup>21</sup> Chan, B. K. M.; Chang, N.-H.; Grimmett, M. R. Aust. J. Chem. **1977**, 30, 2005.

<sup>&</sup>lt;sup>22</sup> Wasserscheid, P.; Walton, T. *Ionic liquid in Synthesis*; Wiley-VCH, Weinheim, **2002**; Matsumoto, H.; Kageyama, H.; Miyzaki, Y. *Chem. Commun.* **2002**, 1726.

De plus, des observations similaires sont notées avec leurs viscosités. Par exemple pour un cation 1-butyl-3-méthylimidazolium, la viscosité peut varier en fonction de l'anion choisi (Tableau 1).

Tableau 1 : Viscosité de liquides ioniques avec une pa	artie cationique [bmim] en fonction de l'anion. <sup>23</sup>
--	---

Anion	NTf <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub> CO <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub>	BF <sub>4</sub>	SbF <sub>6</sub>	PF <sub>6</sub>
η (cP)	58	73	89	123	127	201

Les liquides ioniques présentent de nombreuses caractéristiques communes avec les solvants organiques. Mais, Ils possèdent en plus des particularités propres n'étant pas forcément retrouvées avec les solvants classiques comme leur faible tension de vapeur, la possibilité de recyclage rapide ou encore leur adaptabilité. Ces nombreux avantages ont permis de voir des applications synthétiques se développer dans de nombreux domaines : synthèse organique,<sup>24</sup> catalyse<sup>25</sup>, électrochimie<sup>26</sup>... Parmi toutes ces réactions, nous nous sommes intéressés plus précisément aux réactions de fluoration dans les liquides ioniques et les avantages qu'apportent leurs utilisations.

### II. Utilisation des liquides ioniques en fluoration

Les liquides ioniques furent utilisés comme solvant pour introduire un ou plusieurs atomes de fluor dans des composés organiques. Plusieurs approches sont envisageables, soit en utilisant une source de fluor électrophile, soit par voie électrochimique ou via une source de fluor nucléophile.

Nous nous proposons de présenter les principales méthodes de fluoration effectuées dans les liquides ioniques décrites dans la littérature. Au cours de cette présentation, nous nous attacherons à mettre en avant les avantages de ces derniers comparés aux solvants classiques.

#### 1. Fluoration électrophile dans les liquides ioniques

Il existe une variété importante d'agents de fluoration électrophile qui furent développés au cours de ces 60 dernières années. Par exemple, nous avons le fluorure de perchloryle  $(FClO_3)^{27}$ , le difluorure de xénon  $(XeF_2)^{28}$ , ou encore les composés fluoroxy  $(CF_3OF, CsSO_4F)^{29}$ . Ces réactifs

<sup>&</sup>lt;sup>23</sup> a) Okoturo, O. O.; VanderNoot, T. J.; *J. Electroanal. Chem.* 2004, 568, 167; b) Bonhôte, P.; Dias, A. P.; Papageorgiou, N.; Kalyanasundaram, K.; Gratzel, M. *Inorg. Chem.* 1996, 35, 1168; c) Comminges, C.; Barhdadi, R.; Laurent, M.;

Troupel, J. J. Chem. Eng. Data 2006, 51, 680.

<sup>&</sup>lt;sup>24</sup> a) Welton, T. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2071; b) Jain, N.; Kumar, A.; Chauhan, S.; Chauhan, S. M. S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1015.

<sup>&</sup>lt;sup>25</sup> a) Sheldon, R. *Chem. Commun.* **2001**, 2399; b) Dupont, J.; de Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667; c) Parvulescu, V. I.; Hardacre, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2615.

<sup>&</sup>lt;sup>26</sup> Hapiot, P.; Lagrost, C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 2238; Arvai, R.; Toulgoat, F.; Médebielle, M.; Langlois, B.; Alloin, F.; Iojoiu, C.; Sanchez, J. Y. *J. Fluorine Chem.* **2008**, *129*, 1029.

<sup>&</sup>lt;sup>27</sup> Sharts, C. M.; Shepperd, W. A. Org. React. **1974**, 21, 125.

<sup>&</sup>lt;sup>28</sup> Tius, M.A. *Tetrahedron*, **1995**, *51*, 6605.

<sup>&</sup>lt;sup>29</sup> Rozen, S. Chem. Rev. **1996**, 96, 1717. (b) Wilkinson, J. A. Chem. Rev. **1992**, 92, 505. (c) Rozen, S. Acc. Chem. Res. **1988**, 21, 307.

présentent l'inconvénient d'être toxiques, et sont eux-mêmes synthétisés à partir de composés dangereux ( $F_2$ , HF). La plus grande avancée fut faite avec le développement des composés fluoro-azotés ( $R_2N$ -F ou  $R_3N$ -F) qui sont des réactifs stables et faciles à utiliser. Dans la figure ci-dessous sont représentés quelques-uns de ces agents de fluoration électrophile fluoro-azotés (figure 5).



Figure 4 : Différentes sources de fluor électrophile fluoro-azoté.

La première utilisation de liquides ioniques avec une source de fluor électrophile fut reportée par Laali et Borodkin en 2002.<sup>30</sup> Ils synthétisèrent de nombreux composés aromatiques fluorés à partir du Sélectfluor dans le [emim][OTf] (Schéma 5).



Schéma 5 : Fluoration électrophile de composés aromatiques dans [emim][OTf].

L'avantage de cette méthode fut que le liquide ionique peut être recyclé en fin de réaction et ensuite réutilisé avec la même efficacité. De plus, les auteurs montrèrent qu'il suffisait d'un seul équivalent de Sélectfluor pour obtenir des rendements d'environ 50%. Ces derniers furent comparables à ceux obtenus dans l'acétonitrile et l'acide trifluoroacétique. Cependant, ils restèrent inférieurs à ceux obtenus dans l'acide triflique (83-100%).<sup>31</sup> De plus, l'utilisation de liquides ioniques ne permit pas de résoudre le problème de régiosélectivité de la réaction de fluoration (para/ortho : 55/45).

<sup>&</sup>lt;sup>30</sup> Laali, K.; Borodkin, G. I. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 2002, 953.

<sup>&</sup>lt;sup>31</sup> Shamma, T.; Buchholz, H.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. Isr. J. Chem. 1999, 39, 207.

Dans le même temps, Plaquevent et *al*.<sup>32</sup> développèrent la synthèse de fluoro-oxoindoles à partir du 3-méthylindole **1** en utilisant le Sélectfluor comme source de fluor dans un mélange liquide ionique (LI)/méthanol (Schéma 6).



Schéma 6 : Fluoration électrophile du 3-méthylindole avec du Selectfluor dans un mélange liquide ionique/méthanol.

L'utilisation des liquides ioniques augmente le rendement du composé 2 de 71% dans un mélange acétonitrile/eau à 99 % dans un mélange LI/MeOH et permit également de supprimer la formation du sous-produit 3 isolé aux alentours de 25% dans l'acétonitrile.

Dans la même lignée, en 2008 Heravi améliora la réaction de fluoration du  $\beta$ -naphtols en utilisant [bmim][BF<sub>4</sub>] comme co-solvant dans le méthanol (Schéma 7).<sup>33</sup>



**Schéma 7** : Fluoration β-naphtols dans un mélange [bmim][BF<sub>4</sub>]/MeOH.

Cette méthode est similaire à celle développée par Plaquevent et *al*. Elle permit d'obtenir d'excellents rendements et une meilleure régiosélectivité. En outre, selon le nombre d'équivalent de Sélectfluor utilisé, il fut possible d'obtenir avec une excellente sélectivité soit les produits **5** ou **6**. A titre de comparaison, dans l'acétonitrile les rendements sont de 68 et 12 % pour les composés **5** et **6** et il y a formation du sous-produit **7**. Ces conditions purent être étendues au *N*-(naphthalen-2-yl)acetamide avec des résultats équivalents.

<sup>&</sup>lt;sup>32</sup> Baudoux, J.; Salit, A.-F.; Cahard, D.; Plaquevent, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6573.

<sup>&</sup>lt;sup>33</sup> Heravi, M. R. P. J. Fluorine Chem. 2008, 129, 217.

Cahard et *al.* étendirent leur méthodologie à la fluoration en version énantiosélective de dérivés éthers d'énols silylés **9** de tétralone et d'indanone.<sup>34</sup> Pour cela, ils utilisèrent dans différents liquides ioniques des réactifs chiraux de fluoration électrophile de type quinine comme inducteur asymétrique (Schéma 8).



Schéma 8 : Fluoration électrophile énantiosélective d'éthers d'énols silylés 9 dans les liquides ioniques.

Cahard et *al.* comparèrent les excès énantiomériques obtenus dans les liquides ioniques ou l'acétonitrile. Les résultats furent soit identiques voire supérieurs à ceux obtenus dans l'acétonitrile. Par exemple, le composé **10** (R=Me, n=2) fut synthétisé avec un excès énantiomérique de 34% dans [bmim][PF<sub>6</sub>] contre seulement 22% dans l'acétonitrile. De plus, l'utilisation de liquide ionique permit d'effectuer la réaction à 0°C alors qu'une température de -40°C est nécessaire dans l'acétonitrile pour obtenir des excès énantiomériques comparables.

Une autre approche de fluoration asymétrique dans les liquides ioniques fut développée par Hamashima et  $al.^{35}$ . Cette méthode consiste à mettre en réaction des  $\beta$ -cétoesters **11** en présence de *N*-fluorobenzènesulfonimide (NFSi) et un complexe de palladium chiral pour obtenir des composés fluorés **12** (Schéma 9).

<sup>&</sup>lt;sup>34</sup> Baudequin, C.; Plaquevent, J.-C.; Audouard, C.; Cahard, D. Green Chem. 2002, 4, 584.

<sup>&</sup>lt;sup>35</sup> Hamashima, Y.; Takano, H.; Sodeoka, M. Org. Lett. **2003**, *5*, 3225.



Schéma 9 : Fluoration de  $\beta$ -cétoesters 11 par pallado-catalyse dans [hmim][BF<sub>4</sub>].

Les rendements obtenus furent sensiblement les mêmes que ceux obtenus dans l'éthanol (**11a** : 40h, rdt : 92%, 91% ee) avec le même complexe de palladium. En revanche, en fin de réaction les produits furent plus facilement récupérés par simple extraction à l'éther. Le complexe de palladium reste immobilisé dans le liquide ionique et peut alors être réengagé dans une seconde réaction de fluoration. L'efficacité, en termes de rendement et d'excès énantiomériques, du catalyseur reste identique après 10 recyclages.

En 2006, Kim et *al.* développèrent une méthodologie similaire pour synthétiser des  $\alpha$ -fluoro  $\beta$ céto-phosphonates chiraux **14** en utilisant un complexe de palladium immobilisé dans [bmim][BF<sub>4</sub>] (Schéma 10).<sup>36</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>36</sup> Kim, S. M.; Kang, Y, K.; Lee, K. S.; Mang, J. Y.; Kim, D. Y. Bull. Korean Chem. Soc. 2006, 27, 423.



Schéma 10 : Fluoration énantiosélective de β-céto-phosphonates dans [bmim][BF<sub>4</sub>].

Les résultats obtenus dans les liquides ioniques (rdt : 88-95%, 90-93% ee) sont équivalents à ceux avec le méthanol (rdt : 93%, 97% ee). En revanche, un temps de réaction plus important dans [bmim][BF<sub>4</sub>] fut nécessaire. Comme précédemment, la purification des produits et le recyclage du catalyseur sont grandement facilités.

#### 2. Fluorations par méthode électrochimique

La seconde méthode est la fluoration par voie électrochimique. Nous allons nous intéresser à celles s'effectuant exclusivement dans les liquides ioniques en absence de solvant organique.

Dans les réactions de fluoration oxydante l'efficacité et la sélectivité sont très souvent dépendantes de la qualité du solvant et du sel fluoré qui sert également de sel de fond. Pour cela, les électrochimistes développèrent différents liquides ioniques fluorés de type  $Et_3N.mHF$  (m= 2-5) et  $Et_4NF.nHF$  (n= 3-5). Ces liquides ioniques furent d'abord utilisés dans l'acétonitrile. Ce solvant organique présente l'avantage d'offrir une large fenêtre électrochimique (Red : -2,6V/SRE ; Ox : +2,7V/SRE) pour effectuer des réactions d'oxydation ou de réduction en synthèse organique. Pourtant dans certain cas, l'acétonitrile peut provoquer une passivation anodique provoquant une suppression du courant mais également des réactions secondaires d'acétamidation qui peuvent nuire aux rendements des réactions. Ce phénomène est régulièrement observé au cours des processus de fluoration. Afin d'éviter la passivation de l'anode, des méthodes comme l'électrolyse indirecte ou l'électrolyse par pulse sont généralement employées.

Par exemple, en 1990 deux groupes développèrent l'α-fluoration d'α-phenylthioacétate d'éthyle 16 et 17 dans un mélange Et<sub>3</sub>N.3HF/CH<sub>3</sub>CN en effectuant des électrolyses par pulses.<sup>37</sup> Ils obtinrent des

<sup>&</sup>lt;sup>37</sup> a) Fuchigami, T.; Shimojo, M.; Konno, A.; Nakagawa, K. J. Org. Chem. **1990**, 56, 6074; b) Brigaud, T.; Laurent, E. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 2287.

rendements de l'ordre de 80% pour le composé **16** mais n'observèrent pas la formation du produit **17**. Fuchigami et *al*. développèrent une méthode alternative où le sel ionique fluoré  $Et_3N.3HF$  fut utilisé à la fois comme solvant, sels de fonds et source de fluor (Schéma 11).<sup>38</sup>



Schéma 11 : Fluoration de l'α-phenylthioacétate d'éthyle 15 par voie électrochimique.

Ce procédé leur permit d'effectuer la fluoration de l' $\alpha$ -phenylthioacétate d'éthyle **15** sans utiliser un système d'électrolyse par pulse mais une électrolyse à potentiel constant (1,9 à 2,5 V/SSCE (Silver/Silver Chloride Electrode)). De plus, en fonction de la charge de courant imposé (Faraday/mol) entre les deux électrodes, ils accédèrent sélectivement au composé **16** ou au composé **17** avec de bons rendements et une bonne sélectivité. L'Et<sub>3</sub>N.3HF étant plus visqueux que les solvants organiques classiques, les ultrasons sont nécessaires. Ces derniers favorisent le transport de **15** vers l'anode. Par exemple, sans ultrasons le composé **16** se forme avec un rendement de seulement 33%.

Sur le même principe en 1991, Meurs et al.<sup>39</sup> effectuèrent des réactions de fluoration anodique de nombreux composés (dérivés du benzène, naphtalène, oléfines, furane, benzofurane et phénanthroline) dans Et<sub>3</sub>N.3HF (Schéma 12).



Schéma 12 : Fluoration de composés aromatiques 18 et d'oléfines 20 par réaction électrochimique dans Et<sub>3</sub>N.3HF.

<sup>&</sup>lt;sup>38</sup> a) Fuchigami, T.; Sunaga, T.; Ishii, H.; Atobe, M. *in: Proceedings of the 100th ECS Meeting, Philadelphia*, May, **2002** (abstract 1220); b) Fuchigami, T.; Shimojo, M.; Fujita, T. J. Org. Chem. **1994**, 59, 7190; c) Fuchigami, T.; Tetsu, M.; Tajima, T.; Ishii, H. Synlett, **2001**, 1269.

<sup>&</sup>lt;sup>39</sup> Meurs, J. H. H.; Eilenberg, W. *Tetrahedron*, **1991**, 47, 705.

Cette méthode leur permit d'obtenir de nombreux composés aromatiques fluorés mais également différents alkyles fluorés par addition d'atomes de fluor en position 1,2 sur des doubles liaisons. Malgré tout, les rendements de cette réaction restèrent assez faibles en ne dépassant pas les 50% et la fluoration resta difficilement contrôlable comme nous pouvons le voir avec l'addition de trois fluors sur le composé **18**. De surcroît, des problèmes de régiosélectivité purent être observés avec les alcènes **20**. Par exemple pour le 2-méthylbut-2-ène, un produit issu d'une *gem*-difluoration put être isolé en fin de réaction avec un rendement de 11%.

Pour pallier aux problèmes de viscosité d'Et<sub>3</sub>N.3HF et à son potentiel d'oxydation peu élevé (2V/SRE), Momota et *al.*<sup>40</sup> développèrent une nouvelle série de liquides ioniques R<sub>4</sub>NF.*n*HF (R= Me, Et et *n*-Pr,  $n \ge 3$ , 5). Ceux-ci présentent l'avantage d'être peu visqueux à température ambiante, de posséder une grande électroconductivité (Me<sub>4</sub>NF.4HF= 197, 6x10<sup>-3</sup> S/cm) et une bonne stabilité anodique ( $\ge 2,6V/SRE$ ). Ils furent employés avec succès dans des réactions de fluoration du benzène et de ses dérivés **22** (Schéma 13).



Schéma 13 : Réaction de fluoration du benzène et de ses dérivés par électrochimie dans différents liquides ioniques.

Cette méthode permit d'obtenir des cyclohexadiènes fluorés **23** avec de bons rendements. Toutefois, la fluoration fut difficilement contrôlable. Il peut être compliqué de s'arrêter à l'addition d'un seul fluor car par exemple le fluorobenzène a le même potentiel d'oxydation que le benzène ( $E_{Ox}=1,9V/SRE$ ). Ce problème de perfluoration peut être limité en modulant le nombre *n* de molécules de HF dans le liquide ionique.

Un autre exemple montrant l'importance de l'utilisation des liquides ioniques sans solvant organique fut montré par Middleton et *al.*<sup>41</sup> Ils utilisèrent 70% HF/pyridine pour fluorer différents composés **24** en position benzylique. Ils comparèrent alors l'efficacité de la réaction en présence ou non d'acétonitrile pour synthétiser le produit **25** (Schéma 14).

<sup>&</sup>lt;sup>40</sup> a) Momota, K.; Morita, M.; Matsuda, Y. *Electrochim. Acta* **1993**, *38*, 619; b) Momota, K.; Morita, M.; Matsuda, Y. *Electrochim. Acta*, **1993**, *38*, 1123.

<sup>&</sup>lt;sup>41</sup> Lee, S. M.; Roseman, J. M.; Zartman, C. B.; Morrison, E. P.; Harrison, S. J.; Stankiewicz, C. A.; Middleton, W. J. J. *Fluorine Chem.* **1996**, *77*, 65.



Schéma 14 : Fluoration du 4-fluorophénylacétonitrile 24 par électrosynthèse dans 70% HF/pyridine avec ou sans acétonitrile.

Les auteurs observèrent une nette augmentation du rendement de la réaction en utilisant seulement HF/pyridine comme solvant (rdt =87%). Ces conditions leurs permirent d'obtenir de nombreux composés monofluorés en position benzylique avec des rendements très variés (30 exemples, Rdt : 12-100%). Dans la majorité des cas, la position benzylique fut monofluoré de façon sélective mais la fluoration du cycle aromatique put être observée en tant que sous-produit quand celui-ci possède un groupe électroattracteur (9-20%).

La dernière approche développée par Fuchigami et  $al.^{42}$  fut la fluoration de composés types phtalides **26** en utilisant comme solvant des liquides ioniques de type imidazolium. Pour cette réaction, différentes sources de fluor de type Et<sub>3</sub>N.*m*HF (*m*= 2-5) et Et<sub>4</sub>NF.*n*HF (*n*= 3-5) furent testées (Tableau 2).

<sup>&</sup>lt;sup>42</sup> Hasegawa, M.; Ishii, H.; Fuchigami, T. *Green Chem.* **2003**, *5*, 512.

26

Entrée	Solvant	Electrolyte support	Charge (F/mol)	Rendement (%)
		(2 éq)		
1	CH <sub>3</sub> CN	Et <sub>3</sub> N.5HF	6	16
2	$CH_2Cl_2$	Et <sub>3</sub> N.5HF	8	23
3	/	Et <sub>3</sub> N.5HF	8	16
4	[emim][OTf]	Et <sub>4</sub> NF.4HF	4,7	70
5	[emim][OTf]	Et <sub>3</sub> N.5HF	6	90
6	[emim][BF <sub>4</sub> ]	Et <sub>3</sub> N.5HF	4	16
7	[bmim][OTf]	Et <sub>3</sub> N.5HF	4	39
8	[EMIF][2,3HF]	Et <sub>3</sub> N.5HF	6	31

4-8*F*/mol

27

Tableau 2 : Réaction de fluoration anodique du phtalide sous différentes conditions.

Ce tableau montre bien l'effet délétère des solvants organiques sur la réaction de fluoration (entrées 1-2). Plusieurs sels d'imidazolium furent expérimentés pour cette réaction (entrées 4 à 8). Les auteurs déterminèrent que [emim][OTf] permettait une augmentation significative du rendement de **27** quelle que soit la source de fluor utilisée (entrées 4 et 5). Par contre, nous pouvons noter la diffculté de choisir le bon liquide ionique, car un simple changement d'anion ou de longueur de chaine provoque une chute des rendements (entrées 6 et 7). Cette méthode, comparée aux précédentes, a l'avantage d'utiliser seulement 2 équivalents de liquide ionique fluoré Et<sub>3</sub>N.5HF ou Et<sub>4</sub>NF.4HF. De plus, après extraction du produit, le liquide ionique de type imidazolium peut être réengagé dans un cycle de fluoration sans diminution des rendements. Pour cela, il suffit de rajouter le nombre d'équivalent de sel fluoré nécessaire.

Toutes ces méthodes permettent d'obtenir des produits fluorés. Par contre, elles se révèlent dans la majorité des cas très peu sélectives. De plus, les agents de fluoration étant utilisés comme solvant, elles nécessitent l'emploi d'une quantité importante de ces derniers.

#### 3. Fluorations nucléophiles dans les liquides ioniques

Il existe deux méthodes de fluoration nucléophile utilisées avec les liquides ioniques. La première approche est la réaction de fluorodéoxygénation effectuée sur des substrats portant des fonctions alcools ou carbonyles, en présence de trifluorure de diéthylaminosulfure (DAST) ou un de ses analogues (Figure 5).



Figure 5 : Exemples de réactifs de fluorodéoxygénation.

A notre connaissance, il existe seulement une méthode de fluorodéoxygénation dans les liquides ioniques décrite dans la littérature. Grée et al.<sup>43</sup> effectuèrent, en utilisant du DAST dans [C<sub>8</sub>mim][PF<sub>6</sub>], des réactions de déhydroxy-fluoration sur des alcools **28** et de *gem*-difluoration sur des composés carbonylés **30** (Schéma 15).

A partir d'une fonction alcool:



#### A partir d'une fonction cétone:



Schéma 15 : Fluorodéoxygénation d'alcools et de carbonyles dans [C<sub>8</sub>mim][PF<sub>6</sub>].

Cette méthode présenta de nombreux avantages, d'abord les rendements furent équivalents voir supérieurs à ceux obtenus dans le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.<sup>44</sup> La réaction s'effectua sans aucun problème de sélectivité entre -40 °C et 50 °C. Enfin, après extraction du produit fluoré, le liquide ionique put être recyclé sans diminution de la réactivité.

La seconde approche consiste au déplacement d'un groupe partant par un ion fluorure. En générale dans ce type de réaction, des solvants polaires aprotiques (DMF et CH<sub>3</sub>CN) sont utilisés. De plus, cette dernière stratégie emploie des fluorures de métaux alcalins peu chers et généralement commerciaux. Par contre, leurs utilisations présentent deux inconvénients majeurs dus à leurs propriétés intrinsèques. Ces réactifs possèdent une solubilité limitée dans les solvants organiques et une faible

<sup>&</sup>lt;sup>43</sup> Das, S.; Chandrasekhar, S.; Yadav, J. S.; Grée, R. *Tetrahedron Lett.* 2007, 48, 5305.

<sup>&</sup>lt;sup>44</sup> Singh, R. P.; Shreeve, J. M. *Synthesis* **2002**, *17*, 2561.

nucléophilie due à la solvatation de l'ion fluorure nécessitant l'utilisation de hautes températures ou de vide poussé.<sup>45</sup> Récemment, les liquides ioniques furent proposés comme une alternative prometteuse aux solvants organiques dans les réactions de fluoration nucléophile. Ces derniers permirent d'augmenter la réactivité de ces fluorures de métaux alcalins et d'effectuer les réactions dans des conditions moins contraignantes.

Une méthode classique de synthèse d'aromatiques fluorés est la réaction de dédiazotation par un fluor, connue sous le nom de réaction de Balz-Schiemann. En 2001, Laali et *al* <sup>46</sup> employèrent des liquides ioniques, de type imidazolium avec des anions fluorés ( $PF_6$  ou  $BF_4$ ), comme solvant pour effectuer des dédiazonations (Schéma 16)



#### Schéma 16 : Réaction de dédiazotation dans les liquides ioniques.

Laali et *al.* obtinrent de nombreux composés arylliques fluorés **34** avec d'excellents rendements. De plus, cette méthode présente certains avantages. Le premier fut la solubilisation des sels de diazonium **33** ce qui n'est pas forcément le cas avec les solvants organiques classiques. Le second avantage fut la possibilité d'effectuer la réaction en one-pot sans isolation du sel de diazonium **33** et sans diminution du rendement. Enfin, après extraction du produit le liquide ionique put encore une fois être engagé dans un nouveau processus de fluoration.

En 2004, Zhong et  $al.^{47}$  décrivirent la fluoration d'hétérocycles par substitution nucléophile aromatique dans [bmim][BF<sub>4</sub>]. Ils synthétisèrent la 3,5-dichloro-2-fluoropyridine **36** et la 5-chloro-2,3-difluoropyridine **37** à partir de 2,3,5-trichloropyridine **35** en utilisant un mélange KF/CsF (6/1) comme source de fluor (Schéma 17).

<sup>&</sup>lt;sup>45</sup> a) Bernstein, J.; Roth, J. S.; Miller, T. W. Jr. J. Am. Chem. Soc. 1948, 70, 2310; b) Bégium, C. Bull. Soc. Chim. Fr. 1967, 4214; c) Yoneda, N.; Fukuhara, T.; Yamagishi, K.; Suzuki, A. Chem. Lett. 1987, 1675; d) Ando, T.; Cork, D. G.; Fujita, M.; Kimura, T.; Tatsuno, T. Chem. Lett. 1988, 1877.

<sup>&</sup>lt;sup>46</sup> Laali, K. K.; Gettwert, V. J. J. Fluorine. Chem. 2001, 107, 31.

<sup>&</sup>lt;sup>47</sup> Zhong, P.; Hu, H.; Guo, S. Synth. Commun. **2004**, *34*, 4301.



Schéma 17 : Réaction de fluoration nucléophile de la 2,3,5-trichloropyridine dans [bmim][BF<sub>4</sub>].

Cette stratégie permit d'obtenir des fluoropyridines **36** et **37** avec des rendements faibles et des températures réactionnelles plutôt élevées. Notons que la réaction resta très peu sélective. Les auteurs isolèrent un mélange de produits mono- et difluorés **36** et **37**. Le rendement du composé **37** a pu être augmenté en engageant le composé **36** dans un second processus de fluoration. La réaction s'effectua à une température de 100°C avec cette fois-ci seulement CsF comme source de fluor (Schéma 18).



Schéma 18 : Synthèse de la 5-chloro-2,3-difluoropyridine 37 à partir de la 3,5-dichloro-2fluoropyridine 36.

En 2007, Pei et al.<sup>48</sup> décrivirent la fluoration de différentes pyridazines substituées **38** dans deux liquides ioniques [bmim][BF<sub>4</sub>] ou [bmim][PF<sub>6</sub>], avec la même efficacité en utilisant KF comme source de fluor (Schéma 19). Cette méthode s'appliqua aussi bien en chauffage conventionnel que sous activation micro-ondes avec des rendements sensiblement équivalents.



Schéma 19 : Fluoration de dérivés halopyridazines dans les liquides ioniques.

La synthèse de pyridazines fluorés **39** se fit efficacement et de bons rendements furent obtenus. Le chauffage par micro-ondes permit de réduire le temps de réaction de plusieurs heures (2-10h) à seulement 10 minutes. Par contre, les produits formés restent très difficiles à extraire du liquide ionique et complique le recyclage de ce dernier.

<sup>&</sup>lt;sup>48</sup> Sun, L.; Pei, W. Chin. J. Chem. 2007, 25, 1005.

La fluoration nucléophile de composés non aromatiques est également possible. Par exemple, en 2003 Murray et *al.*<sup>49</sup> reportèrent la fluoration nucléophile de composés bromés et chlorés. Les auteurs utilisèrent le fluorure de césium (CsF) comme source de fluor dans le liquide ionique [bmim][PF<sub>6</sub>] (Schéma 20).



Schéma 20 : Fluoration nucléophile avec CsF dans [bmim][PF<sub>6</sub>].

Cette méthode permit d'obtenir différents composés fluorés à basse température mais avec des rendements très variables. Cette disparité des résultats fut expliquée par la compétition entre la réaction de fluoration et une réaction d'élimination se produisant au cours du processus. Effectivement, les auteurs observèrent des sous-produits issus d'un processus d'élimination de type Hofmann, en raison du caractère basique du fluorure, se manifestant sur la chaîne latérale butyle de la partie cationique du liquide ionique. Ce dernier étant dégradé au cours de la réaction, son recyclage devint rapidement compliqué.

A la même période, Chi et *al*.<sup>50</sup> reportèrent une méthode très efficace pour synthétiser des fluoroalcanes à partir d'alkyles mésylates et d'halogénures d'alkyles en utilisant KF comme source de fluor et différents liquides ioniques comme co-solvant de l'acétonitrile (Schéma 21).





Après optimisation de la réaction,  $[bmim][BF_4]$  fut défini comme le meilleur liquide ionique. Son ajout comme co-solvant permit d'obtenir d'excellents rendements mais également de diminuer les temps de réaction. A titre de comparaison, dans l'acétonitrile seul, le composé **41** est obtenu sous forme de trace au bout de 24h, tandis qu'avec  $[bmim][BF_4]$  comme co-solvant en 1h30, le rendement obtenu est de 94%. Il est important de noter que l'addition d'eau fut nécessaire dans cette réaction. Celle-ci va

<sup>&</sup>lt;sup>49</sup> Murray, C. B.; Sandford, G.; Korn, S. R. J. Fluorine Chem. 2003, 123, 81.

<sup>&</sup>lt;sup>50</sup> Kim, D. W.; Song, C. E.; Chi, D. Y. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 10278.
former des liaisons hydrogènes avec le fluorure et ainsi diminuer sa basicité. Ce phénomène permit de réduire la formation de sous-produits d'élimination. A partir de ces résultats, Chi et *al.*<sup>51</sup> continuèrent à optimiser la réaction en modifiant la structure cationique du liquide ionique. Ils effectuèrent la réaction de fluoration nucléophile à partir de sels d'imidazolium supportés sur polymères (Schéma 22).



Schéma 22 : Fluoration à partir de CsF avec PS[hmim][BF4] dans l'acétonitrile.

PS[hmim][BF<sub>4</sub>] possède une meilleure activité catalytique que le liquide ionique libre [bmim][BF<sub>4</sub>]. De plus, les produits, même les plus polaires, furent facilement extraits, simplifiant le recyclage du liquide ionique. Par contre, l'utilisation de CsF, une source de fluorure plus onéreuse que KF, fut nécessaire pour que la réaction de fluoration puisse s'accomplir. Cette méthode fut améliorée en 2008 par le même groupe en remplaçant l'acétonitrile par le *t*-Amylalcool.<sup>52</sup> L'usage de ce solvant permit une augmentation de la vitesse de réaction et réduisit la formation de produit d'élimination en diminuant la basicité du fluorure par la formation d'une liaison hydrogène.

La synthèse de [mim-tOH][OMs] donna à Chi et *al.* <sup>53</sup> l'opportunité de combiner les effets du mélange liquide ionique/*t*-Amylalcool en une seule molécule. Ce liquide ionique fut ensuite engagé en réaction de fluoration nucléophile (Schéma 23).

<sup>&</sup>lt;sup>51</sup> a) Kim, D. W.; Hong, D. J.; Jang, K. S.; Chi, D. Y. Adv. Synth. Catal. **2006**, 348, 1719; b) Kim, D. W.; Chi, D. Y. Angew. Chem. Int. Ed. **2004**, 43, 483.

<sup>&</sup>lt;sup>52</sup> Kim, D. W.; Jeong, H.-J.; Lim, S. T.; Sohn, M.-H.; Chi, D. Y. *Tetrahedron* **2008**, 64, 4209

<sup>&</sup>lt;sup>53</sup> a) Shinde, S. S.; Lee, B. S.; Chi, D. Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 733; b) Oh, Y.-H.; Shinde, S. S.; Patil, S. N.; Ghatge, A.; Kumar. P. New J. Chem. **2015**, *39*, 4368.



Schéma 23 : Réaction de fluoration avec CsF dans un mélange [mim-tOH][OMs]/CH<sub>3</sub>CN.

Avec ce liquide ionique, les rendements obtenus furent excellents. Une augmentation de la vitesse de réaction (50 minutes) et une suppression des réactions d'élimination furent également observés. L'absence de formation de sous-produits est expliquée par la formation d'une liaison hydrogène entre la fonction alcool et le fluorure, diminuant ainsi son caractère basique. De plus, la fonction alcool joue un second rôle en favorisant l'approche du substrat.<sup>54</sup> La même année, Chi et *al.*<sup>55</sup> synthétisèrent un liquide ionique supporté par des polymères possédant un alcool tertiaire sur sa chaîne latérale. Ils purent alors combiner les avantages de ces deux méthodes : formation d'une liaison hydrogène avec le fluorure et simplification du recyclage.

Dans cette partie, nous avons pu voir que les liquides ioniques pouvaient être très utiles dans les réactions de fluoration que ce soit par voie électrophile, électrochimique ou nucléophile. Au laboratoire, nous nous sommes concentrés sur cette dernière stratégie. Notre idée fut d'utiliser les liquides ioniques dans ce type de réaction à la fois comme solvant et réactif. Pour cela, nous souhaitions synthétiser des liquides ioniques avec une partie anionique réactive, plus précisément avec un fluorure.

## III. Synthèse et caractérisation de [bmim][F]

Les liquides ioniques de type imidazolium étant une des familles les plus utilisés en fluoration nucléophile et fort de l'expérience de notre laboratoire dans leurs synthèses,<sup>56</sup> nous avons choisi de développer des liquides ioniques de type [imidazolium][F]. Le fluorure est susceptible de pouvoir réagir en tant que nucléophile dans différentes réactions. Au cours de nos travaux, Chae et *al.*<sup>57</sup> nous confortèrent dans notre idée en montrant qu'il était possible d'utiliser des liquides ioniques de type [bmim][X] à la fois comme solvant et réactif dans des processus de substitution nucléophile (Schéma 24).

<sup>&</sup>lt;sup>54</sup> a) Jang, H. B.; Song, S.; Im, M.J.; Kim, S-Y.; Park, S-W.; Chi, D. Y.; Song, C. E.; Lee, S. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 418; b) Lee, S.-S.; Jadhav, V. H.; Kim, J.-Y.; Chun, J.-H.; Lee, A.; Kim, S.-Y.; Lee, S.; Kim, D. W. *Tetrahedron*, **2015**, 71, 2012

<sup>71, 2863.</sup> 

<sup>&</sup>lt;sup>55</sup> Shinde, S. S.; Lee, B. S.; Chi, D. Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4245.

<sup>&</sup>lt;sup>56</sup> Pegot, B.; Mace, Y.; Urban, C.; Diter, P.; Blazejewski, J.-C.; Magnier, E. J. Fluorine. Chem. 2012, 134, 156.

<sup>&</sup>lt;sup>57</sup> Liu, Y.; Xu, Y.; Jung, S. H.; Chae, J. Synlett **2012**, 2692.



Schéma 24 : Substitution nucléophile à partir de [bmim][X].

Cette méthode permit d'obtenir un grand nombre de composés en utilisant la partie anionique des liquides ioniques imidazolium comme nucléophile (Br, Cl, OAc et SCN). Etonnamment, les auteurs n'étendirent pas leur méthodologie à l'introduction de l'atome de fluor. Cela est probablement dû au manque d'accessibilité de [bmim][F] qui ne peut pas s'obtenir par simple quaternisation de *N*-alkylimidazoles avec un fluorure d'alkyle.

### 1. Synthèse du [bmim][F]

Nous avons choisi comme cible le liquide ionique [bmim][F] composé d'un cation 1-butyl-3methylimidazolium et d'un anion fluorure. Ce liquide ionique découvert par hasard pour la première fois par Rogers et al.<sup>58</sup> en 2003, au cours du séchage de [bmim][PF<sub>6</sub>] par chauffage sous pression réduite. La formation d'un solide blanc sur les parois de la verrerie s'avéra être [bmim][F] (Schéma 25).



Schéma 25 : [bmim][F] obtenu à partir de la pyrolyse de [bmim][PF<sub>6</sub>].

Sa synthèse fut également décrite dans la littérature en 2009 par Dinarès et *al*.<sup>59</sup> Cette méthode nécessita deux étapes. La première fut la synthèse des sels d'imidazolium [bmim][Br] ou [bmim][I]. Ensuite, le [bmim][F] fut obtenu avec un rendement de 82% par métathèse d'anions, en faisant passer le [bmim][Br] ou le [bmim][I] sur une résine échangeuse d'ions (Schéma 26).



Schéma 26 : Synthèse du [bmim][F] en utilisant un résine échangeuse d'ions.

<sup>&</sup>lt;sup>58</sup>Swatloski, R. P.; Holbrey, J. D.; Rogers, R. D. Green Chem. 2003, 5, 361.

<sup>&</sup>lt;sup>59</sup> Dinares, I.; Garcia De Miguel, C.; Ibanez, A.; Mesquida, N.; Alcalde, E. Green Chem. 2009, 11, 1507.

Cette méthode permit d'obtenir [bmim][F] avec un bon rendement mais nécessite de posséder une colonne de résine échangeuse d'ions ce qui n'est pas le cas de tous les laboratoires. Désireux de s'affranchir de cette technique afin de faciliter l'accès à [bmim][F], une autre approche fut envisagée. Xiao et *al.*<sup>60</sup> décrivirent en 2012 une méthode simple pour obtenir [bmim][F]. En partant de [bmim][I], en présence d'AgF dans l'eau, ils obtinrent le [bmim][F] de manière quantitative (Schéma 27) :



Schéma 27 : Synthèse de [bmim][F] à partir de [bmim][I] avec AgF dans l'eau.

Comparé à l'approche précédente, celle-ci est beaucoup plus simple à mettre en œuvre par contre cette méthode utilise une source de fluor plutôt couteuse, le fluorure d'argent. Enfin, une dernière synthèse revendiquée dans un brevet, propose d'obtenir [bmim][F] à partir de [bmim][Cl] en utilisant KF dans le méthanol (Schéma 28).<sup>61</sup> Cette approche nous parut la plus adéquate, utilisant un liquide ionique chloré beaucoup moins onéreux à préparer que celui possédant un iodure et celle-ci emploie une source de fluorure peu couteuse.



Schéma 28 : Conditions de la réaction de métathèse pour obtenir le [bmim][F] à partir de [bmim][Cl].

Au laboratoire, nous avons commencé par synthétiser le [bmim][Cl]. Celui-ci est obtenu en 24 heures avec un rendement de 80% en faisant réagir du 1-méthylimidazole et du chlorobutane à reflux de l'acétonitrile (Schéma 29). Le temps de réaction peut être diminué et le rendement augmenté en utilisant les micro-ondes (schéma 30). Malheureusement, à partir du matériel disponible au laboratoire, cette méthode ne nous permet pas de synthétiser [bmim][Cl] à l'échelle de plusieurs dizaines de grammes. Ensuite, une optimisation de la réaction de métathèse fut effectuée. Nous avons pu obtenir le [bmim][F] avec un rendement de 95% en diminuant le temps de réaction à 5 minutes et la quantité de KF à 1,2 équivalents (Schéma 29).

<sup>&</sup>lt;sup>60</sup> Zhu, Z. Q.; Jiang, M. Y.; Zheng, C. G.; Xiao, J. C. J. Fluorine Chem. **2012**, 133, 160.

<sup>&</sup>lt;sup>61</sup> Sumitomo Chemical Company, Limited PCT Int. Appl: US2007/0135634 A1, 2007.



Schéma 29 : Synthèse de [bmim][F] développée au laboratoire.

Cette stratégie peut facilement être effectuée sur plusieurs grammes sans précautions particulières, les solvants et les réactifs ne nécessitant pas d'être anhydres.



Schéma 30 : Synthèse du [bmim][Cl] par chauffage micro-ondes.

## 2. Caractérisation de [bmim][F]

La grosse interrogation était de vérifier si l'échange d'anion avait eu lieu et s'il était total. Le premier élément de réponse est apporté par, la comparaison entre les spectres RMN <sup>1</sup>H dans le CDCl<sub>3</sub> de [bmim][Cl] et [bmim][F], révélant un léger décalage entre les différents signaux. Mais le plus remarquable est, quand l'échange entre le chlorure et le fluorure est totale, la disparition du proton en position  $C_2$  du cycle imidazolium (Figure 6).



**Figure 6 :** Comparaison des spectres RMN <sup>1</sup>H de [bmim][Cl] et de [bmim][F].

Cette observation nous a permis de déterminer qu'en seulement cinq minutes l'échange du chlorure par le fluorure était total. Ce phénomène laisse penser que le fluorure formerait une liaison hydrogène<sup>62</sup> avec le proton en  $C_2$  et provoquerait un élargissement du signal jusqu'à sa disparition. Cette hypothèse est confirmée d'une part par la réapparition du signal vers 8,9 ppm lorsque le spectre RMN <sup>1</sup>H est réalisé dans l'eau lourde mais également par le diagramme RX obtenu.

En effet, bien qu'ayant un point de fusion proche de 25°C, des cristaux furent obtenus. Le diagramme rayon X montre plusieurs choses. La représentation de la maille montre une proximité spatiale entre l'ion fluorure et le proton en C<sub>2</sub> du cation imidazolium (1,98 Å), ce qui appuierait l'existence d'une liaison hydrogène. De plus, chaque atome de fluor interagit avec une molécule d'eau à travers la formation de liaisons hydrogènes contribuant à la stabilité du liquide ionique (Figure 8). Comme nous pourrons l'observer par la suite, cette interaction ne nuit pas à la réactivité de notre liquide ionique.



Figure 7 : Structure cristallographique du [bmim][F].

Dans la suite de ce chapitre, nous avons évalué la réactivité de notre liquide ionique comme agent de fluoration nucléophile. Pour cela, une étude préliminaire fut effectuée en analysant le pouvoir nucléophile des anions fluorures dans une réaction de substitution nucléophile.

# IV. Etude de la réactivité en réaction de monofluoration de type S<sub>N</sub>2

## 1. <u>Optimisation de la réaction de S<sub>N</sub>2</u>

Afin d'avoir une base de comparaison avec la littérature, nous avons commencé l'étude en utilisant le 3-phenypropyl-*p*-toluènesulfonate **42** comme substrat modèle pour l'optimisation. Cette

<sup>&</sup>lt;sup>62</sup>Hunt, P. A.; Ashworth, C. R.; Matthews, R. P. Chem. Soc. Rev. 2015, 44, 1257.

réaction est effectuée sans co-solvant organique, avec 5 équivalents de liquide ionique à une température de 80°C en chauffage classique (Tableau 3).

**Tableau 3 :** Fluoration du 3-phenypropyl-*p*-toluènesulfonate **42** avec [bmim][F] en chauffage classique.

Entrée	[bmim][F] (éq)	Temps (min)	Température (°C)	Rendement (%) <sup>a</sup>
1	3	300	25	Trace
2	3	300	80	70
3	5	300	80	83
4	5	360	80	85

<sup>a</sup>Rendements isolés.

En effectuant la réaction avec 3 équivalents de liquide ionique à température ambiante seulement des traces de produit fluoré **43** sont observées par RMN <sup>19</sup>F (entrée 1). L'élévation de la température à 80°C permet d'avoir le produit à hauteur de 70 % (entrée 2). De plus, un rendement de 83% est atteint avec 5 équivalents de [bmim][F] (entrée 3), en revanche une augmentation du temps de réaction n'améliore pas de façon notable le résultat de la réaction (entrée 4). Il est important de noter qu'aucune trace de produit d'élimination n'est observée en RMN <sup>1</sup>H du brut réactionnel ou isolé au cours de la purification. Ces tests ont permis de confirmer que la réaction de fluoration nucléophile est possible en utilisant notre liquide ionique à la fois comme solvant et réactif.

L'utilisation des micro-ondes peut dans de nombreux cas permettre une amélioration de la conversion, la sélectivité et une réduction du temps de réaction.<sup>4</sup> Les propriétés diélectriques des liquides ioniques en font de très bons partenaires pour les synthèses organiques assistées par micro-ondes, en les absorbants efficacement.<sup>63</sup> C'est pour cela que dans de nombreux cas, les liquides ioniques sont utilisés comme solvant, co-solvant et parfois comme catalyseur avec les micro-ondes.<sup>64</sup> La combinaison des avantages de chacun montre régulièrement une diminution du temps de réaction et une augmentation des rendements.

<sup>&</sup>lt;sup>63</sup> Vo-Thanh, G.; Pégot, B.; Aupoix, A. Solvent-free Microwave-assisted Preparation of Ionic Liquids. Applications for organic synthesis in Ultrasound and Microwave: Recent Advances in Organic Chemistry In Bazureau, J. P.; Draye, M. Eds.; Transworld Research Network: Kerala (India), **2011**.

<sup>&</sup>lt;sup>64</sup> a) Khalafi-Nezhad, A.; Zare, A.; Zare, A. R. M.; Parhami, A.; Hasaninejad, A.; Shargi, H. *Can. J. Chem.* 2007, *85*, 438; b) Chen, I.-H.; Young, J.-N.; Yu, S. J. *Tetrahedron*, 2004, *60*, 11903; c) Zhou, Z. Z.; Ji, F.-Q.; Cao, M.; Yang, G.-F. *Adv. Synth. Catal*, 2006, *348*, 1826; d) Mayo, K. G.; Nearhoof, E. H.; Kiddle, J. J. *Org. Lett.* 2002, *9*, 1567.

Une optimisation de la réaction est effectuée sur le 3-phenypropyl-*p*-toluènesulfonate **42** par chauffage micro-ondes pour voir s'il est possible de diminuer le temps de réaction et le nombre d'équivalent de liquide ionique engagé (Tableau 4).

42micro-ondes, chauffage, temps43EntréeTemps (min)Température (°C) $[bmim][F]$ (éq)Rendement1108026621010026631080377430801495308028463080395 (85)			OTs [bmim][	F]	F
EntréeTemps (min)Température (°C)[bmim][F] (éq)Rendement1108026621010026631080377430801495308028463080395 (85)		42	micro-ono chauffag temps	des, ge, 4:	3
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	Entrée	Temps (min)	Température (°C)	[bmim][F] (éq)	Rendement (%) <sup>a</sup>
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	1	10	80	2	66
$\begin{array}{c ccccccccccccccccccccccccccccccccccc$	2	10	100	2	66
4       30       80       1       49         5       30       80       2       84         6       30       80       3       95 (85)	3	10	80	3	77
5       30       80       2       84         6       30       80       3       95 (85)	4	30	80	1	49
6 30 80 3 95 (85) <sup>1</sup>	5	30	80	2	84
	6	30	80	3	95 (85) <sup>b</sup>

**Tableau 4 :** Optimisation de la réaction de fluoration par activation micro-ondes.

<sup>a</sup> Rendements déterminés par RMN <sup>19</sup>F en utilisant comme référence interne le chlorodifluorométhoxybenzène.

<sup>b</sup> Rendement isolé

L'activation micro-ondes permet d'obtenir le composé **43** avec un rendement de 66% avec seulement 2 équivalents de [bmim][F] à 80 °C en 10 minutes (entrée 1). L'élévation de la température ne semble pas avoir d'influence sur le rendement de la réaction (entrée 2). Par contre, l'augmentation du temps de réaction permet d'obtenir 84% de rendement en 30 minutes (entrée 5). Après ces essais effectués, il s'avère que les conditions idéales sont 3 équivalents de [bmim][F] à 80°C pendant 30 minutes (entrée 6). Celles-ci permettent d'obtenir le composé **43** avec 85% de rendement isolé. L'activation micro-ondes a non seulement permis de réduire le temps de réaction en passant de 300 minutes à seulement 30 minutes mais également de diminuer le nombre d'équivalent de [bmim][F] utilisé.

### 2. <u>Exemplification et limitations</u>

## a. Réaction de fluoration sur des composés alkyles primaires et benzyliques

Encouragés par ces résultats, la réaction de fluoration est d'abord tentée sur divers alkyles primaires avec différents groupes partants (Tableau 5).

	R-GP	·][•] (0 04)	→ R-F	
Entrée	R	GP	Temps (min)	Rendement (%) <sup>a</sup>
1	$C_6H_5(CH_2)_3$ -	OTs	30	85
2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	OMs	30	85
3	$C_6H_5(CH_2)_3$ -	Br	30	64
4	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> -	OTs	30	78
5	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	Cl	30	22
6	C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> -	Br	75	17
7	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	OTs	30	73
8	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	OMs	30	76
9	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	Br	30	52
10	C <sub>8</sub> H <sub>17</sub> -	Ι	60	60
11	C <sub>12</sub> H <sub>25</sub> -	OMs	30	24
12 <sup>b</sup>	O N H GP	OTs	75	28

[bmim][F] (3 ég)

Tableau 5: Réaction de fluoration sur divers alkyles primaires avec [bmim][F].

<sup>a</sup> Rendements déterminés par RMN <sup>19</sup>F en utilisant comme référence interne le chlorodifluorométhoxybenzène <sup>b</sup> Réaction effectuée à 100°C.

Les conditions de fluoration nucléophile furent appliquées avec succès sur plusieurs alkyles primaires possédant différents groupes partants (mésyle, tosyle, bromure) (entrée 1-6). L'efficacité de la réaction reste identique entre les groupements mésylate et tosylate avec un rendement de 85% (entrées 1 et 2). Par contre, une légère diminution est observée avec les halogénés (rendement : 64%, entrée 3). Les rendements obtenus pour les chaînes héxyles restent particulièrement faibles même en augmentant le temps de réaction (entrées 5 et 6). L'augmentation de la longueur de la chaîne alkyle permet une amélioration des rendements (entrées 7-10). Notons que la synthèse du *n*-octyl fluorure à partir du *n*-octyl-*p*-toluènesulfonate en utilisant [bmim][F] avait déjà été revendiquée dans un brevet.<sup>44</sup> Les auteurs décrivaient un rendement de 98% déterminé par analyse chromatographique en phase gazeuse. Etrangement, dans nos conditions nous n'avons obtenu qu'un rendement de 73% (entrée 7). Cette méthodologie nous a également permis d'obtenir une molécule à structure un peu plus complexe la (S)-5-(fluorométhyl)pyrrolidin-2-one, avec toutefois un rendement modeste (entrée 12).

Par la suite, nous avons évalué notre liquide ionique sur des dérivés benzyliques avec différents substituants (Tableau 6).

44

Ar

Entrée	Ar-CH <sub>2</sub> -	GP	Temps (min)	Température (°C)	Rendement (%) <sup>a</sup>
1	$(4-iPr)C_6H_4CH_2-$	OTs	30	80	Dégradation
2	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	Br	30	80	70
3	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	Cl	30	80	68
4	$(4-Me)C_6H_4CH_2-$	Br	30	80	70
5	$(4-MeO)C_6H_4CH_2$	Cl	30	80	73
6	$(4-F)C_{6}H_{4}CH_{2}-$	Br	30	80	74
7	$(4-NO_2)C_6H_4CH_2$	Br	30	80	34
8	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> -	CN	180	120	Pas de réaction

[bmim][F] (3 éq)

45

Tableau 6 : Réaction de fluoration sur divers dérivés benzyliques avec [bmim][F].

<sup>a</sup>Rendements déterminés par RMN <sup>19</sup>F en utilisant comme référence interne le chlorodifluorométhoxybenzène

De façon surprenante, le composé avec un tosylate comme groupe partant ne permet pas d'obtenir le produit fluoré (entrée 1). Le produit de départ n'étant pas retrouvé en fin de réaction, il semblerait que celui-ci se dégrade dans les conditions utilisées. Les dérivés benzyliques halogénés (brome et chlore) sont facilement substitués par [bmim][F] pour donner le composé fluoré correspondant avec d'excellents rendements (entrées 2-6) Une diminution du rendement est observée quand le benzyle est substitué en position para par un groupement nitro (entrée 7). Un dernier test fut effectué avec un composé possédant un groupe cyano- en position benzylique (entrée 8). Malheureusement, celui-ci n'a pu être déplacé par un fluorure et le produit de départ est retrouvé en fin de réaction même après 3 heures à 180 °C sous chauffage micro-ondes.

#### b. Réaction de fluoration sur des composés alkyles secondaires linéaires ou cycliques

[bmim][F] a révélé avoir une bonne réactivité avec des alkyles primaires et des composés benzyliques. Nous avons voulu voir si la réaction de fluoration est possible sur des composés secondaires, les cas décrits dans la littérature restant très limités (Tableau 7).

GP

**Tableau 7 :** Réaction de fluoration nucléophile sur des dérivés alkyles secondaires linéaires et cycliques avec [bmim][F].

[bmim][F] (3 éq)

F

		R <sup>1</sup> R <sup>2</sup> micro-0 80-11 60 à 12	ondes, I0 °C, 20 min	$\mathbf{R}^1 \mathbf{R}^2$	
Entrée	molécule	Produit de départ	Temps	Température (°C	Rendement (%
			(min)		
1	46	OTs	60	100	43
2	47	OMs	75	100	46
3	48	Br	120	100	14
4	49	OMs	120	110	≤5%
5	50	OTs	120	80	Trace de produi fluoré
6	51	OBn OTs	120	80	Produit d'élimination (80%) <sup>b</sup>
7	52	OBn	120	80	Produit d'élimination (75%) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Rendements déterminés par RMN <sup>19</sup>F en utilisant comme référence interne le chlorodifluorométhoxybenzène <sup>b</sup>Rendement isolé

Pour les produits secondaires linéaires, une optimisation a dû être effectuée pour chaque composé. Effectivement, la réaction semble sensible à l'encombrement stérique. Il est nécessaire d'augmenter le temps mais également la température de réaction pour obtenir les produits avec des rendements satisfaisants. Les alkyles secondaires avec des groupes partants tosylates et mésylates permettent de fournir le produit fluoré correspondant avec des rendements de 43 et 46% (entrées 1 et 2). Par contre, nous avons une diminution importante du rendement quand nous passons à l'atome de

brome comme groupe partant. Il est important de noter à nouveau qu'au cours de ces transformations aucun produit d'élimination n'est observé quel que soit le composé.

Ayant réussi à obtenir les produits de fluoration à partir d'alkyles secondaires linéaires, nous avons voulu voir si il est possible d'introduire un atome de fluor sur des cyclohexanes soit avec un mésylate ou un tosylate comme groupe partant. Comme pour les alkyles secondaires, les conditions de fluoration furent adaptées en modifiant la température et le temps de réaction. Dans le cas du menthol (entrées 1 et 2) la fluoration ne se fait que très difficilement. En fin de réaction, des traces de produit fluoré peuvent être observées par RMN <sup>19</sup>F et une majorité du produit de départ est retrouvé. Par contre, pour les composés **51** et **52** la conversion est totale mais seuls les produits issus de la réaction d'élimination sont isolés avec des rendements de l'ordre de 80% (entrées 6 et 7). Dans nos conditions, la substitution nucléophile par le fluorure du [bmim][F] ne se produit pas sur les composés cycliques de type cyclohexane.

## V. Revalorisation de la partie cationique du liquide ionique

En fin de réaction, le produit fluoré est extrait avec du pentane et nous obtenons un mélange de liquides ioniques [bmim][GP] issu de la réaction de substitution nucléophile et le [bmim][F] qui n'a pas réagi. La partie anionique [GP] dépend du substrat initialement engagé et de son groupe partant. Pour cette raison, deux voies de recyclage sont possibles.

La première voie consiste à régénérer le mélange de liquides ioniques obtenu en fin de réaction en [bmim][F]. Après extraction de nos produits, nous avons réengagé notre milieu réactionnel ([bmim][GP] + [bmim][F]) dans un processus de métathèse en utilisant KF dans le méthanol. Nous avons suivi le protocole mis en place pour la synthèse de [bmim][F] à partir de [bmim][Cl] (Schéma 31).

#### Schéma 31: Conditions de la réaction de métathèse.

Cette stratégie permet de régénérer facilement les liquides ioniques issus des substitutions nucléophiles à partir des composés halogénés (Br et Cl). Le [bmim][F] formé peut ensuite être à nouveau réutilisé dans des réactions de fluoration sans perdre en efficacité. Par contre, une limitation est observée pour cette méthode. Les interactions entre le cation imidazolium et les anions de type tosylate ou mésylate étant plus favorable qu'avec le fluorure, la conversion de [bmim][GP] en [bmim][F] reste incomplète. Nous avons donc envisagé une autre approche.

La seconde stratégie employée, consiste à ne revaloriser que la partie imidazolium du liquide ionique. Pour cela, le mélange [bmim][GP] + [bmim][F] obtenu en fin de réaction sera converti en [bmim][NTf<sub>2</sub>] (Schéma 32).

 $[bmim][F] + 1.1 \text{ éq LiNTf}_2 \qquad [bmim][NTf_2] \\ [bmim][GP] H_2O, ta, 60min \\ 92\%$ 

Schéma 32 : Synthèse de [bmim][NTf<sub>2</sub>] à partir du milieu réactionnel.

La métathèse est, cette fois-ci, en faveur de l'anion bis((trifluoromethyl)sulfonyl)amidure quel que soit l'anion (tosylate, mésylate, halogénures) considéré. Pour ce faire, il suffit de diluer notre milieu réactionnel dans l'eau et additionner 1,2 équivalent de LiNTf<sub>2</sub>. Le nouveau liquide ionique est ainsi obtenu avec un rendement de 92%. De plus, notons que [bmim][NTf<sub>2</sub>] est couramment utilisé dans de nombreuses réactions et peut donc être réutilisé dans d'autres réactions de synthèses organiques.<sup>65</sup>

## VI. Conclusion

Cette partie montre que le fluorure de 1-*n*-butyl-3-méthylimidazolium peut être facilement synthétisé en utilisant des réactifs peu onéreux et sans prendre de précautions particulières. Nous avons démontré son potentiel comme agent de fluoration dans des réactions de substitution nucléophile. Au cours de ce processus, l'utilisation de solvants, de complexes ou l'addition de réactif dangereux n'est pas nécessaire. De plus, l'utilisation des micro-ondes permet de diminuer les temps de réaction évitant la formation de sous-produits. Pour finir, le mélange de liquides ioniques obtenu en fin de réaction est aisément recyclé.

<sup>&</sup>lt;sup>65</sup> a) Wasserscheid, P.; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis, 2nd ed.*; Wiley-VCH: Weinheim, **2008**; b) Hallett, J. P.; Welton, T. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3508.

# VII. Perspectives

Les résultats obtenus en fluoration nucléophile avec [bmim][F] montrent que le fluorure possède une bonne nucléophilie. Il est donc envisageable que celui-ci puisse réagir dans des réactions de substitution nucléophile aromatique. Des tests préliminaires ont été effectués au laboratoire, à partir des conditions mises au point précédemment, sur des composés aromatiques possédant des groupements électroattracteurs (Schéma 33).



Schéma 33 : Premiers tests de substitution nucléophiles effectués avec [bmim][F].

Malheureusement, les premiers tests ne permettent pas d'accéder à des cycles aromatiques fluorés. De plus, l'augmentation de la température et du temps de réaction ne semblent pas influencer la réaction. L'évaluation de la réactivité de [bmim][F] dans cette réaction est en cours d'étude dans notre laboratoire.

Une autre perspective possible serait d'appliquer notre méthodologie à la chimie du Fluor 18, cet isotope du <sup>19</sup>F étant largement utilisé en imagerie médicale (Tomographie par émission de positons).<sup>66</sup> Le développement de nouvelles méthodes d'introduction de ce radionucléide dans les molécules organiques reste toujours d'actualité, la difficulté première de cette chimie résidant dans le temps de demi-vie restreint de 109 minutes de cet élément. Cet isotope radioactif est généralement produit à partir d'un cyclotron médical. Celui-ci est généré par bombardement d'oxygène <sup>18</sup>O avec des protons, suivant une réaction <sup>18</sup>O (p,n)<sup>18</sup>F. Ce processus permet de produire des fluorures <sup>18</sup>F<sup>-</sup> ou du <sup>18</sup>F[F<sub>2</sub>].

La source nucléophile <sup>18</sup>F<sup>-</sup> est ensuite récupérée en solution aqueuse puis purifiée à partir d'une résine échangeuse d'ions suivi d'une élution à partir d'une solution de carbonate de potassium. Ce dernier traitement permet de récupérer les fluorures sous forme de K<sup>18</sup>F. La dernière étape consiste à obtenir un <sup>18</sup>F nucléophile, pour cela un agent chélatant du potassium est ajouté à la solution (en générale le Kryptofix 222). Après un séchage azéotropique des fluorures, les réactions de fluoration sont effectuées dans un solvant polaire aprotique (CH<sub>3</sub>CN, DMSO).

<sup>&</sup>lt;sup>66</sup> Cole, E. L.; Stewart, M. N.; Littich, R.; Hoareau, R.; Scott, P. J. H. Current Topics in Medicinal Chemistry, **2014**, *14*, 875.

Le temps de demi-vie réduit de ce radionucléide nécessite donc de développer des méthodes de synthèse rapides et efficaces. Notre idée est donc de substituer l'agent chélatant par notre liquide ionique pour former une nouvelle source de fluor nucléophile <sup>18</sup>F<sup>-</sup>. L'utilisation de [bmim][F] alliant la rapidité et l'efficacité nécessaire, plusieurs tests ont été effectués pour voir si notre stratégie était transposable à la chimie du <sup>18</sup>F.

Les micro-ondes n'étant pas compatibles avec cette chimie, nous avons d'abord évalué le rendement obtenu en produit fluoré en seulement 30 min à 80°C en chauffage classique dans l'acétonitrile et le DMSO (Tableau 8).

 $[\text{hmim}][\mathbf{F}] (3 \neq \alpha)$ 

	∕∕OTs —	solvant (5 mL), 150-80°C, 30 min	F
Entrée	Solvant	Température (°C)	Rendement (%) <sup>a</sup>
1	CH <sub>3</sub> CN	80	57%
2	DMSO	150	37%

Tableau 8 : Réaction de fluoration avec [bmim][F] et un co-solvant en chauffage classique.

<sup>a</sup>Rendements déterminés par RMN <sup>19</sup>F en utilisant comme référence interne le chlorodifluorométhoxybenzène.

La réaction de fluoration dans l'acétonitrile donne des résultats corrects aux alentours de 50%. En revanche, le processus de fluoration dans le DMSO donne des résultats beaucoup moins satisfaisants, il est nécessaire d'augmenter la température pour accéder à un rendement de 37%. De plus, il y a formation du produit d'élimination au cours de la réaction.

Dans un second temps, nous avons tenté d'obtenir [bmim][F] en effectuant l'échange sur la résine échangeuse d'ions du chlore de [bmim][Cl] par un fluor. Pour cela, nous avons passé une solution de ce dernier diluée dans l'acétonitrile à travers une colonne préalablement traitée par une solution de KF. L'échange se produit mais sur un temps beaucoup trop long (environ 120 min). Ces conditions restent à optimiser pour ensuite les appliquer en chimie <sup>18</sup>F, ou il sera plus simple d'évaluer la qualité de l'échange chlore/fluor par radioactivité.

DEU	XIEME PARTIE : FLUORODESULFURATION OXYDATIVE	53
I.	LES LIQUIDES IONIQUES COMME AGENT DE FLUORODESULFURATION	53
1.	BIBLIOGRAPHIE SUR LES GROUPEMENTS $OCF_3$ et $OCF_2R$	53
2.	REACTION DE FLUORATION DIRECTE	54
3.	REACTION DE FLUORODESULFURATION OXYDATIVE	57
II.	<b>OPTIMISATION DE LA REACTION DE FLUORODESULFURATION SUR LES XANTHATES</b>	62
1.	Synthese des xanthates	62
2.	REACTION DE FLUORODESULFURATION AVEC [BMIM][F]	62
3.	Synthese et caracterisation du [bdmim][F]	64
4.	REACTION DE FLUORODESULFURATION AVEC [BDMIM][F]	65
	a. Optimisation de la réaction de fluorodésulfuration	65
	b. Exemplification de la réaction de fluorodésulfuration	67
	c. Analyse du milieu réactionnel	69
III.	SYNTHESE DE DIFLUOROACETALS DISYMETRIQUES	70
1.	BIBLIOGRAPHIE SUR LES DIFLUOROACETALS	70
2.	REACTION DE FLUORODESULFURATION SUR DES THIOCARBONATES	73
	a. Synthèse des thiocarbonates	73
	b. Réaction de fluorodésulfuration sur les thiocarbonates	74
IV.	<b>R</b> EVALORISATION DE LA PARTIE CATIONIQUE	75
V.	CONCLUSION	75
VI.	CONCLUSION GENERALE DU CHAPITRE 1	76
REF	ERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	77
PAR	TIE EXPERIMENTALE DU CHAPITRE 1	83

# Deuxième Partie : Fluorodésulfuration oxydative

# I. Les liquides ioniques comme agent de fluorodésulfuration

## 1. <u>Bibliographie sur les groupements OCF<sub>3</sub> et OCF<sub>2</sub>R</u>

Les éthers méthyliques  $\alpha$ -fluorés (-OCF<sub>3</sub>, -OCF<sub>2</sub>R) représentent une classe hautement importante de fonctions émergentes et prometteuses en chimie organique. Les composés possédant ces types de fonctions sont présents dans de nombreux domaines, particulièrement en agrochimie, en pharmaceutique ou encore dans les matériaux.<sup>67</sup> La perfluoration du carbone adjacent à un oxygène offre souvent une modification des propriétés intrinsèques de la molécule : augmentation de la lipophile, modification des paramètres stériques ou encore électroniques.<sup>68</sup> Ces caractéristiques seront détaillées plus précisément dans le second chapitre de cette thèse. Ces propriétés remarquables associées à la difficulté d'introduire ce type de fonction à amener de nombreux groupes à s'intéresser au développement de nouvelles méthodes pour synthétiser des composés possédant des fonctions d'éthers méthyliques  $\alpha$ -fluorés.<sup>69</sup>

Dans la littérature, deux approches complémentaires en termes de cibles et de limitations sont proposées afin d'obtenir un groupement  $OCF_3$ . La première méthode utilise des agents de transfert de  $CF_3$  ou de  $OCF_3$  (Figure 9).<sup>70</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>67</sup> a) O'Hagan, D. Chem. Soc. Rev. **2008**, *37*, 308; b) Kirsch, P. Modern Fluoroorganic Chemistry:Synthesis, Reactivity, Applications, 2nd, Completely Revised and Enlarged Edition;Wiley: New York, **2013**; c) Filler, R.; Saha, R. Future Med. Chem. **2009**, *1*, 777; d) Begué, J. P.; Donnet-Delpon, D. Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine Wiley: New Jersey, **2008**; e) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. Chem. Soc. Rev. **2008**, *37*, 320.

<sup>&</sup>lt;sup>68</sup> a) Smart, B. E. *In Chemistry of Organic Fluorine Compounds II*; Hudlicky', M.; Pavlath, A. E. Eds.; ACS Monograph 187; American Chemical Society: Washington, DC, **1997**, 986; b) Hansch, C.; Leo, A. *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*, John Wiley and Sons, New York, **1979**; c) Leo, A.; Jow, P. Y. C.; Silipo, C.; Hansch, C. *J. Med. Chem.* **1975**, *18*, 865; d) Hansch, C.; Leo, A.; Hoekman, D. *Exploring QSAR American Chemical Society*, Washington, DC, **1995**, 2 Vols.

<sup>&</sup>lt;sup>69</sup> a) Leroux, F.; Jeschke, P.; Schlosser, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 827 ; b) Manteau, B.; Pazenok, S.; Vors, J.-P.; Leroux, F. R. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 140 ; c) Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8214

<sup>&</sup>lt;sup>70</sup> Leroux, F. R.; Manteau, B.; Vors, J.-P.; Pazenok, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, DOI: 10.3762/bjoc.4.13.

Chapitre 1 : Les liquides ioniques comme sources de fluor nucléophile



**Figure 8 :** Différents agents de transfert de  $CF_3$  et  $OCF_3$  utilisés pour synthétiser des éthers méthylique  $\alpha$ -fluorés.

Ces réactifs permettent d'accéder au groupement trifluorométhoxy (-OCF<sub>3</sub>), par exemple en faisant réagir les réactifs d'Umemoto **53** et de Togni **54**, sources de CF<sub>3</sub> électrophile, sur des alcools.<sup>71</sup> Notons que la grande instabilité du composé **53** nécessite sa préparation *in-situ* à très basse température (-90°C). Par ailleurs, l'utilisation du réactif **54** peut impliquer un nombre d'équivalent d'alcool important (75 éq) et les rendements restent très variables. L'autre approche emploie les composés **55** assurant l'incorporation directe du groupement trifluorométhoxy par substitution nucléophile.<sup>72</sup> Cette dernière méthode est restreinte par la faible nucléophilie de l'anion trifluorométhoxylate. Nous ne détaillerons pas plus en profondeur cette stratégie de synthèse des composés trifluorométhoxylés.

La seconde approche consiste à construire la fonction d'éther méthylique  $\alpha$ -fluorés, en réalisant une succession de fluorations nucléophiles. Cette méthode permet selon les conditions utilisées d'obtenir à partir du même précurseur soit des fonctions di- ou trifluorométhyl éthers. Dans cette partie bibliographique, nous nous attacherons à décrire cette seconde stratégie.

#### 2. Réaction de fluoration directe

La première préparation d'éthers d'aryles trifluorométhylés **58** fut décrite par Yagupol'skii et *al.*<sup>73</sup> en 1955. Les auteurs synthétisèrent des éthers trifluorométhylés, en seulement deux étapes à partir de dérivés de l'anisole. Pour cela, une première étape de chloration donnant le composé intermédiaire trichloré **57** fut effectuée, suivie d'une réaction de perfluoration en présence de HF anhydre ou de trifluorure d'antimoine pour former le composé trifluorométhylé **58**. (Schéma 34).

<sup>&</sup>lt;sup>71</sup> a) Umemoto, T.; Adachi, K.; Ishihara, S. J. Org. Chem. **2007**, 72, 6905; b) Yagupol'skii, L. M.; Kondratenko, N. V.; Timofeeva, G. N. Zh. Org. Khim. **1984**, 20, 115.; c) Kieltsch, I.; Eisenberger, P.; Togni, A. Angew. Chem. Int. Ed. **2007**, 46, 754; d) Eisenberger, P.; Gischig, S.; Togni, A. Chem. Eur. J. **2006**, 12, 2579; e) Stanek, K.; Koller, R.; Togni, A. J. Org. Chem. **2008**, 73, 7678.

 <sup>&</sup>lt;sup>72</sup> a) Trainor, G. L. J. Carbohydr. Chem. 1985, 4, 545; b) Kolomeitsev, A. A.; Vorobyev, M.; Gillandt, H.; Tetrahedron Lett. 2008, 49, 449; c) Marrec, O.; Billard, T.; Vors, J.-P.; Pazenok, S.; Langlois, B. R. J. Fluorine Chem. 2010, 131, 200.
 <sup>73</sup> Yagupol'skii, L. M. Dokl. Akad. Nauk SSSR 1955, 105, 100.



Schéma 34 : Préparation d'éthers trifluorométhylés via une séquence de chloration/fluoration.

Les rendements pour cette réaction sont plutôt variables allant de 20 à 83%, en fonction des substituants sur l'aromatique. Au cours du processus, la chloration du cycle aromatique fut observée, comme par exemple avec l'anisole ou celle-ci est favorisée au dépend de la formation de **57**. Enfin, cette stratégie nécessite l'utilisation de matériels adaptés pour manipuler les différents réactifs (HF, SbF<sub>3</sub>). Cette réaction fut modifiée par Feiring en 1979.<sup>74</sup> Cette fois-ci, le produit est obtenu en une seule étape à partir des phénols **59** correspondants. La fluoration fut effectuée à partir d'un mélange de HF/BrF<sub>3</sub> dans CCl<sub>4</sub> (Schéma 35).



Schéma 35 : Préparation d'éthers trifluorométhylés par une séquence chloration/fluoration

Cette stratégie montra également une dépendance à la substitution de l'aromatique. Feiring observa une absence de réactivité avec les phénols possédant un substituant en position ortho et pouvant former une liaison hydrogène. Par contre, cette méthodologie fut appliquée sur des composés aromatiques mono- ou disubstitués et supporte une plus grande variété de fonctions (NH<sub>2</sub>, Me, NO<sub>2</sub>...). Enfin comme précédemment, l'utilisation de gaz dangereux (HF et BrF<sub>3</sub>) impose de nombreuses précautions et l'utilisation du matériel adéquat.

Une autre méthode fut développée par W. Sheppard en 1964.<sup>75</sup> Il décrivit la synthèse d'éthers d'aryles trifluorométhylés **58** par fluoration de fluoroformiates **60** à partir de tétrafluorure de soufre (SF<sub>4</sub>) en présence de HF (Schéma 36).

<sup>&</sup>lt;sup>74</sup> Feiring, A. E. J. Org. Chem. **1979**, 44, 2907.

<sup>&</sup>lt;sup>75</sup> Sheppard, W. A. J. Org. Chem. **1964**, 29, 1.



Schéma 36 : Préparation d'ethers trifluorométhylés à partir de fluoroformiates 60.

Ce processus permet d'obtenir de nombreux composés fluorés **58** avec des rendements allant de 9-81%. Cette réaction fut également effectuée sans l'isolement du fluoroformiate **60** et donna de meilleurs rendements (4-nitrophénol, sans isolation de **60** rdt : 81%, avec isolation de **60** rdt : 69%). L'inconvénient de cette stratégie est l'utilisation de gaz corrosifs et dangereux (fluorophosgène, HF, SF<sub>4</sub>). Cette méthodologie fut remaniée par Mathey et *al*.<sup>76</sup> en 1973. Les auteurs utilisèrent du thiophosgène pour synthétiser des chlorothioformiates **61** comme intermédiaires avant la fluoration avec l'hexafluorure de molybdène (MoF<sub>6</sub>) en lieu et place de SF<sub>4</sub>/HF (Schéma 37).



Schéma 37 : Préparation d'éthers trifluorométhylés à partir de chlorothioformiates

A partir de cette méthode, une large gamme d'éthers d'aryles trifluorométhylés fut obtenue avec de bons rendements (40-95%). La réaction ne semble pas particulièrement sensible à la substitution du cycle aromatique. Par extension de leur méthodologie, les auteurs tentèrent la synthèse d'éthers d'alkyles trifluorométhylés, malheureusement le produit souhaité ne fut jamais obtenu.

Ces différentes méthodes permirent d'obtenir des éthers d'aryles trifluorométhylés **58** mais n'autorisèrent pas à accéder à des éthers aliphatiques trifluorométhylés. De plus, les réactifs utilisés sont

<sup>&</sup>lt;sup>76</sup> Mathey, F.; Bensoam, J. *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 2253.

souvent gazeux, dangereux et compliqués à utiliser. En 1992, Hiyama et *al.*<sup>77</sup> développèrent une nouvelle approche pour obtenir des groupements trifluorométhylés, la fluorodésulfuration oxydative. Cette méthode comparée aux précédentes est bien plus facile à mettre en œuvre et permet également d'obtenir des éthers d'alkyles ou d'aryles trifluorométhylés.

#### 3. <u>Réaction de fluorodésulfuration oxydative</u>

La réaction de fluorodésulfuration oxydative concerne de nombreux composés soufrés comme les fonctions tris(méthylthio)  $62^{,78}$  les dithianes  $63^{,79}$  les dithiocarboxylates 64 et  $65^{,80}$  les thiocarbamates  $66^{,81}$  ou les dithiocarbonates plus communément nommés xanthates 67 (Figure 10).<sup>82</sup>



Figure 9 : Les différentes fonctions pouvant être engagées dans des réactions de fluorodésulfuration oxydative.

Le principe de cette réaction consiste à substituer un soufre, après activation de celui-ci avec un agent oxydant, par un fluor. Cette réaction fut décrite pour la première fois par Sondej et *al.*<sup>83</sup> en 1986 avec la fluoration de dithianes. Mais la réaction de fluorodésulfuration oxydative, connu un réel développement dans les années 90 avec Hiyama et *al.*<sup>84</sup> Ils démontrèrent être capable, à partir de cette méthode, d'obtenir de façon efficace de nombreux composés fluorés. Pour notre part, la partie bibliographique se concentrera sur les molécules possédant une fonction xanthate **67**. Ceux-ci sont facilement synthétisés à partir de l'alcool ou du phénol correspondant en présence d'une base, de disulfure de carbone et d'iodure de méthyle (schéma 38).<sup>81</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>77</sup> Kuroboshi, M.; Suzuki, K.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4173.

<sup>&</sup>lt;sup>78</sup> Furuta. S.; Kuroboshi, M.; Hiyama, T. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1998, 71, 1939.

<sup>&</sup>lt;sup>79</sup> Kuroboshi, M.; Hiyama, T. Synlett. **1991**, 909.

<sup>&</sup>lt;sup>80</sup> a) Furuta, S.; Kuroboshi, M.; Hiyama, T. Bull. Chem. Soc. Jpn. **1999**, 72, 805; b) Lal, G. S.; Lobach, E.; Evans, A. J. Org. Chem. **2000**, 65, 4830.

<sup>&</sup>lt;sup>81</sup> a) Kuroboshi, M.; Hiyama, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4177; b) Kanie, K.; Mizuno, K.; Kuroboshi, M.; Hiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 1973.

<sup>&</sup>lt;sup>82</sup> Kanie, K.; Tanaka, Y.; Suzuki, K.; Kuroboshi, M.; Hiyama, T. Bull. Chem. Soc. Jpn. 2000, 73, 471.

<sup>&</sup>lt;sup>83</sup> Sondej, S. C.; Katzenellenbogen, J. A. J. Org. Chem. **1986**, 51, 3508.

<sup>&</sup>lt;sup>84</sup> Kuroboshi, M.; Kanie, K.; Hiyama, T. Adv. Synth. Catal. 2001, 343, 235.



Schéma 38 : Conditions de synthèse pour obtenir la fonction xanthate.

Ils peuvent ensuite être engagés en réaction de fluorodésulfuration oxydative pour accéder à des composés fluorés. Le mécanisme de la réaction est une succession de substitutions nucléophiles d'un soufre par des fluorures pour former une espèce di- ou trifluorée. L'activation du soufre est généralement effectuée en utilisant un oxydant de type *N*-halo-imide (Schéma 39).



Schéma 39 : Mécanisme de la réaction de fluorodésulfuration oxydative avec les xanthates

Le mécanisme montre qu'il est possible d'accéder au cours du processus à deux espèces fluorées stables, une difluoré **68** ou une trifluoré **69**. La formation de l'un ou l'autre des composés est dépendante des conditions de fluorodésulfuration oxydative choisies. Pour illustrer cela, Hiyama et *al.*<sup>77</sup> développèrent différentes stratégies pour obtenir soit **68** ou **69** (Schéma 40).



Schéma 40 : Conditions réactionnelles possibles pour la réaction de fluorodésulfuration sur les xanthates

Les auteurs mirent en avant l'importance du choix de la source de fluor, mais également la nécessité d'adapter l'oxydant pour accéder aux produits souhaités. Par exemple, pour obtenir **69** un large excès de HF/pyridine (80 éq) avec DBH (3 éq) comme oxydant furent nécessaires. En revanche,

l'utilisation de TBAH<sub>2</sub>F<sub>3</sub> (5 éq) avec NBS (4 éq) donna accès au composé difluoré **68**. Par ailleurs avec ces dernières conditions, ils n'observèrent aucune trace de **69**. Notons que TBAH<sub>2</sub>F<sub>3</sub> est obtenu à partir du fluorure de tétrabutylammonium engagé en réaction avec HF et KHF<sub>2</sub> dans le dichloroéthane.<sup>85</sup> Hiyama et *al.* montrèrent aussi la nécessité d'adapter les conditions (quantité et nature du fluorure, choix de l'oxydant) en fonction du substrat choisi. Effectivement, des réactions d'halogénation du cycle furent observées dans les conditions : HF/pyridine (80 éq) et DBH (3 éq) avec les cycles aromatiques possédant des groupes électroattracteurs. Dans certains cas, les auteurs purent résoudre ce problème en diminuant simplement la quantité de HF/pyridine engagée à 40 équivalents. A l'inverse, ils n'observèrent aucune trace de réaction d'halogénation du cycle aromatique en utilisant TBAH<sub>2</sub>F<sub>3</sub> avec NBS. Par ailleurs, les auteurs démontrèrent que le composé difluoro(méthylthio)méthylés **68** formé avec TBAH<sub>2</sub>F<sub>3</sub> pouvait être un précurseur de **69** en le réengageant dans un processus de fluorodésulfuration oxydative (Schéma 41).<sup>81</sup>

$$\begin{array}{c|c} F & \hline & 70\% \text{ HF/py } (80 \text{ éq}) \\ \hline & \\ RO & SMe & \hline & \\ 68 & 0 \text{ °C à ta} \\ \hline & & \\ 68 & 0 \text{ °C à ta} \\ \hline & & \\ 4 \text{ exemples} \\ \text{ rdt: 41-62\%} \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} R - \text{OCF}_3 \\ \hline & \\ 69 \end{array}$$

Schéma 41 : Fluorodésulfuration oxydative à partir d'éthers difluoro(méthylthio)méthylés 68.

Cette méthode permit d'obtenir des composés **69** avec de bons rendements (41-62%) en utilisant toujours un excès de HF/pyridine avec DBH (1 éq). Hiyama et *al.*<sup>86</sup> décrivirent également la fluorodésulfuration oxydative sur des xanthates aliphatiques secondaires, tertiaires et benzyliques (Schéma 42).



Schéma 42 : Exemple de synthèse d'alkyles fluorés secondaires 72 ou d'éthers trifluorométhylés 71 à partir de xanthates.

<sup>&</sup>lt;sup>85</sup> Cousseau. J.; Albert. P. Bull. Soc. Chim. Fr. 1986, 6, 910.

<sup>&</sup>lt;sup>86</sup> Kanie. K.; Tanaka. Y.; Shimizu. M.; Kuroboshi. M.; Hiyama. T. Chem. Commun. 1997, 309.

Les auteurs remarquèrent qu'il était possible d'obtenir, en fonction de la concentration en HF/pyridine, le composé trifluorométhylé **71** ou le composé monofluoré **72**. Ce dernier est issu de la substitution du xanthate par un seul fluorure. A partir de **70**, les conditions classiques de fluorodésulfuration (70% HF/py (80 éq), DBH (3éq)) conduisirent à la réaction de monofluoration accompagnée par la bromation du cycle aromatique. Pour prévenir cette réaction d'halogénation, les auteurs utilisèrent une solution de 70% HF/pyridine (20 éq) avec NIS (3 éq) et obtinrent le (2-fluoropentyl)benzène **72** avec un rendement de 70%. La formation du composé **72** est expliquée par la formation d'un intermédiaire carbocation (Schéma 43).



Schéma 43 : Mécanisme proposé pour la monofluoration des xanthates secondaires 73.

Après une première fluoration, la seconde activation du soufre peut permettre au xanthate de jouer le rôle de groupe partant. Ce phénomène provoque la formation d'un carbocation qui après réaction avec un fluorure donne l'espèce **74**. En revanche, pour les xanthates benzyliques l'utilisation de NIS n'est pas nécessaire, de meilleurs rendements sont obtenus avec DBH sans qu'aucune réaction secondaire de bromation ne fut signalée. Pour le groupement OCF<sub>3</sub>, les auteurs y accédèrent en utilisant une solution de 50% HF/pyridine avec NBS. Par contre, cette réaction donna un rendement de seulement 21% pour le 1-phényl-2-trifluorométhoxypentane **71** (Schéma 42).

Sur le même principe, en 1999 Rozen et  $al.^{87}$  développèrent la synthèse d'éthers trifluorométhylés aliphatiques à partir de xanthates **75** en utilisant BrF<sub>3</sub> comme source de fluor dans des réactions de fluorodésulfuration oxydative (Schéma 44).

<sup>&</sup>lt;sup>87</sup> Ben-David, I.; Rechavi, D.; Mishani, E.; Rozen, S. J. Fluorine Chem. 1999, 97, 75.



Schéma 44 : Fluorodésulfuration oxydative d'alkyles et d'arylthiocarbonates à partir de BrF<sub>3</sub>.

Cette méthode permit d'obtenir des composés aliphatiques trifluorométhylés **76** avec d'excellents rendements (60-90%). Les auteurs testèrent également leur méthodologie sur un xanthate aromatique **77** et ils obtinrent le composé trifluorométhylé avec 65% de rendement. En revanche, le même problème d'halogénation du cycle aromatique fut observé dans ces conditions. De plus, BrF<sub>3</sub> étant un gaz toxique et corrosif, il nécessite de posséder le matériel adapté à son utilisation.

Ces résultats montrent la souplesse de la réaction de fluorodésulfuration oxydative. En fonction du produit que l'on souhaite obtenir, il est possible de modifier la source de fluorure, son nombre d'équivalent ou l'agent oxydant utilisé. Par contre, les limitations de cette méthode sont les réactions secondaires d'halogénation des noyaux aromatiques possibles au cours du processus et les sources de fluorure utilisées (HF/pyridine, TBAH<sub>2</sub>F<sub>3</sub> ou BrF<sub>3</sub>) produit à partir de gaz comme HF ou F<sub>2</sub>. Le développement de nouvelles sources de fluorure stables, faciles à utiliser et compatibles avec la réaction de fluorodésulfuration reste donc toujours un challenge. Nous avons pu montrer que [bmim][F] était une source de fluorure stable, facile à obtenir et ne nécessitant aucun matériel spécifique pour être manipulé. Nous avons donc engagé notre liquide ionique dans les conditions de fluorodésulfuration oxydative pour savoir s'il était possible d'obtenir des éthers trifluorométhylés à partir de xanthates.

# II. Optimisation de la réaction de fluorodésulfuration sur les xanthates

## 1. Synthèse des xanthates

Dans un premier temps nous avons synthétisé différents xanthates à partir des conditions décrites par Hiyama et *al.*<sup>81</sup> (Tableau 9).

ROH	1) NaH (1,2 éq), DMF, ta, 2) Mel (1,2 éq),	CS <sub>2</sub> (2 éq), 10 h ★ ta, 1h	SO S 78a-h
Entrée	Numéro	R	Rendements (%)
1	78a	$4-Br-C_6H_4-$	61%
2	78b	$4-Ph-C_6H_4-$	75%
3	78c	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	73%
4	78d	$4-\text{MeO-C}_6\text{H}_4-$	48%
5	78e	$3-\text{MeO}_2\text{C-C}_6\text{H}_4-$	52%
6	78f	4-IsoPr-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	77%
7	78g	Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	80%
8	78h	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -	86%

**Tableau 9 :** Résultats obtenus pour la synthèse des différents xanthates.

Cette méthode nous permet d'accéder avec de bons rendements (48-86%) à différents xanthates avec des groupements aryles ou aliphatiques pouvant ensuite être engagés en réaction de fluorodésulfuration oxydative.

## 2. Réaction de fluorodésulfuration avec [bmim][F]

Pour la suite, nous avons choisi le S-methyl O-4-bromophenyl dithiocarbonate **78a** pour effectuer l'optimisation de la réaction de fluorodésulfuration oxydative. Le choix de ce substrat n'est pas anodin, sa substitution en para de la fonction xanthate limitera les risques de réaction secondaire d'halogénation au cours du processus. Ce substrat modèle est engagé dans la réaction de fluorodésulfuration oxydative avec notre liquide ionique [bmim][F] comme source de fluor (Schéma 45).



Schéma 45 : Réaction de fluorodésulfuration oxydative avec [bmim][F].

Les premiers tests de fluorodésulfuration montrent qu'une réaction très exothermique se produit lors de l'addition du DBH sur le mélange liquide ionique/xanthate. Après analyse du milieu réactionnel, aucune trace de produit de départ n'est observée et une dégradation du liquide ionique est notée. Nous avons donc décidé d'évaluer la stabilité du xanthate dans [bmim][F]. Pour cela, nous avons simplement additionné le xanthate dans le liquide ionique et laissé sous agitation pendant une nuit. Après extraction, le xanthate est récupéré intégralement, prouvant sa stabilité dans [bmim][F]. La deuxième étape est de déterminer le comportement du liquide ionique en milieu oxydant. Les différents oxydants à notre disposition (DBH, NIS et NBS) et couramment utilisés dans les réactions de fluorodésulfuration, sont chacun mis en solution avec [bmim][F] sur différentes gammes de température (-78°C, -30°C, 0°C, ta). Malheureusement, quel que soit l'oxydant utilisé, une réaction violente et exothermique se produit lors de leurs additions sur le liquide ionique. La même observation est notée en diluant préalablement notre liquide ionique dans du dichlorométhane ([C]= 2 mol/L). Après analyse du milieu réactionnel par RMN <sup>1</sup>H, nous avons noté que [bmim][F] se dégrade en présence d'un oxydant en donnant des sous-produits non identifiables. L'hypothèse avancée est que l'acidité du proton en position C<sub>2</sub> du cycle imidazolium pourrait être responsable de l'instabilité du liquide ionique dans ces conditions. Cette position étant connue pour être particulièrement sensible et facilement halogénée. Dans la littérature, Handy et al.<sup>88</sup> ont montré qu'un échange proton/deutérium sur la position C<sub>2</sub> était d'autant plus aisée que l'anion du liquide ionique possédait un caractère basique. Cette incompatibilité de [bmim][F] avec les oxydants utilisés en fluorodésulfuration, nous a poussé à envisager la synthèse d'un nouveau liquide ionique.

La cible choisie est le fluorure de 1,2-diméthyl-3-butylimidazolium ([bdmim][F]). Ce liquide ionique, n'ayant jamais été décrit dans la littérature, possède un méthyle en position  $C_2$  du cycle imidazolium à la place d'un hydrogène. Ne possédant pas de proton entre les deux azotes susceptible de réagir, le [bdmim][F] semble être un bon candidat comme source de fluor dans la réaction de fluorodésulfuration.

<sup>&</sup>lt;sup>88</sup> a) Handy, S. T.; Okello, M. J. Org. Chem. **2005**, 70, 1915; b) Sowmiah, S.; Srinivasadesikan, V.; Tseng, M.-C.; Chu, Y.-H. Molecules **2009**, 14, 3780.

# 3. Synthèse et caractérisation du [bdmim][F]

La méthodologie développée précédemment est appliquée pour la synthèse de [bdmim][F]. Après une première étape d'alkylation permettant d'obtenir [bdmim][Cl] avec un bon rendement (91%), nous avons accédé à [bdmim][F] par réaction de métathèse du chlorure par un fluorure (Schéma 46). Comme précédemment, la synthèse ne nécessite pas de distiller les solvants ou d'avoir des réactifs totalement anhydres.



Schéma 46 : Synthèse du [bdmim][F] développée au laboratoire.

Cette synthèse permet d'obtenir le [bdmim][F] avec un rendement de 95% sur plusieurs grammes, sans aucune étape de purification. La RMN <sup>1</sup>H montre un léger décalage entre les signaux aromatiques des cations imidazoliums de [bdmim][Cl] et [bdmim][F]. De plus, malgré son point de fusion proche de 20°C, des cristaux ont pu être obtenus en fin de synthèse. Ceux-ci permettent de confirmer la structure de ce sel d'imidazolium par analyse RX (Figure 12) et que l'échange entre le chlorure et le fluorure est total.



Figure 10 : Structure cristalline obtenue pour [bdmim][F]

Figure 11 : Structure cristalline obtenue pour [bmim][F]

La structure de la maille de [bdmim][F] est différente de celle obtenue avec [bmim][F] (Figure 12). Le diagramme RX révèle que les cations imidazoliums sont associés entre eux par  $\pi$ -stacking à une distance de 3,405 Å (Figure 11) alors qu'avec [bmim][F] nous avons une interaction par recouvrement des chaines butyles (Figure 12). Le point le plus remarquable est qu'au contraire de [bmim][F] où le

fluorure interagit avec une molécule d'eau et le proton en  $C_2$  de l'imidazolium, le diagramme RX de [bdmim][F] montre l'association d'une molécule d'eau mais également de méthanol pour chaque anion, le tout participant probablement à la stabilité de notre liquide ionique. Du fait de la présence de ces deux molécules, la nucléophilie du fluorure fut également évaluée. Pour cela, [bdmim][F] fut utilisé comme réactif dans la réaction précédemment optimisée de substitution nucléophile sur le 3-phenypropyl-*p*-toluènesulfonate **42**. Bien que, le fluorure montre une plus faible nucléophilie que celui de [bmim][F], le (3-fluoropropyl)benzene **43** fut tout de même obtenu avec un rendement de 49%.

### 4. <u>Réaction de fluorodésulfuration avec [bdmim][F]</u>

#### a. Optimisation de la réaction de fluorodésulfuration

La confirmation que notre liquide ionique pouvait être utilisé comme source de fluor nucléophile, nous a encouragés à tester sa stabilité dans les conditions de fluorodésulfuration oxydative. Le xanthate ne subit aucune dégradation même après une nuit en solution dans [bdmim][F]. L'addition des différents oxydants utilisés en fluorodésulfuration (DBH, NBS, NIS), à l'inverse de [bmim][F], ne provoque pas de réaction violente et exothermique que ce soit à basse température ou à température ambiante. A partir de ces résultats, l'optimisation de la réaction a commencé sur le *S*-methyl *O*-4-bromophenyldithiocarbonate **78a** choisi comme substrat modèle (Tableau 10). Les premiers tests effectués montrent que la réaction devient exothermique à l'ajout du xanthate sur le mélange liquide ionique/oxydant. Donc, par souci de précaution la réaction de fluorodésulfuration est réalisée à -30°C.

**Tableau 10 :** Optimisation de la réaction de fluorodésulfuration avec [bdmim][F] sur le *S*-methyl *O*-4-bromophenyl dithiocarbonate **78a**.



Entrée	[bdmim][F]	N-halo imide	Additive (éq) et/ou	Rendement en 8
	(éq)	(éq)	solvant	%
1	3	DBH (3)	/	<5%
2	10	DBH (3)	/	<5%
3	5	DBH (10)	/	<5%
4	5	NBS (6)	/	14 <sup>b</sup>
5	10	NBS (6)	/	20 <sup>b</sup>
6	10	NBS (6)	KF(3)/MeOH (1ml)	19
7	10	NBS (6)	CsF(3)/MeOH (1ml)	17
8	10	NBS (9)	$CH_2Cl_2$ (4ml)	31 <sup>b</sup>
9	10	NBS (9)	$CH_2Cl_2$ (7ml)	24
10	20	NBS (9)	$CH_2Cl_2$ (4ml)	22
11	10	NBS (12)	$CH_2Cl_2$ (4ml)	45 (40) <sup>b</sup>
12	10	DBH (9)	$CH_2Cl_2$ (4ml)	<5
13	10	NIS (9)	$CH_2Cl_2$ (4ml)	<5
14	10	NCS (9)	$CH_2Cl_2$ (4ml)	/
15	10	Selectfluor (9)	$CH_2Cl_2$ (4ml)	/

<sup>a</sup> Rendements déterminés par RMN <sup>19</sup>F en utilisant comme référence interne le chlorodifluorométhoxybenzène.

<sup>b</sup> Rendement isolé.

Dans un premier temps, le composé **78a** est engagé en réaction en utilisant [bdmim][F] comme source de fluorure et solvant et DBH comme agent oxydant, habituellement utilisé pour obtenir le composé trifluorométhoxylé 79 (Entrées 1-3). La combinaison [bdmim][F] (3 éq)/DBH (3 éq) ne permet former le composé trifluorométhylé 79 en revanche des traces de produit pas de difluoro(méthylthio)méthyl éther 80 sont observées par RMN <sup>19</sup>F (entrée 1). Notons que, dans ces conditions plus aucune trace de produit de départ n'est constatée et une mixture de produits non identifiables est obtenue. L'augmentation du nombre d'équivalent de [bdmim][F] ou de DBH ne permet pas d'améliorer le rendement de la réaction (entrées 2 et 3). Enfin, l'ordre d'addition des réactifs fut modifié mais encore une fois le composé difluorométhylé 80 reste sous forme de trace. Dans la littérature, NBS est généralement utilisé en fluorodésulfuration pour la formation de composés difluoro(méthylthio)méthyl éther 80. L'utilisation de NBS (6 éq) avec [bdmim][F] (5 éq) comme oxydant a permis d'accéder au composé 80 avec un rendement isolé de 14% (entrée 4). L'augmentation du nombre d'équivalent du liquide ionique est suivie d'une hausse de rendement pour obtenir 20% (entrée 5). En revanche, l'addition d'une source externe de fluorure comme KF ou CsF diluée dans le méthanol n'améliore pas les rendements (entrées 6 et 7). L'utilisation du dichlorométhane comme cosolvant et l'augmentation du nombre d'équivalent de NBS donne un rendement de 31% (entrée 8). Le dichlorométhane a deux effets, il dilue le milieu réactionnel et garde la solution homogène à basse température aidant pour une meilleure agitation. Une dilution plus importante ou un large excès de liquide ionique (20 éq) ne permettent pas d'améliorer le rendement de la réaction (entrées 9 et 10). Après optimisation, les conditions donnant le meilleur résultat sont l'utilisation d'un large excès de NBS (12 éq) par rapport à [bdmim][F] (10 éq) (entrée 11). Le composé **80** est obtenu avec un rendement isolé de 40%. Par la suite, différents oxydants (DBH, NIS, NCS, Sélectfluor) ont été testés dans nos conditions optimisées pour NBS (entrées 12-15). L'entrée 12 confirme l'inefficacité de DBH avec [bdmim][F] en obtenant seulement des traces de **80**. Avec NIS, le composé difluoré **80** est également observé sous forme de trace (entrée 13) alors qu'aucune réaction n'a lieu avec NCS et le Sélectfluor (entrées 14 et 15).

Encouragés par les résultats obtenus avec NBS, les possibilités et les limitations de [bdmim][F] furent évaluées pour cette réaction sur différents xanthates.

#### b. Exemplification de la réaction de fluorodésulfuration

Les conditions de fluorodésulfuration oxydative précédemment optimisées sont appliquées aux différents xanthates synthétisés pour obtenir un panel de différents difluoro(méthylthio)méthyl éthers (Tableau 11).

Tableau	11:	Synthèse	de	différents	difluoro(methylthio)methyl	ethers	à	partir	des	xanthates
correspo	ndants									

s II	NBS (12 éq), [bdmim][F] (10 éq)	F F
ROS	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> (4 ml), -30°C à ta, 3h	R_O_S
79a-h		80-87

Entrée	R	numéros	<b>Rendements</b> (%) <sup>b</sup>
1	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	80	45 (41) <sup>b</sup>
2	$4-Ph-C_6H_4-$	81	52 (43) <sup>b</sup>
3	4-Me-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	82	40 (25) <sup>b</sup>
4	4-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	83	38 (27) <sup>b</sup>
5	$3-MeO_2C-C_6H_4-$	84	43 (30) <sup>b</sup>
6	4-IsoPr-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> -	85	48 (36) <sup>b</sup>
7	Ph-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	86	36
8	CH <sub>3</sub> -(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> -	87	29

<sup>a</sup> Rendements déterminés par RMN <sup>19</sup>F en utilisant comme référence interne le chlorodifluorométhoxybenzène <sup>b</sup> Rendement isolé.

Cette stratégie nous permet d'accéder à une large gamme de composés difluoro(methylthio)méthyl (80 à 85) avec des rendements corrects (entrées 1 à 6). Notons que bien que modestes, les résultats fournis par notre méthodologie sont soit équivalents ou supérieurs à ceux décrit dans la littérature.<sup>82</sup> Une légère diminution des rendements est observée avec les xanthates aliphatiques, provoquée par la difficulté à les isoler car ils s'hydrolysent rapidement au cours de la purification (entrées 7 et 8). Malgré le large excès de NBS utilisé, aucun produit secondaire issu de l'halogénation du cycle aromatique ne fut observé en fin de réaction, en particulier pour les composés possédant un groupement électrodonneur.

La première conclusion que nous pouvons faire est que [bdmim][F] apparaît non pas comme un équivalent de HF/Pyridine permettant d'obtenir OCF<sub>3</sub> mais plutôt comme celui de TBAH<sub>2</sub>F<sub>3</sub> donnant accès au  $\alpha$ -difluorométhyléthers. Au cours de l'optimisation, malgré l'absence de formation des composés trifluorométhylés, les produits difluoro(méthylthio)méthyl d'éther ont été formés avec des rendements corrects.

### c. Analyse du milieu réactionnel

Malgré une conversion pratiquement totale de la réaction, la faiblesse des rendements, nous a poussée à étudier le milieu réactionnel. Nous avons choisi le *O*-4-biphenyl *S*-methyl dithiocarbonate **78b** comme substrat modèle pour cette étude. En plus du produit difluoré **81**, trois autres produits ont pu être isolés avec des rendements de l'ordre de 10% (Schéma 47).



47 : Synthèse du 4-(Difluoro(methylthio)methoxy) biphenyl 81 à partir du xanthate correspondant.

Parmi ces produits secondaires nous retrouvons la présence du *S*-methyl *O*-4-biphenyl thiocarbonate **89** et *O*-methyl *O*-4-biphenyl carbonate **90** isolés avec des rendements respectifs de 10% et 11%. Leurs formations peuvent être justifiées par la présence de molécules d'eau et de méthanol dans notre liquide ionique. En effet, le *S*-methyl *O*-4-biphenyl thiocarbonate **89** peut se former après l'hydrolyse du composé difluorés **81** (Schéma 48).



Schéma 48 : Formation de 89 par réaction d'hydrolyse de 90.

En revanche, l'obtention de *O*-methyl *O*-4-biphenyl carbonate **90** peut s'expliquer à travers deux voies de synthèses (Schéma 49).



Schéma 49 : Voie d'accès possibles au composé 90.

La première possibilité est l'addition d'une molécule de méthanol sur le xanthate donnant le *O*-[1,1'-biphenyl]-4-yl *O*-methyl carbonothioate **91** qui après hydrolyse donnerait le composés **90** (Schéma 49, voie 1). De la même manière que pour **89**, la formation du composé **90** peut également s'expliquer par l'hydrolyse du composé difluorés **88** formé au cours de la réaction (Schéma 49, voie 2). En effet, le dernier sous-produit caractérisé, s'est avéré être le 4-[difluoro (methyloxy)methoxy]biphenyl **88**. A partir de l'*O*-methyl *O*-biphenyl thiocarbonate **91**, la réaction de fluorodésulfuration est toujours possible donnant le composé **88**. Cette observation a dirigé notre attention sur la possibilité de trouver les conditions ou le substrat adéquate pour améliorer le rendement de la formation de ce type d'acétals disymétriques difluorés relativement rares.

# III. Synthèse de difluoroacétals disymétriques

## 1. <u>Bibliographie sur les difluoroacétals</u>

Dans la littérature il existe très peu de méthodes permettant d'obtenir des acétals difluorés et encore moins disymétriques. La première approche développée consista à substituer un halogène, en général un chlore, par un atome de fluor. Mais ce procédé a pendant longtemps nécessité l'utilisation de réactifs dangereux, difficile à manipuler et très réactifs comme par exemple le fluor moléculaire. Eremenko et *al.*<sup>89</sup> décrivirent la synthèse de difluoroacétals **93** et **95** sur un nombre restreint d'exemples possédant des groupements très électroattracteurs  $-CF_2NO_2$  ou  $-CF(NO_2)_2$  (Schéma 50).

<sup>&</sup>lt;sup>89</sup> a) Eremenko, L. T.; Oreshko, G. V.; Fadeev, M. A. *Izvestiya Akademii Nauk SSSR*, **1987**, *6*, 1439; b) Eremenko, L. T.; Oreshko, G. V.; Fadeev, M. A. *Izvestiya Akademii Nauk SSSR*, **1989**, *1*, 113; c) Eremenko, L. T.; Oreshko, G. V.; Fadeev, M. A. *Russ. Chem.Bull.* **1993**, *42*, 336.



Schéma 50 : Formation de différents composés fluorés par une réaction de substitution chlore/fluor.

Sur le même principe, Saint-Jalmes<sup>90</sup> montra qu'il était possible d'effectuer l'échange d'un chlore par un fluor dans des conditions plus douces en utilisant un large excès de HF/pyridine ou HF/triéthylamine. En revanche un seul acétal difluoré fut synthétisé avec cette méthode (Schéma 51).



Schéma 51 : Synthèse de difluoroacétals à partir de réactifs HF/amines.

Une autre approche fut développée par Wakselman et *al.*<sup>91</sup> permettant d'accéder à différents composés difluorés asymétriques **99**. Le principe de cette méthode est basée sur la substitution du chlore du (chlorodifluorométhoxy)benzène par un phénolate **98** (Schéma 52).

<sup>&</sup>lt;sup>90</sup> Saint-Jalmes, L. J. Fluorine Chem. **2006**, 127, 85.

<sup>&</sup>lt;sup>91</sup> Guidotti, J.; Schanen, V.; Tordeux, M.; Wakselman, C. J. Fluorine Chem. 2005, 126, 445.


Schéma 52 : Formation de difluoro acétals par condensation de différents phénolates 98 sur le (chlorodifluorométhoxy)benzène.

Ce procédé a l'avantage de ne pas utiliser des sources de fluorure, qui peuvent être compliquées à utiliser. Il a permis d'obtenir les composés difluorés **99**, cette fois asymétrique, avec des rendements modérés (20-45%). De plus, la réaction semble indépendante de la substitution du cycle aromatique mais cette stratégie reste limitée au substrat de départ PhOCF<sub>2</sub>Cl.

Les deux derniers exemples décrits dans la littérature pour obtenir des difluoro acétals sont encore une fois basés sur la réaction de fluorodésulfuration oxydative. En 1994, Hiyama et *al.*<sup>92</sup> effectuèrent cette réaction sur des thioacétals eux-mêmes obtenus à partir de diols ou catéchols sur lesquels ils firent réagir du thiophosgène (Schéma 53).



Schéma 53 : Synthèse de difluoro acétals par réaction de fluorodésulfuration oxydative.

Les éthers  $\alpha$ -difluorés **102** sont facilement obtenus en deux étapes avec de bons rendements (64-82%). La réaction de fluorodésulfuration fut effectuée avec TBAH<sub>2</sub>F<sub>3</sub> comme source de fluor et NIS comme oxydant. En revanche, les auteurs appliquèrent leur méthodologie seulement sur des fonctions acétals cycliques, surement par soucis d'accessibilité du thioacétal **101**.

En 2008, Rozen et al.<sup>93</sup> accédèrent à différents difluoroacétals asymétriques cycliques et acycliques à partir de différents thioacétals en utilisant BrF<sub>3</sub> (Schéma 54).

<sup>&</sup>lt;sup>92</sup> Kuroboshi, M.; Hiyama, T. Synlett **1994**, 251.

<sup>93</sup> Hagooly, Y.; Rozen, S. J. Org. Chem. 2008, 73, 6780.



Schéma 54 : Synthèse de différents difluoroacétals asymétriques 104 par réaction de BrF<sub>3</sub> sur les thioacétals 103 correspondants.

Cette méthode permit d'obtenir d'excellents rendements (85-90%). Par contre, le produit **104a** s'hydrolysa rapidement après sa formation. Rozen et *al.* montrèrent la nécessité d'avoir soit des groupements électroattracteurs ou des groupements aryles pour prévenir tout risque d'hydrolyse.

La méthode de fluorodésulfuration oxydative permit à Rozen et Hiyama de synthétiser différents difluoro acétals avec de bons rendements. Ces deux approches présentent l'inconvénient d'utiliser BrF<sub>3</sub> ou TBAH<sub>2</sub>F<sub>3</sub> des réactifs nécessitant de posséder l'équipement approprié pour leur utilisation ou leur synthèse. Notre liquide ionique [bdmim][F] ayant une réactivité comparable à TBAH<sub>2</sub>F<sub>3</sub> en fluorodésulfuration, son utilisation devrait permettre de présenter une nouvelle voie de synthèse de difluoro acétals asymétriques relativement rares à partir d'une source de fluorure facile à manipuler et à obtenir.

#### 2. <u>Réaction de fluorodésulfuration sur des thiocarbonates</u>

#### a. Synthèse des thiocarbonates

Avant d'étudier la fluorodésulfuration, nous avons synthétisé une série de substrats *O,O*-Aryl-méthylthiocarbonates **106** à partir de la méthode décrite par Rozen sans aucune optimisation de leur synthèse (Schéma 55).

Schéma 55 : Synthèse d'*O*,*O*-aryl méthylthiocarbonates 106.

La synthèse de ces composés est effectuée en deux étapes. La première étape consiste à additionner du thiophosgène sur des phénols substitués pour obtenir les chlorothioformates **105**. Les rendements de cette étape allant de 40 à 90% après purification en fonction du composé aromatique. L'intermédiaire chloré est ensuite dilué dans le méthanol en présence de triéthylamine pour accéder à différents *O*,*O*-aryl méthylthiocarbonates **106** avec des rendements allant de 30 à 73%.

#### b. Réaction de fluorodésulfuration sur les thiocarbonates

Les thiocarbonates synthétisés sont engagés dans la réaction de fluorodésulfuration oxydative. Comme précédemment, le composé est dilué dans 2 mL de dichlorométhane avec 12 équivalents de NBS et 10 équivalents de [bdmim][F] (Tableau 12).

**Tableau 12 :** Synthèse de derivés aryl-alkyl difluoromethylenedioxy disymétriques **107** à partir de différents thiocarbonates.

[bdmim][F] (10 éq)	F、F
NBS (12 éq) CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> , -30°C à ta, 5h	RO <sup>×</sup> OMe <b>107</b>
	[bdmim][F] (10 éq) ► ► ► ► ► ► ► ► ► ► ► ► ►

Entrée	R	numéros	Rendement (%) <sup>a</sup>
1	$3-NO_2-C_6H_4-$	107a	38% (24%) <sup>b</sup>
2	$4-\text{MeO-C}_6\text{H}_4-$	107b	38% (29%) <sup>b</sup>
3	$4-Ph-C_6H_4-$	88	36% (24%) <sup>b</sup>
4	2-Naphtyl-	107c	37% (33%) <sup>b</sup>
5	$4-Br-C_6H_4-$	107d	38% (15%) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Rendement déterminé par RMN <sup>19</sup>F avec le 4-(chloro-difluoro-methoxy)-phenylamine comme référence interne. <sup>b</sup> Rendement isolé.

Le 1-[difluoro(methoxy)methoxy]-3-nitrobenzene, ayant déjà été décrit dans la littérature, il fut choisi pour effectuer le premier essai (entrée 1).<sup>93</sup> Avec cette méthode, nous l'avons isolé pur avec un rendement modéré de 24%, malgré une conversion totale. Ce résultat peut s'expliquer par la compétition entre la réaction de fluoration et la réaction d'hydrolyse qui s'effectue au cours du processus. Nous avons pu étendre notre méthodologie à quatre nouveaux composés acétals difluorés (entrées 2-5). Pour cette réaction, les rendements RMN <sup>19</sup>F sont toujours du même ordre de grandeur, autour de 40%, en revanche les rendements isolés peuvent varier en fonction de la stabilité des produits difluorés. Ces composés ont tout de même pu être isolés et totalement caractérisés. De plus, dans leurs formes pures, ils sont stables et ne présentent pas de dégradation après deux semaines à température ambiante sur la paillasse. Malgré les rendements modérés obtenus, notre méthode donne accès à des

difluoro acétals asymétriques et diversement fonctionnalisés et est complémentaire aux autres méthodologies nécessitant l'utilisation de réactifs dangereux et compliqués à manipuler.

# IV. Revalorisation de la partie cationique

L'utilisation d'un large excès de liquide ionique et en accord avec les considérations de protections de l'environnement, le recyclage du liquide ionique fut testé. Nous avons d'abord tenté de régénérer notre mélange de liquides ioniques en [bdmim][F]. Les liquides ioniques résiduels obtenus après lavage sont réengagés dans un processus de métathèse en présence de KF dans le méthanol. Malheureusement avec cette méthode l'analyse RMN nous montre qu'il est impossible de régénérer totalement le mélange de liquide ionique en [bdmim][F].

Comme précédemment, nous avons donc envisagé de simplement récupérer la partie cationique en convertissant notre mélange de liquide ionique en [bdmim][NTf<sub>2</sub>]. Pour effectuer cet échange, les conditions réactionnelles utilisées pour le [bmim][NTf<sub>2</sub>] sont utilisées. Pour ce faire, il suffit de diluer notre milieu réactionnel dans l'eau et additionner 1,2 équivalent de LiNTf<sub>2</sub>. Le nouveau liquide ionique est ainsi obtenu avec un rendement de 95%. Notons que [bdmim][NTf<sub>2</sub>] peut être réutilisé dans d'autres réactions de synthèses organiques.<sup>94</sup>

# V. Conclusion

En conclusion, la synthèse d'un nouveau liquide ionique [bdmim][F] a été développée en utilisant la méthodologie appliquée pour [bmim][F]. Ce liquide ionique a pu être synthétisé sur plusieurs grammes et totalement caractérisé. Son efficacité comme source de fluor nucléophile dans des processus de fluorodésulfuration oxydative a été démontré. La difluoration de xanthates et thiocarbonates a été effectuée sans précautions particulières en absence de HF/pyridine ou TBAH<sub>2</sub>F<sub>3</sub>. De plus, cette méthodologie emploie seulement des réactifs stables et faciles d'accès pour obtenir nos composés.

<sup>&</sup>lt;sup>94</sup> a) Hallett, J. P.; Welton, T. Chem. Rev. **2011**, 111, 3508; b) Wasserscheid, P.; Welton, T. Ionic Liquids in Synthesis, 2nd ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2008**.

## VI. Conclusion générale du chapitre 1

Ce chapitre présente l'utilisation de liquides ioniques dans des processus de fluoration. Ces derniers ne sont plus utilisés seulement comme solvant mais trouvent également une application comme réactif. Pour preuve, nous avons pu obtenir deux nouveaux réactifs de fluoration à partir des liquides ioniques [bmim][F] et [bdmim][F]. Ces composés ont été utilisés avec succès soit dans des réactions de substitution nucléophile soit dans des processus de fluorodésulfuration oxydative.

Dans une première partie, nous avons optimisé la synthèse de [bmim][F]. Celui-ci a ensuite été utilisé dans des réactions de monofluoration nucléophile à la fois comme solvant et réactif. A partir de cette stratégie, divers composés fluorés ont été obtenus avec de bons rendements.

Dans une seconde partie, l'incompatibilité de [bmim][F] avec les conditions de fluorodésulfuration oxydative a été constatée. Pour pallier ce problème, un second liquide ionique [bdmim][F], inédit, a alors été synthétisé. Ce dernier a pu être utilisé comme source de fluorure dans des réactions de fluorodésulfuration pour obtenir des motifs -OCF<sub>2</sub>SMe et -OCF<sub>2</sub>OMe avec des rendements modérés.

Ce chapitre montre donc l'intérêt que peut revêtir la synthèse de nouveaux liquides ioniques avec divers anions fluorés nucléophiles. En effet, l'obtention de ces derniers pourrait permettre d'accéder à des réactifs de fluoration totalement inédits.

# **Références bibliographiques**

# Bibliographie

- 1. Moissan, H. C.R. Acad. Sc. 1886, 103, 202.
- 2. Jeschke, P. ChemBioChem 2004, 5, 571.
- a) Ismail, F. M. D. J. Fluor. Chem. 2002, 118, 27; b) Böhm, H.-J.; Banner, D.; Bendels, S.; Kansy, M.; Kuhn, B.; Müller, K.; ObstSander, U.; Stahl, M. ChemBioChem 2004, 5, 637; c) Isanbor, C.; O'Hagan, D. J. Fluor. Chem. 2006, 127, 303; d) Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D. J. Fluor. Chem. 2006, 127, 992; e) Müller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. Science 2007, 317, 1881; f) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. Chem. Soc. Rev. 2008, 37, 320; g) Hagmann, W. K. J. Med. Chem. 2008, 51, 4359; h) Gouverneur, V. Science 2009, 325, 1630.
- a) Phelps, M. E. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2000, 97, 9226; b) Bolton, R. J. Label. Compd. Radiopharm.
   2002, 45, 485; c) Ametamey, S. M.; Honer, M.; Schubiger, P. A. Chem. Rev. 2008, 108, 1501; d) Cai, L.; Lu,
   S.; Pike, V. W. Eur. J. Org. Chem. 2008, 17, 2853; e) Miller, P. W.; Long, N. J.; Vilar, R.; Gee, A. D. Angew. Chem. Int. Ed. 2008, 47, 8998; f) Littich, R.; Scott, P. J. H. Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 1106.
- a) Kassis, C. M.; Steehler, J. K.; Betts, D. E.; Guan, Z.; Romack, T. J.; DeSimone, J. M.; Linton, R. W. *Macromolecules* 1996, 29, 3247; b) Anton, D. *Adv. Mater.* 1998, 10, 1197; c) Leineweber, R.; Williams, J. M. J.; Moody, C. J. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 8527; d) Guittard, F.; Taf, E.; Givenchy, D.; Geribaldi, S.; Cambon, A. J. Fluor. Chem. 1999, 100, 85; e) Kirsch, P.; Hahn, A. Eur. J. Org. Chem. 2005, 14, 3095; g) Dhara, M. G.; Banerjee, S. Prog. Polym. Sci. 2010, 35, 1022; h) Schlögl, S.; Kramer, R.; Lenko, D.; Schröttner, H.; Schaller, R.; Holzner, A.; Kern, W. Eur. Polym. J. 2011, 47, 2321; i) Berger, R.; Resnati, G.; Metrangolo, P.; Weber, E.; Hulliger, J. Chem. Soc. Rev. 2011, 40, 3496; j) Cametti, M.; Crousse, B.; Metrangolo, P.; Milani, R.; Resnati, G. Chem. Soc. Rev. 2012, 41, 31.
- 6. L'actualité chimique, Fluor et produits fluorés à l'aube du XXI<sup>e</sup> siècle, Octobre-Novembre **2006**, 301.
- 7. Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*, Oxford University Press: New York, **1998**, 30.
- 8. a) Li, C-J. Chen, L. Chem. Soc. Rev. 2006, 35, 68; b) Simon, M-O.; Li, C-J. Chem. Soc. Rev. 2012, 41, 1415
- a) Lindley, J.; Mason, T. J. Chem. Soc. Rev. 1987, 16, 275; b) Mason, T. J. Practical Sonochemistry: User's Guide to Applications in Chemistry and Chemical Engineering, Ellis Howood Ldt, New York, 1992, 150; c) Bazureau, J. P.; Draye, M. Ultrasound and Microwaves: Recent Advances in Organic Chemistry, Transworld Research Network, Kerala, 2011, 241.
- 10. a) Galema, S. A. Chem. Soc. Rev. **1997**, 26, 233; b) Lidström, P.; Tierney, J.; Wathey, B.; Westman, J. *Tetrahedron*, **2001**, 57, 9225; c) Caddick, S.; Fitzmaurice, R. *Tetrahedron*, **2009**, 65, 3325.
- 11. Walden, P. Bull.Acad. Imper.Sci. 1914, 1800.
- 12. Wilkes, J. S.; Levinsky, J. A.; Wilson, R. A.; Hussey, C. A. Inorg. Chem. 1982, 21, 1263.
- 13. Osteryoung, R. A.; Robinson, J. J. Am. Chem. Soc. 1979, 101, 323.
- 14. Wilkes, J. S.; Zawarotko, M. J. Chem. Commun. 1992, 965.
- 15. Fuller, J.; Carlin, R. T.; Osteryoung, R. A. J. Electrochem. Soc. 1997, 299.
- 16. Wasserscheid, P.; Keim, W. Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, 3772.
- 17. Zhao, H. J Chem. Technol. Biotechnol. 2010, 85, 891.
- 18. Welton, T. Chem. Rev. 1999, 99, 2071.
- 19. Lei, Z. Dai, C.; Chen, B. Chem. Rev. 2014, 114, 1289.
- 20. a) Blanchard, L. A.; Brennecke, J. F. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2001**, *40*, 287; b) Blanchard, L. A.; Hancu, D.; Beckman, E. J.; Brennecke, J. F. *Nature* **1999**, *399*, 28.
- 21. Chan, B. K. M.; Chang, N.-H.; Grimmett, M. R.; Aust. J. Chem. 1977, 30, 2005.
- 22. Wasserscheid, P.; Walton, T. *Ionic liquid in Synthesis*; Wiley-VCH, Weinheim, **2002**; Matsumoto, H.; Kageyama, H.; Miyzaki, Y. *Chem. Commun.* **2002**, 1726.
- 23. a) Okoturo, O. O.; VanderNoot, T. J.; J. Electroanal. Chem. 2004, 568, 167; b) Bonhôte, P.; Dias, A. P.; Papageorgiou, N.; Kalyanasundaram, K.; Gratzel, M. Inorg. Chem. 1996, 35, 1168; c) Comminges, C.; Barhdadi, R.; Laurent, M.; Troupel, J. J. Chem. Eng. Data 2006, 51, 680.
- 24. a) Welton, T. Chem. Rev. 1999, 99, 2071; b) Jain, N.; Kumar, A.; Chauhan, S.; Chauhan, S. M. S. Tetrahedron 2005, 61, 1015.
- 25. a) Sheldon, R. *Chem. Commun.* **2001**, 2399; b) Dupont, J.; de Souza, R. F.; Suarez, P. A. Z. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3667; c) Parvulescu, V. I.; Hardacre, C. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 2615.

- Hapiot, P.; Lagrost, C. Chem. Rev. 2008, 108, 2238; Arvai, R.; Toulgoat, F.; Médebielle, M.; Langlois, B.; Alloin, F.; Iojoiu, C.; Sanchez, J. Y. J. Fluorine Chem. 2008, 129, 1029.
- 27. Sharts, C. M.; Shepperd, W. A. Org. React. 1974, 21, 125.
- 28. Tius, M. A. Tetrahedron, 1995, 51, 6605.
- 29. a) Rozen, S. Chem. Rev. 1996, 96, 1717; b) Wilkinson, J. A. Chem. Rev. 1992, 92, 505; c) Rozen, S. Acc. Chem. Res. 1988, 21, 307.
- 30. Laali, K.; Borodkin, G. I. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 2002, 953.
- 31. Shamma, T.; Buchholz, H.; Prakash, G. K. S.; Olah, G. A. Isr. J. Chem. 1999, 39, 207.
- 32. Baudoux, J.; Salit, A.-F.; Cahard, D.; Plaquevent, J.-C. Tetrahedron Lett. 2002, 43, 6573.
- 33. Heravi, M. R. P. J. Fluorine Chem. 2008, 129, 217.
- 34. Baudequin, C.; Plaquevent, J.-C.; Audouard, C.; Cahard, D. Green Chem. 2002, 4, 584.
- 35. Hamashima, Y.; Takano, H.; Sodeoka, M. Org. Lett. 2003, 5, 3225.
- 36. Kim, S. M.; Kang, Y, K.; Lee, K. S.; Mang, J. Y.; Kim, D. Y. Bull. Korean Chem. Soc. 2006, 27, 423.
- 37. a) Fuchigami, T.; Shimojo, M.; Konno, A.; Nakagawa, K. J. Org. Chem. **1990**, 56, 6074; b) Brigaud, T.; Laurent, E. Tetrahedron Lett. **1990**, 31, 2287.
- a) Fuchigami, T.; Sunaga, T.; Ishii, H.; Atobe, M. in: *Proceedings of the 100th ECS Meeting*, Philadelphia, May, **2002** (abstract 1220); b) Fuchigami, T.; Shimojo, M.; Fujita, T. J. Org. Chem. **1994**, 59, 7190; c) Fuchigami, T.; Tetsu, M.; Tajima, T.; Ishii, H. Synlett, **2001**, 1269.
- 39. Meurs, J. H. H.; Eilenberg, W. Tetrahedron, 1991, 47, 705.
- 40. a) Momota, K.; Morita, M.; Matsuda, Y. *Electrochim. Acta* **1993**, *38*, 619; b) Momota, K.; Morita, M.; Matsuda, Y. *Electrochim. Acta*, **1993**, *38*, 1123.
- 41. Lee, S. M.; Roseman, J. M.; Zartman, C. B.; Morrison, E. P.; Harrison, S. J.; Stankiewicz, C. A.; Middleton, W. J. *J. Fluorine Chem.* **1996**, 77, 65.
- 42. Hasegawa, M.; Ishii, H.; Fuchigami, T. Green Chem. 2003, 5, 512.
- 43. Das, S.; Chandrasekhar, S.; Yadav, J. S.; Grée, R. Tetrahedron Lett. 2007, 48, 5305.
- 44. Singh, R. P.; Shreeve, J. M. Synthesis 2002, 17, 2561.
- 45. a) Bernstein, J.; Roth, J. S.; Miller, T. W.; Jr. J. Am. Chem. Soc. 1948, 70, 2310; b) Bégium, C. Bull. Soc. Chim. Fr. 1967, 4214; c) Yoneda, N.; Fukuhara, T.; Yamagishi, K.; Suzuki, A. Chem. Lett. 1987, 1675; d) Ando, T.; Cork, D. G.; Fujita, M.; Kimura, T.; Tatsuno, T. Chem. Lett. 1988, 1877.
- 46. Laali, K. K.; Gettwert, V. J. J. Fluorine. Chem. 2001, 107, 31.
- 47. Zhong, P.; Hu, H.; Guo, S. Synth. Commun. 2004, 34, 4301.
- 48. Sun, L.; Pei, W. Chin. J. Chem. 2007, 25, 1005.
- 49. Murray, C. B.; Sandford, G.; Korn, S. R. J. Fluorine Chem. 2003, 123, 81.
- 50. Kim, D. W.; Song, C. E.; Chi, D. Y. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 10278.
- 51. a) Kim, D. W.; Hong, D. J.; Jang, K. S.; Chi, D. Y. Adv. Synth. Catal. 2006, 348, 1719; b) Kim, D. W.; Chi, D. Y. Angew. Chem. Int. Ed. 2004, 43, 483.
- 52. Kim, D. W.; Jeong, H.-J.; Lim, S. T.; Sohn, M.-H.; Chi, D. Y. Tetrahedron 2008, 64, 4209
- 53. a) Shinde, S. S.; Lee, B. S.; Chi, D. Y. Org. Lett. 2008, 10, 733; b) Oh, Y.-H.; Shinde, S. S.; Patil, S. N.; Ghatge, A.; Kumar. P. New J. Chem. 2015, 39, 4368.
- 54. a) Jang, H. B.; Song, S.; Im, M. J.; Kim, S.-Y.; Park, S.-W.; Chi, D. Y.; Song, C. E.; Lee, S. Org. Biomol. Chem. 2011, 9, 418; b) Lee, S.-S.; Jadhav, V. H.; Kim, J.-Y.; Chun, J.-H.; Lee, A.; Kim, S.-Y.; Lee, S.; Kim, D. W. Tetrahedron, 2015, 71, 2863.
- 55. Shinde, S. S.; Lee, B. S.; Chi, D. Y. Tetrahedron Lett. 2008, 49, 4245.
- 56. Pegot, B.; Mace, Y.; Urban, C.; Diter, P.; Blazejewski, J-C.; Magnier, E. J. Fluorine. Chem. 2012, 134, 156.
- 57. Liu, Y.; Xu, Y.; Jung, S. H.; Chae, J. Synlett 2012, 2692.
- 58. Swatloski, R. P.; Holbrey, J. D.; Rogers, R. D. Green Chem. 2003, 5, 361.
- 59. Dinares, I.; Garcia De Miguel, C.; Ibanez, A.; Mesquida, N.; Alcalde, E. Green Chem. 2009, 11, 1507.
- 60. Zhu, Z. Q.; Jiang, M. Y.; Zheng, C. G.; Xiao, J. C. J. Fluorine Chem. 2012, 133, 160.
- 61. Sumitomo Chemical Company, Limited PCT Int. Appl: US2007/0135634 A1, 2007.
- 62. Hunt, P. A.; Ashworth, C. R.; Matthews, R. P. Chem. Soc. Rev. 2015, 44, 1257.
- 63. Vo-Thanh, G.; Pégot, B.; Aupoix, A. Solvent-free Microwave-assisted Preparation of Ionic Liquids. Applications for organic synthesis in Ultrasound and Microwave: Recent Advances in Organic Chemistry In Bazureau, J. P.; Draye, M. Eds.; Transworld Research Network: Kerala (India), **2011**.

- 64. a) Khalafi-Nezhad, A.; Zare, A.; Zare, A. R. M.; Parhami, A.; Hasaninejad, A.; Shargi, H. *Can. J. Chem.* 2007, 85, 438; b) Chen, I.-H.; Young, J.-N.; Yu, S. J. *Tetrahedron*, 2004, 60, 11903; c) Zhou, Z. Z.; Ji, F.-Q.; Cao, M.; Yang, G.-F. *Adv. Synth. Catal*, 2006, 348, 1826; d) Mayo, K. G.; Nearhoof, E. H.; Kiddle, J. J. *Org. Lett.* 2002, 9, 1567.
- 65. a) Wasserscheid, P.; Welton, T. *Ionic Liquids in Synthesis*, 2nd ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2008**; b) Hallett, J. P.; Welton, T. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 3508.
- 66. Cole, E. L.; Stewart, M. N.; Littich, R.; Hoareau, R.; Scott, P. J. H. Current Topics in Medicinal Chemistry, 2014, 14, 875.
- 67. a) O'Hagan, D. Chem. Soc. Rev. 2008, 37, 308; b) Kirsch, P. Modern Fluoroorganic Chemistry:Synthesis, Reactivity, Applications, 2nd, Completely Revised and Enlarged Edition;Wiley: New York, 2013; c) Filler, R.; Saha, R. Future Med. Chem. 2009, 1, 777; d) Begué, J. P.; Donnet-Delpon, D. Bioorganic and Medicinal Chemistry of Fluorine Wiley: New Jersey, 2008; e) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. Chem. Soc. Rev. 2008, 37, 320.
- a) Smart, B. E. In Chemistry of Organic Fluorine Compounds II; Hudlicky', M.; Pavlath, A. E. Eds.; ACS Monograph 187; American Chemical Society: Washington, DC, **1997**, 986; b) Hansch, C.; Leo, A. Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology, John Wiley and Sons, New York, **1979**; c) Leo, A.; Jow, P. Y. C.; Silipo, C.; Hansch, C. J. Med. Chem. **1975**, 18, 865; d) Hansch, C.; Leo, A.; Hoekman, D. Exploring QSAR American Chemical Society, Washington, DC, **1995**, 2 Vols.
- a) Leroux, F.; Jeschke, P.; Schlosser, M. Chem. Rev. 2005, 105, 827; b) Manteau, B.; Pazenok, S.; Vors, J.-P.; Leroux, F. R. J. Fluorine Chem. 2010, 131, 140; c) Liang, T.; Neumann, C. N.; Ritter, T. Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 8214.
- 70. Leroux, F. R.; Manteau, B.; Vors, J.-P.; Pazenok, S. Beilstein J. Org. Chem. 2008, 4, DOI: 10.3762/bjoc.4.13.
- a) Umemoto, T.; Adachi, K.; Ishihara, S. J. Org. Chem. 2007, 72, 6905; b) Yagupol'skii, L. M.; Kondratenko, N. V.; Timofeeva, G. N. Zh. Org. Khim. 1984, 20, 115.; c) Kieltsch, I.; Eisenberger, P.; Togni, A. Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46, 754; d) Eisenberger, P.; Gischig, S.; Togni, A. Chem. Eur. J. 2006, 12, 2579; e) Stanek, K.; Koller, R.; Togni, A. J. Org. Chem. 2008, 73, 7678.
- 72. a) Trainor, G. L. J. Carbohydr. Chem. 1985, 4, 545; b) Kolomeitsev, A. A.; Vorobyev, M.; Gillandt, H.; Tetrahedron Lett. 2008, 49, 449; c) Marrec, O.; Billard, T.; Vors, J.-P.; Pazenok, S.; Langlois, B. R. J. Fluorine Chem. 2010, 131, 200.
- 73. Yagupol'skii, L. M. Dokl. Akad. Nauk SSSR 1955, 105, 100.
- 74. Feiring, A. E. J. Org. Chem. 1979, 44, 2907.
- 75. Sheppard, W. A. J. Org. Chem. 1964, 29, 1.
- 76. Mathey, F.; Bensoam, J. Tetrahedron Lett. 1973, 14, 2253.
- 77. Kuroboshi, M.; Suzuki, K.; Hiyama, T. Tetrahedron Lett. 1992, 33, 4173.
- 78. Furuta. S.; Kuroboshi, M.; Hiyama, T. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1998, 71, 1939.
- 79. Kuroboshi, M.; Hiyama, T. Synlett. 1991, 909.
- 80. a) Furuta, S.; Kuroboshi, M.; Hiyama, T. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1999, 72, 805; b) Lal, G. S.; Lobach, E.; Evans, A. J. Org. Chem. 2000, 65, 4830.
- 81. a) Kuroboshi, M.; Hiyama, T. Tetrahedron Lett. 1992, 33, 4177; b) Kanie, K.; Mizuno, K.; Kuroboshi, M.; Hiyama, T. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1998, 71, 1973.
- 82. Kanie, K.; Tanaka, Y.; Suzuki, K.; Kuroboshi, M.; Hiyama, T. Bull. Chem. Soc. Jpn. 2000, 73, 471.
- 83. Sondej, S. C.; Katzenellenbogen, J. A. J. Org. Chem. 1986, 51, 3508.
- 84. Kuroboshi, M.; Kanie, K.; Hiyama, T. Adv. Synth. Catal. 2001, 343, 235.
- 85. Cousseau. J.; Albert. P. Bull. Soc. Chim. Fr. 1986, 6, 910.
- 86. Kanie. K.; Tanaka. Y.; Shimizu. M.; Kuroboshi. M.; Hiyama. T. Chem. Commun. 1997, 309.
- 87. Ben-David, I.; Rechavi, D.; Mishani, E.; Rozen, S. J. Fluorine Chem. 1999, 97, 75.
- 88. a) Handy, S. T.; Okello, M. J. Org. Chem. 2005, 70, 1915; b) Sowmiah, S.; Srinivasadesikan, V.; Tseng, M.-C.; Chu, Y.-H. Molecules 2009, 14, 3780.
- a) Eremenko, L. T.; Oreshko, G. V.; Fadeev, M. A. *Izvestiya Akademii Nauk SSSR*, **1987**, *6*, 1439; b) Eremenko, L. T.; Oreshko, G. V.; Fadeev, M. A. *Izvestiya Akademii Nauk SSSR*, **1989**, *1*, 113; c) Eremenko, L. T.; Oreshko, G. V.; Fadeev, M. A. *Russ.Chem.Bull.* **1993**, *42*, 336.
- 90. Saint-Jalmes, L. J. Fluorine Chem. 2006, 127, 85.
- 91. Guidotti, J.; Schanen, V.; Tordeux, M.; Wakselman, C. J. Fluorine Chem. 2005, 126, 445.

- 92. Kuroboshi, M.; Hiyama, T. Synlett 1994, 251.
- 93. Hagooly, Y.; Rozen, S. J. Org. Chem. 2008, 73, 6780.
  94. a) Hallett, J. P.; Welton, T. Chem. Rev. 2011, 111, 3508; b) Wasserscheid, P.; Welton, T. Ionic Liquids in Synthesis, 2nd ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2008.

# Partie expérimentale du chapitre 1

#### **General methods**

The <sup>1</sup>H (200 or 300 MHz) and <sup>13</sup>C NMR (50 or 75 MHz) spectroscopic data were recorded with 200 or 300 MHz spectrometers, and the samples were dissolved in deuterated chloroform with the residual solvent peak as an internal standard. The solvent peak of CFCl<sub>3</sub> was the internal standard for the <sup>19</sup>F NMR (188 MHz) spectroscopic data. Chemical shifts ( $\delta$ ) are given in parts per million, and coupling constants are given as absolute values expressed in Hertz. Reported coupling constants and chemicals shifts were recorded on the basis of first-order analysis. Electrospray ionization (ESI) mass spectra were collected using a Q-TOF instrument. Samples (solubilized in acetonitrile at 1 mg/mL and then diluted by 1000) were introduced into the MS via an UHPLC system while a Leucine Enkephalin solution was co-injected via a micro pump. Infrared spectra were recorded with a FT spectrometer. Melting points were determined in open capillary tubes and are uncorrected. Thin-layer chromatography was carried out with silica gel 60 F<sub>254</sub>. Column chromatography were performed with silica gel 60 PF<sub>254</sub>.

# I. Partie expérimentale sur la substitution nucléophile

1. Preparation of 1-methyl-3-(nbutyl) imidazolium chloride



1-methyl-3-(nbutyl) imidazolium chloride

1-methyl imidazole (15 g, 180 mmol, 1 eq) and chlorobutane (50 g, 540 mmol, 3 eq) were dissolved in acetonitrile (57 mL). The solution was heated for two days under reflux then cooled to room temperature and concentrated under reduce pressure to obtain an oil. The crude was washed with ether (3 x 150 mL), dried under vaccum, to afford the desired product as a white solid (23 g, 130 mmol, 70%).

**Yield :** 70 % (130 mmol, 23 g)

Molecular weight: 174.67 g/mol

Physical state : white solid

Melting point: 70°C

<sup>1</sup>**H** NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 0.36 (t, *J*= 7Hz, 3H, H<sub>10</sub>), 0.81 (sextuplet, *J*= 7Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 1.33 (quintuplet, *J*= 7Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 3.56 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 3.78 (t, *J*= 7Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 7.17 (s, 1H, H<sub>4or5</sub>), 7.31 (s, 1H, H<sub>4or5</sub>), 9.94 (s, 1H, H<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>**C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 12.4 (C<sub>10</sub>), 18.3 (C<sub>9</sub>), 31.1 (C<sub>8</sub>), 35.4 (C<sub>6</sub>), 48.5 (C<sub>7</sub>), 121.3 (C<sub>4or5</sub>), 122.8 (C<sub>4or5</sub>), 136.3 (C<sub>2</sub>)

# 2. <u>Preparation of 1-methyl-3-(nbutyl) imidazolium fluoride</u>



1-methyl-3-(nbutyl) imidazolium fluoride

To a solution of 1-methyl-3-(*n*-butyl) imidazolium chloride (5.0 g, 29 mmol, 1 eq) in methanol (38 mL) was added in one portion a solution of potassium fluoride (2.5 g, 43.5 mmol, 1.5 eq) in methanol (42 mL). After one hour at room temperature, the insoluble KCl was removed by filtration and washed with methanol (50 mL). The liquid phase was concentrated under vaccum. Dichloromethane (20 mL) was added and the precipitate formed was removed by filtration. The liquid phase was concentrated under high vaccum to afford the desired product as a yellow waxy solid (4.3 g, 28 mmol, 95%).

Yield : 95 % (28 mmol, 4.3 g)

#### Molecular weight: 158.22 g/mol

Physical state : yellow solid

#### **Melting point :** 25°C

<sup>19</sup>**F NMR** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ : -119.34 (br s, 1F).

<sup>1</sup>**H** NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 0.91 (t, *J*= 6Hz, 3H, H<sub>10</sub>), 1.30 (sextuplet, *J*=6Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 1.84 (quintuplet, *J*= 6Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 3.88 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 4.19 (t, <sup>3</sup>J= 6Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 7.47-7.43 (m, 2H, H<sub>4,5</sub>), 8.71 (s, 1H, H<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 12.6 (C<sub>10</sub>), 18.7 (C<sub>9</sub>), 31.2 (C<sub>7</sub>), 35.6 (C<sub>6</sub>), 48.8 (C<sub>7</sub>), 122.2(C<sub>4or5</sub>), 123.4 (C<sub>4or5</sub>), 135.8 (C<sub>2</sub>)

#### 3. <u>Preparation of sulfonate esters</u>

#### **General procedure:**

To a solution of alcohol (10 mmol, 1 eq) in pyridine (5 mL) was added dropwise, at 0°C, tosyl or mesyl chloride (15 mmol, 1.5 eq). The mixture was stirred overnight at room temperature. The reaction mixture was acidified with a solution of 15% aqueous HCl (2 mL) and extracted with ethyl acetate (3 x 30 mL). The organic layers were combined and washed with water (15 mL) and brine (15 mL), then dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vaccum. The crude product was purified by chromatography on silica gel.



Methanesulfonic acid 3-phenyl-propyl ester

Yield: 82 % (3 mmol, 650 mg)

Molecular weight: 214.28 g/mol

Physical state : colorless liquid

<sup>1</sup>**H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ : 2.10- 2.06 (quint, J= 6.4 Hz, 2H, H<sub>2</sub>), 2.76 (t, J = 7.4 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 2.98 (s, 3H, H<sub>4</sub>), 4.23 (t, J= 7.5 Hz, 2H, H<sub>1</sub>), 7.32-7.18 (m, 5H, H<sub>Ar</sub>)



Toluene-4-sulfonic acid 3-phenyl-propyl ester (42)

Yield: 89 % (6.6 mmol, 1.9 g)

Molecular weight: 290.38 g/mol

Physical state : colorless liquid

<sup>1</sup>**H** NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 1.96 (quint, *J*= 6.4 Hz, 2H, H<sub>2</sub>), 2.47 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 2.65 (t, *J*= 7.6 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 4.03 (t, *J*= 6.3 Hz, 2H, H<sub>1</sub>), 7.07 (d, *J*= 7.6 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 7.26-7.14 (m, 3H, H<sub>Ar</sub>), 7.35 (d, *J*= 8.3 Hz, 2H), 7.81 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H, H<sub>4</sub>)



Toluene-4-sulfonic acid 2-phenoxy-ethyl ester

**Yield :** 80 % (5.8 mmol, 1.7 g)

Molecular weight : 292.35 g/mol

Physical state : colorless liquid

<sup>1</sup>**H** NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 2.46 (s, 3H, H<sub>8</sub>), 4.16 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 4.38 (m, 2H, H<sub>1</sub>), 6.79 (d, *J*= 7.7 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 6.96 (tt, *J*= 7.5 Hz, *J*= 1.1 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.20-7.40 (m, 4H, H<sub>3,4</sub>), 7.83 (d, *J*= 8.4 Hz, 2H, H<sub>6</sub>)



octan-2-yl 4-methylbenzenesulfonate

**Yield :** 70% (5.4 mmol, 1.5 g)

Molecular weight : 284.41 g/mol

Physical state : colorless liquid

<sup>1</sup>**H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 0.81-0.93 (m, 6H), 1.05-1.40 (m, 6 H), 1.45-1.61 (m, 3H), 2.45 (s, 3H), 4.60 (quint, *J*= 6.1 Hz, 1H), 7.35 (d, *J*= 8.1 Hz, 2H), 7.80 (d, *J*= 8.3 Hz, 2H)

#### 4. Procedure for monofluoration

#### General procedure under standart heating:

The substrate (0.5 mmol, 1 eq) and 1-methyl-3-(*n*butyl) imidazolium fluoride (1.5 mmol, 3 eq) were stirred for five hours at 80°C. The mixture was cooled to room temperature. Diethyl ether (5 mL) was added, the solution was stirred vigorously 10 min and then the upper layer were recuperated. This procedure was carried out three times. Organic layers were mixed and concentrated under vaccum. The crude was purified by chromatography on silica gel to afford the desired product.

## General procedure under Microwave irradiation

The substrate (0.5 mmol, 1 eq) and 1-methyl-3-(n-butyl) imidazolium fluoride (1.5 mmol, 3 eq) were charged in 10 mL microwave reactor. The mixture was heated 30 min at 80°C under microwave irradiation. The purification was performed according to the procedure under standart heating.

For NMR <sup>19</sup>F determination, at the end of the reaction, 0.5 mL of acetone was added. Then chlorodifluoroanisole (88 mg, 70  $\mu$ L) was introduced as internal reference



1-fluoro-3-phenyl-propane (43)

Yield: 85% (0.85 mmol, 117mg)

Molecular weight : 138.18 g/mol

Physical state : colorless liquid

<sup>19</sup>**F NMR** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ : -220.54 (m, 1F)

<sup>1</sup>**H** NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ : 1.86-2.18 (m, 2H, H<sub>2</sub>), 2.76 (t, *J*= 7.9 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 4.47 (dt, *J*= 47.3 Hz,  ${}^{2}J_{H-F}$ = 6.0 Hz), 2H, H<sub>1</sub>), 7.35-7.20 (m, 5H<sub>Ar</sub>).

# **Fluorinated products**

Product	NMR <sup>19</sup> F δ (ppm)	Yield (%)	Reference
F €	-223.6 (m, 1F)	78	J. Am. Chem. Soc. <b>1992</b> , 114, 7127
C <sub>6</sub> H <sub>13</sub> F	$^{-218.6}$ 5 (tt, $^{2}J_{\text{H-F}}$ = 47.3 H $^{3}J_{\text{H-F}}$ = 23.7 Hz, 1F)	22	J. Org. Chem. <b>1979</b> , 22, 3872.
$C_8H_{17}F$	$^{-218.5}$ (tt, $^{2}J_{\text{H-F}} = 47.9$ H $^{3}J_{\text{H-F}} = 23.5$ Hz, 1F)	76	J. Org. Chem. <b>1998,</b> 63, 9587.
$C_{12}H_{25}F$	$^{-218.5}$ (tt, $^{2}J_{\text{H-F}} = 47.9$ H $^{3}J_{\text{H-F}} = 23.5$ Hz, 1F)	24	J. Org. Chem. <b>1998,</b> 63, 9587.
O N H	-230.3 (td, ${}^{2}J_{\text{H-F}} = 47.4$ H and $J_{\text{H-F}} = 23.0$ Hz, 1F)	28	Journal of Organic Chemistry, <b>198</b> 45, 81.
F	-206.5 (t, ${}^{2}J_{H-F} = 47.5$ H 1F)	70	J. Org. Chem. <b>1998,</b> 63, 9587.
F	-203.6 (t, ${}^{2}J_{H-F}$ = 48Hz, 1F)	70	J. Fluorine Chem. <b>1987</b> , 37, 677.
MeO F	-198.9 (t, ${}^{2}J_{H-F}$ = 49Hz, 1F)	73	ACS Catal. <b>2013</b> , <i>3</i> , 631.
F	-114.5 (m, 1F), -203.9 (t ${}^{2}J_{H-F} = 49$ Hz, ${}^{4}J_{H-F} = 5.5$ H 1F)	74	J. Am. Chem. Soc. <b>1948</b> , 70, 2310
O <sub>2</sub> N F	-215.3 (t, ${}^{2}J_{H-F}$ = 47 Hz, 1F)	34	J. Am. Chem. Soc. <b>1948</b> , 70, 2310
F	-172.9 (m, 1F)	46	J. Org. Chem. <b>1998,</b> 63, 9587.

#### 5. Procedure for recycling ionic liquid [bmin][F]

After extraction of the reaction product the remaining ionic liquid (706 mg, 4.5 mmol, 1 eq) was dissolved in water (4 mL) and a solution of  $\text{LiNTf}_2$  (1.54 g, 5.35 mmol, 1.2 eq) in water (4 mL) was added in one portion. The mixture was stirred one hour at room temperature. The lower layer was recuperated, washed with water (2 x 3 mL) to remove residue of  $\text{LiNTf}_2$  and concentrated under high vaccum to afford the desired product (1.6 g, 3.8 mmol, 85%).



1-methyl-3-(n-butyl) imidazolium bistrifluoromethanesulfonimidate

Yield: 92% (1.4 mmol, 579 mg)

Molecular weight: 419.36 g/mol

Physical state : colorless liquid

<sup>1</sup>**H** NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 0.8 (t, *J*= 8Hz, 3H, H<sub>10</sub>), 1.24 (sextuplet, *J*= 8Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 1.72 (quintuplet, *J*= 8Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 3.78 (s, 1H, H<sub>6</sub>), 4.03 (t, *J*= 7Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 7.23 (s, 1H, H<sub>5or6</sub>), 7.27 (s, 1H, H<sub>5or6</sub>), 8.46 (s, 1H, H<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>**C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 12.7 (C<sub>10</sub>), 18.9 (C<sub>9</sub>), 31.5 (C<sub>6</sub>), 35.7 (C<sub>8</sub>), 49.5 (C<sub>7</sub>), 119.6 (q, *J*= 319 Hz, CF<sub>3</sub>), 122.2 (C<sub>4or5</sub>), 123.5 (C<sub>4or5</sub>), 135.4 (C<sub>2</sub>)

# II. Partie expérimentale sur la fluorodésulfuration oxydative

1. Synthesis and characterization of Ionic liquids



Synthesis of 1,2-dimethyl-3-(nbutyl) imidazolium chloride

# **General procedure:**

1,2-dimethyl imidazole (17.3 g, 180 mmol, 1 eq) and chlorobutane (50 g, 540 mmol, 3 eq) were dissolved in acetonitrile (57 mL). The solution was heated for two days under reflux then cooled to room temperature and concentrated under reduce pressure to obtain an oil. The crude was washed with ether (3 x 150 mL), dried under vacuum, to afford the desired product as a white solid (23 g, 160 mmol, 91 %).

**Yield :** 91 % (160 mmol, 30 g).

Molecular weight : 188.7 g/mol

Physical state : white solid

**Melting point :** 70-71°C

<sup>1</sup>**H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 0.73 (t, *J*= 7.3 Hz, 2H, H<sub>10</sub>), 1.17 (sex, *J*= 7.1 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 1.59 (quin, *J*= 7.7 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 2.62 (s, 3H, H<sub>11</sub>), 3.8 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 4.05 (t, *J*= 7.4 Hz, 2H, H<sub>7</sub>), 7.43 (d, *J*= 1.9 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.67 (d, *J*= 2 Hz, 1H, H<sub>4</sub>).

<sup>13</sup>**C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 9.2 (C<sub>11</sub>), 12.2 (C<sub>10</sub>), 18.2 (C<sub>9</sub>), 30.5 (C<sub>8</sub>), 34.6 (C<sub>6</sub>), 47.3 (C<sub>7</sub>), 120.2 (C<sub>5</sub>), 121.9 (C<sub>6</sub>), 142.1 (C<sub>2</sub>).



Synthesis of 1,2-dimethyl-3-(nbutyl) imidazolium fluoride

#### **General procedure:**

A solution of potassium fluoride (2.5 g, 43.5 mmol, 1.5 eq) in methanol (42 mL) was added, at room temperature, in one portion to a solution of 1,2-dimethyl-3-(*n*-butyl) imidazolium chloride (5.45 g, 29 mmol, 1 eq) in methanol (38 mL). After one hour stirring, the insoluble KCl was removed by filtration and washed with methanol (50 mL). The liquid phase was concentrated under vacuum. Dichloromethane (20 mL) was then added and the resulting precipitate was removed by filtration. The solution was concentrated under vacuum to afford the desired product as orange crystals (4.8 g, 28 mmol, 95%).

**Yield :** 95% (28 mmol, 4.8 g)

Molecular weight: 172.24 g/mol

Physical state : orange crystals

Melting point: 19-22°C

<sup>19</sup>**F NMR** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ : -151.0 (br s, 1F).

<sup>1</sup>**H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 0.99 (t, *J*= 7.3 Hz, 3H, H<sub>10</sub>), 1.40 (sex, *J*= 7.3 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 1.81 (quin, *J*= 7.6 Hz, 2H, H<sub>8</sub>), 2.65 (s, 3H, H<sub>11</sub>), 3.84 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 4.18 (t, *J*= 7.4 Hz, 3H, H<sub>7</sub>), 7.49-7.61 (m, 2H, H<sub>4-5</sub>).

<sup>13</sup>**C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 9.5 (C<sub>11</sub>), 13.9 (C<sub>10</sub>), 20.6 (C<sub>9</sub>), 32.8 (C<sub>8</sub>), 35.4 (C<sub>6</sub>), 49.9 (C<sub>7</sub>), 122.2 (C<sub>5</sub>), 123.7 (C<sub>4</sub>), 145.9 (C<sub>2</sub>).

# Synthesis and Characterization of compounds

# 2. Synthesis and characterization of dithiocarbonate (78a-3h)

**General procedure:** To a solution of alcohol (80 mmol, 1 eq) in DMF (160 mL), sodium hydride (NaH, 60% in oil, 3.8 g, 96 mmol, 1.2 eq) was slowly added portion wise at 0°C. After one hour stirring at room temperature, the solution was cool down again at 0°C then carbon disulfide (12.2 g, 160 mmol, 2 eq) was added drop wise. The resulting mixture was stirred over night at room temperature before iodomethane (13.6 g, 96 mmol, 1.2 eq) was added drop wise at 0°C. The reaction was stirred one more hour at room temperature. Then the reaction was treated with aqueous saturated solution of NH<sub>4</sub>Cl (40 ml) and extracted four times with diethyl ether (4 x 40 mL). The combined organic phase was washed with brine containing small portion of sodium hydrogen sulfite, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by chromatography on silica gel.



**O-4-Bromophenyl** S-Methyldithiocarbonate (78a)

**Yield :** 61 % (19 mmol, 5 g)

Molecular weight : 263.17 g/mol

Physical state : pale yellow oil

**Rf:** 0.51 (pentane)

<sup>1</sup>**H** NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 2.68 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 7.01 (d, *J*= 8.9 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 7.55 (d, *J*= 8.9 Hz, 2H, H<sub>5</sub>).

<sup>13</sup>**C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 20.0 (C<sub>1</sub>), 119.8 (C<sub>6</sub>), 123.9 (C<sub>4</sub>), 132.6 (C<sub>5</sub>), 153.5 (C<sub>3</sub>), 215.5 (C<sub>2</sub>).



**O-4-Biphenyl S-Methyl dithiocarbonate (78b)** 

**Yield :** 75 % (17.2 mmol, 4.5 g).

Molecular weight : 260.37 g/mol

Physical state : as pale yellow crystal

Melting point: 80.2-80.9 °C

**Rf:** 0.22 (pentane).

<sup>1</sup>**H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 2.72 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 7.22 (d, *J*= 8.7 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 7.35-7.52 (m, 3H, H<sub>9-10</sub>), 7.58-7.7 (m, 4H, H<sub>5,8</sub>).

<sup>13</sup>**C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 19.9 (C<sub>1</sub>), 122.3 (C<sub>4</sub>), 127.1 (C<sub>8</sub>), 127.4 (C<sub>10</sub>), 128.2 (C<sub>9</sub>), 128.8 (C<sub>5</sub>), 139.6 (C<sub>6</sub>), 140.0 (C<sub>7</sub>), 153.9 (C<sub>3</sub>), 215.8 (C<sub>2</sub>).

**Anal. Calcd.** HRMS (ESI) calcd for  $C_{14}H_{12}OS_2Na$  [M + Na]<sup>+</sup> 283.0222, found 283.0220,  $\delta$ : 0.7 ppm.



S-Methyl O-4-Methylphenyl dithiocarbonate (78c)

**Yield :** 73 % (16.1 mmol, 3.2 g)

Molecular weight: 198.31 g/mol

Physical state : pale yellow oil

**Rf:** 0.49 (pentane).

<sup>1</sup>**H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 2.39 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 2.69 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 7.01 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 7.24 (d, *J*= 8.2 Hz, 2H, H<sub>5</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ : 19.9 (C<sub>1</sub>), 21.0 (C<sub>7</sub>), 121.6 (C<sub>4</sub>), 130.1 (C<sub>5</sub>), 136.3 (C<sub>6</sub>), 152.5 (C<sub>3</sub>), 216.1 (C<sub>2</sub>)



**O-4-Methoxyphenyl-S-Methyl dithiocarbonate (78d)** 

Yield : 48 % (21 mmol, 4.5 g)

Molecular weight : 214.30 g/mol

Physical state : pale yellow oil

**Rf:** 0.47 (pentane/ether = 9/1)

<sup>1</sup>**H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 2.68 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 3.83 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 6.92 (m, H<sub>4</sub>), 7.03 (m, 2H, H<sub>5</sub>)

<sup>13</sup>**C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 19.9(C<sub>1</sub>), 55.5 (C<sub>7</sub>), 114.4 (C<sub>5</sub>), 122.8 (C<sub>4</sub>), 148.2 (C<sub>6</sub>), 157.7 (C<sub>3</sub>), 216.5 (C<sub>2</sub>)



#### O-3-(Methoxycarbonyl)phenyl S-Methyl Dithiocarbonate (78e)

Yield : 52% (8.2 mmol, 2 g)

Molecular weight : 242.31 g/mol

Physical state : pale yellow oil

**Rf:** 0.46 (pentane/ether = 5/1)

<sup>1</sup>**H** NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 2.69 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 3.93 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 7.31 (dd, *J*=1.1 Hz, *J*=2.4 Hz, *J*=8.1 Hz 1H, H<sub>4</sub>), 7.51 (t, *J*=8.0 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.78 (t, *J*=2.1 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.98 (dt, *J*=7.7 Hz, *J*= 1.3 Hz, 1H, H<sub>6</sub>)

<sup>13</sup>**C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 20.0 (C<sub>1</sub>), 52.4 (C<sub>10</sub>), 123.4 (C<sub>8</sub>), 126.8 (C<sub>4</sub>), 127.7 (C<sub>6</sub>), 129.5 (C<sub>5</sub>), 131.8 (C<sub>7</sub>), 154.4 (C<sub>3</sub>), 165.9 (C<sub>9</sub>), 215.5 (C<sub>2</sub>)



S-Methyl O-4- isopropylphenyl dithiocarbonate (78f)

**Yield :** 77 % (17.6 mmol, 4 g)

Molecular weight : 226.35 g/mol

Physical state : pale yellow oil

**Rf:** 0.51 (pentane)

<sup>1</sup>**H** NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 1.32 (d, *J* =6.9 Hz, 6H, H<sub>8</sub>), 2.70 (s, 3H,), 3.00 (sept, *J*= 6.9 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 7.08 (d, *J*= 8.6 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 7.33 (d, *J*= 8.5 Hz, 2H, H<sub>5</sub>)

<sup>13</sup>**C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 19.8 (C<sub>1</sub>), 23.8 (C<sub>8</sub>), 33.4 (C<sub>7</sub>), 121.5 (C<sub>4</sub>), 127.3 (C<sub>5</sub>), 146.9 (C<sub>6</sub>), 152.4 (C<sub>3</sub>), 215.7 (C<sub>2</sub>)



S-Methyl O-3-Phenylpropyl Dithiocarbonate (78g)

Yield: 80% (11.5 mmol, 2.6 g)

Molecular weight : 226.35 g/mol

Physical state : pale yellow oil

**Rf:** 0.22 (pentane)

<sup>1</sup>**H** NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 2.18 (quin, *J*= 5.8 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 2.6 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 2.81 (t, *J*= 7.6 Hz, 2H, H<sub>5</sub>), 4.66 (t, *J*= 6.4 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 7.22-7.32 (m, 3H, H<sub>9,7</sub>), 7.32-7.41 (m, 2H, H<sub>8</sub>)

<sup>13</sup>**C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 18.7 (C<sub>1</sub>), 29.6 (C<sub>4</sub>), 31.8 (C<sub>5</sub>), 72.9 (C<sub>3</sub>), 125.8 (C<sub>9</sub>), 128.1 (C<sub>7</sub>), 128.2 (C<sub>8</sub>), 140.5 (C<sub>6</sub>), 215.4 (C<sub>2</sub>).



**Yield :** 86% (12.9 mmol, 4.3g)

Molecular weight : 332.61 g/mol

Physical state : colorless oil

**Rf:** : 0.8 (pentane/ AcOEt= 9/1)

<sup>1</sup>**H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 0.89 (t, *J*= 6.7 Hz, 3H, H18), 1.15-1.50 (m, 26H, H<sub>4-17</sub>), 1.80 (quin, *J*= 7.1 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 2.56 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 4.59 (t, *J*= 6.7 Hz, 2H, H<sub>3</sub>)

<sup>13</sup>**C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 14.1 (C<sub>18</sub>), 18.9 (C<sub>1</sub>), 22.7 (C<sub>17</sub>), 25.9 (C<sub>16</sub>), 28.2 (C<sub>15</sub>), 29.2 (C<sub>14</sub>), 29.4 (C<sub>13</sub>), 29.5 (C<sub>12</sub>), 29.5 (C<sub>11</sub>), 29.6 (C<sub>10</sub>), 29.6 (C<sub>9</sub>), 29.7 (C<sub>8-5</sub>), 31.9(C<sub>4</sub>), 74.2 (C<sub>3</sub>), 216.0 (C<sub>2</sub>)

# 1. Synthesis and Characterization of difluoro compounds (80-87)

## **General procedure:**

At -30°C, to a solution of [bdmim][F] (689 mg, 4 mmol, 10 eq) dissolve in dichloromethane (2 mL) were successively added NBS (855 mg, 4.8 mmol, 12 eq) then dropwise a solution of xanthate (0.4 mmol, 1 eq) in dichloromethane (2 mL). The solution was stirred at room temperature for three hours and the mixture was concentrated under vacuum to remove dichloromethane. Diethyl ether (10 mL) was added and the mixture was stirred for 10 min. The ether phase and the ionic liquids phase were separated. This procedure was carried out six times in order to extract completely the product. Organic phases were combined and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by chromatography on silica gel to afford the desired product.



# 1-Bromo-4-[difluoro(methylthio)methoxy]benzene (80)

**Yield :** 41% (0.16 mmol, 44 mg)

Molecular weight : 269.10 g/mol

Physical state : colorless oil

**Rf:** 0.7 (pentane/diethyl ether = 9/1)

<sup>19</sup>**F NMR** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ : -47.05 (s, 2F)

<sup>1</sup>**H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 2.38 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 7.10 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 7.49 (d, 2H, H<sub>5</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 12.3 (t, *J*= 2.5 Hz, C<sub>1</sub>), 119.2 (C<sub>6</sub>), 123.4 (C<sub>4</sub>), 129.8 (t, *J*= 292,0 Hz, C<sub>2</sub>), 132.5 (C<sub>5</sub>), 149.6 (t, <sup>3</sup>*J*= 2 Hz, C<sub>3</sub>)



4-[difluoro(methylthio)methoxy]biphenyl (81)

**Yield :** 43% (0.17 mmol, 45 mg)

Molecular weight : 266.30 g/mol

Physical state : colorless oil

**Rf:** : 0.58 (pentane/diethyl ether = 10/1)

<sup>19</sup>**F NMR** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ : -46.58 (s, 2F)

<sup>1</sup>**H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 2.42 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 7.24-7.68 (m, 10H, H<sub>4-5,8-10</sub>)

<sup>13</sup>**C** NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 12.4 (t, <sup>3</sup>*J*= 3 Hz, C<sub>1</sub>), 121.8 (C<sub>4</sub>), 127.1 (C<sub>8</sub>), 127.6 (C<sub>10</sub>), 128.3 (C<sub>9</sub>), 129.0 (C<sub>5</sub>), 130.1(t, <sup>1</sup>*J*= 194.0 Hz, C<sub>2</sub>), 139.2 (C<sub>6</sub>), 140.1 (C<sub>7</sub>), 150.2 (t, <sup>3</sup>*J*= 1 Hz, C<sub>3</sub>)

**Anal. Calcd.** HRMS (ESI+) calcd for  $C_{14}H_{12}OF_2S$  [M] <sup>+</sup> 266.0577, found 266.0571,  $\delta$ : -2.3 ppm.



# 4-[difluoro(methylthio)methoxy]toluene (82)

**Yield :** 25% (0.1 mmol, 21 mg)

Molecular weight : 204.24 g/mol

Physical state : pale yellow oil

**Rf:** 0.71 (pentane/diethyl ether= 9/1)

<sup>19</sup>**F NMR** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ : -46.54 (s, 2F)

<sup>1</sup>**H** NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 2.35 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 2.38 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 7.10 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.9 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 7.17 (d, <sup>3</sup>*J* = 8.8 Hz, 2H, H<sub>5</sub>)



1-difluoro(methylthio)methoxy-4-methoxybenzene (83)

Yield: 27% (0.11 mmol, 24 mg)

Molecular weight : 220.24 g/mol

Physical state : colorless oil

**Rf:** 0.47 (pentane/diethyl ether = 9/1)

<sup>19</sup>F NMR (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ : -46.59 (s, 2F)

<sup>1</sup>**H** NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 2.38 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 3.81 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 6.88 (d, <sup>3</sup>*J*= 8.4 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 7.14 (d, <sup>3</sup>*J*= 8.4 Hz, 2H, H<sub>5</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 12.4 (t, <sup>3</sup>*J*= 3 Hz, C<sub>1</sub>), 55.5 (C<sub>7</sub>), 114.4 (C<sub>4</sub>), 122.8 (C<sub>5</sub>), 129.9 (t, <sup>1</sup>*J*= 292.2 Hz, C<sub>2</sub>), 144.1 (t, <sup>3</sup>*J*= 2.0 Hz, C<sub>3</sub>), 157.5 (C<sub>6</sub>).



Methyl 3-[difluoro(methylthio)methoxy]benzoate (84)

**Yield :** 30% (0.12 mmol, 28 mg)

Molecular weight : 248.24 g/mol

Physical state : yellow oil

**Rf:** 0.32 (pentane/diethyl ether = 9/1)

<sup>19</sup>**F NMR** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ : -46.95 (s, 2F)

<sup>1</sup>**H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : = 2.39 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 3.93 (s, 3H, H<sub>10</sub>), 7.35-7.50 (m, 2H, H<sub>4-5</sub>), 7.87 (s, 1H, H<sub>8</sub>), 7.95 (d, *J*=7.0 Hz, 1H, H<sub>6</sub>)

<sup>13</sup>**C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  := 12.3 (t, <sup>3</sup>*J*= 2.0 Hz, C<sub>1</sub>), 52.4 (C<sub>10</sub>), 122.5 (C<sub>8</sub>), 125.9 (C<sub>4</sub>), 127.1 (C<sub>6</sub>), 129.5 (C<sub>5</sub>), 129.9 (t, *J*= 204 Hz, C<sub>2</sub>), 131.8 (C<sub>7</sub>), 150.5 (t, <sup>3</sup>*J*= 1 Hz, C<sub>3</sub>), 166.0 (C<sub>9</sub>)

Anal. Calcd. HRMS (ESI+) calcd for  $C_{10}H_{10}O_3SF_2Na [M + Na]^+$  271.0211, found 271.0209,  $\delta$ : 0.6 ppm.



1-difluoro(methylthio)methoxy-4-isopropylbenzene (85)

**Yield :** 36% (0.14 mmol, 33 mg)

Molecular weight : 232.29 g/mol

Physical state : colorless oil

**Rf:** 0.75 (pentane/diethyl ether = 9/1)

<sup>19</sup>**F NMR** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ : -46.59 (s, 2F)

<sup>1</sup>**H** NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 1.26 (d, <sup>3</sup>*J*= 6.9 Hz, 6H, H8), 2.39 (s, 3H, H1), 2.92 (sept, <sup>3</sup>*J*= 6.9 Hz, 1H, H7), 7.07-7.26 (m, 4H)

<sup>13</sup>**C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : = 12.4 (t, <sup>3</sup>*J*= 2.9 Hz, C<sub>1</sub>), 24.0 (C<sub>8</sub>), 33.6 (C<sub>7</sub>), 121.0 (C<sub>4</sub>), 127.3 (C<sub>5</sub>), 128.6 (q, <sup>1</sup>*J*= 291.9 Hz, C<sub>2</sub>), 146.7 (C<sub>6</sub>), 148.6 (t, <sup>3</sup>*J*= 1.6 Hz, C<sub>3</sub>)



3-[difluoro(methylthio)methoxy]propylbenzene (86)

Yield : 36% Yield determined by NMR <sup>19</sup>F

Molecular weight : 232.29 g/mol

<sup>19</sup>**F NMR** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ : -50.31 (s, 2F)



Yield : 29% Yield determined by NMR <sup>19</sup>F

Molecular weight : 238.54 g/mol

<sup>19</sup>**F NMR** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ : -50.41 (s, 2F)

2. Characterization of byproducts 6 and 7



S-methyl O-4-biphenyl thiocarbonate (89)

**Yield :** 10%.

Molecular weight : 244.30 g/mol

Physical state : colorless oil

**Rf:** 0.57 (pentane/diethyl ether = 9/1)

<sup>1</sup>**H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 2.47 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 7.22-7.30 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 7.34-7.51 (m, 3H, H<sub>9-10</sub>), 7.55-7.66 (m, 4H, H<sub>5,8</sub>)

<sup>13</sup>**C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 13.7 (C<sub>1</sub>), 121.5 (C<sub>4</sub>), 127.1 (C<sub>8</sub>), 127.4 (C<sub>10</sub>), 128.2 (C<sub>9</sub>), 128.8 (C<sub>5</sub>), 139.3 (C<sub>6</sub>), 140.2 (C<sub>7</sub>), 150.6 (C<sub>3</sub>), 170.8 (C<sub>2</sub>)

**Anal. Calcd.** HRMS (ESI+) calcd for  $C_{14}H_{13}O_2S [M + H]^+ 245.0636$ , found 245.0637,  $\delta$ : 0.4 ppm.



## O-methyl O-biphenyl carbonate (90)

**Yield :** 11%

Molecular weight: 228.24

Physical state : colorless oil

**Rf**: 0.41 (pentane/diethyl ether = 9/1)

<sup>1</sup>**H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 3.96 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 7.24-7.31 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 7.35-7.51 (m, 3H, H<sub>9-10</sub>), 7.56-7.65 (m, 4H, H<sub>5,8</sub>)

<sup>13</sup>**C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 55.5 (C<sub>1</sub>), 121.3 (C<sub>4</sub>), 127.2 (C<sub>8</sub>), 127.4 (C<sub>10</sub>), 128.3 (C<sub>9</sub>), 128.8 (C<sub>5</sub>), 139.3 (C<sub>6</sub>), 140.2 (C<sub>7</sub>), 150.5 (C<sub>3</sub>), 154.3 (C<sub>2</sub>)

**Anal. Calcd.** HRMS (ESI+) calcd for  $C_{14}H_{13}O_3$  [M + H]<sup>+</sup> 229.0865, found 229.0862,  $\delta$ : -1.3 ppm

# 3. <u>Synthesis and Characterization of *O*-aryl-chlorothioformate derivatives (105a-105e)</u>

# General procedure:

A solution of phenol (57.8 mmol, 1 eq), dissolved in an aqueous solution of NaOH 5% (52 mL), was added dropwise to a solution of thiophosgene (4.43 mL, 57.8 mmol, 1eq) in chloroform (35 ml) at 0°C. The reaction mixture was vigorously stirred for one hour at this temperature. The aqueous phase was then removed and the organic phase was washed with a saturated NaHCO<sub>3</sub> solution (20 mL), two times with water (2 x 30 mL) and finally brine (20 mL). The organic phase was dried over anhydrous MgSO<sub>4</sub> and concentrated under vacuum. The crude was purified by chromatography on silica gel.



**O-3-nitrophenyl chlorothioformate (105a)** 

**Yield :** 68% (19.8 mmol, 4.3g).

Molecular weight: 217.68 g/mol

Physical state : yellow solid

**Rf:** 0.28 (pentane)

<sup>1</sup>**H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 7.52 (ddd, *J*=1.1 Hz, *J*=2.2 Hz, *J*=8.2 Hz 1H, H<sub>7</sub>), 7.69 (t, *J*=8.2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 8.05 (t, *J*=2.2 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 8.23 (ddd, *J*=1.1 Hz, *J*=2.1 Hz, *J*=8.2 Hz 1H, H<sub>5</sub>)

<sup>13</sup>**C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 117.3 (C<sub>3</sub>), 122.3 (C<sub>5</sub>), 127.8 (C<sub>6</sub>), 130.7 (C<sub>7</sub>), 148.9 (C<sub>4</sub>), 154.0 (C<sub>2</sub>), 185.1 (C<sub>1</sub>)



**O-4-methoxyphenyl chlorothioformate (105b)** 

**Yield :** 72 % (20.7 mmol, 4.2g)

Molecular weight : 202.65 g/mol

Physical state : pale yellow oil

**Rf:** 0.65 (pentane)

<sup>1</sup>**H** NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 3.83 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 6.96 (d, <sup>3</sup>*J*=9.0 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 7.08 (d, <sup>3</sup>*J*=9.0 Hz, 2H, H<sub>4</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 55.6 (C<sub>6</sub>), 114.8 (C<sub>4</sub>), 121.9 (C<sub>3</sub>), 148.4 (C<sub>2</sub>), 158.3 (C<sub>5</sub>), 186.5 (C<sub>1</sub>)



**O-4-biphenyl chlorothioformate (105c)** 

**Yield :** 50 % (29.1 mmol, 7.22 g)

Molecular weight : 242.31 g/mol

Physical state : yellow solid

**Rf:** 0.7 (pentane)

Melting point: 40-41°C.

<sup>1</sup>**H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 7.19-7.29 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 7.35-7.54 (m, 3H, H<sub>8-9</sub>), 7.56-7.74 (m, 4H, H H<sub>4,7</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 121.4 (C<sub>3</sub>), 127.1 (C<sub>7</sub>), 127.7 (C<sub>9</sub>), 128.6 (C<sub>8</sub>), 128.9 (C<sub>4</sub>), 139.7 (C<sub>5</sub>), 140.5 (C<sub>6</sub>), 153.9 (C<sub>2</sub>), 185.8(C<sub>1</sub>)



**O-napthyl chlorothioformate (105d)** 

**Yield :** 40% (11.2 mmol, 2.5 g)

Molecular weight : 222.69 g/mol

Physical state : waxy solid

**Rf:** 0.9 (pentane).

<sup>1</sup>**H** NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 7.31 (dd, *J*=7.6 Hz, *J*= 0.9 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.46-7.65 (m, 3H, H<sub>5,7,10</sub>), 7.82-7.98 (m, 3H, H<sub>4,8-9</sub>)

<sup>13</sup>**C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 118.0 (C<sub>3</sub>), 120.8 (C<sub>10</sub>), 125.3 (C<sub>9</sub>), 126.9 (C<sub>11</sub>), 127.2 (C<sub>8</sub>), 127.5 (C<sub>4</sub>), 128.2 (C<sub>7</sub>), 134.8 (C<sub>6</sub>), 150.7 (C<sub>2</sub>), 185.3 (C<sub>1</sub>).



# **O-4-bromophenyl chlorothioformate (105e)**

**Yield :** 90% (35.7 mmol, 9 g)

Molecular weight : 251.52 g/mol

Physical state : yellow oil

**Rf:** 0.95 (pentane)

<sup>1</sup>**H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ : 7.01-7-09 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 7.59 (m, 2H, H<sub>4</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 120.74 (C<sub>5</sub>), 122.9 (C<sub>3</sub>), 133.1 (C<sub>4</sub>), 153.4 (C<sub>2</sub>), 185.4 (C<sub>1</sub>)

# 4. Synthesis and Characterization for O-methyl O-aryl thiocarbonate (106a-106e)

## General procedure:

To a solution of chlorothioformate (2 mmol, 1 eq) in methanol (2 ml) was added slowly triethylamine (2 mmol, 1 eq) at  $0^{\circ}$ C. The mixture was stirred for 1 hour at room temperature. The solvent was evaporated and the crude mixture was purified by chromatography on silica gel to afford the desired product.



**O-methyl O-(3-nitrophenyl) thiocarbonate (106a)** 

**Yield :** 67% (1 mmol, 323 mg)

Molecular weight : 213.21 g/mol

Physical state : yellow oil

**Rf**: 0.33 (pentane/diethyl ether = 9/1)

<sup>1</sup>**H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 4.18 (s, 3H, H1), 7.47 (ddd, *J*=1.1 Hz, *J*=2.1 Hz, *J*=8.2 Hz 1H, H<sub>4</sub>), 7.61 (t, *J*=8.2 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 8.00 (t, *J*=2.2 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 8.18 (ddd, *J*=1.1 Hz, *J*=2.1 Hz, *J*=8.2 Hz 1H, H<sub>4</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 60.8 (C<sub>1</sub>), 117.9 (C<sub>8</sub>), 121.5 (C<sub>6</sub>), 128.6 (C<sub>4</sub>), 130.1 (C<sub>5</sub>), 148.7 (C<sub>7</sub>), 153.3 (C<sub>3</sub>), 195.1 (C<sub>2</sub>)



O-methyl O-(4-methoxyphenyl) thiocarbonate (106b)

Yield: 71% (3.5 mmol, 693 mg)

Molecular weight : 198.2 g/mol

Physical state : yellow oil

**Rf**: 0.70 (pentane/diethyl ether = 9/1)

<sup>1</sup>**H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 3.82 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 4.16 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 6.89-6.97 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 7.04 (m, 2H, H<sub>5</sub>)

<sup>13</sup>**C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 55.5 (C<sub>1</sub>), 60.3 (C<sub>7</sub>), 114.4 (C<sub>4</sub>), 122.6 (C<sub>5</sub>), 147.1 (C<sub>3</sub>), 157.7 (C<sub>6</sub>), 196 (C<sub>2</sub>)

**Anal. Calcd.** HRMS (ESI+) calcd for  $C_9H_{10}O_3SNa$  [M + Na]<sup>+</sup> 221.0243, found 221.0246,  $\delta$ : -1.3 ppm.



**O-methyl O-biphenyl thiocarbonate (106c)** 

Yield: 30 % (17.2 mmol, 500 mg)

Molecular weight : 244.30 g/mol

Physical state : colorless oil

**Rf :** 0.46 (pentane)

<sup>1</sup>**H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 4.21 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 7.17-7.28 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 7.35-7.52 (m, 3H, H<sub>9-10</sub>), 7.58-7.7 (m, 3H, H<sub>5,8</sub>)

<sup>13</sup>**C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 60.5 (C<sub>1</sub>), 122.2 (C<sub>4</sub>), 127.2 (C<sub>8</sub>), 127.6 (C<sub>10</sub>), 128.3 (C<sub>9</sub>), 128.9 (C<sub>5</sub>), 139.7 (C<sub>6</sub>), 140.1 (C<sub>7</sub>), 152.9 (C<sub>3</sub>), 196.2 (C<sub>2</sub>)


O-methyl O-naphtyl thiocarbonate (106d)

Yield : 32% (2.2 mmol, 482 mg)

Molecular weight : 218.27 g/mol

Physical state : yellow oil

**Rf**: 0.9 (pentane/diethyl ether = 95/5)

<sup>1</sup>**H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 4.23 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 7.28(dd, *J*=7.5 Hz, *J*= 1.0 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 7.47-7.59 (m, 3H, H<sub>5,6,10</sub>), 7.78-7.95 (m, 3H, H<sub>11,8-9</sub>)

<sup>13</sup>**C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 60.43 (C<sub>1</sub>), 118.5 (C<sub>4</sub>), 121.0 (C<sub>6</sub>), 125.2 (C<sub>11</sub>), 126.3 (C<sub>12</sub>), 126.5 (C<sub>5</sub>), 126.6 (C<sub>9-10</sub>), 128.0 (C<sub>8</sub>), 134.5 (C<sub>7</sub>), 149.2 (C<sub>3</sub>), 195.8 (C<sub>2</sub>)

**Anal. Calcd.** HRMS (ESI+) calcd for  $C_{12}H_{10}O_2SNa [M + Na]^+ 241.0294$ , found 241.0298,  $\delta$ : -1.7 ppm.



O-methyl O-(4-bromophenyl) thiocarbonate (106e)

Yield: 73% (3.6 mmol, 900 mg)

Molecular weight : 247.10 g/mol

Physical state : yellow oil

**Rf :** 0.6 (pentane)

<sup>1</sup>**H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ : 4.17 (s, 3H), 7.02-7.08 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 7.55-7.62 (m, 2H, H<sub>5</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 60.4 (C<sub>1</sub>), 119.8 (C<sub>6</sub>), 123.7 (C<sub>4</sub>), 132.6 (C<sub>5</sub>), 152.3 (C<sub>3</sub>), 195.6 (C<sub>2</sub>)

**Anal. Calcd.** HRMS (ESI) calcd for  $C_8H_8O_2S$  [M + H]<sup>+</sup> 246.9428, found 246.9423,  $\delta$ : 2 ppm.

#### 5. Synthesis and Characterization of difluoro compounds (107a-107e)

#### **General procedure:**

To a solution of [bdmim][F] (689 mg, 4 mmol, 10 eq) in dichloromethane (2 mL) was added NBS (855 mg, 6 mmol, 12 eq) at -30°C. Then, a solution of *O*-alkyl-*O*-aryl thiocarbonate (0.4 mmol, 1 eq) in dichloromethane (2 mL) was added dropwise to the mixture at -30°C. The solution was stirred at room temperature for three hours and the mixture was concentrated under vacuum to remove dichloromethane. Diethyl ether (10 mL) was added and the mixture was stirred 10 min. The ether phase and the ionic liquids phase were separated. This procedure was carried out six times in order to extract completely the product. Organic phase were mixed and concentrated under vacuum. The crude was purified by chromatography on silica gel to afford the desired product.



1-[difluoro(methoxy)methoxy]-3-nitrobenzene (107a)

**Yield :** 24 % (0.1 mmol, 21 mg)

Molecular weight : 219.14 g/mol

Physical state : colorless oil

**Rf**: 0.34 (pentane)

<sup>19</sup>**F NMR** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ : -62.52 (s, 2F)

<sup>1</sup>**H** NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 3.73 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 7.52-7.57 (m, 2H, H<sub>4-5</sub>), 8.04-8.15 (m, 2H, H<sub>6,8</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 53.5 (t, <sup>3</sup>*J*= 3.0 Hz, C1), 116.1 (C<sub>8</sub>), 120.4 (C<sub>6</sub>), 122.1 (t, <sup>1</sup>*J*= 167.5 Hz, C2), 126.8 (C<sub>4</sub>), 130.2 (C<sub>5</sub>), 148.8 (C<sub>7</sub>), 150.8 (C<sub>3</sub>)

**Anal. Calcd.** HRMS (ESI+) calcd for  $C_8H_8NO_4F_2$  [M + H]<sup>+</sup> 220.0421, found 220.0417,  $\delta$ : -1.8 ppm



# 1-[difluoro(methoxy)methoxy]-4-methoxybenzene (107b)

**Yield :** 29 % (0.12 mmol, 23 mg)

Molecular weight : 204.17 g/mol

Physical state : colorless oil

**Rf :** 0.65 (pentane)

<sup>19</sup>**F NMR** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ : -62.99 (s, 2F)

<sup>1</sup>**H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ : 3.69 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 3.80 (s, 3H, H<sub>7</sub>), 6.80-6.92 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 7.07-7.20 (m, 2H, H<sub>5</sub>)

<sup>13</sup>**C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 53.1 (t, <sup>3</sup>*J*= 4.0 Hz, C<sub>1</sub>), 55.5 (C<sub>7</sub>), 114.3 (C<sub>4</sub>), 122.3 (t, *J*= 250 Hz, C<sub>2</sub>), 143.9 (t, <sup>3</sup>*J*= 1.5 Hz, C<sub>3</sub>), 157.3 (C<sub>6</sub>)

**Anal. Calcd.** HRMS (ESI+) calcd for  $C_9H_{10}O_3F_2$  [M]<sup>+</sup> 204.0593, found 204.0598,  $\delta$ : -2.5 ppm.



4-[difluoro(methoxy)methoxy]-1-biphenyl (88):

**Yield :** 24% (0.10 mmol, 24 mg)

Molecular weight: 250.24 g/mol

Physical state : colorless oil

**Rf**: 0.60 (pentane/diethylether =10/1)

<sup>19</sup>**F NMR** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ : -62.31 (s, 2F)

<sup>1</sup>**H** NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : = 3.74 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 7.29 (d, *J*= 8.2 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 7.34-7.51 (m, 3H,H<sub>9-10</sub>), 7.53-765 (m, 4H, H<sub>5,8</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 53.2 (t, *J*= 4.0 Hz, C<sub>1</sub>), 121.0 (C<sub>4</sub>), 122.3 (t, *J*= 250 Hz, C<sub>2</sub>), 127.0 (C<sub>8</sub>), 127.4 (C<sub>10</sub>), 128.1 (C<sub>9</sub>), 128.8 (C<sub>5</sub>), 138.7 (C<sub>6</sub>), 140.2 (C<sub>7</sub>), 149 (t, *J*= 1.5 Hz, C<sub>3</sub>). Anal. Calcd. HRMS (ESI+) calcd for C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>O<sub>2</sub>F<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup> 250.0805, found 224.0798,  $\delta$ : -2.8 ppm.



#### 1-[difluoro(methoxy)methoxy]-naphtyl (107d)

Yield: 33% (0.13 mmol, 30 mg)

Molecular weight : 224.20 g/mol

**Physical state :** yellow oil

**Rf**: 0.84 (pentane)

<sup>19</sup>**F NMR** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ : -62.01 (s, 2F)

<sup>1</sup>**H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ: 3.76 (s, 2H, H<sub>1</sub>), 7.35-7.61 (m, 4H H<sub>5,6,9-10</sub>), 7.72 (dd, J=7.3 Hz, J= 1.7 Hz, 1H, H<sub>4</sub>) 7.82- 7.92 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 8.14-8.26 (m, 1H, H<sub>11</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 53.3 (t, <sup>3</sup>*J*= 2.5 Hz, C<sub>1</sub>), 115.9 (t, *J*= 1.5 Hz, C<sub>4</sub>), 121.9 (C<sub>6</sub>), 122.7 (t, *J*= 166.5 Hz, C<sub>2</sub>), 125.3(C<sub>11</sub>), 125.5 (C<sub>10</sub>), 126.4 (C<sub>9</sub>), 126.6 (C<sub>12</sub>), 127.2 (C<sub>8</sub>), 127.7 (C<sub>5</sub>), 134.6 (C<sub>7</sub>), 146.3 (C<sub>3</sub>)

**Anal. Calcd.** HRMS (ESI+) calcd for  $C_{12}H_{10}O_2F_2$  [M + H]<sup>+</sup> 224.0649, found 224.0644,  $\delta$ : -1.8 ppm.



1-[difluoro(methoxy)methoxy]-4-bromobenzene (107e):

**Yield :** 15 % (0.06 mmol, 15 mg)

Molecular weight : 243.04 g/mol

Physical state : colorless oil

**Rf :** 0.52 (pentane)

<sup>19</sup>**F NMR** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ : -62.61(s, 2F)

<sup>1</sup>**H** NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 3.69 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 7.09 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H, H<sub>4</sub>), 7.48 (d, *J*= 9.0 Hz, 2H, H<sub>5</sub>)

<sup>13</sup>**C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ : 53.25 (t, J= 4.5 Hz, C<sub>1</sub>), 118.7 (C<sub>6</sub>), 122.1 (t, J= 250.0 Hz, C<sub>2</sub>), 122.6 (C<sub>4</sub>), 149.55 (t, J= 1.5 Hz, C<sub>3</sub>)

#### 6. <u>Ionic liquid cationic core recovery</u>

#### Procedure of cationic core recovery:

The mixture of ionic liquids resulting from oxidative desulfurization–fluorination (4 mmol, 1 eq) was dissolved in water (4 mL). A solution of  $\text{LiNTf}_2$  (1.26g, 4.4 mmol, 1.1 eq) in water (4 mL) was added in one portion. The mixture was stirred one hour at room temperature. The ionic liquid phase was separated from the aqueous phase, washed with water (2 x 3 mL) and concentrated under high vacuum to afford the desired product (1.65g, 3.8 mmol, 95%).



1,2-dimethyl-3-(nbutyl) imidazolium Bistrifluoromethanesulfonimidate

Yield: 95% (3.8 mmol, 1.65 g)

Molecular weight: 433.39 g/mol

Physical state : colorless liquid

<sup>19</sup>**F NMR** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ : -80.6 (s, 6F)

<sup>1</sup>**H** NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 0.99 (t, *J*= 7.1 Hz, 3H,H<sub>10</sub>), 8.2 (sex, *J*= 7.3 Hz, 2H, H<sub>9</sub>), 1.81 (quin, *J*= 7.8 Hz, 3H, H<sub>8</sub>), 2.62 (s, 3H, H<sub>11</sub>), 3.81 (s, 3H, H<sub>6</sub>), 4.14 (t, <sup>3</sup>*J*= 7.4 Hz, 3H, H<sub>7</sub>), 7.43 (d, <sup>3</sup>*J*= 7.4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 7.48 (d, <sup>3</sup>*J*= 7.4 Hz, 1H, H<sub>4</sub>)

Chapitre 2 : Développement de nouveaux réactifs de trifluorométhoxylation

# CHAPITRE 2 : DEVELOPPEMENT DE NOUVEAUX REACTIFS DE TRIFLUOROMETHOXYLATION

I.	INTRODUCTION	117					
1.	Introduction generale sur le groupement $OCF_3$	117					
2.	INTRODUCTION SUR LES CARBENES	119					
II.	Synthese d'un precurseur carbenique possedant un groupement ${\rm OCF}_3$ .	122					
1.	Strategie de synthese du chlorotrifluoromethoxy carbene	122					
2.	Synthese du 2-(trifluoromethoxy)acetate de 2-(trifluoromethoxy)ethyle	123					
3.	Synthese du difluorotrifluoromethoxyacetate de sodium	123					
4.	Evaluation de la reactivite du difluorotrifluoromethoxyacetate de sodium	125					
III.	SYNTHESE D'UN SECOND PRECURSEUR CARBENIQUE	127					
IV.	FLUOROALKYL AMINO REAGENT (FAR)	130					
1.	Bibliographie sur les FAR	130					
2.	Optimisation de la reaction d'acylation	137					
3.	REACTION D'ACYLATION SUR DIFFERENTS COMPOSES AROMATIQUES	138					
V.	CONCLUSION	145					
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 14							
PARTIE EXPERIMENTALE DU CHAPITRE 2 15							

II. PARTIE EXPERIMENTALE SUR LES FAR 159

**PARTIE EXPERIMENTALE SUR LES CARBENES** 

154

I.

## I. Introduction

#### 1. Introduction générale sur le groupement OCF<sub>3</sub>

Le groupement trifluorométhoxy (OCF<sub>3</sub>) occupe une place de plus en plus importante dans de nombreux domaines. En effet, au cours de ces dernières années un certain nombre de composés trifluorométhyléthers sont apparus sur le marché.<sup>1</sup> Outre leurs applications dans le domaine des cristaux liquides, plusieurs pesticides et médicaments sont aujourd'hui commercialisés (Figure 1).<sup>2</sup>



Figure 1 : Exemples de molécules trifluorométhoxylés bioactives commerciales.

Par exemple, le Trifluzamide permet de limiter la croissance de champignons sur les feuilles et les graines d'un grand nombre d'espèces végétales.<sup>3</sup> Le Flurprimidol, commercialisé pour la première fois en 1989 par Eli Lilly & Co, agit comme un régulateur de croissance des plantes en jouant le rôle d'inhibiteur synthétique des gibbérellines.<sup>4</sup> Enfin, le Riluzole fut développé par Rhône-Poulenc dans les années 1980. Ce dernier est utilisé dans le traitement de la sclérose latérale amyotrophique en interférant dans le cycle du glutamate.<sup>5</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> a) Leroux, F.; Jeschke, P.; Schlosser, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 827; b) Manteau, B.; Pazenok, S.; Vors, J.-P.; Leroux, F. R. *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 140; c) Leroux, F. R.; Manteau, B.; Vors, J.-P.; Pazenok, S. *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, DOI: 10.3762/bjoc.4.13.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> a) Jeschke, P. ChemBioChem. 2004, 5, 570; b) Jeschke, P.; Baston, E.; Leroux, F. R. Mini-Rev. Med. Chem. 2007, 7, 1027.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> O'Reilly, P.; Kobayashi, S.; Yamane, S.; Phillips, W.; Raymond, P.; Castanho, B. Brighton Crop Prot. Conf. Pest Dis. **1992**, *1*, 427; Chem. Abstr. **1993**, *118*, 207409.

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> Rademacher, W. Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Molecul. Biol. 2000, 51, 501; Chem. Abstr. 2000, 133, 204097.

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> Bensimon, G.; Lacomblez, L.; Meininger, V. New Engl. J. Med. 1994, 330, 585.

Cet intérêt pour les trifluorométhyléthers réside dans les propriétés intrinsèques de ce groupement. En effet, ce motif fut surnommé tour à tour super-<sup>6</sup> ou pseudo-halogène<sup>7</sup> du fait de ses caractéristiques électroniques proches de celles de l'atome de fluor. Cette fonction est également très électroattractrice ( $\chi$ = 3,7), par exemple sur l'échelle de Pauling, elle se situe entre le groupement trifluorométhylé et l'atome de fluor (Tableau 1).<sup>8</sup>

Tableau 1 : Différentes valeurs d'électronégativité basées sur l'échelle de Pauling.

Atome ou	Η	С	OMe	Ν	Cl	0	CF <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	F
fonction									
χ	2,1	2,6	2,7	3,0	3,2	3,4	3,5	3,7	4,0

De plus, le OCF<sub>3</sub> présente à la fois un puissant effet électroattracteur (-I) lié à la présence des trois fluors et mésomère donneur (+M) dû aux doublets de l'atome d'oxygène. Ce groupement accentue généralement la lipophilie des molécules le possédant, comme l'indique la constante de Hansch-Leo du OCF<sub>3</sub>  $\pi_R$ = +1,04. A titre de comparaison, la constante de Hansch-Leo pour un OMe est de seulement  $\pi_R$ = -0,02 (Tableau 2).<sup>9</sup>

Tableau 2 : Constante de Hansch-Leo de différents atomes ou fonctions.

Atome or	u OMe	Н	F	Cl	CF <sub>3</sub>	OCF <sub>3</sub>	SF <sub>5</sub>	SCF <sub>3</sub>
fonction	L							
$\pi_{\mathrm{R}}$	-0,02	0	0,14	0,71	0,88	1,04	1,23	1,44

Enfin, le OCF<sub>3</sub> présente l'avantage d'être thermiquement et chimiquement stable aux conditions acides ou basiques, aux réactifs organométalliques et aux agents d'oxydo-réductions.<sup>10</sup> Toutes ces caractéristiques expliquent l'intérêt grandissant des industries pharmaceutiques et agrochimiques pour ce substituant. Cependant, comme nous avons pu le voir dans le chapitre I, à ce jour les méthodes de préparation des composés trifluorométhoxylés restent limitées à l'utilisation d'agents de transfert de CF<sub>3</sub> ou de OCF<sub>3</sub> et à la construction du groupement trifluorométhoxy à partir de fonctions adaptées. Pour cette raison, le développement de nouvelles méthodes d'introduction de ce substituant dans des

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> Sheppard, W. A. J. Am. Chem. Soc. **1963**, 85, 1314.

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> Haas, A. Adv. Inorg. Chem. Radiochem. **1984**, 28, 167.

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> McClinton, M. A.; McClinton, D. A. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6555.

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> Hansch, C.; Leo, A. Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology, John Wiley and Sons, New York, **1979**.

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup> a) Sheppard, W. A. J. Org. Chem. **1964**, 29, 1; b) Aldrich, P. E.; Sheppard, W. A. J. Org. Chem. **1964**, 29, 11.

molécules organiques reste un challenge que ce soit, aussi bien, dans la recherche industrielle, qu'académique.

#### 2. Introduction sur les carbènes

Dans le premier chapitre de ma thèse nous avons souhaité construire le groupement trifluorométhoxylé à partir de la réaction de fluorodésulfuration oxydative avec une nouvelle source de fluorure, le [bdmim][F]. Malheureusement, nous avons seulement pu accéder au substituant difluoré (-OCF<sub>2</sub>SMe). Pourtant, les propriétés remarquables du groupement OCF<sub>3</sub>, nous ont poussées à envisager une autre approche synthétique pour obtenir ce substituant. Dans ce chapitre nous nous proposons de présenter des nouvelles stratégies de trifluorométhoxylation. La première approche envisagée est de synthétiser un nouveau précurseur de carbène possédant un groupement OCF<sub>3</sub>. Celui-ci pourrait être ensuite engagé dans différentes réactions.

Les carbènes sont des espèces bien connues, réactives et généralement utilisées pour la synthèse de cyclopropanes ou pour leurs possibles insertions dans diverses liaisons (C-C, C-H).<sup>11</sup> Un carbène se compose d'un atome de carbone divalent possédant un doublet non liant et une lacune électronique. Ils peuvent être classifiés en fonction de leurs structures électroniques soit comme un carbène singulet ou triplet (Figure 2).



Figure 2 : Structures électroniques possible des carbènes singulet et triplet.

Nous parlons de carbène singulet quand les deux électrons n'intervenant pas dans les liaisons sont dans la même orbitale. Le total des spins est alors de 0 et l'atome de carbone est hybridé sp<sup>2</sup> avec une orbitale p vacante (carbène de Fischer). Les carbènes triplet ont quant à eux, leurs deux électrons n'intervenant pas dans les liaisons sur des orbitales différents. Dans ce cas-là, le total des spins des deux électrons est de 1 (carbène de Schrock). Les carbènes peuvent avoir une nature électrophile, nucléophile ou intermédiaire. Leur comportement dépend donc grandement des substituants qu'il possède.

<sup>&</sup>lt;sup>11</sup> a) Moss, R. A. J. Phys. Org. Chem. 2009, 22, 265; b) Dolbier Jr. W. R.; Burkholder, C. R. J. Org. Chem. 1990, 55, 589.

Dans ce domaine de la chimie, les dihalocarbènes sont bien connus. Ils permettent d'accéder à des composés chlorés, bromés, plus rarement iodés mais surtout fluorés.<sup>12</sup> Ces derniers sont extrêmement bien référencés dans la littérature.<sup>13</sup> Ils sont générés de la même façon que les dihalocarbènes 1 (Schéma 1), à savoir, par décomposition photochimique d'azirines  $2^{14}$  ou par élimination d'un groupement partant à partir d'un précurseur carbènoïde. Pour cette dernière méthode, le carbène peut être généré soit par action d'une base sur un carbone dihalogéné 3 comportant un proton, comme par exemple CHCl<sub>3</sub>, CHBr<sub>3</sub><sup>6</sup> ou encore HCF<sub>2</sub>Cl soit par l'attaque nucléophile sur un ester halogéné 4,<sup>15</sup> soit par décarboxylation thermique d'acides ou mieux encore de leurs sels alcalins 5.<sup>16</sup>



Schéma 1 : Schéma général des différentes méthodes de formation des dihalocarbènes.

En ce qui concerne la réactivité des fluorocarbènes, l'état singulet du carbène est déstabilisé par l'effet inductif attracteur du fluor et en parallèle stabilisé par rétrodonation d'un doublet non liant de ce même fluor vers le centre carbènique. Cette combinaison d'effets rend les fluorocarbènes électrophiles.<sup>17</sup> Ils réagiront donc avec des phénolates, des thiolates,<sup>18</sup> ou des alcènes et alcynes enrichis.

Les méthodes développées dans la littérature permettent d'accéder à un grand nombre de fluorocarbènes ( CF<sub>2</sub>, CFBr, CFCl, CFPh...). Les réactifs utilisés auparavant étaient HCF<sub>2</sub>Cl, HCF<sub>2</sub>Br, Me<sub>3</sub>SnCF<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>HgI. Ces derniers se sont révélés être nocifs pour l'environnement ou pour

<sup>&</sup>lt;sup>12</sup> Fedorynski, M. Chem. Rev. 2003, 103, 1099.

<sup>&</sup>lt;sup>13</sup> Brahms, D. L. S.; Dailey, W. P. Chem. Rev. **1996**, *96*, 1585.

<sup>&</sup>lt;sup>14</sup> Moss, R. A. Acc. Chem. Res. **1989**, 22, 15.

<sup>&</sup>lt;sup>15</sup> Parham, W. E.; Schweizer, E. E. J. Org. Chem. **1959**, 24, 1733.

<sup>&</sup>lt;sup>16</sup> a) Wagner, W. M. *Proc. Chem. Soc.* **1959**, 229; b) Wagner, W. M.; Kloosterziel, H.; Van der Ven, S. *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1961**, 80, 740.

<sup>&</sup>lt;sup>17</sup> Kirsch, P. *Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications*, 2nd ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2013**.

<sup>&</sup>lt;sup>18</sup> a) Miller, T. G.; Thanassi, J. W. J. Org. Chem. **1960**, 25, 2009; b) Suda, M.; Hino, C. Tetrahedron Lett. **1981**, 22, 1997.

<sup>&</sup>lt;sup>19</sup> Dolbier, W. R. Jr.; Battiste, M. A. Chem. Rev. 2003, 103, 1071.

l'homme, c'est pourquoi plusieurs groupes se sont attachés à développer de nouveaux précurseurs moins toxiques et dangereux pour la santé. Par exemple pour le difluorocarbène, un nombre important de ces composés furent décrits dans la littérature et utilisés avec succès. (Figure 3).<sup>20</sup>



Figure 3 : Quelques exemples de précurseurs du difluorocarbène.

Les carbènes sont également utilisés pour introduire d'autres groupements fluorés plus complexes tels que  $\square CXCF_3$  (X= Br, Cl, H, OMe),<sup>10</sup>  $\square FCF_2H^{21}$  ou encore  $\square (CF_2CF_3)_2^{22}$ . Il suffit pour cela de préparer le précurseur adéquat. Les molécules utilisées sont des composés diazirines **6**, diazo **7** et **8** et des composés silylés **9** (Figure 4).





Dans la littérature sont référencés un grand nombre de ces précurseurs de carbène permettant d'introduire un ou plusieurs atomes de fluor. Pourtant à notre connaissance, il n'existe à ce jour aucune description de carbène porteur du groupement  $OCF_3$ . Ses propriétés électroniques situées entre celle de l'atome de fluor et de chlore, nous ont poussées par analogie à envisager deux structures de carbènes **10** et **11** (Figure 5).

<sup>&</sup>lt;sup>20</sup> Ni, A.; Jimbo, H. Synthesis **2014**, 46, 842.

<sup>&</sup>lt;sup>21</sup> Fishwick, G.; Haszeldine, R. N.; Parkinson, C.; Robinson, P. J.; Simmons, R. F. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1965, 382.

<sup>&</sup>lt;sup>22</sup> a) Fields, R.; Haszeldine, R. N. J. Chem. Soc. **1964**, 1881; b) Fields, R.; Haszeldine, R. N. Proc. Chem. Soc. **1960**, 22.

Figure 5 : Structure envisagées des carbènes 10 et 11 possédant un groupement trifluorométhoxyéther.

La préparation de précurseurs permettant la formation des carbènes 10 et 11 ouvrirait une nouvelle voie pour l'introduction du groupement OCF<sub>3</sub>. Bien que le carbène 10 soit le plus proche électroniquement du difluorocarbène, une méthode préalablement développée au laboratoire, nous permettrait d'accéder au carbène 11 en quelques étapes. Nous avons donc débuté par la mise en place de la synthèse du précurseur du chlorotrifluorométhoxy carbène 11.

## II. Synthèse d'un précurseur carbènique possédant un groupement OCF<sub>3</sub>.

#### 1. <u>Stratégie de synthèse du chlorotrifluorométhoxy carbène</u>

Notre choix s'est porté sur des précurseurs de carbène de structure similaire au composé 5 (Schéma 1). Une structure de ce type serait particulièrement adaptée à la génération d'un carbène. La première cible choisie fut le dichlorotrifluorométhoxyacétate de sodium 12 pour générer le carbène 11 (Schéma 2).



Schéma 2 : Décomposition du précurseur 12 en chlorotrifluorométhoxycarbène 11.

Le composé **12**, après activation thermique, permettrait d'accéder au carbène trifluorométhoxylé **11** via une réaction de décarboxylation suivi d'une perte d'un atome de chlore. Pour accéder à ce précurseur, nous avons choisi d'utiliser une molécule bien connue au laboratoire, le 2-(trifluorométhoxy)acétate de 2-(trifluorométhoxy)éthyle **13** (Schéma 3).



Schéma 3 : Le 2-(trifluorométhoxy)acétate de 2-(trifluorométhoxy)éthyle 13 permettant d'accéder au difluorotrifluorométhoxyacétate de sodium 12.

Cet ester **13** peut nous permettre d'accéder à notre précurseur **12**, en très peu d'étapes. Pour cela, il suffirait d'obtenir l'analogue dichloré en  $\alpha$  de la fonction OCF<sub>3</sub>.

#### 2. Synthèse du 2-(trifluorométhoxy)acétate de 2-(trifluorométhoxy)éthyle

Le composé **13** est préparé à partir d'une méthode précédemment mise au point au laboratoire.<sup>23</sup> Pour cette synthèse, le diéthylène glycol **14** est choisi comme substrat de départ. Les deux premières étapes consistent à synthétiser le bis-xanthate **15** puis une réaction de fluorodésulfuration oxydative est effectuée pour obtenir le 1-(trifluorométhoxy)-2-(2-(trifluorométhoxy)éthoxy)éthane **16** (Schéma 4).



Schéma 4 : Synthèse du 1-(trifluorométhoxy)-2-(2-(trifluorométhoxy)éthoxy)éthane 15.

Le bis-xanthate **15** est obtenu avec un rendement de 87%. La réaction de fluorodésulfuration en présence de 80 équivalents de HF/pyridine et 5 équivalents de DBH, nous permet d'accéder ainsi à l'éther bis-trifluorométhoxylé **16** avec un rendement de 79%. Cette stratégie est efficace et applicable sur de grande quantité, de l'ordre de la dizaine de gramme. Le choix de l'éthylène glycol **14** comme substrat de départ permet d'avoir un composé facile d'accès et peu onéreux. De plus, sa structure simple évite tout risque de réactions secondaires au cours de la fluorodésulfuration.

L'étape suivante est l'oxydation de l'éther **16** en 2-(trifluorométhoxy)acétate de 2-(trifluorométhoxy)éthyle **13** à l'aide d'une solution d'heptoxyde de manganèse ( $Mn_2O_7$ ) (Schéma 5).<sup>24</sup>



Schéma 5 : Oxydation de l'éther trifluorométhoxylé 16 par Mn<sub>2</sub>O<sub>7</sub>.

La réaction est réalisée à température ambiante, l'ester **13** est obtenu avec un rendement de 50%. Cette stratégie est également applicable sur des quantités de l'ordre du gramme.

#### 3. Synthèse du difluorotrifluorométhoxyacétate de sodium

L'ester **13** ainsi obtenu, plusieurs stratégies de synthèse furent envisagées au laboratoire pour obtenir dans un premier temps le précurseur difluorotrifluorométhoxyacétate de sodium **12** et dans un second temps parvenir au carbène **11**. La première voie envisagée nécessite la chloration sélective du carbone en alpha de la fonction ester (Schéma 6).

<sup>&</sup>lt;sup>23</sup> Blazejewski, J.-C.; Anselmi, E.; Wakselman, C. J. Org. Chem. **2001**, *66*, 1061.

<sup>&</sup>lt;sup>24</sup> Trömel, M.; Russ, M. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1987, 26, 1007.



Schéma 6 : Voie de synthèse 1 pour obtenir le chloro(trifluorométhoxy) carbène 11.

La chloration sélective de ce carbone présente l'inconvénient d'être compliquée à mettre en œuvre.<sup>25</sup> De plus, la formation du carbène par attaque nucléophile sur l'ester entraînerait la perte de l'autre groupement  $OCF_3$  de l'ester. Une autre voie de synthèse est donc appliquée pour contourner ces deux problèmes (schéma 7).



Schéma 7 : Voie de synthèse 2 pour obtenir le précurseur 12.

Tout d'abord, la perchloration de l'ester **13** est entreprise par voie photochimique radicalaire. Ce dernier est mis en solution dans le tétrachlorure de carbone sous un flux de dichlore gazeux activé par rayonnement ultraviolet. La réaction de perchloration permet d'accéder quantitativement au composé **17**, sans effectuer de purification. Un des avantages de cette méthode réside dans la facilité avec laquelle la réaction peut être suivie par RMN <sup>19</sup>F et <sup>1</sup>H. La disparition de tous les signaux en RMN du proton confirme la fin de la réaction. De plus, la RMN <sup>19</sup>F met clairement en évidence l'existence de nombreux conformères du composé **17**. Effectivement, un pic fin peut être observé à -54,4 ppm et un second très large est observé à -54,5 ppm alors que deux signaux fins aurait été attendus. En revanche, notons que la vitesse du processus est dépendante de la qualité de la lampe au mercure utilisée, les temps de réaction peuvent alors être très variables allant de quelques heures à plusieurs jours. Le principal avantage de l'intermédiaire perchloré **17** est de pouvoir ensuite, par simple saponification,

<sup>&</sup>lt;sup>25</sup> Zriba, R.; Magnier, E.; Blazejewski, J.-C. Synlett **2009**, *7*, 1131.

former deux molécules de l'acide **18** avec un rendement de 80%, et ainsi faire bon usage de chacun des deux substituants OCF<sub>3</sub>. Le dérivé de sel de sodium **12** est isolé avec un rendement de 80% après traitement avec une solution de NaHCO<sub>3</sub>.

Cette voie permet d'obtenir notre précurseur en utilisant chacun des deux groupes trifluorométhoxylés de l'ester **13**. Les rendements de ces différentes réactions sont élevés et celles-ci peuvent s'effectuer sur des quantités de l'ordre du gramme. Après l'obtention du difluorotrifluorométhoxyacétate de sodium **12**, nos travaux se sont orientés sur l'étude de la réactivité de ce sel vis-à-vis de doubles liaisons, en vue d'obtenir des cyclopropanes porteurs de la fonction OCF<sub>3</sub>.

#### 4. Evaluation de la réactivité du difluorotrifluorométhoxyacétate de sodium

Comme nous avons pu le voir précédemment, les fluorocarbènes sont connus pour posséder un caractère électrophile et réagissent en général plus facilement avec des fonctions riches en électrons. Dans notre cas, une difficulté se posa, liée à l'absence de connaissances sur la nature du carbène formé lors de la décarboxylation thermique du précurseur. En effet, outre son aspect pseudo-halogène, le groupement trifluorométhoxy possède un atome d'oxygène pouvant influer sur la réactivité de celui-ci. Ces caractéristiques rendent la classification de ce carbène difficile, en termes de caractère électrophile ou nucléophile et par la même occasion sur l'état de spin (singulet ou triplet) qu'il pourrait adopter. Une large gamme d'oléfines, avec soit un caractère électrophile ou nucléophile, fut donc testée pour essayer de piéger l'espèce issu du sel trifluorométhoxylé **12**, en espérant obtenir les cyclopropanes fluorés correspondants (Schéma 8).



Schéma 8 : Molécules testées pour tenter de piéger le trifluorométhoxy carbène 11.

Les premiers essais furent menés avec différents solvants et températures pour déterminer les conditions de décarboxylation. Les composés attendus pouvant être volatiles et difficilement détectables (dépourvus de chromophore), les solvants doivent posséder des points d'ébullition élevés et être plutôt inertes chimiquement dans l'optique de récupérer nos produits par distillation. Nous avons donc sélectionné l'orthodichlorobenzène, le 1,2,4-trichlorobenzène ainsi que le triglyme. Les tests sont effectués sur différentes oléfines mais également sur le *N*-méthylindole et sur des molécules portant des liaisons C-H activées. Les essais sont conduits sur une gamme de températures allant de 25°C à 150°C et une variation de la quantité d'oléfine fut également effectuée (en excès, stœchiométrique et en défaut). Malheureusement, au cours des différentes expériences, après analyse des produits formés, le seul produit fluoré isolé est le (dichlorométhoxy)trifluorométhane **20**. La décarboxylation n'est pas suivie de la perte d'un chlore mais de la protonation de l'anion **19** (Schéma 9).



Schéma 9 : Réaction de décarboxylation/protonation de l'anion trifluorométhoxylé 19 formé.

Nous avons donc tenté de piéger l'anion formé en le mettant en réaction avec des dérivés carbonylés et un chlorure d'acide (Schéma 10).



Schéma 10 : Tests de réactivité du carbanion trifluorométhoxylé 19 formé au cours du processus de décarboxylation.

Encore une fois, le seul produit fluoré est le (dichlorométhoxy)trifluorométhane **20**. L'augmentation du nombre d'équivalent des composés **21**, jusqu'à 20 équivalents, n'apporte pas plus de résultats tout comme le passage au tétrahydrofurane comme solvant de réaction. L'absence de réactivité du 2,2-dichloro-2-(trifluorométhoxy)acétate de sodium **12**, nous a amené à réfléchir à la synthèse du second précurseur pouvant conduire cette fois-ci au fluorotrifluorométhoxy carbène **10**. Une structure semblable au sel de sodium **12** est choisi mais avec cette fois-ci un fluor à la place d'un chlore.

# III. Synthèse d'un second précurseur carbénique

Pour établir la stratégie de synthèse de **10**, une publication d'Eremin et Maslennikov attira tout particulièrement notre attention.<sup>26</sup> Dans cet article, ils décrivirent l'obtention de l'amide **24** après hydrolyse de la N,N-diethyl-1,1,2-trifluoro-2-(trifluorométhoxy)éthanamine **23** en présence d'eau et de triéthylamine (Schéma 11).

<sup>&</sup>lt;sup>26</sup> Maslennikov, I. G.; Eremin, K. I. Zh. Obshch. Khim. 2011, 81, 1399.



Schéma 11 : Synthèse et mécanisme de formation de l'amide 24 à partir du *N*,*N*-diethyl-1,1,2-trifluoro-2-(trifluorométhoxy)éthanamine 23.

La formation de l'amide 24 est possible grâce à l'existence d'une forme ionique A en équilibre avec le composé 23. Cet équilibre rend possible l'addition d'eau, entraînant la perte de deux molécules de HF et la formation de 24. Les auteurs utilisèrent la triéthylamine pour piéger les molécules de HF relarguées au cours du processus. En revanche, aucun rendement ne fut donné pour l'obtention de 24. Nous avons donc appliqué leur méthodologie pour accéder à l'amide 24 sans toutefois utiliser de triéthylamine (Schéma 12).



Schéma 12 : Synthèse du composé 24 appliquée au laboratoire.

Le composé 23 est obtenu par simple addition de la diéthylamine sur le trifluorométhyle trifluorovinyl éther 25. Cette stratégie permet d'accéder en deux étapes à la *N*,*N*-diethyl-2-fluoro-2-(trifluoromethoxy)acetamide 24 avec un rendement global de 71%. Aucune étape de purification n'est utile pour cette synthèse. Il suffit après réaction d'extraire l'amide 24 de la phase aqueuse avec du dichlorométhane et d'évaporer le solvant pour obtenir le produit pur. A partir de ce composé, la synthèse du second précurseur 27 semble possible en seulement quelques étapes et deux voies sont envisagées (Schéma 13).



Schéma 13 : Voies de synthèse du précurseur 27 envisagées au laboratoire.

La voie 1 consiste à synthétiser l'acide 2-fluoro-2-(trifluorométhoxy)acétique **26** par hydrolyse basique de l'amide **24**. Ensuite, il suffit d'effectuer la chloration du proton au pied de l'OCF<sub>3</sub>, le sel de sodium serait ensuite obtenu par simple réaction de l'acide avec une solution de NaHCO<sub>3</sub>. Malheureusement, cette voie fut rapidement abandonnée, en raison de la difficulté à isoler l'acide. Nous avons alors tenté d'introduire sélectivement un atome de chlore en  $\alpha$  de la fonction amide par différentes techniques avant d'effectuer la saponification (Tableau 3).

**Tableau 3 :** Chloration du carbone en  $\alpha$  de la fonction amide.



La formation d'un carbanion n'étant pas favorable en  $\alpha$  d'un fluor, nous n'observons donc pas la formation du 2-chloro-*N*,*N*-diethyl-2-fluoro-2-(trifluorométhoxy)acétamide **29**. De plus, une dégradation du substrat de départ est notée en fin de réaction quelles que soient les conditions utilisées.

<sup>&</sup>lt;sup>27</sup> Morel, G.; Seux, R.; Foucaud, A. Bull. Soc. Chim. Fr. 1975, 1865.

La voie 2 consiste à effectuer d'abord la réaction de perchloration de l'amide **24** pour obtenir le 2-chloro-2-fluoro-*N*,*N*-bis(perchloroéthyl)-2-(trifluorométhoxy)acétamide **28** (Schéma 14). Les conditions de perchloration utilisées dans la première partie (hv,  $Cl_2$ ,  $CCl_4$ ) sont appliquées. Après plusieurs jours, la réaction de chloration n'est pas totale et surtout le signal du proton en  $\alpha$  du fluor est toujours présent en RMN <sup>1</sup>H. Cette stratégie n'ayant pas encore abouti, une autre méthodologie fut étudiée en parallèle pour introduire le groupement trifluorométhoxy dans des molécules organiques à partir du composé **23**. Ce type de réactif est également appelé FAR (Fluoroalkyl Amino Reagent) et est bien connu comme agent de fluoration.

#### IV. Fluoroalkyl amino reagent (FAR)

#### 1. Bibliographie sur les FAR

Les réactifs amino-fluoroalkylés plus communément appelés FAR (Fluoroalkyl Amino Reagent) sont des agents sélectifs de fluoration utilisés pour la synthèse de fluorures d'alkyles et *gem*-difluorés. Il existe plusieurs méthodes pour accéder à ce type d'adduit mais la stratégie la plus simple et la moins onéreuse pour les préparer consiste à effectuer une addition nucléophile d'amines secondaires sur des fluorooléfines. De par la haute électrophilie de la double liaison, l'addition de l'amine se fait généralement dans des conditions douces et l'adduit est obtenu avec un haut rendement. Plusieurs FAR furent développés dans la littérature à partir de cette méthodologie, les plus utilisés sont les réactifs de Yarovenko<sup>28</sup>, d'Ishikawa<sup>29</sup> ainsi que le *N*,*N*-diméthyl-1,1,2,2-tétrafluoroéthanamine (TFEDMA) <sup>30</sup> (Schéma 14).



Schéma 14 : Méthode de synthèse des FAR la plus couramment utilisée dans la littérature.

<sup>&</sup>lt;sup>28</sup> Yarovenko, N. N.; Raksha, M. A. Zh. Obshch. Khim. **1959**, 29, 2159.

<sup>&</sup>lt;sup>29</sup> Takaoka, A.; Iwakiri, H.; Ishikawa, N. Bull. Chem. Soc. Jpn, **1979**, 52, 3377.

<sup>&</sup>lt;sup>30</sup> Petrov, V. A.; Swearingen, S.; Hong, W.; Petersen, W. C. J. Fluorine Chem. 2001, 109, 25.

En 1959, Yarovenko et *al.* synthétisèrent le premier FAR, le 2-chloro-*N*,*N*-diethyl-1,1,2trifluoroethanamine **30**, en faisant simplement réagir de la diéthylamine avec du chlorotrifluoroéthylène, en fonction des stratégies utilisées, des rendements de 80 à 90% sont obtenus après 48 heures. Cette synthèse fut suivie en 1979 par le développement du réactif d'Ishikawa, le *N*,*N*-diethyl-1,1,2,3,3,3hexafluoropropanamine **31**. Celui-ci est issu de la réaction de la diéthylamine avec l'hexafluoropropène (HFP) donnant un rendement de 72% en simplement 16 heures. Bien plus tard, Petrov et *al.*<sup>31</sup>synthétisèrent le TFEDMA **32** avec d'excellents rendements (96-98%) sans l'utilisation de solvant à partir du tétrafluoroéthylène (TFE) et de la diméthylamine en seulement 12 heures. Le FAR **23** s'obtient de la même façon à partir du trifluorométhyle trifluorovinyl éther **25** en présence de diéthylamine avec un rendement de 72%. Notons que la méthode développée par Petrov utilise une oléfine (TFE) bien moins onéreuse que celle utilisée pour les réactifs de Yarovenko et Ishikawa. De plus ces deux composés nécessitent l'utilisation d'un solvant organique (diéthyléther) et une température d'addition des réactifs de -70°C. La nature des oléfines de départ, l'accessibilité et la stabilité des différents FAR font du TFEDMA un des plus répandu.

A partir de ces différents réactifs, il est possible d'obtenir des composés mono- ou difluorés en partant respectivement d'alcools, d'aldéhydes, de dicétones 1,3, d'acides carboxyliques ou encore d'acides sulfoniques (Schéma 15).<sup>31</sup>



Schéma 15 : Réaction de fluoration avec les FAR sur différentes fonctions.

La fluoration des alcools primaires est hautement sélective et se produit généralement sans la formation de sous-produits. Le mécanisme présumé de la réaction s'effectue en deux étapes (Schéma 16).

<sup>&</sup>lt;sup>31</sup> Petrov, V. A. Adv. Org. Synth. 2006, 2, 269.



Schéma 16 : Mécanisme proposé pour la réaction de fluoration à partir des FAR.

Il y a d'abord addition de l'alcool sur le FAR pour accéder à l'intermédiaire **B**. Ce dernier est en équilibre avec l'espèce **C** qui après décomposition donne le fluorure d'alkyle et l'amide **D** correspondant.

Petrov et *al.* décrivirent avec le TFEDMA la fluoration d'alcools primaires avec des rendements allant de 43 à 98%.<sup>30</sup> De plus, la réaction peut s'effectuer facilement avec des solvants usuels (diéthyléther, dichlorométhane ou acétonitrile) mais également en l'absence de solvant sans diminution notable du rendement. La même réaction est possible avec les alcools secondaires (66-97%), tertiaires (55-78%) et allyliques (12%), par contre les rendements sont limités par des réactions parasites.<sup>31</sup> Pour les deux premiers, il y a formation d'alcènes issus de processus d'élimination et des réarrangements sont observés avec les alcools allyliques.

Si nous comparons avec les réactifs habituels tels que le DAST, les FAR sont beaucoup moins réactifs avec les composés carbonylés. Pour autant, il est tout de même possible de convertir des groupements carbonyles activés en fonction gem-difluoré. Cette réaction s'effectue en deux étapes à des températures élevées et cela en présence ou en absence de solvant. Par exemple, Petrov et *al.*<sup>30</sup> obtinrent des composés difluorés à partir d'aldéhydes et de dicétones 1,3 en utilisant le TFEDMA (Schéma 17).





Petrov et *al.* montrèrent que leur méthodologie pouvait aussi bien s'appliquer aux fonctions aldéhydes qu'aux dicétones 1,3.<sup>30, 32</sup> Ils obtinrent des rendements modérés allant de 42 à 68%. Enfin, il est possible d'accéder au fluorure d'acide à partir de l'acide carboxylique **33** et au fluorure de sulfonyle à partir de l'acide sulfonique **35** (schéma 18).



Schéma 18 : Réaction de fluoration des composés 33 et 35 à partir de TFEDMA.

Notons que la *N*,*N*-diethyl-1,1,2-trifluoro-2-(trifluorométhoxy)éthanamine **23** ne fut, à notre connaissance, jamais utilisé dans ce type de processus de fluoration. La seule réaction recensée avec ce FAR, le fut par Eremin et al.<sup>26</sup> Les auteurs le firent réagir avec l'aniline **37** en présence de triéthylamine pour produire la *N*,*N*-diethyl-2-fluoro-2-trifluoromethoxy-1-(phenylimino)-éthanamine **38** (Schéma 19).



Schéma 19 : Réaction du *N*,*N*-diethyl-1,1,2-trifluoro-2-(trifluorométhoxy)éthanamine 23 avec l'aniline 30.

<sup>&</sup>lt;sup>32</sup> Grieco, L. M.; Halliday, G. A.; Junk, C. P.; Lustig, S. R.; Marshall, W. J.; Petrov, V. A. *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 1198.

Les FAR **30**, **31** et **32** furent également utilisés comme agent d'acylation de cycles aromatiques. Au cours des années 70 au laboratoire, Wakselman et al.<sup>33</sup> utilisèrent les FAR en présence de BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O dans des réactions d'acylation aromatique. Dans ces conditions, le TFEDMA, le réactif de Yarovenko et d'Ishikawa peuvent former un iminium **40**, celui-ci est alors assez réactif pour être additionné sur des composés aromatiques **39** (Schéma 20).



Schéma 20 : Réaction d'acylation de différents cycles aromatiques à partir d'un sel d'iminium fluoré 40.

Cette méthode permet d'activer le FAR et d'avoir un effet « Umpolung » de sa réactivité, la formation de **40** est possible grâce à l'hyperconjugaison entre le doublet non liant de l'azote et les atomes de fluor. Une analogie peut être faite entre ce sel d'iminium **40** et le réactif de Vilsmeier. Les auteurs obtinrent différents composés aromatiques et hétéroaromatiques acylés **42** avec des rendements corrects à bons (30-78%). En revanche, ils observèrent une meilleure réactivité des cycles aromatiques azotés par rapport à leurs analogues oxygénés. Par exemple à partir du 2-méthylanisole, l' $\alpha$ -chloro- $\alpha$ -fluoro-3-méthyl-4-méthoxyacétophénone **42** fut obtenu avec un rendement de seulement 30%.

D'autres groupes utilisèrent ces iminiums 40 issus des FAR dans la synthèse de pyrazoles fluorés. Les premières stratégies firent réagir des acrylates avec le sel d'iminium du TFEDMA pour obtenir le composé intermédiaire 43 suivi de l'addition de méthylhydrazine donnant les pyrazoles 44 et 45 possédant tous deux un groupement  $CF_2H$  (Schéma 21).<sup>34</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>33</sup> Wakselman, C.; Tordeux, M. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1975, 956.

<sup>&</sup>lt;sup>34</sup> a) Nett, M.; Grote, T.; Lohmann, J. K.; Dietz, J.; Smidt, S. P.; Rack, M.; Zierke, T. WO 2008152138, *BASF SE*, 2008;
b) Pazenok, S.; Lui, N.; Neeff, A. WO 2008022777, *Bayer Cropscience AG*, 2008.



Schéma 21 : Réaction de TFEDMA avec des acrylates pour former des pyrazoles 44 et 45.

Au cours de cette réaction, l'utilisation du méthoxyacrylate de méthyle donne un rendement global de 68% et un mélange de deux isomères 3-CHF<sub>2</sub> 44 et 5-CHF<sub>2</sub> 45 (87:13). Les résultats furent améliorés par Pazenok et al.<sup>35</sup> en utilisant le diméthylaminoacrylate d'éthyle, le rendement (86%) et la régiosélectivité (92:8) furent augmentés. Les auteurs étendirent également cette méthodologie aux réactifs de Yarovenko et Ishikawa permettant la modification du groupement fluoré sur le pyrazole. Une seconde amélioration fut apportée en combinant l'acrylate et l'hydrazone sur une même molécule. Ils cela le méthylhydrazinoacrylate d'isopropylidène utilisèrent pour 46 à la place du diméthylaminoacrylate. Cette approche permit de supprimer l'étape d'addition de l'hydrazine et surtout avoir accès qu'au seul régioisomère 47 avec un rendement de 94% (Schéma 22).



Schéma 22 : Synthèse de pyrazoles 47 à partir du méthylhydrazinoacrylate d'isopropylidène 46.

Les travaux de Leroux et *al.*<sup>36</sup> constituent un véritable renouveau dans l'utilisation des réactifs de type FAR. Ils développèrent plusieurs méthodes de fluoration, dont la synthèse de pyrazoles, à partir des FAR. Pour la première stratégie, ils utilisèrent le TFEDMA et des  $\beta$ -cétoesters possédant des groupements fluorés à la place de dérivés acrylates et obtinrent des pyrazoles **48** (Schéma 23).

<sup>&</sup>lt;sup>35</sup> Pazenok, S.; Lui, N.; Heinrich, J.-D.; Wollner, T. WO 2009106230, Bayer Cropscience AG, 2009.

<sup>&</sup>lt;sup>36</sup> a) Giornal, F.; Landelle, G.; Lui, N.; Vors, J. P.; Pazenok, P.; Leroux, F. R. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1002 ; b) Schimtt, E.; Landelle, G.; Lui, N.; Vors, J. P.; Pazenok, P.; Leroux, F. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2015** DOI: 10.1002/ejoc.201500920.



Schéma 23 : Synthèse de pyrazoles 48 à partir de  $\beta$ - cétoesters.

Ce procédé permit d'accéder à de nombreux pyrazoles inédits possédants deux groupements fluorés avec des rendements allant de 30 à 75% et avec une régiosélectivité supérieure à 97:3. Les résultats sont très peu dépendants du groupement perfluoré du  $\beta$ -cétoester, en revanche l'encombrement stérique de l'hydrazine et sa nucléophilie influent sur le résultat de la réaction. En comparaison, la méthyl- et la phenylhydrazine donnèrent de meilleurs rendements que l'hydrazine et la tertbutylhydrazine. En 2015, Leroux et *al.* développèrent une seconde stratégie en additionnant des FAR sur des dérivés azines **49**, ils accédèrent aux pyrazoles **50** (Schéma 24).<sup>37b</sup>



Schéma 24 : Synthèse de pyrazoles 50 à partir de FAR et d'azines 49.

Cette seconde méthode donna accès à des pyrazoles-NH **50** comportant deux groupements fluorés avec des rendements allant de 31-99%. De plus, la réaction fut effectuée avec différents FAR (TFEDMA, Ishikawa, Yarovenko). Ces deux stratégies sont complémentaires en matière de cibles car celles-ci donnent accès à deux types de pyrazoles **48** et **50** possédants chacun deux groupements fluorés.

Enfin, Leroux et *al.*<sup>37</sup> additionnèrent l'iminium **54** sur des éthers d'énols, des cyanoacétates et des malonitriles. Ces composés furent ensuite utilisés comme « building block » dans la synthèse de pyrazoles fluorés inédits. Ils employèrent également le TFEDMA comme agent de difluoroacylation aromatiques (Schéma 25).

<sup>&</sup>lt;sup>37</sup> Schmitt, E.; Rugeri, B.; Pannossian, A.; Vors, J.- P.; Pazenok, P.; Leroux, F. R. Org. Lett. 2015, 17, 4510.



Schéma 25 : Difluoroacylation de composés aromatiques à partir du TFEDMA.

A partir du TFEDMA, Leroux et *al.* accédèrent à l'imminium **54** et l'amide **55**. Ces derniers purent ensuite être employés comme agent de difluoroacylation aromatique. Les rendements pour ces réactions sont compris entre 38% à 94%. Ils effectuèrent également la difluoroacétylation de cycles hétéroaromatiques par chauffage classique en utilisant l'imminium **54**.

Les FAR peuvent donc être utilisés non seulement comme agent de fluoration avec les alcools et de *gem*-difluoration avec les aldéhydes et les dicétones 1,3, mais également comme « building block » pour introduire des groupements fluorés (acylation aromatique, pyrazoles). Nous avons donc voulu évaluer si le *N*,*N*-diethyl-1,1,2-trifluoro-2-(trifluorométhoxy)éthanamine **23** peut être utilisé dans des réactions d'acylation par activation avec BF<sub>3</sub>.Et<sub>2</sub>O, ce procédé permettrait d'introduire un groupement fluoré, possédant un OCF<sub>3</sub>, sur des composés aromatiques.

# 2. Optimisation de la réaction d'acylation

La sensibilité du composé 23 à l'hydrolyse nous a poussés à effectuer la synthèse du FAR et l'addition directe du  $BF_3.Et_2O$ , sans étape de purification, pour former l'iminium in situ et enfin ajouter le composé aromatique pour obtenir le composé fluoré souhaité. La stratégie étant mise en place, l'optimisation de cette réaction est effectuée à partir de la *N*,*N*-diméthyl-1-naphthylamine 56 (Tableau 4).



Tableau 4 : Optimisation de la réaction d'acylation avec la *N*,*N*-diméthyl-1-naphthylamine 56.

Au cours de cette optimisation, seul le nombre d'équivalent de gaz 25 engagé, pour former le FAR 23, est modifié. Notons que la synthèse de ce dernier est effectuée sans l'utilisation de solvant organique. Nous avons appliqué les conditions décrites dans la littérature.<sup>33</sup> En utilisant 1,2 équivalent de trifluorométhyle trifluorovinyl éther 25, un rendement de seulement 24% est atteint pour le composé 1-(4-(dimethylamino)naphthalen-1-yl)-2-fluoro-2-(trifluoromethoxy)éthanone 57 (entrée 1). L'analyse du milieu montre qu'il reste énormément de produit de départ 56, nous avons donc décidé d'augmenter le nombre d'équivalent de gaz 25 pour être certain d'avoir un équivalent d'iminium formé. Et effectivement, l'addition de 3 équivalents de gaz amène un rendement de 65% (entrée 2). Le rendement atteint même 80% avec 5 équivalents de trifluorométhyl trifluorovinyl éther 32 (entrée 3). L'augmentation à 10 ou 20 équivalents de réactif engagé ne permet qu'un accroissement minime des rendements, obtenant 85 et 86% (entrées 4 et 5). Pour la suite, nous avons donc choisi d'utiliser 5 équivalents de 25. Notons que l'acylation de la N,N-Dimethyl-1-naphthylamine 56 est totalement régiosélective donner le 1-(4-(dimethylamino)naphthalen-1-yl)-2-fluoro-2pour (trifluoromethoxy)éthanone 57. Aucun autre produit fluoré n'est isolé en fin de réaction à part des traces d'amide 24.

#### 3. <u>Réaction d'acylation sur différents composés aromatiques</u>

Les conditions idéales d'acylation étant déterminées, nous avons évalué notre méthodologie sur de nombreux composés aromatiques. La réaction est d'abord appliquée sur des cycles aromatiques ne possédant pas d'hétéroatomes (Tableau 5). Tableau 5 : Réaction d'acylation sur différents aromatiques :



Le bon résultat acquis pour la synthèse du 1-(4-(dimethylamino)naphthalen-1-yl)-2-fluoro-2-(trifluoromethoxy)ethanone **57**, nous a encouragé à continuer nos tests avec la *N*,*N*-diméthylaniline. Cette dernière est acylée en para pour fournir le composé fluoré 1-(4-(dimethylamino)phenyl)-2-fluoro-2-(trifluoromethoxy)ethanone **58** avec un excellent rendement de 96% (entrée 2). D'autres composés aromatiques furent testés avec beaucoup de moins de succès. Wakselman et *al.*<sup>33</sup> avaient observé une baisse de réactivité avec les aromatiques possédants des substituants oxygénés (Schéma 20). Dans notre cas nous avons une absence totale de réactivité avec l'anisole, le 1,2,3 triméthoxybenzène ou encore le 2,6 diméthylanisole (entrées 3-5). Le produit de départ étant totalement recouvré en fin de réaction. Un dernier test est effectué sur le naphtalène sans plus de réussite (entrée 6).

Nous avons continué nos tests en évaluant la réactivité de différents hétérocycles aromatiques. Les résultats obtenus sont référencés dans le tableau suivant (Tableau 6).

Entrée	Produit de départ	Produit d'arrivé	Rendement isolé
1	H N N	$F_{3}CO$ 59	55 %
2	\ <b>N</b> ∕∕	$60a \xrightarrow{OCF_3} / 60b \xrightarrow{N}_{F_3CO} F_{F_3CO} F_3CO} F_{F_3CO} F_3CO} F_3CO F_3CO} CO} F_3CO} CO} F_3$	86% Ratio : 53/47
3	S	$F_{3}CO$ 61	6%
4	CO <sub>2</sub> H	/	Produit de départ
5	<b>□</b>	/	Produit de départ
6		/	Produit de départ
7	N NH <sub>2</sub>	/	Dégradation
8		/	Produit de départ
9	HN <sup>〈</sup> N \/	/	Produit de départ
10		/	Produit de départ
11		$F_{3}CO \rightarrow O$ $V \rightarrow O$ $V \rightarrow O$ H = 62	83%

Гab	leau 6	: F	Réacti	on d	'acy	lation	sur	différents	hétérocy	ycles	aromatic	jues à	parti	r dı	1 F.	AR	23	3.
-----	--------	-----	--------	------	------	--------	-----	------------	----------	-------	----------	--------	-------	------	------	----	----	----

Pour le pyrrole, l'acylation est régiosélective et le composé acylé **59** est isolé avec un rendement de 55% (entrée 1). Une augmentation du nombre d'équivalent de *N*,*N*-diethyl-1,1,2-trifluoro-2-

(trifluorométhoxy)éthanamine 23 ne permet pas d'améliorer le rendement. A l'opposé, l'acylation du Nméthylpyrrole amène la formation de deux régioisomères dans des proportions 53/47 et un rendement global de 86%, confirmant les résultats similaires obtenus par Wakselman et al.<sup>33</sup> pour ce composé (proportion régioisomères 1:1). Avec cette méthode nous ne sommes pas parvenus à obtenir le produit issu de l'acylation du furane. Pour le thiophène, le composé 2-fluoro-1-(thiophen-2-yl)-2-(trifluorométhoxy)éthanone 61 est formé avec un rendement de seulement 6% (entrées 3 et 5). Ce faible rendement, nous a tout de même poussé à modifier les conditions pour améliorer ce résultat. Malheureusement, l'augmentation du nombre d'équivalent de 25 et de BF<sub>3</sub> étherate ne permet pas d'améliorer le rendement. De plus, l'absence de réaction est confirmée par la récupération du thiophène en fin de traitement. L'acide thiophene-2-carboxylique et la pyridine (entrées 4 et 6) tout comme le dibenzofurane ou encore des imidazoles (entrées 8-10) ne réagissent pas dans ces conditions. Pour ces composés, les produits de départ sont recouvrés en fin de réaction et aucun nouveau produit fluoré ne fut observé au cours du processus. En revanche avec la 2-aminopyridine, des signaux de composés fluorés sont observés en RMN <sup>19</sup>F, ne correspondant pas à l'amide (entrée 7). Après traitement, un mélange de produits inséparables est obtenu. De plus, ceux-ci semblent se dégrader au cours du temps malgré une conservation sous argon au congélateur. Après étude du mélange, par analogie avec la réaction décrite par Eremin et al.<sup>26</sup> avec l'aniline 37 donnant la N,N-diethyl-2-fluoro-2trifluoromethoxy-1-(phenylimino)-ethanamine 38, un des composés pourrait être issu de la réaction du FAR sur la fonction amine (voir schéma 19). En revanche, le composé 62 issu de l'acylation de l'indole en position 3 est obtenu avec un bon rendement de 83%. Les indoles étant présents dans de nombreux composés bioactifs, il serait intéressant d'obtenir une gamme d'indoles possédant des motifs fluoroacylés. Nous en avons donc testé plusieurs pour obtenir des composés indoliques possédant des groupements fluorés, dont un OCF<sub>3</sub> (Tableau 7).

Entrée	Produit de départ	Produit d'arrivé	Numéro	Rendement isolé
1	N H	F <sub>3</sub> CO F <sub>3</sub> CO H	62	83%
2		F <sub>3</sub> CO F <sub>3</sub> CO N	63	77%
3	Br N H	Br, OCF <sub>3</sub>	64	49%
4	MeO N H	MeO N H	65	60%
5	CI N H	CI H	66	60%
6	NC N H	NC OCF <sub>3</sub>	67	72%
7	O <sub>2</sub> N	$O_2N$ N H H H H H H H H H H	68	27%

# **Tableau 7 :** Réaction d'acylation sur différents indoles à partir du FAR 23.


De la même façon que l'indole, le *N*-méthyl indole donne le composé **63** avec un rendement de 77% (entrée 2). Par la suite, nous avons engagé différents indoles substitués en position 6 du cycle avec des groupements électrodonneurs ou électroattracteurs. La substitution en position 6 de l'indole ne semble pas avoir réellement d'effet avec des rendements allant de 72 à 49% (entrées 3-6), excepté pour le 6-nitro indole ou le produit **68** est isolé avec seulement 27% de rendement (entrée 7). Pour cette dernière réaction, une grande partie du produit de départ est recouvré. De façon surprenante, nous avons engagé le 6-amino indole en réaction et le produit provenant de l'acylation seule n'est pas observé. Après analyse, le produit formé s'est avéré être issu d'une double réaction, en plus de l'acylation en position 3, l'iminium et la fonction amine réagissent ensemble pour donner le composé **69** avec un rendement de 48% (entrée 8). L'application de cette méthodologie sur le 1H-indole-7-carbaldehyde et l'acide 1H-indole-2-carboxylique n'a pour le coup donné aucun résultat et le produit de départ est totalement récupéré en fin de réaction.

#### V. Conclusion

Pour conclure, le précurseur dichlorotrifluorométhoxyacétate de sodium **10** ne nous a pas permis d'obtenir le carbène souhaité. Par contre la synthèse du précurseur de carbène sodium 2-chloro-2-fluoro-2-(trifluorométhoxy)acétate **27** reste à optimiser pour obtenir le composé souhaité et pouvoir évaluer si nous pouvons obtenir le carbène trifluorométhoxylé. La seconde partie a montré que le FAR *N*,*N*-diethyl-1,1,2-trifluoro-2-(trifluorométhoxy)éthanamine **23** pouvait également être utilisé comme « building block » dans des réactions d'acylation avec des molécules aromatiques. Plusieurs composés jamais décrits dans la littérature ont pu être obtenus à partir de cette méthodologie.

# **Références bibliographiques**

#### Bibliographie

- a) Leroux, F.; Jeschke, P.; Schlosser, M. Chem. Rev. 2005, 105, 827; b) Manteau, B.; Pazenok, S.; Vors, J.-P.; Leroux, F. R. J. Fluorine Chem. 2010, 131, 140; c) Leroux, F. R.; Manteau, B.; Vors, J.-P.; Pazenok, S. Beilstein J. Org. Chem. 2008, 4, DOI: 10.3762/bjoc.4.13.
- 2. a) Jeschke, P. ChemBioChem. 2004, 5, 570; b) Jeschke, P.; Baston, E.; Leroux, F. R. Mini-Rev. Med. Chem. 2007, 7, 1027.
- O'Reilly, P.; Kobayashi, S.; Yamane, S.; Phillips, W.; Raymond, P.; Castanho, B. Brighton Crop Prot. Conf. Pest Dis. 1992, 1, 427; Chem. Abstr. 1993, 118, 207409.
- 4. Rademacher, W. Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Molecul. Biol. 2000, 51, 501; Chem. Abstr. 2000, 133, 204097.
- 5. Bensimon, G.; Lacomblez, L.; Meininger, V. New Engl. J. Med. 1994, 330, 585.
- 6. Sheppard, W. A. J. Am. Chem. Soc. 1963, 85, 1314.
- 7. Haas, A. Adv. Inorg. Chem. Radiochem. 1984, 28, 167.
- 8. McClinton, M. A.; McClinton, D. A. Tetrahedron 1992, 48, 6555.
- 9. Hansch, C.; Leo, A. Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology, John Wiley and Sons, New York, **1979**.
- 10. a) Sheppard, W. A. J. Org. Chem. 1964, 29, 1; b) Aldrich, P. E.; Sheppard, W. A. J. Org. Chem. 1964, 29, 11.
- a) Moss, R. A. J. Phys. Org. Chem. 2009, 22, 265; b) Dolbier Jr. W. R.; Burkholder, C. R. J. Org. Chem. 1990, 55, 589.
- 12. Fedorynski, M. Chem. Rev. 2003, 103, 1099.
- 13. Brahms, D. L. S.; Dailey, W. P. Chem. Rev. 1996, 96, 1585.
- 14. Moss, R. A. Acc. Chem. Res. 1989, 22, 15.
- 15. Parham, W. E.; Schweizer, E. E. J. Org. Chem. 1959, 24, 1733.
- 16. a) Wagner, W. M. Proc. Chem. Soc. 1959, 229; b) Wagner, W. M.; Kloosterziel, H.; Van der Ven, S. Rec. Trav. Chim. Pays-Bas 1961, 80, 740.
- 17. Kirsch, P. Modern Fluoroorganic Chemistry: Synthesis, Reactivity, Applications, 2nd ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2013.
- a) Miller, T. G.; Thanassi, J. W. J. Org. Chem. 1960, 25, 2009; b) Suda, M.; Hino, C. Tetrahedron Lett. 1981, 22, 1997.
- 19. Dolbier, W. R. Jr.; Battiste, M. A. Chem. Rev. 2003, 103, 1071.
- 20. Ni, A.; Jimbo, H. Synthesis 2014, 46, 842.
- 21. Fishwick, G.; Haszeldine, R. N.; Parkinson, C.; Robinson, P. J.; Simmons, R. F. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1965, 382.
- 22. a) Fields, R.; Haszeldine, R. N. J. Chem. Soc. 1964, 1881; b) Fields, R.; Haszeldine, R. N. Proc. Chem. Soc. 1960, 22.
- 23. Blazejewski, J.-C.; Anselmi, E.; Wakselman, C. J. Org. Chem. 2001, 66, 1061.
- 24. Trömel, M.; Russ, M. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1987, 26, 1007.
- 25. Zriba, R.; Magnier, E.; Blazejewski, J.-C. Synlett 2009, 7, 1131.
- 26. Maslennikov, I. G.; Eremin, K. I. Zh. Obshch. Khim. 2011, 81, 1399.
- 27. Morel, G.; Seux, R.; Foucaud, A. Bull. Soc. Chim. Fr. 1975, 1865.
- 28. Yarovenko, N. N.; Raksha, M. A. Zh. Obshch. Khim. 1959, 29, 2159.
- 29. Takaoka, A.; Iwakiri, H.; Ishikawa, N. Bull. Chem. Soc. Jpn, 1979, 52, 3377.
- 30. Petrov, V. A.; Swearingen, S.; Hong, W.; Petersen, W. C. J. Fluorine Chem. 2001, 109, 25.
- 31. Petrov, V. A. Adv. Org. Synth. 2006, 2, 269.
- 32. Grieco, L. M.; Halliday, G. A.; Junk, C. P.; Lustig, S. R.; Marshall, W. J.; Petrov, V. A. J. Fluorine Chem. 2011, 132, 1198.
- 33. Wakselman, C.; Tordeux, M. J. Chem. Soc. Chem. Commun. 1975, 956.
- 34. a) Nett, M.; Grote, T.; Lohmann, J. K.; Dietz, J.; Smidt, S. P.; Rack, M.; Zierke, T. WO 2008152138, *BASF SE*, **2008**; b) Pazenok, S.; Lui, N.; Neeff, A. WO 2008022777, *Bayer Cropscience AG*, **2008**.
- 35. Pazenok, S.; Lui, N.; Heinrich, J.-D.; Wollner, T. WO 2009106230, Bayer Cropscience AG, 2009.

- 36. a) Giornal, F.; Landelle, G.; Lui, N.; Vors, J. P.; Pazenok, P.; Leroux, F. R. Org. Process Res. Dev. 2014, 18, 1002; b) Schimtt, E.; Landelle, G.; Lui, N.; Vors, J. P.; Pazenok, P.; Leroux, F. R. Eur. J. Org. Chem. 2015 DOI: 10.1002/ejoc.201500920.
- 37. Schmitt, E.;Rugeri, B.; Pannossian, A.; Vors, J-. P.; Pazenok, P.; Leroux, F. R. Org. Lett. 2015 DOI: 10.1021/acs.orglett.5b02184.

# Partie expérimentale du Chapitre 2

#### **General methods**

The <sup>1</sup>H (200 or 300 MHz) and <sup>13</sup>C NMR (50 or 75 MHz) spectroscopic data were recorded with 200 or 300 MHz spectrometers, and the samples were dissolved in deuterated chloroform with the residual solvent peak as an internal standard. The solvent peak of CFCl<sub>3</sub> was the internal standard for the <sup>19</sup>F NMR (188 MHz) spectroscopic data. Chemical shifts ( $\delta$ ) are given in parts per million, and coupling constants are given as absolute values expressed in Hertz. Reported coupling constants and chemicals shifts were recorded on the basis of first-order analysis. Electrospray ionization (ESI) mass spectra were collected using a Q-TOF instrument. Samples (solubilized in acetonitrile at 1 mg/mL and then diluted by 1000) were introduced into the MS via an UHPLC system while a Leucine Enkephalin solution was co-injected via a micro pump. Infrared spectra were recorded with a FT spectrometer. Melting points were determined in open capillary tubes and are uncorrected. Thin-layer chromatography was carried out with silica gel 60 F<sub>254</sub>. Column chromatography were performed with silica gel 60 PF<sub>254</sub>.

## I. Partie expérimentale sur les carbènes



S,S'-dimethyl O,O'-(oxybis(ethane-2,1-diyl)) dicarbonodithioate (15)

A two-necked 1 L round-bottomed flask equipped with a magnetic stirbar and a reflux condenser was charged with 15.0 g of diethyleneglycol (140 mmol) and 3.0 g of tetrabutylammonium sulfate (8.8 mmol). A 50% solution of sodium hydroxide (282 mL) was added via a dropping funnel. After the mixture was stirred for 10 min,  $CS_2$  (282 mL) was added dropwise, followed by 43.7 g of iodomethane (310 mmol). The mixture was stirred for 4 h at room temperature. Water (40 mL) was added. The organic layer was removed, and the aqueous phase was extracted with  $CH_2Cl_2$  (3 x 30 mL). The pooled organic layers were washed with brine (2 x 20 mL) and dried over MgSO<sub>4</sub>. After removal of the solvents, the solid residue was eluted on a silica gel column using first 20%  $CH_2Cl_2$ /pentane as eluent to remove less polar impurities (mainly dimethyl trithiocarbonate). Further elution with  $CH_2Cl_2$  gave 35.1 g.

**Yield :** 87 % (122 mmol, 35.1 g)

Molecular weight : 286. 45 g/mol

Physical state : pale yellow crystal

<sup>1</sup>**H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 2.57(s, 3H, H<sub>1</sub>), 3.85-3.92 (m, 2H, H<sub>3</sub>), 4.73-4.80 (m, 2H, H<sub>4</sub>)

<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ : 19.2 (C<sub>1</sub>), 68.6 (C<sub>3</sub>), 72.6 (C<sub>4</sub>), 215.9 (C<sub>2</sub>)



#### 1-(trifluoromethoxy)-2-(2-(trifluoromethoxy)ethoxy)ethane (16)

A two-necked 500 mL round-bottomed flask equipped with a magnetic stirbar, a septum port, and a reflux condenser connected to a silica gel guard was charged with 60.0 g (210 mmol) of 1,3-dibromo-5,5-dimethylhydantoin (DBH) and 300 mL of  $CH_2Cl_2$ . The flask was immersed in a dry ice/acetone cooling bath and the HF/pyridine complex (50 mL) was added via a polyethylene syringe followed by 10.0 g (35 mmol) of the bis-xanthate **1a**. The cooling bath was removed and the reaction mixture was allowed to reach room temperature over 2 h. The mixture was poured into 500 mL of ice water, diluted with 100 mL of  $CH_2Cl_2$ , and saturated with NaCl. The organic layer was removed, and the aqueous phase was extracted with 3 x 200 mL of  $CH_2Cl_2$ . The organic layers were washed successively with 250 mL of a cold 37% NaHSO<sub>3</sub> solution and then with 2 x 250 mL of cold brine. After drying (MgSO<sub>4</sub>) and removal of the solvents, a distillation was carried out to give 6.7 g of product.

**Yield :** 79% (28 mmol, 6.7 g)

Molecular weight : 242.12 g/mol

Physical state : colorless oil.

<sup>19</sup>**F NMR** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ : -61.6 (s, OCF<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>**H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 3.70-3.85 (m, 4H, H<sub>3</sub>), 4.08-4.16 (m, 4H, H<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>**C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 66.4 (d, *J*= 3.3 Hz, C<sub>2</sub>), 68.6 (C<sub>3</sub>), 121.6 (q, *J*= 255 Hz, OCF<sub>3</sub>)



2-(trifluoromethoxy)ethyl 2-(trifluoromethoxy)acetate (13)

A 1 M solution of dimanganese heptoxide in CCl4 (25 ml) was added to a solution of the fluorinated ether **16** (3 g, 12.4 mmol) in 40 ml CCl4. The mixture was stirred overnight, filtered over a pad of Celite and washed with diethylether. The filtrate was evaporated under vacuum to give 1.5 g (50%) of 2-trifluoromethoxyethyl trifluoromethoxyacetate **13**.

**Yield :** 50% (5.9 mmol, 1.5 g)

Molecular weight : 256.10 g/mol

Physical state : colorless oil

<sup>19</sup>**F NMR** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : -61.7 (s, 3F, F<sub>6</sub>), -62.1 (s, 3F, F<sub>1</sub>)

<sup>1</sup>**H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 4.16-4.21 (m, 2H, H<sub>4</sub>), 4.42-4.47 (m, 2H, H<sub>5</sub>), 4.55 (s, 2H, H<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>**C** NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 62.7 (C<sub>5 et 4</sub>), 64.6 (C<sub>2</sub>), 121.4 (q, J= 257 Hz, OCF<sub>3</sub>), 121.5 (q, J= 255 Hz, OCF<sub>3</sub>), 165.8 (C<sub>3</sub>)



**1,1,2,2-tetrachloro-2-(trifluoromethoxy)ethyl 2,2-dichloro-2-(trifluoromethoxy)acetate (17)** Dichlorine gas was bubbled into a solution of ester **13** (3 g, 11.7 mmol.) in 2 mL of CCl<sub>4</sub> contained in a quartz vessel until the solution remained yellow, and was then irradiated with a high-pressure mercury lamp (Philips HPK 125W) for 18-32h hours with intermittent bubbling of dichlorine until <sup>1</sup>H NMR showed complete chlorination (absence of protons). The solvent was evaporated to give pure chlorinated product **17**.

**Yield :** 99% (11.7 mmol, 5.4 g)

Molecular weight: 462.77 g/mol

Physical state : colorless oil.

<sup>19</sup>**F NMR** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : -54.4 (br s), -54.5 (br,s)

<sup>13</sup>**C** NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 87.7 (q, J = 1.1 Hz, CCl<sub>2</sub>), 97.4 (q, J = 2.5 Hz, CCl<sub>2</sub>), 109.1 and 108.9 (2 x br s (rotamers), CCl<sub>2</sub>), 120.2 (q, J = 268.1 Hz, OCF<sub>3</sub>), 120.4 (q, J = 267.8 Hz, OCF<sub>3</sub>), 154.2 (s, C<sub>4</sub>)

**FTIR** (cm<sup>-1</sup>, neat) : 1757, 1818.



#### 2,2-dichloro-2-(trifluoromethoxy)acetic acid (18)

NaOH (163 mg, 4 mmol.) solubilized in a minimal amount of water (1.5 mL) was added to a solution of chlorinated ester **17** (940 mg, 2 mmol.) in 10 mL of  $Et_2O$ . The mixture was vigorously stirred for 6 hours at room temperature, acidified with 12M HCl and extracted with diethyl ether (2 x 5 mL), dried over MgSO<sub>4</sub> and concentrated in vacuum to afford 910 mg of acid **18** still containing diethyl ether. The exact quantity of remaining diethyl ether was quantified by <sup>19</sup>F and <sup>1</sup>H NMR using methyl trifluoroacetate as standard (79% corrected yield).

Yield : 79% (3.2 mmol) determined by <sup>19</sup>F and <sup>1</sup>H NMR

Molecular weight : 212.94 g/mol

<sup>19</sup>**F NMR** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ : -54.3 (s)

<sup>1</sup>**H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ : 8.35 (br s, 1H, COOH)

<sup>13</sup>**C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  98.15 (q, J = 2.1 Hz, C<sub>2</sub>), 120.0 (q, J = 265.1 Hz, C<sub>1</sub>), 163.6 (s, 1C, C<sub>3</sub>)

**FTIR** (cm<sup>-1</sup>, neat) : 1629, 1747, 3406, 3467

**MS** (ESI+):  $m/z = 167.9 [M - CO_2 + H]^+$ 



#### sodium 2,2-dichloro-2-(trifluoromethoxy)acetate (12)

Powdered sodium bicarbonate (3.2 mmol, 1 eq) was added in portions to a solution of the preceding acid **12** in diethyl ether (10 mL). The resulting suspension was stirred overnight. The solvent was removed under reduced pressure and the resulting off-white powder was thoroughly dried under high vacuum at room temperature.

Yield : 80% (2.56 mmol, 601 mg) Molecular weight : 234.92 g/mol Physical state : white powder <sup>19</sup>F NMR (188 MHz, D<sub>2</sub>O) (ppm)  $\delta$  : -53,8 (s, OCF<sub>3</sub>) <sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) (ppm)  $\delta$  : 7,50 (COOH) FTIR (cm<sup>-1</sup>, neat) : 1675, 3432 MS (ESI+): m/z = 257.0 [M + Na<sup>+</sup>]



N,N-diethyl-2-fluoro-2-(trifluoromethoxy)acetamide (24)

Trifluoromethyl trifluorovinyl ether (830 mg, 5 mmol, 5 eq) was added in a Schlenk tube with diethylamine (73 mg, 1 mmol, 1 eq). The solution was stirred for two hours at room temperature. The solution was hydrolyzed with water (1 mL) and extracted three times with  $CH_2Cl_2$  (3 x 1 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum to give pure amide product **24**.

Yield: 71% (2.6 mmol, 757 mg)

Molecular weight : 217.16 g/mol

Physical state : yellow oil

Rf: 0.54 (pentane/diethylether= 7/3)

<sup>19</sup>**F NMR** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ : -59.4 (d, J= 4.7 Hz, 3F), -130.0 (dq, J= 56.7 Hz, J= 4.9 Hz, 1F)

<sup>1</sup>**H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ : 1.08 (dt, J= 12.5 Hz, J= 5.6 Hz, 6H, H<sub>1</sub>), 3.14-3.50 (m, 4H, H<sub>2</sub>), 6.08 (d, J= 56.8 Hz, 1H, H<sub>4</sub>)

<sup>13</sup>**C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 11.8 (C<sub>1</sub>), 13.6 (C<sub>1</sub>), 40.7 (C<sub>2</sub>), 40.9 (d, *J*= 4.0 Hz, C<sub>2</sub>), 100.5 (dq, *J*= 244.3 Hz, *J*= 3.7 Hz, C<sub>4</sub>), 120.7 (qd, *J*= 262.3 Hz, *J*= 2.5 Hz, C<sub>5</sub>), 160.2 (d, *J*= 25.1 Hz, C<sub>3</sub>)

**FTIR** (cm<sup>-1</sup>, neat) : 2983, 2939, 1669, 1213, 1185, 1042, 824

**Anal. Calcd.** for  $C_7H_{12}NO_2F_4 [M + H]^+ 218.0804$ , found 218.0794  $\delta$ : -4.6 ppm.

## II. Partie expérimentale sur les FAR

## Synthesis and characterization of aromatic compounds

#### **General procedure:**

Trifluoromethyl trifluorovinyl ether (830 mg, 5 mmol, 5 eq) was added in a Schlenk tube with diethylamine (73 mg, 1 mmol, 1 eq). The solution was stirred for two hours at room temperature. Then, dry  $CH_2Cl_2$  was added (4 mL) followed by  $BF_3.Et_2O$  (170 mg, 1.2 mmol, 1,2 eq) under argon. The solution was stirred for 15 min at room temperature. Then, the aromatic compound (1 mmol, 1 eq) was added and the resulting mixture stirred overnight at room temperature. The solution was hydrolyzed with water (2.5 mL) and extracted three times with  $CH_2Cl_2$  (3 x 5 mL). The combined organic phases were washed with brine, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The crude mixture was purified by chromatography on silica gel.



1-(4-(dimethylamino)naphthalen-1-yl)-2-fluoro-2-(trifluoromethoxy)ethanone (57)

Yield: 80% (0.77 mmol, 245 mg)

Molecular weight : 315.26 g/mol

Physical state : yellow oil

**Rf**: 0.58 (pentane/diethylether = 8/2)

<sup>19</sup>**F NMR** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ : -59.1 (d, J= 4.7 Hz, 3F), -128.5 (dq, J= 56.8 Hz, J= 4.6 Hz, 1F)

<sup>1</sup>**H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 3.07 (s, 6H, H<sub>1</sub>), 6.53 (d, *J*= 56.5 Hz, 1H, H<sub>13</sub>), 6.94 (d, *J*= 8.6 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 7.53 (tt, *J*= 6.9 Hz, *J*= 1.5 Hz, 1H, H<sub>9</sub>), 7.65 (tt, *J*= 8.3 Hz, *J*= 1.7 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 8.12 (d, *J*= 8.6 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 8.18 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 9.13 (d, *J*= 8.4 Hz, 1H, H<sub>7</sub>)

<sup>13</sup>**C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ : 44.4 (C<sub>1</sub>), 102.3 (dq, J= 245.8 Hz, J= 3.2 Hz, C<sub>13</sub>), 110.4 (C<sub>3</sub>), 120.2 (C<sub>11</sub>), 121.2 (qd, J= 262.1 Hz, J= 1.6 Hz, C<sub>14</sub>), 125.4 (C<sub>8</sub>), 125.5 (C<sub>10</sub>), 126.2 (C<sub>7</sub>), 127.5 (C<sub>5</sub>), 129.1 (C<sub>9</sub>), 133.7 (C<sub>6</sub>), 133.8 (C<sub>4</sub>), 157.8 (C<sub>2</sub>), 185.6 (d, J= 23.9 Hz, C<sub>12</sub>)

**FTIR** (cm<sup>-1</sup>, neat) : 2948, 2871, 1672, 1564, 1514, 1428, 1214, 1172, 1051, 766, 607.

**Anal. Calcd.** for  $C_{15}H_{14}NO_2F_4 [M + H]^+ 316.0961$ , found 316.0959  $\delta$ : -0.6 ppm.



1-(4-(dimethylamino)phenyl)-2-fluoro-2-(trifluoromethoxy)ethanone (58)

**Yield :** 96% (0.79 mmol, 211 mg)

Molecular weight : 265.20 g/mol

Physical state : yellow oil

**Rf**: 0.44 (pentane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>= 6/4)

<sup>19</sup>**F NMR** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : -59.6 (d, *J*= 4.9 Hz, 3F), -131.3 (dq, *J*= 56.7 Hz, *J*= 4.9 Hz, 1F)

<sup>1</sup>**H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 3.12 (s, 6H, H<sub>1</sub>), 6.34 (d, *J*= 56.7 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 6.69 (d, *J*= 9.2 Hz, 2H, H<sub>3</sub>), 7.96 (d, *J*= 9.1 Hz, 2H, H<sub>4</sub>)

<sup>13</sup>**C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 39.7 (C<sub>1</sub>), 102.1 (dq, *J*= 244.8 Hz, *J*= 3.3 Hz, C<sub>7</sub>), 110.8 (C<sub>3</sub>), 118.9 (C<sub>5</sub>), 121.1 (qd, *J*= 261.8 Hz, *J*= 2.0 Hz, C<sub>8</sub>), 131.8 (d, *J*= 2.4 Hz, C<sub>4</sub>), 154.3 (C<sub>2</sub>), 183.1 (d, *J*= 24.6 Hz, C<sub>6</sub>)

**FTIR** (cm<sup>-1</sup>, neat) : 2920, 1675, 1588, 1546, 1375, 1223, 1169, 1106, 1037, 943, 846, 590.

**Anal. Calcd.** for  $C_{11}H_{12}NO_2F_4 [M + H]^+ 266.0804$ , found 266.0800,  $\delta$  : -1.5 ppm.



2-fluoro-1-(1H-pyrrol-2-yl)-2-(trifluoromethoxy)ethanone (59)

Yield: 55% (0.57 mmol, 120 mg)

**Molecular weight :** 211.11 g/mol

Physical state : colorless oil

**Rf**: 0.40 (pentane/diethylether = 8/2)

<sup>19</sup>**F NMR** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ : -59.7 (d, J= 4.7 Hz, 3F), -113.5 (dq, J= 56 Hz, J= 2.7 Hz, 1F)

<sup>1</sup>**H** NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 6.22 (d, *J*= 56.2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 6.41 (dd, *J*= 6.4 Hz, *J*= 2.5 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.20-7.28 (m, 2H, H<sub>2</sub>-H<sub>4</sub>), 10,0 (br s, 1H, NH)

<sup>13</sup>**C** NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ : 101.2 (dq, J= 242.3 Hz, J= 3.8 Hz, C<sub>6</sub>), 112.3 (C<sub>3</sub>), 120.3 (d, J= 5.3 Hz, C<sub>2</sub>), 121.1 (qd, J= 262.4 Hz, J= 1.5 Hz, C<sub>7</sub>), 127.1 (C<sub>1</sub>), 128.3 (C<sub>4</sub>), 175.8 (d, J= 26.3 Hz, C<sub>5</sub>)

**FTIR** (cm<sup>-1</sup>, neat) : 3310, 1649, 1430, 1410, 1260, 1179, 1045, 715, 653, 621, 596

**Anal. Calcd.** for C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>NO<sub>2</sub>F<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 212.0335, found 212.0328: -1.9 ppm.



2-fluoro-1-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-(trifluoromethoxy)ethanone (60a)

**Yield :** 45 % (0.45 mmol, 102 mg)

Molecular weight : 225.14 g/mol

Physical state : colorless oil

**Rf**: 0.30 (pentane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 8/2)

<sup>19</sup>**F NMR** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : -59.6 (d, *J*= 4.8 Hz, 3F), -132.3 (dq, *J*= 56.5 Hz, *J*= 4.5 Hz, 1F)

<sup>1</sup>**H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 3.73 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 6.09 (d, *J*= 56.8 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 6.63 (dd, *J*= 2.7 Hz, *J*= 2 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 6.67-6.71 (m, 1H, H<sub>2</sub>), 7.44 (dd, *J*= 3.4 Hz, *J*= 1.7 Hz, 1H, H<sub>6</sub>)

<sup>13</sup>**C** NMR (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 36.8 (C<sub>1</sub>), 102.5 (dq, *J*= 245.2 Hz, *J*= 3.2 Hz, C<sub>7</sub>), 110.6 (d, *J*= 1.5 Hz, C<sub>4</sub>), 119.3 (d, *J*= 2.6 Hz, C<sub>3</sub>), 121.1 (qd, *J*= 262.4 Hz, *J*= 1.9 Hz, C<sub>8</sub>), 124.1 (C<sub>5</sub>), 129.5 (d, *J*= 6.5 Hz, C<sub>2</sub>), 181.1 (d, *J*= 26.4 Hz, C<sub>6</sub>)

**FTIR** (cm<sup>-1</sup>, neat) : 3126, 2967, 1670, 1533, 1226, 1173, 1117, 1042, 822, 719, 605.

**Anal. Calcd.** for  $C_8H_8NO_2F_4 [M + H]^+ 226.0491$ , found 226.0492  $\delta$ : 0.4 ppm.



#### 2-fluoro-1-(1-methyl-1H-pyrrol-3-yl)-2-(trifluoromethoxy)ethanone (60b)

Yield: 41 % (0. 41 mmol, 93 mg)

Molecular weight : 225.14 g/mol

Physical state : colorless oil

**Rf**: 0.63 (pentane/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> = 8/2)

<sup>19</sup>**F NMR** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : -59.7 (d, *J*= 3.8 Hz, 3F), -131.9 (qd, *J*= 56.4 Hz, *J*= 3.8 Hz, 1F)

<sup>1</sup>**H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 3.97 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 6.26 (d, *J*= 56.6 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 6.25 (dd, *J*= 4.2 Hz, *J*= 2.4 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 6.97-7.02 (m, 1H, H<sub>3</sub>), 7.18 (dt, *J*= 3.4 Hz, *J*= 1.4 Hz, 1H, H<sub>5</sub>)

<sup>13</sup>**C NMR** (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 37.7 (C<sub>1</sub>), 101.2 (dq, *J*= 243.6 Hz, *J*= 3.1 Hz, C<sub>7</sub>), 109.7 (C<sub>4</sub>), 121.1 (qd, *J*= 160.2 Hz, *J*= 2.2 Hz, C<sub>8</sub>), 122.4 (d, *J*= 4.5 Hz, C<sub>3</sub>), 125.9 (C<sub>2</sub>), 133.9 (C<sub>5</sub>), 175.3 (d, *J*= 24.7 Hz, C<sub>6</sub>)

**FTIR** (cm<sup>-1</sup>, neat) : 3118, 2960, 1661, 1530, 1408, 1257, 1212, 1171, 1046, 957, 831, 741, 653, 600.

**Anal. Calcd.** for C<sub>8</sub>H<sub>8</sub>NO<sub>2</sub>F<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 226.0491, found 226.0486 δ: -2.2 ppm.



#### 2-fluoro-1-(thiophen-2-yl)-2-(trifluoromethoxy)ethanone (61)

**Yield :** 6 % (0.06 mmol, 13 mg)

Molecular weight : 228.16 g/mol

Physical state : Pale yellow oil

**Rf**: 0.64 (pentane/diethylether= 9/1)

<sup>19</sup>**F NMR** (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm) δ: -59.7 (d, J= 4.7 Hz, 3F), -131.5 (dqd, J= 56.2 Hz, J= 4.6 Hz, J= 1.2 Hz, 1F)

<sup>1</sup>**H** NMR (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 6.26 (d, *J*= 56.4 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.24 (dd, *J*= 4.9 Hz, *J*= 4.1 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.86 (dd, *J*= 4.9 Hz, *J*= 1.0 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 8.00 (m, 1H, H<sub>4</sub>)

<sup>13</sup>**C NMR** (50 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 101.9 (dq, *J*= 245.9 Hz, *J*= 3.3 Hz, C<sub>6</sub>), 120.9 (qd, *J*= 261.9 Hz, *J*= 1.8 Hz, C<sub>7</sub>), 128.9 (d, *J*= 1.1 Hz, C<sub>3</sub>), 135.6 (d, *J*= 4.8 Hz, C<sub>2</sub>), 136.9 (d, *J*= 1.1 Hz, C<sub>4</sub>), 137.6 (d, *J*= 2.9 Hz, C<sub>1</sub>), 179.3 (d, *J*= 27.3 Hz, C<sub>5</sub>)

**FTIR** (cm<sup>-1</sup>, neat): 3103, 2954, 1676, 1515, 1413, 1116, 1058, 895, 812, 726, 592

**Anal. Calcd.** for C<sub>7</sub>H<sub>5</sub>NO<sub>2</sub>F<sub>4</sub>S [M + H]<sup>+</sup> 228.9946, found 228.9953 δ: 3.1 ppm.



#### 2-fluoro-1-(1H-indol-3-yl)-2-(trifluoromethoxy)ethanone (62)

**Yield :** 83% (0.68 mmol, 178 mg)

Molecular weight : 261.04 g/mol

Physical state : White solid

Melting point : 160-162 °C

**Rf**: 0.87 (pentane/diethylether = 8/2)

<sup>19</sup>**F** NMR (188 MHz, Acetone) (ppm) δ: -59.5 (d, J= 4.8 Hz, 1F), -133.3 (dqd, J= 55.6 Hz, J= 4.8 Hz, J= 1.6 Hz, 3F)

<sup>1</sup>**H** NMR (200 MHz, Acetone) (ppm)  $\delta$ : 6.64 (d, J= 55.9 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 7.31-7.89 (m, 2H, H<sub>5,6</sub>), 7.55-7.62 (m, 1H, H<sub>7</sub>), 8.22 (dd, J= 3.4 Hz, J= 1.7 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 8.26-8.35 (m, 1H, H<sub>8</sub>), 10.3 (br s, NH)

<sup>13</sup>**C** NMR (75 MHz, Acetone) (ppm)  $\delta$ : 102.5 (dq, J= 241.2, J= 2.8 Hz, C<sub>10</sub>), 112.7 (C<sub>2</sub>), 113.5 (C<sub>7</sub>), 122.4 (qd, J= 259.1 Hz, J= 1.7 Hz, C<sub>11</sub>), 122.5 (C<sub>4</sub>), 124.2 (C<sub>6</sub>), 125.3 (C<sub>5</sub>), 126.9 (C<sub>3</sub>), 136.4 (d, J= 7.5 Hz, C<sub>1</sub>), 137.5 (C<sub>8</sub>), 181.7 (d, J= 24.5 Hz, C<sub>9</sub>)

**FTIR** (cm<sup>-1</sup>, neat) : 3196, 2957, 1644, 1522, 1461, 1163, 1093, 1164, 1057, 811, 787, 773, 718, 642, 509.

**Anal. Calcd.** for  $C_{11}H_8NO_2F_4 [M + H]^+ 262.0491$ , found 262.0486  $\delta$ : -1.9 ppm.



2-fluoro-1-(1-methyl-1H-indol-3-yl)-2-(trifluoromethoxy)ethanone (63)

Yield: 77% (0.68 mmol, 186 mg)

Molecular weight : 275.20 g/mol

Physical state : white solid

Melting point : 86-88°C

**Rf**: 0.40 (pentane/diethylether = 8/2)

<sup>19</sup>**F** NMR (188 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : -59.6 (d, *J*= 4.6 Hz, 3F), -129.9 (dq, *J*= 56.9 Hz, *J*= 4.8 Hz, 1F)

<sup>1</sup>**H NMR** (200 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$ : 3.84 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 6.18 (d, *J*= 56.8 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 7.33-7.38 (m, 3H, H<sub>6,7,8</sub>), 7.94 (d, *J*= 2.2 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 8.36-8.43 (m, 1H, H<sub>2</sub>)

<sup>13</sup>**C** NMR (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) (ppm)  $\delta$  : 33.8 (C<sub>1</sub>), 103.2 (dq, *J*= 244.5 Hz, *J*= 3.3 Hz, C<sub>11</sub>), 109.9 (C<sub>8</sub>), 110.3 (d, *J*= 3.0 Hz, C<sub>3</sub>), 121.1 (qd, *J*= 262.3 Hz, *J*= 1.7 Hz; C<sub>12</sub>), 122.4 (C<sub>5</sub>), 123.6 (C<sub>7</sub>), 124.2 (C<sub>6</sub>), 126.9 (C<sub>4</sub>), 137.1 (C<sub>9</sub>), 137.8 (d, *J*= 10.2 Hz, C<sub>2</sub>), 180.9 (d, *J*= 26.3 Hz, C<sub>10</sub>)

**FTIR** (cm<sup>-1</sup>, neat) : 3111, 1658, 1535, 1355, 1217, 1181, 1041, 826, 748, 669, 568.

**Anal. Calcd.** for  $C_{12}H_{10}NO_2F_4 [M + H]^+ 276.0648$ , found 276.0640  $\delta$ : -2.9 ppm.



1-(5-bromo-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-2-(trifluoromethoxy)ethanone (64)

Yield : 49 % (0.65 mmol, 221 mg)

Molecular weight : 340.07 g/mol

Physical state : white solid

**Melting point :** 196-198 °C

**Rf:** 0.46 (pentane/diethylether= 4/6)

<sup>19</sup>**F** NMR (188 MHz, Acetone) (ppm) δ : -59.5 (d, J= 4.9 Hz, 3F), -133.33 (dq, J= 54.97 Hz, J= 5.19 Hz, 1F)

<sup>1</sup>**H** NMR (200 MHz, Acetone) (ppm)  $\delta$ : 6.83 (d, J= 54.6 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 7.46 (d, J= 8.3 Hz, 1H, H<sub>3</sub>), 7.59 (d, J= 8.46 Hz, 1H, H<sub>2</sub>), 8.40-8.55 (m, 2H, H<sub>4 et 1</sub>), 11.62 (br s, 1H)

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, Acetone) (ppm)  $\delta$ : 101.6 (dq, J= 241.5 Hz, J= 3.8 Hz,  $C_{10}$ ), 111.2 (d, J= 1.3 Hz,  $C_2$ ), 114.3 ( $C_7$ ), 116.1 ( $C_5$ ), 121.4 (qd, J= 260.3, J= 2 Hz,  $C_{11}$ ), 124.0 ( $C_6$ ), 126.9 ( $C_4$ ), 127.9 ( $C_3$ ), 135.5 ( $C_8$ ), 136.4 (d, J= 8.5 Hz,  $C_1$ ), 180.5 (d, J= 25.4 Hz,  $C_9$ )

FTIR (cm<sup>-1</sup>, neat) : 3274, 1635, 1615, 1519, 1441, 1224, 1185, 1092, 1047, 885, 799, 786, 685, 614

**Anal. Calcd.** for  $C_{11}H_7NO_2F_4Br[M + H]^+ 339.9596$ , found 339



2-fluoro-1-(5-methoxy-1H-indol-3-yl)-2-(trifluoromethoxy)ethanone (65)

**Yield :** 60% (0.55 mmol, 160 mg)

Molecular weight : 291.20 g/mol

Physical state : white solid

Melting point : 184-186 °C

**Rf**: 0.16 (pentane/diethylether= 6/4)

<sup>19</sup>**F** NMR (188 MHz, CD<sub>3</sub>CN) (ppm) δ : -59.5 (d, J= 5.2 Hz, 3F), -135.4 (dqd, J= 55.9 Hz, J= 5.0 Hz, J= 1.5 Hz, 1F)

<sup>1</sup>**H** NMR (200 MHz, CD<sub>3</sub>CN) (ppm)  $\delta$ : 3.86 (s, 3H, H<sub>12</sub>), 6.60 (d, *J*= 55.8 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 6.97 (dd, *J*= 8.9 Hz, *J*= 2.5 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.47 (d, *J*= 8.9 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.79 (d, *J*= 2.4 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 8.16 (dd, *J*= 3.5 Hz, *J*= 1.6 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 10.20 (br s, NH)

<sup>13</sup>**C NMR** (50 MHz, CD<sub>3</sub>CN) (ppm)  $\delta$  : 55.2 (C<sub>12</sub>), 101.4 (dq, *J*= 240.9 Hz, *J*= 2.9 Hz, C<sub>10</sub>), 103.1 (C<sub>4</sub>), 111.5 (d, *J*= 1.1 Hz, C<sub>2</sub>), 113.2 (C<sub>6</sub>), 114.1 (C<sub>7</sub>), 121.3 (qd, *J*= 260.2 Hz, *J*= 1.8 Hz, C<sub>11</sub>), 126.9 (C<sub>3</sub>), 131.1 (C<sub>8</sub>), 135.3 (d, *J*= 7.2 Hz, C<sub>1</sub>), 156.9 (C<sub>5</sub>), 180.5 (d, *J*= 24.7 Hz, C<sub>9</sub>)

FTIR (cm<sup>-1</sup>, neat) : 3172, 1646, 1624, 1589, 1437, 1225, 1161, 1085, 1026, 846, 802, 650, 629, 598

**Anal. Calcd.** C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>NO<sub>3</sub>F<sub>4</sub> [M + H]<sup>+</sup> 292.0589, found 292.0597 δ: -2.7 ppm.



1-(5-chloro-2-methyl-1H-indol-3-yl)-2-fluoro-2-(trifluoromethoxy)ethanone (66)

**Yield :** 60% (0.36 mmol, 110 mg)

Molecular weight : 309.64 g/mol

Physical state : pale yellow solid

Melting point : 172-174 °C

**Rf**: 0.44 (pentane/diethylether= 8/2)

<sup>19</sup>**F NMR** (188 MHz, Acetone) (ppm)  $\delta$ : -57.9 (d, J= 4.9 Hz, 3F), -134.4 (dq, J= 55.9 Hz, J= 5.3 Hz, 1F)

<sup>1</sup>**H** NMR (200 MHz, Acetone) (ppm)  $\delta$ : 2.81 (s, 3H, H<sub>1</sub>), 6.69 (d, *J*= 55.8 Hz, 1H, H<sub>11</sub>), 7.22 (dd, *J*= 8.6 Hz, *J*= 1.8 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.46 (d, *J*= 8.5 Hz, 1H, H<sub>8</sub>), 8.09 (d, *J*= 1.1 Hz, 1H, H<sub>5</sub>), 11.46 (br s, NH)

<sup>13</sup>**C NMR** (300 MHz, Acetone) (ppm)  $\delta$ : 14.5 (d, J= 2.7 Hz, C<sub>1</sub>), 101.5 (dq, J= 239.8, J= 2.8 Hz, C<sub>11</sub>), 109.4 (C<sub>3</sub>), 112.8 (C<sub>8</sub>), 120.3 (d, J= 2.7 Hz, C<sub>5</sub>), 121.4 (qd, J= 258.1 Hz, J= 1.8 Hz, C<sub>12</sub>), 122.9 (C<sub>7</sub>), 127.8 (C<sub>6</sub>), 128.1 (C<sub>4</sub>), 133.7 (d, J= 7.2 Hz, C<sub>9</sub>), 148.3 (d, J= 8.0 Hz, C<sub>2</sub>), 180.4 (d, J= 25.2 Hz, C<sub>10</sub>)

**FTIR** (cm<sup>-1</sup>, neat) : 3043, 2952, 2838, 1604.64, 1556, 1480, 1325, 1272, 1230, 1014, 887, 751, 741, 718, 585

**Anal. Calcd.** for  $C_{12}H_9NO_2CIF_4 [M + H]^+ 310.0258$ , found 310.0257  $\delta$ : -0.3 ppm.



3-(2-fluoro-2-(trifluoromethoxy)acetyl)-1H-indole-5-carbonitrile (67)

**Yield :** 72 % (0.67 mmol, 180 mg)

Molecular weight : 286.18 g/mol

Physical state : white solid

Melting point : 194-196 °C

**Rf**: 0.40 (pentane/diethylether= 6/4)

<sup>19</sup>**F NMR** (188 MHz, Acetone) (ppm) δ : -59.5 (d, J= 4.25 Hz, 3F), -133.7 (dq, J= 55.6 Hz, J= 4.9 Hz, 1F)

<sup>1</sup>**H** NMR (200 MHz, Acetone) (ppm)  $\delta$ : 6.87 (d, J= 55.7 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 7.65 (d, J= 9.2 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.81 (d, J= 8.5 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 8.65 (s, 2H, H<sub>4 et 1</sub>), 10.66 (br s, NH)

<sup>13</sup>**C NMR** (50 MHz, Acetone) (ppm)  $\delta$ : 101.5 (dq, *J*= 241.8 Hz, *J*= 4.0Hz, C<sub>10</sub>), 106.2 (C<sub>5</sub>), 111.8 (d, *J*= 1.4 Hz, C<sub>12</sub>), 113.8 (C<sub>7</sub>), 119.3 (C<sub>2</sub>), 121.3, (qd, *J*= 259.1 Hz, *J*= 1.8Hz, C<sub>11</sub>), 125.9 (C<sub>3</sub>), 126.4 (C<sub>4</sub>), 126.9 (C<sub>6</sub>), 137.4 (d, *J*= 8.2 Hz, C<sub>1</sub>), 138.3 (C<sub>8</sub>), 180.7 (d, *J*= 25.5 Hz, C<sub>9</sub>)

**FTIR** (cm<sup>-1</sup>, neat) : 3194, 2229, 1652, 1434, 1409, 1229, 1181, 1080, 1032, 889, 813, 795, 669, 630, 608

**Anal. Calcd.** for  $C_{12}H_7N_2O_2F_4$  [M + H]<sup>+</sup> 287.0444, found 287.0446  $\delta$ : -0.7 ppm.



2-fluoro-1-(5-nitro-1H-indol-3-yl)-2-(trifluoromethoxy)ethanone (68)

Yield: 27 % (0.3 mmol, 95 mg)

Molecular weight : 306.17 g/mol

Physical state : yellow solid

Melting point : 200-202 °C

**Rf**: 0.37 (pentane/diethylether= 5/5)

<sup>19</sup>**F** NMR (188 MHz, Acetone) (ppm) δ: -59.5 (d, J= 4.8 Hz, 3F), -133.7 (dq, J= 55.6 Hz, J= 4.4 Hz, 1F)

<sup>1</sup>**H** NMR (200 MHz, Acetone) (ppm)  $\delta$ : 6.89 (d, J= 55.5 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 7.82 (d, J= 9.0 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 8.23 (dd, J= 8.9 Hz, J= 2.3 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 8.69 (d, J= 1.9 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 9.19 (d, J= 2.2 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 11.94 (br s, 1H)

<sup>13</sup>C NMR (50 MHz, Acetone) (ppm)  $\delta$ : 102.6 (dq, J= 240.6 Hz, J= 3.0 Hz,  $C_{10}$ ), 113.8 (d, J= 1.2 Hz,  $C_2$ ), 114.1 ( $C_7$ ), 118.8 ( $C_4$ ), 120.2 ( $C_6$ ), 122.3 (dq, J= 261.5 Hz, J= 1.5 Hz,  $C_{11}$ ), 126.6 ( $C_3$ ), 139.3 ( $C_5$ ), 140.6 ( $C_1$ ), 145.1 ( $C_8$ ), 181.9 (d, J= 25.7 Hz,  $C_9$ )

**FTIR** (cm<sup>-1</sup>, neat) : 3192, 1640, 1587, 1531, 1437, 1340, 1222, 1064, 821, 806, 631, 583

**Anal. Calcd.** for  $C_{11}H_7N_2O_4F_4$  [M + H]<sup>+</sup> 307.0342, found 307.0335  $\delta$ : -2.3 ppm.



(Z)-N,N-diethyl-2-fluoro-N'-(3-(2-fluoro-2-(trifluoromethoxy)acetyl)-1H-indol-5-yl)-2-(trifluoromethoxy)acetimidamide (69)

Yield: 48 % (0.27 mmol, 130 mg)

Molecular weight : 475.33 g/mol

Melting point: 182-184 °C

Physical state : white solid

**Rf**: 0.67 (pentane/AcOEt = 6/4)

<sup>19</sup>**F NMR** (188 MHz, Acetone) (ppm) δ: -59.5 (d, J= 4.6 Hz, 3F), -59.7 (dd, J= 4.6 Hz, J= 2.4 Hz, 3F), -129.5 (d, J= 55.6 Hz, 1F), -133.1 (ddq, J= 55.9 Hz, J= 13.5 Hz, J= 5.3 Hz, 1F)

<sup>1</sup>**H** NMR (200 MHz, Acetone) (ppm)  $\delta$  : 1.25 (t, J= 6.9 Hz, 6H, H<sub>16</sub>), 3.56 (q, J= 7.0 Hz, 4H, H<sub>15</sub>), 6.61 (d, J= 55.4 Hz, 1H, H<sub>10</sub>), 6.74 (dd, J= 55.6 Hz, J=1.2 Hz, 1H, H<sub>13</sub>), 6.78 (dd, J= 8.5 Hz, J= 2.1 Hz, 1H, H<sub>6</sub>), 7.52 (d, J= 8.3 Hz, 1H, H<sub>7</sub>), 7.65 (d, J= 2.2 Hz, 1H, H<sub>4</sub>), 8.39 (d, J= 1.4 Hz, 1H, H<sub>1</sub>), 11.4 (br s, NH)

<sup>13</sup>**C NMR** (50 MHz, Acetone) (ppm)  $\delta$ : 12.4 (C<sub>16</sub>), 41.9 (d, J= 2.7 Hz, C <sub>15</sub>), 101.7 (dt, J= 242.9 Hz, J= 2.8 Hz, C<sub>10<sup>-13</sup></sub>), 111.7 (C<sub>2</sub>), 112.7 (C<sub>4</sub>), 112.8 (d, J= 2.2 Hz, C<sub>7</sub>), 119.1 (C<sub>6</sub>), 120.9 (qd, J= 262.8 Hz, C<sub>14</sub>), 121.4 (qd, J= 260.4 Hz, J=2.2 Hz, C<sub>11</sub>), 127.2 (C<sub>3</sub>), 132.8 (d, J=7.8 Hz, C<sub>8</sub>), 135.3 (d, J= 8.4 Hz, C<sub>5</sub>), 144.9 (d, J= 1.0 Hz, C<sub>1</sub>), 146.8 (d, J= 20.7 Hz, C<sub>12</sub>), 180.2 (dd, J= 25.0 Hz, J= 1.9 Hz, C<sub>9</sub>)

**FTIR** (cm<sup>-1</sup>, neat): 3173, 2983, 2938, 1644, 1605, 1450, 1433, 1276, 1172, 1033, 893, 902, 640, 592, 461

**Anal. Calcd.** for  $C_{18}H_{18}N_3O_3F_8$  [M + H]<sup>+</sup>476.1220, found 476.1221  $\delta$ : -0.2 ppm.

# Chapitre 3 : Comportement électrochimique de SF<sub>6</sub> en solution

# CHAPITRE 3 : COMPORTEMENT ELECTROCHIMIQUE DE SF $_6$ EN SOLUTION

I.	BIBLIOGRAPHIE SUR LA FONCTION PENTAFLUOROSULFANYLE	173			
1.	Generalite sur le groupement $SF_5$	173			
	a. Synthèse de composés pentafluorosulfanylés par fluoration	174			
	b. Synthèse du chloropentafluorure de soufre $(SF_5Cl)$ et bromopentafluorure de soufre $(SF_5Br)$	176			
	c. Synthèse de composés possédant un groupement $SF_5$ à partir de $SF_5Cl$ et $SF_5Br$	178			
	d. Méthodes de synthèse des composés aromatiques pentafluorosulfanylés.	183			
2.	Introduction sur l'hexafluorure de soufre $(SF_6)$	184			
II.	Comportement electrochimique de $SF_6$ dans differents solvants	186			
1.	INTRODUCTION A L'ELECTROCHIMIE	186			
2.	Etude analytique de la reduction de $SF_6$	191			
	a. Electrochimie dans l'ammoniac liquide	191			
	b. Electrochimie dans des solvants organiques.	195			
III. DIFFERENTS DISPOSITIFS ELECTROCHIMIQUES POUR L'ELECTROSYNTHESE DE SF $_6$ dan					
L'ACETONITRILE					
1.	Electrosynthese a partir d'une cellule a compartiment unique	200			
2.	Electrosynthese a partir avec utilisation d'anodes consommables	202			
3.	Electrosynthese a partir d'une cellule a compartiments separes	204			
IV.	CONCLUSION	205			
REF	ERENCES BIBLIOGRAPHIQUES		207		
PAF	<b>XTIE EXPERIMENTALE DU CHAPITRE 3</b>		213		

#### I. Bibliographie sur la fonction pentafluorosulfanyle

#### 1. <u>Généralité sur le groupement SF5</u>

La fonction SF<sub>5</sub> est considérée comme une des fonctions émergentes en chimie du fluor. Ce groupement confère aux molécules de nombreuses propriétés : une haute stabilité thermique, hydrolytique et chimique,<sup>1</sup> une lipophilie élevée et peut induire une activité biologique.<sup>2</sup> A partir de ces propriétés, une analogie peut être faite avec le groupement CF<sub>3</sub>, cependant il serait réducteur de les décrire tous les deux comme de simples analogues. A titre de comparaison, sa stabilité chimique est comparable voir supérieure au groupement trifluorométhyle. Du point de vue structural, l'encombrement stérique de la fonction pentafluorosulfanyl est légèrement inférieur au tert-butyl mais considérablement plus élevé que le trifluorométhyle.<sup>3</sup> L'électronégativité de SF<sub>5</sub> a été mesurée à 3,65 et est supérieure à celle de CF<sub>3</sub> (3,36).<sup>4</sup> La comparaison des différentes constantes le caractérisant (électronégativité,  $\sigma_P$ , constant de Hansch...) montre des similitudes mais également des différences entre ces deux groupements (Tableau 1).<sup>5</sup>

Tableau 1: Comparaison entre les différentes propriétés des groupements SF5 et CF3.

	χ	$\pi_{\mathrm{x}}$	σ <sub>Ρ</sub>	$\sigma_R$
SF <sub>5</sub>	3,65	1,50	0,68	0,11
CF <sub>3</sub>	3,36	1,07	0,64	0,12

Toutes ces propriétés font du groupement  $SF_5$  un nouveau membre d'une courte liste de groupes fonctionnels possédant une haute électronégativité et une haute lipophilie. Les autres fonctions possédant des qualités comparables sont évidemment le  $CF_3$  mais également les groupements  $OCF_3$  et  $SCF_3$ . Ces caractéristiques particulières font des molécules organiques pentafluorosulfanylées d'excellents candidats dans de nombreux domaines : cristaux liquides, agrochimie, industrie pharmaceutique (Figure 1).

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> a) Kirsch, P.; Bremer, M.; Heckmeier, M.; Tarumi, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 1989; b) Bowden, R. D.; Comina, P. J.; Greenhall, M. P.; Kariuki, B. M.; Loveday, A.; Philp, D. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3399; c) Kirsch, P.; Bremer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4216; d) Kirsch, P.; Bremer, M.; Heckmeier, M.; Tarumi, K. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **2000**, *346*, 29; e) Kirsch, P.; Bremer, M.; Taugerbeck, A.; Wallmichrath, T. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 1480.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup> a) R. Verma, R.; Kirchmeier, R.; Shreeve, J. Advances in Inorganic Chemistry, Elsevier, **1994**, 125; b) Lentz, D.; Seppelt, K.; Akiba, K.-Y. Chemistry of Hypervalent Compounds, Wiley-VCH, New York, **1999**, 295.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup> a) Lentz, D.; Seppelt, K.; Akiba, K. Y. *In Chemistry of Hypervalent Compounds*; Akiba, K.-Y. Ed.; Wiley-VCH: New York, **1999**; b) Anthony, M. Aust. N. Z. J. Med. **1984**, 14, 888.

<sup>&</sup>lt;sup>4</sup> Saethre, L. J.; Berrah, N.; Bozek, J. D.; Boerve, K. J.; Carroll, T. X.; Kukk, E.; Gard, G. L.; Winter, R.; Thomas, T. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10729.

<sup>&</sup>lt;sup>5</sup> a) Sheppard, W. A. J. Am. Chem. Soc. **1962**, 84, 3072; b) Taft, R. W. Jr.; Lewis, I. C. J. Am. Chem. Soc. **1959**, 81, 534; c) Taft, R. W. Jr. J. Phys. Chem. **1960**, 64, 1805.



Figure 1: Exemple de molécules actives possédant un groupement pentafluorosulfanyl.

Par exemple, la molécule **1** présente une excellente activité comme herbicide pour différentes espèces, avec une efficacité de 90 à 100%.<sup>6</sup> Des analogues de composés pharmacologiques sont également développés avec une fonction SF<sub>5</sub>. Par exemple, un analogue de la Fluoxetine **2** fut développé par Welch et *al.*<sup>7</sup> Ce composé montre une activité inférieure à son homologue trifluorométhylé, en revanche la présence du groupement SF<sub>5</sub> diminue les effets secondaires délétères. Les dérivés pentafluorosulfanylés ont également montré une très bonne activité dans le domaine des cristaux liquides.<sup>8</sup> Enfin, les études environnementales sur le groupement pentafluorosulfanyle montre que la dégradation de cette fonction engendre des sous-produits n'impactant que très peu l'environnement.<sup>9</sup>

#### a. Synthèse de composés pentafluorosulfanylés par fluoration

Les synthèses initiales permettant d'obtenir des composés pentafluorosulfanylés furent accomplies à partir du fluor moléculaire. Les premières stratégies de fluoration directe permirent d'obtenir les produits pentafluorosulfanylés avec des rendements très faibles allant de 8 à 25%. Par exemple en 1950, Cady et *al.* <sup>10</sup> obtinrent le composé  $CF_3SF_5$  **4** par fluoration directe du disulfure de carbone ( $CS_2$ ) à 48°C à partir de  $F_2$  (Schéma 1).

<sup>&</sup>lt;sup>6</sup> Barton, J. E. D.; Mitchell, G. GB Patent GB2276379A, **1994**; *Chem. Abstr.* **1994**, *123*, 82948.

<sup>&</sup>lt;sup>7</sup> Welch, J. T.; Lim, D. S. Bioorg. Med. Chem. 2007, 15, 6659.

<sup>&</sup>lt;sup>8</sup> Nishino, S.; Shima, H.; Oda, H.; Omata, Y. DE Patent DE102009045366A1, **2010**; *Chem. Abstr.* **2010**, *152*, 501031.

<sup>&</sup>lt;sup>9</sup> a) Jackson, D. A.; Mabury, S. A. *Abstracts of Papers*, 236th ACS National Meeting, Philadelphia, PA, Aug 17–21, 200; American Chemical Society: Washington, DC, **2008**; b) Jackson, D. A.; Mabury, S. A. *Environ. Toxicol. Chem.* **2009**, 28, 1866.

<sup>&</sup>lt;sup>10</sup> Silvey, G. A.; Cady, G. H. J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 3624.

$$CS_2 \xrightarrow{F_2, 48^{\circ}C} CF_3SF_5$$

$$25\% \qquad 4$$

Schéma 1: Fluoration du disulfure de carbone en utilisant du fluor moléculaire.

Le résultat de cette réaction fut amélioré par un contrôle plus strict de la température permettant d'obtenir 4 avec 56% de rendement.<sup>11</sup> Par la suite, cette stratégie fut appliquée à des fonctions thiols 5 ou sulfures 7 en diluant  $F_2$  avec de l'hélium (Schéma 2).<sup>12</sup>



Schéma 2: Fluoration de thiols ou de sulfures avec un mélange  $F_2$ /He.

Comme précédemment, les rendements obtenus sont extrêmement faibles allant de 5 à 25%. Le processus de fluoration aboutit, dans chacun des cas à des composés primaires SF<sub>5</sub> quelle que soit la substitution de la molécule de départ. Par exemple, le diisopropylsulfure **7** donne un composé totalement linéaire **8**. Les auteurs attribuent ces résultats à la difficulté de purification des produits. La fluoration directe fut également effectuée à partir d'autres réactifs comme CIF, AgF<sub>2</sub>, CoF<sub>3</sub>, HF et SF<sub>4</sub>.<sup>13</sup> Toutes ces stratégies permirent d'accéder à des molécules perfluorés comportant un groupement pentafluorosulfanyle. Pour autant, ces méthodes présentent plusieurs désavantages. Dans la majorité des cas, des rendements peu élevés sont obtenus. Elles nécessitent l'utilisation de substrat de départ soufré et de matériel spécifique pour manipuler des réactifs comme F<sub>2</sub>, SF<sub>4</sub>, HF et CIF. De plus, ces stratégies conduisent en général à la perfluoration des molécules engagées et à la formation non négligeable de sous-produits.

Une alternative à la fluoration directe de substrats organiques est apparue avec la synthèse de réactifs de type  $SF_5X$  (X= Br, Cl).

<sup>&</sup>lt;sup>11</sup> a) Shimp, L. A.; Lagow, R. J. Inorg. Chem. **1977**, 16, 2974; b) Waterfeld, A.; Mews, R. J. Fluorine Chem. **1983**, 23, 325.

<sup>&</sup>lt;sup>12</sup> Huang, H. N.; Lagow, R. J.; Roesky, H. Inorg. Chem. **1991**, 30, 789.

<sup>&</sup>lt;sup>13</sup> a) Waterfeld, A.; Mews, R. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1981, 20, 1017; b) Waterfeld, A.; Mews, R. Angew. Chem.
1981, 93, 107; c) Hoefer, R.; Glemser, O. Z. Naturforsch. B: Chem. Sci. 1975, 30B, 458; d) Emele us, H. J.; Tattershall, B. W. J. Inorg. Nucl. Chem. 1966, 28, 1823; e) Gombler, W. J. Fluorine Chem. 1977, 9, 233; f) Silvey, G. A.; Cady, G. H. U.S. Patent US2697726, 1954; Chem. Abstr. 1954, 49, 30129; g) Baba, H.; Kodaira, K.; Nagase, S.; Abe, T. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1977, 50, 2809.

# b. Synthèse du chloropentafluorure de soufre (SF<sub>5</sub>Cl) et bromopentafluorure de soufre (SF<sub>5</sub>Br)

La préparation de SF<sub>5</sub>Cl fut décrite pour la première fois en 1959 par addition de Cl<sub>2</sub> sur S<sub>2</sub>F<sub>10</sub>.<sup>14</sup> De la même façon, il fut possible d'obtenir le chlorure de pentafluorosulfanyl en mélangeant  $S_2F_{10}$  avec BCl<sub>3</sub>.<sup>15</sup> Notons que la méthode la plus répandue fut celle faisant réagir Cl<sub>2</sub> dans un tube scellé avec  $S_2F_{10}$ , Cette dernière permit d'accéder à  $SF_5Cl$  avec un rendement de 97% (Schéma 3).<sup>16</sup>



Schéma 3: Préparation de SF<sub>5</sub>Cl à partir de S<sub>2</sub>F<sub>10</sub>.

Ce réactif fut également synthétisé de manière plutôt efficace à partir de SF<sub>4</sub> et de ClF<sub>3</sub> par Roberts et al.<sup>17</sup> Les deux composés sont placés dans un tube scellé et chauffés à 180°C, en fin de réaction, SF<sub>5</sub>Cl et SF<sub>6</sub> sont obtenus en quantité équimolaire (Schéma 4).

 $2SF_4 + CIF_3 \xrightarrow{180^{\circ}C} SF_5CI + SF_6$ 

#### Schéma 4: Synthèse de SF<sub>5</sub>Cl à partir de SF<sub>4</sub> et ClF<sub>3</sub>.

Ce procédé fut amélioré par la même équipe en mettant au préalable en réaction ClF<sub>3</sub> et Cl<sub>2</sub> pour former ClF qui peut ensuite réagir avec un seul équivalent de SF<sub>4</sub>. Cette stratégie permit de supprimer la formation de SF<sub>6</sub> comme sous-produit. Le composé SF<sub>5</sub>Cl fut obtenu après chauffage à 350°C avec un rendement de 90%.<sup>18</sup> Une des plus grandes avancées dans le développement de la synthèse de SF<sub>5</sub>Cl fut l'utilisation de sel de fluorure (KF, CsF) \*(Schéma 5).<sup>19</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>14</sup> George, J. W.; Cotton, F. A. Proc. Chem. Soc. London 1959, 317.

<sup>&</sup>lt;sup>15</sup> Cohen, B.; MacDiarmid, A. G. Chem. Ind. (London, U. K.) 1962, 1866.

 <sup>&</sup>lt;sup>16</sup> Cohen, B.; MacDiarmid, A. G. *Inorg. Chem.* **1965**, *4*, 1782.
 <sup>17</sup> Nyman, F.; Roberts, H. L. *J. Chem. Soc.* **1962**, 3180.
 <sup>18</sup> Nyman, F.; Roberts, H. L.; Seaton, T. *Inorg. Synth.* **1966**, *8*, 160.

<sup>&</sup>lt;sup>19</sup> a) Schack, C. J.; Wilson, R. D.; Warner, M. G. J. Chem. Soc. D 1969, 1110; b) Jonethal, U.; Kuschel, R.; Seppelt, K. J. Fluorine Chem. 1998, 88, 3; c) Tullock, C. W.; Coffman, D. D. U.S. Patent US3359081, 1967; Chem. Abstr. 1967, 68, 41722.

SF<sub>4</sub> 
$$\frac{\text{CsF, CIF, 125 °C, 2h}}{60\%}$$
 SF<sub>5</sub>CI + CsCI  
SF<sub>4</sub> 
$$\frac{\text{CsF, CIF, 75 °C, 3 jours}}{\text{puis 150 °C, 4-6 jours}}$$
 SF<sub>5</sub>CI + KCI  
90%

Schéma 5: Préparation de SF<sub>5</sub>Cl à partir de différentes sources de métaux fluorés.

L'utilisation de sel fluoré permit de diminuer la température et le temps de réaction. Par exemple, SF<sub>5</sub>Cl est acquis avec un rendement de 60% avec CsF, en seulement 2 heures à 125 °C. L'explication avancée par les auteurs fut que SF<sub>4</sub> forme un complexe avec ces sels fluorés, le rendant plus sensible à l'oxydation par ClF ayant pour conséquence d'augmenter la cinétique de la réaction. Enfin, Winter montra que l'utilisation de Cl<sub>2</sub> à la place de ClF fut possible.<sup>20</sup> Dans ces conditions, SF<sub>5</sub>Cl fut synthétisé à température ambiante en 5 jours avec des rendements supérieurs à 50%.

En comparaison, le SF<sub>5</sub>Br est un réactif de pentafluorosulfanylation plus compliqué à obtenir, engendrant une utilisation moins étendue malgré sa bonne réactivité. Une des premières synthèses publiée, décrivit son obtention à partir de  $S_2F_{10}$  et  $Br_2$  mis en réaction à 138°C dans un tube scellé (Schéma 6).<sup>21</sup>

$$S_2F_{10} + Br_2 \xrightarrow{138^{\circ}C} 2SF_5Br$$
77%

#### Schéma 6: Synthèse de $SF_5Br$ à partir de $S_2F_{10}$ .

Avec cette stratégie, SF<sub>5</sub>Br fut obtenu avec un rendement de 77%. Il s'avéra que la réaction de formation du composé fut réversible, ne conduisant pas à la consommation totale du gaz  $S_2F_{10}$ . Le bromopentafluorure de soufre fut également synthétisé à partir de SF<sub>4</sub> en présence de BrF<sub>5</sub> et Br<sub>2</sub> à des températures allant de 100 à 150 °C. Dans ces conditions, des rendements supérieurs à 80 % furent observés.<sup>22</sup> De la même manière que précédemment pour SF<sub>5</sub>Cl, SF<sub>5</sub>Br fut synthétisé de façon efficace en utilisant SF<sub>4</sub> avec CsF et BrF formé *in situ* à partir d'un mélange Br<sub>2</sub>/BrF<sub>3</sub> (Schéma 7).<sup>23</sup>

<sup>&</sup>lt;sup>20</sup> Winter, R. WO Patent WO2009152385A2, **2009**; Chem. Abstr. **2009**, 152, 59210.

<sup>&</sup>lt;sup>21</sup> a) Cohen, B.; MacDiarmid, A. G. Chem. Ind. (London, U. K.) **1962**, 1866; b) Cohen, B.; MacDiarmid, A. G. Inorg. Chem. **1965**, 4, 1782.

<sup>&</sup>lt;sup>22</sup> a) Rahbarnoohi, R.; Sams, L. C. *Inorg. Chem.* **1983**, 22, 840; b) Merrill, C. I.; Lustig, M.; Cady, G. H. *Sulfur bromide pentafluoride [and] preparation and properties of difluorofluorosulfatoamine, NF2OSO2F*; University of Washington: Seattle, WA, **1962**; c) Kovacina, T. A.; Berry, A. D.; Fox, W. B. *J. Fluorine Chem.* **1976**, 7, 430.

<sup>&</sup>lt;sup>23</sup> Winter, R.; Terjeson, R. J.; Gard, G. L. J. Fluorine Chem. **1998**, 89, 105.

 $SF_4 + CsF + BrF \longrightarrow SF_5Br + CsBr$ 99%

Schéma 7: Synthèse de SF<sub>5</sub>Br à partir de SF<sub>4</sub> et CsF.

Cette stratégie permit d'accéder au composé  $SF_5Br$  avec un rendement de 99%. Sur le même principe, d'autres groupes synthétisèrent ce réactif à partir de  $SF_4$  en utilisant d'autres sel de fluorure tels que AgF et AgF<sub>2</sub> mais les résultats restèrent moins bons (75%).<sup>23</sup>

L'utilisation de tels réactifs donna la possibilité d'accéder à un grand nombre de composés pentafluorosulfanylés, en ne se limitant plus à des molécules soufrées comme substrat de départ.

#### c. Synthèse de composés possédant un groupement SF5 à partir de SF5Cl et SF5Br

Le SF<sub>5</sub>Br présente une plus grande réactivité que SF<sub>5</sub>Cl par contre ce dernier possède une meilleure stabilité thermique. A titre de comparaison, les deux réactifs se décomposent respectivement à 150°C (SF<sub>5</sub>Br) et 400°C (SF<sub>5</sub>Cl). Comme nous allons le voir, le mécanisme d'addition de ces composés passe généralement par des processus radicalaires et sont donc des sources radicalaire de SF<sub>5</sub>. Ce dernier peut être généré par voie thermique, photochimique ou simplement par voie chimique. Cette espèce radicalaire fut observée et caractérisée par infrarouge, résonnance de spin électronique et par résonnance paramagnétique électronique.<sup>24</sup> Notons que dans certains cas, SF<sub>5</sub>Br peut aussi réagir à travers un processus ionique. Ce phénomène est la conséquence de la haute polarisation de la liaison S-Br.

<sup>&</sup>lt;sup>24</sup> a) Hasegawa, A.; Williams, F. Chem. Phys. Lett. 1977, 45, 275; b) Morton, J. R.; Preston, K. F. Chem. Phys. Lett. 1973, 18, 98.

En 1961, Case et  $al.^{25}$  reportèrent la synthèse de composés pentafluorosulfanylés **10** en additionnant par voie thermique et photochimique SF<sub>5</sub>Cl sur des alcènes. Les auteurs utilisèrent des alcènes terminaux acycliques **9**. Les adduits furent obtenus avec des rendements allant de 48 à 78% (Schéma 8).

$$R = \frac{SF_5CI, 55 a 90°C, 2 a 18h}{48-78\%} R = \frac{CI}{SF_5}$$

Schéma 8: Synthèse de composés pentafluorosulfanyles à partir de SF<sub>5</sub>Cl.

Notons que dans ces conditions, l'addition de  $SF_5Br$  sur l'éthylène ne permit l'obtention de l'adduit pentafluorosulfanyle qu'avec un rendement de 9%. En revanche, Gard et *al*.<sup>26</sup> montrèrent qu'il fut possible d'additionner  $SF_5Br$  sur des (1,2,2-trifluorovinyl)benzene par activation photochimique. Les auteurs obtinrent des alkylbenzènes pentafluorosulfanylés avec de bons résultats (22-82%).

Une des principales avancées fut effectuée par Dolbier et  $al.^{27}$  entre 2002 et 2006. Ils reportèrent l'addition de SF<sub>5</sub>Cl sur des alcènes **11** par catalyse au triéthylborate (Et<sub>3</sub>B). Ils obtinrent des composés **12** avec d'excellents rendements à basse température et des temps de réaction réduits (Tableau 2).

<sup>&</sup>lt;sup>25</sup> Case, J. R.; Ray, N. H.; Roberts, H. L. J. Chem. Soc. **1961**, 2066.

<sup>&</sup>lt;sup>26</sup> a) Hodges, A. M.; Winter, R.; Mohtasham, J.; Bailey, P.; Gard, G. L. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *110*, 1; b) Winter, R. W.; Winner, S. W.; Preston, D. A.; Mohtasham, J.; Smith, J. A.; Gard, G. L. *J. Fluorine Chem.* **2002**, *115*, 101.

<sup>&</sup>lt;sup>27</sup> a) Aït-Mohand, S.; Dolbier, W. R. Org. Lett. 2002, 4, 3013; b) Dolbier, W. R. Jr.; Ait-Mohand, S. WO Patent

WO2004011422A1, **2004**; *Chem. Abstr.* **2004**, *140*, 163466; c) Dolbier, W. R. Jr.; Aït-Mohand, S.; Schertz, T. D.; Sergeeva, T. A.; Cradlebaugh, J. A.; Mitani, A.; Gard, G. L.; Winter, R. W.; Thrasher, J. S. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1302.
H R	<sup>3</sup> SF <sub>5</sub> Cl, Et <sub>3</sub> B	SF₅CI, Et₃B (0,1 éq), C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> -30 à 25°C, 30min	
R <sup>1</sup> R 11	-30 à 2		
$\mathbb{R}^1$	$\mathbb{R}^2$	$\mathbb{R}^3$	Rendement 12
Н	n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	Н	95
Η	<i>n</i> -Bu	Н	98
Η	<i>t</i> -Bu	Н	96
Η	Et	Et	89
<i>n</i> -Pr	Н	<i>n</i> -Pr	95
-C <sub>2</sub> H <sub>4</sub> -	-	Н	98
Η	<i>p</i> -Tol	Н	79
Н	OAc	Н	98

**Tableau 2:** Addition de SF<sub>5</sub>Cl sur des alcènes en utilisant Et<sub>3</sub>B comme initiateur.

Un des principaux attraits de cette méthode est l'utilisation en solution de SF<sub>5</sub>Cl ( $T_{eb}$ = -21°C) rendant cette stratégie beaucoup plus accessible. Effectivement, comparé aux précédentes méthodes, celle-ci ne nécessite pas l'utilisation d'équipements spéciaux. De plus, le temps de réaction est de seulement 30 minutes quand pratiquement 12 heures étaient nécessaires par voie photochimique.

Malgré la plus grande réactivité de SF5Br, les différentes études montrèrent que SF5Cl s'additionnait plus proprement sur les alcènes en présence de Et<sub>3</sub>B. Effectivement, dans ces conditions avec SF<sub>5</sub>Br, le produit formé majoritairement fut le 1-bromo-2-fluorocyclohexane 14, avec un ratio de 9:1 (Schéma 9).<sup>27c</sup>



Schéma 9: Conditions initialement appliquées avec SF<sub>5</sub>Br.

En 2009, Welch et al.<sup>28</sup> modifièrent les conditions réactionnelles en substituant le CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> par CCl<sub>3</sub>F et effectuèrent la réaction à 0°C. Cet ajustement leurs permit d'obtenir les composés pentafluorosulfanylés avec des rendements supérieurs à 85% en seulement 30 minutes.

L'addition de SF<sub>5</sub>Cl fut également reportée sur des alcools allyliques par activation thermique et photochimique.<sup>29</sup> Les auteurs montrèrent une influence négative de la fonction alcool mais également une dépendance au type d'activation utilisé. Par exemple, l'activation photochimique donna de bien meilleurs résultats que l'activation thermique (Schéma 10).<sup>30</sup>



Schéma 10: Adition de SF<sub>5</sub>Cl sur des alcools insaturés.

Cette stratégie permit d'obtenir des composés pentafluorosulfanylés **17** avec des rendements allant jusqu'à 94%. L'addition de SF<sub>5</sub>Cl en présence de triéthylborate sur les composés **16** fut également reportée dans différents brevets mais les rendements ne furent pas indiqués.<sup>31</sup>

Pour s'affranchir des problèmes liés à la fonction alcool, différents groupes utilisèrent des groupements protecteurs de type ester.<sup>32</sup> Welch et al.<sup>33</sup> obtinrent des composés pentafluorosulfanylés issus de substrats **18** à partir de SF<sub>5</sub>Br ou SF<sub>5</sub>Cl et du triéthylborate en quantité catalytique. Les rendements obtenus pour cette réaction se situant entre 45 à 98% (Schéma 11).

<sup>&</sup>lt;sup>28</sup> Lim, D. S.; Ngo, S. C.; Lal, S. G.; Minnich, K. E.; Welch, J. T. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 5662.

<sup>&</sup>lt;sup>29</sup> Winter, R.; Nixon, P. G.; Gard, G. L.; Radford, D. H.; Holcomb, N. R.; Grainger, D. W. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *107*, 23.

<sup>23. &</sup>lt;sup>30</sup> a) Trushkov, I. V.; Brel, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4777; b) Brel, V. K. *Synthesis* **2006**, 339; c) Brel, V. K. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 862; d) Brel, V. K. *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* **2011**, *186*, 1284.

<sup>&</sup>lt;sup>31</sup> a) Hierse, W.; Ignatyev, N.; Seidel, M.; Montenegro, E.; Kirsch, P.; Bathe, A. WO Patent WO2008003445A1, **2008**; *Chem. Abstr.* **2008**, *148*, 147038; b) Hierse, W.; Ignatyev, N.; Seidel, M.; Montenegro, E.; Kirsch, P.; Bathe, A. WO Patent WO2008003444A1, **2008**; *Chem. Abstr.* **2008**, *148*, 147036; c) Hierse, W.; Ignatyev, N.; Seidel, M.; Montenegro, E.; Kirsch, P.; Bathe, A. WO Patent WO2008003446A2, 2008; *Chem. Abstr.* **2008**, *148*, 147040.

<sup>&</sup>lt;sup>32</sup> Winter, R.; Nixon, P. G.; Gard, G. L.; Radford, D. H.; Holcomb, N. R.; Grainger, D. W. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *107*, 23.

 <sup>&</sup>lt;sup>23.</sup>
 <sup>33</sup> (a) Welch, J. T.; Ngo, S.; Lim, D. WO Patent WO2009026191A1, **2009**; *Chem. Abstr.* **2009**, *150*, 260356; b) Ngo, S.
 C.; Lin, J.-H.; Savoie, P. R.; Hines, E. M.; Pugliese, K. M.; Welch, J. T. *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *26*, 4902.



Schéma 11 : Réaction de SF<sub>5</sub>X sur des acétates d'énol 18.

L'addition de ces deux réactifs, sur des vinylacétates, fut également effectuée par activation thermique avec de bons rendements (35-80%) mais cette méthode nécessita une optimisation pour chaque substrat.<sup>34</sup>

L'addition de ces réactifs fut aussi reportée sur différents alcynes **20** pour donner des composés pentafluorosulfanylés insaturés **21** (Schéma 12).<sup>26,35</sup>.



Schéma 12: Les différentes conditions d'addition de SF<sub>5</sub>Br et SF<sub>5</sub>Cl sur des alcynes 20 utilisées par voie thermique ou photochimique.

L'obtention des composés **21** fut décrite aussi bien par activation thermique (Schéma 12 condition a) que photochimique (Schéma 12 condition b) avec des rendements allant de 25 à 90%. Notons que SF<sub>5</sub>Br présenta une meilleure réactivité que SF<sub>5</sub>Cl par activation thermique (Schéma 12 condition c) avec des rendements allant jusqu'à 75%. En revanche, au cours de l'addition de ces réactifs, la sélectivité ne put être contrôlée et un mélange d'isomère Z: E (ratio 1:1) fut obtenu. De la même façon que précédemment, l'utilisation catalytique du triéthylborate avec SF<sub>5</sub>Cl permit une amélioration des résultats (Schéma 12, condition d).<sup>36</sup> La réaction s'effectua à basse température (-30 à  $25^{\circ}$ C) en 30 minutes. Dans ces conditions, les auteurs acquirent des rendements allant de 49 à 94%.

<sup>&</sup>lt;sup>34</sup> Winter, R.; Gard, G. L. J. Fluorine Chem. 1994, 66, 109.

<sup>&</sup>lt;sup>35</sup> a) Roberts, H. L. GB Patent GB907648, **1962**; *Chem. Abstr.* **1962**, *58*, 26838.

<sup>&</sup>lt;sup>36</sup> a) Winter, R.; Gard G. L. Inorganic Fluorine Chemistry; American Chemical Society: Washington, DC, 1994; Vol.

<sup>555;</sup> b) Mitani, A.; Dolbier, W. R. WO Patent WO2007106818A1, 2007; Chem. Abstr. 2007, 147, 386101.

Une autre difficulté présentée par cette chimie a été la synthèse de composé aromatique pentafluorosulfanylé. En 2001, les travaux de Thrasher et *al*.<sup>37</sup> révélèrent l'important potentiel de ces produits. Malgré cela, l'accès limité à ce type de substrat a entravé l'exploration complète de leur potentiel comme substituant dans différents domaines (science de la vie, matériaux...). Mais au cours de ces dernières années la synthèse de ces molécules a largement progressée.

# d. Méthodes de synthèse des composés aromatiques pentafluorosulfanylés.

Une des premières stratégies fut décrite en 1960 par Sheppard.<sup>38</sup> Il développa la synthèse du 4nitrophényl pentafluorosulfanylé **23** à partir du 1,2-bis(4-nitrophenyl)disulfure **22** avec du difluorure d'argent (AgF<sub>2</sub>) dans un solvant fluorocarboné (Schéma 13).



Schéma 13: Différentes conditions de préparation du para-SF<sub>5</sub>-nitrobenzène 23.

Pour cette réaction le rendement resta relativement faible (9%). Par la suite, l'utilisation de XeF<sub>2</sub> par Ou et al.<sup>39</sup> ou encore F<sub>2</sub> par Bowden et al.<sup>40</sup> permirent de préparer de nombreux aryles pentafluorosulfanylés par fluoration directe. Malgré tout, ces approches ne donnèrent que des rendements limités.

Une autre approche fut développée par Hoover et *al.*<sup>41</sup> Leur stratégie consista à effectuer une réaction de cycloaddition du pentafluorosulfanylacétylène **24** avec le butadiène **25** pour former le pentafluorosulfanyl benzène **27** (Schéma 14).



Schéma 14: Préparation du pentafluorosulfanyl benzene 27 par réaction de cycloaddition.

<sup>&</sup>lt;sup>37</sup> a) Sipyagin, A. M.; Bateman, C. P.; Tan, Y.-T.; Thrasher, J. S. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *112*, 287; b) Sipyagin, A. M.; Enshov, V. S.; Kashtanov, S. A.; Bateman, C. P.; Mullen, B. D.; Tan, Y.-T.; Thrasher, J. S. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 1305.

<sup>&</sup>lt;sup>38</sup> Sheppard, W. A. J. Am. Chem. Soc. **1960**, 82, 4751.

<sup>&</sup>lt;sup>39</sup> Ou, X.; Janzen, A. F. J. Fluorine Chem. 2000, 101, 279.

<sup>&</sup>lt;sup>40</sup> Bowden, R. D.; Comina, P. J.; Greenhall, M. P.; Kariuki, B. M.; Loveday, A.; Philp, D. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3399.

<sup>&</sup>lt;sup>41</sup> Hoover, F. W.; Coffman, D. D. J. Org. Chem. **1964**, 29, 3567.

Les auteurs purent accéder au composé 27 en seulement deux étapes avec un rendement global de 78%. En revanche, ils n'étendirent leur stratégie qu'à seulement deux exemples, surement en raison de la difficulté d'accès à divers diènes et alcynes pentafluorosulfanylés 24.

La principale avancée dans la préparation d'arylpentafluorosulfanylé fut faite en 2010 par Umemoto et *al.*<sup>42</sup>. Leur stratégie permit d'accéder à de nombreux composés aromatiques possédant un SF<sub>5</sub> en seulement deux étapes (Schéma 15).



Schéma 15: Préparation d'aryles pentafluorosulfanyl 30 par réaction de fluoration.

La première étape est la fluoration du 1,2-diphenyldisulfure **28** à partir de  $Cl_2$  et KF donnant accès au composé **29** avec des rendements allant de 52 à 97%. La seconde étape consiste au déplacement du chlore par traitement de la molécule avec du fluorure de zinc ou du pentafluorure d'antimoine. Cette stratégie est plutôt efficace pour former les composés pentafluorosulfanylés **30** donnant des rendements de 36 à 78%. Des résultats légèrement meilleurs purent être obtenus pour la seconde étape, en utilisant du fluorure d'hydrogène anhydre ou généré à partir d'un mélange acide acétique/KHF<sub>2</sub>. Les rendements furent dans ce cas compris entre 54 et 82%.<sup>43</sup>

Cette partie montre bien l'intérêt que peut revêtir la présence de  $SF_5$  dans des molécules organiques mais également la nécessité de développer de nouvelles méthodes pour accéder à ce type de composé. Dans ce cadre, nous avons eu pour idée d'utiliser un autre composé, le gaz  $SF_6$ , pour obtenir une nouvelle source de  $SF_5$ .

#### 2. Introduction sur l'hexafluorure de soufre(SF<sub>6</sub>)

L'hexafluorure de soufre (SF<sub>6</sub>) est un gaz fluoré identifié pour la première fois en 1900 par Henry Moissan.<sup>44</sup> Depuis, près de 20 000 publications ont été éditées sur ce composé. La stratégie appliquée au niveau industriel pour obtenir SF<sub>6</sub>, utilise du soufre en présence de fluor moléculaire (Schéma 16). A titre de comparaison, les quantités de SF<sub>6</sub> synthétisées en industrie sont équivalentes à celles d'UF<sub>6</sub>.

<sup>&</sup>lt;sup>42</sup> a) Umemoto, T. WO Patent WO2010033930A1, 2010; *Chem. Abstr.* **2010**, *152*, 238620. (b) Umemoto, T. WO Patent WO2010014665A1, 2010; *Chem. Abstr.* **2010**, *152*, 405409.

<sup>&</sup>lt;sup>43</sup> Lummer, K.; Ponomarenko, M. V.; Röschenthaler, G.-V.; Bremer, M.; Beier, P. J. Fluorine Chem. 2014, 157, 79.

<sup>&</sup>lt;sup>44</sup> Moissan, H.; Lebeau, P. Compt. Rend. **1900**, 130, 865.

$$S \longrightarrow F_2$$
  $SF_6$ 

Schéma 16: Synthèse du  $SF_6$  à partir de soufre et de  $F_2$ .

L'hexafluorure de soufre possède la particularité d'être un gaz relativement inerte aussi bien du point de vue chimique que physiologique, il est non inflammable, possède une densité élevée et une haute constante diélectrique (2,5 fois supérieure à celle de l'air).<sup>45</sup> Cette dernière caractéristique fait de lui un composé grandement utilisé au niveau industriel comme gaz isolant électrique dans les disjoncteurs ou dans les postes électriques.<sup>46</sup> En revanche, SF<sub>6</sub> est un gaz à effet de serre,<sup>47</sup> effectivement il possède un potentiel de réchauffement global (PRG) 22 000 fois supérieur au CO<sub>2</sub>.<sup>48</sup> Du point de vue industriel, cela nécessite des méthodes de recyclage ou de destruction de SF<sub>6</sub> performantes. Ce dernier point implique, du fait de sa grande stabilité, l'emploi de méthodes couteuses demandant un gros apport d'énergie (haute température, haute pression). De nombreuses stratégies de décomposition de SF<sub>6</sub> développées utilisent la photoréduction, des décharges de plasma ou encore des processus de photolyse.<sup>49</sup> Ces différentes contraintes (gaz à effet de serre, recyclage, destruction) ont poussé les industriels à tenter de le remplacer, mais aucun composé avec des performances équivalentes n'a pu être développé à ce jour.

Dans ce contexte, nous avons imaginé réduire le  $SF_6$  par voie électrochimique. Le défi est double puisqu'il permettrait d'une part une dégradation (donc une destruction) contrôlée de  $SF_6$  à faible coût, en une espèce  $SF_5$  susceptible d'être piégée par des molécules organiques, ce qui générerait des composés à haute valeur ajoutée (Schéma 17).

SF<sub>6</sub> 
$$\xrightarrow{\text{réduction}}$$
 SF<sub>5</sub>  $\xrightarrow{\text{organique}}$  R-SF<sub>5</sub>

Schéma 17: Projet d'utilisation de SF<sub>6</sub> en électrosynthèse.

<sup>&</sup>lt;sup>45</sup> a) Tsai, W.-T. J. Fluorine Chem. 2007, 128, 1345; b) Vondrak, J.; Sedlarikova, M.; Liedermann, K. Chem. Listy 2001, 65, 791; c) Weston, R. E. J. Phys. Chem. 1995, 99, 13150; d) Pola, J.; Engst, P.; Horak, M. Collect. Czech. Chem. Commun. 1979, 44, 2092; e) Hagen, A. P.; Jones, D. J.; Ruttman, S. R. J. Inorg. Nucl. Chem. 1974, 36, 1217; f) Case, J. R.; Nyman, F. Nature 1962, 193, 473.

<sup>&</sup>lt;sup>46</sup> a) Naidu, M. S. *Gas Insulated Substation*, New Delhi, I.K. International, **2008**; b) Christophorou, L. G.; Olthoff, J. K.; VanBrunt, R. J. *IEEE Elect.Insul. Mag.* **1997**, *13*, 20.

<sup>&</sup>lt;sup>47</sup> a) L. Huang, L.; Shen, Y.; Dong, W.; Zhang, R.; Zhang, J.; Hou, H. *J. Hazard. Mater.* **2008**, *151*, 323; b) Maiss, M.; Brenninkmeijer, C. A. M. *Environ. Sci. Technol.* **1998**, *32*, 3077.

<sup>&</sup>lt;sup>48</sup> a) Huang, L.; Shen, Y.; Dong, W.; Zhang, R.; Zhang, J.; Hou, H. J. Hazard. Mater. **2008**, 151, 323; b) Maiss, M.; Brenninkmeijer, C. A. M. Environ. Sci. Technol. **1998**, 32, 3077.

<sup>&</sup>lt;sup>49</sup> a) Totterdill, A.; Kovacs, T.; Carlos, J.; Martin, G.; Feng, W.; Plane, J. M. C *J. Phys. Chem. A* **2015**, *119*, 2016; b) Tsai, W.-T. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 1345; c) Hwang, C.-W. Chan, C. K. *J. Environ. Sci. Int.* **2013**, *22*, 1019; d) Song, X.; Liu, X.; Ye, Z.; He, J.; Zhang, R.; Hou, H. J. Hazard. Mater. **2009**, *168*, 493.

Nous avons donc débuté par une étude analytique du comportement de SF<sub>6</sub> dans des conditions électrochimiques suivi de l'application de notre méthodologie en électrosynthèse.

# II. Comportement électrochimique de SF<sub>6</sub> dans différents solvants

#### 1. Introduction à l'électrochimie

L'électrochimie est en général considérée comme une approche expérimentale permettant d'accéder au potentiel d'oxydo-réduction d'espèces électro-actives grâce aux transferts contrôlés d'un ou plusieurs électrons à l'interface d'une électrode et d'une solution électrolytique. De nombreux paramètres conditionnent ces transferts de charge tels que le potentiel ou le courant imposé, la composition chimique de l'électrode, la nature du solvant et enfin l'espèce électro-active en solution.

En électrochimie, la maitrise de ces paramètres est primordiale pour contrôler la réactivité des espèces électro-actives engagées mais également formées. En effet de nombreux éléments sont à prendre en compte au cours d'une expérience tels que la solvatation des espèces électro-actives et leurs possibles interactions chimiques avec les ions constituant l'électrolyte support. Au cours des processus électrochimiques, les réactifs peuvent aussi s'adsorber sur la surface de l'électrode entraînant souvent des phénomènes de passivation de surface non-souhaitables provoquant des surtensions interfaciales. Ces comportements soulignent l'importance du choix des électrodes.

Nous parlons de réaction d'électrosynthèse quand au moins une étape du mécanisme réactionnel est le siège d'un échange d'électron entre un substrat en solution et une électrode portée à un potentiel fixe ou un courant constant. Si le courant imposé est positif, selon les conventions européennes, cedernier provoque une oxydation à l'interface électrode/électrolyte étudiée. Aussi une réduction à l'interface électrode/électrolyte impose le choix d'un courant négatif. Lorsqu'aucun courant n'est imposé (i = 0 A), l'interface électrode/électrolyte est au potentiel de repos, appelé aussi potentiel de circuit ouvert (Eocp). Le choix du potentiel appliqué est alors conditionné par la valeur de ce potentiel de repos (Eocp). Si le potentiel appliqué (Eapp) est supérieur au potentiel de repos, une surtension ( $\eta$ ) positive s'établit à l'interface électrode/électrolyte, telle que :  $\eta$  = Eapp-Eocp. Une surtension positive impose alors un courant d'oxydation à l'interface électrode/électrolyte étudiée alors qu'une surtension négative (Eapp<Eocp) implique un courant de réduction à l'interface électrode/électrolyte étudiée alors qu'une surtension négative du transfert de charge à l'interface, l'espèce réduite ou oxydée peut éventuellement réagir dans l'électrolyte par des réactions chimiques. Dans ces conditions, le mécanisme réactionnel n'est pas un transfert de charge pur puisqu'il combine des réactions chimiques. On parlera alors de mécanisme de type EC (Electrochimique puis Chimique) ou ECE (Electrochimique puis Chimique et enfin Electrochimique).<sup>50</sup>

Dans notre cas, nous nous sommes intéressés à l'espèce  $SF_6$  et son comportement électrochimique dans différents solvants. Dans la littérature, il existe très peu de données disponibles sur le comportement de ce composé au cours de processus électrochimiques.<sup>51</sup> Pour y parvenir la solubilisation de ce gaz constitue une étape majeure pour prétendre à l'étude de la réactivité électrochimique de ce composé. Avant d'engager une procédure d'électrolyse, une première approche analytique s'impose afin de démontrer la faisabilité de la réduction de  $SF_6$ . La voltamétrie cyclique constitue une technique électrochimique de choix pour révéler la présence d'un courant de réduction lié à la décomposition de  $SF_6$ .

Cette technique exige une cellule électrochimique hermétique contenant un solvant et un sel de fond (électrolyte), ce dernier permet la migration des espèces chargées en solution. Sa concentration doit être au moins 20 à 50 fois supérieure à celle du substrat. En général, avant la mesure électrochimique un flux d'argon est maintenu dans l'électrolyte (bullage) pour éviter des réactions parasites, aussi bien de transfert de charge que chimique, avec le dioxygène. Dans cette cellule, trois électrodes sont immergées. Une électrode de travail, sur laquelle s'effectuent les transferts de charges attendus. Une électrode de référence dont le potentiel est fixe tout le long de la mesure électrochimique. Dans cette étude, quel que soit l'électrolyte envisagé, une pseudo-électrode de référence (SRE, Silver Reference electrode) est utilisée. Celle-ci est constituée d'un simple fil d'argent oxydé placé dans une allonge contenant du sel de fond avec du solvant. Celle-ci est en contact avec l'électrolyte au travers d'un fritté. Dans notre cas avec les solvants organiques, l'addition de ferrocène (10<sup>-3</sup> M) permettra de définir une référence interne (Fc+/Fc Ferricinium/ferrocène) et de calibrer ainsi les potentiels pour lesquels un courant est observé. Enfin la dernière électrode est une électrode conductrice de large surface (ex : platine) appelée contre-électrode. Ci-dessous est représenté le modèle de cellule à trois électrodes utilisé pour effectuer les mesures électrochimiques (Figure 2).

<sup>&</sup>lt;sup>50</sup> Girault H. H. *Electrochimie Physique et Analytique*, Deuxième édition, Presses Polytechniques et Universitaires Romandes, **2007**.

<sup>&</sup>lt;sup>51</sup> Concialini, V.; Tubertini, O.; Barker, G. C. J. Electroanal. Chem, 1974, 57, 413.



E.T. : Electrode de travail (ou se produit l'échanş d'électron avec l'espèce étudiée).

C.E.: Contre-électrode (Assure le passage c courant).

Ref : Electrode de référence (dont le potentiel e fixe. Elle permet de mesurer la différence o potentiel à l'interface électrode de travail/électrolyte

Figure 2: Exemple d'une cellule électrochimique à trois électrodes.

L'ensemble de ce dispositif à trois électrodes est raccordé à un potentiostat-galvanostat. Nous avons utilisé pour nos mesures électrochimiques une large gamme de potentiostat telle que le potentiostat-galvanostat Princeton Applied Research Model 263 A, non automatisé, offrant à l'expérimentateur l'avantage d'interragir directement sur les variables électrochimiques (intensité, potentiel, durée des traitements, ...) grâce à la façade avant du potentiostat. Cependant l'acquisition des mesures exige un convertisseur analogique-numérique de type « Powerlab ». Nous avons aussi utilisé un potentiostat automatisé Parstat 2273 dont l'interface est directement pilotée par un logiciel « Powersuite ». Quel que soit le type de potentiostat, une variation de potentiel est appliquée, par rapport à l'électrode de référence (SRE), à l'interface électrode de travail/électrolyte. Cette variation de potentiel varie linéairement avec le temps. La pente de cette variation correspond à la vitesse de balayage (Figure 3).



**Figure 3:** Représentation d'une voltamétrie cyclique : variation du potentiel de l'électrode en fonction du temps (0 à -2 V) et une vitesse de balayage (v) de 100 mV/s

Cette variation de potentiel provoque à l'interface électrode/électrolyte un déplacement d'équilibre. Un courant est alors détecté, il est de l'ordre du picoampère pour les microélectrodes (analyse) et de l'ordre de l'ampère pour les électrodes de grandes surfaces (électrolyse). Le courant traversant cette interface est la mesure directe d'une cinétique de transfert de charge ([A] = [C/s]) et se décompose en trois étapes :

-transport des réactifs par migration-diffusion de la solution vers la surface de l'électrode

-transfert d'électrons à l'interface

- transport des produits de réaction par migration-diffusion de la surface de l'électrode vers la solution.

Il est également possible d'effectuer plusieurs voltamétries à des vitesses de balayage croissantes et d'étudier ainsi la cinétique de transfert de charge. L'objectif étant de pouvoir discriminer laquelle de ces étapes limite le courant. Il est usuel de distinguer trois situations. Le premier cas est celui d'un transport de matière des réactifs et produits très rapide par rapport au transfert d'électrons à l'interface qui devient alors l'étape limitante. On parle alors de réaction irréversible (ou cinétique de transfert de charge lente). Il est important de noter que cette expression n'a rien à voir avec la « non-réversibilité » ou « non-renversabilité » d'une réaction chimique. L'irréversibilité fait partie du langage d'électrochimie signifiant que le transfert de charge à l'interface est lent. La deuxième situation est celle d'un transfert d'électron rapide par rapport à un transport de matière des réactifs et produits dont la cinétique est lente. On parle alors de réaction réversible (ou cinétique de transfert de charge rapide). Notons à nouveau que la réversibilité « électrochimique » n'a aucun lien avec la réversibilité thermodynamique conditionnant un équilibre chimique. Le dernier cas est celui où la cinétique de transport de matière des réactifs et produits est comparable à celle du transfert d'électrons. On parle alors de réaction quasi-réversible. Ces informations relatives à la cinétique de transfert de charge est essentielle si une électrolyse est envisagée par la suite. En effet, une électrolyse est d'autant plus efficace que la cinétique de transport des réactifs et des produits et celle du transfert d'électrons sont améliorées.

La voltamétrie cyclique indique également la stabilité des intermédiaires formés à la surface des électrodes. Effectivement, ces espèces électro-actives formées lors du balayage aller peuvent être ou non détectées au balayage retour (Figure 4) :



**Figure 4:** Représentation d'une courbe de voltamétrie cyclique : Mesure de l'intensité entre de 0 à -1,5 V/Ref.

Ce voltamogramme représente le cas d'un système « renversable » car comme nous pouvons observer la vague de réduction au balayage aller et supplée par l'apparition d'une vague d'oxydation au balayage retour. Par ailleurs, ce système électrochimique ne semble pas réversible puisque l'écart entre les potentiels de pic anodique et cathodique est supérieur à 57 mV si la température est de 25°C.<sup>50</sup>

Cette technique va donc nous permettre de déterminer le potentiel d'oxydo-réduction du gaz  $SF_6$  dissous mais également de déterminer si la réaction est ou non « renversable ».

Les mesures électrochimiques sont effectuées sur  $SF_6$  à partir d'un montage semblable à celui présenté sur la figure 2. Pour les mesures analytiques, deux types d'électrode de travail sont utilisées. Une électrode de platine de diamètre 8 mm et un réseau de micro-électrodes de platine de diamètre 20  $\mu$ m.

Une électrode est généralement appelée microélectrode quand elle possède un rayon  $\leq 20 \ \mu m$ .<sup>52</sup> L'utilisation de cette dernière permet d'augmenter la densité de courant (faible surface active), de diminuer la concentration des espèces électroactives, tout en réduisant les courants non-Faradiques et la chute ohmique (*i*R). La modification de ces paramètres électrochimiques permet d'améliorer la détection de l'espèce électroactive. La géométrie de la microélectrode induit la contribution de deux types de diffusion. La diffusion perpendiculaire (coplanaire) à la surface et la diffusion par « effet de bord ». La diffusion résultante à la surface de la microélectrode est donc de type hémisphérique (Figure 5). Avec ce type d'électrode, le transport lié à la diffusion devient stationnaire très rapidement.

<sup>&</sup>lt;sup>52</sup>Heinze, J. Angew. Chem. Int. Ed. **1993**, 32, 1268.



Figure 5 : Représentation schématique de la diffusion sur microélectrode.

Avec une micro-électrode, le courant se décompose alors en deux contributions (équation 1).

$i = \frac{nFDC^b\pi c}{\sqrt{\pi Dt}}$	$\frac{1}{2}$ + 4nFDC <sup>b</sup> a	
(a)	(b)	
Courant	Courant	
transitoire	stationnaire	

Equation 1 : Contribution du courant sur micro-électrode.

Où « D » est le coefficient de diffusion de l'espèce électroactive, C<sup>b</sup> sa concentration au sein de la solution et « t » la durée. « n » correspond au nombre d'électron échangé au cours du processus électrochimique et « a » le rayon de la microélectrode. La première contribution est relative au courant transitoire (a) dit diffusionnel (Cottrell) et la seconde au courant stationnaire (b). Pour des durées élevées ou faibles vitesses de balayage, la contribution de Cottrell tend vers zéro et l'intensité à la surface de l'électrode est alors stationnaire. Ces variations de courant (transitoire, stationnaire) peuvent nous donner accès à la cinétique de transfert de charge de SF<sub>6</sub> dans différents solvants.

#### 2. Etude analytique de la réduction de SF<sub>6</sub>

#### a. Electrochimie dans l'ammoniac liquide

L'ammoniac liquide est un solvant non-aqueux de choix car il permet d'étudier efficacement des systèmes électrochimiques grâce à ses qualités électroniques. L'ammoniac liquide est un solvant très basique, 10<sup>11</sup> fois supérieur à l'eau et 10<sup>29</sup> fois moins acide que l'eau. Par ailleurs, la constante diélectrique (16,9) et le coefficient de viscosité quatre fois inférieurs à l'eau offrent de bonnes conditions pour les mesures électrochimiques.<sup>53</sup> D'autre part, l'ammoniac est un solvant protique mais reste un faible donneur de radicaux H<sup>-</sup>. Par conséquent, une meilleure stabilité des espèces radicalaires est observée dans ce solvant. L'ammoniac fut grandement utilisé pour des réactions cathodiques. Sa

<sup>&</sup>lt;sup>53</sup> Jander, J. Anorganische und Allgemeine Chemie in FlüssigenAmmoniak, Part I, Friedr. Vieweg & Sohn, Braunschweig, **1966**.

gamme en oxydation restant assez faible, effectivement, celle-ci est limitée par l'oxydation du solvant.<sup>54</sup> Voilà pourquoi, les réactions d'oxydations dans l'ammoniac sont beaucoup moins courantes.<sup>55</sup> Enfin, l'ammoniac liquide possède un bon pouvoir de dissolution pour les sels inorganiques mais reste limité pour les composés organiques.

Dans notre étude, la condensation de ce solvant se fait à pression atmosphérique mais à basse température (-70°C) à l'aide d'un mélange acétone-carboglace.<sup>56</sup> Après condensation, la cellule électrochimique est transférée dans un cryostat (-50°C). Nous avons choisi de travailler en milieu neutre ([KBr] = 0.1M). La limitation cathodique est dû au transfert de l'électron au solvant qui se produit au environ de -2,4V/SRE, formant ainsi l'« électron solvaté », le réducteur le plus puissant.

Pour notre étude, l'intérêt est de déterminer le comportement de SF<sub>6</sub> en réduction pour savoir si il est possible de former une espèce radicalaire de type SF<sub>5</sub>. Celle-ci fut déjà observée par réduction de SF<sub>6</sub> par des électrons photo-induits à partir d'une électrode de mercure (Schéma 18).<sup>57</sup>

 $SF_6 \xrightarrow{+e} SF_6 \longrightarrow SF_5 + F$ 

Schéma 18: Mécanisme de réduction de SF<sub>6</sub> envisageable par voie électrochimique.

La réduction s'effectue par un échange monoélectronique pour former une espèce électrophile  $[SF_6]^-$ . Cette dernière espèce permettra d'obtenir après décomposition le radical SF<sub>5</sub>.

La voltamétrie cyclique est donc effectuée dans une cellule à compartiment unique à -55°C, avec un volume d'environ 60 mL d'ammoniac liquide contenant 0,1 mol/L de KBr jouant le rôle de sel de fond assurant aussi au milieu un pH neutre non tamponné. L'électrode de travail est une électrode de platine (diamètre 8 mm). La contre-électrode est également en platine et l'électrode de référence est constitué d'un fil d'argent oxydé (SRE/ Silver reference electrode) (Figure 6).

<sup>&</sup>lt;sup>54</sup> Schmidt, H.; Mainert, H. Z. Anorg; Allg. Chem. **1958**, 295, 258.

<sup>&</sup>lt;sup>55</sup> a) Clifford, A. F.; Gimenez-Huguet, M. J. Am. Chem. Soc. **1960**, 82, 1024; b) Miles, M. H.; Kellett, P. M. J. Electrochem. Soc. **1968**, 115, 1225.

<sup>&</sup>lt;sup>56</sup> Guyomard, D.; Herlem, M.; Mathieu, C.; Sculfort, J. L. J. Electroanal. Chem. 1987, 216, 101.

<sup>&</sup>lt;sup>57</sup> Kalugin, A. I.; Konovalov, V. V.; Raitsimring, A. M. J. Electroanal. Chem. **1993**, 362, 185.



- 1 : Cellule électrochimique.
- 2 : Electrode de Platine (contre-électrode).
- 3 : Electrode de Platine (électrode de travail).
- 4 : Electrode de Référence d'argent+ fritté.

Figure 6: Electrodes et cellule utilisées pour le voltamogramme et l'électrolyse dans l'ammoniac.

L'introduction de  $SF_6$  s'effectue à partir d'un ballon de baudruche muni d'un robinet permettant de contrôler l'arrivée du gaz au cours de l'expérience (Figure 7).



- 1 : Ballon contenant le SF<sub>6</sub>.
- 2 : Robinet permettant de contrôler l'arrivé de SF<sub>6</sub>.

Figure 7: Système utilisé pour contrôler l'introduction de SF<sub>6</sub> dans la cellule électrochimique.

Ce dispositif nous donne l'avantage de connaître avec précision la quantité de SF<sub>6</sub> contenue dans le ballon de baudruche et donc celle engagée dans la réaction.

La vitesse de balayage utilisée pour cette manipulation est de 20 mV/s. La zone de balayage de potentiel se situe entre -0,1 à -2,5 V/SRE. Un premier voltamogramme est effectué avant l'addition du gaz. On obtient ainsi le « blanc » électrochimique, dont le domaine en potentiel est limité par la formation de l'électron solvaté vers -2,4V/SRE (Figure 8). Un second voltamogramme est effectué après addition de SF<sub>6</sub> (Figure 9).





**Figure 9:** Superposition des voltamogrammes avant et après addition du SF<sub>6</sub>.

La voltampérométrie cyclique avant addition du gaz montre une augmentation significative du courant cathodique vers -2,15 V/SRE, celui-ci correspond au mur du solvant qui dans le cas de l'ammoniac correspond à la formation de l'électron solvaté. Nous pouvons néanmoins noter un léger courant cathodique vers -0.6V/SRE, résultant probablement de trace de  $O_2$ . Un large domaine de potentiel reste pour autant disponible pour l'observation de l'éventuelle réduction de SF<sub>6</sub>. Le gaz est introduit à partir d'une aiguille plongeant dans l'électrolyte. La voltampérométrie cyclique est alors effectuée dans la même gamme de potentiel (-2,5 à -0,1 V/SRE) à la suite d'un premier ajout faible de SF<sub>6</sub> (Figure 9, courbe 2). Leur superposition montre l'apparition d'une vague cathodique dont le potentiel de pic est à -1,3 V/SRE. Par ailleurs, un apport constant de SF<sub>6</sub> met en évidence une augmentation du courant cathodique atteignant un plateau (courant stationnaire) à -1,5 V/SRE (Figure 9, courbe 3). La densité de courant est loin d'être négligeable puisqu'elle atteint 127mA/cm<sup>2</sup>. Sa position en potentiel se distingue clairement de celle de la réduction du solvant (plus de 1 volt). Ce qui ne laisse pas de doute sur la réduction de SF<sub>6</sub>. Ce résultat montre également que SF<sub>6</sub> est bien soluble dans l'ammoniac.

La seconde étape de ce travail est le piégeage de l'espèce électro-active issue de la réduction de  $SF_6$  avec une molécule organique. En espérant former un composé  $SF_5$  au cours du processus de réduction de l'hexafluorure de soufre, le choix des molécules s'est fait en fonction de la littérature<sup>58</sup> mais également en fonction de leur potentiel de réduction. Les composés sélectionnés sont donc le stilbène **31**, le diméthyl itaconate **32**, le  $\beta$ -pinène **33** et le cyclooctadiène **34** (Figure 10).

<sup>&</sup>lt;sup>58</sup> Savoie, P. R.; John T. Welch, J. T. Chem. Rev. 2012, 115, 1130.



Figure 10: Molécules sélectionnées pour l'électrolyse dans l'ammoniac liquide.

Ces substrats sont connus pour avoir des potentiels de réduction assez élevés ( $\leq$ -1,3 V/SRE) et ne devraient pas se réduire dans la gamme de potentiel utilisée. De plus, nous nous retrouvons avec une gamme d'alcènes enrichis et pauvres en électron. Au cours des premiers tests, les composés organiques se sont avérés très peu ou pas du tout solubles dans l'ammoniac. Malgré ce problème, cette partie a tout de même mis en évidence la réduction de SF<sub>6</sub> par voie électrochimique. La suite de nos travaux s'est donc orientée sur la substitution de l'ammoniac par un solvant organique pour effectuer les réactions d'électrosynthèses.

#### b. Electrochimie dans des solvants organiques.

Les deux solvants sélectionnés sont l'acétonitrile (CH<sub>3</sub>CN) et le diméthylformamide (DMF), tous les deux sont des solvants polaires aprotiques. L'acétonitrile est un des solvants les plus utilisés en électrosynthèse que ce soit pour des réactions cathodiques ou anodiques.<sup>59</sup> Il solubilise également très bien les composés organiques et de façon correcte les sels organiques et inorganiques. De plus, celui-ci possède une constante diélectrique élevée ( $\varepsilon = 37$ ) et une large fenêtre électrochimique en oxydation et en réduction. Ces bornes sont généralement définies par le sel de fond utilisé.

Le DMF est un solvant possédant une constante diélectrique équivalente à l'acétonitrile. C'est également un excellent solvant pour de nombreux composés organiques et inorganiques. Pour les réactions cathodiques, le DMF possède une fenêtre électrochimique équivalente à l'acétonitrile. En revanche, ce solvant dispose d'une gamme de potentiel inférieure à celle de l'acétonitrile en oxydation.<sup>56</sup> Il est important de souligner que l'utilisation des solvants organiques nous permettra de coupler la RMN <sup>19</sup>F comme seconde méthode d'analyse de l'évolution de la composition de l'électrolyte. Par ailleurs, la RMN <sup>19</sup>F nous donne aussi accès à la solubilité de SF<sub>6</sub> dans ces deux solvants organiques.

<sup>&</sup>lt;sup>59</sup> Schäfer, H. J.; Bard, A. J. *Encyclopedia of electrochemistry:Organic electrochemistry, Vol 8,* Weinheim: wiley-VCH, Anglais, **2004**.

A partir d'une quantité connue d'étalon interne fluoré (le chlorodifluorométhoxybenzène) ajouté dans la solution, il est possible après addition de  $SF_6$  et l'intégration des pics en RMN <sup>19</sup>F d'accéder à la concentration de gaz solubilisé dans les différents solvants (Tableau 3).

Solvant	$\mathbf{SF}_{6}\left(\mathbf{g}\right)$	Mole (mmol)	[C] (mol/L)	[C] (g/L)
DMF	10.2	0.004	0.0008	0,17
CH <sub>3</sub> CN	7.95	0.085	0.017	2,48

Tableau 3: Résultats de la solubilisation de SF<sub>6</sub> dans l'acétonitrile et le DMF :

Les résultats obtenus montrent une bien meilleure solubilité de SF<sub>6</sub> dans l'acétonitrile. Pour la suite des expériences, l'acétonitrile est donc choisi comme solvant de réaction. A la suite de ces résultats, la voltampérométrie cyclique de SF<sub>6</sub> est effectuée dans ce solvant à température ambiante. Contrairement à l'ammoniac liquide, nous utilisons ici un réseau de microélectrodes de rayons 10µm (8 à 10) comme électrode de travail. Dans ces conditions des courants stationnaires peuvent être obtenus facilitant ainsi grandement l'analyse des voltamogrammes (equation 1). Dans ces solvants, le sel de fond choisi est le bromure de tétrabutylammonium (TBABr). Une voltamétrie cyclique est préalablement effectuée avant addition de SF<sub>6</sub>. Il s'agit du « blanc » électrochimique (Figure 11). Après addition de l'héxafluorure de soufre dans l'électrolyte, il apparaît clairement un palier de réduction dont le potentiel  $E_{1/2}$  obtenu à i<sup>lim</sup>/2 (intensité du plateau divisée par deux) est de -2.1V/SRE (Figure 12).







Figure 12: Superposition des courbes de voltampérométrie cyclique avant et après addition de  $SF_6$  dans l'acétonitrile à températur ambiante.

Ce courant obtenu est d'environ  $10^{-5}$  A et se distingue clairement de la réduction du solvant qui démarre à -2,5 V/SRE. Nous avons également comparé les effets de la température sur les résultats obtenus. Une série de mesures est effectuée à basse température (-40°C), afin d'augmenter la solubilité de SF<sub>6</sub> et dans l'espoir de stabiliser un ou plusieurs intermédiaires réactionnels. Ces expériences ne montrent pas d'important changement du comportement électrochimique de SF<sub>6</sub>, la suite des expériences est donc menée à température ambiante. L'addition de ferrocène (10<sup>-3</sup> M) dans l'acétonitrile permet aussi de définir une référence interne (Fc+/Fc), la réduction de SF<sub>6</sub> s'opère alors au potentiel E<sub>1/2</sub> = -2.17V/(Fc+/Fc) (figure 13).



Figure 13: Position du potentiel de réduction de SF<sub>6</sub> par rapport au férocène.

Puisque la réduction électrochimique de SF<sub>6</sub> est aussi démontrée dans l'acétonitrile, une électrolyse à potentiel constant E = -2,2 V/SRE est effectuée entre deux électrodes de platine de grande surface (15 cm<sup>2</sup> minimum), dans un volume d'acétonitrile de 20 mL avec [SF<sub>6</sub>] =  $1.5 \times 10^{-2}$ mol/l. Le dispositif est en régime de diffusion naturelle, aucun ajout supplémentaire de SF<sub>6</sub> n'est effectué par bullage.



Figure 14 : ChronoampérométrieFigure 15 : Variation linéaire de l'intensité er(E = -2, 2V/SRE) : décroissance du courant en<br/>fonction du temps (t)Figure 15 : Variation linéaire de l'intensité er

La chronoampérométrie présente la décroissance du courant en fonction du temps (figure 14) qui peut aussi être décrit en fonction de t<sup>-1/2</sup>. On observe ainsi pour t<sup>-1/2</sup> compris entre 2,5 et 4,5 soit pour des temps courts correspondants respectivement à 0.2 s et 0,05 s une variation linéaire du courant de type Cottrell (Figure 15). Bien que le courant soit enregistré pour des temps courts, c'est-à-dire pour une faible largeur de la couche de diffusion de SF<sub>6</sub>, la figure 14 montre une limitation du courant liée à la diffusion de cette espèce électroactive. Cette étude cinétique révèle donc que le courant de réduction de SF<sub>6</sub> est limité par sa diffusion. En d'autres termes, la cinétique de transfert de charge est rapide à l'interface. Ce résultat révèle ainsi la faible surtension (donc le faible apport énergétique) nécessaire à la réduction de SF<sub>6</sub> dans l'acétonitrile.

L'électrolyse à courant constant (100 mA) est également effectuée entre deux électrodes de grandes surfaces (15 cm<sup>2</sup> minimum). Un seul ajout de SF<sub>6</sub> est effectué et la quantité restant en solution est mesurée de manière *in-situ* grâce à l'utilisation du réseau de microélectrode de platine, constituant la première sonde interne. Ainsi, une série d'électrolyses est effectuée entrecoupée par une voltampérométrie cyclique à partir du réseau de microélectrode de platine. Ces mesures nécessitent un montage classique à trois électrodes dans une cellule électrochimique hermétique (Figure 16).



Figure 16: Courbes de voltampérométrie cyclique à différents instant t de l'électrolyse à courant constant (100 mA) de SF<sub>6</sub>. Référence : SRE, Sel de d'ammonium le TBABr (Bromure de tétrabutylammonium) 0,1M.

La diminution du courant cathodique au cours du temps démontre la consommation de SF<sub>6</sub> à la suite des différentes électrolyses successives. De plus, ces résultats sont aussi confirmés par la seconde sonde interne la RMN <sup>19</sup>F. En effet, au cours des électrolyses successives, la RMN <sup>19</sup>F révèle la diminution progressive du pic de SF<sub>6</sub> puis finalement sa disparition à la fin de l'électrolyse. Notons que ce phénomène est aussi accompagné par l'apparition d'un pic large vers -160 ppm correspondant au signal d'un fluorure (Figure 17).



Figure 17: Exemple de spectre RMN <sup>19</sup>F obtenu en fin d'électrolyse.

Ce résultat corrobore bien la réduction électrochimique de  $SF_6$  au cours de l'électrolyse. L'objectif reste néanmoins de faire réagir cette espèce réduite sur des molécules organiques. Comme précédemment une large gamme de composés a été évaluée (Figure 18).



**Figure 18 :** Molécules utilisées pour tenter de piéger les intermédiaires provenant de la réduction de SF<sub>6</sub>.

Les différents alcènes sont choisis en fonction de leur potentiel de réduction ( $\leq$ -2.1 V/SRE) supérieur à celui de SF<sub>6</sub>. Ils sont comme précédemment soit riches ou appauvris en électrons (**31** à **37**). Le choix de la benzophénone **38** permet d'introduire un révélateur coloré si celle-ci piège un radical. A partir de ces composés différentes électrolyses ont été effectuées dans l'acétonitrile.

# III. Différents dispositifs électrochimiques pour l'électrosynthèse de SF<sub>6</sub> dans l'acétonitrile

#### 1. Electrosynthèse à partir d'une cellule à compartiment unique

Les premières réactions sont effectuées en compartiment unique avec un montage classique à trois électrodes : deux électrodes de platine et une électrode de référence SRE. L'électrolyse est effectuée à potentiel constant (-2,1 V/SRE) avec un apport continu de SF<sub>6</sub> (bullage constant). Les molécules engagées en réaction sont le stilbène **31**, le diméthylitaconate **32**, le  $\beta$ -pinène **33**, le cyclooctadiène **34**, (E)-ethyl but-2-enoate **35** et l'oct-1-ène **36** à une concentration d'environ 1 mol/L. Le montage est présenté dans la figure ci-dessous (Figure 19).



- 1 : Ballon de SF<sub>6</sub>.
- 2 : Cellule électrochimique.
- 3 : Electrode de Référence (fil

d'argent).

- 4 : Contre-électrode (Platine).
- 5 : Electrode de travail (Platine)

Figure 19: Montage à trois électrodes en compartiments unique.

Les mesures prises au cours de l'électrolyse montrent une augmentation rapide du courant suivi d'une décroissance continu au cours du temps (Figure 20).



Figure 20: Electrolyse à potentiel constant -2,1 V/SRE sur une durée de 4000 secondes.

Les perturbations observées aux alentours de 3000 secondes correspondent à l'addition supplémentaire de SF<sub>6</sub> dans l'électrolyte. A l'arrêt de l'électrolyse, il s'avère qu'un dépôt noir se forme sur l'anode, alors que la cathode siège de la réduction de SF<sub>6</sub> ne semble pas impacté. Bien que la durée d'électrolyse soit augmentée, seul le signal des fluorures à -160 ppm est observé en <sup>19</sup>F RMN. Par ailleurs les produits engagés sont retrouvés en fin de réaction. La présence de ce dépôt sur l'anode peut être liée à l'oxydation du solvant et/ou des espèces organiques en solution. Afin de limiter ces réactions secondaires non souhaitées deux dispositifs électrochimiques sont alors envisagés : un premier montage avec une anode consommable et un second avec une cellule à compartiments séparés pour chaque électrode.

### 2. Electrosynthèse à partir avec utilisation d'anodes consommables

L'utilisation de l'anode sacrificielle (consommable) est une technique employant une électrode dépolarisée, elle est régulièrement utilisée comme contre électrode et cette dernière se dissout au cours de l'expérience.<sup>60</sup> Typiquement, elle est constituée d'un métal très électronégatif tel que du magnésium, de l'aluminium ou du nickel, à cause de leur faible potentiel d'oxydation. Cette méthode permet donc l'utilisation d'une cellule à compartiment unique sans craindre des possibles réactions secondaires liées à l'oxydation de l'acétonitrile et des molécules organiques. Dans notre cas, les anodes consommables utilisées se composent de cuivre, d'aluminium et de magnésium.

Les premiers tests sont effectués à partir d'une anode de cuivre avec une électrode de travail en mousse de nickel de grande surface ou de platine (15 cm<sup>2</sup> minimum). L'électrolyse est effectuée soit à potentiel constant (-2,1 V/SRE) soit à courant constant (50, 100 et 200 mA). Deux sels de fond différents sont utilisés : le TBAClO<sub>4</sub> (perchlorate de tétrabutylammonium) ou le TBABr (bromure de tétrabutylammonium) avec une faible concentration de 0,01 mol/L puisque la force ionique de l'électrolyte est rétablie par l'apport des cations provenant de l'anode consommable. De plus, ces derniers pourraient stabiliser les intermédiaires de réduction de SF<sub>6</sub> en se complexant avec ces derniers. La cellule est surmontée d'un ballon de baudruche contenant SF<sub>6</sub>, lui-même muni d'un robinet comme précisé précédemment (Figure 21).



- 1 : Ballon de SF<sub>6</sub>.
- 2 : Cellule électrochimique.
- 3 : Anode consommable de cuivre.
- 4 : Electrode de travail de mousse de Nickel :



Figure 21 : Montage pour l'électrolyse potentiel ou courant constant à partir d'anode consommable.

Après lancement de l'électrolyse à potentiel constant, une modification rapide de l'aspect de la solution est observée, liée à la dissolution de l'anode de cuivre (Figure 22).

<sup>&</sup>lt;sup>60</sup> Nedelec, J.-Y.; Perichon, J. Trends Org. Chem. **1992**, *3*, 173.



Figure 22: Changement d'aspect de l'electrolyte au cours de l'électrolyse.

Un échauffement important de la solution est observée au cours de la réaction (t = 40 minutes), allant jusqu'à ébullition du solvant. Nous mesurons également une très forte augmentation du courant au bout de 35 minutes atteignant près de 2 Ampères (figure 23). Un effet joule est probablement à l'origine de cette ébullition observée.



**Figure 23:** Courant en fonction du temps au cours d'une électrolyse à potentiel de -2,1 V/SRE.

Cette forte augmentation du courant cathodique résulte probablement de la réduction des sels de cuivre provenant de l'anode. En effet, plus le courant cathodique augmente plus l'anode se dissout. En fin de réaction la cathode est recouverte d'un dépôt de cuivre.

En effectuant l'électrolyse à courant constant, aucun échauffement de la réaction n'est observé. Différentes électrolyses sont donc effectués à température ambiante à un courant de 100 mA. Les composés testés sont le diméthylitaconate **32**, le  $\beta$ -pinène **33**, le cyclooctadiène **34**, (*E*)-ethyl but-2-enoate **35**, l'oct-1-ène **36**, l'héxène **37** mais également la benzophénone **38** à une concentration d'environ 1 mol/L. Pour les différentes électrolyses, la RMN <sup>19</sup>F révèle, comme précédemment, la présence d'anion fluorure et la disparition du pic correspondant au SF<sub>6</sub>. En revanche aucune trace d'autres produits pouvant être issus de la fluoration des molécules organiques n'est observée. Une

augmentation de la concentration en substrat organique jusqu'à 10 mol/L n'apporte pas de meilleurs résultats.

La mise en réaction du diméthylitaconate **32**,  $\beta$ -pinène **33** ou du cyclooctadiène **34** avec des anodes de magnésium et d'aluminium donnent des résultats similaires. La dissolution de l'anode ne semble pas stabiliser les intermédiaires de réduction de SF<sub>6</sub>. La stratégie de l'anode consommable n'ayant pas donné satisfaction, nous avons décidé d'effectuer la réaction à partir d'une cellule à compartiment séparé.

#### 3. <u>Electrosynthèse à partir d'une cellule à compartiments séparés</u>

Il existe une grande variété de dispositif à cellule séparé, mais chacun d'eux possèdent leurs avantages et leurs inconvénients. Celui-ci empêche le mélange entre les composés présent à l'anode et à la cathode. Dans le même temps, la migration des ions sont possibles entre les deux compartiments sans une chute de tension trop importante. Dans notre cas, le dispositif se compose de deux compartiments séparés par un fritté (Figure 22).





Un dispositif classique à trois électrodes est utilisé : deux électrodes de platine de grande surface  $(15 \text{ cm}^2)$  et une électrode de référence SRE. Dans ces conditions seul le cyclooctadiène **34** et l'oct-1-ène **36** sont testés avec des concentrations de 1mol/L. Le composé organique est ajouté du côté de la cathode tout comme le SF<sub>6</sub>. L'électrolyse est effectuée à courant constant (200 mA) pendant différentes périodes de 1 à 6 heures avec une arrivée continue de SF<sub>6</sub>. L'analyse RMN du milieu ne permet pas de détecter de nouveaux produits fluorés à part les fluorures et les substrats de départ sont recouvrés en fin de réaction.

# **IV.** Conclusion

Ce chapitre repose sur l'étude de la réduction électrochimique de  $SF_6$  sous deux aspects : la réponse analytique de  $SF_6$  et son comportement en électrosynthèse associé à un substrat organique.

La solubilisation de SF<sub>6</sub> a été analysée dans différents solvants anhydres tels que : l'ammoniac liquide (-55°C) ou bien le diméthylformamide et l'acétonitrile à température ambiante (25°C) mais également à basse température (-40°C). La solubilisation de SF<sub>6</sub> a été démontré dans ces solvants anhydres par voie électrochimique et par RMN <sup>19</sup>F. La réduction de SF<sub>6</sub> a également été clairement démontrée par l'utilisation combinée de deux sondes *in-situ* : un réseau de microélectrode de platine et la RMN <sup>19</sup>F. En effet, la réduction de SF<sub>6</sub> a pu être mise en évidence à un potentiel de -1,3 V/SRE dans l'ammoniac liquide et -2 V/SRE dans l'acétonitrile, soit -2,2 V/(Fc+/Fc). Quel que soit le solvant, le courant mesuré est limité par la diffusion de SF<sub>6</sub> soulignant ainsi une cinétique rapide de transfert de charge à l'interface électrode/électrolyte. Ce résultat est déterminant pour envisager la réaction d'un substrat organique avec un intermédiare de réduction de SF<sub>6</sub>.

L'électrolyse de SF<sub>6</sub>, en présence de divers composés organiques, a été effectuée en utilisant plusieurs dispositifs (compartiments unique et séparé). Malgré une réponse électrochimique (courant constant ou potentiel constant), la RMN <sup>19</sup>F présente bien la diminution de SF<sub>6</sub>, l'augmentation du signal des fluorures mais aucun autre pic de composé fluoré supplémentaire. La réduction électrochimique de SF<sub>6</sub> est donc clairement possible mais la réaction d'un substrat organique avec un des intermédiaires de ce gaz n'est pas encore démontré.

Le développement de nouveaux procédés de décomposition de l'hexafluorure de soufre faciles à mettre en œuvre et peu couteux reste toujours un sujet d'actualité. Braun et *al.* ont d'ailleurs développé des processus catalytiques de destruction de  $SF_6$  à partir de complexes de Rhodium.<sup>61</sup> Dans ce cadre, nous pensons que la réduction de  $SF_6$  par électrochimie est une voie très innovante, facile à mettre en œuvre et avec un faible apport énergétique, ces critères entrant tout à fait dans ce que peuvent rechercher les industriels.

<sup>&</sup>lt;sup>61</sup> Zámostná, L.; Braun, T. Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 10652.

# **Références bibliographiques**

# Bibliographie

- a) Kirsch, P.; Bremer, M.; Heckmeier, M.; Tarumi, K. Angew. Chem. Int. Ed. 1999, 38, 1989; b) Bowden, R. D.; Comina, P. J.; Greenhall, M. P.; Kariuki, B. M.; Loveday, A.; Philp, D. Tetrahedron 2000, 56, 3399; c) Kirsch, P.; Bremer, M. Angew. Chem. Int. Ed. 2000, 39, 4216; d) Kirsch, P.; Bremer, M.; Heckmeier, M.; Tarumi, K. Mol. Cryst. Liq. Cryst. 2000, 346, 29; e) Kirsch, P.; Bremer, M.; Taugerbeck, A.; Wallmichrath, T. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2001, 40, 1480.
- a) R. Verma, R.; Kirchmeier, R.; Shreeve, J. Advances in Inorganic Chemistry, Elsevier, 1994, 125; b) Lentz, D.; Seppelt, K.; Akiba, K.-Y. Chemistry of Hypervalent Compounds, Wiley-VCH, New York, 1999, 295.
- a) Lentz, D.; Seppelt, K.; Akiba, K. Y. In Chemistry of Hypervalent Compounds; Akiba, K.-Y. Ed.; Wiley-VCH: New York, 1999; b) Anthony, M. Aust. N. Z. J. Med. 1984, 14, 888.
- 4. Saethre, L. J.; Berrah, N.; Bozek, J. D.; Boerve, K. J.; Carroll, T. X.; Kukk, E.; Gard, G. L.; Winter, R.; Thomas, T. D. J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 10729.
- a) Sheppard, W. A. J. Am. Chem. Soc. 1962, 84, 3072; b) Taft, R. W.; Jr.; Lewis, I. C. J. Am. Chem. Soc. 1959, 81, 534; c) Taft, R. W. Jr. J. Phys. Chem. 1960, 64, 1805.
- 6. Barton, J. E. D.; Mitchell, G. GB Patent GB2276379A, 1994; Chem. Abstr. 1994, 123, 82948.
- 7. Welch, J. T.; Lim, D. S. Bioorg. Med. Chem. 2007, 15, 6659.
- Nishino, S.; Shima, H.; Oda, H.; Omata, Y. DE Patent DE102009045366A1, 2010; *Chem. Abstr.* 2010, 152, 501031.
- a) Jackson, D. A.; Mabury, S. A. Abstracts of Papers, 236th ACS National Meeting, Philadelphia, PA, Aug 17–21, 200; American Chemical Society: Washington, DC, 2008; b) Jackson, D. A.; Mabury, S. A. Environ. Toxicol. Chem. 2009, 28, 1866.
- 10. Silvey, G. A.; Cady, G. H. J. Am. Chem. Soc. 1950, 72, 3624.
- 11. a) Shimp, L. A.; Lagow, R. J. Inorg. Chem. 1977, 16, 2974; b) Waterfeld, A.; Mews, R. J. Fluorine Chem. 1983, 23, 325.
- 12. Huang, H. N.; Lagow, R. J.; Roesky, H. Inorg. Chem. 1991, 30, 789.
- a) Waterfeld, A.; Mews, R. Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 1981, 20, 1017; b) Waterfeld, A.; Mews, R. Angew. Chem. 1981, 93, 107; c) Hoefer, R.; Glemser, O. Z. Naturforsch.; B: Chem. Sci. 1975, 30B, 458; d) Emeléus, H. J.; Tattershall, B. W. J. Inorg. Nucl. Chem. 1966, 28, 1823; e) Gombler, W. J. Fluorine Chem. 1977, 9, 233; f) Silvey, G. A.; Cady, G. H. U.S. Patent US2697726, 1954; Chem. Abstr. 1954, 49, 30129; g) Baba, H.; Kodaira, K.; Nagase, S.; Abe, T. Bull. Chem. Soc. Jpn. 1977, 50, 2809.
- 14. George, J. W.; Cotton, F. A. Proc. Chem. Soc. London 1959, 317.
- 15. Cohen, B.; MacDiarmid, A. G. Chem. Ind. (London, U. K.) 1962, 1866.
- 16. Cohen, B.; MacDiarmid, A. G. Inorg. Chem. 1965, 4, 1782.
- 17. Nyman, F.; Roberts, H. L. J. Chem. Soc. 1962, 3180.
- 18. Nyman, F.; Roberts, H. L.; Seaton, T. Inorg. Synth. 1966, 8, 160.
- a) Schack, C. J.; Wilson, R. D.; Warner, M. G. J. Chem. Soc. D 1969, 1110; b) Jonethal, U.; Kuschel, R.; Seppelt, K. J. Fluorine Chem. 1998, 88, 3; c) Tullock, C. W.; Coffman, D. D. U.S. Patent US3359081, 1967; Chem. Abstr. 1967, 68, 41722.
- 20. Winter, R. WO Patent WO2009152385A2, 2009; Chem. Abstr. 2009, 152, 59210.
- 21. a) Cohen, B.; MacDiarmid, A. G. Chem. Ind. (London, U. K.) 1962, 1866; b) Cohen, B.; MacDiarmid, A. G. Inorg. Chem. 1965, 4, 1782.
- a) Rahbarnoohi, R.; Sams, L. C. Inorg. Chem. 1983, 22, 840; b) Merrill, C. I.; Lustig, M.; Cady, G. H. Sulfur bromide pentafluoride [and] preparation and properties of difluorofluorosulfatoamine, NF<sub>2</sub>OSO<sub>2</sub>F; University of Washington: Seattle, WA, 1962; c) Kovacina, T. A.; Berry, A. D.; Fox, W. B. J. Fluorine Chem. 1976, 7, 430.
- 23. Winter, R.; Terjeson, R. J.; Gard, G. L. J. Fluorine Chem. 1998, 89, 105.
- 24. a) Hasegawa, A.; Williams, F. Chem. Phys. Lett. 1977, 45, 275; b) Morton, J. R.; Preston, K. F. Chem. Phys. Lett. 1973, 18, 98.
- 25. Case, J. R.; Ray, N. H.; Roberts, H. L. J. Chem. Soc. 1961, 2066.

- 26. a) Hodges, A. M.; Winter, R.; Mohtasham, J.; Bailey, P.; Gard, G. L. J. Fluorine Chem. 2001, 110, 1; b) Winter, R. W.; Winner, S. W.; Preston, D. A.; Mohtasham, J.; Smith, J. A.; Gard, G. L. J. Fluorine Chem. 2002, 115, 101.
- a) Aït-Mohand, S.; Dolbier, W. R. Org. Lett. 2002, 4, 3013; b) Dolbier, W. R. Jr.; Ait-Mohand, S. WO Patent WO2004011422A1, 2004; Chem. Abstr. 2004, 140, 163466; c) Dolbier, W. R. Jr.; Aït-Mohand, S.; Schertz, T. D.; Sergeeva, T. A.; Cradlebaugh, J. A.; Mitani, A.; Gard, G. L.; Winter, R. W.; Thrasher, J. S. J. Fluorine Chem. 2006, 127, 1302.
- 28. Lim, D. S.; Ngo, S. C.; Lal, S. G.; Minnich, K. E.; Welch, J. T. Tetrahedron Lett. 2008, 49, 5662.
- 29. Winter, R.; Nixon, P. G.; Gard, G. L.; Radford, D. H.; Holcomb, N. R.; Grainger, D. W. J. Fluorine Chem. 2001, 107, 23.
- a) Trushkov, I. V.; Brel, V. K. Tetrahedron Lett. 2005, 46, 4777; b) Brel, V. K. Synthesis 2006, 339; c) Brel, V. K. J. Fluorine Chem. 2007, 128, 862; d) Brel, V. K. Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem. 2011, 186, 1284.
- a) Hierse, W.; Ignatyev, N.; Seidel, M.; Montenegro, E.; Kirsch, P.; Bathe, A. WO Patent WO2008003445A1, 2008; Chem. Abstr. 2008, 148, 147038; b) Hierse, W.; Ignatyev, N.; Seidel, M.; Montenegro, E.; Kirsch, P.; Bathe, A. WO Patent WO2008003444A1, 2008; Chem. Abstr. 2008, 148, 147036; c) Hierse, W.; Ignatyev, N.; Seidel, M.; Montenegro, E.; Kirsch, P.; Bathe, A. WO Patent WO2008003446A2, 2008; Chem. Abstr. 2008, 148, 147040.
- 32. Winter, R.; Nixon, P. G.; Gard, G. L.; Radford, D. H.; Holcomb, N. R.; Grainger, D. W. J. Fluorine Chem. 2001, 107, 23.
- a) Welch, J. T.; Ngo, S.; Lim, D. WO Patent WO2009026191A1, 2009; Chem. Abstr. 2009, 150, 260356; b) Ngo, S. C.; Lin, J.-H.; Savoie, P. R.; Hines, E. M.; Pugliese, K. M.; Welch, J. T. Eur. J. Org. Chem. 2012, 26, 4902.
- 34. Winter, R.; Gard, G. L. J. Fluorine Chem. 1994, 66, 109.
- 35. a) Roberts, H. L. GB Patent GB907648, 1962; Chem. Abstr. 1962, 58, 26838.
- 36. a) Winter, R.; Gard Gary, L. Inorganic Fluorine Chemistry; American Chemical Society: Washington, DC, 1994; Vol. 555; b) Mitani, A.; Dolbier, W. R. WO Patent WO2007106818A1, 2007; Chem. Abstr. 2007, 147, 386101.
- 37. a) Sipyagin, A. M.; Bateman, C. P.; Tan, Y.-T.; Thrasher, J. S. J. Fluorine Chem. 2001, 112, 287;
  b) Sipyagin, A. M.; Enshov, V. S.; Kashtanov, S. A.; Bateman, C. P.; Mullen, B. D.; Tan, Y.-T.; Thrasher, J. S. J. Fluorine Chem. 2004, 125, 1305.
- 38. Sheppard, W. A. J. Am. Chem. Soc. 1960, 82, 4751.
- 39. Ou, X.; Janzen, A. F. J. Fluorine Chem. 2000, 101, 279.
- 40. Bowden, R. D.; Comina, P. J.; Greenhall, M. P.; Kariuki, B. M.; Loveday, A.; Philp, D. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 3399.
- 41. Hoover, F. W.; Coffman, D. D. J. Org. Chem. 1964, 29, 3567.
- 42. a) Umemoto, T. WO Patent WO2010033930A1, **2010**; *Chem. Abstr.* **2010**, *152*, 238620; b) Umemoto, T. WO Patent WO2010014665A1, **2010**; *Chem. Abstr.* **2010**, *152*, 405409.
- 43. Lummer, K.; Ponomarenko, M. V.; Röschenthaler, G.-V.; Bremer, M.; Beier, P. J. Fluorine Chem. 2014, 157, 79.
- 44. Moissan, H.; Lebeau, P. Compt. Rend. 1900, 130, 865.
- 45. a) Tsai, W.-T. J. Fluorine Chem. 2007, 128, 1345; b) Vondrak, J.; Sedlarikova, M.; Liedermann, K. Chem. Listy 2001, 65, 791; c) Weston, R. E. J. Phys. Chem. 1995, 99, 13150; d) Pola, J.; Engst, P.; Horak, M. Collect. Czech. Chem. Commun. 1979, 44, 2092; e) Hagen, A. P.; Jones, D. J.; Ruttman, S. R. J. Inorg. Nucl. Chem. 1974, 36, 1217; f) Case, J. R.; Nyman, F. Nature 1962, 193, 473.
- a) Naidu, M. S. *Gas Insulated Substation*, New Delhi, I.K. International, 2008; b) Christophorou, L. G.; Olthoff, J. K.; VanBrunt, R. *J. IEEE Elect.Insul. Mag.* 1997, *13*, 20.
- 47. a) L. Huang, L.; Shen, Y.; Dong, W.; Zhang, R.; Zhang, J.; Hou, H. J. Hazard. Mater. 2008, 151, 323; b) Maiss, M.; Brenninkmeijer, C. A. M. Environ. Sci. Technol. 1998, 32, 3077.
- 48. a) Huang, L.; Shen, Y.; Dong, W.; Zhang, R.; Zhang, J.; Hou, H. J. Hazard. Mater. 2008, 151, 323; b) Maiss, M.; Brenninkmeijer, C. A. M. Environ. Sci. Technol. 1998, 32, 3077.

- 49. a) Totterdill, A.; Kovacs, T.; Carlos, J.; Martin, G.; Feng, W.; Plane, J. M. C J. Phys. Chem. A 2015, 119, 2016; b) Tsai, W.-T. J. Fluorine Chem. 2007, 128, 1345; c) Hwang, C.-W. Chan, C. K. J. Environ. Sci. Int. 2013, 22, 1019; d) Song, X.; Liu, X.; Ye, Z.; He, J.; Zhang, R.; Hou, H. J. Hazard. Mater. 2009, 168, 493.
- 50. Girault H. H. *Electrochimie Physique et Analytique*, Deuxième édition, Presses Polytechniques et Universitaires Romandes, **2007**.
- 51. Concialini, V.; Tubertini, O.; Barker, G. C. J. Electroanal. Chem, 1974, 57, 413.
- 52. Heinze, J. Angew. Chem. Int. Ed. 1993, 32, 1268.
- 53. Jander, J. Anorganische und Allgemeine Chemie in FlüssigenAmmoniak, Part I, Friedr. Vieweg & Sohn, Braunschweig, **1966**.
- 54. Schmidt, H.; Mainert, H. Z. Anorg; Allg. Chem. 1958, 295, 258.
- 55. a) Clifford, A. F.; Gimenez-Huguet, M. J. Am. Chem. Soc. 1960, 82, 1024; b) Miles, M. H.; Kellett, P. M. J. Electrochem. Soc. 1968, 115, 1225.
- 56. Guyomard, D.; Herlem, M.; Mathieu, C.; Sculfort, J. L. J. Electroanal. Chem. 1987, 216, 101.
- 57. Kalugin, A. I.; Konovalov, V. V.; Raitsimring, A. M. J. Electroanal. Chem. 1993, 362, 185.
- 58. Savoie, P. R.; John T. Welch, J. T. Chem. Rev. 2012, 115, 1130.
- 59. Schäfer, H. J.; Bard, A. J. *Encyclopedia of electrochemistry:Organic electrochemistry*, Vol 8, Weinheim: wiley-VCH, Anglais, **2004**.
- 60. Nedelec, J.-Y.; Perichon, J. Trends Org. Chem. 1992, 3, 173.
- 61. Zámostná, L.; Braun, T. Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 10652.

# Partie expérimentale du chapitre 3

# I. Voltammetry cyclic in Ammonia :

#### General procedure:

Ammonia ('electronic grade') was obtained from Air Liquide. Ammonia condensation, from gaseous ammonia required a glass column assembly and was carried out at low operating temperature under atmospheric pressure. The cell and equipment for condensing ammonia have already been described.<sup>1</sup> The glass column vacuum was obtained using a primary pump. A mercury column, which was combined to the vacuum column, was used as a pressure control, and as a safety valve. The electrochemical glass cell was connected to the vacuum column and filled up with 60 mL of liquid ammonia. KBr (0.1M) was carefully dissolved in the solvent and used as conductive salt. The electrochemical cell was maintained at -55°C in a cryostat in which *in-situ* electrochemical studies were carried out. Before the addition of SF<sub>6</sub>, the deoxygenation of the medium was performed under an argon stream to avoid oxygen contamination during the electrochemical measurements.

### II. Voltammetry cyclic in Acétonitrile:

#### **General procedure:**

Acetonitrile (HPLC grade, Mallinckrodt) was distilled from  $CaH_2$  and then degassed using three freeze-pump-thaw cycles before use. An electrochemical cell filled up with 40 mL of acetonitrile with TBABr (0.1 mol/L) or TBAClO<sub>4</sub> (0.1 mol/L) at room temperature or -40°C. The deaeration of the medium was performed under an argon stream before the addition of SF<sub>6</sub>. All potentials were measured against a pseudo silver reference electrode (SRE). A micro-disc-array electrode (8 to 10) with a diameter of 20 µm was used as working electrode. It behaved as a probe for the detection of SF6. The electrochemical set up was essentially the same than those used in liquid ammonia. The potential variation was carried out from -0.1 to -2.5 V/SRE with different scan rates (20 mV/s, 50 mV/s, 100 mV/s, 200 mV/s).

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup> Belloni, J.; Amerongen, G. V.; herlem, M.; Sculfort, J. L.; Heindl, R. J. Phys. Chem. 1980, 84, 1269.
# III. Electrolysis in Acetonitrile with undivided cell :

### General procedure with an unsubdivided electrochemical cell:

Electrolysis was carried out with an unsubdivided electrochemical cell. A classical three electrodes device was used. The working electrode and counter electrode were in platinium (15 cm<sup>2</sup>) and SRE was used as a reference electrode. The reaction was performed in acetonitrile (40 mL) containing TBABr (0.1 mol/L) or TBAClO<sub>4</sub> (0.1 mol/L) as conductive salt and the organic compound (1 mol/L) was added at room temperature. The deaeration of the medium was performed under an argon stream before de the addition of SF<sub>6</sub>. The latter was introduced with a needle diving in electrolytic solution. Electrolysis was performed with a constant current (50 mA, 100 mA, 200 mA) or constant potential (-2.2 V/SRE). After the electrolysis, the electrolytic solution was concentrated under vaccum. The crude mixture was analyzed by <sup>19</sup>F NMR.

#### General procedure with a sacrificial anode:

Sacrificial anode was also used in an unsubdivided electrochemical cell. To an undivided electrochemical cell, fitted with an copper rod as the anode and surrounded by a nickel foam as the cathode, were added acetonitrile or DMF (50 mL), tetrabutylammonium bromide (1.2 mmol, 400 mg), and 1,2-dibromoethane (2.5 mmol, 215  $\mu$ L). The mixture was electrolyzed at a constant current intensity of 0.2 Å at room temperature for 15 min in order to remove traces of water. The current was then stopped, and the organic compound was added. The solution was electrolyzed at 0.2 Å and SF<sub>6</sub> were sequentially added during the electrolysis at room temperature. The combined organic phase was washed with brine containing small portion of sodium hydrogen sulfite, dried over magnesium sulfate, filtered and concentrated under vacuum. The crude mixture was analysed by <sup>19</sup>F NMR and GC.

The same electrochemical procedure was also investigated using aluminium and magnesium rod as sacrificial anode.

# IV. Electrolysis in Acetonitrile with subdivided electrochemical cell :

## General procedure:

Electrolysis was carried out in a cell subdivided into a cathodic compartment and an anodic compartment separated by sintered glass. A classical three electrodes device was still used. The working electrode and counter electrode were in platinium (15 cm<sup>2</sup>) and SRE was used as a reference electrod. The reaction was performed in acetonitrile (40 mL) containing TBABr (0.1 mol/L) or TBACIO<sub>4</sub> (0.1 mol/L) as conducting salts and the organic compound (1 mol/L) was added at room temperature. The deaeration of the medium was performed under an argon stream before the addition of SF<sub>6</sub>. The gas was introduced with a needle diving in the cathodic compartment. Electrolysis was performed with constant current (50 mA, 100 mA, 200 mA) or constant potential (-2.2 V/SRE). After the electrolysis, the electrolytic solution was concentrated under vaccum. The crude mixture was analysis by <sup>19</sup>F NMR.

# **Conclusion générale**

# **Conclusion générale**

Dans le premier chapitre, l'objectif fut d'obtenir des nouveaux réactifs de fluoration nucléophile à partir de liquides ioniques de type imidazolium. Une synthèse rapide, efficace et peu couteuse fut alors mise en place permettant d'obtenir deux liquides ioniques [bmim][F] et [bdmim][F] avec d'excellents rendements. Ce dernier totalement inédit pu être caractérisé par Rayon X. Une première étude fut faite à partir de [bmim][F], en l'utilisant à la fois comme solvant et réactif, dans des réactions de substitution nucléophile. Cette stratégie permit d'obtenir divers composés monofluorés avec de bons rendements. La seconde partie de ce travail consista à évaluer le potentiel de nos réactifs comme source de fluorure dans des réactions de fluorodésulfuration oxydative, le but étant d'obtenir des molécules polyfluorées. Après de nombreux tests, [bmim][F] s'avéra incompatible avec les conditions de fluorodésulfuration. En revanche après optimisation, [bdmim][F] nous donna accès à des motifs OCF<sub>2</sub>SMe et OCF<sub>2</sub>OMe avec des rendements modérés. Cette partie nous a donc permis de développer des nouveaux réactifs de fluoration nucléophile, chacun montrant une bonne réactivité au cours de différents processus.

Le second chapitre concerna l'introduction du motif  $OCF_3$  dans des molécules organiques à partir de différentes stratégies. La première partie s'axa sur le développement de nouveaux précurseurs de carbène trifluorométhoxylé. Un premier précurseur fut obtenu avec de bons rendements et fut alors engagé en réaction avec divers composés mais il se montra malheureusement très peu réactif. Ce dernier point nous amena à envisager la synthèse d'un second précurseur, sa préparation est actuellement en cours au laboratoire. Enfin, une seconde partie présenta l'étude de la réactivité d'une molécule de type FAR possédant une fonction  $OCF_3$ . Ce réactif fut utilisé dans des réactions d'acylation. Après optimisation, divers composés aromatiques fluorés avec une fonction  $OCF_3$  furent obtenus avec de bons résultats.

Un troisième chapitre s'orienta sur l'étude du comportement du gaz SF<sub>6</sub> dans des processus de réduction électrochimique afin d'obtenir une nouvelle source radicalaire de SF<sub>5</sub>. La première partie de ce travail fut d'évaluer la possibilité de réduire l'hexafluorure de soufre dans différents solvants (ammoniac, acétonitrile). Le potentiel de réduction de SF<sub>6</sub> dans ces deux solvants put être déterminé à partir de voltammétries cycliques. Après une étude analytique, la seconde partie de ce travail s'est donc axé sur le piégeage des intermédiaires réactionnels issus de la réduction de l'hexafluorure de soufre en utilisant des molécules organiques. Au cours de cette étude, différents méthodes d'électrosynthèses sur divers composés furent testés. Malgré nos efforts, aucun intermédiaire réactionnel de SF<sub>6</sub> ne fut piégé.

En revanche, la présence de fluorures, observés par RMN  $^{19}$ F, confirma du point de vue chimique la décomposition de SF<sub>6</sub>.