



HAL
open science

Développement d'un nouveau réactif en chimie du fluor : le 2,4-dinitrotrifluorométhoxybenzène

Clémence Bonnefoy

► To cite this version:

Clémence Bonnefoy. Développement d'un nouveau réactif en chimie du fluor : le 2,4-dinitrotrifluorométhoxybenzène. Chimie organique. Université Claude Bernard - Lyon I, 2024. Français. NNT : 2024LYO10177 . tel-04756144

HAL Id: tel-04756144

<https://theses.hal.science/tel-04756144v1>

Submitted on 28 Oct 2024

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.



THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1

Ecole Doctorale N° 206
Ecole Doctorale de Chimie de Lyon

Discipline : Chimie organique

Soutenue publiquement le 11/10/2024, par :
Clémence Bonnefoy

Développement d'un nouveau réactif en chimie du fluor : le 2,4- dinitrotrifluorométhoxybenzène

Devant le jury composé de :

Anselmi, Elsa	Maître de conférences Université de Tours	Rapporteure
Crousse, Benoit	Directeur de recherche Université Paris Saclay	Rapporteur
Grimaud, Laurence	Directrice de recherche ENS Paris	Examinatrice
Piva, Olivier	Professeur Université Lyon 1	Président
Billard, Thierry	Directeur de recherche Université Lyon 1	Directeur de thèse
Toulgoat, Fabien	Maître de conférences CPE Lyon	Co-directeur de thèse
Leroux, Frédéric	Directeur de recherche Université de Strasbourg	Invité



« T'as juste besoin d'une passion, donc écoute bien les conseillers d'orientation
et fais l'opposé d' c' qu'ils diront »

Aurélien Cotentin

Remerciements

Pour commencer, je souhaite remercier les membres de mon jury, la Dr Elsa Anselmi et le Dr Benoit Crousse, rapporteuse et rapporteur de ce manuscrit, la Dr Laurence Grimaud, examinatrice ainsi que Pr Olivier Piva, président du jury, pour le temps et l'engagement que vous avez consacrés à l'évaluation de mes travaux de thèse, ainsi que pour les échanges particulièrement enrichissants que nous avons pu avoir. Je tiens également à exprimer ma reconnaissance au Dr Julien Vantourout et au Dr Didier Bouyssi pour le temps qu'ils ont consacré à l'évaluation de mes travaux tout au long de mon doctorat, à travers les comités de suivi de thèse.

Je tiens à exprimer ma sincère gratitude envers l'Agence Nationale de Recherche, qui m'a offert l'opportunité de consacrer trois années à explorer le domaine de la trifluorométhoxylation. Je souhaite également remercier le GIS Fluor, grâce auquel j'ai pu participer à quatre congrès durant mon parcours doctoral.

Mon désir de m'engager dans l'aventure de la thèse a été suscité par le Dr Florian Montel, que j'ai eu l'honneur de rencontrer lors de mon stage de césure d'une année chez Boehringer Ingelheim. Bien que j'évoluais dans un autre département, il a su prendre le temps de me faire découvrir son métier et m'a transmis sa passion pour la chimie médicinale. Je lui exprime ma gratitude pour cet échange et pour l'encouragement qu'il m'a offert sur cette voie.

Par la suite, j'ai poursuivi un Master 2 dans la spécialité Conception et Optimisation des Produits de Santé, une voie atypique pour envisager une thèse en chimie organique. Néanmoins, je n'en ressens aucun regret, car cette expérience m'a considérablement enrichi, tant sur le plan culturel qu'en matière de connaissances en chimie médicinale.

La suite s'effectue pour moi au sein de l'ICBMS, j'ai eu l'opportunité d'effectuer mon stage de Master 2 au sein de l'équipe SURCOOF, sous la supervision du Dr Thierry Billard et du Dr Fabien Toulgoat. Après avoir démontré mes compétences, ils ont su me faire confiance et m'ont offert la possibilité de poursuivre en thèse. Je souhaite leur exprimer ma gratitude pour la confiance

qu'ils m'ont témoignée, ainsi que pour la liberté scientifique qu'ils offrent, favorisant un épanouissement autour du sujet de thèse. Je les remercie également pour les précieuses opportunités de conférences qu'ils mettent à disposition des doctorants.

Mon expérience au sein de l'équipe SURCOOF a commencé en binôme avec le Dr Kevin Grollier, avec qui j'ai eu le plaisir de partager des moments inoubliables au laboratoire, moments qui resteront gravés dans ma mémoire non seulement pour leur richesse scientifique, mais aussi pour la légèreté et la convivialité qu'il a su instaurer dans notre quotidien. Kevin m'a enseigné qu'il est possible de conjuguer efficacité au travail et joie de vivre, en transformant les heures passées au laboratoire en véritables instants de bonheur grâce à nos rires et à nos chants spontanés. Je lui exprime ma profonde reconnaissance pour ces éclats de rire partagés, sa bienveillance constante et la motivation qu'il a su me transmettre tout au long de cette aventure. Je souhaite également remercier mon super stagiaire, Adrien Gallego, que j'ai eu l'honneur de superviser. Merci pour ton investissement considérable dans mon projet, pour ta confiance, merci pour ta gentillesse, pour nos discussions et nos rires.

Je souhaite également exprimer ma reconnaissance envers l'équipe LIMA de Strasbourg, avec laquelle j'ai eu le plaisir de collaborer durant ces trois années. Je remercie le Dr Frédéric Leroux, le Dr Gilles Hanquet et le Dr Armen Panossian pour leur soutien constant et leurs conseils avisés tout au long de mon doctorat, ainsi que pour les moments agréables que nous avons partagés lors de nos visites respectives à Strasbourg et à Lyon. Je souhaite adresser un remerciement tout particulier à Frédéric Leroux pour ses paroles toujours motivantes et son immense soutien. Sans oublier les doctorants, Lilian Wisson et Nicolas Moget, avec qui j'ai partagé ces trois années de thèse autour du DNTFB.

Pour le temps consacré à m'aider à décortiquer les spectres RMN et à élaborer des séquences RMN sur mesures pour mes projets, je souhaite remercier Emmanuel Chefdeville.

Je souhaite également exprimer ma reconnaissance au Dr Julien Vantourout pour les nombreuses discussions et conseils précieux qu'il m'a offerts, tant concernant ma thèse que mon avenir professionnel.

Je souhaite exprimer ma sincère gratitude au Pr Ryan Gilmour pour m'avoir chaleureusement accueilli dans son laboratoire durant de ma thèse. Cette expérience s'est révélée d'une richesse inestimable, tant sur le plan scientifique que sur le plan humain, grâce aux nombreuses rencontres marquantes que j'ai pu faire. Je le remercie également pour sa gentillesse, sa flexibilité et sa patience, qui ont grandement contribué à rendre cette expérience possible.

Je souhaite également remercier tous les copains, on se retrouve tous dans cette même aventure, et elle n'en est que plus belle grâce à vous, à votre bonne humeur, à votre soutien, aux pauses café pour se changer les idées et pour tout le reste. Alors merci (S)ylvain, Gaëtan, Jojo, Yasemin, Coralie, Lisenn, Maxime, Titouan, Alexia, Magalie et tous les autres. Sans vous, cette aventure aurait été bien différente.

Évidemment, rien de cela n'aurait été possible sans le soutien inégalable de ma famille extraordinaire, mais aussi de mes amies Juliette et Pauline.

Enfin, merci à la personne la plus précieuse et exceptionnelle, qui a su m'épauler, me soutenir, m'écouter et bien plus encore. Merci Konradin.

Sommaire

Abréviations	1
Introduction générale	3
PARTIE 1 : Trifluorométhoxylation	7
CHAPITRE I : ÉTAT DE L'ART.....	8
I. Trifluorométhoxylation indirecte	11
I. A. Construction du motif OCF_3	11
I. B. O-Trifluorométhylation	14
II. Trifluorométhoxylation directe	18
II. A. Trifluorométhoxylation radicalaire.....	18
II. B. Trifluorométhoxylation nucléophile.....	21
III. Conclusion sur l'état de l'art	38
IV. Références.....	38
CHAPITRE II : Synthèse et étude du réactif DDPyOCF_3	42
Références.....	55
CHAPITRE III : Trifluorométhoxylation de composés aliphatiques	56
I. Trifluorométhoxylation de dérivés halogénés	57
II. Déhydroxytrifluorométhoxylation d'alcools	72
III. Conclusion	76
Références	76
CHAPITRE IV : Synthèse de composés trifluorométhoxylés vinyliques	77
I. Résultats préliminaires et étude mécanistique.....	78
II. Étude de la réaction.....	80
III. Conclusion	85

Références	85
CHAPITRE V : Partie expérimentale	86
PARTIE 2 : Fluorure de carbamoyle	108
CHAPITRE I : État de l'art	110
I. Construction du groupement	112
II. Utilisation du difluorophosgène généré in situ.....	116
Références	122
CHAPITRE II : Synthèse des fluorures de carbamoyle	123
Références	130
CHAPITRE III : Étude et application directe des fluorures de carbamoyle	131
I. Étude de la stabilité	132
II. Étude de la lipophilie	134
III. Radiomarquage.....	135
IV. Conclusion	140
Références	141
CHAPITRE IV : Post fonctionnalisation en urées mixtes	142
I. État de l'art- urées mixtes	143
II. Optimisation	147
III. Conclusion	153
Références	153
CHAPITRE V : Partie expérimentale	154
PARTIE 3 : Fluorure d'acide	172
CHAPITRE I : État de l'art	173

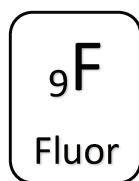
I. Synthèse à partir de chlorures d'acide.....	175
II. Fluorocarbonylation d'halogénures d'aryle et d'alkyl métallo-catalysées	179
III. Déoxyfluoration d'acide carboxylique.....	181
IV. Déoxyfluoration à base de difluoro(thio)phosgène.....	194
V. Conclusion	196
Références	197
CHAPITRE II : Synthèse des fluorures d'acide	199
Référence	204
CHAPITRE III : Réactivité et propriétés des fluorures d'acide	205
I. Réactivité des fluorures d'acide	206
II. Post-fonctionnalisation	212
III. Conclusion	216
Références	217
CHAPITRE IV : Partie expérimentale	218
Conclusion et perspective	237

Abréviations

π	paramètre de Hansch-Leo
σ	constante de Hammett
χ	électronégativité selon l'échelle de Pauling
Å	Ångström
BNS	1,3-dibromo-5,5-diméthylhydantoin
BSA	albumine sérum bovin
BTFFH	bis(tétraméthylène)fluoroformamidinium hexafluorophosphate
BTMP	Bis(trifluorométhyl)peroxyde
CCM	chromatographie sur couche mince
DAST	Trifluorure de diéthylaminosoufre
DBH	1,3-dibromo-5,5-diméthylhydantoin
DCM	dichlorométhane
DDQ	2,3-Dichloro-5,6-dicyano-1,4-benzoquinone
DFIH	1,3-diméthyl-2-fluoro-4,5-1H-imidazolium hexafluorophosphate
DMAP	4-diméthylaminopyridine
DNTFB	2,4-dinitro-trifluorométhoxybenzène
KI	Iodure de potassium
MeCN	acétonitrile
MP	melting point
NBS	N-Bromosuccinimide
NIS	N-Iodosuccinimide
p-F-TFMS	trifluorométhyl 4-fluorobenzenesulfonate
p-Me-TFMS	trifluorométhyl 4-méthylbenzenesulfonate
PDFA	(triphénylphosphonio) difluoroacétate
Phth-OCF ₃	N-trifluorométhoxyphthalimide
RMN	résonance magnétique nucléaire
SNAr	substitution nucléophile aromatique
t _{1/2}	temps de demi-vie

TBAT	difluorotriphenylsilicate de tétrabutylammonium
TDAE	Tétrakis(diméthylamino)éthylène
TFA	acide trifluoroacétique
TFBO	(E)-O-trifluorométhyl-benzaldoximes
TFBz	trifluorométhyle benzoate
TFEDMA	1,1,2,2-Tetrafluoroéthyl-N,N-diméthylamine
TFFH	1,1,3,3-tétraméthylfluoroformamidinium hexafluorophosphate
TFMS	arylsulfonates de trifluorométhyle
TFMT	trifluorométhyl triflate
TFNf	trifluorométhyl nonfluorobutanesulfonate
UV	ultraviolet

Introduction générale



L'atome de fluor

Le fluor attire l'intérêt de la communauté scientifique depuis des décennies. De par les propriétés uniques de cet atome, la chimie du fluor se retrouve dans énormément de domaines différents, tel que l'agrochimie, les polymères, la santé, et la cosmétique.^[1]

Les premières mentions de l'atome de fluor remontent aux années 1500 quand Georgius Agricola décrit le CaF_2 , qu'il appela *fluores*, comme des cristaux qui lui permettaient de fondre les minerais à des températures plus basses.^[2] C'est deux cent ans plus tard, en 1764, reproduit ensuite en 1771 par Carl Wilhelm Scheele, que la première synthèse d'acide fluorhydrique à partir du CaF_2 et d'acide sulfurique a été réalisée. Il a fallu attendre 1886 pour avoir le premier isolement du Fluor élémentaire F_2 par Henri Moissan, qui lui valut l'obtention du prix Nobel en 1906 (Figure 1).^[3]

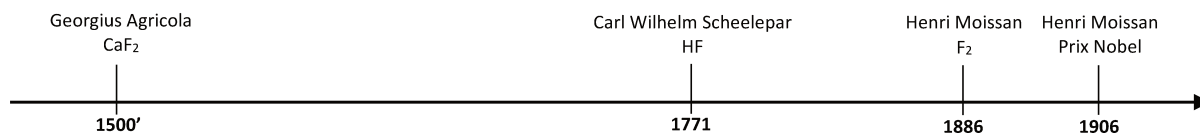


Figure 1 : histoire de la découverte du fluor

Dans la nature, on retrouve majoritairement le fluor dans la croûte terrestre sous la forme de CaF_2 . Il n'existe que très peu de composés organofluorés naturels, synthétisés par certaines plantes ou bactéries, tel que le fluoroacétate, le fluorocitrate, la fluoroacétone, la nucléocitine, la 4-fluorothreonine et l'acide ω -fluorooléique (Figure 2).^[4]

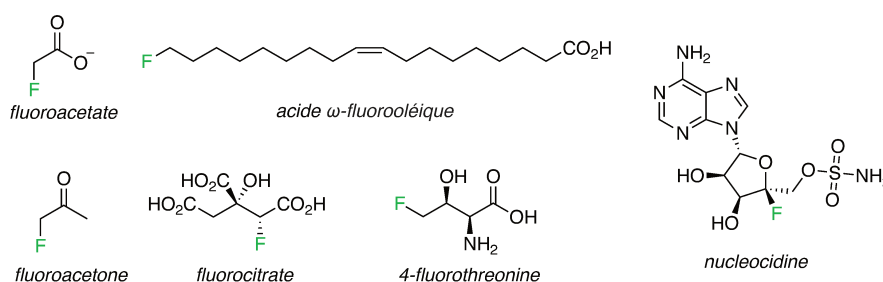


Figure 2 : composés fluorés naturels

Malgré le faible nombre de composés organofluorés naturels, l'intérêt de la communauté scientifique pour ces composés est grandissant et est dû en grande partie aux propriétés uniques de cet atome et par conséquent des molécules fluorées.

L'atome de fluor est l'élément le plus électronégatif de la classification périodique ($\chi = 3,98$ selon l'échelle de Pauling). Les liaisons formées avec l'atome de fluor seront par conséquent très polarisées. Le fluor possède un effet électroattracteur inductif ($\sigma_m = 0,34$ et $\sigma_p = 0,35$).^[5] De part cette caractéristique, les hydrogènes voisins d'un atome de fluor deviennent plus acides. Ceci s'observe par exemple sur l'acide acétique et ses dérivés fluorés (Figure 3).^[6]

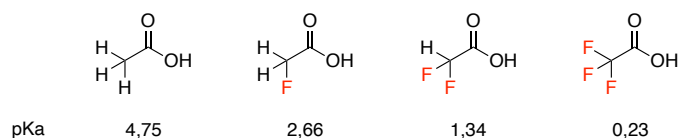


Figure 3 : Échelle de pKa de l'acide acétique et ses dérivés

Le fluor est un atome de petite taille, avec un rayon de Van der Waals de 1,47 Å, qui se situe entre celui de l'atome d'hydrogène et de l'atome d'oxygène (Tableau 1).^[7]

Atome	H	F	O	N	C	Cl	Br	I
R_{VDW} (Å)	1,20	1,47	1,52	1,55	1,70	1,75	1,85	1,98

Tableau 1 : Rayons de Van der Waals

Cette propriété permet de remplacer un ou plusieurs atomes d'hydrogène ou d'oxygène par des atomes de fluor sur une molécule sans trop modifier son environnement stérique et ainsi former des bioisostères. Les exemples de bioisostères les plus courants sont le remplacement d'un atome d'hydrogène ou une fonction -OH par un atome de fluor ou le remplacement d'une fonction éther par un -CF₂ (Figure 4).

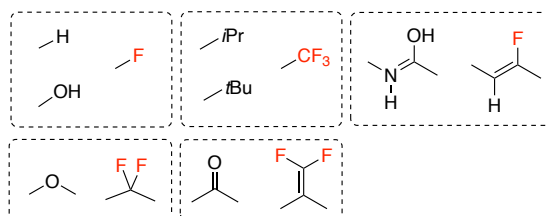


Figure 4 : exemples de bioisostères

Une propriété supplémentaire des composés fluorés provient de la force de la liaison C-F ($E_{C-F} = 116 \text{ kcal.mol}^{-1}$) comparée à une liaison C-H ($E_{C-H} = 99 \text{ kcal.mol}^{-1}$) ou C-Cl ($E_{C-Cl} = 81 \text{ kcal.mol}^{-1}$).^[8] De plus l'effet électroattracteur inductif du fluor (mentionné précédemment) rend difficile l'oxydation de certains sites oxydables.^[9]

Ces deux effets vont conférer une certaine stabilité à la molécule. Lorsqu'un site d'une molécule est sensible à la métabolisation, l'ajout d'un atome de fluor sur le site va protéger la molécule de la métabolisation.^[7] Ceci est très bien démontré sur les dérivés du propranolol, un bêtabloquant non sélectif, inhibiteur du système sympathique. L'ajout d'un groupe CF₃ permet de protéger la molécule de la N-dealkylation par le cytochrome CYP1A2 (Figure 5).^[9]

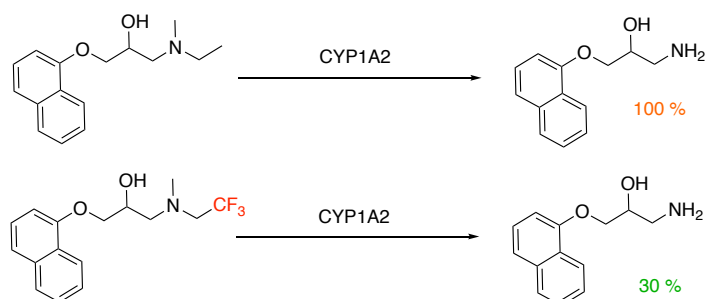


Figure 5 : Métabolisation de dérivés du propranolol par l'enzyme CYP1A2

Cette propriété rend l'utilisation du fluor très pertinente pour la chimie médicinale. Néanmoins ce n'est pas la seule propriété utile pour les molécules à application pharmaceutique.

Généralement la présence d'un atome de fluor sur une molécule modifie le caractère lipophile de celle-ci. Afin qu'une molécule atteigne le site actif, il faut qu'elle puisse passer les barrières biologiques. Les barrières biologiques sont composées de bicouches lipidiques donc, afin de pouvoir les traverser, la molécule doit avoir une lipophilie assez élevée.^[9] Cependant, une lipophilie trop élevée va diminuer l'hydrophilie de la molécule, qui est aussi un paramètre important pour la distribution de la molécule. Le fluor permet de moduler la lipophilie de la molécule qui le porte afin d'obtenir les paramètres optimaux pour l'absorption de la molécule. La modification de la lipophilie de la molécule va dépendre de la position et du groupement fluoré utilisé. L'introduction de groupements fluorés sur une molécule en alpha d'un système π ou d'un doublet non liant va augmenter la lipophilie de la molécule, alors que la fluoration d'une molécule sur un système aliphatique va diminuer la lipophilie de la molécule (Figure 6).^[10]

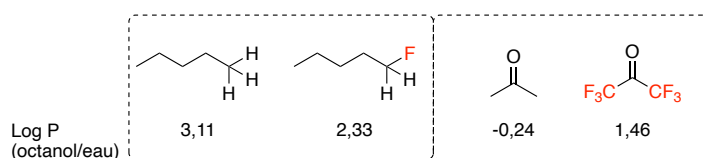


Figure 6 : LogP de composés fluorés et de son dérivé non fluoré.

Toutes ces propriétés réunies rendent les composés fluorés idéaux pour des applications en chimie médicinale entre autres. C'est pourquoi on le retrouve dans de nombreux composés bioactifs (Figure 7).^[11]

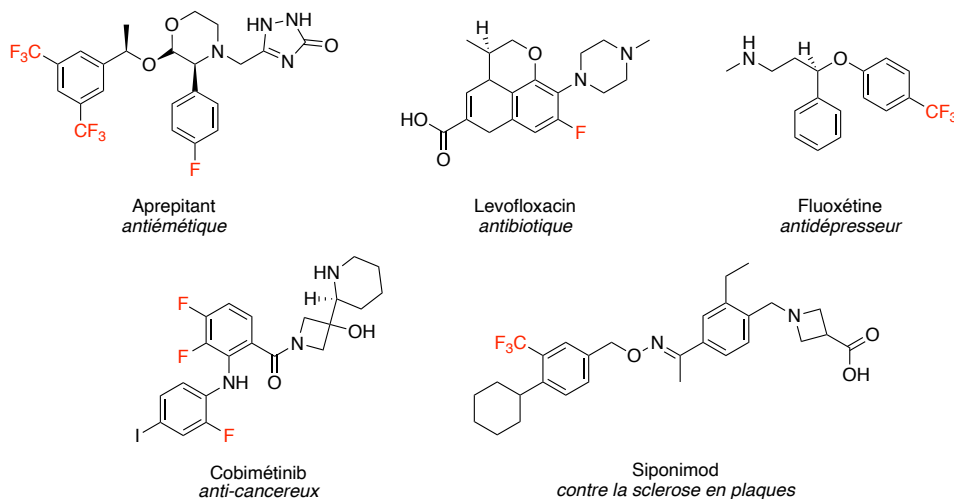


Figure 7 : médicaments contenant des atomes de fluor

La quête de nouveaux groupements fluorés revêt une importance particulière en chimie, en raison de leur potentiel à enrichir la palette des composés disponibles. En particulier, les groupements fluorés associant des chalcogènes suscitent un vif intérêt pour leurs propriétés uniques et leurs applications variées.

Références

- [1] a) T. Fujiwara, D. O'Hagan, *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 16-29; b) M. Pagliaro, R. Ciriminna, *J. Mater. Chem.* **2005**, *15*, 4981-4991; c) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 320-330; d) *Fascinating Fluoropolymers and Their Applications* (Eds: B. Ameduri, S. Fomin), Elsevier, Amsterdam, Netherlands, **2020**; e) Y. Ogawa, E. Tokunaga, O. Kobayashi, K. Hirai, N. Shibata, *iScience* **2020**, *23*, 101467; f) M. Inoue, Y. Sumii, N. Shibata, *ACS Omega* **2020**, *5*, 10633-10640; g) N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2018**, *61*, 5822-5880; h) Y. Wang, Z. Li, Y. Hou, Z. Hao, Q. Zhang, Y. Ni, Y. Lu, Z. Yan, K. Zhang, Q. Zhao, F. Li, J. Chen, *Chem. Soc. Rev.* **2023**, *52*, 2713-2763; i) C. Zhang, K. Yan, C. Fu, H. Peng, C. J. Hawker, A. K. Whittaker, *Chem. Rev.* **2022**, *122*, 167-208; j) Z.-X. Niu, J. Hu, J.-F. Sun, Y.-T. Wang, *Eur. J. Med. Chem.* **2024**, *271*, 116446.
- [2] S. C. Ogburn, Jr., *J. Chem. Educ.* **1947**, *24*, 314.
- [3] P. Kirsch, *Modern Fluoroorganic Chemistry*, Wiley-VCH, Weinheim, **2013**.
- [4] D. O'Hagan, D. B. Harper, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 127-133.
- [5] C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165-195.
- [6] a) E. R. Berg, D. D. Green, D. C. Moliva A, B. T. Bjerke, M. W. Gealy, D. J. Ulness, *J. Phys. Chem. A* **2008**, *112*, 833-838; b) R. R. da Silva, T. C. Ramalho, J. M. Santos, J. D. Figueroa-Villar, *J. Phys. Chem. A* **2006**, *110*, 1031-1040.
- [7] H.-J. Böhm, D. Banner, S. Bendels, M. Kansy, B. Kuhn, K. Müller, U. Obst-Sander, M. Stahl, *ChemBioChem* **2004**, *5*, 637-643.
- [8] B. M. Johnson, Y.-Z. Shu, X. Zhuo, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 6315-6386.
- [9] J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Bioorganic and medicinal chemistry of fluorine*, John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, **2008**.
- [10] B. E. Smart, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3-11.
- [11] N. Sheikhi, M. Bahraminejad, M. Saeedi, S. S. Mirfazli, *Eur. J. Med. Chem.* **2023**, *260*, 115758.

PARTIE 1

Trifluorométhoxylation

Chapitre I : État de l'art

CHAPITRE I : ÉTAT DE L'ART	8
<i>I. Trifluorométhoxylation indirecte</i>	<i>11</i>
I. A. Construction du motif OCF ₃	11
I. B. O-Trifluorométhylation	14
<i>II. Trifluorométhoxylation directe</i>	<i>18</i>
II. A. Trifluorométhoxylation radicalaire.....	18
II. B. Trifluorométhoxylation nucléophile.....	21
Difluorophosgène :	22
TFMT :	23
CF ₃ OM généré à partir de TFMT :	25
CF ₃ O ⁻ NR ₄ ⁺ :	28
TFNf :	29
TFMS :	30
TFBz :	34
TFBO :	35
Pht-OCF ₃ :	36
DNFTFB :	37
<i>III. Conclusion sur l'état de l'art.....</i>	<i>38</i>
<i>IV. Références.....</i>	<i>38</i>

Le groupement OCF₃

OCF₃ Le groupement OCF₃ attire de plus en plus l'intérêt de la communauté scientifique. De par la présence de trois atomes de fluor sur un carbone positionné en alpha d'un atome d'oxygène, ce groupement apporte des propriétés très spécifiques à la molécule qui le porte. En effet, les propriétés chimiques, physiques et géométriques de la molécule vont être modifiées. Tout d'abord, une propriété phare de ce groupement trifluorométhoxy est qu'il permet d'augmenter la lipophilie de la molécule qui le porte et donc, entre autre, d'améliorer le passage des barrières biologiques de celle-ci (Figure 1),^[1] une propriété très recherchée en chimie médicinale.

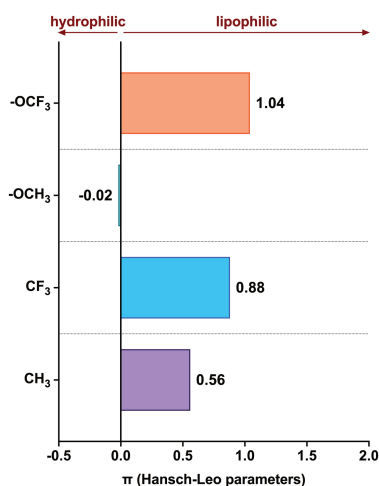


Figure 1 : LogP de groupements fluorés et de leur dérivé non fluoré

Ensuite, ce groupement est très électroattracteur ($\chi = 3,7$ sur l'échelle de Pauling) avec des constantes d'Hammett élevées ($\sigma_m = 0.38$ $\sigma_p = 0.35$).^[2] Ses propriétés électroniques étant proches de celle du fluor ou du chlore, les noms de super-halogène ou pseudo-halogène lui ont été attribués.^[3] Enfin, le groupement trifluorométhoxy possède une conformation unique (Figure 2) dans laquelle le groupement trifluorométhyle n'est pas dans le plan de l'aromatique.^[4] Cette conformation spécifique peut permettre des interactions très spécifiques avec des récepteurs biologiques.^[5]

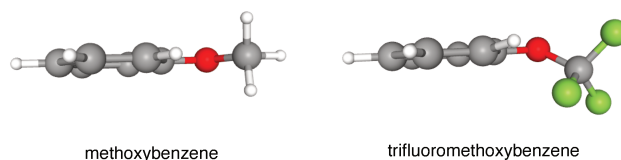


Figure 2 Géométrie du trifluorométhoxybenzène et du méthoxybenzène

Avec toutes ces propriétés particulières, ce n'est donc pas surprenant qu'on retrouve le groupement OCF_3 sur des molécules bioactives (Figure 3).^[6]

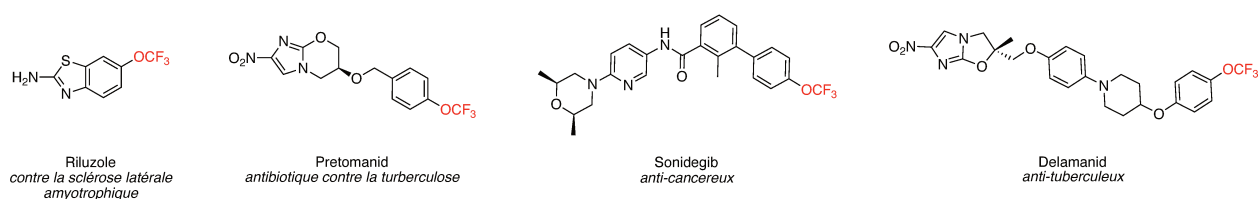


Figure 3 : Molécules trifluorométhoxylées bioactives

Afin d'accéder à ces composés, deux méthodes sont possibles, la trifluorométhoxylation indirecte et la trifluorométhoxylation directe (Schéma 1). La voie indirecte consiste à transformer un groupement déjà présent (par exemple : $\text{OCCl}_3 \rightarrow \text{OCF}_3$) ou à ajouter le groupement CF_3 à une molécule possédant déjà l'atome d'oxygène. La méthode directe consiste à ajouter le groupement OCF_3 entier à une molécule.

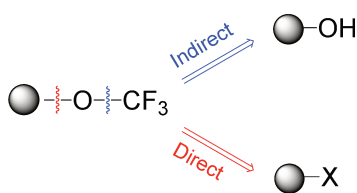


Schéma 1 : Introduction du motif OCF_3

I. Trifluorométhoxylation indirecte

I. A. Construction du motif OCF_3

Afin d'obtenir des composés trifluorométhoxylés, une première méthode est la construction du motif sur le substrat d'intérêt. En 1955, Yagupol'skii décrit la première synthèse de composés OCF_3 , via la substitution nucléophile des atomes de chlore par des atomes de fluor (Schéma 2).^[7] Cette synthèse ne donne de bons résultats qu'avec des aromatiques pauvres en électrons. De plus, la synthèse des réactifs est difficile.

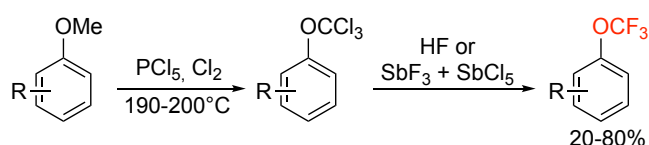


Schéma 2 : première synthèse de composés trifluorométhoxylés par Yagupol'skii

Trois ans plus tard, Yarovenko et Vasileva décrivent une synthèse similaire à partir de phénol. Cette synthèse requiert l'utilisation de dichlorothiophosgène, un réactif extrêmement toxique (Schéma 3).^[8]

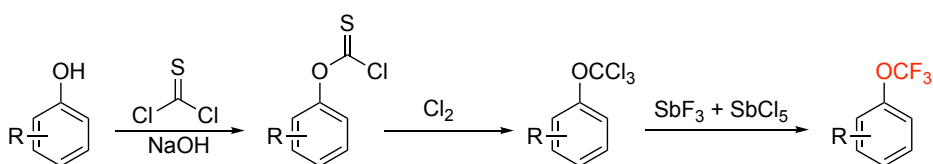


Schéma 3 : Synthèse de Yarovenko et Vasileva

Cette synthèse a été adaptée aux chloropyridines en reprenant le même schéma, c'est-à-dire en synthétisant l'intermédiaire trichlorométhyléther puis en substituant les chlores par des atomes de fluor pour atteindre le composé désiré (Schéma 4).^[4b]

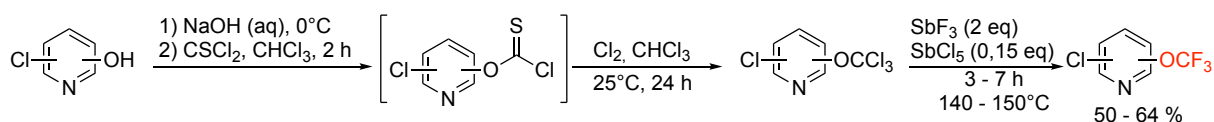


Schéma 4 : Synthèse à partir de chloropyridine

Afin d'éviter de passer par l'intermédiaire trichlorométhyléther, l'hexafluorure de molybdène peut être utilisé pour transformer directement le chlorothionoformate en éther trifluorométhylé (Schéma 5).^[9]

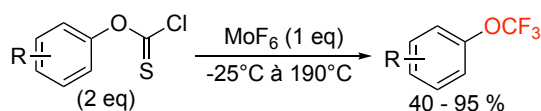


Schéma 5 : synthèse à partir du chlorothionoformate

Ces méthodes nécessitant la synthèse préliminaire des réactifs de départ, en 1979 le laboratoire de Feiring a développé une méthode afin d'obtenir le produit trifluorométhylé à partir du phénol en une seule étape (Schéma 6).^[10] En revanche les rendements via cette méthode restent limités et cette synthèse est applicable uniquement à des phénols et ne fonctionne pas sur d'autres alcools.

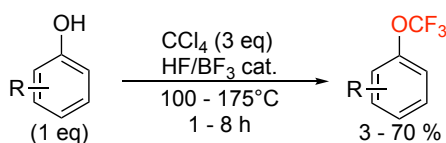


Schéma 6 : synthèse à partir de phénol

Une autre méthode a été développée en 1964 par l'équipe de Shepard, afin de construire le groupement sur des phénols mais aussi sur des alcools aliphatiques. Cette synthèse en deux étapes, débute tout d'abord par la synthèse du fluoroformate à partir de l'alcool via l'utilisation de difluorophosgène, un réactif extrêmement toxique. Puis l'intermédiaire fluoroformate réagit avec le tétrafluorure de soufre, un gaz très toxique, et de l'acide fluorhydrique pour donner le produit trifluorométhoxylé (Schéma 7).^[11] Cette méthode permet donc de fonctionnaliser des alcools aromatiques et aliphatiques, cependant elle nécessite l'utilisation de réactifs extrêmement toxiques à des températures très élevées.

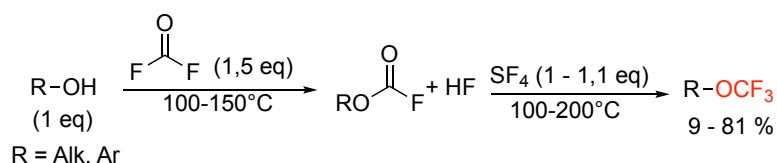


Schéma 7 : utilisation de difluorophosgène et SF₄

Le groupe d'Hiyama a donc cherché de nouvelles méthodes pour construire le motif trifluorométhoxy. Pour cela il utilise un agent fluorant (HF.pyridine) en combinaison avec un oxydant tel que le 1,3-dibromo-5,5-diméthylhydantoin (**DBH**) pour les alcools primaires (Schéma 8a) ou la N-bromosuccinimide (**NBS**) pour les alcools secondaires (Schéma 8b).^[12] De plus, l'équipe de Rozen a montré que cette synthèse peut aussi être réalisée avec le trifluorure de brome qui joue les deux rôles d'oxydant et d'agent fluorant (Schéma 8c).^[13]

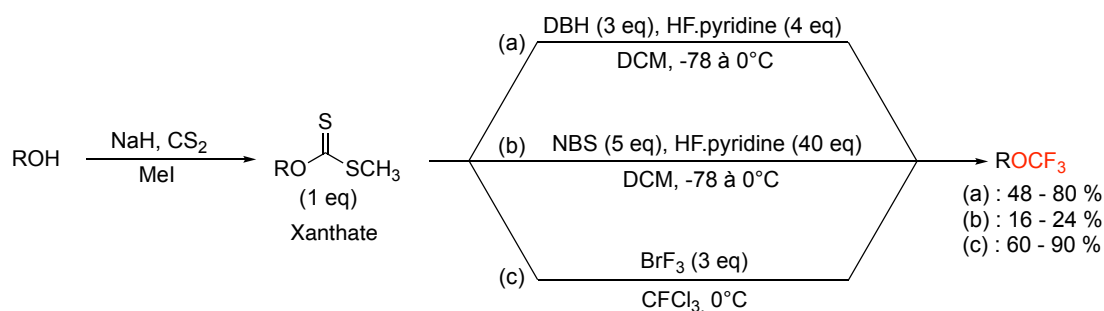


Schéma 8 : synthèse via dithiocarbonate - (a) alcool primaire aliphatique - (b) alcool secondaire aliphatique (c) alcool primaire aliphatique

Ces synthèses nécessitent la manipulation de HF, un réactif très corrosif et dangereux, ou de BrF₃, un réactif explosif. Afin de proposer une alternative à l'utilisation de ces réactifs, en 2016 et 2017 de nouvelles voies de synthèse ont émergé. Ces méthodes se basent sur la synthèse de composés O-carboxydifluorométhyle suivi d'une fluoration décarboxylative.^[14] Plusieurs conditions ont été décrites par les groupes de Hartwig, Hu, Sammis et Prakash (Schéma 9).^[15]

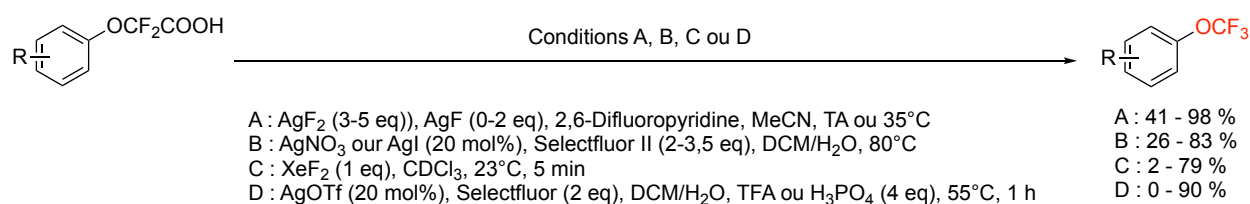


Schéma 9 : synthèse par fluoration decarboxylative

I. B. O-Trifluorométhylation

Toutes les méthodes précédentes nécessitent la préparation d'intermédiaires qui sont ensuite transformés en éthers trifluorométhylés. Afin d'obtenir des voies de synthèse plus efficaces, une alternative a été étudiée : la trifluorométhylation d'alcools. Pour cela, plusieurs réactifs de trifluorométhylation électrophile ont été développés (Schéma 10).

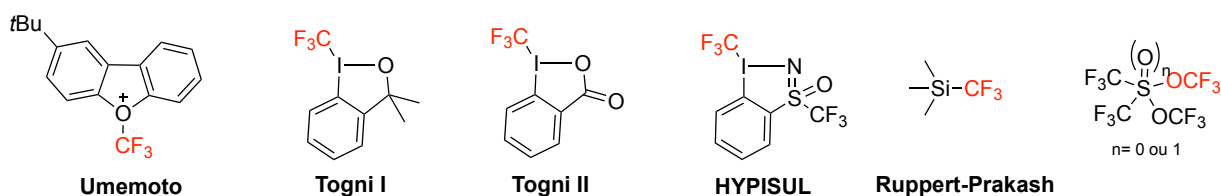


Schéma 10 : Réactifs de O-trifluorométhylation

Le groupe d'Umemoto a développé les sels de O-(trifluorométhyl)dibenzofuranium. Ce réactif a pu être utilisé dans la O-trifluorométhylation d'alcools (Schéma 11).^[16] Les rendements sont élevés, cependant la génération *in situ* du réactif par photochimie à -100°C limite l'utilisation de cette méthode.

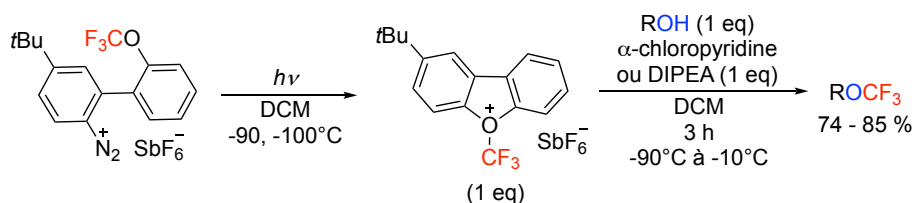


Schéma 11 : Trifluorométhylation d'alcools avec un réactif d'Umemoto

Par la suite, deux grands réactifs à base d'iode hypervalents ont vu le jour, développés par l'équipe de Togni et nommés Togni I et Togni II. Les liaisons hypervalentes sont plus faibles et plus longues que les liaisons covalentes et sont donc des outils de synthèse très utiles.^[17] Une

première méthode a été développée sur les alcools aliphatiques avec du triflate de zinc. Un large excès d'alcool est nécessaire puisqu'il faut 5 équivalents d'alcool ou utiliser l'alcool comme solvant pour obtenir de bons rendements. La réaction est assez longue et les rendements limités (Schéma 12a).^[18] Une deuxième synthèse a été décrite à partir du 2-hydroxypyridine (Schéma 12b). Cependant cette synthèse requiert également un excès du réactif d'intérêt.^[19] Les réactifs de Togni ont aussi été utilisés pour trifluorométhyliser les hydroxylamines (Schéma 12c). Néanmoins, les conditions de réactions sont substrats dépendantes.^[20] A noter que des acides sulfoniques et des phosphates ont également été convertis en ester trifluorométhylés à l'aide des réactifs de Togni.^[21]

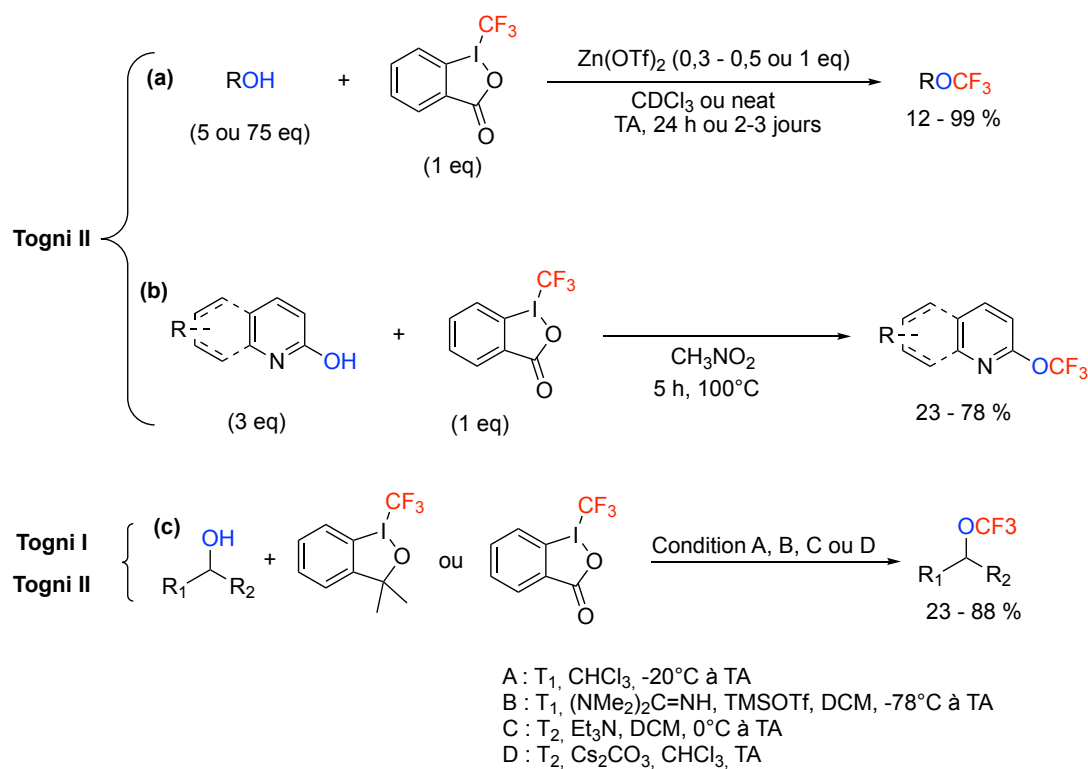


Schéma 12 : Trifluorométhylation d'alcools avec les réactifs de Togni

Le réactif d'Umemoto et les réactifs de Togni sont les plus connus pour effectuer la trifluorométhylation d'alcools, cependant d'autres réactifs ont par la suite été décrits. Ainsi, un réactif à base d'iode hypervalent dérivé du réactif de Togni I a été développé (Schéma 13a), puis utilisé pour la trifluorométhoxylation d'alcools. Les rendements obtenus sont modérés, et il est nécessaire de monter à 75 équivalents d'alcool pour augmenter les rendements (Schéma 13b).^[22]

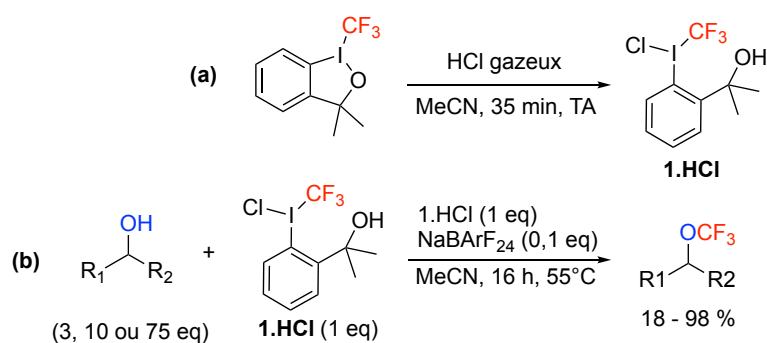


Schéma 13 : synthèse de 1.HCl et utilisation pour la trifluorométhylation d'alcools

Les acides carboxyliques peuvent aussi être O-trifluorométhylé grâce à l'utilisation de réactifs à base d'iodes hypervalents (Schéma 14).^[23] La réaction se fait en deux étapes, et permet d'obtenir le produit désiré en quatre heures avec de bons rendements.

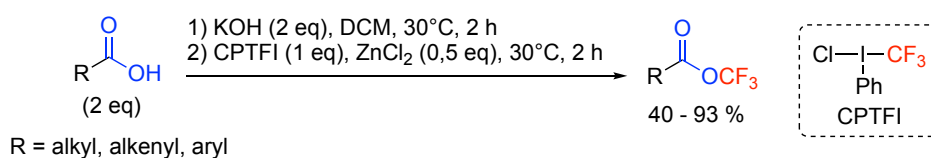


Schéma 14 : O-trifluorométhylation d'acides carboxyliques

Ces dernières années, un autre réactif, nommé **HYPISUL**, a vu le jour. C'est une iodosulfoximine hypervalente qui a pu être utilisée pour réaliser la trifluorométhylation d'alcools (Schéma 15).^[24]

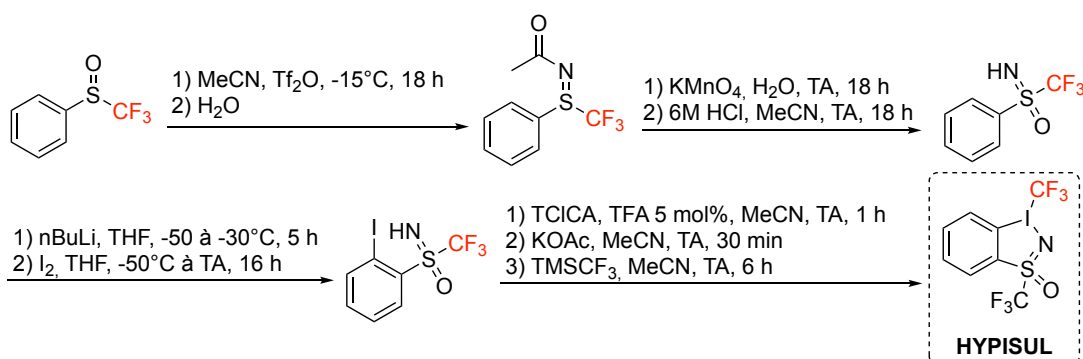


Schéma 15 : Synthèse de l'HYPISUL

La trifluorométhylation avec ce réactif permet d'obtenir des rendements corrects en composés trifluorométhoxylés (Schéma 16). Cette synthèse nécessite du di(bis(trifluorométhylsulfonyl)imide de zinc en quantité catalytique mais toujours un excès de l'alcool d'intérêt.^[25]

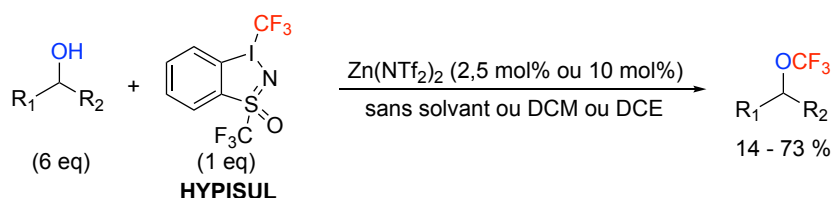


Schéma 16 : Trifluorométhylation d'alcools avec l'HYPISUL

Enfin, le réactif de Ruppert-Prakash (trifluorométhyltriméthylsilane) peut être utilisé pour la trifluorométhylation d'alcools. En 2015, l'équipe de Qing a développé une méthode de trifluorométhoxylation de phénols et d'alcools aliphatiques à partir de ce réactif (Schéma 17).^[26]

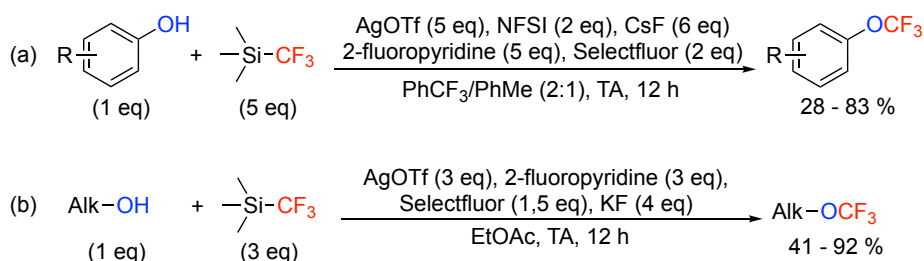


Schéma 17 : Trifluorométhylation d'alcools à partir du réactif de Ruppert-Prakash

Des rendements corrects sont obtenus, néanmoins l'utilisation d'une source d'argent en excès est nécessaire pour la réaction. D'après les auteurs, une espèce intermédiaire $\text{Ag}^{\text{I}}\text{CF}_3$ se forme qui est ensuite oxydée par le Selectfluor et/ou le NFSI pour former un nouveau complexe $[\text{Ag}^{\text{III}}(\text{CF}_3)(\text{F})]$ (Schéma 18). Par la suite, l'alcool va venir s'échanger avec l'atome de fluor sur l'argent pour donner le complexe $[\text{Ag}^{\text{III}}(\text{CF}_3)(\text{OR})]$. Enfin le produit désiré est obtenu, après élimination réductrice, avec des rendements corrects à bons.^[26a] Les produits d'intérêt sont obtenus dans des conditions douces et sans l'utilisation d'excès de substrat de départ. L'inconvénient de ces réactions est qu'elles nécessitent un excès de sels d'argent.

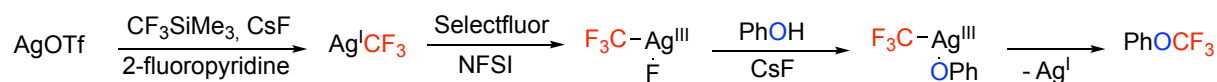


Schéma 18 : Mécanisme de la trifluorométhylation d'alcool à partir du réactif de Ruppert-Prakash

II. Trifluorométhoxylation directe

Une autre stratégie est d'insérer directement le groupement trifluorométhoxy sur la molécule d'intérêt. Pour cela divers réactifs ont été développés afin d'effectuer la trifluorométhoxylation, soit par voie radicalaire, soit par voie nucléophile.

II. A. Trifluorométhoxylation radicalaire

Afin d'effectuer une réaction de trifluorométhoxylation radicalaire, différents réactifs donneurs du radical $\text{CF}_3\text{O}^\bullet$ ont été décrits (Schéma 19).^[27]

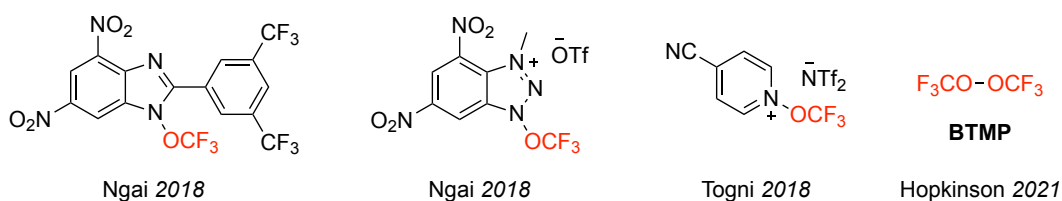


Schéma 19 : Réactif donneur de $\text{CF}_3\text{O}^\bullet$

En 2018, l'équipe de Ngai développe une C-H trifluorométhoxylation catalytique d'hétéroaryle mettant en jeu un réactif préparé en trois étapes via l'utilisation du réactif de Togni I.

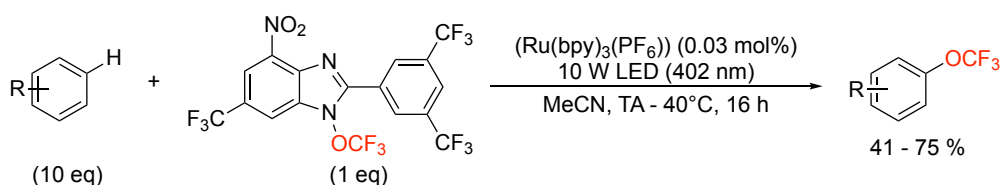


Schéma 20 : trifluorométhoxylation radicalaire par l'équipe de Ngai

Grace à la lumière, ce réactif N-OCF₃ passe à l'état excité et se scinde en radical azoté et en radical $^\bullet\text{OCF}_3$ (Schéma 21). Le radical $^\bullet\text{OCF}_3$ vient s'ajouter sur l'aromatique pour générer un radical aryle qui *via* oxydation du Ru(III) et après réaromatisation donne le produit désiré avec

des rendements bons à très bons (Schéma 20).^[28] Cependant cette réaction nécessite un large excès du substrat de départ du à la réaction secondaire qui est la fluoration du substrat.

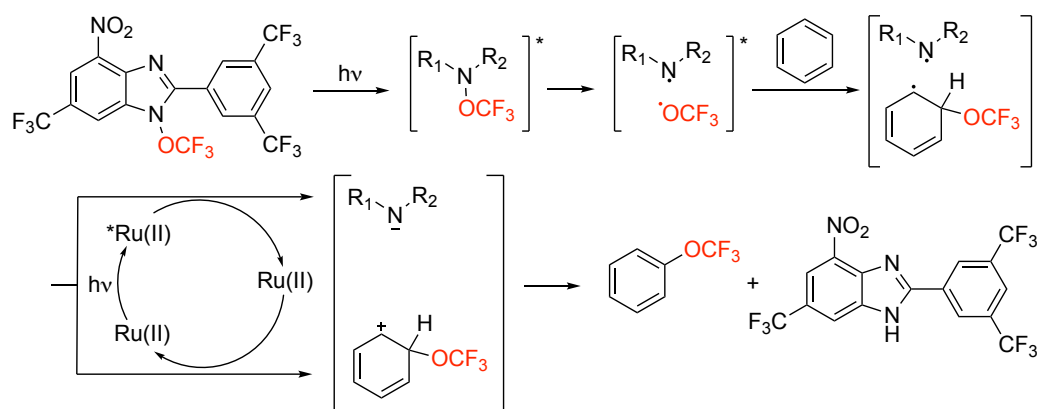


Schéma 21 : Mécanisme de la trifluorométhoxylation radicalaire avec le réactif de Ngai

La même année, le laboratoire de Togni a développé un second réactif, qui se présente sous forme d'un solide stable jusqu'à 240°C, pour effectuer la trifluorométhoxylation radicalaire.^[29]

Le mécanisme de cette réaction est similaire à la réaction précédente. Cette réaction permet d'obtenir le produit désiré avec des rendements moyens (Schéma 22a).

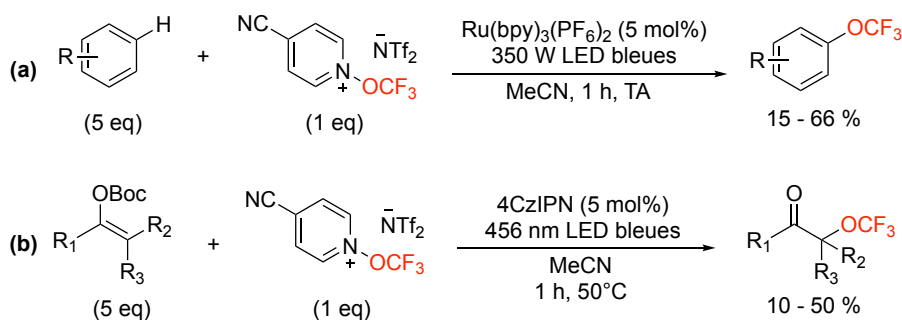


Schéma 22 : Trifluorométhoxylation radicalaire par l'équipe de Togni

En 2021, les groupes de Magnier et Dell'Amico ont développés une voie de trifluorométhoxylation radicalaire de cétones avec le même réactif (Schéma 22b).^[30] La durée de la réaction peut être écourtée à un temps de séjour de deux minutes si la réaction est faite en flux.

L'équipe de Ngai a ensuite développé en 2018 un deuxième réactif de trifluorométhoxylation radicalaire qui se synthétise en trois étapes. Ce réactif est un solide stable à l'humidité et à

l'air. L'avantage de ce réactif comparé à celui développé précédemment, est sa propriété cationique qui favorise la libération d'un seul radical unique, le $\text{CF}_3\text{O}^\bullet$ et donc d'éviter la formation de sous-produits d'amination (N-aryle) qui se produit via la réaction de l'aryle avec le radical azoté.^[31] Néanmoins, la réaction requiert encore un large excès de réactif de départ (Schéma 23a), bien que sur certains composés, la réaction a pu être effectuée avec uniquement un équivalent du réactif d'intérêt et deux équivalents du donneur de $\text{CF}_3\text{O}^\bullet$ et obtenir dans ces conditions, le produit désiré avec des rendements corrects.

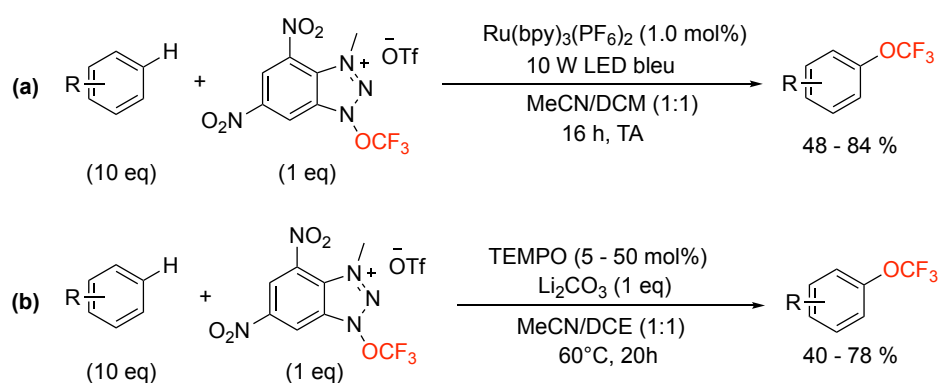


Schéma 23 : Trifluorométhoxylation directe avec le deuxième réactif de Ngai

Deux ans plus tard, l'équipe de Ngai a développé une deuxième méthode de synthèse d'éthers trifluorométhylés à partir de ce même réactif (Schéma 23b).^[32] L'utilisation du TEMPO en alternative au Ruthénium permet de diminuer le coût de la réaction. Dans ces conditions, le mécanisme de la réaction implique un cycle d'oxydo-réduction du TEMPO, dans lequel Li_2CO_3 joue le double rôle de base et de réducteur.

Le dernier réactif développé à ce jour permettant la trifluorométhoxylation radicalaire, le **BTMP** (bis(trifluorométhyl)peroxide) (Schéma 19), a été développé par l'équipe d'Hopkinson en 2021. Il se synthétise en trois étapes à partir de monoxyde de carbone et de difluor, et, contrairement aux autres réactifs de trifluorométhoxylation radicalaire, ne nécessite pas l'utilisation du réactif de Togni.^[33] Même si certains auteurs décrivent ce réactif comme non explosif, aucune preuve de sa stabilité n'a été publiée à ce jour.^[33-34] Deux méthodes de préparation d'éthers trifluorométhylés ont été décrites avec ce réactif, permettant d'obtenir les produits désirés avec des rendements moyens à bons mais avec l'utilisation d'un excès de

réactif de départ (Schéma 24). De plus, cette méthode n'est pas régiosélective, le produit obtenu est donc un mélange de régioisomères.

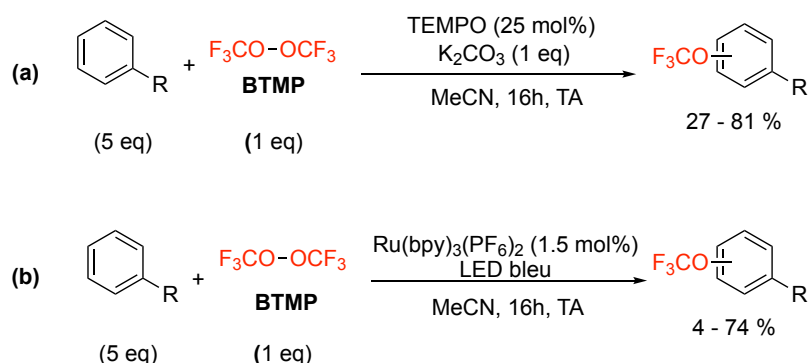


Schéma 24 : Trifluorométhoxylation radicalaire avec le **BTMP**

La synthèse de composés trifluorométhoxylés vinyliques via la trifluorométhoxylation radicalaire est également possible grâce au **BTMP** (Schéma 25).^[35]

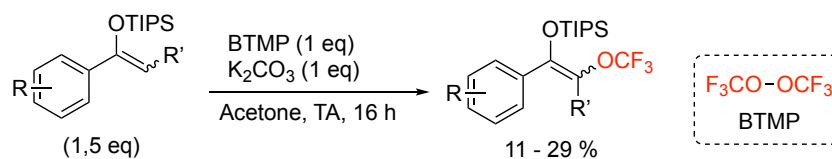


Schéma 25 : Trifluorométhoxylation radicalaire vinylique avec le **BTMP**

Les rendements obtenus sont assez faibles, de meilleurs résultats peuvent être obtenus grâce à un traitement acide (TFA) avant la purification ce qui permet d'obtenir des α -(trifluorométhoxy)cétones.

II. B. Trifluorométhoxylation nucléophile

La trifluorométhoxylation nucléophile peut être considérée comme une stratégie complémentaire à la trifluorométhoxylation radicalaire, permettant éventuellement de s'affranchir de problèmes de régiosélectivité rencontrés avec cette dernière. Pour cela, plusieurs réactifs capables de générer l'anion trifluorométhanolate ont été développés (Schéma 26).^[27]

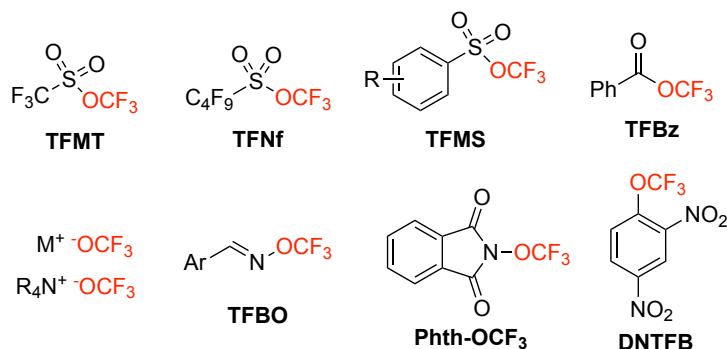


Schéma 26 : Réactifs pour la trifluorométhoxylation nucléophile

L'anion trifluorométhanolate étant instable et se dégradant en difluorophosgène et en ion fluorure, il est essentiel que le réactif soit capable de générer l'ion trifluorométhanolate *in situ* pendant la réaction ou que celui-ci puisse être stabilisé *in situ* (Schéma 27).^[36]

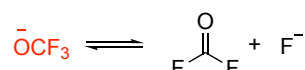


Schéma 27 : Dégradation de l'anion trifluorométhoxy

A partir de cet équilibre, il est donc possible de générer le CF_3O^- à partir de difluorophosgène et de fluorure.

Difluorophosgène :

Le difluorophosgène étant un gaz très toxique, il est préférable de le générer *in situ* à partir du triphosgène par exemple (Schéma 28).^[37]

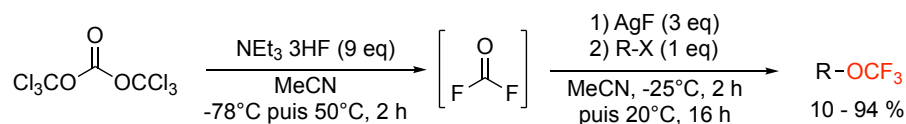


Schéma 28 : trifluorométhoxylation à partir du triphosgène – X = Br ou I

En présence de AgF, l'anion CF_3O^- est généré *in situ* et peu réagir avec des halogénures d'alkyles. Cela permet d'obtenir de bons rendements en produit trifluorométhoxylé à partir de composés iodés. Cependant les résultats sont moins satisfaisants à partir de composés bromés.

TFMT :

Le **TFMT**, initialement préparé en 1965 par Noftle et Cady,^[38] pour lequel plusieurs synthèses ont été développées (Schéma 29), a été utilisé comme réactif de trifluorométhoxylation.^[39]

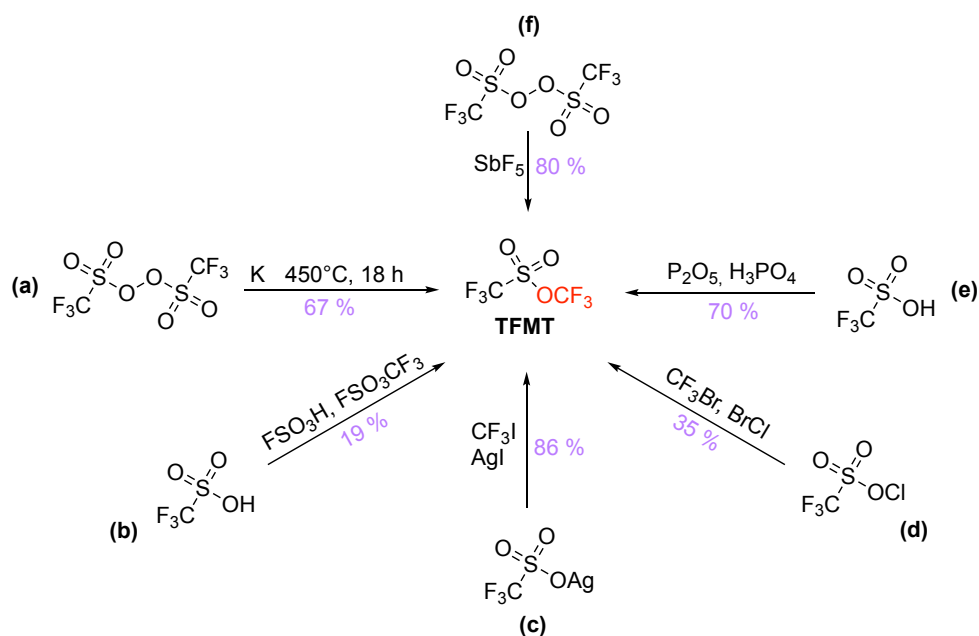
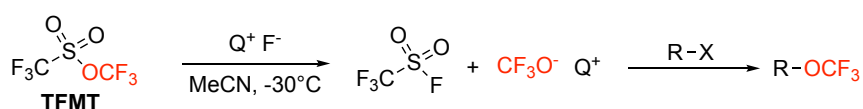


Schéma 29 : voies de synthèse du **TFMT**

Ce réactif possède une température d'ébullition faible (19°C) ce qui le rend délicat à manipuler.^[39a] Plusieurs nucléophiles peuvent réagir avec le **TFMT** pour libérer l'anion CF_3O^- ,^[40] qui cependant se décompose rapidement en difluorophosgène et fluorure. C'est en 2008, que l'équipe de Kolomeitsev développa une méthode pour cliver la liaison S-O et générer un sel $\text{CF}_3\text{O}^- \text{Q}^+$ qu'il put utiliser pour effectuer la trifluorométhoxylation de quelques composés bromés, iodés, et triflates par substitution nucléophile (Schéma 30a).^[41]



- (a) Condition 1 : $\text{Q}^+ = \text{Et}_3\text{NH}^+, \text{Me}_4\text{N}^+, \text{Cs}^+, \text{Ag}^+$ / R= alkyl primaire, benzyl, allyl / X= OTf, Br, I
 (b) Condition 2 : $\text{Q}^+ = \text{Bu}_4\text{N}^+, \text{Ag}^+$ / R= alkyl primaire, benzyl, allyl, / X= Br, I

Schéma 30 : activation du **TFMT** et utilisation

Deux ans plus tard, l'équipe de Langlois et Billard développe une voie de synthèse similaire basée sur l'utilisation de sels d'argent ce qui permet d'augmenter les rendements des produits désirés (Schéma 30b).^[42]

En 2016, l'équipe de Zhang développe la trifluorométhoxylation d'esters alpha-diazoïques avec du **TFMT** associé à des sels d'argent (Schéma 31a-b).

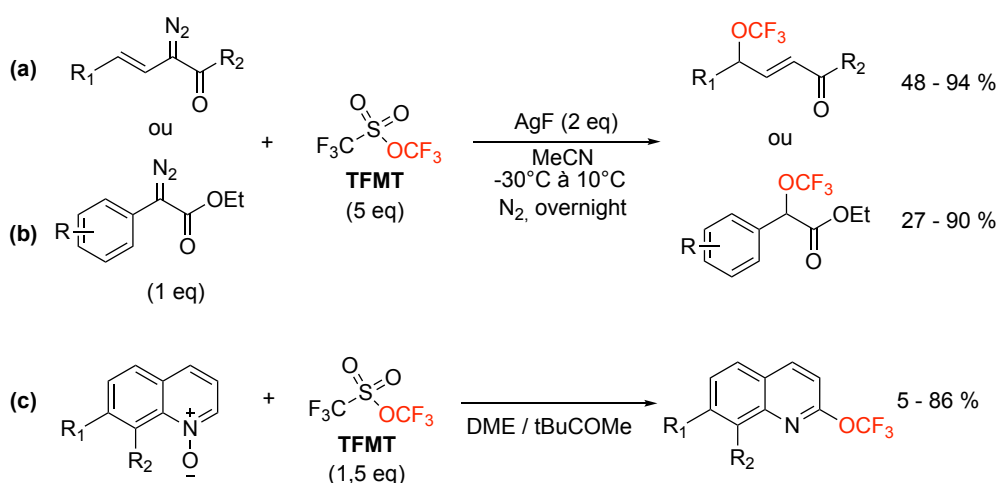


Schéma 31 : récentes utilisations du **TFMT**

Le $AgOCF_3$, généré *in situ*, réagit avec les esters alpha-diazoïques pour former un nouvel intermédiaire diazo sur lequel l'ion trifluorométhanolate va réagir pour donner le produit désiré (Schéma 32).^[43]

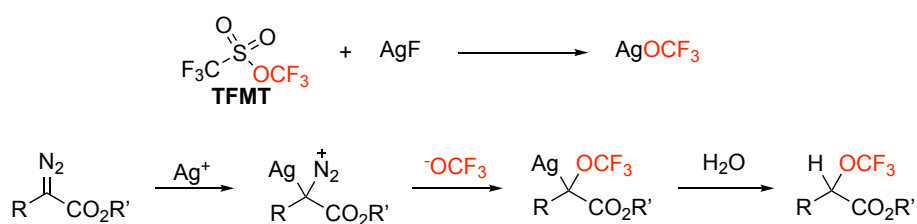
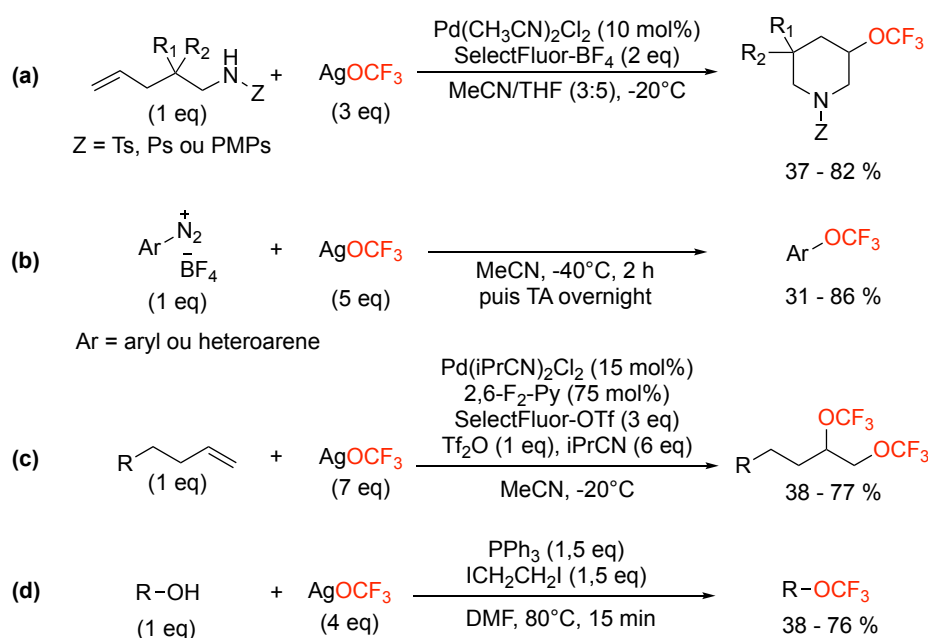


Schéma 32 : Mécanisme de la trifluorométhoxylation des α -diazo esters

Deux ans plus tard, le **TFMT** a été utilisé par l'équipe de Hartwig pour fonctionnaliser des quinolines en utilisant des quinolines N-oxyle substituées comme réactif de départ (Schéma 31c).^[44] Les rendements de cette synthèse dépendent énormément des substituants du substrat de départ. En effet, par exemple si le réactif ne possède pas de substituant R_1 ($R_1 = H$), les rendements ne dépassent pas 5%.

CF₃OM généré à partir de TFMT :

Le **TFMT** a été utilisé pour former in situ le sel AgOCF₃, mais également pour préparer ce sel, le plus souvent en solution, qui peut alors lui-même être considéré comme agent de trifluorométhoxylation nucléophile (Schéma 33). En effet, des pipéridines trifluorométhoxylées ont pu être obtenues à partir d'alcènes via une catalyse au palladium (Schéma 33a), la trifluorométhoxylation aromatique a pu être réalisée à partir de diazonium via une réaction de Sandmeyer (Schéma 33b), et des alcènes ont été bifonctionnalisés via une catalyse au palladium (Schéma 33c).^[45] Enfin, le complexe AgOCF₃ a été utilisé pour la déhydroxytrifluorométhoxylation des alcools (Schéma 33d).^[46]

Schéma 33 : Trifluorométhoxylation avec AgOCF₃

Des complexes d'argent trifluorométhoxylés ont été synthétisés à partir de AgOCF₃ et utilisés pour réaliser des réactions de trifluorométhoxylation d'une série de bromures de benzyle (Schéma 34a) et de nosylates d'alkyle (Schéma 34b).^[47] Pour ces derniers, l'information chirale était conservée lors de la réaction. Enfin, des composés chlorés, bromés, iodés ainsi que des mésylates et tosylates aliphatiques ont pu être trifluorométhoxylés à partir d'un complexe d'argent (Schéma 34c).^[48]

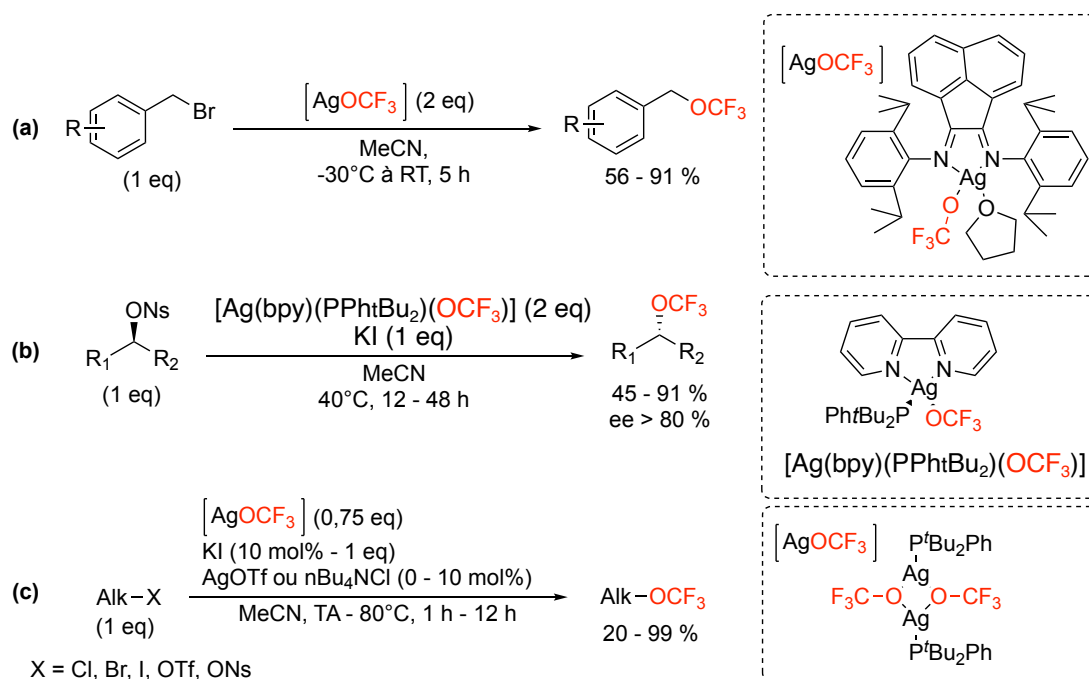


Schéma 34 : trifluorométhoxylation avec des complexes d'argent

AgOCF₃ peut aussi être synthétisé à partir du triphosgène et de AgF, puis être utilisé pour la trifluorométhoxylation de bromures, iodures, ainsi que d'alcools benzyliques (Schéma 35).^[49]

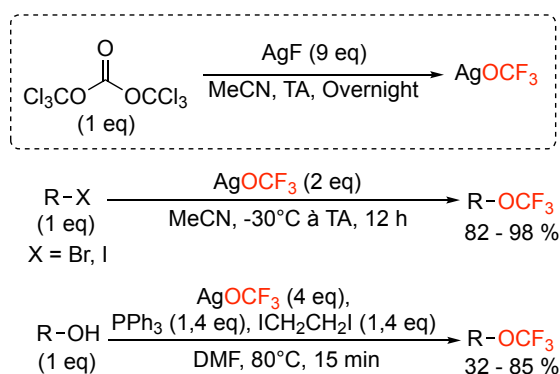


Schéma 35 : Synthèse de AgOCF₃ à partir du triphosgène et utilisation pour la trifluorométhoxylation

Cependant, le sel AgOCF₃ est décrit comme se décomposant rapidement en difluorophosgène et fluorure. Afin de pallier cette problématique, l'équipe de Liu a remplacé le contre-ion argent par du césium pour préparer le sel CsOCF₃ un sel particulièrement stable.^[50] Ce sel est préparé à partir de CsF et de **TFMT** (Schéma 36).^[51]

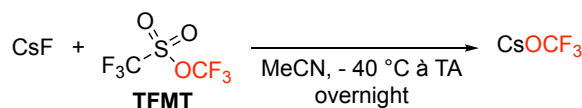


Schéma 36 : Synthèse du CsOCF₃

Cependant l'argent a un rôle crucial lors de la trifluorométhoxylation, puisque la réaction n'est pas possible avec uniquement le sel CsOCF₃.^[52] L'équipe de Liu a donc combiné le sel peu soluble dans le solvant, le CsOCF₃, avec une source d'argent afin de générer lentement *in situ* le sel AgOCF₃ tout au long de la réaction (Schéma 37a).^[52] Quelques années plus tard, l'équipe de Liu reprend les travaux précédemment effectués avec AgOCF₃, et réadapte la synthèse avec le nouveau sel CsOCF₃ avec des conditions légèrement différentes comme une augmentation du nombre d'équivalent nécessaire et une température plus basse (Schéma 37b).^[53]

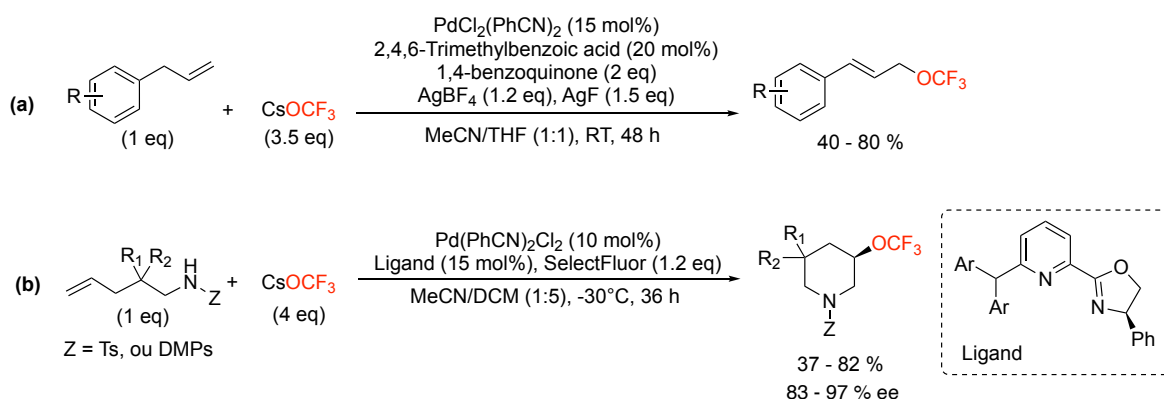


Schéma 37 : trifluorométhoxylation avec CsOCF₃

Un autre complexe a été décrit, le TASOCF₃, également synthétisé à partir du **TFMT**.^[54] Celui-ci a pu être utilisé pour trifluorométhoxyler des aryles stannanes et des acides boroniques aromatiques (Schéma 38).

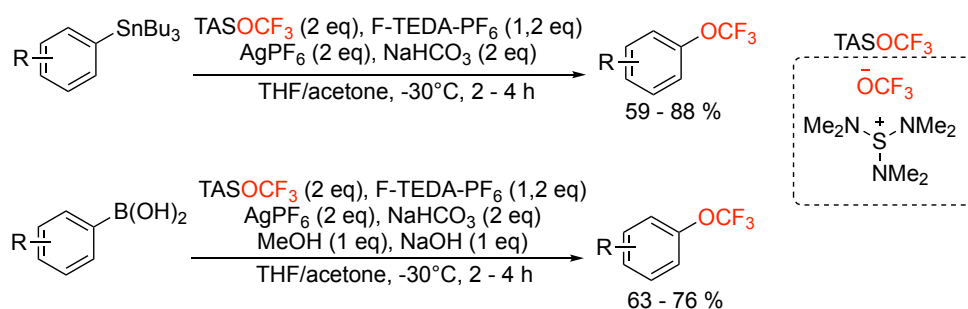


Schéma 38 : Trifluorométhoxylation d'aromatiques avec le TASOCF₃

De bons rendements en produit désiré sont obtenus. Cependant la méthode n'est pas compatible avec les groupements fonctionnels tels que les amines et les pyridines.

CF₃O⁻NR₄⁺ :

Comme le contre-ion du OCF₃ semble avoir une importance sur la réactivité et la stabilité de celui-ci, d'autres sels ont été étudiés tel que les trifluorométhanolates d'ammoniums. En 2020, le groupe de Friesen a développé une méthode pour synthétiser des sels de trifluorométhanolate d'ammonium (Schéma 39).^[55]

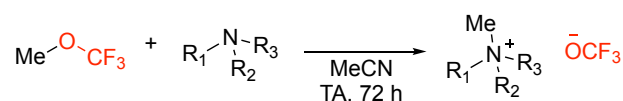


Schéma 39 : synthèse de sel de trifluorométhanolate d'ammonium

Un lien entre le pouvoir nucléophile de l'amine et les rendements en sels formés correspondants a été proposé : Il semblerait que, pour que la réaction se fasse, l'amine doit avoir un paramètre nucléophile (*N*) supérieur à 17.^[56] Les meilleurs résultats sont obtenus entre autres à partir de la *N*-méthylpyrrolidine (*N* = 20.59) et du 1,4-diazepine[2.2.2]octane (DABCO; *N* = 18.80). Les auteurs ont aussi étudié la stabilité des sels formés sous atmosphère inerte, et ont observé une bonne stabilité avec seulement 30 % de perte après un mois. Ces résultats sont donc très prometteurs puisque l'anion trifluorométhanolate a été décrit précédemment comme peu stable. Par la suite, la trifluorométhoxylation a été réalisée avec le trifluorométhanolate du *N*-méthylpyrrolidinium en présence d'une source d'argent qui est nécessaire pour obtenir de bons rendements (Schéma 40).^[55]

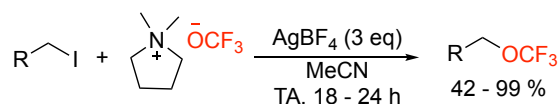


Schéma 40 : trifluorométhoxylation à partir du sel d'ammonium

Deux ans plus tard, le groupe de Laroshenko publie une méthode de trifluorométhoxylation de composés aromatiques à partir d'un sel de trifluorométhanolate d'ammonium par

mécanochimie (Schéma 41).^[57] Les produits désirés sont obtenus après 90 min avec de bons rendements.

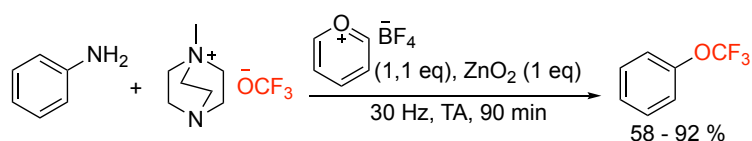


Schéma 41 : Trifluorométhoxylation d'aromatiques par mécanochimie

Les sels de trifluorométhanolate d'ammonium semblent prometteurs pour obtenir des composés trifluorométhoxylés.

TFNf :

Le TFMT est donc l'un des premiers réactifs qui a permis de réaliser de la trifluorométhoxylation nucléophile. Ce réactif a aussi permis de générer de nouveaux sels tels que CsOCF₃ et AgOCF₃. Cependant, la faible température d'ébullition de ce réactif (19°C) limite énormément les applications et rend son utilisation peu pratique. C'est pourquoi d'autres réactifs ont été élaborés comme le trifluorométhyl nonfluorobutanesulfonate (**TFNf**) (Schéma 26). Les avantages de ce réactif sont qu'il est thermiquement stable et avec un point d'ébullition de 87-89°C donc plus facile à manipuler que son analogue **TFMT**. Il est synthétisé à partir du réactif d'Umemoto en trois étapes (Schéma 42).^[58]

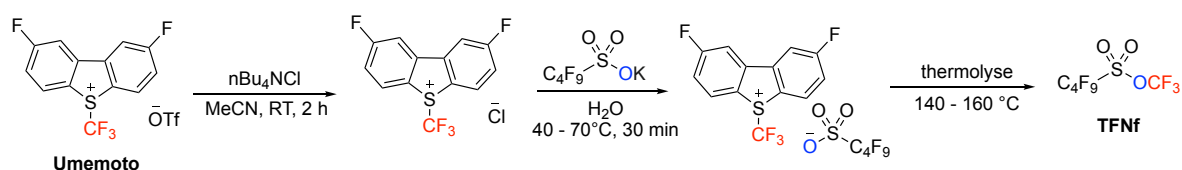


Schéma 42 : Synthèse du **TFNf**

Ce réactif a été utilisé pour préparer des composés trifluorométhoxylés vinyliques à partir de chlorure d'alcynes (Schéma 43).^[58] Lors de ces réactions, AgF joue le rôle de double activateur : l'argent va activer la triple liaison et le fluorure va réagir sur le **TFNf** pour libérer l'anion trifluorométhanolate.

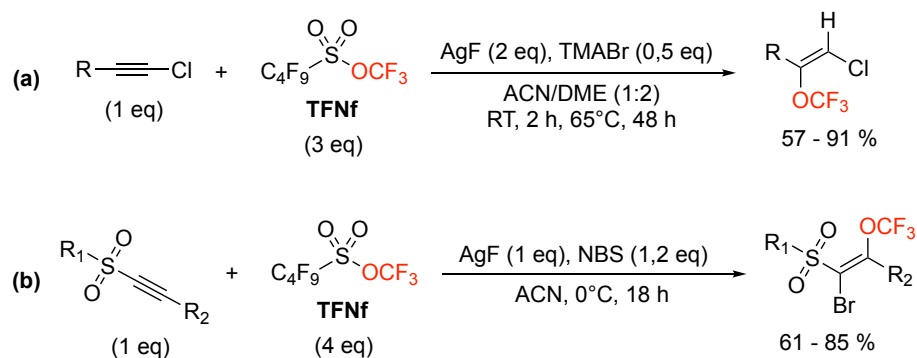


Schéma 43 : synthèse de composés trifluorométhoxylés vinyliques avec le **TFNF**

Le **TFNF** a aussi pu être utilisé avec AgF comme activateur dans des réactions de substitution nucléophile sur un bromure de benzyle ou un triflate d'alkyle avec des bons rendements ainsi que sur un alcool benzylique ou un alcool aliphatique secondaire via la formation intermédiaire d'un triflate in situ.^[58] Ce réactif est donc intéressant pour effectuer la trifluorométhoxylation bien que l'utilisation de sels d'argent soit nécessaire pour l'activation du **TFNF** et que sa préparation nécessite l'utilisation du réactif d'Umemoto.

TFMS :

Outre le **TFMT** et le **TfNF**, un autre réactif peut être considéré comme appartenant à la même famille : les arylsulfonates de trifluorométhyle (**TFMS**). En effet, le point commun de ces réactifs est la possibilité de cliver la liaison soufre-oxygène qui permet alors de libérer l'anion CF_3O^- . L'avantage des **TFMS** comparé au **TFMT** réside dans leurs températures d'ébullition plus élevées, ce qui les rend plus facile à manipuler. Ils peuvent se synthétiser facilement à partir du réactif de Togni ou à partir du réactif d'Umemoto (Schéma 44).^[16b, 21c]

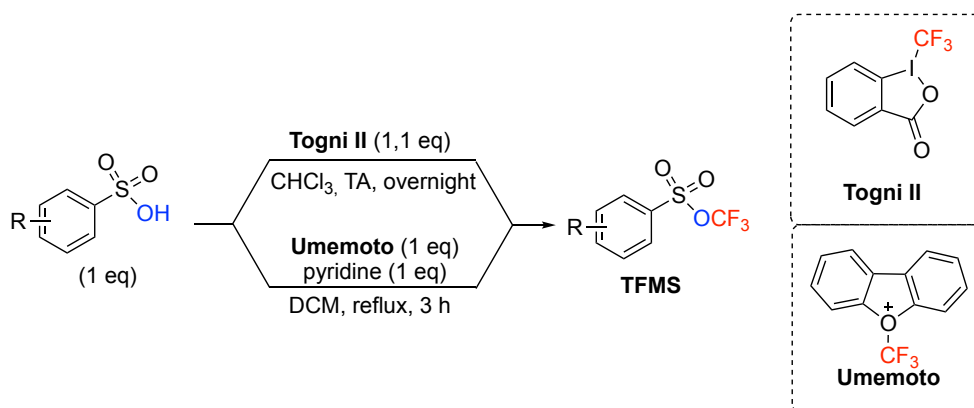


Schéma 44 : synthèse du **TFMS**

L'équipe de Tang a largement exploité ce réactif pour la préparation de trifluorométhyl éthers, avec tout d'abord la bromo et iodo trifluorométhoxylation d'alcènes (Schéma 45).^[21a, 59]

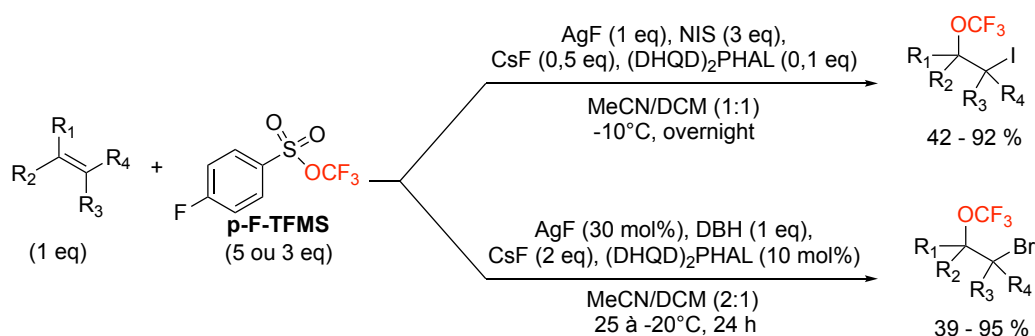


Schéma 45 : halogéno-trifluorométhoxylation d'alcènes

Le 1,3-dibromo-5,5-diméthylhydantoin (DBH) ou le N-iodosuccinimide (NIS) servent de source d'halogène électrophile qui réagit avec l'alcène pour former le bromo/iodonium correspondant (Schéma 46). Le CsF réagit avec le **p-F-TFMS** pour libérer le sel trifluorométhanolate de césium qui réagit avec AgF pour former le sel d'argent AgOCF₃. Enfin ce dernier va réagir sur le bromo/iodonium et donner le produit désiré. A noter que ces réactions ont été réalisées en version asymétrique. Ces composés sont intéressants de par les opportunités de post-fonctionnalisation qu'ils possèdent.

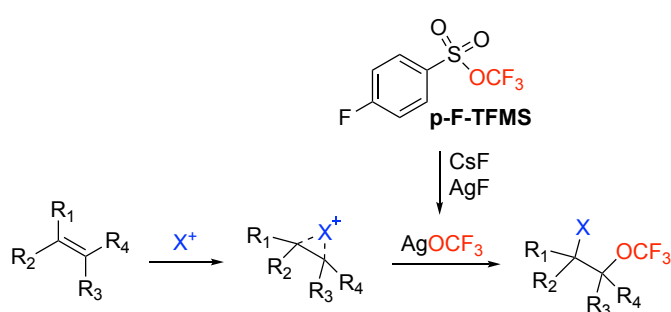


Schéma 46 : mécanisme de la halogénotrifluorométhoxylation

Voyant le potentiel de ce réactif, l'équipe de Tang a continué ses investigations et a développé de multiples voies de synthèse afin d'accéder à des composés trifluorométhoxylés aromatiques, vinyliques et benzyliques à partir du trifluorométhyl 4-fluorobenzenesulfonate (**p-F-TFMS**) (Schéma 47).^[60] L'accès aux composés aromatiques peut se faire via une réaction

de Sandemeyer catalysée par un complexe de Rubidium et sous photochimie ou via une C-H activation (Schéma 47ac). L'addition du OCF₃ sur un alcyne permet d'accéder à des composés vinyliques (Schéma 47b), enfin des composés benzyliques peuvent être obtenus via une trifluorométhoxylation oxydative (Schéma 47e).

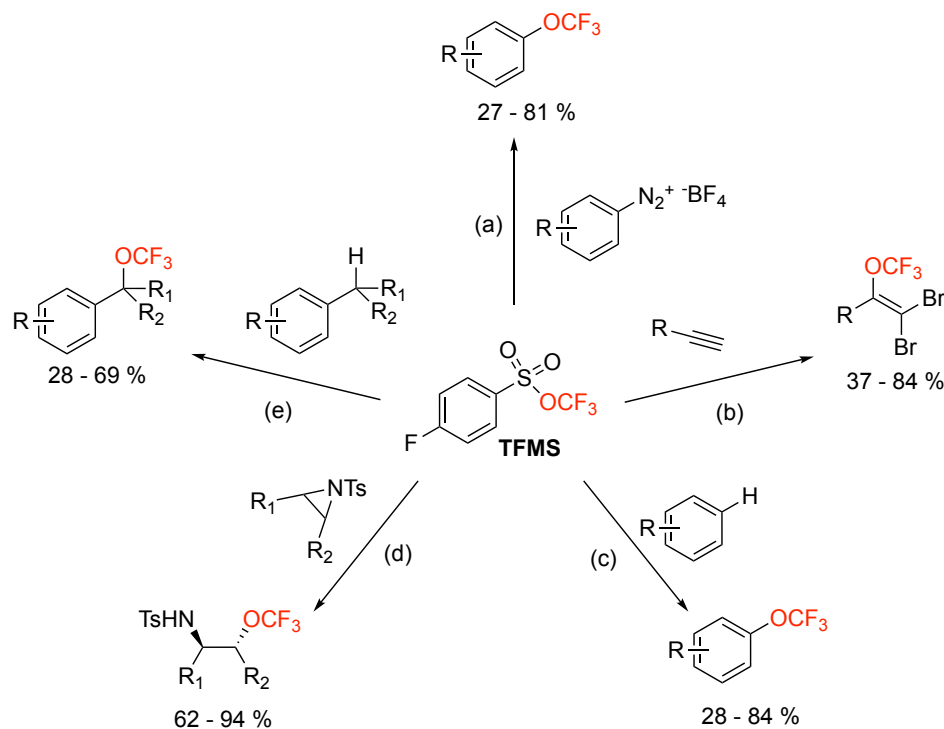


Schéma 47 : Trifluorométhoxylation à partir du p-F-TFMS –

(a) : Ru(bpy)₃(PF₆)₂ (1 mol%), Cu(OTf)₂ (1 eq), CsF (2 eq), 15 W LED blanche, MeCN, 25 à -40°C, 12 h

(b) : AgCO₃ (0,2 eq), KF (4 eq), 18-crown-6 (1 eq), NBP (3-n-butylphthalide) (3 eq), MeCN, 60°C, 4 h

(c) : Condition A: AgF₂ (1 eq), Selectfluor (2 eq), CsF (3 eq), DMC, 35 °C. Condition B: AgF₂ (4 eq), MeCN, 10 °C. Condition C: AgF₂ (1 eq), Selectfluor (2 eq), CsF (4 eq), 4-tert-butyl-2,6-bis(4-tert-butylpyridin-2-yl)pyridine (0,1 eq). DMC, 35 °C. Condition D: AgF₂ (4 eq), di(pyridin-2-yl)methanone (0,1 eq), MeCN, 10 °C

(d) : Aziridine (1.0 equiv), TFMS (3.0 equiv), AgF (30 mol %), KF (0.5 equiv), DMA/THF (1:1), 50 °C.

(e) : condition A : K₂S₂O₈ (3 eq), AgOTf (30 mol%), CsF (4 eq), 1,10-phenantroline-5,6-dione (5 mol%), DCM, 50°C, 15 h - condition B : F-TEDA-OTf (3 eq), AgOTf (30 mol%), CsF (4 eq), 1,10-phenantroline-5,6-dione (5 mol%), 4,7-diphenyl-1,10-phenanthroline (5 mol%), DMC, 25°C, 15 h - condition C : AgF₂ (6 eq), 4,4'dimethoxy-2,2'-bipyridine (10 mol%), di(2-pyridinyl)-methanone (10 mol%), MeCN, 25°C, 15 h

Les substituants sur l'aromatique du **TFMS** ayant une influence sur la réactivité, d'autres réactions ont été développées avec le **p-Me-TFMS**, toujours par le laboratoire de Tang (Schéma 48).^[60a, 61] A partir de ce réactif, des composés trifluorométhoxylés aliphatiques ont pu être obtenus, ainsi que aromatiques et benzyliques. La trifluorométhoxylation via l'ouverture d'un époxyde permet d'obtenir des composés bifonctionnalisés avec un groupement alcool et un

groupement OCF_3 (Schéma 48a).^[61c] Des alcools ont pu être trifluorométhoxylés via la formation intermédiaire du fluorofomate (Schéma 48b).^[61b] Des alcènes terminaux ont pu être fonctionnalisés via une réaction photochimique catalysée au Ruthénium (Schéma 48c).^[61a] Des alkyles trifluoroborates ont aussi pu être trifluorométhoxylés via une catalyse à l'argent (Schéma 48e).^[60a] Enfin, des composés aromatiques ont pu être bifonctionnalisés via la formation d'un aryne (Schéma 48d).^[61d]

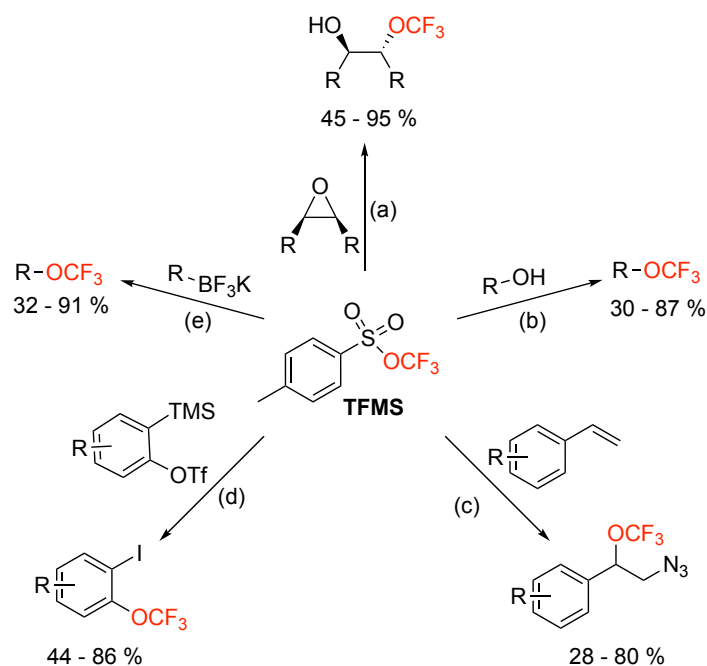


Schéma 48 : Trifluorométhoxylation à partir du TFMS para méthyle –

(a) : SalenCoDNP (10 mol%), $n\text{Bu}_4\text{N}^+\text{DNP}^-$ (10 mol%), MeCN, 25 °C, 24 h

(b) : CsF (2,5 eq), TMABr (0,5 eq), DMA/HMPA (9:1), 30 à 100 °C, 24 h

(c) : 1-azido-1,2-benziodoxol-3(1H)-one (5 eq), Ru(bpy)(PFs) (1.0 mol%), AgF (50 mol%), tBustpy (30 mol%), 14 W LED bleu, MeCN, 10 °C, 4 h

(d) : KF (4 eq), 24-crown-8 (2 eq), $\text{C}_4\text{F}_9\text{I}$ (6 eq), DMC, 60°C, 12 h

(e) : AgOTf (30 mmol%), 3,4,7,8-Me₄-1,10-Phen (30 mmol%), KF (3 eq), Selectfluor (2 eq), 18-crown-6 (3 eq), anisole, 30 °C, 15h

En 2023, la trifluorométhoxylation asymétrique de sulfonates d'alcools propargyliques catalysée par le cuivre en utilisant le **TFMS** comme source de CF_3O^- a été décrite par le groupe de Tang (Schéma 49).^[62] Les produits désirés sont obtenus avec des rendements corrects et de bons excès énantiomériques.

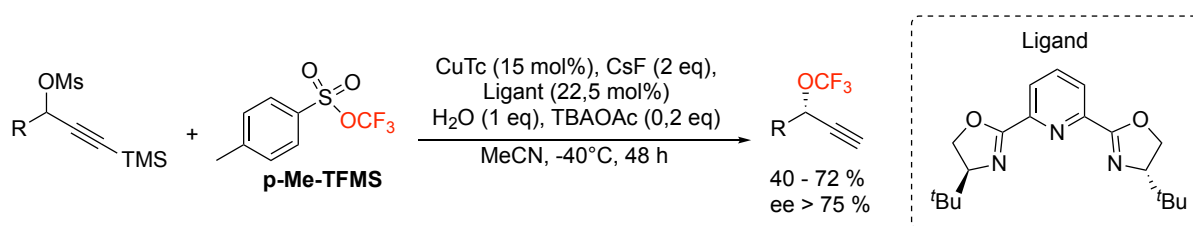


Schéma 49 : trifluorométhoxylation énantiosélective avec le **TFMS**

Grace aux **TFMS**, de nombreuses avancées ont pu être faites. Ces réactifs ont permis de développer des réactions de trifluorométhoxylation et d'accéder à une variété de composés trifluorométhoxylés. Cependant, toutes les synthèses effectuées avec le **TFMS** doivent être réalisées en boîte à gant, ce qui limite leurs applications. De plus, ces réactifs sont synthétisés à partir du réactif de Togni ou d'Umemoto, des réactifs coûteux, ce qui rend les réactifs **TFMS** très coûteux.

TFBz :

Par analogie avec les esters sulfoniques de trifluorométhyle, les esters de trifluorométhyle peuvent également être considérés comme des donneurs de CF_3O^- . En effet, des fluorures peuvent réagir sur le carbonyle de tels esters et libérer l'anion trifluorométhanolate. Ainsi, le trifluorométhyle benzoate (**TFBz**), un liquide stable, a été considéré comme agent de trifluorométhylation. Ce réactif est synthétisé à partir de difluorophosgène, généré in situ à partir de triphosgène et de KF afin d'éviter de manipuler ce gaz extrêmement toxique. Le difluorophosgène généré in situ va ensuite réagir avec le bromure de benzoyle et le KF pour donner le **TFBz** (Schéma 50).^[63]

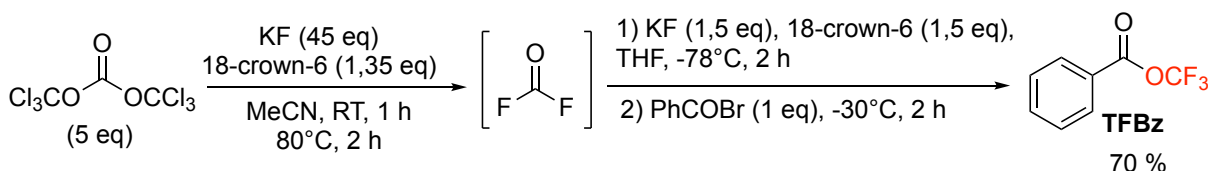


Schéma 50 : synthèse du **TFBz**

Avec ce nouveau réactif en main, l'équipe de Hu a développé la difonctionnalisation d'aryne avec une halogéno-trifluorométhoxylation d'aryne. Le KF permet d'activer le **TFBz** pour libérer l'anion trifluorométhanolate. L'association d'un éther couronne au sel de potassium CF_3OK

formé permet de le stabiliser et d'améliorer les rendements. Les rendements obtenus sont corrects à très bons (Schéma 51).^[63]

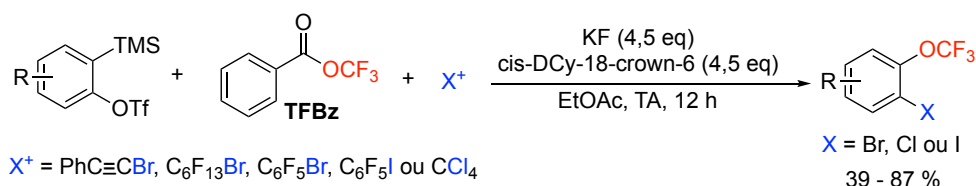


Schéma 51 : Halogéno-trifluorométhoxylation d'arynes

Pour démontrer davantage la diversité offerte par le **TFBz**, d'autres réactions de trifluorométhoxylation, comme la substitution nucléophile d'halogénures d'alkyle, la trifluorométhoxylation oxydative d'aryle stannylés (ArSnBu_3) et la bromotrifluorométhoxylation asymétrique d'alcènes, ont également été étudiées et ont permis d'obtenir avec succès les produits cibles avec des rendements satisfaisants.^[63]

Le **TFBz** est un réactif stable et peu coûteux, qui paraît être très prometteur pour obtenir des composés trifluorométhoxylés. Néanmoins, la synthèse de ce réactif est une limite puisqu'elle nécessite l'utilisation de difluorophosgène, un gaz extrêmement toxique.

TFBO :

Pour compléter la panoplie d'agents de trifluorométhoxylation nucléophile, l'équipe de Tang a développé un nouveau réactif, le **TFBO** ((*E*)-*O*-trifluorométhyl-benzaldoximes). Ce réactif est synthétisé à partir d'un phtalimide- OCF_3 ((2-(trifluorométhoxy)isoindoline-1,3-dione)) et du 4-(tert-butyl)benzaldehyde (Schéma 52).^[64]

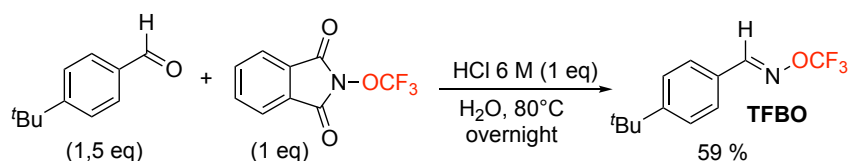


Schéma 52 : synthèse du **TFBO**

Le **TFBO**, contrairement aux **TFMT**, **TFNf** ou **TFMS**, ne nécessite pas l'utilisation de fluorures, mais la présence d'une base pour libérer l'anion trifluorométhanolate désiré et un nitrile en sous-produit. Ainsi, le **TFBO** a pu être utilisé pour la trifluorométhoxylation d'halogénures d'alkyles par substitution nucléophile (Schéma 53).^[64] Cette réaction se fait sans l'utilisation

d'argent, mais l'utilisation d'une source de césium permet d'améliorer le rendement. La formation d'un intermédiaire CsOCF_3 a été observée, préalablement décrit comme plus stable que d'autres sels de trifluorométhanolate alcalins,^[50] mais dans ces conditions, aucune information n'a été donnée sur l'intérêt de former cet intermédiaire.

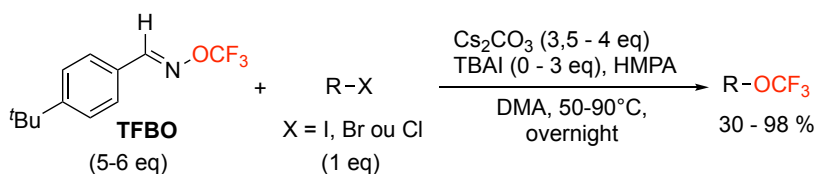


Schéma 53 : trifluorométhoxylation à partir du TFBO

Cette méthode a l'avantage d'éviter l'utilisation de sel d'argent, mais nécessite l'utilisation d'un excès de base ainsi qu'un excès de **TFBO**. De plus, la réaction est substrat dépendante, les conditions varient énormément selon le substrat de départ. Aucune rationalisation des variations des conditions n'a été décrite par les auteurs.

Phth-OCF₃ :

En 2023, l'équipe de Qing a découvert le potentiel d'un composé synthétisé initialement en 2014 par le groupe de Togni, le *N*-trifluorométhoxyphthalimide (**Phth-OCF₃**).^[20] Le groupe de Qing a retravaillé la synthèse en une étape de ce réactif, qui est un solide stable, pour ensuite l'utiliser dans des réactions de trifluorométhoxylation (Schéma 54).^[65]

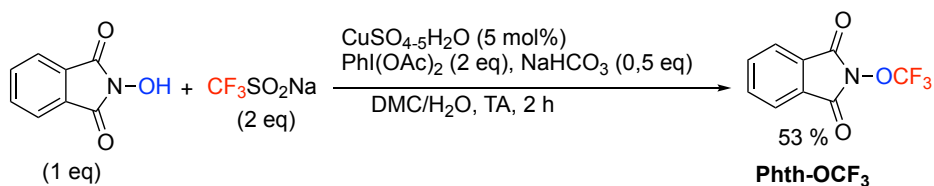


Schéma 54 : synthèse du **Phth-OCF₃**

A l'aide de ce réactif, les iodures d'alkyle ont pu être trifluorométhoxylés avec des rendements corrects à bons (Schéma 55).^[65] Pour certains composés, l'addition de fluorure de césium était nécessaire. Dans ces conditions, la formation du sel CsOCF_3 , préalablement décrit comme plus stable que d'autres sels de trifluorométhanolate alcalins,^[50] a été observée par RMN ¹⁹F mais dans ces conditions, aucune information n'a été donnée sur l'intérêt de former cet intermédiaire.

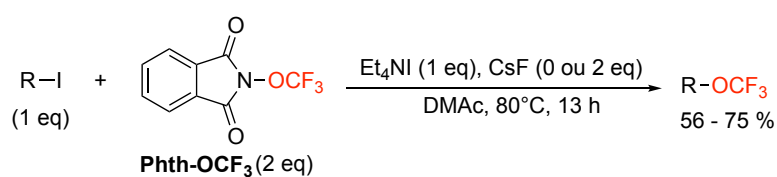


Schéma 55 : trifluorométhoxylation du **Phth-OCF₃**

Pour étendre la panoplie des substrats pouvant être engagés dans une telle réaction, un bromure, un mésylate et un tosylate d'alkyle ont aussi été trifluorométhoxylés avec succès.

DNTFB :

Enfin, en 2010, notre groupe a décrit une voie d'activation du **DNTFB** (2,4-dinitro-trifluorométhoxybenzène) pour libérer l'anion ⁻OCF₃ grâce à des fluorures et effectuer la réaction de trifluorométhoxylation (Schéma 56).^[66] Le **DNTFB** a l'avantage d'être un réactif commercial et peu coûteux.

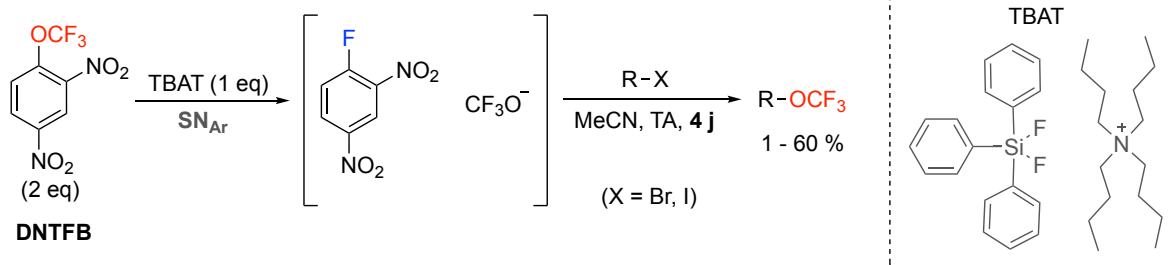


Schéma 56 : trifluorométhoxylation à partir du **DNTFB**

Cependant la trifluorométhoxylation dans ces conditions est peu efficace car uniquement les substrats activés que sont le bromure de benzyle et le bromure de cinnamyle ont pu être convertis avec des rendements corrects (respectivement 60 % et 45 % de rendement) , et une durée de réaction de quatre jours est nécessaire. L'iodure de citronellyle n'a donné que 6 % de rendement et le α -bromo/iodo acétophénone ne dépasse pas les 10 % de rendement. A noter que l'utilisation des micro-ondes permet de diminuer le temps de réaction à 10 min, et permet d'obtenir de meilleurs rendements, comme avec l'iodure de citronellyle, 45 % de rendement est obtenu avec les micro-ondes contre 6 % sans les micro-ondes.

III. Conclusion sur l'état de l'art

Bien qu'un grand nombre de méthodes ait été développé afin d'obtenir des trifluorométhyléthers, l'accès à ces composés restent un challenge. La trifluorométhoxylation indirecte est limitée sur le type de substrats fonctionnalisables. La trifluorométhoxylation directe permet d'introduire en une étape le motif OCF_3 par voie radicalaire ou nucléophile. La trifluorométhoxylation radicalaire pose des problèmes de régiosélectivité que la trifluorométhoxylation nucléophile permet d'éviter. Cependant, les réactifs actuels sont coûteux et/ou difficiles à synthétiser. De plus, l'anion trifluorométhanolate étant peu stable, ces réactions afin d'obtenir les composés trifluorométhoxylés nécessitent d'être réalisées en présence de réactifs coûteux comme des sels d'argent. Certains réactifs permettent d'éviter ces problématiques comme le **DNTFB** ou le **PhthOCF₃**, cependant leur réactivité est limitée.

Une des limites à l'utilisation du **DNTFB** semble être une réaction très lente. Dans le cadre de ma thèse, nous avons décidé d'étudier le **DNTFB** afin de découvrir une méthode d'activation plus efficace pour générer l'anion CF_3O^- et l'utiliser dans de nouvelles réactions de trifluorométhoxylation.

IV. Références

- [1] A. Leo, C. Hansch, D. Elkins, *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 525-616.
- [2] a) M. A. McClinton, D. A. McClinton, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 6555-6666; b) C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 165-195.
- [3] a) W. A. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1314-1318; b) A. Haas, in *Adv. Inorg. Chem.*, Vol. 28 (Eds: H. J. Emeleus, A. G. Sharpe), Academic Press, **1984**, pp. 167-202.
- [4] a) D. Federsel, A. Herrmann, D. Christen, S. Sander, H. Willner, H. Oberhammer, *J. Mol. Struct.* **2001**, *567-568*, 127-136; b) B. Manteau, P. Genix, L. Brelot, J.-P. Vors, S. Pazenok, F. Giornal, C. Leuenberger, F. R. Leroux, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, *2010*, 6043-6066.
- [5] S. Pan, X. Wu, J. Jiang, W. Gao, Y. Wan, D. Cheng, D. Han, J. Liu, N. P. Englund, Y. Wang, S. Peukert, K. Miller-Moslin, J. Yuan, R. Guo, M. Matsumoto, A. Vattay, Y. Jiang, J. Tsao, F. Sun, A. C. Pferdekamper, S. Dodd, T. Tuntland, W. Maniara, J. F. Kelleher, Y.-m. Yao, M. Warmuth, J. Williams, M. Dorsch, *ACS Med. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 130-134.
- [6] T. Besset, P. Jubault, X. Pannecoucke, T. Poisson, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 1004-1010.
- [7] L. M. Yagupol'skii, *Dokl. Akad. Nauk SSSR* **1955**, 100-102.
- [8] N. Yarovenko, A. Vasileva, *Zh. Obshch. Khim.* **1958**, *28*, 2502-2504.
- [9] F. Mathey, J. Bensoam, *Tetrahedron Lett.* **1973**, *14*, 2253-2256.
- [10] A. E. Feiring, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 2907-2910.

- [11] a) W. A. Sheppard, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 1-11; b) P. E. Aldrich, W. A. Sheppard, *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 11-15.
- [12] a) M. Kuroboshi, K. Suzuki, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 4173-4176; b) K. Kanie, Y. Tanaka, K. Suzuki, M. Kuroboshi, T. Hiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 471-484.
- [13] I. Ben-David, D. Rechavi, E. Mishani, S. Rozen, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *97*, 75-78.
- [14] *Emerging Fluorinated Motifs: Synthesis, Properties and Applications* (Eds: D. Cahard, J. A. Ma), Wiley, Weinheim, Germany, **2020**.
- [15] a) Q.-W. Zhang, A. T. Brusoe, V. Mascitti, K. D. Hesp, D. C. Blakemore, J. T. Kohrt, J. F. Hartwig, *Angew. Chem.* **2016**, *128*, 9910-9914; b) M. Zhou, C. Ni, Z. He, J. Hu, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3754-3757; c) C. Chatalova-Sazepin, M. Binayeva, M. Epifanov, W. Zhang, P. Foth, C. Amador, M. Jagdeo, B. R. Boswell, G. M. Sammis, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4570-4573; d) S. Krishanmoorthy, S. D. Schnell, H. Dang, F. Fu, G. K. S. Prakash, *J. Fluorine Chem.* **2017**, *203*, 130-135.
- [16] a) T. Umemoto, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1757-1778; b) T. Umemoto, K. Adachi, S. Ishihara, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 6905-6917.
- [17] A. Yoshimura, V. V. Zhdankin, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3328-3435.
- [18] R. Koller, K. Stanek, D. Stolz, R. Aardoom, K. Niedermann, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4332-4336.
- [19] A. Liang, S. Han, Z. Liu, L. Wang, J. Li, D. Zou, Y. Wu, Y. Wu, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 5102-5106.
- [20] V. Matoušek, E. Pietrasiak, L. Sigrist, B. Czarniecki, A. Togni, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, *2014*, 3087-3092.
- [21] a) S. Guo, F. Cong, R. Guo, L. Wang, P. Tang, *Nat Chem* **2017**, *9*, 546-551; b) N. Santschi, P. Geissbühler, A. Togni, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *135*, 83-86; c) R. Koller, Q. Huchet, P. Battaglia, J. M. Welch, A. Togni, *Chem. Commun.* **2009**, 5993-5995.
- [22] J. N. Brantley, A. V. Samant, F. D. Toste, *ACS Central Science* **2016**, *2*, 341-350.
- [23] H. Zhu, C. Gao, T. Yu, C. Xu, M. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63*, e202400449.
- [24] J. Kalim, T. Duhail, T.-N. Le, N. Vanthuyne, E. Anselmi, A. Togni, E. Magnier, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 10516-10523.
- [25] J. Kalim, T. Duhail, E. Pietrasiak, E. Anselmi, E. Magnier, A. Togni, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 2638-2642.
- [26] a) J.-B. Liu, C. Chen, L. Chu, Z.-H. Chen, X.-H. Xu, F.-L. Qing, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 11839-11842; b) J.-B. Liu, X.-H. Xu, F.-L. Qing, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5048-5051.
- [27] Y. Si, P. Tang, *Chin. J. Chem.* **2023**, *41*, 2179-2196.
- [28] W. Zheng, C. A. Morales-Rivera, J. W. Lee, P. Liu, M. Y. Ngai, *Angew Chem Int Ed Engl* **2018**, *57*, 9645-9649.
- [29] B. J. Jelier, P. F. Tripet, E. Pietrasiak, I. Franzoni, G. Jeschke, A. Togni, *Angew Chem Int Ed Engl* **2018**, *57*, 13784-13789.
- [30] T. Duhail, T. Bortolato, J. Mateos, E. Anselmi, B. Jelier, A. Togni, E. Magnier, G. Dagousset, L. Dell'Amico, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 7088-7093.
- [31] W. Zheng, J. W. Lee, C. A. Morales-Rivera, P. Liu, M.-Y. Ngai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13795-13799; *Angew. Chem.* **2018**, *130*, 13991-13995.
- [32] J. W. Lee, S. Lim, D. N. Maienshein, P. Liu, M.-Y. Ngai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 21475-21480; *Angew. Chem.* **2020**, *132*, 21659-21664.
- [33] S. Dix, P. Golz, J. R. Schmid, S. Riedel, M. N. Hopkinson, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 11554-11558.

- [34] J. H. Nissen, T. Stüker, T. Drews, S. Steinhauer, H. Beckers, S. Riedel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3584-3588.
- [35] L. M. Maas, C. Fasting, P. Voßnacker, N. Limberg, P. Golz, C. Müller, S. Riedel, M. N. Hopkinson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, *63*, e202317770.
- [36] Q. Wang, X. Zhang, A. E. Sorochinsky, G. Butler, J. Han, V. A. Soloshonok, *Symmetry* **2021**, *13*.
- [37] J. Saiter, T. Guérin, M. Donnard, A. Panossian, G. Hanquet, F. R. Leroux, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 3139-3147.
- [38] R. E. Nofhle, G. H. Cady, *Inorg. Chem.* **1965**, 1010–1012.
- [39] a) G. A. Olah, T. Ohyama, *Synthesis* **1976**, *1976*, 319-320; b) R. E. Nofhle, *Inorganic and Nuclear Chemistry Letters* **1980**, *16*, 195-200; c) Y. Katsuhara, D. D. DesMarteau, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2681-2686; d) Y. Kobayashi, T. Yoshida, I. Kumadaki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3865-3866; e) M. O. Hassani, A. Germain, D. Brunel, A. Commeyras, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 65-68; f) S. L. Taylor, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 4147-4156.
- [40] S. L. Taylor, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1987**, 4148–4156.
- [41] A. A. Kolomeitsev, M. Vorobyev, H. Gillandt, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 449-454.
- [42] O. Marrec, T. Billard, J.-P. Vors, S. Pazenok, B. R. Langlois, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 200-207.
- [43] G.-F. Zha, J.-B. Han, X.-Q. Hu, H.-L. Qin, W.-Y. Fang, C.-P. Zhang, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 7458-7461.
- [44] Q.-W. Zhang, J. F. Hartwig, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 10124-10127.
- [45] a) Y.-M. Yang, J.-F. Yao, W. Yan, Z. Luo, Z.-Y. Tang, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8003-8007; b) C. Chen, Y. Luo, L. Fu, P. Chen, Y. Lan, G. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 1207-1210; c) C. Chen, P. Chen, G. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15648-15651.
- [46] W. Zhang, J. Chen, J.-H. Lin, J.-C. Xiao, Y.-C. Gu, *iScience* **2018**, *5*, 110-117.
- [47] a) S. Chen, Y. Huang, X. Fang, H. Li, Z. Zhang, T. S. A. Hor, Z. Weng, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2015**, *44*, 19682-19686; b) D. Chen, L. Lu, Q. Shen, *Org. Chem. Front.* **2019**, *6*, 1801-1806.
- [48] D. Chen, Y. Luo, L. Lu, Q. Shen, *Organometallics* **2024**.
- [49] A. Turksoy, T. Scattolin, S. Bouayad-Gervais, F. Schoenebeck, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 2183-2186.
- [50] M. E. Redwood, C. J. Willis, *Can. J. Chem.* **1965**, *43*, 1893-1898.
- [51] X. Qi, P. Chen, G. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 9517-9521.
- [52] X. Qi, P. Chen, G. Liu, *Angew Chem Int Ed Engl* **2017**, *56*, 9517-9521.
- [53] C. Chen, P. M. Pflüger, P. Chen, G. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2392-2396.
- [54] C. Huang, T. Liang, S. Harada, E. Lee, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 13308-13310.
- [55] J. J. Newton, B. J. Jelier, M. Meanwell, R. E. Martin, R. Britton, C. M. Friesen, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 1785-1790.
- [56] H. Mayr, Mayr's Database Of Reactivity Parameters (<https://www.cup.lmu.de/oc/mayr/reaktionsdatenbank2/>).
- [57] M. Jakubczyk, S. Mkrtchyan, M. Shkooor, S. Lanka, Š. Budzák, M. Iliaš, M. Skoršepa, V. O. Iaroshenko, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 10438-10445.
- [58] Z. Lu, T. Kumon, G. B. Hammond, T. Umemoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 16171-16177; *Angew. Chem.* **2021**, *133*, 16307-16313.
- [59] Q. Huang, P. Tang, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 2512-2519.

- [60] a) X. Jiang, P. Tang, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 5135-5139; b) H. Yang, F. Wang, X. Jiang, Y. Zhou, X. Xu, P. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 13266-13270; c) S. Yang, M. Chen, P. Tang, *Angew Chem Int Ed Engl* **2019**, *58*, 7840-7844; d) Z. Deng, M. Zhao, F. Wang, P. Tang, *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 2569; e) J. Xin, X. Deng, P. Tang, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 881-885.
- [61] a) F. Cong, Y. Wei, P. Tang, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 4473-4476; b) X. Jiang, Z. Deng, P. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 292-295; c) J. Liu, Y. Wei, P. Tang, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 15194-15199; d) M. Lei, H. Miao, X. Wang, W. Zhang, C. Zhu, X. Lu, J. Shen, Y. Qin, H. Zhang, S. Sha, Y. Zhu, *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1389-1392.
- [62] Y. Hou, Z. Zhang, X. Sun, Z. Yang, Y.-X. Luan, P. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202218919.
- [63] M. Zhou, C. Ni, Y. Zeng, J. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 6801-6805.
- [64] Y. Li, Y. Yang, J. Xin, P. Tang, *Nat Commun* **2020**, *11*, 755.
- [65] W.-J. Yuan, C.-L. Tong, X.-H. Xu, F.-L. Qing, *J. Org. Chem.* **2023**.
- [66] O. Marrec, T. Billard, J.-P. Vors, S. Pazenok, B. R. Langlois, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2831-2837.

Chapitre II : Synthèse et étude du réactif DDPyOCF₃

Chapitre II : Synthèse et étude du réactif DDPyOCF ₃	42
Références.....	55

Comme vu précédemment, la génération de l'anion trifluorométhanolate est difficile compte tenu de sa faible stabilité. Nous nous sommes inspirés des travaux de notre groupe réalisés en 2010 avec le **DNTFB**. Le **TBAT** était utilisé comme source de fluorures pour activer le **DNTFB** par S_NAr et ainsi générer du 1-fluoro-2,4-dinitrobenzène et l'anion souhaité CF₃O⁻. Ce dernier peut alors réagir avec des halogénures d'alkyle pour former des trifluorométhyl éthers. Cependant, la réaction est très lente, applicable uniquement aux substrats ayant une forte réactivité et les rendements sont faibles à modestes (Schéma 1).^[1]

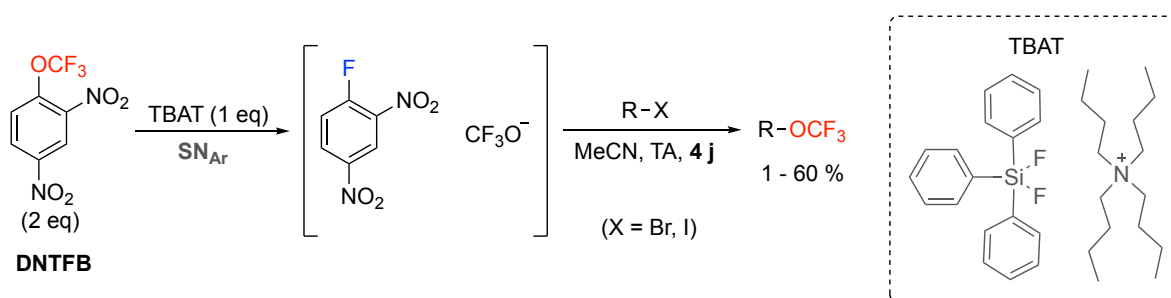


Schéma 1 : première description d'une activation du **DNTFB**

Nous avons donc cherché une nouvelle méthode d'activation plus efficace du réactif. Pour cela, nous avons étudié la structure du **DNTFB**, un noyau aromatique avec des groupements nitro en ortho et para du groupement trifluorométhoxy. Cette structure se rapproche des réactifs utilisés pour la réaction de Zincke (Schéma 2).^[2]

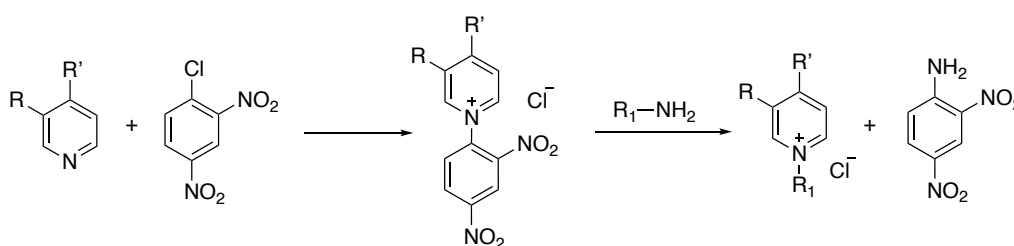


Schéma 2 : Réaction de Zincke

Par analogie, nous avons donc testé une série d'amines afin de trouver un nouveau potentiel activateur du **DNTFB**. Pour cela nous avons mis en réaction le **DNTFB** avec l'amine testée pendant deux heures (Schéma 3).

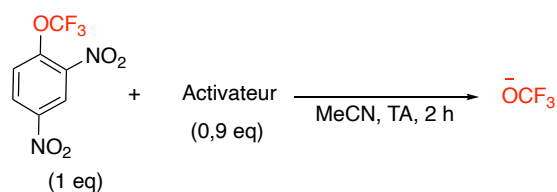
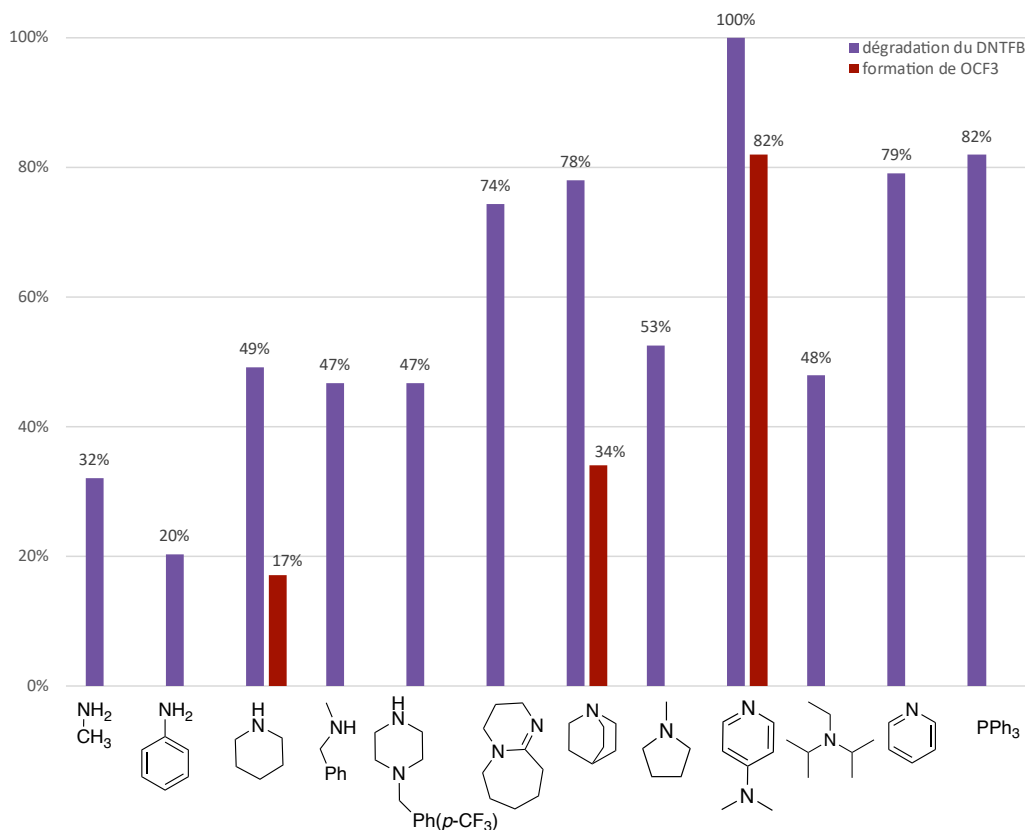


Schéma 3 : Test des différents activateurs

Plusieurs paramètres ont été observés, tout d'abord la quantité de **DNTFB** consommée, mais aussi la quantité d'anion trifluorométhanolate formée. L'activateur idéal doit dégrader le **DNTFB** mais ne pas dégrader le CF₃O⁻ formé. Ces paramètres ont été déterminés par RMN ¹⁹F (Figure 1).



Conditions de réaction : MeCN, Activateur (0,9 eq), **DNTFB** (1 mmol, 1 eq), agitation à t.a.

Conversion de **DNTFB** et formation déterminé par RMN ¹⁹F en utilisant PhCF₃ comme étalon interne

Figure 1 : résultat des tests d'activation du **DNTFB**

Après deux heures à température ambiante, les amines primaires se sont montrées peu efficaces pour dégrader le **DNTFB** (Figure 1). De meilleurs résultats sont obtenus avec les

amines secondaires, même si la dégradation ne dépasse pas les 50 %. Les meilleurs résultats sont obtenus avec les amines tertiaires, plus particulièrement avec la DBU (1,8-diazabicyclo[5.4.0]undéc-7-ène) (74 %), la quinuclidine (78 %), la DMAP (4-(Diméthylamino)pyridine) (100 %) et la pyridine (79 %). Cependant l'anion trifluorométhanolate n'est observé qu'en présence de seulement deux de ces molécules, la quinuclidine (34 %) et la DMAP (82 %). C'est pourquoi nous avons sélectionné la DMAP comme activateur pour le **DNTFB**. Enfin, nous avons analysé le produit de la réaction afin de s'assurer que le produit formé est bien celui attendu (Schéma 4).

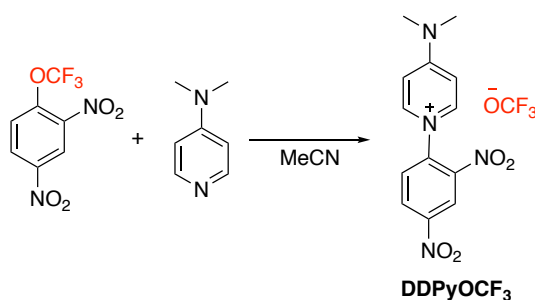


Schéma 4 : synthèse du **DDPyOCF₃** - Conditions : 1 eq de DNTFB et 0,9 eq de DMAP, TA

Du fait de la faible stabilité de l'anion, le sel, que nous nommerons **DDPyOCF₃**, n'a pas été isolé mais a été formé in situ et donc caractérisé par RMN en solution dans CD_3CN . Tout d'abord un singulet large est observé par RMN ^{19}F à -23 ppm. Ce déplacement chimique se trouve dans une zone proche de ceux observés pour les sels CF_3OAg (-27 ppm)^[3], ou $\text{CF}_3\text{O}^- \text{NR}_4^+$ (-21 ppm).^[4] La structure du contre-ion pyridinium a été caractérisée par RMN ^{13}C (partie expérimentale). Par contre, le carbone de l'anion trifluorométhanolate n'a pas été observé par RMN $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ classique. De plus, le signal en RMN ^{13}C de cet anion n'avait jamais été décrit dans la littérature quel que soit le contre-ion. Pour observer ce carbone, il a été nécessaire de faire une analyse RMN ^{13}C découplée du fluor. Dans ces conditions, un signal large à 121 ppm a été observé.

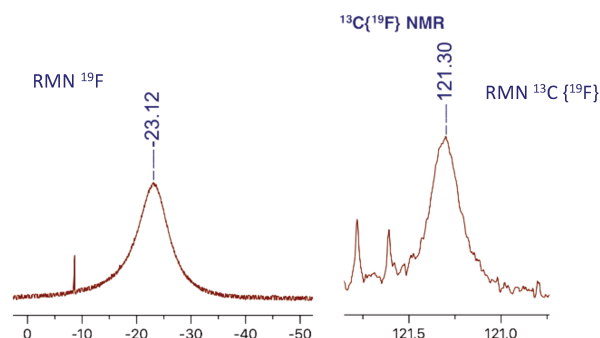
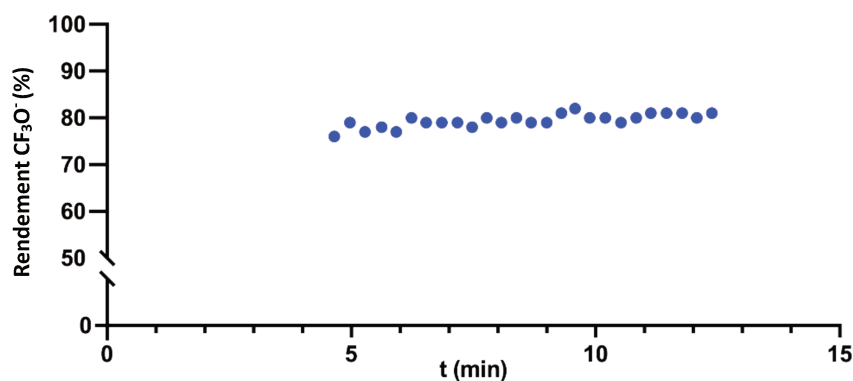


Figure 2 : RMN du CF₃O⁻

Après avoir caractérisé ce sel en solution, nous avons étudié sa cinétique de formation par RMN ¹⁹F. La formation du **DDPyOCF₃** est particulièrement rapide puisque le sel de CF₃O⁻ est formé avec un rendement proche de 80% dès cinq minutes, rendement qui reste stable (Figure 3). Durant les cinq premières minutes, un changement de couleur est observé, cependant les appareils de mesure ne nous permettent pas d'analyser ces premières minutes.

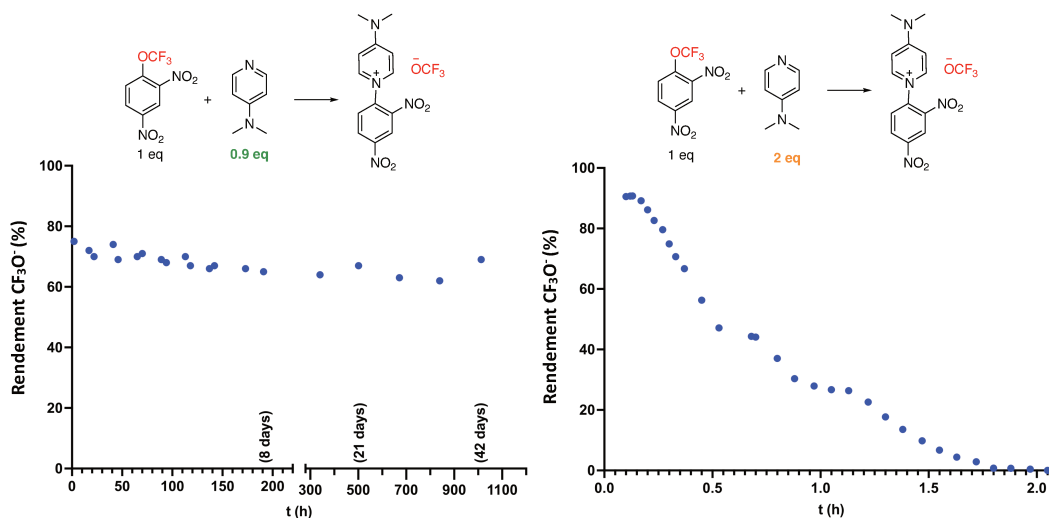


Conditions : A t.a. CD₃CN (1 ml), DMAP (0.9 eq), DNTFB (1 mmol, 1 eq), agitation à t.a

Figure 3 : cinétique de formation du CF₃O⁻ déterminé par RMN ¹⁹F

L'anion trifluorométhanolate étant connu pour son instabilité,^[1, 5] nous nous sommes naturellement intéressés à l'étude de la stabilité du **DDPyOCF₃**. Nous avons découvert que la quantité de DMAP utilisée pour la formation du réactif avait un impact majeur sur la stabilité de l'anion trifluorométhanolate. En effet, une excellente stabilité jusqu'à six semaines est observée lorsqu'un léger défaut de DMAP est utilisé, soit 0,9 équivalent de DMAP pour 1 équivalent de **DNTFB** (Schéma 5). En revanche, lorsqu'un excès de DMAP est utilisé, soit 2

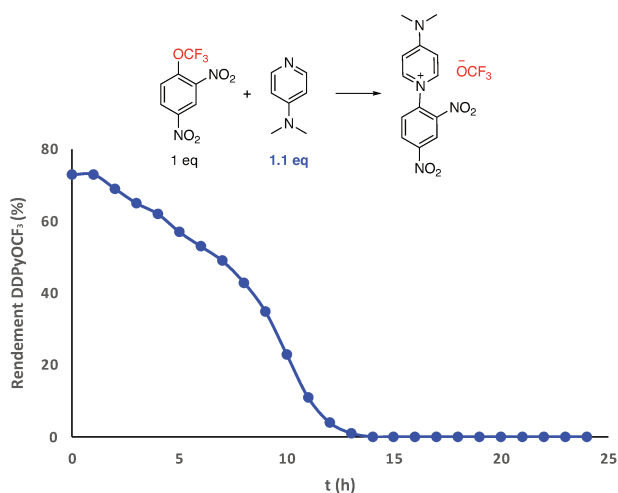
équivalents de DMAP pour 1 équivalent de **DNTFB**, le CF₃O⁻ se dégrade entièrement en moins de deux heures (Schéma 5).



A t.a. MeCN (1 ml), DMAP (0.9 eq ou 2 eq), DNTFB (1 mmol, 1 eq), agitation à t.a

Schéma 5 : étude de la stabilité du DDPyOCF₃ déterminé par RMN ¹⁹F

Si l'excès de DMAP est moindre, la dégradation de sel **DDPyOCF₃** sera ralentie. Pour illustrer cet effet nous avons réalisé la cinétique de dégradation avec un excès de 0,1 équivalent de DMAP par rapport au **DNTFB**. La dégradation du CF₃O⁻ est complète en 15 h (Schéma 6).



A t.a. MeCN (1 ml), DMAP (1 mmol, 1.1 eq), DNTFB (1 eq), agitation à t.a pendant 24 h

Schéma 6 : Étude de la dégradation avec un léger excès de DMAP déterminé par RMN ¹⁹F

Afin de vérifier que c'est bien l'excès de **DMAP** qui déclenche la dégradation du **DDPyOCF₃**, un dernier test a été effectué. Celui-ci consiste à préformer le **DDPyOCF₃** dans les conditions optimales, qui sont donc 0,9 équivalent de **DMAP** et 1 équivalent de **DNTFB**. Une fois le **DDPyOCF₃** formé, 0,2 équivalent de **DMAP** a été rajouté afin d'obtenir un excès de 0,1 équivalent de **DMAP** (Schéma 7).

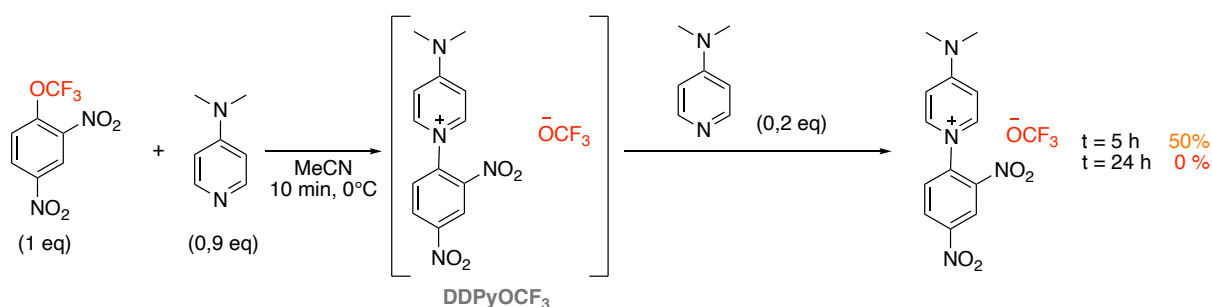
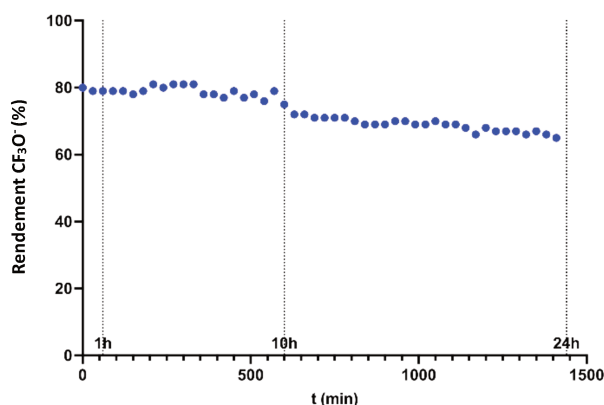


Schéma 7 : Test de dégradation du **DDPyOCF₃** après ajout de 0,2 eq de **DMAP**, déterminé par RMN ¹⁹F

Lors de l'ajout de 0,2 équivalent de DMAP sur la solution stable de **DDPyOCF₃**, la stabilité de la solution va être altérée. En effet, après 5 h d'agitation 50 % de **DDPyOCF₃** s'est dégradé, jusqu'à atteindre une dégradation complète en 24 H.

A noter qu'en parallèle de nos travaux, l'équipe de Sanford a décrit la formation du sel **DDPyOCF₃** par réaction du **DNTFB** avec la DMAP, mais en indiquant une stabilité inférieure à 50 h.^[4] Il peut être supposé que cette sensibilité du sel **DDPyOCF₃** a un léger excès de DMAP peut être à l'origine de ce résultat reporté par l'équipe de Sanford.

Afin de connaître dans quelles conditions le réactif pouvait être utilisé, nous avons aussi testé la stabilité du réactif à différentes températures. La génération du **DDPyOCF₃** se faisant dans l'acétonitrile, un solvant ayant une température d'ébullition de 82°C, nous avons testé la stabilité à 40°C et 80°C. La stabilité de l'anion trifluorométhanolate s'avère bonne à 40°C, avec une dégradation de seulement 15 % au bout de 24 h avec un ratio **DNTFB/DMAP** de (0,9 / 1) (Figure 4). Cependant, le CF_3O^- s'est révélé sensible à des températures plus élevées, en effet à 80°C l'anion se dégrade en moins de trente minutes avec ce même ratio **DNTFB/DMAP**.



A t.a. MeCN (1 ml), DMAP (1 mmol, 0,9 eq), **DNTFB** (1 eq), agitation à 40°C pendant 24 h

Figure 4 : Étude de la stabilité du DDPyOCF_3 à 40°C déterminé par RMN ^{19}F

La génération du DDPyOCF_3 est très efficace dans l'acétonitrile, néanmoins afin de connaître l'étendue des applications possibles futures avec ce réactif, nous avons voulu tester un panel de solvant (Tableau 1). Le THF, le DMSO et le toluène ne sont pas compatibles avec la formation du DDPyOCF_3 . L'acétonitrile, le DCM et le DMF permettent de générer le DDPyOCF_3 avec des rendements corrects à excellents. Toutefois, le meilleur résultat est obtenu en utilisant l'acétonitrile comme solvant.

Tableau 1 : synthèse du DDPyOCF_3 avec différents solvants

DNTFB (eq)	DMAP (eq)	Solvant	Formation du CF_3O^-	Commentaire
1	0,9	MeCN	80 %	
		DCM	50 %	
		THF	0 %	Formation d'un précipité
		DMSO	0 %	
		Toluène	0 %	Formation d'un précipité
		DMF	60 %	

Conditions : A t.a. MeCN (1 ml), DMAP (1 mmol, 0.9 eq), **DNTFB** (1 eq), agitation à t.a pendant 5 h, déterminé par RMN ^{19}F

D'autres analyses ont été réalisées sur le DDPyOCF_3 afin d'évaluer les possibles applications de ce réactif. Entre autres une analyse par voltamétrie cyclique montre plusieurs réductions successives non réversibles qui sont observées à partir de -354 mV vs ECS (Figure 5).

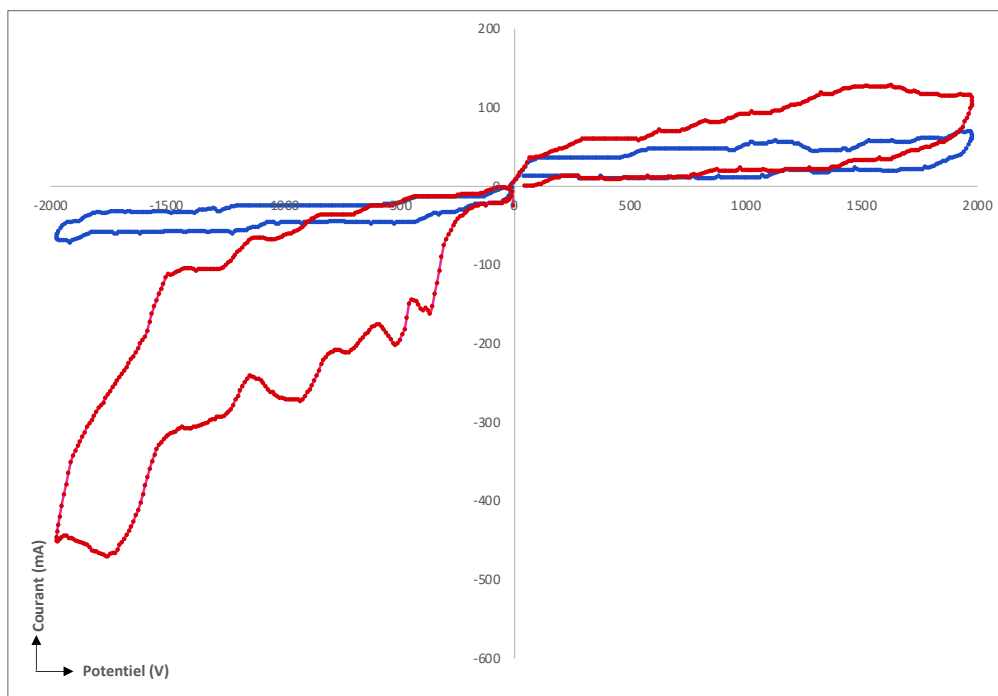


Figure 5 : Voltamétrie cyclique du DDPyOCF_3

électrode de travail : carbone - électrode de référence: Ag^+/Ag dans KCl 3M - contre-électrode : platine

Une analyse UV met en évidence une absorption à 290 nm du DDPyOCF_3 (Figure 6) alors que la **DMAP** et le **DNTFB** seuls n'absorbent que très peu au-dessus de 270 nm.

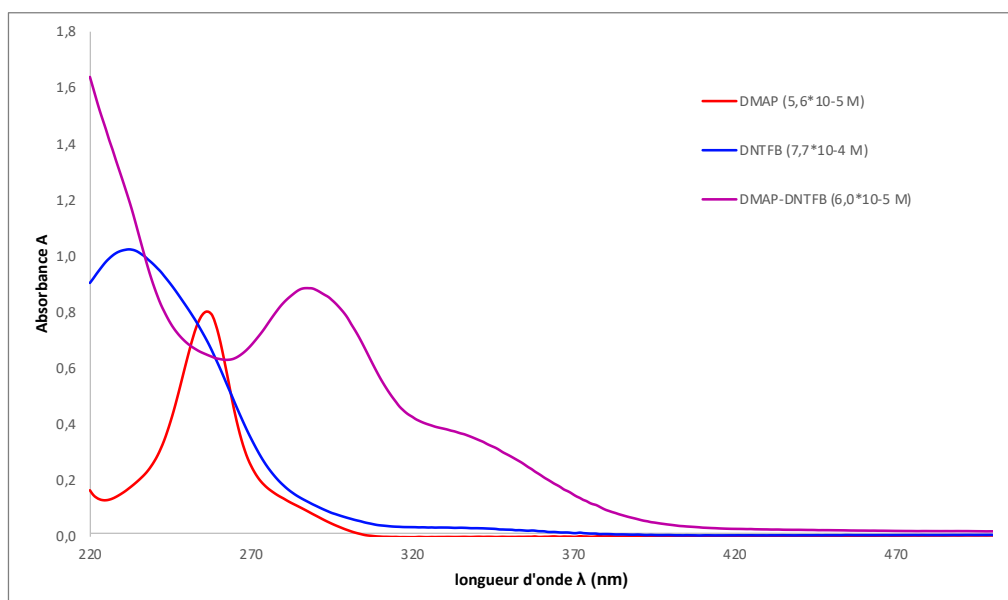


Figure 6 : Spectre UV du DDPyOCF_3

Enfin une analyse DSC du **DNTFB** a été réalisée pour déterminer sa stabilité thermique. Celui-ci s'est révélé être stable jusqu'à 300°C malgré la présence des 2 groupements nitro sur l'aromatique (Figure 7).

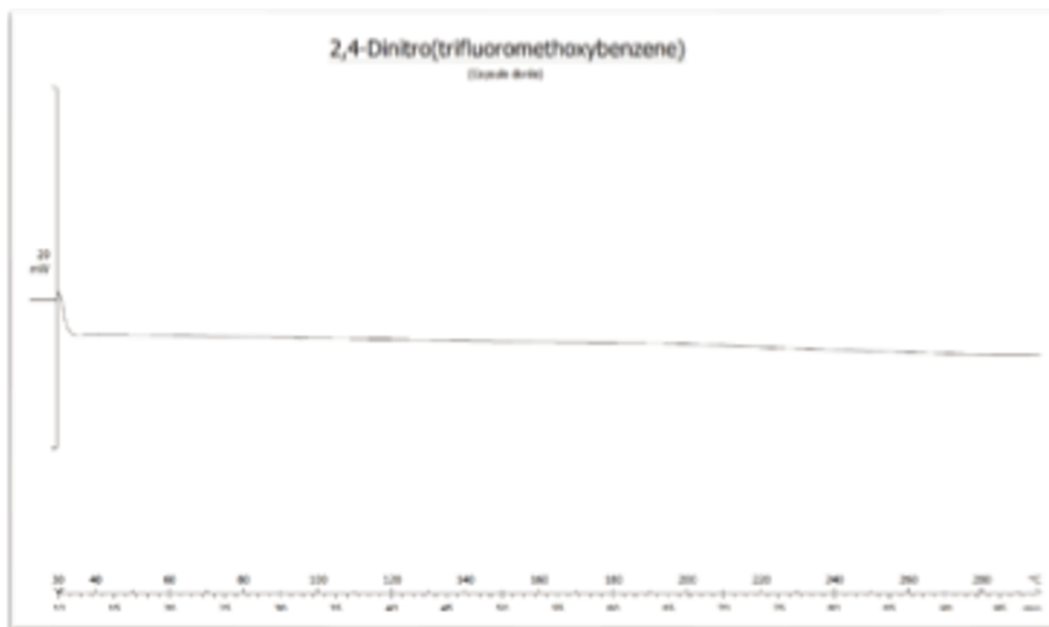


Figure 7 : DSC du **DNTFB**

Le **DDPyOCF₃** est donc sensible à l'excès de DMAP ainsi qu'aux températures élevées puisque cela provoque la dégradation du CF₃O⁻. Afin de comprendre le réactif dans son entièreté, nous avons cherché à déterminer le produit de dégradation formé. Pour cela des analyses RMN intensives ont été réalisées sur le produit de dégradation et nous ont permis de conclure sur la structure de ce produit **UP** (Schéma 8).

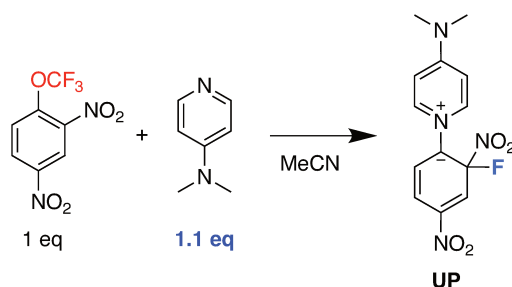


Schéma 8 : produit de dégradation du **DDPyOCF₃**

Tout d'abord, l'analyse par RMN ¹⁹F nous a permis d'attester de la présence d'un atome de fluor (Figure 8). De plus, le signal se manifeste sous une forme d'un multiplet. Une telle

multiplicité peut s'expliquer par des couplages avec des protons non équivalents. La RMN ¹⁵N confirme la présence des quatre azotes. De plus, le signal d'un azote est sous la forme d'un doublet dû à un couplage N-F (Figure 8). A l'aide de la RMN ¹³C et des constantes de couplage C-F, nous avons pu déterminer quel carbone porte l'atome de fluor et quels carbones sont en alpha de ce dernier (Figure 8). Enfin, en combinant ces informations avec les informations obtenues avec une analyse par RMN ¹H et une série d'analyses par RMN 2D, nous avons pu déterminer la position des protons les uns par rapport aux autres, ainsi que par quel carbone ils sont portés pour proposer la structure de **UP**.

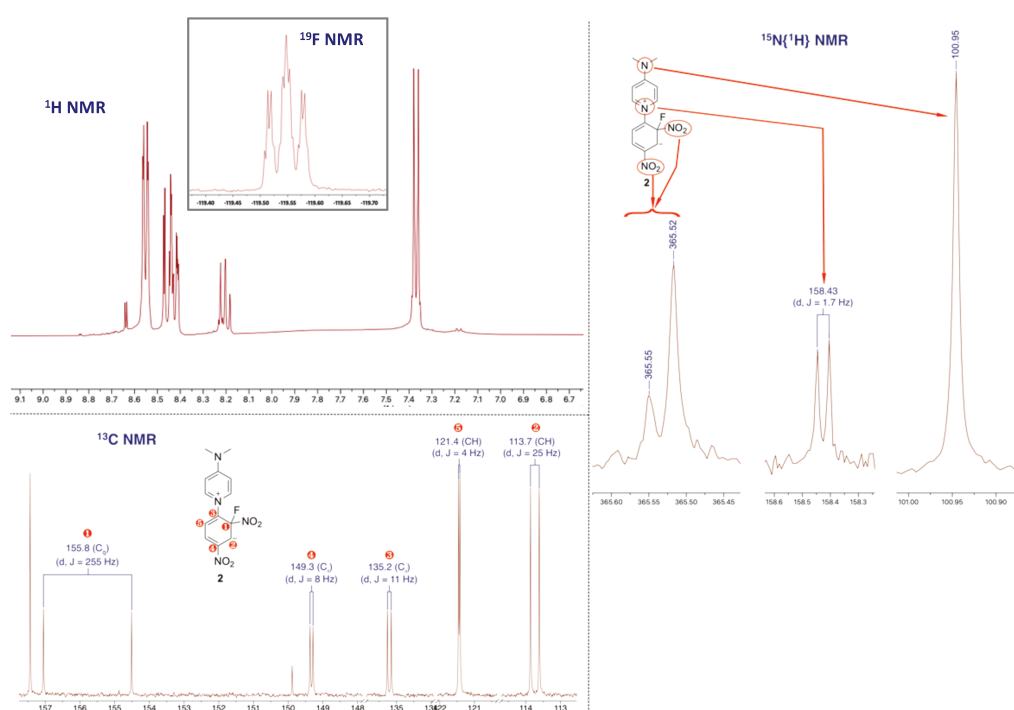


Figure 8 : RMN du produit **UP**

Afin de confirmer cette structure, nous avons tenté de cristalliser le composé afin de l'analyser par DRX. Le produit **UP** n'a pas pu être recristallisé, mais un autre solide s'est formé. Ce nouveau produit a été analysé, et peut être considéré comme le produit final de dégradation obtenu après la perte d'un groupement nitro du produit **UP** (Schéma 9). Les conditions de formation de ce cristal sont particulières puisqu'il semble co-cristalliser avec le verre car, dans la structure cristalline, le pyridinium formé est associé à l'anion SiF₆²⁻.

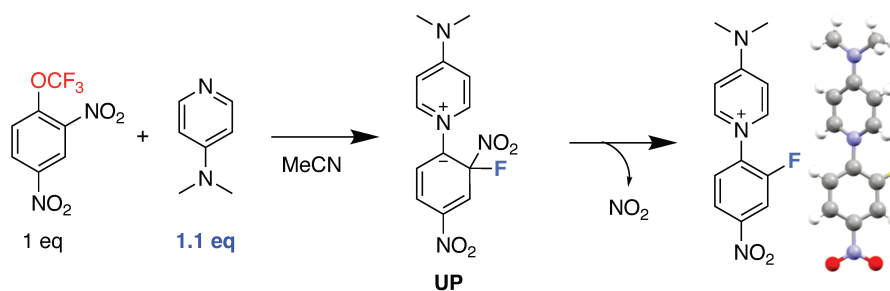


Schéma 9 : DRX du produit final de dégradation

Cette structure nous permet donc de confirmer la structure du produit de dégradation **UP** précédemment décrite. Une hypothèse du mécanisme de la dégradation a pu être faite (Schéma 10).

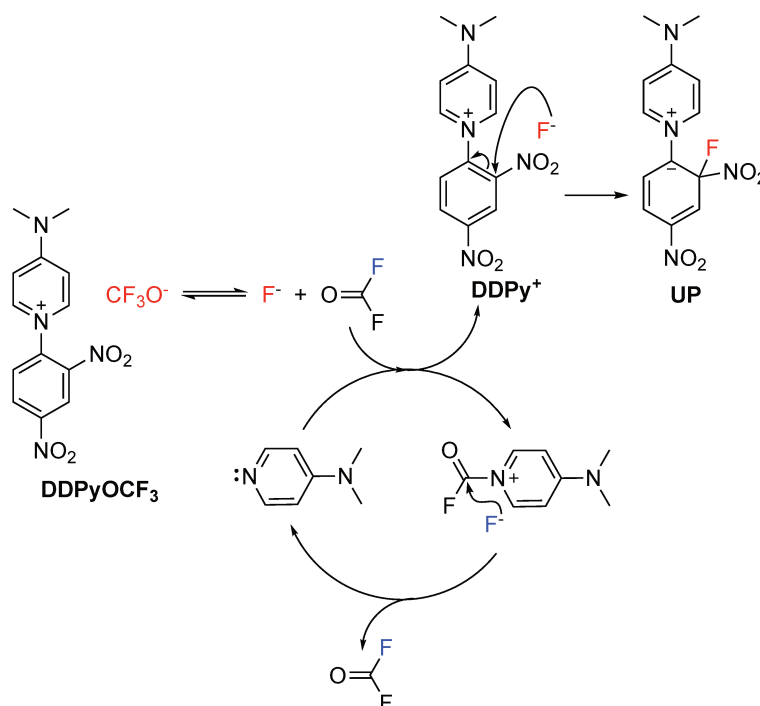
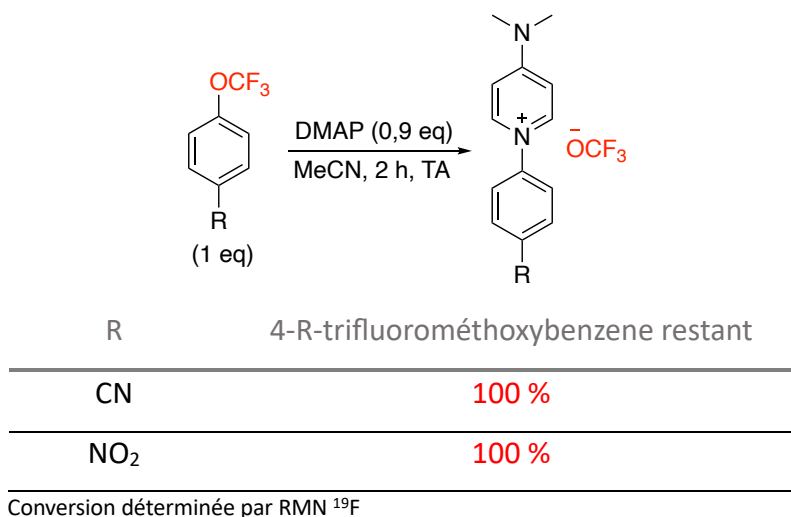


Schéma 10 : Hypothèse mécanistique de la dégradation du **DDPyOCF₃**

La dégradation du **DDPyOCF₃** se fait en deux étapes. Tout d'abord l'anion CF₃O⁻ se dégrade en difluorophosgène et fluorure. Ensuite, la DMAP va réagir avec le difluorophosgène et laisser le fluorure libre. Ce dernier va s'additionner sur le DDPy⁺ pour former le produit de dégradation **UP**.

Pour s'assurer que la présence des deux groupements nitro du **DNTFB** sont nécessaires pour effectuer la S_NAR avec la DMAP, les composés 4-cyanotrifluorométhoxybenzène et 4-nitrotrifluorométhoxybenzène ont été testés (Tableau 2).

Tableau 2 : Teste de dérivés du DNTFB pour la génération du CF₃O⁻



Aucun des substrats testés, que ce soit le 4-cyanotrifluorométhoxybenzène ou le 4-nitrotrifluorométhoxybenzène, n'ont permis de générer le CF₃O⁻. Ceci montre l'importance de la présence des deux groupements nitro en ortho et en para du groupement trifluorométhoxy pour la S_NAR avec la **DMAP**.

Ayant une compréhension détaillée des propriétés et de la stabilité du **DDPyOCF₃**, nous détenons les informations essentielles pour pouvoir utiliser ce réactif comme agent de trifluorométhoxylation.

Références

- [1] O. Marrec, T. Billard, J.-P. Vors, S. Pazenok, B. R. Langlois, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2831-2837.
- [2] W.-C. Cheng, M. J. Kurth, *Org. Prep. Proced. Int.* **2002**, *34*, 585-608.
- [3] A. Turksoy, T. Scattolin, S. Bouayad-Gervais, F. Schoenebeck, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 2183-2186.
- [4] G. Duran-Camacho, D. M. Ferguson, J. W. Kampf, D. C. Bland, M. S. Sanford, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5138-5142.
- [5] a) A. A. Kolomeitsev, M. Vorobyev, H. Gillandt, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 449-454; b) O. Marrec, T. Billard, J.-P. Vors, S. Pazenok, B. R. Langlois, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 200-207; c) J. Barbion, S. Pazenok, J.-P. Vors, B. R. Langlois, T. Billard, *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 1037-1040.

Chapitre III : Trifluorométhoxylation de composés aliphatiques

Chapitre III : Trifluorométhoxylation de composés aliphatiques	56
I. Trifluorométhoxylation de dérivés halogénés	57
a. Transformation de bromures de benzyle, d'allyle ou propargyle.....	57
b. Trifluorométhoxylation de chlorures de benzyle ou propargyle	59
c. Trifluorométhoxylation de substrats aliphatiques non activés	61
d. Trifluorométhoxylation d'autres substrats	64
e. Détermination du rôle de KI dans les réactions de trifluorométhoxylation de dérivés halogénés	65
f. Comparaison des conditions de réaction en fonction des types de substrats	68
g. Trifluorométhoxylation des dérivés chlorés aliphatiques	69
II. Déhydroxytrifluorométhoxylation d'alcools	72
a. Cas des alcools benzyliques et allyliques	73
b. Cas des alcools aliphatiques non activés	74
III. Bilan-Conclusion	76
Référence :	76

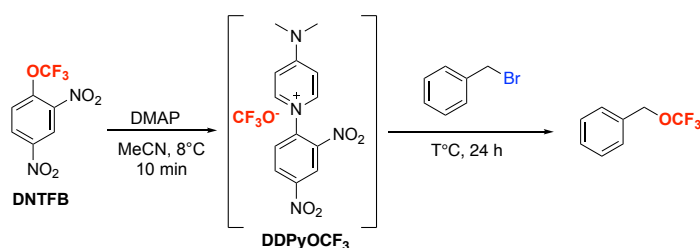
Un nouveau réactif, le **DDPyOCF₃**, a pu être préparé avec succès à partir du **DNTFB** et de la DMAP. Il a été caractérisé, et s'est révélé être stable en solution. Par la suite, nous avons donc voulu utiliser ce nouveau réactif comme agent de trifluorométhoxylation, dans un premier temps pour transformer des dérivés halogénés en éthers trifluorométhylés correspondants.

I. Trifluorométhoxylation de dérivés halogénés

a. Transformation de bromure de benzyle, d'allyle ou propargyle

Avec pour objectif de réaliser la trifluorométhoxylation d'halogénures benzyliques, le **DDPyOCF₃** a été préformé *in situ* dans l'acétonitrile, puis après dix minutes d'agitation, le réactif d'intérêt a été ajouté. Le bromure de benzyle a été choisi comme substrat modèle, du fait de la position benzylique favorable à la substitution nucléophile (Tableau 1).

Tableau 1 : optimisation de la trifluorométhoxylation sur le bromure de benzyle



Entrée	DNTFB (eq)	DMAP (eq)	T (°C)	Rendement (%)
a	1	1	20	21
b	1	1	40	26
c	2	2	40	43
d	3	2	40	48
E	4	2	40	77

Rendement déterminé par RMN ¹⁹F avec PhCF₃ comme étalon

Tout d'abord, un mélange stœchiométrique d'un équivalent de chaque réactif a été testé à température ambiante et a permis d'obtenir un rendement de 21 % (Tableau 1 – entrée a). Le rendement a pu être augmenté de quelques pour cent en augmentant la température à 40°C

(Tableau 1 – entrée b). L'augmentation du nombre d'équivalent de **DNTFB** et de DMAP à deux équivalents permet d'obtenir un rendement de 43 % (Tableau 1 – entrée c). Enfin, un très bon rendement a pu être obtenu en changeant le ratio d'équivalent du **DNTFB** par rapport à la DMAP, en augmentant le nombre d'équivalent de **DNTFB** à quatre, 77 % en produit trifluorométhoxylé ont été obtenus (Tableau 1 – entrée e).

Les conditions optimales de trifluorométhoxylation du bromure de benzyle sont donc quatre équivalents de **DNTFB**, deux équivalents de DMAP, à 40°C pendant 24 h. Une hypothèse mécanistique de cette réaction a été faite (Schéma 1).

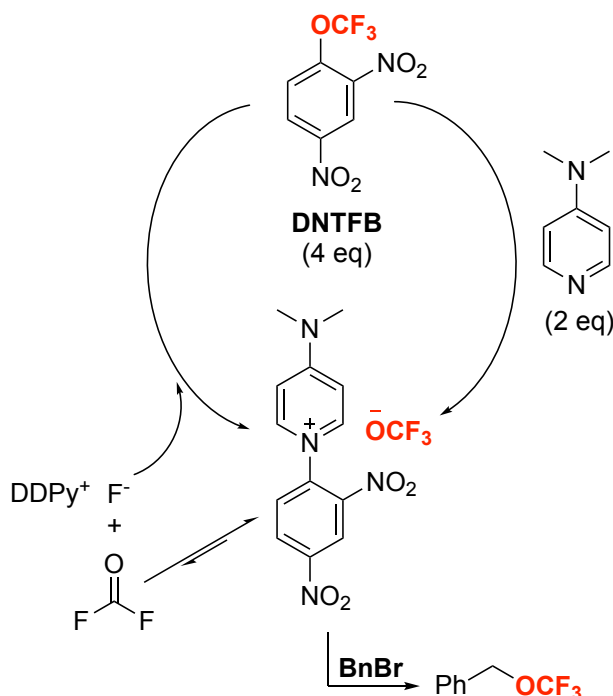


Schéma 1 : Hypothèse mécanistique de la trifluorométhoxylation à partir de **DDPyOCF₃**

La DMAP réagit avec le **DNTFB** via une substitution nucléophile aromatique pour former le **DDPyOCF₃**. L'anion du **DDPyOCF₃** formé va par la suite réagir avec le bromure de benzyle via une substitution nucléophile pour générer le substrat désiré. A 40°C, une partie du **DDPyOCF₃** va se dégrader en difluorophosgène et ion fluorure. Ce dernier va réagir avec l'excès restant de **DNTFB** pour générer à nouveau du **CF₃O⁻** tout au long de la réaction.

Ayant déterminé les conditions optimales, de nombreux substrats activés ont pu être trifluorométhoxylés (Schéma 2).

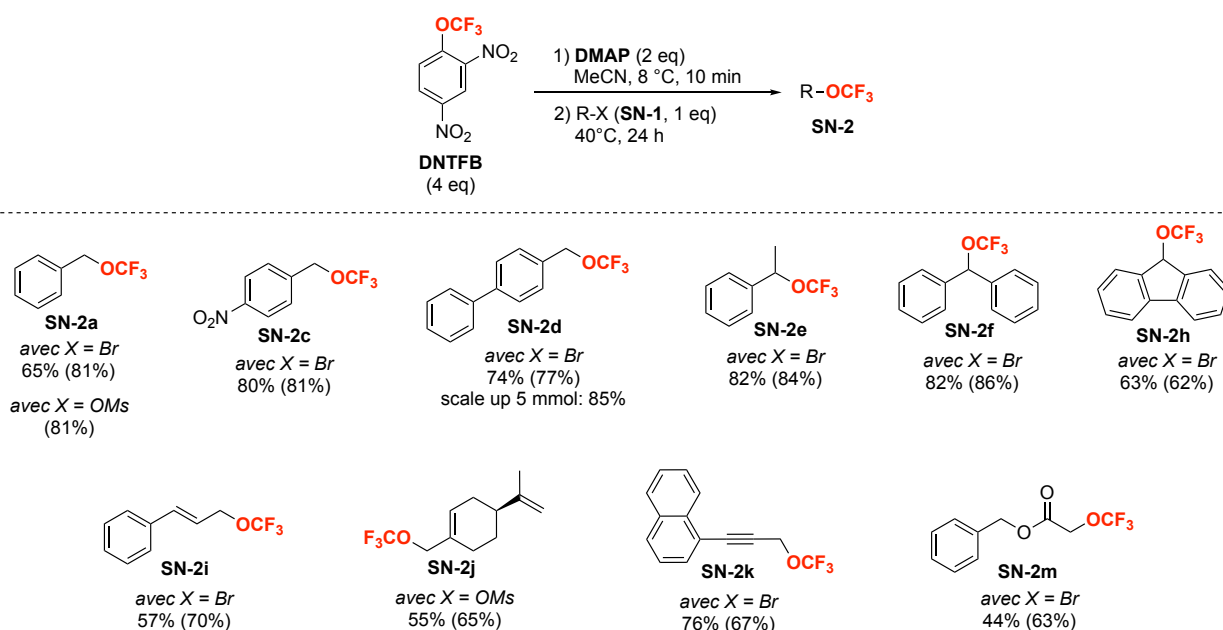


Schéma 2 : Exemplification sur des substrats bromés et mésylés activés rendements isolés (rendements déterminés par RMN ¹⁹F avec PhCF₃ comme étalon interne)

Les composés benzyliques **SN-2a** et **SN-2d**, ont pu être synthétisés avec de bons rendements, ainsi que **SN-2c** possédant un groupement électroattracteur en position para. Les bromures benzyliques secondaires **SN-1e**, **SN-1f** et **SN-1h** ont aussi été transformés avec succès en éthers trifluorométhylés correspondant.

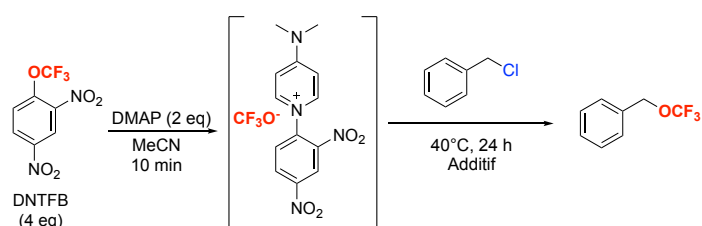
Dans les mêmes conditions qu'avec des bromures benzyliques, le composé vinylique **SN-2i** a été obtenu ainsi que le composé propargylique **SN-2k** avec de très bons rendements. De plus, l'acétate **SN-2m** a aussi pu être synthétisé avec succès.

Enfin, cette méthode a pu être étendue à des mésylates benzyliques ou allyliques comme substrat de départ pour obtenir les composés **SN-2a** et **SN-2j** avec de très bons rendements. A noter qu'un rendement similaire a été obtenu pour la synthèse de **SN-2a** que cela soit à partir du bromure de benzyle ou du mésylate de benzyle.

b. Trifluorométhoxylation de chlorure de benzyle ou propargyle

Afin d'étendre le champ d'application à des composés moins réactifs, le chlorure de benzyle a été testé dans les conditions optimales précédentes (Tableau 2). Le faible rendement obtenu avec les conditions précédentes montre qu'elles ne sont pas adaptées pour le chlorure de benzyle. Le chlorure étant un moins bon groupe partant que le bromure, l'ajout d'un additif a été envisagé pour faciliter la réaction. Un sel iodé pourrait permettre d'effectuer une réaction de Finkelstein et obtenir un intermédiaire plus réactif avec un meilleur groupe partant.^[1]

Tableau 2 : Optimisation de la trifluorométhoxylation sur le chlorure de benzyle



Entrée	Additif	Équivalent	Rendement (%)
a	/	/	5
b	Bu ₄ NI	1	13
c	KI	1	62
d	KI	2	74
e	RbI	1	31
f	CsI	1	49
g	KI + 18C6	1	22

Rendement déterminé par RMN ¹⁹F avec PhCF₃ comme étalon

Le premier additif testé est le Bu₄NI, il ne permet d'augmenter que de quelques pour cent le rendement (Tableau 2 – entrée a). D'autres contre-ions de l'iodure ont été testés comme le césium et le rubidium, ces derniers augmentent le rendement en produit désiré avec un meilleur résultat grâce au CsI (49 %) plutôt qu'avec le RbI (31 %). Finalement, c'est l'iodure de potassium qui permet d'atteindre les meilleurs rendements (74 %) avec deux équivalents d'additif. Les conditions optimales pour les composés chlorés activés sont donc quatre

équivalents de **DNTFB**, deux équivalents de DMAP, deux équivalents de KI à 40°C pendant 24 h.

Ces conditions ont pu être utilisées afin de trifluorométhoxylés différents substrats chlorés (Schéma 3).

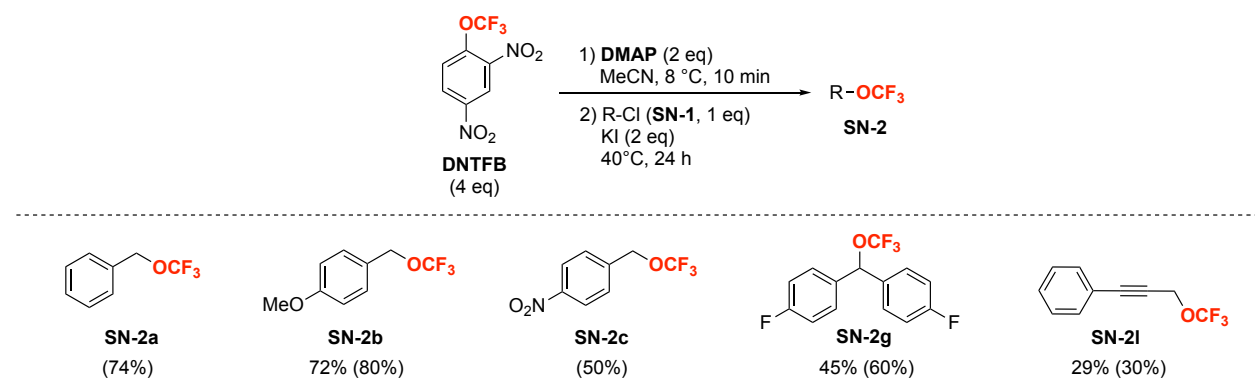


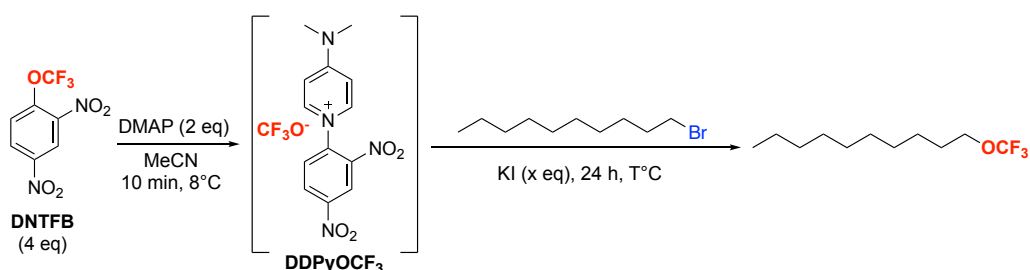
Schéma 3 : Exemplification sur des substrats chlorés activés rendements isolés (rendements déterminés par RMN ^{19}F avec PhCF_3 comme étalon interne)

Les chlorures benzyliques primaires **SN-2a**, **SN-2b** et **SN-2c** ont pu être trifluorométhoxylés avec succès. La présence d'un groupement électroattracteur en para a un impact sur la réaction et diminue le rendement, un impact qui n'était pas visible lorsque la réaction était effectuée à partir du réactif bromé (**SN-2c**) alors qu'une légère amélioration est observée lorsqu'un groupement électrodonneur est présent (**SN-2b**). La réaction est également compatible avec le chlorure benzylique secondaire **SN-2g** et fournit un rendement satisfaisant. Enfin, le chlorure propargylique **SN-2i** a pu être trifluorométhoxylé avec succès mais avec un rendement plus modeste.

c. Trifluorométhoxylation de substrats aliphatiques non activés

Dans le but de pouvoir appliquer cette méthode à tout type de substrats, les composés aliphatiques non activés ont également été testés avec comme substrats modèle le 1-bromodécane (Tableau 3).

Tableau 3 : Optimisation de la trifluorométhoxylation sur le 1-bromodécane

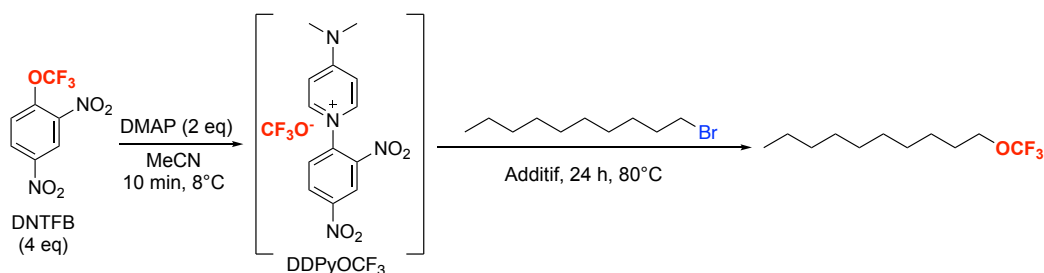


Entrée	KI (eq)	Température	Solvant	Rendement (%)
a	1	40 °C	MeCN	10
b	2	40 °C	MeCN	4
c	1	80 °C	MeCN	79
d	2	80 °C	MeCN	91
e	2	80 °C	DMF	22

Rendement déterminé par RMN ¹⁹F avec PhCF₃ comme étalon

Les conditions optimales du chlorure de benzyle ont été testées sur le 1-bromodécane et ont données des résultats décevants (Tableau 3 – entrée b). Une température plus élevée a été testée afin d’améliorer le rendement, de très bons résultats ont été obtenus à 80°C (Tableau 3 – entrée c et d). Enfin l’utilisation du DMF à la place de l’acétonitrile entraîne une forte diminution du rendement (Tableau 3 – entrée e), sûrement dû aux moins bons rendements de formation du **DDPyOCF₃** dans le DMF (Chapitre 2 - Tableau 1). Les conditions optimales pour la trifluorométhoxylation du 1-bromodécane sont donc quatre équivalents de **DNTFB**, deux équivalents de **DMAP**, puis deux équivalents de KI à 80°C pendant 24 h (Tableau 3 – entrée d). Bien que dans le cas du chlorure de benzyle (Tableau 2), l’utilisation de l’iodure de potassium comme additif a donné les meilleurs résultats, les différents additifs ont également été testés avec le 1-bromodécane (Tableau 4).

Tableau 4 : Comparaison des additifs avec le 1-bromodécane



Entrée	Additif	Équivalent	Rendement (%)
a	/	/	62
b	NaI		34
c	KI		79
d	RbI		59
e	CsI	1	49
f	Bu ₄ NI		50
g	KI + 18C6		53

Rendement déterminé par RMN ¹⁹F avec PhCF₃ comme étalon

De même qu'en série chlorures de benzyle, le contre-ion de l'iodure a un fort impact sur le rendement de la réaction. Les meilleurs résultats sont toujours obtenus avec l'iodure de potassium. Ayant déterminé les conditions optimales pour les composés non activés, la trifluorométhoxylation a pu être exemplifiée (Schéma 4).

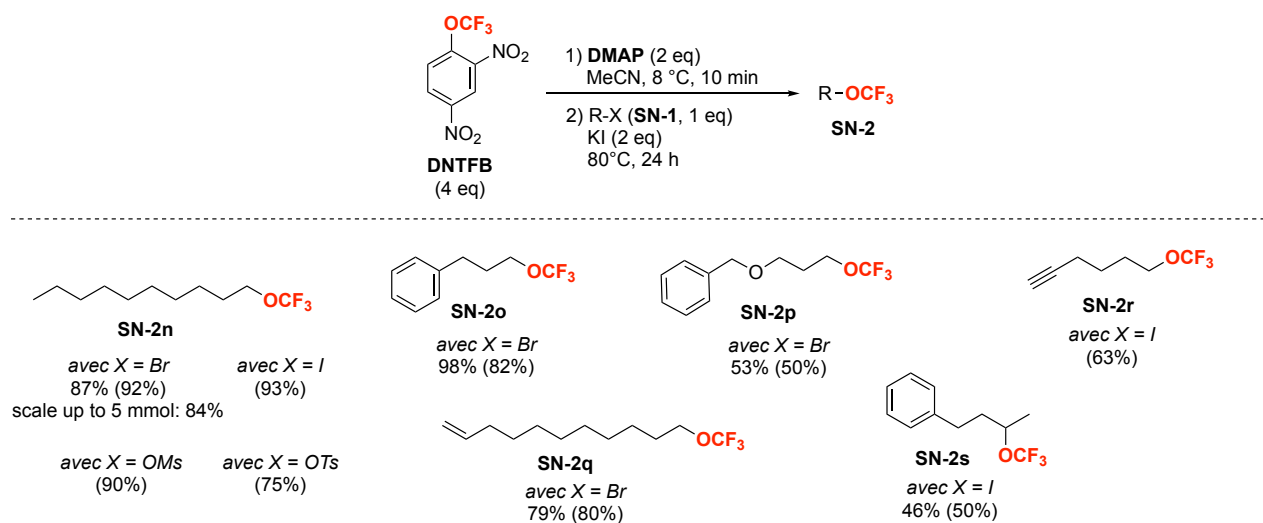


Schéma 4 : Exemplification sur des substrats non activés

La réaction est compatible avec les aliphatiques bromés, iodés, mesylés et tosylés (**SN-2n**). Les composés **SN-1o** et **SN-1p** ont pu être également trifluorométhoxylés avec succès. La réaction est aussi compatible avec les composés comportant des doubles ou triples liaisons comme le montrent les composés **SN-2r** et **SN-2q**. Enfin, la trifluorométhoxylation a pu être effectuée sur un substrat iodé aliphatique secondaire mais avec un rendement plus faible (**SN-2s**).

d. Trifluorométhoxylation d'autres substrats

Certains substrats se sont montrés très sensibles aux températures utilisées précédemment. Pour ceux-ci, la réaction a dû être faite sans additif et à température ambiante (Schéma 5).

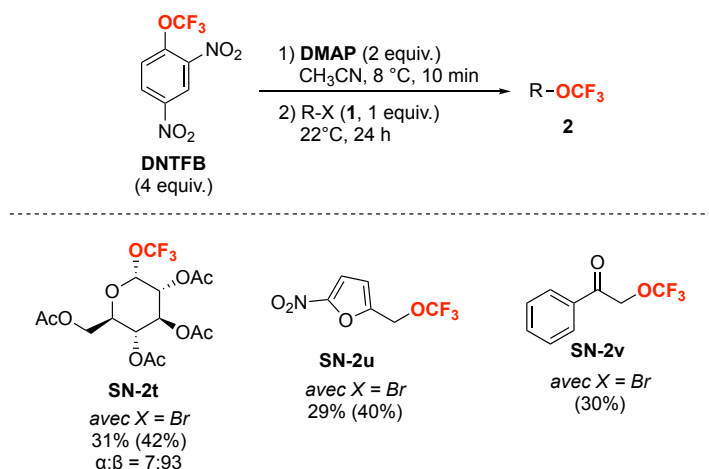


Schéma 5 : trifluorométhoxylation de substrats sensibles

Avec ces conditions plus douces, un sucre trifluorométhoxylé **SN-2t** a pu être obtenu avec un rendement modéré, de même qu'une acétophénone trifluorométhoxylée **SN-2v** et qu'un nitrofurane trifluorométhoxylé **SN-2u**.

Par contre, aucune réaction de trifluorométhoxylation n'a été observée à partir des substrats aliphatiques encombrés (Figure 1).

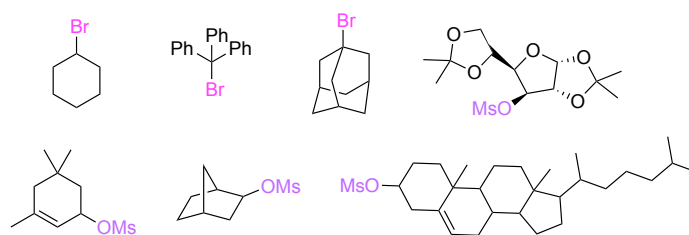


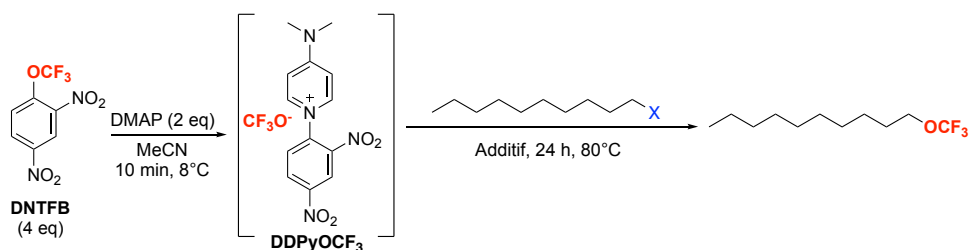
Figure 1 : Composés n'ayant pas pu être trifluorométhoxylés

Ceci peut être dû à la large taille du contre-ion DDPy^+ qui gêne la réaction.

e. Détermination du rôle de KI dans les réactions de trifluorométhoxylation de dérivés halogénés

La question se pose sur le rôle de KI dans cette réaction. La première hypothèse, la plus logique, est que l'iodure va réagir avec le substrat de départ via une réaction de Finkelstein.^[1] Afin de démontrer cette hypothèse, les résultats obtenus avec le 1-bromodécane et le 1-iododécane ont été analysés (Tableau 5).

Tableau 5 : Comparaison du 1-bromodécane et du 1-iododécane



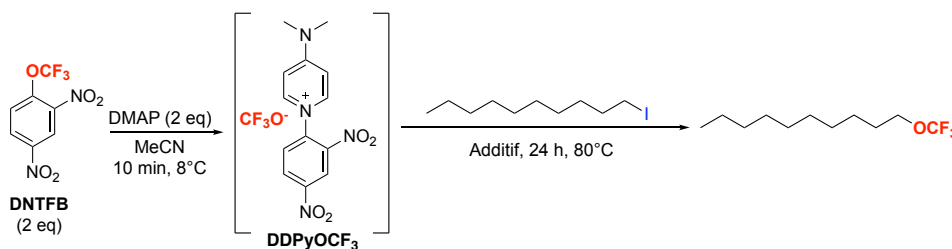
Entrée	X	Additif	Equivalent	Rendement (%)
a	Br	/	/	62
b	I	/	/	94
c	Br	KI	2	92
d	I	Ki	2	93

Rendement déterminé par RMN ^{19}F avec PhCF_3 comme étalon

La trifluorométhoxylation du 1-bromodécane, sans utilisation d'additif, fournit un rendement de 62 % (Tableau 5 – entrée a). Tandis que le 1-iododécane est fonctionnalisé avec le très bon rendement de 94 % (Tableau 5 – entrée b). L'ajout du KI dans la trifluorométhoxylation du 1-bromodécane (Tableau 5 – entrée c), permet d'obtenir un rendement similaire au 1-iododécane (Tableau 5 – entrée b). Ceci montre que vraisemblablement, lors de la réaction avec 1-bromodécane comme substrat de départ, l'ajout de KI permet de générer *in situ* l'intermédiaire 1-iododécane via une réaction de Finkelstein, cet intermédiaire étant plus réactif, de meilleurs rendements peuvent ainsi être obtenus.

Cependant, l'ion iodure n'est sûrement pas le seul à avoir un effet sur la réaction, l'ion potassium pourrait aussi impacter la réaction. Afin de tester cette théorie, des expériences sur le 1-iododécane ont été réalisées. L'avantage de ce substrat est qu'il ne sera pas affecté par la réaction de Finkelstein, et donc l'effet seul du potassium pourra être observé. Cependant, le rendement à 80°C de ce substrat sans KI étant déjà élevé, il est difficile avec ces conditions d'observer un quelconque impact. Afin de s'affranchir de cette difficulté, des conditions non optimales (uniquement deux équivalents de **DNTFB** au lieu de quatre) ont été utilisées (Tableau 6).

Tableau 6 : étude de l'effet du cation potassium lors de la trifluorométhoxylation du 1-iododécane



Entrée	X	Additif	Équivalent	Rendement (%)
a	I	/	/	12
b	I	KI	2	42

Rendement déterminé par RMN ¹⁹F avec PhCF₃ comme étalon

Sans KI, le rendement obtenu est très faible, seulement 12 %. Lorsque la trifluorométhoxylation est réalisée avec KI, le rendement est presque quatre fois supérieur. Ceci met en évidence que l'impact du KI sur la réaction n'est pas uniquement dû à l'ion iodure, mais que le potassium a également un rôle.

Dans le but de comprendre comment le potassium impacte la réaction, une étude RMN a été réalisée (Figure 2). Les spectres RMN ¹⁹F du **DDPyOCF₃** et du mélange [**DDPyOCF₃ + KI**] ont été comparés (Figure 2A). Avec l'ajout de KI, le pic s'affine et passe de -23 ppm à -22 ppm. Ceci indiquerait un changement de contre-ion du CF₃O⁻, passant du **DDPyOCF₃** au **KOCF₃**.

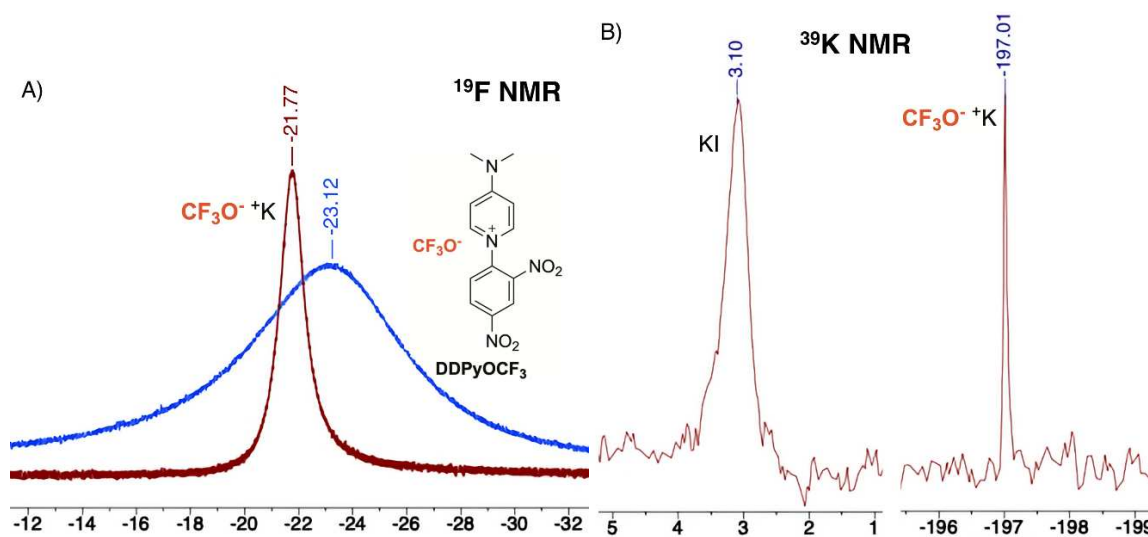


Figure 2 : A) RMN ¹⁹F du **DDPyOCF₃** et du **KOCF₃** (**DDPyOCF₃ + KI**) B) RMN ³⁹K du **KI** et du **KOCF₃** (**DDPyOCF₃ + KI**)

Afin de confirmer cette hypothèse, une RMN ^{39}K du nouveau composé a été réalisée et comparée à la RMN ^{39}K du KI (Figure 2B). Un écart de 200 ppm est observé entre le KI (pic à 3 ppm) et la nouvelle espèce formée (pic à -197 ppm). Ceci confirme la formation d'une nouvelle espèce, le **KOCF₃**. Cependant, un mystère reste de mise, quel est le rôle du **KOCF₃** dans la trifluorométhoxylation. Dans l'intention de comprendre l'impact de la formation de cette nouvelle espèce, la stabilité thermique du **KOCF₃** a été analysée et comparée au **DDPyOCF₃** (Schéma 6).

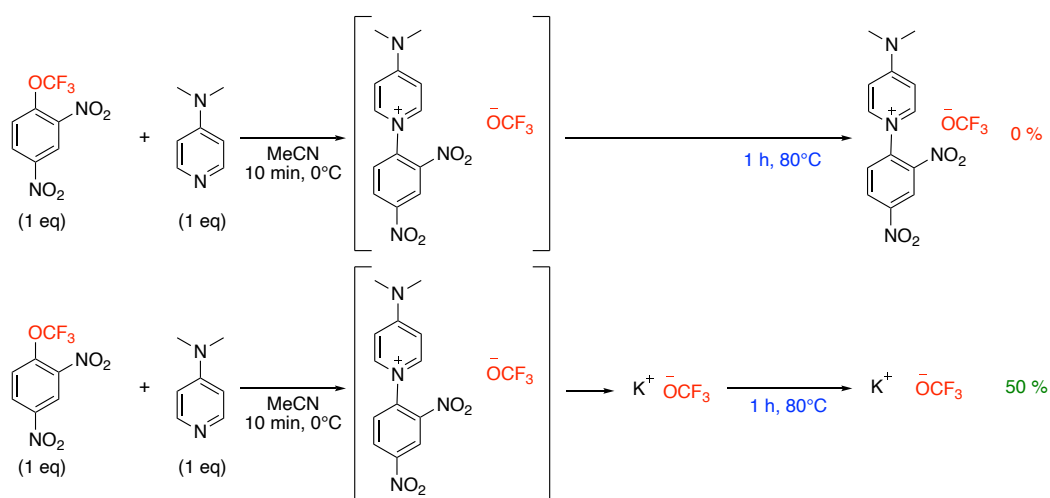


Schéma 6 : Étude de la stabilité thermique du DDPyOCF₃ et du KOCF₃

Le **DDPyOCF₃** présente une faible stabilité à 80°C puisqu'une dégradation totale est observée au bout d'une heure, contrairement au **KOCF₃**, pour lequel uniquement 50 % de dégradation est observée après 1 h à 80°C. La meilleure stabilité thermique du **KOCF₃** peut donc expliquer les meilleurs rendements obtenus avec cet additif lors de la trifluorométhoxylation à 80°C.

f. Comparaison des conditions de réaction en fonction des types de substrats

Trois conditions de réaction ont donc été développées dépendant de la réactivité du substrat utilisé. Ces conditions ont été appliquées à chaque type de substrat pour mettre en évidence l'importance de celles-ci en fonction du type de substrat utilisé (Figure 3) Dans le cas du bromure de benzyle, ajouter du KI va permettre de synthétiser l'intermédiaire iodé. Cependant, ce dernier étant moins stable que le substrat bromé, et le dérivé bromé étant déjà réactif dans les conditions de réaction, la formation du dérivé iodé entraîne une baisse de

rendement (Figure 3). Augmenter la température à 80°C va augmenter l'instabilité du substrat iodé et donc diminuer également le rendement. Dans le cas du chlorure de benzyle, le substrat chloré étant très peu réactif, ajouter du KI permet d'obtenir l'intermédiaire iodé plus réactif et donc d'augmenter le rendement. De même que pour le cas précédent, augmenter la température ne sera pas favorable puisque cela va favoriser l'instabilité de l'intermédiaire iodé. Enfin pour le cas du 1-bromodécane, le substrat n'étant pas très réactif, à 40°C le rendement obtenu est très faible. Ajouter du KI permet d'obtenir l'intermédiaire iodé et donc d'augmenter la réactivité de celui-ci. Cependant, l'ajout de KI permet aussi de former l'intermédiaire KOOCF_3 , qui est plus stable que le DDPyOCF_3 , et donc moins réactif, ce qui explique la baisse du rendement. C'est pourquoi, le meilleur rendement est obtenu via l'utilisation de KI et d'une température de réaction plus élevée. En effet, le KI permet d'obtenir l'intermédiaire iodé plus réactif, il permet également de générer le KOOCF_3 .

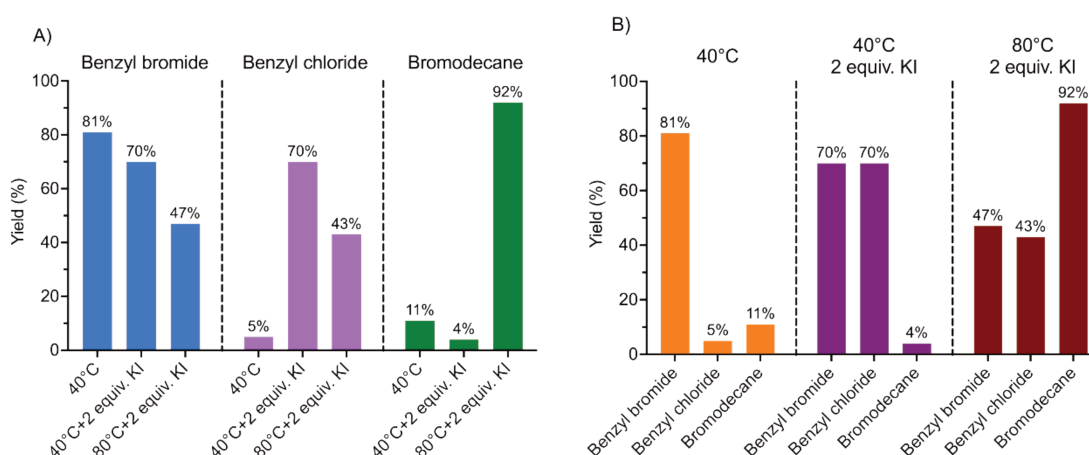


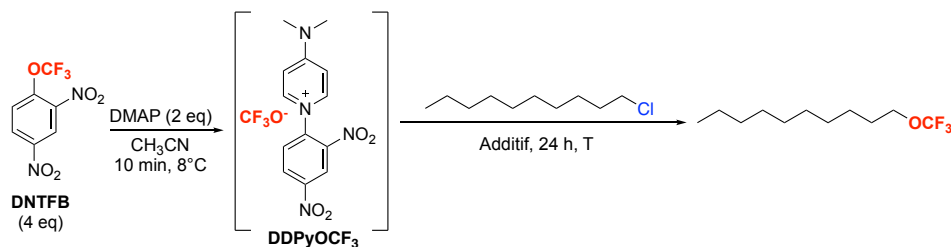
Figure 3 : Comparaison des trois conditions de réaction. A) Comparaison des conditions en fonction de RX. B) Comparaison de RX en fonction des conditions.

Le DDPyOCF_3 se révèle donc être un réactif efficace pour la trifluorométhoxylation de divers composés benzyliques, allyliques, propargyliques ainsi que aliphatiques. Cependant les dérivés chlorés aliphatiques se sont avérés très difficiles à trifluorométhoxylés.

g. Trifluorométhoxylation des dérivés chlorés aliphatiques

Dans les conditions précédentes, des rendements très limités avec les chlorures aliphatiques comme le 1-chlorodécane ont été obtenus (Tableau 7).

Tableau 7 : Étude de la trifluorométhoxylation du 1-chlorodécane



Entrée	Additif	Température	Rendement (%)
a	/	80 °C	1
b	KI (2 eq)	80 °C	14
c	KI (3 eq)	80 °C	22
d	KI (2 eq) Bu ₄ NI (1 eq)	80 °C	10
e	AgI (2 eq)	80 °C	0
f	KI (2 eq) Csl (1 eq)	80 °C	30
g	KI (2 eq) Csl (2 eq)	80 °C	18

Rendement déterminé par RMN ¹⁹F avec PhCF₃ comme étalon

L'ajout de l'iodure de potassium comme additif permet d'augmenter le rendement et d'atteindre 22 % avec trois équivalents de KI (Tableau 7 – entrée c). L'ajout d'un deuxième additif comme Bu₄NI a un effet néfaste sur le rendement (Tableau 7 – entrée d). Cependant, l'utilisation d'un équivalent de Csl en complément de deux équivalents de KI permet d'atteindre 30 % de rendement (Tableau 7 – entrée f). L'iodure d'argent a aussi été testé avec ce substrat mais n'a pas permis d'observer la formation du produit souhaité.

Ces résultats limités avec le 1-chlorodécane peuvent s'expliquer par le mauvais pouvoir partant du chlorure. L'ajout d'un additif iodé permet normalement de réaliser la réaction de Finkelstein et donc d'obtenir un intermédiaire plus réactif et d'augmenter le rendement. Afin de comprendre pourquoi seuls des résultats très modestes étaient obtenus avec le 1-chlorodécane, la cinétique de la réaction de Finkelstein a été étudiée et comparée aux résultats de son analogue bromé ainsi qu'au chlorure de benzyle (Figure 4).

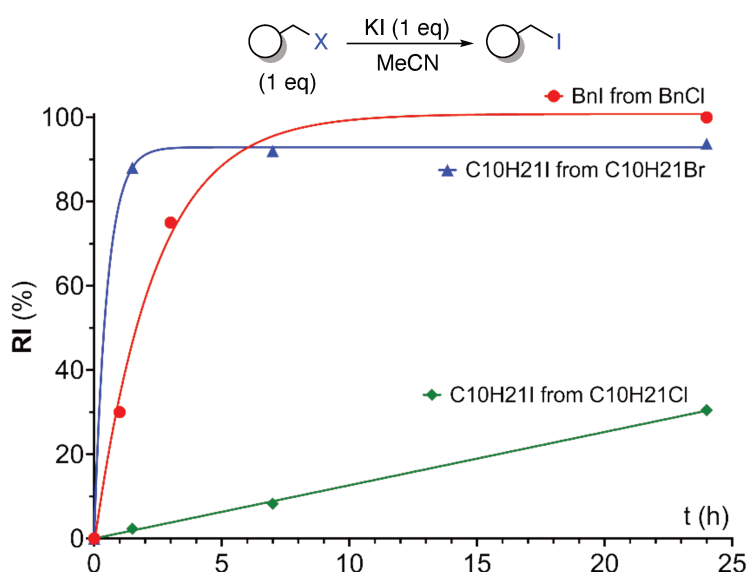
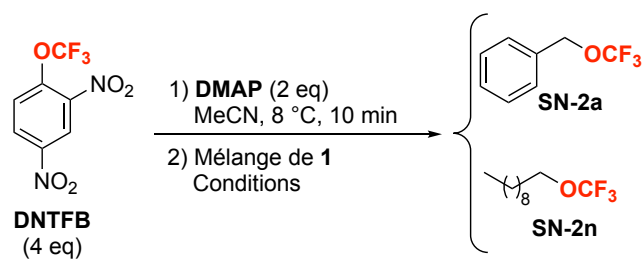


Figure 4 : Étude de la cinétique des réactions de Finkelstein sur le chlorure de benzyle, sur le 1-bromodécane et sur le 1-chlorodécane

La réaction de Finkelstein est rapide avec le chlorure de benzyle ; un rendement de plus de 90 % est obtenu en six heures. La réaction est trois fois plus rapide avec le 1-bromodécane : un rendement de plus de 90 % obtenu en deux heures. Cependant, la cinétique est extrêmement lente avec le 1-chlorodécane, un rendement de l'ordre de 30 % n'est atteint qu'après 24 h. Ceci explique les rendements limités lors de la trifluorométhoxylation. Ces résultats sont d'ailleurs en accord avec la littérature.^[2]

Enfin, les trifluorométhoxylations compétitives entre le bromodécane et le bromure de benzyle, ainsi que celles entre le bromodécane et le chlorure de benzyle, ont été réalisées (Schéma 1).



Mélange de 1	Conditions	SN-2a	SN-2n
	40 °C	85 %	4 %
	40 °C KI (2 equiv.)	65 %	4 %

Schéma 1 : trifluorométhoxylations compétitives entre le bromodécane et le bromure de benzyle, et entre le bromodécane et le chlorure de benzyle

La trifluorométhoxylation des halogénures de benzyle **SN-2a** a été nettement privilégiée, ne produisant qu'une faible quantité de trifluorométhoxydécane **SN-2n**.

II. Déhydroxytrifluorométhoxylation d'alcools

Grace au **DDPyOCF₃**, les substrats halogénés ainsi que les mésylates et tosylates ont pu être trifluorométhoxylés. Afin d'agrandir le champ des possibilités de ce réactif, l'étude de la déhydroxytrifluorométhoxylation des alcools a été réalisée.

Dans ce cas, nous n'envisageons plus un mécanisme de substitution nucléophile directe, mais une réaction en 2 étapes via la formation intermédiaire de fluoroformate (Schéma 7).

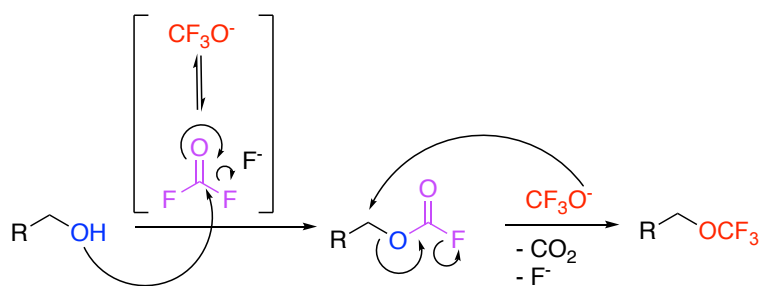


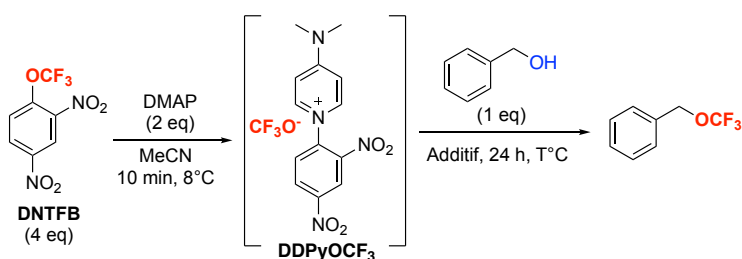
Schéma 7 : Mécanisme de la trifluorométhoxylation du décan-1-ol

Le fluoroformate serait formé par addition de l'alcool sur le difluorophosgène, qui est en équilibre avec l'anion trifluorométhanolate. Dans un second temps, une réaction de substitution nucléophile peut avoir lieu sur le fluoroformate par le trifluorométhanolate pour donner l'éther trifluorométhylé.

a. Cas des alcools benzyliques et allyliques

Tout d'abord, l'étude a été réalisée sur l'alcool benzylique comme substrat modèle (Tableau 9).

Tableau 8 : Optimisation de la trifluorométhoxylation sur l'alcool benzylique



Entrée	Additif	Température	Rendement (%)
a	/	40 °C	3
b	KI (2 eq)	40 °C	82
c	KI (2 eq)	80 °C	40

Rendement déterminé par RMN ¹⁹F avec PhCF₃ comme étalon

En utilisant les conditions optimales du bromure de benzyle sur l'alcool benzylique, un rendement très faible de 3 % est obtenu (Tableau 8 – entrée a). Par analyse RMN ¹⁹F, l'intermédiaire réactionnel fluoroformate est observé avec un rendement supérieur à 90 %, ce qui indique donc une non réaction du **DDPyOCF₃** sur l'intermédiaire. L'ajout d'un additif, l'iodure de potassium, permet d'obtenir l'excellent rendement de 82 % (Tableau 8 – entrée b) similaire à celui obtenu dans les mêmes conditions à partir du chlorure de benzyle (Tableau 2). Ceci indiquerait que la réactivité de l'alcool benzylique se rapproche de la réactivité du chlorure de benzyle, et que l'utilisation du KI permet d'obtenir, à partir du fluoroformate un deuxième intermédiaire, l'iodure de benzyle, beaucoup plus réactif. De même qu'avec le bromure de benzyle, augmenter la température de la réaction à 80°C diminue le rendement

en produit désiré (Tableau 8 – entrée c). Cet effet peut encore s'expliquer par l'instabilité de l'intermédiaire, l'iodure de benzyle, à des températures élevées. Les conditions optimales pour la transformation de l'alcool benzylique sont donc quatre équivalents de **DNTFB**, deux équivalents de DMAP, deux équivalents de KI, à 40°C pendant 24 h. Ces conditions ont pu être exemplifiées sur quelques exemples (Schéma 8).

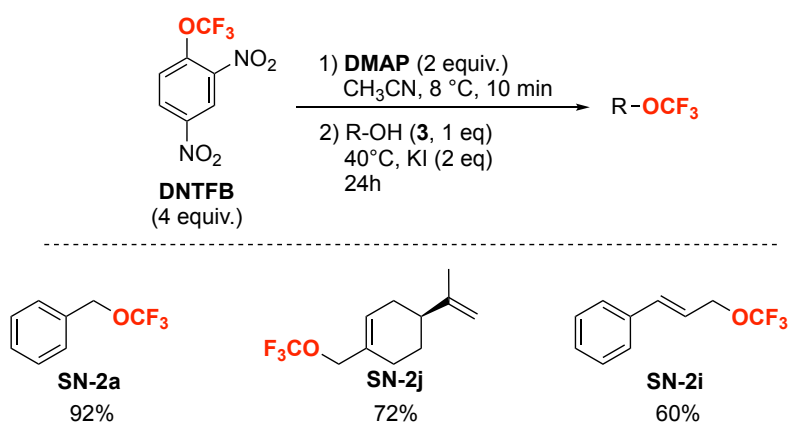


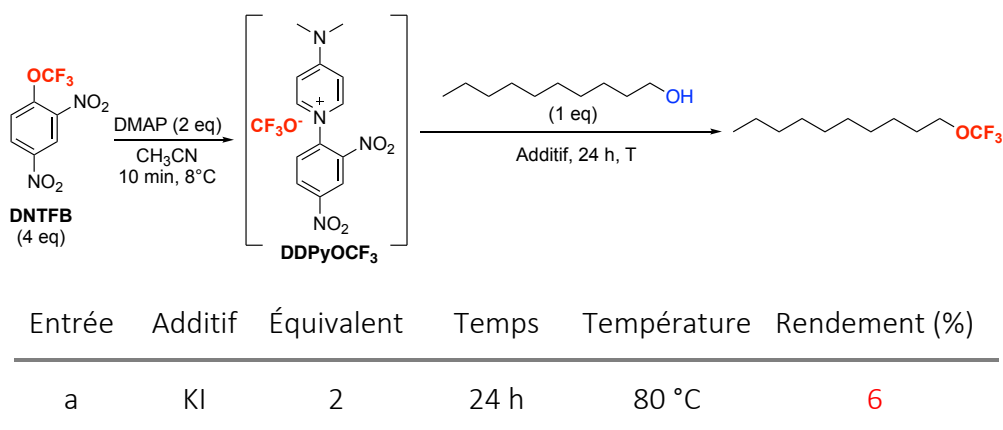
Schéma 8 : Exemplification de la trifluorométhoxylation d'alcools

Les composés allyliques **SN-2j** et **SN-2i** ont pu être trifluorométhoxylés avec succès. Cette méthode s'adapte donc aux composés réactifs tels que les substrats benzyliques ou allyliques.

b. Cas des alcools aliphatiques non activés

Après avoir réussi à trifluorométhoxiler des alcools activés, nous nous sommes intéressés aux alcools aliphatiques, avec le décan-1-ol comme substrat modèle.

Tableau 9 : Optimisation de la trifluorométhoxylation sur le decan-1-ol



b	KI	2	20 min puis 24 h	22°C 80 °C	16
---	----	---	---------------------	---------------	----

Rendement déterminé par RMN ¹⁹F avec PhCF₃ comme étalon

En utilisant les conditions précédemment développées pour les dérivés aliphatiques, uniquement 6% du produit désiré ont été obtenus (Tableau 9 – entrée a). Afin de mieux comprendre la réaction et de trouver comment augmenter les rendements, nous avons suivi la formation de l'intermédiaire fluoroformate par RMN ¹⁹F.

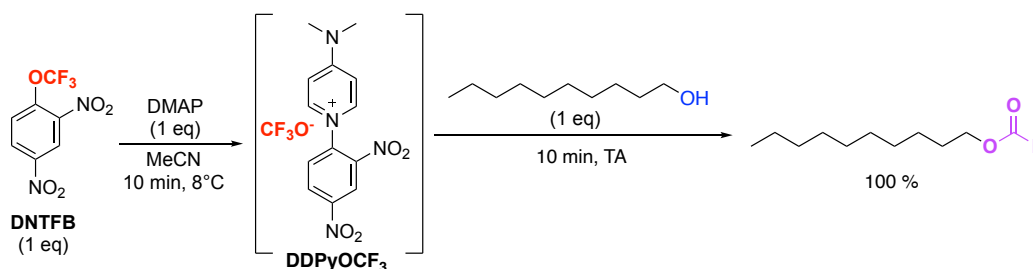


Schéma 9 : Étude de la formation du fluoroformate à partir du decan-1-ol, suivie par RMN ¹⁹F

Après vingt minutes à température ambiante, le fluoroformate est quantitativement formé. Il a aussi été observé que le fluoroformate se dégradait dans le milieu réactionnel, après 1 h d'agitation il ne reste plus que 50 % du produit, et seulement 30 % après 3 h d'agitation. Dans le but d'obtenir de meilleurs rendements en produit trifluorométhoxylé, la réaction a donc été effectuée en deux étapes après l'ajout de l'alcool. Dans un premier temps, le milieu est sous agitation pendant vingt minutes à température ambiante pour obtenir l'intermédiaire réactif, le fluoroformate. Dans un deuxième temps, le milieu réactionnel est chauffé à 80°C pendant 24 h pour l'étape de trifluorométhoxylation. Néanmoins, le rendement obtenu grâce à cette méthode en deux temps demeure faible (Tableau 9 – entrée b).

Ceci est en accord avec ce qui a été observé précédemment dans le cas de l'alcool benzylique où le fluoroformate intermédiaire semblait posséder la même réactivité que les chlorures benzyliques. Dans le cas du décanol, nous sommes alors confrontés à la même limitation que celle précédemment montrée avec les chlorures aliphatiques.

III. Bilan-Conclusion

En conclusion, grâce au nouveau réactif que nous avons développé, le **DDPyOCF₃**, la trifluorométhoxylation d'halogénures, de mésylates, de tosylates ainsi que la déhydroxytrifluorométhoxylation d'alcools ont pu être réalisées avec succès (Schéma 10). Une compréhension du mécanisme de la réaction et de l'impact des additifs a aussi pu être présentée.

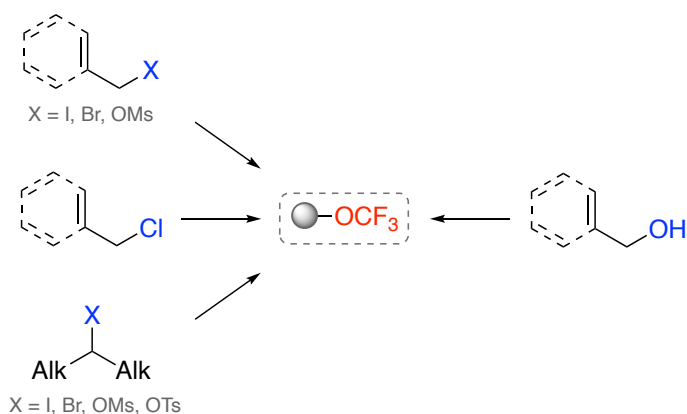


Schéma 10 : Résumé des méthodes de trifluorométhoxylation présentées

Référence :

- [1] H. Finkelstein, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, *43*, 1528-1532.
- [2] T. A. Dreier, B. S. Ringstrand, S. Seifert, M. A. Firestone, *Eur. Polym. J.* **2018**, *107*, 275-286.

Chapitre IV : Synthèse de composés trifluorométhoxylés vinyliques

Chapitre IV : Synthèse de composés trifluorométhoxylés vinyliques	77
I. Résultats préliminaires et étude mécanistique.....	78
II. Étude de la réaction.....	80
III. Conclusion	85
Références :	85

I. Résultats préliminaires et étude mécanistique

Lors de l'exemplification de la trifluorométhoxylation d'halogénures d'alcane (chapitre x), des résultats surprenants ont été obtenus à partir de la 2-chloroacétophénone (Schéma 1).

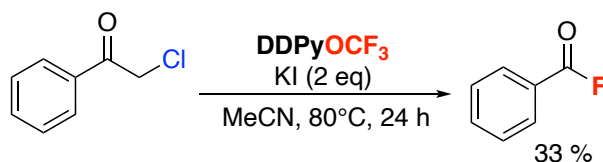


Schéma 1 : Essai de trifluorométhoxylation sur la 2-chloroacétophénone

Lors de la synthèse à 80°C avec deux équivalents de KI, un produit inattendu a été obtenu, le fluorure de benzoyle. Une explication possible pour la formation de ce produit, serait une réaction de type haloforme (Schéma 2).

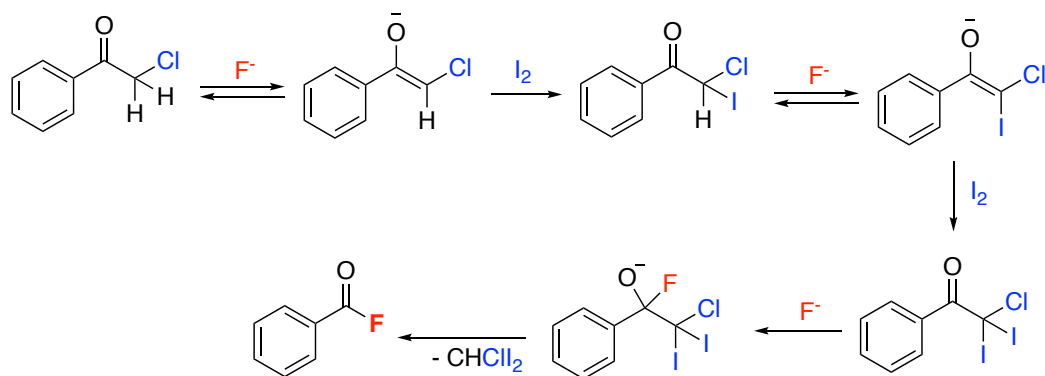


Schéma 2 : Réaction de type haloforme sur la 2-chloroacétophénone

Lors de cette réaction, l'ion fluorure généré par la dégradation du **DDPyOCF₃** à 80°C permettrait de déprotoner en alpha la cétone pour produire l'énolate. Ce dernier réagirait avec du diiode pour former la 2,2-chloroiodoacétophénone. Ces deux étapes sont répétées pour former la 2,2,2-chlorodiiodeacétophénone. Par la suite, un ion fluorure attaquerait le carbone au pied de la cétone pour générer l'intermédiaire alcoolate, qui *via* l'élimination du chlorodiodométhane donnerait le fluorure de benzoyle.

Cependant, pour cette réaction il est nécessaire d'avoir du diiode dans le milieu réactionnel, alors que la seule source d'atome d'iode dans le milieu est l'iodure de potassium. Cependant,

la formation de I_2 a été décrite dans la littérature à partir d'iodure de sodium et de phosgène (Schéma 3).^[1]

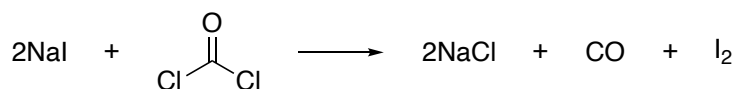


Schéma 3 : Formation de I_2 à partir de phosgène et de NaI

Il est donc raisonnable de penser qu'une réaction similaire pourrait permettre de générer du diiode à partir d'iodure de potassium et de difluorophosgène (Schéma 4). Le difluorophosgène étant libéré lors de la dégradation du **DDPyOCF₃** à 80°C.

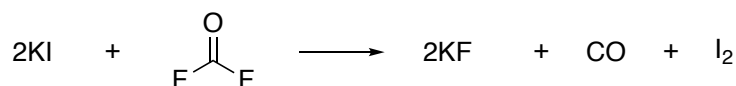


Schéma 4 : Formation de I_2 à partir de difluorophosgène et de KI

Afin de confirmer ces hypothèses et d'étudier le potentiel de cette découverte, le 1-dodécène a été utilisé comme substrat de départ et mis à réagir avec le **DDPyOCF₃** et le **KI** à 80°C. Par analogie avec la iodotrifluorométhoxylation à partir de **NIS** et d'une source d'anion trifluorométhanolate développée par l'équipe de Tang,^[2] la formation d'un composé iodo-trifluorométhoxylé serait une preuve indirecte de la formation de I_2 in situ. En effet, l'alcène pourrait réagir avec le I_2 généré in situ pour former un ion ponté qui serait ouvert par l'anion trifluorométhanolate. Dans ces conditions (Schéma 5), un composé trifluorométhoxylé vinylique secondaire a été obtenu avec un rendement de 28%.

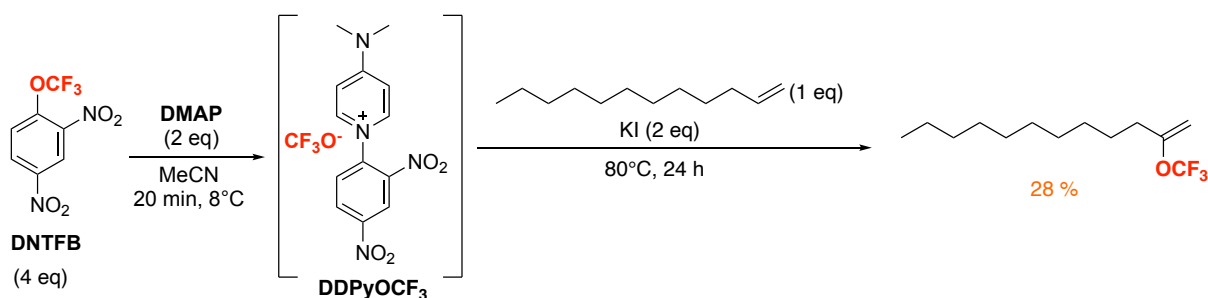


Schéma 5 : Réaction du 1-dodécène avec le **DDPyOCF₃** en présence de **KI**

Ce résultat conforte la formation de I_2 in situ à partir de KI. Pour expliquer la formation de ce composé, une hypothèse mécanistique, faisant intervenir I_2 , peut être proposée (Schéma 6).

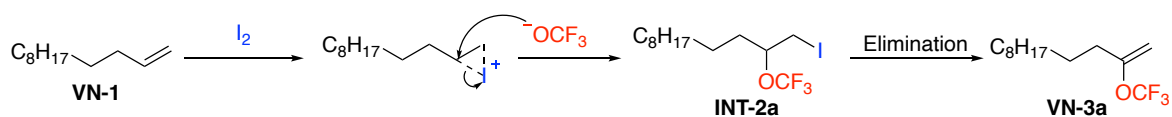


Schéma 6 : Hypothèse mécanistique de la formation du composé trifluorométhoxylé vinylique secondaire

Comme envisagé initialement, le I_2 , généré par réaction de KI avec le difluorophosgène, va permettre de former un ion ponté à partir de l'alcène. L'ion trifluorométhanolate va ensuite réagir sur le carbone de l'ion ponté pour donner l'intermédiaire bifonctionnel initialement envisagé. Par la suite, ce composé subit une élimination thermique de HI pour former le composé trifluorométhoxylé vinylique.

II. Étude de la réaction

Compte-tenu de l'intérêt de mettre au point une synthèse de produits trifluorométhoxylés vinyliques, une étude de la réaction a été effectuée. Tout d'abord, une recherche des meilleures conditions réactionnelles de l'intermédiaire bifonctionnel a été effectuée (Tableau 1). Afin d'obtenir le composé bifonctionnel iodo-trifluorométhoxylé et donc d'éviter l'étape d'élimination, la réaction a été réalisée à une température de 40°C maximum.

Tableau 1 : Étude de la formation des intermédiaires bifonctionnalisés

Entrée	DNTFB	DMAP	KI	I ₂	T (°C)	INT-2a (%)	INT-2b (%)	Total (%)
a			2 eq	/	40	0	0	0
b			2 eq	1 eq	40	20	8	28
c			/	1 eq	40	64	21	85
d	2 eq	4 eq	/	0,5 eq	40	37	10	47
e			/	2 eq	40	66	25	91
f			/	1 eq	TA	39	13	52
g	3 eq	6 eq	/	1 eq	40	63	20	83

Rendement dosé par RMN ¹⁹F avec PhCF₃ comme étalon interne

A 40°C, les conditions précédemment utilisées ne permettent pas de former les produits (Tableau 1 – entrée a). En effet, pour générer les intermédiaires, la génération de I₂ est nécessaire. Cependant le I₂ est généré à partir de KI et de difluorophosgène, ce dernier n'est pas produit à 40°C car le **DDPyOCF₃** est stable à cette température. C'est pourquoi du diiode a été ajouté à la réaction. Ajouter du diiode permet d'obtenir 28 % de composés bifonctionnalisés (Tableau 1 – entrée b). Effectuer la synthèse avec le diiode mais sans KI permet d'énormément augmenter le rendement et d'obtenir l'excellent rendement en produit bifonctionnalisé de 85 % (Tableau 1 – entrée c). Diminuer le nombre d'équivalent de I₂ est néfaste à la réaction (Tableau 1 – entrée d). A l'inverse, augmenter le nombre d'équivalent de I₂ permet de générer le substrat bifonctionnalisé avec l'excellent rendement de 91 % (Tableau 1 – entrée e). Une réaction à température ambiante fait diminuer le rendement (Tableau 1 – entrée f). Enfin, augmenter le nombre d'équivalents de **DNTFB** et de **DMAP** n'est pas défavorable à la réaction (Tableau 1 – entrée g).

Trois conditions ont donc été retenues pour la formation des intermédiaires bifonctionnalisés : un équivalent de I_2 (Tableau 1 – entrée c) ou deux équivalents de I_2 (Tableau 1 – entrée e) ou 3 équivalents de **DMAP** avec 6 équivalents de **DNTFB** (Tableau 1 – entrée g).

Les 2 composés bi fonctionnalisés obtenus précédemment peuvent conduire à la formation de trois différents produits après élimination (Schéma 7).

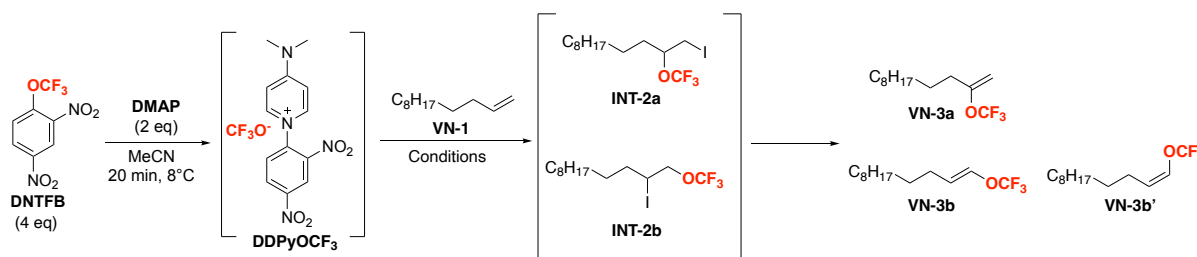
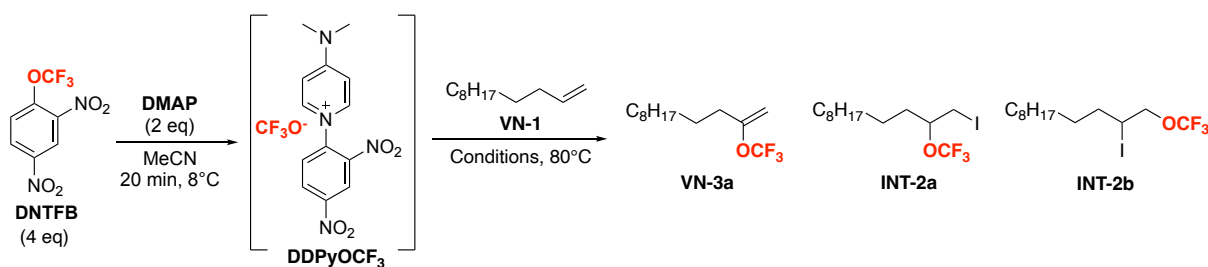


Schéma 7 : Produits possibles à partir des intermédiaires après l'étape d'élimination

Dans l'optique de préparer des composés vinyliques trifluorométhoxylés, une problématique pour l'analyse des résultats sera d'identifier les différents produits. Un produit dérivé du produit VN-3a ayant déjà été décrit dans la littérature,^[3] il a pu être identifié par RMN ^{19}F , contrairement aux produits VN-3b et VN-3c. Les rendements lors de l'étude ne prendront donc uniquement en compte que le produit A majoritaire et par conséquent seront sous-estimés puisque tous les régioisomères ne seront pas considérés. Afin d'obtenir une meilleure appréciation des rendements, une identification par purification de chaque régioisomère serait nécessaire.

Une étude de la synthèse de composés trifluorométhoxylés vinyliques, basée sur le rendement en produit A, a été réalisée en réalisant la réaction à 80°C (Tableau 2).

Tableau 2 : Étude de la synthèse de composés trifluorométhoxylés vinyliques



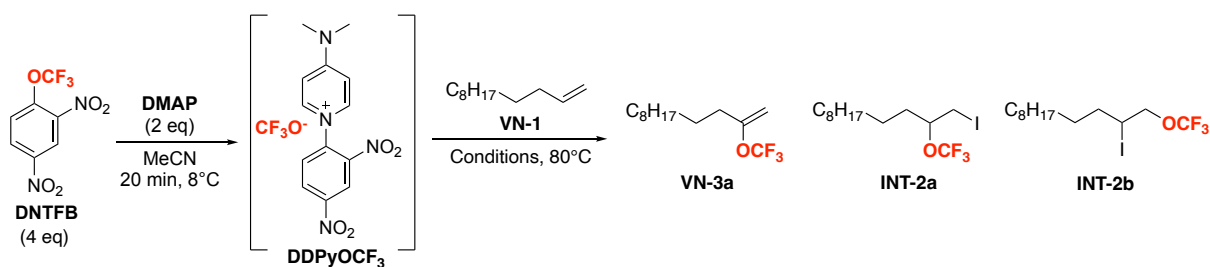
Entrée	DNTFB	DMAP	KI	I ₂	VN-3a (%)	INT-2a (%)	INT-2b (%)
a			2 eq	/	28	0	0
b	2 eq	4 eq	/	1 eq	55	4	8
c			/	2 eq	14	44	14
d	3 eq	6 eq	/	1 eq	53	10	10

La première condition sélectionnée, avec un équivalent de diiode, donne un rendement correct de 55 % en produit A (Tableau 2 – entrée b). La deuxième condition retenue, qui est deux équivalents de I₂, ne permet pas d'obtenir un bon rendement en produit A (Tableau 2 – entrée c). De plus, une quantité importante en intermédiaire A et B est observée, ceci montre qu'un excès de I₂ est délétère à l'étape d'élimination. Enfin, la troisième condition sélectionnée, qui est une augmentation du nombre d'équivalent de **DMAP** et de **DNTFB**, donne un rendement similaire (Tableau 2 – entrée d).

Avec les données présentées, les conditions optimales pour la formation de composés trifluorométhoxylés vinyliques seraient deux équivalents de **DMAP**, quatre équivalents de **DNTFB** avec un équivalent de I₂ à 80°C pendant 24 h.

Différentes sources d'iodure ont également été testées pour former le diiode in situ et former le composé trifluorométhoxylé vinylique (Tableau 3).

Tableau 3 : Teste de différentes sources d'iodure



Entrée	Source I	VN-3a (%)	INT-2a (%)	INT-2b (%)
a	KI (2 eq)	28	0	0
b	Bu ₄ NI (2 eq)	0	0	0
c	CsI (2 eq)	0	0	0
d	RbI (2 eq)	8	0	0
e	NaI	0	0	0
f	CaI ₂	0	0	0

Le **KI** est la source de iodure qui permet d'obtenir le meilleur rendement. Parmi les autres sources de iodure seul l'iodure de rubidium permet d'obtenir des traces de produits. Cependant, ces résultats restent bien inférieurs à ceux obtenus précédemment via l'utilisation de diiode.

III. Conclusion

Grace à une observation lors de la trifluorométhoxylation de la 2-chloroacétophénone, deux voies de synthèse utilisant de **DDPyOCF₃** et un alcène comme substrat de départ ont pu être développées. Tout d'abord, une voie de synthèse de composé bifonctionnalisé avec un groupement OCF₃ et un iode a pu être mise en évidence. Celle-ci a permis ensuite de tester différentes conditions pour la synthèse de composés trifluorométhoxylés vinyliques. Des rendements corrects ont pu être obtenus, cependant une étude plus poussée ainsi qu'une identification des autres régioisomères sera nécessaire pour la suite de cette étude. Enfin, ceci a permis de mettre en évidence la possibilité de former du diiode à partir d'iodure de potassium et de difluorophosgène.

Références :

- [1] M. J. Parkington, T. Anthony Ryan, K. R. Seddon, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 251-256.
- [2] Q. Huang, P. Tang, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 2512-2519.
- [3] C. Chen, Y. Luo, L. Fu, P. Chen, Y. Lan, G. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 1207-1210.

Chapitre V : Partie expérimentale

<i>Chapitre V : Partie expérimentale</i>	86
I. Généralités.....	88
II. Study and formation of DDPyOCF₃	89
Procedure I: Degradation of dinitrotrifluoromethoxybenzene (DNFB) with nucleophiles.....	89
Procedure II: Formation of DDPyOCF₃	89
III. Formation of by-product UP	90
Procedure III: formation of UP from DNFB	90
IV. Stability studies of trifluoromethoxide anion	91
Procedure IV: Kinetic study of the formation of trifluoromethoxide anion	91
Procedure V: Stability of DDPyOCF₃ at 25°C	91
Procedure VI : Stability of DDPyOCF₃ at different temperature	92
Procedure VII : Kinetic study of degradation of DDPyOCF₃ at 40°C.....	92
Procedure VIII : Kinetic study of degradation of 1 with an excess of DMAP	92
V. Trifluoromethoxylation reaction – Typical procedure	92
Conditions 1	92
Conditions 2	93
Conditions 3	93
Specific conditions	93
VI. Dehydrotrifluoromethoxylation – Typical procedure.....	94
Conditions for benzylic alcohol.....	94
Conditions for decanol.....	94
VII. Trifluoromethoxylation reaction – Reactivity studies	94
Reaction at 80°C without additives	94
Procedure for of additives screening.....	95
Thermal stability of trifluoromethoxide salts	95
Trifluoromethoxylation without an excess of DNFB	95
Formation of CF₃OK	96
VIII. Synthesis of starting materials	96
Synthesis of alkyl iodide.....	96
Synthesis of benzyl iodide	96
Synthesis of Mesylate compounds	96
Synthesis of Tosylate	97
IX. Products Characterizations	97
Benzyl trifluoromethyl ether SN-2a	97
1-methoxy-4-((trifluoromethoxy)methyl)benzene SN-2b	97
1-nitro-4-((trifluoromethoxy)methyl)benzene SN-2c	98
4-[(trifluoromethoxy)methyl]-1,1'-biphenyl SN-2d	98
(1-(trifluoromethoxy)ethyl)benzene SN-2e	98
((trifluoromethoxy)methylene)dibenzene SN-2f	99
4,4'-((trifluoromethoxy)methylene)bis(fluorobenzene) SN-2g.....	99
9-(trifluoromethoxy)-9H-fluorene SN-2h.....	99
[(E)-3-(trifluoromethoxy)prop-1-enyl]benzene - cinnamyl trifluoromethyl ether SN-2i	100
(S)-4-(prop-1-en-2-yl)-1-((trifluoromethoxy)methyl)cyclohex-1-ene SN-2j	100
1-(3-(trifluoromethoxy)prop-1-yn-1-yl)naphthalene SN-2k	101
(3-(trifluoromethoxy)prop-1-yn-1-yl)benzene SN-2l	101
Benzyl (trifluoromethoxy)acetate SN-2m	102
Decane trifluoromethoxy ether SN-2n	102
3-(trifluoromethoxy)propylbenzene SN-2o	102
((3-(Trifluoromethoxy)propoxy)methyl)benzene SN-2p.....	103
11-(trifluoromethoxy)undec-1-ene SN-2q.....	103

Chapitre V : Partie expérimentale

6-(trifluoromethoxy)hex-1-yne SN-2r	103
(3-(trifluoromethoxy)butyl)benzene SN-2s	103
Trifluoromethyl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -d-glucopyranoside SN-2t	104
2-nitro-5-((trifluoromethoxy)methyl)furan SN-2u	104
1-Phenyl-2-(trifluoromethoxy)ethanone [a-(trifluoro- methoxy)acetophenone] SN-2v	105
X. Starting Materials Characterizations	105
Benzyl methanesulfonate SN-1a X=OMs	105
Benzyl Iodide - (iodomethyl)benzene SN-1a X=I	105
(S)-(4-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-1-en-1-yl)methyl methanesulfonate SN-1j X=OMs	105
decyl methanesulfonate SN-1n X=OMs	106
decyl 4-methylbenzenesulfonate SN-1n X=OTs	106
(3-iodobutyl)benzene SN-1s X=I	106
REFERENCES	107

I. Généralités

CAUTION : Reactions involving **DNTFB** (2,4,-dinitro-1-(trifluoromethoxy)benzene) must be carried out under a well-ventilated fume hood as toxic fluorophosgene^[1] is formed during reactions. Although no incident occurred during this work on small scale (0.5 mmol) reactions, evolution of fluorophosgene gas could result in high pressure; it may be appropriate to carry out bigger scale reactions using a blast shield to prevent damage and injuries from explosion of the vessel

All reactions were carried out in a sealed vial under a nitrogen atmosphere with dry solvents under anhydrous conditions, unless otherwise noted. Anhydrous acetonitrile (MeCN, 99.8%, anhydrous in a Sure/Seal™ bottle) was purchased from Merck Sigma Aldrich or Thermo Fisher Scientist. Reagents and solvents were purchased at commercial quality available and used without further purification, unless otherwise stated.

Yields were obtained by ¹⁹F NMR using trifluoromethylbenzene (PhCF₃) anhydrous as a standard.

NMR spectra were recorded on a Bruker AV 500 spectrometer at 500 MHz (¹H NMR), 126 MHz (¹³C NMR), 471 MHz (¹⁹F NMR), on a Bruker AV 400 spectrometer at 400 MHz (¹H NMR), 101 MHz (¹³C NMR), 376 MHz (¹⁹F NMR), 41 MHz (¹⁵N NMR), on a Jeol ECZ400 spectrometer at 400 MHz (¹H NMR), 101 MHz (¹³C NMR), 376 MHz (¹⁹F NMR) or on a Bruker AV 300 spectrometer at 300 MHz (¹H NMR), 282 MHz (¹⁹F NMR).

Coupling constants (J) are reported in Hertz (Hz), and the following abbreviations were used to designate multiplicities: s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint = quintet, m = multiplet, br = broad.

¹³C NMR spectra were recorded with complete proton decoupling. Chemical shifts for ¹H and ¹³C are reported in ppm from tetramethylsilane. Chemical shifts for ¹⁹F NMR spectra are recorded in parts per million from CFCl₃. Chemical shifts for ¹⁵N NMR spectra are recorded in parts per million from ammonia. Chemical shifts for ³⁹K NMR spectra are recorded in ppm from potassium chloride.

Assignments of NMR signals were made by homonuclear and heteronuclear two-dimensional correlation spectroscopy (COSY, HSQC, HMBC, and ¹⁹F gc2HSQC).

For the analysis of **UP**, we used a BRUKER Avance III 400 equipped with a BBFO probe. For this experiment, we made 256 scans, with a relaxation time of 5 s for a total experiment duration of 1 h. For the $^{15}\text{N}/^{1}\text{H}$ HMBC experiment without ^1J deletion, the program used is "hmbcgpndqf" from the BRUKER library. The number of scans is 4, the number of increments is 256, the relaxation time is 1.9 s for an experiment duration of 37 min.

For the trifluoromethoxide anion **DDPyOCF₃**, we used a BRUKER Avance III 500 equipped with a BBI probe. For the $^{13}\text{C}\{^{19}\text{F}\}$ experiment, we used the program "zgpg" from the BRUKER library. For this experiment, we made 4096 scans, with a relaxation time of 3 s for a total analysis time of 4h30.

Melting points were determined using a Kofler bench apparatus (calibration substances were specified). HR-MS measurements were performed on a Bruker MicroTOFQ II (electrospray ionization ESI) and an Agilent 7200 GC/Q-TOF (electron ionization EI) mass-spectrometers.

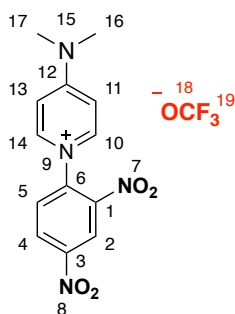
II. Study and formation of DDPyOCF₃

Procedure I: Degradation of dinitrotrifluoromethoxybenzene (DN₂TFB) with nucleophiles

To a stirred solution of a nucleophile (1 mmol, 1 equiv.) in 1 mL of anhydrous acetonitrile, was added 2,4-dinitro-trifluoromethoxybenzene (**DN₂TFB**, 1.1 mmol, 1.1 equiv.). The resulting mixture was stirred at room temperature for 2 h then 10 μL of the NMR standard (PhCF_3) was added. The mixture was analyzed by ^{19}F NMR to determine the percentage of **DN₂TFB** degradation.

Procedure II: Formation of DDPyOCF₃

To a stirred solution of 4-(dimethylamino)pyridine (DMAP, 1 mmol, 1 equiv.) in 1 mL of CD_3CN , was added 2,4-dinitro-trifluoromethoxybenzene (**DN₂TFB**, 1.1 mmol, 1.1 equiv.). The resulting mixture was stirred at room temperature for 15 min. The mixture was then transferred to an NMR tube to fully characterize it.



^1H NMR (500 MHz, CD_3CN) δ 8.99 (d, $J = 2.5$, 1H_2), 8.70 (dd, $J = 8.7$, 2.5 , 1H_4), 8.22 (m, 2H_{10-14}), 8.07 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H_5), 7.10 (m, 2H_{11-13}), 3.31 (s, 6H_{16-17}).

^{19}F NMR (471 MHz, CD_3CN) δ -23.12 (br s, F_{19}).

^{13}C NMR (101 MHz, CD_3CN) δ 157.7 (C_{12}), 149.3 (C_1), 144.8 (C_3), 142.4 (C_{10-14}), 139.9 (C_6), 132.7 (C_5), 130.6 (C_4), 122.7 (C_2), 108.5 (C_{11-13}), 40.9 (C_{16-17}).

$^{13}\text{C}\{^{19}\text{F}\}$ NMR (101 MHz, CD_3CN) δ 121.3 (br s, C_{18}).

In accordance with literature.^[2]

III. Formation of by-product UP

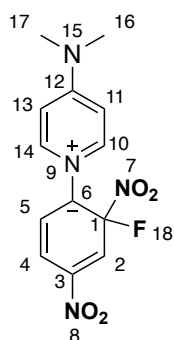
Procedure III: formation of UP from DNTFB

To a stirred solution of the DMAP (1 mmol, 1.1 equiv.) in 1 mL of CD_3CN , was added **DNTFB** (1.1 mmol, 1 equiv.). The resulting mixture was stirred at room temperature for 48 h.

The mixture was transferred to an NMR tube to fully characterize it.

To determine yield, the procedure III was repeated and then 10 μL of the NMR standard (PhCF_3) was added. The mixture was analyzed by ^{19}F NMR.

To determine stability, the procedure III was repeated and then 10 μL of the NMR standard (PhCF_3) was added. Then, the mixture was analyzed by ^{19}F NMR at 0 h, 24 h, 48 h and 96 h.



^1H NMR (400 MHz, CD_3CN) δ 8.33 (dd, $J = 8.1, 1.8$, 2H_{10-14}), 8.25 – 8.18 (massif, 2H_{2-5}), 7.98 (m, 1H_4), 7.14 (d, $J = 8.1$, 2H_{11-13}), 3.28 (s, 6H_{16-17}).

^{13}C NMR (101 MHz, CD_3CN) δ 157.5 (C_{12}), 155.8 (d, $^1J_{\text{C-F}} = 255$, C_1), 149.4 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 8$, C_3), 142.6 (C_{10-14}), 135.3 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 11$, C_6), 129.2 (C_4), 121.5 (d, $^3J_{\text{C-F}} = 4$, C_5), 113.8 (d, $^2J_{\text{C-F}} = 25.2$, C_2), 108.7 (C_{11-13}), 40.8 (C_{16-17}).

^{19}F NMR (376 MHz, CD_3CN) δ -120.79 (m, F_{18})

^{15}N NMR (41 MHz, CD_3CN) δ 365.53 (br s, N_7), 365.52 (N_8), 158.43 (d, $J_{\text{N-F}} = 1.7$, N_9), 100.94 (N_{15}).

IV. Stability studies of trifluoromethoxide anion

Procedure IV: Kinetic study of the formation of trifluoromethoxide anion

To a solution of DMAP (1 mmol, 1 equiv.) and trifluorotoluene (10 μL , NMR standard) in 1 mL of CD_3CN in a Young NMR tube, was added **DNTFB** (1.1 mmol, 1.1 equiv.). The resulting mixture was analyzed by ^{19}F NMR at regular intervals during 3 h.

Procedure V: Stability of DDPyOCF_3 at 25°C

To a stirred solution of DMAP (1 mmol, 1 equiv.) in 1 mL of CD_3CN , was added **DNTFB** (1.1 mmol, 1.1 equiv.). The resulting mixture was stirred at 25°C for 2h then 10 μL of the NMR standard (PhCF_3) was added. The mixture was transferred to a Young NMR tube and analyzed by ^{19}F NMR at regular intervals for 7 weeks.

Procedure VI : Stability of DDPyOCF_3 at different temperature

The product DDPyOCF_3 was synthesized following the Procedure II, then the mixture was stirred at a defined temperature (40°C, 50°C or 80°C) during a defined reaction time (3 h, 24 h). Then, each reaction was analyzed by ^{19}F NMR with trifluorotoluene as internal standard.

Procedure VII : Kinetic study of degradation of DDPyOCF_3 at 40°C

The product DDPyOCF_3 was synthesized following the Procedure II, after 15 min, the mixture was transferred to a Young NMR tube. The NMR tube was then heated at 40°C and analyzed by ^{19}F NMR at regular intervals during 24h with trifluorotoluene as internal standard.

Procedure VIII : Kinetic study of degradation of **1** with an excess of DMAP

To a solution of DMAP (1 mmol, 2 equiv.) in 0.5 mL of CD_3CN in a Young NMR tube, was added **DNTFB** (0.5 mmol, 1 equiv.). The resulting mixture was analyzed by ^{19}F NMR at regular intervals during 5 h with trifluorotoluene as internal standard.

V. Trifluoromethoxylation reaction – Typical procedure

Conditions 1

In a 10 mL vial, **DNTFB** (310 μL , 2 mmol, 4 equiv.) was added in one portion into a stirred solution of DMAP (120 mg, 1 mmol, 2 equiv.) in 1.5 mL of anhydrous CH_3CN . The vial is closed and the reaction mixture is stirred in an ice bath (ca 8°C) during 5 min (of note, the reaction mixture becomes orange immediately after **DNTFB** addition and quickly turns into yellow). Then, the tube is opened to add the substrate **1** (0.5 mmol, 1 equiv.) and closed immediately after. The reaction mixture is stirred 24 h at 40°C. Then, the reaction is cooled down. Conversion was determined by ^{19}F NMR with PhCF_3 as an internal standard. The reaction mixture was partitioned in between pentane and water. The aqueous layer was extracted with pentane and the combined organic layers were washed with H_2O , dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to dryness. The crude residue was purified by flash chromatography to produce the desired product.

Conditions 2

In a 10 mL vial, **DNTFB** (310 μ L, 2 mmol, 4 equiv.) was added in one portion into a stirred solution of DMAP (120 mg, 1 mmol, 2 equiv.) in 1.5 mL of anhydrous CH_3CN . The vial is closed and the reaction mixture is stirred in an ice bath (ca 8°C) during 5 min (of note, the reaction mixture becomes orange immediately after **DNTFB** addition and quickly turns into yellow). Then, the tube is opened to add KI (1 mmol, 2 equiv.) and the substrate **1** (0.5 mmol, 1 equiv.) and closed immediately after. The reaction mixture is stirred 24 h at 40°C. Then, the reaction is cooled down. Conversion was determined by ^{19}F NMR with PhCF_3 as an internal standard. The reaction mixture was partitioned in between pentane and water. The aqueous layer was extracted with pentane and the combined organic layers were washed with H_2O , dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to dryness. The crude residue was purified by flash chromatography to produce the desired product.

Conditions 3

In a 10 mL vial, **DNTFB** (310 μ L, 2 mmol, 4 equiv.) was added in one portion into a stirred solution of DMAP (120 mg, 1 mmol, 2 equiv.) in 1.5 mL of anhydrous CH_3CN . The vial is closed and the reaction mixture is stirred in an ice bath (ca 8°C) during 5 min (of note, the reaction mixture becomes orange immediately after **DNTFB** addition and quickly turns into yellow). Then, the tube is opened to add KI (160 mg, 1 mmol, 2 equiv.) and the substrate **1** (0.5 mmol, 1 equiv.) and closed immediately after. The reaction mixture is stirred 24 h at 80°C. Then, the reaction is cooled down. Caution, violent degassing is observed while opening the vial! Conversion was determined by ^{19}F NMR with PhCF_3 as an internal standard. The reaction mixture was partitioned in between pentane and water. The aqueous layer was extracted with pentane and the combined organic layers were washed with H_2O , dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to dryness. The crude residue was purified by flash chromatography to produce the desired product.

Specific conditions

In a 10 mL vial, **DNTFB** (310 μ L, 2 mmol, 4 equiv.) was added in one portion into a stirred solution of DMAP (120 mg, 1 mmol, 2 equiv.) in 1.5 mL of anhydrous CH_3CN . The vial is closed and the reaction mixture is stirred in an ice bath (ca 8°C) during 5 min (of note, the reaction mixture becomes orange immediately after **DNTFB** addition and quickly turns into yellow).

Then, the tube is opened to add the substrate **1** (0.5 mmol, 1 equiv.) and closed immediately after. The reaction mixture is stirred 24 h at room temperature (22°C). Then, the reaction is cooled down. Conversion was determined by ¹⁹F NMR with PhCF₃ as an internal standard. The reaction mixture was partitioned in between pentane and water. The aqueous layer was extracted with pentane and the combined organic layers were washed with H₂O, dried over MgSO₄, filtered and concentrated to dryness. The crude residue was purified by flash chromatography to produce the desired product.

VI. Dehydrotrifluoromethoxylations – Typical procedure

Conditions for benzylic alcohol

Cf conditions 2.

Conditions for decanol

In a 10 mL vial, **DNTFB** (310 μL, 2 mmol, 4 equiv.) was added in one portion into a stirred solution of DMAP (120 mg, 1 mmol, 2 equiv.) in 1.5 mL of anhydrous CH₃CN. The vial is closed and the reaction mixture is stirred in an ice bath (ca 8°C) during 5 min (of note, the reaction mixture becomes orange immediately after **DNTFB** addition and quickly turns into yellow). Then, the tube is opened to add KI (160 mg, 1 mmol, 2 equiv.) and the decanol (0.5 mmol, 1 equiv.) and closed immediately after. The reaction mixture is stirred 15 min at room temperature and then 24 h at 40°C. Then, the reaction is cooled down. Conversion was determined by ¹⁹F NMR with PhCF₃ as an internal standard. The reaction mixture was partitioned in between pentane and water. The aqueous layer was extracted with pentane and the combined organic layers were washed with H₂O, dried over MgSO₄, filtered and concentrated to dryness. The crude residue was purified by flash chromatography to produce the desired product.

VII. Trifluoromethoxylation reaction – Reactivity studies

Reaction at 80°C without additives

In a 10 mL vial, **DNTFB** (310 μL, 2 mmol, 4 equiv.) was added in one portion into a stirred solution of DMAP (120 mg, 1 mmol, 2 equiv.) in 1.5 mL of anhydrous CH₃CN. The vial is closed

and the reaction mixture is stirred in an ice bath (ca 8°C) during 5 min (of note, the reaction mixture becomes orange immediately after **DNTFB** addition and quickly turns into yellow). Then, the tube is opened to add the substrate **1** (0.5 mmol, 1 equiv.) and closed immediately after. The reaction mixture is stirred 24 h at 80°C. Then, the reaction is cooled down. Conversion was determined by ¹⁹F NMR with PhCF₃ as an internal standard.

Procedure for of additives screening

In a 10 mL vial, **DNTFB** (310 µL, 2 mmol, 4 equiv.) was added in one portion into a stirred solution of DMAP (120 mg, 1 mmol, 2 equiv.) in 1.5 mL of anhydrous CH₃CN. The vial is closed and the reaction mixture is stirred in an ice bath (ca 8°C) during 5 min (of note, the reaction mixture becomes orange immediately after **DNTFB** addition and quickly turns into yellow). Then, the tube is opened to add the additive (1 mmol, 2 equiv.) and the benzyl chloride-(0.5 mmol, 1 equiv.) and closed immediately after. The reaction mixture is stirred 24 h at 40°C. Then, the reaction is cooled down. Conversion was determined by ¹⁹F NMR with PhCF₃ as an internal standard.

Thermal stability of trifluoromethoxide salts

In a 10 mL vial, **DNTFB** (150 µL, 1 mmol, 1 equiv.) was added in one portion into a stirred solution of DMAP (120 mg, 1 mmol, 1 equiv.) in 1.5 mL of anhydrous CH₃CN. The vial is closed and the reaction mixture is stirred in an ice bath (ca 8°C) during 5 min (of note, the reaction mixture becomes orange immediately after **DNTFB** addition and quickly turns into yellow). Then, if necessary, the tube is opened to add KI (160 mg, 1 mmol, 1 equiv.) and closed immediately after. The reaction mixture is stirred 1 h at 80°C. Then, the reaction is cooled down. Conversion was determined by ¹⁹F NMR with PhCF₃ as an internal standard.

Trifluoromethoxylation without an excess of DNTFB

In a 10 mL vial, **DNTFB** (150 µL, 1 mmol, 2 equiv.) was added in one portion into a stirred solution of DMAP (120 mg, 1 mmol, 2 equiv.) in 1.5 mL of anhydrous CH₃CN. The vial is closed and the reaction mixture is stirred in an ice bath (ca 8°C) during 5 min (of note, the reaction mixture becomes orange immediately after **DNTFB** addition and quickly turns into yellow). Then, if necessary, the tube is opened to add KI (160 mg, 1 mmol, 2 equiv.) and the iododecane

(0.5 mmol, 1 equiv.) and closed immediately after. The reaction mixture is stirred 15 min at room temperature and then 24 h at 80°C. Then, the reaction is cooled down. Conversion was determined by ^{19}F NMR with PhCF_3 as an internal standard.

Formation of CF_3OK

In a 10 mL vial, **DNTFB** (150 μL , 1 mmol, 1 equiv.) was added in one portion into a stirred solution of DMAP (120 mg, 1 mmol, 1 equiv.) in 1.5 mL of anhydrous CD_3CN . The vial is closed and the reaction mixture is stirred in an ice bath (ca 8°C) during 5 min (of note, the reaction mixture becomes orange immediately after **DNTFB** addition and quickly turns into yellow). Then, the tube is opened to add KI (160 mg, 1 mmol, 1 equiv.) and closed immediately after. The reaction is stirred during 30 min at room temperature and analyzed by NMR.

VIII. Synthesis of starting materials

Protocol adapted from literature.^[2]

Synthesis of alkyl iodide

In a 10mL vial, I_2 (1.2 equiv) is added to a solution of Ph_3P (1.2 equiv) and imidazole (1.2 equiv) in dry CH_2Cl_2 (0.2 M) at 0 °C. The alcohol is added dropwise to the reaction mixture at 0 °C. The reaction mixture is stirred overnight at room temperature. Then, the solvent is removed on a rotary evaporator. The residue is diluted with pentane, filtered, concentrated, and purified by flash column chromatography with pentane.

Synthesis of benzyl iodide

In a 10mL vial, NaI (1.5 equiv) is added to a solution of the benzyl chloride (1 equiv) in dry acetone (0.25 M). The reaction mixture is stirred 5h at room temperature (22°C). The reaction mixture was partitioned in between pentane and water. The aqueous layer was extracted with pentane and the combined organic layers were washed with H_2O , dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to dryness to produce the desired product.

Synthesis of Mesylate compounds

In a 10mL vial, Et_3N (1.2 equiv) is added to a solution of the alcohol (1 equiv) in dry CH_2Cl_2 (1 M). Mesyl chloride is added dropwise to the reaction mixture at 0 °C. The reaction mixture is

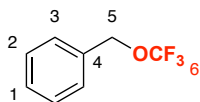
stirred 3h at room temperature (22°C). The reaction mixture was partitioned in between CH₂Cl₂ and water. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ and the combined organic layers were washed with H₂O, dried over MgSO₄, filtered and concentrated to dryness to produce the desired product.

Synthesis of Tosylate

In a 10mL vial, TsCl (1.5 equiv) is added to a solution of the alcohol (1 equiv) in dry CH₂Cl₂ (1 M). Pyridine (2 equiv) is added dropwise to the reaction mixture at 0 °C. The reaction mixture is stirred overnight at room temperature (22°C). The reaction mixture was partitioned in between CH₂Cl₂ and water. The aqueous layer was extracted with CH₂Cl₂ and the combined organic layers were washed with H₂O, dried over MgSO₄, filtered and concentrated to dryness. The crude residue was purified by flash chromatography to produce the desired product.

IX. Products Characterizations

Benzyl trifluoromethyl ether SN-2a



Colorless oil, 55 mg, 65%

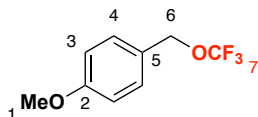
Eluant for flash chromatography: Pentane

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.27-7.23 (massif, 5H, H_{Ar}), 4.85 (s, 2H, H₅).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -60.78 (F₆).

The spectroscopic data is in agreement with the literature.^[3]

1-methoxy-4-((trifluoromethoxy)methyl)benzene SN-2b



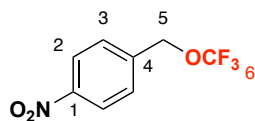
Yellow oil, 73.9 mg, 72%

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.33 – 7.28 (m, 2H, H_{Ar}), 6.94 – 6.89 (m, 2H, H_{Ar}), 4.92 (s, 2H, H₆), 3.82 (s, 3H, H₁).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -60.54 (F₇).

The spectroscopic data is in agreement with the literature.^[4]

1-nitro-4-((trifluoromethoxy)methyl)benzene SN-2c



Colorless oil, 87.2 mg, 80%

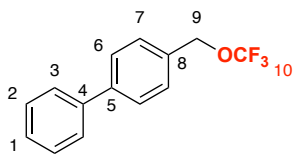
Eluant for flash chromatography: Pentane/Et₂O (9:1)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.27 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.55 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.10 (s, 2H, H₅).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -60.77 (F₆).

The spectroscopic data is in agreement with the literature.^[5]

4-[(trifluoromethoxy)methyl]-1,1'-biphenyl SN-2d



White solid, 94 mg, 74%

Eluant for flash chromatography: Pentane

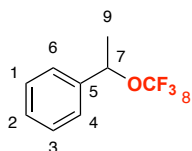
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.68-7.61 (massif, 4H, H_{Ar}), 7.52-7.38 (massif, 5H, H_{Ar}), 5.06 (s, 2H, H₉)

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -60.43 (F₁₀).

M.p.: 69°C

The spectroscopic data is in agreement with the literature.^[4]

(1-(trifluoromethoxy)ethyl)benzene SN-2e



Colorless oil, 75.6 mg, 84%

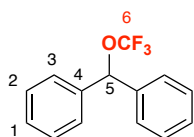
Eluant for flash chromatography: Pentane

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.30 (m, 5H, H_{Ar}), 5.30 (q, $J = 6.6$ Hz, 1H, H_7), 1.63 (d, $J = 6.5$, 3H, H_9).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -58.00 (F_8).

The spectroscopic data is in agreement with the literature.^[3]

((trifluoromethoxy)methylene)dibenzene SN-2f



Colorless liquid, 100.6 mg, 86%

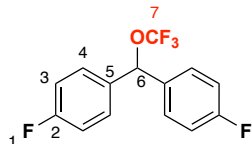
Eluant for flash chromatography: Pentane

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.44 – 7.30 (m, 10H, H_{Ar}), 6.25 (s, 1H, H_5).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -57.83 (F_6).

The spectroscopic data is in agreement with the literature.^[6]

4,4'-((trifluoromethoxy)methylene)bis(fluorobenzene) SN-2g



Colorless liquid, 65 mg, 45%

Eluant for flash chromatography: Pentane

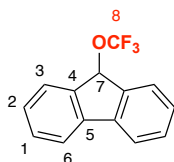
^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.31 – 7.25 (m, 4H, H_{Ar}), 7.10 – 7.02 (m, 4H, H_{Ar}), 6.18 (s, 1H, H_6).

^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -57.93 (s, 3F, F_7), -113.03 (m, 2F, F_1).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 162.80 (d, $J_{\text{C-F}} = 248.0$ Hz, C_1), 134.70 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.3$ Hz, C_5), 128.84 (d, $J_{\text{C-F}} = 8.4$ Hz, C_{Ar}), 121.81 (q, $J_{\text{C-F}} = 256.9$ Hz, C_7), 115.80 (d, $J_{\text{C-F}} = 21.7$ Hz, C_{Ar}), 80.15 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.2$ Hz, C_6).

HRMS (APCI): calc. for $[\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_5\text{O}]$: 288.0568, measured 288.0569.

9-(trifluoromethoxy)-9H-fluorene SN-2h



White solid, 78 mg, 63%

Eluant for flash chromatography: Pentane

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68 – 7.61 (massif, 4H, H_{Ar}), 7.45 (tdd, $J = 7.5, 1.2, 0.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.34 (td, $J = 7.5, 1.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.05 (s, 1H, H_7).

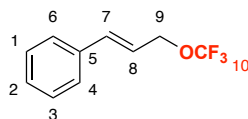
^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -57.00 (F_1).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 140.72 (C_{Ar}), 140.10 (C_{Ar}), 130.14 (C_{Ar}), 128.12 (C_{Ar}), 125.88 (q, $J_{\text{C-F}} = 1.4$ Hz, C_4), 122.47 (q, $J_{\text{C-F}} = 255.9$ Hz, C_8), 120.15 (C_{Ar}), 78.87 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.0$ Hz, C_7).

Mp = 72°C

HRMS (APCI): calc. for $[\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}]$: 250.0600, measured 250.0601

[(E)-3-(trifluoromethoxy)prop-1-enyl]benzene- cinnamyl trifluoromethyl ether SN-2i



Colorless oil, 58 mg, 57%

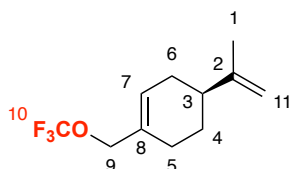
Eluant for flash chromatography: Pentane

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.43 – 7.27 (m, 5H, H_{Ar}), 6.71 (br d, $J = 15.9$ Hz, 1H $_7$), 6.27 (dt, $J = 15.9, 6.4$, 1H $_8$), 4.64 (dd, $J = 6.4, 1.4$ Hz, 2H $_9$).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -60.09 (F_{10}).

The spectroscopic data is in agreement with the literature.^[7]

(S)-4-(prop-1-en-2-yl)-1-((trifluoromethoxy)methyl)cyclohex-1-ene SN-2j



Colorless oil, 83 mg, 75 %

Eluant for flash chromatography: Pentane

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.84 (m, 1H, H_7), 4.74 (t, $J = 1.7$ Hz, 1H, H_{11}), 4.72 (t, $J = 1.5$ Hz, 1H, H_{11}), 4.33 (s, 2H $_9$), 2.59 – 2.08 (massif, 4H $_{5-6}$), 1.99 (m, 1H), 1.87 (m, 1H, H_3), 1.74 (s, 3H, H_1), 1.55 – 1.48 (m, 2H $_4$).

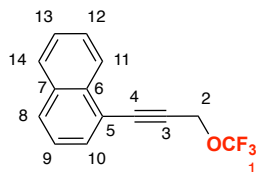
Chapitre V : Partie expérimentale

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 149.30 (C_2), 131.27 (C_8), 127.80 (C_7), 121.72 (q, $J_{\text{C-F}} = 254.6$ Hz, C_{10}), 108.94 (C_1), 71.68 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.3$ Hz, C_9), 40.64 (C_{10}), 30.44 (C_6), 27.15 (C_4), 25.93 (C_5), 20.73 (C_1).

^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -60.15 (F_{10}).

HRMS (APCI): calc. for $[\text{C}_{11}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{O}]$: 221.1148, measured 221.1144

1-(3-(trifluoromethoxy)prop-1-yn-1-yl)naphthalene SN-2k



Colorless oil, 85.4 mg, 76%

Eluant for flash chromatography: Pentane

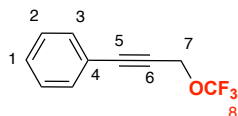
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.33 (m, 1H, H_{Ar}), 7.90 – 7.86 (massif, 2H, H_{Ar}), 7.74 (dd, $J = 7.1$, 1.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.65-7.53 (massif, 2H, H_{Ar}), 7.45 (dd, $J = 8.3$, 7.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 5.01 (s, 2H, H_2).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 133.85 (C_{Ar}), 133.68 (C_{Ar}), 131.70 (C_{Ar}), 130.25 (C_{Ar}), 128.92 (C_{Ar}), 127.67 (C_{Ar}), 127.16 (C_{Ar}), 126.40 (C_{Ar}), 125.66 (C_{Ar}), 122.33 (q, $J_{\text{C-F}} = 257.3$ Hz, C_1), 119.78 (C_{Ar}), 86.98 (C_4), 86.06 (C_3), 56.69 (q, $J_{\text{C-F}} = 4.5$ Hz, C_2).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -60.41 (F_1).

HRMS (ESI): calc. for $[\text{C}_{14}\text{H}_9\text{F}_3\text{O}]$: 250.0602, measured 250.0600

(3-(trifluoromethoxy)prop-1-yn-1-yl)benzene SN-2l



Yellow oil, 32 mg, 29%

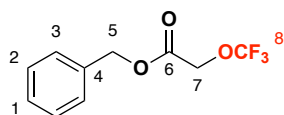
Eluant for flash chromatography: Pentane

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.49 – 7.46 (m, 2H, H_{Ar}), 7.38 – 7.31 (m, 3H, H_{Ar}), 4.83 (s, 2H, H_7).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -60.74 (F_8).

The spectroscopic data is in agreement with the literature.^[8]

Benzyl (trifluoromethoxy)acetate SN-2m



Colorless oil, 52 mg, 44%

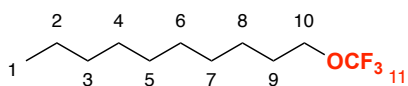
Eluant for chromatographie : Pentane/Et₂O (95:5)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.40 – 7.35 (m, 5H, H_{Ar}), 5.25 (s, 2H, H₅), 4.52 (s, 2H, H₇).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -61.44 (F₈).

The spectroscopic data is in agreement with the literature.^[3]

Decane trifluoromethoxy ether SN-2n



Colorless liquid, 95 mg, 87%

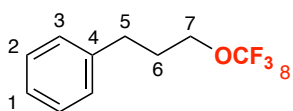
Eluant for flash chromatography: Pentane

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3.88 (t, *J* = 6.6 Hz, 2H, H₁₀), 1.60 (m, 2H, H₉), 1.41-1.21 (massif, 14H, H₂₋₃₋₄₋₅₋₆₋₇₋₈), 0.90 – 0.86 (m, 3H, H₁).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -61.11 (F₁₁).

The spectroscopic data is in agreement with the literature.^[9]

3-(trifluoromethoxy)propylbenzene SN-2o



Colorless oil, 98 mg, 98%

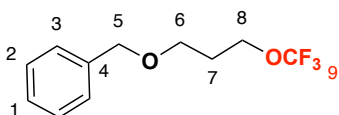
Eluant for flash chromatography: Pentane

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.34 – 7.18 (massif, 5H, H_{Ar}), 3.97 (t, *J* = 6.3 Hz, 2H, H₇), 2.74 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H, H₅), 2.02 (m, 2H, H₆).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -60.63 (F₁).

The spectroscopic data is in agreement with the literature.^[10]

((3-(Trifluoromethoxy)propoxy)methyl)benzene SN-2p



Yellow oil, 61.6 mg, 53%

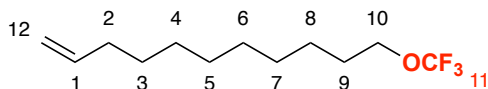
Eluant for flash chromatography: Pentane/Acetone (95:5)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.37 – 7.29 (m, 5H, H_{Ar}), 4.51 (s, 2H, H_5), 4.10 (t, $J = 6.3$ Hz, 2H, H_6), 3.58 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H, H_8), 1.98 (m, 2H, H_7).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -60.73 (F_9).

The spectroscopic data is in agreement with the literature.^[4]

11-(trifluoromethoxy)undec-1-ene SN-2q



Colorless liquid, 95.6 mg, 79%

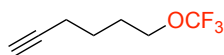
Eluant for flash chromatography: Pentane

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.82 (ddt, $J = 16.9, 10.1, 6.7$ Hz, 1H, H_1), 5.04 – 4.91 (m, 2H, H_{12}), 3.95 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H_{10}), 2.09 – 2.02 (m, 2H, H_2), 1.73 – 1.64 (m, 2H, H_9), 1.41 – 1.23 (m, 12H, $\text{H}_{3-4-5-6-7-8}$).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -60.79 (F_{11}).

The spectroscopic data is in agreement with the literature.^[11]

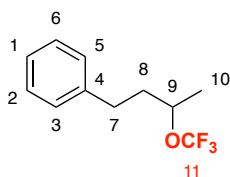
6-(trifluoromethoxy)hex-1-yne SN-2r



As the substrate is extremely volatile, we never succeed to isolate it.

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -60.75.

(3-(trifluoromethoxy)butyl)benzene SN-2s



Colorless oil, 52.6 mg, 46%

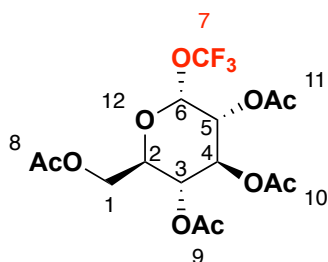
Eluant for flash chromatography: Pentane

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.17 (m, 5H, H_{Ar}), 4.35 (dq, $J = 7.8, 6.2, 4.5$ Hz, 1H, H_9), 2.71 (m, 2H, H_8), 1.86 (m, 2H, H_7), 1.37 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H, H_{10}).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -57.72 (F_{11}).

The spectroscopic data is in agreement with the literature.^[5]

Trifluoromethyl 2,3,4,6-tetra-O-acetyl- β -D-glucopyranoside SN-2t



White solid, 60.5 mg, 31%

93% beta 7% alpha

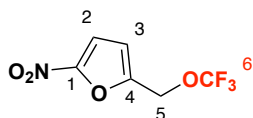
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.34 – 4.99 (m, 4H, $\text{H}_{2-3-4-5}$), 4.30 (dd, $J = 12.5, 4.9$ Hz, 1H, H_1), 4.14 (dd, $J = 12.5, 2.4$ Hz, 1H, H_1), 3.82 (ddd, $J = 9.8, 4.8, 2.4$ Hz, 1H, H_6), 2.08 (s, 3H, H_{Ac}), 2.06 (s, 3H, H_{Ac}), 2.03 (s, 3H, H_{Ac}), 2.01 (s, 3H, H_{Ac}).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -59.14 (F_7).

Mp : 126°C

The spectroscopic data is in agreement with the literature.^[12]

2-nitro-5-((trifluoromethoxy)methyl)furan SN-2u

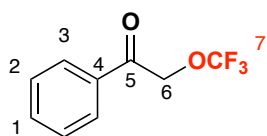


In a mixture, 31.5 mg, 29%

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (d, $J = 3.7$ Hz, 1H, H_2), 6.71 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H, H_3), 5.01 (s, 2H, H_5).

^{19}F NMR (471 MHz, CDCl_3) δ -60.89 (F_6).

1-Phenyl-2-(trifluoromethoxy)ethanone [a-(trifluoro- methoxy)acetophenone] SN-2v



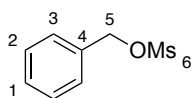
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.96 – 7.49 (massif, 5H, H_{Ar}), 5.17 (s, 2H, H_6).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -61.03 (F_7).

The spectroscopic data is in agreement with the literature. ^[3]

X. Starting Materials Characterizations

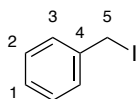
Benzyl methanesulfonate SN-1a X=OMs



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.52 – 7.33 (m, 5H, H_{Ar}), 5.25 (s, 2H, H_5), 2.91 (s, 3H, H_6).

The spectroscopic data is in agreement with the literature. ^[13]

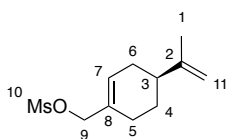
Benzyl iodide- (iodomethyl)benzene SN-1a X=I



^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33 – 7.07 (m, 5H, H_{Ar}), 4.35 (s, 2H, H_5).

The spectroscopic data is in agreement with the literature. ^[14]

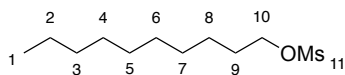
(S)-(4-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-1-en-1-yl)methyl methanesulfonate SN-1j X=OMs



^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 5.85 (ddt, $J = 3.7, 2.4, 1.1$ Hz, 1H, H_7), 4.70 – 4.62 (m, 2H, H_{11}), 4.56 – 4.51 (m, 2H, H_9), 2.93 (s, 3H, H_{10}), 2.17 – 2.03 (m, 4H, H_{5-6}), 1.99 – 1.88 (m, 1H), 1.85 – 1.75 (m, 1H, H_3), 1.67 (d, $J = 1.1$ Hz, 3H, H_1), 1.53 – 1.23 (m, 2H, H_4).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 149.05 (C_2), 131.05 (C_8), 129.48 (C_7), 109.07 (C), 74.46 (C_9), 40.48 (C_{10}), 37.94 (C), 30.49 (C), 27.09 (C_4), 26.04 (C_5), 20.75 (C_1).

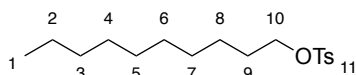
decyl methanesulfonate SN-1n X=OMs



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 4.21 (t, $J = 6.6$ Hz, 2H, H_{10}), 2.99 (s, 3H, H_{11}), 1.74 (dq, $J = 8.1, 6.5$ Hz, 2H, H_{alkyle}), 1.49 – 1.15 (m, 14H, H_{alkyle}), 1.05 – 0.77 (m, 3H, H_1).

The spectroscopic data is in agreement with the literature.^[15]

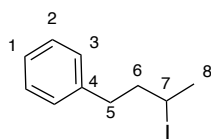
decyl 4-methylbenzenesulfonate SN-1n X=OTs



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.87 – 7.72 (m, 2H, H_{Ar}), 7.42 – 7.30 (m, 2H, H_{Ar}), 4.01 (t, $J = 6.5$ Hz, 2H, H_{10}), 2.44 (s, 3H, H_{11}), 1.72 – 1.56 (m, 2H, H_{alkyle}), 1.36 – 1.12 (m, 14H, H_{alkyle}), 1.01 – 0.66 (m, 3H, H_1).

The spectroscopic data is in agreement with the literature.^[16]

(3-iodobutyl)benzene SN-1s X=I



$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.16 (m, 5H, H_{Ar}), 4.12 (dtd, $J = 9.1, 6.8, 4.5$ Hz, 1H, H_7), 2.87 (ddd, $J = 14.0, 9.0, 5.2$ Hz, 1H, H_6), 2.72 (ddd, $J = 13.7, 8.9, 7.0$ Hz, 1H, H_6), 2.30 – 2.05 (m, 1H, H_5), 1.97 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_8), 1.94 – 1.80 (m, 1H, H_5).

The spectroscopic data is in agreement with the literature.^[17]

References

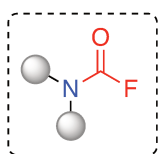
- [1] K. O. Christe, J. Hegge, B. Hoge, R. Haiges, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6155-6158.
- [2] a) W. Liu, L. Li, C.-J. Li, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 6526; b) M. Paramanik, R. Singh, S. Mukhopadhyay, S. K. Ghosh, *J. Fluorine Chem.* **2015**, *178*, 47-55.
- [3] O. Marrec, T. Billard, J.-P. Vors, S. Pazenok, B. R. Langlois, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 200-207.
- [4] J.-B. Liu, X.-H. Xu, F.-L. Qing, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5048-5051.
- [5] X. Jiang, Z. Deng, P. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 292-295.
- [6] J. Kalim, T. Duhail, E. Pietrasiak, E. Anselmi, E. Magnier, A. Togni, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 2638-2642.
- [7] O. Marrec, T. Billard, J.-P. Vors, S. Pazenok, B. R. Langlois, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2831-2837.
- [8] J. Saiter, T. Guérin, M. Donnard, A. Panossian, G. Hanquet, F. R. Leroux, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *2021*, 3139-3147.
- [9] T. Inoue, C. Fuse, S. Hara, *J. Fluorine Chem.* **2015**, *179*, 48-52.
- [10] C. Xu, X. Song, J. Guo, S. Chen, J. Gao, J. Jiang, F. Gao, Y. Li, M. Wang, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3933-3937.
- [11] W. Zhang, J. Chen, J.-H. Lin, J.-C. Xiao, Y.-C. Gu, *iScience* **2018**, *5*, 110-117.
- [12] M. Zhou, C. Ni, Y. Zeng, J. Hu, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 6801-6805.
- [13] T. C. Atack, R. M. Lecker, S. P. Cook, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 9521-9523.
- [14] R. Montoro, T. Wirth, *Synthesis* **2005**, *2005*, 1473-1478.
- [15] C. McGuigan, K. Hinsinger, L. Farleigh, R. N. Pathirana, J. J. Bugert, *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 1311-1322.
- [16] A. D. Chavez, A. M. Evans, N. C. Flanders, R. P. Bisbey, E. Vitaku, L. X. Chen, W. R. Dichtel, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 3989-3993.
- [17] J. Chen, J.-H. Lin, J.-C. Xiao, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3061-3064.

PARTIE 2

Fluorure de carbamoyle

Chapitre I : État de l'art

Chapitre I : État de l'art	110
I. Construction du groupement	112
a. Via le difluorocarbène.....	112
b. A partir de CO ₂ et de DAST.....	112
c. A partir d'oximinoamides et DAST	113
d. A partir de CO ₂ , SF ₆ et TDAE.....	114
e. A partir de composés N-CF ₃	115
II. Utilisation du difluorophosgène généré in situ.....	116
a. Via le difluorophosgène	116
b. A partir de triphosgène.....	116
c. A partir d'une source de CF ₃ O ⁻	117
d. Via le difluorocarbène généré à partir de PDFA.....	119
e. A partir de trifluorométhanesulfinate de sodium et O ₂	120
Références	122



Les fluorures de carbamoyle sont des substrats portant une fonction **N-(CO)-F**.

Du fait de la présence d'un atome de fluor et d'un atome d'azote, deux atomes très utilisés en chimie médicinale, ce groupement présente un intérêt pour des applications notamment pharmaceutiques. Quelques études ont montré le potentiel de ces composés, via l'inhibition d'enzymes.^[1] Cependant depuis 1967, aucune autre étude sur les propriétés de ces composés n'a été réalisée. Consciente du potentiel de ce groupement, la communauté scientifique a développé différentes voies de synthèse pour ces composés.

Chapitre I : État de l'art

La première synthèse de fluorures de carbamoyle a été décrite en 1948 par Emeléus et Wood.^[2] Pour cette synthèse, du difluorophosgène était mis à réagir avec une amine secondaire dans le benzène pour donner le produit désiré (Schéma 1a). Le difluorophosgène était préalablement synthétisé à partir du phosgène et du trifluorure d'antimoine. Quelques années plus tard, en 1956, une deuxième synthèse a été décrite par l'équipe de Hoffmann.^[3] Les chlorures de carbamoyle étaient transformés en fluorure de carbamoyle par fluoration électrochimique (Schéma 1b).

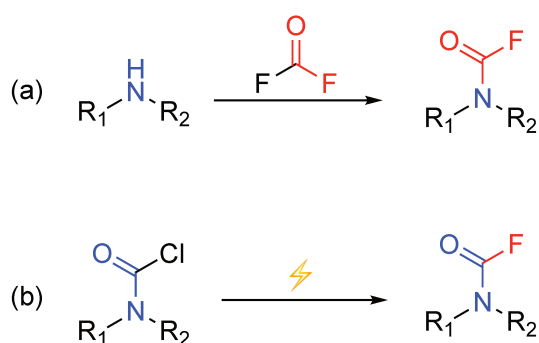


Schéma 1 : premières synthèses de fluorures de carbamoyle

Ultérieurement, d'autres voies de synthèse ont vu le jour. Celles-ci ont toutes été réalisées à partir du difluorophosgène et publiées en 1961 par l'équipe de Sheppard, en 1981 et 1983 par l'équipe de DesMarteau, en 1981 par l'équipe de Schrempp et en 1984 par l'équipe de Shreeve.^[4] Ces réactions se basent sur l'utilisation du difluorophosgène comme réactif clé pour réagir avec l'amine d'intérêt et générer le fluorure de carbamoyle (Schéma 2).

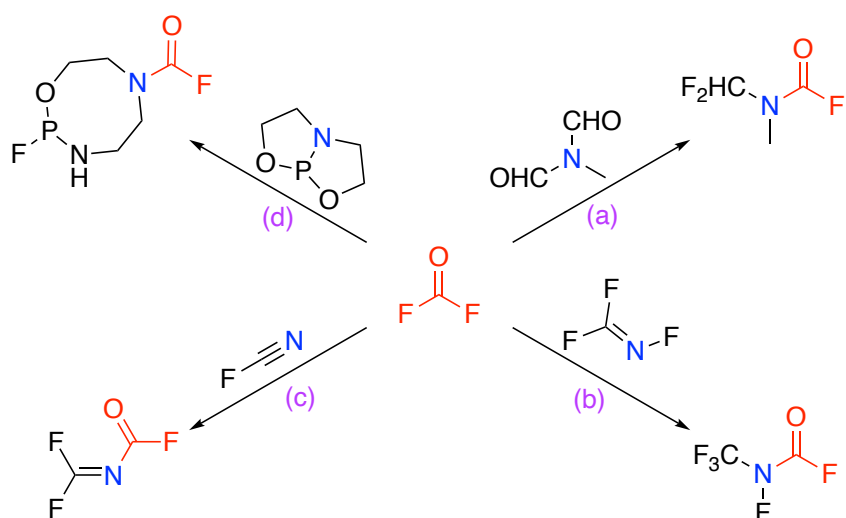


Schéma 2 : Premières synthèses décrites pour la synthèse de fluorure de carbamoyle

De 1984 à 2011, aucuns travaux n'ont été publiés sur les synthèses de ces composés. En 2011, l'équipe de DesMarteau décrit la synthèse du N,N-bis(trifluorométhyl) carbamoyl fluoride toujours à partir de difluorophosgène.^[5] Toutefois, ces dernières années, quelques nouvelles voies de synthèse des fluorures de carbamoyle ont été décrites afin de rendre accessible ce nouveau groupement fluoré. Les voies de synthèse existantes sont basées sur deux grandes méthodologies, la construction du groupement sur le substrat de départ ou l'utilisation de difluorophosgène, généré in situ, pour fonctionnaliser le substrat de départ.^[6]

Une première méthode pour accéder à ces composés, est donc de construire le groupement sur le substrat de départ.

Chapitre I : État de l'art

I. Construction du groupement

a. Via le difluorocarbène

En 2016, le groupe de Bolm a développé une voie de synthèse permettant la formation de fluorures de carbamoyle à partir d'hydroxylamines (Schéma 3).^[7]

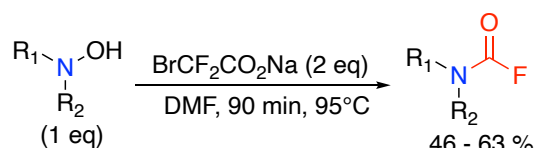


Schéma 3 : Synthèse des fluorures de carbamoyle à partir d'hydroxylamines et de bromodifluoroacétates.

Le bromodifluoroacétate génère *in situ* le difluorocarbène sur lequel s'additionne l'azote de l'hydroxylamine. Après la migration du groupe hydroxyle, du fluorure d'hydrogène va être libéré et le fluorure de carbamoyle est ainsi synthétisé (Schéma 4). Les rendements obtenus avec cette méthode sont moyens.

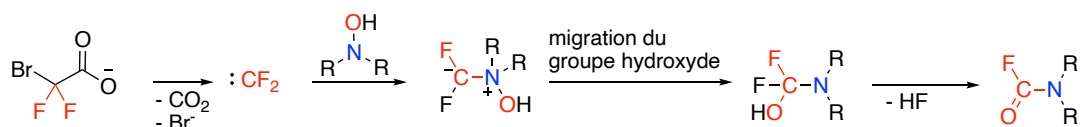


Schéma 4 : Mécanisme de la synthèse de fluorures de carbamoyle à partir d'hydroxylamines

b. A partir de CO₂ et de DAST

En 2019, le groupe de Tlili a décrit l'utilisation du dioxyde de carbone comme réactif pour la synthèse du fluorure de carbamoyle à partir d'amines secondaires (Schéma 5).^[8]

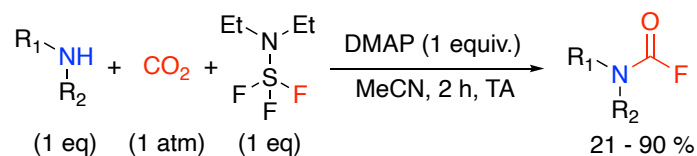


Schéma 5 : Synthèse des fluorures de carbamoyle à partir d'amines secondaires, de CO₂ et d'un réactif de désoxyfluoration.

Le dioxyde de carbone associé au **DAST** (trifluorure de diéthylaminosulfure), réactif de désoxyfluoration, permet la formation de fluorure de carbamoyle avec des rendements

élevés après deux heures d'agitation à température ambiante (Schéma 5). L'utilisation de cette méthode est limitée à cause de l'utilisation du **DAST**, un réactif explosif et corrosif. [9]

Lors de la réaction, l'azote s'additionne sur le dioxyde de carbone. L'oxygène va ensuite s'additionner sur le **DAST**, pour former un carbamate possédant un bon groupe partant, et libérer un atome de fluor (Schéma 6). Ce dernier va permettre la formation du fluorure de carbamoyle via l'addition de celui-ci sur le carbamate, suivie de l'élimination du fluorure de diéthylsulfuramides (Schéma 6).

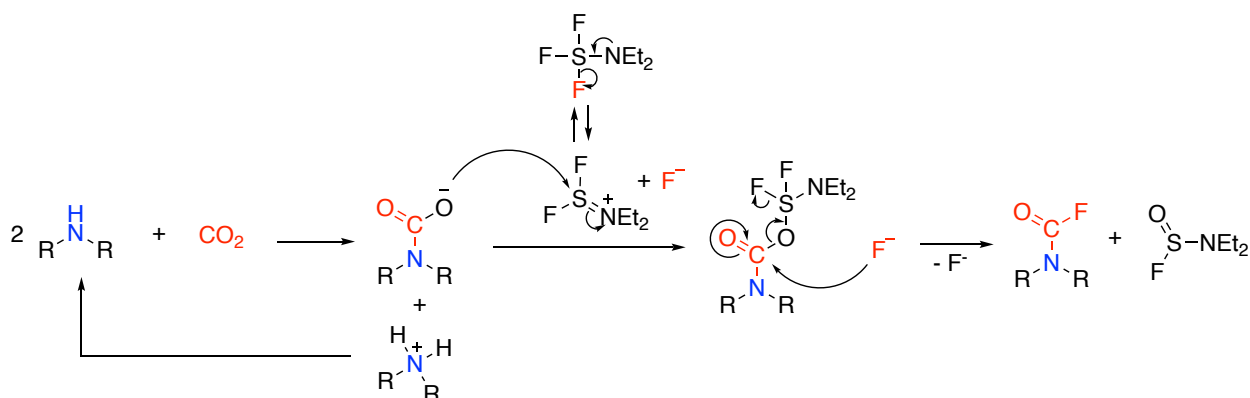


Schéma 6 : Mécanisme de synthèse des fluorures de carbamoyle à partir du DAST et du CO₂

c. A partir d'oximinoamides et DAST

En 2021, le groupe de Lim a développé une nouvelle voie de synthèse des fluorures de carbamoyle utilisant également le **DAST** comme source de fluorure (Schéma 7). [10]

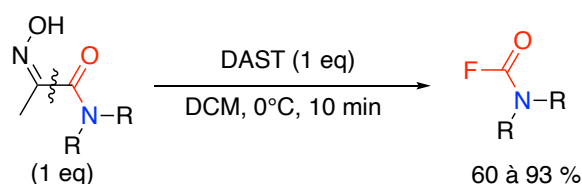


Schéma 7 : Synthèse des fluorures de carbamoyle via un réarrangement de Beckmann

Le produit se forme via un réarrangement de Beckmann après l'attaque de l'oxygène sur le **DAST** (Schéma 8). L'ion fluorure généré va ensuite s'additionner sur le carbone de la liaison

C=O et libérer de l'acétonitrile. Les rendements en fluorure de carbamoyle obtenus avec cette réaction sont de moyens à bons.

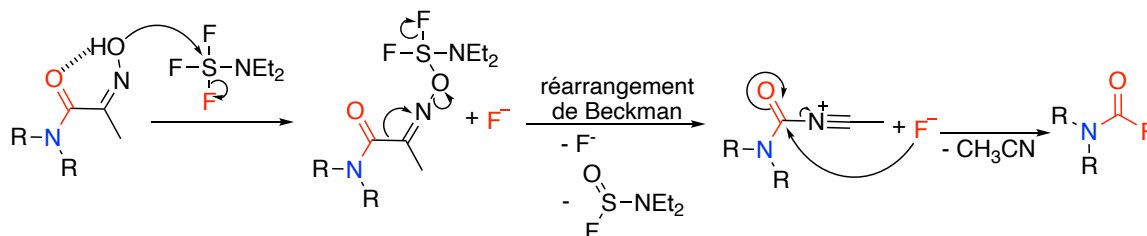


Schéma 8 : Mécanisme de synthèse des fluorures de carbamoyle via un réarrangement de Beckmann

La synthèse utilise les α-oximinoamide comme substrat de départ, des composés difficilement accessibles et doivent être préalablement synthétisés à partir d'une amine, pyruvate oxime et de titanium isopropoxide. De même que pour la synthèse précédente, l'utilisation du DAST limite les applications de cette méthode.

d. A partir de CO₂, SF₆ et TDAE

En 2022, l'équipe de Tlili décrit une deuxième synthèse des fluorures de carbamoyle à partir de CO₂ (Schéma 9).^[11]

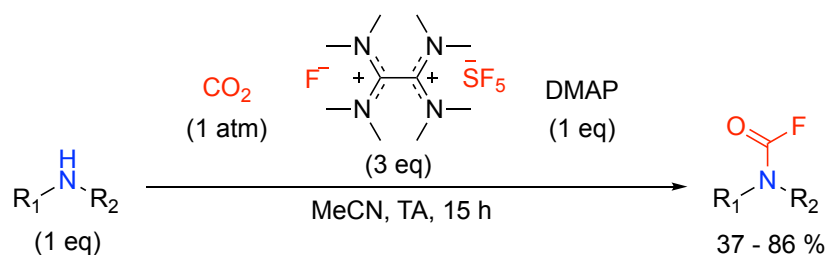


Schéma 9 : Synthèse des fluorures de carbamoyle à partir de CO₂ et d'un réactif contenant SF₅⁻

Les produits désirés sont obtenus avec des rendements corrects à bons. Contrairement à la synthèse précédemment décrite (Schéma 5), le DAST n'est pas utilisé, mais un nouveau réactif est développé à partir de SF₆ et de TDAE (Schéma 10).

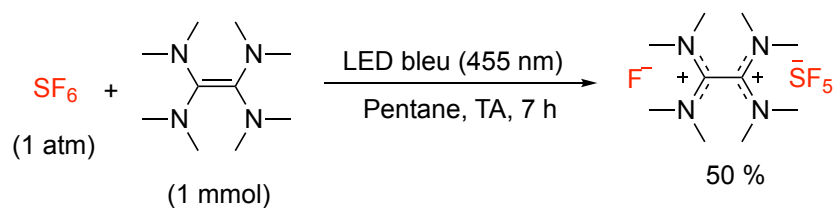


Schéma 10 : Synthèse du réactif contenant SF_5^- à partir de SF_6 et TDAE

Le SF_6 étant un gaz à effet de serre utilisé pour de nombreuses applications, ce nouveau réactif permet de recycler ce gaz. Le réactif synthétisé est sous forme d'un solide blanc qui peut être conservé, cependant il doit être conservé en boîte à gant.

e. A partir de composés N- CF_3

A noter que les fluorures de carbamoyle ont également été observés lors de l'hydrolyse de composés N- CF_3 (Schéma 11).^[12]

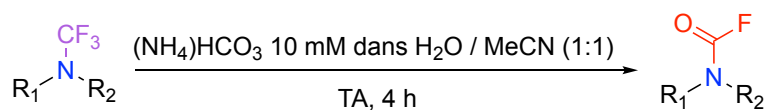


Schéma 11 : Synthèse de fluorures de carbamoyle via hydrolyse de composés N- CF_3

Cette méthode n'est pas idéale puisqu'il faut au préalable synthétiser le composé N- CF_3 .

II. Utilisation du difluorophosgène généré in situ

Une deuxième stratégie pour accéder aux fluorures de carbamoyle est l'utilisation de difluorophosgène afin d'ajouter directement le groupement C(O)F sur l'azote. Cependant, le difluorophosgène est un gaz toxique.^[13]

a. Via le difluorophosgène

En 2011, l'équipe de DesMarteau décrit la synthèse du N,N-bis(trifluorométhyl) carbamoyl fluoride à partir de difluorophosgène et de NaF (Schéma 12).^[5]

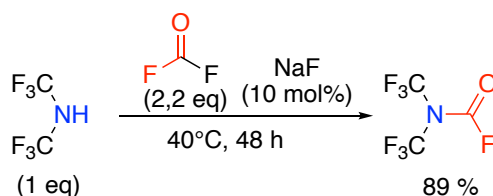


Schéma 12 : Synthèse du N,N-bis(trifluorométhyl) carbamoyl fluoride

Un bon rendement est obtenu, cependant le difluorophosgène est un gaz très toxique et donc très dangereux à manipuler.^[13]

b. A partir de triphosgène

Afin de s'affranchir de cette problématique et éviter la manipulation d'un gaz toxique, en 2019 l'équipe de Schoenebeck a développé une double fonctionnalisation d'isothiocyanate en fluorure de carbamoyle N-trifluorométhoxylé via la génération in situ du difluorophosgène à partir de triphosgène (Schéma 13).^[14] Dans leur étude, la synthèse du fluorure de carbamoyle permet d'accéder à d'autres groupes fonctionnels tels que les hydrazones, les sulfonylhydrazines ou les indoles. L'avantage d'utiliser le fluorure de carbamoyle est qu'il permet d'ajouter la fonction N-C(O)-F sur une trifluorométhylamine, ce qui est à ce jour impossible en utilisant les voies de synthèse classiques.^[15]

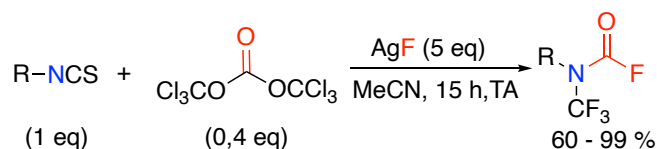


Schéma 13 : Synthèse de fluorures de carbamoyle à partir d'isothiocyanates et de triphosgène

La première étape de cette synthèse est la fonctionnalisation de l'isocyanate en trifluorométhylamine à partir de trois équivalents de fluorure d'argent. La deuxième étape est la génération du difluorophosgène *in situ* à partir du triphosgène et de fluorure d'argent (Schéma 14). Enfin, le difluorophosgène formé *in situ* va réagir avec l'intermédiaire pour générer le fluorure de carbamoyle désiré.^[14]

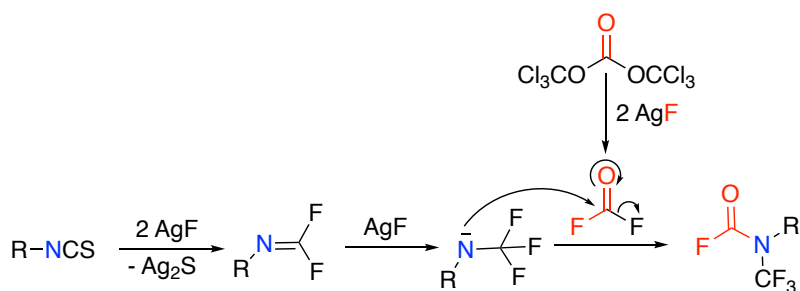


Schéma 14 : Mécanisme de synthèse des fluorures de carbamoyle à partir de triphosgène

c. A partir d'une source de CF_3O^-

Une autre façon de générer le difluorophosgène *in situ* a été décrite en 2019 par l'équipe de Zhang en utilisant le **TFMT** comme source de difluorophosgène via la dégradation du CF_3O^- (Schéma 15).^[16]

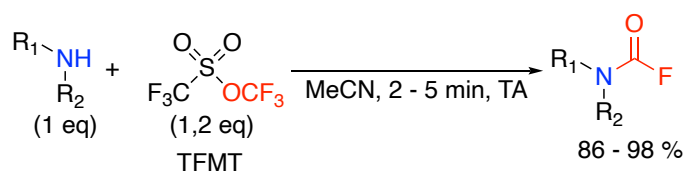


Schéma 15 : Synthèse des fluorures de carbamoyle à partir d'amines et du TFMT

Cette méthode permet la formation de fluorures de carbamoyle sur des temps extrêmement courts, uniquement 2 à 5 min à température ambiante avec d'excellents rendements. Cette

Chapitre I : État de l'art

méthode permet aussi de synthétiser des carbamates en remplaçant l'amine secondaire par un amino-alcool comme substrat de départ. Cette méthode permet aussi la synthèse d'urée symétrique à partir d'amine primaire comme substrat de départ. L'inconvénient de l'utilisation du **TFMT** est sa volatilité, qui le rend délicat à manipuler, et son prix. Lors de la réaction, le **TFMT** va libérer l'anion CF_3O^- qui va se dégrader en difluorophosgène. Le difluorophosgène permettant la synthèse de fluorure de carbamoyle sur les amines secondaires (Schéma 16).

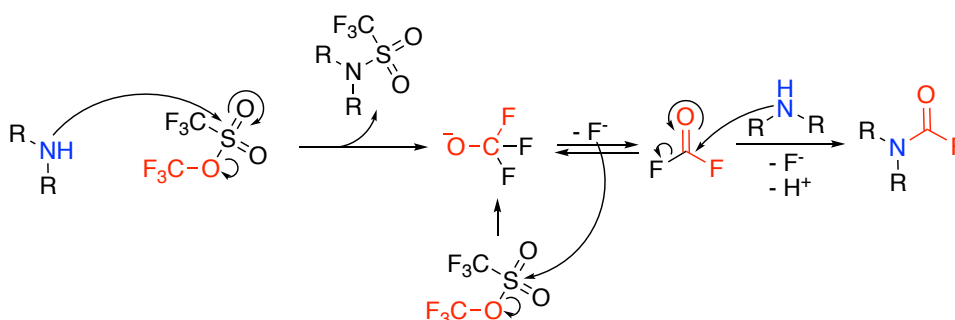


Schéma 16 : Mécanisme de synthèse des fluorures de carbamoyle avec le TFMT

Le **TFMT** n'est pas le seul réactif donneur de CF_3O^- qui a été exploité pour générer le difluorophosgène *in situ*. En 2020 l'équipe de Schoenebeck a utilisé le trifluorométhanoate d'argent pour libérer le difluorophosgène permettant ainsi la réaction (Schéma 17).^[17]

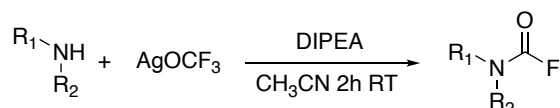


Schéma 17 : Synthèse de fluorures de carbamoyle à partir d'amines secondaires et de trifluorométhanoate d'argent

Le réactif AgOCF_3 libère AgF et du difluorophosgène. L'amine secondaire d'intérêt va réagir sur le difluorophosgène similairement au mécanisme précédent pour former le produit désiré. Hormis le fait que cette méthode utilise une stœchiométrie de sels d'argent, le réactif AgOCF_3 est peu stable et nécessite d'être préparé avant son utilisation par action d' AgF sur du triphosgène.

d. Via le difluorocarbène généré à partir de PDFA

En 2022, l'équipe de Le a développé une voie de synthèse des fluorures de carbamoyle via la génération du difluorophosgène *in situ* à partir de difluorocarbène et d'une pyridine N-oxyde (Schéma 18).^[18] Contrairement à la méthode de Bolm utilisant aussi le difluorocarbène (Schéma 3)^[7], cette synthèse ne nécessite pas la préparation d'hydroxylamine, les amines secondaires peuvent être directement fonctionnalisées.

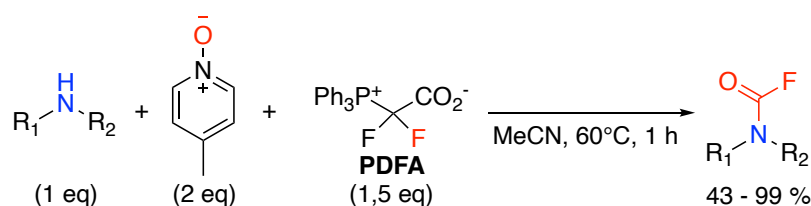


Schéma 18 : Synthèse de fluorures de carbamoyle à partir de difluorocarbène et d'une pyridine N-oxyde

Cette méthode se base sur la décarboxylation thermique du PDFA qui conduit à un équilibre entre un ylure de phosphonium et du difluorocarbène (Schéma 19). La méthyl-pyridine N-oxyde va piéger le difluorocarbène formé. L'intermédiaire formé va générer le difluorophosgène via oxydation. L'amine va ensuite piéger le difluorophosgène pour donner le fluorure de carbamoyle. Le deuxième produit de l'oxydation étant la 4-méthylpyridine, aucune base additionnelle n'est nécessaire pour neutraliser le HF formé.

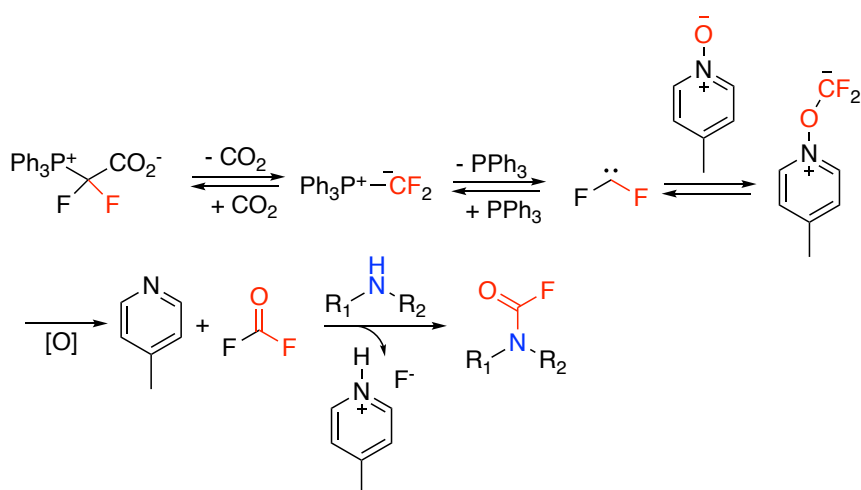


Schéma 19 : Mécanisme de formation des fluorures de carbamoyle à partir de difluorocarbène et de pyridine N-oxyde

e. A partir de trifluorométhanesulfinate de sodium et O₂

En 2023, l'équipe de Min a décrit une synthèse de fluorure de carbamoyle photochimique et catalysée au DDQ (Schéma 20).^[19] Cette méthode donne de bons rendements en produit désiré, cependant certains réactifs tels que les anilines ou certaines pipérazines ne sont pas compatibles avec cette méthode. Afin d'améliorer les rendements de certains composés, la réaction a aussi été réalisée avec deux équivalents de TFA supplémentaires.

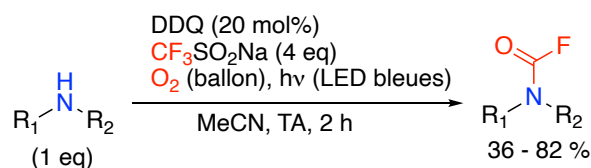


Schéma 20 : Synthèse de fluorure de carbamoyle via catalyse au DDQ et sous lumière visible

Les irradiations par lumière visible permettent d'exciter le DDQ. Ce dernier va générer le radical trifluorométhylsulfonyl qui se clive en radical CF₃[•] par relargage de SO₂ (Schéma 21). Le radical CF₃[•] va réagir avec l'oxygène pour produire le radical CF₃OO[•], qui est par la suite converti en CF₃OOH via un transfert de proton. Enfin, le CF₃OOH se décompose en difluorophosgène, qui va ensuite réagir avec l'amine pour former le fluorure de carbamoyle.

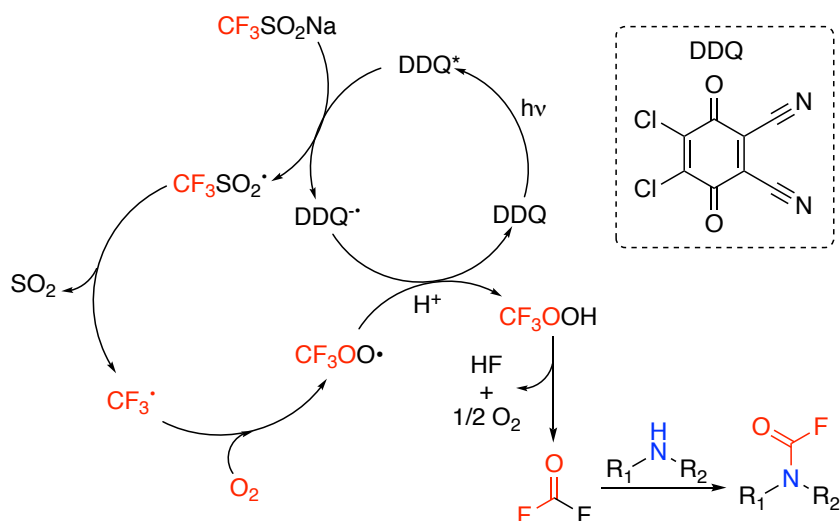


Schéma 21 : Mécanisme de formation des fluorures de carbamoyle catalysé au DDQ

Chapitre I : État de l'art

L'utilisation du difluorophosgène pour synthétiser les fluorures de carbamoyle semble être une stratégie très intéressante puisqu'elle permet de fonctionnaliser directement des amines. Les amines étant des substrats largement disponibles, cela rend la synthèse accessible. Cependant le difluorophosgène étant un gaz très toxique, une stratégie intéressante afin d'éviter de manipuler ce gaz, est de le générer *in situ*. Pour cela une méthode est d'utiliser un réactif capable de générer l'anion trifluorométholate. En effet celui-ci est relativement instable et est en équilibre avec le difluorophosgène et un ion fluorure (Schéma 22).^{[17][18]}

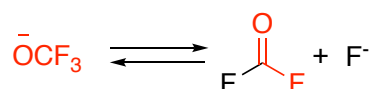


Schéma 22 : Équilibre entre l'anion trifluorométhoxy et le difluorophosgène

En s'inspirant des méthodes décrites à partir de sources de $\bar{\text{O}}\text{CF}_3$, le **DDPyOCF₃** préparé au cours de cette thèse pourrait également être utilisé comme source de difluorophosgène pour la synthèse de fluorures de carbamoyle. De plus, très peu de données existent sur les propriétés de ce groupement, sa stabilité, ou sur les caractéristiques qu'il apporte aux molécules qui le composent.

Références

- [1] a) D. K. Myers, A. Kemp, *Nature* **1954**, *173*, 33-34; b) I. B. Wilson, M. A. Hatch, S. Ginsburg, *J. Biol. Chem.* **1960**, *235*, 2312-2315; c) H. P. Metzger, I. B. Wilson, *Biochemistry* **1964**, *3*, 926-931; d) H. Kaufman, B. F. Erlanger, *Biochemistry* **1967**, *6*, 1597-1606.
- [2] H. J. Emeléus, J. F. Wood, *J. Chem. Soc. (Resumed)* **1948**, 2183-2188.
- [3] J. A. Young, T. C. Simmons, F. W. Hoffmann, *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, *78*, 5637-5639.
- [4] a) E. Allenstein, G. Schrepf, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **1981**, *474*, 7-17; b) H. Schachner, W. Sundermeyer, *J. Fluorine Chem.* **1981**, *18*, 259-268; c) W. A. Sheppard, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 4338-4341; d) O. D. Gupta, J. n. M. Shreeve, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 416-417; e) S. C. Chang, D. D. DesMarteau, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 771-774.
- [5] D. D. DesMarteau, C. Lu, *J. Fluorine Chem.* **2011**, *132*, 1194-1197.
- [6] M. Pichette Drapeau, A. Tlili, *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*.
- [7] H. Baars, J. Engel, L. Mertens, D. Meister, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2293-2299.
- [8] K. Onida, A. Tlili, *Angew Chem Int Ed Engl* **2019**, *58*, 12545-12548.
- [9] B. Gutmann, D. Cantillo, C. O. Kappe, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6688-6728.
- [10] J. W. Song, H. N. Lim, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5394-5399.
- [11] A. Taponard, T. Jarrosson, L. Khrouz, M. Médebielle, J. Broggi, A. Tlili, *Angew. Chem.* **2022**, *134*, e202204623.
- [12] a) S. Schiesser, H. Chepliaka, J. Kollback, T. Quennesson, W. Czechtizky, R. J. Cox, *J. Med. Chem.* **2020**, *63*, 13076-13089; b) W. Dmowski, M. Kamiński, *J. Fluorine Chem.* **1983**, *23*, 207-218; c) T. D. Fleetwood, W. J. Kerr, J. Mason, *Chem. Eur. J.* **2024**, *30*, e202303314.
- [13] K. O. Christe, J. Hegge, B. Hoge, R. Haiges, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6155-6158.
- [14] T. Scattolin, S. Bouayad-Gervais, F. Schoenebeck, *Nature* **2019**, *573*, 102-107.
- [15] S. Bouayad-Gervais, T. Scattolin, F. Schoenebeck, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 11908-11912.
- [16] H. X. Song, Z. Z. Han, C. P. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 10907-10912.
- [17] A. Turksoy, T. Scattolin, S. Bouayad-Gervais, F. Schoenebeck, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 2183-2186.
- [18] D. Cadwallader, T. R. Tiburcio, G. A. Cieszynski, C. M. Le, *J. Org. Chem.* **2022**, *87*, 11457-11468.
- [19] H. Cho, S. Jang, K. Lee, D. Cha, S.-J. Min, *Org. Lett.* **2023**, *25*, 8558-8563.

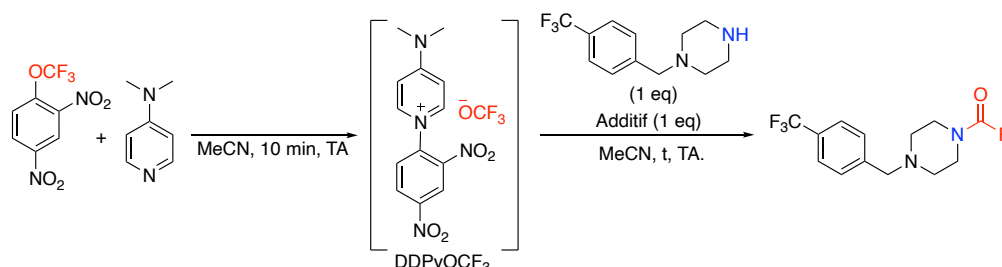
Chapitre II : Synthèse des fluorures de carbamoyle

Chapitre II : Synthèse des fluorures de carbamoyle	123
Références :	130

Différentes méthodes ont été décrites dans la littérature pour préparer les fluorures de carbamoyle. Cependant, ces synthèses présentent certaines limites, ce qui peut expliquer le sous-développement à l'heure actuelle de ces composés. C'est pourquoi nous avons voulu proposer une nouvelle voie de synthèse en se basant sur l'équilibre entre l'anion trifluorométhanolate et le difluorophosgène et ainsi valoriser la dégradation du **DDPyOCF₃** (Partie 1 - Chapitre I - Schéma 26) pour générer de nouveaux groupements fluorés.

En effet, le **DDPyOCF₃** étant une source de CF₃O⁻, il pourrait être utilisé pour générer du difluorophosgène *in situ* et fonctionnaliser une amine en fluorure de carbamoyle. La 1-(4-(trifluorométhyl)benzyl)pipérazine a été choisie comme substrat modèle afin de pouvoir suivre la formation du fluorure de carbamoyle ou de produits secondaires en RMN ¹⁹F. La stratégie employée est d'effectuer la synthèse en deux étapes, tout d'abord via la génération du **DDPyOCF₃**, puis via la synthèse du produit désiré. Différentes conditions ont été testées pour cette deuxième étape (Tableau 1).

Tableau 1 : Optimisation de la synthèse des fluorures de carbamoyle



Entrée	Durée	Additif	Rendement
a	3 h	/	68 %
b	24 h	/	97 %
c	24 h	DIPEA	97 %
d	15 min	DIPEA	95 %

Une durée de réaction de 3 h permet d'obtenir un rendement modéré de 68 % (Tableau 1 – entrée a). Augmenter le temps de réaction à 24 h permet d'obtenir l'excellent rendement de 97 % (Tableau 1 – entrée b). Afin de diminuer le temps de réaction, la **DIPEA** a été ajoutée comme additif. Celle-ci permet d'obtenir un rendement quantitatif en seulement 15 min

(Tableau 1 – entrée d). Deux différentes voies de synthèse sont donc possibles pour obtenir le fluorure de carbamoyle avec un excellent rendement (Schéma 1).

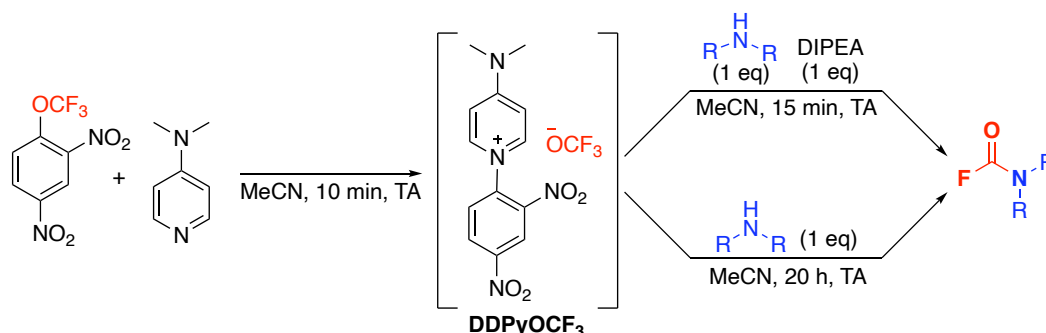


Schéma 1 : Voies de synthèses des fluorures de carbamoyle

L'ajout de la **DIPEA** n'est pas nécessaire au fonctionnement de la réaction mais permet de drastiquement réduire la durée de la réaction. Afin de mettre en évidence le rôle de la **DIPEA**, le mécanisme suivant a été proposé (Schéma 2).

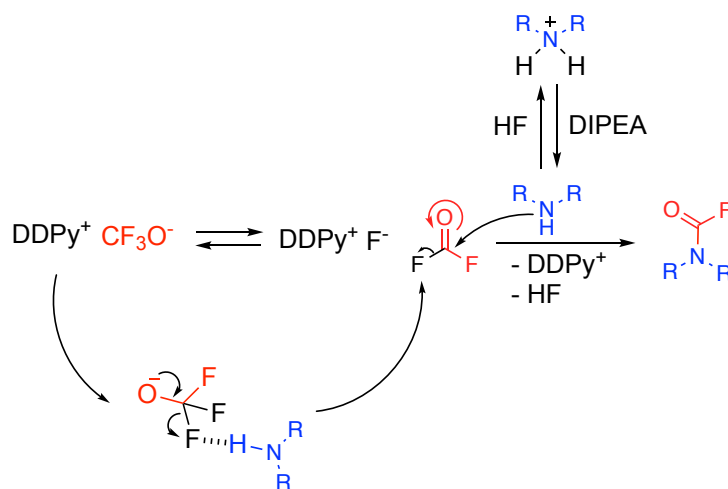


Schéma 2 : Mécanisme de la synthèse des fluorures de carbamoyle

Il a été vu précédemment que le **DDPyOCF₃** était stable dans l'acétonitrile. Or, la dégradation de celui-ci est nécessaire pour générer le difluorophosgène *in situ* et générer les fluorures de carbamoyle. Cette dégradation est induite lors de l'ajout de l'amine de par la présence d'hydrogènes ayant un caractère légèrement acide (H de l'amine) dans le milieu (Schéma 2). L'amine va ensuite réagir pour générer le fluorure de carbamoyle de l'ammonium. L'amine de départ est en équilibre avec sa forme protonée. L'ajout de **DIPEA** permet de déplacer

l'équilibre et de favoriser la forme non protonée et par conséquent réduire la durée de réaction. Ainsi le fluorure de carbamoyle est obtenu.

Par ailleurs, il est possible de réaliser la réaction en une seule étape en ajoutant le **DNTFB** sur un mélange **DMAP** et amine, bien que le résultat ne soit pas aussi bon que la réaction en 2 étapes (Schéma 3). En effet, une amine secondaire est également capable d'activer le **DNTFB** (Partie I – Chapitre 2 – Figure 1).

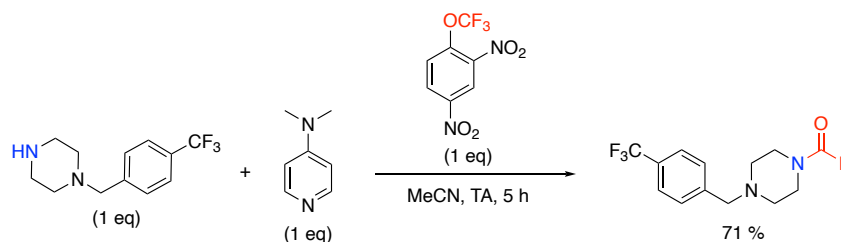


Schéma 3 : Synthèse des fluorures de carbamoyle en une étape - Rendement dosé par RMN ^{19}F avec PhOCF_3 comme étalon

Ainsi, lors de l'ajout de **DNTFB** sur un mélange **DMAP**/amine, une compétition entre l'amine et la **DMAP** a lieu lors de la substitution du groupe trifluorométhoxy du **DNTFB**, résultant d'une perte d'amine et donc d'un rendement moins bon en fluorure de carbamoyle.

Cependant, nous pouvons noter qu'il est possible de préparer ces fluorures de carbamoyle avec un excellent rendement de 98 % sans former le **DDPyOCF₃** intermédiairement, mais cela nécessite d'utiliser deux équivalents d'amines (Schéma 4).

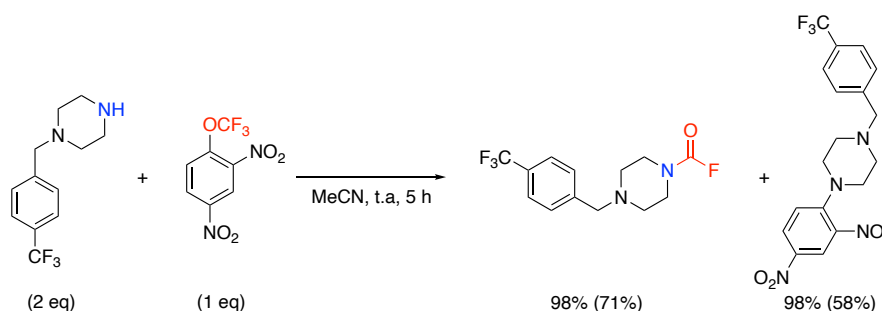


Schéma 4 : Synthèse des fluorures de carbamoyle sans **DMAP** - Rendement dosé par RMN ^{19}F avec PhOCF_3 comme étalon (rendement isolé)

Si uniquement un équivalent d'amine est utilisé, le rendement est de seulement 50 %. En effet, dans ce cas, un équivalent d'amine permet d'activer le **DNTFB** puis le second équivalent réagit avec le difluorophosgène libéré pour former le fluorure de carbamoyle souhaité. Cependant,

l'intérêt de cette méthode est limité étant donné qu'un équivalent d'amine d'intérêt est sacrifié pour activer le **DNTFB**.

Compte-tenu de ces résultats, les conditions retenues ont été la réaction en deux étapes. La méthode a été exemplifiée en utilisant la DIPEA comme base afin d'avoir le temps de réaction le plus court (Schéma 5).

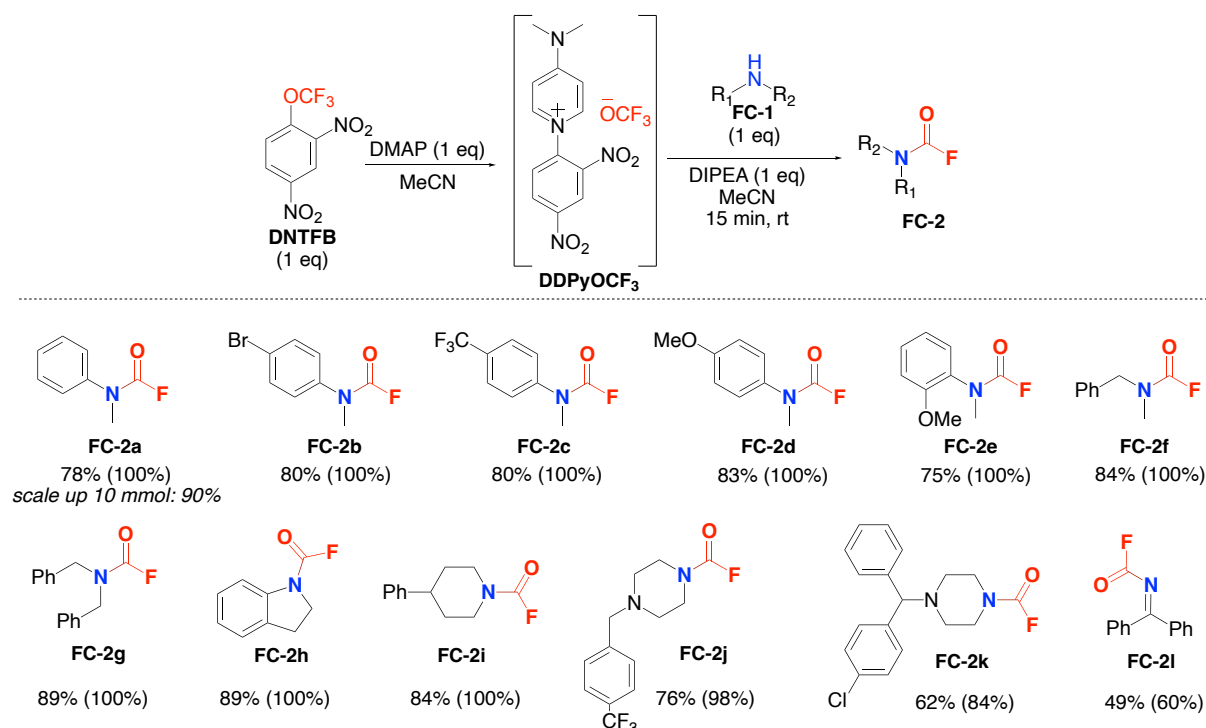


Schéma 5 : Exemplification de la synthèse des fluorures de carbamoyle – Rendement isolé (rendement dosé par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon)

Le fluorure de carbamoyle dérivé de l'aniline **FC-2a** a été obtenu avec un très bon rendement, les amines aromatiques sont donc compatibles avec cette méthode. Le fluorure de carbamoyle **FC-2b** a aussi été généré avec un excellent rendement, mettant en évidence que la présence d'un halogène sur l'aromatique ne compromet pas la réaction. Les fluorures de carbamoyle **FC-2c**, **FC-2d** ont pu être synthétisés avec succès. Ceci montre la compatibilité de la synthèse avec des composés comportant des groupements électroattracteurs ou électrodonneurs sur l'aromatique. L'utilisation d'une amine encombrée n'est pas problématique pour la réaction, comme en témoigne le bon rendement obtenu pour le composé **FC-2e** possédant un groupement méthoxy en ortho de l'azote. Les amines aliphatiques **FC-1f** et **FC-1g** ont pu elles aussi être fonctionnalisées avec succès pour donner les fluorures de carbamoyle **FC-2f** et **FC-2g**. Une amine cyclique, l'indoline **FC-1h**, a aussi pu être transformée avec succès. Les amines

cycliques tel que la pipéridine **FC-1i** et les pipérazines **FC-1j** et **FC-1k**, sont compatibles avec la réaction et procurent d'excellents rendements. Enfin, l'imine **FC-1l** a pu être obtenue avec un rendement correct.

Afin de déterminer l'étendue des substrats pouvant être fonctionnalisés, des dérivés de composés bioactifs ont également été testés (Figure 1). De plus, ceci permet d'évaluer la possibilité de fonctionnaliser des composés complexes, et donc la faculté d'effectuer la réaction en « *late stage* ».

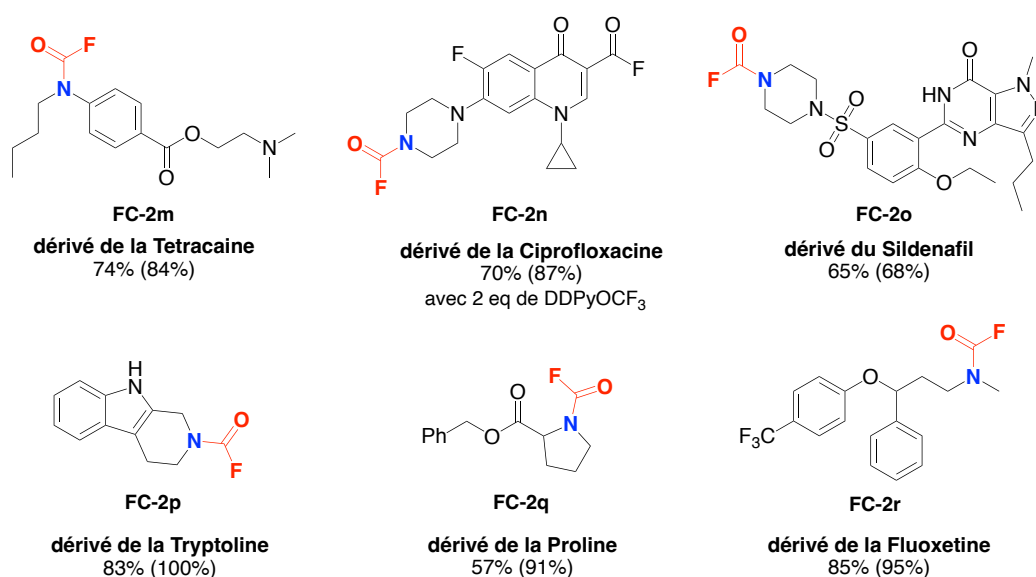


Figure 1 : Exemplification de la synthèse des fluorures de carbamoyle sur des composés bioactifs - Rendement isolé (rendement dosé par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon)

La tétracaïne **FC-1m**, qui est un anesthésique local possédant une fonction ester et une amine tertiaire, a pu être fonctionnalisée avec le très bon rendement de 74 %. Le dérivé du Sildénafil **FC-2o**, un inhibiteur de la phosphodiesterase de type 5, possédant de nombreuses fonctions tel qu'un sulfonyle et un N-H d'une 4-pyrimidinone, a pu être obtenu avec un rendement satisfaisant de 65 %. Des excellents rendements ont aussi été obtenus pour le dérivé de la tryptoline **FC-2p**, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de l'épinéphrine, possédant une fonction indole, ainsi que pour le dérivé de la fluoxétine **FC-2r**, un antidépresseur. Enfin, le composé **FC-2q**, un dérivé de la proline, a pu être synthétisé avec un rendement correct. A noter que les substrats de départ **FC-1n**, **FC-1q** et **FC-1r** sont sous la forme chlorhydrate, ce qui

n'a pas d'impact néfaste sur la synthèse. De plus, la présence de proton acide va favoriser la dégradation du **DDPyOCF₃** et donc être bénéfique pour la synthèse.

Le dérivé **FC-2n** d'un antibiotique, la ciprofloxacine, une pipérazine possédant un fluor aromatique ainsi qu'une cétone et un cyclopropane porté par une amine tertiaire, a pu être synthétisé avec l'excellent rendement de 70 %. De plus, le composé possédant un acide carboxylique, l'utilisation de deux équivalents de **DDPyOCF₃** a permis une double fonctionnalisation en fluorure de carbamoyle et en fluorure d'acide (Schéma 6). A noter que l'utilisation d'un seul équivalent de **DDPyOCF₃** conduit à la formation unique du fluorure de carbamoyle avec un rendement quantitatif sans la fonctionnalisation de l'acide carboxylique, cependant le produit n'a pas pu être isolé mais uniquement observé par RMN ¹⁹F.

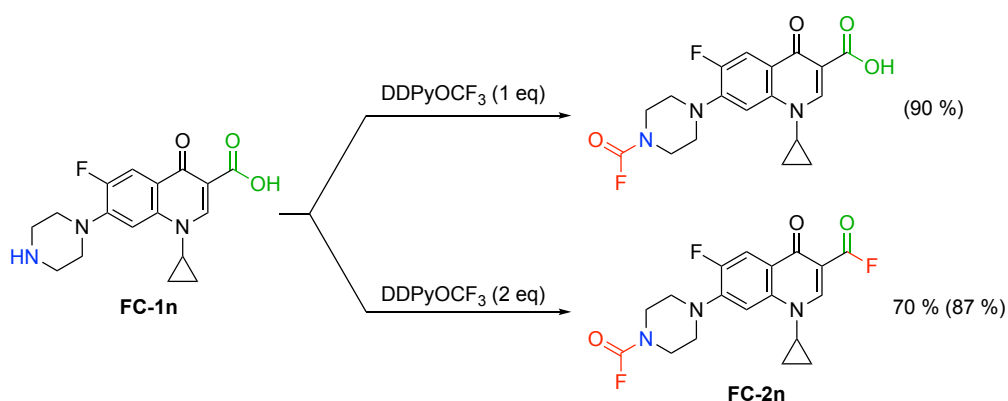


Schéma 6 : Fonctionnalisation de la Ciprofloxacine – Rendement isolé (rendement dosé par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon)

Néanmoins, certaines amines n'ont pas pu être fonctionnalisées avec notre méthode (Figure 2).

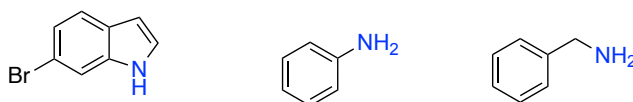


Figure 2 : Substrat n'ayant pas pu être fonctionnalisé

Les amines hétéroaromatiques comme les indoles ne sont pas assez nucléophiles pour réagir. Les amines primaires quant à elles, forment des nouveaux produits qui ont été observés par RMN ¹⁹F ($\delta = -1$ ppm pour la benzylamine et $\delta = -5$ ppm pour l'aniline) mais en très faible

quantité, en effet en 2 h seulement 12 % de produits ont été formés, et ceux-ci se dégradent, puisque seulement 6 % de produit sont observés au bout du 5 h d'agitation à température ambiante. Bien qu'il n'ait pas été possible d'isoler et de caractériser ce produit, il est probable que celui-ci soit le fluorure de carbamoyle qui se dégrade en isocyanate par perte de HF (Schéma 7). Une telle transformation a d'ailleurs été reportée dans la littérature.^[1]

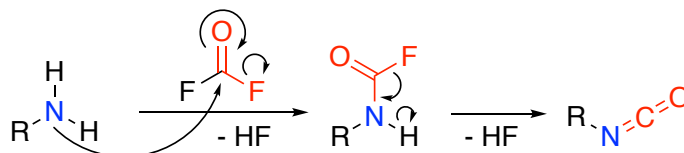


Schéma 7 : Mécanisme de la formation des isocyanates à partir du fluorure de carbamoyle

La méthode développée pour la synthèse des fluorures de carbamoyle permet donc de fonctionnaliser une large gamme de substrats ainsi que des composés complexes tel que des dérivés de molécules bioactives.

Références :

- [1] a) N. Zhang, X. Zhou, H. Quan, A. Sekiya, *J. Fluorine Chem.* **2015**, *178*, 208-213; b) H. Quan, N. Zhang, X. Zhou, H. Qian, A. Sekiya, *J. Fluorine Chem.* **2015**, *176*, 26-30.

Chapitre III : Étude et application directe des fluorures de carbamoyle

Chapitre III : Étude et application directe des fluorures de carbamoyle	131
I. Étude de la stabilité	132
II. Étude de la lipophilie	134
III. Radiomarquage.....	135
a. Contexte.....	135
b. Optimisation	137
c. Exemplification	139
IV. Conclusion	140
Références :	141

Les fluorures de carbamoyle sont des composés très peu décrits dans la littérature. Or, ces composés pourraient être très intéressants au vu de leur structure. Afin de découvrir les propriétés de ces composés et d'évaluer leurs potentielles applications, nous les avons étudiés, en commençant par l'étude de leur stabilité dans différents milieux.

1. Étude de la stabilité

Le fluorure de carbamoyle **FC-2a** a été sélectionné pour l'étude. Les anilines étant des composés plus réactifs que les amines aliphatiques, si une stabilité est observée avec un dérivé d'aniline, il est raisonnable de penser qu'un dérivé d'amine aliphatique aurait une stabilité similaire, voire meilleure. Tout d'abord, des tests de stabilité dans des solutions aqueuses ont été effectués (Figure 1).

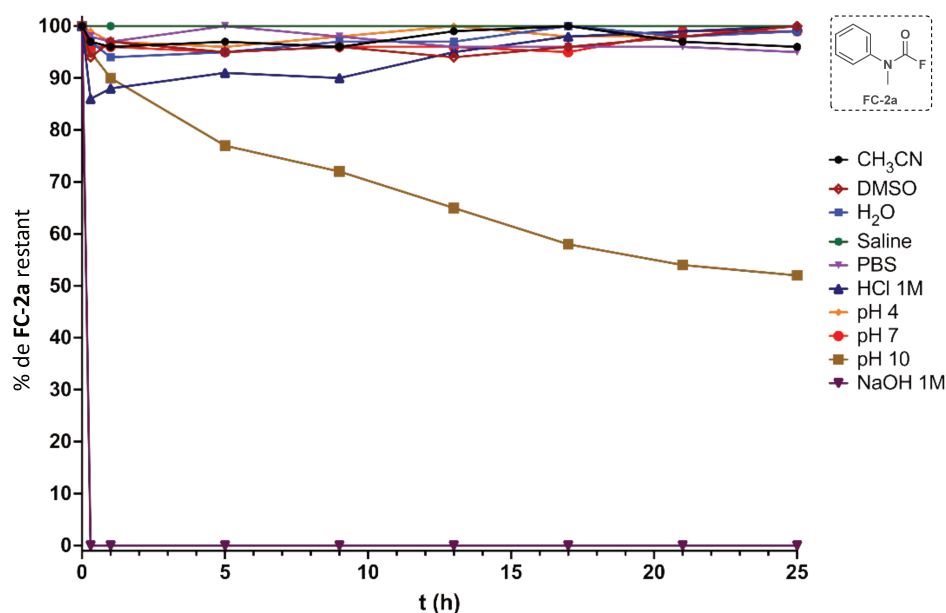


Figure 1 : Stabilité de **FC-2a** en milieux aqueux et dans les solvants – PBS : phosphate buffered saline – Suivi par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon

Deux solvants organiques ont été testés tel que l'acétonitrile et le diméthylsulfoxyde et d'excellentes stabilités du composé **FC-2a** ont été observées dans ces solvants. Le fluorure de carbamoyle **FC-2a** s'est également révélé être stable en solution aqueuse sur une large gamme de pH. Le composé se révèle instable dans un milieu fortement basique (NaOH 1M), tandis que dans une solution aqueuse à pH 10, le composé se dégrade lentement. Ces résultats

mettent en évidence la sensibilité des fluorures de carbamoyle dans des milieux à basicité élevée.

Le composé **FC-2a** s'avérant relativement stable après ces premiers tests, de nouveaux tests dans des solutions d'acides aminés nucléophiles, susceptibles de mimer des conditions biologiques, ont pu être menés (Figure 2). Ces tests se sont inspirés des conditions utilisées par Sharpless *et coll.* pour l'étude de la stabilité des fluorosulfates.^[1]

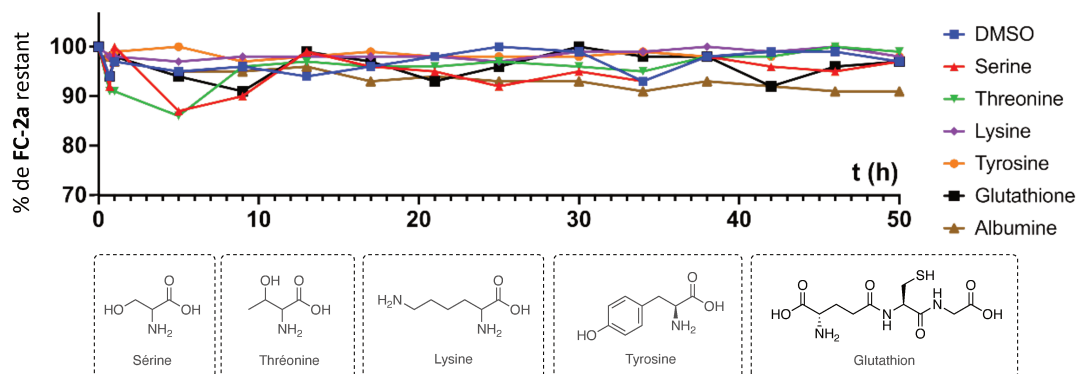


Figure 2 : Stabilité de **FC-2a** dans des solutions d'acides aminés et dans l'albumine – Suivi par RMN 19F avec PhOCF_3 comme étalon

Le fluorure de carbamoyle **FC-2a** se révèle être stable dans les solutions d'acides aminés, tels que la Sérine, la Thréonine, la Lysine, la Tyrosine, ainsi qu'en présence de Glutathione. En effet, aucune dégradation n'a été observée après 50 h dans ces solutions (Figure 2). Ces résultats sont prometteurs quant à l'utilisation des fluorures de carbamoyle pour des applications en chimie médicinale par exemple. L'albumine (BSA - albumine sérum bovine) a également été testée. La BSA est une protéine composée d'une seule chaîne d'acides aminés que l'on retrouve dans le sang des vaches, et qui est la principale composante du plasma sanguin. Elle constitue un bon mime de l'albumine circulante humaine impliquée dans de nombreuses interactions moléculaires dans le plasma sanguin. Le fluorure de carbamoyle **FC-2a** montre une excellente stabilité dans la BSA, ce qui semble confirmer sa stabilité dans des milieux proches des environnements physiologiques (Figure 2).

Enfin, afin de compléter cette étude de la stabilité des fluorures de carbamoyle en « conditions physiologiques », le composé **FC-2a** a été incubé à 37°C dans du PBS (phosphate buffered saline) pendant quatre jours (Figure 3).

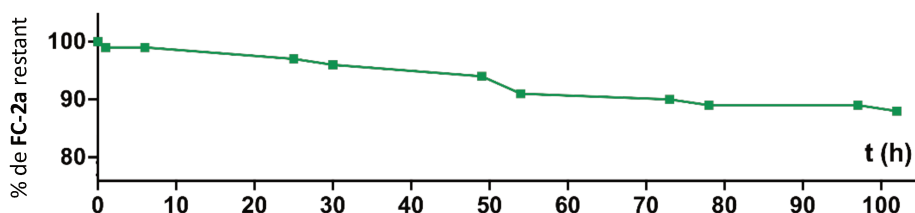


Figure 3 : Stabilité de **FC-2a** dans le PBS à 37°C – Suivi par RMN 19F avec PhOCF₃ comme étalon

Le fluorure de carbamoyle **FC-2a** s'avère à nouveau relativement stable dans un environnement similaire au plasma sanguin en termes de pH, charge ionique et de température. En effet, après quatre jours d'incubation, uniquement 10 % de dégradation a été observée, sûrement via l'hydrolyse du produit.

Aux vues des résultats prometteurs en termes de stabilité du fluorure de carbamoyle, d'autres propriétés ont aussi été étudiées tel que la lipophilie.

II. Étude de la lipophilie

La lipophilie d'une molécule est un paramètre important dans le développement de molécules, en particulier pour des applications en sciences du vivant puisque cela contribue à la perméation transmembranaire et aux interactions moléculaires.^[2] Par conséquent, nous nous sommes intéressés à l'impact des fluorures de carbamoyle sur la lipophilie d'une molécule. L'étude de la lipophilie des fluorures de carbamoyle s'est portée sur deux types de composés : un fluorure de carbamoyle aromatique d'une part, et un composé aliphatique d'autre part. Leurs lipophilies ont ensuite été comparées à leur analogue N-H (Figure 4).

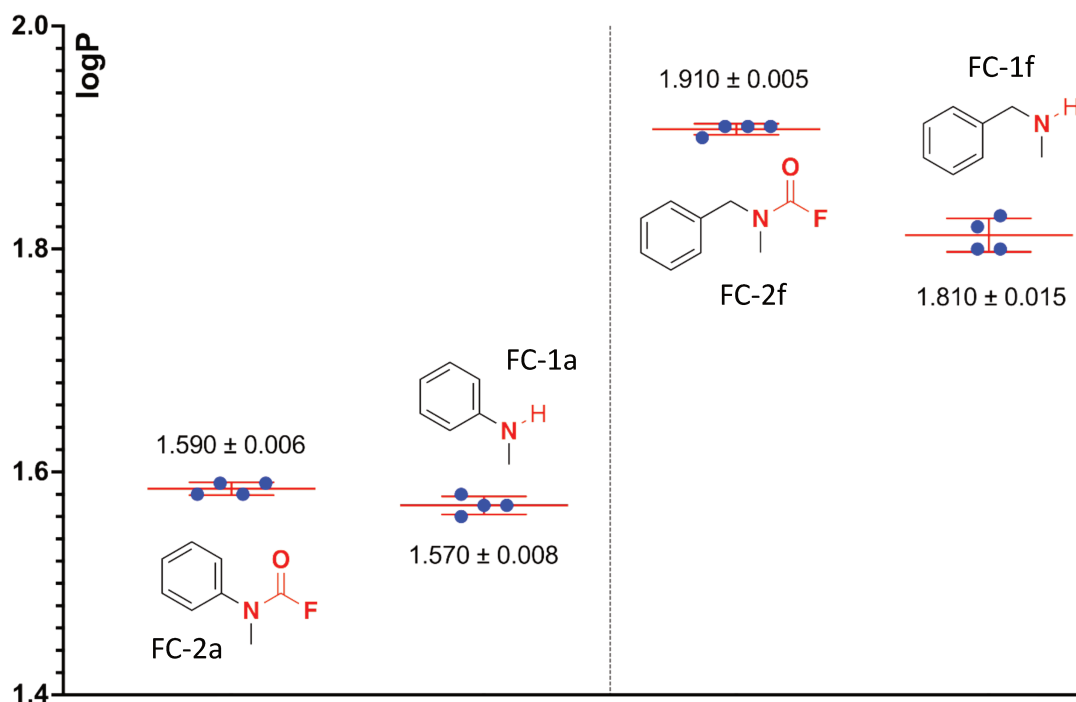


Figure 4 : Étude de la lipophilie des fluorures de carbamoyle **FC-2a** et **FC-2f** ainsi que de leur dérivé N-H

Étonnamment, l'ajout de la fonction fluorure de carbamoyle n'a que peu d'impact sur la lipophilie de la molécule, que ce soit pour un composé aliphatique ou aromatique (Figure 4). L'utilisation de fluorures de carbamoyle pourrait donc permettre de masquer le H libre d'une amine sans trop impacter sa lipophilie.

III. Radiomarquage

a. Contexte

Un avantage des molécules fluorées est la possibilité de radiomarquer celles-ci avec du fluor-18. Le radiomarquage est utilisé en chimie pharmaceutique pour faire de l'imagerie médicale.^[3] En effet, dans un premier temps une molécule radiomarquée, appelée radiotraceur, va être administrée au patient. Cette molécule va par la suite se fixer sur des sites spécifiques de l'organisme du patient. Le patient va ensuite passer un PET scan (tomographie par émission de positrons) qui va permettre d'analyser les sites sur lesquels la molécule s'est fixée (Figure 5). Le fonctionnement du PET scan est le suivant, le traceur va se désintégrer en émettant un positron, celui-ci va s'annihiler avec un électron et émettre deux photons gamma, avec un angle de 180°. Les capteurs vont capter ces photons et via un traitement informatique retracer l'origine du signal (Figure 5).^[4]

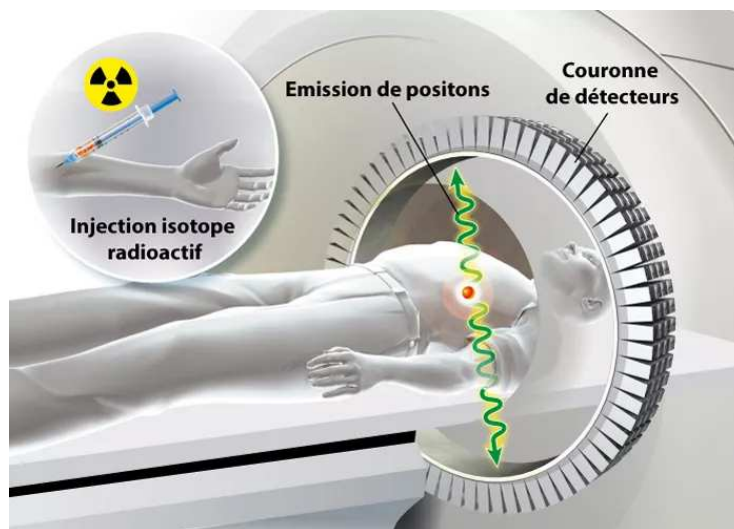


Figure 5 : Schéma de principe du PET scan. Image provenant de la référence [5]

Différents atomes peuvent être utilisés pour le radiomarquage comme le fluor-18, le carbone-11, l'oxygène-15 ou l'azote-13. Le paramètre à prendre en compte pour incorporer un atome au traceur est le temps de demi-vie du radioisotope (Tableau 1).^[6]

Tableau 1 : Demi-vie des atomes radioisotopes

Atome	¹⁸ F	¹¹ C	¹⁵ O	¹³ N
Demi-vie	110 min	20 min	2 min	10 min

Une demi-vie idéale n'est pas trop courte, afin d'avoir assez de temps pour synthétiser le radiotraceur tout en conservant suffisamment de radioactivité pour faire l'acquisition de l'image. Cependant, la demi-vie ne doit pas être trop longue non plus pour que la radioactivité disparaisse rapidement de l'organisme du patient. Le fluor-18 est donc idéal avec une demi-vie de 110 min (Tableau 1), car il permet d'avoir un temps suffisamment long pour effectuer toutes les étapes, sans non plus garder le patient trop longtemps à l'hôpital.

b. Optimisation

C'est pourquoi, au vu des résultats encourageants précédemment obtenu, il nous a semblé intéressant d'étudier le radiomarquage des fluorures de carbamoyle. La stratégie employée pour radiomarquer les fluorures de carbamoyle est l'échange isotopique. Cette technique est inspirée de travaux effectués sur les SuFex (Schéma 1).^[7] Le rendement radiochimique correspond à la fraction de composé radiomarqué par rapport à l'activité du radionucléide introduite au départ.^[8] En général, ce rendement est corrigé pour tenir compte de la décroissance naturelle du radionucléide durant le temps de marquage.

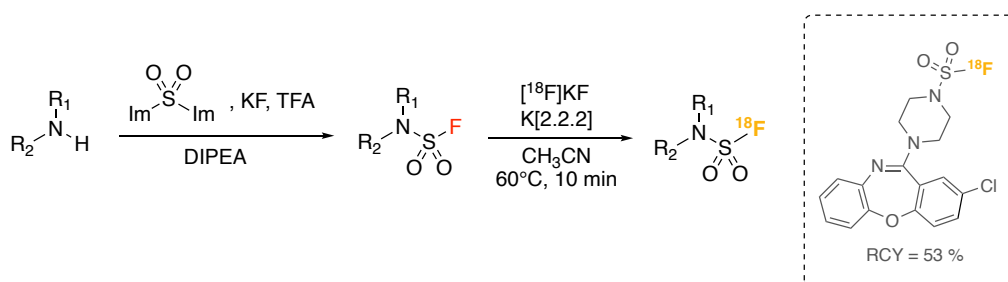
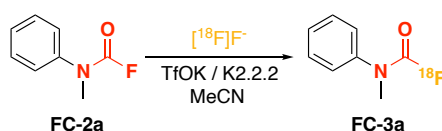


Schéma 1 : Échange isotopique effectué sur les SuFex – RCY : radiochemical yield (corrigé de la décroissance)

Pour cette synthèse, le fluor-18 est généré avec un cyclotron à partir d'eau enrichie en oxygène-18. Le $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ ainsi produit, est ensuite transformé en $[^{18}\text{F}]\text{KF}$ grâce à une résine échangeuse d'ions. Du kryptofix K.2.2.2 est ensuite ajoutée pour chélater le potassium afin d'obtenir une paire d'ion très dissociée afin de disposer d'un $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ très nucléophile. Celui-ci va ensuite pouvoir être utilisé pour effectuer l'échange isotopique sur la molécule fluorée (Schéma 1).^[8]

Nous avons par conséquent utilisé la même méthode avec les fluorures de carbamoyle et optimisé le radiomarquage sur le composé **FC-2b** (Tableau 2).

Tableau 2 : Optimisation du radiomarquage sur le composé **FC-2a**

Entrée	Température	Durée	RCY
a	80°C	10 min	33 %
b	28°C	10 min	44 %
c	28°C	3 min	35 %

L'échange isotopique se fait à 80°C en dix minutes et permet d'obtenir un bon rendement radiochimique de 33 % (Tableau 2 – entrée a). Diminuer la température à 28°C permet d'obtenir un meilleur rendement radiochimique de 44 % (Tableau 2 – entrée b). Diminuer la durée de réaction à trois minutes diminue légèrement le rendement à 35 % (Tableau 2 – entrée c). Les conditions retenues pour le radiomarquage du fluorure de carbamoyle aromatique sont donc dix minutes à 28°C.

Par la suite, la réaction a aussi été optimisée sur un fluorure de carbamoyle aliphatique, le **FC-2i** (Tableau 3).

Tableau 3 : Optimisation du radiomarquage sur le composé **FC-2i**

Entrée	Température	Durée	RCY
a	28°C	10 min	4 %
b	60°C	10 min	27 %
c	80°C	10 min	16 %

En appliquant les conditions optimales de **FC-2a** sur **FC-2i**, un rendement radiochimique faible de 4 % est obtenu (Tableau 3 – entrée a). Augmenter la température à 60°C permet d'obtenir un meilleur rendement radiochimique de 27 % (Tableau 3 – entrée b). Enfin, une plus haute

température de 80°C est néfaste à la réaction et diminue le rendement à 16 % (Tableau 3 – entrée c). La nécessité de chauffer le milieu réactionnel pour réaliser la réaction dans ce cas met en évidence une moindre réactivité, et donc par conséquent, une meilleure stabilité vis-à-vis d'un nucléophile (ici un fluorure) d'un fluorure de carbamoyle aliphatique par rapport à un aromatique. Les conditions retenues pour le radiomarquage des fluorures de carbamoyle aliphatique sont donc dix minutes à 60°C.

c. Exemplification

Ayant déterminé les conditions optimales pour effectuer le radiomarquage sur les fluorures de carbamoyle aliphatiques et aromatiques, une série de composés radiomarqués a été préparée (Schéma 2).

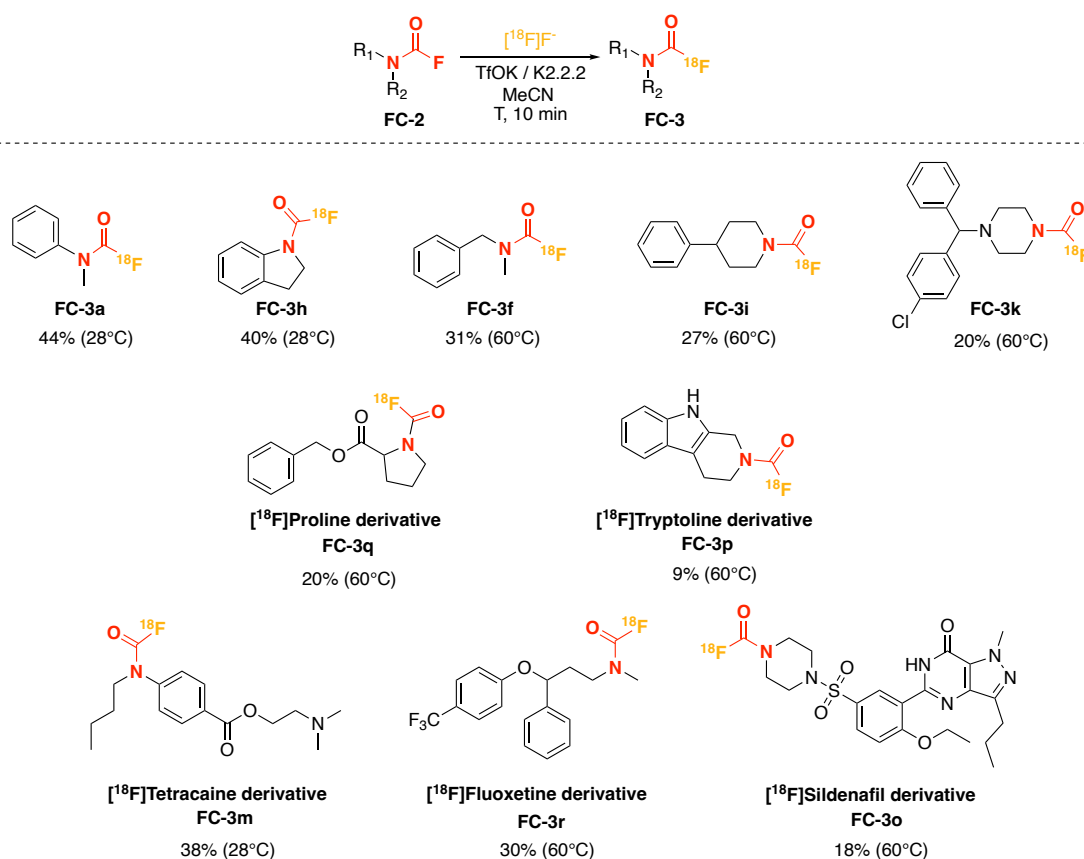


Schéma 2 : Exemplification du radiomarquage des fluorures de carbamoyle – rendement radiochimique corrigé de la décroissance

Le composé hétérocyclique **FC-2h** a pu être radiomarqué avec succès avec un bon rendement de 40 %. Les composés aliphatiques **FC-3f** et **FC-3i** ainsi que le fluorure de carbamoyle dérivé

de pipérazine **FC-3k** ont été obtenus avec des rendements corrects. Des fluorures de carbamoyle dérivés de composés bioactifs ont aussi pu être radiomarqués tel que les composés **FC-2q**, **FC-2m**, **FC-2r** et **FC-2o** avec de bons rendements radiochimiques. Il est intéressant de noter qu'à la fin du radiomarquage le radiotraceur obtenu est généralement propre (puretés chimiques et radiochimiques > 90%) et peut donc ainsi être utilisé directement sans purification.

IV. Conclusion

Pour conclure, nous avons pu étudier les fluorures de carbamoyle qui se sont montrés être des composés très intéressants, possédant une bonne stabilité dans des milieux mimant des conditions biologiques. Leurs lipophilies ont aussi été déterminées. Enfin, ces composés ont pu être radiomarqués avec succès, ce qui montre le potentiel de ce groupement pour des applications en chimie médicinale.

Références :

- [1] Q. Zheng, H. Xu, H. Wang, W.-G. H. Du, N. Wang, H. Xiong, Y. Gu, L. Noodleman, K. B. Sharpless, G. Yang, P. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 3753-3763.
- [2] a) C. G. Wermuth, D. Aldous, P. Raboisson, D. Rognan, *The Practice of Medicinal Chemistry*, Elsevier Science, London, **2015**; b) D. J. Abraham, M. Myers, *Burger's Medicinal Chemistry, Drug Discovery and Development, Vol. 2*, Wiley, Hoboken, **2021**.
- [3] a) S. M. Ametamey, M. Honer, P. A. Schubiger, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 1501-1516; b) X. Deng, J. Rong, L. Wang, N. Vasdev, L. Zhang, L. Josephson, S. H. Liang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2580-2605; c) Z. Li, P. S. Conti, *Adv. Drug Del. Rev.* **2010**, *62*, 1031-1051; d) P. W. Miller, N. J. Long, R. Vilar, A. D. Gee, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8998-9033; e) S. Preshlock, M. Tredwell, V. Gouverneur, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 719-766.
- [4] S. Basu, T. C. Kwee, S. Surti, E. A. Akin, D. Yoo, A. Alavi, *Annals of the New York Academy of Sciences* **2011**, *1228*, 1-18.
- [5] <https://www.ramsaysante.fr/vous-etes-patient-en-savoir-plus-sur-ma-pathologie/pet-scan>, Ramsay sante.
- [6] B. Långström, F. Karimi, Y. Watanabe, *Journal of Labelled Compounds and Radiopharmaceuticals* **2013**, *56*, 251-262.
- [7] M. H. Jeon, Y. D. Kwon, M. P. Kim, G. B. Torres, J. K. Seo, J. Son, Y. H. Ryu, S. Y. Hong, J. H. Chun, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 2766-2771.
- [8] P. E. Edem, E. J. L. Steen, A. Kjær, M. M. Herth, in *Late-Stage Fluorination of Bioactive Molecules and Biologically-Relevant Substrates* (Ed.: A. Postigo), Elsevier, **2019**, pp. 29-103.

Chapitre IV : Post fonctionnalisation en urées mixtes

Chapitre IV : Post fonctionnalisation en urées mixtes	142
I. État de l'art - urées mixtes	143
a. Généralités.....	143
b. Utilisation des isocyanates et des carbonyles-imidazoles.....	144
c. Utilisation des fluorures de carbamoyle	145
II. Optimisation	147
III. Conclusion	153
Références	153

Après avoir développé de nouvelles voies de synthèse des fluorures de carbamoyle, leurs propriétés ont été profondément étudiées et ils se sont révélés être des composés très intéressants. Cependant, ces composés pourraient également être utilisés comme précurseurs de nouvelles fonctions comme les urées mixtes.

1. État de l'art - urées mixtes

a. Généralités

Les urées mixtes sont des composés présentant une fonction urée sur laquelle les groupements portés par les atomes d'azote sont différents (Figure 1).

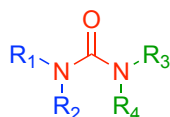


Figure 1 : Urée mixte

Les urées mixtes trouvent des applications dans de nombreux domaines tels que l'agrochimie, la chimie pharmaceutique et les matériaux.^[1] Certains composés bioactifs possèdent cette fonction comme le Sorafenib, le Linifanib, le Cariprazine et le Cumyluron (Figure 2).^[1c, 2]

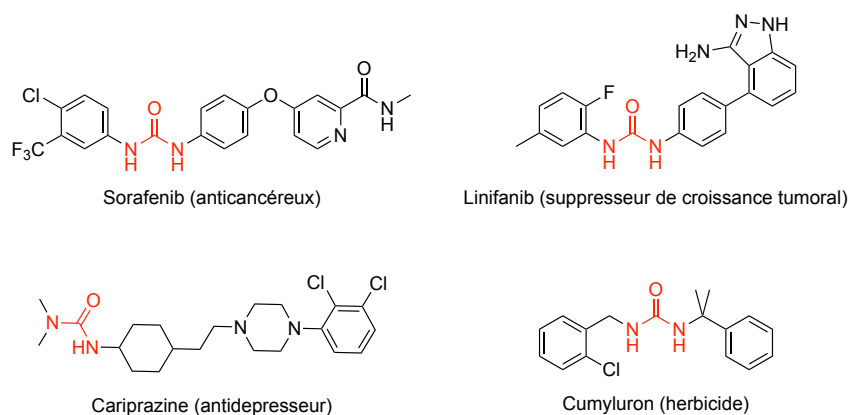


Figure 2 : Exemples d'urées mixtes bioactives

Cet intérêt pour les urées mixtes s'explique par leur biodisponibilité accrue par rapport à leur homologue symétrique.^[1b] Afin d'obtenir ces composés, plusieurs stratégies de synthèses ont

été développées. Des stratégies basées sur des intermédiaires tels que les isocyanates, les carbamates ou encore des carbonyles-imidazoles ont été décrites dans la littérature pour préparer ces urées mixtes. Une sélection de ces méthodes sera présentée avant de se focaliser sur les rares exemples d'utilisation des fluorures de carbamoyle comme précurseur d'urées.

b. Utilisation des isocyanates et des carbonyles-imidazoles

La méthode la plus ancienne et la plus classique pour la préparation d'urées implique la réaction d'une amine avec le phosgène. Cette méthode est particulièrement efficace pour la production d'urées symétriques, mais elle a également été appliquée à la synthèse d'urées mixtes. Les intermédiaires isocyanates sont généralement préparés par réaction d'une amine avec le phosgène en présence d'une base. Dans un second temps, une amine différente est ajoutée pour générer des urées mixtes.^[1b]

En 2001, une voie de synthèse d'urées mixtes a été développée dans le but de synthétiser des urées peptidiques. Cette méthode utilise du phosgène en présence de la base NaHCO₃ (Schéma 1).^[3]

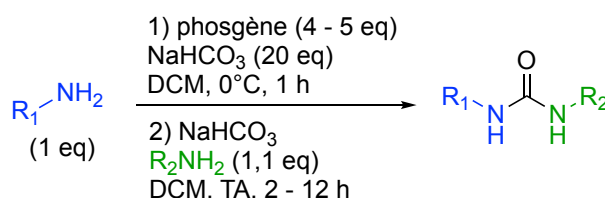


Schéma 1 : Synthèse d'urée mixte à partir de phosgène en milieu basique

Le difluorophosgène étant un gaz extrêmement toxique, une autre voie de synthèse a été développée utilisant du triphosgène (Schéma 2).^[4]

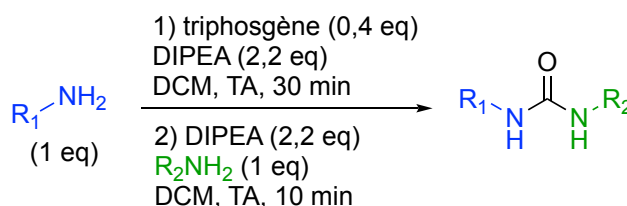


Schéma 2 : Synthèse d'urée mixte à partir de triphosgène

Ces voies de synthèse permettent de générer des urées mixtes à partir d'amines monosubstituées. Afin d'obtenir des urées mixtes tétrasubstituées, une autre voie de synthèse a été développée à partir du 1,1'-carbonyl bis-benzotriazole (Schéma 3).^[5]

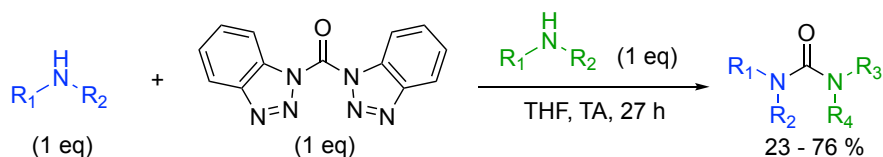


Schéma 3 : Synthèse asymétrique à partir du 1,1'-carbonylbisbenzotriazole

L'amine de départ réagit avec le 1,1'-carbonyl bis-benzotriazole pour former l'intermédiaire carbonyl imidazole. La deuxième amine va réagir sur cet intermédiaire pour former le produit désiré avec des rendements moyens à bons.

c. Utilisation des fluorures de carbamoyle

Les fluorures de carbamoyle ont également été utilisés comme substrat pour la synthèse d'urées mixtes. En 2016, le groupe de Bolm utilise un fluorure de carbamoyle et une amine secondaire pour synthétiser une urée mixte (Schéma 4).^[6]

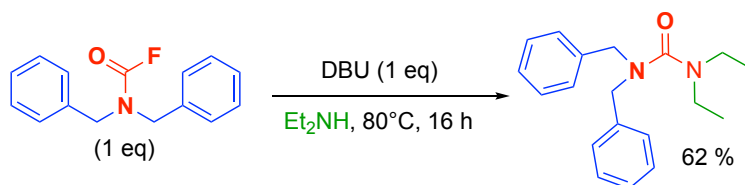


Schéma 4 : Synthèse d'urée mixte par le groupe de Bolm

Cette méthode a le désavantage d'utiliser un large excès de la deuxième amine, cependant elle permet d'obtenir un rendement correct en urée mixte.

En 2019, le groupe de Zhang génère une urée mixte à partir d'un fluorure de carbamoyle et d'une amine primaire (Schéma 5).^[7]

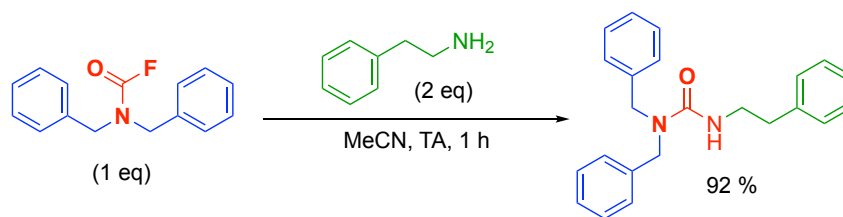


Schéma 5 : Synthèse d'urée mixte par le groupe de Zhang

Aucun additif n'est nécessaire à la réaction, et un excellent rendement est obtenu après une heure à température ambiante. Cependant, hormis le fait que cette méthode requiert un excès d'amine, un seul substrat a été synthétisé et il n'est donc pas possible de savoir si la méthode peut être généralisée à d'autres substrats. De plus, il est indiqué qu'aucune réaction n'est observée avec les amines secondaires dans ces conditions.

La même année, le groupe de Schoenebeck a développé une voie de synthèse pour générer des urées mixtes à partir des fluorures de carbamoyle *N*-trifluorométhylés (Schéma 6).^[8]

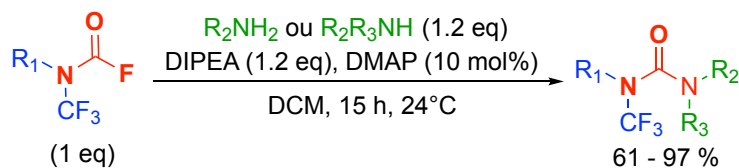


Schéma 6 : Synthèse des urées mixtes par le groupe de Schoenebeck

Les urées mixtes ont été obtenues avec de bons à excellents rendements. De plus, cette méthode a été testée sur différents substrats ce qui montre l'applicabilité de cette méthode.

Enfin, en 2023, le groupe de Min utilise les fluorures de carbamoyle pour générer des urées mixtes avec des amines primaires et secondaires (Schéma 7).^[9]

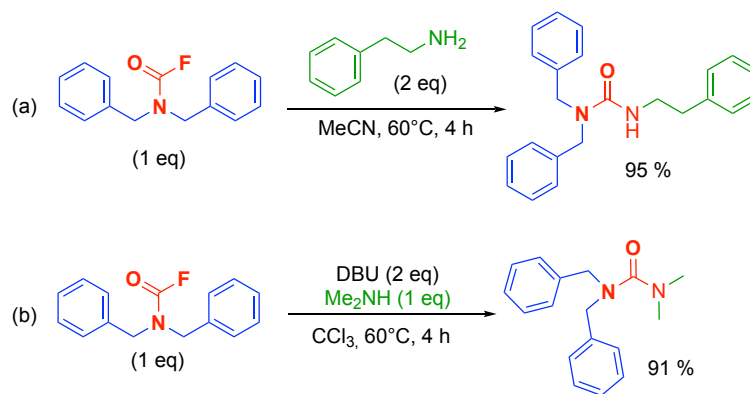


Schéma 7 : Synthèse d'urées asymétriques par le groupe de Min

La génération d'une urée mixte trisubstituée a été réalisée à 60°C pendant quatre heures avec deux équivalents d'amine primaire (Schéma 7a). Bien que les substrats utilisés soient les mêmes que ceux utilisés par le groupe de Zhang, les conditions ont été modifiées, la synthèse du groupe de Zhang s'effectue à température ambiante, alors que le groupe de Min a dû effectuer la réaction à 60°C.^[7] Enfin, une urée tétrasubstituée a également été synthétisée avec un très bon rendement en présence de deux équivalents de DBU (Schéma 7b).

II. Optimisation

Les urées mixtes sont des composés d'intérêt qui peuvent être synthétisées à partir des fluorures de carbamoyle. C'est pourquoi il nous semblait pertinent d'étudier une nouvelle voie de synthèse de ces composés à partir d'un fluorure de carbamoyle isolé mais aussi en one pot via la génération *in situ* de l'intermédiaire fluorure de carbamoyle grâce à notre voie de synthèse développée précédemment. Tout d'abord nous avons cherché à reproduire les synthèses de la littérature en commençant par la méthode développée par le groupe de Zhang à partir du fluorure de carbamoyle de la dibenzylamine et de l'octylamine (Schéma 8).

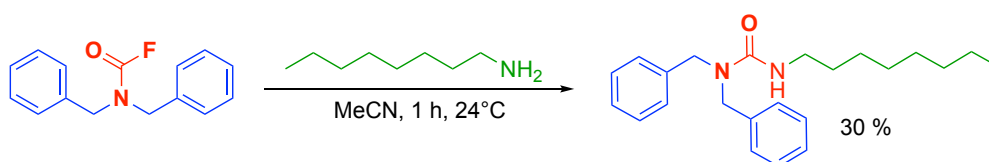


Schéma 8 : Utilisation de la méthode de Zhang pour la synthèse d'urée mixte

Uniquement 30 % d'urée mixte ont été obtenus contrairement aux 92 % obtenus par le groupe de Zhang. Ceci montrerait que la méthode est substrat dépendante et donc non applicable à d'autres composés. Par la suite, nous avons également testé la méthode de Schoenebeck mais à partir d'un fluorure de carbamoyle non *N*-trifluorométhylé pour aviser de l'étendue de cette méthode (Schéma 9).

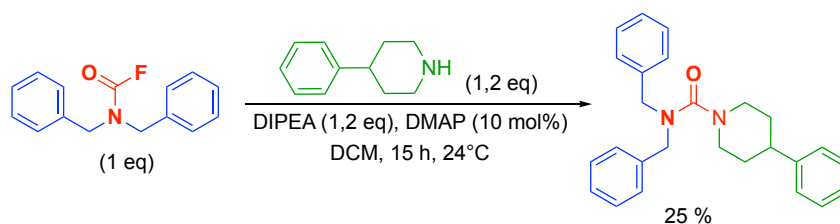


Schéma 9 : Utilisation de la méthode de Schoenebeck pour la synthèse d'urée mixte

Cette méthode n'a permis de convertir que 25 % du fluorure de carbamoyle en urée mixte. La voie de synthèse développée par le groupe de Schoenebeck semble donc applicable uniquement aux fluorures de carbamoyle rendus très électrophiles grâce à la présence du groupe CF_3 . Il apparaît donc que l'utilisation des fluorures de carbamoyle pour synthétiser des urées mixtes manque de méthode applicable à une large gamme de substrats.

Afin de contrer cette lacune, nous avons cherché à développer une nouvelle voie de synthèse pour les urées mixtes à partir de fluorure de carbamoyle. Compte-tenu des résultats précédents, il nous a semblé nécessaire d'avoir une activation du fluorure de carbamoyle afin d'augmenter sa réactivité. En s'inspirant des exemples décrits dans la littérature d'activation fluorures de sulfamoyle, l'utilisation de sels de calcium pour activer les fluorures de carbamoyle pourrait être envisagée comme montré dans le Schéma 10.^[10]

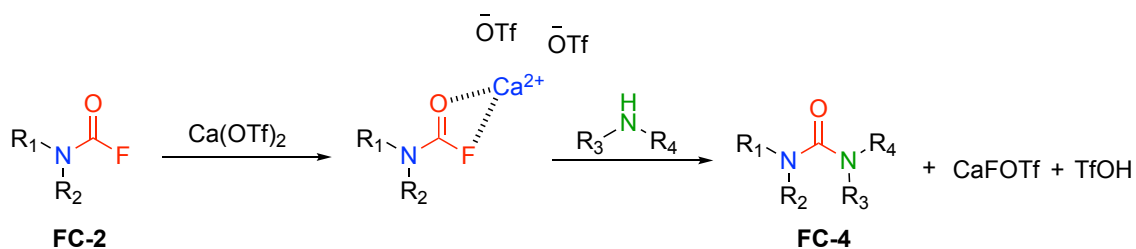
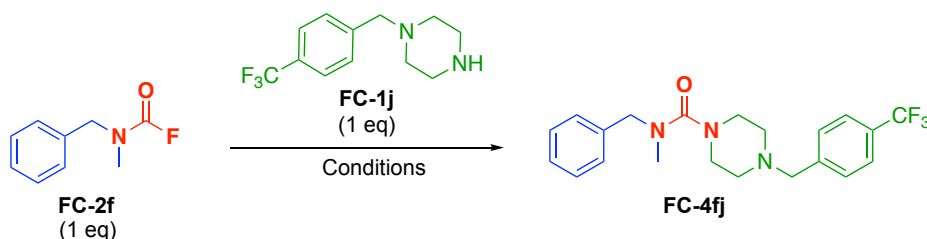


Schéma 10 : Hypothèse mécanistique de la synthèse d'urées mixtes avec le triflate de calcium

La réaction a dans un premier temps été optimisée sur un fluorure de carbamoylé isolé, le dérivé de la N-méthylbenzylamine (N-benzyl-N-méthylcarbamoyl fluoride **FC-2f**). Une pipérazine possédant un groupement trifluorométhyle a été utilisée comme seconde amine afin de pouvoir suivre la réaction par RMN ^{19}F (Tableau 1).

Tableau 1 : Optimisation de la synthèse d'urée mixte à partir du fluorure de carbamoylé isolé



Entrée	Source de calcium	Température	Durée	Base	FC-4aj*
a	Ca(OTf) ₂ (1 eq)	20°C	3 h	/	44 %
b	Ca(OTf) ₂ (1 eq)	40°C	3 h	/	68 %
c	Ca(OTf) ₂ (1 eq)	40°C	24 h	/	66 %
d	Ca(OTf) ₂ (1 eq)	40°C	3 h	DIPEA	100 %
e	Ca(OTf) ₂ (0,5 eq)	40°C	3 h	DIPEA	60 %
f	Ca(OTf) ₂ (1 eq)	20°C	3 h	DIPEA	100 %
g	Ca(OTf) ₂ (1 eq)	20°C	1,5 h	DIPEA	98 %

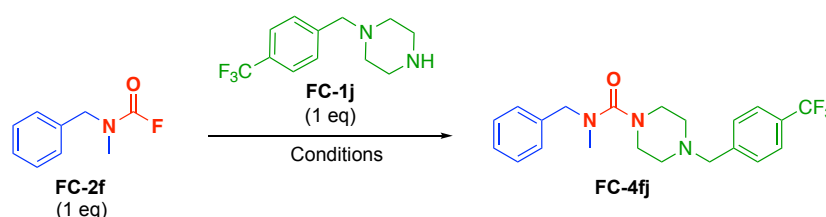
*Rendement déterminé par RMN ^{19}F avec PhOCF_3 comme étalon

Afin d'obtenir le produit désiré (**FC-4a**), un équivalent de triflate de calcium a été utilisé. Après trois heures à température ambiante un rendement de 44 % en urée mixte a été obtenu (Tableau 1 – entrée a). Augmenter la température à 40°C permet d'augmenter le rendement à 68 % (Tableau 1 – entrée b). Une augmentation de la durée de réaction n'a pas modifié le rendement (Tableau 1 – entrée c). L'utilisation d'une base telle que la **DIPEA** a été testée afin d'améliorer le rendement. L'excellent rendement de 100 % a pu être obtenu grâce à l'utilisation de **DIPEA** après trois heures d'agitation à 40°C (Tableau 1 – entrée d). La diminution de la quantité de triflate de calcium est délétère au rendement (Tableau 1 – entrée e). Enfin, une diminution de température à 20°C n'a pas impacté le rendement (Tableau 1 – entrée f), de même qu'une diminution du temps de réaction à 1h30 n'affecte pas le rendement (Tableau 1 – entrée g). Les conditions optimales retenues pour la synthèse d'urée mixte à partir d'un

fluorure de carbamoyle isolé sont donc un équivalent de fluorure de carbamoyle avec un équivalent de triflate de calcium, un équivalent d'amine ainsi qu'un équivalent de **DIPEA** suivi d'une agitation à température ambiante pendant trois heures (Tableau 1 – entrée f).

Différentes sources de calcium ont également été testées dans les conditions précédemment choisies (Tableau 2).

Tableau 2 : Teste de différentes sources de calcium pour la synthèse d'urée mixte à partir du fluorure de carbamoyle isolé



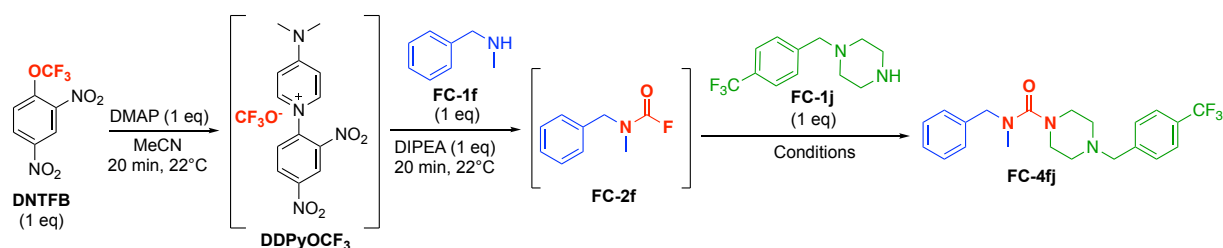
Entrée	Source de calcium	Température	Durée	Base	FC-4aj*
a	Ca(OTf) ₂ (1 eq)	20°C	3 h	DIPEA	100 %
b	CaI ₂ (1 eq)	20°C	3 h	DIPEA	80 %
c	CaI ₂ (1 eq)	20°C	24 h	DIPEA	100 %
d	CaCl ₂ (1 eq)	20°C	3 h	DIPEA	50 %
e	CaCl ₂ (1 eq)	20°C	24 h	DIPEA	90 %

*Rendement déterminé par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon

Une légère diminution du rendement a pu être observée lors du remplacement du triflate de calcium par de l'iodure de calcium (Tableau 2 – entrée b). Un temps de réaction plus long permet de retrouver un rendement quantitatif (Tableau 2 – entrée c). Le chlorure de calcium a également été testé, cette source de calcium ne permet d'atteindre qu'un rendement moyen de 50 % en urée mixte (Tableau 2 – entrée d). Cependant, un bon rendement de 90 % peut être obtenu avec le chlorure de calcium en augmentant la durée de réaction à 24 h (Tableau 2 – entrée e). Plusieurs sources de calcium peuvent être utilisées pour la synthèse d'urées mixtes, néanmoins le triflate de calcium reste le plus efficace pour la réaction.

Ayant les conditions optimales pour la synthèse d'urées mixtes à partir de fluorure de carbamoyle isolé, une synthèse one pot en deux étapes, via la génération in situ du fluorure de carbamoyle, a été optimisée (Tableau 3).

Tableau 3 : Optimisation de la synthèse d'urée mixte en one pot – rendement déterminé par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon



Entrée	Source de calcium	Température	Durée	Base	FC-4aj*
a	Ca(OTf) ₂ (1 eq)	20°C	3 h	DIPEA	50 %
b	Ca(OTf) ₂ (1 eq)	20°C	24 h	DIPEA	52 %
c	Ca(OTf) ₂ (2 eq)	20°C	3 h	DIPEA	72 %
d	Ca(OTf) ₂ (3 eq)	20°C	3 h	DIPEA	100 %
e	Ca(OTf) ₂ (3 eq)	20°C	1,5 h	DIPEA	100 %
f	Ca(OTf) ₂ (3 eq)	20°C	3 h	/	84 %
g	/	20°C	3 h	DIPEA	2 %

Les conditions optimales précédemment établies ont été testées pour la méthode one pot. Un rendement moyen de 50 % a été obtenu (Tableau 3 – entrée a), augmenter la durée de réaction ne permet pas d'augmenter le rendement (Tableau 3 – entrée b). Ceci peut s'expliquer par la présence de fluorures libres issus de la première étape qui vont réagir avec le triflate de calcium et donc consommer une partie du calcium qui ne sera plus disponible pour réagir. En effet, lors de la première étape, deux équivalents d'ions fluorure sont libérés. Afin de contourner cette problématique, il est possible d'augmenter le nombre d'équivalents de triflate de calcium. De plus, augmenter le nombre d'équivalents en triflate de calcium a permis de confirmer cette théorie puisque l'utilisation de deux équivalents permet en effet d'augmenter le rendement et d'atteindre 72 % (Tableau 3 – entrée c), de même que l'utilisation de trois équivalents apporte un rendement quantitatif (Tableau 3 – entrée d). La diminution de la durée de réaction à 1h30 n'impacte pas la réaction et permet d'obtenir un rendement de 100 % en urée mixte (Tableau 3 – entrée e). Afin d'évaluer la nécessité de la base, la réaction a été effectuée sans ajout de **DIPEA** en même temps que la deuxième amine, un très bon

rendement de 84 % a été obtenu en trois heures (Tableau 3 – entrée f). La réaction a également été testée sans triflate de calcium, sans ce réactif uniquement des traces de produits ont pu être observées (Tableau 3 – entrée g). Les conditions optimales retenues pour la synthèse one pot sont donc trois équivalents de triflate de calcium à température ambiante pendant trois heures sans rajout de DIPEA.

La synthèse d'urées mixtes peut donc être effectuée en one pot en deux étapes via la formation in situ de l'intermédiaire fluorure de carbamoyle. Afin d'évaluer le champ d'application de cette méthode, une amine primaire a été utilisée lors de la deuxième étape (Schéma 11).

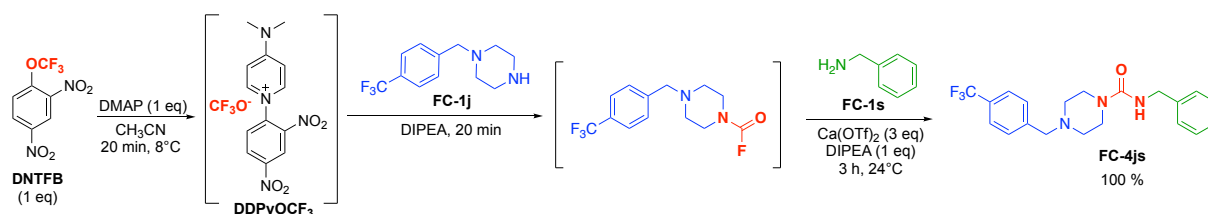


Schéma 11 : Synthèse d'urée mixte en one pot avec une amine primaire pour la deuxième étape – rendement RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon interne.

Un rendement quantitatif a été obtenu en urée mixte, ce qui montre que la méthode est applicable aussi bien à des amines primaires qu'à des amines secondaires.

Cependant l'amine primaire ne peut pas être utilisée lors de la première étape, puisqu'aucun produit n'est observé dans ces conditions, le fluorure de carbamoyle n'étant pas stable (cf. Partie 2 Chapitre II)

D'après notre hypothèse mécanistique de départ (Schéma 10), le sel de calcium permet d'activer le fluorure de carbamoyle. L'espèce activée va se faire attaquer par l'amine afin de générer l'urée mixte et potentiellement un sel mixte de CaFOTf, ce dernier peut réagir de nouveau pour former CaF₂. Un équivalent devrait donc être suffisant pour piéger deux fluorures. Théoriquement, 1,5 équivalents de triflate de calcium seraient donc suffisants pour la synthèse des urées mixtes. Cependant, expérimentalement de bons rendements sont obtenus rapidement avec l'utilisation d'un équivalent de calcium pour un équivalent de

fluorure. Ceci pourrait s'expliquer par une solubilité limitée des différents fluorures de calcium susceptibles de se former.

III. Conclusion

Les fluorures de carbamoyle ont permis de générer des urées mixtes grâce à l'utilisation de triflate de calcium. Cette nouvelle voie de synthèse très prometteuse a pu être réalisée à partir de fluorures de carbamoyle isolés mais également en one pot via la génération *in situ* de l'intermédiaire fluorure de carbamoyle. Afin de compléter cette étude, une exemplification de la méthode avec d'autres amines est en cours actuellement au laboratoire.

Références

- [1] a) A. P. Kozikowski, J. Zhang, F. Nan, P. A. Petukhov, E. Grajkowska, J. T. Wroblewski, T. Yamamoto, T. Bzdega, B. Wroblewska, J. H. Neale, *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 1729-1738; b) I. Gallou, *Org. Prep. Proced. Int.* **2007**, *39*, 355-383; c) A. Guan, C. Liu, X. Yang, M. Dekeyser, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 7079-7107; d) E. I. Pereira, F. B. Minussi, C. C. T. da Cruz, A. C. C. Bernardi, C. Ribeiro, *J. Agric. Food Chem.* **2012**, *60*, 5267-5272.
- [2] a) H.-Q. Li, P.-C. Lv, T. Yan, H.-L. Zhu, *Anticancer Agents Med. Chem.* **2009**, *9*, 471-480; b) J. Shinde, P. Bhimrao Patil, V. Kavala, C.-F. Yao, *Chem. Biodivers.* **2022**, *19*, e202200346.
- [3] N. A. Dales, R. S. Bohacek, K. A. Satyshur, D. H. Rich, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2313-2316.
- [4] P. Majer, R. S. Randad, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1937-1938.
- [5] A. R. Katritzky, D. P. M. Pleyne, B. Yang, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4155-4158.
- [6] H. Baars, J. Engel, L. Mertens, D. Meister, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2293-2299.
- [7] H.-X. Song, Z.-Z. Han, C.-P. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 10907-10912.
- [8] T. Scattolin, S. Bouayad-Gervais, F. Schoenebeck, *Nature* **2019**, *573*, 102-107.
- [9] H. Cho, S. Jang, K. Lee, D. Cha, S.-J. Min, *Org. Lett.* **2023**.
- [10] B. Han, S. R. Khasnavis, M. Nwerem, M. Bertagna, N. D. Ball, O. M. Ogba, *Inorg. Chem.* **2022**, *61*, 9746-9755.

Chapitre V : Partie expérimentale

Chapitre V : Partie expérimentale	154
I. Synthesis of Carbamoyl fluoride: Typical procedure.....	156
II. Products characterizations.....	156
N-methyl-N-phenylcarbamoyl fluoride (FC-2a).....	156
N-(4-bromophenyl)-N-methylcarbamoyl fluoride (FC-2b)	156
N-methyl-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl fluoride (FC-3c)	157
N-(4-methoxyphenyl)-N-methylcarbamoyl fluoride (FC-3d).....	158
N-(2-methoxyphenyl)-N-methylcarbamoyl fluoride (FC-3e).....	158
N-benzyl-N-methylcarbamoyl fluoride (FC-3f).....	159
N,N-dibenzylcarbamoyl fluoride (FC-3g).....	159
2,3-dihydro-1H-indole-1-carbonyl fluoride (FC-3h)	159
4-phenylpiperidine-1-carbonyl fluoride (FC-3i)	160
4-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]piperidine-1-carbonyl fluoride (FC-3j)	160
4-[(4-chlorophenyl)(phenyl)methyl]piperazine-1-carbonyl fluoride (FC-3k).....	161
(Diphenylmethylene)carbamic fluoride (FC-3l).....	161
Benzyl 1-(carbonofluoridoyl)pyrrolidine-2-carboxylate (FC-3m)	162
N-methyl-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl fluoride (FC-3n).....	162
2-(dimethylamino)ethyl 4-[butyl(fluorocarbonyl)amino]benzoate (FC-3o)	163
7-[4-(carbonofluoridoyl)piperazin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carbonyl fluoride (FC-3p)	163
N-methyl-N-{3-phenyl-3-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]propyl}carbamoyl fluoride (FC-3q)	164
4-(4-ethoxy-3-{1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H,6H,7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl}benzenesulfonyl)piperazine-1-carbonyl fluoride (FC-3r)	165

Chapitre V : Partie expérimentale

III.	Stability studies.....	166
	General protocol.....	166
	Stability in aqueous solutions.....	166
	In aqueous buffers.....	166
	In strong basic and strong acid solution.....	166
	In PBS at 37 °C.....	166
	Stability against nucleophilic amino acids in aqueous buffers.....	166
	With Serine.....	166
	With Threonine.....	167
	With Lysine.....	167
	With Tyrosine.....	167
	With Cysteine (Glutathione).....	167
	Stability against bovine serum albumin.....	167
IV.	Lipophilicity.....	168
V.	Radiolabeling.....	169
VI.	Asymmetric urea.....	170
	Synthesis from isolated carbamoyl fluoride.....	170
	Synthesis one pot, 3 steps.....	170
	References.....	171

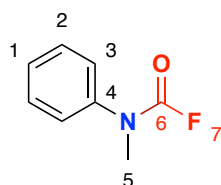
Chapitre V : Partie expérimentale

I. Synthesis of Carbamoyl fluoride: Typical procedure

To a flask equipped with a magnetic stirrer, DMAP (1 mmol, 1 equiv.), **DNTFB** (2,4-dinitrotrifluoromethoxybenzene; 1 mmol, 1 equiv.) and anhydrous MeCN (3 mL) were added. The reaction mixture was stirred for 2 h at 20 °C. N,N-Diisopropylethylamine (1 mmol, 1 equiv.) and the amine (1 mmol, 1 equiv.) were then added to the mixture at 20 °C. The flask was sealed and the reaction mixture was stirred for 15 min. Conversion was determined by ^{19}F NMR with PhOCF_3 as an internal standard. The reaction mixture was partitioned in between Et_2O and water. The aqueous layer was extracted with Et_2O and the combined organic layers were washed with H_2O , dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to dryness. The crude residue was purified by flash chromatography to produce the desired product.

II. Products characterizations

N-methyl-N-phenylcarbamoyl fluoride (FC-2a)



Two rotamers (70/30)

Yellow oil, 115.9 mg, 78% yield (or 1.327 g, 90% yield from a 10 mmol scale).

Eluant for flash chromatography: Cyclohexane/Ethyl acetate (9:1)

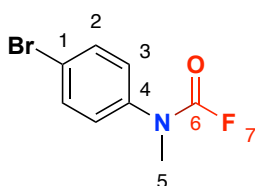
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 – 7.09 (massif, 5H, H_{Ar}), 3.21 (s, 3H, H_5).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 146.65 (d, $J_{\text{C-F}} = 290.5$ Hz, C_6), 146.32 (d, $J_{\text{C-F}} = 286.8$ Hz, C_6), 141.67 (C_{Ar}), 140.76 (C_{Ar}), 129.41 (C_{Ar}), 129.25 (C_{Ar}), 127.72 (C_{Ar}), 127.06 (C_{Ar}), 125.59 (C_{Ar}), 124.64 (C_{Ar}), 38.76 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.3$ Hz, C_5), 37.76 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.3$ Hz, C_5).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -16.08 (0.70F, F_7), -16.18 (0.30F, F_7).

HRMS (ESI): calc. for $[\text{C}_8\text{H}_8\text{FNO}]$: 153.0663, measured 153.0663

N-(4-bromophenyl)-N-methylcarbamoyl fluoride (FC-2b)



Chapitre V : Partie expérimentale

Two rotamers (70/30)

Yellow oil, 179 mg, 80% yield.

Eluant for flash chromatography: Cyclohexane/Ethyl acetate (9:1)

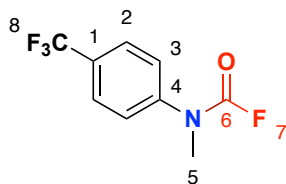
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.52 – 7.48 (massif, 2H, H_{Ar}), 7.24 (d, $J = 8.1$ Hz, 0.6H, H_{Ar}), 7.10 (d, $J = 7.9$ Hz, 1.4H, H_{Ar}), 3.33 (s, 0.9H, H_5), 3.31 (s, 2.1H, H_5).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 146.67 (d, $J_{\text{C-F}} = 291.0$ Hz, C_6), 146.16 (d, $J_{\text{C-F}} = 288.0$ Hz, C_6), 140.84 (C_{Ar}), 139.97 (C_{Ar}), 132.81 (C_{Ar}), 132.58 (C_{Ar}), 127.46 (C_{Ar}), 126.39 (C_{Ar}), 121.55 (C_{Ar}), 120.66 (C_{Ar}), 38.99 (C_5), 37.92 (C_5).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -15.43 (0.3F, F_7), -15.59 (0.7F, F_7).

HRMS (ESI): calc. for $[\text{C}_8\text{H}_7\text{BrFNO}]$: 231.9768 , measured 231.9765

N-methyl-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl fluoride (FC-3c)



Two rotamers (60/40)

Yellow oil, 170.7 mg, 80% yield.

Eluant for flash chromatography: Cyclohexane/Ethyl acetate (9:1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.52 – 7.38 (massif, 2H, H_{Ar}), 3.41 (s, 3H, H_5).

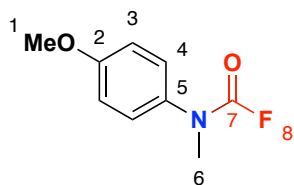
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 146.50 (d, $J_{\text{C-F}} = 290.8$ Hz, C_6), 146.14 (d, $J_{\text{C-F}} = 262.6$ Hz, C_6), 144.58 (C_{Ar}), 144.03 (C_{Ar}), 129.84 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.7$ Hz, C_1), 126.82 (C_{Ar}), 126.03 (C_{Ar}), 124.66 (C_{Ar}), 123.97 (q, $J_{\text{C-F}} = 272.1$ Hz, C_8), 111.61 (C_{Ar}), 38.77 (C_5), 37.60 (C_5).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -13.86 (0.4F, F_7), -15.17 (0.6F, F_7), -62.64 (3F, F_8).

HRMS (ESI): calc. for $[\text{C}_9\text{H}_7\text{F}_4\text{NO}]$: 221.0537, measured 221.0534

Chapitre V : Partie expérimentale

N-(4-methoxyphenyl)-N-methylcarbamoyl fluoride (FC-3d)



Two rotamers (70/30)

Yellow-orange oil, 145.3 mg, 83% yield.

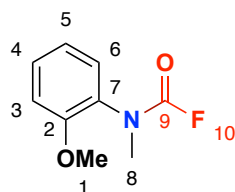
Eluant for flash chromatography: Cyclohexane/Ethyl acetate (9:1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.23 (d, $J = 8.3$ Hz, 0.60H, H_{Ar}), 7.12 (d, $J = 8.4$ Hz, 1.40H, H_{Ar}), 6.88 (m, 2H, H_{Ar}), 3.77 (s, 3H, H_1), 3.28 (s, 3H, H_6).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -16.36 (0.7F, F_8), -17.58 (0.3F, F_8).

The spectroscopic data is in agreement with the literature.^[1]

N-(2-methoxyphenyl)-N-methylcarbamoyl fluoride (FC-3e)



Two rotamers (80/20)

Orange oil, 131.7 mg, 75% yield.

Eluant for flash chromatography: Cyclohexane/Ethyl acetate (9:1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 (ddd, $J = 8.0, 7.5, 1.7$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.23 (dd, $J = 7.5, 1.7$ Hz, 0.2H, H_{Ar}), 7.16 (dd, $J = 8.0, 1.7$ Hz, 0.8H, H_{Ar}), 6.95 (m, 2H, H_{Ar}), 3.83 (s, 0.6H, H_1), 3.82 (s, 2.4H, H_1), 3.22 (s, 3H, H_8).

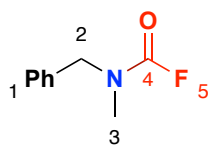
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 154.83 (C_2), 154.76 (C_2), 147.27 (d, $J_{\text{C-F}} = 285.4$ Hz, C_9), 147.11 (d, $J_{\text{C-F}} = 290.1$ Hz, C_9), 129.85 (C_{Ar}), 129.39 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.9$ Hz, C_{Ar}), 129.32 (C_{Ar}), 128.05 (C_{Ar}), 121.09 (C_{Ar}), 120.96 (C_{Ar}), 112.41 (C_{Ar}), 112.11 (C_{Ar}), 55.76 (C_1), 38.35 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.2$ Hz, C_8), 38.01 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.9$ Hz, C_8).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -17.53 (0.8F, F_{10}), -20.13 (0.2F, F_{10}).

HRMS (ESI): calc. for $[\text{C}_9\text{H}_{10}\text{FNO}_2]$: 183.0588, measured 183.588

Chapitre V : Partie expérimentale

N-benzyl-N-methylcarbamoyl fluoride (FC-3f)



Two rotamers (60/40)

Colourless oil, 135.9 mg, 84% yield.

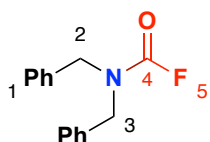
Eluant for flash chromatography: Cyclohexane/Ethyl acetate (9:1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.30 – 7.13 (massif, 5H, H_{Ar}), 4.37 (s, 1.2H, H_2), 4.33 (s, 0.8H, H_2), 2.83 (s, 1.4H, H_3), 2.78 (s, 1.6H, H_3).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -21.81 (0.6F, F_5), -23.43 (0.4F, F_5).

The spectroscopic data is in agreement with the literature.^[1]

N,N-dibenzylcarbamoyl fluoride (FC-3g)



Colourless oil, 214.6 mg, 89% yield.

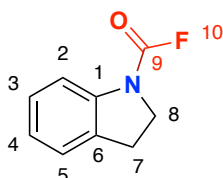
Eluant for flash chromatography: Cyclohexane/Ethyl acetate (9:1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.47 – 7.32 (massif, 6H, H_{Ar}), 7.32 – 7.26 (massif, 2H, H_{Ar}), 7.25 – 7.19 (massif, 2H, H_{Ar}), 4.43 (s, 2H, H_2), 4.35 (s, 2H, H_3).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -22.64 (F_5).

The spectroscopic data is in agreement with the literature.^[2]

2,3-dihydro-1H-indole-1-carbonyl fluoride (FC-3h)



Two rotamers (70/30)

Orange solid, 141.1 mg, 89% yield. M.p.: 76°C

Eluant for flash chromatography: Cyclohexane/Ethyl acetate (9:1)

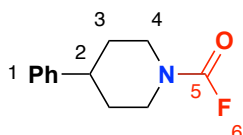
Chapitre V : Partie expérimentale

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.77 (d, $J = 8.2$ Hz, 0.7H, H_{Ar}), 7.32 (dd, $J = 7.5, 4.5$ Hz, 0.3H, H_{Ar}), 7.27 – 7.21 (massif, 2H, H_{Ar}), 7.08 (td, $J = 7.5, 1.1$ Hz, 1H, H_{Ar}), 4.09 (m, 2H, H_8), 3.21 (m, 2H, H_7).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -4.94 (0.7F, F_{10}), -13.07 (d, $J_{\text{F-H}} = 4.5$ Hz, 0.3F, F_{10}).

The spectroscopic data is in agreement with the literature.^[3]

4-phenylpiperidine-1-carbonyl fluoride (FC-3i)



White solid, 171.6 mg, 84% yield. M.p.: 70-71°C.

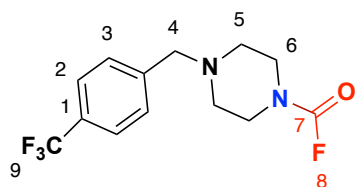
Eluant for flash chromatography: Cyclohexane/Ethyl acetate (9:1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.28 – 7.24 (massif, 2H, H_{Ar}), 7.19 – 7.13 (massif, 3H, H_{Ar}), 4.13 (ddq, $J = 13.9, 4.9, 2.3$ Hz, 1H, H_4), 4.01 (ddt, $J = 13.9, 4.9, 2.3$ Hz, 1H, H_4), 2.96 (m, 2H, H_4), 2.64 (tt, $J = 12.1, 3.6$ Hz, 1H, H_2), 1.84 (m, 2H, H_3), 1.65 (m, 2H, H_3).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -24.59 (F_6).

The spectroscopic data is in agreement with the literature.^[4]

4-[[4-(trifluoromethyl)phenyl]methyl]piperidine-1-carbonyl fluoride (FC-3j)



Yellow oil, 211 mg, 76% yield.

Eluant for flash chromatography: Cyclohexane/Ethyl acetate (95:5)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.44 (d, $J = 7.9$ Hz, 2H, H_{Ar}), 3.58 (s, 2H, H_4), 3.49 (dt, $J = 11.4, 5.3$ Hz, 4H, H_5), 2.47 (dt, $J = 12.4, 5.2$ Hz, 4H, H_6).

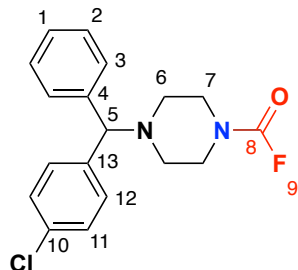
^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 146.59 (d, $J_{\text{C-F}} = 286.1$ Hz, C_7), 142.07 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.5$ Hz, C_{Ar}), 129.95 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.5$ Hz, C_1), 129.42 (C_{Ar}), 125.64 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.8$ Hz, C_{Ar}), 124.47 (q, $J_{\text{C-F}} = 271.8$ Hz, C_9), 62.41 (C), 52.56 (d, $J_{\text{C-F}} = 29.0$ Hz, C), 45.13 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.6$ Hz, C), 45.03 (d, $J_{\text{C-F}} = 3.8$ Hz, C).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -24.40 (F_8), -62.45 (F_9).

Chapitre V : Partie expérimentale

HRMS (ESI): calc. for [C₁₃H₁₄F₄N₂O] : 291.1115 , measured 291.1115

4-[(4-chlorophenyl)(phenyl)methyl]piperazine-1-carbonyl fluoride (FC-3k)



White solid, 197.4 mg, 62% yield, M.p : 78°C

Eluant for flash chromatography: Cyclohexane/Ethyl acetate (95:5)

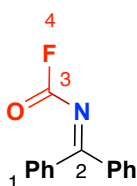
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.27 – 7.24 (massif, 4H, H_{Ar}), 7.21 – 7.09 (massif, 5H, H_{Ar}), 4.15 (s, 1H, H₅), 3.37 (dt, *J* = 14.6, 5.5, 4H, H₆), 2.30 (dt, *J* = 14.4, 5.5 Hz, 4H, H₇).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 146.50 (d, *J*_{C-F} = 286.0 Hz, C₈), 141.51 (C_{Ar}), 140.75 (C_{Ar}), 133.18 (C_{Ar}), 129.33 (C_{Ar}), 129.13 (C_{Ar}), 129.08 (C_{Ar}), 127.98 (C_{Ar}), 127.78 (C_{Ar}), 75.25 (C₅), 51.27 (d, *J*_{C-F} = 28.6 Hz, C₆), 45.20 (C₇), 45.10 (d, *J*_{C-F} = 3.4 Hz, C₇).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -24.27 (F₉).

HRMS (ESI): calc. for [C₁₈H₁₉ClFN₂O] : 333.1164 , measured 333.1167

(Diphenylmethylene)carbamic fluoride (FC-3l)



Colorless liquid, 114 mg, 49% yield.

Eluant for flash chromatography: Cyclohexane/Ethyl acetate (9:1)

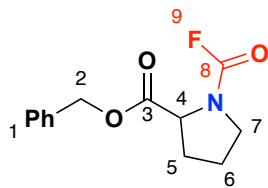
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.83 – 7.80 (massif, 1H, H_{Ar}), 7.62 – 7.42 (massif, 9H, H_{Ar}).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 174.62 (d, *J*_{C-F} = 4.0 Hz, C₂), 151.42 (d, *J*_{C-F} = 317.4 Hz, C₃), 137.60 (C_{Ar}), 135.37 (C_{Ar}), 132.46 (C_{Ar}), 132.38 (C_{Ar}), 130.09 (C_{Ar}), 129.46 (C_{Ar}), 128.75 (C_{Ar}), 128.31 (C_{Ar}).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ 20.46 (F₄).

HRMS (ESI): calc. for [C₁₄H₁₁FNO] : 228.0819 , measured 228.0819

Benzyl 1-(carbonofluoridoyl)pyrrolidine-2-carboxylate (FC-3m)



Two rotamers (46/54)

Light yellow oil, 137.2 mg, 57% yield.

Eluent for flash chromatography: Cyclohexane/Ethyl acetate (9:1)

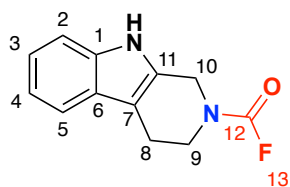
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.35 – 7.34 (massif, 5H, H_{Ar}), 5.18 (s, 2H, H_2), 4.40 (m, 1H, H_4), 3.62 (m, 1H, H_7), 3.50 (m, 1H, H_7), 2.26 (m, 1H, H_5), 2.08 (m, 1H, H_5), 1.94 (m, 2H, H_6).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 171.02 (C_3), 170.85 (C_3), 145.93 (d, $J_{\text{C-F}} = 289.3$ Hz, C_8), 145.23 (d, $J_{\text{C-F}} = 289.4$ Hz, C_8), 135.35 (C_{Ar}), 135.22 (C_{Ar}), 128.70 (C_{Ar}), 128.57 (C_{Ar}), 128.45 (C_{Ar}), 128.16 (C_{Ar}), 128.13 (C_{Ar}), 67.38 (C_2), 67.24 (C_2), 59.74 (C_4), 59.43 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.3$ Hz, C_4), 47.61 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.4$ Hz, C_7), 47.18 (C_7), 30.58 (C_5), 29.91 (C_5), 23.98 (C_6), 23.33 (C_6).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -12.58 (0.46F, F_9), -14.47 (0.54F, F_9).

HRMS (ESI): calc. for $[\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{FNO}_3]$: 251.0850 , measured 251.0846

N-methyl-N-[4-(trifluoromethyl)phenyl]carbamoyl fluoride (FC-3n)



Two rotamers (40/60)

White solid, 172.6 mg, 83% yield. M.p. : 146°C

Eluent for flash chromatography: Cyclohexane/Ethyl acetate (9:1)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.90 (s, 0,6H, H_{Ar}), 7.85 (s, 0,4H, H_{Ar}), 7.50 (t, $J = 7.6$, 1H, H_{Ar}), 7.34 (dd, $J = 8.0$, 1.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.20 (ddt, $J = 8.0$, 7.7, 1.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.14 (tdd, $J = 7.0$, 3.1, 1.0 Hz, 1H, H_{Ar}), 4.71 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H, H_{10}), 3.84 (dt, $J = 19.3$, 5.6 Hz, 2H, H_9), 2.91 (dtt, $J = 7.4$, 5.6, 1.4 Hz, 2H, H_8).

^{13}C NMR (126 MHz, CDCl_3) δ 147.36 (d, $J_{\text{C-F}} = 285.9$ Hz, C_{12}), 147.16 (d, $J_{\text{C-F}} = 287.0$ Hz, C_{12}), 136.55 (C_{Ar}), 136.51 (C_{Ar}), 128.61 (C_{Ar}), 128.24 (C_{Ar}), 126.97 (C_{Ar}), 122.77 (C_{Ar}), 122.68 (C_{Ar}), 120.35 (C_{Ar}), 120.29 (C_{Ar}), 118.55 (C_{Ar}), 118.44 (C_{Ar}), 111.34 (C_{11}), 111.30 (C_{11}), 109.25 (C_7),

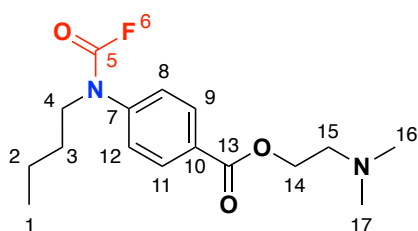
Chapitre V : Partie expérimentale

108.74 (C₇), 43.87 (C₁₀), 43.66 (d, J_{C-F} = 3.8 Hz, C₁₀), 43.54 (C₉), 42.98 (d, J_{C-F} = 5.0 Hz, C₉), 21.75 (C₈), 20.95 (C₈).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -19.33 (0.4F, F₁₃), -24.16 (0.6F, F₁₃).

HRMS (ESI): calc. for [C₁₂H₁₂FN₂O] : 219.0928 , measured 219.0930

2-(dimethylamino)ethyl 4-[butyl(fluorocarbonyl)amino]benzoate (FC-3o)



Two rotamers (70/30)

Brown oil, 219.2 mg, 74% yield.

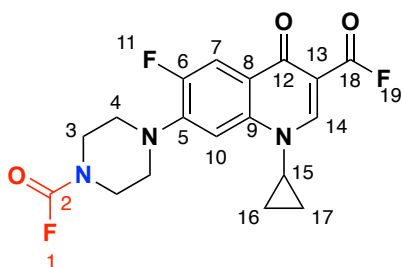
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.03 – 7.99 (massif, 2H, H_{Ar}), 7.32 – 7.20 (massif, 2H, H_{Ar}), 4.35 (t, J = 5.8 Hz, 2H, H₁₄), 3.63 (t, J = 7.40 Hz, 2H, H₄), 2.63 (t, J = 5.8 Hz, 2H, H₁₅), 2.25 (s, 6H, H₁₆₋₁₇), 1.48 (m, 2H, H₃), 1.25 (sextet, J = 7.3 Hz, 2H, H₂), 0.81 (t, J = 7.3 Hz, 3H, H₁).

¹³C NMR (126 MHz, CDCl₃) δ 165.60 (C₁₃), 145.80 (d, J_{C-F} = 288.9 Hz, C₅), 143.42 (C_{Ar}), 130.96 (C_{Ar}), 126.51 (C_{Ar}), 63.29 (C₁₄), 57.86 (C₄), 51.36 (C₁₅), 45.88 (C₁₆₋₁₇), 29.51 (C₃), 19.70 (C₂), 13.64 (C₁).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -13.26 (0.7F, F₆), -17.02 (0.3F, F₆).

HRMS (ESI): calc. for [C₁₆H₂₄FN₂O₃] : 311.1765 , measured 311.1762

7-[4-(carbonofluorido)yl]piperazin-1-yl]-1-cyclopropyl-6-fluoro-4-oxo-1,4-dihydroquinoline-3-carbonyl fluoride (FC-3p)



White solid, 125.9 mg, 70% yield. M.p. > 260°C

Chapitre V : Partie expérimentale

Mixed in Et₂O/H₂O and filtrated.

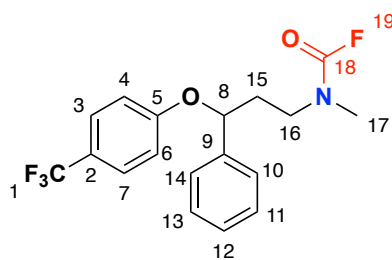
¹H NMR (300 MHz, CD₃CN) δ 8.61 (s, 1H, H₁₄), 7.92 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.53 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H, H_{Ar}), 3.70 – 3.65 (massif, 4H, H₃), 3.60 (tt, *J* = 7.3, 4.0 Hz, 1H, H₁₅), 3.40 – 3.34 (massif, 4H, H₄), 1.33 (m, 2H, H₁₆), 1.14 (m, 2H, H₁₇).

¹³C NMR (126 MHz, DMSO) δ 172.25 (C₁₂), 154.07 (d, *J*_{C-F} = 434.1 Hz, C₁₈), 153.24 (d, *J*_{C-F} = 270.3 Hz, C₆), 152.15 (C_{Ar}), 146.04 (d, *J*_{C-F} = 284.5 Hz, C₂), 144.23 (d, *J*_{C-F} = 10.4 Hz, C_{Ar}), 138.42 (C_{Ar}), 122.42 – 122.16 (m, C_{Ar}), 112.30 (d, *J* = 23.0 Hz, C_{Ar}), 107.84 (d, *J*_{C-F} = 3.1 Hz, C_{Ar}), 49.39 (d, *J*_{C-F} = 4.2 Hz, C₃), 49.15 (d, *J*_{C-F} = 4.1 Hz, C₃), 44.61 (C₄), 36.02 (C₁₅), 8.05 (C₁₆₋₁₇).

¹⁹F NMR (282 MHz, DMSO) δ 24.41 (F₁₉), -23.77 (F₁), -123.20 (dd, *J* = 13.3, 7.4 Hz, F₁₁).

HRMS (ESI): calc. for [C₁₈H₁₈F₃N₃O₃] : 380.1217, measured 380.1216

N-methyl-N-{3-phenyl-3-[4-(trifluoromethyl)phenoxy]propyl}carbamoyl fluoride (FC-3q)



Two rotamers (50/50)

Colorless liquid, 292.6 mg, 85% yield.

Eluant for flash chromatography: Cyclohexane/Ethyl acetate (9:1)

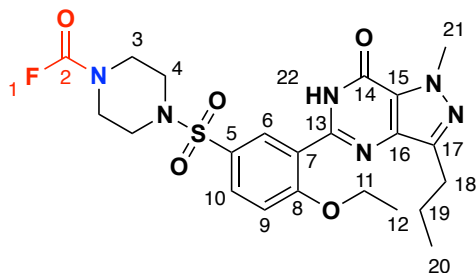
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.35 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.29 – 7.18 (massif, 5H, H_{Ar}), 6.82 (dd, *J* = 8.7, 2.5 Hz, 2H, H_{Ar}), 5.14 (ddd, *J* = 12.4, 8.9, 3.8 Hz, 1H, H₈), 3.42 (m, 2H, H₁₅), 2.88 (s, 1.5H, H₁₇), 2.84 (s, 1.5H, H₁₇), 2.12 (m, 2H, H₁₆).

¹⁹F NMR (376 MHz, CDCl₃) δ -20.42 (0.5F, F₁₉), -22.91 (0.5F, F₁₉), -61.50 (1.5F, F₁), -61.51 (1.5F, F₁).

The spectroscopic data is in agreement with the literature.^[3]

Chapitre V : Partie expérimentale

4-(4-ethoxy-3-{1-methyl-7-oxo-3-propyl-1H,6H,7H-pyrazolo[4,3-d]pyrimidin-5-yl}benzenesulfonyl)piperazine-1-carbonyl fluoride (FC-3r)



White solid, 70.1 mg, 65% yield. M.p. : 239°C.

Eluant for flash chromatography: Cyclohexane/Ethyl acetate (95:5)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 10.80 (s, 1H, H_{22}), 8.78 (dd, $J = 2.5, 0.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.80 (ddd, $J = 8.8, 2.5, 0.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.16 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 4.37 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H, H_{11}), 4.27 (s, 3H, H_{21}). 3.59 (m, 4H, H_4), 3.12 (m, 4H, H_3), 2.91 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H, H_{18}), 1.85 (sext, $J = 7.4$ Hz, 2H, H_{19}), 1.64 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H, H_{12}), 1.02 (t, $J = 7.4$ Hz, 3H, H_{20}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 159.98 (C_{14}), 153.88 (C_{15}), 147.30 (C_{13}), 146.53 (C_{17}), 146.08 (d, $J_{\text{C-F}} = 287.8$ Hz, C_2), 138.60 (C_{16}), 131.82 (C_{Ar}), 131.35 (C_{Ar}), 128.92 (C_{Ar}), 124.82 (C_{Ar}), 121.78 (C_{Ar}), 113.68 (C_{Ar}), 66.56 (C_{11}), 45.81 (d, $J_{\text{C-F}} = 28.3$ Hz, C_3), 44.59 (C_4), 38.58 (C_{21}), 28.05 (C_{18}), 22.58 (C_{19}), 14.86 (C_{12}), 14.36 (C_{20}).

^{19}F NMR (376 MHz, CDCl_3) δ -23.55 (F_1).

HRMS (ESI): calc. for $[\text{C}_{22}\text{H}_{28}\text{FN}_6\text{O}_5\text{S}]$: 507.1820 , measured 507.1825

Chapitre V : Partie expérimentale

III. Stability studies

General protocol

Stock solution of **3a** (20 mmol.L⁻¹) in deuterated acetonitrile was prepared. In an NMR tube with J Young valve, 0.25 mL of the stock solution with 0.25 mL of respective aqueous solutions and an internal standard were mixed. Thus, the final concentration of the analyte being 10 mmol.L⁻¹. Remaining of the starting material was determined based on ¹⁹F NMR analysis.

Stability in aqueous solutions

In aqueous buffers

Following general stability protocol, commercially available pH 4.00 (sigma-aldrich, B5020), pH 7.00 (sigma-aldrich, B4770), and pH 10.00 (sigma-aldrich, B4895) buffers were tested. The percentage of remaining compound **FC-3a** was monitored by ¹⁹F NMR in the following 24h.

In strong basic and strong acid solution

Following general stability protocol, **FC-3a** was mixed with basic sodium hydroxide solution with concentration of 1 mol.L⁻¹ (initial pH 14). The percentage of remaining compound **FC-3a** was monitored by ¹⁹F NMR in the following 24h.

Following general stability protocol, **FC-3a** was mixed with hydrochloric acid solution with concentration of 1 mol.L⁻¹ (initial pH 1). The percentage of remaining compound **FC-3a** was monitored by ¹⁹F NMR in the following 24h.

In PBS at 37 °C

Following general stability protocol, **FC-3a** was incubated in phosphate-buffered saline (PBS, pH ≈ 7.0) at 37 °C. The percentage of remaining compound **FC-3a** was monitored by ¹⁹F NMR in the following 5 days.

Stability against nucleophilic amino acids in aqueous buffers

With Serine

Stock solution **Aq_{Ser}** was prepared by dissolving *L*-serine (Sigma-Aldrich, CAS 56-45-1, 14 mg, 0.133 mmol) in pH 7.00 buffer (13 mL, C_{Ser} ≈ 10 mmol.L⁻¹). Following the general stability protocol, **FC-3a** was incubated with **Aq_{Ser}** at room temperature. The percentage of remaining compound **FC-3a** was monitored by ¹⁹F NMR in the following 48 h.

Chapitre V : Partie expérimentale

With Threonine

Stock solution **Aq_{Thr}** was prepared by dissolving *L*-threonine (Sigma-Aldrich, CAS 72-19-5, 11.8 mg, 0.100 mmol) in pH 7.00 buffer (10 mL, $C_{\text{Thr}} \approx 10 \text{ mmol.L}^{-1}$). Following the general stability protocol, **FC-3a** was incubated with **Aq_{Thr}** at room temperature. The percentage of remaining compound **FC-3a** was monitored by ^{19}F NMR in the following 48 h.

With Lysine

Stock solution **Aq_{Lys}** was prepared by dissolving *L*-lysine monohydrochloride (Sigma-Aldrich, CAS 657-27-2, 27.7 mg, 0.153 mmol) in pH 7.00 buffer (10 mL, $C_{\text{Lys}} \approx 10 \text{ mmol.L}^{-1}$). Following the general stability protocol, **FC-3a** was incubated with **Aq_{Lys}** at room temperature. The percentage of remaining compound **FC-3a** was monitored by ^{19}F NMR in the following 48 h.

With Tyrosine

Stock solution **Aq_{Tyr}** was prepared by dissolving *L*-tyrosine (Sigma-Aldrich, CAS 60-18-4, 18.5 mg, 0.100 mmol) in pH 7.00 buffer (10 mL, $C_{\text{Tyr}} \approx 10 \text{ mmol.L}^{-1}$). Following the general stability protocol, **FC-3a** was incubated with **Aq_{Tyr}** at room temperature. The percentage of remaining compound **FC-3a** was monitored by ^{19}F NMR in the following 48 h.

With Cysteine (Glutathione)

Stock solution **Aq_{GSH}** was prepared by dissolving glutathione (GSH reduced form, Sigma-Aldrich, CAS 70-18-8), 58.3 mg, 0.190 mmol) in PBS (19 mL, $C_{\text{GSH}} \approx 10 \text{ mmol.L}^{-1}$). The PBS solution (0.25 mL) was mixed with 0.25 mL of 20 mmol.L^{-1} DMSO d_6 solution of **FC-3a**. The percentage of remaining compound **FC-3a** was monitored by ^{19}F NMR in the following 48 h.

Stability against bovine serum albumin

Following the general stability protocol, **FC-3a** was incubated with the albumin solution (7.5% in DPBS, sigma-aldrich, CAS 9048-46-8) at room temperature. The percentage of remaining compound **FC-3a** was monitored by ^{19}F NMR in the following 48 h.

Chapitre V : Partie expérimentale

IV. Lipophilicity

To a 10 mL pear-shaped flask was added octanol (ca. 2 mL), water (ca. 2 mL) and the molecule to study (ca. 2 μ L). The resulting biphasic mixture was hand-shacked for 5 min and then the flask was centrifuged for 5 min to enable complete phase separation. Using two syringes with needles, a sample was carefully taken from each layer. In particular for taking a water sample aliquot, a long needle with trocar was used. Upon reaching the water phase, the trocar was removed, the aliquot was taken with syringe and the needle quickly removed from the solution. Then a small amount of water phase was discarded (to ensure all traces of octanol were out of the needle). The needles were carefully wiped with dry tissue before the sample was transferred into the HPLC vial.

Samples were injected in HPLC (column Nucleodur 100-5 C18ec EC 50/4.6; 0.9 mL/min; eluent MeOH/H₂O).

LogP was determined as the logarithm of the ratio between the peak areas of molecules in octanol and water.

For each molecule, assays were replicated several times and the final results were given as mean with standard deviation.

Chapitre V : Partie expérimentale

V. Radiolabeling

Fluorine-18 was produced via the $^{18}\text{O}(p,n)^{18}\text{F}$ nuclear reaction (IBA Cyclone 18/9 cyclotron). $^{18}\text{F}/^{19}\text{F}$ isotopic exchange was performed on a Neptis[®] perform synthesizer (Ora[™]).

The cyclotron-produced $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ is trapped on an anion-exchanger cartridge (Sep-Pak Accell Plus QMA Carbonate Plus Light Cartridge, 46 mg Sorbent per Cartridge) and then eluted inside the reactor with TfOK / Kryptofix 222 (5,43 mg / 10,34 mg) in $\text{CH}_3\text{CN}/\text{H}_2\text{O}$ (300 μL / 300 μL) eluent. Fluoride is then dried by azeotropic distillation with CH_3CN (95°C).

After cooling to desired temperature (28°C or 60°C), solution of carbamoyl fluoride **FC-3** (1 mL of stock solution, see table below), diluted in 2 mL of DMSO, is then introduced and the reaction mixture was heated at 28°C or 60°C for 10 min. After dilution with 15 mL of water, the reaction mixture is passed through an activated C18 cartridge for pre-purification, and the crude product is eluted from the cartridge with 1.5 mL of methanol.

The reacting mixture is then analyzed by analytical HPLC (column: Nucleodur 100-5-C18 ec 5 μm , 250 mm, 4 mm; mobile phase: $\text{MeOH}/\text{H}_2\text{O}$; flow rate: 0.9 $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$). The identity of $[^{18}\text{F}]\mathbf{3}$ was confirmed by co-injection with an authentic non-radioactive sample.

The radiochemical purity (RCP) and the chemical purity (CP) are determined from the HPLC chromatogram.

The radiochemical yield is calculated from the radioactivity in the final vial (after methanol elution), corrected by RCP and decay-corrected from end of elution of $[^{18}\text{F}]\text{F}^-$ inside reactor, and the radioactivity within the reactor before the addition of **FC-3**.

Carbamoyl fluoride	Concentration of stock solution (in DMSO)	HPLC mobile phase MeOH / H ₂ O
FC-3a	6,49 mmol/L	70 / 30
FC-3f	5,71 mmol/L	80 / 20
FC-3h	6,83 mmol/L	80 / 20

FC-3i	6,58 mmol/L	80 / 20
FC-3k	6,41 mmol/L	90 / 10
FC-3m	6,62 mmol/L	70 / 30
FC-3n	6,75 mmol/L	80 / 20
FC-3o	7,00 mmol/L	50 / 50
FC-3q	6,70 mmol/L	85 / 15
FC-3r	5,43 mmol/L	80 / 20

VI. *Asymmetric urea*

Synthesis from isolated carbamoyl fluoride

To a flask equipped with a magnetic stirrer, carbamoyl fluoride (1 mmol, 1 equiv.), $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ (1 mmol, 1 equiv.), DIPEA (1 mmol, 1 equiv.), the amine (1 mmol, 1 equiv.) and anhydrous MeCN (3 mL) were added. The reaction mixture was stirred for 3 h at 20 °C. Conversion was determined by ^{19}F NMR with PhOCF_3 as an internal standard.

Synthesis one pot, 3 steps

To a flask equipped with a magnetic stirrer, DMAP (0,5 mmol, 1 equiv.), **DNTFB** (2,4-dinitrotrifluoromethoxybenzene; 0,5 mmol, 1 equiv.) and anhydrous MeCN (3 mL) were added. The reaction mixture was stirred for 20 min at 20 °C. *N,N*-Diisopropylethylamine (0,2 mmol, 1,2 equiv.) and the amine (0,5 mmol, 1 equiv.) were then added to the mixture at 20 °C. The flask was sealed and the reaction mixture was stirred for 15 min. Then, $\text{Ca}(\text{OTf})_2$ (1,5 mmol, 3 equiv.) followed immediately by the amine (0,5 mmol, 1 equiv.) were added. The reaction was stirred for 3 h at room temperature. Conversion was determined by ^{19}F NMR with PhOCF_3 as an internal standard. The reaction mixture was partitioned in between DCM and water. The aqueous layer was extracted with DCM and the combined organic layers were washed with H_2O , dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to dryness. The crude residue was purified by flash chromatography to produce the desired product.

References

- [1] K. Onida, A. Tlili, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 12545-12548.
- [2] H. Baars, J. Engel, L. Mertens, D. Meister, C. Bolm, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 2293-2299.
- [3] H. X. Song, Z. Z. Han, C. P. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2019**, *25*, 10907-10912.
- [4] A. Turksoy, T. Scattolin, S. Bouayad-Gervais, F. Schoenebeck, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 2183-2186.

PARTIE 3

Fluorure d'acide

Chapitre I : État de l'art

Chapitre I : État de l'art	173
I. Synthèse à partir de chlorures d'acide	175
II. Fluorocarbonylation d'halogénures d'aryle et d'alkyl métallo-catalysées	179
III. Déoxyfluoration d'acide carboxylique	181
Fluoro-ammonium	181
α -fluoroamine	183
Réactifs soufrés	187
Réactifs phosphorés	192
Autres réactifs	193
IV. Déoxyfluoration à base de difluoro(thio)phosgène	194
V. Conclusion	196
Références :	197

Le développement de voies de synthèse des fluorures d'acide intéresse les scientifiques depuis de nombreuses années. En effet, ces composés possèdent l'avantage d'être plus stable face à l'hydrolyse que leurs analogues chlorés et provoquent moins de réactions secondaires.^[1] Plusieurs stratégies ont été développées pour synthétiser les fluorures d'acide (Schéma 1).

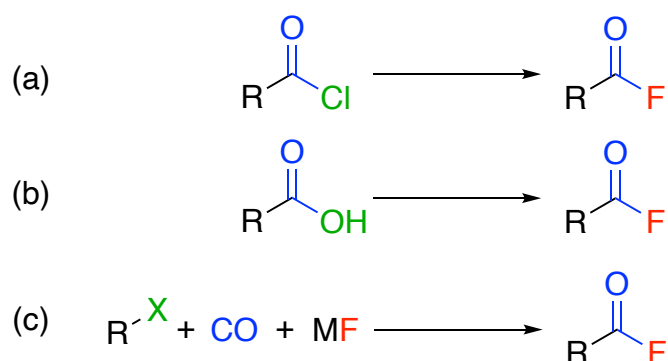


Schéma 1 : Stratégies développées pour la synthèse des fluorures d'acide

La première méthode consiste à transformer les chlorures d'acide via un échange d'halogénure, la deuxième à réaliser une réaction de déoxyfluoration d'acides carboxyliques le plus souvent via la formation d'un intermédiaire de type ester activé. Par ailleurs, quelques exemples de réactions de fluorocarbonylation d'halogénures d'aryle métallo-catalysées ont également été mises au point pour la préparation de fluorure d'acide (Schéma 1c), Dans ce chapitre, une présentation non exhaustive de méthodes de préparation de ces composés sera décrite en se focalisant sur les méthodes impliquant les substrats les plus courants : les acides carboxyliques ou leurs dérivés chlorures d'acide. Parmi les réactions de déoxyfluoration, un point particulier sera fait sur le difluorophosgène (produit de dégradation de l'anion CF_3O^- comme déjà mentionné précédemment) ou son analogue soufré, qui ont été utilisés pour la préparation de fluorures d'acide.

1. Synthèse à partir de chlorures d'acide

Les plus anciennes synthèses de fluorures d'acides décrites dans la littérature utilisent les chlorures d'acide ainsi qu'une source de fluorure pour générer le produit désiré (Schéma 2).^[2]

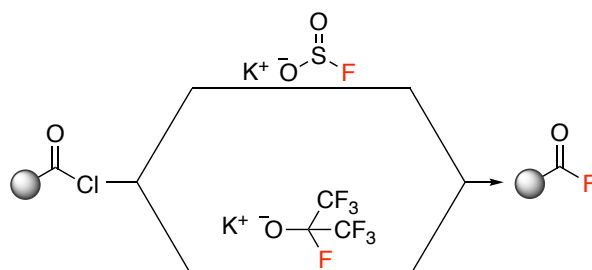


Schéma 2 : Premières voies de synthèse à partir de chlorures d'acide

Les sources de fluor utilisées pour ces synthèses ne sont pas commerciales et doivent être préalablement préparées. Le potassium fluorosulfite KSO_2F est synthétisé à partir de fluorure de potassium et de dioxyde de soufre. Le potassium heptafluoroisopropoxide $\text{KOCF}(\text{CF}_3)_2$ est synthétisé à partir de fluorure de potassium et d'hexafluoroacétone. Pour générer le fluorure d'acide à partir de ces réactifs, l'oxygène va attaquer le carbone du chlorure d'acide et libérer du chlorure de potassium (Schéma 3). Ensuite, la molécule va se réarranger via l'attaque du fluor sur le carbone et la libération hexafluoroacétone.

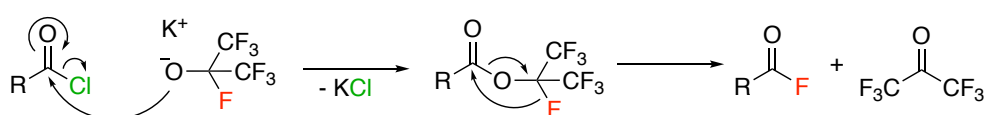


Schéma 3 : Mécanisme de formation de fluorure d'acide à partir de chlorure d'acide et de $(\text{CF}_3)_2\text{CFOK}$

En 2015, le groupe de Baker a développé une voie de synthèse des fluorures d'acide via une catalyse au cobalt et des fluorures d'argent comme source de fluor (Schéma 4).^[3]

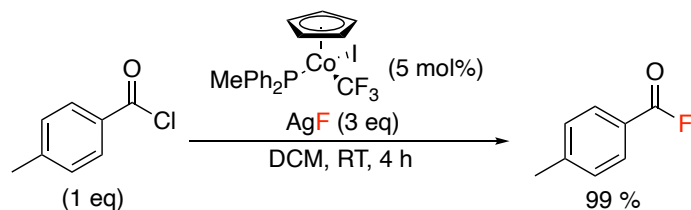


Schéma 4 : Synthèse développée par le groupe de Baker

Cette synthèse permet d'obtenir un excellent rendement en produit désiré, cependant la méthode n'a été faite que sur une seule molécule. La première étape de la réaction est l'addition du fluor sur le cobalt. Le fluor va ensuite attaquer le carbone du chlorure d'acide, dans un deuxième temps le chlorure va être éliminé pour former le fluorure d'acide (Schéma 5).^[3]

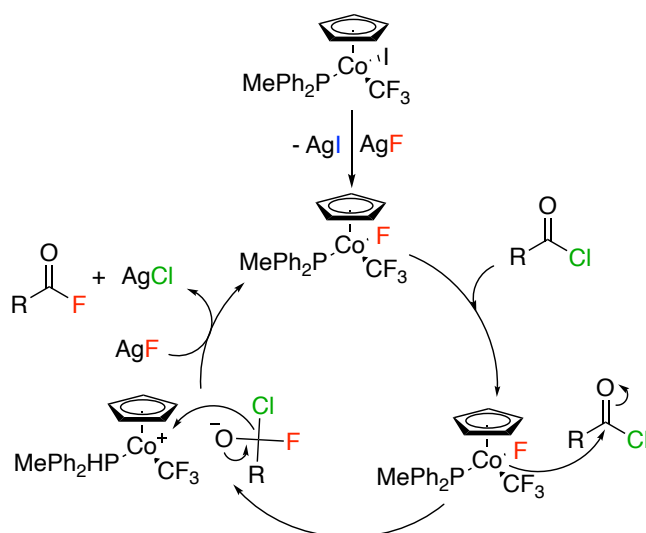


Schéma 5 : Mécanisme de synthèse des fluorures d'acide catalysée au cobalt

Deux ans plus tard, le même groupe publie des travaux similaires mais exemplifiés sur une dizaine d'exemples utilisant un autre catalyseur au cobalt (Schéma 6).^[4]

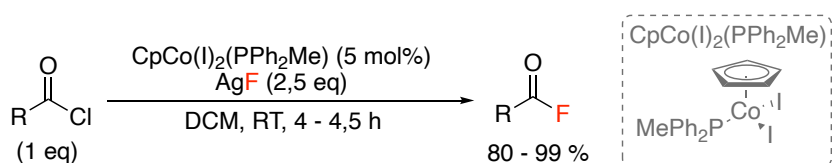


Schéma 6 : Deuxième synthèse catalysée au cobalt développée par le groupe de Baker

En 2021, l'équipe de Barbasiewicz a développé une nouvelle voie de synthèse pour transformer les chlorures d'acide en fluorures d'acide (Schéma 7).^[5] Leur but étant d'obtenir une voie de synthèse peu coûteuse et avec une meilleure économie d'atome.

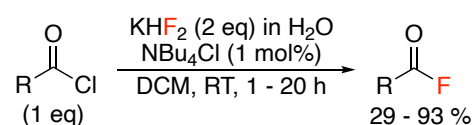


Schéma 7 : Synthèse des fluorures d'acide par l'équipe de Barbasiewicz

En 2022, le groupe de Tang et Wang a développé une voie de synthèse n'utilisant qu'une très faible quantité de sels d'argent afin de rendre la réaction plus accessible et moins coûteuse. La source de fluor utilisée est le fluorure de potassium (Schéma 8).^[6]

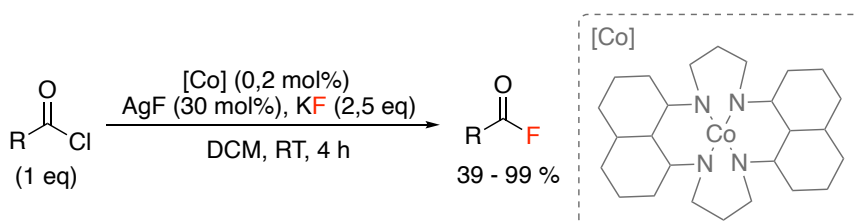


Schéma 8 : Synthèse des fluorures d'acide du groupe Tang et Wang

De bons résultats sont obtenus en produit désiré. Néanmoins les auteurs ont relevé la sensibilité du catalyseur, celui-ci doit être manipulé dans des conditions strictes afin qu'il ne soit pas dénaturé. De plus, même si la réaction ne nécessite que 0,2 % de catalyseur, les auteurs recommandent d'utiliser 5 mol% afin de prendre en compte la dégradation de celui-ci.^[6]

A noté, en 2023 l'équipe de Iglesias a développé une nouvelle voie de synthèse utilisant ici aussi un catalyseur au cobalt (Schéma 9).^[7]

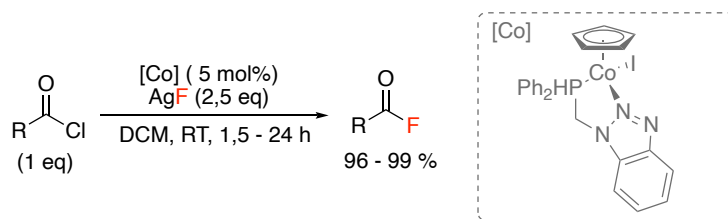


Schéma 9 : Synthèse des fluorures d'acide catalysée au cobalt par l'équipe d'Iglesias

De bons rendements en fluorures d'acide ont pu être obtenus sur cinq exemples. Le catalyseur peut aussi être utilisé pour la fluoration d'halogénure d'alkyle. Le mécanisme de la réaction a été étudié par **DFT** (density functional theory) (Schéma 10).^[7]

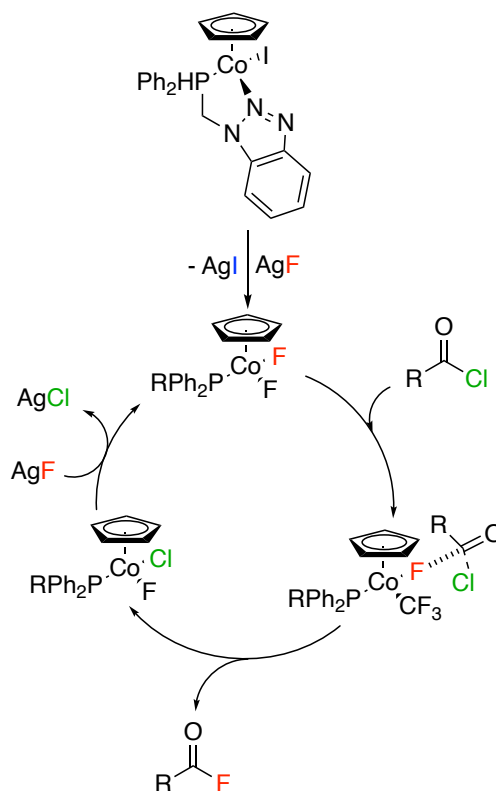


Schéma 10 : Mécanisme de la catalyse au Cobalt par Iglesias

Ces méthodes ont le désavantage d'utiliser les chlorures d'acide comme substrats de départ, ces composés sont peu disponibles commercialement et doivent être préparés préalablement.

II. Fluorocarbonylation d'halogénures d'aryle et d'alkyl métallo-catalysées

Le motif C(O)F peut également être construit à partir d'un halogénure, via une source de fluorure et une source de CO.

En 1987, le groupe de Takana a développé une voie de synthèse catalysée au palladium permettant de fonctionnaliser des halogénures d'aryle et d'alkyle (Schéma 11).^[8]

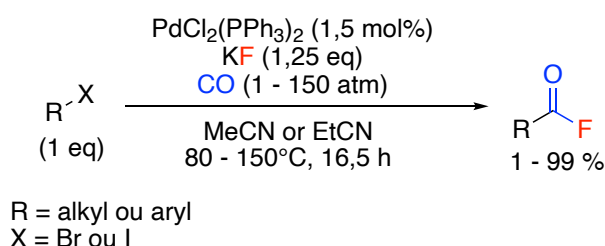


Schéma 11 : Synthèse pallado-catalysée des fluorures d'acide par le groupe de Takana

Cette méthode permet de fonctionnaliser des composés iodés ou bromés mais nécessite des températures élevées afin d'atteindre de bons rendements. Lors de la réaction, le substrat halogéné va se coordonner sur le palladium puis le monoxyde de carbone va s'insérer sur celui-ci (Schéma 12). Enfin le fluorure va attaquer l'intermédiaire et permettre la libération du produit désiré.^[8]

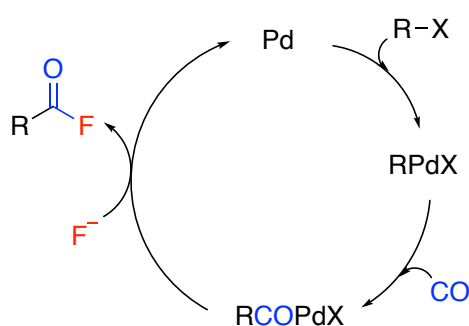
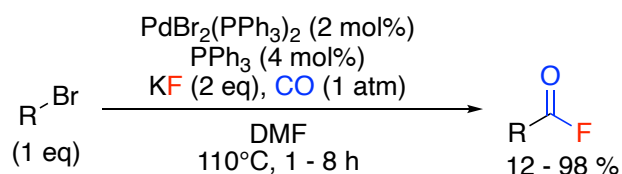


Schéma 12 : Mécanisme de la synthèse pallado-catalysée des fluorures d'acide par le groupe de Takana

Cinq ans plus tard, l'équipe de Kiji a développé une voie de synthèse similaire pour fonctionnaliser les bromures d'aryle ou d'hétéroaryle (Schéma 13).

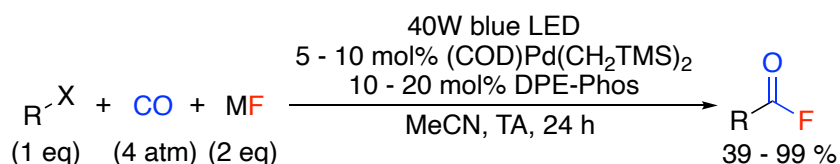


R = aryl ou heteroaryl

Schéma 13 : Synthèse pallado-catalysée des fluorures d'acide par le groupe de Kiji

Les fluorures d'acide sont obtenus avec de bons rendements. Cependant, tout comme la synthèse précédente, cette méthode nécessite une température élevée.

C'est pourquoi en 2022, le groupe de Arndtsen a développé une voie de synthèse photochimique pallado-catalysée permettant de fonctionnaliser des halogénures d'aryle et d'alkyle à température ambiante (Schéma 14).^[9]



R = alkyl, MF = KF
 R = aryl, MF = $n\text{Bu}_4\text{N}^+ \text{Ph}_3\text{SiF}_2^-$

Schéma 14 : Synthèse de fluorures d'acide par photochimie et catalysée au palladium

De bons rendements en produit désiré sont obtenus via cette méthode. L'utilisation de la photochimie permet de générer le radical R• (Schéma 15). Ce dernier va réagir sur le ligand CO du palladium de même que le fluor va s'insérer sur le palladium. Enfin, le produit désiré est obtenu par élimination réductrice.^[9]

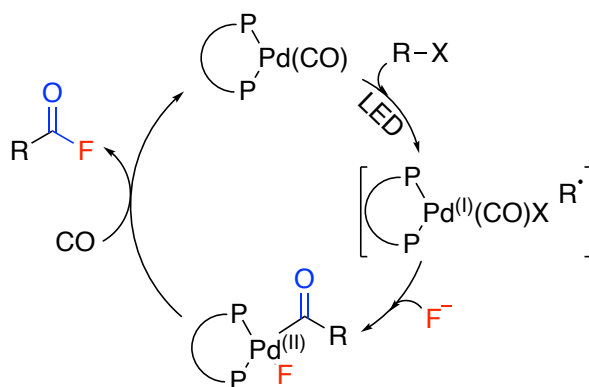


Schéma 15 : Mécanisme de la synthèse des fluorures d'acide par photochimie et catalysée au palladium

III. Déoxyfluoruration d'acide carboxylique

Afin d'éviter cette problématique, d'autres voies de synthèse ont été développées utilisant les acides carboxyliques comme substrat de départ. Pour cela, de nombreux réactifs donneurs de fluorure ont été utilisés (Figure 1).^[1]

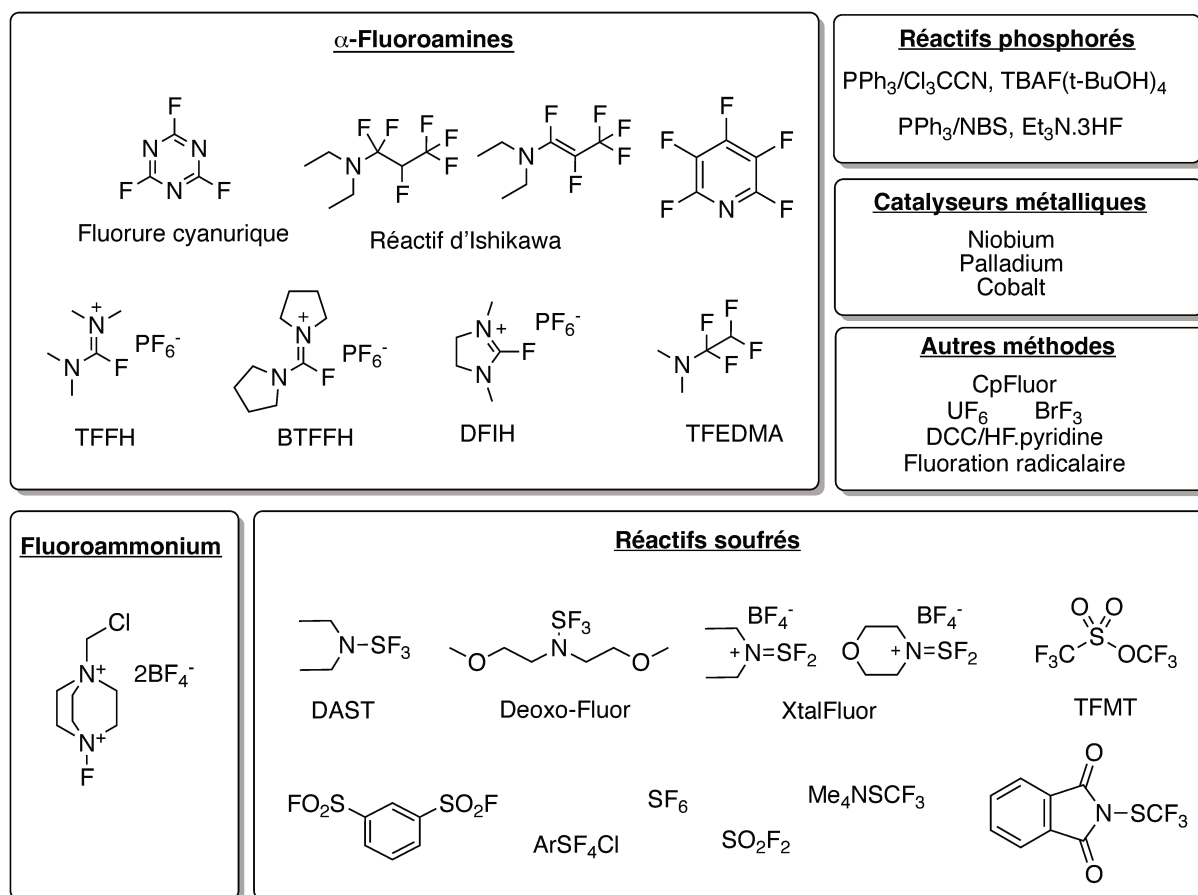


Figure 1 : Réactifs donneurs de fluorure pour la déoxyfluoruration d'acide carboxylique

Ces réactifs peuvent être regroupés en différentes catégories, les fluoroammoniums, les α-fluoroamines, les réactifs sulfurés ou phosphorés.

Fluoro-ammonium

Le Selectfluor est un fluoro-ammonium qui peut être utilisé pour la synthèse des fluorures d'acide. Il a d'abord été utilisé en combinaison avec de la triphénylphosphine en 2019 par le groupe de Tang (Schéma 16).^[10]

fluorée du selectfluor (Schéma 19). Par la suite, cette dernière déprotone l'acide carboxylique pour produire l'anion carboxylate, qui va ensuite faire une attaque nucléophile avec le S₈-F-sulfonium. Ceci génère un intermédiaire qui via une réaction intramoléculaire dans laquelle l'atome de fluor attaque le carbone acyle adjacent, génère le fluorure d'acyle.^[11]

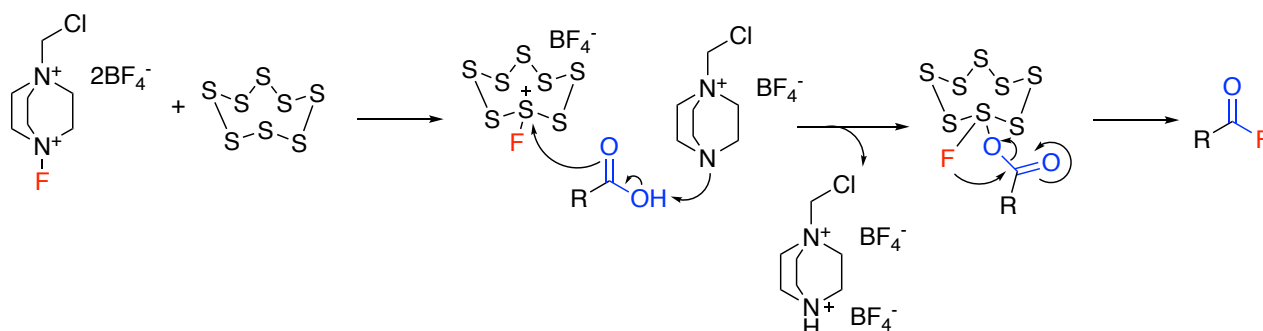


Schéma 19 : Mécanisme de la synthèse de fluorure d'acide à partir du Selectfluor et de soufre élémentaire.

α -fluoroamine

Les fluoroamines peuvent être utilisés pour la synthèse des fluorures d'acide. Le mécanisme de la réaction est sensiblement identique quel que soit le réactif utilisé (Schéma 20) en impliquant la formation d'un intermédiaire de type ester activé.

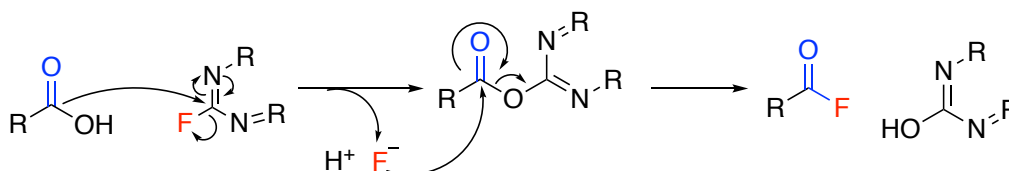


Schéma 20 : Mécanisme de formation de fluorures d'acide avec une α -fluoroamine

En 1973, le groupe d'Olah utilise le fluorure cyanurique pour synthétiser les fluorures d'acide (Schéma 21). Ce réactif a l'avantage de pouvoir donner jusqu'à trois fluorures, il est donc uniquement nécessaire d'utiliser 0,4 équivalent de réactif.

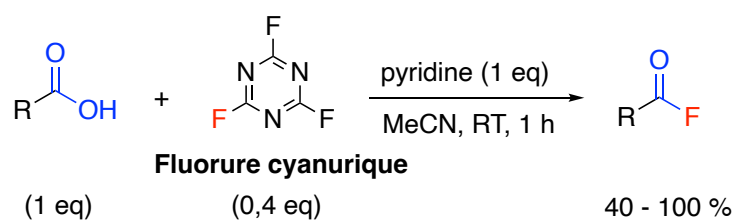


Schéma 21 : Synthèse des fluorures d'acide à partir du fluorure cyanurique

De bons rendements sont obtenus en produit désiré. Le fluorure cyanurique est synthétisé à partir du chlorure cyanurique et de fluorure de sodium (Schéma 22).^[11]

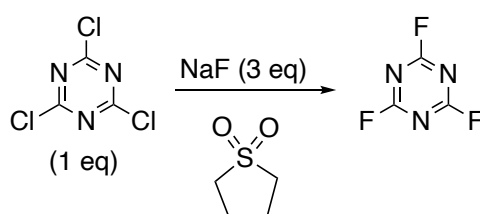


Schéma 22 : Synthèse du fluorure cyanurique

Cependant ce réactif est extrêmement toxique. C'est pourquoi d'autres réactions ont été développées. En 1979, une nouvelle voie de synthèse a été développée utilisant le réactif d'Ishikawa (Schéma 23).

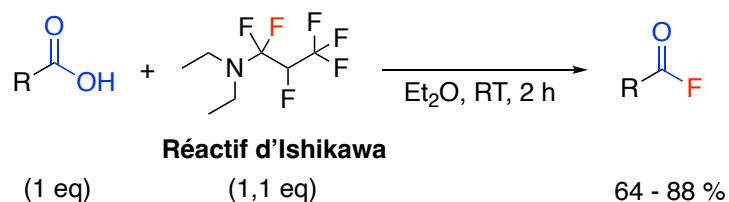


Schéma 23 : Synthèse de fluorures d'acide utilisant le réactif d'Ishikawa

Cette synthèse a été exemplifiée sur quelques exemples et donne de bons rendements. Le réactif d'Ishikawa à l'avantage d'être disponible commercialement, il peut cependant également être synthétisé à partir de l'hexafluoropropène et de diéthylamine (Schéma 24).^[11]

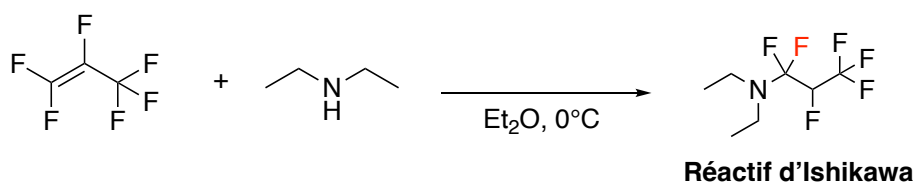


Schéma 24 : Synthèse du réactif d'Ishikawa

Le 1,1,2,2-Tetrafluoroethyl-N,N-diméthylamine **TFEDMA**, une α -fluoroamine structurellement similaire au réactif d'Ishikawa, a été utilisée en 2001 pour la synthèse d'un fluorure d'acide (Schéma 25).^[12]

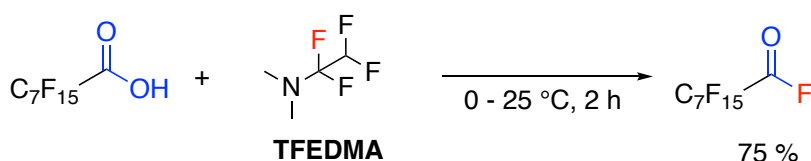


Schéma 25 : Synthèse d'un fluorure d'acide à partir du TFEDMA

Un bon rendement a été obtenu en produit désiré. Cependant cette synthèse n'a été appliquée qu'à un seul composé, la pertinence de cette méthode reste donc inconnue. Le **TFEDMA** est synthétisé à partir de diméthylamine et de tétrafluoroéthylène (Schéma 26).^[12]

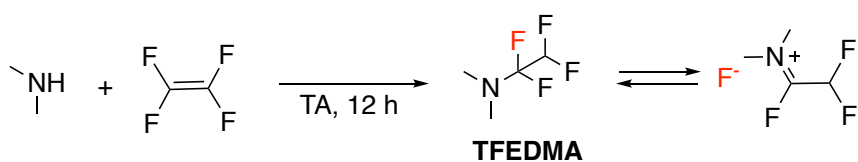


Schéma 26 : Synthèse du **TFEDMA**

Enfin, des sels d'ammonium ont aussi été utilisés pour la synthèse d'amides durant lesquelles les fluorures d'acide ont été observés comme intermédiaire (Schéma 27).^[13]

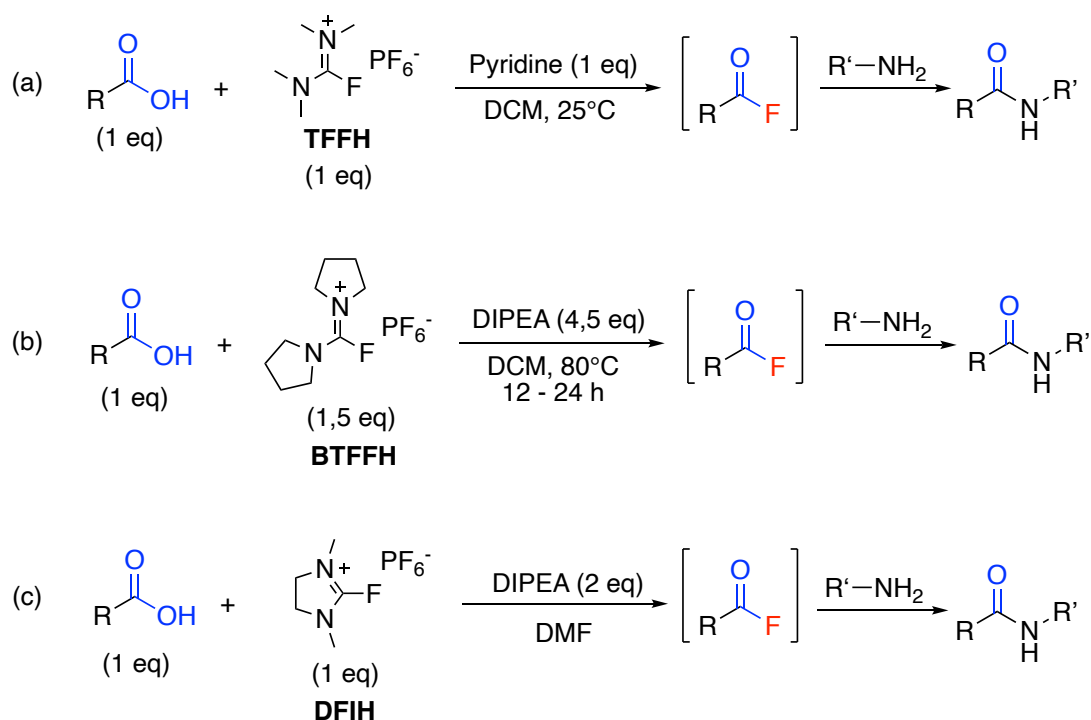


Schéma 27 : Synthèse de fluorures d'acide à partir des sels d'ammonium **TFFH**, **BTFFH** et **DFIH**

Les réactifs 1,1,3,3-tétraméthylfluoroformamidinium hexafluorophosphate (**TFFH**), le bis(tétraméthylène)fluoroformamidinium hexafluorophosphate (**BTFFH**) et le 1,3-diméthyl-2-fluoro-4,5-1H-imidazolium hexafluorophosphate (**DFIH**) permettent de générer in situ les fluorures d'acyle intermédiaires. Ceux-ci sont ensuite convertis en amides ou en peptides correspondants en les faisant réagir avec différentes amines en présence d'une base telle que la **DIPEA**.^[13]

En 2021, une nouvelle voie de synthèse des fluorures d'acide a été développée utilisant la pentafluoropyridine (Schéma 28).^[14]

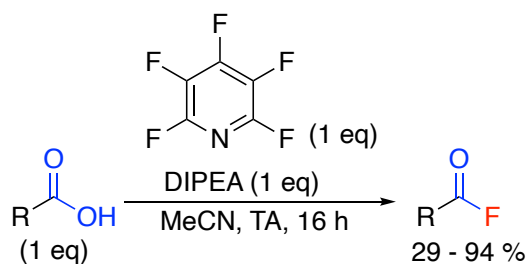


Schéma 28 : Synthèse des fluorures d'acide avec la pentafluoropyridine

Cette méthode permet d'obtenir de bons à excellents rendements en produit désiré à température ambiante. L'utilisation de la DIPEA permet de générer l'ion carboxylate qui va ensuite réagir sur la pentafluoropyridine (Schéma 29). Ceci va libérer un fluorure qui va pouvoir réagir sur le carbone en alpha de l'oxygène pour donner le produit désiré.

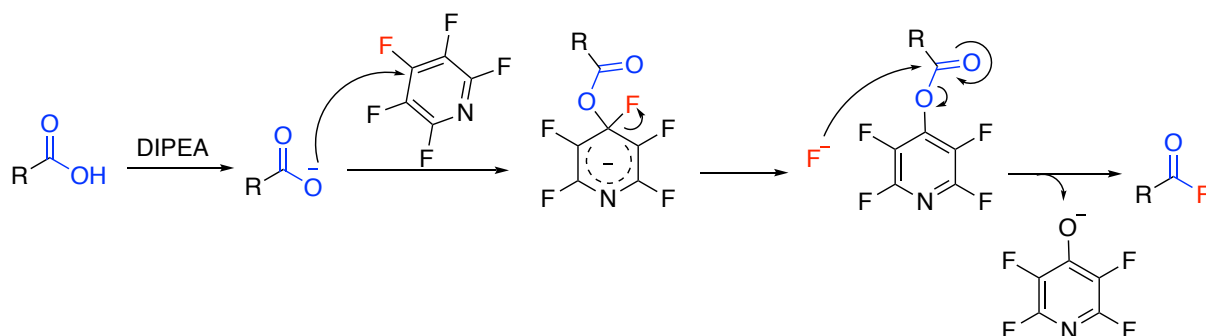


Schéma 29 : Mécanisme de la synthèse des fluorures d'acide avec la pentafluoropyridine

Réactifs soufrés

Des réactifs soufrés ont été développés et utilisés pour la synthèse des fluorures d'acide. Le réactif soufré le plus utilisé étant le trifluorure de diéthylaminosoufre **DAST** (Schéma 30).^[15]

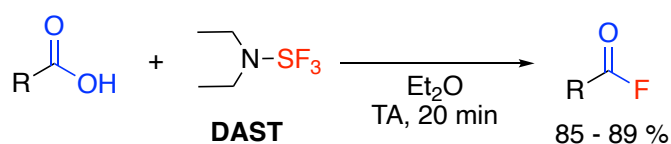


Schéma 30 : Synthèse des fluorures d'acide avec le **DAST**

De très bons rendements sont obtenus en produit désiré. Pour cette synthèse, l'acide carboxylique va s'additionner sur le soufre du **DAST** pour former un intermédiaire de type ester activé tout en libérant un ion fluorure (Schéma 31).^[16] Ce dernier va attaquer le carbone du carbonyle pour générer le fluorure d'acide. Le dérivé du **DAST** formé peut réagir avec une deuxième molécule d'acide carboxylique pour générer une autre molécule de fluorure d'acide.

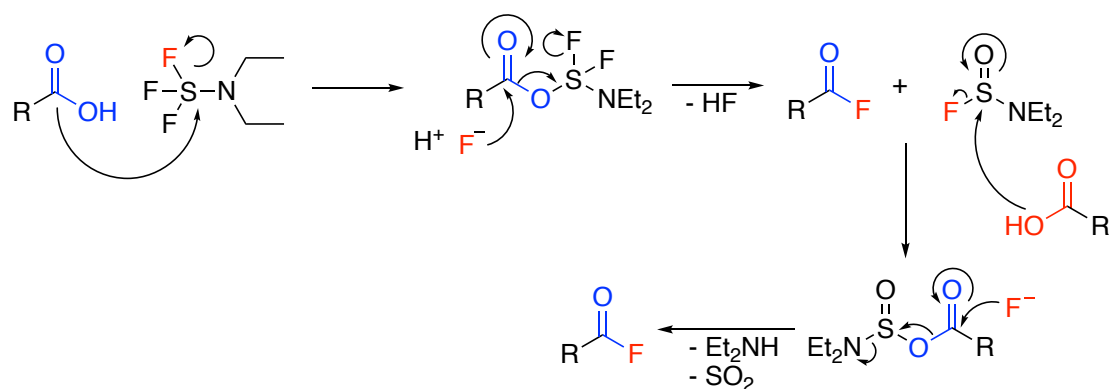


Schéma 31 : mécanisme de synthèse du fluorure d'acide à partir du **DAST**

Cette méthode a l'inconvénient que le **DAST** est un réactif explosif et dangereux. C'est pourquoi en 1999, le groupe de Lal a développé un réactif moins dangereux, le **Deoxo-Fluor**, pour la synthèse de fluorure d'acide (Schéma 32).^[17] Ce réactif a l'avantage d'avoir une meilleure stabilité thermique, ceci peut s'expliquer par la rigidité conformationnelle imposée par la coordination d'un des atomes d'oxygène des groupes méthoxy avec l'atome de soufre, déficient en électrons, portant les trois atomes de fluor.^[1]

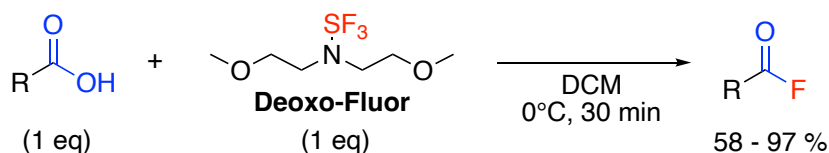


Schéma 32 : Synthèse des fluorures d'acide avec le **Deoxo-Fluor**

Cette synthèse est rapide et permet d'obtenir de moyens à bons rendements en fluorure d'acide que ce soit à partir d'acides carboxyliques aliphatiques ou aromatiques.^[17] Le mécanisme de cette réaction est similaire au mécanisme de la réaction précédente avec le **DAST** (Schéma 31).

Dix ans plus tard, le groupe de Couturier a développé deux nouveaux réactifs, le **XtalFluor-E** et le **XtalFluor-M**, pour la synthèse des fluorures d'acide, plus stable que le **DAST** et que le **Deoxo-Fluor** (Schéma 33).^[18]

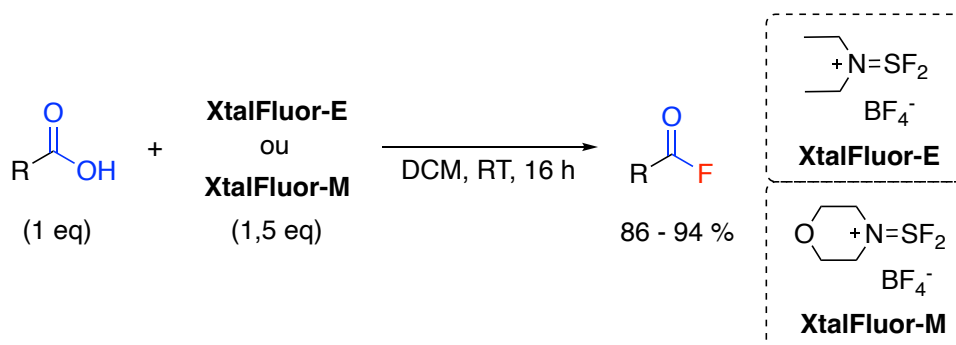


Schéma 33 : Synthèse des fluorures d'acide avec le **XtalFluor-E** et le **XtalFluor-M**

Cette méthode permet d'obtenir de bons rendements en fluorures d'acide. A noter que le groupe de Paquin a développé une voie de synthèse utilisant le **XtalFluor-E** en combinaison avec du fluorure de sodium dans de l'acétate d'éthyle, un solvant plus respectueux de l'environnement.^[19]

En 2012, le groupe d'Umemoto utilise le phénylsulfur chlorotétrafluorides (ArSF_4Cl), pour la synthèse de fluorures d'acide en deux étapes (Schéma 34).^[20]

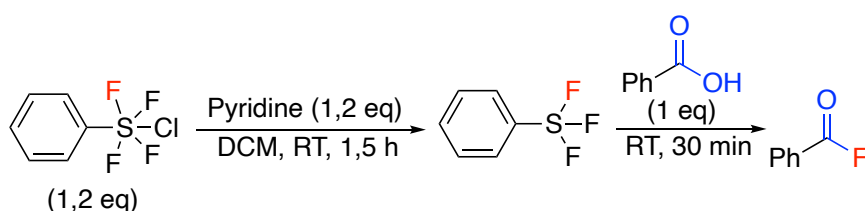


Schéma 34 : Synthèse de fluorures d'acide par le groupe d'Umemoto

La première étape permet d'obtenir un composé plus réactif capable de générer le fluorure d'acide (Schéma 35). En effet, le réactif ArSF_4Cl seul n'a donné aucun résultat, c'est pourquoi il est nécessaire de générer, à partir de la pyridine et de ArSF_4Cl , l'intermédiaire ArSF_3 , qui est plus réactif.

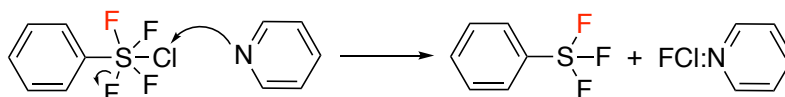


Schéma 35 : Première étape de la synthèse de fluorures d'acide à partir de ArSF_4Cl

Enfin, la synthèse des fluorures d'acyle peut également être réalisée à l'aide de fluorure de sulfuryle (SO_2F_2), comme l'ont démontré le groupe de Hein et Sammis en 2020 (Schéma 38).^[23]

Le SO_2F_2 a été synthétisé à partir du 1,1-sulfonyldiimidazole, du fluorure de potassium et de l'acide trifluoroacétique (TFA) avant d'être directement introduit dans le mélange réactionnel.

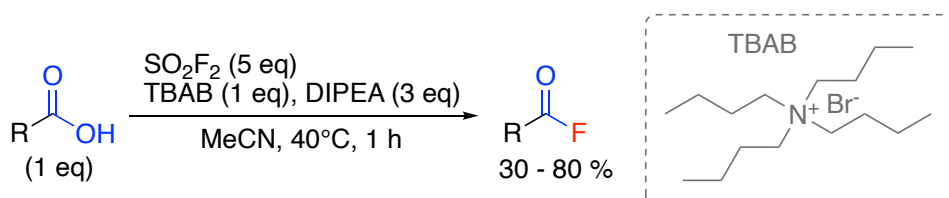


Schéma 38 : Synthèse de fluorures d'acide avec du fluorure de sulfuryle

De corrects à très bons rendements ont été obtenus en fluorure d'acide. L'utilisation de TBAB permet d'augmenter significativement la vitesse de réaction. Tout d'abord via l'activation du fluorure de sulfuryle par un halogénure (Schéma 39). Deuxièmement par la génération d'un intermédiaire plus réactif (Schéma 39).^[23]

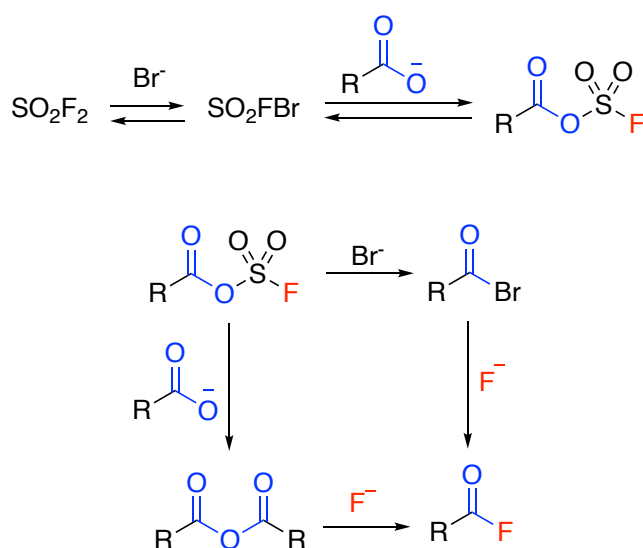


Schéma 39 : Mécanisme de la synthèse de fluorures d'acide avec du fluorure de sulfuryle

Réactifs phosphorés

Des réactifs phosphorés peuvent aussi être utilisés pour la synthèse des fluorures d'acide. En 2010, le groupe de Jang a développé une méthode impliquant une combinaison de Cl_3CCN , PPh_3 , et $\text{TBAF}(t\text{-BuOH})_4$ (Schéma 40).^[24]

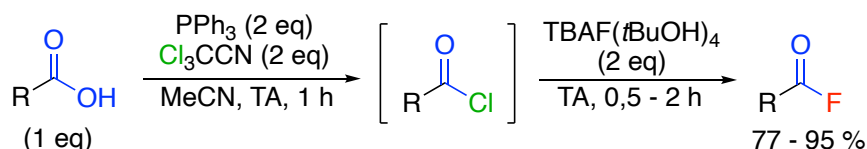


Schéma 40 : Synthèse des fluorures d'acide développée par le groupe de Jang

Cette méthode fournit des fluorures d'acyle par la formation in situ de chlorures d'acide à partir d'acides carboxyliques, suivie d'un transfert d'halogène avec une source de fluorure. Les acides carboxyliques aromatiques possédant des groupements donneurs ou accepteurs ont été tolérés, ce qui a permis d'obtenir les fluorures d'acide correspondants avec d'excellents rendements. Les acides carboxyliques aliphatiques ont donné des rendements plus faibles mais qui restent bons.^[24]

En 2019, le groupe de Prakash a développé une nouvelle voie de synthèse pour accéder aux fluorures d'acide en deux étapes, en utilisant d'abord la triphénylphosphine et le N-bromosuccinimide (NBS) pour activer l'acide, puis en ajoutant une source de fluorure (Schéma 41).^[25]

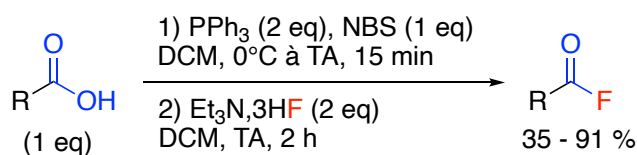


Schéma 41 : Synthèse des fluorures d'acide par le groupe de Prakash

Cette méthode permet d'obtenir de bons rendements en produit désiré. La réaction est initiée par l'oxydation de la triphénylphosphine par le N-Bromosuccinimide, conduisant à l'ion bromophosphonium, qui active ensuite l'acide carboxylique (Schéma 42).^[25] Au cours de la seconde étape, l'intermédiaire résultant de la première étape est attaqué par un anion fluorure.

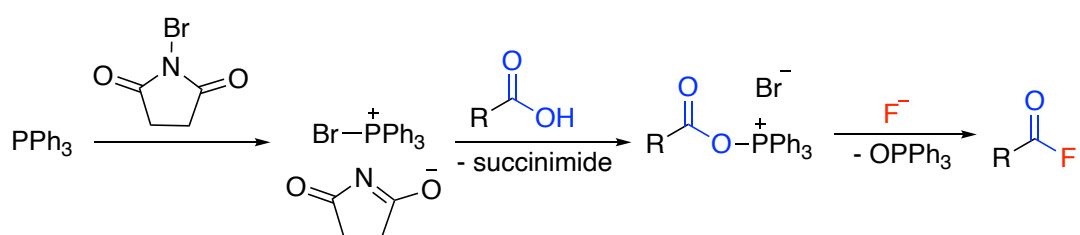


Schéma 42 : Mécanisme de la synthèse des fluorures d'acide par le groupe de Prakash

A noter que l'acidité de l'ion fluorure a un impact sur la sélectivité de la réaction. En effet, une source acide de fluorure, telle que Et₃N-3HF, conduit au produit désiré. Par contre, un fluorure basique tel que Me₄NF attaque principalement l'atome de phosphore chargé positivement de l'intermédiaire, conduisant ainsi à Ph₃PF₂.

Autres réactifs

D'autres réactifs ont également été créés pour la synthèse des fluorures d'acide tel que le **CpFluor**, développé en 2021 par le groupe de Jinbo Hu (Schéma 43).^[26]

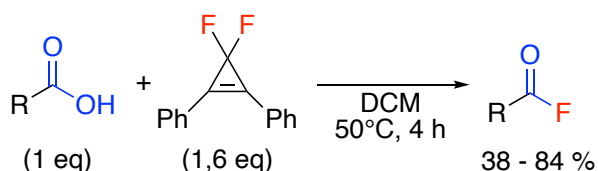


Schéma 43 : Synthèse des fluorures d'acide avec le CpFluo

r

Cette méthode a permis d'obtenir une variation de fluorure d'acide avec de bons rendements. Le mécanisme de cette réaction commence par l'équilibre du **CpFluor** et de l'acide carboxylique avec le sel de cyclopropénium et le carboxylate (Schéma 44). Ces derniers se combinent pour former un intermédiaire qui est ensuite activé par un proton pour donner l'intermédiaire suivant avec son contre-ion HF₂⁻. Celui-ci subit ensuite une réaction de substitution nucléophile par l'ion fluorure pour donner le fluorure d'acide.

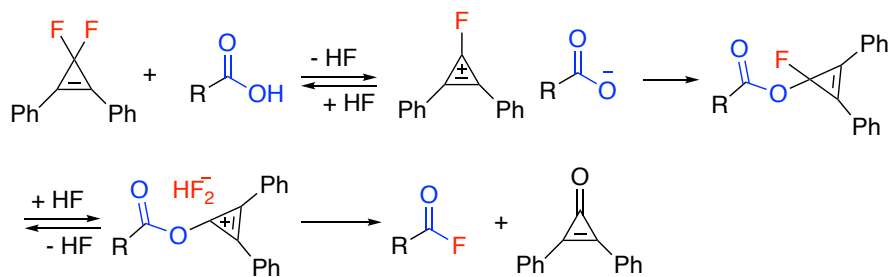


Schéma 44 : Mécanisme de la synthèse des fluorures d'acide avec le CpFluor

A noter que d'autres réactifs et d'autres méthodes ont pu être développés pour la synthèse de fluorures d'acide^[1] tels qu'une méthode basée sur l'utilisation l'hexafluorure d'uranium UF_6 pour former les fluorures d'acide ou une méthode utilisant le trifluorure de brome entre autres.^[27]

IV. Déoxyfluoruration à base de difluoro(thio)phosgène

Le difluorophosgène ainsi que le difluorothiophosgène peuvent également être utilisés pour la synthèse de fluorures d'acide via des réactions de déoxyfluoruration. Cependant, ces réactifs gazeux étant extrêmement toxiques,^[28] il est préférable de les générer in situ. Pour cela divers réactifs permettant de générer in situ du difluorophosgène ou du difluorothiophosgène ont été utilisés.

Le N-trifluorométhylthiophthalimide en combinaison avec de l'iodure de tétrabutylammonium et de la triéthylamine permet de générer des fluorures d'acide avec de corrects à très bons rendements (Schéma 45).^[29]

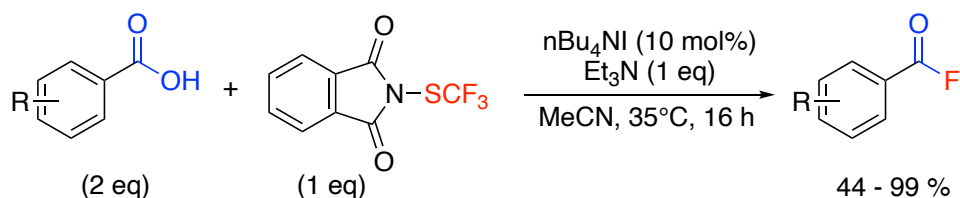


Schéma 45 : Synthèse de fluorure d'acide à partir du N-trifluorométhylthiophthalimide

La triéthylamine réagit sur le soufre du N-trifluorométhylthiophthalimide, ce qui va permettre de générer l'anion trifluorométhylthiolate (Schéma 46). Ce dernier va se dégrader en

difluorothiophosgène. L'acide carboxylique va ensuite réagir avec le difluorothiophosgène pour générer l'intermédiaire de type ester activé. Enfin, l'ion fluorure va attaquer l'intermédiaire pour donner le fluorure d'acide.^[29]

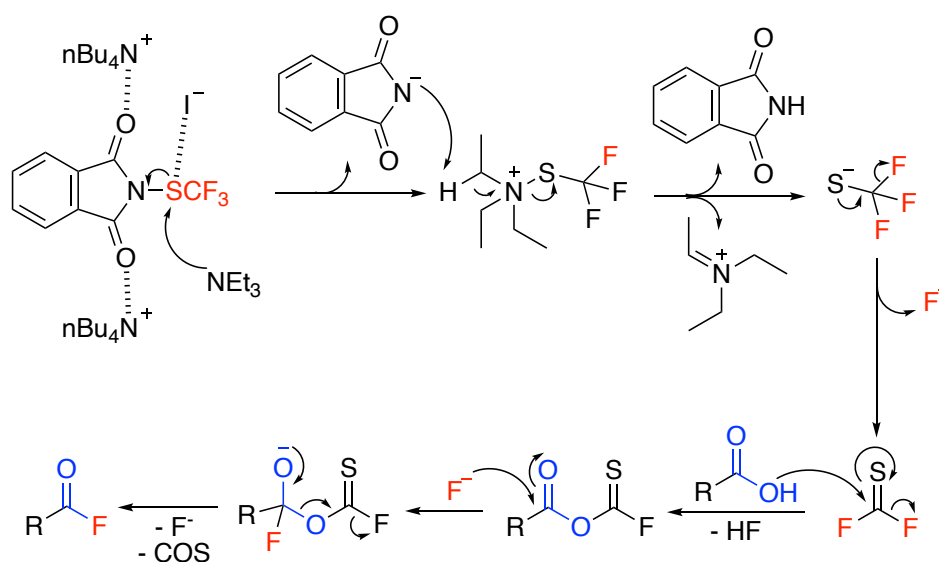


Schéma 46 : Mécanisme de synthèse de fluorure d'acide à partir du N-trifluorométhylthiophthalimide

D'autres réactifs capables de générer le difluorothiophosgène ont pu être utilisés tels que le trifluorométhylthiolate de tétraméthylammonium (Schéma 47).^[30]

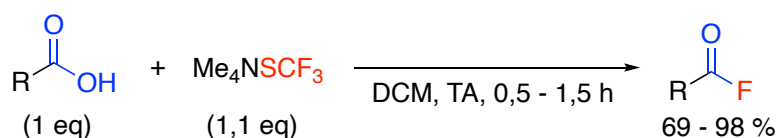


Schéma 47 : Synthèse de fluorures d'acide à partir de tétraméthylammonium trifluorométhylthiolate

Les fluorures d'acide sont obtenus avec de très bons rendements. Pour cette synthèse, aucun additif n'est nécessaire puisque le réactif est déjà sous la forme d'ion trifluorométhylthiolate. Enfin, des réactifs capables de générer in situ du difluorophosgène ont aussi été utilisés pour la synthèse de fluorures d'acide tel que le **TFMT** (Schéma 48).^[31]



Schéma 48 : Synthèse de fluorures d'acide à partir de TFMT

La DMAP permet de libérer l'anion trifluorométhanolate. Celui-ci va se dégrader en difluorophosgène in situ. De façon similaire à la réaction avec le difluorothiophosgène, l'acide carboxylique va ensuite réagir avec le difluorophosgène pour générer l'intermédiaire anhydride acyl carbonofluoridique. Enfin, l'ion fluorure va attaquer l'intermédiaire pour donner le fluorure d'acide.^[31]

V. Conclusion

De nombreuses méthodes ont pu être développées pour la synthèse de fluorures d'acide. Tout d'abord à partir de chlorures d'acide, des substrats peu disponibles commercialement et donc qui doivent être synthétisés préalablement. C'est pourquoi des synthèses ont par la suite été développées en utilisant les acides carboxyliques comme substrat de départ. Les principaux réactifs utilisés sont les fluoroammoniums, les α -fluoroamines, les réactifs soufrés ainsi que les réactifs capables de générer les difluoro(thio)phosgènes. Aux vues des bons résultats décrits avec le **TFMT**, le **DDPyOCF₃** semble prometteur pour la synthèse de fluorures d'acide.

Références :

- [1] M. Gonay, C. Batisse, J.-F. Paquin, *Synthesis* **2020**, *53*, 653-665.
- [2] a) F. Seel, J. Langer, *Chem. Ber.* **1958**, *91*, 2553-2557; b) A. G. Pittman, D. L. Sharp, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 2316-2318.
- [3] M. C. Leclerc, J. M. Bayne, G. M. Lee, S. I. Gorelsky, M. Vasiliu, I. Korobkov, D. J. Harrison, D. A. Dixon, R. T. Baker, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 16064-16073.
- [4] G. M. Lee, R. Clément, R. Tom Baker, *Catal. Sci. Technol.* **2017**, *7*, 4996-5003.
- [5] M. Tryniszewski, M. Barbasiewicz, *Synthesis* **2021**, *54*, 1446-1460.
- [6] W.-H. Li, B.-C. Ye, J. Yang, Y. Wang, C.-J. Yang, Y.-M. Pan, H.-T. Tang, D. Wang, Y. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202209749.
- [7] S. García-Abellán, D. Barrena-Espés, J. Munarriz, V. Passarelli, M. Iglesias, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2023**, *52*, 4585-4594.
- [8] T. Sakakura, M. Chaisupakitsin, T. Hayashi, M. Tanaka, *J. Organomet. Chem.* **1987**, *334*, 205-211.
- [9] Y. Liu, C. Zhou, M. Jiang, B. A. Arndtsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 9413-9420.
- [10] Z. Yang, S. Chen, F. Yang, C. Zhang, Y. Dou, Q. Zhou, Y. Yan, L. Tang, *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, *2019*, 5998-6002.
- [11] E. M. Mahmoud, S. Mori, Y. Sumii, N. Shibata, *Org. Lett.* **2023**.
- [12] V. A. Petrov, S. Swearingen, W. Hong, W. Chris Petersen, *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 25-31.
- [13] a) R. Fiammengo, G. Licini, A. Nicotra, G. Modena, L. Pasquato, P. Scrimin, Q. B. Broxterman, B. Kaptein, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5905-5910; b) M. E. Due-Hansen, S. K. Pandey, E. Christiansen, R. Andersen, S. V. F. Hansen, T. Ulven, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 430-433; c) A. El-Faham, *Chem. Lett.* **1998**, *27*, 671-672.
- [14] W. D. G. Brittain, S. L. Cobb, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5793-5798.
- [15] L. N. Markovskij, V. E. Pashinnik, A. V. Kirsanov, *Synthesis* **1973**, *1973*, 787-789.
- [16] R. P. Singh, J. n. M. Shreeve, *Synthesis* **2002**, *2002*, 2561-2578.
- [17] G. S. Lal, G. P. Pez, R. J. Pesaresi, F. M. Prozonic, H. Cheng, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048-7054.
- [18] a) F. Beaulieu, L.-P. Beauregard, G. Courchesne, M. Couturier, F. LaFlamme, A. L'Heureux, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5050-5053; b) A. L'Heureux, F. Beaulieu, C. Bennett, D. R. Bill, S. Clayton, F. LaFlamme, M. Mirmehrabi, S. Tadayon, D. Tovell, M. Couturier, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3401-3411; c) L. Mohammadkhani, M. M. Heravi, *J. Fluorine Chem.* **2019**, *225*, 11-20.
- [19] M. Gonay, C. Batisse, J.-F. Paquin, *J. Org. Chem.* **2020**, *85*, 10253-10260.
- [20] T. Umemoto, R. P. Singh, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *140*, 17-27.
- [21] G. P. Stiller, T. von Clarmann, M. Höpfner, N. Glatthor, U. Grabowski, S. Kellmann, A. Kleinert, A. Linden, M. Milz, T. Reddmann, T. Steck, H. Fischer, B. Funke, M. López-Puertas, A. Engel, *Atmos. Chem. Phys.* **2008**, *8*, 677-695.
- [22] M. Rueping, P. Nikolaienko, Y. Lebedev, A. Adams, *Green Chem.* **2017**, *19*, 2571-2575.
- [23] P. J. Foth, T. C. Malig, H. Yu, T. G. Bolduc, J. E. Hein, G. M. Sammis, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 6682-6686.
- [24] J.-G. Kim, D. O. Jang, *Synlett* **2010**, *2010*, 3049-3052.

- [25] S. B. Munoz, H. Dang, X. Ispizua-Rodriguez, T. Mathew, G. K. S. Prakash, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1659-1663.
- [26] X. Wang, F. Wang, F. Huang, C. Ni, J. Hu, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1764-1768.
- [27] a) O. Roy, B. Marquet, J.-P. Alric, A. Jourdan, B. Morel, B. R. Langlois, T. Billard, *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 74-78; b) S. Rozen, I. Ben-David, *J. Fluorine Chem.* **1996**, *76*, 145-147; c) S. Rozen, *Acc. Chem. Res.* **2005**, *38*, 803-812; d) O. Cohen, R. Sasson, S. Rozen, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 433-436.
- [28] K. O. Christe, J. Hegge, B. Hoge, R. Haiges, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6155-6158.
- [29] C. Zhu, S. Zhumagazy, H. Yue, M. Rueping, *Org. Chem. Front.* **2022**, *9*, 342-346.
- [30] T. Scattolin, K. Deckers, F. Schoenebeck, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5740-5743.
- [31] H.-X. Song, Z.-Y. Tian, J.-C. Xiao, C.-P. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 16261-16265.

Chapitre II : Synthèse des fluorures d'acide

Chapitre II : Synthèse des fluorures d'acide.....	199
Référence :.....	204

Le **DDPyOCF₃** s'est montré être un réactif efficace pour la génération de difluorophosgène et son utilisation pour la fonctionnalisation d'amines. D'autre part, un exemple récent de formation de fluorures d'acide à partir de difluorophosgène généré à l'aide du **TFMT** a été décrit.^[1] Dans ce contexte, le **DDPyOCF₃** semble prometteur pour le développement d'une nouvelle voie de synthèse pour la génération de fluorures d'acide en étant une alternative à l'utilisation du **TFMT**, composé très volatil et donc difficile à manipuler. Par ailleurs, des résultats préliminaires encourageants ont été obtenus lors de l'étude des fluorures de carbamoyle sur la ciprofloxacine (Schéma 1).

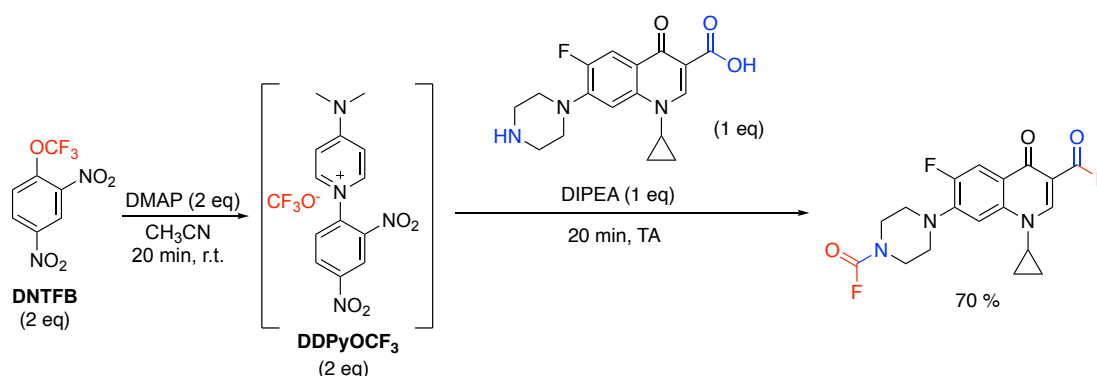
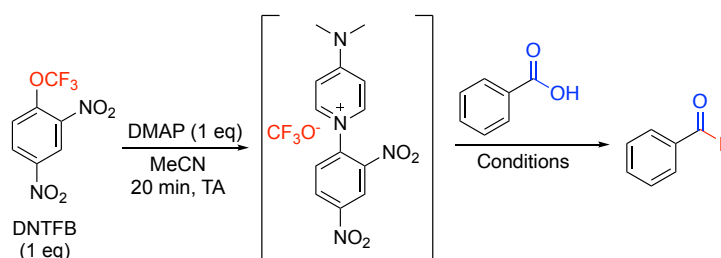


Schéma 1 : Double fonctionnalisation de la ciprofloxacine - rendement isolé

La ciprofloxacine a montré la possibilité de transformer l'acide carboxylique en fluorure d'acide à partir du **DDPyOCF₃**, avec un équivalent de **DIPEA** en 20 minutes à température ambiante. Suite à ce résultat, la synthèse des fluorures d'acide a été étudiée et optimisée en utilisant l'acide benzoïque comme substrat modèle (Tableau 1).

Tableau 1 : Optimisation de la synthèse de fluorure d'acide à partir de l'acide benzoïque



Entrée	Durée	Additif	Rendement
a	20 min	DIPEA (1 eq)	90 %
b	20 min	/	86 %

Tout d'abord, les conditions des fluorures de carbamoyle ont été appliquées à l'acide benzoïque (Tableau 1 – entrée a). Un excellent rendement a été obtenu, ce qui confirme le résultat préliminaire obtenu avec la ciprofloxacine. La synthèse a aussi été testée sans DIPEA et cela n'a pas significativement impacté le rendement (Tableau 1 – entrée b). Les conditions optimales retenues sont donc 20 minutes à température ambiante sans additif.

Une hypothèse mécanistique de la synthèse des fluorures d'acide à partir du **DDPyOCF₃** a pu être établie (Schéma 2).

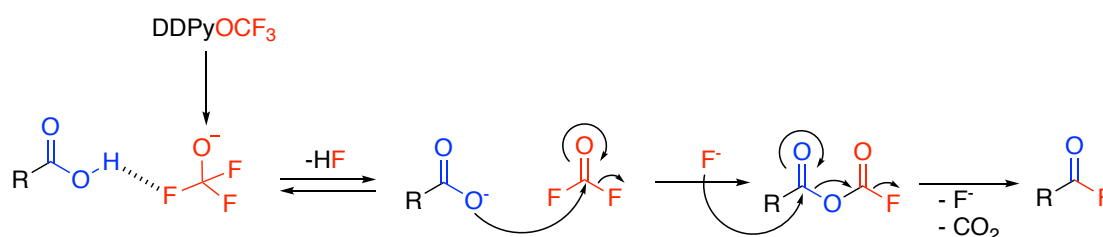


Schéma 2 : Mécanisme de la synthèse des fluorures d'acide à partir du **DDPyOCF₃**

Le **DDPyOCF₃**, généré à partir du **DNTFB** et de la **DMAP**, permet d'obtenir l'ion trifluorométhanolate en solution. La présence en solution d'un proton acide de l'acide carboxylique permet de déclencher la dégradation du CF_3O^- en difluorophosgène (Schéma 2). L'ion carboxylate va ensuite attaquer le carbone du difluorophosgène et induire la libération d'un ion fluorure pour former l'intermédiaire anhydride acyl carbonofluoridique. L'ion fluorure va par la suite attaquer l'intermédiaire formé pour générer le fluorure d'acide et libérer des ions fluorure et du dioxyde de carbone.

Ayant une compréhension de la réaction ainsi que les conditions optimales pour la synthèse des fluorures d'acide, celle-ci a pu être exemplifiée sur de nombreux substrats (Schéma 1).

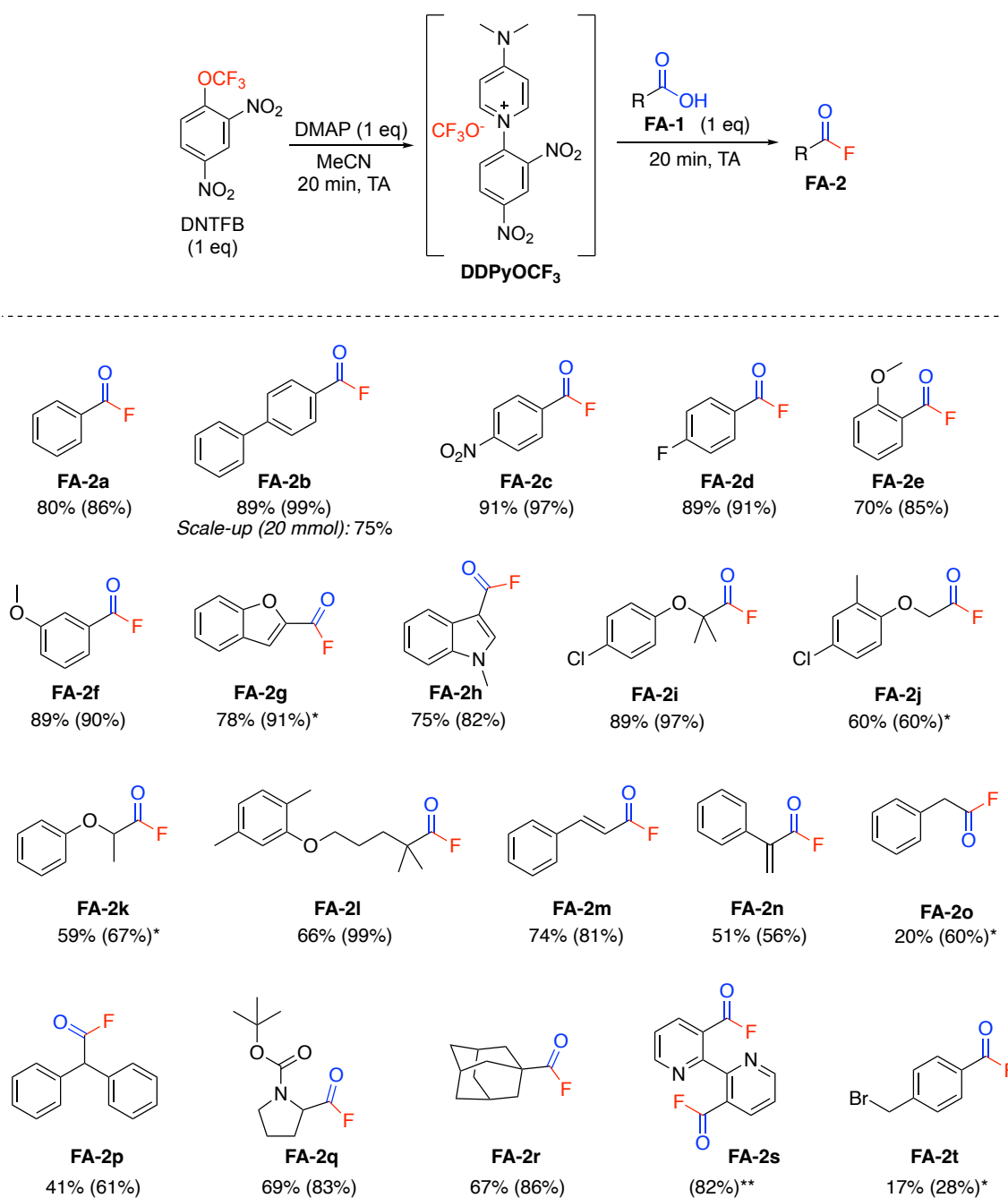


Schéma 1 : Exemplification de la synthèse des fluorures d'acide

*2 eq de DDPyOCF₃ **3 eq de DDPyOCF₃ – Rendement isolé (rendement dosé par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon)

Les fluorures d'acide aromatiques **FA-2a** et **FA-2b** ont pu être obtenus avec d'excellents rendements. La réaction ne se montre que peu impactée par la présence de groupements électrodonneurs ou électroattracteurs comme le montre les très bons rendements obtenus pour les composés **FA-2c**, **FA-2e** et **FA-2f**. La présence d'un halogénure sur l'aromatique n'est pas préjudiciable à la réaction comme le montre le substrat **FA-2d**. Des acides carboxyliques hétéroaromatiques **FA-1g** et **FA-1h** ont pu être fonctionnalisés avec de bons rendements,

cependant le composé **FA-2g** a nécessité deux équivalents de **DDPyOCF₃** pour atteindre un bon rendement. L'augmentation du nombre d'équivalent de **DDPyOCF₃** a également été nécessaire pour le substrat **FA-1o**, un acide carboxylique benzylique. Un deuxième substrat benzylique a pu être fonctionnalisé, le **FA-1p**, avec un rendement correct, augmenter le nombre d'équivalent de **DDPyOCF₃** ne permet pas d'augmenter le rendement. La synthèse est compatible avec des acides carboxyliques allyliques comme le montrent les bons rendements obtenus pour les composés **FA-2m** et **FA-2n**. Les fluorures d'acide aliphatiques peuvent également être synthétisés avec cette méthode, comme le montre **FA-2l**, **FA-2q** et **FA-2r** qui ont été obtenus avec de très bons rendements. Il est aussi possible de bifonctionnaliser avec de bons rendements un substrat comportant deux fonctions acides carboxyliques, comme le substrat **FA-1s**, cependant il est nécessaire d'utiliser trois équivalents de **DDPyOCF₃**. Le composé **FA-2t** a été obtenu avec un rendement faible, la présence d'un halogénure aliphatique affecte donc la réaction. Enfin, dans le cas de dérivé de phénoxy, la présence de proton en alpha de la fonction acide semble affecter la réaction. En effet, le composé **FA-2i**, possédant deux groupements méthyl en alpha, est obtenu avec un excellent rendement. Lorsqu'il n'y a plus qu'un seul méthyl en alpha, comme sur le substrat **FA-2k**, le rendement est plus faible et deux équivalents de **DDPyOCF₃** sont nécessaires pour la réaction. Cette tendance est confirmée par le substrat **FA-2j**.

La réaction a également pu être exemplifiée sur des dérivés de composés bioactifs (Figure 2).

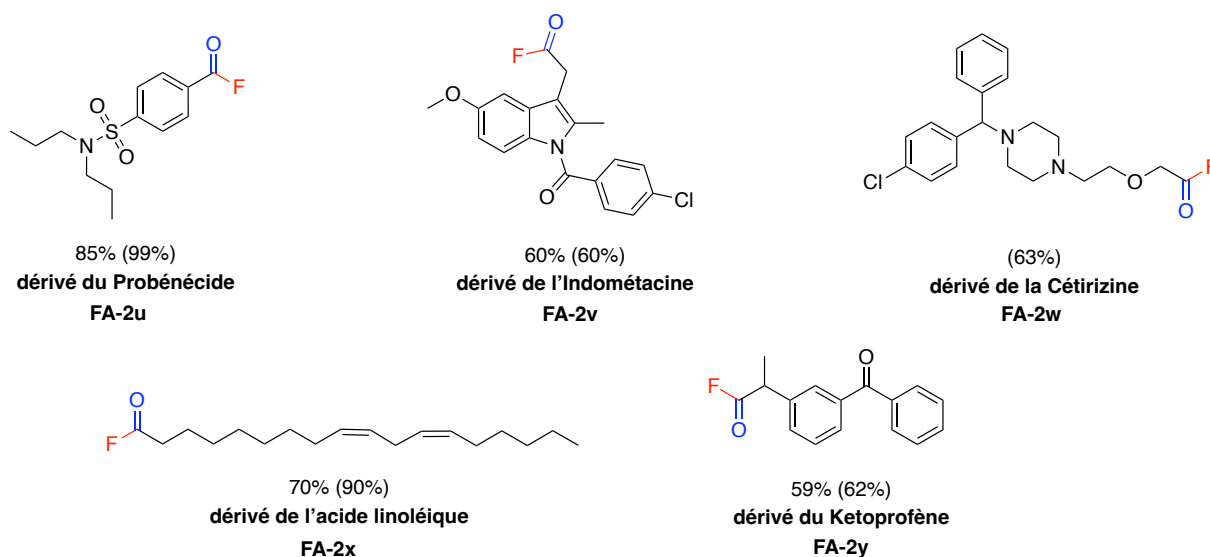


Figure 2 : Exemplification de la synthèse des fluorures d'acide sur des dérivés bioactifs
Rendement isolé (rendement dosé par RMN ^{19}F avec PhOCF_3 comme étalon)

Le dérivé du probénécide **FA-2u**, un uricosurique, a été synthétisé avec un excellent rendement. De même pour le dérivé de l'acide linoléique **FA-2x**, un acide gras, qui a pu être obtenu avec un excellent rendement. L'Indométacine **FA-1v**, et le kétoprofène **FA-1y**, des anti-inflammatoires, ont pu être fonctionnalisés avec des rendements corrects. Enfin, le dérivé de la cetirizine **FA-2w**, un antihistaminique, a été obtenu avec un rendement correct.

La voie de synthèse développée à partir du **DDPyOCF₃** pour les fluorures d'acide a pu donc être exemplifiée sur de nombreux substrats ce qui montre la large applicabilité de cette méthode ainsi que les multiples possibilités du réactif **DDPyOCF₃**.

Référence :

- [1] H. X. Song, Z. Y. Tian, J. C. Xiao, C. P. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 16261-16265.

Chapitre III : Réactivité et propriétés des fluorures d'acide

Chapitre III : Réactivité et propriétés des fluorures d'acide.....	205
I. Réactivité des fluorures d'acide	206
Stabilité.....	206
Réactivité	207
Compétition amine vs alcool	211
II. Post-fonctionnalisation	211
État de l'art.....	211
Formation d'amide.....	213
Formation d'ester	214
Exemplification	215
III. Conclusion	216
Références :	217

Grâce au **DDPyOCF₃**, une large gamme de fluorures d'acide a pu être synthétisée. Afin de comprendre la réactivité de ces composés, une étude a été réalisée.

I. Réactivité des fluorures d'acide

Stabilité

Tout d'abord, la stabilité des fluorures d'acide en milieu aqueux a été étudiée (Figure 1). Le composé **FA-2d** a été utilisé pour l'étude afin de pouvoir quantifier ce produit par RMN ¹⁹F.

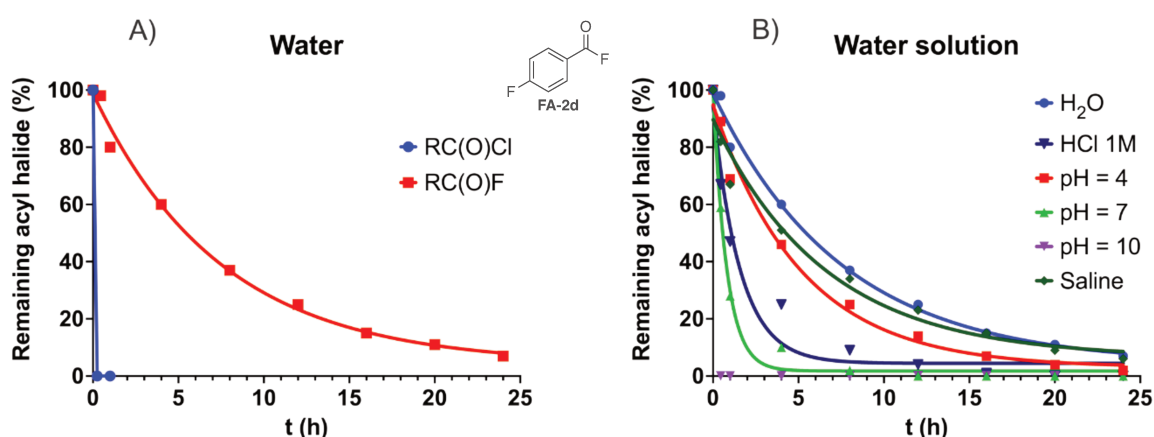


Figure 1 : Stabilité du fluorure d'acide **FA-2d** en milieu aqueux - A : Stabilité dans l'eau de **FA-2d** et comparaison à son dérivé chloré - B : Stabilité dans des solutions à différents pH de **FA-2d** – suivi par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon

La stabilité dans l'eau de **FA-2d** a été étudiée et comparée à son analogue chloré (Figure 1A). Le dérivé chloré se dégrade instantanément au contact de l'eau. Contrairement au fluorure d'acide **FA-2d**, qui se dégrade lentement en 24 h. Les fluorures d'acide sont donc plus stables face à l'hydrolyse que leurs dérivés chlorés. La stabilité des fluorures d'acide a également été évaluée dans des solutions aqueuses à différents pH (Figure 1B). Comme attendu, l'hydrolyse des fluorures d'acide s'accélère considérablement à pH 10. De plus, il semblerait que les fluorures d'acide sont sensibles à la nucléophilie du milieu réactionnel. Ceci est mis en évidence par la différence marquée de la cinétique d'hydrolyse observée avec l'eau ($k = 0,13 \text{ h}^{-1}$ et $t_{1/2} = 5,2 \text{ h}$) par rapport à celle avec le tampon pH = 7 (Sigma-Aldrich #B4770) contenant des phosphates nucléophiles et de l'azoture de sodium NaN₃ ($k = 1,26 \text{ h}^{-1}$ et $t_{1/2} = 0,55 \text{ h}$). Un effet similaire est observé avec l'acide chlorhydrique (HCl) ($k = 0,64 \text{ h}^{-1}$ et $t_{1/2} = 1,1 \text{ h}$) et la solution saline ($k = 0,15 \text{ h}^{-1}$ et $t_{1/2} = 4,6 \text{ h}$) où les anions chlorures agissent également comme

nucléophiles. Ces observations mettent en évidence la sensibilité des fluorures d'acide à la nucléophilie de l'environnement réactionnel, soulignant encore la nécessité d'un contrôle minutieux des conditions de réaction dans les réactions avec les fluorures d'acide.

Réactivité

Afin de connaître davantage les propriétés des fluorures d'acide, leurs réactivités face à différents nucléophiles a été étudiées et comparées à celles de leurs analogues chlorés. Tout d'abord, la formation d'amides a été étudiée en utilisant le fluorure d'acide **FA-2d** et le chlorure d'acide correspondant (Figure 2).

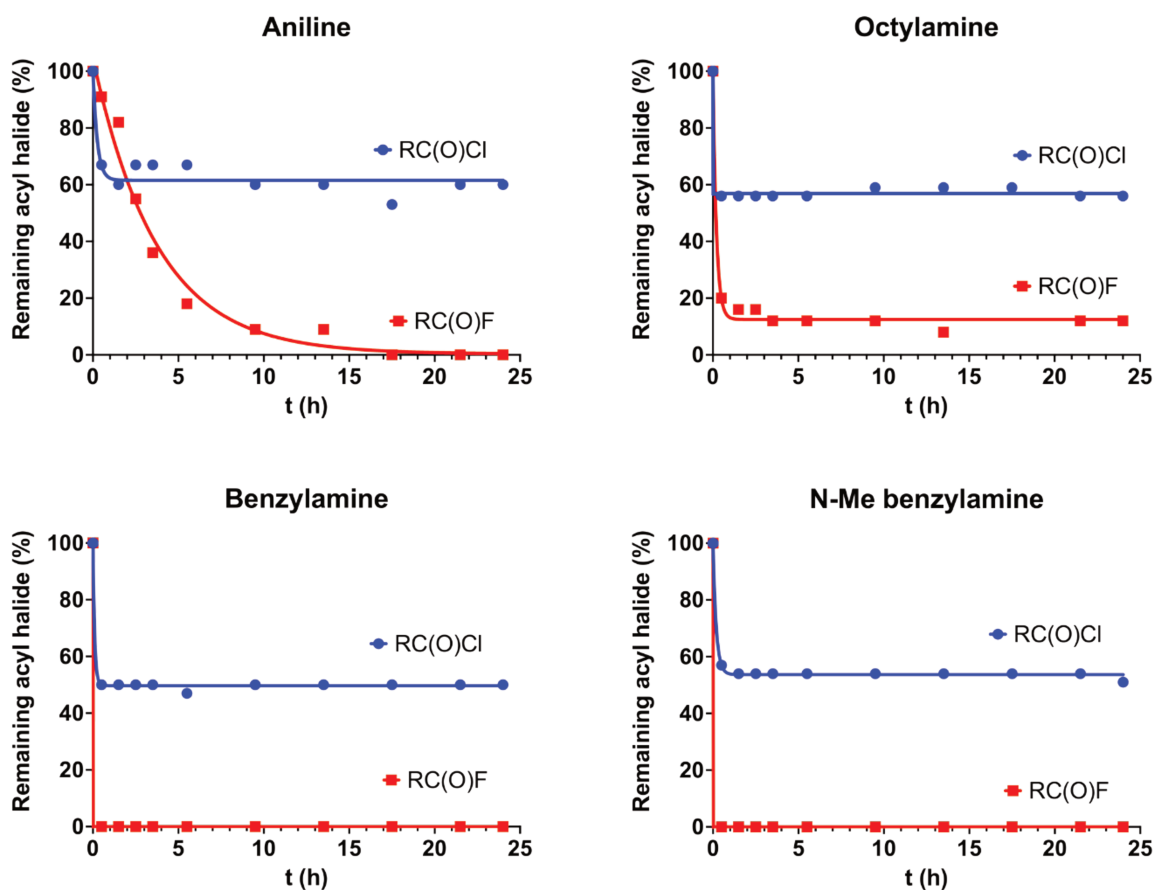


Figure 2 : Réactivité du fluorure d'acide **FA-2d** et de son analogue chloré avec différentes amines - suivi par RMN ^{19}F avec PhOCF_3 comme étalon – Condition : RCOX (1 eq), Amine (1 eq) dans CD_3CN à TA

Quel que soit le type d'amine utilisé (aromatique, aliphatique, primaire ou secondaire), la conversion du chlorure d'acide est limitée autour de 50 - 60 %, tandis que la conversion du

fluorure d'acide est toujours complète quel que soit l'amine. Cette différence peut s'expliquer par la protonation des amines par le proton libéré lors de la formation de l'amide (Schéma 1).

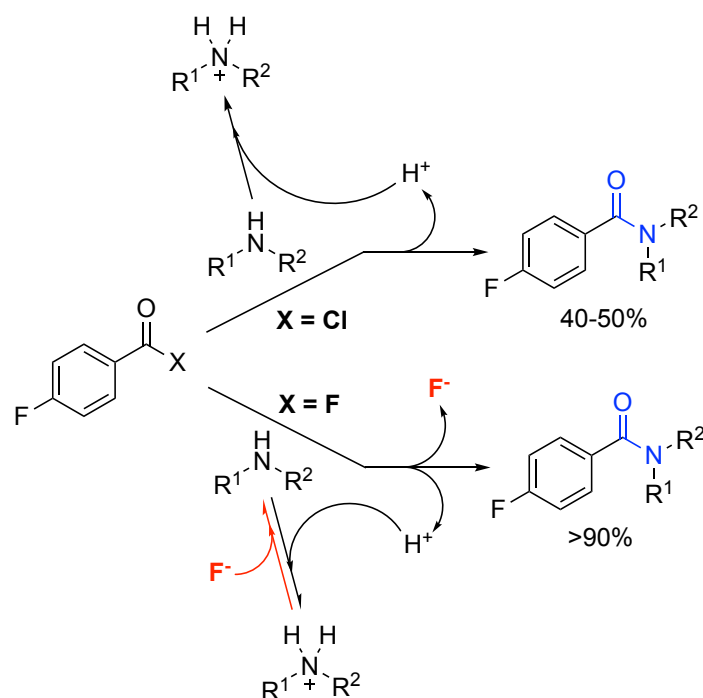


Schéma 1 : Mécanisme de la réaction d'une amine avec un fluorure d'acide et un chlorure d'acide

Dans le cas des chlorures d'acide, cette protonation conduit à une conversion de 50-60 % car la moitié de l'amine initiale est protonée, sous forme d'un ammonium, et donc incapable de réagir avec le chlorure d'acide. D'autre part, dans le cas des fluorures d'acides, l'anion fluorure libéré pendant la formation de l'amide est suffisamment basique pour neutraliser le proton libéré et déplacer l'équilibre entre l'ammonium et l'amine et ainsi favoriser la nucléophilie de l'amine et promouvoir une conversion complète. A noter que dans le cas de la réaction avec l'aniline, la cinétique initiale de la réaction avec le chlorure d'acide est plus élevée que celle avec le fluorure d'acide ($k = 3,43 \text{ h}^{-1}$ contre $0,96 \text{ h}^{-1}$). L'aniline étant moins basique, celle-ci se protonne moins vite et donc peut réagir plus rapidement.

Afin de continuer l'étude, la formation d'ester à partir du fluorure d'acide **FA-2d** avec différents alcools a été analysée et comparée avec l'analogue chloré (Figure 3).

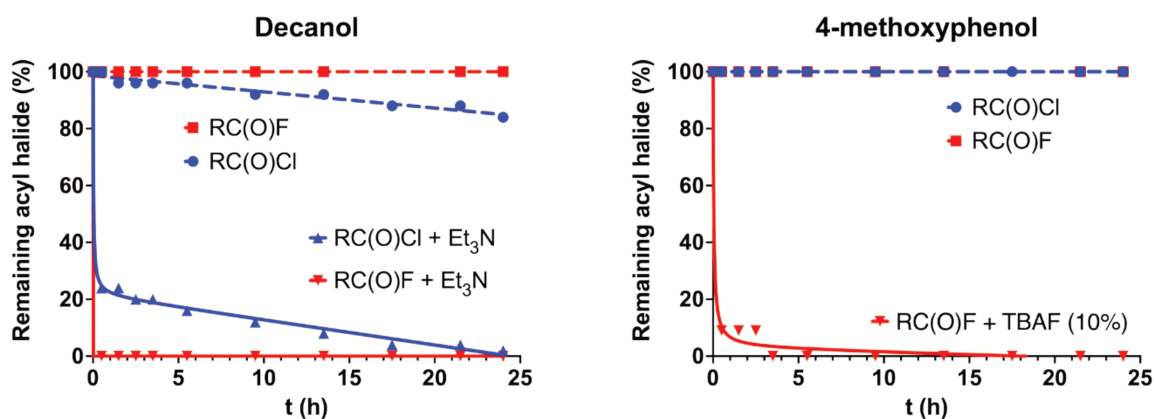


Figure 3 : Réactivité du fluorure d'acide **FA-2d** et de son analogue chloré avec différents alcools - suivi par RMN ¹⁹F avec PhOCF₃ comme étalon – Conditions : a) RCOX (1 eq), Alcool (1 eq) dans CD₃CN à TA b) RCOX (1 eq), decan-1-ol (1 eq), Et₃N (1 eq) dans CD₃CN à TA c) RCOX (1 eq), 4-méthoxyphénol (1 eq), TBAF (10 mol%) dans CD₃CN à TA

Sans la présence d'une base, le fluorure d'acide **FA-2d** ne réagit pas avec les alcools testés. En revanche, le chlorure d'acide correspondant réagit très lentement avec le décan-1-ol mais ne réagit pas avec le phénol, ce qui correspond à l'observation précédente par rapport à la réactivité accrue du chlorure d'acide avec l'aniline. Cependant, en présence de la base triéthylamine, le décan-1-ol réagit avec le fluorure d'acide mais aussi avec le chlorure d'acide pour former les esters correspondants. Néanmoins, le fluorure d'acide **Fa-2d** a présenté une cinétique significativement plus rapide que son homologue chloré. Une hypothèse est que l'anion fluorure, contrairement au chlorure, aurait la capacité de neutraliser le proton de l'intermédiaire avec pour conséquence d'accélérer la réaction.

Étonnamment, la réaction du fluorure d'acide avec le phénol ne nécessite pas la présence de triéthylamine. Au contraire, une quantité catalytique de TBAF est suffisante pour obtenir une conversion complète. Cette observation peut être attribuée à une déprotonation initiale du phénol par l'anion fluorure, formant ainsi le phénolate qui est plus nucléophile que le phénol. Le phénolate formé va ensuite attaquer le fluorure d'acide, pour produire l'ester correspondant en régénérant un fluorure (Schéma 2).

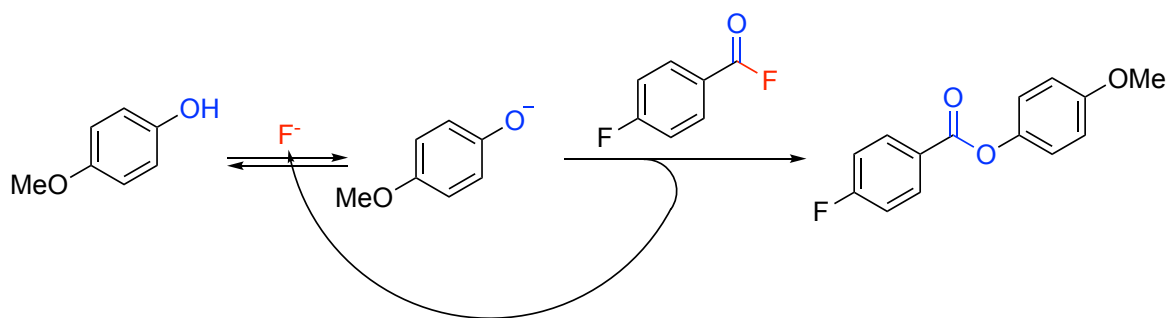


Schéma 2 : Mécanisme de synthèse des esters à partir d'un fluorure d'acide et d'un phénol

Enfin, la réactivité des fluorures d'acide avec des thiols a été étudiée et comparée avec leurs analogues chlorés (Figure 4).

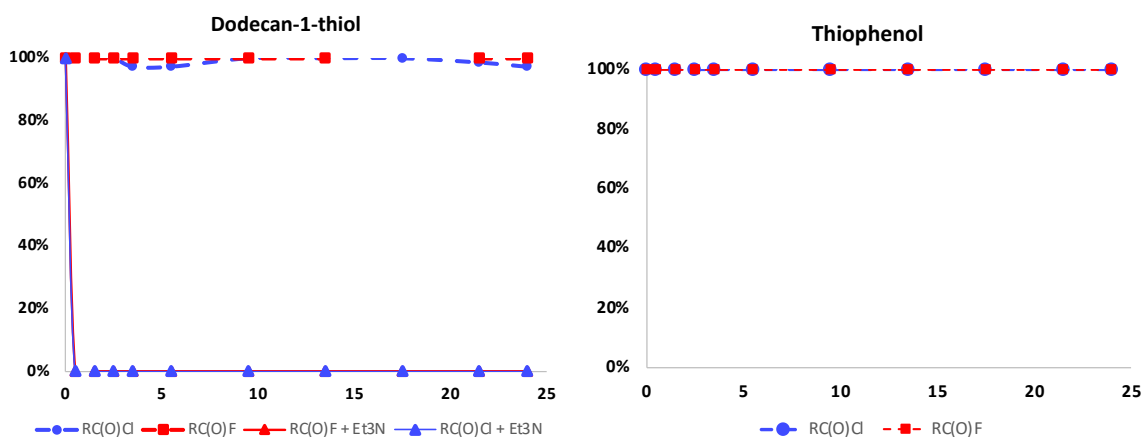


Figure 4 : Réactivité du fluorure d'acide **FA-2d** et de son analogue chloré avec différents thiols - suivi par RMN ^{19}F avec PhOCF_3 comme étalon – Condition : a) RCOX (1 eq), Thiol (1 eq) dans CD_3CN à TA TA b) RCOX (1 eq), thiol (1 eq), Et_3N (1 eq) dans CD_3CN à TA

Des observations similaires à celles établies précédemment avec les alcools ont pu être faites avec les thiols. Aucune réactivité n'est observée sans présence de base que ce soit avec les

fluorures d'acide ou avec les chlorures d'acide. Avec l'ajout de triéthylamine, une réaction très rapide est observée avec les fluorures d'acide mais aussi avec les chlorures d'acide.

Compétition amine vs alcool

Encouragée par ces résultats, une étude de la compétition entre la réactivité du fluorure d'acide **FA-2d** et du chlorure d'acide en présence d'une amine et d'un alcool a été entreprise (Schéma 3).

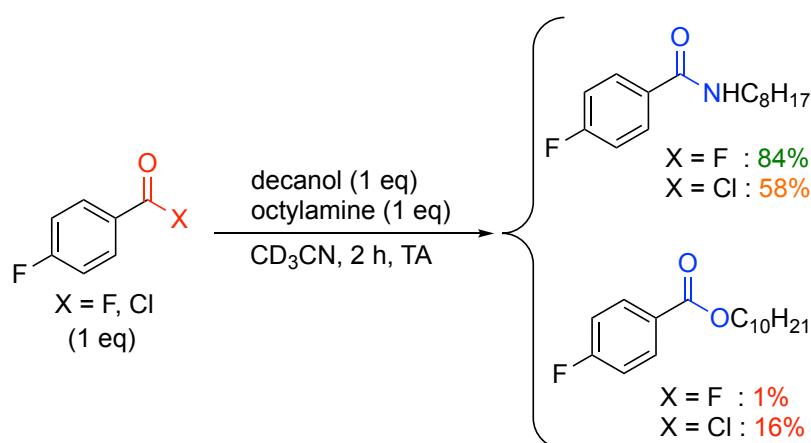


Schéma 3 : Compétition entre la réactivité du fluorure d'acide FA-2d et du chlorure d'acide avec l'amine et avec l'alcool

Comme attendu aux vues des résultats précédents, les fluorures d'acide ont montré une excellente orthogonalité, donnant exclusivement l'amide correspondant. En revanche, les chlorures d'acide ont produit des rendements plus faibles en amides et une moins bonne sélectivité.

II. Post-fonctionnalisation

Au regard des résultats obtenus, une post-fonctionnalisation one pot des fluorures d'acide en amides ou esters pourrait être intéressante.

État de l'art

Les fluorures d'acide sont des composés classiquement utilisés comme intermédiaires pour de nombreuses synthèses, entre autres pour la formation d'amides et d'esters.^[1]

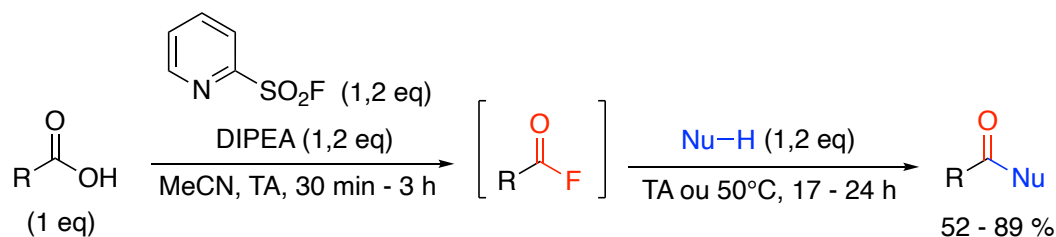


Schéma 6 : Synthèse d'amide et d'ester par le groupe de Sau – Nu = amine ou alcool

Cette méthode permet d'obtenir de corrects à bons rendements en produit désiré. Néanmoins, certains substrats nécessitent une température ainsi qu'une durée de réaction plus élevée.

Enfin, de la mécanochemie a pu être utilisée pour obtenir des amines et des esters via la génération de fluorures d'acide comme intermédiaires (Schéma 7).^[5]

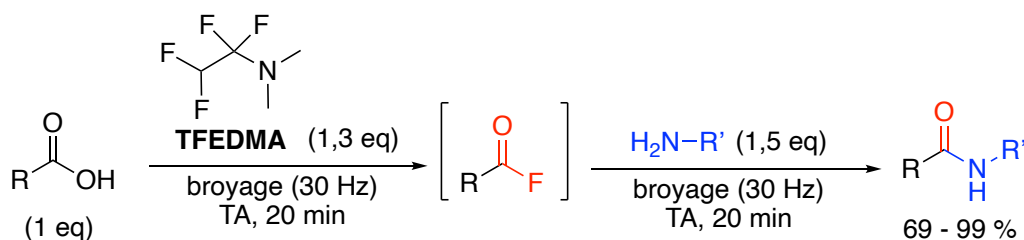


Schéma 7 : Synthèse d'amide et d'ester par mécanochemie

La méthode par mécanochemie permet d'obtenir d'excellents rendements sans utilisation de base et sans solvant.

Compte tenu des résultats obtenus lors de l'étude de la réactivité sur le fluorure d'acide isolé ainsi que des synthèses one pot décrites dans la littérature, une synthèse one pot d'amide et d'ester a été mise au point à partir du **DDPyOCF₃** via la génération in situ de l'intermédiaire fluorure d'acide.

Formation d'amide

Tout d'abord, la formation d'amide a pu être réalisée via une séquence réactionnelle en trois étapes one pot (Schéma 8).

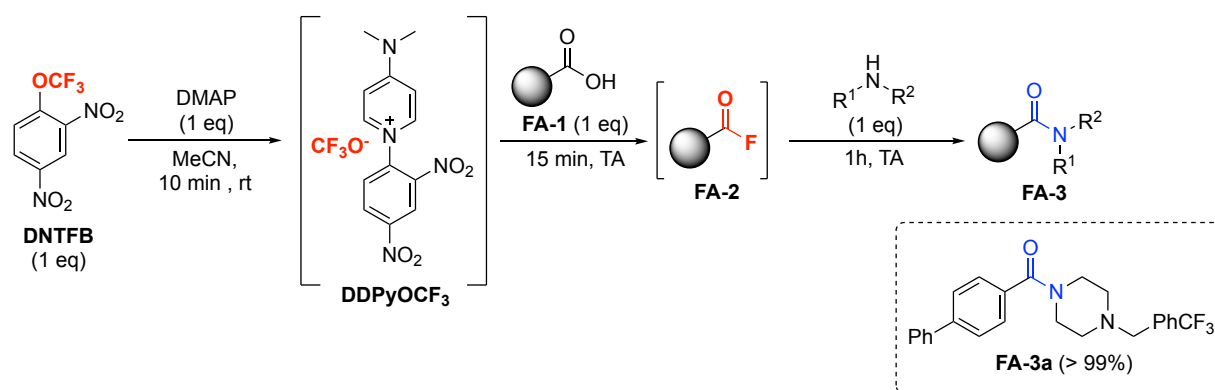


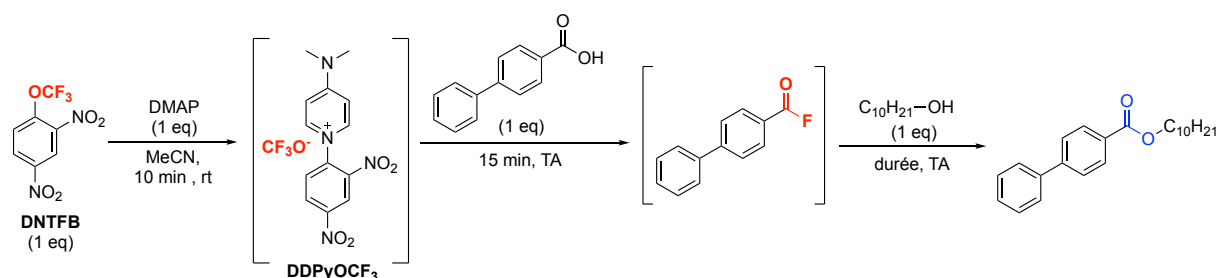
Schéma 8 : Synthèse d'amide via la génération in situ de fluorure d'acide à partir du **DDPyOCF₃**

La méthode développée ne nécessite pas l'utilisation de base ni d'additif. De plus, la réaction est rapide et est réalisée à température ambiante.

Formation d'ester

Par la suite, la synthèse d'esters a été optimisée à partir de l'acide **FA-1b** et du décan-1-ol (Tableau 1).

Tableau 1 : Synthèse d'amide via la génération in situ de fluorure d'acide à partir du **DDPyOCF₃**



Entrée	Durée	Rendement
a	1 h	60 %
b	4 h	71 %
c	24 h	82 %

Tandis que les fluorures d'acide isolés nécessitaient une base pour réagir avec les alcools aliphatiques, le processus one pot est possible sans ajout de base. Lorsque l'acide carboxylique **FA-1b** et le décan-1-ol ont été soumis à cette approche, le rendement en ester a atteint 60 % après 1 h (Tableau 1 – entrée a). Augmenter le temps de réaction à 4 h permet d'augmenter le

rendement et d'obtenir 71 % d'ester (Tableau 1 – entrée b). Enfin, un temps de réaction de 24 h donne l'excellent rendement de 82 % en ester (Tableau 1 – entrée c). Ce résultat surprenant, qui contraste avec le comportement des fluorures d'acide isolés (Figure 3), peut être attribué à la libération lente de **DMAP** à partir du **DDPyOCF₃** causée par l'attaque des anions fluorures présents dans le milieu réactionnel. La **DMAP** libérée agit comme un catalyseur, activant les fluorures d'acide et permettant la réaction.

Exemplification

Ces deux méthodes one pot en trois étapes pour la formation d'amides et d'esters ont pu être exemplifiées sur quelques substrats (Schéma 9).

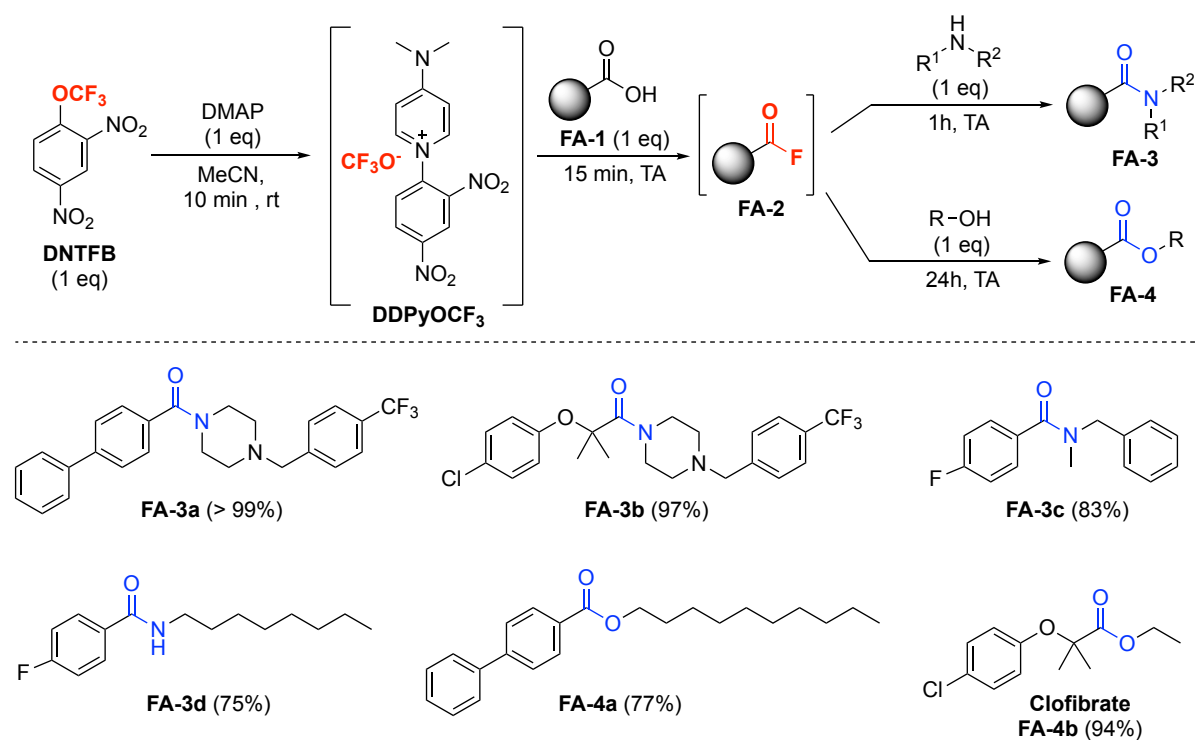


Schéma 9 : Exemplification des voies de synthèse pour la génération d'amide et d'ester one pot en trois étapes – rendement isolé

Les amides **FA-3a**, **FA-3b** et **FA-3c** ont pu être formés avec d'excellents rendements, ce qui montre que la réaction peut être réalisée à partir d'acides carboxyliques aromatiques et aliphatiques ainsi qu'avec des amines cycliques ou linéaires. Le composé **FA-3d** a également été obtenu avec un très bon rendement. Avec cette méthode, il est donc possible d'utiliser des amines primaires pour la synthèse d'amides. Des esters ont également été synthétisés, tels

que le composé **FA-4a** avec le bon rendement de 77 %. Le clofibrate **FA-4b**, un agent hypolipémiant utilisé pour contrôler le taux élevé de cholestérol dans le sang, a également été obtenu avec un excellent rendement de 94 %. A noter que certains composés ont été obtenus purs après extraction et donc sans méthode de purification supplémentaire nécessaire.

III. Conclusion

L'étude de la réactivité des fluorures d'acide isolé a montré une excellente réactivité de ces derniers avec les amines, contrairement à leurs analogues chlorés. De plus, via l'utilisation d'une base, les fluorures d'acide ont montré une bonne réactivité avec les alcools et les thiols. Les fluorures d'acide, obtenus à partir de l'acide carboxylique et de **DDPyOCF₃**, se sont également montrés être des composés très intéressants en tant qu'intermédiaire pour générer des amides ainsi que des esters sans isoler aucun intermédiaire. Les méthodes développées permettent d'obtenir d'excellents rendements à température ambiante sans utilisation de base ni d'additif.

Références :

- [1] a) T. Tian, Q. Chen, Z. Li, Y. Nishihara, *Synthesis* **2022**, *54*, 3667-3697; b) M. Gonay, C. Batisse, J.-F. Paquin, *Synthesis* **2020**, *53*, 653-665.
- [2] Z. Wang, A. Matsumoto, K. Maruoka, *Chem. Sci.* **2020**, *11*, 12323-12328.
- [3] W. D. G. Brittain, S. L. Cobb, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5793-5798.
- [4] A. Neeliveetil, S. Dey, V. Nomula, S. Thakur, D. Giri, A. Santra, A. Sau, *Chem. Commun.* **2024**, *60*, 4789-4792.
- [5] Z. Zhao, S. Ikawa, S. Mori, Y. Sumii, H. Adachi, T. Kagawa, N. Shibata, *ACS Sustainable Chem. Eng.* **2024**.

Chapitre IV : Partie expérimentale

Chapitre IV : Partie expérimentale.....	218
I. Synthesis of acid fluoride: Procedure A.....	220
II. Synthesis of acid fluoride: Procedure B.....	220
III. Products characterizations.....	220
Benzoyl fluoride FA-2a.....	220
[1,1'-biphenyl]-4-carbonyl fluoride FA-2b.....	221
4-nitrobenzoyl fluoride FA-2c.....	221
4-fluorobenzoyl fluoride FA-2d.....	222
2-methoxybenzoyl fluoride FA-2e.....	222
3-methoxybenzoyl fluoride FA-2f.....	222
Benzofuran-2-carbonyl fluoride FA-2g.....	223
1-methyl-1 <i>H</i> -indole-3-carbonyl fluoride FA-2h.....	223
2-(4-chlorophenoxy)-2-methylpropanoyl fluoride FA-2i.....	224
2-(4-chloro-2-methylphenoxy)acetyl fluoride FA-2j.....	224
2-phenoxypropanoyl fluoride FA-2k.....	224
5-(2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoyl fluoride FA-2l.....	225
Cinnamoyl fluoride FA-2m.....	225
2-phenylacryloyl fluoride FA-2n.....	226
2-phenylacetyl fluoride FA-2o.....	226
2,2-diphenylacetyl fluoride FA-2p.....	226
<i>Tert</i> -butyl 2-(fluorocarbonyl)pyrrolidine-1-carboxylate FA-2q.....	227
(3 <i>r</i> ,5 <i>r</i> ,7 <i>r</i>)-adamantane-1-carbonyl fluoride FA-2r.....	227
4-(<i>N,N</i> -dipropylsulfamoyl)benzoyl fluoride FA-2u.....	228
2-(1-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1 <i>H</i> -indol-3-yl)acetyl fluoride FA-2v.....	228
(9 <i>Z</i> ,12 <i>Z</i>)-octadeca-9,12-dienoyl fluoride FA-2x.....	229
2-(3-benzoylphenyl)propanoyl fluoride FA-2y.....	229
IV. One pot amide formation.....	229
General protocol.....	230
Product characterization.....	230
FA-3a.....	230
FA-3b.....	231
<i>N</i> -Benzyl- <i>N</i> -methyl-4-fluorobenzamide FA-3c.....	231
4-Fluoro- <i>N</i> -octyl-benzamide FA-3d.....	232

Chapitre IV : Partie expérimentale

Decyl [1,1'-biphenyl]-4-carboxylate FA-4a	232
Clofibrate FA-4b.....	232
V. Orthogonality studies	233
General protocol: reactivity with two nucleophiles	233
VI. Stability studies.....	233
General protocol.....	233
Stability in aqueous solutions.....	233
In aqueous buffers.....	233
In strong basic and strong acid solution	233
Stability with nucleophiles.....	234
With Decan-1-ol.....	234
With 4-methoxyphenol.....	234
With aniline.....	234
With N-methylaniline.....	234
With Benzylamine.....	234
With N-methyl-1-phenylmethanamine	234
With n-octylamine	235
With Dodecane-1-thiol	235
With Thiophenol	235
References	236

I. Synthesis of acid fluoride: Procedure A

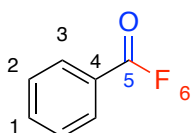
To a flask equipped with a magnetic stirrer, DMAP (122 mg, 1 mmol, 1 eq.) was dissolved in anhydrous MeCN (3 mL), then **DNTFB** (2,4- dinitrotrifluoromethoxybenzene (155 μ L, 1 mmol, 1 eq.) was added. The reaction mixture was stirred for 10 min at 20 °C. The carboxylic acid (1 mmol, 1 eq.) was then added to the mixture at 20 °C. The flask was sealed and the reaction mixture was stirred for 20 min. Conversion was determined by ^{19}F NMR with PhOCF_3 as an internal standard. The reaction mixture was partitioned in between pentane, dichloromethane or Et_2O (see below) and water. The aqueous layer was extracted with the corresponding solvent and the combined organic layers were washed with water, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to dryness. The crude residue was purified by the specified method to produce the desired product.

II. Synthesis of acid fluoride: Procedure B

To a flask equipped with a magnetic stirrer, DMAP (122 mg, 1 mmol, 2 eq.) was dissolved in anhydrous MeCN (3 mL), then **DNTFB** (2,4- dinitrotrifluoromethoxybenzene (155 μ L, 1 mmol, 2 eq.) was added. The reaction mixture was stirred for 10 min at 20 °C. The carboxylic acid (0,5 mmol, 1 eq.) was then added to the mixture at 20 °C. The flask was sealed and the reaction mixture was stirred for 20 min. Conversion was determined by ^{19}F NMR with PhOCF_3 as an internal standard. The reaction mixture was partitioned in between pentane, dichloromethane or Et_2O (see below) and water. The aqueous layer was extracted with the corresponding solvent and the combined organic layers were washed with water, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to dryness. The crude residue was purified by the specified method to produce the desired product.

III. Products characterizations

Benzoyl fluoride FA-2a



Following procedure A, the compound was obtained as a colorless oil with 80% yield
Solvent of extraction: Pentane

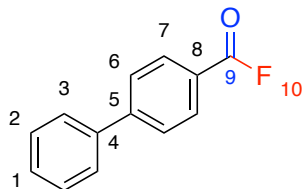
Purification by flash chromatography using a mixture Pentane / Ether (95:5) as eluant

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.05 (m, 2H, H_{Ar}), 7.71 (ddt, $J = 8.0, 7.0, 1.4$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.53 (m, 2H, H_{Ar}).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ 18.01 (br. s, 1F, F_6).

The spectroscopic data are in agreement with the literature.^[1]

[1,1'-biphenyl]-4-carbonyl fluoride FA-2b



Following procedure A, the product was obtained as a white solid with 89% yield (or 3 g, 75% yield from a 20 mmol scale).

Solvent of extraction: Ether

Purification by flash chromatography using dichloromethane as eluant

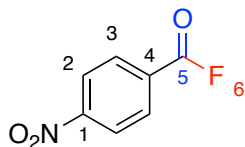
M.p.: 90°C (calibration: Benzyl, 90°C)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.12 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.75 (dd, *J* = 8.7, 1.2 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.64 (m, 2H, H_{Ar}), 7.53 – 7.42 (massif, 3H, H_{Ar}).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ 18.14 (br. s, 1F, F₁₀).

The spectroscopic data are in agreement with the literature.^[2]

4-nitrobenzoyl fluoride FA-2c



Following procedure A, the product was obtained as white crystals with 91% yield

Solvent of extraction: Ether

No further purification was needed

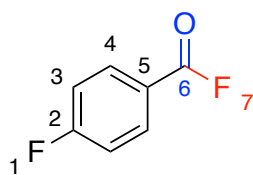
M.p.: 146°C (calibration: Phenacetin, 134.5°C)

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 8.39 (m, 2H, H_{Ar}), 8.26 (m, 2H, H_{Ar}).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ 21.35 (br. s, 1F, F₆).

The spectroscopic data are in agreement with the literature.^[3]

4-fluorobenzoyl fluoride FA-2d



Following procedure A, the product was obtained as a colorless oil with 68% yield

Solvent of extraction: Isopentane

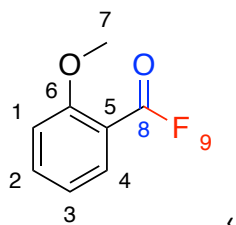
Purification by flash chromatography using a mixture Isopentane/Ether (95:5) as eluent.

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.07 (m, 2H, H_{Ar}), 7.20 (m, 2H, H_{Ar}).

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ 17.95 (br. s, 1F, F_7), -100.63 (m, 1F, F_1).

The spectroscopic data are in agreement with the literature.^[4]

2-methoxybenzoyl fluoride FA-2e



Following procedure A, the product was obtained as a colorless oil with 70% yield

Solvent of extraction: Pentane

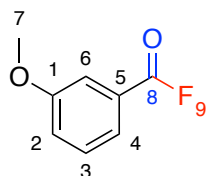
Purification by flash chromatography using a mixture Pentane / Ether (95:5) as eluant

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.93 (dd, $J = 8.0, 1.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.63 (ddd, $J = 8.5, 7.4, 1.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.07 – 7.00 (massif, 2H, H_{Ar}), 3.96 (s, 3H, H_7).

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ 31.73 (br. s, 1F, F_9).

The spectroscopic data are in agreement with the literature.^[5]

3-methoxybenzoyl fluoride FA-2f



Following procedure A, the product was obtained as a colorless oil with 89% yield

Solvent of extraction: pentane

No further purification was needed

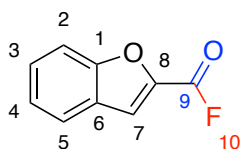
Chapitre IV : Partie expérimentale

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (ddd, $J = 7.6, 1.3, 1.3$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.48 (dd, $J = 1.9, 1.9$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.40 (ddd, $J = 8.1, 8.1, 1.3$ Hz, H_{Ar}), 7.21 (ddd, $J = 8.3, 2.7, 1.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 3.84 (s, 3H, H_7).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ 18.43 (br. s, 1F, F_9).

The spectroscopic data are in agreement with the literature.^[6]

Benzofuran-2-carbonyl fluoride FA-2g



Following procedure B, the product was obtained as a white solid with 78% yield

Solvent of extraction: Ether

Purified by flash chromatography using a mixture Pentane / Ether (95:5) as eluant

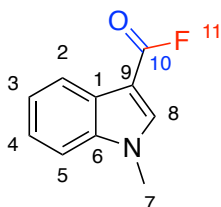
M.p.: 94°C (calibration: Benzyl, 95°C)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.80 – 7.72 (massif, 2H, H_{Ar}), 7.63 (m, 1H, H_{Ar}), 7.56 (m, 1H, H_{Ar}), 7.38 (ddd, $J = 8.1, 7.0, 1.2$ Hz, 1H, H_{Ar}).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ 17.42 (br. s, 1F, F_{10}).

The spectroscopic data are in agreement with the literature.^[7]

1-methyl-1H-indole-3-carbonyl fluoride FA-2h



Following procedure A, the product was obtained as a pink solid with 75% yield

Solvent of extraction: Ether

Purification by filtration through a silica pad washing with a mixture pentane/acetone (7:3)

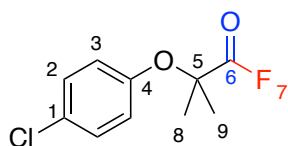
M.p: 120°C (calibration: Acetanilid, 114.5°C)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.24 (m, 1H, H_{Ar}), 7.89 (s, 1H, H_8), 7.40 – 7.29 (massif, 3H, H_{Ar}), 3.87 (s, 3H, H_7).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ 22.69 (br. s, 1F, F_{11}).

The spectroscopic data are in agreement with the literature.^[2]

2-(4-chlorophenoxy)-2-methylpropanoyl fluoride FA-2i



Following procedure A, the product was obtained as a colorless oil with 89% yield

Solvent of extraction: Ether

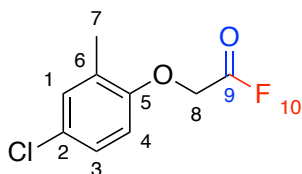
Purification by filtration on silica gel and washing with dichloromethane

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.18 (m, 2H, H_{Ar}), 6.81 (m, 2H, H_{Ar}), 1.57 (s, 3H, $\text{H}_{8\text{ ou }9}$), 1.56 (s, 3H, $\text{H}_{8\text{ ou }9}$).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ 25.09 (br. s, 1F, F_7).

The spectroscopic data are in agreement with the literature. ^[8]

2-(4-chloro-2-methylphenoxy)acetyl fluoride FA-2j



Following procedure B, the product was obtained as a yellowish solid with 60% yield

Solvent of extraction: pentane

No further purification was needed

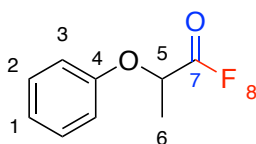
M.p.: $<50^\circ\text{C}$

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.17 (d, $J = 1.8$ Hz, 1H, H_{Ar}), 7.12 (dd, $J = 8.6, 2.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.65 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H, H_{Ar}), 4.80 (d, $J_{\text{H-F}} = 3.4$ Hz, 2H, H_8), 2.27 (s, 3H, H_7).

^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ 158.93 (d, $J_{\text{C-F}} = 363.6$ Hz, C_9), 153.92 (C_5), 131.31 (C_{Ar}), 129.71 (C_{Ar}), 127.37 (C_{Ar}), 126.64 (C_{Ar}), 112.51 (C_{Ar}), 63.54 (d, $J_{\text{C-F}} = 73.9$ Hz, C_8), 16.13 (C_7).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ 30.93 (t, $J_{\text{F-H}} = 3.4$ Hz, 1F, F_{10}).

2-phenoxypropanoyl fluoride FA-2k



Following procedure B, the product was obtained as a yellowish oil with 59% yield

Solvent of extraction: pentane

No further purification was needed

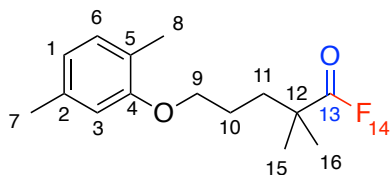
Chapitre IV : Partie expérimentale

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.33 (m, 2H, H_{Ar}), 7.06 (m, 1H, H_{Ar}), 6.92 (m, 2H, H_{Ar}), 4.92 (q, $J = 6.9$ Hz, 1H, H_5), 1.74 (d, $J = 6.9$ Hz, 3H, H_6).

^{13}C NMR (76 MHz, CDCl_3) δ 161.91 (d, $J_{\text{C-F}} = 375.2$ Hz, C_7), 156.89 (C_4), 129.92 (C_2), 122.69 (C_1), 115.44 (C_3), 70.83 (d, $J_{\text{C-F}} = 61.8$ Hz, C_5), 17.88 (d, $J_{\text{C-F}} = 2.2$ Hz, C_6).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ 28.87 (br. s, 1F, F_8).

5-(2,5-dimethylphenoxy)-2,2-dimethylpentanoyl fluoride FA-2l



Following procedure A, the product was obtained as a yellow oil with 66% yield
Solvent of extraction: Ether

Purification by filtration on alumina and washing with a mixture pentane/dichloromethane (7:1) followed with pentane

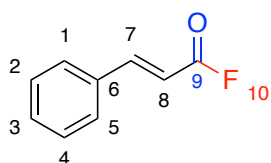
^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.02 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_6), 6.69 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H, H_1), 6.62 (s, 1H, H_3), 3.96 (t, $J = 5.0$ Hz, 2H, H_9), 2.33 (s, 3H, H_7), 2.19 (s, 3H, H_8), 1.82 (m, 4H, H_{10-11}), 1.34 (s, 6H, H_{15-16}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 167.63 (d, $J_{\text{C-F}} = 373.9$ Hz, C_{13}), 156.92 (C_4), 136.64 (C_2), 130.48 (C_6), 123.70 (C_5), 121.00 (C_1), 112.04 (C_3), 67.52 (C_9), 42.26 (d, $J_{\text{C-F}} = 43.1$ Hz, C_{12}), 36.43 (C_{11}), 25.17 (C_{10}), 24.48 (C_{15-16}), 21.51 (C_7), 15.84 (C_8).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ 27.90 (br. s, 1F, F_{14}).

HRMS (ESI): calc. for $[\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{FNO}_2]$: 252.1520, measured 252.1527

Cinnamoyl fluoride FA-2m



Following procedure A, the product was obtained as colorless crystals with 74% yield
Solvent of extraction: Pentane

Purification by flash chromatography using a mixture Pentane/Ether (95:5) as eluant

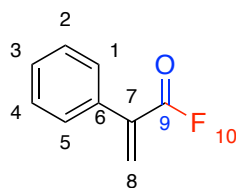
M.p.: $<50^\circ\text{C}$ (31 – 31,5 $^\circ\text{C}$ litt.^[9])

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.84 (d, $J = 16.0$ Hz, 1H, H_7), 7.57 (m, 2H, H_{Ar}), 7.49 – 7.40 (massif, 3H, H_{Ar}), 6.38 (dd, $J = 16.0, 7.3$ Hz, 1H, H_8).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ 25.61 (d, $J_{\text{F-H}} = 7.3$ Hz, 1F, F_{10}).

The spectroscopic data are in agreement with the literature.^[10]

2-phenylacryloyl fluoride FA-2n



Following procedure A, the product was obtained as a colorless oil with 51% yield (77 mg, 0.51 mmol)

Solvent of extraction: Pentane

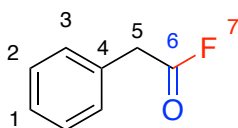
Purification by filtration on silica gel and washing with a mixture pentane/ether (8:2)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.48 (m, 2H, H_{Ar}), 7.45 – 7.40 (m, 3H, H_{Ar}), 6.61 (s, 1H, H_8), 6.30 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H, H_8).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ 23.08 (br. s, 1F, F_{10}).

The spectroscopic data are in agreement with the literature.^[11]

2-phenylacetyl fluoride FA-2o



Following procedure B, the product was obtained as a colorless oil with 20% yield

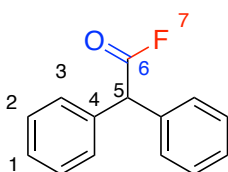
The crude was directly purified by filtration on silica gel and washing with a mixture pentane/ether (99:1)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.42 – 7.32 (massif, 3H, H_{Ar}), 7.29 (dd, $J = 7.6, 2.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 3.82 (d, $J_{H-F} = 2.5$ Hz, 2H, H_5).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ 44.48 (t, $J_{H-F} = 2.5$ Hz, 1F, F_7).

The spectroscopic data are in agreement with the literature.^[11]

2,2-diphenylacetyl fluoride FA-2p



Following procedure A, the product was obtained as a colorless oil with 41% yield

Solvent of extraction: Pentane

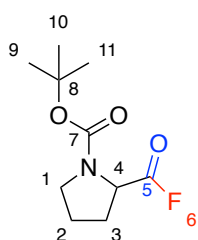
Purification by flash chromatography using a mixture pentane/ether (9:1) as eluant

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.35 (m, 10H, H_{Ar}), 5.17 (d, $J_{\text{H-F}} = 1.9$ Hz, 1H, H_5).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ 44.94 (br. s, 1F, F_7).

The spectroscopic data are in agreement with the literature. ^[12]

Tert-butyl 2-(fluorocarbonyl)pyrrolidine-1-carboxylate FA-2q



Following procedure A, the product was obtained as a white solid with 69% yield

Purification by recrystallisation in ether

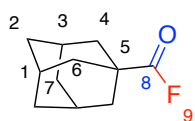
M.p.: 126°C (calibration: Aceanilid, 114.5°C)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4.40 – 4.22 (m, 1H, H_4), 3.56 – 3.20 (m, 2H, H_1), 2.33 – 1.96 (m, 2H, H_2 or H_3), 1.96 – 1.74 (m, 2H, H_2 or H_3), 1.50 – 1.29 (m, 9H, H_9 , H_{10} and H_{11}).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ 28.97 (br. s, 0.37 F, F_6), 28.59 (br. s, 0.63 F, F_6).

The spectroscopic data are in agreement with the literature. ^[13]

(3*r*,5*r*,7*r*)-adamantane-1-carbonyl fluoride FA-2r



Following procedure A, the product was obtained as a colorless oil with 67% yield

Solvent of extraction: Pentane

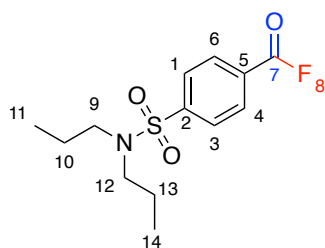
Purification by flash chromatography using a mixture Pentane/Ether (95:5) as eluant

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 2.06 (m, 3H, H_{3-1}), 1.94 (m, 6H, H_{4-6}), 1.81 – 1.66 (massif, 6H, H_{7-2}).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ 23.84 (br. s, 1F, F_9).

The spectroscopic data are in agreement with the literature. ^[3]

4-(*N,N*-dipropylsulfamoyl)benzoyl fluoride FA-2u



Following procedure A, the product was obtained as a white solid with 85% yield

Solvent of extraction: Ether

No further purification was needed

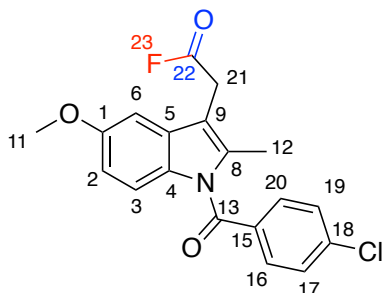
M.p.: 76°C (calibration: Azobenzol, 68°C)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8.17 (d, $J = 8.2$ Hz, 2H, H_{Ar}), 7.96 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H, H_{Ar}), 3.12 (m, 4H, H_{9-12}), 1.55 (sext, $J = 7.4$ Hz, 4H, H_{10-13}), 0.87 (t, $J = 7.4$ Hz, 6H, H_{11-14}).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ 20.23 (br. s, 1F, F_8).

The spectroscopic data are in agreement with the literature.^[11]

2-(1-(4-chlorobenzoyl)-5-methoxy-2-methyl-1*H*-indol-3-yl)acetyl fluoride FA-2v



Following procedure A, the product was obtained as a white solid with 60% yield

Solvent of extraction: Ether

Purification by filtration through silica and washing with dichloromethane

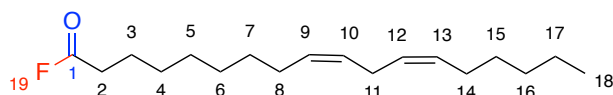
M.p.: 149°C (calibration: Benzanilide, 163°C)

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.68 (m, 2H, H_{Ar}), 7.49 (m, 2H, H_{Ar}), 6.89 (d, $J = 2.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.86 (d, $J = 9.0$ Hz, 1H, H_{Ar}), 6.70 (dd, $J = 9.0, 2.5$ Hz, 1H, H_{Ar}), 3.86 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H, H_{21}), 3.84 (s, 3H, H_{11}), 2.41 (s, 3H, H_{12}).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ 44.24 (t, $J = 2.2$ Hz, 1F, F_{23}).

The spectroscopic data are in agreement with the literature.^[11]

(9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienoyl fluoride FA-2x



Following procedure A, the product was obtained as a colorless oil with 70% yield

Solvent of extraction: Pentane

Purification by flash chromatography using a mixture pentane/ether (95:5) as eluent.

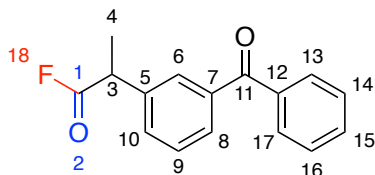
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 5.43 – 5.27 (massif, 4H, $\text{H}_{9-10-12-13}$), 2.77 (t, $J = 5.8$ Hz, 2H, H_{11}), 2.49 (t, $J = 7.4$ Hz, 2H, H_2), 2.05 (q, $J = 6.7$ Hz, 4H, H_{8-14}), 1.68 (p, $J = 7.4$ Hz, 2H, H_3), 1.43 – 1.24 (massif, 14H, $\text{H}_{4-5-6-7-15-16-17}$), 0.88 (t, $J = 6.8$ Hz, 3H, H_{18}).

^{13}C NMR (75 MHz, CDCl_3) δ 163.51 (d, $J_{\text{C-F}} = 360.6$ Hz, C_1), 130.21 (C_9 , C_{10} , C_{12} or C_{13}), 129.89 (C_9 , C_{10} , C_{12} or C_{13}), 128.16 (C_9 , C_{10} , C_{12} or C_{13}), 127.87 (C_9 , C_{10} , C_{12} or C_{13}), 32.44 (C_{alkyl}), 31.78 (C_{alkyl}), 31.54 (C_{alkyl}), 29.52 (C_{alkyl}), 29.35 (C_{alkyl}), 28.97 (C_{alkyl}), 28.68 (C_{alkyl}), 27.21 (C_{alkyl}), 27.14 (C_{alkyl}), 25.63 (C_{alkyl}), 23.94 (d, $J_{\text{C-F}} = 1.9$ Hz, C_2), 22.58 (C_{alkyl}), 14.04 (C_{18}).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ 45.44 (br. s, 1F, F_1).

HRMS (ESI): calc. for $[\text{C}_{18}\text{H}_{31}\text{FNaO}]$: 305.2251, measured 305.2252

2-(3-benzoylphenyl)propanoyl fluoride FA-2y



Following procedure A, the product was obtained as a colorless oil with 59% yield

Solvent of extraction: Ether

Purification by filtration through a silica pad washing with a mixture pentane/ether (1:1) and then ether

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.82 – 7.75 (massif, 3H, H_{Ar}), 7.73 (dt, $J = 7.1$, 1.7 Hz, 1H, H_{Ar}), 7.58 (m, 1H, H_{Ar}), 7.53 - 7.44 (massif, 4H, H_{Ar}), 3.96 (q, $J = 7.2$ Hz, 1H, H_3), 1.62 (d, $J = 7.2$ Hz, 3H, H_4).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ 39.75 (br. s, 1F, F_{18}).

The spectroscopic data are in agreement with the literature.^[11]

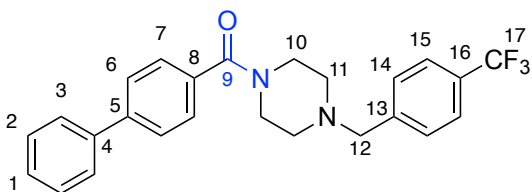
IV. One pot amide formation

General protocol

To a flask equipped with a magnetic stirrer, DMAP (122 mg, 1 mmol, 1 eq.) was dissolved in anhydrous MeCN (3 mL), then **DNTFB** (2,4- dinitrotrifluoromethoxybenzene (155 μ L, 1 mmol, 1 eq.) was added. The reaction mixture was stirred for 10 min at 20 °C. The carboxylic acid (1 mmol, 1 eq.) was then added to the mixture at 20 °C. The flask was sealed and the reaction mixture was stirred for 20 min. After this time, the vial was open and degassed. The amine (1 mmol, 1 eq.) was introduced in the vial and the mixture was stirred for 1h at 20°C. Conversion was determined by ^{19}F NMR with PhOCF_3 as an internal standard. The reaction mixture was partitioned in Et_2O and water. The aqueous layer was extracted with ether and the combined organic layers were washed with water, dried over MgSO_4 , filtered and concentrated to dryness. The crude residue was purified by the specified method to produce the desired product.

Product characterization

FA-3a



Following the general protocole, the product was obtained with 99% yield

Solvent of extraction: Et_2O

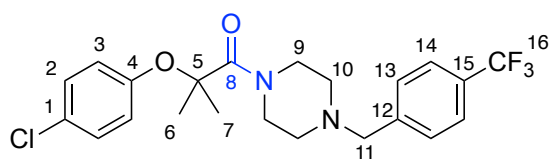
No further purification was needed

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.66 – 7.55 (massif, 6H, H_{Ar}), 7.54 – 7.41 (massif, 6H, H_{Ar}), 7.38 (m, 1H, H_{Ar}), 3.88 – 3.44 (massif, 6H, H_{12-10}), 2.62 – 2.39 (massif, 4H, H_{11}).

^{13}C NMR (101 MHz, CDCl_3) δ 169.97 (C_9), 142.46 (C_{Ar}), 141.79 (C_{Ar}), 140.02 (C_{Ar}), 134.40 (C_{Ar}), 129.36 (q, $J_{\text{C-F}} = 32.1$ Hz, C_{16}), 129.15 (C_{Ar}), 128.80 (C_{Ar}), 127.71 (C_{Ar}), 127.60 (C_{Ar}), 127.01 (C_{Ar}), 126.99 (C_{Ar}), 125.16 (q, $J_{\text{C-F}} = 3.6$ Hz, C_{15}), 124.16 (q, $J_{\text{C-F}} = 272.0$ Hz, C_{17}), 62.01 (C_{12}), 53.12 (C_{11}), 52.69 (C_{11}), 47.58 (C_{10}), 42.00 (C_{10}).

^{19}F NMR (282 MHz, CDCl_3) δ -62.41 (3F, F_{17}).

FA-3b



Following the general protocole, the product was obtained with 97% yield

Solvent of extraction: Et₂O

No further purification was needed

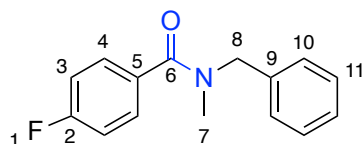
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.37 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H, H_{Ar}), 7.24 – 7.07 (m, 2H, H_{Ar}), 6.96 – 6.65 (m, 2H, H_{Ar}), 3.83 (m, 2H, H₉), 3.66 (m, 2H, H₉), 3.46 (s, 2H, H₁₁), 2.38 (m, 2H, H₁₀), 2.13 (m, 2H, H₁₀), 1.59 (d, *J* = 0.8 Hz, 6H, H₆₋₇).

¹³C NMR (101 MHz, CDCl₃) δ 171.40 (C₈), 154.03 (C_{Ar}), 129.41 (C_{Ar}), 129.39 (C_{Ar}), 126.49 (C_{Ar}), 125.40 (q, *J*_{C-F} = 3.7 Hz, C₁₃), 124.21 (q, *J*_{C-F} = 272.0 Hz, C₁₆), 118.37 (C_{Ar}), 81.13 (C₁₇), 62.02 (C₁₁), 52.85 (C₁₀), 45.62 (C₉), 42.82 (C₉), 26.01 (C₆₋₇).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -62.47 (3F, F₁₆).

HRMS (ESI): calc. for [C₂₂H₂₅ClF₃N₂O₂]: 441.1551, measured 441.1554

N-Benzyl-*N*-methyl-4-fluorobenzamide FA-3c



Following the general protocole, the product was obtained as a colorless oil with 83% yield

Two rotamers

Solvent of extraction: Et₂O

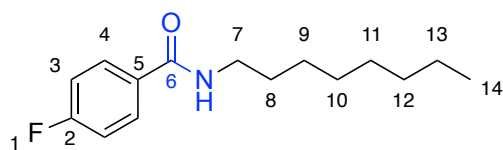
Purification by flash chromatography using a mixture Pentane to Pentane/AcOEt : 7/3

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.79 – 6.47 (massif, 9H, H_{Ar}), 4.71 (s, 1H, H₈), 4.49 (s, 1H, H₈), 2.99 (s, 1.5H, H₇), 2.85 (s, 1.5H, H₇).

¹⁹F NMR (282 MHz, CDCl₃) δ -110.38 (1F, F₁).

The spectroscopic data are in agreement with the literature.^[14]

4-Fluoro-N-octyl-benzamide FA-3d



Following the general protocole, the product was obtained as a white solid with 75% yield

Solvent of extraction: AcOEt

Purification by flash chromatography using a mixture Pentane to Pentane/AcOEt : 8/2

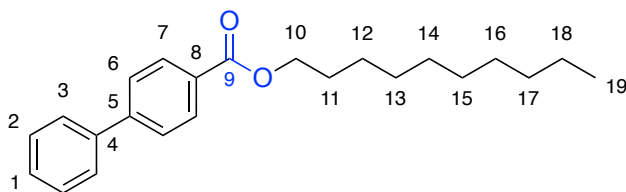
F = 60°C

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7.89 – 7.63 (massif, 2H, H_{Ar}), 7.04 – 6.83 (massif, 2H, H_{Ar}), 3.33 (m, 2H, H_7), 1.76 – 1.40 (m, 2H, H_8), 1.22 (m, 10H, H_{Alkyl}), 1.02 – 0.67 (m, 3H, H_{14}).

$^{19}\text{F NMR}$ (282 MHz, CDCl_3) δ -108.60 (1F, F_1).

The spectroscopic data are in agreement with the literature.^[15]

Decyl [1,1'-biphenyl]-4-carboxylate FA-4a



Following the general protocole, the product was obtained as a colorless oil with 77% yield

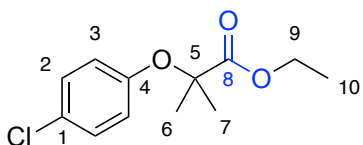
Solvent of extraction: Et_2O

No further purification was needed

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8.13 – 7.96 (massif, 2H, H_{Ar}), 7.61 – 7.49 (massif, 4H, H_{Ar}), 7.44 – 7.24 (massif, 3H, H_{Ar}), 4.25 (t, $J = 6.7$ Hz, 2H, H_{10}), 1.82 – 1.57 (m, 2H, H_{11}), 1.45 – 1.09 (massif, 14H, H_{Alkyl}), 0.90 – 0.65 (m, 3H, H_{19}).

The spectroscopic data are in agreement with the literature.^[16]

Clofibrate FA-4b



Following the general protocole, the product was obtained as a colorless oil with 99% yield

Solvent of extraction: Et_2O

No further purification was needed

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7.10 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H, H_{Ar}), 6.70 (d, $J = 9.0$ Hz, 2H, H_{Ar}), 4.13 (q, $J = 7.1$ Hz, 2H, H_9), 1.49 (s, 6H, H_{6-7}), 1.15 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H, H_{10}).

The spectroscopic data are in agreement with the literature.^[17]

V. Orthogonality studies

General protocol: reactivity with two nucleophiles

To a flask equipped with a magnetic stirrer, decan-1-ol (1 mmol, 1 eq.) and octylamine (1 mmol, 1 eq.) were diluted in deuterated acetonitrile (3 mL). The acid halide (1 mmol, 1 eq.) was then added dropwise to the mixture at 23°C. The flask was sealed and the reaction mixture was stirred for 2h at 23°C. Conversion was determined by ^{19}F NMR with PhOCF_3 as an internal standard.

VI. Stability studies

General protocol

A stock solution of acid fluoride **FA-2d** (20 mmol.L^{-1}) in deuterated acetonitrile was prepared. In an NMR tube, 0.25 mL of the stock solution with 0.25 mL of respective solutions and an internal standard were mixed. Thus, the final concentration of the analyte being 10 mmol.L^{-1} . Remaining of the starting material was determined based on ^{19}F NMR analysis at 25°C.

Stability in aqueous solutions

In aqueous buffers

Following general stability protocol, commercially available pH 4.00 (sigma-Aldrich, B5020), pH 7.00 (sigma-aldrich B4770), and pH 10.00 (sigma-aldrich, B4895) buffers were tested. The percentage of remaining compound acid fluoride **FA-2d** was monitored by ^{19}F NMR in the following 24h.

In strong basic and strong acid solution

Following general stability protocol, acid fluoride **FA-2d** was mixed with basic sodium hydroxide solution with concentration of 1 mol.L^{-1} (initial pH 14). The percentage of remaining compound acid fluoride **FA-2d** was monitored by ^{19}F NMR in the following 24h.

Following general stability protocol, acid fluoride **FA-2d** was mixed with hydrochloric acid solution with concentration of 1 mol.L^{-1} (initial pH 1). The percentage of remaining compound acid fluoride **FA-2d** was monitored by ^{19}F NMR in the following 24h.

Stability with nucleophiles

With Decan-1-ol

Decan-1-ol (0.25 mmol) in acetonitrile (1 mL, $C \approx 0.25 \text{ mol.L}^{-1}$) were mixed. Acid fluoride **FA-2d** (0.25 mmol, 1 eq) was incubated at room temperature. The percentage of remaining compound acid fluoride **FA-2d** was monitored by ^{19}F NMR in the following 24h at 23°C.

With 4-methoxyphenol

4-methoxyphenol (0.25 mmol) in acetonitrile (1 mL, $C \approx 0.25 \text{ mol.L}^{-1}$) were mixed. Acid fluoride **FA-2d** (0.25 mmol, 1 eq) was incubated at room temperature. The percentage of remaining compound acid fluoride **FA-2d** was monitored by ^{19}F NMR in the following 24h at 23°C.

With aniline

Aniline (0.25 mmol) in acetonitrile (1 mL, $C \approx 0.25 \text{ mmol.L}^{-1}$) were mixed. Acid fluoride **FA-2d** (0.25 mmol, 1 eq) was incubated at room temperature. The percentage of remaining compound acid fluoride **FA-2d** was monitored by ^{19}F NMR in the following 24h at 23°C.

With N-methylaniline

N-methylaniline (0.25 mmol) in acetonitrile (1 mL, $C \approx 0.25 \text{ mmol.L}^{-1}$) were mixed. Acid fluoride **FA-2d** (0.25 mmol, 1 eq) was incubated at room temperature. The percentage of remaining compound acid fluoride **FA-2d** was monitored by ^{19}F NMR in the following 24h at 23°C.

With Benzylamine

Benzylamine (0.25 mmol) in acetonitrile (1 mL, $C \approx 0.25 \text{ mmol.L}^{-1}$) were mixed. Acid fluoride **FA-2d** (0.25 mmol, 1 eq) was incubated at room temperature. The percentage of remaining compound acid fluoride **FA-2d** was monitored by ^{19}F NMR in the following 24h at 23°C.

With N-methyl-1-phenylmethanamine

N-methyl-1-phenylmethanamine (0.25 mmol) in acetonitrile (1 mL, $C \approx 0.25 \text{ mmol.L}^{-1}$) were mixed. Acid fluoride **FA-2d** (0.25 mmol, 1 eq) was incubated at room temperature. The percentage of remaining compound acid fluoride **FA-2d** was monitored by ^{19}F NMR in the following 24h at 23°C.

With n-octylamine

N-octylamine (0.25 mmol) in acetonitrile (1 mL, $C \approx 0.25 \text{ mmol.L}^{-1}$) were mixed. Acid fluoride **FA-2d** (0.25 mmol, 1 eq) was incubated at room temperature. The percentage of remaining compound acid fluoride **FA-2d** was monitored by ^{19}F NMR in the following 24h at 23°C.

With Dodecane-1-thiol

Dodecane-1-thiol (0.25 mmol) in acetonitrile (1 mL, $C \approx 0.25 \text{ mmol.L}^{-1}$) were mixed. Acid fluoride **FA-2d** (0.25 mmol, 1 eq) was incubated at room temperature. The percentage of remaining compound acid fluoride **FA-2d** was monitored by ^{19}F NMR in the following 24h at 23°C.

With Thiophenol

Thiophenol (0.25 mmol) in acetonitrile (1 mL, $C \approx 0.25 \text{ mmol.L}^{-1}$) were mixed. Acid fluoride **FA-2d** (0.25 mmol, 1 eq) was incubated at room temperature. The percentage of remaining compound acid fluoride **FA-2d** was monitored by ^{19}F NMR in the following 24h at 23°C.

References

- [1] F. Beaulieu, L.-P. Beauregard, G. Courchesne, M. Couturier, F. LaFlamme, A. L'Heureux, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5050-5053.
- [2] Y. Ogiwara, Y. Sakurai, H. Hattori, N. Sakai, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4204-4208.
- [3] T. Scattolin, K. Deckers, F. Schoenebeck, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5740-5743.
- [4] E. M. Mahmoud, S. Mori, Y. Sumii, N. Shibata, *Org. Lett.* **2023**, *25*, 2810-2814.
- [5] J. B. Baell, P. J. Duggan, S. A. Forsyth, R. J. Lewis, Y. P. Lok, C. I. Schroeder, *Biorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 4025-4037.
- [6] M. Aliyu Idris, K. H. Song, S. Lee, *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 2449-2453.
- [7] Y. Okuda, J. Xu, T. Ishida, C.-a. Wang, Y. Nishihara, *ACS Omega* **2018**, *3*, 13129-13140.
- [8] B. Le, H. Wu, X. Hu, X. Zhou, Y. Guo, Q.-Y. Chen, C. Liu, *Tetrahedron Lett.* **2020**, *61*.
- [9] F. Seel, J. Langer, *Chem. Ber.* **2006**, *91*, 2553-2557.
- [10] C. Zhu, S. Zhumagazy, H. Yue, M. Rueping, *Org. Chem. Front.* **2022**, 342-346.
- [11] S. B. Munoz, H. Dang, X. Ispizua-Rodriguez, T. Mathew, G. K. S. Prakash, *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1659-1663.
- [12] J. A. Vogel, R. Hammami, A. Ko, H. Datta, Y. N. Eiben, K. J. Labenne, E. C. McCarver, E. Z. Yilmaz, P. R. Melvin, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 5962-5966.
- [13] S. D. Brown, H. Du, M. Franzini, A. A. Galan, P. Huang, P. Kearney, M. H. Kim, E. S. Koltun, S. J. Richards, A. L. Tshako, C. A. Zaharia (Exelixis, Inc.), WO2009086264, **2009** [*Chem. Abstr.*].
- [14] J. Li, F. Xu, Y. Zhang, Q. Shen, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2575-2577.
- [15] M. Ayub Ali, S. M. A. Hakim Siddiki, K. Kon, K.-i. Shimizu, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 1316-1319.
- [16] R. Silva, D. Silva, F. Nóbrega, A. Oliveira, E. Lima, D. Sousa, *J. Chem. Pharm. Res.* **2017**, *9*, 89-94.
- [17] S. J. S. Düsel, B. König, *Eur. J. Org. Chem.* **2020**, *2020*, 1491-1495.

CONCLUSION ET PERSPECTIVE

Au cours de mon doctorat, j'ai eu l'opportunité d'être impliqué dans le développement de nouvelles méthodes de synthèse dans la chimie organique du fluor. Ainsi, à partir du **DNTFB**, un nouveau réactif (le **DDPyOCF₃**) a pu être développé et étudié. Ce réactif a permis l'émergence de diverses méthodologies, que ce soit pour la trifluorométhoxylation ou pour l'accès à des groupements fluorés émergents via la valorisation de sa dégradation.

Dans un premier temps, nos efforts se sont concentrés sur le développement du nouveau réactif **DDPyOCF₃**, à partir du **DNTFB** et de la **DMAP**, permettant d'obtenir une solution stable de l'anion trifluorométhanolate. En raison de l'instabilité connue de cet anion, sa stabilisation représentait un défi de taille. Le **DDPyOCF₃** a pu être intégralement étudié, que ce soit sa cinétique de formation, sa stabilité ainsi que sa dégradation. Forts de ces connaissances, ce réactif a pu être utilisé comme agent de trifluorométhoxylation nucléophile (Schéma 1). L'objectif étant de développer la trifluorométhoxylation sans recours à l'utilisation d'argent. Quatre méthodes particulièrement efficaces ont pu être développées à partir de substrats halogénés, mésylés et tosylés. Les voies de synthèse s'adaptent à la réactivité du substrat. L'utilisation de l'iodure de potassium comme additif a permis d'accroître la réactivité des substrats tout en stabilisant l'ion trifluorométhanolate par la formation *in situ* de **CF₃OK**. Lors de l'exemplification, un résultat surprenant a conduit à la formation de composés trifluorométhoxylés vinyliques. Les résultats préliminaires sont encourageants. Il serait désormais nécessaire de mener une étude mécanistique approfondie et d'optimiser les conditions de réaction pour faire progresser ce projet.

Un second projet à vue le jour avec comme objectif de valoriser la dégradation *in situ* du **DDPyOCF₃** en difluorophosgène afin de fonctionnaliser des amines et d'obtenir des fluorures de carbamoyle (Schéma 1). Les méthodes développées permettent une synthèse efficace de ces composés. De ce fait, de nombreux substrats ont pu être fonctionnalisés. De surcroit, en raison de la rareté de la documentation sur ces composés, une étude détaillée de leurs stabilités et de leurs propriétés a été entreprise. Celle-ci a révélé la remarquable stabilité de ces composés et ainsi leur fort potentiel. Ces résultats concluants ont mené au radiomarquage de ces composés. Des fluorures de carbamoyle radiomarqués ont donc pu être obtenus avec succès. Afin de valoriser la post-fonctionnalisation de ces composés et d'accéder à des produits

difficiles d'accès, les fluorures de carbamoyle ont pu être activés par une source de calcium pour surmonter leur stabilité et ainsi former des urées mixtes.

Pour finir, dû au potentiel de la génération in situ de difluorophosgène à partir du **DDPyOCF₃**, un dernier projet a été élaboré en valorisant de nouveau cette dégradation. L'exploitation de cette dégradation a permis d'obtenir une voie de synthèse efficace des fluorures d'acide à partir des acides carboxyliques (Schéma 1). Par la suite, une étude de la réactivité des fluorures d'acide isolés a été réalisée et a révélé une interaction remarquable de ceux-ci avec les amines, surpassant nettement celle de leurs homologues chlorés. De surcroît, par l'emploi d'une base, les fluorures d'acide ont démontré une réactivité appréciable avec les alcools et les thiols. Enfin, ces fluorures d'acide se sont également avérés être des intermédiaires de grande valeur pour la génération d'amides et d'esters, sans isoler ces intermédiaires.

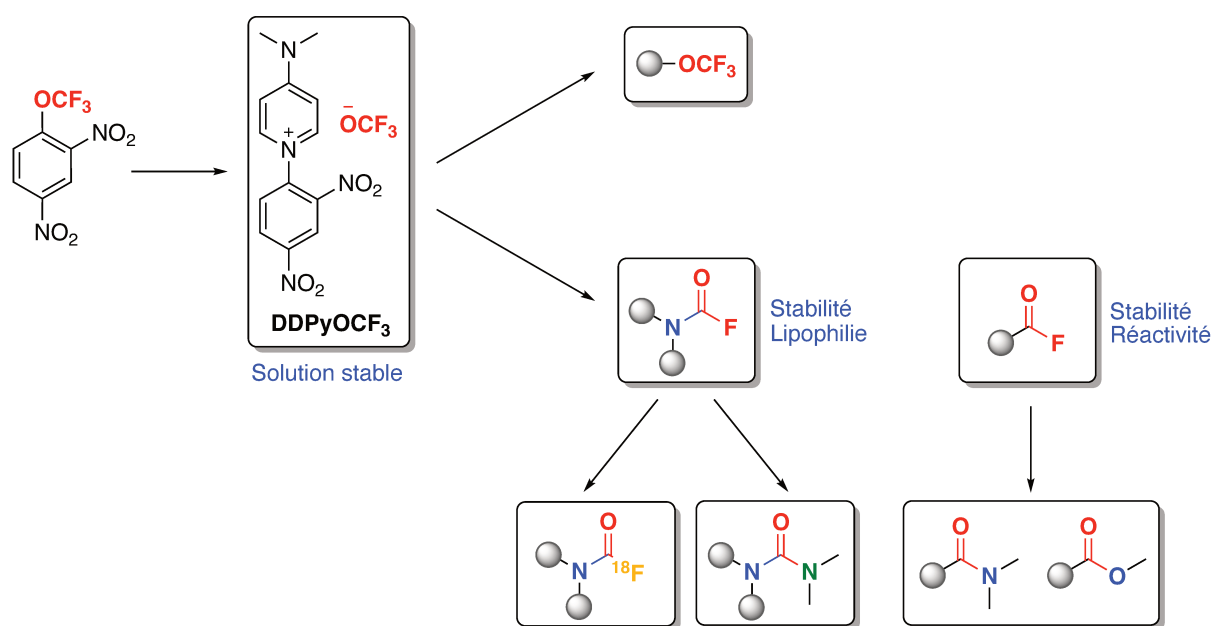


Schéma 1 : Résumé des méthodes élaborées grâce au **DDPyOCF₃**

D'un point de vue plus général, le **DDPyOCF₃** se révèle être un réactif d'une grande pertinence et polyvalence. Les premiers projets entrepris mettent en lumière le potentiel remarquable de ce réactif non seulement pour la trifluorométhoxylation, mais également pour l'exploitation de sa dégradation en vue de l'obtention de nouveaux groupements fluorés émergents. Ainsi, le **DDPyOCF₃** s'affirme comme un outil de choix dans le domaine de la chimie du fluor.

Conclusion et perspective

Il reste à mon sens des thématiques à exploiter, tel que la synthèse de composés trifluorométhoxylés vinyliques et aromatiques afin d'élargir le champ d'application du **DDPyOCF₃**. Une seconde thématique consisterait à poursuivre la valorisation du difluorophosgène généré lors de la dégradation du **DDPyOCF₃**.

Résumé : Développement d'un nouveau réactif en chimie du fluor : le 2,4-dinitrotrifluorométhoxybenzène

Depuis les dernières décennies, la chimie du fluor a pris beaucoup d'ampleur et est maintenant un élément clé dans de nombreux domaines tels que les matériaux, la chimie médicinale et l'agrochimie. Dans ce contexte, la recherche de nouveaux groupements fluorés et le développement de voies de synthèse efficaces ne cessent de susciter l'intérêt de la communauté scientifique. La synthèse de molécules portant une fonction trifluorométhoxy attire un fort intérêt puisque ce motif possède des propriétés électroniques et physico-chimiques très intéressantes. En effet, la fonction CF_3O contribue, entre autres, à augmenter la stabilité métabolique et la lipophilie des molécules qui le portent. La possibilité d'ajouter cette fonction sur des molécules complexes serait un outil majeur notamment via une approche directe afin de moduler les propriétés de molécules en « late stage ».

En 2010, notre groupe avait utilisé le 2,4-dinitrotrifluorométhoxybenzène (DNTFB) comme réactif, facile à utiliser et peu onéreux, pour effectuer des trifluorométhoxylations. Cependant, la méthode n'était applicable qu'à très peu de substrats et méritait donc d'être étudiée de manière plus approfondie. De plus, le DNTFB pourrait également être utilisé comme précurseur de difluorophosgène afin d'accéder à de nouveaux groupements fluorés. Ce manuscrit décrit donc le développement d'un nouveau réactif fluoré à partir du DNTFB ainsi que l'étude complète de la stabilité et de la dégradation de ce nouveau réactif. L'utilisation de ce réactif pour la trifluorométhoxylation est également décrite. Ce manuscrit décrit également l'utilisation de la dégradation du réactif en difluorophosgène pour accéder à d'autres groupements fluorés tel que les fluorures de carbamoyle et les fluorures d'acide. Une étude de la stabilité et de la réactivité de ces composés est également décrite.

Mots clefs

Fluor – Trifluorométhoxylation – Difluorophosgène – Fluorure de carbamoyle – Fluorure d'acide – Études mécanistiques - Radiomarquage

Abstract: Development of a novel Reagent in Fluorine Chemistry: 2,4-Dinitrotrifluoromethoxybenzene

In recent decades, fluorine chemistry has gained significant momentum and has become a key element in various fields such as material science, medicinal chemistry and agricultural chemistry. In this context, the research for new fluorinated groups and the development of efficient synthesis routes is a topic of constant interest in the scientific community. The synthesis of molecules bearing a trifluoromethoxy function is of strong interest due to the moieties highly interesting electronic and physicochemical properties. The CF₃O moiety can, amongst other things, contribute to an increased metabolic stability and lipophilicity of the molecules carrying it. The ability to add this function to complex molecules would be an important tool in modulating molecular properties in "late stage" development, especially through a direct approach.

In 2010, our group used 2,4-dinitrotrifluoromethoxybenzene (DNTFB) as an easy-to-use and inexpensive reagent for trifluoromethoxylation. However, the methods limited applicability to very few substrates deserved a more in-depth study. Especially as DNTFB could also be used as a precursor to access new fluorinated groups via difluorophosgene. This study describes the development of a novel fluorinated reagent derived of DNTFB as well as a comprehensive study of the stability and degradation of this novel reagent. The use of the aforementioned reagent for trifluoromethoxylation has also been described. Additionally, this study describes the reagents degradation into difluorophosgene, and its use to access other fluorinated groups such as carbamoyl fluorides and acid fluorides. The stability and reactivity of these compounds are also examined in the study.

Keywords

Fluorine – Trifluoromethoxylation – Difluorophosgene - Carbamoyl fluoride – Acyl fluoride – Mechanistic studies – Radiolabelling

« On te dira d'être premier, jamais d'être heureux... Premier c'est pour ceux qu'ont besoin d'une note, qu'ont pas confiance en eux. »

Aurélien Cotentin