Vers de nouvelles méthodes d'introduction de groupements fluorés émergents : synthèse et réactivité d'azirines trifluorométhylthiolées

Thomas Guérin

▶ **To cite this version:**

Thomas Guérin. Vers de nouvelles méthodes d'introduction de groupements fluorés émergents : synthèse et réactivité d'azirines trifluorométhylthiolées. Chimie organique. Université de Strasbourg, 2019. Français. NNT : 2019STRAF056 . tel-03191337

HAL Id: tel-03191337
https://theses.hal.science/tel-03191337

Submitted on 7 Apr 2021

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

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

Université de Strasbourg

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

EDSC École Doctorale des Sciences Chimiques

ÉCOLE DOCTORALE DES SCIENCES CHIMIQUES

UMR 7042

THÈSE

présentée par :

Thomas GUÉRIN

soutenue le : **3 décembre 2019**

pour obtenir le grade de : **Docteur de l'université de Strasbourg**

Discipline/ Spécialité : Chimie

Vers de nouvelles méthodes d'introduction de groupements fluorés émergents. Synthèse et réactivité d'azirines trifluorométhylthiolées.

THÈSE dirigée par :

Dr LEROUX Frédéric R.	Directeur de recherche CNRS, Université de Strasbourg
Dr HANQUET Gilles	Directeur de recherche CNRS, Université de Strasbourg

RAPPORTEURS :

Dr BILLARD Thierry	Directeur de recherche CNRS, Université Lyon 1
Dr GRELLEPOIS Fabienne	Maître de conférence, Université de Reims Champagne-Ardenne

---

AUTRES MEMBRES DU JURY :

Pr ZARD Samir	Professeur, école Polytechnique, Université Paris-Saclay
Dr PANOSSIAN Armen	Chargé de recherche CNRS, Université de Strasbourg

En hommage à mon grand-oncle
Victor Guérin, ingénieur lyonnais
ayant travaillé chez les soyeux
Giron, résistant, déporté et
disparu en 1945 en camp de
concentration.

Remerciements

Cette thèse a été conduite au sein du laboratoire de chimie moléculaire (LCM, UMR 7509) puis du laboratoire d'innovation moléculaire et application (LIMA, UMR 7042), à l'université de Strasbourg entre octobre 2016 et septembre 2019. Je tiens à remercier le Ministère de l'Éducation Nationale, de l'Enseignement supérieur et de la Recherche ainsi que l'École Doctorale des Sciences Chimiques de l'université de Strasbourg (ED 222) pour m'avoir accordé la bourse dont j'ai bénéficié durant ces trois ans.

Aux membres du jury qui ont fort aimablement accepté de juger ce travail, Fabienne Grellepois et Thierry Billard en leur qualité de rapporteurs et Samir Zard en sa qualité d'examinateur, merci.

À Frédéric Leroux, mon directeur de thèse, pour m'avoir accordé une confiance aveugle dès le début et malgré une longue succession de résultats hautement décevants, pour m'avoir emmené à des congrès incroyables et pour m'avoir présenté à des chimistes fantastiques, pour nous fournir des moyens considérables, pour ton leadership inspirant, merci. Je réalise la chance que j'ai eu de finir (de commencer ?) dans un groupe comme le tien dès mon stage de master. J'espère avoir été un doctorant à la hauteur de tes attentes. J'espère que nous garderons contact.

À Gilles Hanquet, mon co-directeur de thèse, pour avoir suivi avec attention l'évolution des différents projets, pour ta culture chimique impressionnante, merci.

À Armen Panossian, qui a été mon premier contact dans cette équipe, début 2015 lors de la présentation de la recherche de l'ECPM et la raison essentielle de mon choix de faire mon stage au sein de l'équipe COHA, pour ta gentillesse perpétuelle, ton enthousiasme permanent même face à des idées farfelues, ta disponibilité constante, ton érudition, ton sens du détail, ton empathie, ton *chi* en somme, merci infiniment.

To Nadiia V. Pikun, for listening to me trying so hard to speak Russian, though excruciatingly badly, for sharing incredible details about your life and your culture, for your unspeakable optimism, your bright ideas, your kindness, your calmness, your amazing work, Большое спасибо. Я надеюсь, однажды посетить твою страну!

To Ivana Kovačević, for your vested interest and curiosity in French culture, especially for French cheese, for your diligence, your amazing dynamism, your cheerfulness, your slatko, thank you.

À Christophe Serra, pour m'avoir écouté avec attention et avoir accroché à cette idée très bancale de chimie en flux, merci. Je vous présente mes excuses pour ne pas avoir pu mener de front ce projet avec mon autre chimie.

À Morgan Donnard, pour avoir écouté patiemment mes idées les plus absurdes, pour partager ton savoir avec générosité, pour toujours rapidement partir dans des projets délirants, pour

tes anecdotes, ta bonne humeur, ta culture, ton petit coin de bureau que tu as partagé sans hésiter, merci infiniment.

À Jordan Berreur, pour ta gentillesse, ton calme masquant une incroyable énergie, pour m'écouter constamment raconter n'importe quoi et surtout pour être enthousiaste à chaque fois, pour ta discipline et ta rigueur, ta culture, ta maîtrise des bases, ton altruisme et finalement, pour ton amitié, merci. J'espère sincèrement que tu auras la carrière que tu mérites. Merci.

À Jérémy Saiter, pour ta motivation, ta détermination, ton enthousiasme, ton investissement et ta discipline dans les choses qui t'animent et pour ton énorme travail, merci.

À Laura Santos, pour ta gentillesse, ta bonne humeur permanente, ton sens de l'organisation et ton professionnalisme, merci. À Augustin Manel, pour tes punchlines d'un autre monde, ton énergie rayonnante, ton questionnement permanent, merci. À vous deux, pour avoir été la paire manquante dont on rêvait avec Jordan, merci.

À Chloé Batisse, pour ta gentillesse démesurée, ton calme, ta bonne humeur, ton empathie, merci.

À Julien Bortoluzzi, pour ton amour du beau design et ta forte personnalité, merci. À Maria F. Cespedes Davila, pour ton rire communicatif, ta zouaverie sans limite et ton énergie, merci. À Anthony Fernandes, pour être un modèle, autant professionnellement et scientifiquement qu'humainement, merci. Félicitation pour la naissance de ta fille, puisse-t-elle réaliser la chance qu'elle a d'avoir un papa pareil !

À Étienne Schmitt, pour être un chimiste exemplaire, pour les discussions sur les crapauds buffle ou le sujet du dernier documentaire en date, pour avoir tenté de faire de moi, en vain, un expérimentateur efficace, merci.

À Fallia Aribi pour tes multiples caractères, ton énergie, ton attention, merci. À Bruno Commare, pour ton énergie, ta bonne humeur, ton aide, pour l'ambiance que tu mettais au labo et ton fort sens pratique, merci. À Lucie Schiavo, pour avoir été la dernière survivante du gang du midi, pour ton écoute, ton caractère volontaire et déterminé, ton énergie, ton rire communicatif, ton aide, merci.

À Marie Charlotte Belhomme pour avoir partagé les déboires du projet que l'on sait, à David Augros pour ton sens du détail, à Pierre Hansjacob pour ta gentillesse et ton énergie, à Amélia pour être la force tranquille du labo, to Alberto Gómez for your kind help and to Alberto Diez de la Varga for your quiet efficiency, merci.

À Lucas Guillemard, ce bon vieux Niels, pour ton énergie, ton humour, pour avoir partagé ce super bon moment qu'a été la rédaction, pour avoir nettement contribué à ce que les journées se suivent mais ne se ressemblent jamais, merci.

À tous les membres de l'équipe SynCat, en particulier Gaspard Hédoin pour ton énergie et sa passion du cinéma et Paul Massé pour ton énergie communicative, à Johanna Frey, Nicolas Jacob et à tous les autres pour avoir contribué à l'existence d'une ambiance que j'imagine être assez exceptionnelle au sein de la recherche publique comme privée, merci.
À Didier Boettger et à Arlette Klein pour votre gentillesse, merci. À Émeric Wasielewski et à Matthieu Chessé pour vos contributions respectives, merci. À Sandrine Krauth pour ta discrétion, ta gentillesse et ton efficacité dont beaucoup devraient s'inspirer, merci. À Karima Benchabane pour avoir tenu la boutique et avoir été souvent une bouffée d'oxygène, merci. À Virginie Maurin et Maxime Muller, pour leur aide dans les tâches administratives, merci. À Lydia Karmazin et Corinne Bailly pour leur aide dans la détermination des structures cristallines, merci.

To Alexandra Elbakyan, for helping everyone get access to the world's knowledge and for fighting the yoke shameless editors have over science in general, Большое спасибо. May your essential importance to mankind be one day recognized by all.

À Christophe Meyer pour m'avoir convaincu de ne pas abandonner le projet sur les azirines, merci. À Nicolas Kern pour ton immense culture, tes réflexions incroyablement rapides, ta passion communicative et ton flux incessant d'idées, merci.

À Bastien, Angelo, Fred, David, Marie, Mélanie, Théo, Alexis et tous les autres de l'ASPTT, pour former le meilleur club d'haltérophilie du monde, merci. À Christian Christophel, pour ton enseignement désintéressé, pour avoir essayé de m'apprendre à tirer correctement et à ne jamais me satisfaire du travail accompli, merci.

À Adrien, Magali et Charles Antoine, pour être les derniers vrais amis d'une autre vie, merci. À Franck, Élodie et Boris, pour votre amitié et votre soutien, merci.

À ma mère, pour m'avoir toujours poussé à m'instruire et à aller de l'avant intellectuellement parlant, à mon père pour être un exemple absolu dans tous les domaines, merci infiniment. À vous deux pour m'avoir soutenu toute ma vie et particulièrement après médecine, merci. Je vous dois tout.

À ma compagne Zélie, pour ton sens de l'organisation, ton intelligence, ta capacité incroyable à rester calme quand je ne t'écoute pas, ton amour, et pour finalement pour avoir structuré ma vie ces trois dernières années qui auraient été largement chaotiques sans ta présence, merci. Tout plein d'amour !

Merci à vous tous

Sommaire

Abréviations **17**

Considérations générales sur les parties expérimentales **21**

Introduction générale **25**
Le neuvième élément, *multum in parvo*

Chapitre 1 **53**
Vers l'introduction de radicaux fluoroalkyles sur des arynes

Chapitre 2 **83**
Vers de nouvelles méthodes de trifluorométhoxylation

Chapitre 3 **151**
Synthèse et réactivité d'azirines trifluorométhylthiolées

Conclusion et perspectives **223**

Abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique
AIBN : azobis(isobutyronitrile)
Aza-DADN : aza-Diels-Alder à demande normale
Aza-DADI : aza-Diels-Alder à demande inverse
BPO : péroxyde de benzoyle
DABCO : 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
CPME : méthoxycyclopentane
CV : volume de colonne
DBU : 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène
DCE : 1,2-dichloroéthane
DEPT : distortionless enhancement by polarization transfer
DFI : 2,2-difluoro-1,3-dimethylimidazolidine
DMF : *N*,*N*-diméthylformamide
DMAC : *N*,*N*-diméthylacétamide
DME : 1,2-diméthoxyéthane
DMSO : diméthylsulfoxyde
esp : acide 3,3'-(1,3-phénylène)bis(2,2-diméthylpropanoïque)
LED : diiodes électroluminescentes
LPO : péroxyde de lauroyle
GC/MS : chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
GEA : groupe électro-attracteur
GED : groupe électro-donneur
GP : groupe partant
Hal. : halogénure
HDDA : hexadéshydrogéno-Diels-Alder
HMBC : heteronuclear multiple-bond correlation spectroscopy
HSQC : heteronuclear single quantum coherence spectroscopy
IMDA : réaction de Diels-Alder intramoléculaire
m.p. : point de fusion
NMM : *N*-méthylmorpholine
phen : 1,10-phénantroline
PIDA : diacétate d'iodobenzène
PIFA : di(trifluoroacétate) d'iodobenzène
Pin. : pinacolo
PTFE : poly(tétrafluoroéthylène)
RMN : résonnance magnétique nucléaire
RSE : énergie de stabilisation radicalaire
SOMO : plus haute orbitale moléculaire à moitié occupée
TBAF : fluorure de tétra(*n*-butyl)ammonium
TBHP: hydropéroxyde de *tert*-butyle
TBPB : perbenzoate de *tert*-butyle
Tf : triflate (trifluorométhanesulfonate)
TFE: tétrafluoroéthylène
TFMS : phénylsulfonate de trifluorométhyle (et utilisé plus généralement comme arylsulfonate de trifluorométhyle)
THF: tétrahydrofurane
TLC : thin layer chromatography, chromatographie sur couche mince
TME : transfert monoélectronique
TMEDA : *N*,*N*,*N'*,*N'*-tétraméthyléthylènediamine
TMP : 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine

Considérations générales sur les parties expérimentales

All reactions were performed in flamed-dried glassware using sealed tubes, microwave tubes or Schlenk apparatus. Liquids and solutions were transferred with syringes. Air- and moisture-sensitive materials were stored protected and handled under an atmosphere of argon, with appropriate glassware, unless specified otherwise. Solvents were purified and dried following standard procedures: tetrahydrofuran (THF) was distilled from sodium prior to use. Anhydrous acetonitrile was used from commercial source. Alternatively, regular reaction solvents were dried on molecular sieves (3 Å, activated overnight at 300 °C under vacuum, ca 1 mbar) by letting them stand for at least 24 h, under argon, before using them. Technical grade solvents for extraction and chromatography (cyclohexane, dichloromethane, *n*-pentane, ether, toluene, petroleum ether and ethyl acetate) were used without purification. All reagents were purchased from standard supplier (Sigma Aldrich, Acros Organics, ABCR, Alfa Aesar, Fluorochem, Apollo scientific). Starting materials, if commercial, were purchased and used as such, provided that adequate checks (NMR) had confirmed the claimed purity. Bismuth chloride was in each case refluxed for a few hours in thionyl chloride, dried under high vacuum and then sublimed. Phenylboronic acid was recrystallized from water and then dried with stirring under vacuum, at 90 °C, overnight. Organolithium reagents were purchased from Sigma-Aldrich as solutions in pentane, hexanes or ether and were regularly titrated prior to use, according to the Wittig-Harborth double titration method.[1] Analytical thin-layer chromatography (TLC) was performed on silica gel. Flash column chromatography was performed on silica gel 60 (40-63 μm, 230-400 mesh, ASTM) by Merck using the indicated solvents. ^{1}H, ^{13}C, ^{11}B and ^{19}F-NMR spectra were recorded in the indicated solvent on Bruker AVANCE™III HD 400 or 500 MHz. Chemical shifts are reported in parts per million (ppm) downfield from tetramethylsilane and are referenced to the residual solvent resonance as the internal standard ($CDCl_3$ (δ [^{1}H] = 7.26 and accordingly δ [^{13}C] = 77.16 ppm), CD_3CN (δ [^{1}H] = 1.94 and accordingly δ [^{13}C] = 1.32 ppm), DMSO-d_6 (δ [^{1}H] = 2.50 and accordingly δ [^{13}C] = 39.52 ppm). Data are reported as follows: chemical shift, multiplicity (brs = broad singlet, s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, m = multiplet), coupling constant (Hz) and integration. The spectra were processed with the program MestReNova (Version 12.0.0-20080, Mestrelab Research S.L.). Microwave experiments were carried out in an Initiator™ from Biotage. Melting points (m.p.) were determined for crystalline or solid compounds with a Büchi melting point Apparatus M-560 and are not corrected. Infrared experiments were performed on a PerkinElmer UATR Two FT-IR C92778 spectrometer. High resolution mass spectrometry (HRMS) analysis and elemental analysis were performed by the analytical facility at the University of Strasbourg (measurement accuracy ≤ 15 ppm).

[1] (a) H. Gilman, F. K. Cartledge, *J. Organomet. Chem.* **1964**, *2*, 447. (b) G. Wittig, G. Harborth, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1944**, *77*, 315.

Introduction générale

Le neuvième élément, *multum in parvo*

1 Atomistique, occurrence naturelle et impact sur les molécules carbonées 29

2 Historique concis des applications industrielles du fluor 35

3 Le fluor en chimie médicinale 42

3.1 Pharmacocinétique 42
3.1.1 Absorption et distribution 42
3.1.2 Métabolisation et excrétion 43
3.2 Pharmacodynamique 44
3.2.1 Changements conformationnels et interactions électrostatiques 44
3.2.2 Bioisostérie 46
3.3 Les groupements fluorés émergents 46
3.3.1 Amines trifluorométhylées NCF_3 47
3.3.2 Trifluorométhanesulfanyle SCF_3 47
3.3.3 Pentafluorosulfanyle SF_5 47
3.3.4 Éthers de (per)fluoroalkyles OR^F 47

4 Le problème latent de la bioaccumulation 48

5 Bibliographie 49

1 Atomistique, occurrence naturelle et impact sur les molécules carbonées

Le fluor, symbolisé F, est le 9ème élément du tableau périodique et le 13^{ième} le plus abondant dans la croûte terrestre.[1,2] Cet élément est le premier des halogènes (groupe 19) et est souvent qualifié de « superhalogène » pour ses propriétés extrêmes. L'atome de fluor est petit (rayon covalent de 64 pm), léger (masse atomique standard de 18.99) et monoisotopique (il n'existe dans la nature que sous la forme d'un seul isotope, ^{19}F). Ses électrons adoptent la configuration $1s^2\,2s^2\,2p^5$. Sous sa forme élémentaire, c'est un gaz, le difluor F_2, très toxique, exceptionnellement réactif – car possédant un des plus hauts potentiels d'oxydo-réduction $E^0_{298}(F_2/F^-)$ = 2.866 V/ENH[3] – et réagissant, souvent violemment, avec la quasi-totalité des substances chimiques. Cette réactivité émerge du fait que la liaison F–F est particulièrement faible (D^0_{298}(F–F) = 37.90 kJ/mol) à cause de la répulsion électronique entre les paires non liantes des deux atomes. Sa très haute affinité électronique (E_{ea} = 3,40 eV) est due au gain de stabilisation atteint lorsqu'il adopte la configuration électronique du néon. La propriété la plus connue de cet incroyable élément est son électronégativité, la plus élevée de tous, de 3,98 sur l'échelle de Pauling, pour un état d'oxydation de 1 qui est d'ailleurs le seul état d'oxydation connu pour le fluor (hormis l'état 0 dans le difluor).[3] Celui-ci possède en effet la troisième plus haute première énergie d'ionisation (après l'hélium et le néon), de 402,15 kJ/mol.[4] Sa faible polarisabilité le rend peu apte à participer à des interactions intermoléculaires. Ce comportement peut être illustré par le très bas point d'ébullition du difluor (-188 °C) comparé au diiode (184 °C). Cette propriété est une des raisons de son utilisation dans les matériaux de fonction.

Incroyablement, le fluor est l'halogène le plus abondant sur Terre mais presque aucun être vivant ne possède de molécule organique fluorée. Les raisons de cette ségrégation des systèmes biologiques sont multiples. Premièrement, sa localisation est quasi-essentiellement minérale et ne favorise pas sa diffusion vers la matière organique. La source principale de fluor sur terre est en effet le fluorure de calcium CaF_2 présent dans le spath fluor (aussi nommé fluorite ou fluorine). On peut également en trouver dans la cryolite, hexafluoroaluminate de trisodium Na_3AlF_6, beaucoup plus rarement. On notera que la fluorite est assez abondante pour que l'allemand F. Mohs l'utilise dans son échelle de dureté, qu'il base sur des matériaux facilement accessibles. Les ions fluorures ne sont présents qu'à hauteur de 1,3 ppm dans les océans, valeur à comparer aux 19 000 ppm de chlorures. Même si d'énormes quantités de HF peuvent être relarguées par les éruptions volcaniques,[5] l'élément n'est pas capté par le monde biologique. Deuxièmement, le fluor possède une très haute énergie d'hydratation (490 kJ/mol). En milieu aqueux il est en effet recouvert de plusieurs molécules d'eau qui masquent sa nucléophilie et empêche toute réaction de S_N2. Néanmoins la fluorinase décrite dans *Streptomyces cattleya* permet

d'une part de désolvater l'ion fluorure tout en le stabilisant et possède d'autre part une géométrie optimisant l'interaction enzyme-substrat engendrant l'attaque du fluorure selon une trajectoire optimale.[6] Troisièmement, les métalloprotéines classiquement impliquées dans les halogénations électrophiles de produits naturels ne peuvent pas vaincre l'énergie d'ionisation du fluor.[7,8] Ainsi, seulement une quinzaine de métabolites secondaires fluorés sont recensés alors qu'existent des milliers de produits naturels chlorés ou bromés.[9] Certaines plantes d'Amérique du Sud, d'Afrique et d'Australie sont capables de synthétiser le fluoroacétate et de l'accumuler dans des quantités létales pour n'importe quel autre organisme vivant. Cette molécule est un inhibiteur du cycle de Krebs. Environ la moitié des composés naturellement fluorés est constituée de dérivés de l'acide ω-fluorooléique. On les trouve dans certaines plantes d'Afrique. Leur biosynthèse est similaire à celle des acides gras non fluorés, et utilise le fluoroacétyle-CoA comme précurseur. La nucléocidine est issue d'une bactérie, *Streptomyces clavus* et sa biosynthèse n'est pour l'instant pas élucidée (Figure 1.1).[10,11]

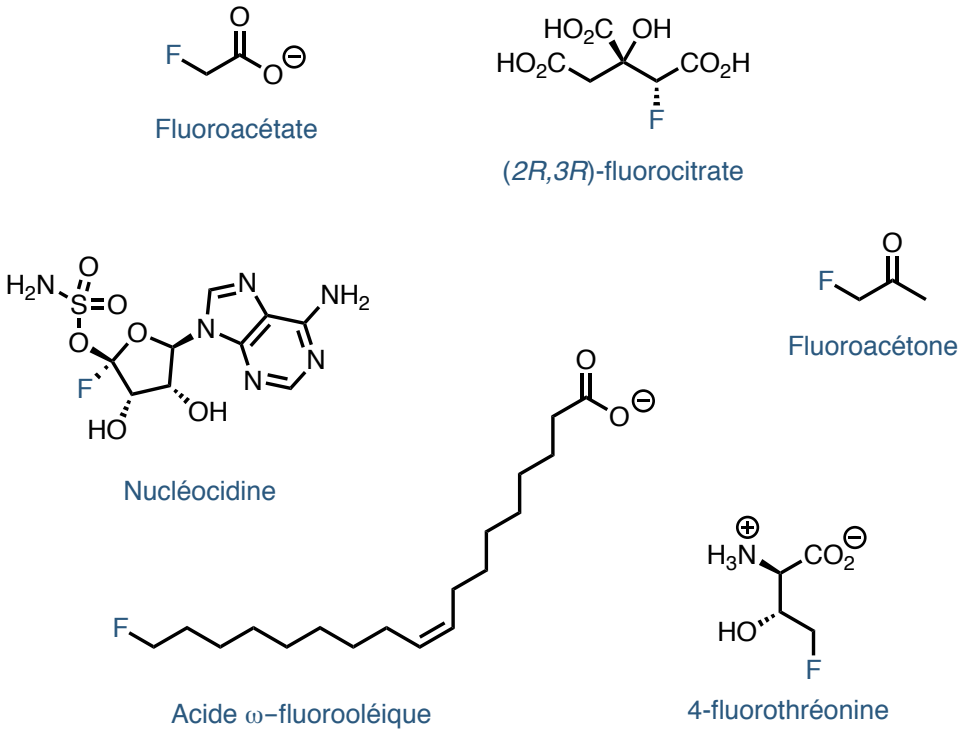


Figure 1.1 Quelques produits fluorés naturels

Comme évoqué plus haut, la seule enzyme capable de former une liaison C–F a été découverte en 2002 par O'Hagan *et al.* dans la bactérie *Streptomyces cattleya*. La biosynthèse du fluoroacétate a ainsi pu être élucidée. Cette découverte ouvre éventuellement la voie à la production biologique de molécules fluorées (Figure 1.2).[11,12]

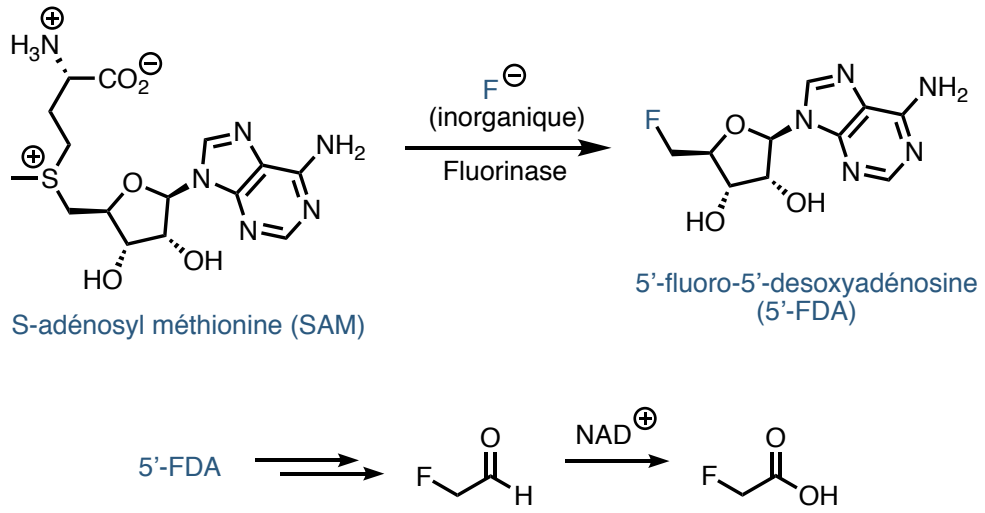


Figure 1.2 Biosynthèse du fluoroacétate par l'action de la première fluorinase découverte dans *Streptomyces cattleya*

Les propriétés de l'atome entraînent un comportement particulier des molécules qui le portent. Comme expliqué ci-dessus, le fluor est différent des autres non-métaux à bien des égards (Tableau 1).

Tableau 1 Données atomistiques et physico-chimiques représentatives du fluor comparé à d'autres éléments[9,13]

	H	**F**	O	N	C	Cl	Br
Rayon de Van der Waals (Å)	1,20	**1,47**	1,52	1,55	1,70	1,75	1,85
Électronégativité de Pauling	2,1	**4,0**	3,5	3,0	2,5	3,2	2,8
Longueur C–X (Å)	1,09	**1,40**	1,43	1,47	1,54	1,77	1,97
Énergie de liaison C–X (kJ/mol)	409	**440**	350	290	350	320	275
Moment dipolaire CH_3–X (D)	0	**1,82**	1,70[a]	1,31[b]	-	1,94	1,97
Énergie d'hydratation de X^- (kJ/mol)	-	**490**	-	-	-	350	325

[a] pour le méthanol

[b] pour la méthylamine

La haute électronégativité du fluor le rendra toujours électro-accepteur. Sur un carbone sp^3 ou en α d'un système π les liaisons σ adjacentes seront fortement polarisées vers le fluor. Les groupements perfluoroalkyles ont le même effet. La fluoration en β augmente invariablement l'acidité des protons par hyperconjugaison négative. L'atome de fluor peut interagir avec les systèmes voisins selon différents modes par ses paires non liantes. Il effectue une répulsion coulombienne (effet $+I_\pi$) qui repousse le nuage π et peut également exercer un effet mésomère donneur +R qui rend les protons α-fluorés plus acides (Figure 1.3, A.). Le fluor a également un impact important sur les intermédiaires chargés. Il stabilise les carbocations en α et les carbanions en β (Figure 1.3, B.).[2,14]

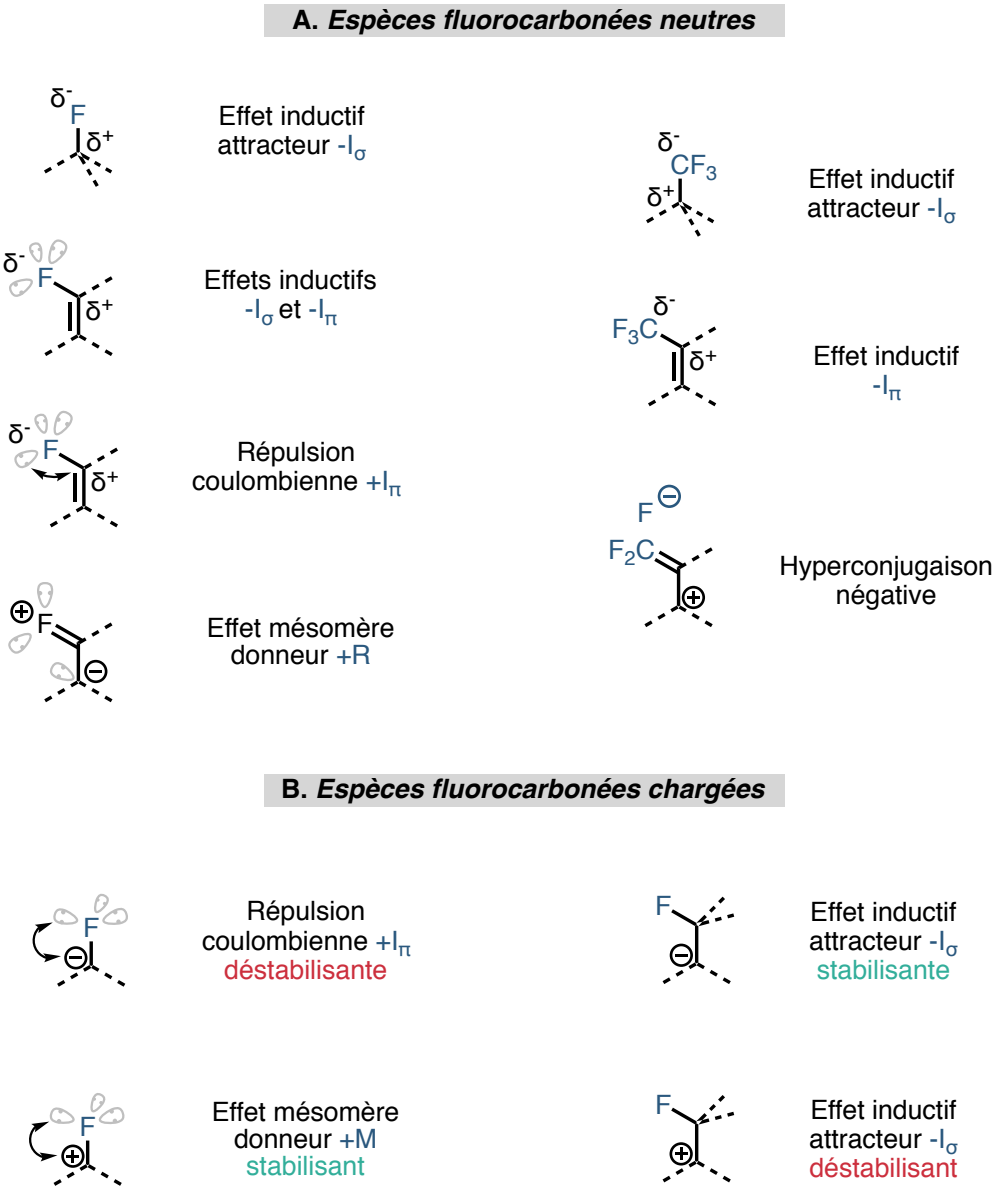


Figure 1.3 Effets électroniques du fluor sur les liaisons adjacentes dans les composés organofluorés et certains intermédiaires réactionnels

La liaison C–F peut ainsi être qualifiée de courte, forte, polarisée et très peu réactive. Si sa forte polarisation devrait impliquer de fortes interactions électrostatiques intermoléculaires, celles-ci sont en fait assez faibles, de l'ordre de 0,8 kJ/mol pour une interaction O=C···F–C et 8 kJ/mol pour une interaction C–F···H–O, le quart de la valeur d'une liaison hydrogène. Les paires non liantes, fortement attirées par le noyau électronégatif les rendent plus compactes et moins aptes à interagir (Figure 1.4, A.).[15] Les interactions électrostatiques intramoléculaires sont par contre significativement plus importantes. Afin de minimiser leur moment dipolaire total, les carbonyles α-fluorés alignent la liaison C–F de manière antiparallèle à la liaison C=O. Bien entendu l'effet diminue avec le moment dipolaire du carbonyle impliqué. Les 1,3-difluoroalcanes se comportent de la même manière en évitant d'adopter une conformation *syn*, trop haute en énergie (Figure 1.4, B.). Une interaction bien plus importante encore a lieu lorsque

l'atome de fluor est placé en α d'un groupement chargé. Les conformères *gauche* sont alors beaucoup plus stables que les conformations *anti* par interaction charge-dipôle. Le 3-fluoropipéridinium est ainsi plus stable de 23 kJ/mol lorsque le fluor est en position axiale (Figure 1.4, C.). Enfin, la conformation *gauche* des alcanes 1,2-difluorés est plus stable que la conformation *anti*. Ce phénomène n'est absolument pas observé pour les analogues bromés et chlorés. L'orbitale antiliante σ^* de la liaison C–F est basse en énergie. Elle peut donc être facilement remplie par une liaison C–H (ou C–C) adjacente et parallèle. Lorsqu'un hétéroatome en α de la liaison C–F possède une paire non liante on parle d'effet anomère. Cet effet est responsable de la plus grande stabilité des 2-fluorotétrahydropyranes vis-à-vis de la conformation où le fluor est en position axiale (Figure 1.4, D.).[15,16]

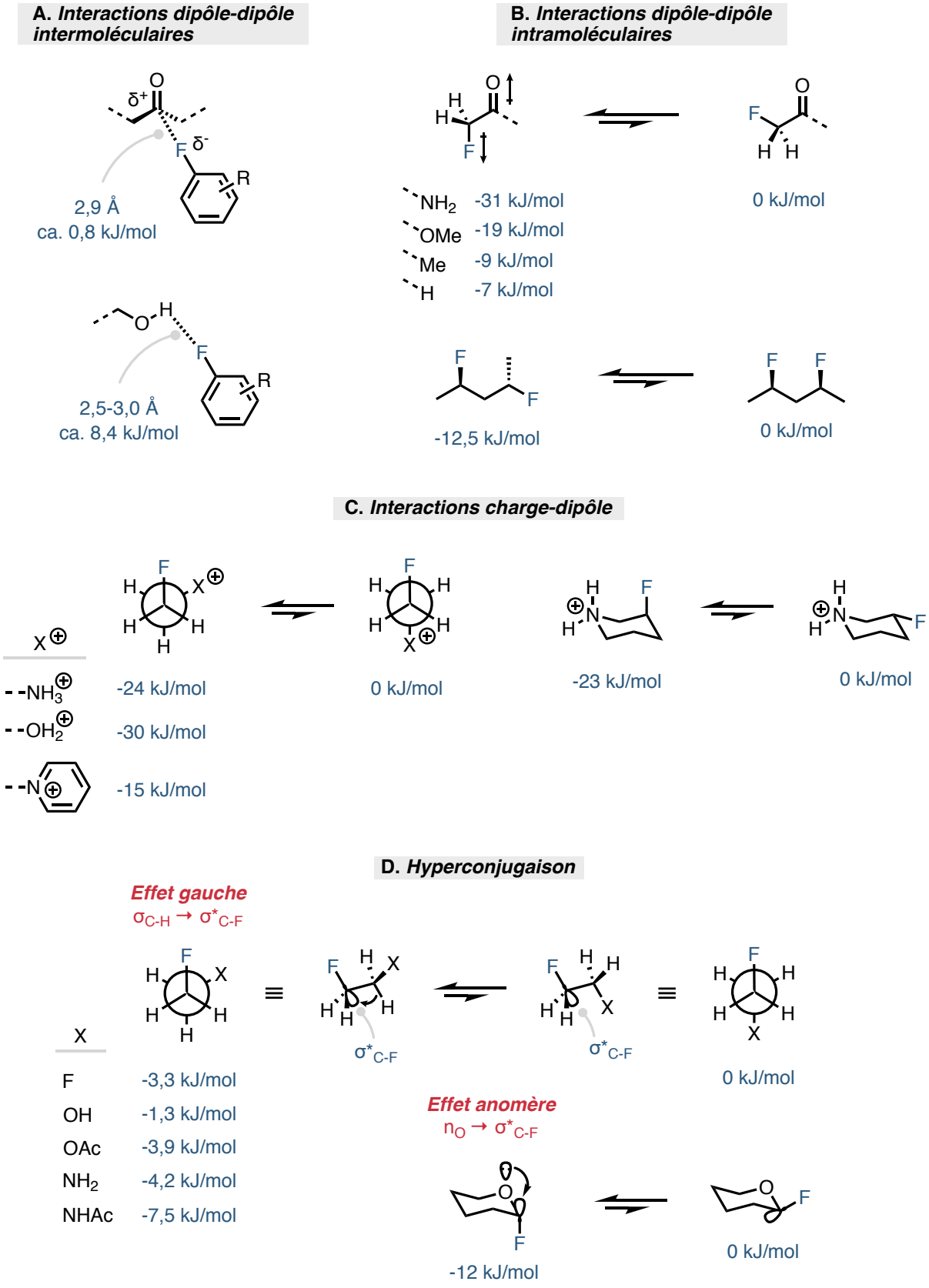


Figure 1.4 Effets conformationnels induits par le fluor

2 Historique concis des applications industrielles du fluor

L'allemand G. Agricola associe le terme fluor au premier minéral fluoré connu, le spath fluor (ou fluorite) en 1529. Son étymologie, latine, signifie « écoulement » traduit la fusibilité facile du matériau. C'est le français A.-M. Ampère qui appellera l'élément en lui-même « fluor » en 1812 afin d'être harmonieux avec le chlore, découvert peu de temps auparavant.[5,17] J. L. Gay-Lussac et L. J. Thénard rapportent en 1809 la formation d'acide fluorhydrique et découvrent par la même occasion son extrême dangerosité. Peu après, Frémy, en dégradant du bifluorure de potassium dans un appareil en platine propose la première méthode de préparation d'HF anhydre. Le bifluorure de potassium, KHF_2, bien que découvert par Berzélius 30 ans avant, sera nommé sel de Frémy en son honneur. La première occurrence d'un véritable composé organique fluoré remonte à 1835. Dumas et Péligot chauffent alors un mélange de sulfate de diméthyle et de fluorure de potassium pour obtenir du fluorure de méthyle (Figure 2.1).[18–20]

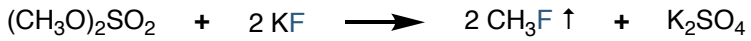


Figure 2.1 Première synthèse d'un composé organofluoré : le fluorure de méthyle par Dumas *et al.*

Finalement, H. Moissan parvient à isoler le fluor élémentaire en 1886 après près de 80 ans d'essais infructueux par différents chimistes. Il électrolyse un mélange de fluorure d'hydrogène dans une solution de bifluorure de potassium. Le fluorure d'hydrogène étant non conducteur, le facteur clé était l'emploi de la solution de KHF_2 comme électrolyte. Le fluor élémentaire est toujours préparé de la même manière aujourd'hui. H. Moissan obtient le prix Nobel en 1906 « en reconnaissance des grands services qu'il a rendus par la découverte du fluor et de ses propriétés, et pour avoir mis à la disposition de la science le four électrique qui porte son nom. » (Figure 2.4).[21] En 1898 F. Swarts prépare le trifluorométhylbenzène en traitant le trichlorobenzène par du trifluorure d'antimoine, réactif qui porte désormais son nom (Figure 2.2).[22] Les travaux de Swarts sont essentiels dans le domaine de la chimie organofluorée aliphatique entre la fin du XIX^{ième} siècle et le premier tiers du XX^{ième} siècle. Il prépare entre autres les premiers composés trifluorométhylés et difluorométhylés et explore leurs réactivités.[23]

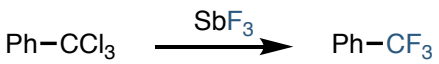


Figure 2.2 Synthèse du trifluorométhylbenzène par Swarts

En 1927 G. Schiemann améliore la méthode de fluoration aromatique de son collègue G. Balz en traitant des sels d'aryldiazoniums avec de l'acide fluoroborique (Figure 2.3).[24]

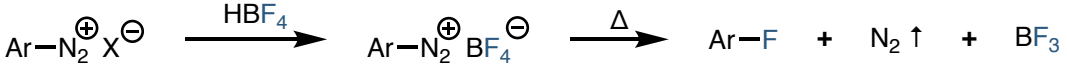


Figure 2.3 Réaction de Balz-Schiemann

Figure 2.4 Moissan dans son laboratoire, vers 1899

Swarts avait compris l'effet bénéfique de l'ajout d'une quantité substœchiométrique de pentachlorure d'antimoine sur ses réactions de fluoration avec SbF_3 (en formant l'intermédiaire SbF_3Cl_2). Il développe ainsi la synthèse du dichlorodifluorométhane CCl_2F_2 dans les années 1920, bien qu'il ne la reporte pas (Figure 2.5).[20]

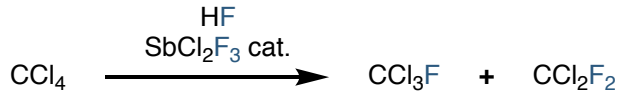


Figure 2.5 Synthèse du dichlorodifluorométhane par Swarts

En 1928, General Motors Corporation, société américaine qui avait alors une division de produits électroménagers et détenait la marque Frigidaire®, cherche à remplacer les fluides réfrigérants de ses machines. Ceux-ci étaient corrosifs et toxiques comme le dioxyde de soufre, ou inflammables comme le butane ou bien les trois à la fois comme l'ammoniaque. L'entreprise assigne Midgley *et al.* à leur trouver un remplacement. Ceux-ci se penchent sur le dichlorodifluorométhane qu'ils synthétisent par la méthode de Swarts et découvrent ses propriétés réfrigérantes idéales.[25] Midley présente la découverte de manière théâtrale en 1930 devant un rassemblement de la Société Américaine de Chimie.[20] La compagnie s'associe avec une autre société américaine, E. I. du Pont de Nemours and Company (actuelle DuPont), pour produire ce nouveau produit qui est commercialisé en 1931 sous le nom de Fréon®-12. La coentreprise Kinetic Chemical Inc. développe un procédé de production industrielle de HF anhydre pour satisfaire à la synthèse du gaz et de tous les analogues qui suivront. Cette première utilisation industrielle des composés organofluorés marque un tournant dans l'histoire de la chimie du fluor, la transformant de curiosité de laboratoire à véritable sujet industriel. On notera que les halofluorocarbones dominent toujours l'industrie du fluor. Ils sont utilisés dans les propergols, comme intermédiaires dans les polymères fluorés, comme anesthésiques, etc.

En 1938, R. Plunkett, chimiste chez DuPont, travaille sur de nouveaux chlorofluorocarbones comme réfrigérants, en particulier avec le tétrafluoroéthylène (TFE), (produit à partir du 1,2-dichloro-1,1,2,2-tetrafluoroéthane). Le 6 avril, occupé à nettoyer un réacteur supposément vide ayant contenu environ 1 kg de TFE et stocké depuis dans la carboglace, il constate qu'il contient en fait 11 g d'un solide incolore, le premier échantillon de polytétrafluoroéthylène (PTFE). Celui-ci s'avère incroyablement stable chimiquement, aux solvants et aux flammes. Il est également stable à hautes et basses températures, un très bon isolant électrique, résistant aux intempéries, imperméables à l'humidité et possède un très bas coefficient de friction. Après optimisation de la synthèse du monomère et des paramètres de polymérisation, le polymère sera vendu sous le nom de Téflon® en 1948. Ce nouveau polymère sera utilisé dans de multiples applications, l'une d'entre elles sera indirectement fondamentale pour mettre fin définitivement à la dernière puissance de l'Axe en 1945, comme nous allons le

voir ci-après. À la fin des années 1930 la chimie du fluor est en plein essor, de nombreux groupes travaillent sur le sujet. Seules de petites quantités de perfluoroalcanes sont néanmoins disponibles.

Mi-1939, un groupe de scientifiques européens expatriés aux États-Unis s'inquiète des conséquences dévastatrices qu'aurait la détention d'une bombe atomique par les Nazis avant les Alliés. Ils transmettent leurs craintes au président Roosevelt, le pressant à mettre sur pied un programme de recherche sur les procédés nucléaires. Mi-1941 les avancées dans ce domaine par les puissances Alliées sont considérables. Il est conclu que la construction d'une bombe atomique basée sur une source d'uranium est possible. La masse critique d'^{235}U nécessaire à un tel engin est estimée à 10 kg. L'uranium naturel est cependant composé à 99,3 % d'un isotope non fissile, l'^{238}U et à 0,7 % d'^{235}U, l'isotope fissile d'intérêt. Une des méthodes proposées pour arriver à séparer les deux isotopes est la diffusion gazeuse d'UF_6. Le fluor étant mononucléique, les différences de masse existantes entre $^{235}UF_6$ et $^{238}UF_6$ sont uniquement due à la différence de masse entre les deux isotopes d'uraniums. Ceux-ci, à l'état gazeux (facilité par la fluoration), diffuseraient à travers des membranes microporeuses à des débits différents (loi de Graham).[26] D'énormes investissements sont anticipés afin de construire toutes les usines nécessaires à la production d'uranium enrichi et l'initiative prendra ultérieurement le nom de Projet Manhattan. En décembre 1941 les États-Unis entrent en guerre et le projet devient d'autant plus urgent. H. Urey est en charge de superviser le problème de l'enrichissement de l'uranium. Le programme d'enrichissement par la méthode de diffusion gazeuse est nommé K-25 et la construction de l'usine, gigantesque (1,6 km de long, 4 étages, c'est alors le plus grand bâtiment du monde), commence le 2 juin 1943 (Figure 2.6).[27]

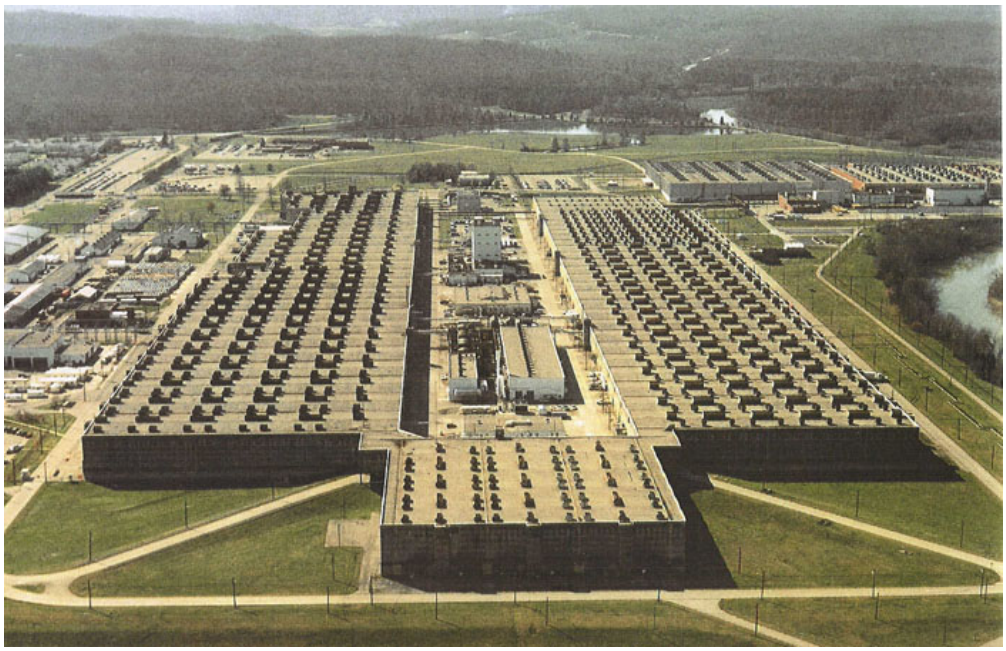


Figure 2.6 Usine K-25 d'Oak Ridge, vers 1950

D'importants problèmes restent cependant à résoudre. UF_6 est pratiquement aussi corrosif que le fluor élémentaire. Un certain nombre de matériaux résistants à la corrosion doivent être développés pour constituer les lubrifiants, joints et tubes des appareils de diffusion. Ainsi commence une intense période de recherche pour améliorer la production d'alcanes perfluorés, qui s'étaient avérés être résistants vis-à-vis d'UF_6. La fluoration directe en phase gazeuse de divers alcanes, dilués dans un gaz vecteur, catalysée par des particules de cuivre recouvertes de fluorure d'argent permet d'accéder à des perfluoroalcanes C_6-C_8 en quantité suffisante. Alternativement, une méthode basée sur l'utilisation de trifluorure de cobalt CoF_3 est développée. Celle-ci permet d'obtenir des perfluoroalcanes volatils de manière efficace pour les besoins du projet (Figure 2.7).

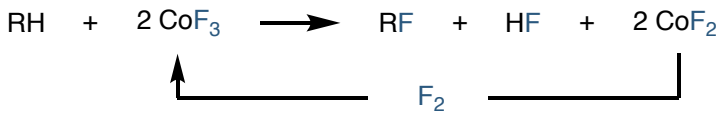


Figure 2.7 Procédé de fluoration d'alcanes par CoF_3

Une troisième méthode de production de fluoroalcanes est développée par Simons, n'employant pas de fluor élémentaire.[28] La méthode de production du fluor élémentaire est également améliorée pendant l'effort de guerre, permettant la synthèse efficace de l'hexafluorure d'uranium à partir de tétrafluorure d'uranium sur les échelles requises. Finalement, assez de matière fissile est produite à travers les trois méthodes d'enrichissement développées. Les bombes explosent les 6 et 9 août 1945 et auront les conséquences que l'on sait.

Les retombées des recherches menées pendant le projet Manhattan sont immenses.[2,29] De nombreuses gammes de polymères fluorés deviennent accessibles, permettant le développement de matériaux impliqués dans un grand nombre d'industries telles que l'architecture, l'optique, la médecine, etc. Les avantages procurés par les stabilités thermiques, chimiques, la résistance aux radiations UV, aux intempéries, aux tâches et aux poussières, l'hydrophobie, l'oléophobie ainsi que les bas coefficients de friction contrebalancent nettement le prix unitaire élevé des matériaux fluorés. On pourra citer l'impact des polymères fonctionnalisés dans les programmes Gémini et Apollo à travers les membranes de Nafion®, un ionomère perfluoré d'acide sulfonique. Découvert à la fin des années 1960 chez DuPont, il permet l'échange d'ions hydrogène tout en étant un isolant électrique. Il est donc particulièrement utile dans les piles à combustibles.[30,31]

Découvert en 1955, l'halothane est le premier anesthésique général fluoré.[32,33] Il a l'avantage de ne pas être inflammable contrairement à l'éther et au cyclopropane alors largement utilisés. Depuis supplanté par d'autres éthers halogénés présentant moins d'effets secondaires,[10] il est néanmoins placé sur la liste de médicaments essentiels de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (Figure 2.8).[34]

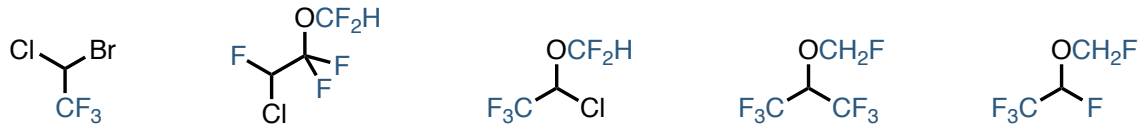


Figure 2.8 Halothane, premier anesthésique général fluoré et les alternatives qui l'ont progressivement remplacé

L'isotope ^{18}F, artificiel, est découvert en 1936.[35] Il trouvera sa principale application en la tomographie par émission de positons. Cette technique d'imagerie fonctionnelle permet d'observer les activités métaboliques d'organes en fonction de leur affinité pour un radiotraceur injecté dans le patient. L'isotope peut être produit avec de bons rendements, même avec des cyclotrons à basse énergie. Sa demi-vie de 109,7 min offre une marge confortable pour l'introduire sur des traceurs en fin de synthèse et est suffisamment courte pour qu'il soit totalement éliminé du patient après 12 h. L'isotope ^{18}F se décompose en émettant un positon (émission β^+), un neutrino et un atome d'^{18}O. En milieu biologique le positon a un trajet moyen d'environ 1 mm avant qu'il ne rencontre un électron, son antiparticule. Cette rencontre provoque l'annihilation des deux particules produisant l'émission de deux photons γ qui s'éloignent à 180° l'un de l'autre, avec une énergie de 511 keV chacun. Les scanners sont munis de détecteurs circulaires qui captent cette radiation et calculent précisément le point d'origine de l'évènement d'annihilation, permettant de cartographier la localisation du radiotraceur dans le corps.[36] Un des radiotraceurs les plus importants est le fluorodésoxyglucose ^{18}F ([^{18}F]FDG), découvert en 1978 (Figure 2.9).[37] Celui-ci est accumulé dans les cellules cancéreuses et est donc un outil majeur dans le diagnostic du cancer.

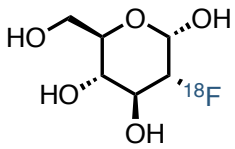
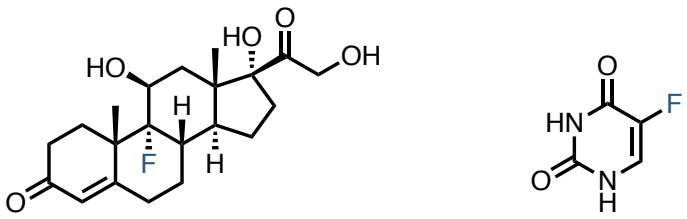


Figure 2.9 Structure du fluorodésoxyglucose ^{18}F

La synthèse de la fludrocortisone (en 1953) et la découverte de son effet 11 fois plus glucocorticoïdique que l'analogue hydrogéné ainsi que la découverte du fluorouracile (en 1957) et de son effet antinéoplasique marquent le début de l'utilisation du fluor en chimie médicinale (Figure 2.10).[38,39] Ces deux médicaments sont toujours sur la liste des médicaments essentiels de l'OMS.[34] De nos jours, environ la moitié des médicaments les plus vendus (*blockbusters*) comportent un atome de fluor.[40]



Fludrocortisone
1955

Fluorouracile
1957

Figure 2.10 Structures des deux premiers médicaments fluorés

3 Le fluor en chimie médicinale

Les intérêts du fluor en chimie médicinale sont multiples. Bien que les modifications soient généralement subtiles et difficiles à prédire, certaines tendances sont bien documentées. Nous nous pencherons successivement sur les divers effets du fluor dans les processus de pharmacocinétique et de pharmacodynamique de molécules bioactives.

3.1 Pharmacocinétique

3.1.1 Absorption et distribution

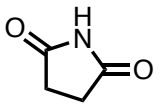
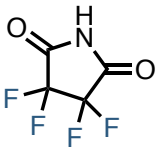
Deux modes de transport existent pour l'absorption et la distribution de principes actifs administrés par voie orale : le transport actif, qui implique des protéines transmembranaires et nécessite une source d'énergie, et le transport passif, basé sur l'affinité des molécules apolaires pour la bicouche lipidique constituant les membranes cellulaires. La fluoration aromatique ou adjacente à des groupements π augmente généralement la lipophilie des molécules. La fluoration ou trifluorométhylation d'alcanes diminue néanmoins la lipophilie en augmentant le moment dipolaire total de la molécule et donc son affinité pour les phases aqueuses. La lipophilie est caractérisée par le paramètre d'hydrophobie de Hansch-Leo π(X). Celui-ci représente, pour un groupement R, la différence entre les logarithmes des coefficients de partage octanol/eau de C_6H_5R et du benzène. Plus le paramètre est haut, plus le groupement est lipophile (Tableau 2).[14,41]

Tableau 2 Paramètres de lipophilie π(X) de quelques atomes et groupements[42,43]

Substituant X	π(X)	Substituant X	π(X)
OH	-0,67	Cl	0,71
NO_2	-0,28	**CF_3**	**0,88**
OCH_3	-0,04	**OCF_3**	**1,04**
H	0	**SF_5**	**1,23**
F	**0,14**	**$SeCF_3$**	**1,29**
SO_2CF_3	**0,55**	**SCF_3**	**1,44**
CH_3	0,56	*tert*-Bu	1,68

L'atome de fluor étant fortement électroattracteur par induction, il modifie grandement le pK_a des fonctions voisines comme les acides, les alcools et les amides (Tableau 3).[2] Cette modification a des implications non seulement sur l'affinité avec la cible mais également sur la biodisponibilité des principes actifs.[10]

Tableau 3 pK_a (dans l'eau) de quelques fonctions et impact du fluor sur ceux-là

Acide	pK_a	Acide	pK_a
CH_3CO_2H	4,76		9,61
CF_3CO_2H	**0,52**		
CH_3CH_2OH	15,9		**2,1**
CF_3CH_2OH	**12,5**		

3.1.2 Métabolisation et excrétion

Parmi la longue liste des paramètres à équilibrer pour parvenir à un principe actif figure sa métabolisation. Celle-ci est constituée par tous les moyens qu'a l'organisme à sa disposition pour se débarrasser du corps étranger. Le principal moyen de défense est constitué par les cytochromes P450 monooxygénases, une classe d'enzyme qui peut, entre autres, oxyder certaines positions de la molécule pour diminuer leur lipophilie et favoriser leur excrétion. Un moyen courant d'éviter l'oxydation desdites positions (et d'augmenter ainsi la biodisponibilité du principe actif) est de les fontionnaliser par un atome de fluor ou un groupement fluoré.[44] La liaison C–F étant une des plus fortes existantes, l'enzyme est incapable d'oxyder la position fluorée. L'effet protecteur peut même s'étendre aux carbones adjacents, électroniquement ou stériquement.[10] Un exemple classique est celui de l'ézétimibe, un anhypercholestérolémiant dont la fluoration aromatique permet d'éviter l'oxydation et donc la diminution de la dose journalière (Figure 3.1).[45]

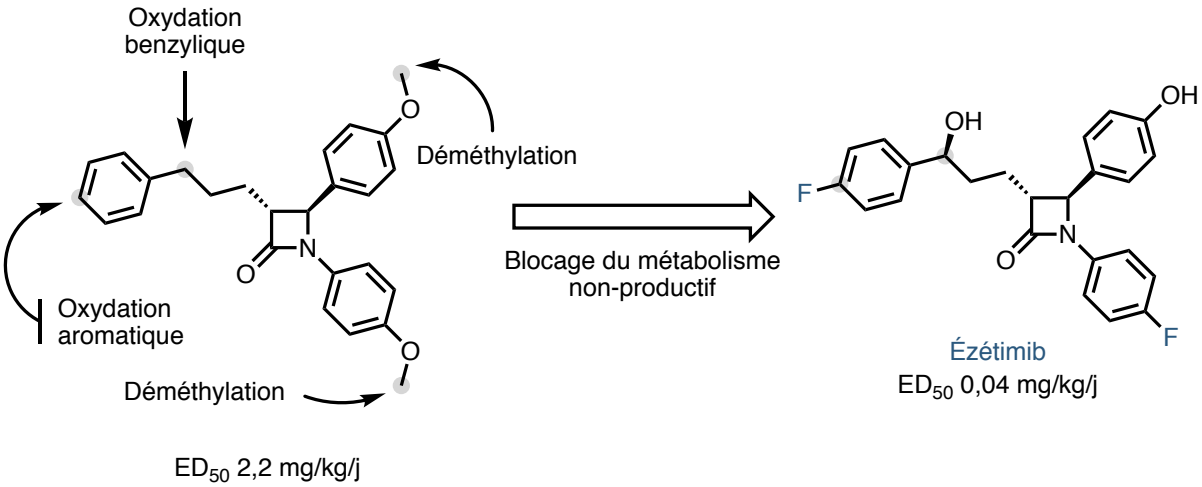


Figure 3.1 Optimisation de la structure de l'ézétimibe avec blocage des positions oxydées lors de la métabolisation

Le fluor permet également de stabiliser certaines fonctions instables à pH physiologique. Par exemple la prostacycline PGI_2, un vasodilatateur et antiagrégant plaquettaire, est sujette à l'ouverture de l'éther d'énol par la formation d'un intermédiaire oxocarbénium. Celui-ci peut être grandement évité en procédant à la fluoration en position 7, qui permet de déplacer la densité électronique du carbone réactif. Les deux analogues fluorés décrits sont alors beaucoup plus stables (Figure 3.2).[45]

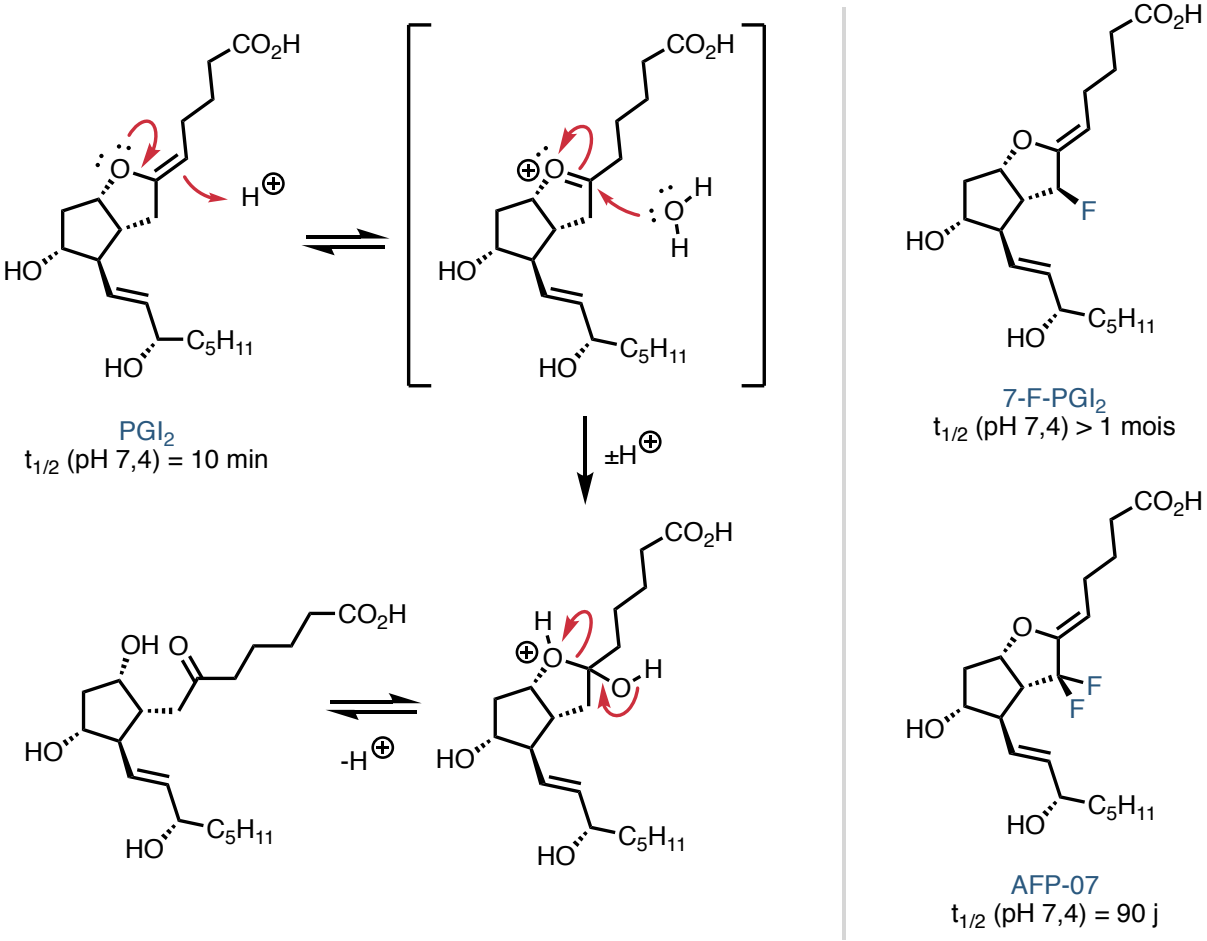


Figure 3.2 Métabolisation hydrolytique de la prostacycline PGI_2 et augmentation de sa stabilité par fluoration de l'éther d'énol

3.2 Pharmacodynamique

3.2.1 Changements conformationnels et interactions électrostatiques

Bien que les liaisons hydrogène impliquant un atome de fluor soient très faibles, elles peuvent suffire à stabiliser des conformations moléculaires. Par exemple la 2-fluoroépinéphrine et la 6-fluoroépinéphrine ont respectivement des conformations stabilisées par liaisons hydrogène intramoléculaires. Ces deux conformations différentes leur confèrent deux activités antagonistes : la première est un agoniste du système β-

adrénergique tandis que la deuxième est un agoniste du système α-adrénergique (Figure 3.3).[45]

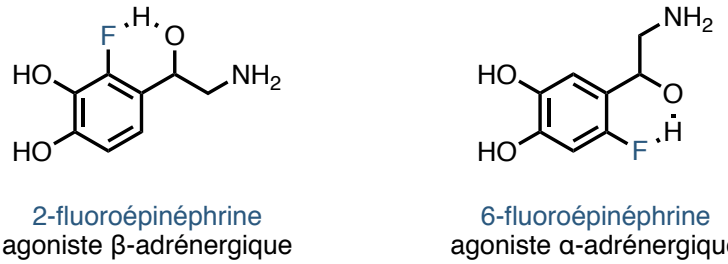


Figure 3.3 Activités différentes de deux isomères de la fluoroépinéphrine

Comme expliqué dans la Figure 1.4, le fluor peut être impliqué dans des liaisons électrostatiques. Elles procurent alors une interaction supplémentaire avec la cible. Par exemple, le groupe de F. Diederich a montré sur une série d'inhibiteurs de la thrombine que le dérivé *para*-fluorophénylé était le plus actif parmi une série d'analogues. Une structure cristalline du complexe enzyme-substrat a pu mettre en évidence l'interaction dipolaire entre le fluor et un résidu asparagine (Figure 3.4).[46,47]

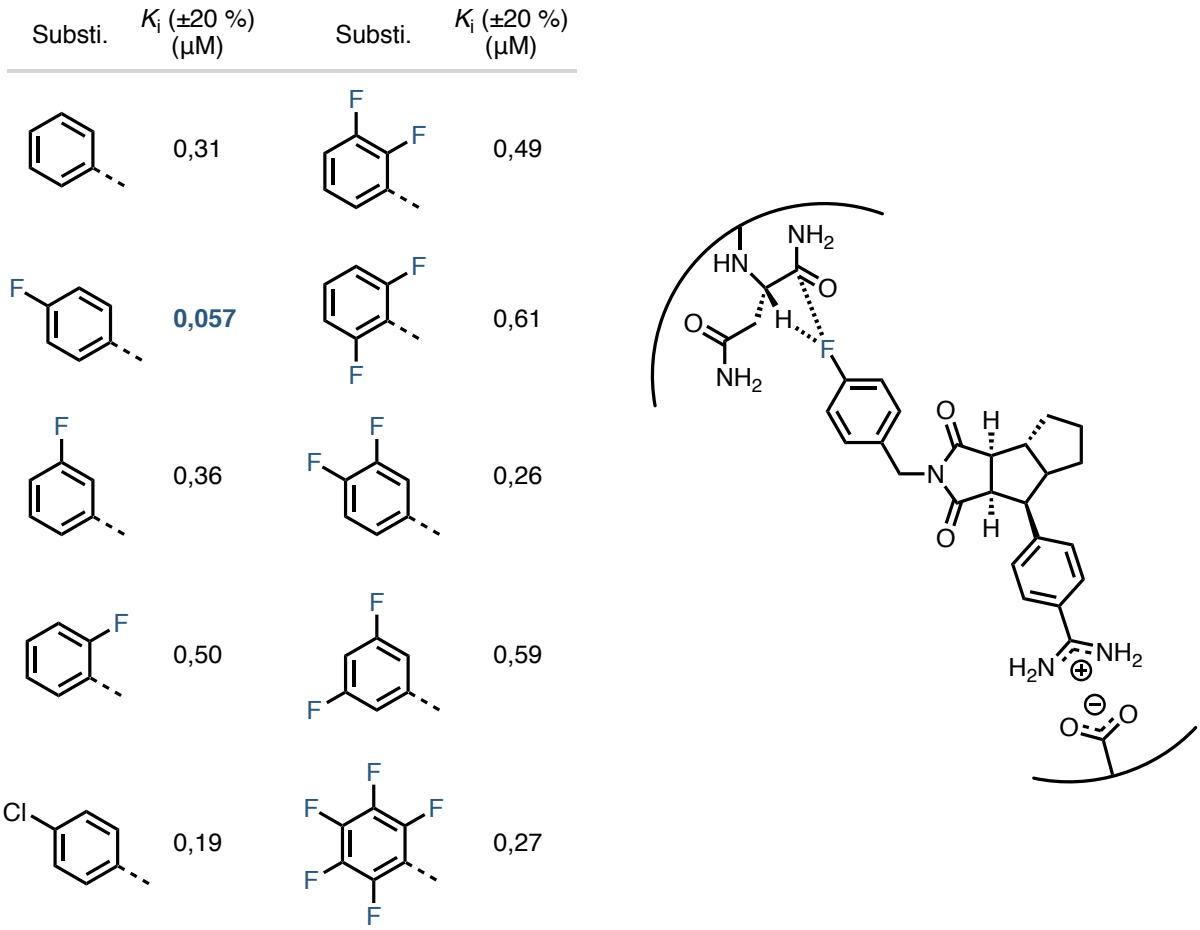


Figure 3.4 Interaction dipolaire entre la partie fluorophénylée d'un inhibiteur de la thrombine et du site actif de l'enzyme et constantes d'activité de différents analogues

3.2.2 Bioisostérie

Tous ces précédents exemples convergent à montrer que le fluor et les groupements fluorés peuvent habilement remplacer certaines fonctions pour modifier spécifiquement des propriétés de la molécule (lipophilie, conformation, interactions avec la cible, résistance à la métabolisation, etc.) sans faire trop de concession sur les autres paramètres physico-chimiques. Le bioisostérisme des divers groupements fluorés est bien documenté et le chimiste médicinal peut se référer à différents paramètres (de volume, de lipophilie, etc.) pour choisir une alternative fluorée à un groupement qu'il désire modifier (Figure 3.5).[10,48]

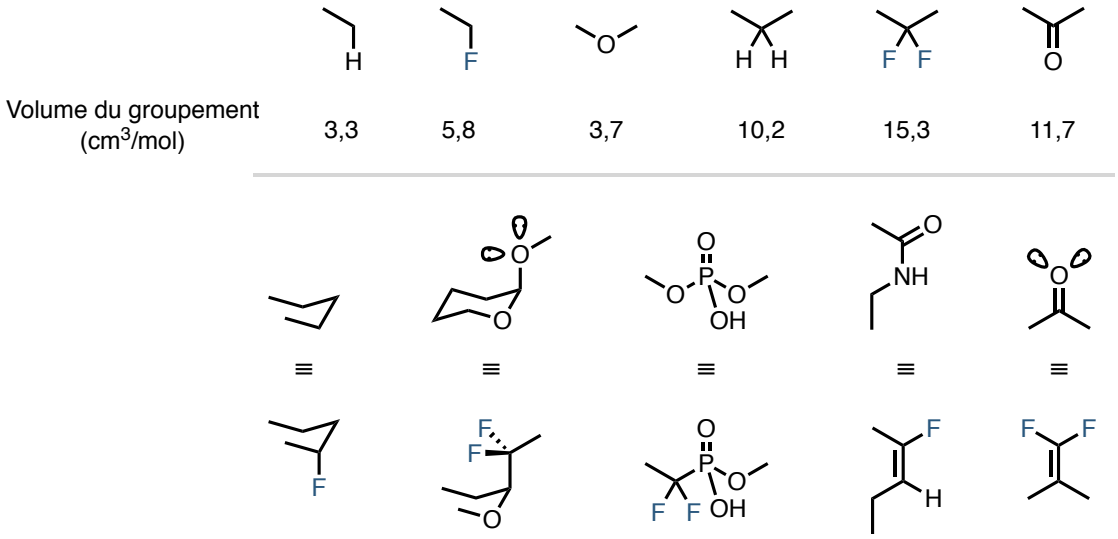


Figure 3.5 Bioisostères fluorés de groupes fonctionnels

3.3 Les groupements fluorés émergents

Bien que l'insertion réfléchie d'un ou de plusieurs atomes de fluor sur une molécule bioactive permet d'améliorer souvent significativement l'affinité avec la cible et d'autres paramètres, les groupements fluorés les plus représentés dans les principes actifs récents sont F (placé sur un arène généralement), CF_3 et CF_2 (CHF_2 ou pont *gem*-difluorométhylène).[40,49–53] Tous les autres groupements fluorés peuvent *de facto* être qualifiés « d'émergents » (GFE), en particulier ceux associés à un hétéroatome. La raison généralement invoquée par ce manque de représentation des GFE dans le paysage structural des principes actifs est le manque de méthodes simples permettant leur introduction. L'accès facile et rapide à une grande diversité de structures possédant des groupes rarement rencontrés pourrait éventuellement permettre de découvrir de nouveaux modes d'action des principes actifs, d'être plus actifs que les analogues non fluorés ou bien encore de s'affranchir des restrictions structurales imposées par la protection intellectuelle. Nous allons ici très rapidement passer en revue les propriétés de quelques GFE.

3.3.1 Amines trifluorométhylées NCF_3

Ce groupe fonctionnel a été très peu étudié du fait d'un manque certain de méthodes de synthèse. Le paramètre de lipophilie n'est à notre connaissance pas connu. Récemment le groupe de F. Schoenebeck a dévoilé deux méthodes pour leur synthèse qui pourraient permettre une plus large diffusion de ce groupement.[54,55] Les amines trifluorométhylées devraient être significativement moins basiques et moins nucléophiles que leurs analogues hydrogénés, ce qui devraient avoir des conséquences importantes pour leurs propriétés physico-chimiques et biologiques.

3.3.2 Trifluorométhanesulfanyle SCF_3

Le groupe fluoré le plus lipophile ($\pi\,(SCF_3) = 1{,}44$) est beaucoup plus étudié. Il est présent dans l'antiprotozoaire toltrazuril. L'oxydation sélective du soufre permet d'accéder au trifluorométhylsulfoxyde, présent dans l'insecticide fipronil, et au groupe triflyle SO_2CF_3. Les méthodes pour l'introduire sont multiples et peuvent être directes ou indirectes, radicalaires ou ioniques. Ce groupe est de notre avis peut-être le moins « émergent » des EFS.[56]

3.3.3 Pentafluorosulfanyle SF_5

De plus en plus étudié, le groupe SF_5 est un des groupements fluorés les plus électronégatifs (calculée à 3,65). Extrêmement résistant thermiquement et chimiquement parlant, il est également très stable vis-à-vis de l'hydrolyse. Particulièrement lipophile ($\pi\,(SF_5) = 1{,}23$), il a été souvent comparé à un groupe trifluorométhyle, mais est différent de celui-ci par bien des aspects. Sa géométrie octaédrique contraint sa flexibilité et peut permettre des interactions plus fortes avec les cibles. Le cône de densité électronique présent sur CF_3 est inversé sur SF_5. Bien que ses effets aient été testés sur de nombreux produits d'intérêt, son installation reste très onéreuse, souvent basée sur l'emploi du bromure ou du chlorure de pentafluorosulfanyle, ce qui limite clairement son utilisation.[57] Un article récent du groupe d'A. Togni propose une méthode pour leur synthèse basée sur des réactifs ubiquitaires.[58] Enfin, le groupe SF_5 semble être plus éco-compatible que le groupe CF_3.[59,60]

3.3.4 Éthers de (per)fluoroalkyles OR^F

Ces groupements, et en particulier le groupe trifluorométhoxy OCF_3 seront détaillés dans le chapitre 2.

Procurer de nouvelles méthodes d'introduction de ces groupements fluorés dits « émergents » a été le but de ce travail de thèse.

4 Le problème latent de la bioaccumulation

Bien que le fluor apporte des propriétés remarquables aux molécules qui le portent, la force de la liaison C–F empêche souvent la dégradation des composés fluorés organiques en fluor inorganique par les milieux biologiques. On assiste alors à un phénomène de biopersistance qui mène à l'accumulation des composés dans les écosystèmes et augmente leurs effets néfastes. Les phénomènes de dispersion et d'accumulation sont encore mal compris.[61–63]

On pourra par exemple noter le problème célèbre des chlorofluorocarbones (CFCs), utilisés comme gaz réfrigérants à partir des années 1930 (cf page 37). Volatils, ils s'accumulent dans les couches basses de l'atmosphère où ils sont stables. Néanmoins ils sont décomposés lentement par les radiations ultraviolettes solaires en radicaux chlores. Ceux-ci ont été identifiés en 1974 comme principaux responsables de la destruction de la couche d'ozone, par l'effet de catalyseur qu'ils exercent sur la réaction entre les radicaux oxygène et l'ozone pour former du dioxygène (Figure 4.1).[64] En 1987, plusieurs pays ont ratifié le protocole de Montréal qui vise à bannir totalement les substances responsables de la destruction de la couche d'ozone. Néanmoins les alternatives aux CFCs ne sont pas toutes exemptes d'effets pernicieux.[65] Le « trou » dans la couche d'ozone devrait être comblé d'ici aux années 2040.[42]

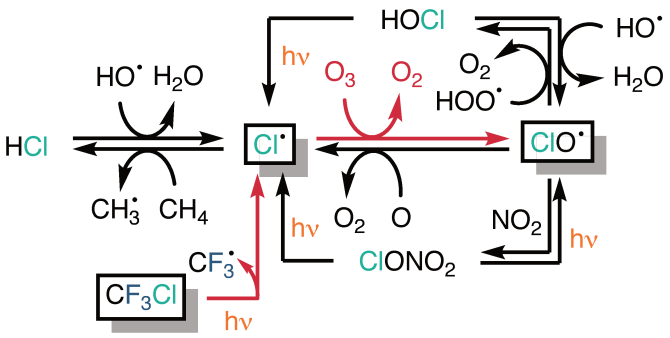


Figure 4.1 Destruction de l'ozone atmosphérique catalysée par les radicaux chlores issus des CFCs

Les quantités extrêmes de molécules fluorées dispersées dans les champs comme herbicides, pesticides, fongicides, etc. sont également inquiétantes. Le groupe trifluorométhyle installé sur des arènes, un des fragments les plus représentés en agrochimie, est probablement dégradé en acide trifluoroacétique (TFA). Celui-ci, comme tous les acides forts rejetés par les activités humaines, provoque une acidification des sols, néfaste à long terme pour la biodiversité,[66] la productivité des cultures, et menant souvent à l'érosion des surfaces cultivées.

Concernant le problème général de biopersistance on citera l'excellente revue de C. Criddle *et al.* qui dresse un portrait objectif et complet de la situation.[67]

5 Bibliographie

[1] J. W. Morgan, E. Anders, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1980**, *77*, 6973–6977.

[2] R. E. Banks, B. E. Smart, J. C. Tatlow, Eds. , *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*, Plenum Press, New York, **1994**.

[3] D. R. Lide, Ed. , *CRC Handbook of Chemistry and Physics, 90th Edition (CD-ROM Version 2010)*, CRC Press & Taylor And Francis, Boca Raton, FL, **2010**.

[4] J. A. Dean, N. A. Lange, *Lange's Handbook of Chemistry*, McGraw-Hill, **1999**.

[5] R. E. Banks, *J. Fluorine Chem.* **1986**, *33*, 3–26.

[6] C. Dong, F. Huang, H. Deng, C. Schaffrath, J. B. Spencer, D. O'Hagan, J. H. Naismith, *Nature* **2004**, *427*, 561–565.

[7] C. S. Neumann, D. G. Fujimori, C. T. Walsh, *Chem. Biol.* **2008**, *15*, 99–109.

[8] M. C. Walker, M. C. Y. Chang, *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 6527–6536.

[9] D. B. Harper, O. O'Hagan, *Nat. Prod. Rep.* **1994**, *11*, 123–133.

[10] J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Chimie Bioorganique et Médicinale Du Fluor*, EDP Sciences & CNRS Éditions, Les Ulis, Paris, **2005**.

[11] C. D. Murphy, C. Schaffrath, D. O'Hagan, *Chemosphere* **2003**, *52*, 455–461.

[12] D. O'Hagan, C. Schaffrath, S. L. Cobb, J. T. G. Hamilton, C. D. Murphy, *Nature* **2002**, *416*, 279.

[13] L. Hunter, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 38.

[14] B. E. Smart, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3–11.

[15] D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308–319.

[16] C. Thiehoff, Y. P. Rey, R. Gilmour, *Isr. J. Chem.* **2017**, *57*, 92–100.

[17] C. Viel, *Rev. Hist. Pharm. (Paris).* **1983**, *71*, 45–48.

[18] J. Dumas, E. Péligot, *Ann. Pharm.* **1835**, *15*, 246.

[19] J. Dumas, E. Péligot, *Ann. Chim. Phys.* **1836**, *61*, 193.

[20] R. E. Banks, J. C. Tatlow, *J. Fluorine Chem.* **1986**, *33*, 71–108.

[21] J. Flahaut, C. Viel, *J. Fluorine Chem.* **1986**, *33*, 27–43.

[22] F. Swarts, *Bull. Acad. Roy. Belg.* **1898**, *35*, 375–420.

[23] G. B. Kauffman, *J. Chem. Educ.* **1955**, *32*, 301–303.

[24] G. Balz, G. Schiemann, *Chem. Ber* **1927**, *60*, 1186–1190.

[25] T. Midgley, A. L. Henne, *Ind. Eng. Chem.* **1930**, *22*, 542–545.

[26] B. Bonin, *Le Nucléaire Expliqué Par Des Physiciens*, EDP Sciences, Les Ulis, **2012**.

[27] United States Department of Energy, "K-25 Virtual Museum," can be found under http://www.k-25virtualmuseum.org/site-tour/the-war-effort-in-east-tennessee.html, **n.d.**

[28] J. H. Simons, *J. Electrochem. Soc.* **1949**, 47–52.

[29] T. Okazoe, *Proc. Japan Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* **2009**, *85*, 276–289.

[30] C. Heitner-Wirguin, *J. Memb. Sci.* **1996**, *120*, 1–33.

[31] K. A. Mauritz, R. B. Moore, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4535–4585.
[32] J. Raventos, *Br. J. Pharmacol. Chemother.* **1956**, *11*, 394–410.
[33] B. C. Walker, R. Walker, Stuart, Eds. , *Trends and Changes in Drug Research and Development*, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Boston, London, **1986**.
[34] World Health Organization, *The Selection and Use of Essential Medicines*, **2015**.
[35] P. Kirkpatrick, *Phys. Rev.* **1937**, *51*, 142–150.
[36] E. Cole, M. Stewart, R. Littich, R. Hoareau, P. Scott, *Curr. Top. Med. Chem.* **2014**, *14*, 875–900.
[37] T. Ido, C. -N Wan, V. Casella, J. S. Fowler, A. P. Wolf, M. Reivich, D. E. Kuhl, *J. Label. Compd. Radiopharm.* **1978**, *14*, 175–183.
[38] J. Fried, E. F. Sabo, *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, *76*, 1455–1456.
[39] C. Heidelberger, N. K. Chaudhuri, P. Danneberg, D. Mooren, L. Griesbach, *Nature* **1957**, 663–666.
[40] H. Mei, J. Han, S. Fustero, M. Medio-Simon, D. M. Sedgwick, C. Santi, R. Ruzziconi, V. A. Soloshonok, *Chem. – Eur. J.* **2019**, *25*, 1–24.
[41] A. Leo, C. Hansch, D. Elkins, *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 525–616.
[42] P. Kirsch, *Modern Fluoroorganic Chemistry*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2004**.
[43] Q. Glenadel, E. Ismalaj, T. Billard, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, *2017*, 530–533.
[44] F. Grellepois, F. Chorki, M. Ourévitch, S. Charneau, P. Grellie, K. A. McIntosh, W. N. Charman, B. Pradines, B. Crousse, D. Bonnet-Delpon, et al., *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1423–1433.
[45] S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320–330.
[46] J. A. Olsen, D. W. Banner, P. Seiler, B. Wagner, T. Tschopp, U. Obst-Sander, M. Kansy, K. Müller, F. Diederich, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 666–675.
[47] J. Olsen, P. Seiler, B. Wagner, H. Fischer, T. Tschopp, U. Obst-Sander, D. W. Banner, M. Kansy, K. Müller, F. Diederich, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1339–1352.
[48] N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5822–5880.
[49] J. P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 992–1012.
[50] E. A. Ilardi, E. Vitaku, J. T. Njardarson, *J. Med. Chem.* **2014**, *57*, 2832–2842.
[51] K. Seppelt, V. Gouverneur, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 563–565.
[52] J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2432–2506.
[53] Y. Zhou, J. Wang, Z. Gu, S. Wang, W. Zhu, J. L. Acenã, V. A. Soloshonok, K. Izawa, H. Liu, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 422–518.
[54] T. Scattolin, K. Deckers, F. Schoenebeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 221–224.
[55] T. Scattolin, S. Bouayad-Gervais, F. Schoenebeck, *Nature* **2019**, *573*, 102–107.

[56] X. H. Xu, K. Matsuzaki, N. Shibata, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 731–764.
[57] S. Altomonte, M. Zanda, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *143*, 57–93.
[58] C. R. Pitts, D. Bornemann, P. Liebing, N. Santschi, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, DOI 10.1002/anie.201812356.
[59] D. A. Jackson, S. A. Mabury, *Environ. Toxicol. Chem.* **2009**, *28*, 1866–1873.
[60] P. R. Savoie, J. T. Welch, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1130–1190.
[61] L. Ahrens, *J. Environ. Monit.* **2011**, *13*, 20–31.
[62] B. G. Loganathan, K. S. Sajwan, E. Sinclair, K. Senthil Kumar, K. Kannan, *Water Res.* **2007**, *41*, 4611–4620.
[63] M. Houde, J. W. Martin, R. J. Letcher, K. R. Solomon, D. C. G. Muir, *Environ. Sci. Technol.* **2006**, *40*, 3463–3473.
[64] M. J. Molina, F. S. Rowland, *Nature* **1974**, *249*, 810.
[65] D. A. Fisher, C. H. Hales, D. L. Filkin, M. K. W. Ko, N. D. Sze, P. S. Connell, D. J. Wuebbles, I. S. A. Isaksen, F. Stordal, *Nature* **1990**, *344*, 508–512.
[66] W. J. Roem, F. Berendse, *Biol. Conserv.* **2000**, *92*, 151–161.
[67] B. D. Key, R. D. Howell, C. S. Criddle, *Environ. Sci. Technol.* **1997**, *31*, 2445–2454.

Chapitre 1

Vers l'addition de radicaux fluoroalkyles sur des arynes

1 La chimie des arynes 57
1.1 Occurrence et stabilité des arynes 57
1.2 Synthèse des arynes 58
1.3 Réactivité des arynes 59
1.4 Précédents de fonctionnalisation d'arynes avec des groupements fluorés 60
1.5 Précédents de fonctionnalisation d'arynes avec des radicaux 62
2 Caractéristiques des radicaux fluoroalkyles 65
3 Résultats 66
4 Partie expérimentale 76
5 Bibliographie 80

1 La chimie des arynes

1.1 Occurrence et stabilité des arynes

Les arynes sont des intermédiaires réactionnels neutres que l'on pourrait définir par des noyaux aromatiques ou hétéroaromatiques à six sommets dont deux substituants ont été abstraits. La structure de l'*ortho*-benzyne ou 1,2-didéhydrogénobenzène par exemple, est vraisemblablement située quelque part entre sa forme alcyne et sa forme cumulène, la forme diradicaloïde étant probablement peu impliquée au vu des réactions de type couche fermée qu'entreprennent ces intermédiaires réactionnels (Figure 1.1).[1–3]

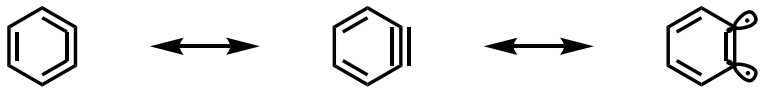


Figure 1.1 Structures de l'*ortho*-benzyne

Extrêmement réactif du fait de sa LUMO (lowest unoccuppied molecular orbital, ou plus basse orbitale moléculaire vacante) basse en énergie, c'est un électrophile puissant qui réagit avec toute sorte de nucléophiles. Bien que les *ortho*-arynes soient les plus utilisés, les *meta*- et *para*-arynes ont été importants pour comprendre les couplages à travers des liaisons σ.[3,4] Le *para*-aryne est également impliqué dans un processus important de clivage de l'ADN (acide désoxyribonucléique). Cet intermédiaire est en effet produit lors de l'activation d'ène-diynes et la raison de l'extrême toxicité de la calichéamicine γ^1 et de ses dérivés (Figure 1.2).

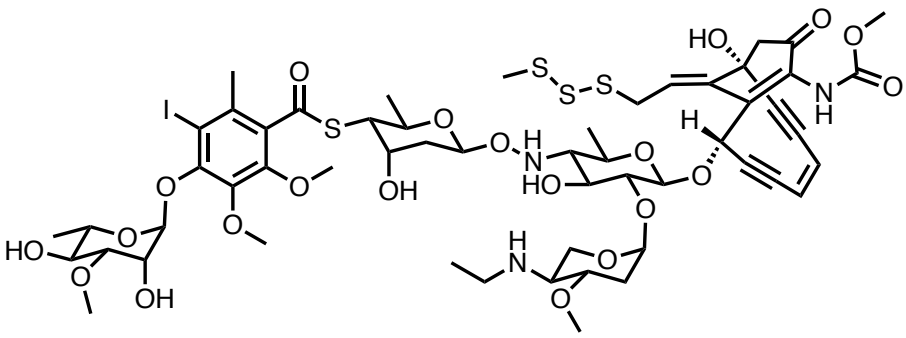


Figure 1.2 Structure du premier produit naturel découvert possédant un motif ène-diyne

Celle-ci possède un groupement ène-diyne susceptible d'entreprendre une réaction de cyclisation de Bergman.[5,6] Bien que légèrement hors-sujet, ce mécanisme incroyable mérite que nous nous attardions un moment. Le motif trisulfure est tout d'abord attaqué sur le soufre central par un nucléophile (comme le glutathion) qui libère un thiolate capable de réagir sur l'énone adjacente par une réaction de type Michael. La structure

est alors parfaitement positionnée pour réagir selon la cyclisation de Bergman pour former le 1,4-benzyne. Celui-ci peut alors abstraire deux hydrogènes de deux brins d'ADN différents. Les radicaux formés sur l'ADN réagissent avec de l'oxygène pour finalement conduire au clivage des deux brins (Figure 1.3).[7]

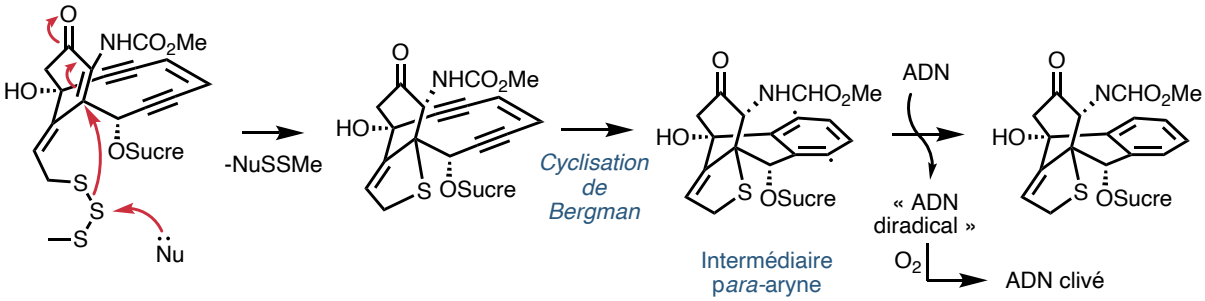


Figure 1.3 Activation du motif ène-diyne en milieu biologique et ses conséquences

La découverte de la fonction de ce motif a permis le développement de nouveaux principes actifs.[8]

1.2 Synthèse des arynes

Hautement réactifs, les arynes sont toujours générés *in situ*. Plusieurs méthodes existent pour leur synthèse, développées depuis 1953, année où J. D. Roberts dévoile des preuves tangibles de l'existence du benzyne.[9] Ces méthodes peuvent être classées en six catégories selon le type de mécanisme par lequel elles passent pour former l'intermédiaire (Figure 1.4).[1–3,10,11]

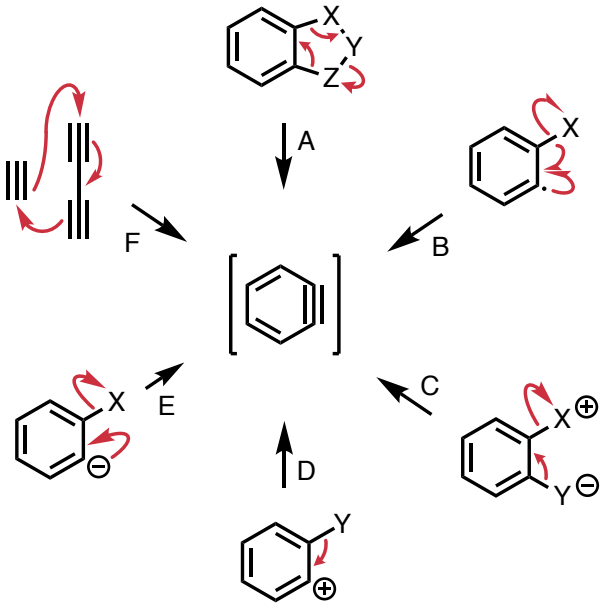


Figure 1.4 Méthodes générales de synthèse d'arynes

Les réactions de fragmentations (Figure 1.4, A) furent parmi les premières étudiées et utilisées. Basées généralement sur des précurseurs instables ou potentiellement explosifs,

ces méthodes sont actuellement peu utilisées en routine.[12–14] La réaction d' α -élimination de radicaux aromatiques (Figure 1.4, B) est possible mais très peu décrite.[15,16] La décomposition de zwittérions aromatiques (Figure 1.4, C) est également peu utilisée.[17,18] La formation d'arynes à partir de cations aromatiques est très peu efficace (Figure 1.4, D).[19] Contrairement aux précédentes méthodes, la β -élimination d'anions aromatiques est très efficace et donc la méthode la plus utilisée (Figure 1.4, E). De nombreux précurseurs permettent d'aboutir à ce type de réactivité, et celui de Kobayashi est incontournable (Figure 1.5).[20] La formation de l'aryne est ainsi induite par une source de fluorures et a lieu dans des conditions douces.

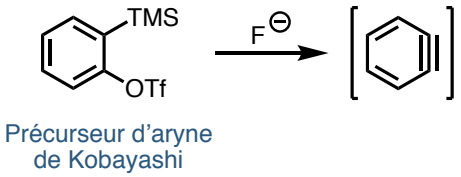


Figure 1.5 Activation du précurseur d'aryne de Kobayashi

Une dernière méthode efficace est la réaction d'hexadéhydrogéno-Diels-Alder (HDDA) (Figure 1.4, F). Découverte très récemment, en 1997, elle est basée sur la réaction de cycloaddition [4+2] entre un diyne et un alcyne et permet d'accéder efficacement à des benzènes polysubstitués à partir d'un substrat linéaire.[21,22]

1.3 Réactivité des arynes

Les arynes réagissent avec des « arynophiles » dans des réactions péricycliques de cycloaddition. Ils peuvent ainsi réagir en cycloaddition [2+2] (avec par exemple des acétals mixtes silylés de cétènes) ou [4+2] (avec par exemple des furanes). Ils peuvent également réagir en cycloadditions dipolaires 1,3 (avec par exemple des ylures d'azométhines, des nitrones ou des azotures) ou 1,4.

Une des réactions les plus simples est l'addition d'un nucléophile sur l'aryne, méthode efficace d'arylation. De nombreux types de nucléophiles peuvent être utilisés : azotés, carbonés, oxygénés, phosphorés, etc. Les réactions multicomposants impliquant un nucléophile et d'autres réactifs (oléfine, électrophile, etc.) sont également puissantes pour construire rapidement des structures polycycliques complexes (Figure 1.6).[1–3,10,11,23]

Bien plus que des curiosités de laboratoire, les arynes constituent non seulement le sujet d'un nombre considérable d'approches synthétiques, mais sont également utilisés dans des étapes clés de synthèses totales de produits naturels, qui constituent la preuve ultime de l'applicabilité d'une méthodologie.[10] On pourra citer comme exemple récent l'emploi d'un aryne dans la synthèse totale de la (-)-tubingensine B par N. Garg (Figure 1.7).[24]

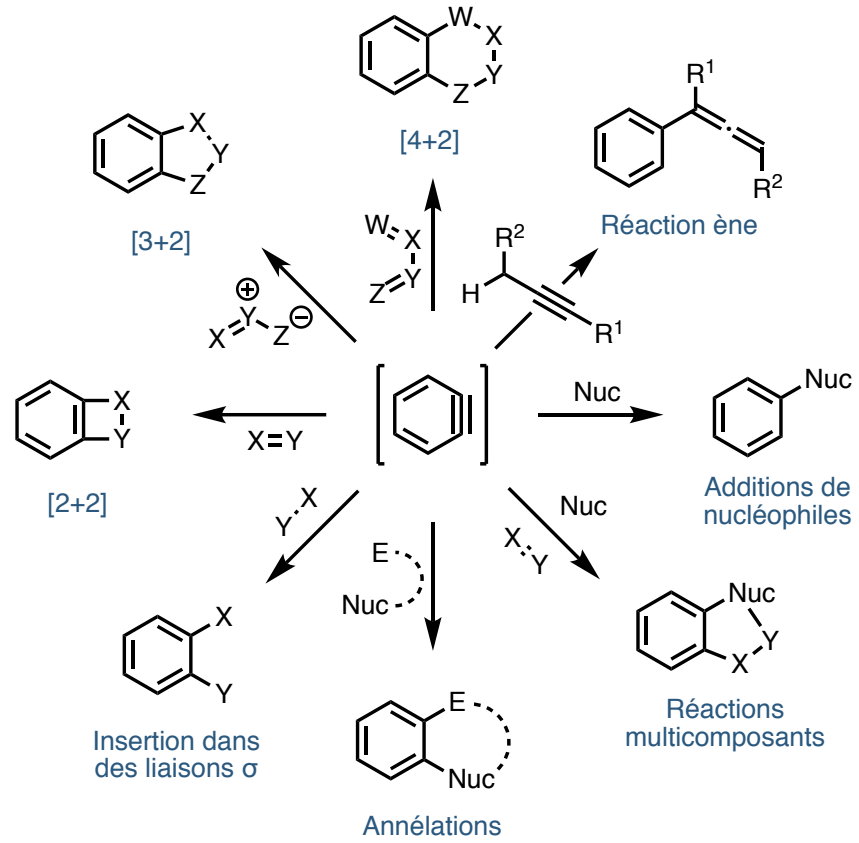


Figure 1.6 Réactivités des arynes

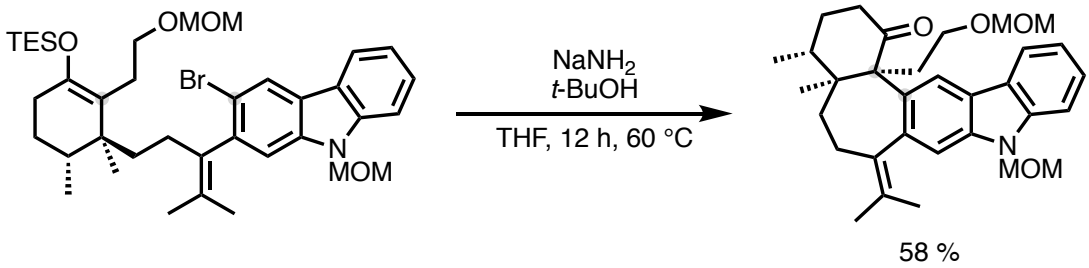


Figure 1.7 Étape clé de la synthèse totale de la (-)-tubingensine B employant un aryne comme intermédiaire, par Garg *et al.*

1.4 Précédents de fonctionnalisation d'arynes avec des groupements fluorés

Plusieurs méthodologies ont été développées pour insérer des groupements fluorés sur des arynes, par des méthodes anioniques. Les méthodes développées par J. Hu permettent d'accéder à des arènes 1,2-difonctionnalisés par un iode et un groupement fluoré (F, C_2F_5, CF_3, SCF_3, OCF_3). Des cinq voies décrites, trois utilisent de l'argent de manière stœchiométrique ou catalytique (Figure 1.8).[25–30] Ces méthodes s'inspirent des travaux originaux d'A. Kolomeitsev qui avait décrit en 2008 la trifluorométhoxylation et la trifluorométhylthiolation d'arynes par les anions correspondants (ce qui sera décrit plus en détails dans le chapitre 2).[31]

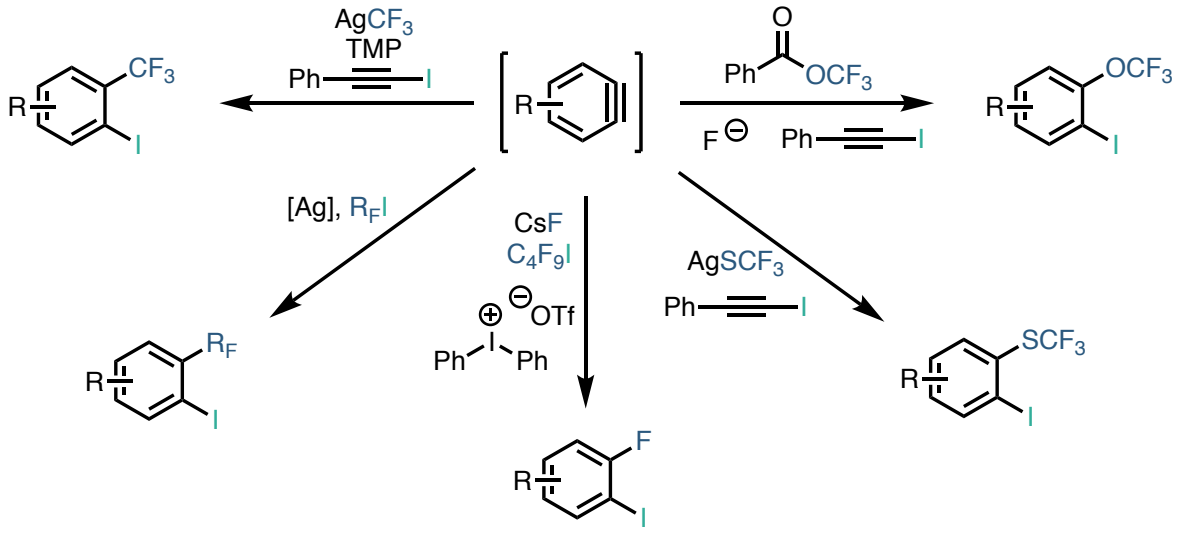


Figure 1.8 Méthodologies de J. Hu *et al.* pour accéder à des arènes *ortho*-iodo fonctionnalisés par des groupements fluorés (TMP : 2,2,6,6-tétraméthylpipéridine)

D. Lee décrit des méthodes similaires, en ne générant pas l'aryne par une *ortho*-élimination mais par une réaction d'hexa-déshydrogéno-Diels-Alder (Figure 1.9).[32,33]

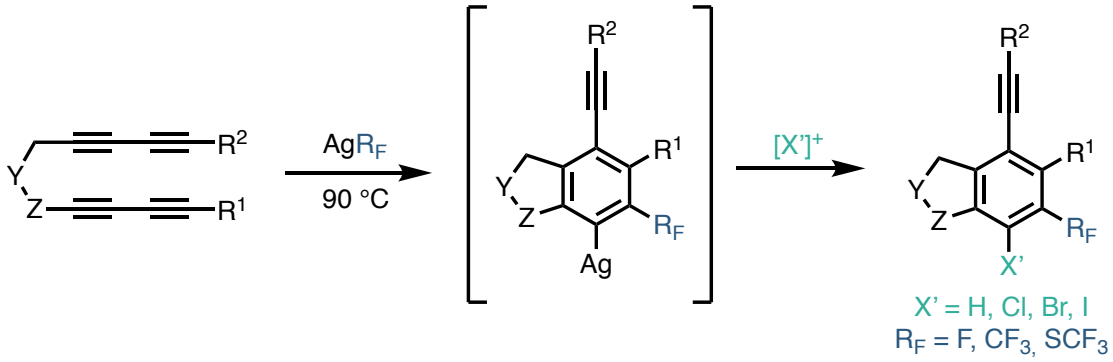


Figure 1.9 Méthodologie de D. Lee *et al.* pour fonctionnaliser des arynes par des groupements fluorés

Enfin, plus récemment, O. Daugulis décrit la 1,2-bistrifluorométhylthiolation d'arynes en utilisant le bis(trifluorométhyl)disulfure, particulièrement onéreux, avec de bons rendements.[34]

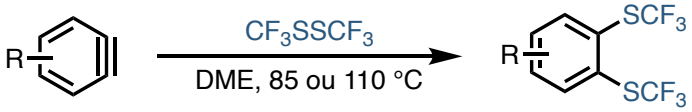


Figure 1.10 Méthode de Daugulis *et al.* de bistrifluorométhylthiolation

1.5 Précédents de fonctionnalisation d'arynes avec des radicaux

En 2002 et 2004, Biehl *et al.* décrivent la réaction entre l'acétate de la 1-hydroxypyridine-2(1*H*)-thione (ou l'acétate de la 1-hydroxypyridine-2(1*H*)-sélénone) et des arynes générés par plusieurs méthodes. Dans la version séléniée, ils observent toujours la formation de benzo[4,5]séléno[2,3-*b*]pyridines sans toutefois observer une addition du méthyle sur l'aryne (Figure 1.11, 1).[35,36] Les auteurs justifient l'implication d'espèces radicalaires sur la base de la réactivité habituelle des esters d'acides thiohydroxamiques, sur la régiosélectivité de l'addition sur les arynes ainsi que l'absence de réactivité de la pyridine-2(1*H*)-sélénone (Figure 1.11, 2).

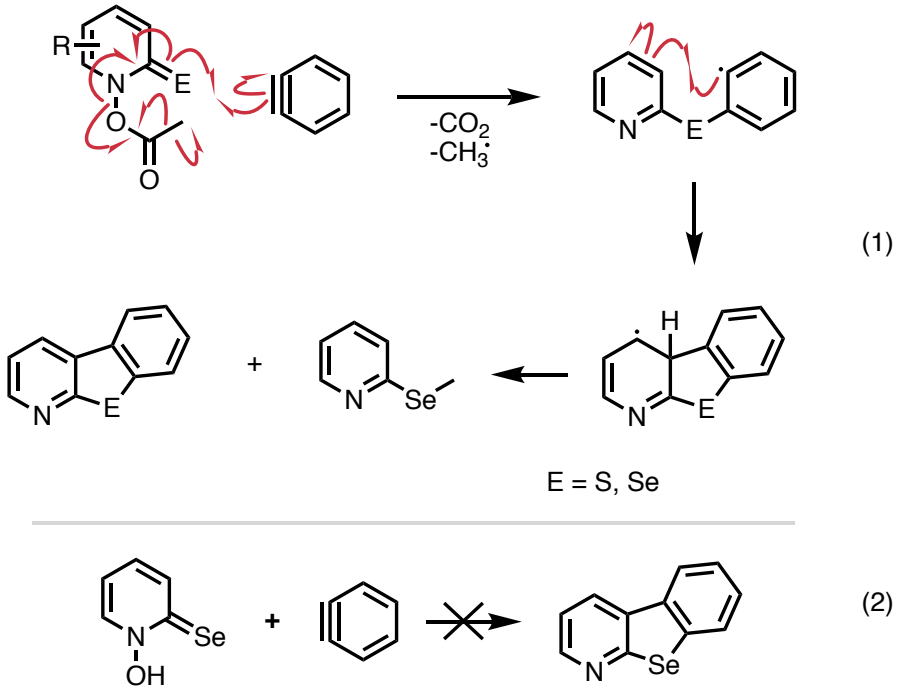


Figure 1.11 Utilisation d'esters de Barton sur des arynes

En 2007, Machiguchi *et al.* publient une réaction entre la tropothione et le benzyne qui permet la formation de trois sous-produits isomères. Sur la base de calculs les auteurs invoquent la formation d'un biradical et non d'une cycloaddition. Ils concluent que le benzyne doit être considéré comme un biradical plutôt qu'un électrophile vis-à-vis de la tropothione (Figure 1.12).[37] En 2011 le même groupe décrit la même réaction avec la tropone et prouve la formation d'un biradical en observant la formation d'un produit d'abstraction d'un chlore du dichlorométhane. Le produit majoritaire de la réaction est un zwitterion étonnamment stable. D'autres produits de cycloadditions sont obtenus, mais les auteurs stipulent qu'ils ne peuvent que provenir d'un intermédiaire diradicalaire du fait de l'impossibilité pour le benzyne de se plier aux contraintes géométriques d'une réhybridation $sp^2 \rightarrow sp^3$ qui a lieu lors d'une cycloaddition (Figure 1.13).[38]

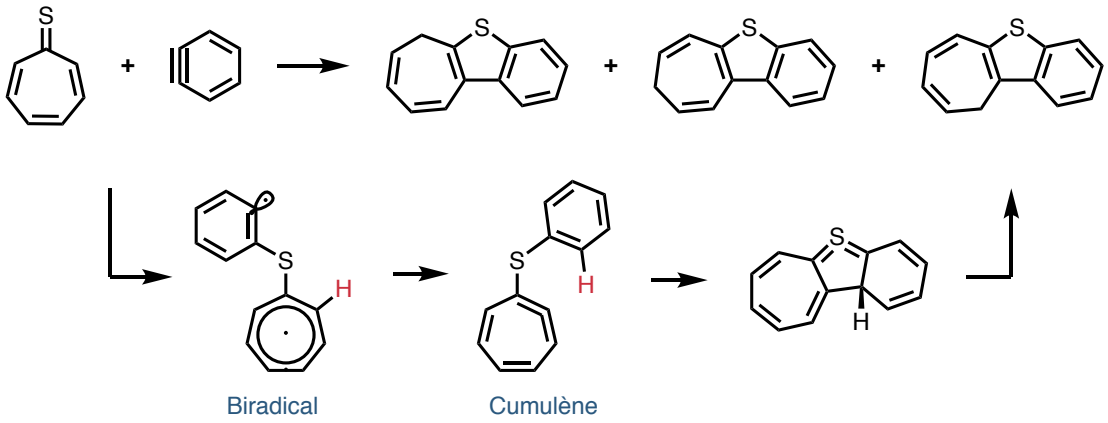


Figure 1.12 Réaction entre la tropothione et le benzyne

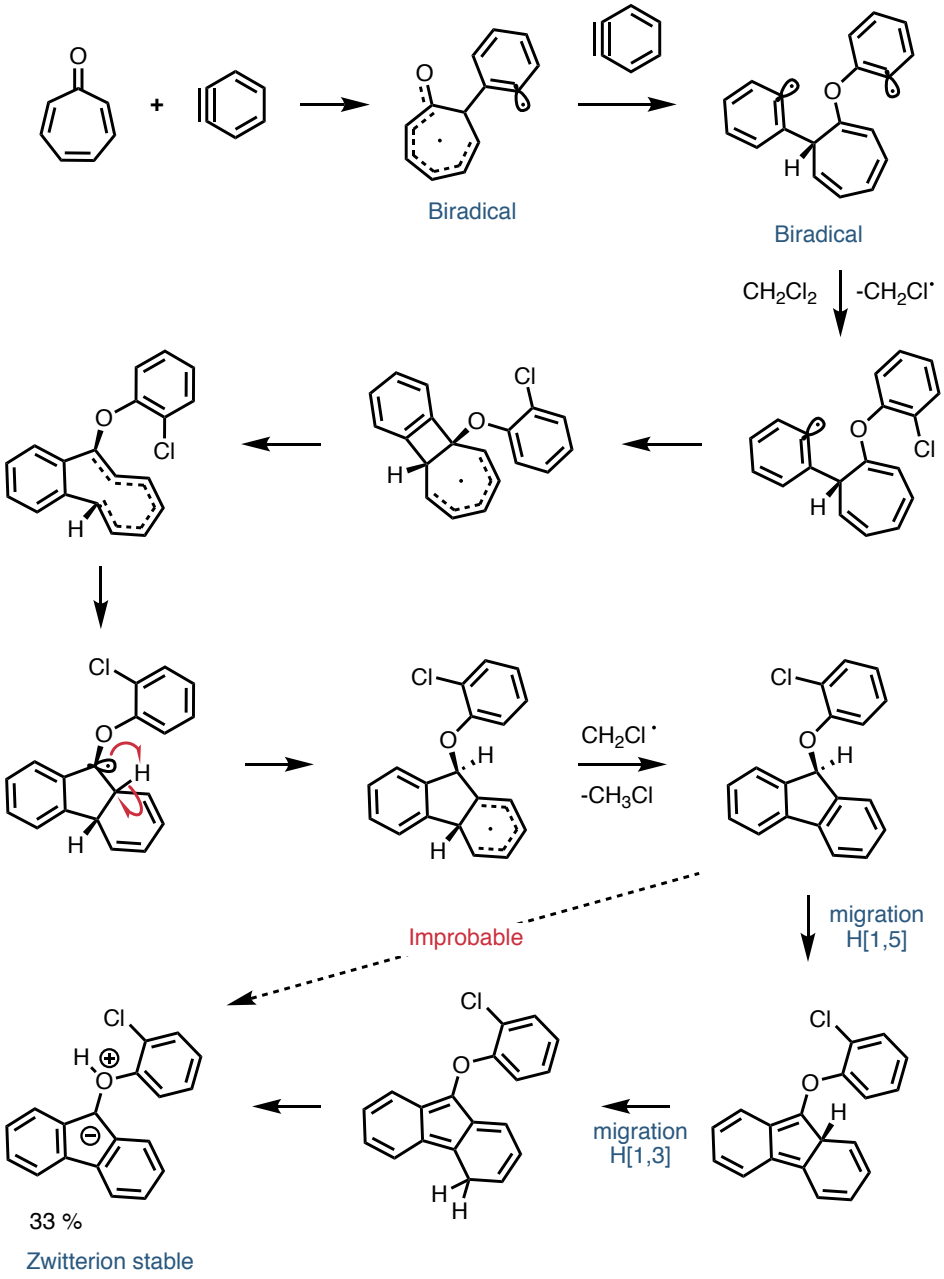
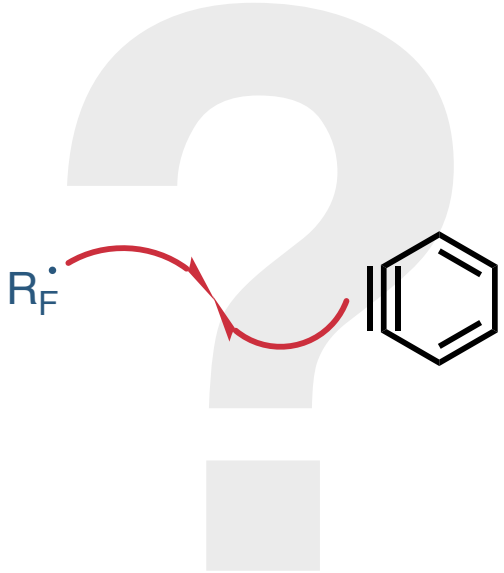


Figure 1.13 Réaction entre la tropone et le benzyne

À notre connaissance, exceptés ces quelques exemples présentés ci-dessus, la littérature ne fait part d'aucune réaction entre les arynes et des radicaux. Réussir une telle réaction synthétiquement utile permettrait éventuellement d'ouvrir un nouveau domaine de la chimie des arynes et d'accéder à des structures non accessibles par les voies ioniques.

Notre équipe étant spécialisée en chimie du fluor, c'est naturellement que nous avons préféré nous orienter vers des radicaux fluorés. Après avoir rapidement détaillé la structure et la réactivité des radicaux fluorés nous présenterons nos résultats de ce premier travail effectué au début de la thèse.



2 Caractéristiques des radicaux fluoroalkyles

Les caractéristiques très particulières des radicaux fluoroalkyles viennent essentiellement des propriétés électroniques du fluor. En effet, quand le radical méthyle $CH_3^{\bullet}$ est plan, le radical trifluorométhyle $CF_3^{\bullet}$ est pyramidal avec une barrière d'inversion conséquente (25 kcal/mol) (Figure 2.1).

Figure 2.1 Géométrie des radicaux méthyle et trifluorométhyle

Ceci implique un fort caractère s du carbone où est localisée la plus haute orbitale occupée par un seul électron (SOMO) et donc un fort caractère σ du radical. Ce caractère a un grand effet sur la réactivité de ces radicaux. Le radical trifluorométhyle a une énergie de stabilisation radicalaire (RSE) de 10,3 kcal/mol. La RSE est décrite comme étant l'enthalpie de la réaction entre le radical méthyle et le dérivé hydrogéné du radical en question (Figure 2.2). Plus elle est négative, plus le radical est stable. À titre de comparaison, la RSE du radical trityle $Ph_3C^{\bullet}$ est de -103,4 kcal/mol.[39]

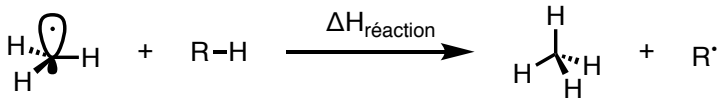


Figure 2.2 Réaction considérée pour le calcul de l'énergie de stabilisation radicalaire

En raison de leur nature largement électrophile les radicaux fluoroalkyles réagissent avec soit des systèmes σ fortement polarisables (ou « mous »), comme des thiolates, des sélénolates ou des phosphites, soit préférentiellement, avec des systèmes π riches en électrons, comme des oléfines ou des composés aromatiques. Sur ces dernières, les radicaux fluoroalkyles réagissent avec des constantes de vitesse beaucoup plus importantes que leurs analogues hydrogénés. Ceci ne peut pas provenir d'un effet stérique puisque l'atome de fluor, bien que petit, est plus gros qu'un atome d'hydrogène. Cela provient dans une certaine mesure de leur géométrie pyramidale. Celle-ci leur confère un avantage en ce qu'ils n'ont pas à vaincre une barrière énergétique pour atteindre le premier état de transition d'addition sur les oléfines. Ainsi le radical trifluorométhyle réagit avec le styrène environ 400 fois plus vite que le radical *tert*-butyle. Néanmoins la grande vitesse d'addition provient essentiellement de leur haute électrophilie. Les constantes de vitesse d'addition des radicaux fluorés sur une oléfine riche en électrons sont en effet dues pour beaucoup à la différence d'énergie SOMO-HOMO entre les deux partenaires. Dans l'expérience, on observe en effet une très bonne corrélation entre les potentiels d'ionisation des oléfines et la constante de vitesse d'addition d'un même radical.[40]

3 Résultats

Le précurseur d'aryne utilisé pour les manipulations est le (2-triméthylsilyl)phényltrifluométhanesulfonate **1**, plus communément appelé précurseur de Kobayashi, qui l'a développé.[20] Il est facilement synthétisé en deux étapes à partir du 2-bromophénol.[41] Celui-ci est d'abord triméthylsilylé quantitativement en **2**, qui subit un échange brome-lithium par du *n*-butyllithium pour fournir un aryllithien qui se réarrange spontanément selon un mécanisme de rétro-Brooke. Le phénolate ainsi généré est piégé *in situ* lors d'une seconde étape par de l'anhydride triflique pour fournir le précurseur d'aryne **1**, avec un rendement de 80% sur deux étapes (Figure 3.1).

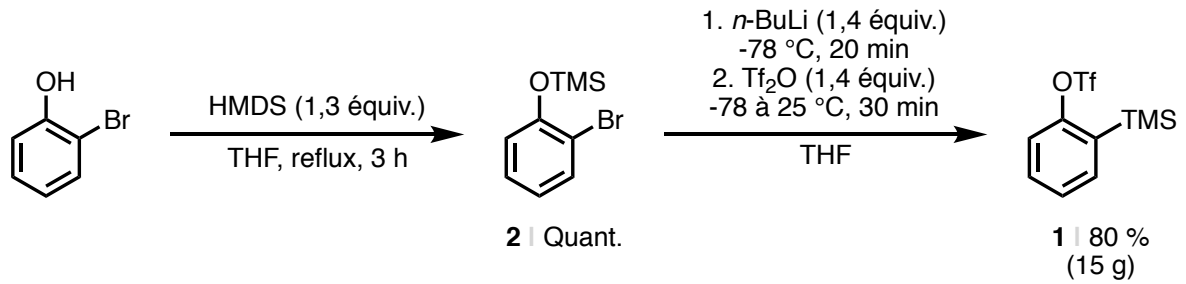


Figure 3.1 Synthèse du précurseur d'aryne **1**

Notre premier travail a été de tenter d'insérer l'aryne dans la liaison C–I d'un composé de type iodure de perfluoroalkyle R_FI. Nous avons choisi d'utiliser l'iodure de perfluorobutyle (C_4F_9I), second iodure de perfluoroalkyle liquide à température ambiante et nettement moins cher que son homologue linéaire à trois carbones. Nous avons donc mis un excès (5 équivalents) de C_4F_9I en présence de **1** et de CsF, la source de fluorure classiquement utilisée pour générer l'aryne à partir de ce précurseur. Une quantité catalytique d'azobis(isobutyronitrile) (AIBN) a été ajoutée pour initier la formation d'espèces radicalaires. Les deux produits majoritaires identifiés par chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectroscopie de masse (GC/MS) ont été le 1-fluoro-2-iodobenzène **3** et le 1,2-diiodobenzène **4** (Figure 3.2). Avec l'iododifluoroacétate d'éthyle et AIBN, le diiodobenzène est même totalement majoritaire (Figure 3.3). Irradier les mêmes mélanges réactionnels n'a pas permis de changer l'issue de la réaction.

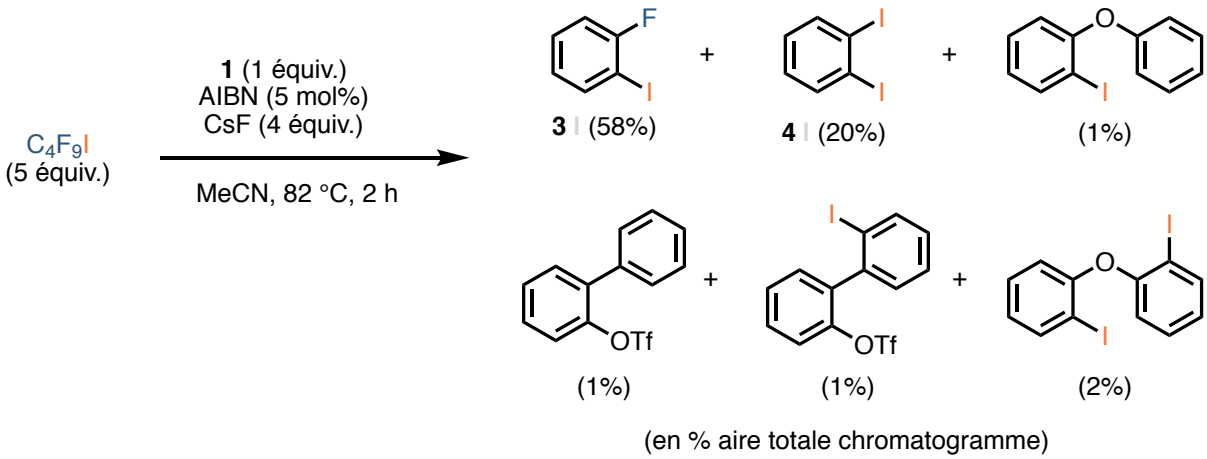


Figure 3.2 Tentative d'insertion de l'aryne dans la liaison C_4F_9–I

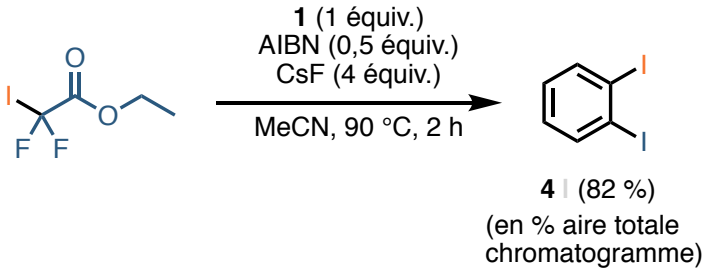


Figure 3.3 Tentative d'insertion de l'aryne dans la liaison C–I de l'iododifluoroacétate d'éthyle

On peut raisonnablement penser que le 1-fluoro-2-iodobenzène **3** se forme selon un mécanisme ionique, par addition d'un fluorure (issu de CsF) sur l'aryne, et piégeage de l'anion résultant par l'iode du C_4F_9I. On notera que la polarité de la liaison C–I est inversée dans les iodures de perfluoroalkyles, l'iode étant plus électropositif que le carbone, fortement appauvri en électrons par l'effet inductif attracteur des fluors. De ce fait le carbanion arylique formé réagit plus préférentiellement avec l'iode qu'avec le carbone. En outre, la S_N2 sur le carbone est défavorisée par la répulsion électronique entre la charge négative du carbanion et les doublets non liants des fluors (Figure 3.4).

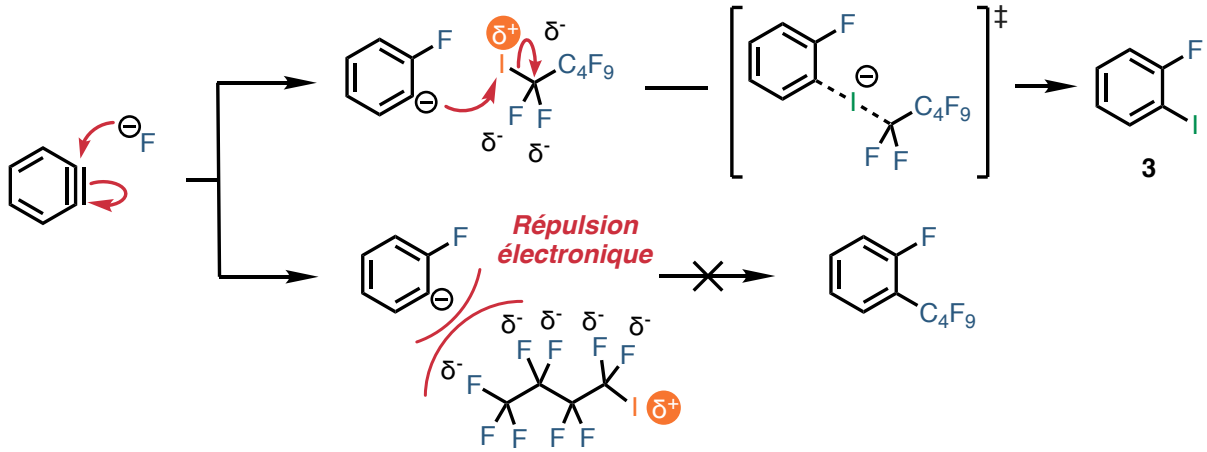


Figure 3.4 Rationalisation de la formation du 1-fluoro-2-iodobenzène

Le 1,2-diiodobenzène **4** pourrait quant à lui se former par réaction entre l'aryne et du diiode dégagé par la décomposition de R_FI. I_2 pourrait d'ailleurs être une des sources d'iode menant à **3**.

La réaction de piégeage de l'aryne a également été conduite sous irradiation (par deux lampes compactes fluorescentes de 23 W) pour provoquer la rupture de la liaison C–I dans C_4F_9I.[42] À chaque tentative les mêmes sous-produits ont été obtenus. Une quantité catalytique de bis(tributylétain) a été ajoutée à la réaction afin de piéger l'éventuel diiode dégagé lors de la réaction.[43] Globalement les mêmes sous-produits ont été observés, cependant un produit minoritaire dont la masse correspond au produit **5** fut observé par GC/MS (Figure 3.5). L'ajout d'une quantité stœchiométrique du réactif stannylé n'a pas permis d'augmenter la quantité de produit formé et a diminué la conversion de **1** en aryne, habituellement totale au bout de 16 h. Nous avons supposé que cela était dû à la baisse de solubilité de CsF dans le milieu, du fait de l'apolarité apportée par les chaînes butyles.

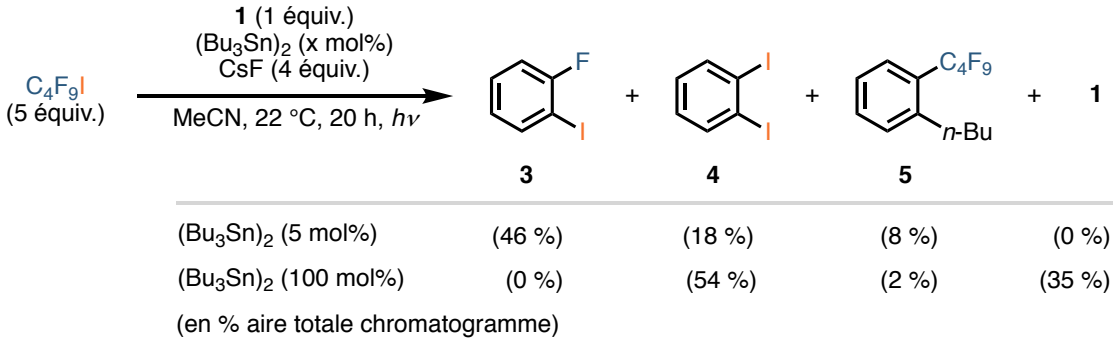


Figure 3.5 Utilisation du bis(tributylétain) comme piège à diiode

Face à ce résultat, il a été envisagé que le piégeage du radical fluoré, électrophile, pourrait avoir lieu si un premier radical nucléophile venait attaquer l'aryne et former le radical aryle résultant. Une telle stratégie « tandem » permettrait de s'affranchir de l'incompatibilité électronique entre nos deux intermédiaires réactionnels d'intérêt (Figure 3.6).

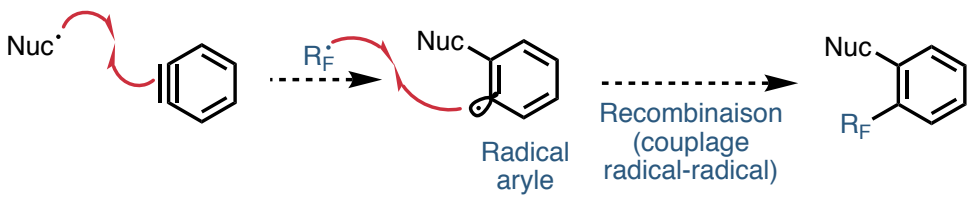


Figure 3.6 Stratégie tandem envisagée

Pour cela nous avons utilisé les résultats (encore non publiés) transmis par l'équipe de J.-P. Goddard. Le précurseur d'aryne peut être piégé par des radicaux benzoyloxyle et alkyloxyle, générés à partir des péroxydes correspondants, à savoir le péroxyde de benzoyle (BPO) et le péroxyde de lauroyle (LPO) (Figure 3.7).

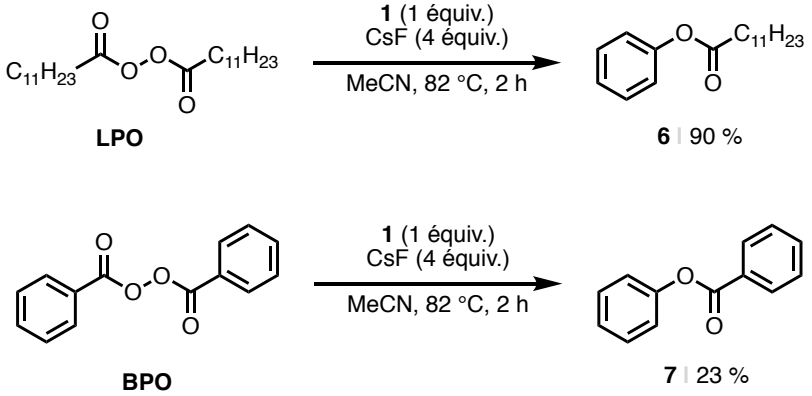


Figure 3.7 Alkyloxylation et benzoyloxylation d'arynes par les peroxydes correspondants

Partant sur cette base, nous avons ajouté dérivés fluoroalkylés pour tenter de piéger le radical aryle résultant de la première addition du radical alkoxyloxyle ou benzoyloxyle (Figure 3.8).

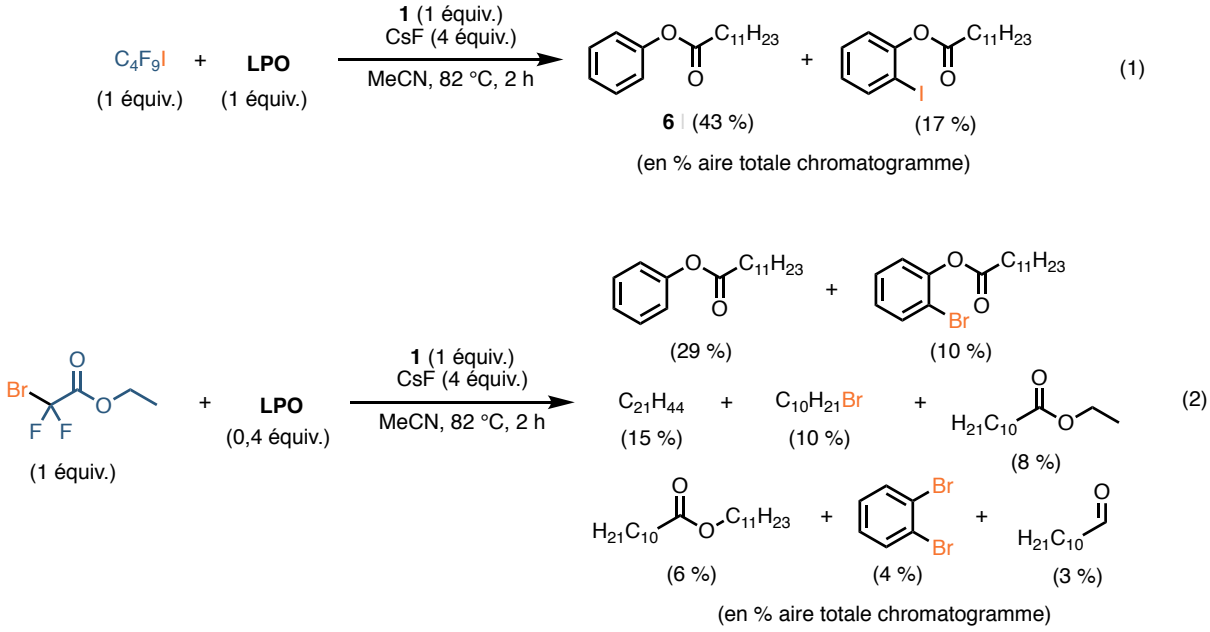


Figure 3.8 Tentatives de piégeage du radical aryle par divers réactifs fluorés

Avec C_4F_9I (Figure 3.8, 1) ou le bromodifluoroacétate d'éthyle (Figure 3.8, 2) seuls les produits d'addition des radicaux lauroyloxyles ont été observés. D'une manière générale, l'aryne semble donc ne jamais réagir avec la partie perfluorée des réactifs employés mais seulement avec l'halogène. Nous avons dès lors exclu l'emploi d'halogénures de fluoroalkyles. Parmi toutes les sources de radicaux trifluorométhyles, le réactif de Togni **8** est un des réactifs les plus pratiques. C'est un solide incolore cristallin stable à l'air à

température ambiante. Selon l'activateur présent il peut réagir en tant que réactif de trifluorométhylation électrophile (« CF_3^+ ») ou radicalaire (« $CF_3^{\bullet}$ »).[44] Assez onéreux, il a été préparé directement au laboratoire à partir de l'acide 2-iodobenzoïque. La synthèse en un pot décrite par le groupe d'A. Togni (Figure 3.9)[45] n'a pas pu être reproduite avec un rendement acceptable, malgré l'emploi d'un agitateur mécanique (l'agitation a été rapportée comme un facteur critique pour l'étape d'*Umpolung*).

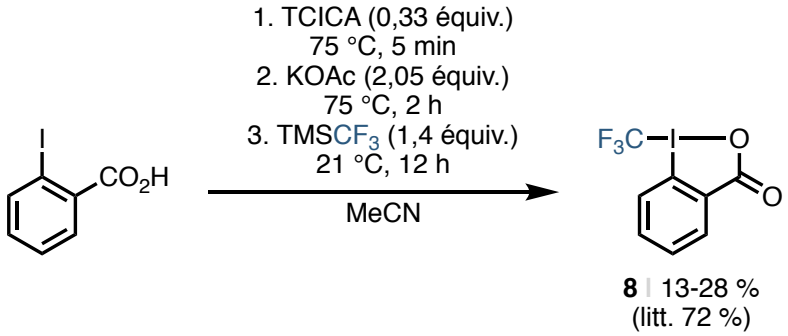


Figure 3.9 Synthèse en un pot du réactif de Togni **8**

La synthèse de **8** en trois étapes, décrite, s'est avérée finalement rapide et très efficace (rendement de 77% sur trois étapes, Figure 3.10).

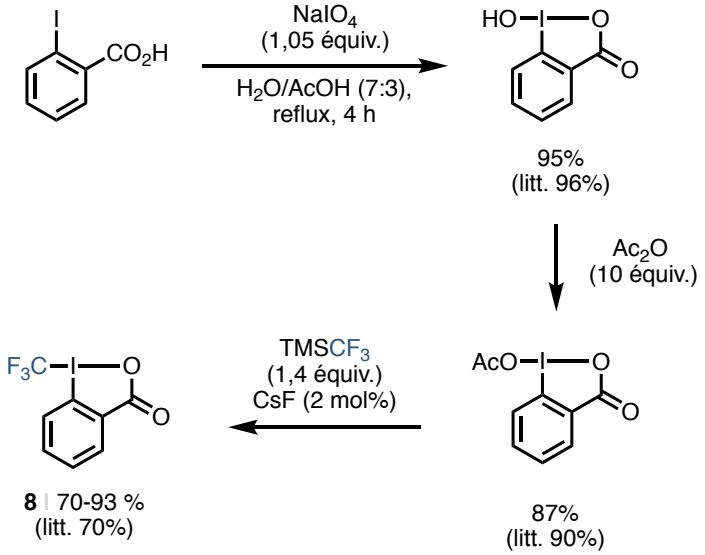


Figure 3.10 Synthèse efficace en trois étapes du réactif de Togni **8**

La réaction entre le réactif de Togni **8** et l'aryne n'a abouti qu'au produit **9** d'addition de la partie carboxylate (Figure 3.11).

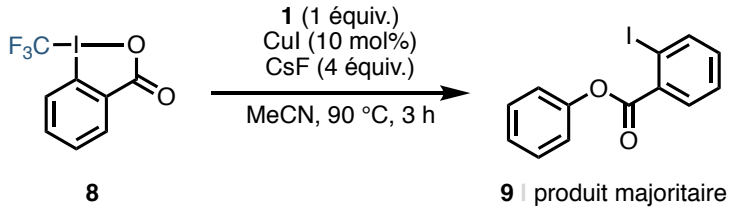
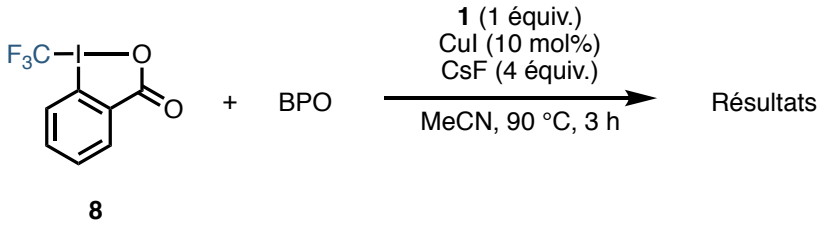


Figure 3.11 Réaction entre le réactif de Togni **8** et l'aryne

Néanmoins heureux de ne pas observer de produits d'halogénation, nous avons alors répété cette expérience en présence de BPO et de divers activateurs, à plus basse température (40 °C) Le Tableau 4, recense les différents activateurs utilisés pour libérer le radical trifluorométhyle ainsi que les résultats associés aux essais.

Tableau 4 Principaux résultats des réactions tandems mises en œuvre



Entrée	Activateur (équiv.)	Conversion de **8** (%)	Conversion de **1** (%)
1	$[Cu(MeCN)_4]BF_4$ (0,2)	45	53
2	NMM (1,2)	100	11
3	$Cu(OAc)_2$ (0,1)	0	73
4	NMM (1,2)	43	43
5	NMM (1,2)	100	36
6	NMM (1,2)	100	28
7	Et_3N (1,2)	58	17
8	$Cu(OAc)_2$ (1,2)	0	33
9	iPrOH, 254 nm	100	12

NMM : *N*-méthylmorpholine

Ces résultats mettent tout d'abord en avant un problème récurrent : la conversion incomplète de l'aryne. Ceci n'a jamais été un problème au début du projet. Il a été suggéré que l'eau résiduelle du fluorure de césium, peut-être mal séché, interférait avec la formation de l'aryne, cependant certaines publications sur le sujet décrivent l'ajout volontaire d'eau dans le milieu réactionnel sans rencontrer ce problème.[46] Générer le radical trifluorométhyle à partir du réactif de Togni **8** activé par une amine s'avère être une méthode simple à mettre en œuvre et assez efficace. Il est à noter que dans tous les cas des signaux extrêmement minoritaires dans la zone des trifluorométhyles aromatiques

sont observés, mais aucun signal prépondérant dans cette zone n'a pu être cependant obtenu.

Pour avoir des informations concernant la compatibilité des cinétiques de formation de l'aryne, du radical benzoyloxyle et du radical trifluorométhyle, un suivi cinétique par RMN du proton a été effectué. Les réactions de cycloaddition entre le précurseur d'aryne **1** et le 2,5-diméthylfurane, ainsi que de fragmentation du réactif de Togni **8** en présence de triéthylamine ont été suivies à 40 °C (Figure 3.12 et Figure 3.13).

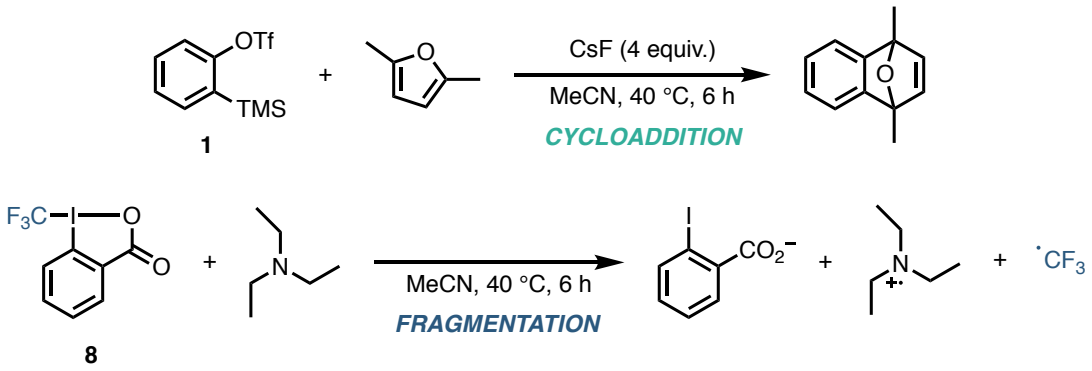


Figure 3.12 Réactions suivies par RMN du proton

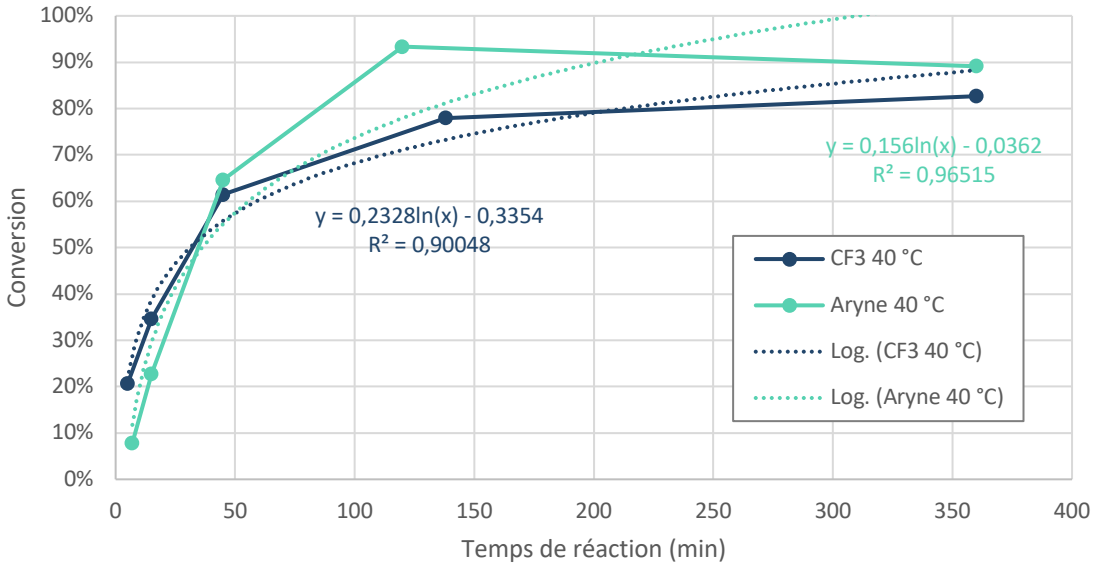


Figure 3.13 Évolution de la conversion en fonction du temps pour les réactions de cycloaddition et de fragmentation présentées Figure 3.12

Les cinétiques des deux réactions semblent concorder. La cinétique de l'addition du radical benzoyloxyle sur l'aryne devra être étudiée pour pouvoir rejeter avec certitude l'hypothèse de l'incompatibilité des vitesses de production des intermédiaires. S'il s'avère que les vitesses de formation des deux intermédiaires sont compatibles, il faut néanmoins se pencher sur leur comptabilité électronique. Pour ceci nous avons cherché dans la

littérature les énergies des orbitales frontières de différents arynes[47] et des radicaux phényle,[48] trifluorométhyle[49] et difluorométhyle (Figure 3.14).

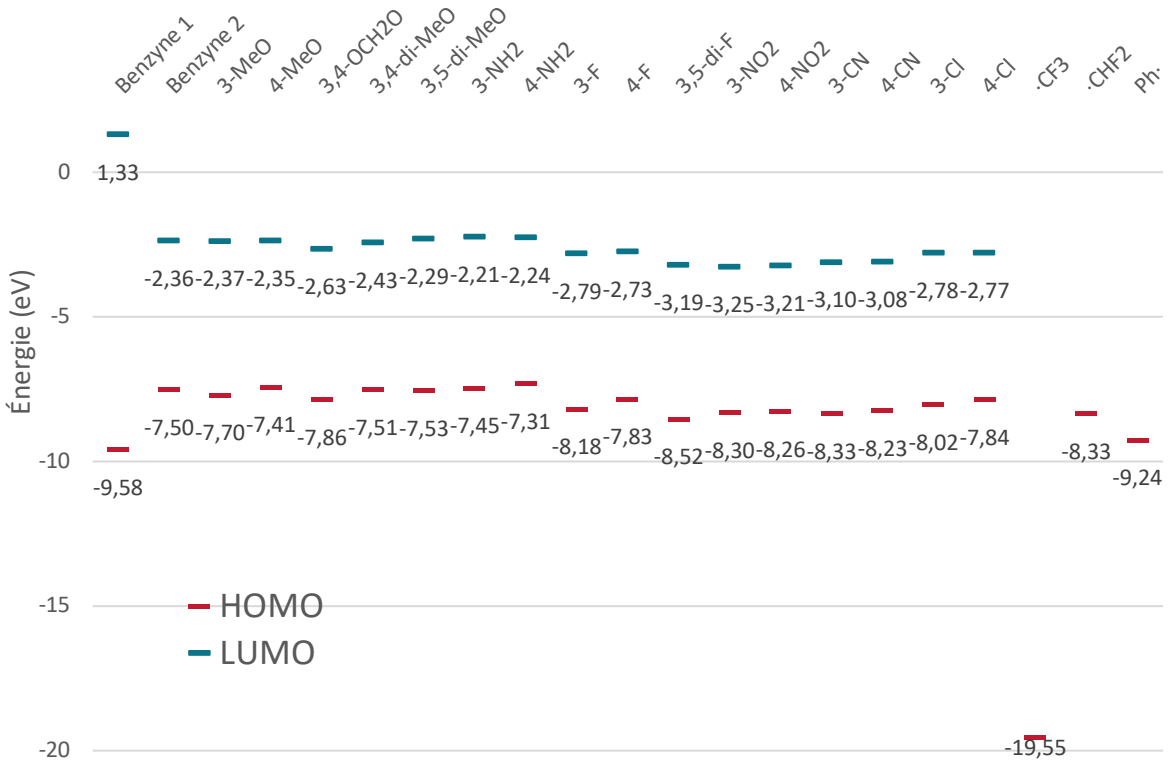


Figure 3.14 Orbitales frontières de différents arynes et radicaux

Il apparaît tout d'abord que l'impact des substituants de l'aryne est faible sur l'énergie de ses orbitales frontières. Ainsi modifier les précurseurs d'arynes n'est peut-être pas une stratégie à prioriser pour augmenter leur réactivité envers les radicaux fluorés. De plus, la SOMO du radical trifluorométhyle est bien plus éloignée de la LUMO des arynes que celle du radical difluorométhyle (17,2 eV contre 6,0 eV). Cette dernière est d'ailleurs très proche (0,9 eV) de la SOMO du radical phényle. En conclusion le radical difluorométhyle apparaît plus à même de réagir avec l'aryne et le radical phényle que le radical trifluorométhyle.

Nous avons ainsi cherché à substituer le radical $CF_3^{\bullet}$ par $CHF_2^{\bullet}$. L'équivalent difluorométhylé du réactif de Togni n'étant pas décrit, nous avons dû utiliser une autre source pratique de ce radical. En employant la méthodologie de Barton *et al.* il est possible de se servir de l'anhydride difluoroacétique comme source de $CHF_2^{\bullet}$ en passant par un ester d'acide thiohydroxamique.[50,51] La 1-hydroxypyridine-2(1*H*)-thione est mise à réagir avec l'anhydride pour former l'ester correspondant, qui fragmente spontanément *in situ* lorsqu'exposé à la lumière pour former le radical $CHF_2^{\bullet}$ et du dioxyde de carbone. Ce radical, si non piégé par une oléfine (dans notre cas, l'aryne), est capté par le soufre pour former quantitativement la 2-((difluorométhyl)thio)pyridine **10** (Figure 3.15).

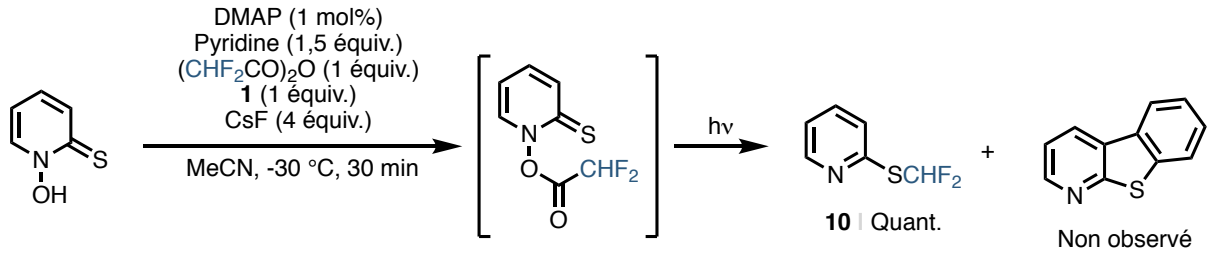


Figure 3.15 Sous-produit obtenu avec la méthodologie de Barton *et al.*

Le sous-produit **10** a été obtenu quantitativement et surtout très rapidement, en quelques minutes. Cela indique une incompatibilité majeure entre la vitesse de formation de l'aryne (qui se forme en un peu plus d'une heure à 40 °C, donc d'autant moins vite à -30 °C) et celle du radical $CHF_2^{\bullet}$. On notera également que nous n'avons pas observé la benzo[4,5]thieno[2,3-*b*]pyridine décrite par Biehl *et al.*[35] Nous avons tenté d'augmenter considérablement la vitesse de formation de l'aryne en changeant de précurseur. Le iodane **11**, lorsque mis en présence d'une source de fluorure, élimine du iodobenzène 10^6 fois plus rapidement que **1** n'élimine du trifluorométhanesulfonate.[52]

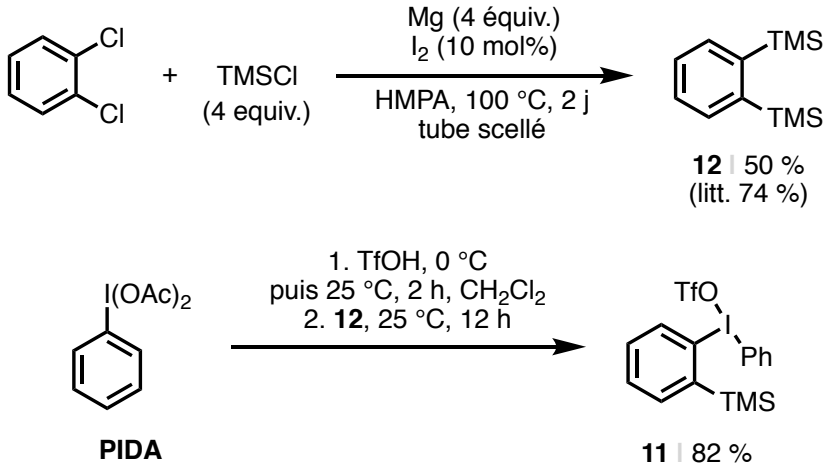


Figure 3.16 Synthèse du nouveau précurseur d'aryne

La synthèse décrite menant au 1,2-bis(triméthylsilyl)benzène **12** n'a pas pu être reproduite de manière aussi efficace la littérature ne la rapporte, à cause de pertes de TMSCl par le réfrigérant. La réaction a donc été conduite en tube scellé pour finalement mener à un rendement de 50 %. L'étape d'installation du iodonium s'est correctement déroulée pour accéder au composé **11** avec un rendement de 82 % (Figure 3.16). La réaction suivante entre le précurseur **11** et l'ester d'acide thiohydroxamique généré *in situ* n'a malheureusement pas permis d'accéder à un noyau benzénique difluorométhylé, mais seulement à la pyridine **10** (Figure 3.17).

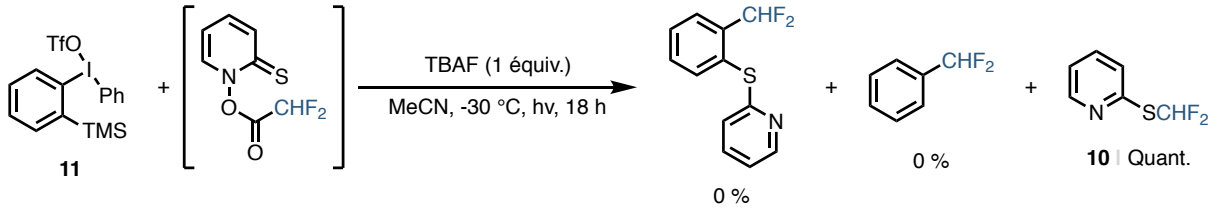


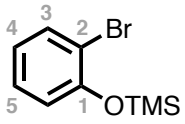
Figure 3.17 Réaction entre le précurseur **11** et l'ester difluorométhylé d'acide thiohydroxamique

Finalement, dans aucune des réactions menées nous n'avons pu isoler de produit d'addition de radical fluoroalkyle sur l'aryne. Si des espèces radicalaires semblent être capables de réagir avec ce dernier, l'addition de radicaux fluoroalkyles paraît improbable à l'aune de ces résultats.

En l'absence d'un embryon de piste solide nous avons décidé d'arrêter cet axe de recherche pour nous focaliser sur la trifluorométhoxylation directe qui, selon toute vraisemblance, était alors en train de devenir un sujet d'intérêt pour de nombreux groupes.

4 Partie expérimentale

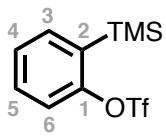
(2-Bromophenoxy)trimethylsilane 2 [36601-47-5] Following a reported procedure,[53]



a mixture of 2-bromophenol (1 equiv., 6.7 mL, 58 mmol) and hexamethyldisilazane (1.3 equiv., 15.9 mL, 75 mmol) in THF (100 mL) was refluxed for 3 h. The mixture was dried *in vacuo* to afford the compound (2-bromophenoxy)trimethylsilane as a yellow oil in quantitative yield. The crude was directly engaged in the second step without further purification.

⁂

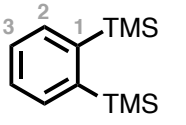
2-(Trimethylsilyl)phenyl trifluoromethanesulfonate 1[20] [88284-48-4] Following a reported procedure,[53] (2-bromophenoxy)trimethylsilane (1 equiv., 14.2 g, 58 mmol) was dissolved in THF (140 mL), and the solution was cooled to −78 °C before *n*-butyllithium (1.42 equiv., 1.56 M, 52.6 mL, 82 mmol) was added. The reaction was maintained at the same temperature for a further 25 min before triflic anhydride (1.42 equiv., 23.2 g, 13.6 mL, 82 mmol) was added dropwise. The reaction was stirred for 30 min at room temperature. The solution was quenched with $NaHCO_3$, extracted with diethyl ether twice, dried on anhydrous sodium sulfate, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude residue (whose mass exceeded by a large amount the reasonable amount that should have been produced) was purified by flash column chromatography on silica gel to afford the title compound as a slightly yellow oil (13.8 g, 46.2 mmol, 80 %). The spectral data were identical to those published.[53]



^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.52–7.56 (m, 1H, $C_{arom}H$), 7.42–7.47 (m, 1H, $C_{arom}H$), 7.32–7.36 (m, 2H, $C_{arom}H$), 0.37 (s, 9H, $Si(CH_3)_3$) ppm.
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 155.3, 136.4, 132.7, 131.4 (C_6), 127.6, 119.6, 0.7 ($Si(CH_3)_3$) ppm.
^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ = -74.0 (s, 3F, CF_3) ppm.

⁂

1,2-Bis(trimethylsilyl)benzene 12[54] [17151-09-6] Adapted from a reported procedure.[52] A dry tube was charged with magnesium turnings (4 equiv., 1.72 g, 71 mmol), iodine (0.1 equiv., 448 mg, 1.8 mmol), hexamethylphosphoramide (12.4 mL) (caution: yellow gas evolution) and 1,2-dichlorobenzene (1 equiv., 2 mL, 18 mmol). Trimethylsilyl chloride (4 equiv., 9.04 mL, 71 mmol) was added slowly to the mixture. After completion of the addition, the tube was sealed, the oil bath heated to 100 °C and the reaction mixture stirred at this temperature for 2 days. During this time, the reaction mixture became viscous and finally separated into two phases. The reaction mixture was cooled to ca. 40 °C and poured into



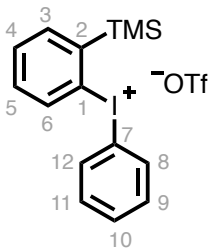
a 1-L beaker containing a saturated sodium bicarbonate ($NaHCO_3$) solution (80 mL), diethyl ether (80 mL), and ice (ca 100 g). Solids and unreacted magnesium metal were separated by suction filtration, the filtrate was transferred to a separatory funnel, and the aqueous phase was extracted with three 50-mL portions of ether. The combined ethereal extracts were washed with water and saturated sodium chloride, dried over anhydrous sodium sulfate, and filtered. The solvent was evaporated under reduced pressure. The residue was distilled from a round-bottomed flask with a magnetic stir bar through a 10-cm Vigreux column at reduced pressure (boiling at 135 °C under 1 mbar). The title product was recovered as a colorless oil (1.93 g, 8.7 mmol, 49 %). The spectral data were consistent with those of the literature.[52]

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.65–7.70 (m, 2H, C_2H or C_3H), 7.31–7.35 (m, 2H, C_3H or C_2H), 0.37 (s, 18H, $Si(CH_3)_3$) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 146.2 (C_1), 135.3 (C_2 or C_3), 128.0 (C_3 or C_2), 2.1 ($Si(CH_3)_3$) ppm.

***

Phenyl(2-(trimethylsilyl)phenyl)iodonium trifluoromethanesulfonate 11[55]



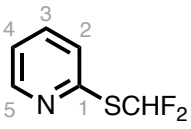
[164594-13-2] Following a reported procedure, a round-bottomed flask equipped with an argon inlet adapter and a magnetic stir bar was charged with finely ground diacetoxyiodobenzene (1 equiv., 644 mg, 2 mmol) and CH_2Cl_2 (3.5 mL). The suspension was cooled at 0 °C with an ice bath and triflic acid (1.95 equiv., 0.35 mL, 3.9 mmol) was added in one portion by syringe. The resulting clear yellow solution was stirred at room temperature for 2 hours and a solution of 1,2-bis(trimethylsilyl)benzene (1 equiv., 444 mg, 2 mmol) in CH_2Cl_2 (0.5 mL) was added dropwise by syringe. The resulting mixture was stirred at room temperature for 12 hours. The solvent was removed by rotary evaporation under reduced pressure to afford an oily residue. After trituration in diethyl ether, the precipitate was collected by filtration and washed with cold diethyl ether to afford the title compound as a colorless powder (828 mg, 1.65 mmol, 82 %) (mp: 123–126 °C, litt. 142–143 °C[52]). Although the melting point was significantly different from that described, NMR analysis was consistent with the literature data.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.04 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.82–7.77 (m, 2H), 7.73 (dd, J = 7.4, 2.1 Hz, 1H), 7.69 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.62–7.56 (m, 1H), 7.50–7.44 (m, 3H), 0.44 (s, 9H) ppm.

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ = -78.3 (s, 3F, OSO_2CF_3) ppm.

***

2-((Difluoromethyl)thio)pyridine 10[56] [250690-59-6] This product was obtained as a side-product in the reaction involving the *N*-(1,1-difluoroacyloxy)pyridine-2(1*H*)-thione (generated *in situ* from difluoroacetic anhydride, 1-hydroxypyridine-2(1*H*)-thione, *N*,*N*-dimethyl-4-amino-pyridine – DMAP – and pyridine), with the aryne. The product was obtained as a colorless oil after an aqueous work-up using diethyl ether as the organic phase. Spectral analyses were consistent the literature data.[56]



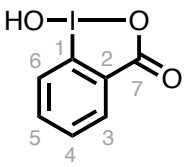
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.50 (ddd, 1H, $^3J_{H5\text{-}H4}$ = 4.9 Hz, $^4J_{H5\text{-}H3}$ = 1.7 Hz, $^5J_{H5\text{-}H2}$ = 0.8 Hz, C_5H), 7.70 (t, 1H, $^2J_{H\text{-}F}$ = 56.2 Hz, CHF_2), 7.61 (td, 1H, $^3J_{H3\text{-}H4}$ = $^3J_{H3\text{-}H2}$ 7.5 Hz, $^4J_{H3\text{-}H5}$ = 0.9 Hz, C_3H), 7.28 (dt, 1H, $^3J_{H2\text{-}H3}$ = 7.5 Hz, $^4J_{H2\text{-}H4}$ = 0.9 Hz, C_2H), 7.15 (ddd, 1H, $^3J_{H4\text{-}H3}$ = 7.5 Hz, $^3J_{H4\text{-}H5}$ = 4.9 Hz, $^4J_{H4\text{-}H2}$ = 1.0 Hz, C_4H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 153.4 (C_1), 150.3 (C_5), 137.2 (C_3), 124.5 (C_2), 121.9 (C_4), 121.4 (t, $^1J_{C\text{-}F}$ = 270.8 Hz, $SCHF_2$) ppm.

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ = -96.3 (d, 2F, $^2J_{F\text{-}H}$ = 55.9 Hz, $SCHF_2$) ppm.

***

1-Hydroxy-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-one[57] [131-62-4] Following a reported procedure,[57] sodium periodate (1.05 equiv., 9.04 g, 42.2 mmol) and 2-iodobenzoic acid (1 equiv., 10 g, 40.3 mmol) were added to 63 mL of 30 % (v/v) acetic acid and refluxed for 4 hours with vigorous stirring. The reaction mixture was then diluted with 200 mL of cold water, cooled to room temperature, and the crude was collected via suction filtration. The crude white solid was washed with cold water thrice, then with acetone thrice, and finally air dried in the dark overnight to afford the title compound (10.5 g, 40 mmol, 99 %) as slightly beige very small crystals (mp: 238–241 °C (dec.), litt. 254 °C[57]). The product was used in state.

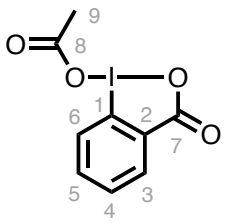


^{1}H NMR (500 MHz, DMSO-d_6): δ = 8.01 (dd, J = 7.5, 1.6 Hz, 1H), 7.96 (ddd, J = 8.4, 7.1, 1.5 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.70 (td, J = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 3.34 (bs, 1H) ppm.

^{13}C NMR (100 MHz, DMSO-d_6): δ = 167.7, 134.5, 131.5, 131.1, 130.4, 126.3, 120.4. ppm.

***

1-Acetoxy-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-one [1829-26-1] Following a reported procedure,[58] 1-hydroxy-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-one (1 equiv., 7.9 g, 30 mmol) was suspended in acetic anhydride (27 mL) and heated to reflux (140 °C) for 30 minutes. The resulting clear, slightly yellow solution was slowly let to cool down to room temperature and then cooled to 0 °C for 30 minutes. The white suspension was filtered, and the filtrate



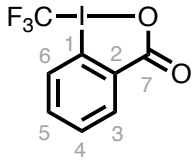
was again cooled to 0 °C for 30 minutes. The resulting suspension was once again filtered and the combined two batches of solid product were washed with hexane and dried in vacuo (ca 2 h) affording the title product (7.9 g, 25.8 mmol, 87 %) as a white solid (mp: 133–136 °C dec., litt. 164–168 °C[58]). The product was used in state.

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.26 (dd, 1H, J = 7.6, 1.6 Hz), 8.01–8.00 (m, 1H), 7.94–7.91 (m, 1H), 7.72 (td, 1H, J = 7.4, 0.8 Hz), 2.26 (s, 3H, C_9H_3) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 176.4, 168.1, 136.1, 133.2, 131.4, 129.4, 129.0, 118.3, 20.4 ppm.

***

1-Trifluoromethyl-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-one 8[58] [887144-94-7] Following a reported procedure,[58] 1-acetoxy-1,2-benziodoxol-3-(1*H*)-one (1 equiv., 7.5 g, 25 mmol) was dissolved in dry acetonitrile (60 mL) (under argon atmosphere). To the mixture, $TMSCF_3$ (1.4 equiv., 4.9 g, 5.17 mL, 34.5 mmol) and flamed CsF (0.01 equiv., 37.5 mg, 0.25 mmol) were added under argon. The reaction mixture was then stirred vigorously at room temperature for 16 hours. The solvent was removed using a rotary evaporator, and the mixture was purified by column chromatography (CH_2Cl_2/MeOH 15:1) to afford the title product (7.2 g, 23 mmol, 93 % – generally 75 % yield though) as a colorless solid (mp: 85–87 °C dec., litt. 122 °C (dec.)[58]). Spectral data agreed with those of the literature.[58]



^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.48 (dd, J = 7.0, 2.1 Hz, 1H), 7.86–7.74 (m, 3H) ppm.

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ = -34.1 (s, 3F, CF_3) ppm.

***

5 Bibliographie

[1] H. Pellissier, M. Santelli, *Tetrahedron* **2003**, *59*, 701–730.

[2] R. Sanz, *Org. Prep. Proced. Int.* **2008**, *40*, 215–291.

[3] T. L. Gilchrist, in *Sci. Synth. 43 Categ. 6, Compd. with All-Carbon Funct.* (Ed.: H. Hopf), Georg Thieme Verlag, Stuttgart, **2008**, pp. 151–224.

[4] T. Stuyver, B. Chen, T. Zeng, P. Geerlings, F. De Proft, R. Hoffmann, *Chem. Rev.* **2019**, DOI 10.1021/acs.chemrev.9b00260.

[5] R. R. Jones, R. G. Bergman, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 660–661.

[6] R. G. Bergman, *Acc. Chem. Res.* **1973**, *6*, 25–31.

[7] R. Hoffmann, *Am. Sci.* **1993**, *81*, 324–326.

[8] P. Bhattacharya, A. Basak, A. Campbell, I. V. Alabugin, *Mol. Pharm.* **2018**, *15*, 768–797.

[9] J. D. Roberts, H. E. Simmons, L. A. Carlsmith, C. W. Vaughan, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 3290–3291.

[10] P. M. Tadross, B. M. Stoltz, *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 3550–3577.

[11] S. Yoshida, T. Hosoya, *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 1450–1460.

[12] E. K. Fields, S. Meyerson, *Chem. Commun.* **1965**, *20*, 474.

[13] R. W. Hoffmann, G. Wittig, *Org. Synth.* **1967**, *47*, 4.

[14] C. D. Campbell, C. W. Rees, *J. Chem. Soc. C Org.* **1969**, 742.

[15] J. A. Kampmeier, E. Hoffmeister, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 3787–3788.

[16] J. A. Kampmeier, A. B. Rubin, *Tetrahedron Lett.* **1966**, *7*, 2853–2858.

[17] M. Stiles, R. G. Miller, *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3802–3802.

[18] L. Friedman, F. M. Logullo, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1549–1549.

[19] R. W. Franck, K. Yanagi, *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 5814–5817.

[20] Y. Himeshima, T. Sonoda, H. Kobayashi, *Chem. Lett.* **1983**, *12*, 1211–1214.

[21] A. Z. Bradley, R. P. Johnson, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9917–9918.

[22] T. R. Hoye, B. Baire, D. Niu, P. H. Willoughby, B. P. Woods, *Nature* **2012**, *490*, 208–212.

[23] A. V Dubrovskiy, N. a Markina, R. C. Larock, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 191–218.

[24] M. A. Corsello, J. Kim, N. K. Garg, *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 944–949.

[25] Y. Zeng, L. Zhang, Y. Zhao, C. Ni, J. Zhao, J. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2955–2958.

[26] Y. Zeng, J. Hu, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6866–6870.

[27] Y. Zeng, G. Li, J. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10773–10777.

[28] Y. Zeng, J. Hu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 856–859.

[29] Y. Zeng, J. Hu, *Synthesis* **2016**, *48*, 2137–2150.

[30] M. Zhou, C. Ni, Y. Zeng, J. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 6801–6805.

[31] A. A. Kolomeitsev, M. Vorobyev, H. Gillandt, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 449–

454.
[32] K.-P. Wang, S. Y. Yun, P. Mamidipalli, D. Lee, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3205–3211.
[33] R. Karmakar, D. Lee, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4459–4470.
[34] M. Mesgar, O. Daugulis, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4247–4250.
[35] U. N. Rao, E. Biehl, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 3409–3411.
[36] U. Narasimha Rao, R. Sathunuru, J. A. Maguire, E. Biehl, *J. Heterocycl. Chem.* **2004**, *41*, 13–21.
[37] S. Yamabe, T. Minato, A. Ishiwata, O. Irinamihira, T. Machiguchi, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2832–2841.
[38] S. Yamabe, T. Minato, T. Watanabe, T. Machiguchi, *Theor. Chem. Acc.* **2011**, *130*, 981–990.
[39] H. Zipse, *Top. Curr. Chem.* **2006**, *263*, 163–189.
[40] W. R. Dolbier, *Top. Curr. Chem.* **1997**, *192*, 97–163.
[41] D. Peña, A. Cobas, D. Pérez, E. Guitián, *Synthesis* **2002**, 1454–1458.
[42] R. N. Haszeldine, R. B. Rigby, A. E. Tipping, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1972**, *0*, 159–161.
[43] D. Leifert, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11660–11663.
[44] J. Charpentier, N. Früh, A. Togni, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 650–682.
[45] V. Matoušek, E. Pietrasiak, R. Schwenk, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 6763–6768.
[46] Y. Li, A. Studer, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 666–669.
[47] P. Maurin, M. Ibrahim-Ouali, J. L. Parrain, M. Santelli, *J. Mol. Struct. THEOCHEM* **2003**, 91–100.
[48] L. A. Chewter, M. Sander, K. Müller-Dethlefs, E. W. Schlag, *J. Chem. Phys.* **1987**, *86*, 4737–4744.
[49] D. J. Pasto, R. Krasnansky, C. Zercher, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3062–3072.
[50] N. H. Azim, A. Subki, Z. N. B. Yusof, *Malays. J. Microbiol.* **2018**, *14*, 25–33.
[51] D. H. R. Barton, B. Lacher, S. Z. Zard, *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2325–2328.
[52] T. Kitamura, T. Mitsuru, Y. Fujiwara, *Org. Synth.* **2002**, *78*, 104–112.
[53] B. S. Shaibu, R. K. Kawade, R.-S. Liu, *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 6834.
[54] T. Kitamura, K. Gondo, T. Katagiri, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3421–3424.
[55] T. Kitamura, M. Yamane, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, *10*, 983.
[56] N. B. Heine, A. Studer, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4150–4153.
[57] L. Kraszkiewicz, L. Skulski, *Arkivoc* **2003**, *2003*, 120–125.
[58] P. Eisenberger, S. Gischig, A. Togni, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2579–2586.

Chapitre 2

Vers de nouvelles méthodes de trifluorométhoxylation

1 Introduction 87

1.1 Le groupement trifluorométhoxy 87
1.1.1 Propriétés physico-chimiques du groupement OCF_3 87
1.1.2 Occurrence du groupement OCF_3 en chimie médicinale et en agrochimie 88
1.2 État de l'art de la trifluorométhoxylation 90
1.2.1 Trifluorométhoxylation indirecte 90
1.2.2 L'anion trifluorométhanolate 92
1.2.3 Trifluorométhoxylation directe anionique 93
1.2.4 Trifluorométhoxylation directe électrophile 106
1.2.5 Trifluorométhoxylation directe radicalaire 107
1.2.6 Récapitulatif 110

2 Vers la synthèse d'un complexe trifluorométhoxylé stable basé sur un centre de bismuth 112

2.1 Contexte 112
2.2 Sur l'utilisation des composés organobismuths en synthèse organique 113
2.2.1 Considérations générales sur l'atome de bismuth 113
2.2.2 Réactivité des composés de bismuth (III) 114
2.2.3 Réactivité des composés de bismuth (V) 116
2.3 Études sur la trifluorométhoxylation d'un centre de bismuth (III) 118
2.3.1 Par métathèse de ligands 118
2.3.2 Par d'autres méthodes 123
2.4 Études sur la trifluorométhoxylation d'un centre de bismuth (V) 124

3 Vers la synthèse d'un sel de pyridinium *N*-difluorométhoxylé 127

4 Développement d'une méthode simple de génération de l'anion trifluorométhanolate 130

4.1 Étude préliminaire 130
4.2 Vers un procédé continu 132

5 Conclusion générale 137

6 Partie expérimentale 138

7 Bibliographie 144

1 Introduction

1.1 Le groupement trifluorométhoxy

1.1.1 Propriétés physico-chimiques du groupement OCF_3

Le groupement OCF_3 fait partie des groupements fluorés les plus lipophiles ($\pi_x(OCF_3)$ = 1.04). Fortement électroattracteur (électronégativité de Pauling : $\chi(OCF_3)$ = 2.7), son effet sur la sélectivité des réactions de substitution électrophile aromatique (S_EAr) des noyaux aromatiques qui le portent est similaire aux halogènes (produits *ortho/para* majoritaires).[1] De ces propriétés électroniques émane sa dénomination récurrente de « superhalogène » ou de « pseudohalogène ».[2,3]

Tableau 5 Propriétés électroniques comparées du groupement trifluorométhoxy[4–6]

X	Électronégativité de Pauling χ (X)	Paramètre d'hydrophobie de Hansch π (X)	Constantes de Hammett	
			σ_m	σ_p
H	2.1	0.00	0.00	0.00
F	4.0	0.14	0.34	0.06
Cl	3.0	0.71	0.37	0.23
Br	2.8	0.86	0.39	0.23
I	2.5	1.12	0.35	0.18
CF_3	3.5	0.88	0.43	0.54
OCF_3	3.7	1.04	0.38	0.35
OCH_3	2.7	-0.02	0.12	-0.27

Mais les particularités du groupement trifluorométhoxy ne se limitent pas à de fortes lipophilie et électronégativité. De par l'oxygène qui lie le trifluorométhyle au reste de la molécule, le groupement OCF_3 a un caractère anisotropique que n'ont pas d'autres composés simplement trifluorométhylés, ce qui peut permettre d'interagir avec des cibles biologiques par exemple, hors du plan de l'arène (dans le cas d'aryls-OCF_3). La présence sur un même carbone d'un atome d'oxygène et d'un atome de fluor rend le groupement OCF_3 sujet à l'effet anomère, qui peut être formalisé par l'écriture de deux formes en équilibre, covalente et ionique. Cet effet, résultant de la donation d'une paire non liante de l'oxygène vers l'orbitale anti-liante d'une liaison C–F (Figure 1.1, A.) a des implications sur la structure adoptée par les molécules trifluorométhoxylées. Lorsque le OCF_3 est installé directement sur un noyau aromatique, le transfert $n_O \rightarrow \sigma^*_{C\text{-}F}$ réduit la densité électronique des orbitales non liantes p de l'oxygène, qui sont alors moins disponibles pour participer à la conjugaison avec le cycle. On notera que la position du

groupement trifluorométhyle engendre une répulsion électronique du nuage π qui est la cause de l'effet *ortho/para* directeur du OCF_3 en S_EAr (effet $+I_\pi$) (Figure 1.1, B.).[7] La liaison C–O plus libre, le groupement se place dans une conformation énergétiquement favorable, minimisant les répulsions orbitalaires. Ainsi dans ce cas, l'angle dièdre C= C/OCF_3 peut atteindre quasiment 90° (Figure 1.1, C.).[8]

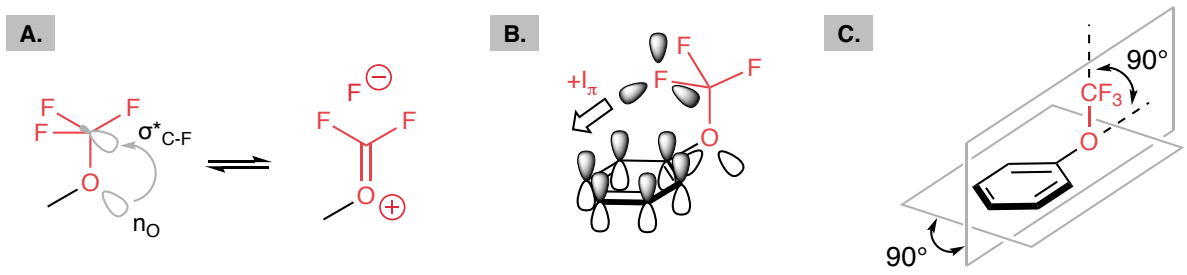


Figure 1.1 Effet anomère et géométrie du groupement trifluorométhoxy

Les arènes trifluorométhoxylés sont extrêmement stables thermiquement, mais également vis-à-vis des acides, des bases, des oxydants, des réducteurs et des organométalliques.[9,10] Les propriétés du groupement OCF_3 et de ses analogues ont été compilées dans plusieurs revues.[4,10–13]

1.1.2 Occurrence du groupement OCF_3 en chimie médicinale et en agrochimie

En chimie médicinale, d'après nos recherches seuls deux composés trifluorométhoxylés ont été autorisés à la vente par les autorités de santé. Le riluzole (Rilutek®), premier médicament approuvé pour le traitement de la sclérose latérale amyotrophique, possède un groupement OCF_3 placé sur un noyau benzothiazole. Bien que faisant partie des rares composés sur le marché pour cette maladie, ses effets bénéfiques semblent limités.[14] Il serait apparemment actif contre les troubles obsessionnels compulsifs chez l'enfant.[15] Le second est le delamanid (Deltyba®), un nitro-imidazole prescrit contre les tuberculoses multi-résistantes[16,17] et recensé par l'OMS dans la liste modèle des médicaments essentiels.[18] Il présente également un groupement OCF_3 placé sur un noyau phényle. Un autre nitro-imidazole trifluorométhoxylé, le pretonamide (PA-824) est actuellement en phase 3 contre la tuberculose pulmonaire multi-résistante (Figure 1.2).[19,20] On trouvera d'autres composés trifluorométhoxylés d'intérêt pour la pharmacie dans plusieurs revues.[12,21]

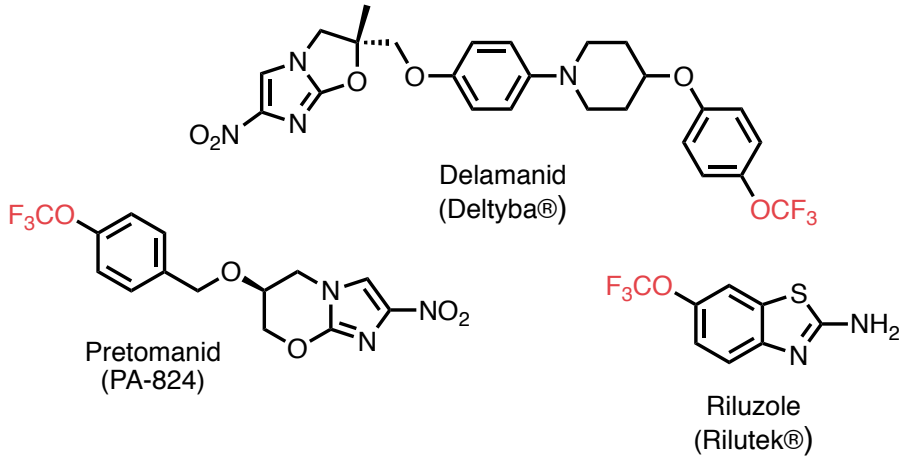


Figure 1.2 Quelques composés trifluorométhoxylés d'intérêt thérapeutique

En agrochimie on pourra citer l'indoxacarb, un pesticide développé par DuPont,[22,23] le triflumuron, un insecticide développé par Bayer,[24] le thifluzamide, un fongicide développé par Monsanto,[25] ou bien encore le flucarbazone, un herbicide développé par Bayer,[26] (non autorisé dans l'Union Européenne)[27] (Figure 1.3).

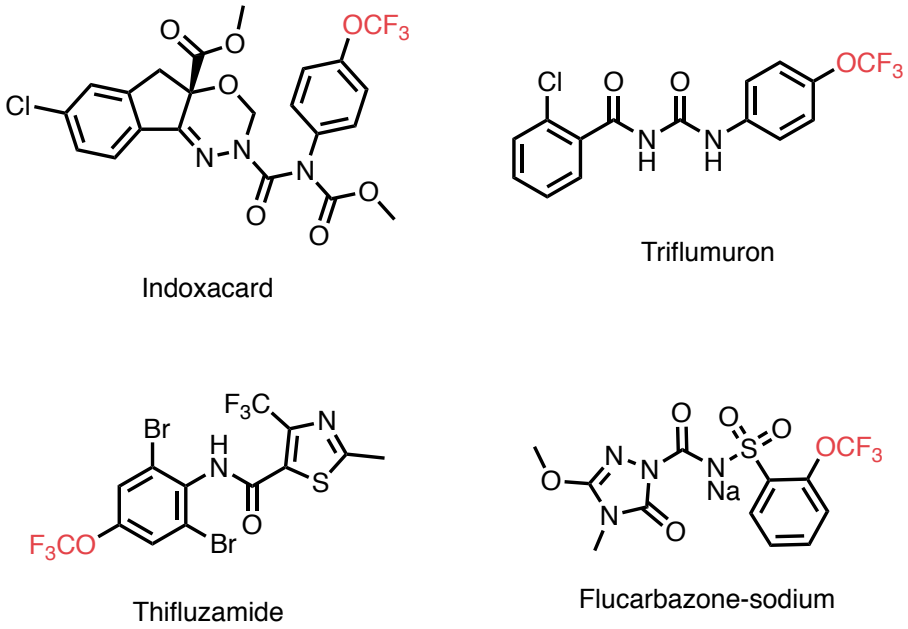


Figure 1.3 Quelques composés trifluorométhoxylés utiles en agrochimie

Il est important de constater que, si le nombre de molécules fluorées sur le marché est de plus en plus important, les composés trifluorométhoxylés ne sont pas nombreux et présentent surtout exclusivement le groupement OCF_3 positionné sur un phényle. À notre avis il y a principalement deux raisons à cela. Premièrement, la production industrielle du trifluorométhoxybenzène rend cet intermédiaire attractif car peu coûteux et donc plus facile à décorer et à installer. Deuxièmement et surtout, le manque certain de méthodes d'installation directes du groupement OCF_3 sur des carbones sp^2 non aromatiques ou sp^3 restreint le panel de structures trifluorométhoxylées accessibles ou tout du moins ralenti considérablement leur criblage.

1.2 État de l'art de la trifluorométhoxylation

Si introduire un atome de fluor[28,29] ou un groupe trifluorométhyle,[30–34] est désormais relativement classique il n'en est pas de même pour le groupement trifluorométhoxy, ce qui le rend d'autant plus exotique. Les méthodes d'accès aux composés trifluorométhoxylés peuvent être directes ou indirectes selon que le groupement OCF_3 est installé en une fois avec la création d'une nouvelle liaison C–OCF_3 ou en plusieurs étapes.

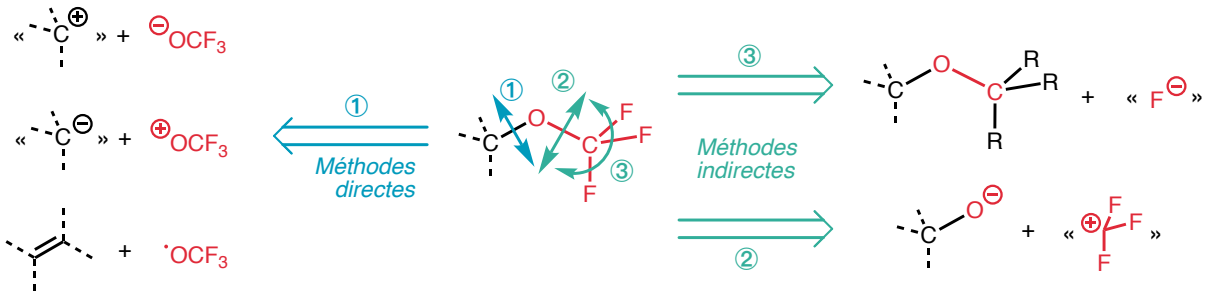


Figure 1.4 Classification des méthodes d'installation du OCF_3 selon la déconnection

1.2.1 Trifluorométhoxylation indirecte

Les premiers éthers trifluorométhylés aryliques ont été obtenus par L. Yagupolskii en 1955 à partir des éthers trichlorométhylés correspondants et de fluorure d'hydrogène ou d'une combinaison de pentachlorure d'antimoine et du réactif de Swarts (SbF_3).[35] En 1964 W. Sheppard décrit la décomposition des fluoroformates (d'aryles[9] et d'alkyles[36]) en présence de tétrafluorure de soufre, un gaz très toxique, dans des conditions dures (jusqu'à 175 °C). En 1973 F. Mathey dévoile l'utilisation d'hexafluorure de molybdène pour transformer les chlorothioformates d'aryles en éthers trifluorométhylés aryliques.[37] T. Hiyama décrit plus récemment la décomposition de dithiocarbonates aromatiques et aliphatiques en présence de fluorure d'hydrogène et d'une source d'ion halonium.[38] Enfin, T. Umemoto (d'après les travaux de L. Yagupolskii) et A. Togni décrivent deux réactifs puissants de trifluorométhylation électrophile. Si celui d'Umemoto donne d'excellents résultats en *O*-trifluorométhylation de phénols, cela est atténué par les complexités prohibitives de la procédure et de la synthèse du réactif.[39] Celui de Togni conduit très peu efficacement au produit de *O*-trifluorométhylation du phénol correspondant.[40] Ces deux derniers travaux semblent montrer que la trifluorométhylation électrophile directe d'alcools est vouée à l'échec (Figure 1.5, A.). La réactivité opposée, à savoir une alkylation de type Williamson avec l'halogénure de trifluorométhyle, est rendue impossible du fait de l'écrantage de la charge de l'alcoolate par les atomes de fluor qui empêche toute substitution de type S_N2. L'état de transition serait également trop haut en énergie (Figure 1.5 B. voie a.). L'halogène est rendu particulièrement électrophile du fait de l'effet inductif attracteur du trifluorométhyle, l'alcoolate réagit donc préférentiellement sur l'halogène (Figure 1.5 B. voie b.). Dans certains cas,

particulièrement celui des hydroxylamines, la *O*-trifluorométhylation est cependant possible, mais par ce qui est selon toute vraisemblance un mécanisme radicalaire.[41–43]

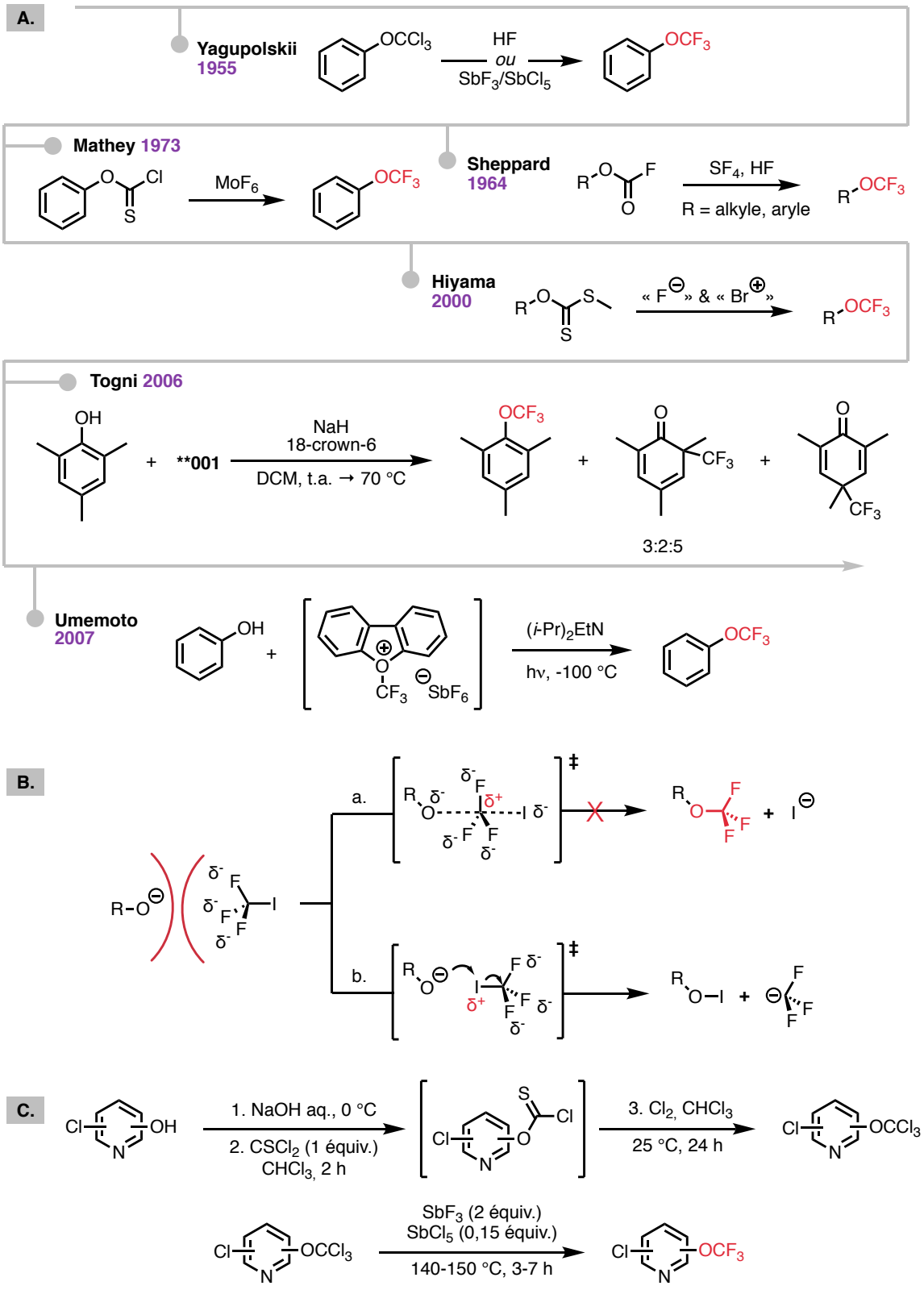


Figure 1.5 A. Quelques dates marquantes de l'histoire de la trifluorométhoxylation indirecte B. Rationalisation de l'impossibilité d'effectuer une réaction de type Williamson sur des alcools avec des iodures de perfluoroalkyles C. Premiers hétérocycles trifluorométhoxylés par Leroux *et al.*

En 2010, notre équipe est la première à synthétiser des pyridines trifluorométhoxylées. Les précédentes méthodes n'étaient pas efficaces sur ce genre de substrats. Leur synthèse est basée sur la formation de pyridines trichlorométhylées via des chlorothionoformiates générés *in situ* suivie d'une réaction d'échanges en présence de trifluorure d'antimoine et d'une quantité substœchiométrique de pentachlorure d'antimoine. Les auteurs démontrent que la présence d'un atome de chlore en position α par rapport à l'azote hétérocyclique est une condition fondamentale pour que la réaction fonctionne.[44]

Finalement toutes les méthodes de trifluorométhoxylation indirectes requièrent soit l'emploi de conditions dures, de réactifs toxiques ou chers, de substrats lourdement préfonctionnalisés, ou souffrent de pauvres rendements. L'accès le plus prometteur semble désormais être par l'anion trifluorométhanolate (ou le radical trifluorométhoxyle) qui pourrait s'affranchir d'une préfonctionnalisation excessive ou de l'emploi de conditions dures pour décomposer les précurseurs. Cet anion est cependant très particulier.

1.2.2 L'anion trifluorométhanolate

L'anion trifluorométhanolate est, comme le motif OCF_3 en lui-même, sujet à une hyperconjugaison négative. Comme expliqué page 87, la donation $n_O \rightarrow \sigma^*_{C\text{-}F}$ fragilise les liaisons C–F et renforce la liaison C–O. Cet effet peut être observé sur la structure cristallographique du sel de tris(diméthylamino)sulfonium ($TAS \bullet OCF_3$).[45] On observe en effet une liaison C–O anormalement courte, de 1.227 Å quand elle est de l'ordre de 1.42 Å habituellement.[46] La liaison C–F est de plus particulièrement longue, 1.390-1.397 Å, elle est d'habitude d'environ 1.35 Å. De plus les angles Θ(OCF) sont plus proches de 120° que de 109°, donc plus proches de ceux d'un carbone sp^2 que d'un carbone sp^3.

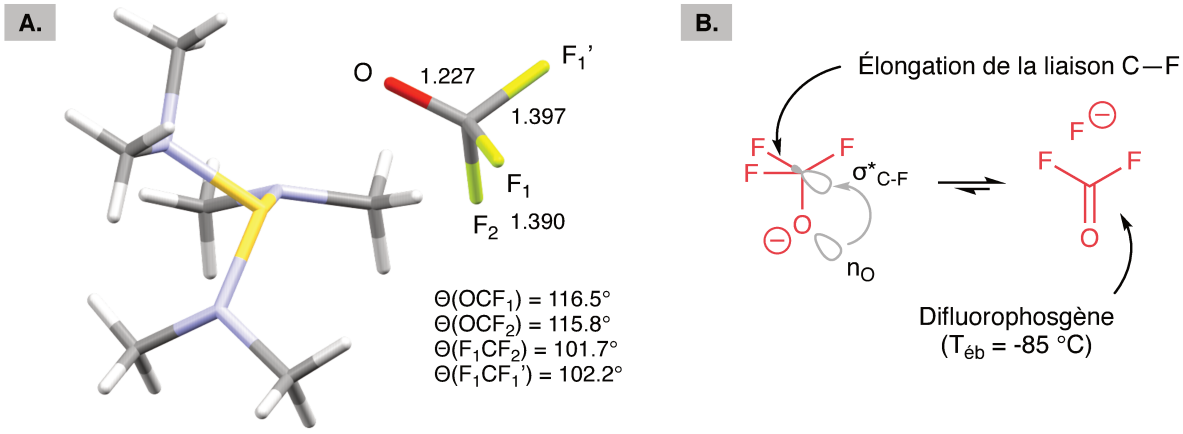


Figure 1.6 A. Structure cristallographique du $TAS \bullet OCF_3$ publiée par Dixon et al.[45] B. Décomposition de l'anion trifluorométhanolate résultant de l'hyperconjugaison négative

Ce phénomène d'hyperconjugaison négative a deux impacts majeurs sur l'anion. Il rend premièrement celui-ci très instable : l'anion est en équilibre avec le difluorophosgène et un anion fluorure. Le difluorophosgène a une température d'ébullition de -85 °C. Dans

des conditions normales de température et de pression le trifluorométhanolate est donc particulièrement instable. De cette hyperconjugaison négative résulte également une très faible nucléophilie de l'anion, la charge étant moins centrée sur l'oxygène. Ainsi les méthodes de trifluorométhoxylation directes qui seront présentées plus loin génèrent quasiment toutes l'anion trifluorométhanolate *in situ* à partir de précurseurs stables, ou bien cherchent à le stabiliser avec un cation adapté.

1.2.3 Trifluorométhoxylation directe anionique

Les travaux présentés ici n'incluent pas l'emploi de difluorophosgène et sont présentés dans l'ordre chronologique de leur publication.

En 1977 et 1978, Jean'ne Shreeve décrit deux sulfuranes qui réagissent avec les phénols pour former des arènes trifluorométhoxylés (Figure 1.7).[47,48] La réaction a un potentiel synthétique assez faible dans la mesure où les sulfuranes sont préparés dans des conditions assez complexes (-196 °C sous irradiation).

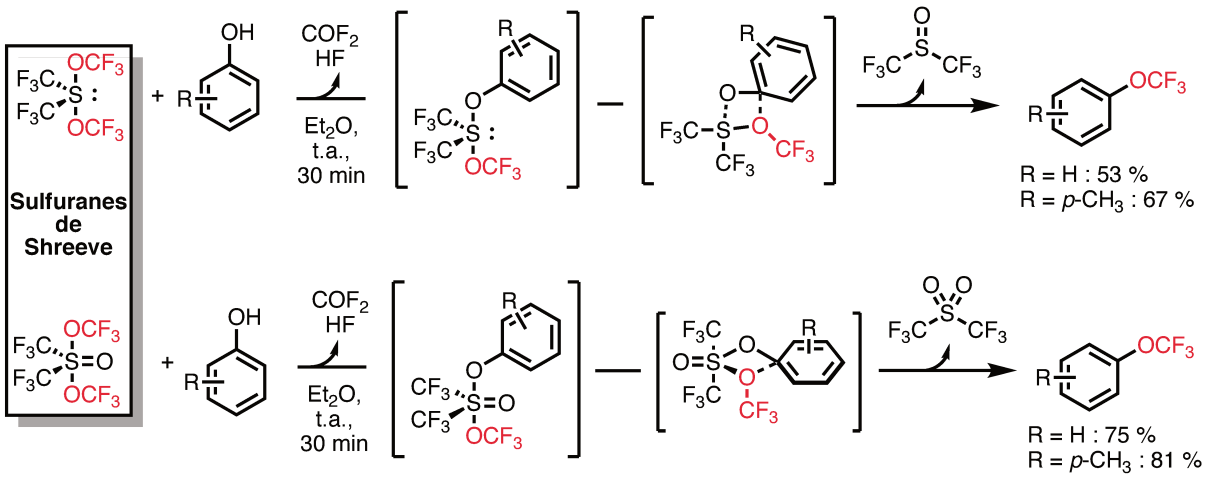


Figure 1.7 Sulfuranes de Shreeve et leur application en trifluorométhoxylation de phénols

En 1985 G. Trainor décrit la trifluorométhoxylation de (pseudo)halogénures d'alkyles. Il semble se baser sur les travaux de Middleton dont nous n'avons pu trouver de traces, hormis la première synthèse du TAS • OCF_3 mais qui n'est pas suivie d'une application en trifluorométhoxylation.[45,49] Il utilise le TAS • OCF_3 pour déplacer des bromures et des triflates d'alkyles primaires et secondaires sur des dérivés de sucres (Figure 1.8). Trainor observe les effets de la faible nucléophilie de l'anion trifluorométhanolate (reflux nécessaire pour déplacer des triflates d'alkyles secondaires) et sa décomposition (produit fluoré obtenu dans toutes les réactions).

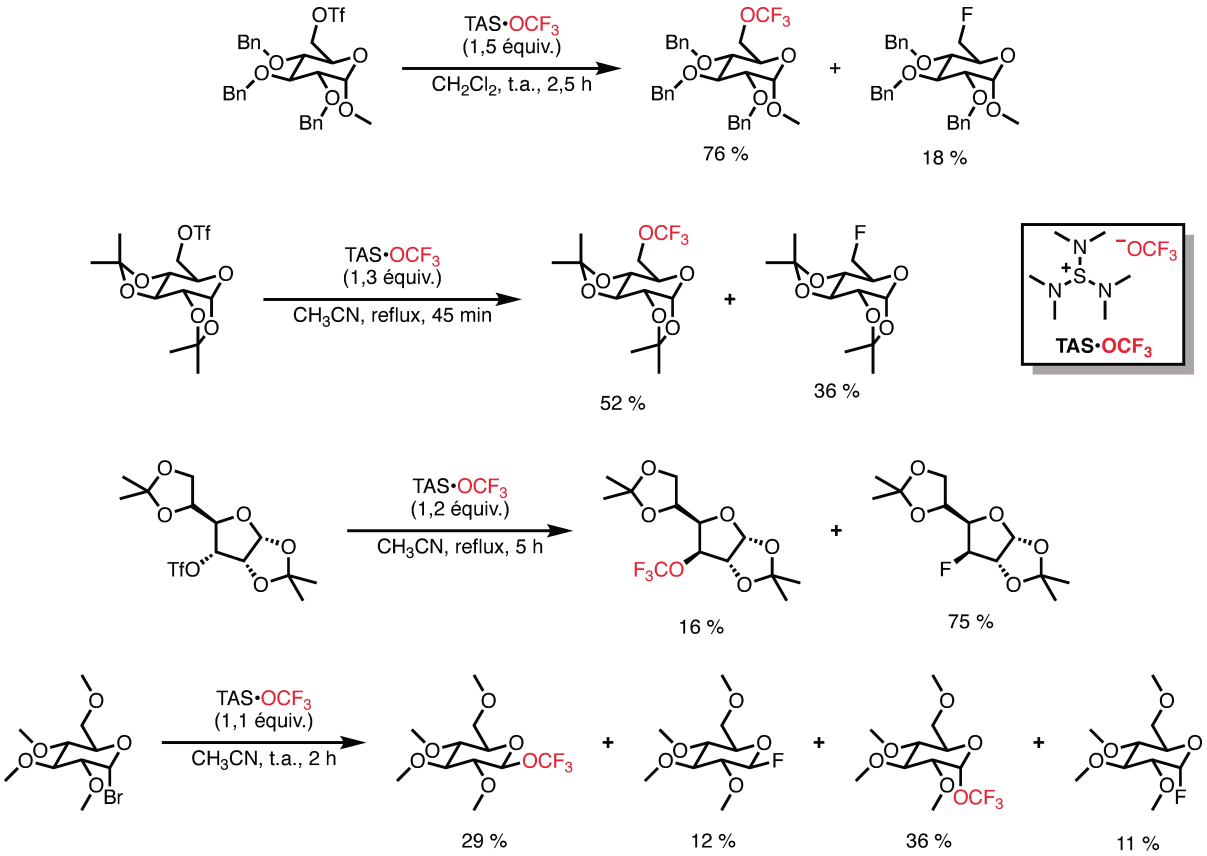


Figure 1.8 Travaux précurseurs de Trainor avec le TAS • OCF_3 comme agent de trifluorométhoxylation

Il faut attendre 2008 et l'article d'A. Kolomeitsev pour retrouver une réaction de trifluorométhoxylation directe.[50] Celui-ci prépare plusieurs sels de trifluorométhanolate à partir d'un précurseur gazeux : le triflate de trifluorométhyle (abrégé TFMT en anglais et dans la suite de la rédaction). Kolomeitsev décrit la synthèse de plusieurs sels de trifluorométhanolate stables à l'état solide sous argon (Figure 1.9). L'auteur rappelle que la stabilité des sels de trifluorométhanolate provient probablement du caractère lipophile et délocalisé du contre-cation.

T. Billard et B. Langlois travaillent indépendamment sur la même utilisation de ce réactif qui n'avait jusqu'alors jamais servi pour de la trifluorométhoxylation. Ils montrent qu'il est possible de trifluorométhoxyler directement et efficacement divers bromures et iodures d'alkyles avec le TFMT en présence d'AgF ou de tétra(*n*-butyl)ammonium (TBAF).[7]

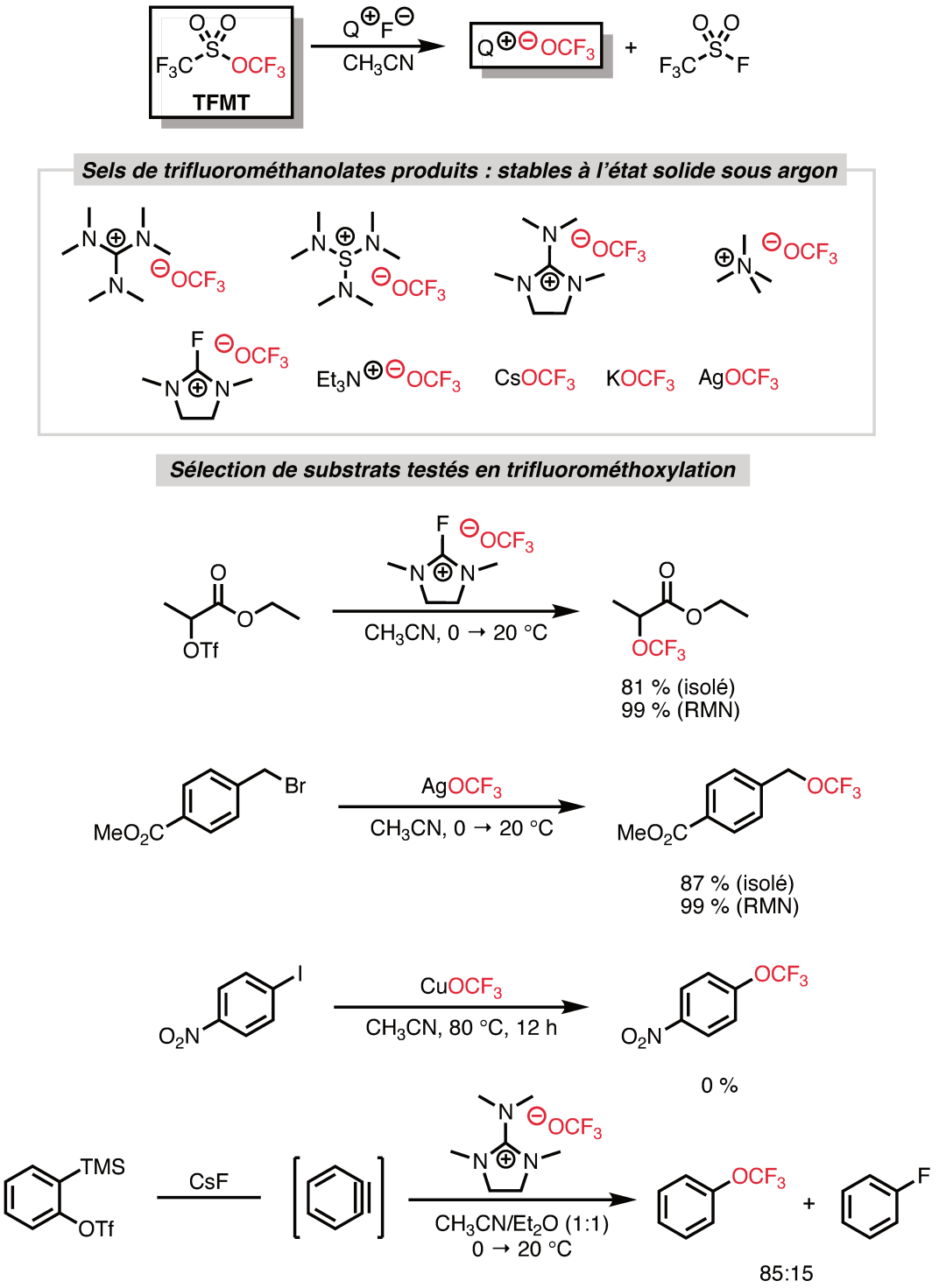


Figure 1.9 Sels de trifluorométhanolates synthétisés par Kolomeitsev et leur utilisation en trifluorométhoxylation d'halogénures d'alkyles et du benzyne

T. Billard et B. Langlois décrivent d'ailleurs en 2010 l'utilisation d'un réactif plus accessible que le TFMT : le 2,4-dinitro(trifluorométhoxy)benzène (DNTFB). C'est un liquide à température et à pression ambiantes, peu cher. À température ambiante, dans l'acétonitrile et en présence de difluorotriphénylsilicate de tétrabutylammonium (TBAT), une source de fluorure, le DNTFB peut trifluorométhoxyler des bromures benzyliques ou allyliques avec des rendements de modérés à bons (Figure 1.10). Le mécanisme implique

vraisemblablement une substitution nucléophile aromatique (S_NAr) du fluorure sur le DNTFB pour libérer l'anion trifluorométhanolate.[51]

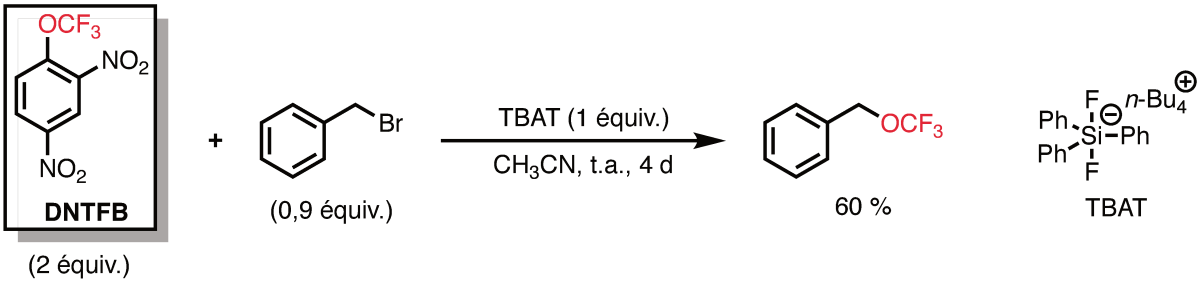


Figure 1.10 Travaux de Billard avec le DNTFB

En 2011 T. Ritter décrit la première réaction de trifluorométhoxylation directe d'aryles médiée par les métaux. Il utilise pour cela le TAS • OCF_3 en présence d'argent et d'un oxydant. Il postule que la réaction peut se dérouler à si basse température en raison d'effets synergiques entre deux centres métalliques pouvant abaisser sa barrière d'activation (Figure 1.11).[52]

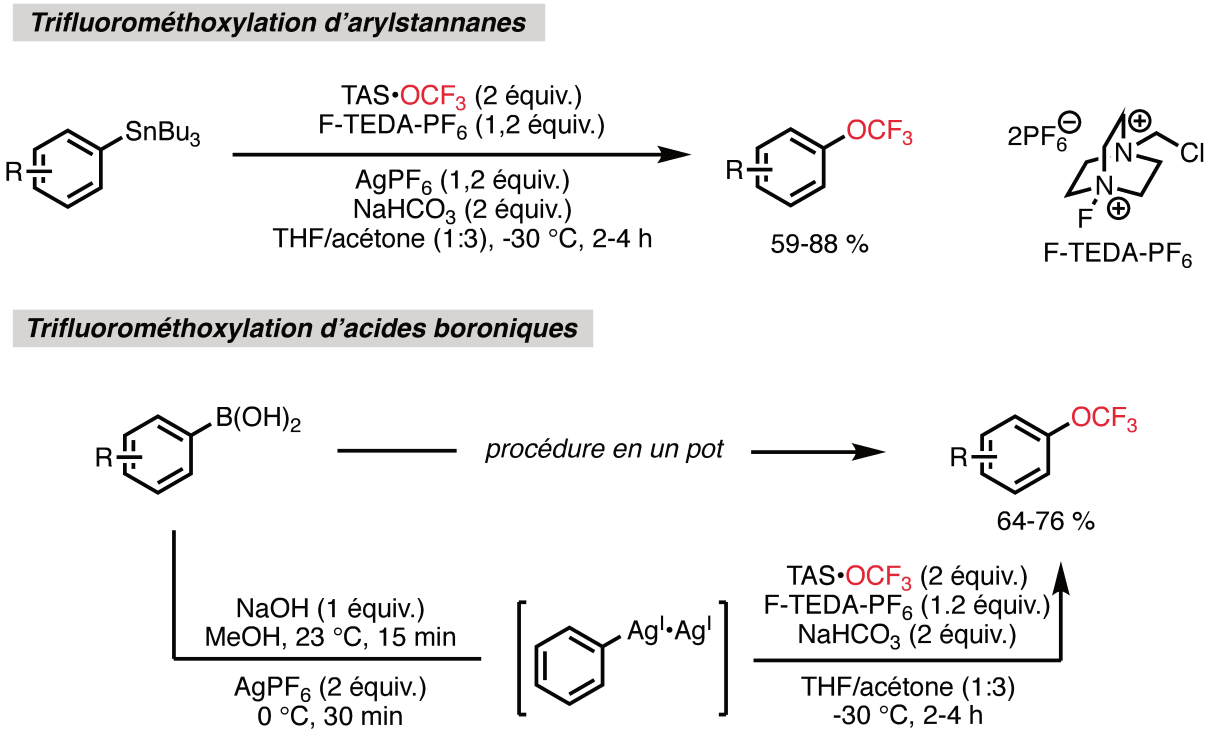


Figure 1.11 Trifluorométhoxylation de pronucléophiles aryliques médiée par l'argent décrite par Ritter

En 2011, M.-Y. Ngai décrit la migration intramoléculaire du groupement OCF_3 sur des hydroxylamines.[42,53] La réaction produit avec d'excellents rendements des anilines *ortho*-trifluorométhoxylées (Figure 1.12). Le champ d'application a depuis été étendu à divers hétérocycles azotés.[54] Le mécanisme proposé passe par une paire d'ions intime.[55] Bien que la réaction nécessitait initialement l'emploi du réactif de Togni, le groupe a montré que la synthèse des hydroxylamines *O*-trifluorométhylées intermédiaires pouvait être

menée avec du iodure de trifluorométhyle et d'un photocatalyseur à base de ruthénium, dont le succès était dû au caractère persistant du radical *N*-hydroxyle. La méthode est probablement une des plus douces et des plus efficaces pour accéder à des arènes et hétéroarènes trifluorométhoxylés.

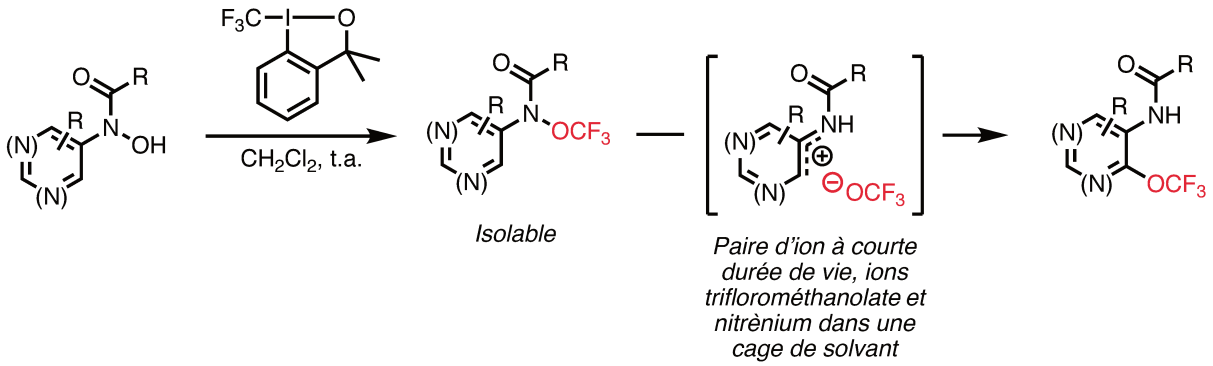


Figure 1.12 Réaction de migration intramoléculaire du OCF_3 développée par Ngai

En 2015, Z. Weng développe un complexe de trifluorométhanolate d'argent modérement stable à l'air, l'(Aryl-BIAN)Ag(OCF_3) • THF (Figure 1.13). Celui-ci peut efficacement trifluorométhoxyler des bromures d'alkyles. Sa stabilité est toute relative puisqu'il se décompose dès sa première redissolution. Il est donc utilisé en solution ce qui limite son intérêt. Il est de plus synthétisé à partir du TFMT.[56]

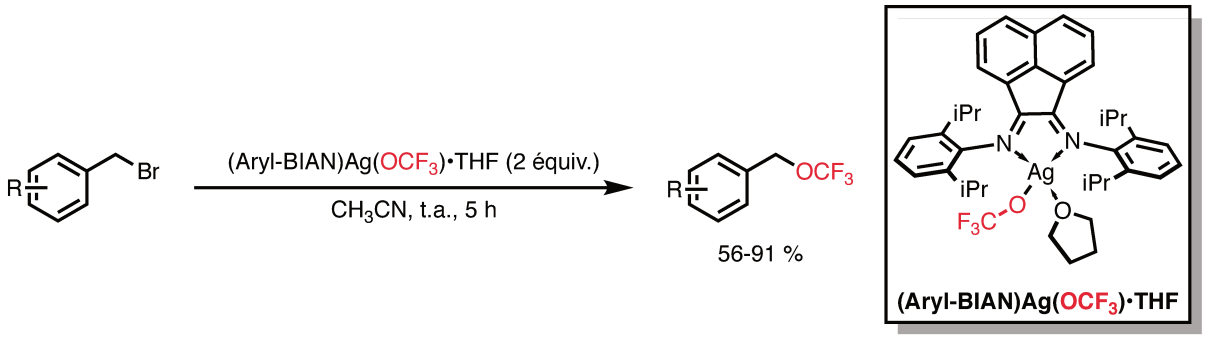


Figure 1.13 Complexe de trifluorométhanolate d'argent synthétisé par Weng et son utilisation en trifluorométhoxylation

En 2015 G. Liu s'écarte des sentiers battus pour proposer une méthode puissante d'aminotrifluorométhoxylation pallado-catalysée.[57] Celle-ci lui permet d'obtenir des pipéridines trifluorométhoxylées d'un intérêt certain. Il postule un mécanisme passant par un intermédiaire de palladium (IV), plus stable, vital à l'obtention quasi-exclusive des produits d'élimination réductrice et non de β-élimination de F (Figure 1.14). En 2019 il adapte sa méthode en version énantiosélective en utilisant un ligand chiral de type Pyox.[58] Si cette méthode utilise le trifluorométhanolate d'argent (ou de césium), peu pratique, la complexité des produits obtenus compense largement ce désavantage.

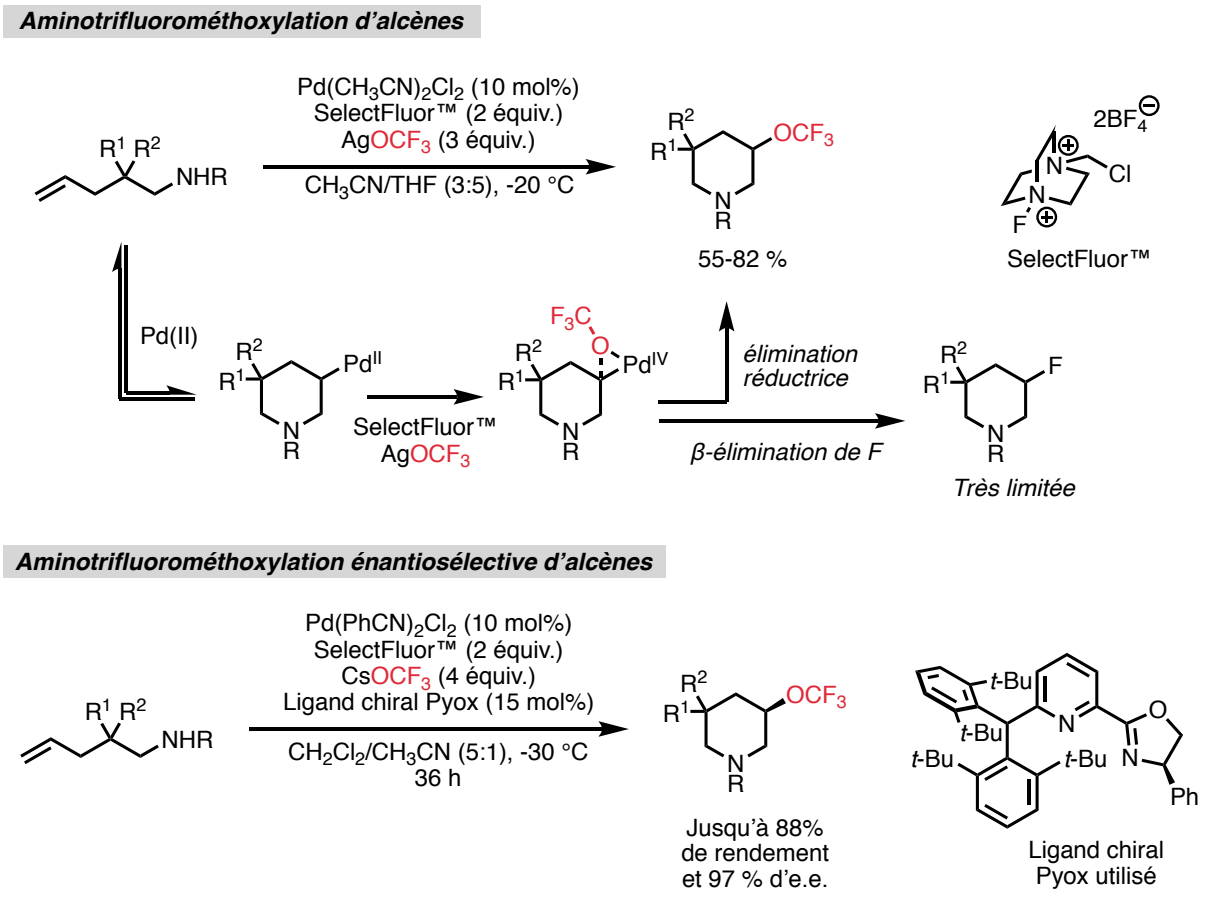


Figure 1.14 Réaction d'aminotrifluorométhoxylation pallado-catalysée développé par Liu

En 2016 C.-P. Zhang décrit la trifluorométhoxylation d' α -diazo esters par la génération *in situ* de trifluorométhanolate d'argent à partir de TFMT et d'AgF (Figure 1.15).[59]

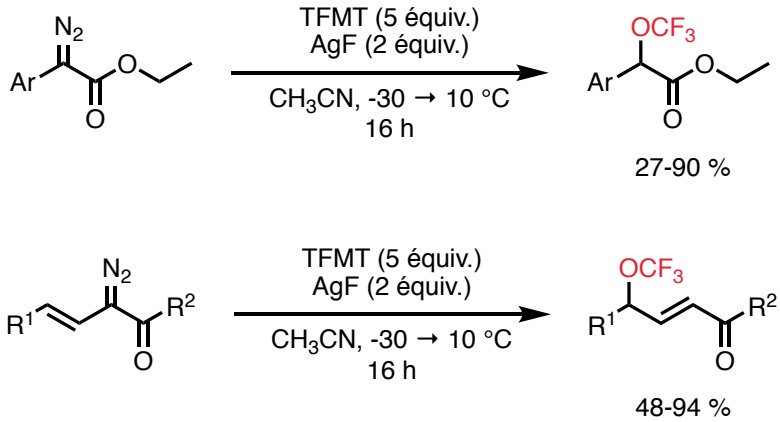


Figure 1.15 Réaction de trifluorométhoxylation d' α -diazo esters par Zhang

En 2017, P. Tang décrit l'utilisation de nouveaux précurseurs de OCF_3 : les arylsulfonates de trifluorométhyle (abrégés TFMS, notation que l'on utilisera ci-après pour le *para*-tolylsulfonate de trifluorométhyle **13**). Ces réactifs ne sont pas gazeux comme le TFMT et sont très facilement préparés à partir du réactif de Togni **8**. C'est d'ailleurs Togni qui avait le premier décrit leur synthèse mais c'est Tang qui les utilise pour la première fois

en tant qu'agents de trifluorométhoxylation. La réaction décrite est doublement intéressante : elle emploie un nouveau réactif mais est également inédite dans la mesure ou aucune réaction de trifluorométhoxylation énantiosélective n'avait encore été décrite.[60]

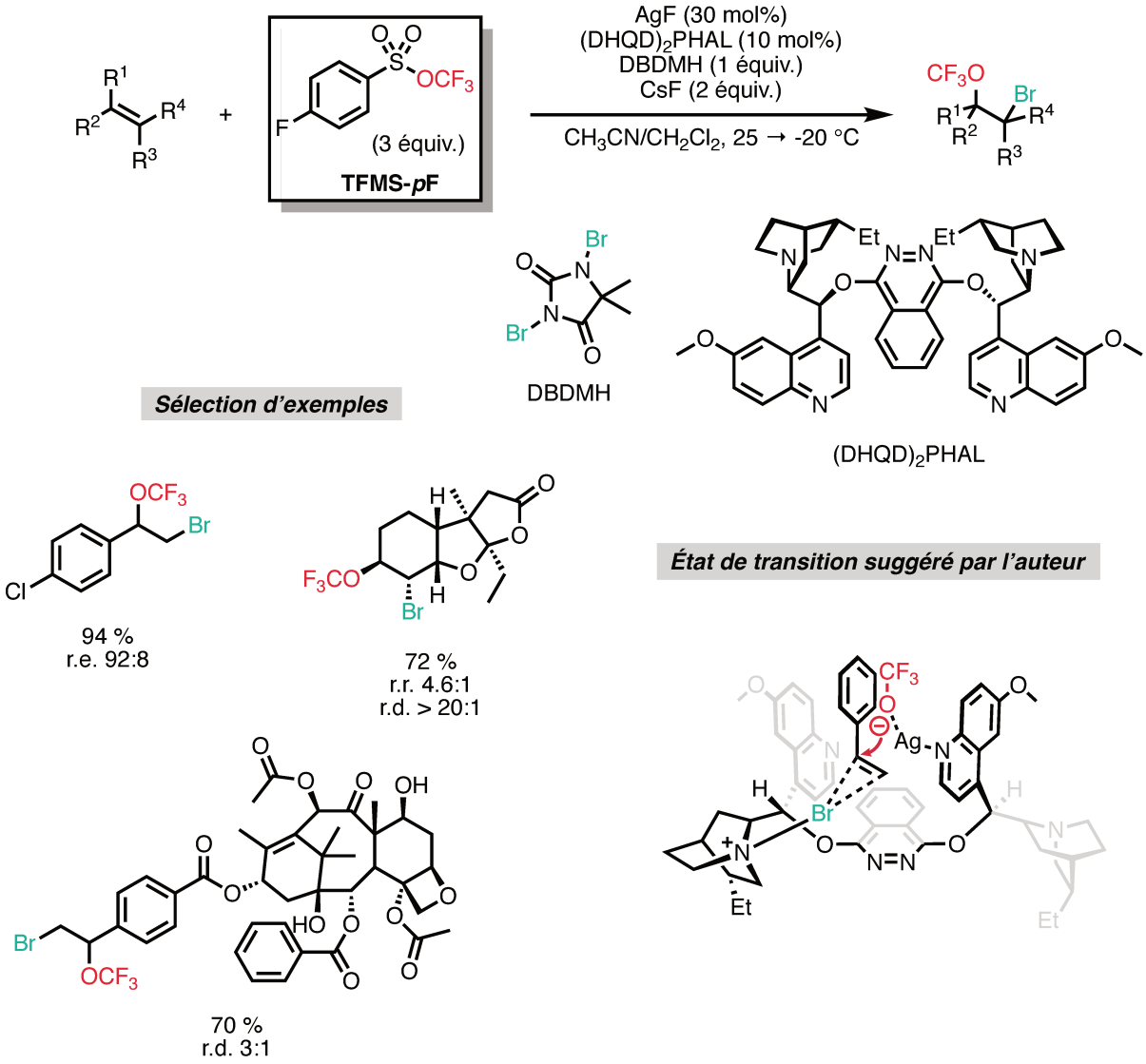


Figure 1.16 Réaction de bromotrifluorométhoxylation asymétrique décrite par Tang

En 2017 G. Liu décrit une réaction de trifluorométhoxylation allylique palladocatalysée, utilisant du trifluorométhanolate de césium (Figure 1.17).[61]

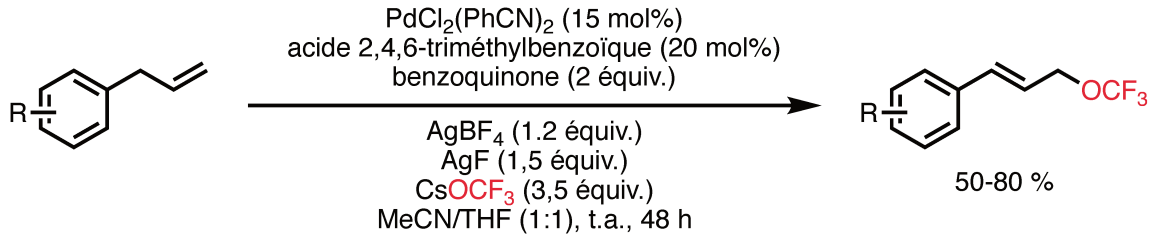


Figure 1.17 Réaction de trifluorométhoxylation d'allyles développée par Liu

En 2018, P. Tang utilise de nouveau un TFMS pour faire la première déhydroxytrifluorométhoxylation d'alcools. Il utilise un excès du TFMS **13** pour produire l'anion trifluorométhanolate qui va spontanément se décomposer en difluorophosgène. Celui-ci réagit avec l'alcool du substrat pour donner *in situ* un fluoroformate qui sera déplacé par un autre équivalent d'anion trifluorométhanolate pour donner l'éther trifluorométhylé correspondant (Figure 1.18).[62]

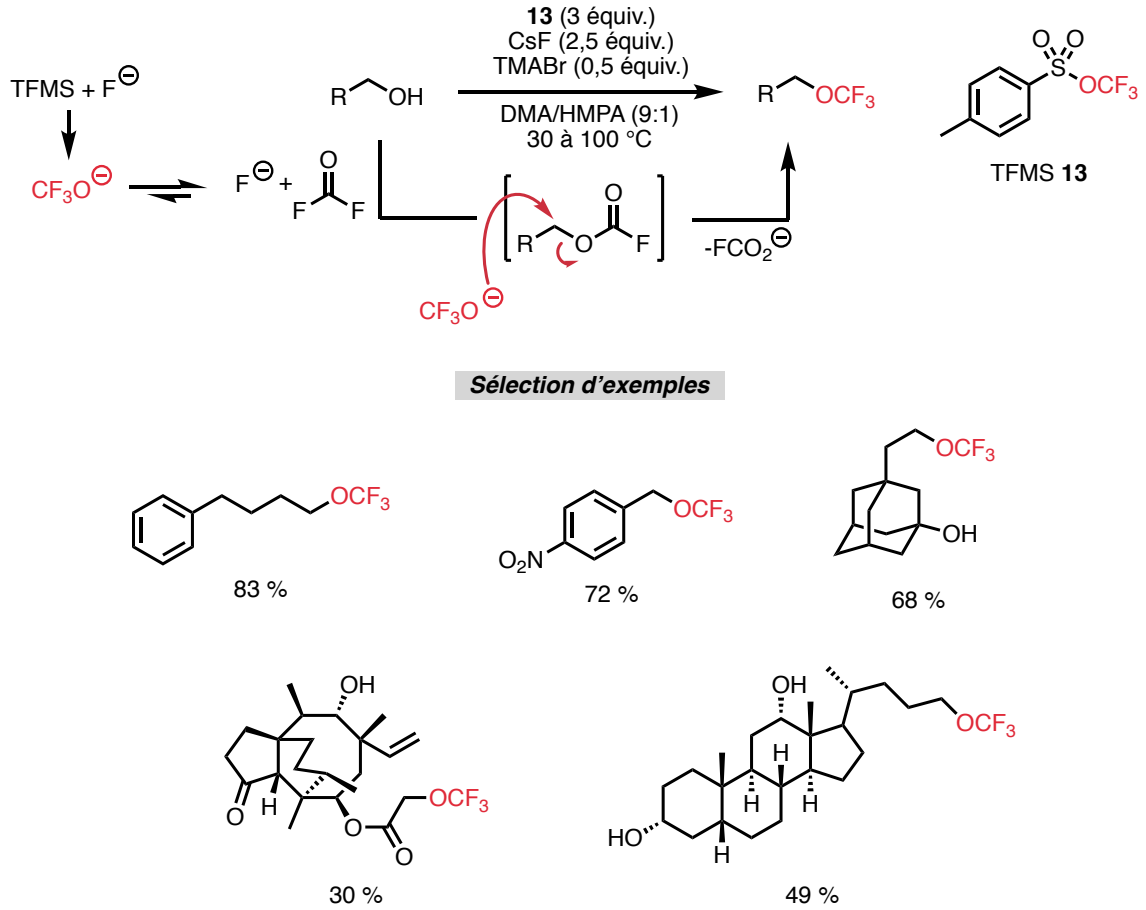


Figure 1.18 Réaction de déhydroxytrifluorométhoxylation développé par Tang

En 2018 G. Liu persiste sur ses travaux initiaux de trifluorométhoxylation à l'aide de complexes de palladium à haute valence. Il décrit une ditrifluorométhoxylation d'alcènes passant par la première trifluorométhoxypalladation jamais décrite. Ici encore son intermédiaire palladé est oxydé à l'aide d'une variante de SelectFluor™ pour promouvoir une seconde trifluorométhoxylation (Figure 1.19).[63]

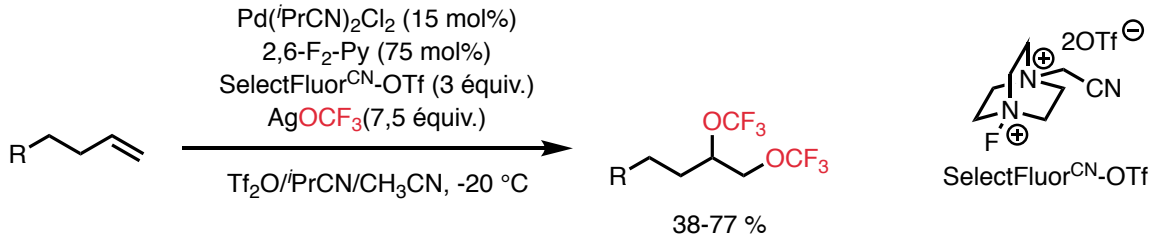


Figure 1.19 Réaction de ditrifluorométhoxylation d'alcènes décrite par Liu

En 2018 P. Tang décrit une nouvelle réaction avec un TFMS. Il s'agit cette fois d'une azidotrifluorométhoxylation photocatalytique. L'auteur suggère la formation d'un carbocation benzylique trifluorométhoxylé par le sel de trifluorométhanolate formé *in situ* (Figure 1.20). Cette réaction représente le premier exemple d'une réaction de trifluorométhoxylation photocatalytique.[64]

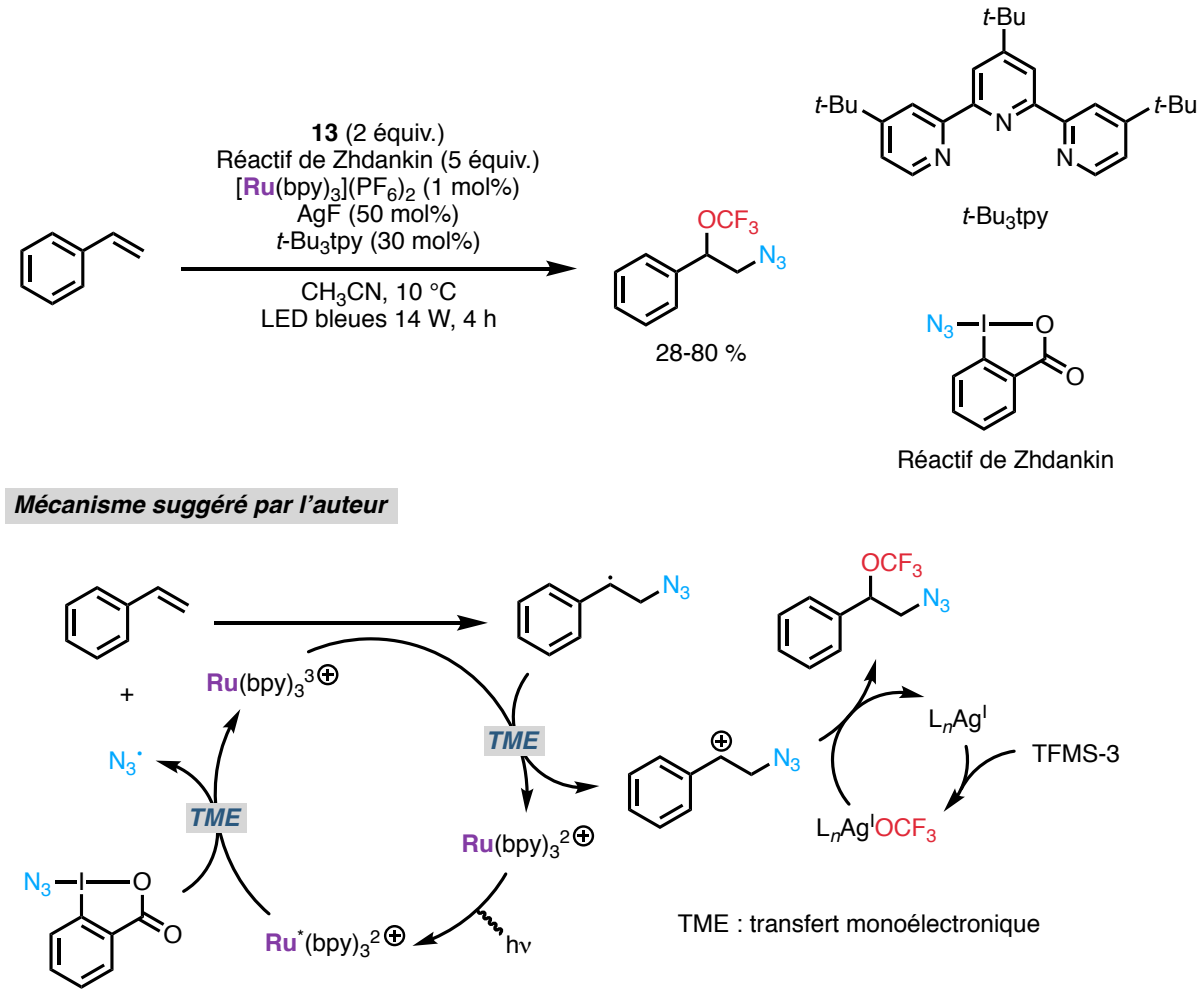


Figure 1.20 Réaction d'azidotrifluorométhoxylation développée par Tang

La même année, J. Hu, qui n'avait jusqu'alors pas manifesté d'intérêt dans la chimie du OCF_3, dévoile la synthèse et l'utilisation d'un nouveau réactif de trifluorométhoxylation : le benzoate de trifluorométhyle (TFBz).[65] Le réactif, activé par une source de fluorure comme le TFMT et les TFMS permet d'effectuer l'essentiel des transformations décrites auparavant (substitution d'halogénures et de triflates d'alkyles primaires et secondaires, bromotrifluorométhoxylation énantiosélective d'alcènes, trifluorométhoxylation d'arylstannanes). Ce réactif lui permet également de bromotrifluorométhoxyler des arynes, ce qui ajoute un groupement fluoré à l'étude qu'il avait commencée plusieurs années auparavant (Figure 1.21).[66–70] La synthèse du réactif utilise du difluorophosgène généré *ex situ* à partir de triphosgène, méthodologie qu'il n'est pas le premier à décrire[71] mais qui ramène cette méthodologie sur le devant de la scène.

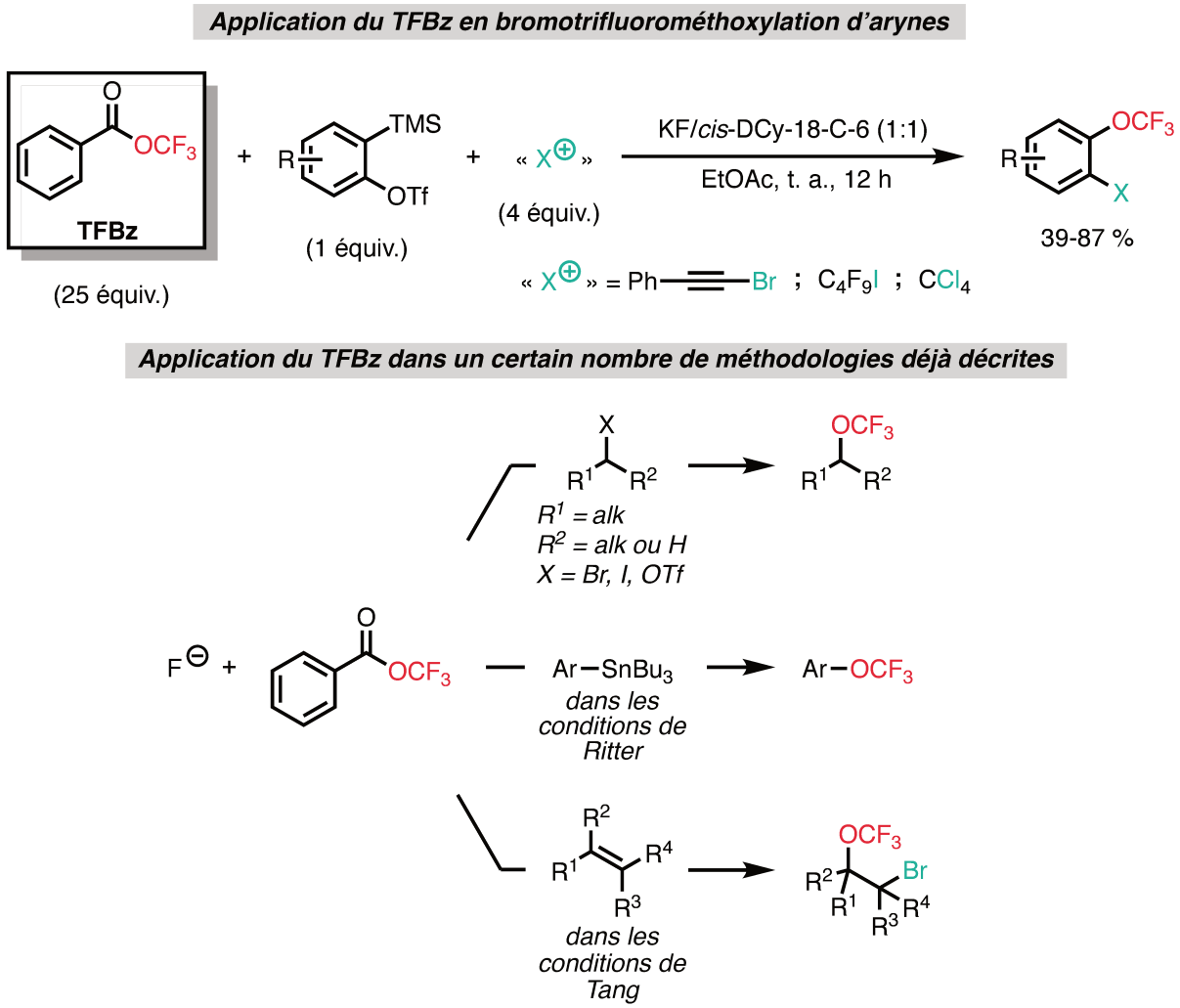


Figure 1.21 Applications du TFBz

En 2018 J. Hartwig décrit une réaction de trifluorométhoxylation intéressante de *N*-oxydes de quinoléines avec du TFMT. Cette réaction utilise le groupe triflate comme activateur de l'oxygène, stratégie qui n'avait alors jamais été décrite (Figure 1.22).[72] Peu de méthodes sont décrites pour accéder à des hétérocycles trifluorométhoxylés et celle-ci est pertinente car elle ne requiert qu'une légère préfonctionnalisation (la *N*-oxydation).

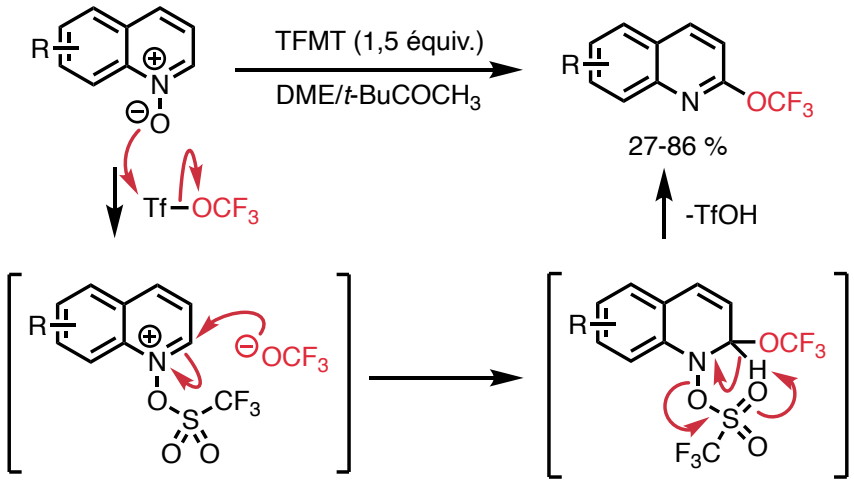
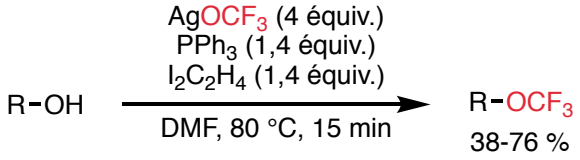


Figure 1.22 Réaction de trifluorométhoxylation de *N*-oxydes de quinoléines par Hartwig

En 2018, Y.-C. Gu propose une nouvelle méthode de déshydroxytrifluorométhoxylation d'alcools plus rapide que celle de Tang (page 100) et utilisant moins de réactifs toxiques (Figure 1.23).[73] La source de trifluorométhanolate est cependant $AgOCF_3$ qui doit être manipulé en boîte à gants comme tous les sels métalliques de cet anion.



Mécanisme proposé par l'auteur

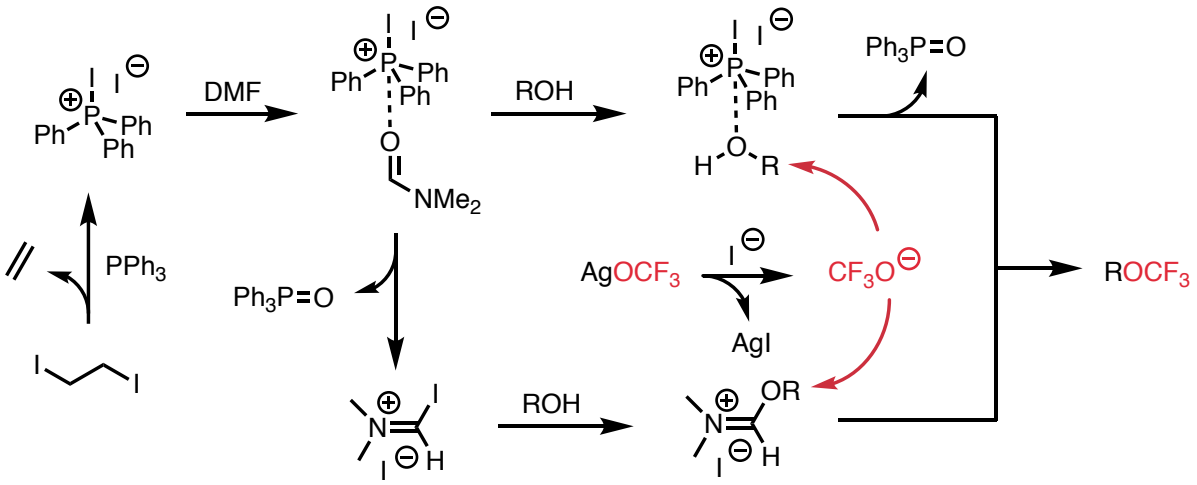


Figure 1.23 Réaction de déhydroxytrifluorométhoxylation développée par Gu

En 2018 P. Tang utilise une nouvelle fois le TFMS-*p*F pour une réaction de trifluorométhoxylation par activation C-H et c'est d'ailleurs le premier exemple d'une telle réaction (Figure 1.24).[74] Le mécanisme suggéré par l'auteur est complexe et passe par un cation benzylique, vraisemblablement généré par un complexe de type $FAg^{II}OCF_3$.

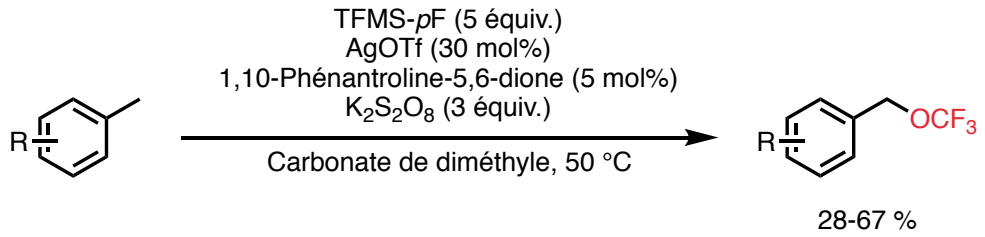


Figure 1.24 Réaction de trifluorométhoxylation benzylique décrite par Tang

Le même auteur décrit la même année la trifluorométhoxylation d'alkylsilanes avec le TFMS **13** en présence d'AgF et d'un oxydant (Figure 1.25). Si l'auteur propose un mécanisme radicalaire les études menant à cette conclusion restent très sommaires.[75]

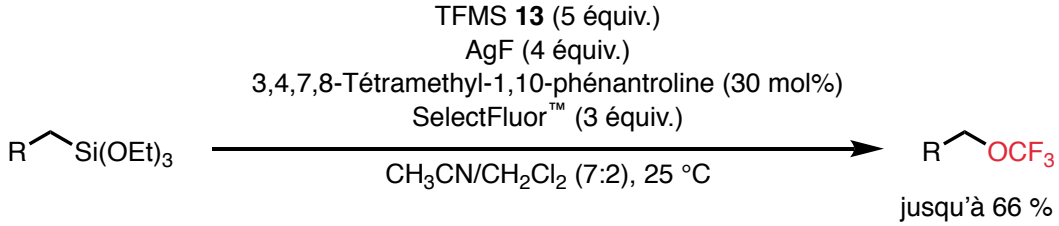


Figure 1.25 Réaction de trifluorométhoxylation d'alkylsilanes par Tang

P. Tang toujours décrit en 2018 la trifluorométhoxylation d'époxydes par un catalyseur de cobalt. Afin d'éviter l'utilisation d'une source de fluorure pour activer le TFMS **13** il choisit un phénoxyde, assez nucléophile et n'obtient ni produit d'ouverture par le phénoxyde ni par le fluorure (issu de la décomposition du trifluorométhanolate) (Figure 1.26).[76] De plus la stéréorétention de la réaction est excellente : en partant de l'époxyde énantiopur la réaction permet d'obtenir le produit *trans* avec un excès énantiomérique supérieur à 99 %.

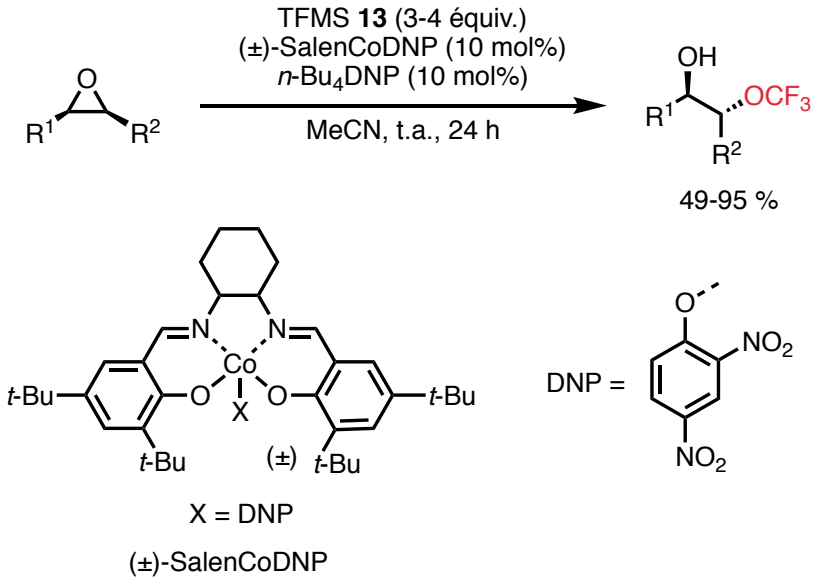


Figure 1.26 Réaction de trifluorométhoxylation d'époxydes par Tang

Enfin, la dernière publication de trifluorométhoxylation en date de P. Tang traite de la trifluorométhoxylation de sels de diazoniums d'aryles. L'auteur propose un mécanisme intéressant passant par un intermédiaire de cuivre (II) qui, après addition d'un radical aryle et élimination réductrice depuis le sel de cuivre (III) à haute valence, fournit l'arène trifluorométhoxylé et le sel $CuOCF_3$, connu (Figure 1.27).[77]

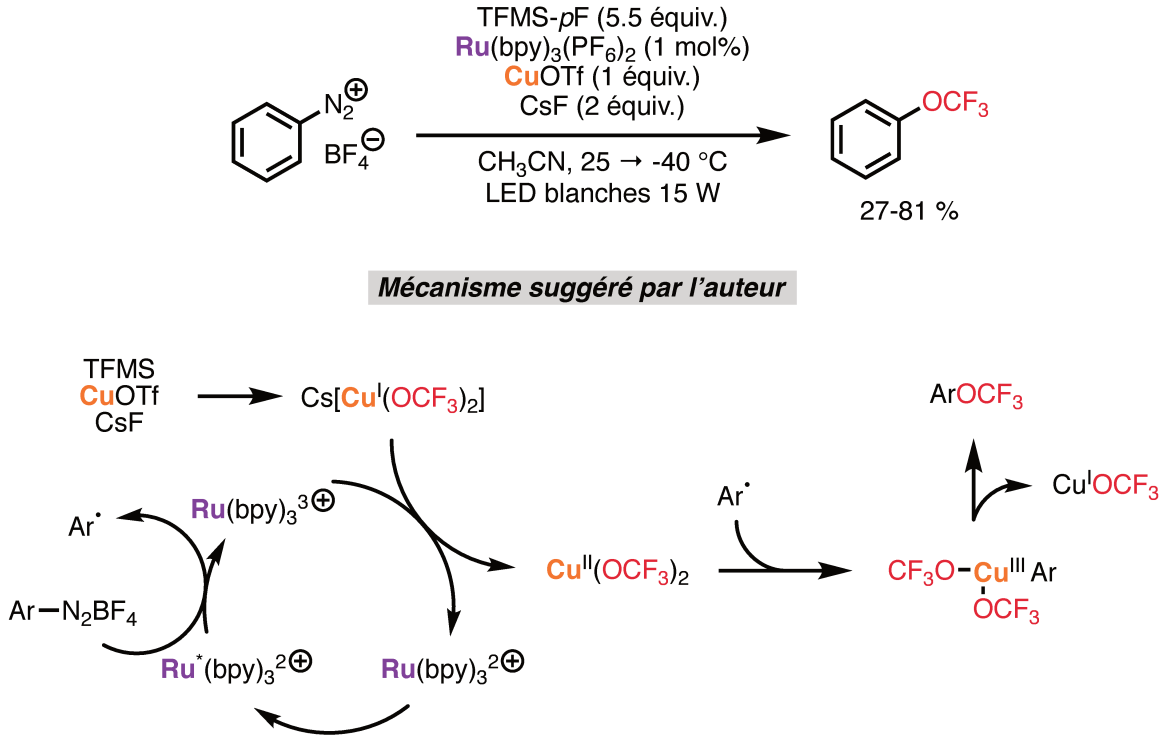


Figure 1.27 Réaction de trifluorométhoxylation de sels de diazoniums d'aryles

En 2019, Q. Shen dévoile un nouveau complexe de trifluorométhanolate d'argent stable –moins de 10 % de décomposition– en solution à t.a. pendant au moins 2 jours, et à haute température (45 °C) pendant 24 h. Il l'applique en réaction de type S_N2 avec des nosylates d'alkyles secondaires pour former des éthers d'alkyles et de trifluorométhyle avec de bons rendements et une bonne stéréorétention (Figure 1.28).[78]

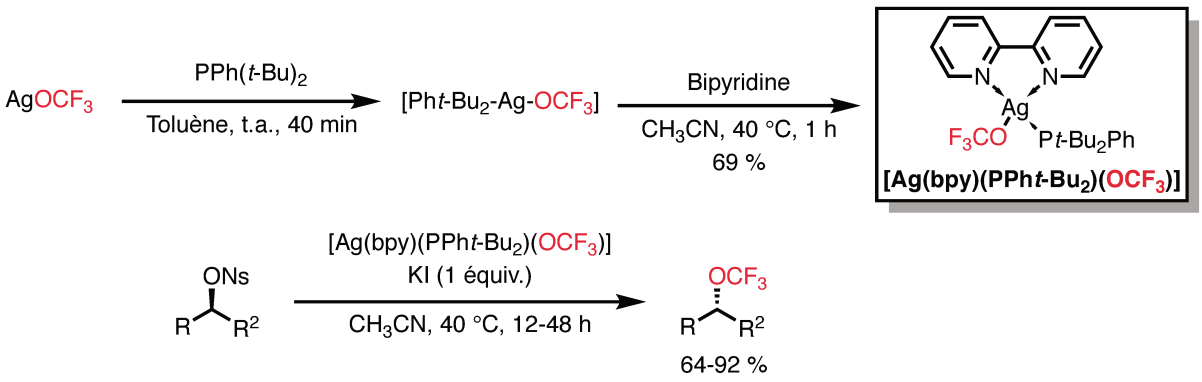


Figure 1.28 Trifluorométhoxylation de nosylates d'alkyles secondaires par Shen

Début 2019, Y. Zhu, d'une manière similaire à Hu avec le TFBz parvient à des iodures d'aryles *ortho*-trifluorométhoxylés avec le TFMS-*p*F (Figure 1.29).[79]

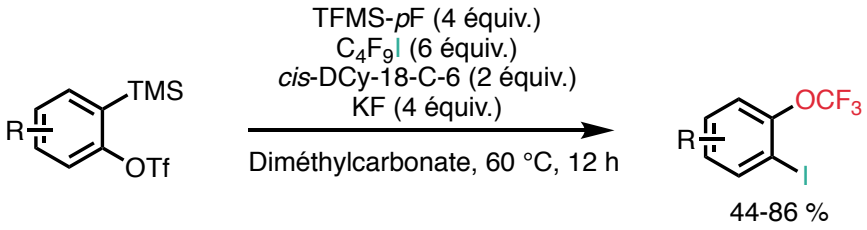


Figure 1.29 Réaction de iodotrifluorométhoxylation d'arynes par Zhu

Enfin, en 2019 et c'est à notre connaissance la dernière publication en date traitant de l'introduction directe du groupe OCF_3, Z.-Y. Tang utilise le trifluorométhanolate d'argent pour procéder à la trifluorométhoxylation de sels d'aryldiazoniums et d'hétéroaryldiazoniums (Figure 1.30).[80]

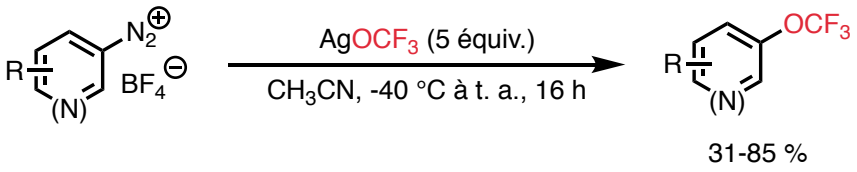


Figure 1.30 Trifluorométhoxylation de sels d'aryldiazoniums avec $AgOCF_3$

1.2.4 Trifluorométhoxylation directe électrophile

En 2015 T. Umemoto soumet un brevet concernant la synthèse et l'utilisation de sels de *N*-trifluorométhoxypyridiniums.[81] Ceux-ci réagissent avec des arènes électroenrichis dans des conditions relativement dures (le solvant est l'acide acétique ou un dérivé, les températures sont élevées de l'ordre de 80 °C, la réaction est conduite en tube scellé pendant plusieurs jours de réaction, etc.) pour donner les arènes trifluorométhoxylés correspondants avec des rendements de faibles à modérés (Figure 1.31 ; GED = groupe électro-donneur).

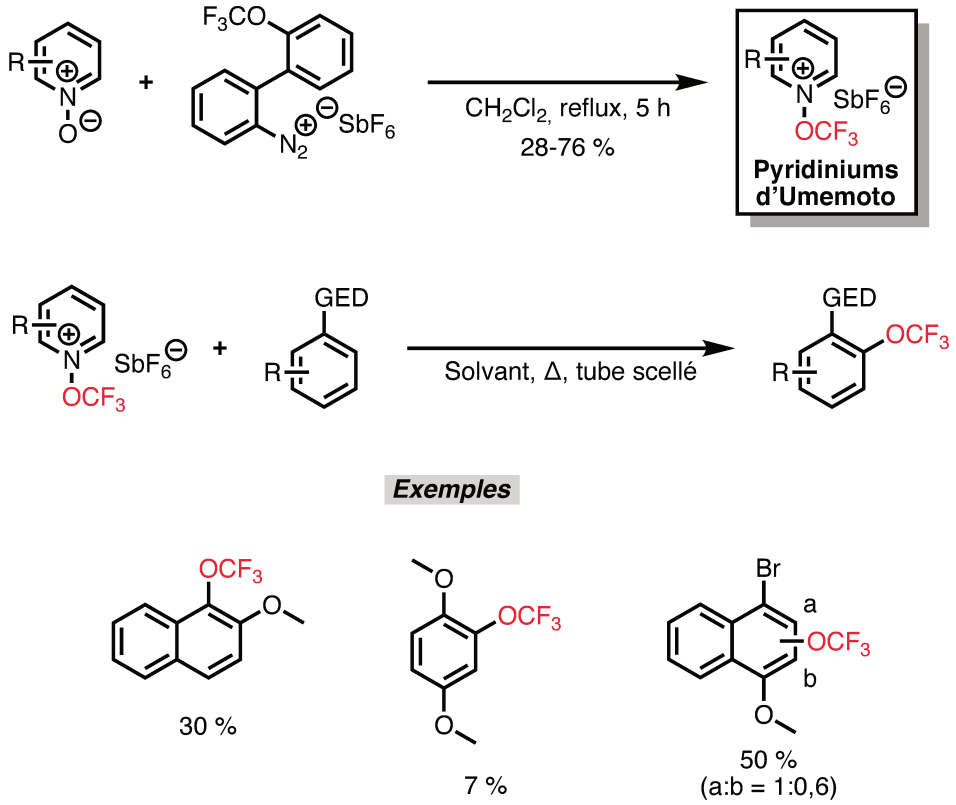


Figure 1.31 Synthèse et réactivité des sels de *N*-trifluorométhoxypyridiniums d'Umemoto

C'est à notre connaissance le seul exemple de trifluorométhoxylation électrophile décrit à ce jour.

1.2.5 Trifluorométhoxylation directe radicalaire

En 1959, G. Cady fait réagir l'hypofluorite de trifluorométhyle (FTM) avec des composés insaturés dans le but d'accéder à des composés trifluorométhoxylés. La réaction avec l'éthylène, l'acétylène ou le cyclopropane, sous irradiation, est fortement explosive. Diluer les gaz et les mettre en contact lentement permet, dans le cas de l'éthylène, d'accéder au produit d'addition de l'hypofluorite sur la double liaison (Figure 1.32). Dans le cas du benzène seuls 5 % de produit de trifluorométhoxylation sont obtenus. L'essentiel de son utilisation réside depuis dans sa capacité à accomplir des fluorations électrophiles. Une revue parue en 1996 couvre l'essentiel de la réactivité de ce gaz,[82] et Navarrini étudie en détail la réaction du FTM avec les composés aromatiques.[83] Nous ne discuterons pas plus en détail la chimie de ce réactif, celui-ci étant très peu accessible, toxique et explosif. Sa synthèse nécessite du fluor élémentaire[84] ce qui rend sa synthèse impossible dans un laboratoire de routine.

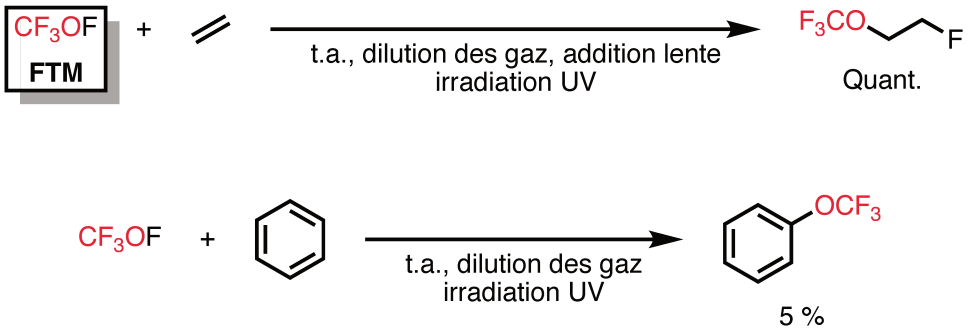


Figure 1.32 Premières réactions entre l'hypofluorite de trifluorométhyle avec des composés insaturés

En 2018, M.-Y. Ngai est le premier à dévoiler un réactif conçu pour libérer le radical trifluorométhoxyle sous irradiation. Ce réactif, stable à l'air et facilement synthétisable (comparé au FTM) permet d'obtenir des produits de trifluorométhoxylation aromatiques et hétéroaromatiques dans des conditions douces. Au vu de la faible régiosélectivité et des rendements modérés à bons (par rapport au réactif, l'arène étant en large excès) la méthode vise surtout la fonctionnalisation tardive de substrats (Figure 1.33).[85] Une étude mécanistique conséquente met en évidence que le photocatalyseur ne provoque pas la scission homolytique de la liaison N–O du réactif. C'est l'irradiation directe qui le fait, le photocatalyseur n'intervenant que par un mécanisme de TME, pour oxyder le radical cyclohéxadiènyle et pour réduire le radical aminyle.

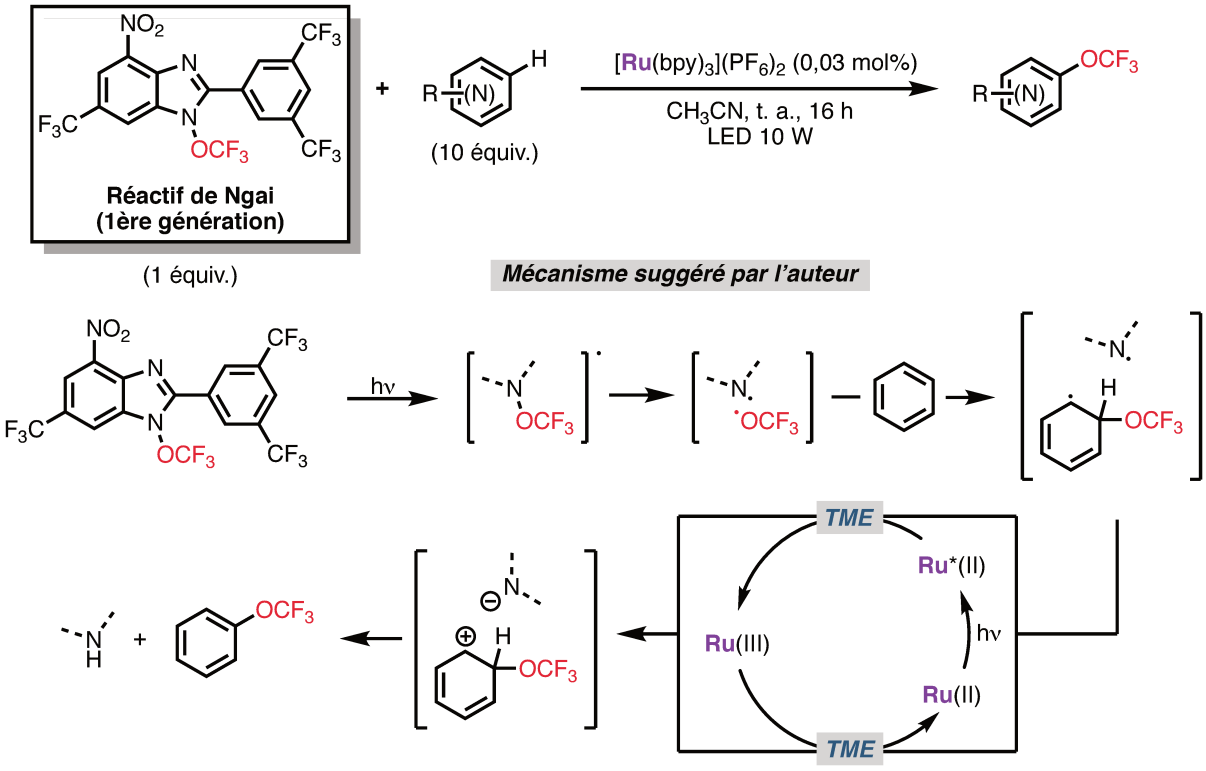


Figure 1.33 Réactif de Ngai de première génération et son application en trifluorométhoxylation d'arènes et d'hétéroarènes

La même année l'auteur dévoile un second réactif, cationique cette fois, qui réagit avec des réactifs similaires. Le mécanisme est cependant cette fois complètement différent puisque le photocatalyseur est impliqué dans la libération du radical trifluorométhoxyle (Figure 1.34).[86]

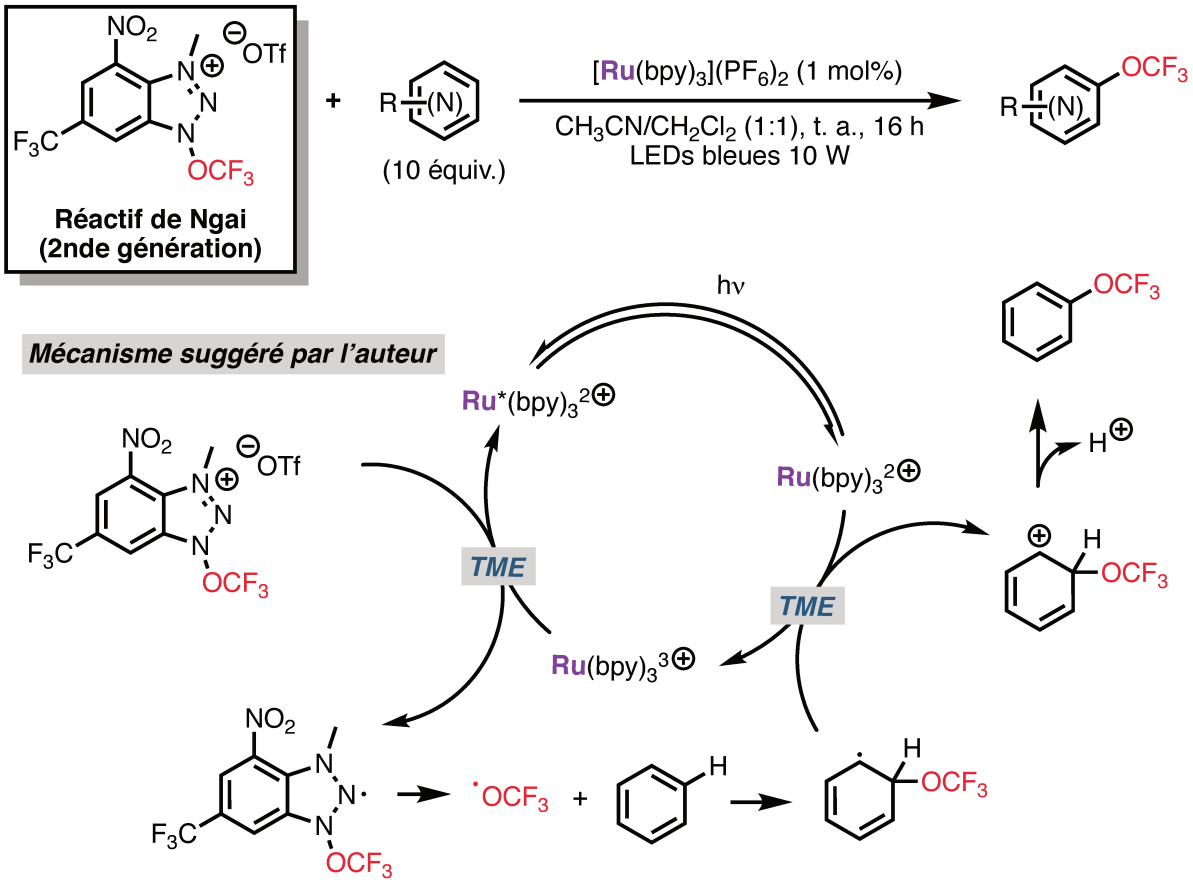


Figure 1.34 Réactif de Ngai de seconde génération et son application en trifluorométhoxylation d'arènes et d'hétéroarènes

Entre ces deux publications, A. Togni dévoile la synthèse et l'utilisation de nouveaux sels de pyridiniums similaires à ceux d'Umemoto (page 106). Leurs synthèses, en une étape à partir de ces réactifs décrits depuis longtemps et commerciaux, sont plus simples que celle d'Umemoto mais nécessitent toutefois l'emploi du contre-ion triflimidate dont la synthèse du précurseur est très complexe et se déroule en boîte à gants. La réactivité du pyridinium est très similaire à celle du benzotriazole de M.-Y. Ngai. Le photocatalyseur par TME permet la libération du radical trifluorométhoxyle et d'une pyridine neutre. La formation de cette pyridine est une force motrice plus importante que dans le cas d'un précurseur neutre comme celui de Ngai de première génération, qui voit s'éliminer après irradiation un radical aminyle, forcément moins stable (Figure 1.35).[87] Cette nouvelle réactivité a fait l'objet d'une revue.[88]

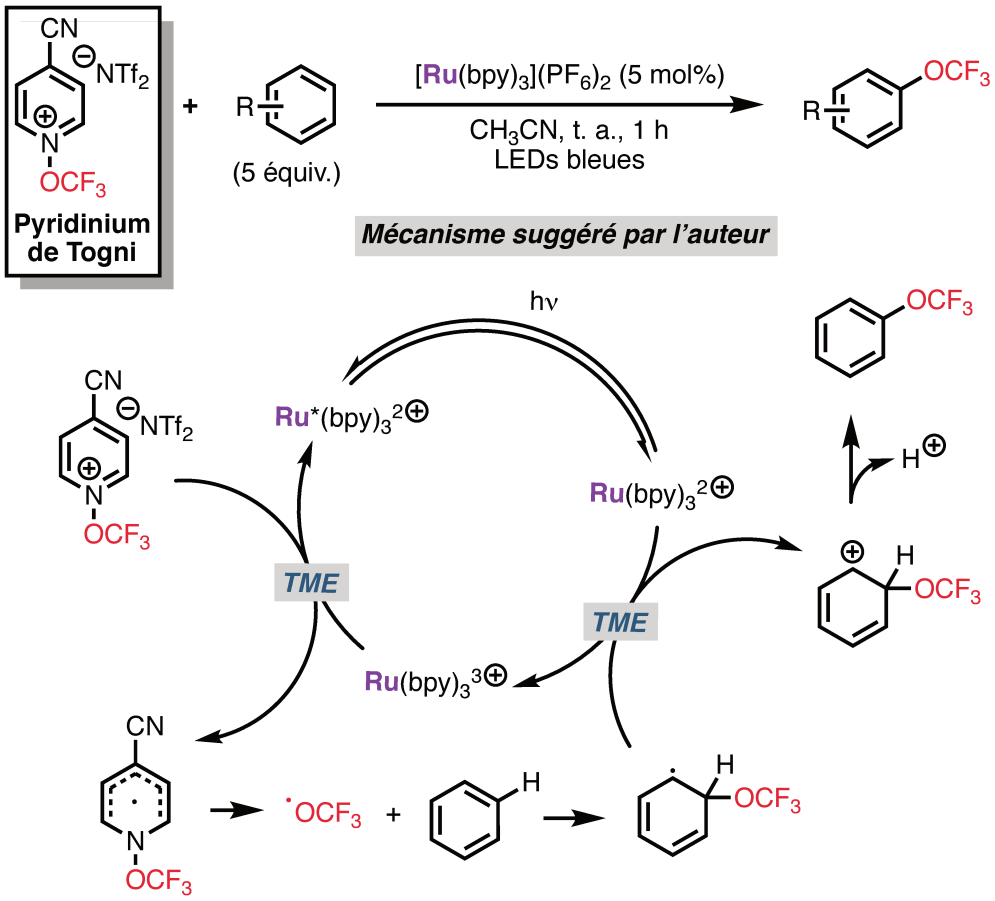


Figure 1.35 Pyridinium de Togni et son application en trifluorométhoxylation d'arènes et d'hétéroarènes

1.2.6 Récapitulatif

Si la trifluorométhoxylation directe n'est pas nouvelle ce n'est que depuis une dizaine d'années qu'elle connaît un essor certain. Les travaux précurseurs de Kolomeitsev ainsi que ceux de Billard et Langlois ont montré la possibilité de générer facilement *in situ* l'anion trifluorométhanolate à partir du TFMT (plutôt que du difluorophosgène, anciennement utilisé) et de le stabiliser avec différents contre-ions. Depuis, plusieurs équipes se sont attelées à proposer des réactions de trifluorométhoxylation directe à partir de divers substrats et aboutissant à des produits complexes à forte valeur ajoutée. On citera par exemple l'aminotrifluorométhoxylation de Liu ou encore la bromotrifluorométhoxylation asymétrique de Tang. Si ces réactions sont très intéressantes, le véritable enjeu latent est la synthèse d'un réactif de trifluorométhoxylation stable à l'air permettant une libération de l'anion trifluorométhanolate dans diverses conditions. De nombreuses équipes se sont penchées sur la question et on a vu très récemment l'arrivée du TFBz ou des TFMS qui remplissent l'essentiel des attentes des chimistes vis-à-vis de tels réactifs. Depuis 2018, de nouveaux réactifs générant de manière douce le radical trifluorométhoxyle ouvrent de nouvelles portes dans le domaine de la trifluorométhoxylation qui reste probablement largement à explorer (Figure 1.36). Ce domaine a récemment fait l'objet de plusieurs revues.[89–94]

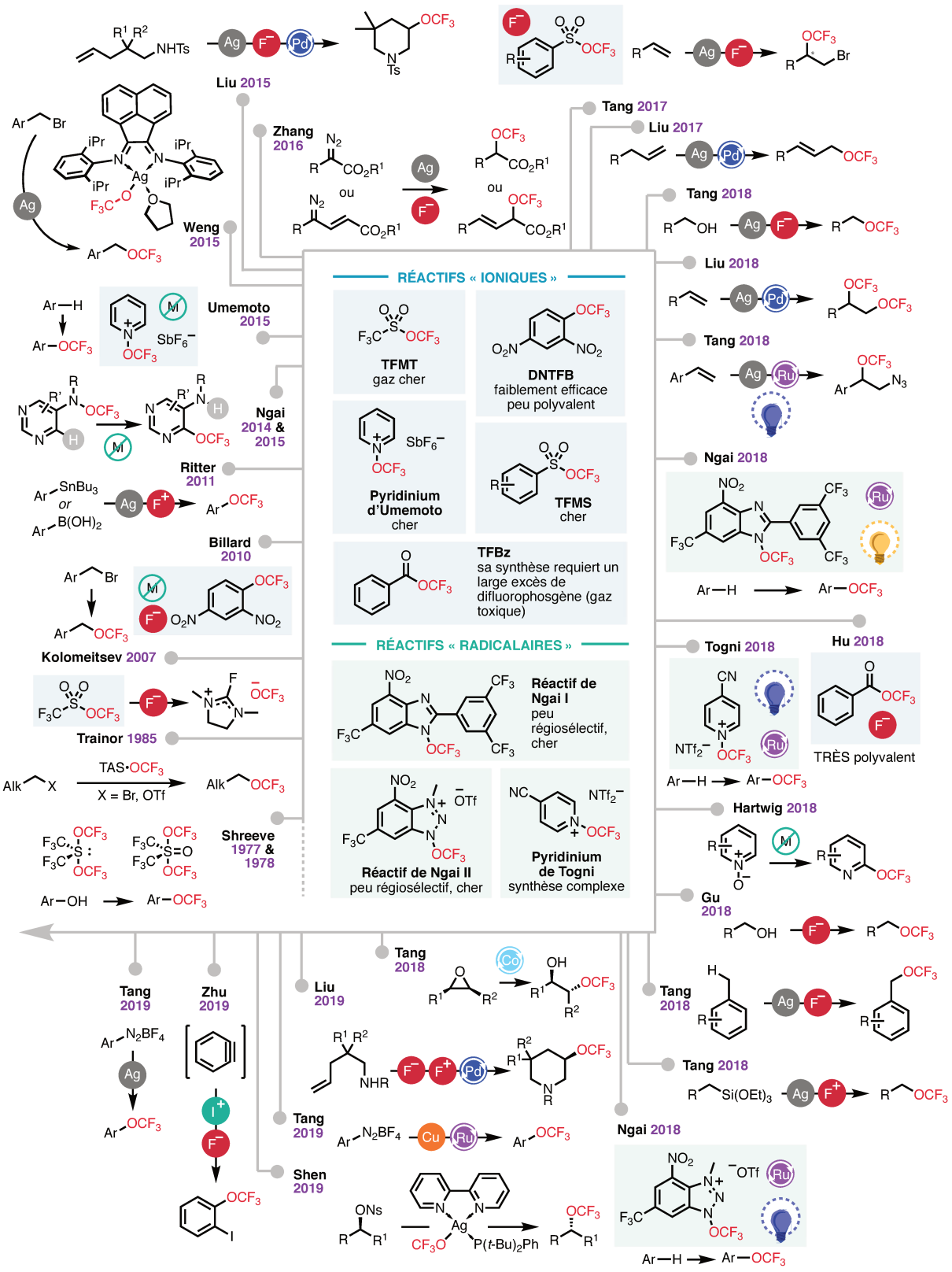


Figure 1.36 Vue d'ensemble des méthodes de trifluorométhoxylation directe, en septembre 2019

2 Vers la synthèse d'un complexe trifluorométhoxylé stable basé sur un centre de bismuth

2.1 Contexte

De tous les réactifs de trifluorométhoxylation stables précédemment décrits, pas un seul n'est basé sur un centre métallique. Tous les sels métalliques de trifluorométhanolates décrits (Figure 2.1, A.) sont en effet instables (ou leur stabilité n'est pas précisée) (Figure 2.1, B.).

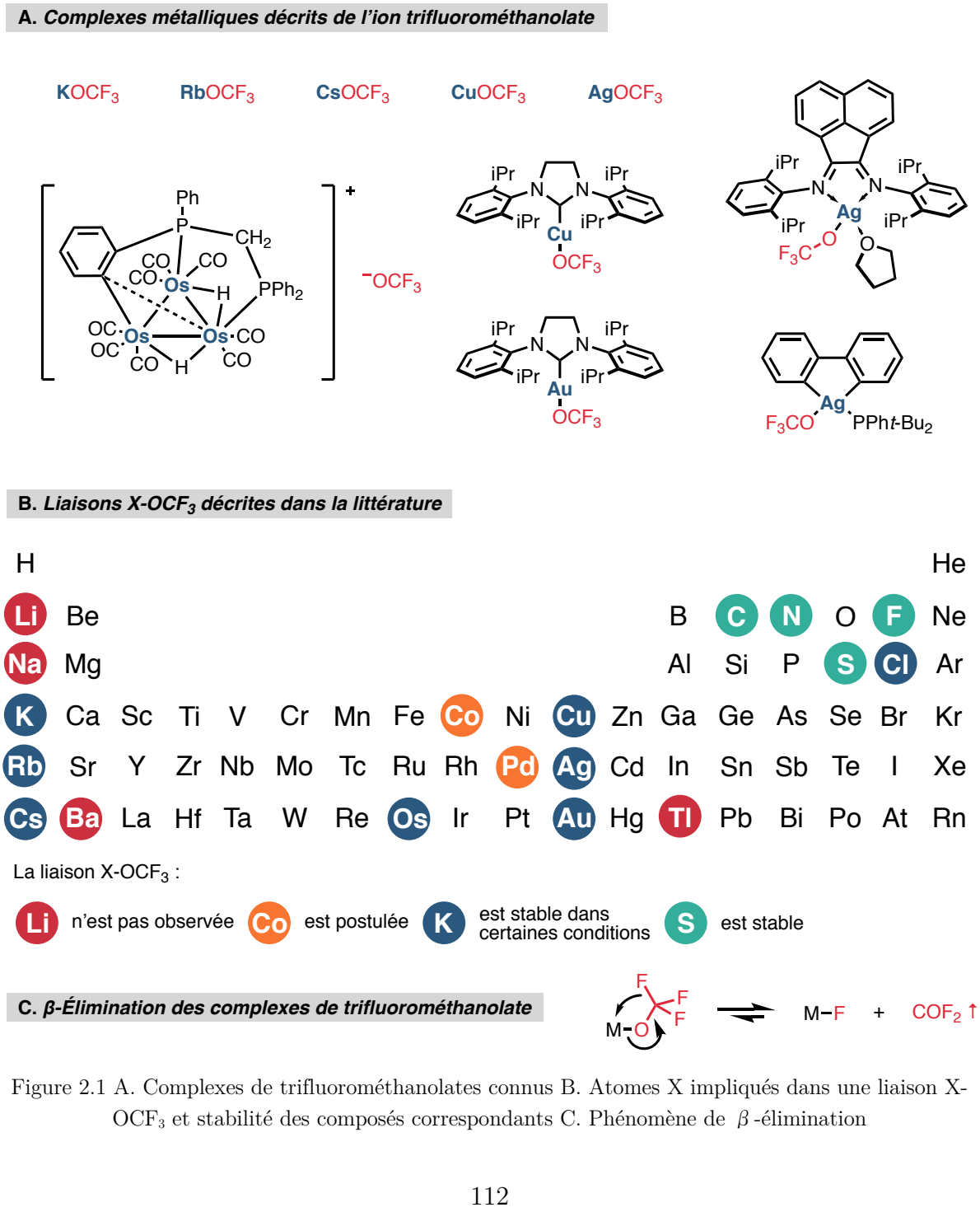


Figure 2.1 A. Complexes de trifluorométhanolates connus B. Atomes X impliqués dans une liaison X-OCF_3 et stabilité des composés correspondants C. Phénomène de β-élimination

Ce manque de stabilité est attribuable largement au phénomène d'élimination β-F qui transforme le complexe M–OCF_3 en son fluorure correspondant après élimination de difluorophosgène (Figure 2.1, C.). L'observation de la répartition des atomes X formant des liaisons X–OCF_3 (Figure 2.1, B.) montre que seuls les atomes du groupe p conduisent à des composés stables (C, N, S, F), ce qui est justifiable néanmoins par le fait qu'ils forment des liaisons X–O covalentes ce qui n'est pas le cas pour le reste du tableau. Les fluorures de métaux alcalins réagissent avec le difluorophosgène pour former les complexes de trifluorométhanolate correspondants.[95] Les fluorures de lithium et de sodium ne forment pas le complexe correspondant. Les deux cations ont un ratio charge/taille trop élevé, ce qui diminue l'énergie réticulaire du solide.

2.2 Sur l'utilisation des composés organobismuths en synthèse organique

2.2.1 Considérations générales sur l'atome de bismuth

Le bismuth, dernier pnictogène stable est aussi virtuellement le dernier atome stable du tableau périodique. En pratique sa période radioactive est de 19×10^8 années soit 10^9 fois l'âge de l'univers.[96] Bien qu'assez rare (c'est le 64$^{\text{ième}}$ atome en terme d'abondance sur Terre),[97] il est produit en grandes quantités en tant que sous-produit du raffinage du cuivre et de l'étain. Il est classé dans les métaux pauvres mais ne présente cependant pas la toxicité qui leur est typiquement associée. Le bismuth entre d'ailleurs dans la composition d'un certain nombre de médicaments.[98,99] L'élément 83 a la configuration électronique [Xe] $4f^{14}$ $5d^{10}$ $6s^2$ $6p^3$ ce qui justifie ses deux états d'oxydation courants, +3 et +5. L'essentiel de la chimie organique du bismuth se déroule autour de son état d'oxydation +3. L'orbitale 6s est stabilisée par des effets relativistes, ce qui rend les électrons ns^2 moins disponibles (ils gravitent plus vite et plus près du noyau), diminue significativement la basicité de Lewis de l'atome[100,101] et rend donc l'état d'oxydation +5 plus difficile à atteindre. La contraction de l'orbitale 6s réduit également le caractère sp^3 qui ne devient quasiment plus que p^3. Ainsi les composés de bismuth (III) de type BiL_3 présentent des angles L–Bi–L proches de 90° (par recouvrement avec les orbitales p_x, p_y et p_z).[102] Cette contraction permet de diminuer l'écrantage des orbitales d et f (on parle d'expansion relativiste orbitalaire indirecte). De la plus grande disponibilité de ces orbitales vient l'acidité de Lewis du bismuth et sa capacité à accommoder un plus grand nombre de ligands, deux principales caractéristiques à prendre en compte dans la chimie de cet atome.[103]

2.2.2 Réactivité des composés de bismuth (III)

2.2.2.1 En tant qu'acides de Lewis

Une des principales applications des composés de bismuth (III) est en tant qu'acide de Lewis. Des composés tels que $BiCl_3$, $BiBr_3$, $Bi(OTf)_3$, etc. peuvent activer de nombreuses fonctions pour promouvoir diverses réactions, souvent avec de meilleurs résultats que des acides de Lewis plus traditionnels (Figure 2.2, A., B. et C.).[104–108] Ces composés sont de plus particulièrement stables à l'air et à l'humidité. Néanmoins l'intérêt du bismuth pour notre projet est tout autre.

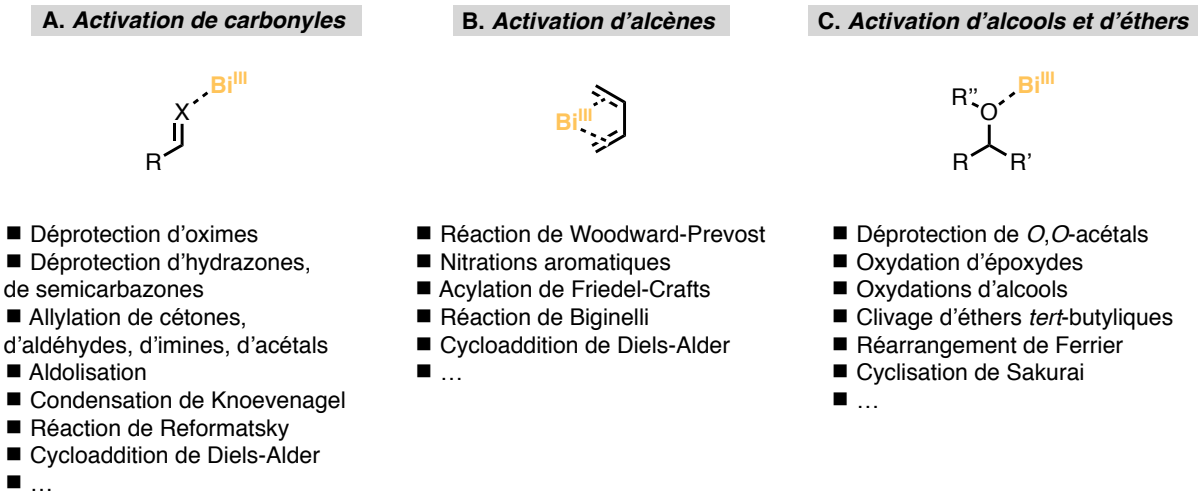


Figure 2.2 Aperçu de la réactivité du bismuth (III) en tant qu'acide de Lewis

2.2.2.2 En tant que partenaires de couplage

Les composés organobismuths (III) peuvent se comporter comme des partenaires nucléophiles dans des couplages métallo-catalysés. L'électronégativité du bismuth est en effet proche de celle du bore ($\chi_{Bi} = 2{,}02$, $\chi_B = 2{,}04$). Néanmoins, contrairement à celui-ci, le bismuth peut transférer trois de ses groupements en une réaction, ce qui permet de n'utiliser que 0,3 équivalents du composé utilisé rendant la méthode plus économique en atomes. Ainsi il est possible de former des liaisons carbone-carbone entre des triarylbismuths (III) et un certain nombre de partenaires de couplages : alcènes, bromures propargyliques, bromures d'allyles, chlorures d'acyles, triflates, iodures et bromures d'aryles. Les groupes transférables sont classiquement des aryles voire des hétéroaryles. Il est néanmoins possible de créer des liaisons Csp^2-Csp^3. En effet le tris(cyclopropyl)bismuth (III) et le tris(trifluorométhyl)bismuth (III) réagissent en catalyse au cuivre ou au palladium. D'autres réactions comme des carbonylations ou des additions de Michael (énantiosélectives) sont également possibles. On notera qu'il est

possible de fonctionnaliser le centre métallique par différents ligands, ce qui permet d'influencer divers paramètres (rendements, quantités de sous-produits, tolérance des groupes fonctionnels, etc.) (Figure 2.3).[109]

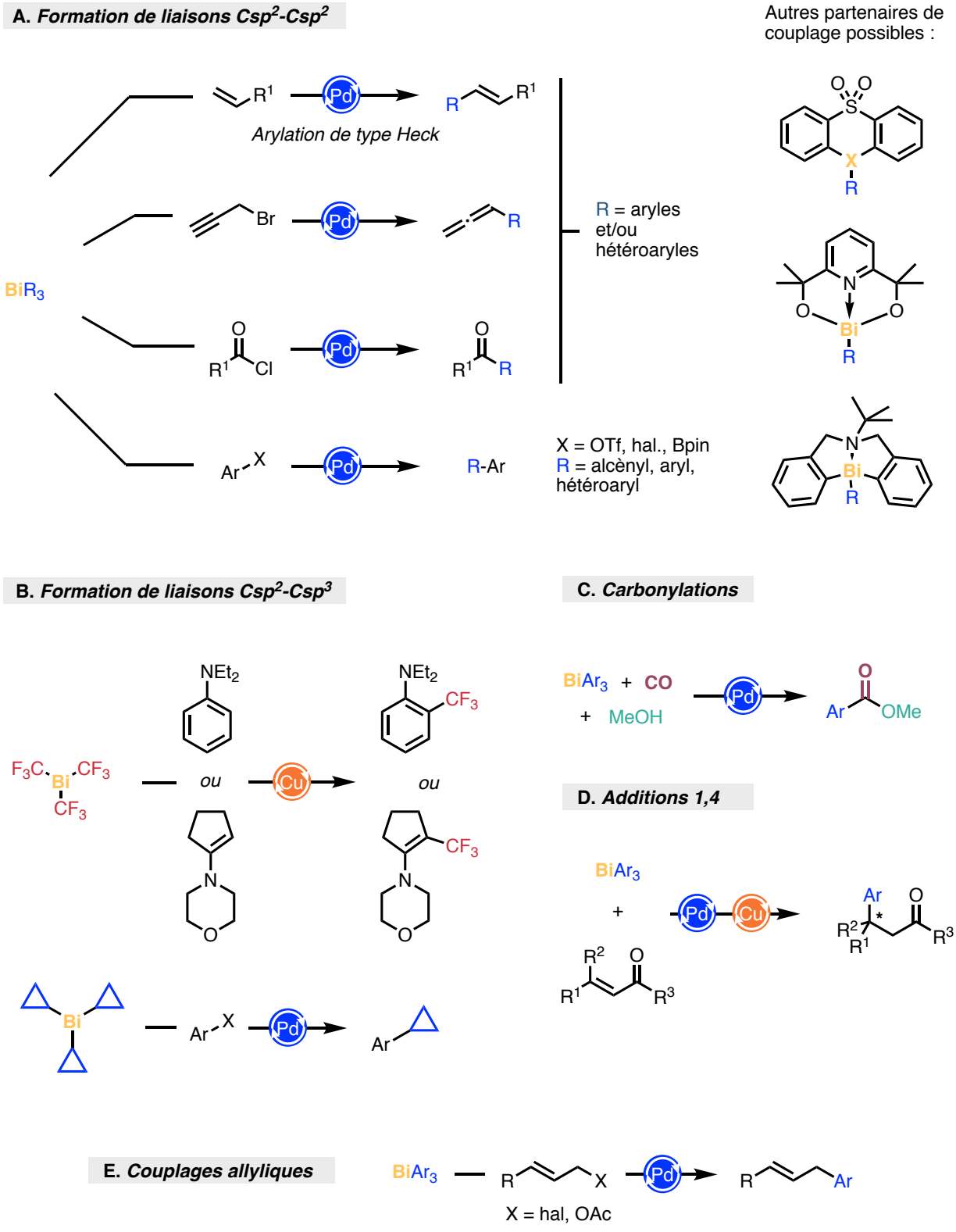


Figure 2.3 Utilisation des composés organobismuths (III) en couplage croisés métallo-catalysés

Il est toutefois important de noter que le transfert de groupements centrés sur des hétéroatomes n'est pas développé.

2.2.3 Réactivité des composés de bismuth (V)

La réactivité des composés de bismuth (V) est due essentiellement à trois aspects qui rendent ces composés attractifs en chimie organique. Tout d'abord la réduction Bi(V) vers Bi(III) est très facile ce qui fait des groupements triarylbismuth d'excellents groupes partants. Ensuite, la grande électrophilie des centres de Bi(V) dans les composés de type « hypervalents » ou « oniums » permet l'attaque facile de divers nucléophiles directement sur le centre métallique ou sur les carbones en β dans le cas d'alcényl- ou d'alcynylbismuths. Enfin, la liaison covalente C–Bi est particulièrement faible (143 kJ.mol^{-1}).[110,111]

Une des principales applications des composés de bismuth (V) est l'oxydation d'alcools en carbonyles. Les alcools primaires, secondaires, benzyliques et surtout allyliques réagissent facilement avec des composés du type $Ph_3Bi(CO_3)$ ou encore *p*-An_3BiX_2 pour former un intermédiaire possédant une liaison Bi–O qui, après élimination réductrice, délivre les aldéhydes et cétones correspondants (Figure 2.4, A.). Ces mêmes réactifs peuvent néanmoins être utilisés pour transférer un groupement aryle. En effet l'élimination réductrice est très sensible aux effets électroniques et l'emploi d'aryles (ou de ligands axiaux) pauvres en électrons mènera le plus souvent au produit d'α-arylation plutôt qu'au produit d'oxydation. L'ajout d'une quantité substœchiométrique de cuivre permet d'aboutir quasi-exclusivement aux produits de *O*-arylation. La réaction passe probablement par un intermédiaire de type Cu(III) coordiné à l'oxygène du substrat, qui subit une élimination réductrice pour former le produit *O*-arylé (Figure 2.4, B.).[112] Ces types de réaction ont déjà été utilisés en synthèse totale ce qui montre leur applicabilité. Baran décrit en 2008 l'emploi d'un dérivé de bismuth (V) triarylé pour la synthèse du squelette carboné du Maoecrystal V.[113] Nicolaou décrit en 2009 l'utilisation de fluorure de tétra(*para*-tolyl)bismuth (V) pour procéder à la *O*-tolylation d'un intermédiaire.[114] Moins utilisés, les dérivés d'alcényl- et d'alcynylbismuths (V) ainsi que les ylures et les amidures de bismuth réagissent selon plusieurs modes avec divers nucléophiles pour former divers produits qui ne seront pas détaillés ici (Figure 2.4, C.).[115]

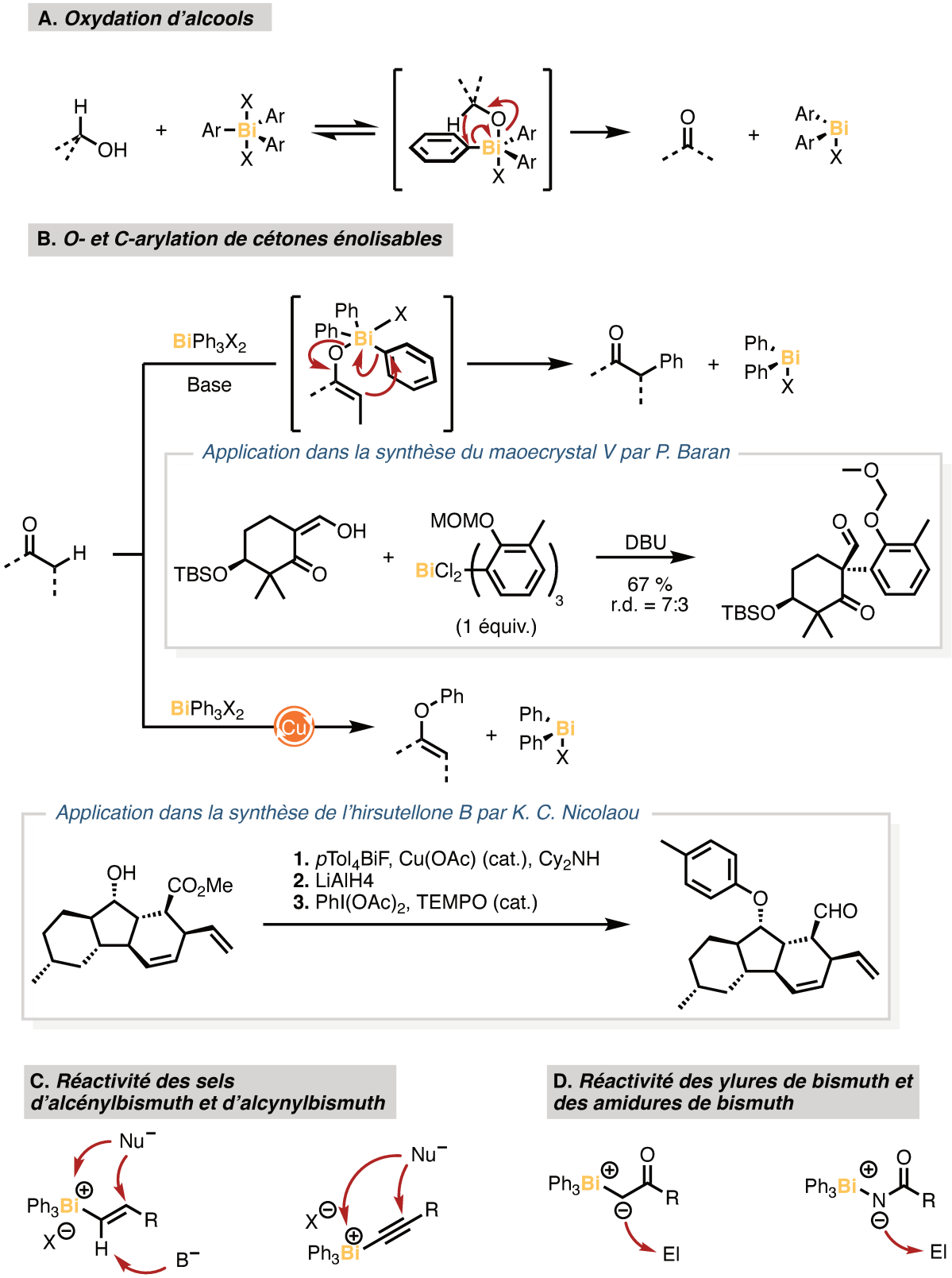


Figure 2.4 Principales applications des composés de Bi(V)

2.3 Études sur la trifluorométhoxylation d'un centre de bismuth (III)

2.3.1 Par métathèse de ligands

Notre idée initiale était de partir d'un centre de bismuth (III) chloré, et de procéder à un échange de ligands avec $AgOCF_3$ généré *in situ*. La force motrice de la réaction aurait été la précipitation de chlorure d'argent (I), stratégie éprouvée en chimie organométallique.[116] Ainsi nous avons cherché à synthétiser le complexe 12-chloro-5,6,7,12-tetrahydrodibenz[*c*,*f*][1,5]azabismocine **14**. Ce type de complexe, fonctionnalisé par un ligand de type « pince », est connu pour être très stable thermiquement, ce qui était une caractéristique que nous recherchions.[117–121] Pour cela nous avons traité le 1-bromo-2-(bromométhyl)benzène par un demi équivalent de *tert*-butylamine en milieu basique à reflux pendant 3 jours pour obtenir l'amine tertiaire **15**. Celle-ci subit un double échange brome-lithium à basse température pour former l'intermédiaire dilithié correspondant qui réagit avec le trichlorure de bismuth (III) pour former le complexe **14** désiré avec un rendement de 64 % après recristallisation (Figure 2.5).

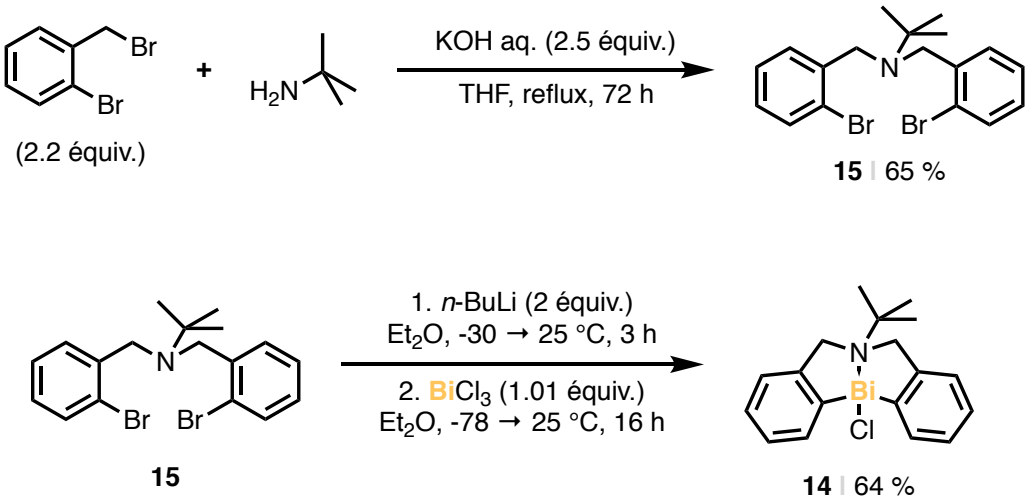


Figure 2.5 Synthèse du complexe de départ **14**

Le composé **14** obtenu, nous avons cherché à le mettre en présence de trifluorométhanolate d'argent (I). La solution la plus simple et économique aurait été l'emploi de difluorophosgène, néanmoins ce gaz est extrêmement toxique.[122] Comme expliqué dans l'introduction (page 111), plusieurs alternatives existent : le TFMT, les TFMS et le TFBz. Le TFBz n'existait pas encore à l'époque de ces travaux, le TFMT est particulièrement cher (environ 4 k€/mol chez ABCR) en plus d'être gazeux il nécessite procédure et précautions particulières. Nous avons utilisé les TFMS, une classe de réactifs dont l'utilisation en trifluorométhoxylation venait d'être publiée par le groupe de Pingping Tang.[60] La synthèse des TFMS a été initialement décrite par Antonio Togni et est relativement simple.[123] L'acide sulfonique correspondant est mis à réagir à

température ambiante avec un léger excès du réactif de Togni « acide » **8**. Après 16 h de réaction le milieu réactionnel est directement purifié sur colonne pour fournir le TFMS **13** issu de l'acide *para*-toluènesulfonique dans notre cas.

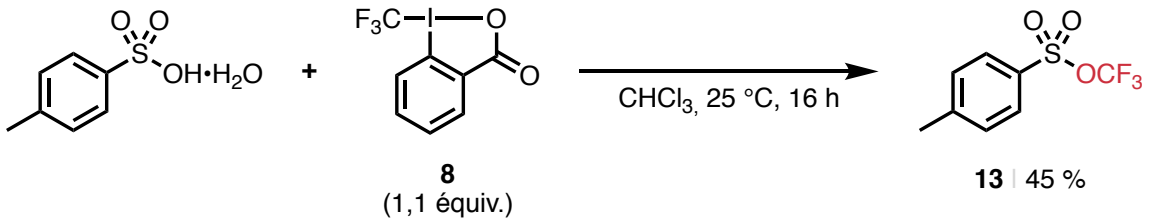


Figure 2.6 Synthèse du TFMS **13**

Le TFMS **13** est ensuite activé par un équivalent de fluorure d'argent (I) dans l'acétonitrile, à froid pour éviter la décomposition de l'anion. La fluorosulfone **16** est formée quantitativement (RMN ^{19}F avec un standard interne de trifluorométhylbenzène) (Figure 2.7). Cette réaction d'activation n'a pas lieu dans le dichlorométhane.

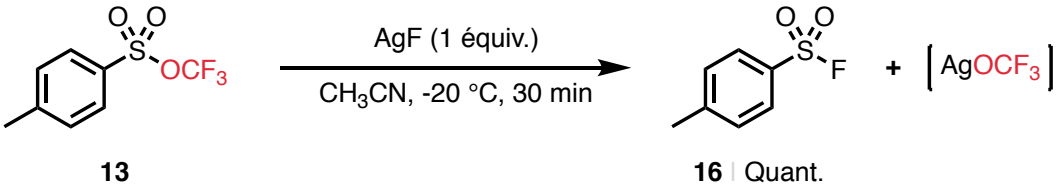


Figure 2.7 Activation du TFMS **13**

Il est possible d'observer le trifluorométhanolate en RMN ^{19}F par prélèvement précautionneux du milieu réactionnel (Figure 2.8, le TFMS **13** a été activé avec du fluorure de césium).[60]

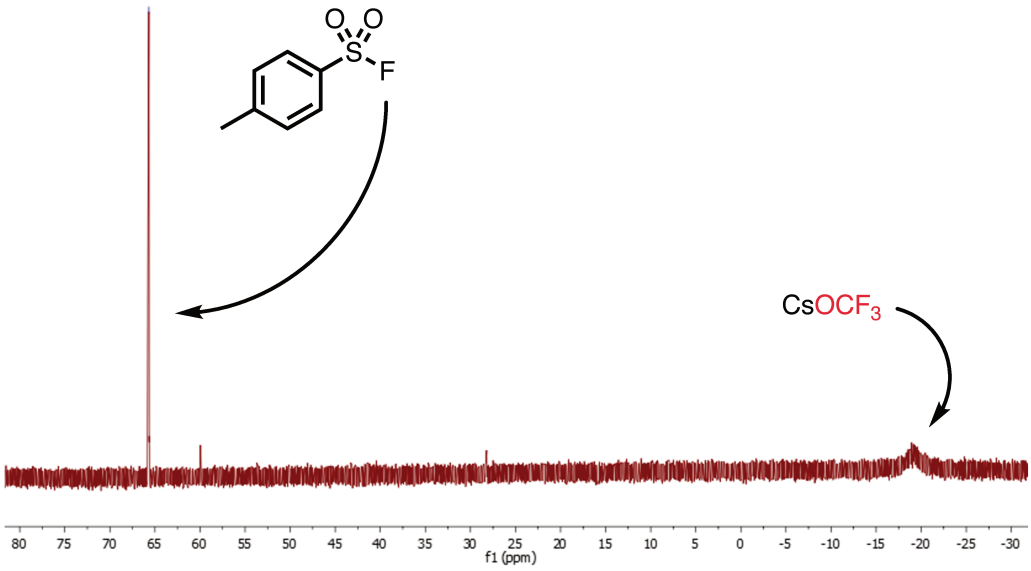
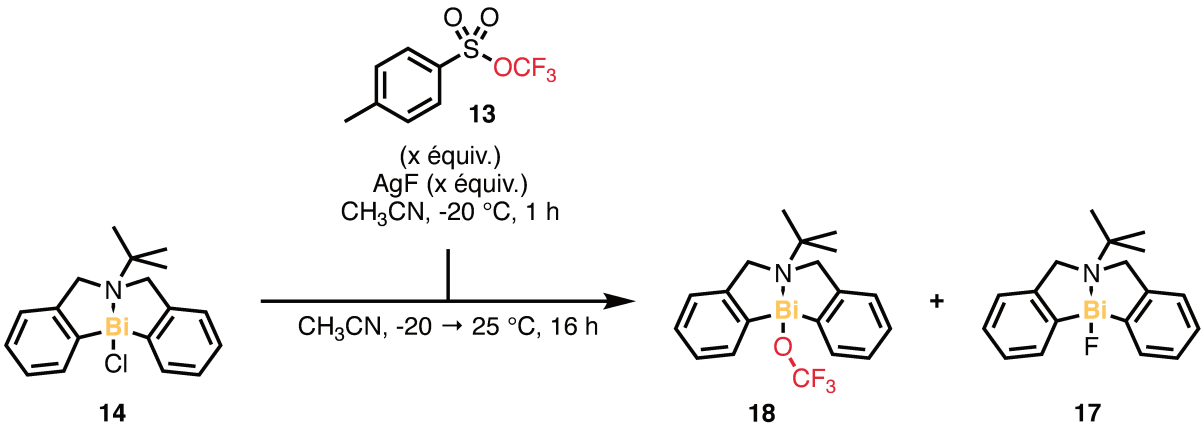


Figure 2.8 Observation du trifluorométhanolate en RMN ^{19}F

La génération du trifluorométhanolate bien maîtrisée, nous avons procédé à l'étape de métathèse de ligands. Pour cela l'électrophile est ajouté en solution dans l'acétonitrile à la suspension de trifluorométhanolate d'argent (I). La réaction est laissée remonter à température ambiante pendant la nuit (Figure 2.9).



x	Rendement en **18** (%)	Rendement en **17** (%)
1	0	86
5	0	100

Figure 2.9 Réaction de métathèse de ligands sur **14**

Plusieurs réactions effectuées, jamais un signal correspondant au trifluorométhanolate n'a pu être obtenu. Le produit majoritaire était dans tous les cas le dérivé fluoré **17**.

Parfois, lors du prélèvement sous argon avant neutralisation de la réaction, un quadruplet à 49 ppm a pu être observé en RMN ^{19}F. Intégrant pour 0,6 fluors (par rapport à trois fluors de trifluorométhylbenzène) et de constante de couplage J = 7,2 Hz (pouvant correspondre à un couplage ^{3}J proton-fluor), ce quadruplet disparaissait après traitement aqueux. Le produit correspondant n'a jamais été formellement identifié. Il est néanmoins possible qu'il corresponde au complexe de bismuth porteur d'un ligand fluorure d'acétimidoyle résultant de la coordination d'une molécule de solvant sur le centre métallique et de l'attaque d'un fluorure sur le carbone sp (Figure 2.10). Le produit n'a jamais été isolé.

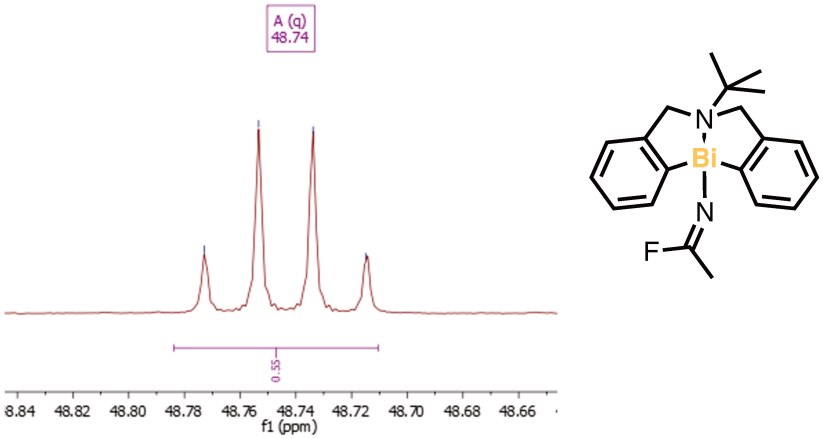


Figure 2.10 Quadruplet observé lors de certaines réactions (RMN ^{19}F) et l'hypothétique produit correspondant

La production du composé fluoré **17** a deux origines possibles. Une première possibilité passe par la formation du produit désiré **18** qui, instable, se décompose par élimination β-F (Figure 2.11, voie a). Lors de la seconde possibilité, le produit **18** n'est pas formé, le trifluorométhanolate d'argent (I) se décompose pendant la remontée en température et l'AgF ainsi produit réagit avec le complexe chloré **14** (Figure 2.11, voie b).

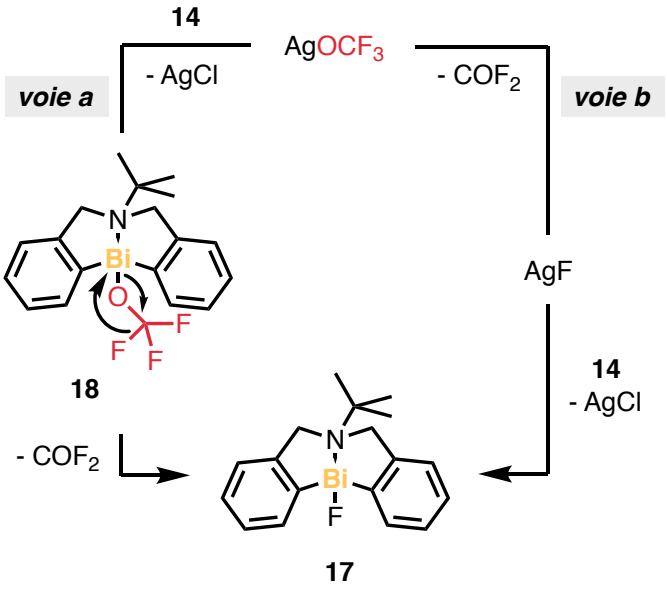


Figure 2.11 Origines possibles du complexe fluoré

Nous avons alors cherché à augmenter le caractère électrophile du centre métallique pour favoriser la coordination du trifluorométhanolate. Pour cela nous avons synthétisé le sel de bismuthénium **19** à partir du dérivé chloré **14**, en le traitant par du tetrakis(pentafluorophényl)borate de potassium, synthétisé quantitativement en une étape à partir du bromure de pentafluorophényle et de trichlorure de bore (Figure 2.12). L'article décrivant la synthèse du bismuthénium **19** rapporte la coordination du centre métallique par l'acétonitrile, le méthanol, l'éthanal et même le dichlorométhane.[124] Il était donc raisonnable d'attendre une coordination de la part du trifluorométhanolate.

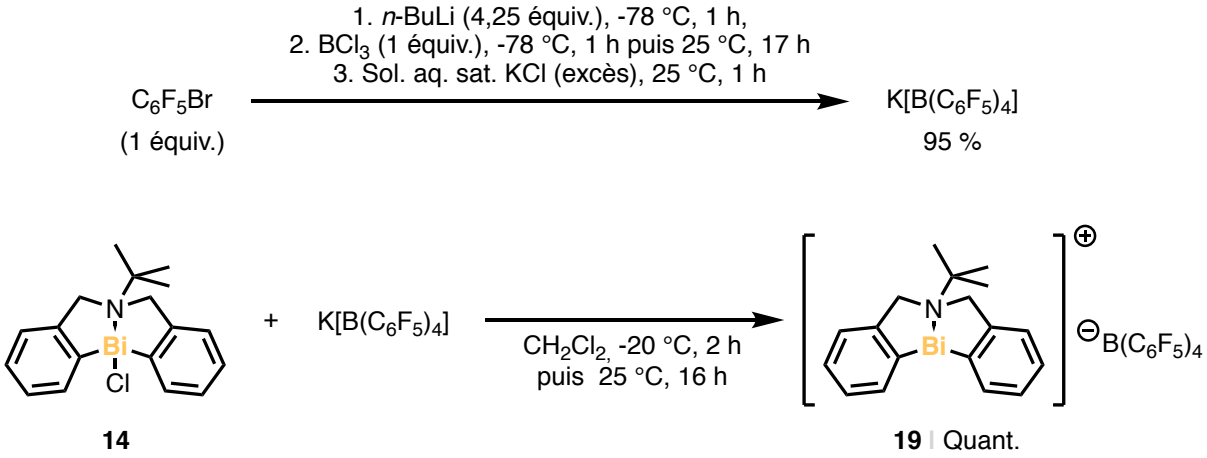


Figure 2.12 Synthèse du sel de bismuthénium **19**

La trifluorométhoxylation du complexe de bismuth cationique **19** dans les conditions habituelles n'a cependant pas permis d'observer un signal correspondant au complexe désiré **18** (Figure 2.13). Le quadruplet inconnu était une nouvelle fois présent lors du prélèvement sous argon.

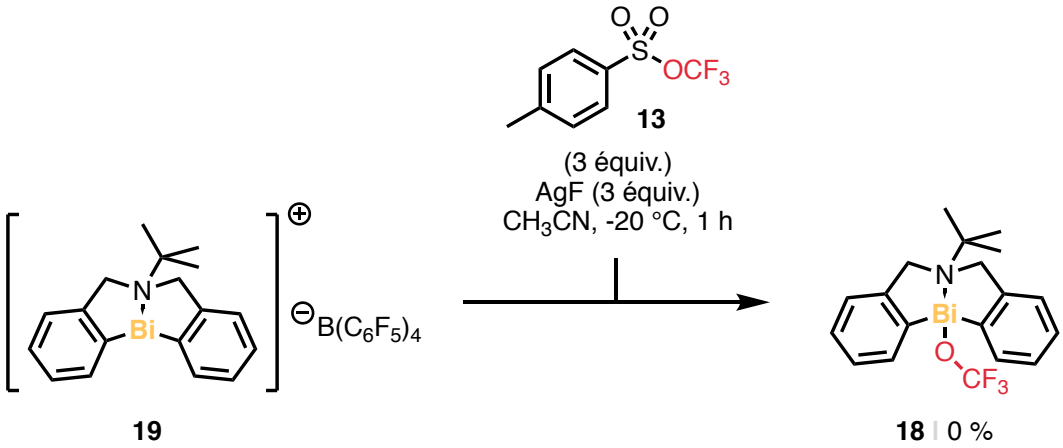


Figure 2.13 Tentative de trifluorométhoxylation du sel de bismuthénium **19**

2.3.2 Par d'autres méthodes

Bien que la trifluorométhylation électrophile d'alcools soit notoirement peu efficace comme expliqué page 91, nous avons tout de même tenté de trifluorométhyler un complexe de type hydroxo. Ainsi le complexe **20** a été synthétisé avec un rendement de 77 %, en mélange avec le dérivé ponté μ-oxo **21**. Si la publication décrivant cette synthèse indique qu'il est possible de pousser la conversion totalement vers **20** en traitant le mélange par de l'eau, nous n'avons pas pu reproduire ce résultat (Figure 2.14).[125]

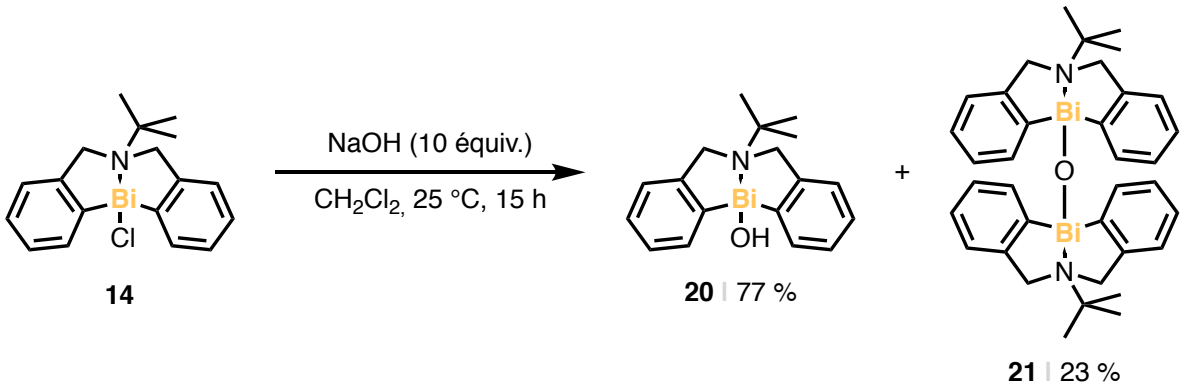


Figure 2.14 Synthèse des composés hydroxo et μ-oxo **20** et **21**

Le mélange des deux composés a ainsi été traité par le réactif de Togni à température ambiante. Aucun nouveau signal n'a cependant été observé en RMN du fluor (Figure 2.15).

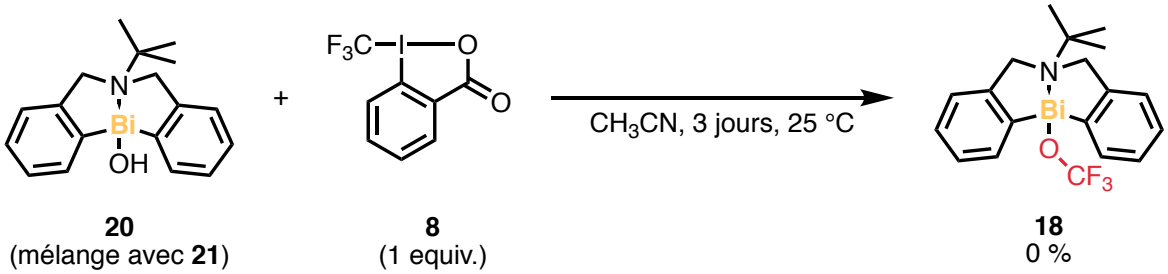


Figure 2.15 Trifluorométhylation directe du complexe hydroxo **18**

Nous avons également cherché à réaliser la trifluorométhoxylation du centre métallique à partir de **20** en utilisant la méthodologie nouvellement décrite de P. Tang, appliquée aux alcools aliphatiques.[62] L'objectif ici était de produire l'anion trifluorométhanolate, de le laisser se dégrader partiellement en difluorophosgène qui aurait réagi avec la fonction hydroxo pour mener à un fluoroformate, déplacé par un équivalent d'anion trifluorométhanolate pour conduire à **18** (Figure 2.16).

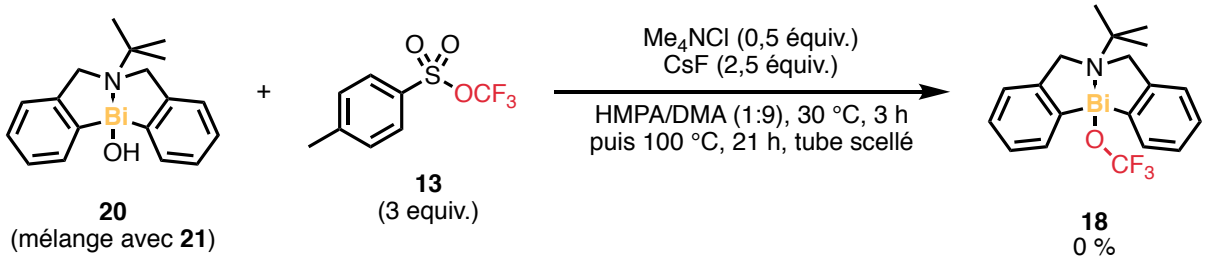


Figure 2.16 Tentative de déshydroxytrifluorométhoxylation sur le complexe **20**

Aucun nouveau signal dans la zone de déplacement chimique attendue en RMN ^{19}F n'a été observé. Face à ce manque certain de réactivité (ou de stabilité), nous avons cherché à augmenter de nouveau l'électrophilie du centre métallique.

2.4 Études sur la trifluorométhoxylation d'un centre de bismuth (V)

Nous nous sommes ainsi dirigés vers le bismuth (V), le plus haut état d'oxydation stable du bismuth. Dans le but de raccourcir la synthèse des produits de départ nous avons abandonné les ligands de type pince utilisés pour le bismuth (III). Ainsi nous avons cherché à synthétiser le difluorotétraphénylbismuth **22**, à partir du triphénylbismuth **23**. Celui-ci est préparé simplement à partir de bromobenzène, transformé en bromure de phénylmagnésium et additionné sur une suspension de trichlorure de bismuth (III). Ensuite, la façon la plus efficace d'oxyder **23** en **22** est d'utiliser du difluorure de xénon, particulièrement coûteux (13 k€/mol chez Alfa Aesar) et manipulable exclusivement en boîte à gants. Selon certains auteurs il est possible d'accéder au complexe difluoré **22** en passant par le dérivé dichloré **24**. Si celui-ci est très accessible par le traitement du triphénylbismuth par un équivalent de chlorure de sulfuryle, nous n'avons pas pu ensuite le transformer en **22**.[126–128]

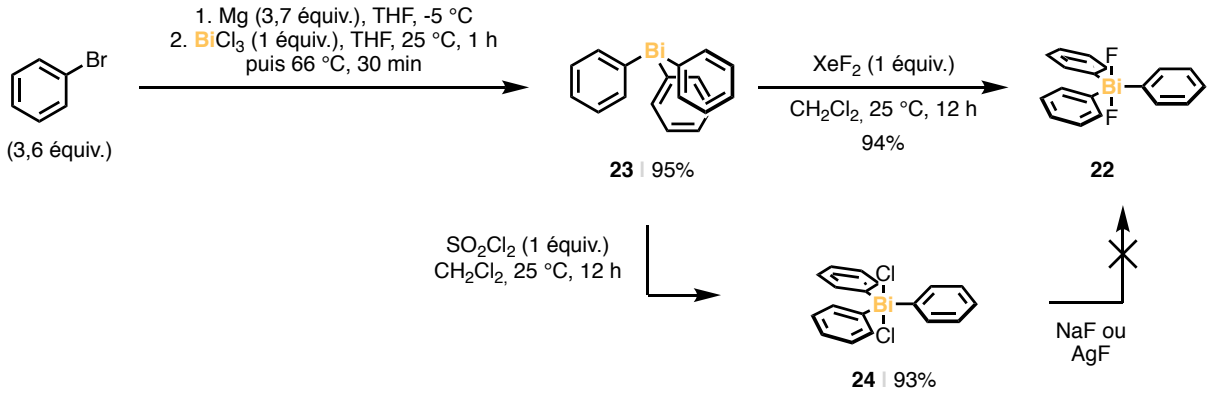


Figure 2.17 Accès au difluorotriphénylbismuth (V) **22**

On pourra noter qu'additionner une goutte de dichlorométhane sur un mélange solide $XeF_2/BiPh_3$ en boîte à gants provoque la combustion violente et spontanée de $BiPh_3$. La réaction est donc conduite en canulant une solution de XeF_2 sur une solution de $BiPh_3$.

Notre complexe de bismuth (V) synthétisé, nous avons pu procéder à diverses activations. Nous avons tout d'abord tenté d'utiliser **22** comme une source de fluorure pour activer le TFMS **13**. Aucun des deux produits n'ont été consommés. L'ajout d'un équivalent de trifluorure de bore n'a pas changé l'issue de la réaction (Figure 2.18).

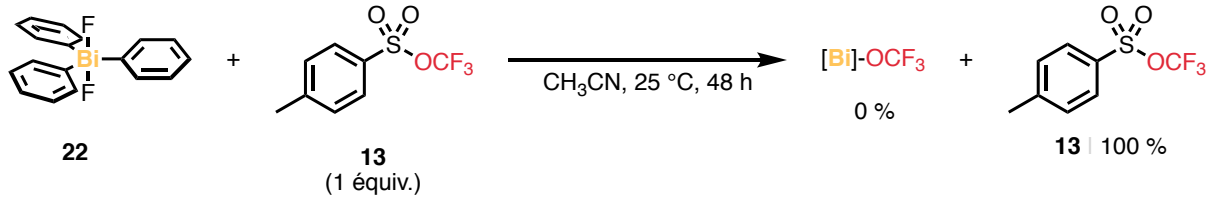


Figure 2.18 Tentative d'activation de **13** par **22**

Nous avons également tenté de procéder à une métathèse de ligands sur le dérivé dichloré **24** (Figure 2.19). Aucun signal cohérent avec un anion trifluorométhanolate n'a été observé. Le quadruplet inconnu était une nouvelle fois présent.

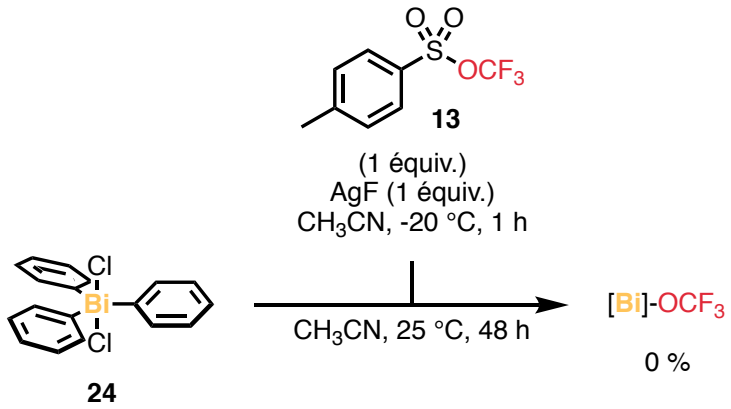


Figure 2.19 Tentative de métathèse d'anions sur le dérivé dichloré **24**

La métathèse de ligands avec des sels d'argent sur les composés de bismuth (V) du type **24** ou **22** est pourtant décrite comme étant très efficace avec une grande variété de ligands (trifluorométhylsulfonato-, cyano-, nitrato-…).[129] Nous avons donc abandonné ce type de réactions.

3 Vers la synthèse d'un sel de pyridinium *N*-difluorométhoxylé

Dès la fin du projet décrit dans le chapitre 1 nous avons envisagé la synthèse d'un nouveau réactif de trifluorométhoxylation. La thèse ne relatant pas les travaux de manière chronologique, tout le travail sur le bismuth a en fait été réalisé après ce qui va être présenté ici. Ainsi comme présenté dans l'introduction, l'essentiel des réactions de trifluorométhoxylation était jusqu'alors basé sur un mode anionique. Pouvoir générer un radical trifluorométhoxyle aurait été non seulement très novateur d'un point de vue fondamental, mais aurait également pu permettre une complémentarité avec les méthodes existantes. Corey Stephenson en 2015 fait réagir l'anhydride trifluoroacétique avec la pyridine *N*-oxyde, lui permettant d'aboutir à un sel intermédiaire qui est facilement réduit pour libérer du CO_2, le radical trifluorométhyle et la pyridine, trop pauvre en électrons pour réagir avec le radical d'intérêt, électrophile (Figure 3.1, A.).[130] Inspirés par cette méthode nous avons cherché à la modifier pour notre objectif : la trifluorométhoxylation radicalaire. Fortuitement, il s'est avéré qu'Umemoto, en 2015 également, décrit dans un brevet la synthèse et l'utilisation de sel de *N*-trifluorométhoxy pyridiniums, qu'il emploie dans des réactions thermiques pour procéder à la trifluorométhoxylation d'arènes enrichis en électrons (Figure 3.1, B. et Chapitre 2, partie 1.2.4).[81] Ainsi la voie était ouverte pour tenter de réduire ces réactifs d'Umemoto pour former le radical trifluorométhoxyle et le piéger par divers substrats (Figure 3.1, C.).

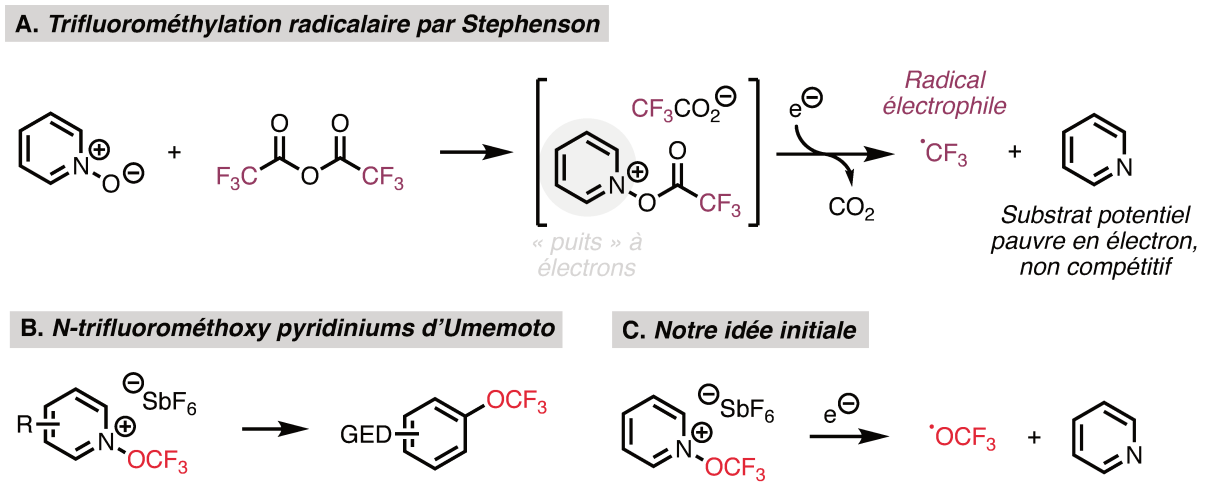


Figure 3.1 Origines de notre idée de trifluorométhoxylation radicalaire

Nous avons donc travaillé quelques mois sur ce projet avant d'apprendre que le groupe d'Antonio Togni avait eu la même idée avec un an et demi d'avance et était sur le point de publier leurs résultats.[87] Nous avons donc aussitôt abandonné ce projet. Néanmoins si la trifluorométhoxylation radicalaire était sur le point d'être publiée, ce n'était probablement pas le cas de la difluorométhoxylation correspondante. L'accès à des composés difluorométhoxylés pose en effet beaucoup moins de problèmes puisque les alcools correspondants réagissent, au moins en série aromatique, facilement avec le

difluorocarbène qui est générable de multiples façons.[131] Cependant aucun réactif de difluorométhoxylation directe n'était alors décrit. Nous avons donc cherché à produire un réactif similaire à celui d'Umemoto, mais porteur d'un CHF_2 au lieu d'un CF_3 (Figure 3.2).

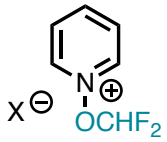
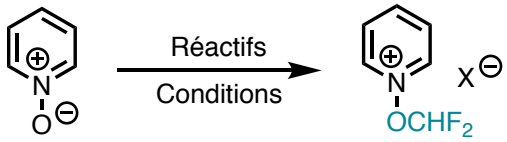


Figure 3.2 Réactif de difluorométhoxylation visé

Notre stratégie était assez directe et consistait à faire réagir directement le *N*-oxyde de pyridine avec diverses sources de difluorocarbène.

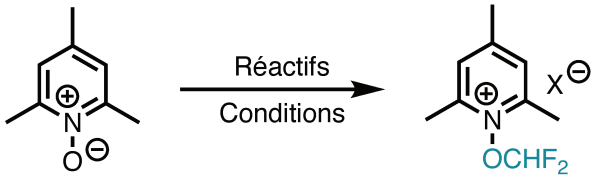
Tableau 6 Tentatives de *O*-difluorométhylation du *N*-oxyde de pyridine



Entrée	Réactifs	Conditions	X^- attendu	Rendement
1	CHF_2OTf (3 équiv.) KOH (15 équiv.)	CH_3CN, 25 °C, 1 h	OTf^-	0 %
2	$FSO_2CF_2CO_2H$ (1 équiv.) KI (1 équiv.)	CH_3CN, reflux, 1 h	I^-	0 %
3	$BrCF_2CO_2H$ (1 équiv.) KI (1 équiv.)	CH_3CN, 50 °C, 1 h	Br^-	0 %
4	$BrCF_2CO_2Na$ (1,1 équiv.) $[Cu(PPh_3)phen]Br$ (5 mol%)	CH_3CN, reflux, 16 h	Br^-	0 %

Plusieurs précurseurs de difluorocarbènes ont été utilisés, néanmoins aucun doublet caractéristique du CHF_2 n'a été observé en RMN du proton (Tableau 6). Le devenir du difluorocarbène n'a été compris dans aucun des cas. Notre crainte principale était l'addition de nucléophiles résiduels en *ortho* de l'azote hétérocyclique, qui aurait éliminé l'anion difluorométhanolate. Afin d'éviter cela, deux tests avec le *N*-oxyde de 2,4,6-collidine ont été mené.

Tableau 7 Tentatives de *O*-difluorométhylation du *N*-oxyde de 2,4,6-collidine



Entrée	Réactifs	Conditions	X^- attendu	Rendement
1	$BrCF_2CO_2Na$ (1,1 équiv.) $[Cu(PPh_3)phen]Br$ (5 mol%)	CH_3CN, 50 °C, 12 h, tube scellé	Br^-	0 %
2	$BrCF_2CO_2Na$ (1,1 équiv.) $[Cu(PPh_3)phen]Br$ (5 mol%) H_2O (1 équiv.)	CH_3CN, 50 °C, 12 h, tube scellé	Br^-	0 %

Ce changement de substrat n'a pas non plus permis l'obtention du produit désiré (Tableau 7). Globalement la plupart des réactions ont été mal élaborées. Certaines réactions ne présentent pas de protons suffisamment acides pour reprotonner le carbanion alors que la réaction envisagée passe rationnellement par un tel intermédiaire (du type $N–OCF_2^-$, très probablement instable du fait de la répulsion de l'orbitale p pleine avec les doublets non liants des deux fluors et de l'oxygène). Finalement notre méthode n'a jamais pu aboutir au composé désiré, et c'est le groupe de Ngai qui, quelques mois après avoir dévoilé son réactif de trifluorométhoxylation radicalaire, présente un réactif de difluorométhoxylation radicalaire (Figure 3.3).

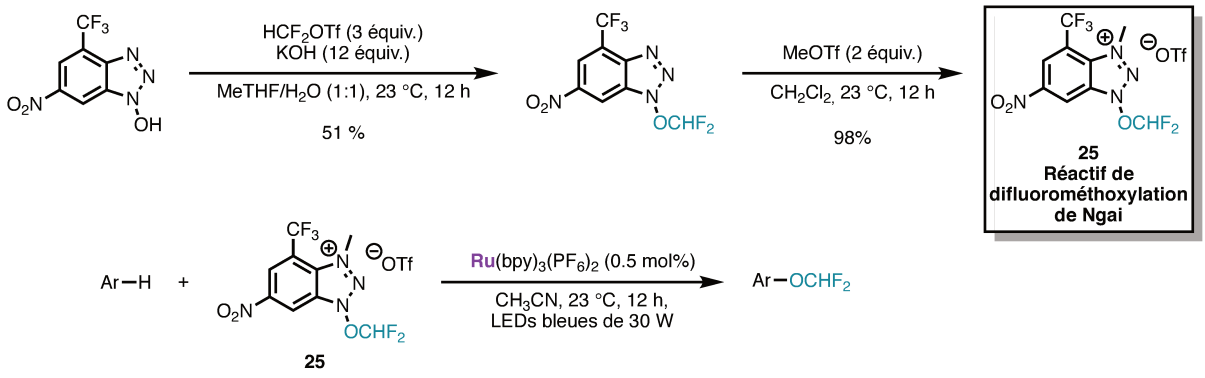


Figure 3.3 Synthèse du réactif de difluorométhoxylation de Ngai **25**

La méthode de synthèse est particulièrement logique puisque qu'elle s'appuie sur une méthodologie éprouvée pour accéder au motif $OCHF_2$ (la difluorométhylation d'alcools) et ne quaternarise l'azote que dans une seconde étape. Le réactif **25** est finalement obtenu rapidement avec un bon rendement et utilisé efficacement dans une réaction de difluorométhoxylation photocatalysée.[132]

4 Développement d'une méthode simple de génération de l'anion trifluorométhanolate

Si les nouvelles méthodes de trifluorométhoxylation utilisant le TFMT ou les TFMS sont plus sécuritaires que celles utilisant du difluorophosgène, elles n'en restent pas moins particulièrement coûteuses et peu économiques en atomes. En juin 2018, J. Hu révèle une que le benzoate de trifluorométhyle (TFBz) peut être utilisé comme agent de trifluorométhoxylation.[65] Comme expliqué page 102, celui-ci est une alternative au TAS • OCF_3, au TFMT et aux TFMS utilisés jusqu'alors. Sa synthèse utilise une procédure particulièrement intéressante, qui s'appuie sur la dégradation du triphosgène par des ions fluorures pour générer du difluorophosgène gazeux. La méthode avait déjà été décrite[71] et n'est pas l'objet de l'article. Hu utilise donc cette réaction pour générer un excès de difluorophosgène qui sera converti en anion trifluorométhanolate et « fixé » par du bromure de benzoyle. Il perd donc l'opportunité de faire réagir directement l'anion trifluorométhanolate sur ses substrats (puisque le TFBz ne fait que relâcher l'anion, en présence d'anions fluorures) et d'économiser une étape de synthèse (Figure 4.1).

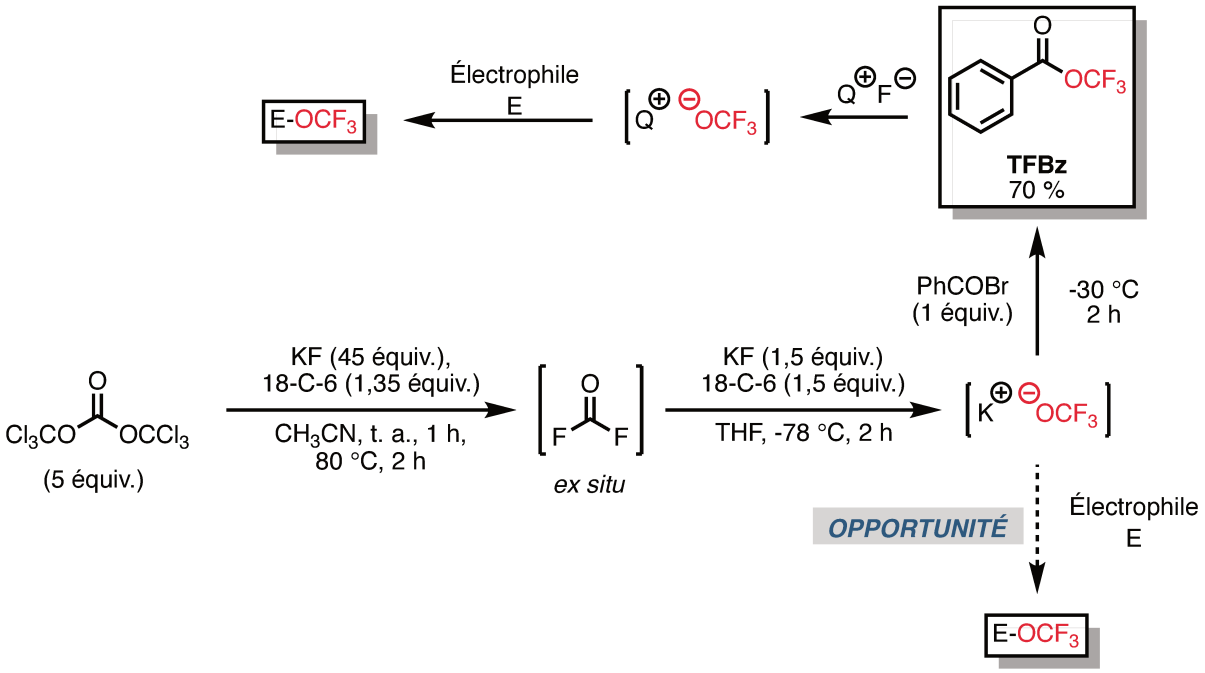


Figure 4.1 Synthèse du TFBz de Hu et ouverture vers une nouvelle méthode de trifluorométhoxylation

4.1 Étude préliminaire

Nous avons cherché à développer un tel procédé, à savoir la génération de difluorophosgène *ex situ*, la formation de l'anion trifluorométhanolate et sa réaction avec un électrophile. Nous avons choisi de mener la réaction (ou plutôt les deux réactions) dans des tubes scellés munis de septums (Figure 4.2, Système A), et de canuler le gaz

d'un tube vers l'autre. De plus le substrat modèle choisi a été l'α-(iodo)acétophénone **26**, pertinent pour deux raisons. Premièrement le coût de l'α-(trifluorométhoxy)acétophénone **27** était alors d'environ 40 k$/mol, particulièrement élevé pour un substrat d'une telle simplicité (ce qui est d'ailleurs représentatif du manque de méthodes efficaces pour accéder à des composés trifluorométhoxylés), et deuxièmement cette cétone nous était nécessaire pour d'autres projets (pour les azirines décrites au chapitre 3 en particulier). Afin de maximiser les chances de succès nous avons utilisé AgF pour générer le trifluorométhanolate à partir du difluorophosgène (Figure 4.2).

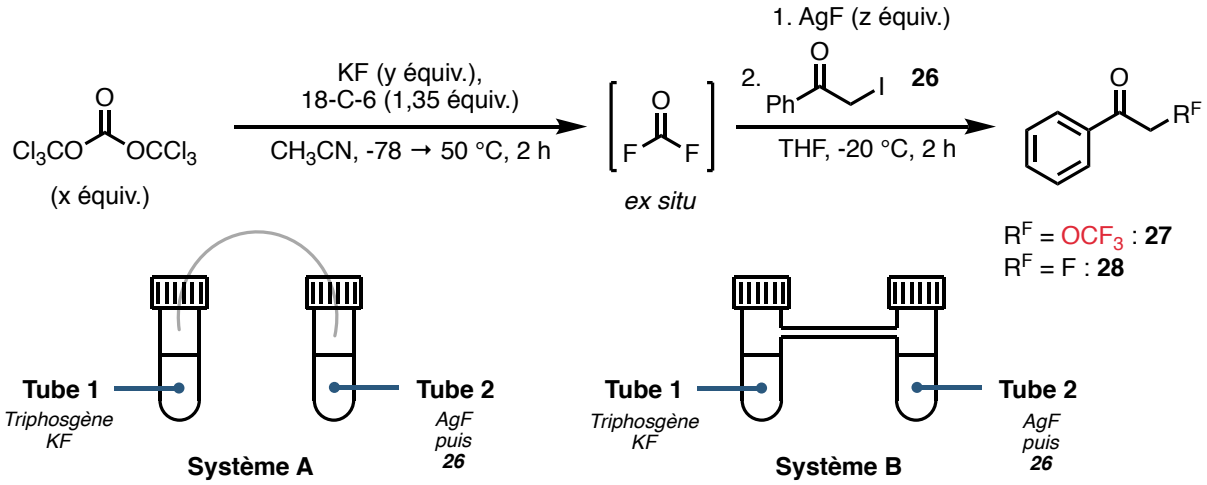


Figure 4.2 Réaction de trifluorométhoxylation à partir de COF_2 généré *ex situ*

Les premières conditions testées ont été encourageantes, avec théoriquement 15 équivalents de difluorophosgène et seulement 1 équivalent d'AgF, le produit **27** est formé, néanmoins la conversion n'est pas totale, seulement 73 % (Tableau 8, entrée 1). Augmenter la quantité d'AgF à 1,5 équivalents permet d'atteindre une conversion totale mais mène à la formation du sous-produit fluoré **28** (Tableau 8, entrée 2). Abaisser la quantité de difluorophosgène formé à 13,5 équivalents ne permet pas d'atteindre une conversion totale (Tableau 8, entrée 3). Néanmoins, l'abaisser à 9 équivalents permet d'atteindre un pourcentage en produit désiré de 84 % (Tableau 8, entrée 3). Une logique ne peut pas être tirée de ces résultats, ce que nous avons attribué aux fuites de gaz observées lors de la perforation des septums par la canule, puis par l'aiguille lors de l'introduction de l'électrophile. Ainsi pour minimiser ces fuites nous avons fait relier les deux tubes par un tube en verre afin d'éviter l'étape de canulation. La seule perforation du septum a lieu lors de l'introduction de l'électrophile le trifluorométhanolate d'argent étant déjà formé (Figure 4.2, Système B). Ainsi les meilleurs résultats ont été obtenus avec ce système, le produit de départ **26** ayant été converti à 95 % en produit trifluorométhoxylé **27**. Ce projet a depuis été repris par Jérémy Saiter, doctorant du laboratoire, qui travaille à minimiser les quantités de gaz employées et sur le champ de substrats applicables à la réaction.

Tableau 8 Optimisation de la trifluorométhoxylation directe

#	Syst.	Tube 1		Ratio F/Cl	Équiv. théoriques de COF_2	Tube 2	Ratios RMN (%)		
		x	y			z	**26**	**27**	**28**
1	A	5	45	1,5	15	1	27	73	0
2	A	5	45	1,5	15	1,5	0	73	27
3	A	5	27	0,9	13,5	1,5	28	72	0
4	A	3	27	1,5	9	1	39	61	0
5	A	3	32	1,8	9	1,5	2	84	14
6	A	3	18	1	9	1	34	0	66
7	A	2	45	3,8	6	1,5	24	0	76
8	**B**	**3**	**32**	**1,8**	**6**	**1,5**	**5**	**95**	**0**

Cette étude a permis de montrer qu'il était possible de produire des composés trifluorométhoxylés à partir de réactifs classiques de laboratoire. Nous avons calculé par exemple qu'à partir de l'α-(bromo)acétophénone, le prix du produit final **27** (incluant seulement le prix des réactifs et solvants) était de 5 k€/mol, soit 73 % du prix du même produit synthétisé avec le TFMT (avec les quantités décrites par Thierry Billard)[7] et donc environ 13 % du prix commercial d'ABCR.

Notre méthodologie est cependant limitée par la quantité de gaz produite. Augmenter l'échelle revient à augmenter le volume de difluorophosgène, un gaz toxique. Aussi la manipulation de gaz en général est sujette à risques (de fuites, d'explosions).

4.2 Vers un procédé continu

Face à ces problèmes, la technologie de réacteur en flux continu semble être la meilleure solution.[133] Un tel système apporterait plusieurs avantages. Premièrement, la plus grande surface de contact gaz/liquide permettrait une production plus rapide de trifluorométhanolate et la minimisation de la quantité de gaz utilisée. Deuxièmement la quantité de gaz produite à chaque instant serait minimale ce qui limiterait les risques de contamination et d'explosion.

Néanmoins plusieurs problèmes doivent être résolus en batch avant de pouvoir travailler sur cette idée. Premièrement le difluorophosgène doit être produit de manière continue. Étant donné que son prix est proche de celui du TFMT, et seulement disponible en faibles quantités chez ABCR et BioSynth en Europe, nous avons préféré travailler sur un moyen de le générer à partir de triphosgène. Ainsi la première barrière est celle de la génération en ligne de difluorophosgène, un gaz, qui dans le procédé en batch est produit de manière concomitante à du chlorure de potassium, insoluble en milieu organique. Deuxièmeme la génération du trifluorométhanolate doit être compatible avec un système

continu. Pour cela une solution d'ions fluorures doit être mise en contact avec le difluorophosgène et mener à un sel soluble de trifluorométhanolate.

Ainsi nous avons imaginé concevoir un système tel que présenté sur la Figure 4.3. Le triphosgène en solution passerait à travers une cartouche de résine anionique fluorée pour être transformé en difluorophosgène. Ceci éviterait la précipitation de KCl puisque le chlorure résultant serait piégé par la résine (Figure 4.3, A.) Le mélange gaz/liquide ainsi produit passerait ensuite dans un tube de Teflon® AF-2400. Ce type de matériau a déjà été utilisé dans un tel système pour séparer des mélanges gaz/liquide. Il est effet perméable à CO, CO_2, H_2, F_2, O_2, O_3, en particulier.[134] Il est raisonnable de penser qu'il serait aussi perméable au COF_2. Le gaz passerait ainsi dans un tube intermédiaire (d'AF-2400 toujours), où il pourrait éventuellement être mis en pression puis diffuser dans un troisième tube (imperméable cette fois), où il rencontrerait la source de fluorure soluble pour former le trifluorométhanolate (Figure 4.3, B. circuit en rouge). L'anion d'intérêt généré, il serait mis en contact avec le produit de départ **26** pour procéder à l'étape de trifluorométhoxylation en elle-même (Figure 4.3, C.). L'essentiel du montage repose sur le système de « tube dans un tube dans un tube ». Le COF_2 est généré, séparé du mélange gaz/liquide, puis rediffusé dans une solution de fluorure. Ce système est inspiré de celui de S. Ley, à partir de gaz classiques (CO_2, CO, O_3, etc…), à la seule différence qu'il utilise des gaz en bouteilles et donc ne nécessite que deux tubes.[135–137]

Notre premier travail a donc consisté à établir s'il était possible de dégrader le triphosgène en difluorophosgène à partir d'une résine échangeuse d'anions. Pour cela nous avons traité de la résine Amberlyst-Cl avec une solution d'HF aqueuse afin d'accéder à une source de fluorure exempte de contre ion susceptible de former un précipité.[138] La réaction a ensuite été conduite en batch dans le système A (Figure 4.2). Si une grosse quantité de gaz a été observée (déformation du septum et bulles dans le solvant), aucun produit de trifluorométhoxylation n'a été obtenu. Nous avons supposé que le gaz fût du phosgène du fait de la présence d'eau dans la résine mal séchée. Laisser la résine toute une nuit dans une étuve sous vide à 50 °C a permis un large dégagement gazeux mais aucune trifluorométhoxylation. Il restait peut-être des chlorures non échangés du fait d'un conditionnement de la résine peu efficace (Figure 4.4). La seule méthode à laquelle nous avons pensé pour vérifier l'intégralité de la conversion a été un test au nitrate d'argent, qui s'est avéré être positif, néanmoins la réaction suivante n'a pas permis la formation du produit **27** désiré. Nous avons donc laissé de côté ce paramètre pour nous concentrer sur la formation d'un sel de trifluorométhanolate soluble en attendant de trouver une méthode plus fiable.

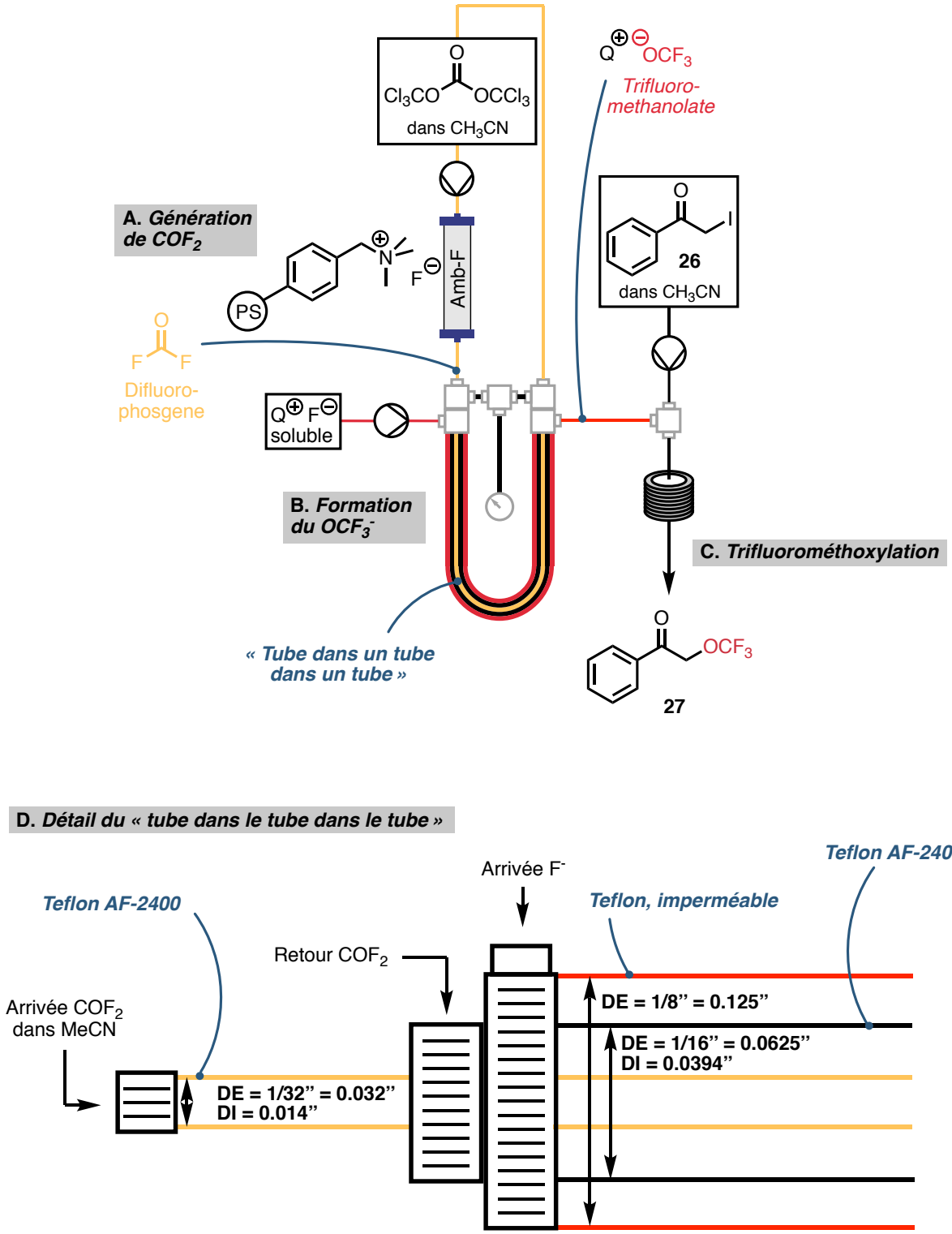


Figure 4.3 Schéma d'un hypothétique montage permettant la trifluorométhoxylation en flux du produit **27**

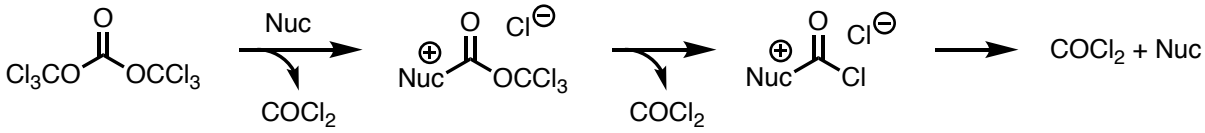
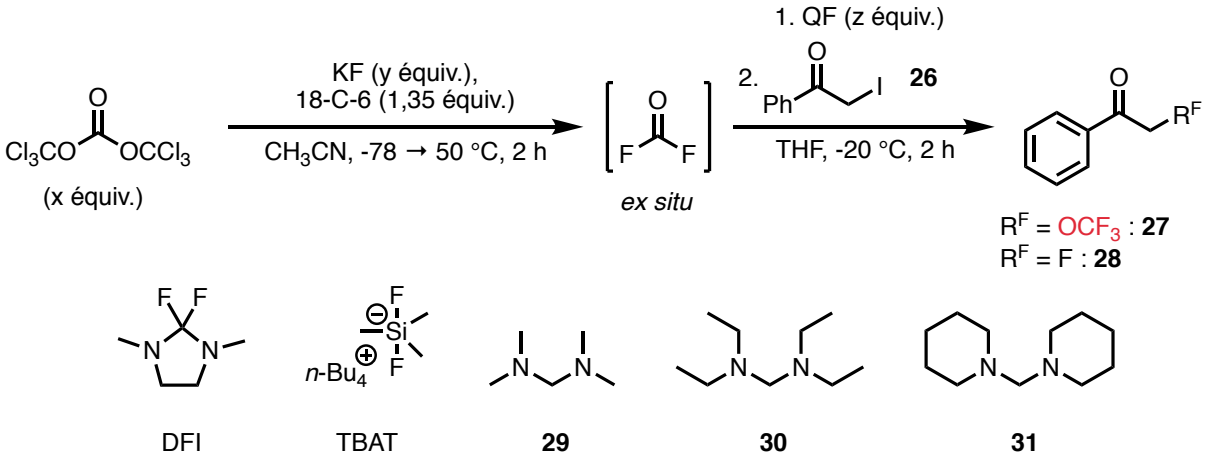


Figure 4.4 Mécanisme de dégradation du triphosgène sous l'action d'un nucléophile

Plusieurs sources de fluorures menant à des sels de trifluorométhanolate solubles ont été décrits par Alexander Kolomeitsev, néanmoins la plupart d'entre elles sont coûteuses et/ou très sensibles à l'humidité.[50] Certaines d'entre-elles ont été introduites dans notre montage en batch en remplacement d'AgF (Tableau 9). La 2,2-difluoro-1,3-dimethylimidazolidine (DFI) qui a montré les meilleurs résultats en S_N2 bien que très onéreuse (environ 5,5 k€/mol) a été la première source de fluorure que nous avons testée. La mauvaise conversion en produit **27** est probablement due à de la dégradation du DFI lors de l'introduction du réactif dans le système. Cette source de fluorures conduit néanmoins à un sel de trifluorométhanolate soluble dans l'acétonitrile, mais son prix la rend inutilisable en routine. Le TBAT, peu soluble dans le solvant de la réaction n'a pas permis plus de 25 % de conversion. Les trois amines **29**, **30** et **31** ne sont pas des donneurs de fluorures *per se*, mais servent à activer le difluorophosgène qui agit alors lui-même comme une source de fluorures (Figure 4.5).[139] La seule amine qui a formé un milieu réactionnel homogène est **30**, néanmoins un excès de 5 équivalents de cette amine a conduit à un milieu biphasique. Ces amines étant nettement moins coûteuse que presque n'importe quelle autre source de fluorures, elles peuvent être utilisées en excès (en augmentant la dilution pour favoriser la solubilité) sans augmentation du coût du procédé.

Tableau 9 Résultats des tests de différentes sources de fluorures solubles (en batch)



Entrée	QF	Tube 1		Tube 2	Ratios RMN (%)			Observations
		x	y	z	**26**	**27**	**28**	
1	DFI	3	27	1	77	33	0	Milieu homogène
2	TBAT	3	27	1	75	25	0	TBAT peu soluble dans CH_3CN
3	**29**	5	45	1	0	0	0	Milieu hétérogène
4	**30**	3,6	32	1,32	86	14	0	Milieu homogène
5	**31**	3	32	1	>99	traces	0	Milieu biphasique

Toutes les réactions ont été lancées sur une échelle de 2 mmol, dans le système A (Figure 4.2)

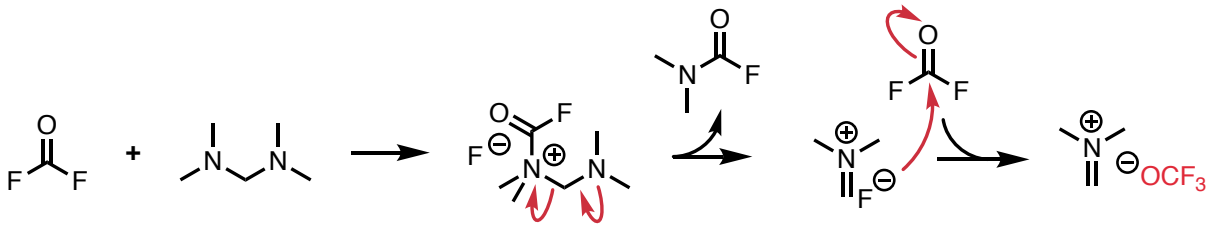


Figure 4.5 Utilisation de *N*,*N*,*N*',*N*'-tétraalkyldiaminométhanes comme activateurs de difluorophosgène

Ces travaux préliminaires ont tenté de montrer la faisabilité d'un système de trifluorométhoxylation en flux avec génération de difluorophosgène en ligne à partir d'un précurseur solide. Si tous les paramètres ne sont pour l'instant pas réunis (source de fluorure supportée inefficace, perméabilité du Téflon® AF-2400 au difluorophosgène à démontrer), quelques résultats tendent à montrer que certaines sources de fluorures pourraient éviter des problèmes de précipitation, phénomène incompatible avec un système continu.

5 Conclusion générale

Nous avons travaillé sur de nouvelles méthodes permettant la synthèse facile de produits trifluorométhoxylés. Dans un contexte de « course aux réactifs » nous avons tenté de synthétiser un complexe de bismuth porteur d'un anion trifluorométhanolate. De tous les essais avec des précurseurs de bismuth (III) et (V), aucune piste n'a pu être ouverte, vraisemblablement à cause du phénomène de β-élimination de F très favorisé et de la possible réaction parasite avec le solvant. Nous avons également réalisé quelques expériences dans le but de produire un sel de pyridinium trifluorométhoxylé ou difluorométhoxylé. Au moment d'entreprendre ce projet aucune méthode de difluorométhoxylation directe n'existait. La méthode aurait pu permettre la génération d'un radical difluorométhoxyl et la difluorométhoxylation tardive de composés. Néanmoins notre idée basée sur l'emploi de *N*-oxydes de pyridines et de difluorocarbène n'a pas pu aboutir très probablement à cause de conditions expérimentales non adaptées. C'est finalement le groupe de Ngai[132] qui a pu synthétiser le premier un tel réactif en employant une méthode plus sûre : la *O*-difluorométhylation d'une hydroxylamine et la quaternarisation d'un autre atome d'azote sur le réactif lui ont permis d'obtenir le sel tant désiré, qui, après un transfert monoélectronique libère l'hétérocyclique neutre et le radical d'intérêt. Enfin, la publication en 2018 de l'article de Hu sur le TFBz nous a laissé penser qu'il était possible de trifluorométhoxyler directement divers électrophiles à partir de triphosgène et de fluorure, sans passer par un réactif intermédiaire. Après avoir rapidement optimisé la méthode nous avons surtout cherché à l'adapter à un système en flux, qui pourrait être la prochaine grande innovation dans le domaine de la trifluoroméhoxylation.

6 Partie expérimentale

Trifluoromethyl 4-methylbenzenesulfonate 13[123] [175676-42-3] Following a reported procedure,[123] 1-(trifluoromethyl)-1,2-benziodoxol-3(1*H*)-one **8** (1.1 equiv., 4.89 g, 15.5 mmol) and *para*-toluenesulfonic acid monohydrate (1 equiv., 2.63 g, 13.8 mmol) were placed in a round-bottom flask under an atmosphere of argon, then chloroform (70 mL) was added. The resulting white suspension was stirred for 16 h at 21 °C (room temperature). The suspension was concentrated under reduced pressure and purified by flash column chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 100:0 to 97.5:2.5) to afford the title compound as a colorless oil (1.49 g, 6.2 mmol, 45 %).

^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.87–7.92 (m, 2H, C_2H), 7.39–7.45 (m, 2H, C_3H), 2.50 (s, 3H, CH_3) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 147.4 (C_1), 132.4 (C_4), 130.4 (C_3), 128.8 (C_2), 118.6 (q, $^1J_{C\text{-}F}$ = 267.0 Hz, O*C*F$_3$), 22.0 (C_5) ppm.

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ = -54.0 (s, 3F, OCF_3) ppm.

***

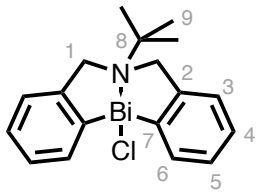
***N*,*N*-Bis(2-bromobenzyl)-*N*-2-*tert*-butyl-amine 15**[140] [194285-51-3] Following a reported procedure,[140] 2-bromobenzyl bromide (2.2 equiv., 8 g, 32 mmol) and *tert*-butylamine (1 equiv., 1.07 g, 1.54 mL, 14.6 mmol) were dissolved in THF (16 mL). An aqueous solution (16 mL) of KOH (2.5 equiv., 2.04 g, 36.4 mmol) was added and the reaction mixture was stirred for 72 h at 80 °C. After cooling, the mixture was diluted with ether and the product was extracted with 10 % HCl. The HCl layer was neutralized with 10 % NaOH solution and the liberated amine was extracted with CH_2Cl_2. The organic layer was dried over anhydrous Na_2SO_4. The solvent was removed *in vacuo* and the residue purified by flash column chromatography on silica gel (*n*-heptane) to afford the title compound as a colorless crystalline solid (3.90 g, 9.5 mmol, 65 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.56 (dd, 2H, $^3J_{H3\text{-}H4}$ = 7.8 Hz, $^4J_{H3\text{-}H5}$ = 1.8 Hz, C_3H), 7.32 (dd, 2H, $^3J_{H6\text{-}H5}$ = 7.8 Hz, $^4J_{H6\text{-}H4}$ = 1.6 Hz, C_6H), 7.10 (td, 2H, $^3J_{H5\text{-}H6}$ = 7.8 Hz, $^4J_{H5\text{-}H3}$ = 1.8 Hz, C_5H), 6.90 (td, 2H, $^3J_{H4\text{-}H3}$ = 7.8 Hz, $^4J_{H4\text{-}H6}$ = 1.6 Hz, C_4H), 3.84 (s, 4H, C_zH_2), 1.20 (s, 9H, $(C_9H_3)_3$) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 140.7 (C_7), 132.2 (C_6), 131.3 (C_3), 127.8 (C_4), 126.8 (C_5), 123.6 (C_2), 56.3 (C_8), 54.1 (C_1), 27.2 (C_9) ppm.

***

6-(*tert*-Butyl)-5,6,7,12-tetrahydrodibenz[*c*,*f*][1,5]azabismocine chloride 14[119]



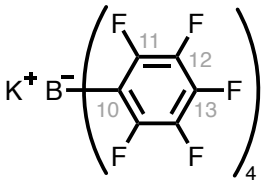
[596093-89-9] Adapted from a reported procedure,[119] a solution of *N*,*N*-bis(2-bromobenzyl)-*N*-2-*tert*-butyl-amine **15** (1 equiv., 500 mg, 1.22 mmol) in diethyl ether (3 mL) was added to a solution of *n*-BuLi (2 equiv., 1.57 M, 1.55 mL, 2.43 mmol) at -30 °C. The mixture was gradually warmed to 25 °C over 3 h. The mixture was then added to a suspension of bismuth trichloride (2 equiv., 766 mg, 2.43 mmol) in ether (9.1 mL) at -78 °C. The resulting mixture was stirred overnight, during which the temperature was allowed to rise gradually to 25 °C. The reaction mixture was quenched with aqueous 2 M NH_4Cl and chloroform was added. The organic layer was separated, and the aqueous layer extracted twice with chloroform. The combined organic layers were treated with brine, filtered through Kieselguhr and then dried over anhydrous sodium sulfate. The solution was concentrated under reduced pressure. Just enough chloroform was added to solubilize the residue and hexane was added until a white cloud appeared in the flask. The suspension was placed at 4 °C for a few hours, then the supernatant carefully removed. After being dried under high vacuum, the title compound was obtained as a colorless solid (356 mg, 0.72 mmol, 59%). Material recrystallized from dichloromethane was used for analysis (m. p.: 258–260 °C, litt.: 265–266 °C[119]).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.65 (dd, 2H, $^3J_{H3\text{-}H4}$ = 7.5 Hz, $^4J_{H3\text{-}H5}$ = 1.3 Hz, C_3H), 7.48 (td, 2H, $^3J_{H4\text{-}H3}$ = 7.5 Hz, $^3J_{H4\text{-}H6}$ = 1.3 Hz, C_4H), 7.41 (dd, 2H, $^3J_{H6\text{-}H5}$ = 7.5 Hz, $^4J_{H6\text{-}H4}$ = 1.3 Hz, C_6H), 7.32 (td, 2H, $^3J_{H5\text{-}H6}$ = 7.5 Hz, $^4J_{H5\text{-}H3}$ = 1.3 Hz, C_5H), 4.32 (ABq, 4H, $\Delta\delta_{AB}$ = 0.39, $^1J_{AB}$ = 16 Hz, C_1H_2), 1.32 (s, 9H, C_9H_3) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 151.1 (C_2), 138.4 (C_3), 130.9 (C_4), 128.3 (C_5), 127.5 (C_6), 60.3 (C_1), 60.1 (C_8), 27.8 (C_9) ppm. C_7 missing or overlapping.

***

Potassium tetrakis(pentafluorophenyl)borate[141] [47855-94-7] Adapted from a reported procedure,[141] bromopentafluorobenzene (4.2 equiv., 7.23 mg, 3.65 mL, 29.3 mmol) was dissolved in diethyl ether (70 mL).



The solution was cooled to -78 °C, and *n*-BuLi (4.25 equiv., 1.54 M, 19.3 mL, 29.7 mmol) was added dropwise over 30 min. The mixture was stirred at -78 °C for 40 min before the dropwise addition (over 10 min) of a heptane solution of boron trichloride (1 equiv., 1 M, 7 mL, 7 mmol). The reaction mixture was stirred at -78 °C for 1 h before the cooling bath was removed, and then at 21 °C (room temperature) for 17 h. Then, 130 mL of a saturated aqueous solution of KCl was poured into the reaction mixture which was stirred for 1 h, giving two clear colourless phases that were separated. The organic phase was washed with a saturated aqueous solution of KCl and then twice with water (some KCl may be added in order to break the emulsion). The washed organic phase was evaporated, giving a white solid,

which was dried under vacuum at 150 °C for 4 h affording the title product as an off-white solid (4.76 g, 6.63 mmol, 95 %).

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ = -133.8–-134.2 (m, 2F, $C_{12}F$), -165.4 (t, 1F, $^3J_{F13\text{-}F12}$ = 20.0 Hz, $C_{13}F$), -169.4 (app t, $^3J_{F11\text{-}F12}$ = 18.4 Hz, $C_{11}F$) ppm.

^{11}B NMR (128 MHz, $(CD_3)_2CO$): δ = -17.7 (s, 1B, *B*) ppm.

***

6-(*tert*-Butyl)-5,6,7,12-tetrahydrodibenz[*c*,*f*][1,5]azabismocine tetrakis(pentafluorophenyl)borate 19[124] [934468-36-7] Adapted from a reported procedure.[124] To a slurry of potassium tetrakis(pentafluorophenyl)borate (1 equiv., 724 mg, 1.01 mmol) in dichloromethane (10 mL) at -20 °C, was added a cooled (-20 °C) solution of **14** (1 equiv., 500 mg, 1.01 mmol) in dichloromethane (10 mL). The reaction was stirred at -20 °C for 2 h and then allowed to warm slowly to 20 °C (room temperature). The precipitated KCl was removed by filtration and the solvent removed under vacuum to afford the title product as a white foam (1.07 g, 0.94 mmol, 93 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.41 (d, $^3J_{H3\text{-}H4}$ = 7.5 Hz, 2H, C_3H), 7.64 (d, $^3J_{H4\text{-}H3}$ = 7.5 Hz, 2H, C_4H), 7.60–7.51 (m, 2H, C_5H), 7.49–7.40 (m, 2H, C_6H), 4.61 (4,61 (ABq, 4H, $\Delta\delta_{AB}$ = 0.34, $^1J_{AB}$ = 16 Hz, C_1H_2), 1.38 (s, 9H, C_9H_3) ppm.

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ = -127.99–-135.92 (m, 2F, $C_{12}F$), -162.84 (t, 1F, $^3J_{F13\text{-}F12}$ = 20.6 Hz, $C_{13}F$), -166.60 (app t, $^3J_{F11\text{-}F12}$ = 20.0 Hz, $C_{11}F$) ppm.

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$): δ = -16.7 (s, 1B, *B*) ppm

***

Triphenylbismuth 23[142] [603-33-8] Following a reported procedure,[142] in a flask equipped with a magnetic stirring bar and a condenser, magnesium turnings (3.7 equiv., 2.59 g, 106 mmol) were covered with some THF and cooled to -5 °C (ice/acetone bath). Bromobenzene (3.6 equiv., 16.3 g, 10.9 mL, 103 mmol) was dissolved in anhydrous THF (225 mL) under argon and added dropwise onto the magnesium. The flask was heated gently with a hair dryer to initiate the reaction. Once the reaction initiated, it was left to stir for one and a half hour. The supernatant was then cannulated onto a suspension of bismuth trichloride (1 equiv., 9.1 g, 28.8 mmol) in THF (63 mL) at -5 °C. The reaction mixture was stirred at room temperature for 1 h and heated at 65 °C for 30 min (it should turn to a black suspension, an aspect similar to that of the phenylmagnesium bromide solution). After cooling to room temperature, the solution was diluted with saturated aqueous $NaHCO_3$ and extracted with ethyl acetate. The

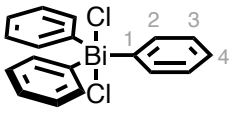
combined organic phases were washed twice with saturated aqueous $NaHCO_3$, twice with brine, dried over anhydrous Na_2SO_4, filtered and concentrated under reduced pressure. The crude product was purified by column chromatography on silica gel (cyclohexane/ethyl acetate 100:0 to 98:2) to afford the title compound as a colourless solid (822 mg, 1.87 mmol, 41%) (m. p.: 76–77 °C, litt.: 78–79 °C[142]).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.78–7.73 (m, 6H, C_2H), 7.44–7.36 (m, 6H, C_3H), 7.36–7.30 (m, 3H, C_4H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 137.70 (C_2), 130.64 (C_3), 127.90 (C_4) ppm.

***

Triphenylbismuth dichloride 24[128] [594-30-9] Following a reported procedure,[128] to



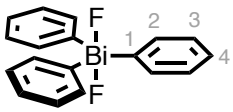
a solution of triphenylbismuthane **23** (1 equiv., 577 mg, 1.31 mmol) in DCM (6.6 mL) was added sulfuryl chloride (1 equiv., 176 mg, 0.11 mL, 1.31 mmol) in solution in DCM (1.3 mL), at 25 °C. After completion of the reaction (checked by TLC), the resulting mixture was concentrated to leave a residue, which was purified by column chromatography on silica gel (10% ethyl acetate in cyclohexane) to afford the title product as a colorless solid (415 mg, 0.812 mmol, 62 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.55–8.51 (m, 6H, C_2H), 7.70–7.64 (m, 6H, C_3H), 7.58–7.50 (m, 3H, C_4H) ppm.

^{13}C NMR (101 MHz, $CDCl_3$): δ = 156.2 (C_1), 134.7 (C_2), 131.9 (C_4), 131.7 (C_3) ppm.

***

Triphenylbismuth difluoride 22[143] [2023-48-5] Adapted from a reported



procedure.[143] In a glovebox, XeF_2 (1 equiv., 130 mg, 0.77 mmol) was weighed and dissolved in dichloromethane (3.8 mL). Outside the glovebox, a solution of triphenylbismuth **23** (1 equiv., 338 mg, 0.77 mmol) in dichloromethane (3.8 mL) was cannulated onto the XeF_2 solution. The reaction was left to stir at 25 °C for 1 h. The solvent was removed in vacuo to afford the title product as a colorless crystalline powder (363.6 mg, 0.76 mmol, 99%). The product was used in state, without any recrystallization.

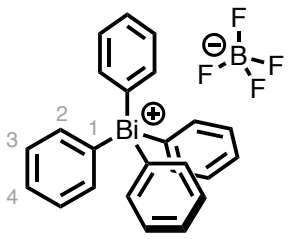
^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.37–8.08 (m, 6H, C_2H), 7.69–7.62 (m, 6H, C_3H), 7.52–7.46 (m, 3H, C_4H) ppm.

^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 153.7 (C_1), 134.5 (C_2), 132.0 (C_4), 131.6 (C_3) ppm.

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ = -161.0 (br s, 2F, BiF_2) ppm.

***

Tetraphenylbismuthonium tetrafluoroborate[143] [36682-02-7] Following a



reported procedure,[143] to a dichloromethane (7.1 mL) solution of difluorotriphenylbismuth (1 equiv., 338 mg, 0.71 mmol) were added phenylboronic acid (1 equiv., 86 mg, 0.71 mmol) and boron trifluoride etherate (1 equiv., 100 mg, 0.09 mL, 0.71 mmol) at 0 °C. The colorless mixture was stirred at 23 °C (room temperature) for 2 h. The solution was then cannulated onto an aqueous solution (28 mL) of $NaBF_4$ (9.1 eq., 706 mg, 6.43 mmol), and the resulting two-phase mixture was vigorously stirred for 30 min. The water phase was extracted with dichloromethane twice and the combined organic extracts were dried over anhydrous magnesium sulfate and passed through a short silica gel column. The solvent then was evaporated under reduced pressure to leave an oily residue, which was crystallized from a Et_2O/CH_2Cl_2 (10:1) mixture to afford the title product as a colorless powder (390 mg, 0.65 mmol, 91 %).

^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ = 7.84–7.77 (m, 8H), 7.71–7.65 (m, 8H), 7.64–7.59 (m, 2H, 4H) ppm.

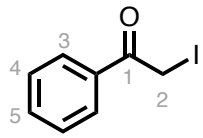
^{13}C NMR (126 MHz, $CDCl_3$): δ = 138.1 (C_1), 136.1 (C_2), 132.6 (C_4), 132.5 (C_3) ppm.

^{19}F NMR (376 MHz, $CDCl_3$): δ = -149.6 (s, 4F, BF_4) ppm.

^{11}B NMR (128 MHz, $CDCl_3$): δ = -1.18 (s, 1B, *B*) ppm.

⁂

1-Phenyl-2-(iodo)ethan-1-one 26[144] [4636-16-2] Following a reported procedure,[144]

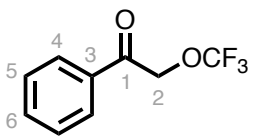


a solution of NaI (1.1 equiv., 828 mg, 5.53 mmol) in acetone (28 mL) was added to a solution of 1-phenyl-2-(bromo)ethan-1-one (1 equiv., 1000 mg, 5.0 mmol) in acetone (25 mL), under air. The formation of a NaBr precipitate was observed instantaneously. The reaction was stirred at 25 °C (room temperature) for 10 min and then filtered on sintered glass. Concentration under reduced pressure afforded the title product (1.23 g, 5 mmol, 99 %) as a dark yellow oil. The product was used in state.

^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ = 8.03–7.95 (m, 2H, C_3H), 7.65–7.56 (m, 1H, C_5H), 7.53–7.45 (m, 2H, C_4H), 4.37 (s, 2H, C_2H_2) ppm.

⁂

1-Phenyl-2-(trifluoromethoxy)ethan-1-one 27[51] [104159-53-7] In a sealable tube



(tube 1) was weighted spray-dried KF (32 equiv., 3.72 g, 64 mmol) and 18-crown-6 (1.35 equiv., 714 mg, 2.7 mmol). A stirring bar and acetonitrile (20 mL) were added under argon. The tube was placed under argon and closed with a screwcap bearing a septum and put

in an acetone/dry-ice bath at -78 °C. In another tube of the same size (tube 2) was added AgF (1.5 equiv., 381 mg, 3 mmol), a stirring bar and acetonitrile (4 mL). The tube was placed under argon and closed with a screwcap bearing a septum and put in a -20 °C bath. When the acetonitrile of tube 1 was frozen, the tube was opened and triphosgene (3 equiv., 1,78 g, 6 mmol) was added quickly. The tube was flushed once again with argon and closed with the screwcap. Additionally, Teflon® tape may be placed over the threading to ensure good sealing. Tube 1 was placed in a water bath at room temperature and as soon as the acetonitrile was back to a liquid state, the reaction mixture was placed in a 50 °C heating bath. Both of the tubes were stirred vigorously. As soon as the stirring in tube 1 was continuous, a canula was placed such as to bridge both tubes 1 and 2 (starting with tube 2). The canula should be long enough to ensure that the septum is perforated vertically, with minimal horizontal shear stress. After a few minutes of gas transfer (and if the stirring was still ongoing), the reaction mixture in tube 2 turned to a bright white suspension. The transfer was continued for 2 h. At this point the canula was in place and 1-phenyl-2-(iodo)ethan-1-one (1 equiv., 492 mg, 2 mmol) was added in acetonitrile (2 mL) in one portion. Both the heating plate and the cryostat were shut down, but the stirring was maintained in both tubes. Tube 2 was left into the cooling fluid for 16 h, protected from light with aluminum foil. After this time, 1 equivalent of internal standard (weighed directly in the tube) was added, the reaction mixture stirred a few minutes to ensure good mixing then stopped and decanted. An aliquot was then sampled and dissolved directly into $CDCl_3$ in a NMR tube. The procedure was identical with the H-tubing system, expected that no stirring bar should be put in tube 1. Instead, the tube is dipped was an ultrasound bath which was heated at 50 °C. The spectra data were found consistent with those of the literature.[51]

***

7 Bibliographie

[1] G. A. Olah, T. Yamato, T. Hashimoto, J. G. Shih, N. Trivedi, B. P. Singh, M. Piteau, J. A. Olah, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3708–3713.

[2] W. A. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *83*, 4860–4861.

[3] A. Haas, *The Element Displacement Principle: A New Guide in p-Block Element Chemistry*, **1984**.

[4] F. R. Leroux, B. Manteau, J.-P. Vors, S. Pazenok, *Beilstein J. Org. Chem.* **2008**, *4*, 13.

[5] C. Hansch, A. Leo, *Substituent Constants for Correlation Analysis in Chemistry and Biology*, John Wiley And Sons, New York, **1979**.

[6] W. A. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1314–1318.

[7] O. Marrec, T. Billard, J. P. Vors, S. Pazenok, B. R. Langlois, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 200–207.

[8] I. W. Serfaty, T. Hodgins, E. T. McBee, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2651–2655.

[9] W. A. Sheppard, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1–11.

[10] G. Landelle, A. Panossian, F. Leroux, *Curr. Top. Med. Chem.* **2014**, *14*, 941–951.

[11] L. M. Yagupol'skii, A. Y. Il'chenko, N. V Kondratenko, *Russ. Chem. Rev.* **1974**, *43*, 32–47.

[12] F. Leroux, P. Jeschke, M. Schlosser, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 827–856.

[13] P. Jeschke, E. Baston, F. Leroux, *Mini-Reviews Med. Chem.* **2007**, *7*, 1027–1034.

[14] R. G. Miller, J. D. Mitchell, M. Lyon, D. H. Moore, *Amyotroph. Lateral Scler. Other Mot. Neuron Disord.* **2004**, *4*, 191–206.

[15] P. Grant, J. Y. Song, S. E. Swedo, *J. Child Adolesc. Psychopharmacol.* **2010**, *20*, 309–315.

[16] M. Matsumoto, H. Hashizume, T. Tomishige, M. Kawasaki, H. Tsubouchi, H. Sasaki, Y. Shimokawa, M. Komatsu, *PLoS Med.* **2006**, *3*, 2131–2144.

[17] H. A. Blair, L. J. Scott, *Drugs* **2015**, *75*, 91–100.

[18] World Health Organization, *The Selection and Use of Essential Medicines*, **2015**.

[19] C. K. Stover, P. Warrener, D. R. VanDevanter, D. R. Sherman, T. M. Arain, M. H. Langhorne, S. W. Anderson, J. A. Towell, Y. Yuan, D. N. McMurray, et al., *Nature* **2000**, *405*, 962–966.

[20] TB Alliance, "Our Pipeline," can be found under https://www.tballiance.org/portfolio, **n.d.**

[21] B. Manteau, S. Pazenok, J. P. Vors, F. R. Leroux, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 140–158.

[22] K. D. Wing, M. Sacher, Y. Kagaya, Y. Tsurubuchi, L. Mulderig, M. Connair, M. Schnee, *Crop Prot.* **2000**, *19*, 537–545.

[23] S. F. McCann, G. D. Annis, R. Shapiro, D. W. Piotrowski, G. P. Lahm, J. K.

Long, K. C. Lee, M. M. Hughes, B. J. Myers, S. M. Griswold, et al., *Pest Manag. Sci.* **2001**, *57*, 153–164.
[24] I. Hammann, W. Sirrenberg, *Pflanzenschutz-Nachrichten Bayer* **1980**, *33*, 1–34.
[25] M. Lindemann, *RÖMPP* **2016**.
[26] H. J. Santel, B. A. Bowden, V. M. Sorensen, K. H. Mueller, in *1999 Bright. Crop Prot. Conf. Weeds. Proc. an Int. Conf. Bright. UK, 15-18 Novemb. 1999.*, British Crop Protection Council, **1999**, pp. 23–28.
[27] "Flucarbazone-sodium," can be found under http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=activesubstance.detail&language=EN&selectedID=2025, **n.d.**
[28] M. R. C. Gerstenberger, A. Haas, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, *20*, 647–667.
[29] K. L. Kirk, *Org. Process Res. Dev.* **2008**, *12*, 305–321.
[30] M. A. McClinton, D. A. McClinton, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6555–6666.
[31] J.-A. Ma, D. Cahard, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, PR1–PR43.
[32] O. A. Tomashenko, V. V. Grushin, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4475–4521.
[33] C. Alonso, E. Martínez de Marigorta, G. Rubiales, F. Palacios, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1847–1935.
[34] J. Charpentier, N. Früh, A. Togni, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 650–682.
[35] L. M. Yagupol'skii, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1955**, *105*.
[36] P. E. Aldrich, W. A. Sheppard, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 11–15.
[37] F. Mathey, J. Bensoam, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *6*, 2253–2256.
[38] T. Hiyama, M. Kuroboshi, K. Suzuki, Y. Tanaka, K. Kanie, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 471–484.
[39] T. Umemoto, K. Adachi, S. Ishihara, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6905–6917.
[40] K. Stanek, R. Koller, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7678–7685.
[41] V. Matoušek, E. Pietrasiak, L. Sigrist, B. Czarniecki, A. Togni, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 3087–3092.
[42] K. N. Hojczyk, P. Feng, C. Zhan, M. Y. Ngai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 14559–14563.
[43] K. N. Lee, J. W. Lee, M. Y. Ngai, *Synlett* **2016**, *27*, 313–319.
[44] B. Manteau, P. Genix, L. Brelot, J. P. Vors, S. Pazenok, F. Giornal, C. Leuenberger, F. R. Leroux, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6043–6066.
[45] W. B. Farnham, B. E. Smart, W. J. Middleton, J. C. Calabrese, D. A. Dixon, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 4565–4567.
[46] D. R. Lide, Ed. , in *CRC Handb. Chem. Physics, 90th Ed. (CD-ROM Version 2010)*, CRC Press/Taylor And Francis, Boca Raton, FL, **2010**.
[47] T. Kitazume, J. M. Shreeve, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 4194–4196.
[48] T. Kitazume, J. M. Shreeve, *Inorg. Chem.* **1978**, *17*, 2173–2176.
[49] G. L. Trainor, *J. Carbohydr. Chem.* **1985**, *4*, 545–563.
[50] A. A. Kolomeitsev, M. Vorobyev, H. Gillandt, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 449–

454.

[51] O. Marrec, T. Billard, J. P. Vors, S. Pazenok, B. R. Langlois, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2831–2837.

[52] C. Huang, T. Liang, S. Harada, E. Lee, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13308–13310.

[53] M. Y. Feng, P., Ngai, *J. Vis. Exp.* **2016**, e53789.

[54] P. Feng, K. N. Lee, J. W. Lee, C. Zhan, M.-Y. Ngai, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 424–429.

[55] K. N. Lee, Z. Lei, C. A. Morales-Rivera, P. Liu, M.-Y. Ngai, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5599–5605.

[56] S. Chen, Y. Huang, X. Fang, H. Li, Z. Zhang, T. S. A. Hor, Z. Weng, *Dalton Trans.* **2015**, *44*, 19682–19686.

[57] C. Chen, P. Chen, G. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15648–15651.

[58] C. Chen, P. M. Pflüger, P. Chen, G. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2392–2396.

[59] G. F. Zha, J. Bin Han, X. Q. Hu, H. L. Qin, W. Y. Fang, C. P. Zhang, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 7458–7461.

[60] S. Guo, F. Cong, R. Guo, L. Wang, P. Tang, *Nat. Chem.* **2017**, 546–551.

[61] X. Qi, P. Chen, G. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 9517–9521.

[62] X. Jiang, Z. Deng, P. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 292–295.

[63] C. Chen, Y. Luo, L. Fu, P. Chen, Y. Lan, G. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 1207–1210.

[64] F. Cong, Y. Wei, P. Tang, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 4473–4476.

[65] M. Zhou, C. Ni, Y. Zeng, J. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 6801–6805.

[66] Y. Zeng, L. Zhang, Y. Zhao, C. Ni, J. Zhao, J. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2955–2958.

[67] Y. Zeng, J. Hu, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6866–6870.

[68] Y. Zeng, G. Li, J. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10773–10777.

[69] Y. Zeng, J. Hu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 856–859.

[70] Y. Zeng, J. Hu, *Synthesis* **2016**, *48*, 2137–2150.

[71] D. A. Flosser, R. A. Olofson, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4275–4279.

[72] Q. Zhang, J. F. Hartwig, *Chem. Commun.* **2018**, *52*, 1–216.

[73] W. Zhang, J. Chen, J.-H. Lin, J.-C. Xiao, Y.-C. Gu, *iScience* **2018**, *5*, 110–117.

[74] H. Yang, F. Wang, X. Jiang, Y. Zhou, X. Xu, P. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13266–13270.

[75] F. Wang, P. Xu, F. Cong, P. Tang, *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 8836–8841.

[76] J. Liu, Y. Wei, P. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15194–15199.

[77] S. Yang, M. Chen, P. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 7840–7844.

[78] D. Chen, L. Lu, Q. Shen, *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 1801–1806.

[79] M. Lei, H. Miao, X. Wang, W. Zhang, C. Zhu, X. Lu, J. Shen, Y. Qin, H. Zhang, S. Sha *et al.*, *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1389–1392.

[80] Y. Yang, J. Yao, W. Yan, Z. Luo, Z. Tang, *Org. Lett.* **2019**, DOI 10.1021/acs.orglett.9b03000.
[81] T. Umemoto, M. Zhou, J. Hu, *N-Trifluoromethoxy Pyridiniums Salts Compounds: Preparation Method and Use Thereof*, **2015**.
[82] S. Rozen, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1717–1736.
[83] F. Venturini, W. Navarrini, A. Famulari, M. Sansotera, P. Dardani, V. Tortelli, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *140*, 43–48.
[84] K. B. Kellogg, G. H. Cady, *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, *70*, 3986–3990.
[85] W. Zheng, C. A. Morales-Rivera, J. W. Lee, P. Liu, M. Y. Ngai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 9645–9649.
[86] W. Zheng, J. W. Lee, C. A. Morales-Rivera, P. Liu, M. Y. Ngai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13795–13799.
[87] B. J. Jelier, P. F. Tripet, E. Pietrasiak, I. Franzoni, G. Jeschke, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13784–13789.
[88] J. W. Lee, K. N. Lee, M.-Y. Ngai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 11171–11181.
[89] A. Tlili, F. Toulgoat, T. Billard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11726–11735.
[90] T. Besset, P. Jubault, X. Pannecoucke, T. Poisson, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1004–1010.
[91] K. N. Lee, J. W. Lee, M. Y. Ngai, *Tetrahedron* **2018**, *74*, 7127–7135.
[92] M. A. Hardy, H. Chachignon, D. Cahard, *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 591–609.
[93] C. Ghiazza, T. Billard, A. Tlili, *Chem. - Eur. J.* **2019**, *25*, 6482–6495.
[94] X. Zhang, P. Tang, *Sci. China Chem.* **2019**, *62*, 525–532.
[95] M. E. Redwood, C. J. Willis, *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 1893–1898.
[96] P. De Marcillac, N. Coron, G. Dambier, J. Leblanc, J. P. Moalic, *Nature* **2003**, *422*, 876–878.
[97] J. W. Morgan, E. Anders, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **1980**, *77*, 6973–6977.
[98] G. G. Briand, N. Burford, *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2601–2658.
[99] D. M. Keogan, D. M. Griffith, *Molecules* **2014**, *19*, 15258–15297.
[100] J. S. Thayer, *J. Chem. Educ.* **2009**, *82*, 1721.
[101] P. Pyykkö, *Chem. Rev.* **1988**, *88*, 563–594.
[102] J. Sanderson, C. A. Bayse, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7685–7689.
[103] K. C. H. Lange, T. M. Klapötke, in *Chem. Org. Arsenic, Antimony, Bismuth Compd.* (Ed.: S. Patai), Wiley, **1994**, pp. 315–366.
[104] H. Suzuki, T. Ikegami, Y. Matano, *Synthesis* **1997**, 249–267.
[105] N. Leonard, L. Wieland, R. Mohan, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8373–8397.
[106] M. Postel, E. Duñach, *Coord. Chem. Rev.* **2003**, *155*, 127–144.
[107] H. Gaspard-Iloughmane, C. Le Roux, *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, *2004*, 2517–2532.
[108] R. Hua, *Curr. Org. Synth.* **2008**, *5*, 1–27.

[109] S. Shimada, M. L. N. Rao, *Top. Curr. Chem.* **2012**, *311*, 199–228.
[110] J. Emsley, *The Elements*, Oxford University Press, Oxford, **1998**.
[111] Y. Matano, T. Shinokura, O. Yoshikawa, H. Imahori, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2167–2170.
[112] D. H. R. Barton, J. P. Finet, *Pure Appl. Chem.* **1987**, *59*, 937–946.
[113] P. J. Krawczuk, N. Schöne, P. S. Baran, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4770–4773.
[114] K. C. Nicolaou, D. Sarlah, T. Robert Wu, W. Zhan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6870–6874.
[115] Y. Matano, *Top. Curr. Chem.* **2012**, *311*, 19–44.
[116] F. Gagosz, *Actual. Chim.* **2010**, *347*, 12–19.
[117] E. Peris, R. H. Crabtree, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 1959–1968.
[118] K. Ohkata, S. Takemoto, M. Ohnishi, K. Akiba, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 4841–4844.
[119] S. Shimada, O. Yamazaki, T. Tanaka, Y. Suzuki, M. Tanaka, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3012–3023.
[120] S. Shimada, *Curr. Org. Chem.* **2011**, *15*, 601–620.
[121] S. Shimada, O. Yamazaki, T. Tanaka, M. L. N. Rao, Y. Suzuki, M. Tanaka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 1845–1848.
[122] European Chemical Agency, "Carbonyl difluoride," can be found under https://echa.europa.eu/substance-information/-/substanceinfo/100.005.941, **n.d.**
[123] R. Koller, Q. Huchet, P. Battaglia, J. M. Welch, A. Togni, *Chem. Commun.* **2009**, *84*, 5993.
[124] B. Ming, T. Hayashi, S. Shimada, *Organometallics* **2007**, *26*, 1816–1822.
[125] S. F. Yin, J. Maruyama, T. Yamashita, S. Shimada, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6590–6593.
[126] F. Challenger, J. F. Wilkinson, *J. Chem. Soc. Trans.* **1922**, *121*, 91–104.
[127] V. V. Sharutin, O. K. Sharutina, I. V. Egorova, T. K. Ivanenko, V. K. Bel'skii, *Russ. J. Gen. Chem.* **2002**, *72*, 44–45.
[128] A. F. M. M. Rahman, T. Murafuji, M. Ishibashi, Y. Miyoshi, Y. Sugihara, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3395–3401.
[129] A. Gagnon, J. Dansereau, A. Le Roch, *Synthesis* **2017**, *49*, 1707–1745.
[130] J. W. Beatty, J. J. Douglas, K. P. Cole, C. R. J. Stephenson, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 7919.
[131] C. Ni, J. Hu, *Synthesis* **2014**, *46*, 842–863.
[132] J. W. Lee, W. Zheng, C. A. Morales-Rivera, P. Liu, M. Y. Ngai, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 3217–3222.
[133] M. B. Plutschack, B. Pieber, K. Gilmore, P. H. Seeberger, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 11796–11893.
[134] C. J. Mallia, I. R. Baxendale, *Org. Process Res. Dev.* **2016**, *20*, 327–360.
[135] M. O'Brien, I. R. Baxendale, S. V. Ley, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1596–1598.
[136] M. Brzozowski, M. O'Brien, S. V Ley, A. Polyzos, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*,

349–362.

[137] S. V. F. Hansen, Z. E. Wilson, T. Ulven, S. V. Ley, *React. Chem. Eng.* **2016**, *1*, 280–287.

[138] S. Colonna, G. Gelbard, E. Cesarotti, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1979**, 2248–2252.

[139] S. M. Igumnov, G. I. Lekontseva, A. A. Shipigusev, V. F. Mukhametshin, *Russ. J. Appl. Chem.* **2005**, *78*, 435–437.

[140] N. Kakusawa, Y. Tobiyasu, S. Yasuike, K. Yamaguchi, H. Seki, J. Kurita, *J. Organomet. Chem.* **2006**, *691*, 2953–2968.

[141] P. Romanato, S. Duttwyler, A. Linden, K. K. Baldridge, J. S. Siegel, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 1–39.

[142] M. Hébert, P. Petiot, E. Benoit, J. Dansereau, T. Ahmad, A. Le Roch, X. Ottenwaelder, A. Gagnon, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5401–5416.

[143] Y. Matano, S. A. Begum, T. Miyamatsu, H. Suzuki, *Organometallics* **1998**, *17*, 4332–4334.

[144] V. Estévez, V. Sridharan, S. Sabaté, M. Villacampa, J. C. Menéndez, *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 652–662.

Chapitre 3

Synthèse et réactivité d'azirines trifluorométhylthiolées

1 Introduction 155

1.1 Occurrence et stabilité des 2H-azirines 155
1.2 Accès aux 2*H*-azirines 155
1.2.1 Oxydations d'aziridines 156
1.2.2 Isomérisations d'isoxazoles et isoxazolones 157
1.2.3 Réactions entre les nitrènes et les alcynes et entre les carbènes et les nitriles 159
1.2.4 Oxydations d'énamines 160
1.2.5 Réactions entre des siladibromométhanures et des nitriles 162
1.2.6 Cyclisations intramoléculaires d'(α-diazo)oximes d'alkyles 162
1.2.7 Décompositions d'azotures vinyliques 163
1.2.8 Le réarrangement de Neber 164
1.3 Réactivité des 2*H*-azirines 165
1.3.1 Réactions conservant le cycle à trois sommets 165
1.3.2 Réactions scindant la liaison N–C2 168
1.3.3 Réactions scindant la liaison C2–C3 170
1.3.4 Réactions scindant la liaison N–C3 170
1.4 Cas des 2H-azirines fluoroalkylées en C3 172
1.4.1 Synthèse 172
1.4.2 Réactivité 174
1.5 Objectifs du projet 175

2 Synthèse d'azirines trifluorométhylthiolées 176

2.1 Synthèse des produits de départ 176
2.2 Activation 179

3 Réactivité des azirines synthétisées 183

3.1 Avec les nucléophiles centrés sur des hétéroatomes 183
3.2 Avec des réactifs ambiphiles et des bisnucléophiles 190
3.3 Avec des électrophiles 193
3.4 En cycloaddition 194

4 Conclusion 195

5 Partie expérimentale 198

5.1 Synthèse des cétones de départ 198
5.2 Synthèse des cétoximes 201
5.3 Synthèse des azirines et des produits finaux 203
5.4 Analyses cristallographiques 213

6 Bibliographie 219

1 Introduction

1.1 Occurrence et stabilité des 2*H*-azirines

Les 2*H*-azirines sont les hétérocycles azotés les plus simples, comprenant un atome d'azote, un atome de carbone C2 sp^3 et un atome de carbone C3 sp^2. C'est l'analogue insaturé de l'aziridine. Neber a été le premier à synthétiser une 2*H*-azirine, en 1932.[1] Bien que plusieurs articles aient revendiqué l'isolation de 1*H*-azirines, une réévaluation des résultats tend à montrer que l'existence de ces isomères reste théorique.[2] Les 2*H*-azirines sont présentes dans plusieurs produits naturels issus de levures ou d'éponges marines et ont généralement une activité antibiotique (Figure 1.1).[3–6] La présence d'un groupe électroattracteur en position C2 semble aider à stabiliser les 2*H*-azirines mais n'est pas forcément nécessaire. De plus, l'absence de substituants en position C3 favorise leur polymérisation.[7]

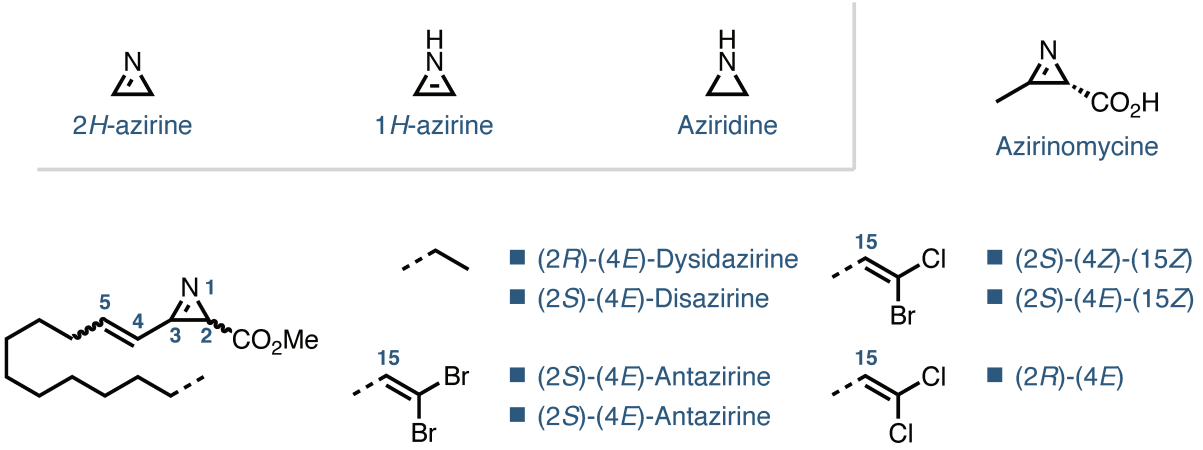


Figure 1.1 Structures des hétérocycles azotés à trois sommets et produits naturels comportant une 2*H*-azirine

1.2 Accès aux 2*H*-azirines

Plusieurs méthodes existent pour accéder à ces hétérocycles azotés à trois sommets. Les réactions peuvent être inter ou intramoléculaires et seront détaillées rapidement. On explicitera ainsi l'approche par oxydation d'aziridines (Figure 1.2, A), la contraction de cycle d'isoxazoles (Figure 1.2, B), la décomposition d'isoxazolones (Figure 1.2, C), l'addition de carbènes sur des nitriles (Figure 1.2, D), de nitrènes sur des alcynes (Figure 1.2, E), la cyclisation oxydante d'énamines (Figure 1.2, F), la réaction de silyldibromométhanures de lithium avec les nitriles (Figure 1.2, G), la décomposition catalytique de composées α-oximino diazotés (Figure 1.2, H), d'azotures vinyliques

(Figure 1.2, I) puis enfin la réaction de Neber, que nous avons utilisée pour notre travail (Figure 1.2, J).

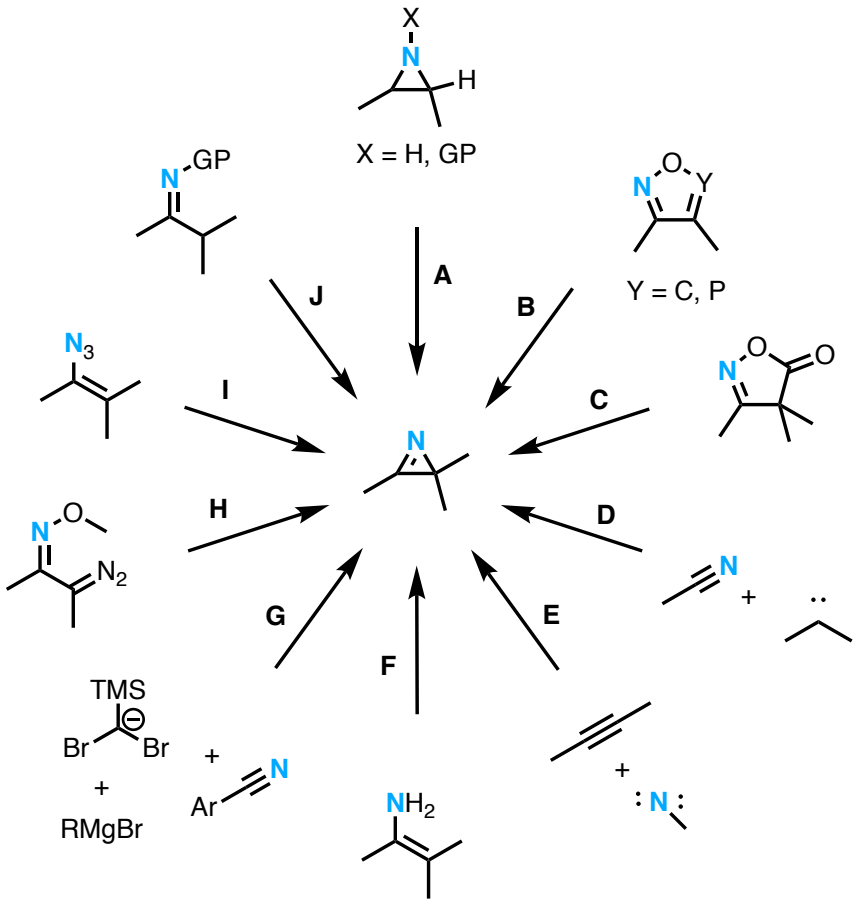


Figure 1.2 Aperçu des diverses voies d'accès aux 2*H*-azirines

1.2.1 Oxydations d'aziridines

Les aziridines, analogues saturés des azirines, sont des hétérocycles accessibles facilement depuis une grande variété de produits de départ et leur grande réactivité en fait des groupements de choix pour l'installation de diverses fonctions azotées.[8–11] Les aziridines non protégées (fonction NH libre) peuvent être oxydées en 2*H*-azirines grâce à la réaction de Swern (Figure 1.3).[12–15]

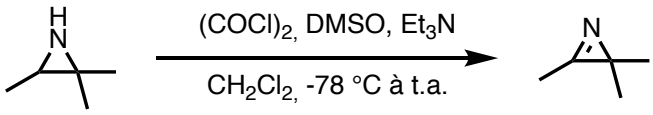


Figure 1.3 Oxydation d'aziridines en azirines par la méthode de Swern

Il est également possible d'oxyder des aziridines *N*-phénylsulfonylées en les traitant par une base lithiée (Figure 1.4).[16]

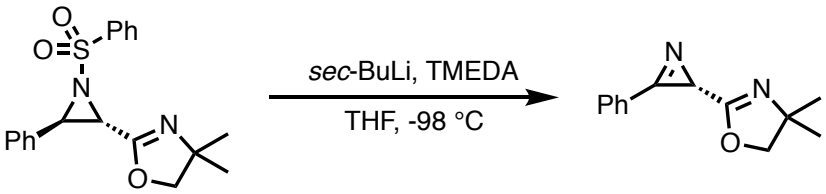


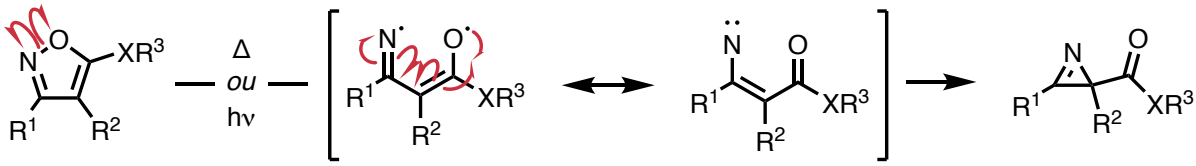
Figure 1.4 Oxydation de *N*-sulfonylaziridines en présence de base lithiée

1.2.2 Isomérisations d'isoxazoles et isoxazolones

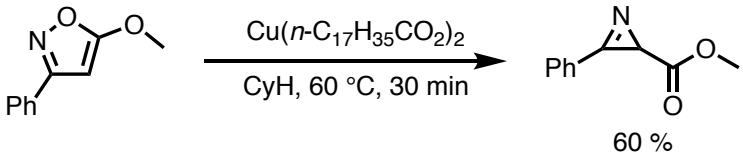
Les isoxazoles sont des hétérocycles à 5 sommets comportant une liaison endocyclique N–O. Ils sont préparés de multiples façons à partir de produits de départs simples.[17] Ils peuvent être isomérisés en 2*H*-azirines et sont généralement plus stables et plus tolérants envers de nombreuses conditions réactionnelles que ces dernières.[18] Plusieurs méthodes existent pour leur conversion en 2*H*-azirines. Sous l'effet d'une forte énergie thermique ou d'une forte irradiation lumineuse la liaison N–O peut être scindée homolytiquement pour former un biradical qui s'isomérise en nitrène vinylique pour mener à l'azirine correspondante (Figure 1.5, A).[19] En 1975, Bekmukhametov *et al.* montrent qu'il est possible de catalyser la réaction avec du stéarate de cuivre (II) et obtiennent un rendement de 60 % de l'azirine désirée après 30 min (Figure 1.5, B, équation (1)).[20] Le rendement peut encore être amélioré en utilisant des sels métalliques, de fer en particulier, qui permettent de réduire la liaison N–O par transfert monoélectronique et d'aboutir à l'azirine désirée rapidement (de l'ordre de l'heure), avec des rendements quasi-quantitatifs (Figure 1.5, B, équation (2)).[21] Il est également possible d'employer des catalyseurs de rhodium avec des ligands chiraux énantioenrichis pour transformer les isoxazoles en 2*H*-azirines de manière énantiosélective. La réaction passe vraisemblablement par un intermédiaire de nitrène de rhodium qui cyclise ensuite pour donner l'azirine (Figure 1.5, B, équation (3)).[22]

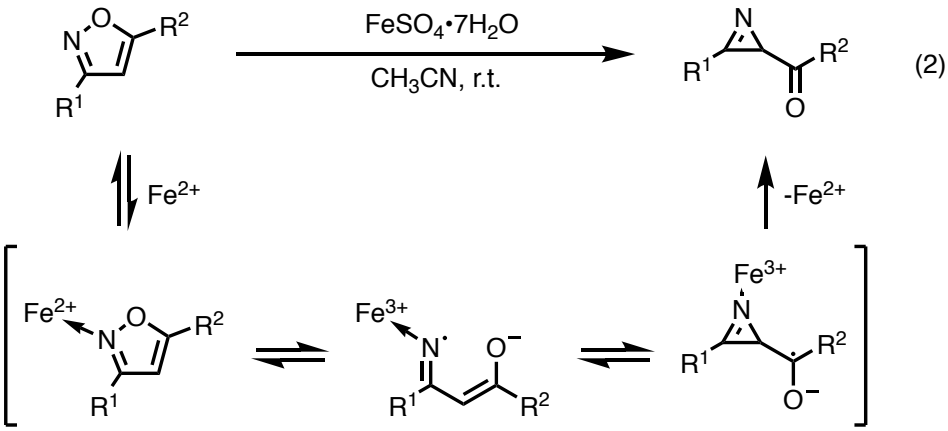
Les isoxazol-5(4*H*)-ones (isoxazolones) sont facilement préparées à partir de β-cétoesters et d'hydroxylamine et sont donc accessibles rapidement. Le traitement d'isoxazolones par des complexes d'iridium (I) ou de ruthénium (0) ou (II) permet la formation avec de bons rendements des azirines correspondantes après décarboxylation. Mécanistiquement, le métal s'insère dans la liaison N–O, puis, après décarboxylation forme le métallacycle à 4 sommets. Celui-ci fournit l'azirine après élimination réductrice du métal (Figure 1.6).[23,24]

A. *Réarrangement thermique ou photochimique*



B. *Réarrangement métallo-catalysé*





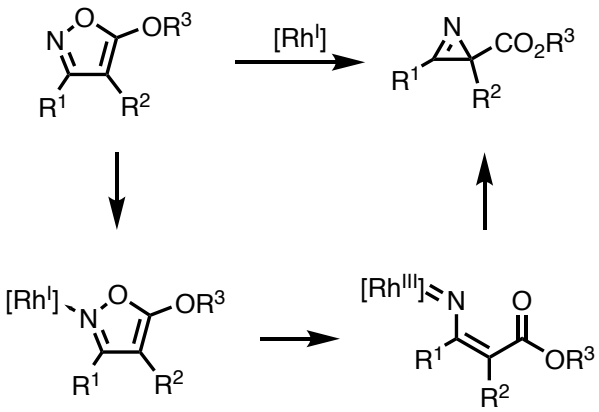


Figure 1.5 Diverses méthodes d'activation du réarrangement des isoxazoles vers les 2*H*-azirines

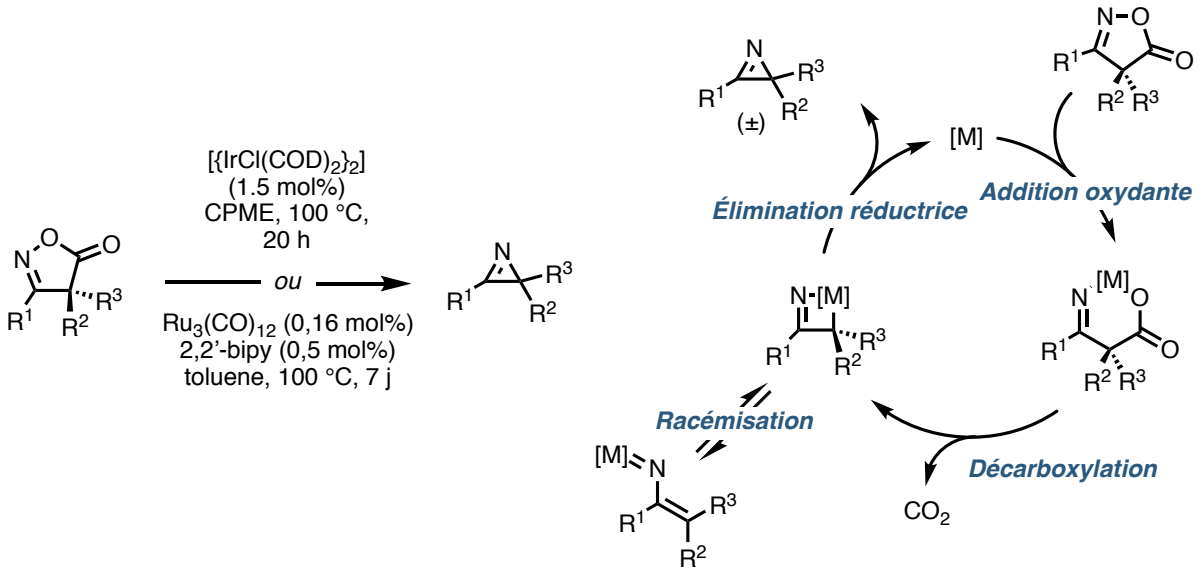


Figure 1.6 Synthèse de 2*H*-azirines à partir d'isoxazol-5(4*H*)-ones

1.2.3 Réactions entre les nitrènes et les alcynes et entre les carbènes et les nitriles

L'addition de nitrènes sur des alcènes est une des principales voies d'accès aux aziridines. Néanmoins l'addition de nitrènes sur des alcynes pour accéder aux 2*H*-azirines est très peu efficace. Originellement utilisée pour tenter d'accéder aux élusives 1*H*-azirines, la voie ne permet d'obtenir des 2*H*-azirines qu'avec de faibles rendements (Figure 1.7).[25–27]

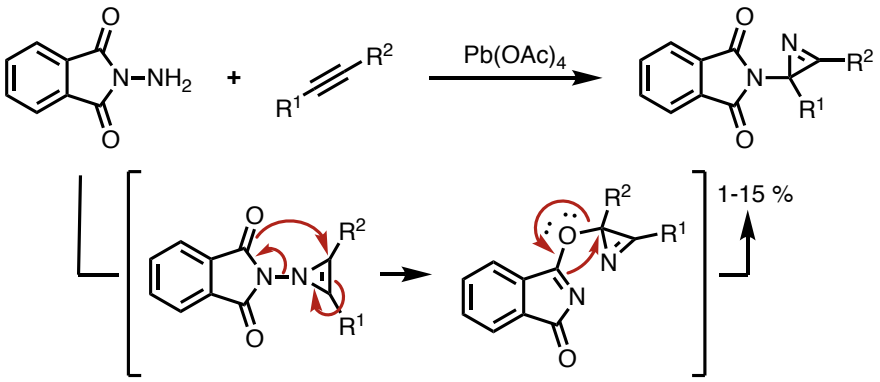


Figure 1.7 Exemple de réaction entre un nitrène et un alcyne

De manière similaire, la cycloaddition de carbènes sur des nitriles est peu utilisée. À notre connaissance, seuls deux exemples existent qui restent des curiosités plutôt que de véritables méthodes synthétiques. Ainsi Bertrand *et al.* montrent en 1995 qu'un phosphinocarbène (Figure 1.8, équation (1)) réagit avec un excès de benzonitrile pour former l'azirine correspondante avec un bon rendement de 85 %,[28] et Brinker *et al.* font réagir une diazirine (Figure 1.8, équation (2)) avec le fumaronitrile pour former l'azirine correspondante, avec un faible rendement.[29] Les carbènes réagissent généralement avec les nitriles pour former des ylures de nitriles, qui réagissent ensuite dans des réactions de cycloaddition dipolaire 1,3.[30]

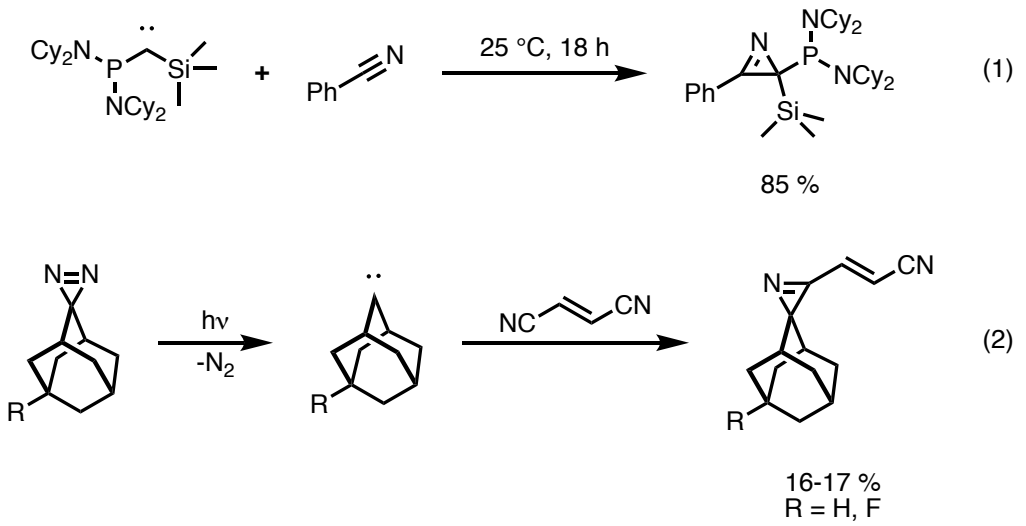


Figure 1.8 Réactions entre les carbènes et les nitriles

1.2.4 Oxydations d'énamines

La synthèse d'azirines par oxydation d'énamines connaît depuis quelques années un essor certain. Les conditions sont généralement douces et chimiocompatibles avec un grand nombre de groupements fonctionnels. Deux oxydants couramment utilisés sont le diacétate d'iodobenzène (PIDA) et le di(trifluoroacétate) d'iodobenzène (PIFA). Le premier exemple de cette voie d'accès date de 2009, quand Zhao *et al.* montrent qu'il est possible de convertir des dérivés d'énamines en leurs azirines correspondantes en présence de PIDA (Figure 1.9).[31]

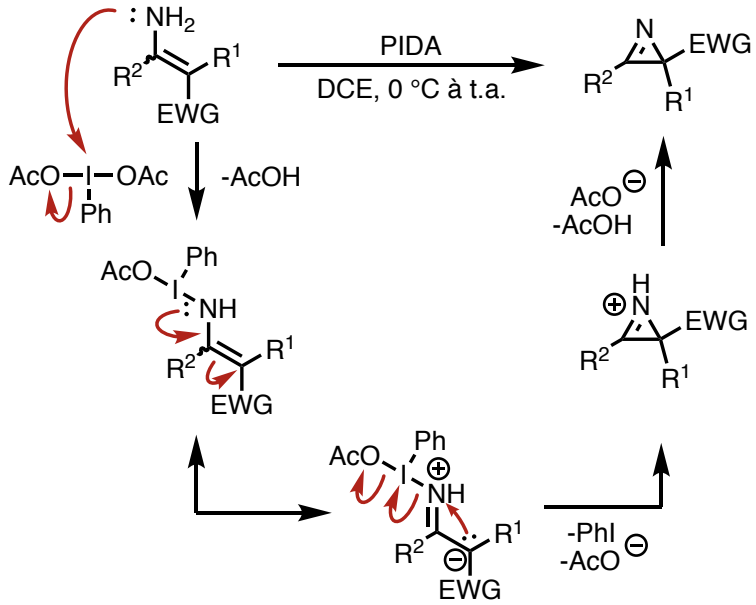


Figure 1.9 Premier exemple de cyclisation oxydante d'énamines avec PIDA

En 2016, Wang *et al.* décrivent une méthode d'accès à des azirines à partir d'énamines et de réactifs accessibles : un acide carboxylique, de l'iodure de potassium et de l'hydropéroxyde de *tert*-butyle (TBHP) (Figure 1.10).[32]

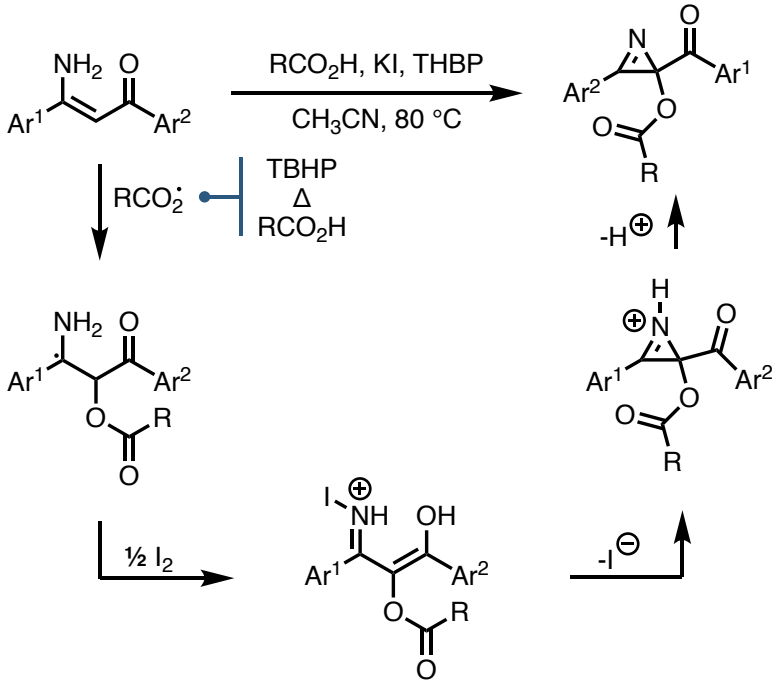


Figure 1.10 Cyclisation/carboxylation d'énamines par Wang

En 2018, Dong *et al.* décrivent une cyclisation de β-aminoacrylamides médiée par PIDA. Si R^3 est un hydrogène, la réaction mène à l'isoxazole correspondant par formation de liaison N–O avec la cétone, et pas avec l'amide. La haute chimiosélectivité de cette réaction est un exemple de l'efficacité de cette méthode d'accès aux azirines (Figure 1.11).[33]

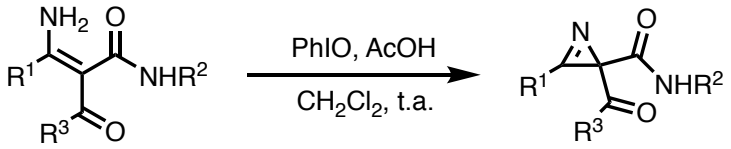


Figure 1.11 Cyclisation oxydante d'aminoacrylamides par PIDA

La même année, Chang *et al.* décrivent une méthode alternative avec deux réactifs simples : DBU et du diiode (Figure 1.12).[34]

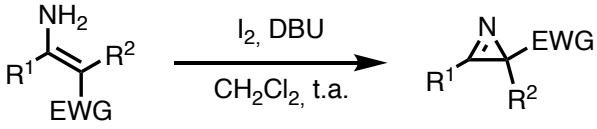


Figure 1.12 Cyclisation oxydante par DBU et I_2.

Finalement ce type d'approche est très économique en atomes et utilise généralement des réactifs et des substrats abordables ou faciles à synthétiser, ce qui explique la recrudescence de publications sur ce sujet.

1.2.5 Réactions entre des siladibromométhanures et des nitriles

En 2004, Oshima *et al.* décrivent l'addition de silyldibromométhanures de lithium sur des nitriles aromatiques. Si la réaction n'est pas très efficace elle permet cependant d'accéder à des azirines silylées en C3 ce qui est peu décrit (Figure 1.13).[35] Singulièrement, le bromure d'allylmagnésium ne permet pas la substitution du brome sur l'azirine finale mais s'additionne sur l'imine formant ainsi l'aziridine correspondante. Les bromures de phénylmagnésium et de *n*-butylmagnésium peuvent quant à eux substituer le brome et garder le noyau azirine intact.

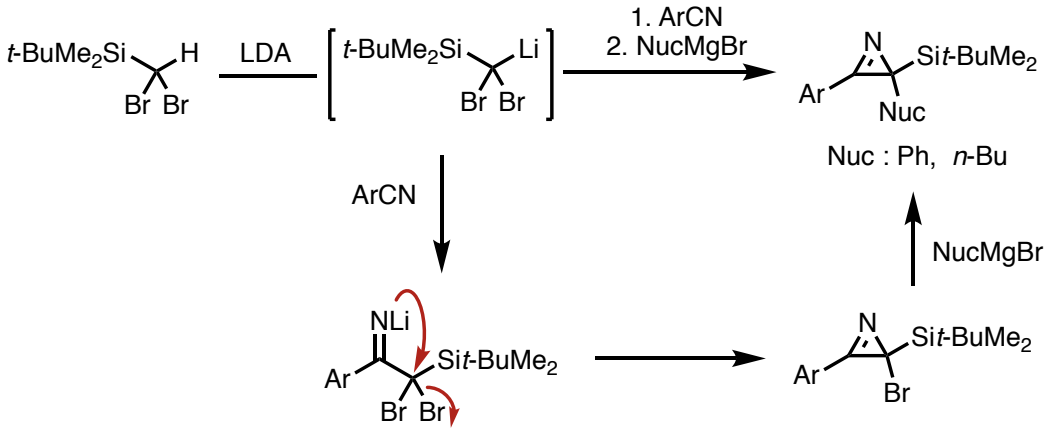


Figure 1.13 Accès à des azirines silylées

1.2.6 Cyclisations intramoléculaires d'(α-diazo)oximes d'alkyles

En 2011, Park *et al.* montrent qu'il est possible d'insérer des carbénoïdes métalliques dans la liaison N–O (Figure 1.14).[36] Le caractère électronique de R^2 est dans ce cas primordial puisque l'azirine est le produit majoritaire quand R^2 est un méthyle, un benzyle ou un aryle substitué.

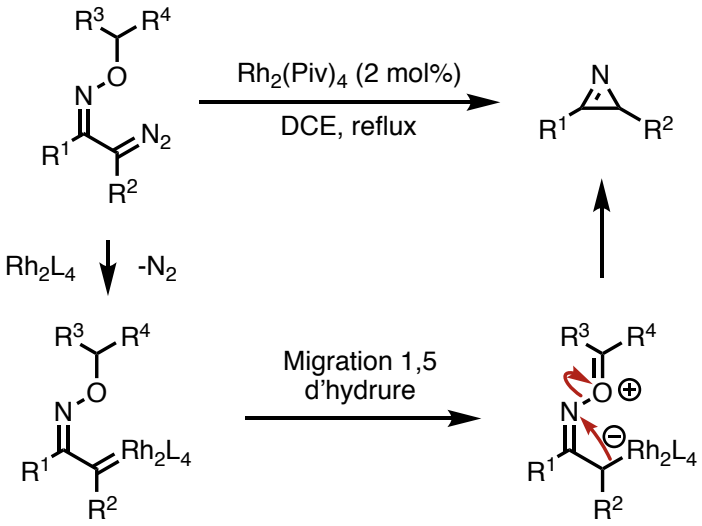


Figure 1.14 Insertion de carbènes de rhodium dans la liaison N–O d'éthers d'oximes

De façon tout à fait intéressante, les mêmes auteurs montrent en 2012 qu'il est possible d'irradier les mêmes substrats avec de la lumière ultraviolette pour former les 3-alkoxy-2*H*-azirines résultantes de l'insertion du carbène libre dans la liaison N–O (Figure 1.15).[37]

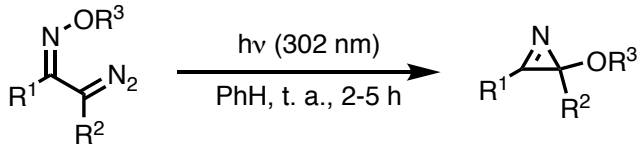


Figure 1.15 Irradiations d'éthers d'oximes α-diazotés

1.2.7 Décompositions d'azotures vinyliques

Les azotures vinyliques sont des plateformes particulièrement simples et polyvalentes.[38] Sous l'effet d'une énergie thermique ou lumineuse ils extrudent du diazote pour former le nitrène vinylique correspondant qui forme spontanément l'azirine correspondante. C'est actuellement l'une des voies les plus utilisées pour accéder aux 2*H*-azirines. Smolinsky fut le premier à montrer que l'α-azidostyrène pouvait être pyrolysé en phase gazeuse pour former la 3-phényl-2*H*-azirine avec un rendement de 65 % ainsi qu'une faible quantité du produit du réarrangement de Curtius sur le nitrène vinylique (Figure 1.16).[39,40]

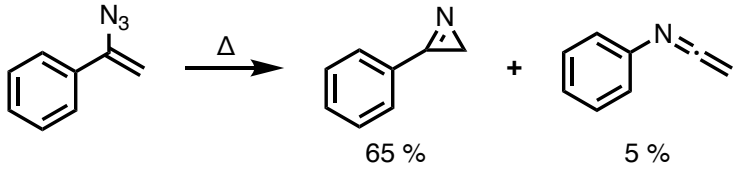


Figure 1.16 Première observation de la décomposition thermique d'un azoture vinylique

1.2.8 Le réarrangement de Neber

En 1932, Neber propose une azirine comme structure du produit résultant du traitement d'une oxime *O*-tosylée ou *O*-acétylée par une base (Figure 1.17).[1] Les recherches ultérieures confirmeront sa proposition.

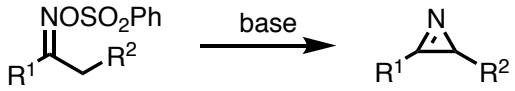


Figure 1.17 Réaction de Neber

Si depuis ces travaux la réaction reste un des moyens les plus simples et efficaces d'accéder à des azirines, aucun mécanisme n'est encore confirmé. La voie a (Figure 1.18) est celle d'un mécanisme concerté où la déprotonation, la cylisation et le départ du groupe partant Y sont concomitants. Les voies b' et b'', commencent par la formation d'un anion aza-allyl qui évolue ensuite en nitrène vinylique (voie b') ou cyclise directement avec départ concomitant du groupe partant Y (voie b'').

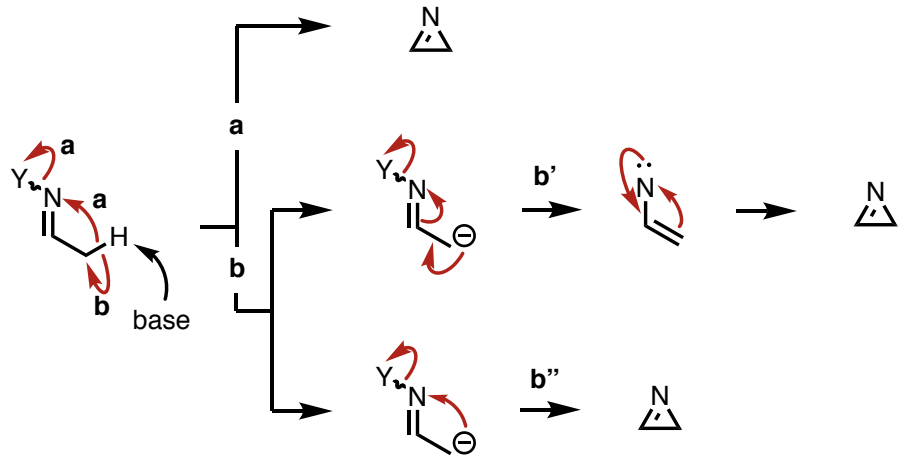


Figure 1.18 Différents mécanismes possibles de la réaction de Neber

Contrairement au réarrangement de Beckmann ou aux cyclisations par l'attaque de nucléophiles sur des oximes *O*-sulfonylées, la géométrie de l'oxime est sans importance dans la réaction de Neber.[41] Le site de déprotonation est donc dirigé essentiellement par l'acidité des protons α de l'oxime.

La réaction est efficace avec de nombreux groupes activants l'oxime (sulfonyles, carbamates, acétate, trifluoroacétate). Il existe également une version employant des hydrazones quaternarisées découverte par Smith en 1957 (Figure 1.19).[42]

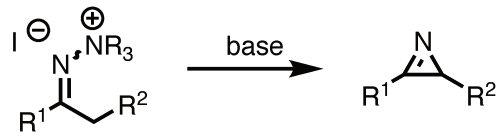


Figure 1.19 Variante de la réaction de Neber avec des hydrazoniums

Il est possible d'accéder à des azirines énantioenrichies en C3 grâce à l'emploi de bases chirales.[43]

1.3 Réactivité des 2*H*-azirines

La tension de cycle de cet hétérocycle a été estimée à 48 kcal.mol^{-1}, proche de celle d'un cyclopropène.[44,45] De cette tension de cycle importante vient l'essentiel de la chimie des azirines. Celles-ci sont non seulement capables de réagir avec des nucléophiles et des électrophiles (respectivement par le carbone sp^2 et l'azote) mais peuvent également réagir en tant que diènophiles et dipolarophiles dans des réactions de cycloadditions. Nous classifierons les réactions en quatre catégories : les réactions qui conservent l'intégrité du cycle à trois sommets (Figure 1.20, a), celles qui impliquent une rupture C2–C3 (Figure 1.20, b), N–C2 (Figure 1.20, c) et N–C3 (Figure 1.20, d).

Au vu du nombre considérable de réactions développées depuis près d'un siècle, ce type de classification est probablement très réducteur et une quantité certaine de réactions seront omises. Le but n'est ici que de montrer un bref aperçu des principales transformations que les azirines sont susceptibles de subir. Pour un bilan plus complet, le lecteur pourra se référer aux revues indiquées.[8,46–54]

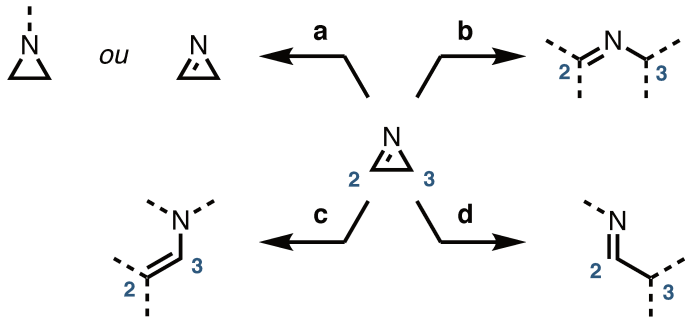


Figure 1.20 Classification des types de réactivité des azirines dans cette partie

1.3.1 Réactions conservant le cycle à trois sommets

Du fait de la grande tension de cycle, les azirines peuvent subir une attaque nucléophile en C2 sans activation préalable de la double liaison. Néanmoins l'aziridine résultante, tendue elle aussi, peut souvent subir l'attaque d'un deuxième équivalent de nucléophile ce qui mène alors à l'ouverture du cycle. Les additions nucléophiles sont souvent

stéréospécifiques (Figure 1.21) et sont un bon moyen d'accéder à des aziridines énantioenrichies.[43]

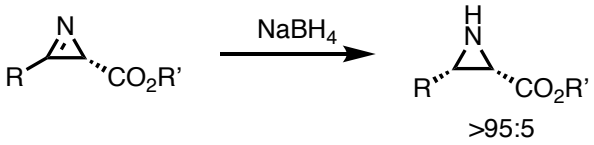


Figure 1.21 Exemple d'addition d'hydrures sur la double liaison C=N

Les réactions d'hydrogénation avec H_2 en présence de palladium ou de nickel de Raney scindent habituellement la liaison N–C3. Somfai *et al.* réussissent en premier à hydrogéner l'imine en maintenant l'intégrité du cycle en utilisant l'alcool isopropylique en tant que donneur d'hydrogène. La réduction peut être rendue énantiosélective en utilisant un ligand chiral (Figure 1.22).[55]

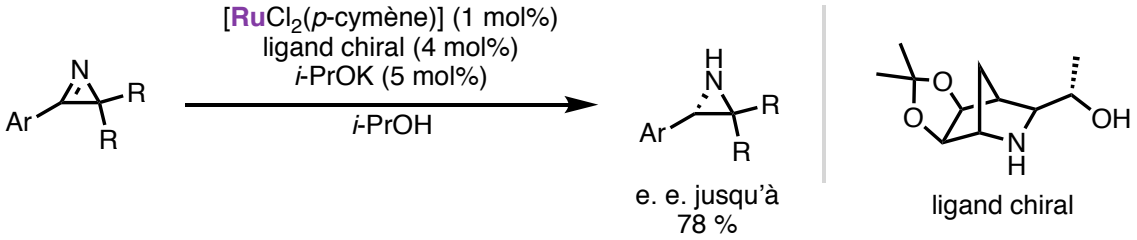


Figure 1.22 Réduction d'azirine par l'alcool isopropylique

Les azirines peuvent participer dans des réactions d'aza-Diels-Alder à demande normale (aza-DADN) ou à demande inverse (aza-DADI). Ainsi Gilchrist montre que les azirines activées avec un groupement électro-attracteur en C2 réagissent avec différents dienes cycliques ou électro-enrichis à température modérée (Figure 1.23). La sélectivité est la plupart du temps *endo*.[56,57] Le même type de réaction avec des azirines non activées (groupements alkyles ou aryles en C2) nécessite l'emploi d'acides de Lewis pour fonctionner.

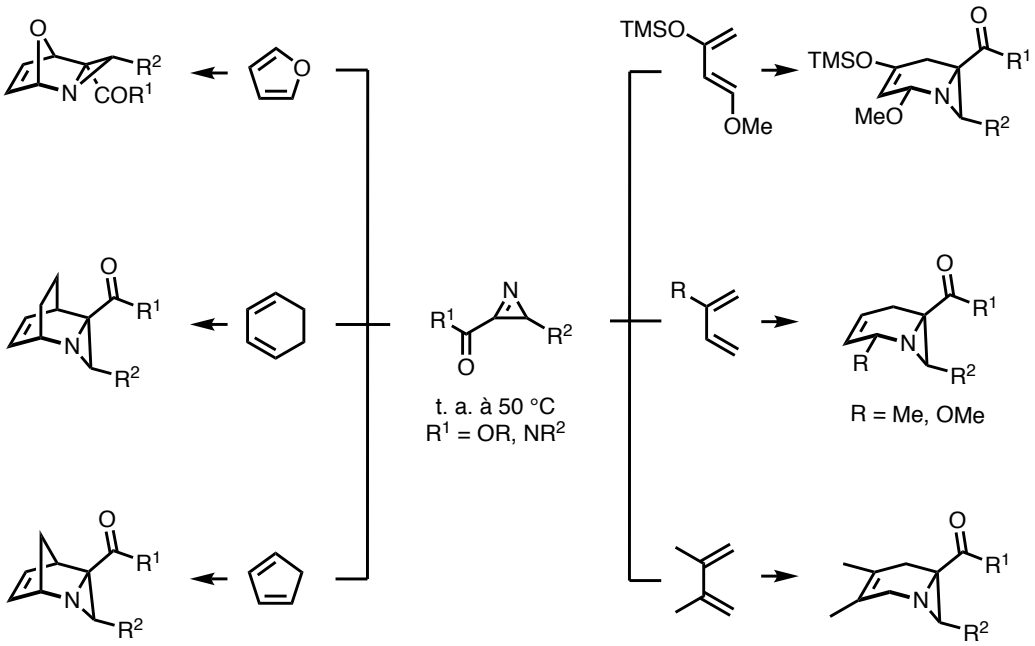


Figure 1.23 Réaction d'aza-Diels-Alder à demande normale avec des azirines activées

Il est possible d'obtenir des adduits de cycloaddition avec de hauts niveaux de diastérérosélectivité en employant un auxiliaire chiral (le 8-phénylmenthol) et un acide de Lewis. La régiosélectivité ainsi que la sélectivité *endo* sont quasi totales.[58] L'absence d'acide de Lewis réduit considérablement l'excès diastéréoisomérique (e. d.) ce qui permet de postuler l'état de transition présenté en Figure 1.24.

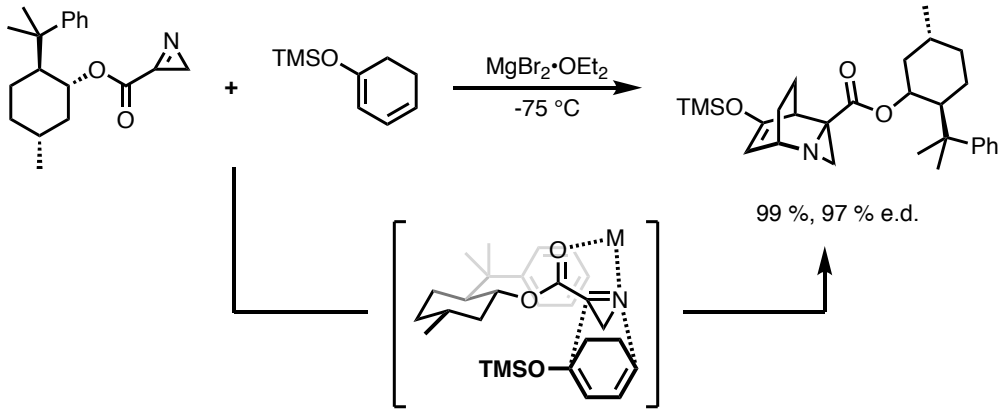


Figure 1.24 Réaction d'aza-DA diastéréosélective

Les premières réactions d'aza-Diels-Alder intramoléculaires (aza-IMDA) avec des azirines ne sont que très récentes. Shen *et al.* montrent qu'il est possible d'accéder à divers composés polycycliques intégrants un motif aziridine par la pyrolyse d'azotures diénylvinyliques. Les produits obtenus peuvent contenir jusqu'à quatre cycles fusionnés et présentent un attrait certain pour la synthèse d'alcaloïdes (Figure 1.25).[59]

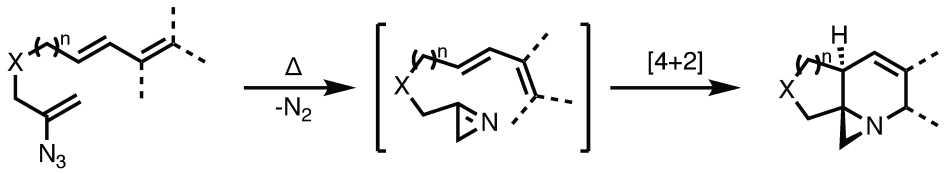


Figure 1.25 Réaction d'aza-IMDA

Les azirines peuvent réagir avec le difluorocarbène pour former des ylures d'aziriniums qui réagissent facilement en cycloadditions dipolaires avec différents dipolarophiles. Si la plupart des produits résultants subissent une ouverture du cycle à 3 membres lors du traitement aqueux, la réaction avec des alcynes permet d'isoler des azirino[1,2-*a*]pyrroles (Figure 1.26).[60]

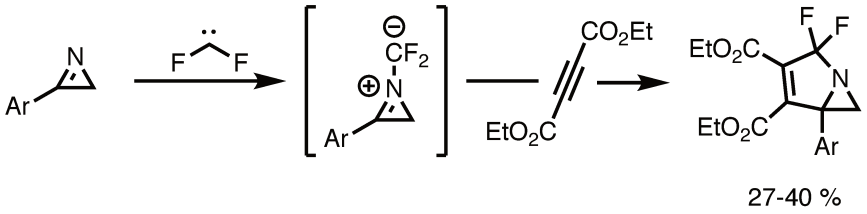
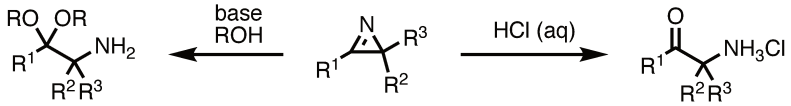


Figure 1.26 Cycloaddition dipolaire 1,3 entre des ylures d'aziriniums et des alcynes

1.3.2 Réactions scindant la liaison N–C2

La principale réaction ici est celle découverte par Neber lors du traitement des azirines par un traitement aqueux acide. L'hydrolyse acide des azirines conduit à des cétones α-aminées. Leur hydrolyse en présence d'un excès de base et dans un alcool mène à des cétals α-aminés. Généralement l'azirine n'est pas isolée et l'hydrolyse est faite *in situ*. La plupart des cétones α-aminées dimérisent, sauf si elles sont encombrées, ainsi elles sont souvent isolées sous forme de sels. Cette réaction a été appliquée dans la synthèse totale de la dragmacidine F par B. Stolz (Figure 1.27).[61]



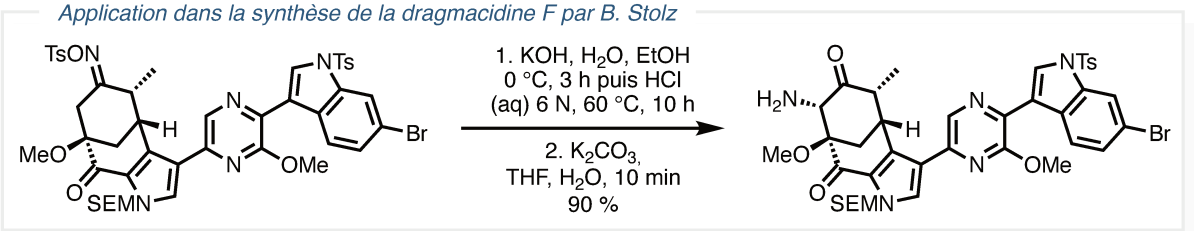


Figure 1.27 Hydrolyse des azirines en milieux acide et basique, et application en synthèse totale

Les dicarboxylates d'éthylènes réagissent avec les azirines en présence de complexes de molybdène pour former des 2*H*-pyrroles. Une étape de cycloaddition [2+2] entre l'azirine et l'alcyne est vraisemblablement impliquée (Figure 1.28, 1).[62] Les azirines sont également activées par des complexes de nickel (II). Ainsi activées les azirines peuvent être condensées avec des cétones énolisables pour former le pyrrole correspondant à température ambiante avec d'excellents rendements (Figure 1.28, 2).[63] Une réaction similaire implique des malonates de sodium et du molybdène pour former des imides dissymétriques (Figure 1.28, 3).[64] La réaction, catalytique en molybdène, passe par l'attaque de l'énolate sur le carbone C2 de l'azirine, activée par le métal. Après cyclisation de l'amidure résultant sur l'ester et ouverture de l'intermédiaire bicyclique, l'imide final est obtenu lors de l'hydrolyse.

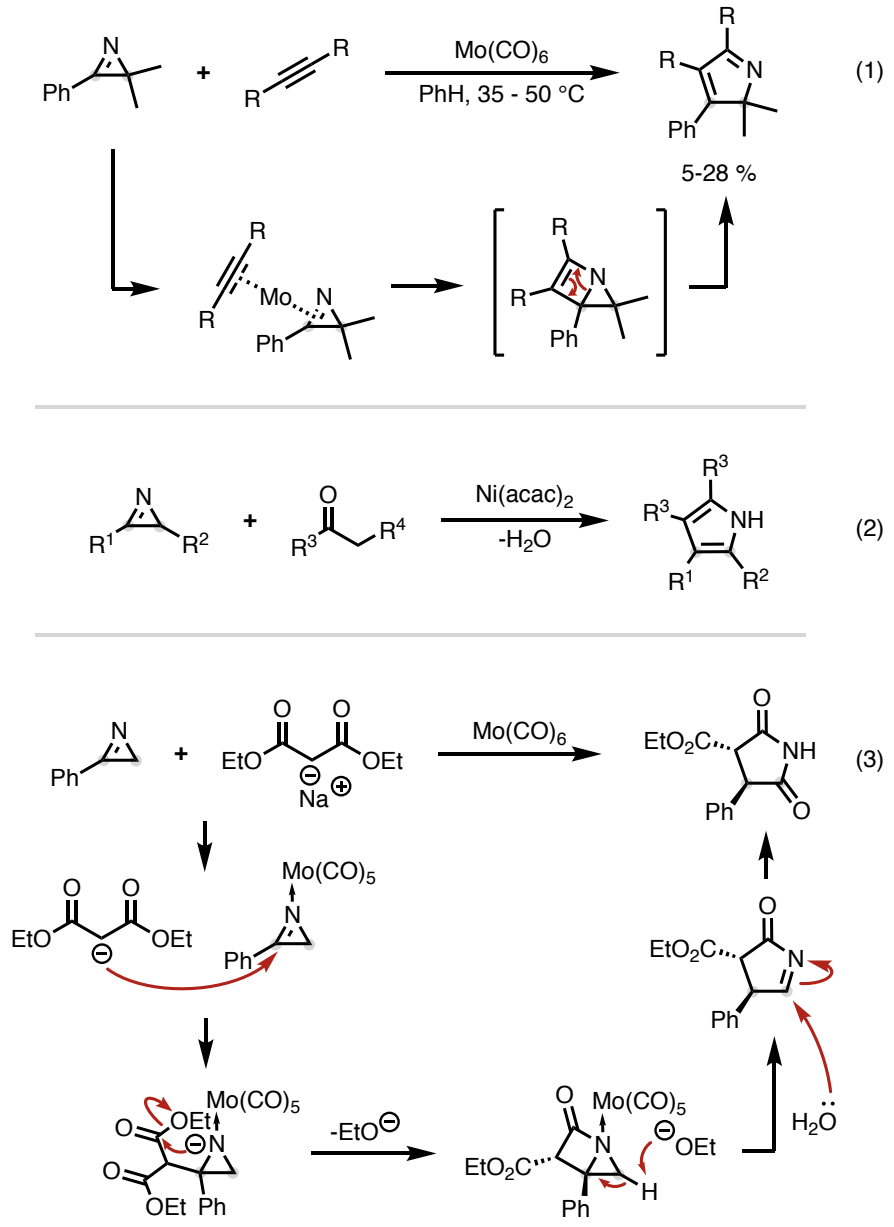


Figure 1.28 Insertions de divers réactifs dans la liaison N–C2 d'azirines médiées par des métaux de transition

1.3.3 Réactions scindant la liaison C2–C3

Sous l'effet d'une énergie lumineuse les azirines peuvent subir une rupture hétérolytique de la liaison C2–C3 pour former des ylures de nitriles. Ceux-ci réagissent avec de bons dipolarophiles pour former des cycles à 5 chainons.[49,54,65–67] En présence de mauvais dipolarophiles, l'ylure de nitrile cyclise avec une molécule d'azirine. En milieu alcoolique les ylures de nitriles sont protonés pour donner des cations azaalléniums qui sont attaqués par l'alcool pour fournir des alkoxyimines. Thermiquement, le clivage C2–C3 nécessite des températures extrêmes, de l'ordre de 300 °C.

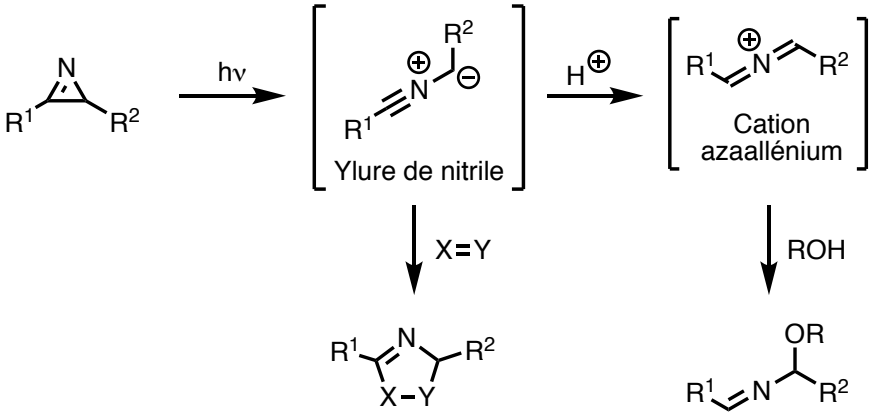


Figure 1.29 Irradiation des azirines et formation d'ylures de nitriles

1.3.4 Réactions scindant la liaison N–C3

Ce type de réactivité est le plus souvent rencontré dans la chimie des azirines. Sous l'effet d'une énergie thermique les azirines forment le plus souvent un nitrène vinylique. En présence d'une phosphine celui-ci peut former l'iminophosphorane correspondant. Si une oléfine est présente en C2 le nitrène peut entreprendre une électrocyclisation pour mener au pyrrole correspondant ou bien, si un méthyle allylique est présent en C2, s'insérer dans l'une de ses liaisons C–H (Figure 1.30).[68] En présence d'un groupement pyridinyle en C3 le nitrène peut réagir avec l'azote hétérocyclique pour former une nouvelle liaison C–N pour permettre l'accès à des pyrazolo[1,5-*a*]pyridines (Figure 1.31).[69,70]

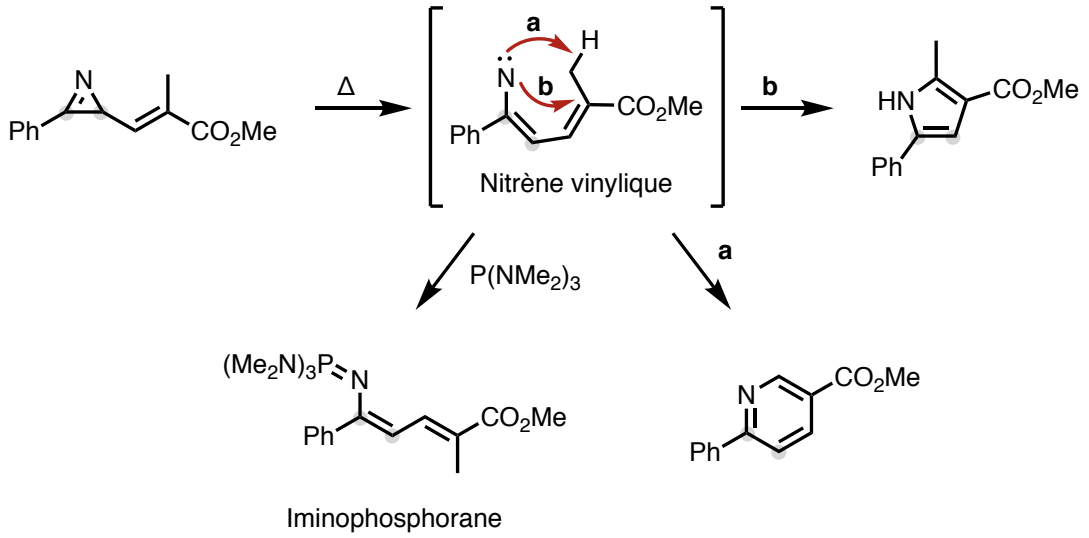


Figure 1.30 Formation du nitrène vinylique et ses réactions intramoléculaires et intermoléculaires

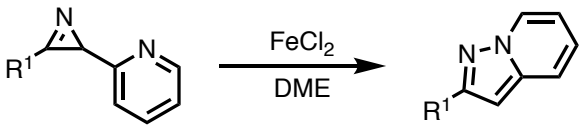


Figure 1.31 Formation de pyrazolo[1,5-*a*]pyridines

Les *N*-sulfonylamines, générées *in situ* à partir des chlorures correspondants, réagissent avec des azirines aminées en C2 à température ambiante pour former des 1,1-dioxydes de 1,2,5-thiadiazoles ou des 1,2,3-oxathiazoles selon le groupement R de la *N*-sulfonylamine[71]

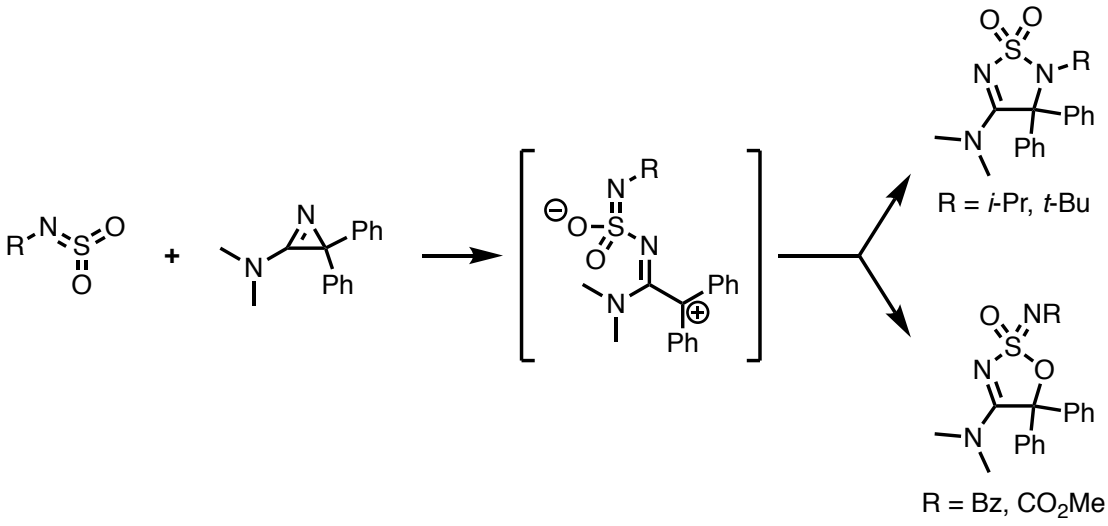


Figure 1.32 Formation de thiadiazoles et d'oxathiazoles

Si un groupement électro-enrichi est présent en position C3, l'azirine est susceptible de s'ouvrir sélectivement le long de la liaison N-C3. L'anion de l'imine peut alors réagir avec des électrophiles. Ainsi le 2-phényl-1-azirine-3-acétate de méthyle, déprotoné, réagit avec divers aldéhydes et cétones pour former les 3-oxazolines correspondantes (Figure 1.33).[72]

La méthode est complémentaire de la réaction de cycloaddition des ylures de nitriles issus des azirines avec des carbonyles.

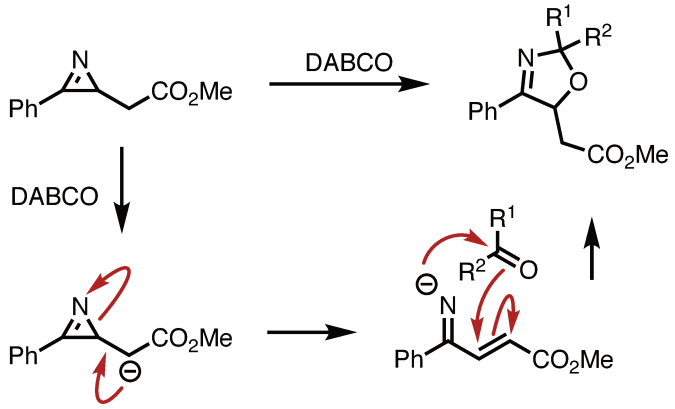


Figure 1.33 Accès à des 3-oxazolines

De nombreuses méthodes existent pour accéder aux 2*H*-azirines, les deux principales étant le réarrangement de Neber et la décomposition d'azotures vinyliques. Ces hétérocycles azotés, du fait de leur tension de cycle conséquente, sont particulièrement réactifs et selon le mode d'activation permettent le clivage sélectif de l'une des trois liaisons du cycle. Leur utilisation en cycloadditions intramoléculaires génère rapidement des structures complexes. Ils sont également une plateforme de choix pour la construction de plus gros hétérocycles, comme les pyrroles, indoles, oxazoles ou encore pyridines. Enfin, grâce à la réaction de Neber les oximes se comportent comme des α-amino cétones masquées.

1.4 Cas des 2H-azirines fluoroalkylées en C3

1.4.1 Synthèse

Les premières azirines trifluorométhylées en position C3 ont été synthétisées par le groupe de G. Liu en 2015. La réaction utilisée est très convergente et met en présence un alcyne, de l'azoture de triméthylsilyle, le réactif de Togni, une quantité substœchiométrique de cuivre (I) dans le méthanol à température ambiante. Un azoture vinylique trifluorométhylé intermédiaire non isolé est formé et est soumis à une irradiation lumineuse pour former l'azirine désirée (Figure 1.34).[73]

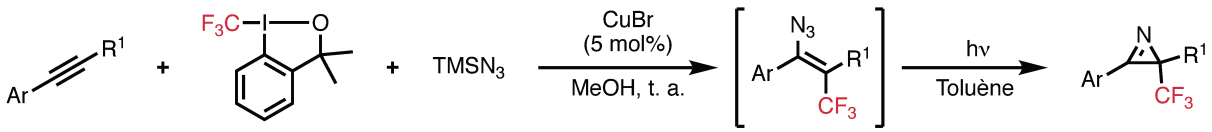


Figure 1.34 Première synthèse d'azirines trifluorométhylées en C3 par G. Liu

La même année Liang *et al.* publient une méthode très similaire qui s'affranchit toutefois de l'étape d'irradiation. L'azoture vinylique intermédiaire est décomposé thermiquement et les rendements sont similaires (de l'ordre de 60 %) (Figure 1.35).[74]

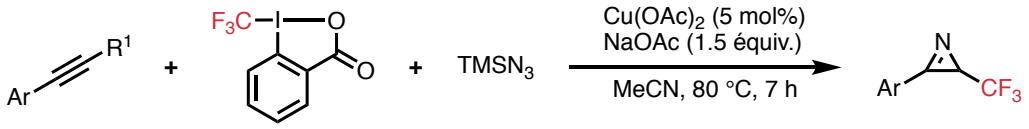


Figure 1.35 Variante de Liang

Liu avait sciemment évité l'emploi de la réaction de Neber pour éviter la potentielle α-F élimination du carbanion intermédiaire. Ma montre en 2018 que ce n'est pas un problème et obtient même de biens meilleurs rendements (de l'ordre de 85 %). La réaction nécessite cependant une préfonctionnalisation plus lourde (Figure 1.36).[75]

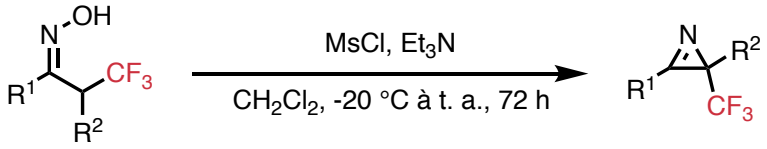


Figure 1.36 Formation d'azirines trifluorométhylées par le réarrangement de Neber

En 2018, Du *et al.* proposent une méthode monotope de trifluorométhylation et d'oxydation d'énamines. L'oxydation d'énamines nécessite le réactif de Togni et une quantité substœchiométrique de cuivre. L'oxydation de l'énamine en azirine utilise du iodosobenzène (Figure 1.37).[76]

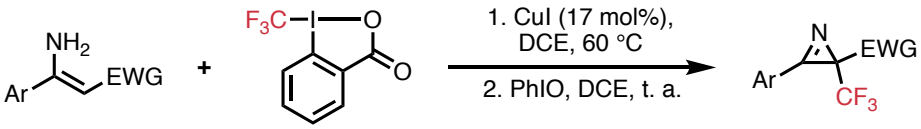
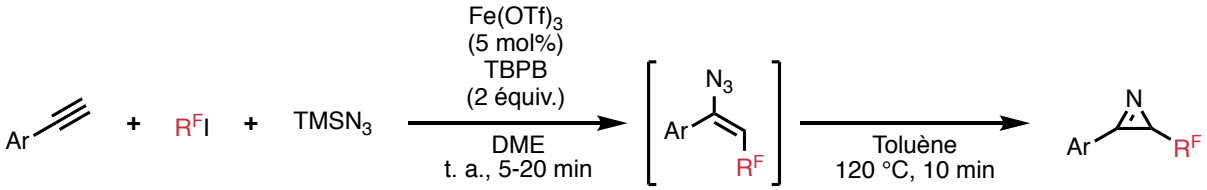


Figure 1.37 Trifluorométhylation/oxydation d'énamines par Du *et al.*

En 2019, Bao *et al.* révèlent une méthode de synthèse d'azirines perfluoroalkylées en position C3 similaire à celles de Liu et Liang, qui utilise des iodures de perfluoroalkyles au lieu du réactif de Togni. La réaction utilise par ailleurs un catalyseur de fer (III) au lieu de cuivre et une étape de cyclisation thermique (Figure 1.38).[77]



RF | *n*-C_4F_9 | C_2F_4Cl | C_2F_5 | *n*-C_6F_{13} | *n*-C_8F_{17} | *n*-$C_{10}F_{21}$ | *i*-C_3F_7 | *c*-C_6F_{11} | CF_2CO_2Et

Figure 1.38 Méthode de Bao *et al.* d'accès aux azirines perfluoroalkylées

Une dernière méthode méritant sa place dans ce chapitre est celle développée par K. Zhao. Celle-ci permet d'accéder à des azirines 1,1,1-trifluoroéthoxylées en C3. La réaction est similaire à celle de Dong (Figure 1.11) en cela qu'elle part de l'énamine correspondante et utilise un oxydant d'iode hypervalent, mais permet l'ajout d'une fonctionnalité supplémentaire, ici le groupement 1,1,1-trifluoroéthoxy (Figure 1.39).[78]

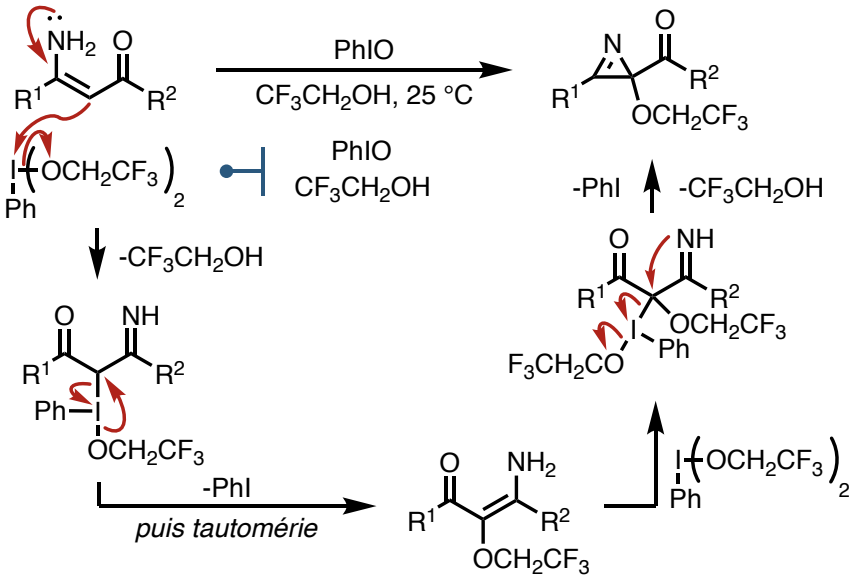


Figure 1.39 Synthèse d'azirines trifluoroéthoxylées

1.4.2 Réactivité

Les azirines perfluoroalkylées en C3 peuvent être soumises aux mêmes types de réactions que des azirines non fluorées et ne semblent pas présenter de réactivité particulière. Ainsi elles peuvent être réduites en aziridines,[73] alkylées par des réactifs de Grignard,[73] allylées[73,77] et cyanées[73] en C2. Il est également possible de les convertir en pyridine par insertion d'un nitrène allylique de rhodium,[74] en pyrazine par insertion d'un nitrène vinylique,[74] ou bien encore en pyrrole en les faisant réagir avec des aldéhydes en présence d'un catalyseur de nickel.[75] Bien sûr leur hydrolyse en α-aminocétone est efficace (Figure 1.40).[75]

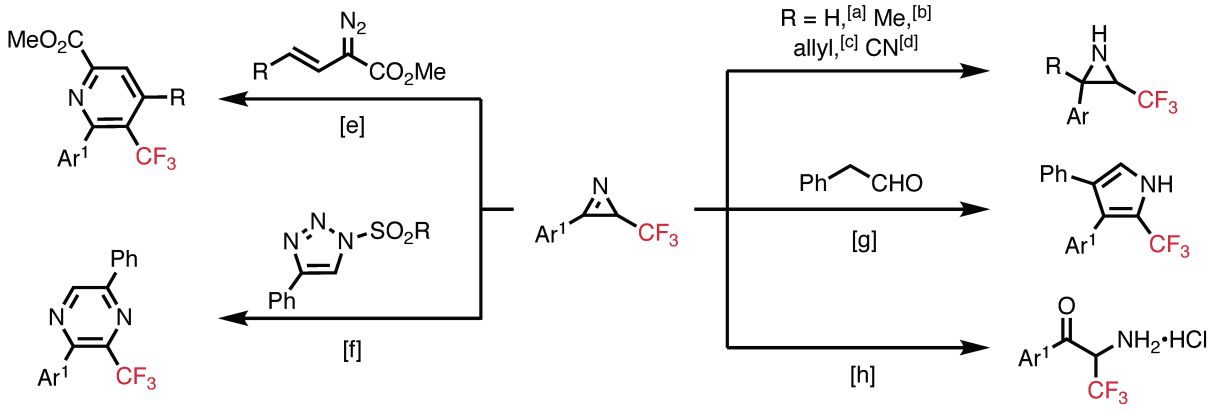


Figure 1.40 Transformations des azirines perfluoroalkylées en C3. [a] $NaBH_4$ (2 équiv.), MeOH, 0 °C à t. a. (83-98%). [b] MeMgBr (2 équiv.), Et_2O, -20 °C (97 %). [c] 3-Bromoprop-1-ène (3 équiv.), In (2 équiv.), THF, t. a. (68-79 %). [d] CuCl (0,1 équiv.), *n*-$Bu_4NF \cdot 3H_2O$ (2 équiv.), DCE, 50 °C (82-99 %) DCE = 1,2-dichloroéthane. [e] $[Rh_2(esp)_2]$ (2 mol%), DCE, 90 °C, 16 h, [f] $Rh_2(OAc)_4$ (2 mol%), EtOAc, 120 °C, 16 h (33 %). [g] $NiCl_2$ (0,1 équiv.), aldéhyde (2 équiv.), DMAC, 110 °C, 5 h, (85 %) DMAC = *N*,*N*-diméthylacétamide (85 %). [h] MeOH, HCl 2 N (2 équiv.), 50 °C, 5 h puis HCl 2 N (2 équiv.), THF, 50 °C, 12 h (97 %).

1.5 Objectifs du projet

Plusieurs méthodes existent pour accéder à des azirines fluoroalkylées et celles-ci sont d'ailleurs stables. Néanmoins elles sont peu utilisées comme plate-forme de départ pour la synthèse de divers hétérocycles fluorés. Ceci est probablement dû à la grande diversité de méthodes disponibles pour procéder à la fluoroalkylation d'arènes et d'hétéroarènes ce qui rend ce genre d'approches moins répandues.

Il existe cependant beaucoup moins de méthodes pour installer des groupements fluorés émergents. Notre idée était de synthétiser des azirines porteuses de tels groupements et de profiter de la grande réactivité de ces hétérocycles pour accéder rapidement à des structures variées fonctionnalisées par ces motifs de valeur. De plus leur installation en début de synthèse sur des produits de départ simples et peu fonctionnalisés permettrait d'utiliser des méthodes moins fines et moins coûteuses.

Nous avons décidé de commencer à travailler sur les azirines trifluorométhylthiolées, les méthodes d'installation du groupement SCF_3 pour les substrats que nous désirions étant plus nombreuses, plus efficaces et moins chères.

2 Synthèse d'azirines trifluorométhylthiolées

2.1 Synthèse des produits de départ

Notre idée initiale était d'accéder aux azirines désirées du type **32** par cyclisation des intermédiaires **33** obtenus par fonctionnalisation des oximes de type **34** (Figure 2.1).

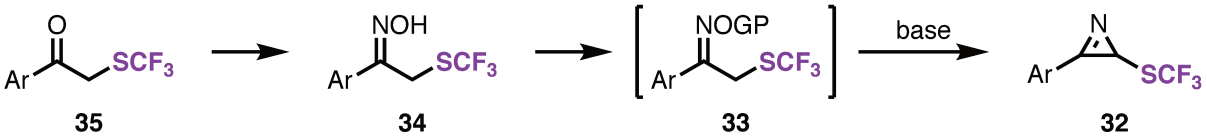


Figure 2.1 Stratégie d'accès aux azirines visées **32** par la réaction de Neber (GP = groupe partant)

Le premier obstacle a été la synthèse des cétones α-trifluorométhylthiolées **35**. Si ce produit de départ paraît simple et bien que de nombreuses méthodes existent pour sa synthèse, nous avons dû tester plusieurs conditions de la littérature avant de trouver une combinaison suffisamment rapide et efficace. Nous n'avons pas pu reproduire d'aussi bons résultats que ceux de Weng[79] avec ses conditions sur la cétone **36** (Figure 2.2, équation 1) et la méthode de Goossen[80] dérivée de celle de Billard[81] a échoué à obtenir les produits **37**, **38** et **34a** (Figure 2.2, équation 2). Les quelques essais menés pour optimiser le rendement de **35b** n'ont pas été concluants.

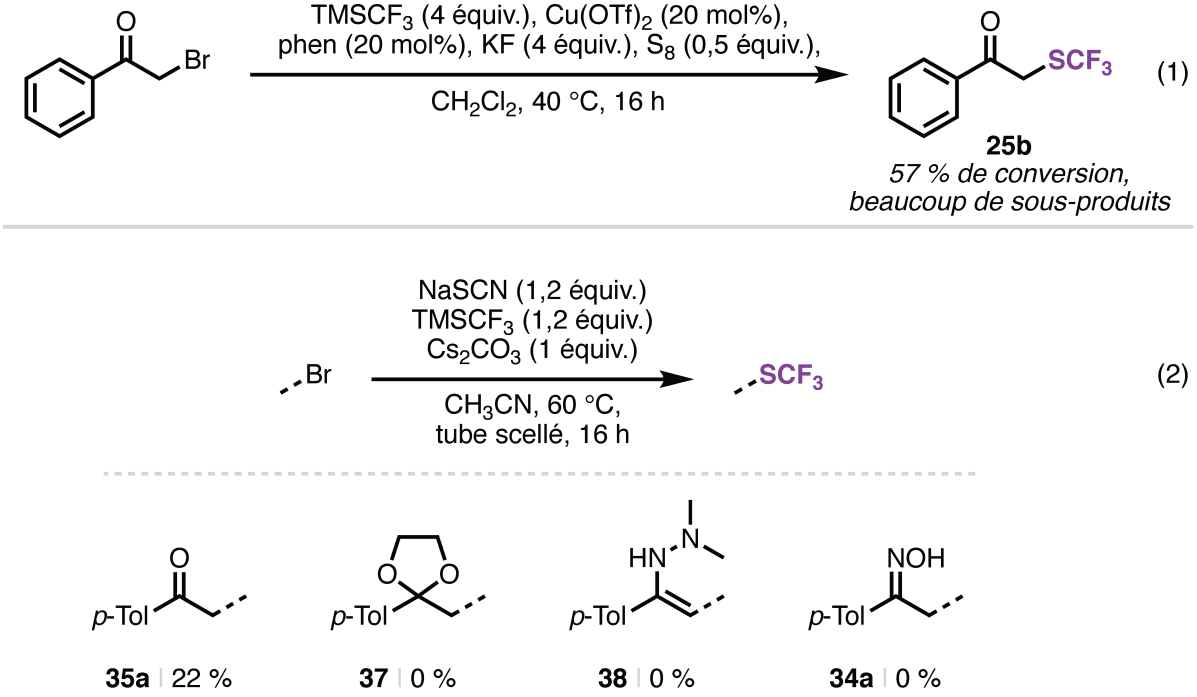


Figure 2.2 Premières tentatives de synthèse des cétones de départ (phen = phénantroline)

Finalement, c'est la méthode de Billard que nous avons utilisée pour synthétiser la cétone **35a**,[81] en deux étapes à partir de la cétone α-bromée **36**. La méthode consiste à transformer ces dernières en leurs thiocyanates correspondants puis à les dégrader avec

une source de trifluorométhanure. La formation du thiocyanate **39** est quantitative, quasi-instantanée et ne nécessite pas de purification, tandis que l'étape de trifluorométhylation pour former **35a** utilise des réactifs simples et est opérable sur une échelle de plusieurs grammes de matière (Figure 2.3).

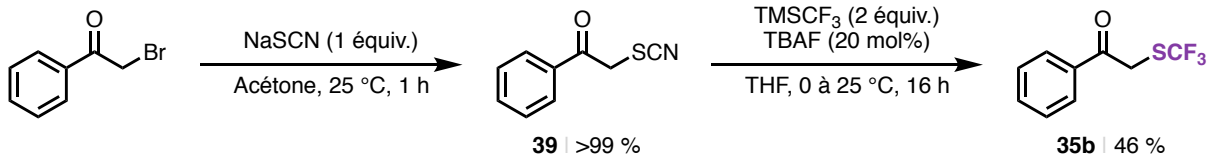


Figure 2.3 Synthèse de la cétone α-trifluorométhylthiolée **35b**

Néanmoins l'accès à d'autres dérivés s'est avéré compliqué. En particulier le dérivé *para*-nitrophényle n'a pas pu être obtenu par cette méthode. Il aurait été intéressant de le synthétiser pour envisager une cristallisation de l'azirine et une étude complète sur l'effet de l'enrichissement électronique des groupements aryles sur sa réactivité. L'étape de trifluorométhylation étant assez sensible à la vitesse d'agitation et au taux d'humidité, nous avons synthétisé le réactif de Billard de seconde génération **40** pour pouvoir compter sur une méthode plus fiable d'installation du groupement fluoré (Figure 2.4).[82]

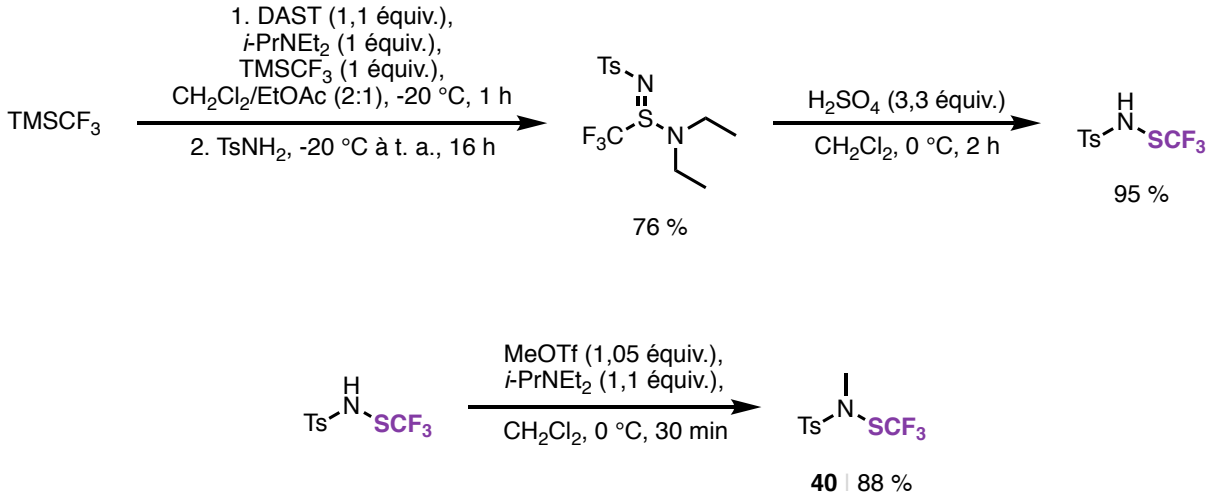


Figure 2.4 Synthèse du réactif de Billard de seconde génération

Ce réactif obtenu, nous avons pu convertir efficacement plusieurs dérivés d'acétophénones en leurs cétones α-trifluorométhylthiolées correspondantes **35c-d** et **41** (Figure 2.5).[83]

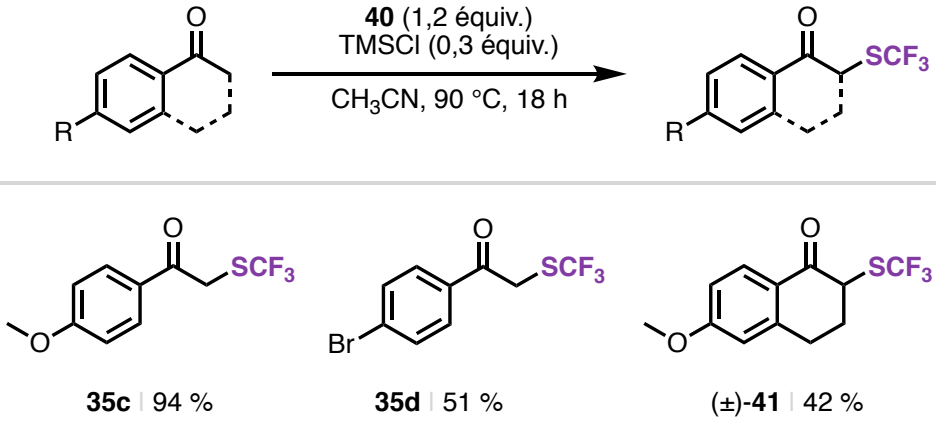


Figure 2.5 Synthèses de cétones de départ avec le réactif de Billard de seconde génération

Nous avons ensuite converti ces cétones en oximes. Cette étape était généralement assez efficace, voire même quantitative sans besoin de purification pour l'oxime phénylée **34b** (Figure 2.6). Ces produits ont été conservés à -18 °C pour éviter leur dégradation qui s'est avérée réelle à température ambiante au bout de plusieurs jours.

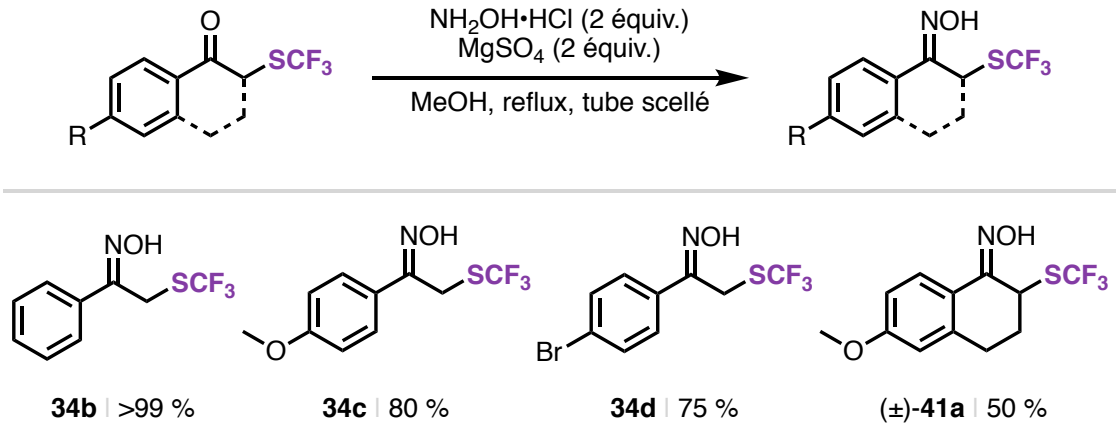


Figure 2.6 Synthèse des oximes

Le dérivé trifluorométhoxylé **42** a été synthétisé à partir de la cétone trifluorométhoxylée **27**, elle-même obtenue avec la méthode présentée au Chapitre 2 (Figure 2.7).

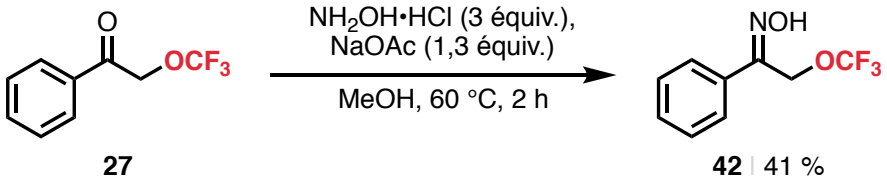


Figure 2.7 Synthèse de l'oxime **42**

On notera que nous n'avons jamais pu déterminer la configuration des oximes obtenues par observation d'une corrélation en expérience NOESY. La réaction de Neber est toutefois insensible à la configuration des oximes.[84]

2.2 Activation

Nos premiers tests ont été menés dans les conditions classiques de la réaction de Neber, à savoir la formation d'un intermédiaire sulfonate d'oxime en présence d'un excès de base qui permet la cyclisation. Les oximes **42** et **34b** n'ont pu que conduire à des mélanges complexes dans les conditions testées (Figure 2.8, équations 1 et 2). Nous avons alors tenté d'isoler le sulfonate intermédiaire **33a** en ne mettant qu'une quantité stœchiométrique de base et de chlorure de tosyle. Là encore il fut impossible d'isoler un quelconque produit (Figure 2.8, équation 3).

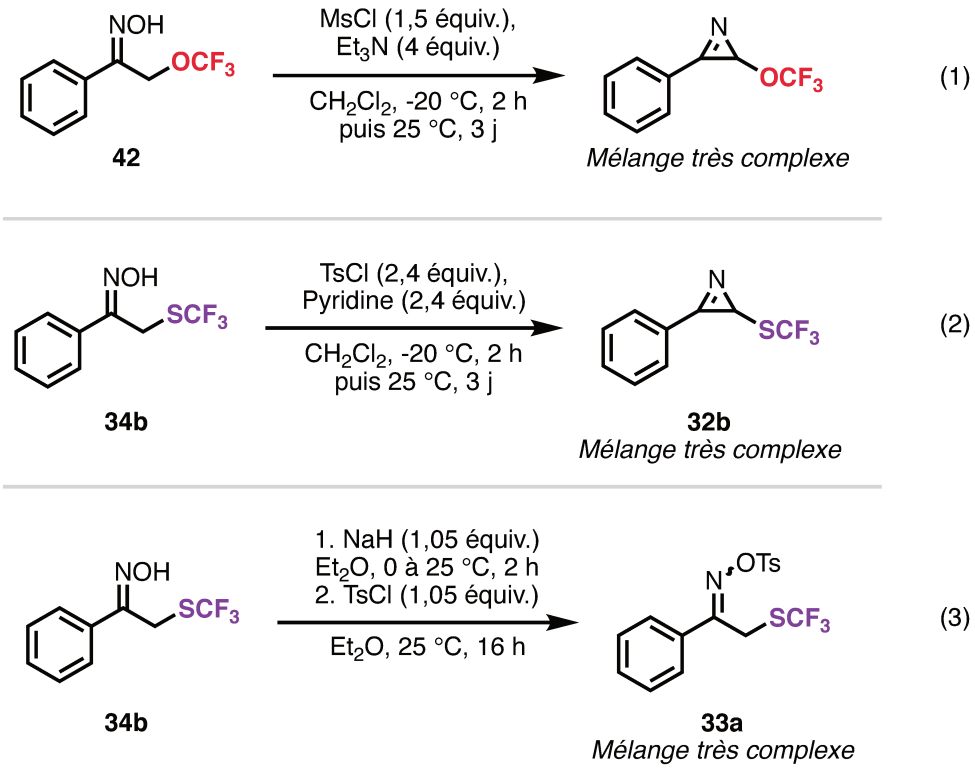


Figure 2.8 Tests de cyclisation

Face à ce qui semblait être de nombreuses réactions secondaires ou une large dégradation des produits et des intermédiaires, nous avons tenté d'installer un meilleur groupement partant sur l'oxime. Pour cela nous avons procédé à la triflation de l'oxygène en présence d'un équivalent d'anhydride triflique et de deux équivalents de base organique. Nous avons conduit la réaction dans un tube RMN (sous argon) dans le benzène deutéré (Figure 2.9).

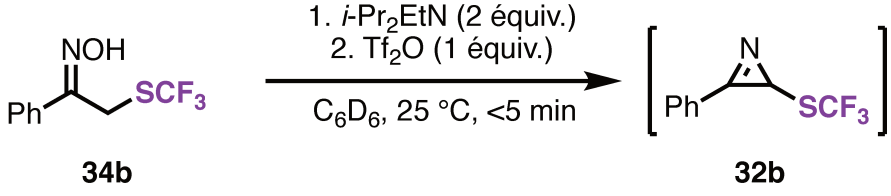


Figure 2.9 Activation de l'oxime avec de l'anhydride triflique

Dès l'ajout d'une goutte d'anhydride une forte réaction exothermique a eu lieu accompagnée d'un brusque changement de couleur (de l'incolore vers le jaune puis le marron) et d'une forte précipitation. L'analyse RMN 5 minutes plus tard a montré la disparition totale de l'oxime de départ ainsi que la formation d'un pic à 4,09 ppm (en RMN ^{1}H) intégrant pour un seul proton. L'analyse GCMS a permis d'observer un produit dont le rapport m/z correspondait à celui de l'azirine attendue (Figure 2.10).

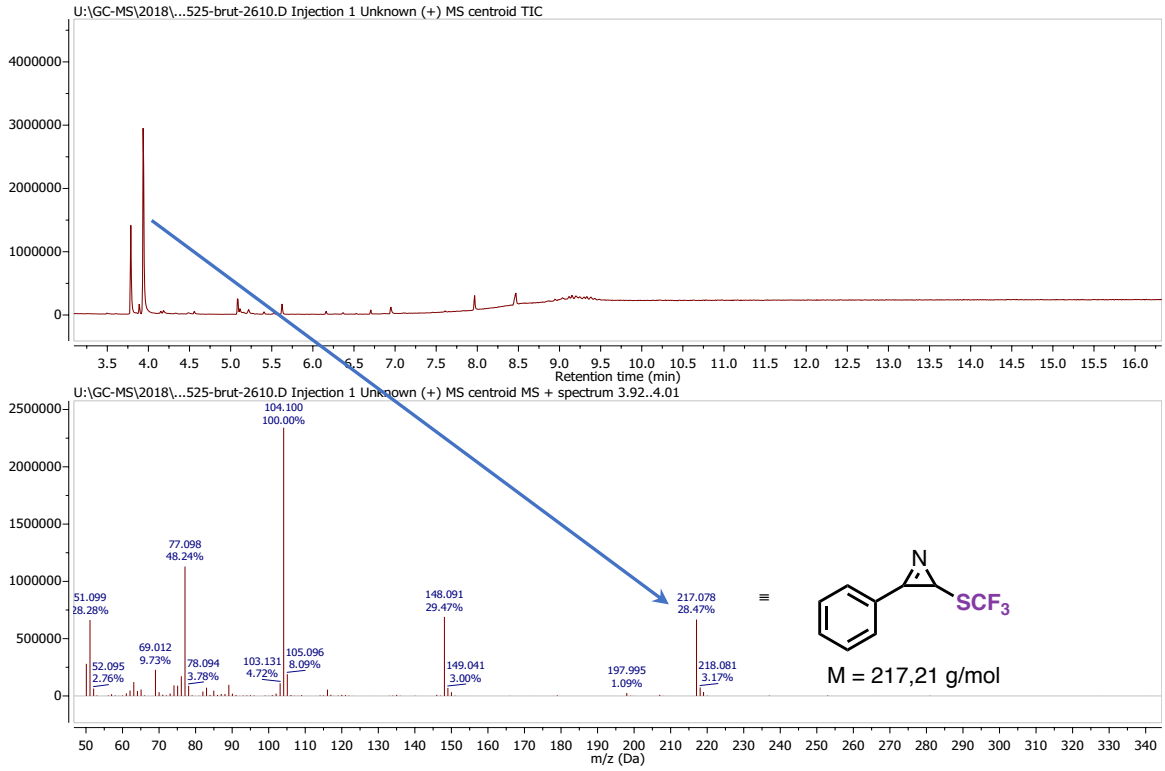


Figure 2.10 Analyse GC/MS du milieu réactionnel

Les analyses RMN ^{1}H (Figure 2.12) et ^{13}C (Figure 2.13) ainsi que HMBC, HSQC et DEPT135 du milieu réactionnel après l'ajout d'anhydride triflique ont permis d'attribuer quelques déplacements chimiques de l'azirine. On notera la grande différence de déplacements chimiques des carbones C2 et C3 entre notre intermédiaire et l'azirine trifluorométhylée correspondante (Figure 2.11).

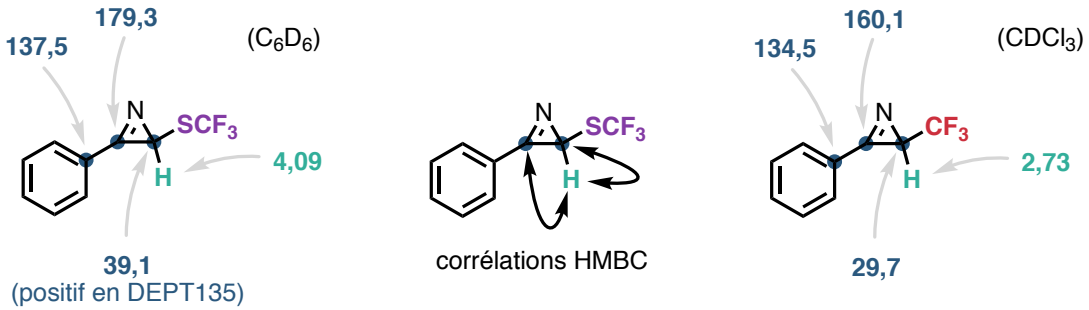


Figure 2.11 Déplacements chimiques (en ppm) de quelques atomes de l'azirine **32b** et comparaison avec l'analogue trifluorométhylé[73]

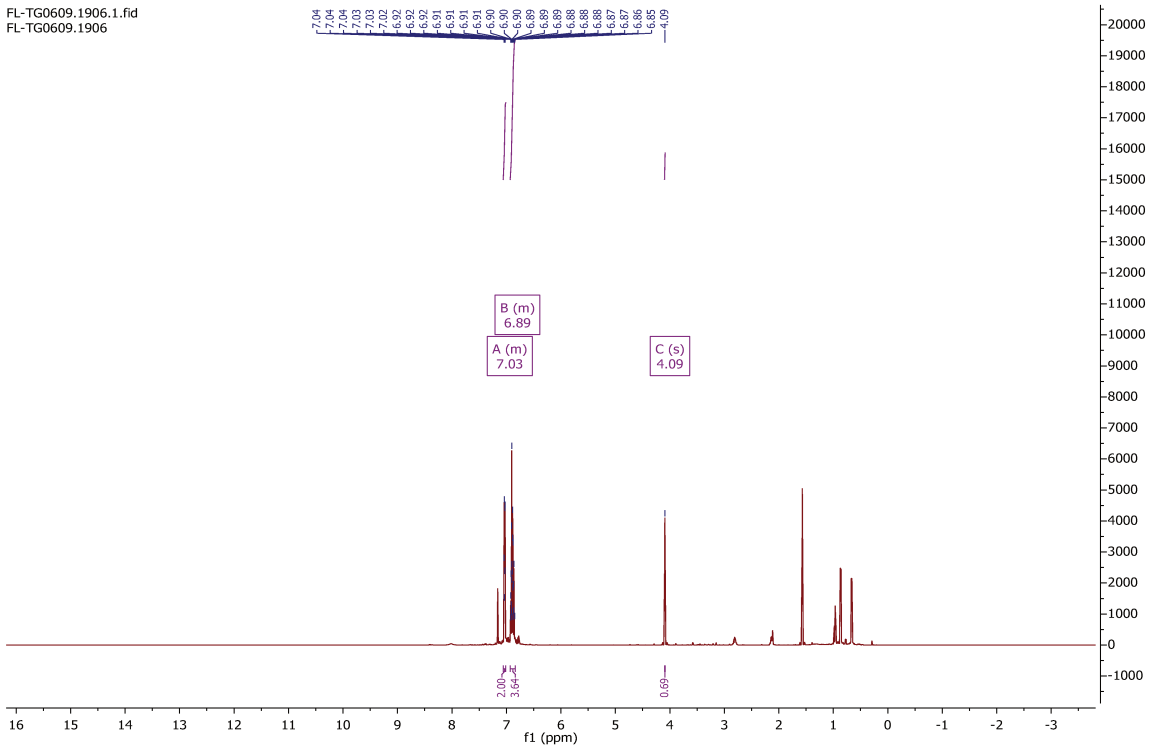


Figure 2.12 Analyse RMN ^{1}H du milieu réactionnel après ajout d'anhydride triflique (C_6D_6, 400 MHz)

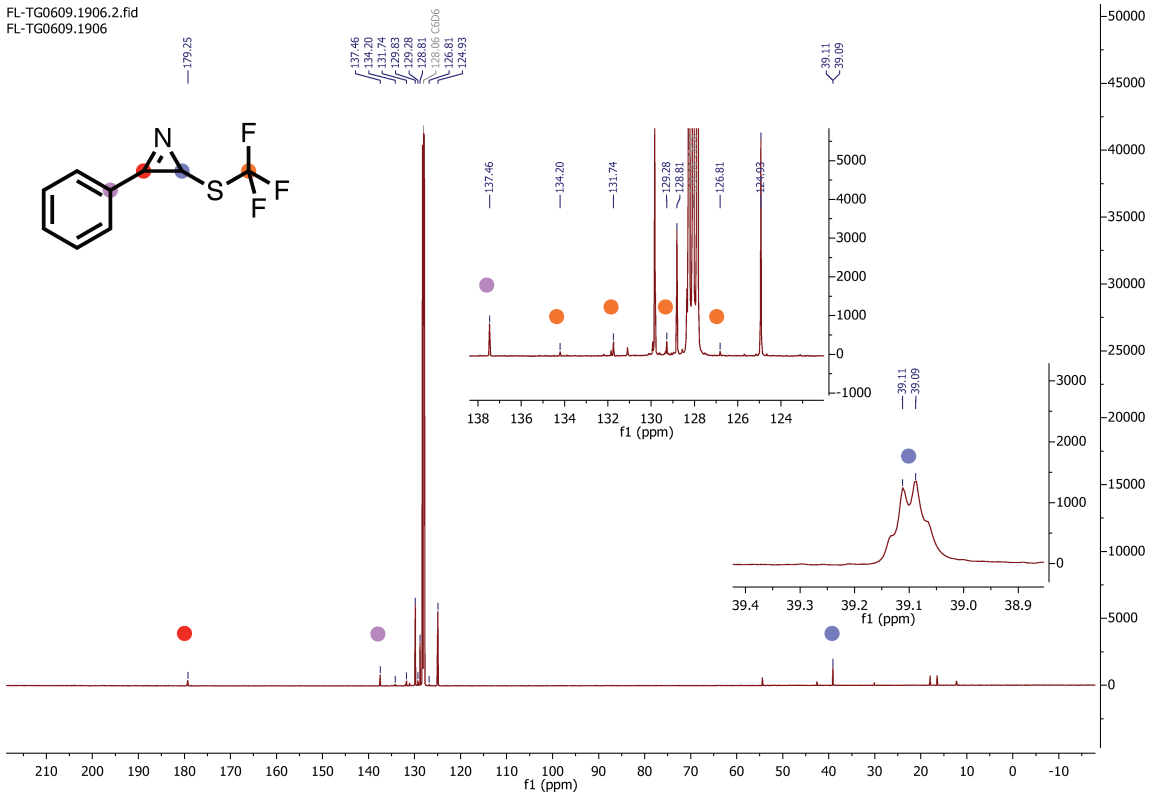


Figure 2.13 Analyse RMN ^{13}C du milieu réactionnel après l'ajout d'anhydride triflique (C_6D_6, 101 MHz)

On notera que l'échantillon du milieu réactionnel pour l'analyse de GC/MS a été prélevé avec du dichlorométhane technique et qu'aucune trace d'hydrolyse n'a été observée. Néanmoins l'addition d'eau dans le milieu réactionnel a engendré la disparition totale de l'intermédiaire et la formation d'un autre produit que nous décrirons par la suite. Toutes les tentatives d'isolation de l'intermédiaire ont échoué (colonne de silice, d'alumine neutre, basique, filtration sur célite, précipitation) et ont conduit à la formation exclusive du produit d'hydrolyse. Confiant en la nature de notre intermédiaire nous avons procédé à une très rapide optimisation de sa formation. Nous avons tout d'abord substitué le benzène par du toluène sans changement sur l'issue de la réaction. Nous avons également diminué la température lors de l'addition de l'anhydride triflique à 0 °C ce qui n'a pas modifié significativement le chromatogramme, néanmoins le reste des essais a été conduit à cette température pour compenser le dégagement de chaleur. Nous avons testé plusieurs autres bases. Si le sel de triflate d'ammonium de la base de Hünig précipite correctement, de meilleurs résultats ont été obtenus en GC/MS en utilisant la 2,4,6-collidine. Les conditions de formation de l'azirine n'ont plus varié pendant l'étude de sa réactivité, sauf indication contraire (Figure 2.14).

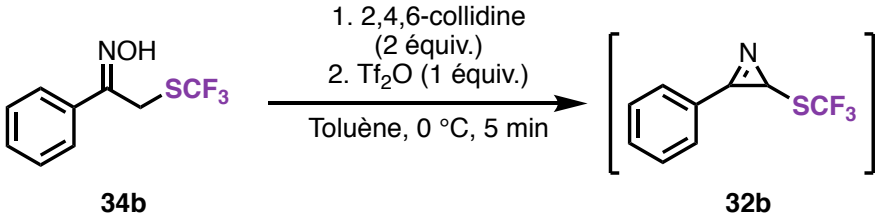


Figure 2.14 Conditions optimisées de formation de l'azirine

3 Réactivité des azirines synthétisées

Une certaine quantité du travail présenté ci-après a été fait par le Dr Nadiia V. Pikun, post-doctorante de l'Institut Letton de Synthèse Organique.

3.1 Avec les nucléophiles centrés sur des hétéroatomes

Nous avons d'abord cherché à déterminer la structure du produit d'hydrolyse. La formation d'une α-aminocétone aurait été une preuve de plus de l'existence de l'azirine. Une structure cristallographique du produit (non publiable) a pu être obtenue assez rapidement (Figure 3.1).

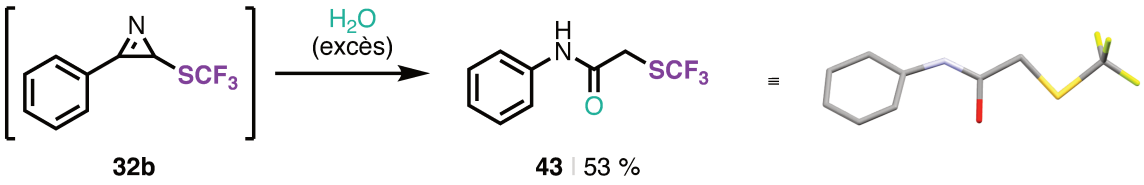


Figure 3.1 Hydrolyse de l'azirine et structure cristallographique de l'amide obtenu (protons omis)

La confirmation de l'obtention de l'amide **43** nous a initialement décontenancé par la possibilité qu'il aurait pu être issu en fait d'un réarrangement classique de Beckmann de l'oxime **34b** et non d'un réarrangement de l'azirine **32b**. Quand bien même l'intermédiaire stable après activation de l'oxime était un ion nitrilium, son anion serait nécessairement un triflate, qui n'est pas observé en RMN ^{19}F (en utilisant la base de Hünig qui forme le sel de triflate d'ammonium correspondant, précipitant dans le toluène) (Figure 3.2). De plus le déplacement chimique du carbone d'un nitrilium est de l'ordre de 100-125 ppm, ce qui est très loin des 179 ppm observés dans notre cas, qui sont plus cohérents avec le déplacement chimique du carbone d'une imine (Figure 2.11).[85]

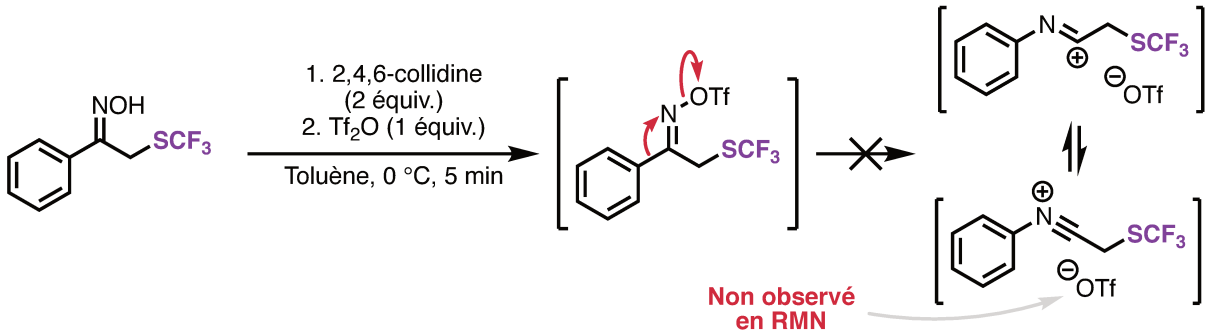


Figure 3.2 Réfutation de l'hypothèse du nitrilium

Nous avons également tenté de cristalliser notre azirine avec de l'acide picrique afin de synthétiser le sel d'azirinium. Une structure cristalline du produit de la réaction a pu être obtenue, qui s'est avérée être l'amide tertiaire **44** (Figure 3.3). On notera que notre

azirine semble ne pas réagir avec les alcools, la solution d'azirine débarrassée des sels d'ammoniums ayant été canulée sur une solution d'acide picrique dans le méthanol.

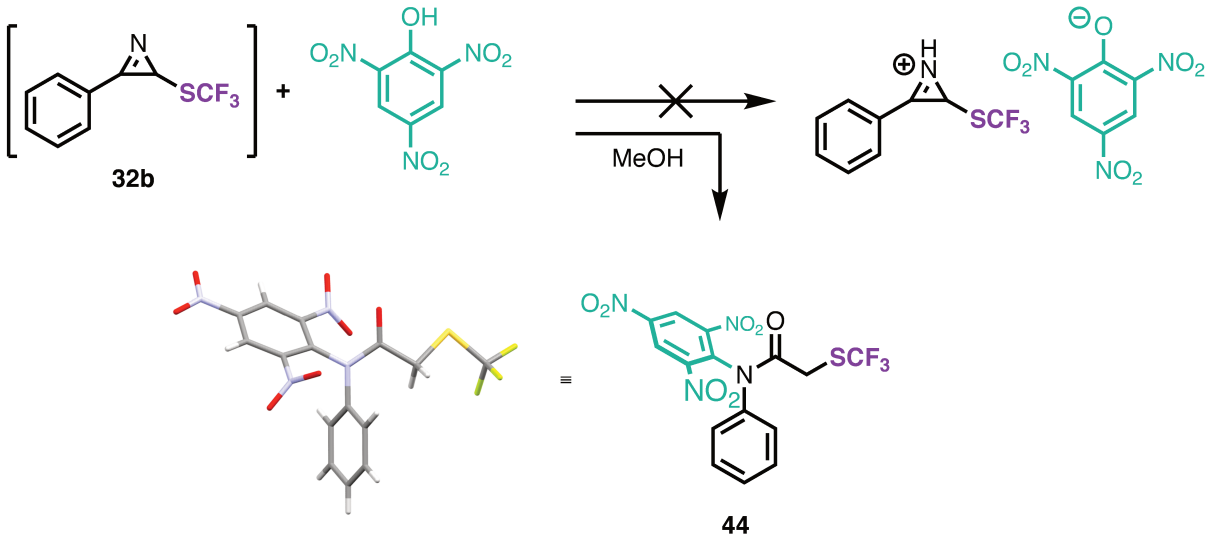


Figure 3.3 Tentative de cristallisation du sel d'azirinium et obtention de l'amide tertiaire **44**

L'obtention de ces deux premiers produits nous a permis de formuler l'hypothèse mécanistique suivante. Le nucléophile s'additionne tout d'abord sur le carbone C2, le plus électrophile. Cette première addition permet de libérer une certaine tension de cycle. L'intermédiaire **I1** ainsi formé se réarrange de telle sorte que le phényle migre sur l'azote et que la liaison N–C3 se rompe pour mener à l'intermédiaire **I2** qui, après échange de protons, donne l'imidate **I3**. Celui-ci est en équilibre avec l'amide **43**. Dans le cas du picrate, l'imidate **I4** se réarrange : l'azote réagit selon un mécanisme de S_NAr avec le cycle aromatique désactivé. L'intermédiaire de Meisenheimer **I5** se rouvre de manière à obtenir l'amide tertiaire **44** (Figure 3.4).

Cette migration 1,2-d'aryle nous a toutefois évoqué la chimie des nitrènes. Certaines azirines peuvent en effet réagir comme des nitrènes vinyliques.[86] Si éventuellement notre azirine **32b** était en équilibre avec le nitrène vinylique correspondant, le phényle pourrait alors migrer sur le nitrène **I6** pour former la cétènimine **I7** qui réagirait par le carbone sp avec les nucléophiles (Figure 3.4).[87] Cela impliquerait que d'une manière ou d'une autre, l'eau ou l'acide picrique activent l'azirine pour promouvoir cette migration. En l'absence de calculs ou de preuves mécanistiques plus tangibles, cette hypothèse parait peu plausible.

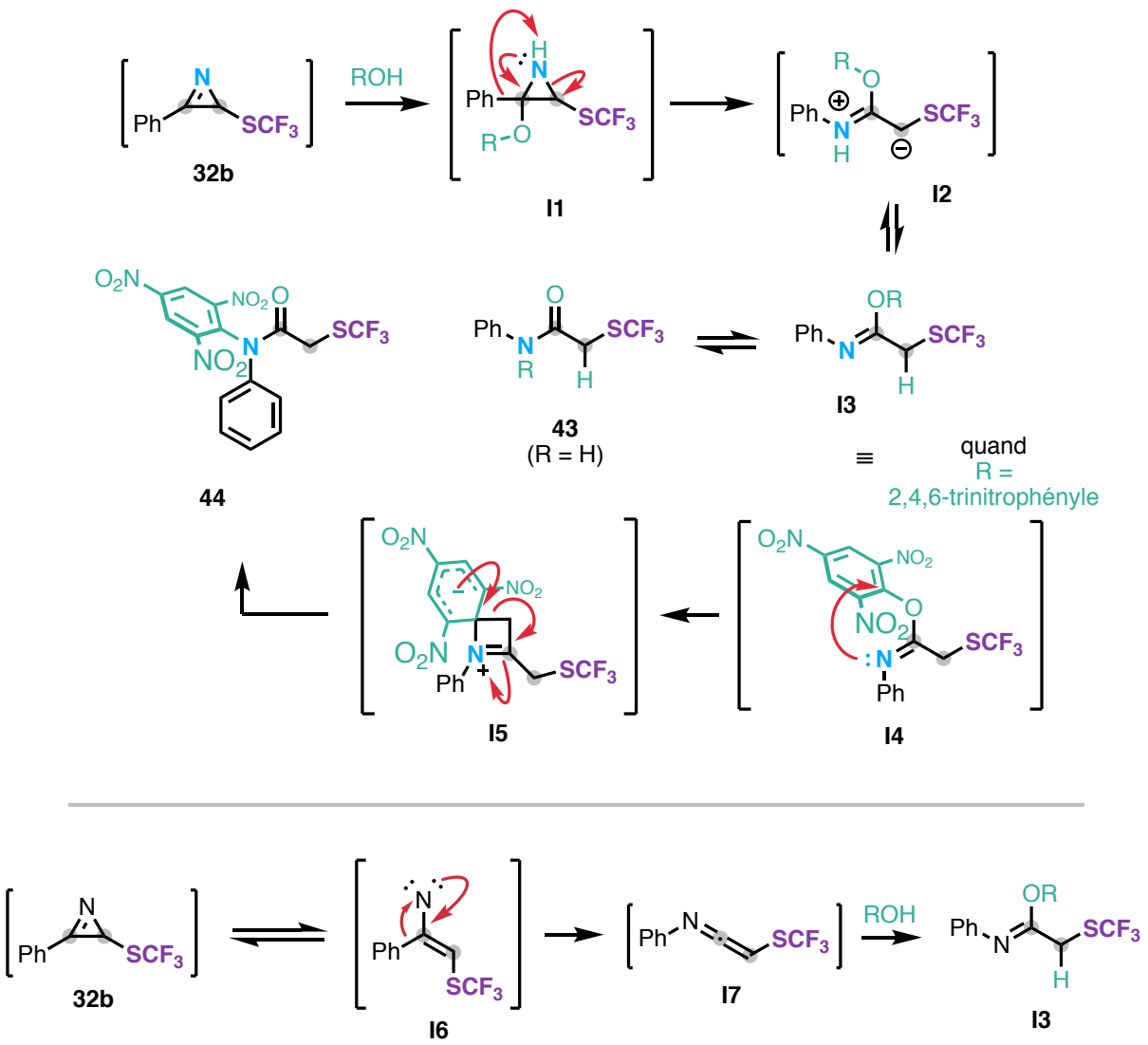


Figure 3.4 Hypothèses mécanistiques

Ces deux premiers résultats préliminaires obtenus, nous avons cherché à étendre le champ des nucléophiles additionnables sur notre intermédiaire. Les amines ont ainsi mené aux amidines correspondantes. Si les chromatogrammes de GC/MS étaient particulièrement propres dans tous les cas (avec seulement le produit attendu), les rendements ont été modérés. Les amines primaires ont conduit aux amidines **46a**, **46b** et **47a** avec des rendements moyens situés entre 30 et 40 %. La réaction a fonctionné également avec la *N,N*-diméthylhydrazine pour former le produit **46c** avec un rendement de 39 %. L'ester éthylique de glycine a pu réagir également pour former les produits **46h** et **47b**. Les amines secondaires ont formé les produits **46d-g** avec de meilleurs rendements, entre 47 et 66 %, vraisemblablement du fait de leur plus grande nucléophilie. Aucune corrélation NOESY n'a pu être observé sur les amidines produites. D'après la structure cristallographique du produit **46e** et en suivant le principe du « rasoir d'Ockham », nous pouvons postuler que toutes nos imines sont de configuration *E* (Figure 3.5).

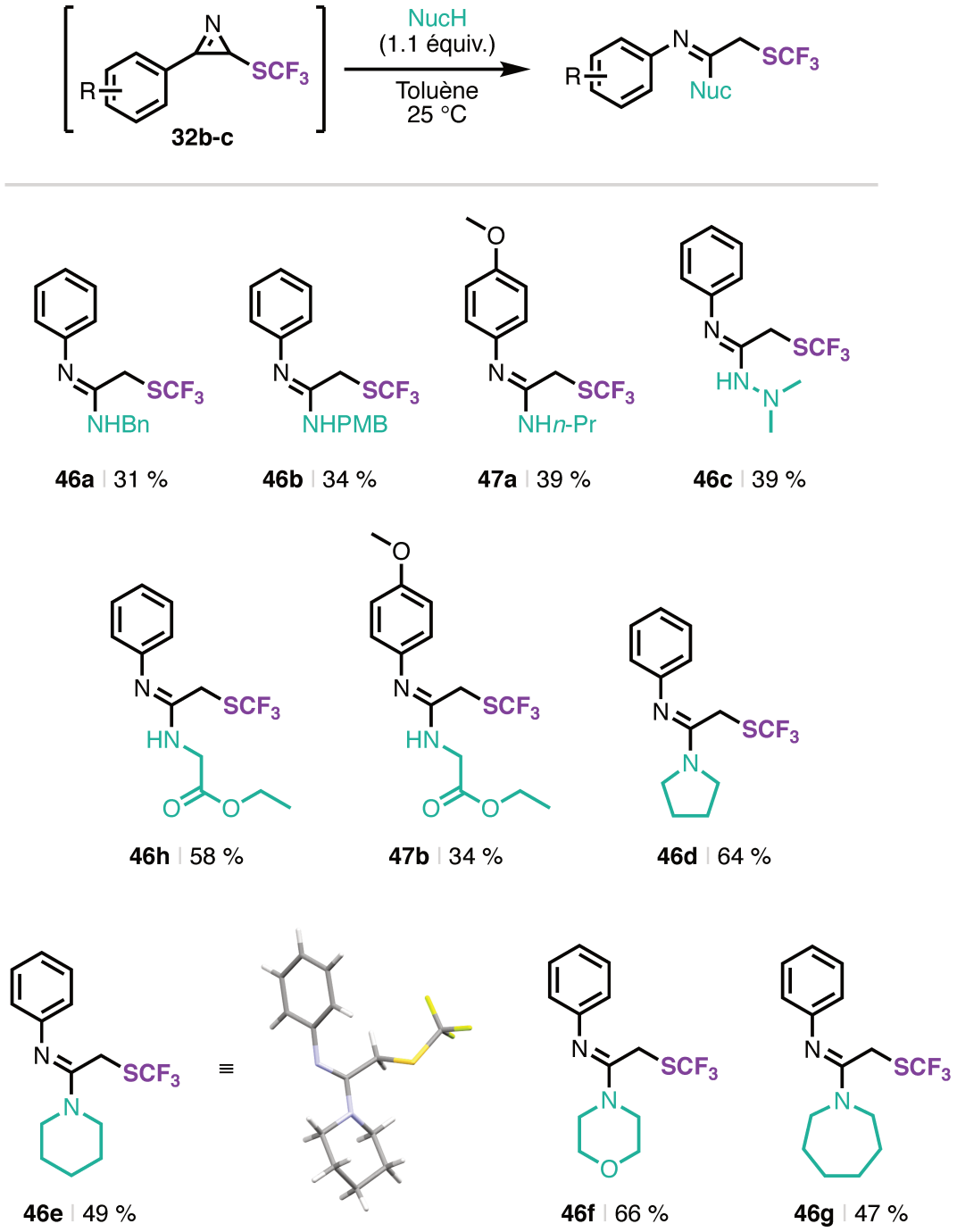


Figure 3.5 Accès à diverses amidines à partir des azirines trifluorométhylthiolées

Comme expliqué précédemment, une étude systématique de l'impact de la richesse du groupement aromatique sur l'issue de la réaction n'a pas pu être conduite du fait de notre incapacité à synthétiser les cétones de départ en présence de groupements électroattracteurs.

Nous avons également cherché à intercepter le carbanion intermédiaire par un accepteur de Michael. Nous avons ajouté le 2-nitrostyrène à une solution d'azirine **32b** avant de traiter le mélange par de la (*para*-méthoxybenzyl)amine. Aucun produit d'addition de Michael n'a été observé, seulement l'amidine **46b**, majoritaire (Figure 3.6).

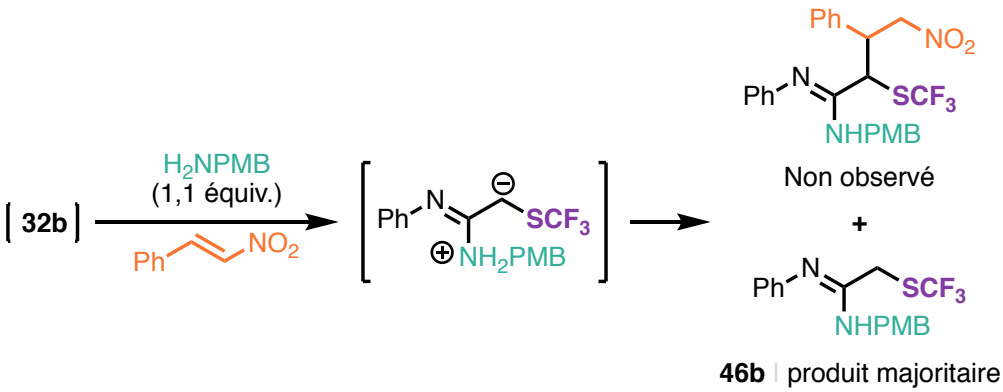


Figure 3.6 Tentative de réaction tandem à trois composants

La réactivité présentée par nos azirines face à des amines était une bonne occasion d'accéder à des amidines cycliques en partant de dérivés de la tétralone tels que (±)-**48** ou (±)-**41a**. La réaction, dans nos conditions habituelles, entre (±)-**48** et la (*para*-méthoxy)benzylamine n'a pas permis d'obtenir l'amidine cyclique correspondante. Seul le produit (±)-**45** issu du réarrangement de Beckmann (ou d'hydrolyse de l'azirine) a pu être observé. La même réaction avec l'oxime (±)-**41** et la *N*-méthylpipérazine n'a également pas permis d'obtenir l'amidine désirée. L'azirine (±)-**48b** n'a pas pu être observée en RMN (Figure 3.7), néanmoins le triflate d'oxime a été vraisemblablement formé ce qui pourrait laisser penser que l'utilisation d'une base moins encombrée aurait permis la cyclisation.

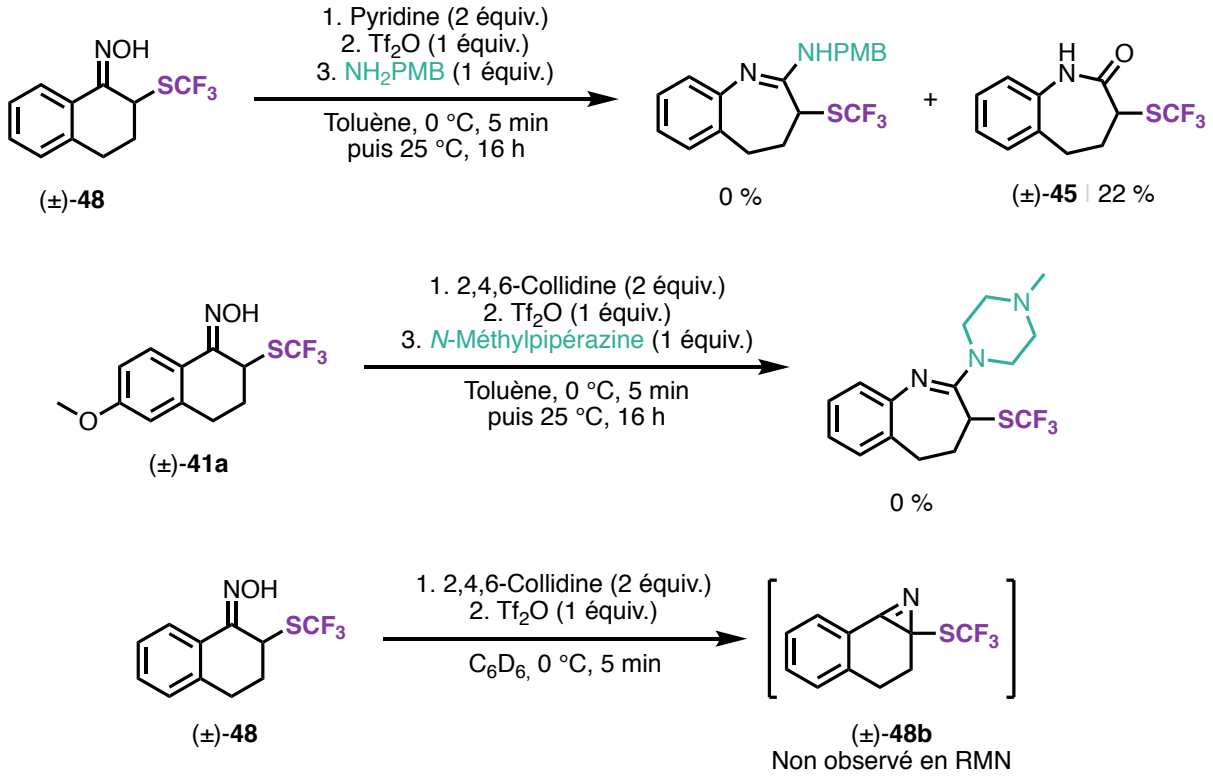


Figure 3.7 Essais d'expansion de cycle et tentative d'observation de l'azirine (±)-**48b** par RMN

L'azirine **32b** réagit par ailleurs avec la 2-mercaptoacétate d'éthyle pour donner le thioimidate **49** correspondant avec un rendement de 50 % (Figure 3.8).

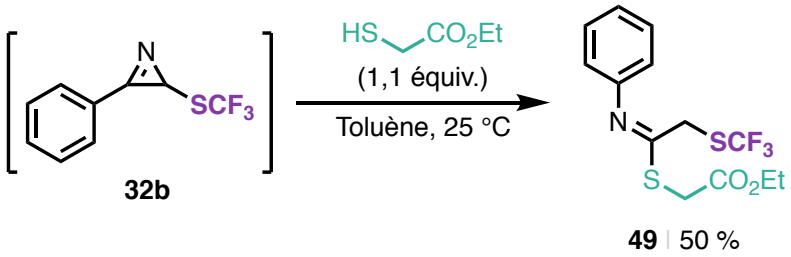


Figure 3.8 Formation d'un thioimidate

Jusqu'alors seuls des nucléophiles protiques avaient pu réagir avec les azirines **32**. Nous avons tenté à plusieurs reprises de les faire réagir avec le diéthylphosphite, à température ambiante, par conduction conventionnelle ou bien en irradiant le milieu réactionnel par micro-ondes. Le produit d'addition **50** a pu être observé en GC/MS mais toujours dans un mélange très complexe. De manière surprenante, la substitution du diéthylphosphite par le triéthylphosphite a permis d'obtenir l'aminophosphonate **50** très proprement avec un rendement de 58 % (Figure 3.9). La configuration de la double liaison, *E*, a été attribuée sur la base de la constante de couplage $^{3}J_{P\text{-}H}$, de l'ordre de 12 Hz.[88]

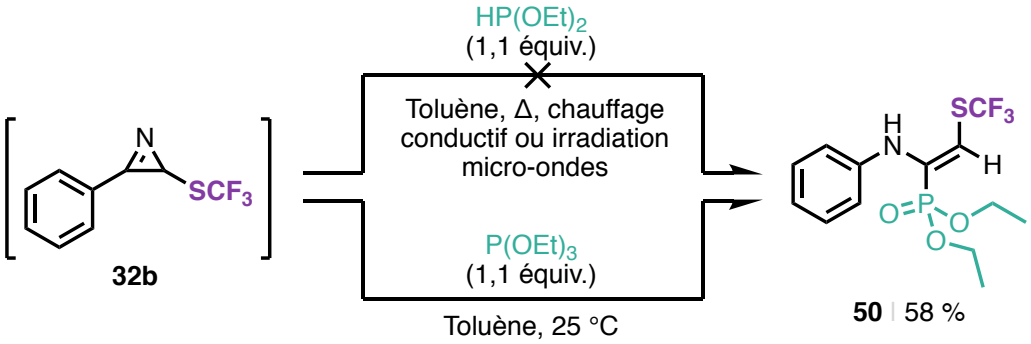


Figure 3.9 Accès à l'aminophosphonate **50**

En l'absence d'un proton directement attaché à l'hétéroatome nous avons supposé que le zwittérion intermédiaire (issu de l'attaque du phosphore en C2 et de la migration 1,2 de l'aryle, cf. Figure 3.4) déprotone la position terminale d'un groupement éthoxy en éliminant de l'éthylène (Figure 3.10).

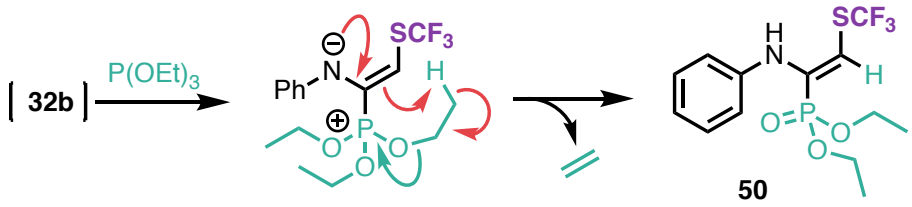


Figure 3.10 Mécanisme supposé de formation de l'aminophosphonate ****XX47**

Les aminophosphonates sont des motifs particulièrement importants en chimie médicinale. Ce sont des mimes d'acides aminés qui présentent généralement une faible toxicité pour les mammifères.[89]

Nous suspections que les alcools ne réagiraient pas dans nos conditions après la cristallisation de l'amide **44** dans le méthanol. La réaction de l'azirine **32b** avec l'éthanol et l'alcool tétrahydrofurfurylique n'a pas permis d'obtenir les imidates désirés (Figure 3.11).

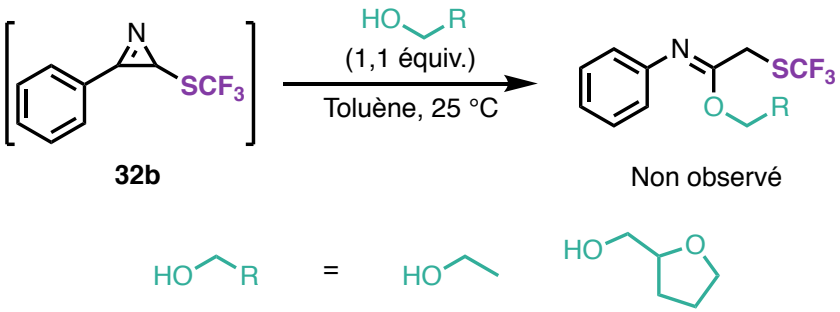


Figure 3.11 Réaction avec les alcools aliphatiques

Les azirines **32b et 32d** réagissent à température ambiante avec l'azoture de triméthylsilyle pour fournir les tétrazoles **51b** et **51d** (Figure 3.12). Les produits finaux ne présentent pas la bande caractéristique des azotures en spectroscopie infrarouge à 2100 cm^{-1}. Le mécanisme a été rationnalisé de la sorte : tout d'abord l'azoture de triméthylsilyle attaque le carbone C2 par son atome d'azote distal. L'azirine subit le réarrangement habituel lors de l'attaque de nucléophiles et produit l'intermédiaire **I1** (Figure 3.12). L'azote arylé de **I1** attaque alors l'atome d'azote silylé pour fermer le cycle et former l'intermédiaire **I2** (non observé). Celui-ci, après protodésilylation lors de la purification fournit le 1*H*-tétrazole final (**51b** ou **51d**).

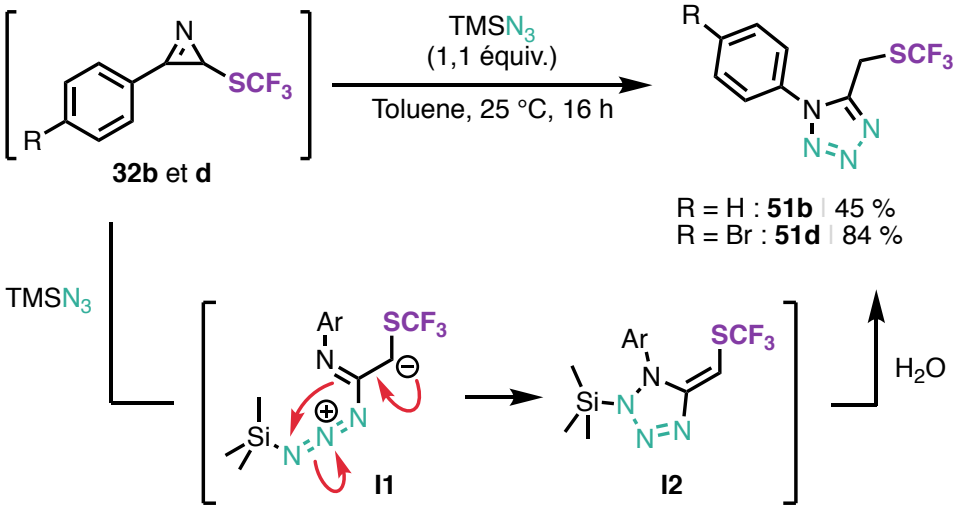


Figure 3.12 Accès à des 1*H*-tétrazoles

3.2 Avec des réactifs ambiphiles et des bisnucléophiles

Les imines finales obtenues après réaction avec des nucléophiles sont susceptibles de réagir encore par leur forme tautomère énamine. La réaction tandem testée avec un accepteur de Michael n'ayant pas fonctionné (Figure 3.6), nous avons tenté d'ajouter divers groupements électrophiles directement sur le réactif porteur de la fonction nucléophile pour débloquer une réactivité similaire à celle observée avec l'azoture de triméthylsilyle. Pour notre premier essai nous avons employé le salicylaldéhyde. La masse du produit désiré a été observée en GC/MS, néanmoins la purification n'a pas permis d'isoler le composé proprement. On notera cependant que la solution (cyclohexane/acétate d'éthyle) de produit (impure) est jaune fluorescente, propriété attendue d'un dérivé de coumarine.[90] Plusieurs expériences ont été menées pour tenter d'éliminer le sous-produit co-éluant. Néanmoins après une douzaine de tentatives il s'est avéré que la réaction était particulièrement peu reproductible à température ambiante, le résultat initial n'ayant pu être reproduit qu'une fois. L'utilisation du chauffage par micro-ondes a finalement permis d'éliminer ces aléas. C'est finalement avec un salicylaldéhyde nitré que nous avons pu isoler notre premier hétérocycle issu d'un réactif ambiphiles, la chromèn-2-imine **52**, avec un rendement faible de 23 % (Figure 3.13).

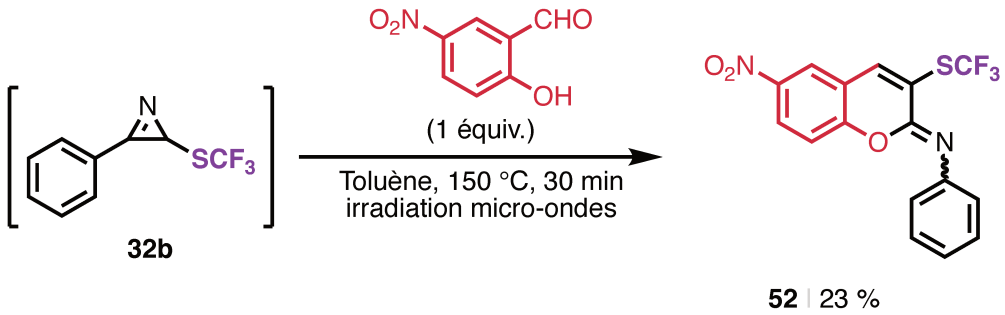


Figure 3.13 Accès à un dérivé de coumarine

Toutes les réactions suivantes de condensation avec des réactifs ambiphiles ont été conduites au micro-onde. Nous avons ensuite testé des dérivés d'hydrazines afin d'accéder aux produits de *C*-cyclisation correspondants, à savoir des pyrazoles après déshydratation. Ceux-ci n'ont jamais été observés, seuls les 1,3,4-triazoles **53a** et **53b** ont pu être isolés avec de modestes rendements. Une structure cristallographique de **53b** a pu être obtenue (Figure 3.14).