



Application de la chimie radicalaire des xanthates pour la synthèse de molécules organo-fluorées

Pierre Salomon

► To cite this version:

Pierre Salomon. Application de la chimie radicalaire des xanthates pour la synthèse de molécules organo-fluorées. Chimie. Ecole polytechnique, 2014. Français. NNT: . tel-01076540

HAL Id: tel-01076540

<https://pastel.hal.science/tel-01076540>

Submitted on 22 Oct 2014

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.



THÈSE

Présentée pour l'obtention du grade de

Docteur de l'Ecole Polytechnique

Spécialité : Chimie Organique

par

Pierre Salomon

Application de la chimie radicalaire des xanthates à la synthèse de molécules organo-fluorées

Soutenance effectuée le 10 octobre 2014 devant le jury composé de :

Pr. Thierry Lequeux

Président

Pr. Xavier Pannecoucke

Rapporteur

Dr. Emmanuel Magnier

Rapporteur

Pr. Samir Zard

Directeur de thèse

Dr. Brigitte Lesur

Examinatrice

Dr. Dominique Lesuisse

Examinatrice

SOMMAIRE

ABREVIATIONS.....	9
INTRODUCTION GENERALE	15
I. Introduction à la Chimie Radicalaire et à la chimie du fluor	21
A. Introduction générale à la chimie radicalaire	23
1. Introduction.....	23
2. Généralités sur les radicaux	24
3. Stabilité et réactivité	25
4. La réaction radicalaire par propagation de chaîne	26
a) Description	26
b) Exemples de méthodes radicalaires par propagation de chaînes	28
(1) Les hydrures d'étain	28
(2) Réactions par transfert d'atomes ou de groupes.....	34
(3) Les fragmentations radicalaires.....	36
(4) Les esters thiohydroxamiques ou esters de Barton	38
5. Conclusion	41
B. Introduction à la chimie radicalaire des xanthates	42
1. La réaction de Barton-McCombie : première utilisation radicalaire des O-alkyl xanthates.....	42
2. Découverte d'une nouvelle réactivité des xanthates	45
3. Mécanisme de la chimie radicalaire par transfert de xanthates	46
4. Les différents voies d'accès au Xanthates.....	49
5. Potentiel des xanthates en synthèse organique.....	50
a) Addition radicalaire intermoléculaire	50
b) Cyclisation sur des oléfines	52
c) Cyclisation sur un noyau aromatique.....	53
d) Réaction par fragmentation	54
e) Radicaux centrés sur un atome d'azote	56
f) Transformations de la fonction xanthate	56
(1) Transformations radicalaires.....	56
(2) Transformations ioniques.....	58
g) Exemples d'applications en synthèse totale	59
6. Conclusion	61
C. Introduction à la chimie du fluor.....	62
1. Propriétés et historique	62
2. L'intérêt du fluor en chimie médicinale	62

a)	Propriétés générales	62
b)	Bioisostère et exemples de molécules organo-fluorés actives.....	64
(1)	Le fluor comme isostère de l'hydrogène.....	64
(2)	Bioisostères fluorés de type RCF ₃ , RCF ₂ H et RCF ₂ R'	67
3.	Utilisation du fluor en imagerie médicale : PET SCAN	71
4.	Les méthodes classiques d'introduction du fluor en chimie organique	72
a)	Création de liaisons Carbone-Fluor	73
(1)	Le fluor comme nucléophile	73
(2)	Le fluor comme électrophile	76
5.	Introduction de groupements fluorés.....	80
a)	Utilisation de la chimie ionique.....	80
b)	Utilisation de la chimie radicalaire.....	82
c)	Exemples de xanthates fluorés	86
6.	Conclusion	88
II.	Synthèse de vinyles <i>gem</i> -di-fluorés	89
A.	Introduction.....	91
1.	Intérêt de la fonction vinyle <i>gem</i> -difluoré	91
a)	Intérêt pour l'activité biologique	91
b)	Modifications possibles	92
2.	Principales voies d'accès	95
a)	Réactions de type Wittig et réaction de Julia	95
b)	Réaction de β -élimination	98
c)	Utilisation de dérivés métalliques de difluorovinyles : substitutions nucléophiles et couplages	101
d)	Substitution nucléophile S _N 2'	106
e)	Résumé des méthodes	109
3.	Travaux préliminaires effectués au laboratoire	110
B.	Résultats obtenus lors de cette thèse.....	113
1.	Optimisation de la synthèse du xanthate	113
2.	Utilisation pour la synthèse d'hétéro-aromatiques variés	114
3.	Obtention de la fonction vinyle difluorée	117
C.	Conclusion	122
III.	Synthèse de difluorothiochromanes, une nouvelle famille de composés organo-fluorés.....	123
A.	Introduction.....	125
1.	Intérêt et utilisation des thiochromanes	125

2.	Voies de synthèses décrites dans la littérature	126
a)	Création de la liaison C4-C5	127
(1)	Réaction de type Friedel et Crafts	127
(2)	Cyclo-additions	129
(3)	Autres méthodes	129
b)	Création de la liaison S-C2	131
3.	Synthèse d' α,α -difluorosulfures	133
a)	Voie ionique	133
b)	Voie radicalaire	135
4.	Origine du projet	136
B.	Résultats obtenus	138
1.	Synthèse du 1,1-difluoro-1(4-chlorothiophenol)methyl xanthate	138
2.	Application pour la synthèse de vinyles- <i>gem</i> -difluorés	141
3.	Synthèse de difluorothiochromanes	143
4.	Résultats complémentaires	149
a)	Réactions d'allylation, approche à la synthèse de diènes fluorés	149
b)	Addition radicalaire sur le Sabinène	152
c)	Synthèse de thiochromanes	154
C.	Conclusion	156
IV.	Synthèse et utilisation d'un nouveau précurseur de radicaux chlorodifluorométhyles	159
A.	Introduction	161
1.	Un peu de littérature	161
2.	Voies d'accès aux diènes <i>gem</i> -difluorés	163
a)	<i>Via</i> une réaction d'élimination	164
b)	Couplage organo-métallique	166
c)	Intérêt synthétique des diènes <i>gem</i> -difluorés	168
3.	Synthèse de dérivés de 3-(2,2-difluoroethyl)-1H-indole	168
B.	Résultats obtenus	170
1.	Synthèse et optimisation du xanthate	170
2.	Tentatives de cyclisation intramoléculaire	171
3.	Synthèse de vinyles <i>gem</i> -di-fluorés	172
4.	Synthèse de diènes <i>gem</i> -di-fluorés	176
5.	Synthèse de dérivés fluorés d'indolines et d'aza-indolines	181
6.	Réaction d'élimination, un résultat surprenant	183
7.	Application à la synthèse de difluoro-naphtols	188

Sommaire

C. Conclusion et perspectives.....	190
CONCLUSION GENERALE	193

ABREVIATIONS

A	abs	absolu
	Ac	acétyle
	AIBN	2,2'-azo- <i>bis</i> -isobutyronitrile
	Am	amphilectosine
	APTS	acide paratoluènesulfonique
	aq.	aqueux
	Ar	aryle
	atm	atmosphère
B	BARF	[B[3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃] ₄] ⁻
	BBN	borabicyclo[3.3.1]nonane
	BINAP	2,2'-bis(diphénylphosphino)-1,1'-binaphthyle
	bu	butyle
	Bn	benzyle
C	CAN	nitrate de cérium et d'ammonium
	cat.	catalytique
	CCM	chromatographie sur couche mince
	Cl ₅₀	concentration inhibitrice médiane
	conc.	concentré
	conv.	conversion
	corr.	rendement corrigé
	CSA	acide camphorsulfonique
D	d	deutéié
	DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
	dba	dibenzylideneacetone
	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene
	DCC	<i>N,N'</i> -dicyclohexylcarbodiimide
	1,2-DCE	1,2-dichloroéthane
	DCM	dichlorométhane
	DCP	peroxyde de dicumyle
	dist.	distillation
	DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyanobenzoquinone
	Δ	chauffage
	DIPEA	diisopropylethylamine
	DLP	peroxyde de dilauroyle
	DMAP	4- <i>N,N</i> -diméthylaminopyridine
	1,2-DME	1,2-diméthoxyéthane
	DMF	<i>N,N</i> -diméthylformamide
	DMPU	1,3-diméthyl-3,4,5,6-tétrahydro-2(1 <i>H</i>)pyrimidinone
	DMSO	diméthylsulfoxyde
	DS	Dean-Stark

ABREVIATIONS

E	DTBP	peroxyde de di- <i>tert</i> -butyle
	e ⁻	électron
	<i>ee</i>	excès énantiomérique
	elim.	élimination
	EP	éther de pétrole
	eq.	équivalent
	Et	éthyle
	EWG	groupement électro-attracteur
G	GP	groupement protecteur
H	h	heure
	Hal	halogène
	HMPA	hexaméthylphosphoramide
	HOBt	hydroxybenzotriazole
	HOMO	plus haute orbitale moléculaire occupée
	HWE	Horner-Wadsworth-Emmons
	Hz	hertz
	hν	initiation photochimique
I	IR	infrarouge
J	j	jour
K	k	constante de vitesse
	kcal	kilocalorie
	kJ	kilojoule
L	LDA	diisopropylamidure de lithium
	LiHMDS	<i>bis</i> (triméthylsilyl)amidure de lithium
	liq.	liquide
	LUMO	plus basse orbitale moléculaire vacante
M	M	mole par litre
	<i>m</i> CPBA	acide métachloroperbenzoïque
	Me	méthyle
	MEM	méthoxyéthoxyméthyle
	min.	minute
	mol	mole
	mol%	pourcentage molaire
	Ms	mésyle
	MS	tamis moléculaire
N	NBS	<i>N</i> -bromosuccinimide
	NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
	Nu	nucléophile
	In	quantité catalytique d'initiateur radicalaire
O	<i>o</i> -tol	ortho-tolyle
P	PDC	dichromate de pyridinium

	Pd/C	palladium sur charbon
	PG	groupement protecteur
	Ph	phényle
	Pht	phtalimide
	Piv	pivaloyle
	ppm	partie par million
	Ps	pseudoptérosine
	Pyr	pyridine
	qté	quantité
Q	quant.	quantitatif
R	rd	rapport diastéréoisomérique
	rdt	rendement
	RMN	résonance magnétique nucléaire
S	sat.	saturé
	SET	transfert mono-électronique
	S _H	substitution homolytique
	S _N	substitution nucléophile
	sol.	solide
	SOMO	orbitale moléculaire simplement occupé
	sPs	<i>seco</i> - pseudoptérosine
	stœch.	stœchiométrique
	substœch	substœchiométrique
T	ta	température ambiante
	TBAF	fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
	TBDPS	tertiobutyldiphénylsilyle
	<i>t</i> Bu	tertiobutyle
	TEA	triéthylamine
	Tf	Trifluorométhanesulfonyle
	TFA	acide trifluoroacétique
	TFAA	anhydride trifluoroacétique
	TFDO	méthyl(<i>trifluorométhyl</i>)dioxirane
	THF	tétrahydrofurane
	TMEDA	tétraméthylènediamine
	TMP	2,2,6,6-tétraméthylpipéridine
	TMS	triméthylsilyle
	Ts	tosyle
	TTMSS	tris(triméthylsilyl)silane
U	UV	ultra-violet
V	Vol%	pourcentage volumique
X	Xa	xanthate
	*	activé

INTRODUCTION GENERALE

De nos jours, les applications de la chimie organique sont omniprésentes dans notre vie quotidienne : Matériaux, produits ménagers, cosmétiques, médicaments, carburants, *etc.* La communauté scientifique des chimistes organiciens doit donc sans cesse innover, et découvrir des méthodes de synthèses toujours plus efficaces.

Dans ce contexte, la chimie radicalaire peine cependant à être reconnue à sa juste valeur. Longtemps restés de côté, car réputés trop difficiles à maîtriser, les radicaux ont néanmoins connu un essor fascinant au cours des dernières décennies. Largement étudiés et mieux contrôlés, il a été montré qu'ils permettaient d'accomplir un grand nombre de réactions et de transformations. Malheureusement, pour beaucoup d'organiciens, chimie radicalaire rime avec chimie de l'étain, ses résidus toxiques et ses problèmes de purification.

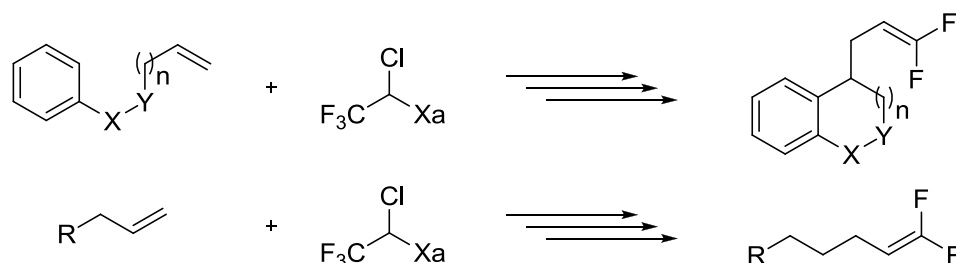
Dans le but de développer des méthodes alternatives, n'utilisant aucun métal lourd, notre laboratoire travaille depuis plusieurs années sur un nouvel outil pour la chimie radicalaire, reposant sur l'utilisation de la fonction xanthate. Alors que la chimie de l'étain reste limitée à la recherche académique, la chimie des xanthates a déjà fait ses preuves avec l'industrialisation d'un procédé de polymérisation radicalaire : MADIX.¹ La chimie des xanthates jouit de plus d'une grande simplicité opérationnelle, et permet de réaliser un grand nombre de transformations réputées difficiles par d'autres méthodes.

L'objectif de ces travaux de thèses a été d'utiliser l'incroyable potentiel et flexibilité de la chimie radicalaire des xanthates pour la synthèse de dérivés organiques fluorés.

Dans une première partie, nous présenterons les bases de la chimie radicalaire, et plus particulièrement de la chimie radicalaire par propagation de chaîne. Nous exposerons ensuite les spécificités et les principales applications de la chimie des xanthates. Enfin nous aborderons rapidement la problématique du fluor en chimie organique, où nous discuterons de ses propriétés extraordinaires.

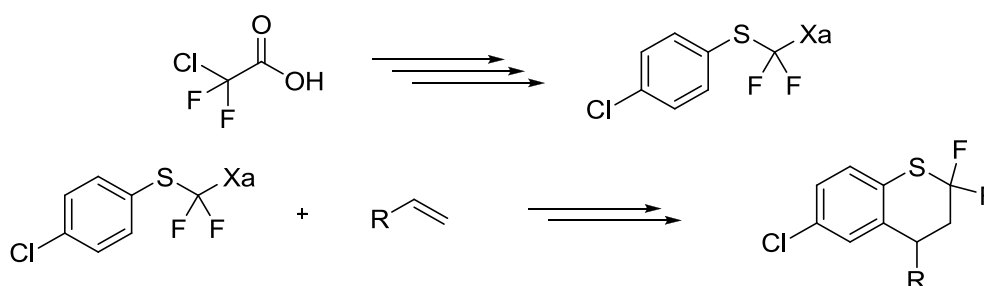
¹ MADIX : Macromolecular Design via the Interchange of Xanthates

Dans une deuxième partie, nous présenterons les résultats que nous avons obtenus dans le cadre de l'utilisation d'un xanthate fluoré, en particulier son application pour la synthèse de vinyles *gem*-difluorés.



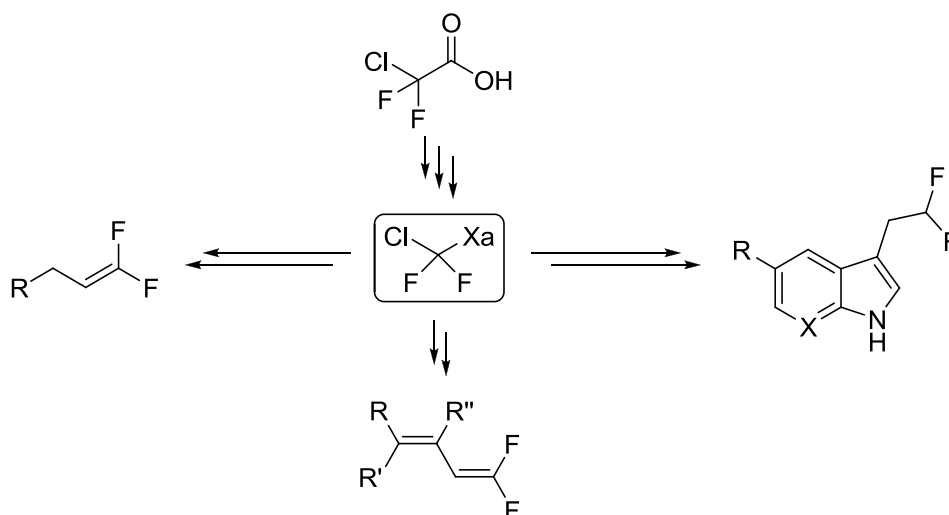
Synthèse de vinyles *gem*-di-fluorés

Dans une deuxième partie, nous exposerons la synthèse d'un nouveau xanthate fluoré ainsi que son utilisation pour la synthèse de difluorothiochromanes, une nouvelle famille de composés organo-fluorés.



Synthèse de difluorothiochromanes, une nouvelle famille de composés organo-fluorés

Enfin, le troisième chapitre sera dédié à la synthèse d'un nouveau précurseur du radical 1-chloro-1,1-difluorométhyle, ainsi qu'à son utilisation pour la synthèse d'alcènes et de diènes difluorés. Une séquence inattendue ayant permis la synthèse d'indoles, aza-indoles et naphthols fluorés sera également présentée.



Synthèse et utilisation d'un nouveau précurseur

*NB : La partie expérimentale décrit, quant à elle, les intermédiaires clés et les composés finaux. Pour une meilleure lecture de ce manuscrit, la numérotation des composés est en gras et fait apparaître deux numéros séparés par un tiret : le premier, en chiffre romain, indique le chapitre où ils sont cités et le deuxième la molécule (par exemple **III-34** correspond à la molécule 34 dans le chapitre III). Cette numérotation, ainsi que celle des schémas, est réinitialisé au début de chaque chapitre. Exceptionnellement, pour une lecture plus fluide, certains composés pourront être amenés à porter deux numéros différents.*

I. Introduction à la Chimie Radicalaire et à la chimie du fluor

« The experimental evidence... forces me to the conclusion that we have a free radical »

Moses Gomberg

A. Introduction générale à la chimie radicalaire

1. Introduction

Les radicaux, autrement appelés radicaux libres, sont des entités chimiques possédant un nombre impair d'électrons. En chimie, l'orbitale qu'occupe un électron est définie par trois de ses nombres quantiques. Le quatrième nombre quantique, dit de spin, ne peut prendre que deux valeurs : +1 et -1. Ainsi, d'après le principe de Pauli qui stipule que « deux particules élémentaires ne peuvent avoir leurs quatre nombres quantiques identiques », une orbitale ne pourra comporter au maximum que deux électrons. De fait, une espèce radicalaire possède un électron non apparié, à savoir seul dans une orbitale moléculaire. Elle est dite paramagnétique.

La génération de ces espèces s'effectue généralement par la rupture homolytique d'une liaison faible. Celle-ci peut s'effectuer selon trois modes : la photolyse, la thermolyse et les réactions d'oxydo-réductions.

La première mise en évidence de l'existence d'espèces radicalaires remonte à 1900. Moses Gomberg voulant synthétiser l'hexaphenyl éthane par simple couplage de Wurtz d'halogénure de triphenylméthane, isola un produit identifié après analyse élémentaire comme le peroxyde **B**. Il en déduisit que l'hexaphenyl éthane était en équilibre avec l'espèce radicalaire **A**, et que ce dernier réagissait rapidement avec l'oxygène de l'air (Schéma I-1).²

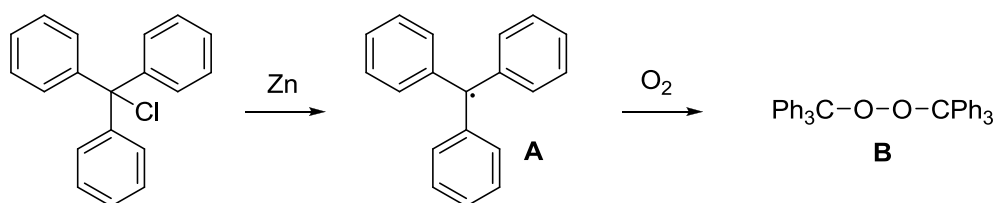


Schéma I-1

Publiant un article intitulé 'An Instance of Trivalent Carbon : Triphenylmethyl' ; Gomberg démontra que l'atome de carbone n'était pas systématiquement un élément tétravalent. Malgré cette importante découverte, la réactivité des radicaux resta de nombreuses années mal comprise. Réputés comme imprévisibles et incontrôlables, les radicaux furent totalement délaissés pendant plusieurs décennies. C'est dans les années 1930 avec les découvertes de *Kharasch et al*, rationalisant la régiosélectivité *anti-Markovnikov* de l'addition de l'acide bromhydrique anhydre (ou bromure d'hydrogène) sur les alcènes, que la communauté scientifique s'intéressa à nouveau aux radicaux. Il faudra cependant attendre les années 1970 pour que la compréhension du comportement des espèces radicalaires permette le développement de nouvelles méthodes de synthèse. Largement étudiés depuis, les radicaux

² Gomberg, M. J. *Am. Chem. Soc.* **1900**, 22, 757.

sont désormais suffisamment maîtrisés pour envisager leur utilisation dans des réactions complexes, en synthèse totale voire récemment en synthèse asymétrique.³ Cette introduction, non exhaustive, a pour ambition de donner un vaste aperçu au lecteur de la chimie radicalaire, de ses spécificités et de ses utilisations.

2. Généralités sur les radicaux

Les radicaux peuvent être de deux types, σ ou π , selon l'orbitale dans laquelle se situe leur électron célibataire (Schéma I-2). Si cet électron occupe une orbitale p, alors le radical sera de type π et présentera une structure quasi-plane : c'est le cas pour une grande partie des radicaux aliphatiques. La substitution du carbone portant le radical par des groupes électroattracteurs (halogènes par exemple) peut favoriser une structure légèrement pyramidale et lui conférer un caractère σ (l'hybridation de l'orbitale se rapproche d'une hybridation sp^3). En revanche si cet électron occupe une orbitale d'hybridation sp ou sp^2 , il sera de type σ : c'est le cas des radicaux aromatiques, vinyliques et propargyliques.

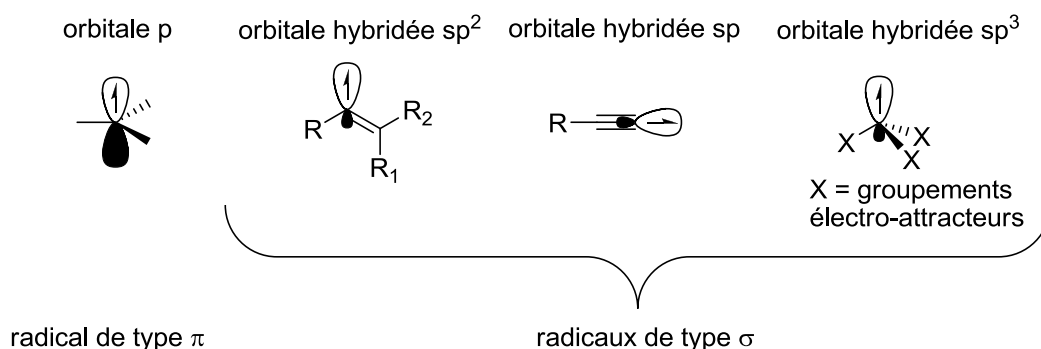


Schéma I-2

Les radicaux de type σ ont une barrière énergétique d'interconversion entre leurs deux formes limites extrêmement faible : de l'ordre de 3 kcal.mol⁻¹ pour les radicaux vinyliques et de 1-2 kcal.mol⁻¹ pour des radicaux occupant une orbitale d'hybridation sp^3 (Schéma I-3). Ainsi, la stéréochimie initiale du carbone portant le radical est perdue lors de la réaction.

³ Pour des ouvrages sur les transformations radicalaires : (a) Giese, B. *Radicals in Organic Synthesis : Formation of Carbon-Carbon bonds* ; Pergamon Press : Oxford, 1986. (b) Curran, D. P. In *Comprehensive Organic Synthesis*; Pergamon Press : Oxford, 1991; Vol 4, pp 715. (c) Motherwell, W. B.; Crich, D. In *Free Radical Chain Reaction in Organic Synthesis*; Academic Press Ltd.: London, 1992. (d) Zard, S. Z. In *Radical Reactions in Organic Synthesis*; Oxford University Press: Oxford, 2003.

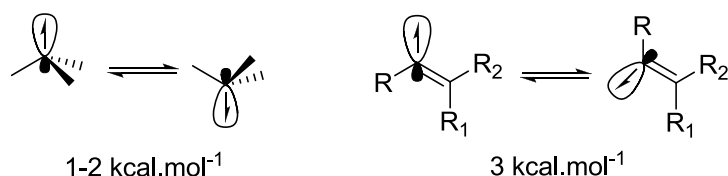


Schéma I-3

3. Stabilité et réactivité

La stabilité d'un radical est inversement proportionnelle à l'enthalpie de dissociation de la liaison C-H correspondante. Les radicaux d'hybridation sp et sp^2 seront donc plus hauts en énergie que les radicaux p ou d'hybridation sp^3 . De plus, la stabilité d'un radical suit les mêmes règles que celle d'un carbocation. Ainsi, plus un radical sera substitué ou délocalisé, plus il sera stable. Ce phénomène s'explique par des effets d'hyperconjugaison. Un rapide aperçu des stabilités relatives de quelques radicaux est représenté Schéma I-4.

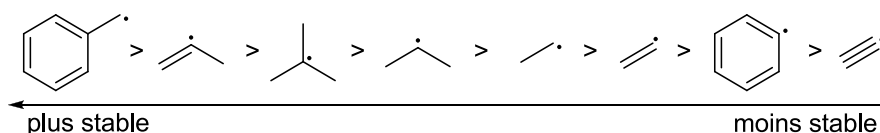


Schéma I-4

Enfin, un radical peut également être stabilisé par interaction avec des substituants riches ou pauvres en électrons situés en position alpha : on parle du caractère **ambiphile** des radicaux (Schéma I-5). Pour modéliser l'interaction d'un radical avec une autre espèce chimique, nous ne considérerons que sa SOMO (Singly Occupied Molecular Orbital), qui est également la plus haute occupée en énergie.

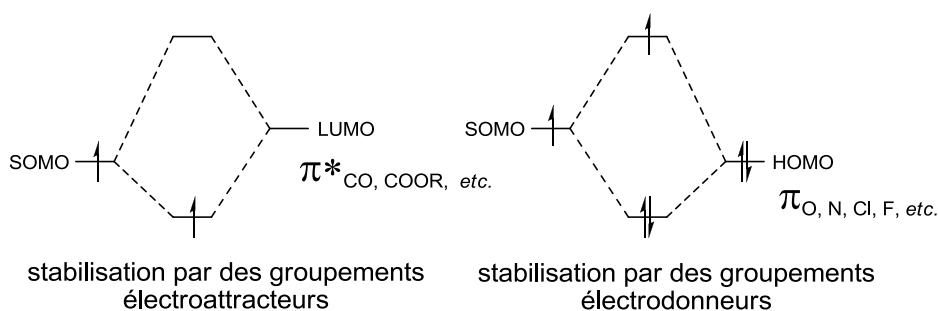


Schéma I-5

Le caractère ambiphile d'un radical lui confère la possibilité de réagir aussi bien avec des espèces riches qu'avec des espèces pauvres en électrons. Pour autant, un radical électrophile réagira plus rapidement avec une espèce riche en électrons et réciproquement (Schéma I-6). Considérons l'addition simple d'un radical sur une oléfine. Dans le cas d'un radical

électrophile, i.e. ayant une SOMO basse en énergie, l'interaction entre sa SOMO et la HOMO (highest Occupied Molecular Orbital) de l'oléfine sera d'autant plus grande que celle-ci est haute en énergie ; ce qui correspond à une oléfine riche en électrons. Dans le cas d'un radical nucléophile, i.e. ayant une SOMO haute en énergie, l'interaction avec la LUMO (Lowest Occupied Molecular Orbital) de l'oléfine sera d'autant plus grande que celle-ci est basse en énergie ; ce qui correspond cette fois à une oléfine pauvre en électrons.

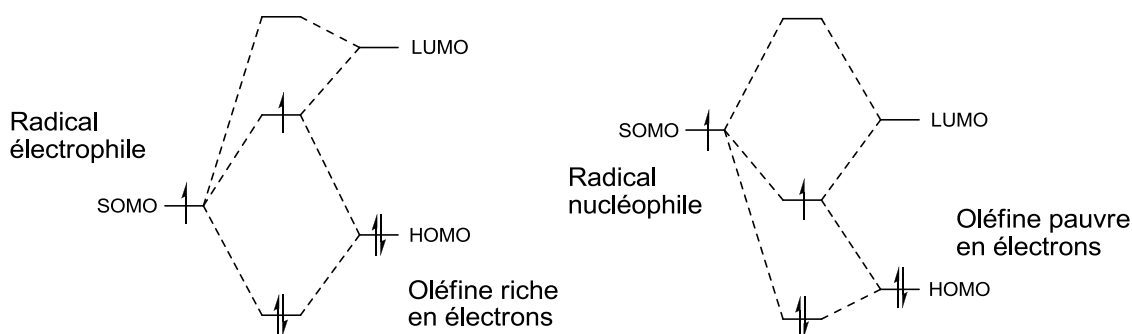


Schéma I-6

4. La réaction radicalaire par propagation de chaîne

a) Description

Les réactions radicalaires par propagation de chaîne sont les réactions radicalaires les plus communément utilisées en chimie organique. Elles procèdent selon trois étapes : initiation, propagation et terminaison.

L'étape d'initiation permet la formation de la première espèce radicalaire. La plupart du temps, celle-ci est générée par un initiateur par la rupture homolytique d'une liaison faible. Les initiateurs (notés In) thermosensibles sont les plus couramment utilisés. Ils se différencient les uns des autres par leur vitesse de décomposition et la nature du radical engendré. D'autres initiateurs comme le couple triéthylborane/dioxygène permettent de générer des radicaux hauts en énergie et ce même à basse température, ils présentent ainsi une bonne alternative aux amorceurs thermosensibles (Schéma I-7).

Initiateur	Nom	$t^{1/2}$	radical généré
	Azo-bis-iso-butyrionitrile	1h à 85 °C	
	Peroxyde de dibenzoyle	1h à 85 °C	
	Peroxyde de dilauroyle	1h à 95 °C	
	Peroxyde de dicumyle	1h à 130 °C	Me·
	Peroxyde de di-tert-butyle	1h à 150 °C	Me·
Et ₃ B . O ₂	Triéthylborane	Pour des températures de réaction allant de TA à -78 °C	Et·

Schéma I-7

Le radical R·, généré lors de l'étape d'initiation, peut être engagé dans des transformations élémentaires : addition sur une insaturation, fragmentation, transfert d'hydrogène, etc. Il s'agit ici des étapes dites de propagation (Schéma I-8). Dans le cas des réactions radicalaires à transfert de chaînes, ces étapes aboutissent systématiquement à la régénération du radical de départ R·.

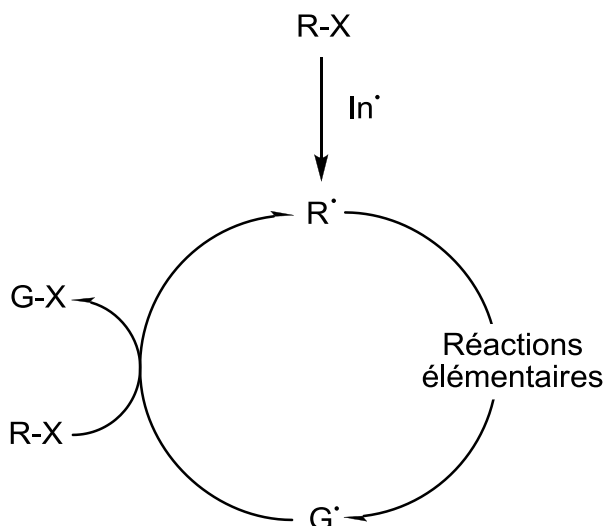


Schéma I-8

Enfin, la dernière étape, dite de terminaison, conduit à la destruction de l'espèce radicalaire et met fin à la propagation de la chaîne. Il peut s'agir de réactions de :

- Recombinaison $A^\bullet + B^\bullet \longrightarrow A-B$
- Dismutation $A-\dot{C}H_2 + B^\bullet \longrightarrow A-C=C + BH$
- Oxydo-réduction $A^\bullet \longrightarrow A^+ \text{ ou } A^-$

Ces réactions doivent être limitées au maximum car elles interrompent le processus en chaîne. Il est donc nécessaire que la cinétique de propagation soit bien supérieure à la cinétique de l'ensemble des réactions de terminaison pour que ce processus soit efficace. Par ailleurs la cinétique de terminaison des radicaux étant directement proportionnelle à leur concentration, il est important de garder une concentration en radicaux actifs la plus faible possible.

b) Exemples de méthodes radicalaires par propagation de chaînes

(1) Les hydrures d'étain

La chimie de l'étain est la chimie radicalaire par propagation de chaîne la plus connue et utilisée en synthèse organique. En effet, les dérivés stannylés utilisés présentent l'avantage de réagir avec de nombreux groupements chimiques, comme par exemple les dérivés nitrés, halogénés, soufrés et sélénisés, ou encore les fonctions isonitriles et xanthates. De plus, cette chimie est flexible et compatible avec de nombreuses fonctionnalités. Elle permet ainsi la réalisation de transformations complexes qui seraient parfois impossibles par la chimie ionique plus traditionnelle. Malgré les avancées considérables qu'elle a permises en synthèse organique, la chimie de l'étain n'a pas pu bénéficier d'un essor industriel. Et pour cause, les dérivés organiques stannylés s'avèrent être particulièrement toxiques ; d'autant plus que de nombreuses difficultés sont rencontrées lors de la purification des produits issus des réactions radicalaires à l'étain. Cette chimie, bien qu'extrêmement puissante, est donc restée pour le moment cantonnée aux laboratoires universitaires.

D'autres réducteurs proposant une alternative aux hydrures d'étain ont été rapportés dans la littérature. Les plus couramment cités sont le tris(triméthylsilyl)silane (TTMSS)⁴ et des dérivés phosphorés tel que l'acide hypophosphoreux (utilisés en milieu tamponné). Ils réduisent les radicaux plus lentement que l'hydrure de tributylétain, ce qui peut parfois présenter un avantage. Malheureusement, l'utilisation du TTMSS, dont la réactivité se rapproche le plus de celle des hydrures de tributylétain (réduction des radicaux environ 10 fois plus lente), reste encore très limitée, principalement pour des raisons de coûts.

Le réactif le plus utilisé dans la chimie de l'étain est sans aucun doute l'hydrure de tri-n-butylétain. Il permet en effet de générer facilement un radical stannylé $Bu_3Sn^\bullet$ pouvant réagir de façon chimiosélective avec de nombreuses fonctionnalités. Il est, par exemple, extrêmement efficace pour la réduction directe des fonctions citées précédemment.

⁴ Chatgililoglu, C. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1229.

Dans la plupart des réactions, un initiateur permet la formation du radical $n\text{-Bu}_3\text{Sn}^\bullet$ qui va rapidement réagir avec un composé de type R-X pour former $n\text{-Bu}_3\text{SnX}$ et un nouveau radical $\text{R}^\bullet$. Ce radical pourra soit être réduit directement par $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, de façon à régénérer un radical $n\text{-Bu}_3\text{Sn}^\bullet$ et propager ainsi la chaîne, soit être engagé dans des réactions élémentaires pour former un nouveau radical $\text{R}_1^\bullet$ avant d'être réduit par $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ (Schéma I-9).

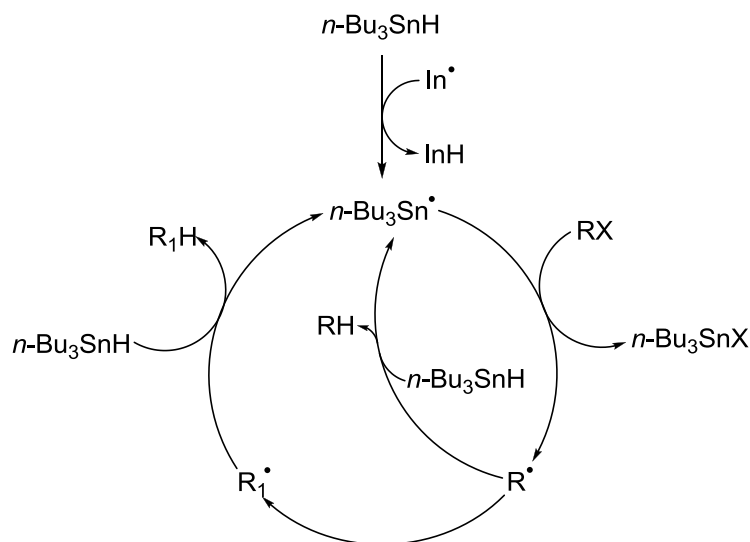


Schéma I-9

Pour privilégier l'une des deux voies, le chimiste organicien devra donc jouer finement avec les cinétiques de réaction. Ainsi, si l'on veut privilégier une réaction élémentaire au détriment de la réduction par l'hydruure de tributylétain, il faudra que la cinétique de cette réaction soit bien supérieure à celle de la réduction, et réciproquement. Les réactions faisant intervenir l'hydruure de tributylétain ayant été largement étudiées, les différentes vitesses de réactions sont relativement bien connues.

Tout d'abord, comme résumé dans le Schéma I-10, la vitesse d'abstraction par le radical $n\text{-Bu}_3\text{Sn}^\bullet$ varie considérablement d'une fonction à l'autre. Ainsi, un atome d'iode sera par exemple abstrait plus rapidement qu'un atome de brome, lui-même étant abstrait jusqu'à 1000 fois plus rapidement qu'un atome de chlore.

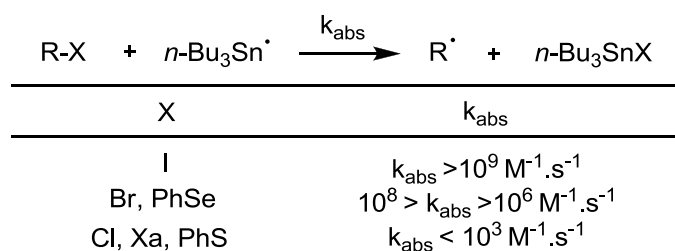


Schéma I-10

L'exemple du Schéma I-11 illustre cette sélectivité et présente la réduction sélective d'un atome de brome sur une molécule possédant un brome et un chlore géminaux.⁵

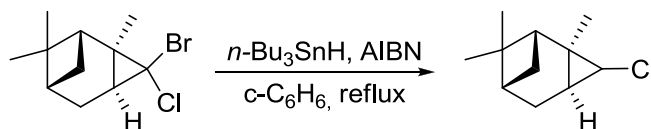


Schéma I-11

De plus, la vitesse de réduction d'un radical par Bu_3SnH varie selon la nature du radical (Schéma I-12). Un radical vinyle sera, par exemple, réduit 1000 fois plus rapidement qu'un radical alkyle tertiaire. Malheureusement, les radicaux de groupements alkyles, qu'ils soient primaires, secondaires ou tertiaires, seront réduits à des vitesses comparables et il sera donc difficile de les discriminer.

$\text{R}^\bullet + n\text{-Bu}_3\text{SnH} \xrightarrow{k_{\text{red}}} \text{RH} + n\text{-Bu}_3\text{Sn}^\bullet$	
R	k_{red}
<i>t</i> -Bu	$k_{\text{ref}} \sim 7 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$
<i>c</i> -C ₆ H ₆	$k_{\text{red}} \sim 10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$
vinyl	$k_{\text{red}} \sim 10^8 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$

Schéma I-12

La vitesse importante de réduction d'un radical par $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ (on retiendra un ordre de grandeur de $10^6 \text{ M}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$) limite de fait les réactions intermoléculaires. En pratique, l'addition intermoléculaire d'un radical sur une oléfine ne sera possible que si l'oléfine est activée et mise en large excès. Cette chimie est, en revanche, beaucoup plus utilisée pour réaliser des réactions de cyclisation intramoléculaire, où les cinétiques des réactions sont élevées. Le maintien d'une faible concentration en hydruure de tributylétain permet alors de favoriser les cyclisations en évitant une réduction précoce du premier radical généré après abstraction.

Les exemples ci-dessous illustrent les propriétés de la chimie radicalaire des hydruures d'étain. Cette approche ne se veut pas exhaustive, cependant le choix des exemples permet de couvrir les caractéristiques les plus intéressantes.

Comme expliqué précédemment, la chimie de l'étain est très efficace pour effectuer la réduction radicalaire de nombreuses fonctions. L'exemple suivant (Schéma I-13) présente l'utilisation d'un nitroalcène comme accepteur de Michael, la réduction de la fonction nitro permettant ensuite d'obtenir le produit désiré.⁶

⁵ Hatem, J. ; Waegell, B. *Tetrahedron* **1990**, 8, 2789.

⁶ Tanaka, T.; Toru, T.; Okamura, N.; Hazato, A.; Sugiura, S.; Manabe, K.; Kurozumi, S.; Suzuki, M.; Kawagishi T.; Noyori, R. *Tet. Lett.* **1983**, 24, 4103.

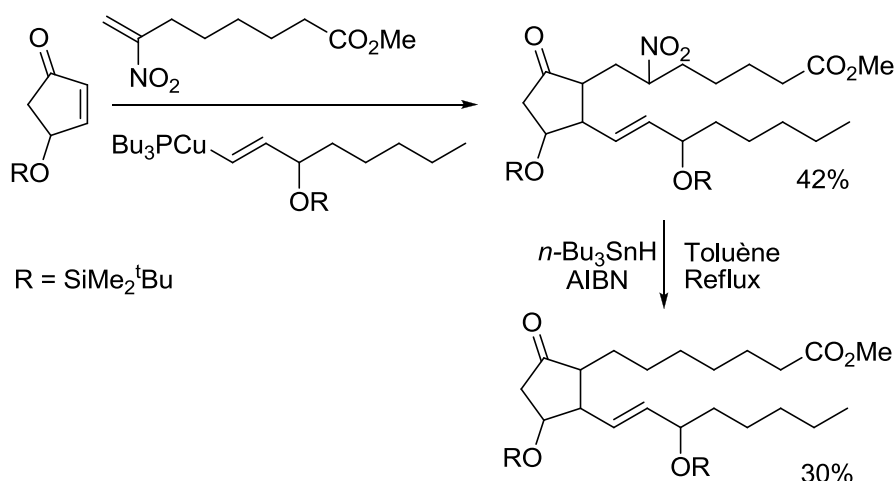


Schéma I-13

Dans l'exemple du Schéma I-14, Pattenden effectue une cascade de deux cyclisations radicalaires intramoléculaires pour créer, en une étape et de façon très élégante, le squelette de base des taxanes.⁷ L'abstraction de l'atome d'iode permet une première cyclisation intramoléculaire, une deuxième cyclisation de type 6-exo génère un nouveau radical stabilisé qui est alors réduit par l'hydruure de tributylétain pour former le squelette désiré.

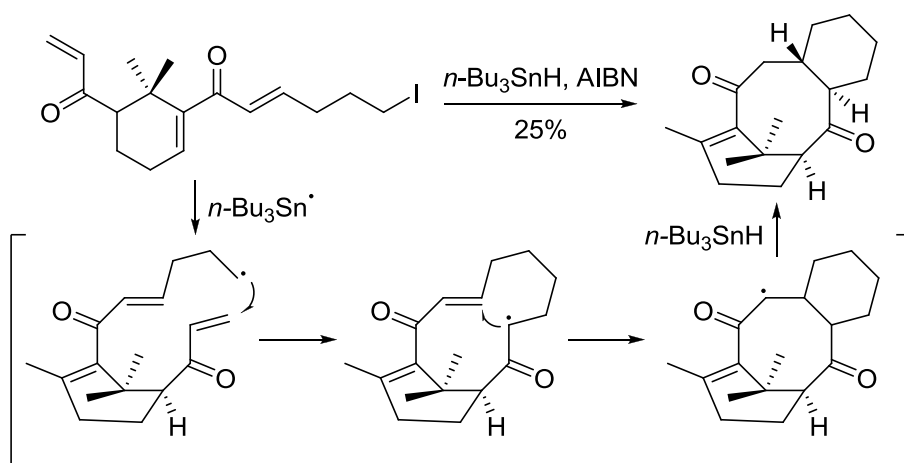


Schéma I-14

Un autre exemple de cyclisation en cascade est présenté dans le Schéma I-15. Dans ce cas, l'abstraction de l'atome d'iode permet de générer un radical vinylique haut en énergie qui cyclise en mode 6-exo pour donner un radical allylique. Celui-ci peut alors cycliser en mode 5-exo pour donner après réduction par l'hydruure de tributylétain le composé désiré avec un parfait contrôle de la stéréochimie relative des trois centres asymétriques.⁸

⁷ Hitchcock, S.A.; Pattenden, G. *Tetrahedron. Lett.* **1992**, 33, 4843.

⁸ Takasu, K. ; Ohsato, H. ; Kuroyanagi, J. ; Ihara, M. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 6001.

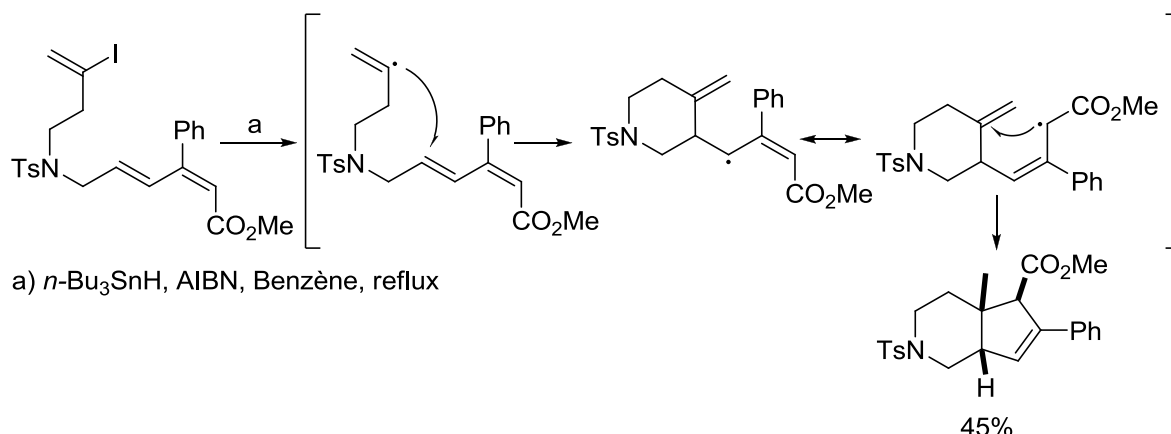


Schéma I-15

Le Schéma I-16 présente un dernier exemple de cascade radicalaire : la synthèse rapide de l'hirsutène en 8 étapes réalisée par Curran en 1985.⁹ L'étape clé de cyclisation radicalaire permet la formation de deux nouveaux cycles, le tout avec un parfait contrôle de la stéréochimie et un rendement très correct.

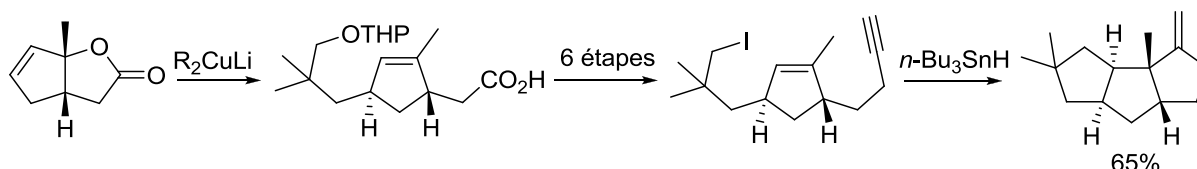


Schéma I-16

L'exemple suivant (Schéma I-17) présente une utilisation très élégante de « l'épingle de Stork ».¹⁰ L'abstraction du groupe sélénié génère un radical qui cyclise de façon intramoléculaire sur la double liaison exocyclique, et ce avec un contrôle parfait de la stéréochimie des deux nouveaux centres créés. L'éther silylé joue ici le rôle de lien permettant cette cyclisation intramoléculaire avec contrôle de la stéréochimie ; il est ultérieurement déprotégé pour fournir le dérivé de sucre désiré. Notons que l'utilisation du couple triéthylborane/oxygène dans ce cas permet de générer des radicaux à basse température, et de garantir ainsi une meilleure énantiosélectivité au cours de la réaction.

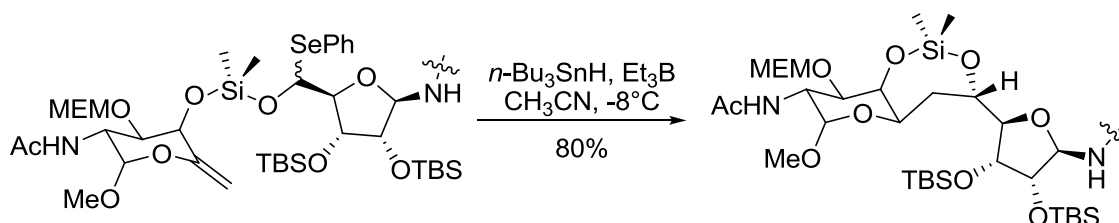


Schéma I-17

⁹Curran, D. P.; Rakiewicz, D. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, 107.

¹⁰Myers, A. G.; Gin, D. Y.; Rogers, D. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4697.

Nous avons vu précédemment qu'il était possible dans certaines conditions d'effectuer une addition intermoléculaire sur une oléfine activée et mise en excès. Dans l'exemple suivant (Schéma I-18), Araki utilise l'addition intermoléculaire d'un radical généré par l'abstraction d'un xanthate sur le maléate de vinyle. Le produit désiré est obtenu avec un bon rendement de 62%, permettant ainsi d'accéder rapidement à la *dl*-showdomycine.¹¹

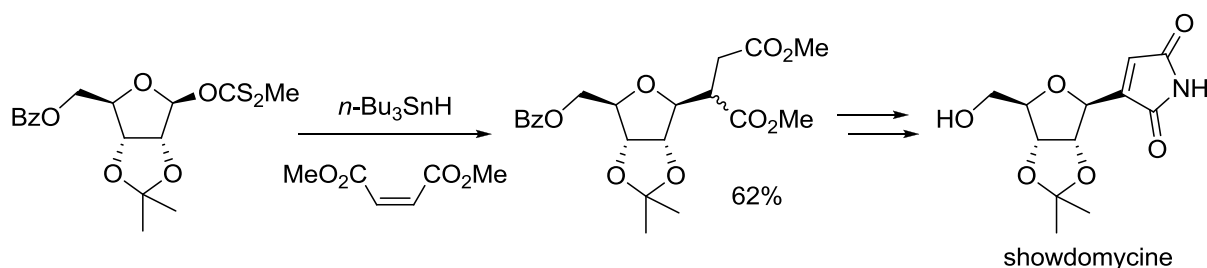


Schéma I-18

En jouant habilement avec les cinétiques des différentes réactions élémentaires, il est également possible de combiner cyclisation intramoléculaire et addition intermoléculaire. Le Schéma I-19 ci-dessous présente l'étape clé de la synthèse par Stork de la (+)-prostaglandine F_{2α}.¹² L'abstraction de l'iode par l'hydruure de tributylétain permet de générer un radical qui cyclise de façon 5-exo. Le nouveau radical s'ajoute alors sur l'oléfine en excès avant d'être finalement réduit. L'insertion de deux groupements alkyles sur la double liaison avec un contrôle parfait de la stéréochimie est particulièrement remarquable.

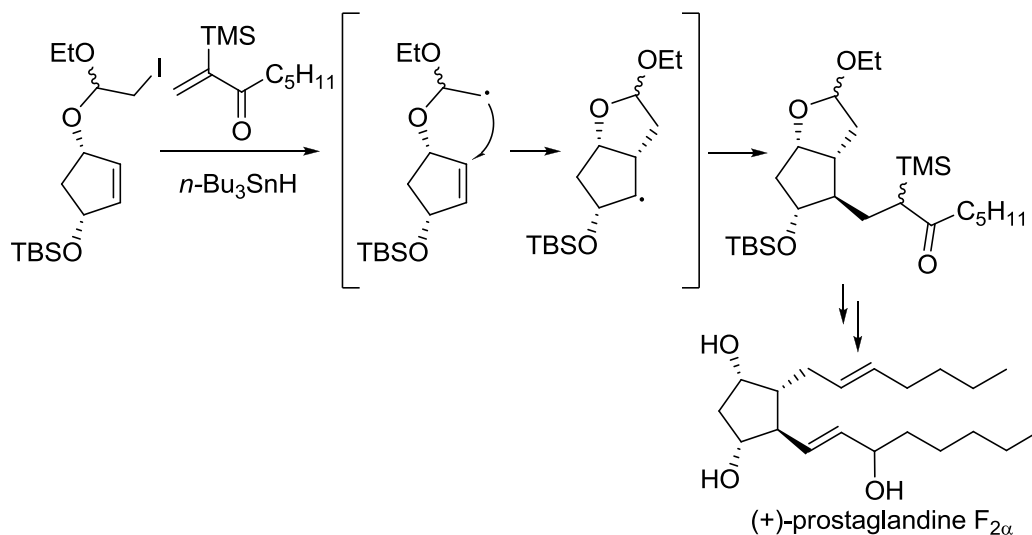


Schéma I-19

¹¹ Araki, Y.; Endo, T.; Tanji, M.; Nagasawa, J.; Ishido, Y. *Tet. Lett.* **1988**, 29, 351.

¹² Stork, G.; Sher, P. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 303.

Enfin, notons qu'il est également possible d'insérer un gaz dissous dans une séquence radicalaire. Dans l'exemple du Schéma I-20, le radical tertiaire généré par l'abstraction de l'atome de brome est piégé par une molécule de monoxyde de carbone avant d'être réduit.¹³

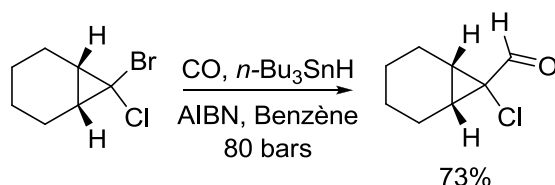


Schéma I-20

Cette méthode peut également être couplée à d'autres réactions élémentaires comme des cyclisations intramoléculaires ou des additions intermoléculaires, créant ainsi des substrats complexes et fonctionnalisés en peu d'étapes.

(2) Réactions par transfert d'atomes ou de groupes

Cette famille de réactions radicalaires se caractérise par le transfert d'un atome ou d'un groupe du produit initial vers le produit final. Ces réactions sont communément appelées réactions de Kharash, du nom du chimiste ayant rationalisé l'addition anti-Markovnikov de l'acide bromhydrique sur des oléfines, grâce à un processus radicalaire par transfert d'atomes.

Les dérivés iodés ou bromés sont les plus couramment utilisés pour ce type de réaction. En effet, la faiblesse des liaisons carbone-iode (221 KJ.mol^{-1}) et carbone brome (284 KJ.mol^{-1}) permet à la fois une bonne initiation et une bonne propagation de la chaîne radicalaire. Il est également possible d'effectuer des réactions par transfert de groupes avec des dérivés soufrés et sélénisés. Le mécanisme général de cette réaction est détaillé dans le Schéma I-21.

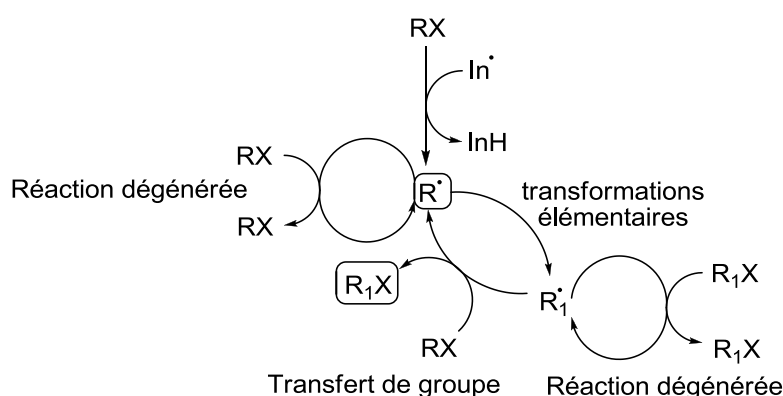


Schéma I-21

¹³Aoyama, H.; Motoyoshiya, J.; Nagano, T.; Nishii, Y.; Gotoh, H.; Nagase, R.; Tanabe, Y. *Org. Lett.* **2007**, 9, 563.

L'étape d'amorçage permet de générer le radical $R^\cdot$. Celui-ci peut réagir de deux façons :

- Avec une autre molécule de départ RX , donnant un nouveau radical $R^\cdot$ et une nouvelle molécule de départ RX . Le bilan de cette réaction est nul car les produits de départ et d'arrivée sont identiques. Elle est dite **dégénérée**. Si cette dernière est totalement invisible d'un point de vue macroscopique, elle est essentielle car elle allonge considérablement la durée de vie du radical $R^\cdot$ dans le milieu.
- Etre engagé dans des réactions élémentaires générant ainsi un nouveau radical $R_1^\cdot$. Celui-ci peut soit réagir sur une molécule R_1X , mais cette réaction est dégénérée, soit sur une molécule de départ RX pour donner le produit final R_1X et un nouveau radical $R^\cdot$, propageant ainsi le processus radicalaire.

Dans ce mécanisme relativement simple, il n'y a aucune réaction compétitive à la formation du nouveau produit R_1X , la propagation radicalaire est donc généralement très efficace. La chimie radicalaire par transfert de xanthates, qui sera largement présentée dans la partie suivante, exploite la chimie par transfert de groupes et permet de faire des réactions réputées impossibles ou extrêmement difficiles avec la chimie radicalaire classique.

Dans l'exemple suivant (Schéma I-22), Livinghouse et Jolly¹⁴ utilisent une cyclisation radicalaire intramoléculaire avec transfert de l'atome d'iode. La position iodée est alors facilement transformée en alcool donnant ainsi la (-)-trachelanthamidié.

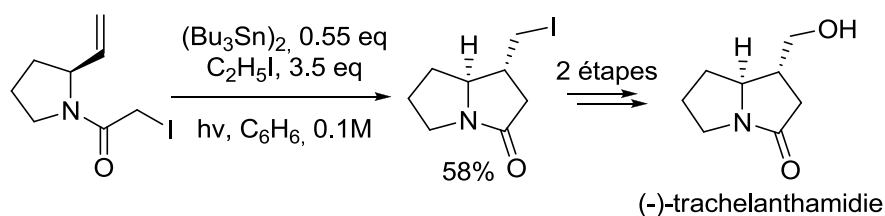


Schéma I-22

Il est également possible d'effectuer des réactions beaucoup plus complexes, où interviennent, lors des réactions élémentaires, additions intermoléculaires et cyclisations intramoléculaires. La synthèse de l'Albène par Curran et Chen¹⁵ (Schéma I-23) démontre la richesse de cette chimie. Le premier radical généré par abstraction de l'atome d'iode s'additionne en intermoléculaire sur la double liaison activée avant de cycliser en mode 5exo et de transférer l'atome d'iode. Le produit est transformé directement pour former le diester tricyclique avec un bon rendement de 55% sur les 4 étapes.

¹⁴ Jolly, R. S.; Livinghouse, T. J. *Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7536.

¹⁵ Curran, D. P.; Chen, M.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 109, 6558.

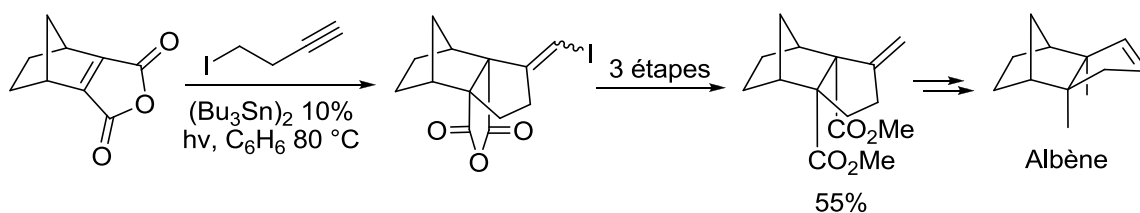


Schéma I-23

L'exemple du Schéma I-24 illustre, enfin, l'utilisation de dérivés sélénés dans les réactions par transfert de groupes.¹⁶

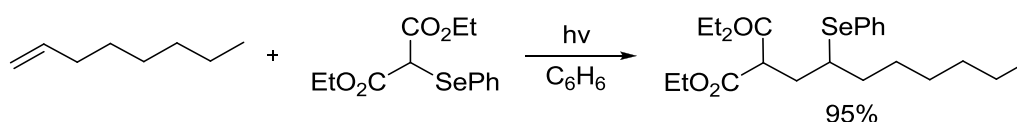


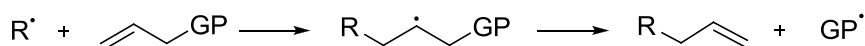
Schéma I-24

(3) Les fragmentations radicalaires

Outre les additions et les cyclisations, il existe un troisième type de transformation fondamentale en chimie radicalaire, à savoir les réactions de fragmentations. Elles consistent en la rupture homolytique d'une liaison donnée. Il existe en chimie par propagation de chaîne deux grandes classes de réactions faisant intervenir ces fragmentations radicalaires : les allylations et les vinylation.

Ces deux réactions, dont le concept général est présenté Schéma I-25, consistent en l'addition régiosélective d'un radical $R^\bullet$ sur une insaturation, suivie d'une β -scission du radical intermédiairement généré pour fournir le produit désiré et un nouveau radical $GP^\bullet$ qui peut propager la chaîne.

Réaction d'allylation radicalaire



Réaction de vinylation radicalaire

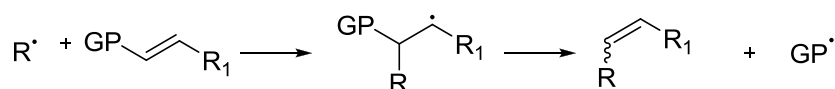


Schéma I-25

Notons que les réactions d'allylations et de vinylation radicalaires ne procèdent pas nécessairement par propagation de chaînes.

¹⁶ Byers, J.; Lane, G. C. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5697.

L'allyle de tri-*n*-butylstannane est le réactif le plus connu et celui qui a été le plus utilisé pour effectuer des réactions d'allylation radicalaire. Il permet de façon très efficace l'allylation d'une position pouvant générer un radical, comme une position halogénée par exemple. Dans l'exemple ci-dessous (Schéma I-26), le groupement phényle thiocarbonate est converti en groupement allyle avec un excellent rendement de 93%. Cette étape clé de la synthèse de l'acide pseudomonique par Keck¹⁷ tolère parfaitement les différentes fonctions présentes sur la molécule.

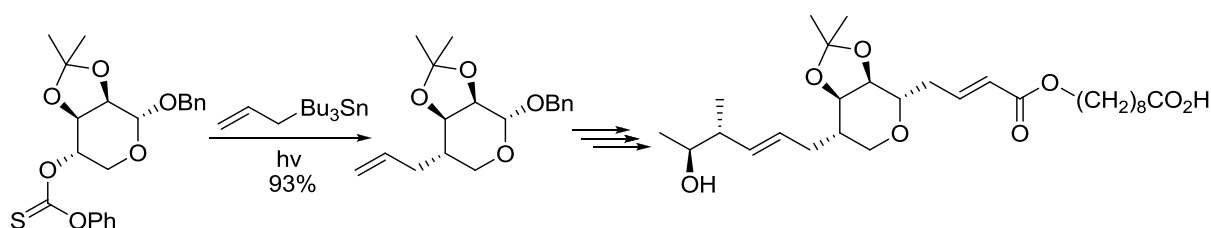


Schéma I-26

D'autres agents d'allylation comme les sulfones et sulfures allyliques peuvent présenter une bonne alternative à l'utilisation de dérivés stannylés. Keck publia par exemple une deuxième synthèse de l'acide pseudomonique¹⁸ où cette fois une allyle sulfone est utilisée comme agent d'allylation pour l'introduction en une seule étape de la partie « ouest » du squelette (Schéma I-27).

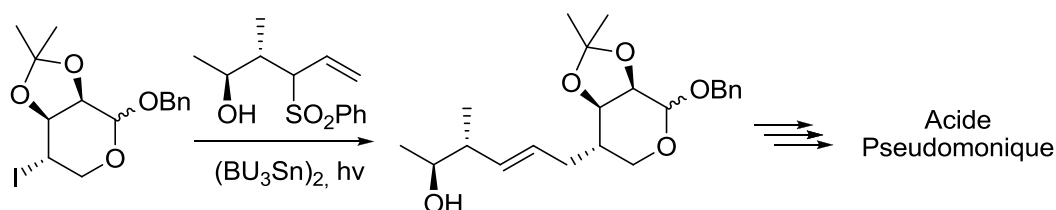


Schéma I-27

Ces réactions peuvent évidemment être utilisées de façon intramoléculaire. L'exemple de vinylation radicalaire présenté au Schéma I-28, où l'ester bicyclique est obtenu sous forme d'un seul diastéréoisomère et avec un excellent rendement de 90%, illustre l'efficacité de ces réactions par fragmentation.¹⁹

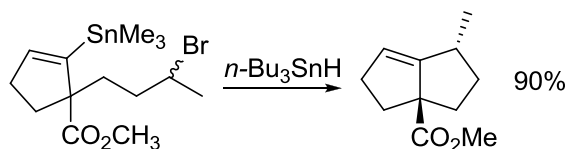


Schéma I-28

¹⁷ Keck, G. E.; Byers, J. H. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5442

¹⁸ Keck, G. E.; Tafesh, A. M. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 5845

¹⁹ Jasperse, C. P.; Curran, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 5601.

(4) Les esters thiohydroxamiques ou esters de Barton

C'est en 1980 que Barton, en travaillant sur des dérivés de phénanthrènes, découvre le principe de la décarboxylation radicalaire²⁰. Rapidement, il élabore une première série de réactions faisant intervenir des esters thiohydroxamiques et permettant la transformation d'un acide carboxylique en thio-pyridine,²¹ ainsi qu'une méthode de réduction efficace des acides carboxyliques via le traitement de ces esters par des hydrures d'étain.²²

Les esters thiohydroxamiques, ou esters de Barton, peuvent être synthétisés de plusieurs façons (Schéma I-29), la méthode la plus répandue étant par réaction du sel de sodium de la *N*-hydroxypyridin-2-thione sur un chlorure d'acyle.

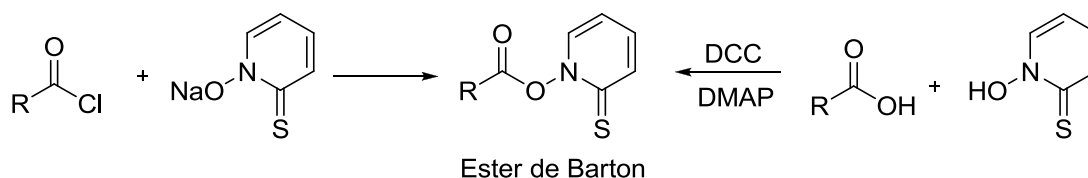


Schéma I-29

Sous l'action de la lumière se produit la rupture homolytique de la liaison azote-oxygène (particulièrement faible, $\sim 250 \text{ KJ.mol}^{-1}$) permettant l'aromatisation du cycle pyridine (force motrice de la réaction) et générant ainsi un radical acyloxyde $\text{RCO}_2^\cdot$. Celui-ci va perdre de façon irréversible une molécule de CO_2 et générer un radical $\text{R}^\cdot$ qui peut évoluer de différentes manières (Schéma I-30):

- Réagir avec l'atome de soufre d'un ester de Barton pour produire une thio-pyridine et nouveau radical $\text{RCO}_2^\cdot$, qui peut à son tour perdre une molécule de CO_2 et propager la chaîne. Cette réaction entrera systématiquement en compétition avec celles décrites ci-après. Elle sera le plus souvent une réaction que l'on souhaite éviter et il conviendra donc de choisir des conditions expérimentales (concentration, température) la limitant au maximum. Cependant, cette dernière peut être judicieusement exploitée pour générer des sulfures de pyridine qui pourront à posteriori être engagés dans diverses réactions ioniques (*syn*-élimination *via* le sulfoxyde, transposition de Pummerer, *etc.*).
- Etre engagé dans des transformations radicalaires élémentaires (addition sur une oléfine par exemple) et générer un nouveau radical $\text{R}_1^\cdot$.
- Réagir avec un piège radicalaire de type X-Y générant le produit R-Y (ou R_1Y) et un nouveau radical $\text{X}^\cdot$ qui peut propager la chaîne en réagissant avec un nouvel ester thiohydroxamique.

²⁰Barton, D.H.R.; Dowlatshahi, H.A.; Motherwell W.B.; Villemin, D. *J.C.S. Chem. Comm.* **1980**, 732.

²¹ Pour une revue sur les applications des esters de Barton, voir : Saraiva, M. F.; Couri, M. R. C.; Le Hyaric, M.; de Almeida, M. V. *Tetrahedron* **2009**, 65, 3563.

²² Barton, D. R. H.; Crich, D.; Motherwell, W. B. *J.C.S. Chem. Com.* **1983**, 939.

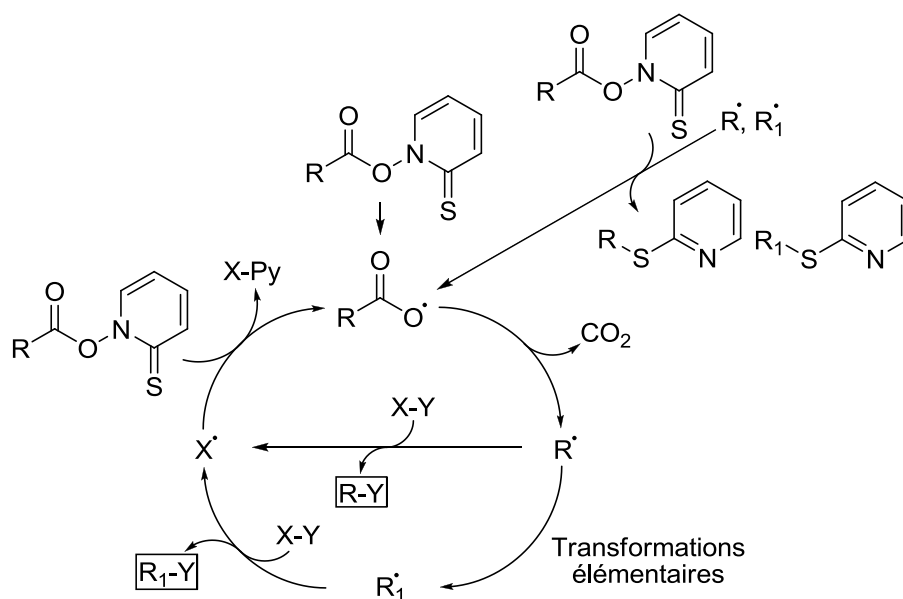


Schéma I-30

Si le piège radicalaire est un réducteur de type $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$, le composé obtenu n'est rien d'autre que le produit décarboxylé. Ainsi, grâce aux esters de Barton et en seulement trois étapes, il est possible de réduire des acides carboxyliques avec d'excellents rendements. L'exemple du Schéma I-31 illustre cette méthode sur un substrat complexe.²³

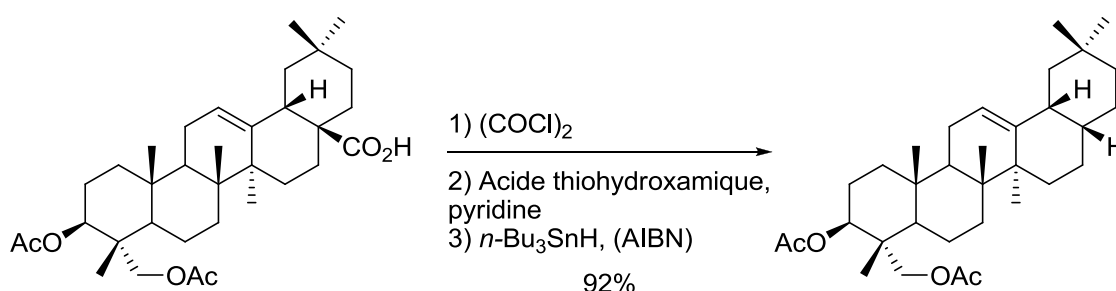
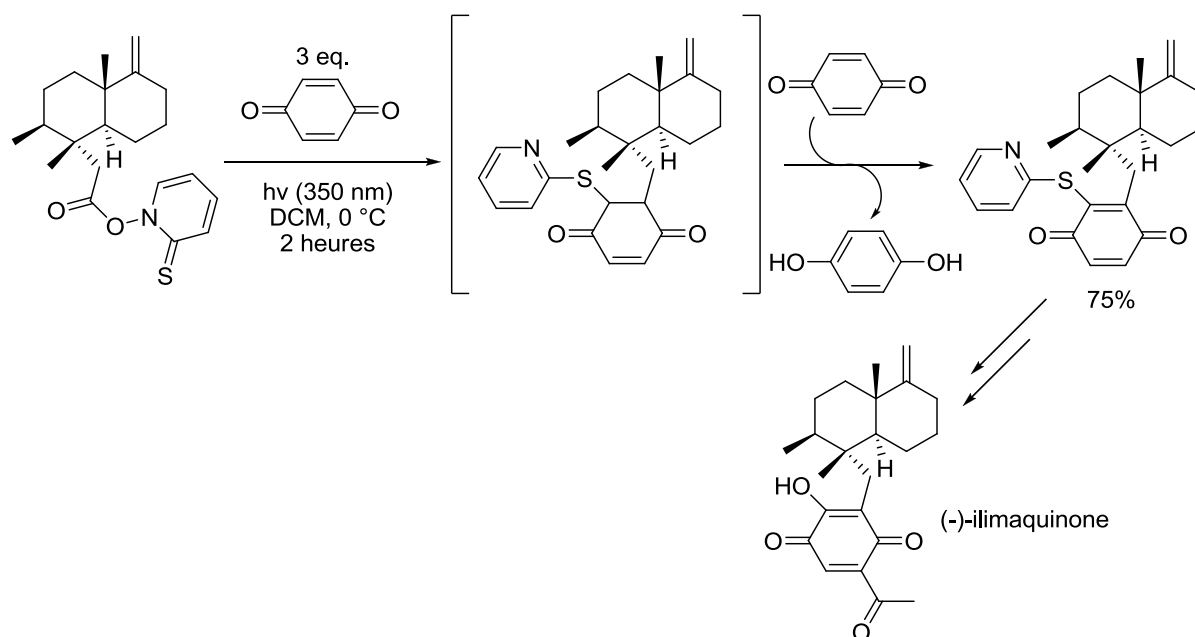


Schéma I-31

Comme nous venons de le voir, les esters de Barton permettent de générer des radicaux qui peuvent ensuite être engagés dans des réactions élémentaires. Ainsi, cette méthode ne se limite pas seulement à la réduction d'acides carboxyliques ou à leur transformation en sulfure de pyridine, elle permet également de créer des liaisons carbone-carbone et de surcroît d'introduire un grand nombre de groupes fonctionnels. L'exemple du Schéma I-32 présente l'étape clé de la synthèse totale de la (-)-ilimaquinone par Theodorakis où ces deux derniers aspects sont ingénieusement utilisés.²⁴

²³ Barton D. H. R.; Crich, D.; Motherwell, W. B. *Tetrahedron* **1985**, *19*, 3901.

²⁴ Ling, T.; Poupon, E.; Rueden, E. J.; Theodorakis, E. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 819.



L'exemple du Schéma I-33 illustre l'étendue des possibilités qu'apportent les pièges radicalaires suivants : $t\text{-BuOCl}$, CCl_4 , BrCCl_3 , HCl_3 , Me_2S , $(\text{PhS})_2$, $(\text{PhSe})_2$, $t\text{BuSH}$, $(\text{PhS})_3\text{Sb}/\text{O}_2/\text{H}_2\text{O}$.²⁵

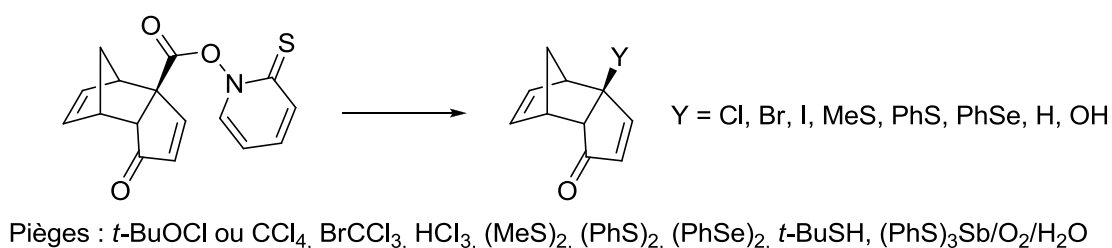


Schéma I-33

D'autres méthodes permettant la conversion directe ou rapide des esters thiohydroxamiques en fonctions peroxydes,²⁶ azotures,²⁷ nitriles,²⁸ en acide phosphoriques²⁹ et en dérivés de sulfones et sulfonamides³⁰ ont également été développées et démontrent la puissance et l'éventail de cette chimie.

²⁵Zhu, J.; Klunder, A. J. H.; Zwanenburg, B.; *Tetrahedron* **1995**, 51, 5099.

²⁶Barton, D. R. H.; Crich, D.; Motherwell, W. B.; *J.C.S. Chem. Com.* **1984**, 242.

²⁷Masterson, D. S.; Porter, N. A.; *Org. Lett.* **2002**, 4, 4253.

²⁸Barton, D. R. H.; Jaszberenyi J. C.; Theodorakis, E. A. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 32, 3321.

²⁹Barton, D. R. H.; Vonder, R. A. *Tetrahedron* **1998**, 54, 12496

³⁰Barton, D. R. H.; Lacher, B.; Misterkiewicz, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron*, **1988**, 44, 1258.

5. Conclusion

Bien loin de la mauvaise réputation qu'elle a eue par le passé, la chimie radicalaire est désormais un outil incontournable pour tout chimiste organicien. Particulièrement complémentaire de la chimie ionique, elle offre une large palette de réactions, et permet aussi bien la modification de groupes fonctionnels que la création de liaison carbone-carbone ou carbone-hétéroéléments. Entre autre, sa tolérance envers une grande variété de fonctionnalités permet lui permet d'être utilisée sur des structures complexes ainsi qu'en synthèse totale.

Cependant, quelques limitations persistent dans un certain nombre de domaines de la chimie radicalaire. Dans le cas des esters de Barton et des hydrures d'étain par exemple, la transformation du radical est souvent compétitive avec la réaction de réduction, ce qui limite les réactions possibles. Même si la méthode par transfert d'atome permet de s'affranchir de ce problème, des limitations engendrées quant à la nature du substrat de départ (le substrat doit en effet posséder une liaison relativement faible de façon à pouvoir propager et transférer le groupe efficacement) subsistent en partie.

La suite de ce chapitre sera consacrée à la chimie radicalaire des xanthates. Nous décrypterons en détail ces caractéristiques, et montrerons comment cette réaction par transfert de groupe a pu apporter des solutions aux problèmes rencontrés avec les méthodes précédentes.

B. Introduction à la chimie radicalaire des xanthates

1. La réaction de Barton-McCombie : première utilisation radicalaire des O-alkyl xanthates

La fonction xanthate, ou dithiocarbonate, a été rapportée pour la première fois par Zeise en 1822,³¹ puis fut brièvement exploitée en chimie ionique vers la fin du 19^{ème} siècle avec l'élimination de Chugaev.³² C'est en 1975 qu'est rapportée la première utilisation radicalaire des xanthates. Cette année-là, Barton et McCombie découvrent un procédé de desoxygénation par voie radicalaire.³³ Cette méthode, considérée aujourd'hui comme une réaction de base en chimie organique, permet la réduction sélective des alcools secondaires. L'alcool est dans un premier temps converti en xanthate grâce à un procédé en deux étapes. Tout d'abord, l'alcoolate, issu de la déprotonation d'un alcool secondaire, s'additionne sur le disulfure de carbone, puis s'en suit une S-méthylation par traitement du sel de xanthate ainsi généré par l'iodure de méthyle. Le xanthate obtenu est engagé dans un processus radicalaire en chaîne exploitant la forte affinité de l'étain pour le soufre ainsi que la faiblesse de la liaison Sn-H pour fournir le composé réduit (Schéma I-34).

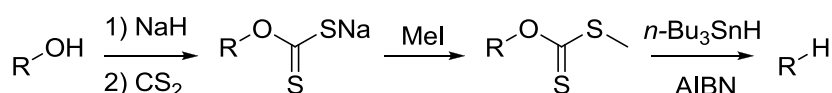


Schéma I-34

Le mécanisme de cette réaction radicalaire est détaillé dans le Schéma I-35, et se déroule comme expliqué ci-dessous.

Un premier radical $n\text{Bu}_3\text{Sn}^\cdot$ généré lors de l'étape d'initiation s'additionne sur la fonction thiocarbonyle du xanthate pour former un radical tertiaire stabilisé. Ce dernier peut alors fragmenter selon trois liaisons :

- Selon la liaison S-Sn (voie A), régénérant alors le produit de départ. Il a été montré que cette réaction de retour s'effectuait facilement.
- Selon la liaison S-CH₃ (voie B), générant alors un radical Me $^\cdot$. Cette réaction est défavorisée car le radical Me $^\cdot$ est très haut en énergie (435 kJ.mol⁻¹).
- Selon la liaison O-R (voie C), générant alors un radical carboné secondaire (~400 kJ.mol⁻¹)

³¹ Zeise, W. C. *J. Chem. Phys.* **1822**, 35, 173.

³² Chugaev, L. *Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, 32, 3332.

³³ Barton, D. R. H.; McCombie, S. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1975**, 1574.

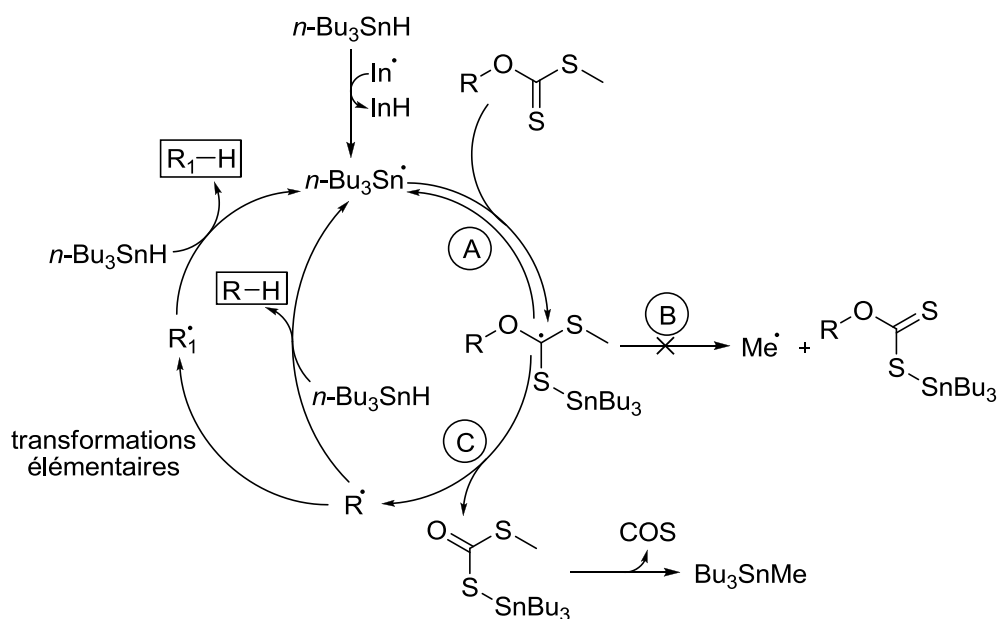


Schéma I-35

Le radical secondaire généré $R^\cdot$ est ensuite soit engagé dans des transformations élémentaires soit réduit directement par l'hydruure de tributylétain pour fournir le produit désoxygéné désiré et un nouveau radical $Bu_3Sn^\cdot$ pouvant propager la chaîne.

Cette méthode, très tolérante d'un point de vue stérique et fonctionnelle, a été particulièrement utilisée en chimie des sucres, comme illustré par l'exemple du Schéma I-36.³⁴

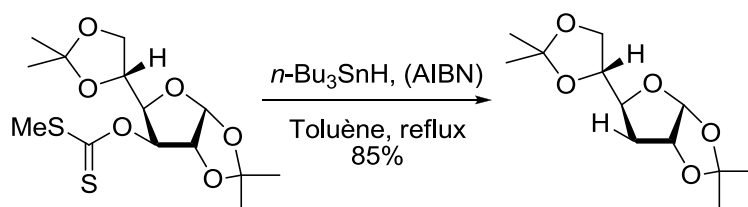


Schéma I-36

La méthode ci-dessus ne permet de façon générale que la réduction sélective des alcools secondaires. En effet dans le cas d'alcools primaires, la fragmentation selon la liaison O-R donne un radical primaire qui est trop proche en énergie du radical $Me^\cdot$. Dans le cas des alcools tertiaires, les xanthates correspondants subissent des fragmentations thermiques de Chugaev.

Si l'on veut procéder à la réduction d'alcools primaires, il est nécessaire de défavoriser la fragmentation selon la liaison S-R (voie B) pour obtenir exclusivement une fragmentation selon la liaison R-O (voie C). Des variantes ont ainsi été développées en remplaçant le groupe S-Me par un imidazole, un phénol ou bien une aniline (Schéma I-37).³⁵

³⁴ Robins, M. J.; Wilson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 932.

³⁵ Barton, D. R. H.; Motherwell, W. B.; Stange, A. *Synthesis* **1981**, 743.

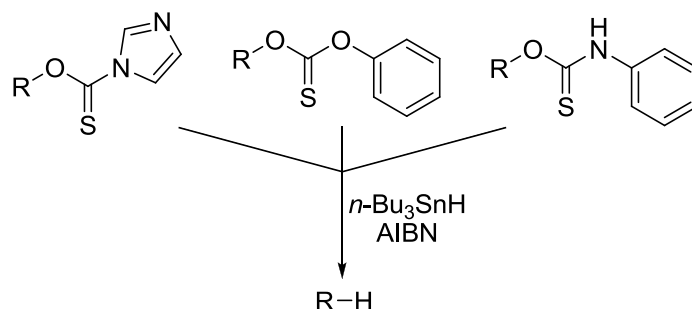


Schéma I-37

Ces variantes, permettant l'utilisation de conditions réactionnelles très douces, ont pu être utilisées en synthèse totale sur des substrats complexes (elles permettent également la réduction des alcools secondaires). Dans des travaux sur la synthèse de la (-)-spinosyn A, Franck et Roush ont pu réaliser ainsi la réduction d'un alcool en présence d'un bromure de vinyle, d'un alcène, d'un ester et d'un sucre avec un excellent rendement de 80%.³⁶

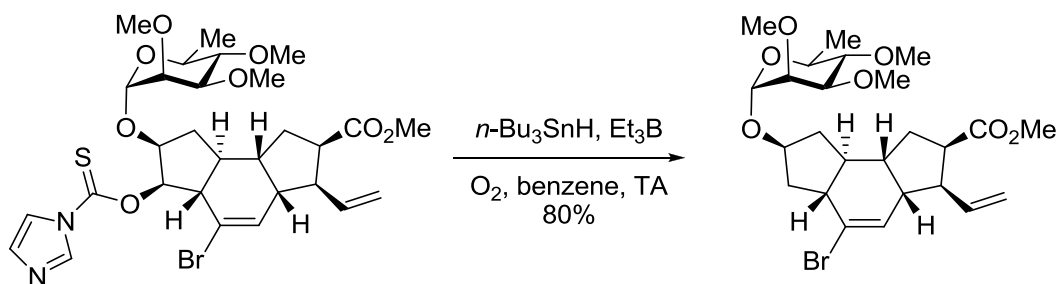


Schéma I-38

En ce qui concerne les alcools tertiaires, des variantes utilisant des oxalates mixtes d'esters de Barton ont également été développées.³⁷ Comme pour la réduction des acides carboxyliques de Barton, l'initiation avec rupture de la liaison N-O se fait par irradiation, mais c'est ici généralement un thiol qui sert de donneur d'hydrogène (Schéma I-39).

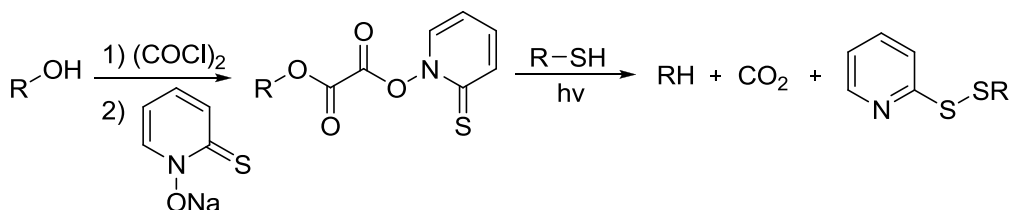


Schéma I-39

Une méthode similaire faisant intervenir un ester méthylique d'oxalyle et sa réduction par un hydruure d'étain permet également la réduction d'alcools tertiaire et complète la méthode précédemment citée.³⁸

³⁶ Frank, S. A.; Roush, W. R. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4316.

³⁷ (a) Barton, D. H. R.; Crich, D. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 774. (b) Barton, D. H. R.; Crich, D. J. *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **1986**, 1603.

³⁸ Dolan, S. C.; MacMillan J. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1985**, 1588.

2. Découverte d'une nouvelle réactivité des xanthates

C'est en 1984, près d'une décennie après la publication de Barton et Mc Combie, que Barker et Beckwith remettent en cause le mécanisme proposé initialement.³⁹ S'appuyant sur des données spectroscopiques mettant en évidence l'existence d'un radical alkoxythiocarbonyle, ils proposent un mécanisme alternatif où cette fois le radical stannylé attaquerait le sulfure et non le thiocarbonyle (Schéma I-40).

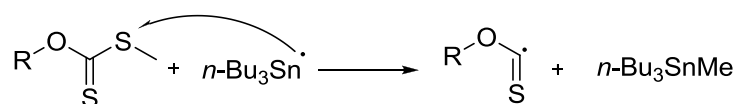


Schéma I-40

L'équipe du professeur Barton réalisa, suite à cette publication, une expérience dans le but de valider l'un ou l'autre des mécanismes. L'expérience consistait à faire réagir un mélange équimolaire de deux xanthates dérivés d'un même stéroïde, l'un portant un groupe S-Me et l'autre S-iPr. Ainsi, si l'hypothèse de Barker et Beckwith était correcte alors le composé portant le xanthate S-iPr devrait réagir plus lentement car plus encombré. En revanche, si la réduction procède effectivement selon le mécanisme proposé par Barton et Mc Combie en 1975, alors les deux xanthates devraient réagir avec une cinétique comparable car la fonction thiocarbonyle est suffisamment éloignée du groupement S-alkyl et la différence d'un point de vue stérique est donc totalement négligeable.

Dans les faits, il s'avéra que le composé le plus encombré réagissait le plus rapidement, mais pour fournir cependant le dérivé S-stannylé et non pas le produit réduit (Schéma I-41).⁴⁰

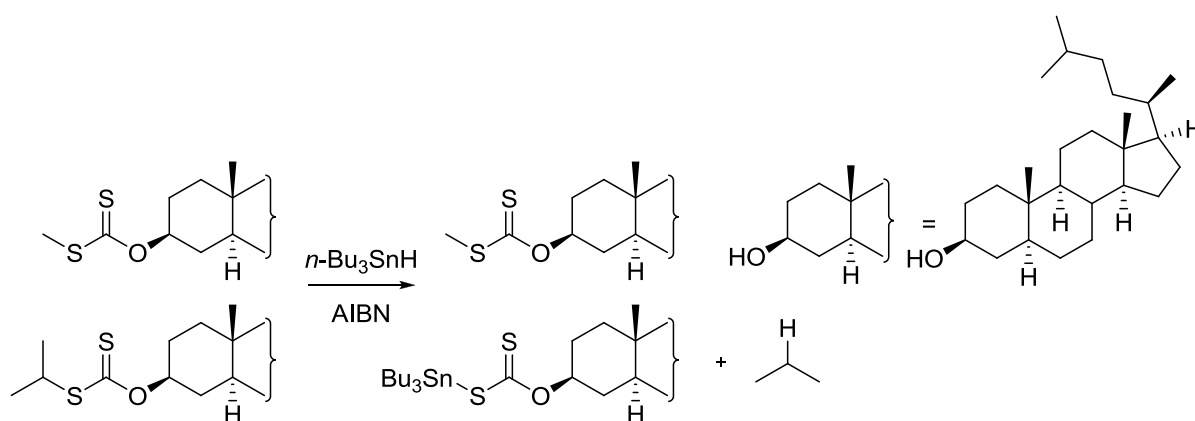


Schéma I-41

³⁹ Barker, P. J.; Beckwith, A. L. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 683.

⁴⁰ Barton, D. R. H.; Crich, D.; Lobberding, A.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1986**, 42, 2329.

Cette expérience a donc fournit deux résultats importants :

- L'hypothèse de Barton et Mc Combie était correcte dans le sens où l'addition du radical stannylé a bien lieu sur le soufre du thiocarbonyle. Mais cette réaction est rapide et réversible.
- Si les radicaux résultant des fragmentations selon S-R et O-R₁ sont de stabilité similaires (ici isopropyle et cholestanyle : tous deux secondaires non stabilisés) alors la fragmentation se fera préférentiellement selon la liaison S-R.

Si l'on remplace le radical stannylé par un radical carboné, le résultat précédent devient alors particulièrement intéressant (Schéma I-42). En effet, si l'on choisit un groupe R₃ = n-alkyl de façon à défavoriser la fragmentation selon la liaison O-R₃ (cela formerait un radical primaire haut en énergie), alors les deux fragmentations possibles restantes fournissent des composés portant la fonction xanthate. Ainsi, en jouant habilement sur la stabilité relative des groupements R₁ et R₂, on peut favoriser une élimination et transférer ainsi la fonction xanthate d'une molécule à une autre.

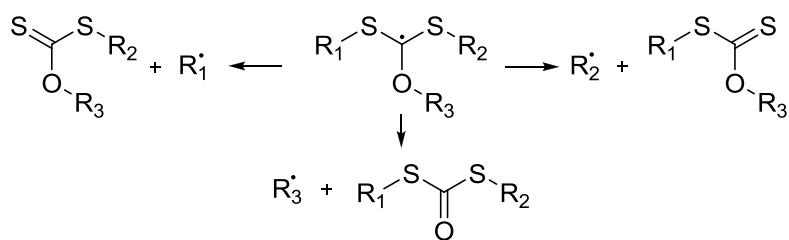


Schéma I-42

C'est sur ces observations et constatations qu'est fondée la chimie radicalaire des xanthates étudiée au sein du laboratoire dirigé par Samir Zard.

3. Mécanisme de la chimie radicalaire par transfert de xanthates

Dans la suite de ce manuscrit, les groupements xanthates seront simplement abrégés Xa sur tous les composés afin d'alléger les schémas et de faciliter la lecture.

Dans la plupart des cas, les xanthates utilisés sont des O-éthyle xanthates (le sel de potassium du O-éthyle xanthate est commercial et très bon marché). Cependant, comme nous le verrons par exemple au chapitre IV, d'autres xanthates possédant des propriétés différentes (comme la sensibilité à l'hydrolyse) peuvent également être utilisés. L'amorceur radicalaire le plus souvent choisi est un radical undécyle primaire généré par thermolyse du peroxyde de dilauroyle.

Le mécanisme des réactions radicalaires en chaîne par transfert de xanthate est détaillé Schéma I-43. On notera que ce processus ne peut fonctionner que si les deux conditions suivantes sont réunies :

- Le radical $R^\cdot$ est plus stable que les radicaux $In^\cdot$ et $Et^\cdot$.
- Le radical $R^\cdot$ est plus stable que le radical adduit $R_{add}^\cdot$.

Remarque : Les radicaux centrés sur le carbone portant les deux soufres et l'oxygène sont particulièrement stables, ils ne peuvent pas dismuter et réagissent relativement lentement avec les autres radicaux. Ils n'ont, en réalité, d'autres choix que de fragmenter.

La séquence radicalaire d'addition sur une oléfine se déroule alors ainsi :

- L'amorceur radicalaire $In^\cdot$ réagit avec la fonction thiocarbonyle du xanthate de départ pour générer un radicalaire tertiaire stabilisé. Celui-ci n'a d'autre choix que de fragmenter selon la liaison R-S pour former le radical $R^\cdot$ ($In^\cdot$ et $Et^\cdot$ étant moins stables que $R^\cdot$. Cf. conditions ci-dessus)
- Le radical $R^\cdot$ peut s'additionner sur un xanthate de départ pour former l'intermédiaire radicalaire (**B**). Celui-ci ne pouvant libérer un radical $Et^\cdot$ trop haut en énergie, finit par refragmenter générant un xanthate de départ et un radical $R^\cdot$. Cette réaction est dégénérée et totalement invisible d'un point de vue macroscopique, mais elle permet cependant l'allongement de la durée de vie des radicaux, tout en maintenant une concentration en radicaux actifs très faible ; on parle de « piège radicalaire ». C'est l'élément clé et fondamental en chimie radicalaire des xanthates. Grâce à ce phénomène, le radical $R^\cdot$ peut facilement réagir avec des oléfines même non activées et il est possible de travailler en milieu très concentré sans trop de risque de réactions radicalaires parasites.
- Le radical $R^\cdot$ finit alors par réagir avec l'oléfine (cette réaction est la plupart du temps irréversible) pour donner un nouveau radical $R_{add}^\cdot$. Celui-ci peut éventuellement réagir à nouveau sur une oléfine (cette réaction de polymérisation est la plupart du temps non désirée) mais la réaction avec un xanthate présent dans le milieu sera très favorisée (la fonction xanthate est très radicophile). L'attaque sur un xanthate de départ génère donc l'intermédiaire (**A**) qui fragmentera alors pour redonner un radical $R^\cdot$ et le produit désiré (car on se place avec $R^\cdot$ plus stable que $R_{add}^\cdot$. Cf. conditions ci-dessus), propageant ainsi la chaîne.

Notons que la réaction de $R_{add}^\cdot$ avec le xanthate $R_{add}Xa$ est dégénérée, au même titre que la réaction de $R^\cdot$ avec un xanthate de départ RXa .

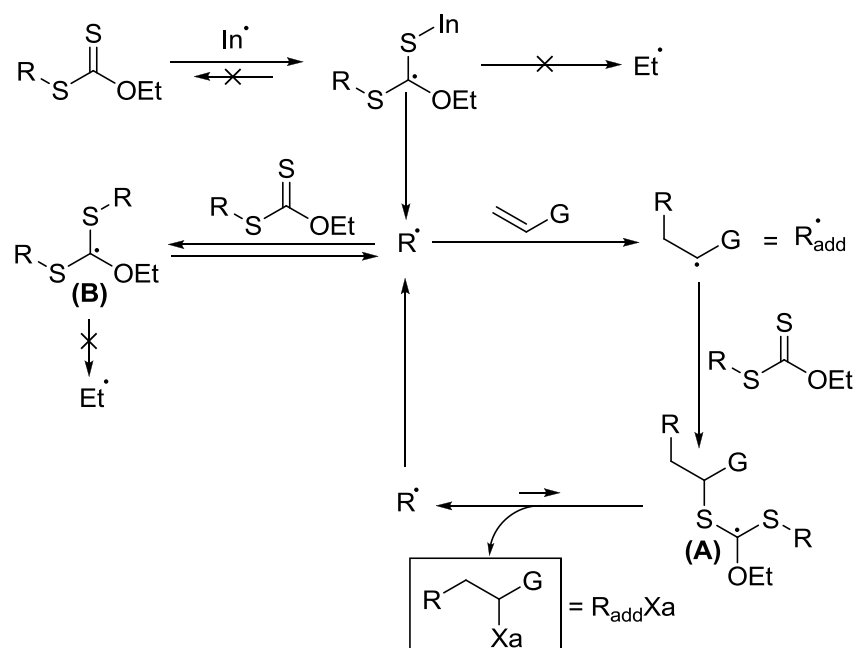


Schéma I-43

Le bilan de la réaction est donc l'insertion formelle régiosélective d'une oléfine dans une liaison carbone-xanthate. Cette réaction présente de nombreux avantages :

- Les xanthates sont faciles d'accès (voir I-4).
- Les xanthates présentent une réactivité radicalaire similaire aux dérivés iodés mais sont par ailleurs plus stables thermiquement.
- La chimie par transfert de xanthates est très tolérante vis-à-vis de nombreux groupes fonctionnels.
- Elle permet de plus de réaliser des réactions réputées difficiles par d'autres méthodes.
- Les produits obtenus, portant eux-mêmes la fonction xanthate, peuvent être engagés dans un nouveau processus radicalaire ou bien être exploités en chimie ionique.
- D'un point de vue expérimental, la réaction est facile à mettre en œuvre et s'effectue généralement en milieu concentré (de l'ordre de 1 mol.L^{-1}). La réaction procède souvent avec de bons rendements et les produits sont faciles à purifier.
- Enfin, elle n'utilise pas de métaux lourds. L'étain est par exemple banni de l'industrie pharmaceutique à cause de sa toxicité.

4. Les différents voies d'accès au Xanthates

Il existe de nombreuses méthodes de synthèse pour accéder à la fonction xanthate. Le Schéma I-44 illustre les différentes voies possibles.

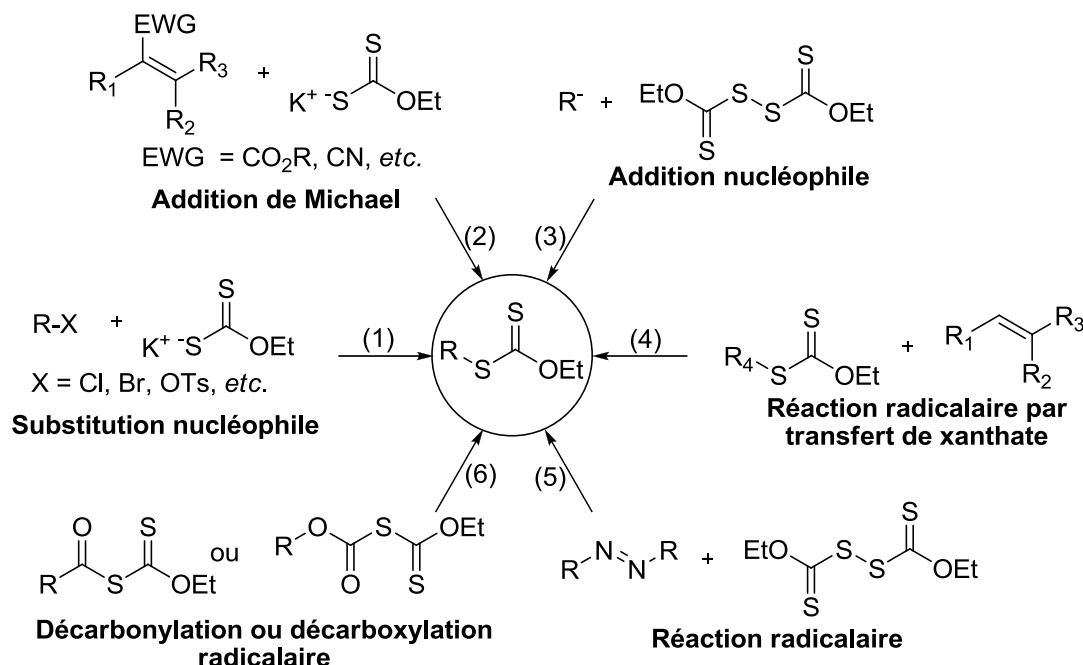


Schéma I-44

Voie (1) : C'est la méthode la plus simple et la plus fréquemment utilisée. Il s'agit de la substitution nucléophile d'un groupe partant par un sel de xanthate. Elle permet d'accéder principalement à des xanthates primaires ou secondaires.

Voie (2) : L'addition 1-4 d'un sel de xanthate sur un accepteur de Michael en milieu acide permet l'accès, entre autres, à des xanthates tertiaires.

Voie (3) : Un xanthate peut être obtenu par l'addition nucléophile d'un carbanion sur la liaison faible S-S d'une molécule de bis-xanthate (obtenu par oxydation du sel de xanthate correspondant⁴¹). Cette méthode peut présenter des problèmes de régiosélectivité et de poly-additions.

Voie (4) : Un xanthate peut être généré tout simplement par transfert de groupe d'un premier xanthate sur une oléfine. Le nombre de combinaison possible est ici, et pour notre plus grand bonheur, illimité.

⁴¹ Barany, G.; Schroll, A. L.; Mott, A. W.; Halsrud, D. A. *J. Org. Chem.* **1983**, 48, 4750.

Voie (5) : Les xanthates peuvent être obtenus par réaction radicalaire d'un composé di-azo sur le bis xanthate. Cette méthode est par exemple utilisée pour la synthèse de xanthates tertiaires, comme le xanthate d'isobutyronitrile, synthétisé à partir de l'AIBN.

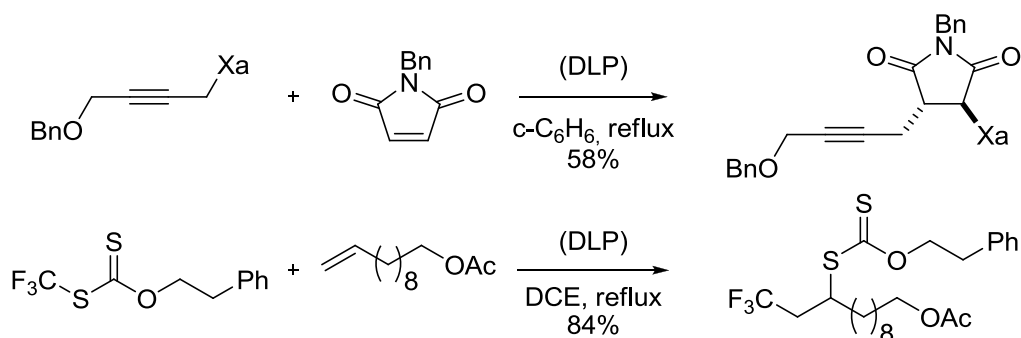
Voie(6) : Ils peuvent enfin être obtenus par décarbonylation ou décarboxylation radicalaire des S-acyles et S-acyloxy xanthates correspondants. Les S-acyles xanthates sont par exemple facilement obtenus par réaction d'un sel de xanthate sur des anhydrides ou des chlorures d'acyles. Cette méthode présente une bonne alternative pour la synthèse de xanthates tertiaires. Elle sera utilisée à plusieurs reprises au cours de ces travaux de thèse.

5. Potentiel des xanthates en synthèse organique

L'immense richesse, tant des radicaux qu'elle permet de transférer que des accepteurs qu'il est possible d'utiliser, fait de la chimie des xanthates un outil puissant et versatile en chimie organique.⁴² Nous donnons ici un aperçu des réactions qu'il est possible de réaliser ainsi que quelques applications.

a) Addition radicalaire intermoléculaire

La chimie radicalaire des xanthates présente l'avantage de pouvoir faire réagir des radicaux normalement difficiles d'accès ou peu réactifs. Par exemple, des radicaux trifluorométhyles, benzyliques ou propargyliques peuvent être facilement générés et additionnés sur une oléfine grâce à l'utilisation des xanthates correspondants.⁴³ Elle permet également, et ce contrairement aux organostannanes, d'effectuer des additions intermoléculaires sur des oléfines même non activées (Schéma I-45).



⁴² Pour des revues sur la chimie radicalaire des xanthates, voir : (a) Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 36, 672. (b) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Top. Curr. Chem.* **2006**, 264, 201. (c) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z.; *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 6002. (d) Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z.; *Pure Appl. Chem.* **2011**, 83, 519.

⁴³ (a) Bertrand, F.; Pevere, V.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2001**, 3, 1069. (b) Denieul, M.-P.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 5495. (c) Boivin, J.; Thailhan, C.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, 118, 5874. (d) Charrier, N.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9443.

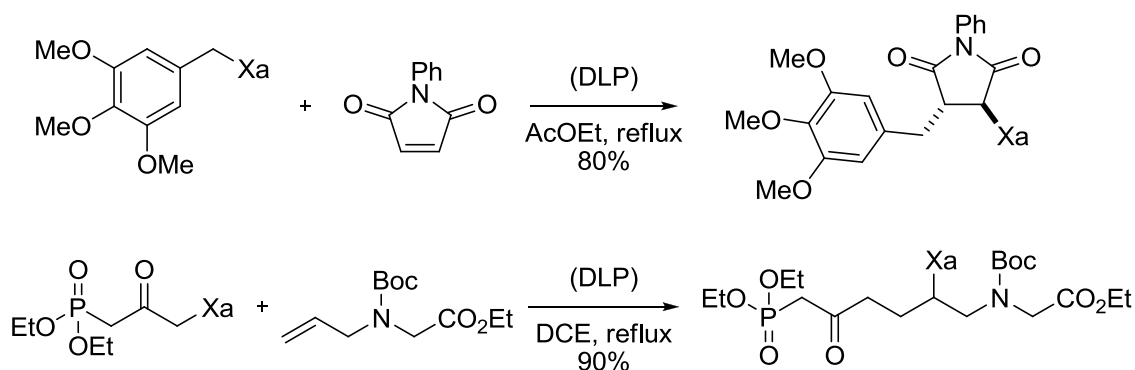


Schéma I-45

Elle présente également l'avantage d'être tolérante vis-à-vis d'un grand nombre de groupes fonctionnels. Comme illustré entre autre par les Schéma I-45 et Schéma I-46, elle est compatible par exemple avec des fonctions acides, alcools libres, amides et phthalimides, époxydes, fonctions urées et thiourées, carbonyles, nitriles, boronates, esters, phosphonates, halogénés, cyclopropanes, *etc.*^{43, 44, 45, 46, 47, 49}

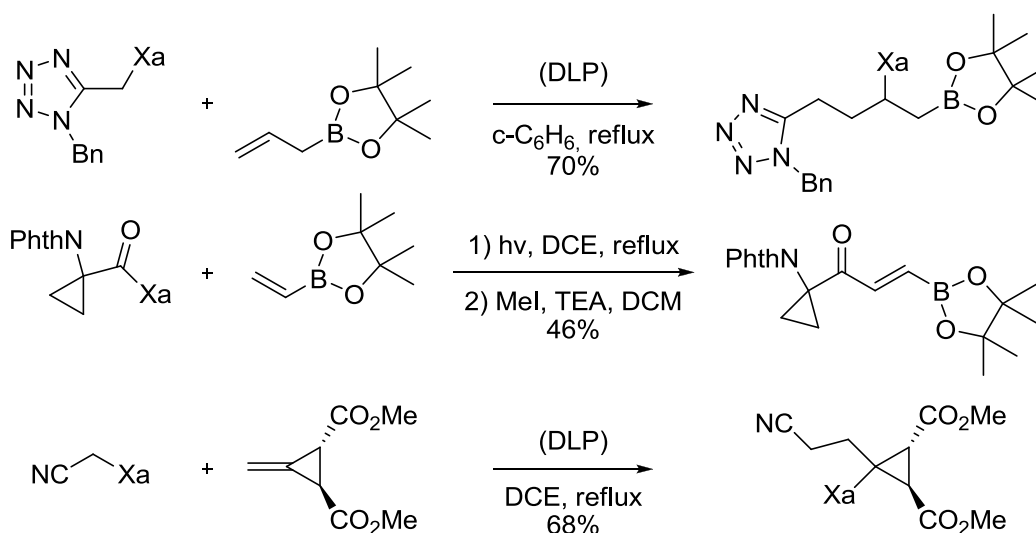


Schéma I-46

Il est également possible d'effectuer plusieurs additions successives, tant que la règle sur la stabilité relative des différents radicaux adduits est respectée. Cette méthode offre ainsi une grande souplesse de fonctionnalisation (Schéma I-47).⁴⁵

⁴⁴ (a) Bacqué, E.; Pautrat, F.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2002**, 2312. (b) Legrand, N.; Quiclet-Sire B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9815. (c) Quiclet-Sire, B.; Revol, G.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2009**, 11, 3554.

⁴⁵ Quiclet-Sire, B.; Revol, G. ; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **2010**, 66, 6656.

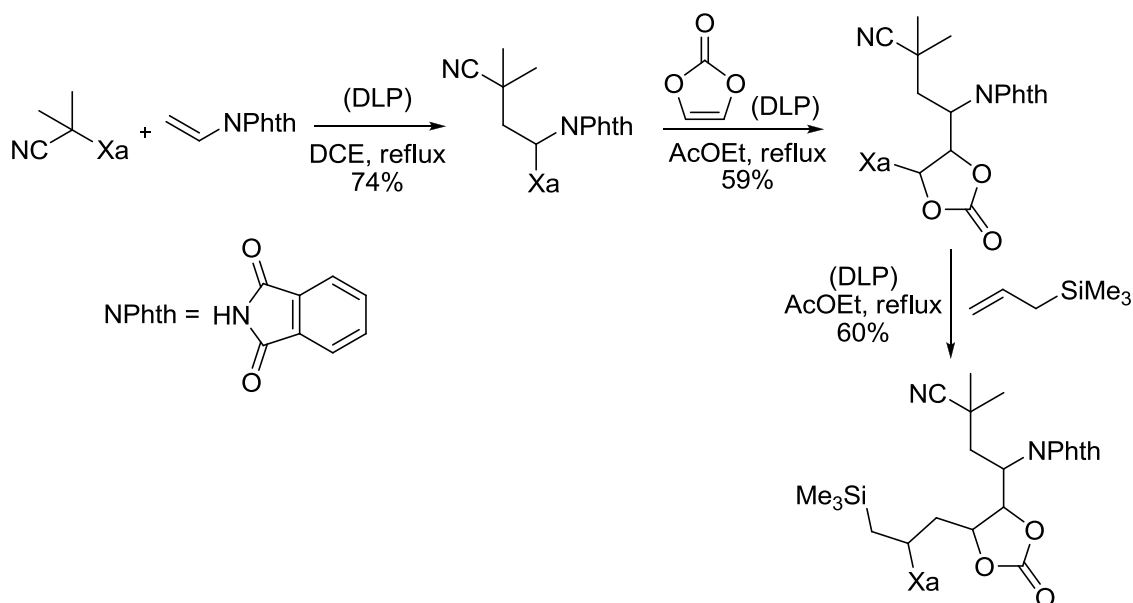
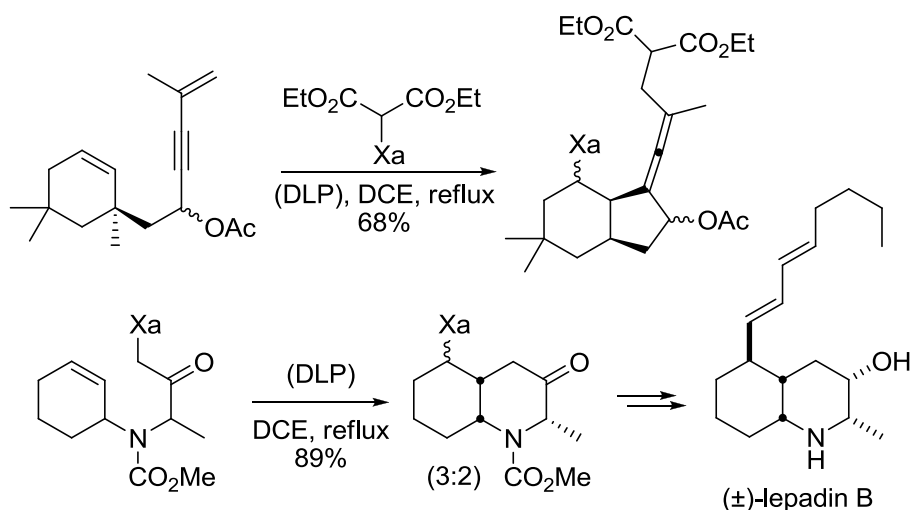


Schéma I-47

b) Cyclisation sur des oléfines

L'addition d'un xanthate sur une oléfine peut bien évidemment se faire de façon intramoléculaire : on parle alors de cyclisation intramoléculaire. En dehors des cycles à cinq⁴⁶ et six⁴⁷ chaînons qu'il est possible d'obtenir par de nombreuses méthodes, la chimie des xanthates permet la synthèse de cycles à quatre,⁴⁸ sept⁴⁹ et huit chaînons,⁵⁰ plus difficiles d'obtention. Quelques exemples illustrant ces possibilités sont présentés dans le Schéma I-48.



⁴⁶ Alameda-Angulo, C.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 913.

⁴⁷ Boiteau, L.; Boivin, J.; Quiclet-Sire, B.; Saunier, J. B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1998**, 54, 2087.

⁴⁸ Saunier, J. B. *Thèse de doctorat*, Ecole polytechnique, **1996**.

⁴⁹(a) Heng, R.; Zard S. Z. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 3396. (b) Axon, J.; Boiteau, L.; Boivin, J.; Forbes, J. E.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 1719.

⁵⁰ Bacqué, E.; Pautrat, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, 5, 325.

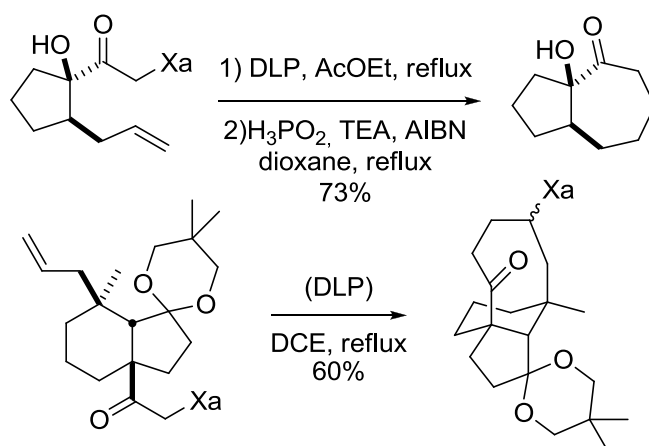


Schéma I-48

c) Cyclisation sur un noyau aromatique

La chimie radicalaire des xanthates permet également la cyclisation d'un radical sur un cycle aromatique. La réaction s'effectue cette fois sans transfert de groupe et en présence d'une quantité stœchiométrique de peroxyde (celui-ci va servir à la fois d'amorceur et d'oxydant). Le radical délocalisé issu de la réaction de cyclisation est oxydé par transfert mono électronique au peroxyde. Le cycle s'aromatise alors spontanément par perte d'un proton (Schéma I-49).

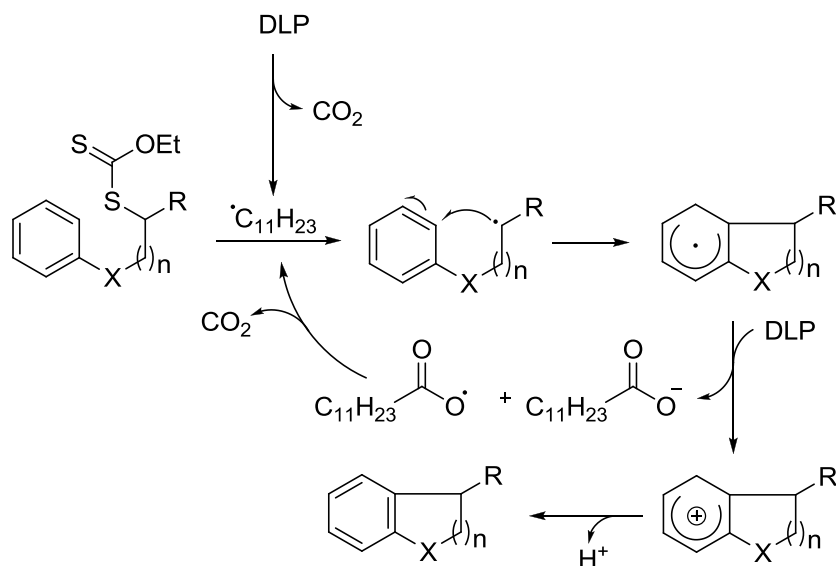


Schéma I-49

Cette méthode permet la synthèse de composés aromatiques et hétéro-aromatiques divers grâce à la possibilité de former des cycles à cinq, six et sept chaînons (Schéma I-50).⁵¹ Des

⁵¹ (a) Charrier N. *Thèse de doctorat*, Ecole Polytechnique **2008**. (b) Kaoudi, T.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 731. (c) Petit, L.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 5148. (d) Cordero Vargas, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3717. (e) Bacqué E.; El Qacemi, M.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2004**, 6,

indolines variées peuvent par exemple être obtenues avec de bons rendements, en seulement deux étapes à partir d'un xanthate et d'anilines *N*-allylées-*N*-mésylées. Il est également possible sous certaines conditions de cycliser sur l'atome d'azote d'un aromatique (dernier exemple Schéma I-50)^{51(g) et (h)}.

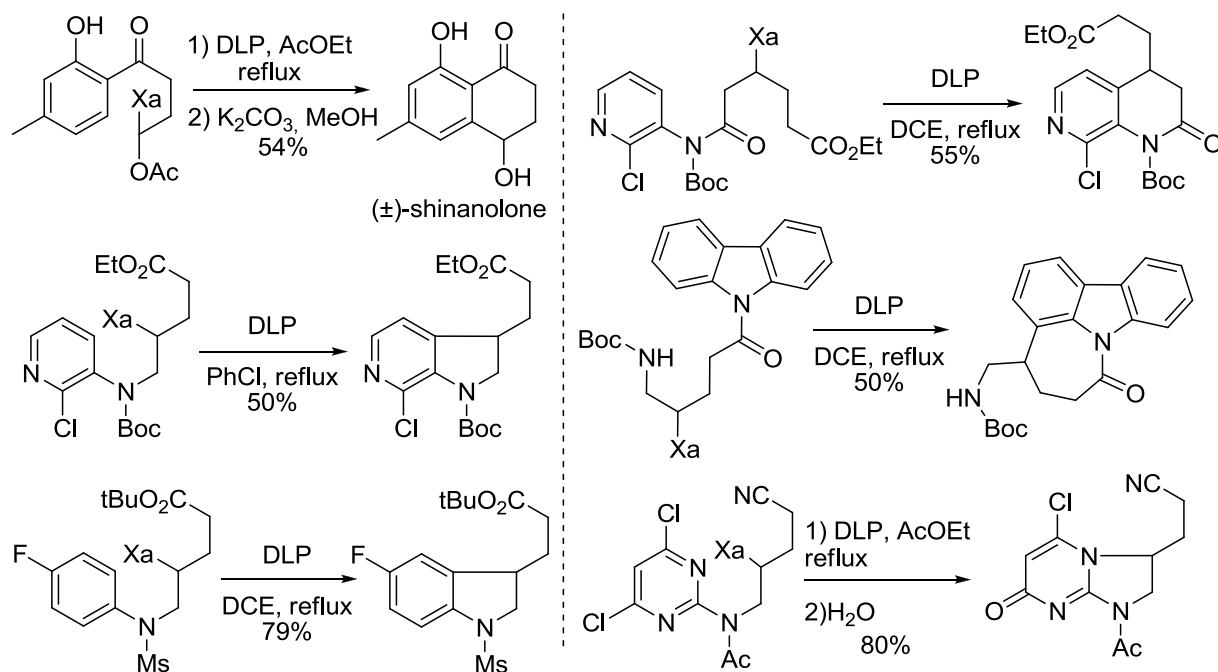


Schéma I-50

Par rapport aux autres méthodes radicalaires, la cyclisation est rendue possible par l'augmentation considérable du temps de vie du radical effectuant la cyclisation. Cependant, parmi les sous-produits qui peuvent être générés dans ce type de réaction, le composé résultant de la réduction prématuré du radical sera souvent majoritaire.

d) Réaction par fragmentation

Les xanthates peuvent être utilisés pour réaliser des réactions d'allylations radicalaires. Ces réactions procèdent via une réaction de β -fragmentation du radical adduit, comme nous l'avons vu précédemment (Cf. (3)A.4.b)(3)). Des agents de vinylation et d'allylation comme les vinyles sulfones⁵² et allyles sulfones⁵³ sont tout à fait compatibles avec la chimie des xanthates (Schéma I-51).

3671. (f) El Qacemi, M.; *Thèse de doctorat*, Ecole Polytechnique **2005**. (g) El Qacemi, M.; Ricard, L.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2006**, 42, 4422. (h) Laot, Y.; Petit, L.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2010**, 46, 5784.

⁵² (a) Bertrand, F.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, 38, 1943. (b) Braun, M.-G.; Heng, R.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1230. (c) Li, Z.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 6973.

⁵³ (a) Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 2864. (b) Charrier, N.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 9443. (c) Lee, J. Y.; Kim, S. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2006**, 27, 189. (d) Blaksjaer, P.; Pedersen, L.; Skrydstrup, T.; *J. Chem. Soc., Perkin. Trans. 1* **2001**, 910.

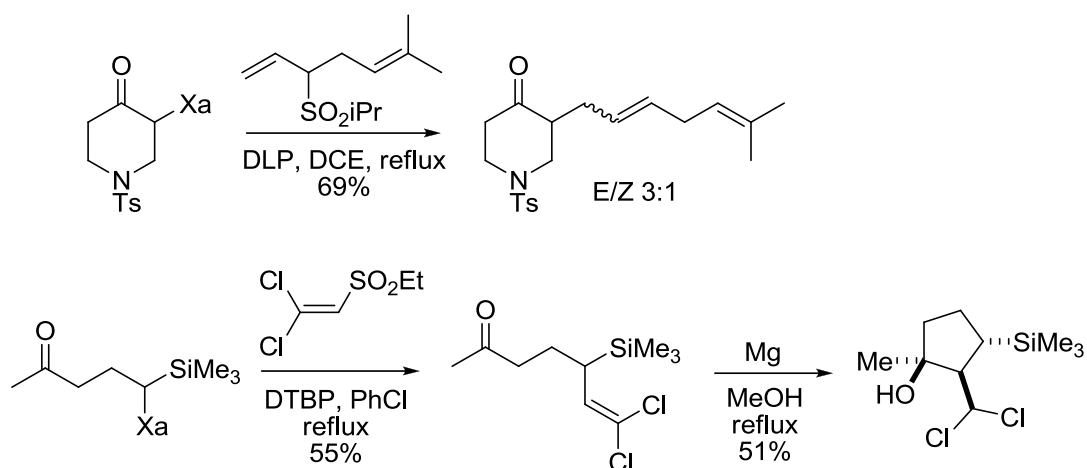
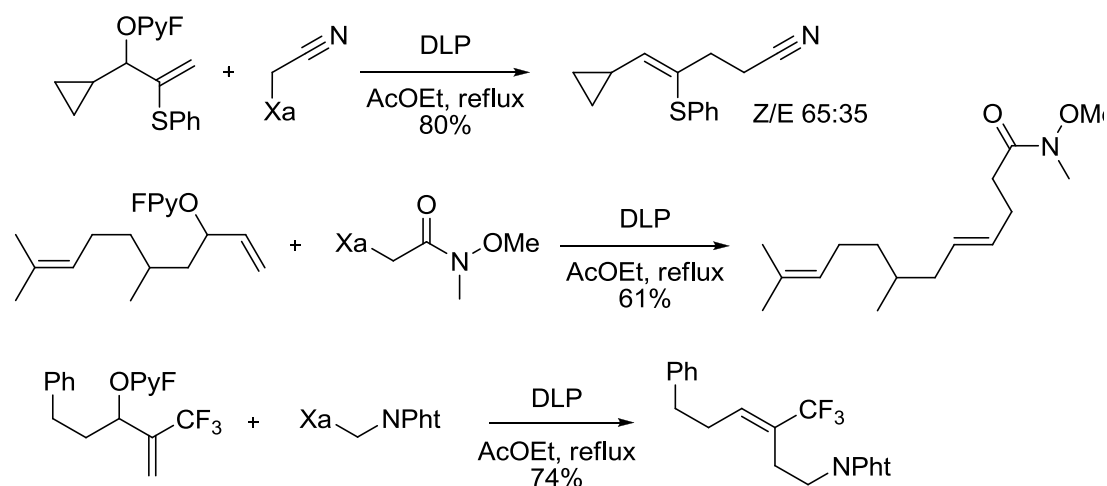


Schéma I-51

Des recherches au sein du laboratoire ont permis récemment de découvrir un nouveau groupement partant radicalaire : la 2-fluoro-6-hydroxypyridine⁵⁴. Ainsi, lorsque cette fonction est située en position allylique, il est possible d'envisager une réaction d'allylation à partir d'un radical généré par un xanthate. La double liaison créée est nettement moins réactive que dans la molécule précédente, car plus encombrée, et ne perturbe pas le processus radicalaire. Ici, le radical de 2-fluoro-6-hydroxypyridine issu de la fragmentation ne propage pas la chaîne et il convient donc d'utiliser l'amorceur en quantité stœchiométrique. Les substrats sont simplement préparés à partir d'alcools allyliques protégés par une réaction de S_NAR sur la 2,6-difluoropyridine. Cette méthode permet ainsi de créer des oléfines di-, tri- et tetra-substituées (Schéma I-52)⁵⁵ qui ne sont pas forcément faciles ou possibles à synthétiser par les méthodes classiques (Wittig, Peterson, *etc.*).



⁵⁴ Charrier, N.; Quiclet-Sire B.; Zard, S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8898.

⁵⁵ (a) Debien L.; Quiclet-Sire. B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2013**, *14*, 5118. (b) Debien L.; Braun, M. G.; Quiclet-Sire. B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6250.

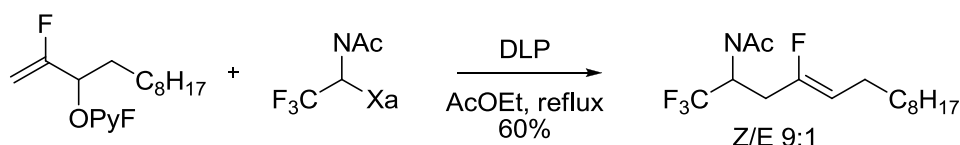


Schéma I-52

e) Radicaux centrés sur un atome d'azote

La fonction xanthate ne se limite pas à la formation de radicaux carbonés. Il est en effet possible de générer des radicaux azotés à partir de *N*-(*O*-éthyle thiocarbonylsulfanyl)amides. Une des méthodes procède par exemple par substitution nucléophile d'un anion azoté sur une molécule de bis-xanthate. Cette variante permet entre autre un accès rapide à toute une gamme de composés polycycliques azotés (Schéma I-53).⁵⁶

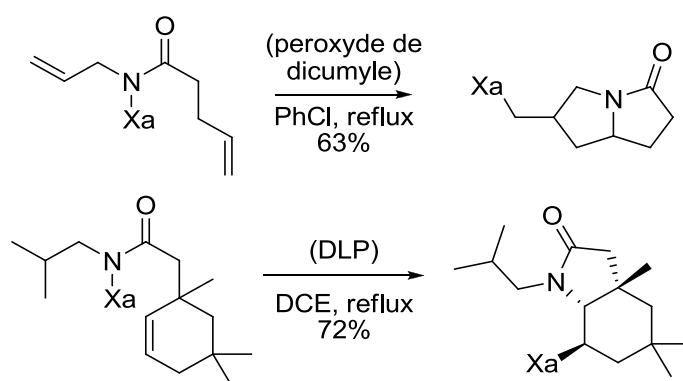


Schéma I-53

f) Transformations de la fonction xanthate

Lorsque l'on effectue une réaction d'addition d'un xanthate sur une oléfine, le produit obtenu possède lui aussi la fonction xanthate. Cette fonction peut donc à nouveau être utilisée pour introduire de nouvelles fonctionnalités. De nombreuses méthodes ont donc été mises au point pour offrir une large gamme de transformations de la fonction xanthate.

(1) Transformations radicalaires

La fonction xanthate permettant avant tout de générer facilement des radicaux, il est donc possible de modifier facilement cette fonction par voie radicalaire. Il est par exemple possible de la réduire. Plusieurs conditions expérimentales sont envisageables (Schéma I-54):

- $\text{Bu}_3\text{SnH/AIBN}$.

⁵⁶ Gagosz, F.; Moutrille C.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2002**, 4, 2707.

- Isopropanol/péroxyde.⁵⁷ L'isopropanol joue ici le rôle de solvant et de donneur d'hydrogène.
- $\text{H}_3\text{PO}_2/\text{TEA}/\text{AIBN}$.⁵⁸ Le réducteur est ici le sel de triéthylamine de l'acide hypophosphoreux.
- TTMSS/AIBN .⁵⁹ Malgré le coût élevé du TTMSS, ces dernières conditions permettent une réduction rapide et souvent quantitative des xanthates.

Pour procéder à ces réductions il n'est souvent pas nécessaire de purifier le xanthate adduit, une simple évaporation du solvant suffit.

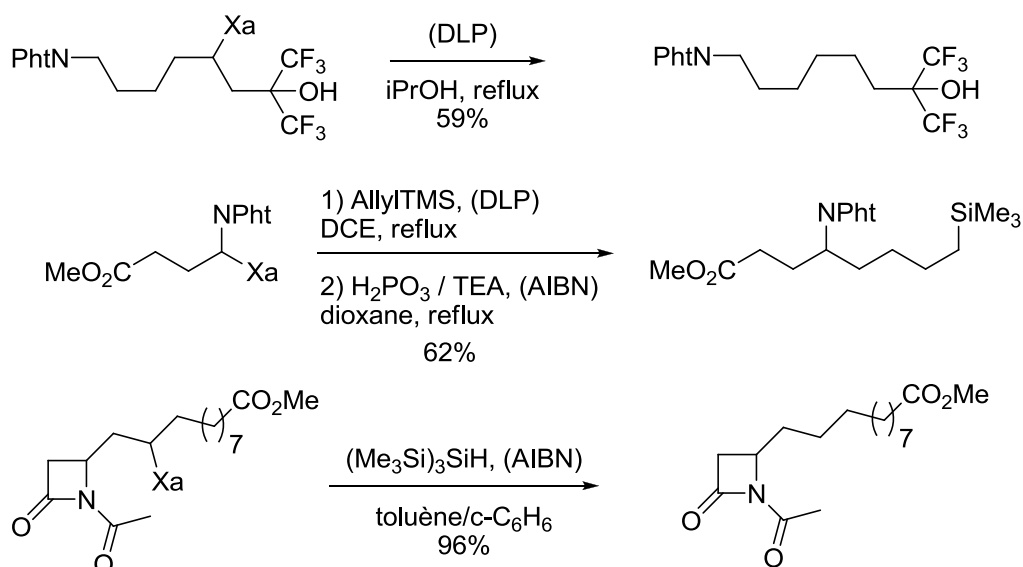


Schéma I-54

Il est également possible d'effectuer les échanges xanthate-brome,⁶⁰ xanthate-sulfure⁶¹ et xanthate-azoture⁶² par voie radicalaire (Schéma I-55). Ces modifications permettent l'installation de fonctionnalités exploitables en chimie ionique.

⁵⁷ Quiclet-Sire, B.; Zard S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 9435.

⁵⁸ (a) Boivin, J.; Jrad, R.; Juge, S.; Nguyen, V. T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1645. (b) Barton, D. H. R.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. Cs. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 5709. (c) Barton, D. H. R.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. Cs. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6838. (d) Barton, D. H. R.; Jang, D. O.; Jaszberenyi, J. Cs. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 2311. (e) Barton, D. H. R.; Parekh, S. I.; Tse, C.-L. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2733

⁵⁹Chatgililoglu, C. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 1229.

⁶⁰ Barbier, F.; Pautrat, F.; Quiclet-Sire, B.; Zard S. Z. *Synlett*. **2002**, 811.

⁶¹ Corbet, M.; Ferjancic, Z.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3579.

⁶² Olivier, C.; Renaud, P.; *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6496.

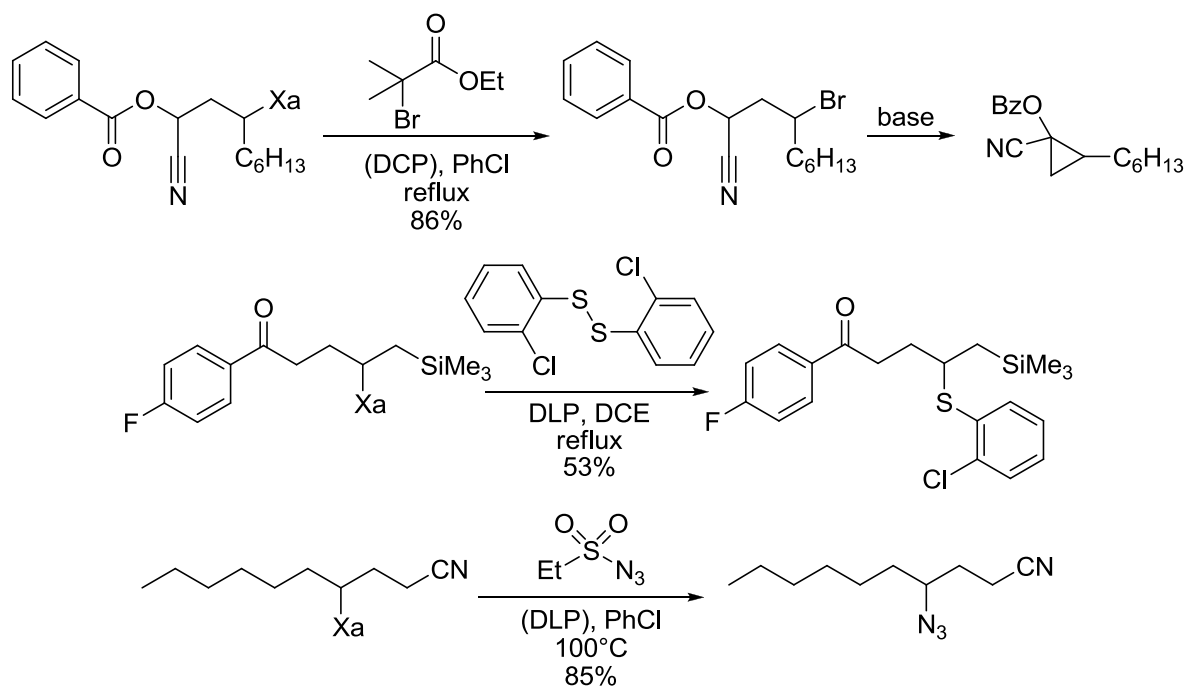


Schéma I-55

(2) Transformations ioniques

Il est également possible de transformer la fonction xanthate par voie ionique. La plus couramment utilisée est la transformation permettant de former le thiol correspondant par traitement avec l'éthylène diamine. Toute la chimie du soufre est alors utilisable (oxydation, réduction, réarrangement, etc.). Le thiol peut par exemple effectuer une substitution nucléophile aromatique de façon intramoléculaire,⁶³ comme illustré par le Schéma I-56.

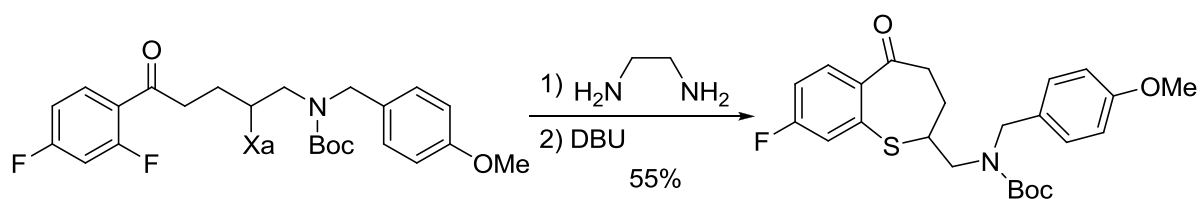


Schéma I-56

La présence géminal d'un hétéroatome, ou d'une fonction carbonyle en position β peut permettre l'élimination de la fonction xanthate, par exemple par thermolyse ou en présence d'une base (Schéma I-57).⁶⁴

⁶³Boutillier, P.; Quiclet-Sire, B.; Zafar, S. N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 21, 1649.

⁶⁴(a) Heinrich M. R.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2004**, 6, 4969. (b) Heinrich M. R.; Sharp, L.; Zard, S. Z. *Chem. Commun.* **2005**, 24, 3077. (c) Braun, M.-G.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2011**, 13, 776. (d) Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2655.

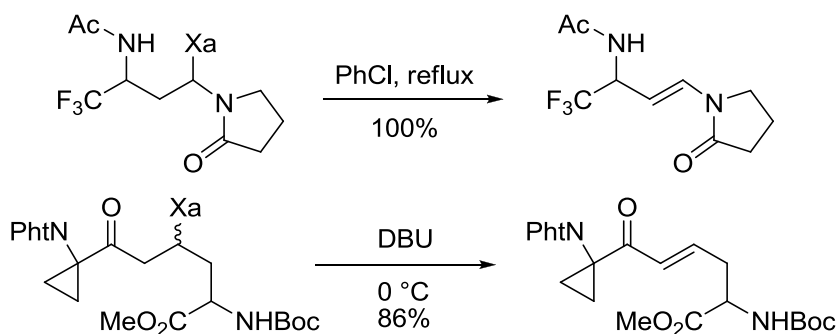


Schéma I-57

Enfin, si un carbone est substitué de façon géminal par un xanthate et une fonction ester, alors celui-ci est au même niveau d'oxydation qu'un aldéhyde. L'addition radicalaire d'un α -céto xanthate sur le vinyle acétate ou le vinyle pivalate permet donc de former en une étape l'équivalent synthétique d'un 1,4-céto-aldéhyde, et permet ainsi la synthèse de pyrroles par simple traitement par une amine en présence d'un acide de Brønsted (Schéma I-58).

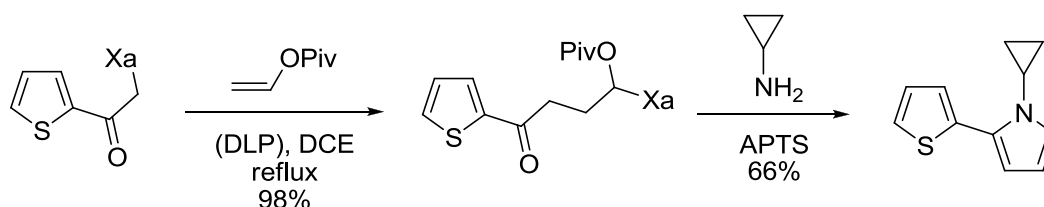


Schéma I-58

g) Exemples d'applications en synthèse totale

La chimie des xanthates a été utilisée à plusieurs reprises pour la synthèse totale de produits naturels. Cet exercice complexe en chimie organique permet souvent d'exploiter et de démontrer (et de découvrir ?) le potentiel d'une méthode de synthèse. La chimie des xanthates a permis entre autres la synthèse ou la synthèse formelle de la ($\pm$)-mersicarpine,⁶⁵ la ($\pm$)-matrine,⁶⁶ la ($\pm$)-fortucine,⁶⁷ d'un analogue de la pleuromutiline,⁶⁸ du ($\pm$)-alloyohimbane⁶⁹ ou du ($\pm$)-flossonol⁷⁰. D'autres synthèses comme celles de la ($\pm$)-colchicine,⁷¹ du (+)-maritimo⁷² ou du pseudoptéroxazole⁷³ ont fait l'objet de recherches au laboratoire mais n'ont pas encore abouti.

⁶⁵ Biechy, A.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2009**, 11, 2800.

⁶⁶ Boiteau, L.; Boivin, J.; Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 1128.

⁶⁷ Biechy, A.; Hachisu, S.; Quiclet-Sire, B.; Ricard, L.; Zard, S. Z. *Angew. Chem.* **2008**, 120, 1458.

⁶⁸ Bacqué, E.; Pautrat, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, 5, 325.

⁶⁹ Kaoudi, T.; Miranda, D.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2001**, 37, 1128.

⁷⁰ Guignard, R. F. *Synlett.* **2013**, 24, 157.

⁷¹ Guindeuil, S. *Thèse de doctorat*, Ecole polytechnique, **2006**.

⁷²(a) Corbet, M. *Thèse de doctorat*, Ecole polytechnique, **2009**. (b) Braun, M.-G. *Thèse de doctorat*, Ecole polytechnique, **2011**.

⁷³ Guignard R. F. *Thèse de doctorat*, Ecole polytechnique, **2013**

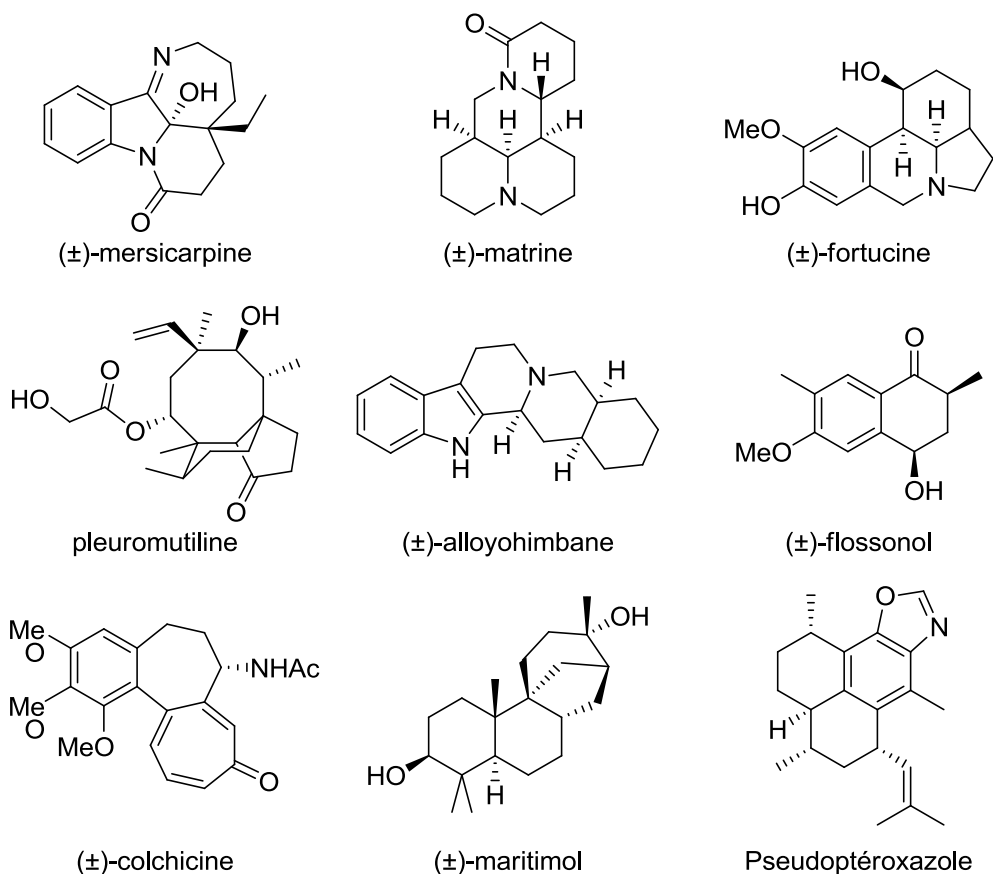


Schéma I-59

La synthèse de la (±)-matrine s'appuie par exemple sur une élégante cascade radicalaire composée d'une addition radicalaire intermoléculaire suivie de deux cyclisations intramoléculaires (Schéma I-60). Cette séquence permet de former en une étape, avec un rendement honorable de 38% et un bon contrôle stéréochimique, deux nouveaux cycles et quatre centres quaternaires. La (±)-matrine est ensuite rapidement obtenue à partir de l'isomère majoritaire en seulement quatre étapes.

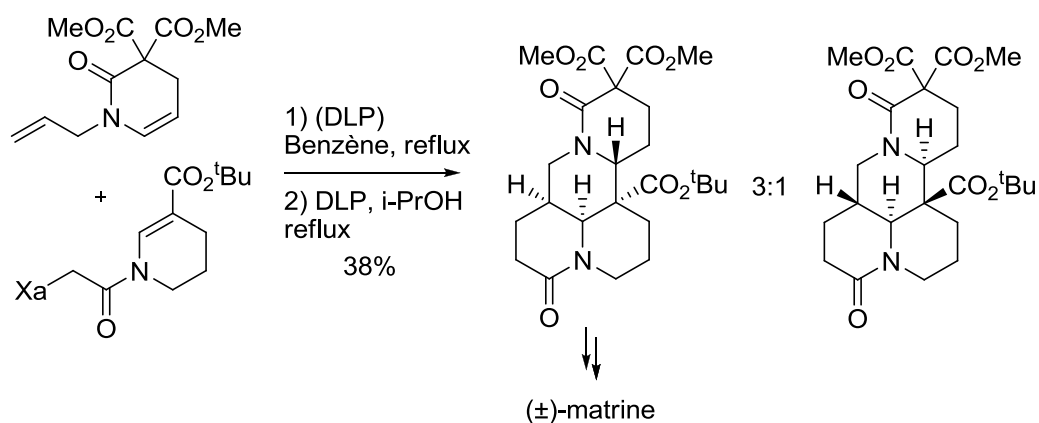


Schéma I-60

6. Conclusion

Ce chapitre a présenté différents aspects et bases de la chimie radicalaire des xanthates. Nous avons montré qu'elle permettait de réaliser des réactions réputées très difficiles en chimie radicalaire. Entre autre, les réactions d'addition et de cyclisation, qui ont été largement présentées, figurent parmi les réactions clés en chimie radicalaire des xanthates. Les différents exemples présentés dans cette introduction démontrent le fort potentiel synthétique de cette chimie, qui constitue une méthode très efficace pour la formation de liaisons carbone-carbone aussi bien de manière intra- qu'intermoléculaire.

Ces prérequis sont indispensables à la bonne compréhension des travaux qui seront présentés par la suite

C. Introduction à la chimie du fluor

1. Propriétés et historique

Le fluor est le premier élément de la famille des halogènes. Il possède 9 protons et une masse atomique de 19. Sa configuration électronique est $1s^2 2s^2 2p^5$. Le ^{19}F est le seul isotope stable du fluor ; l'autre isotope le moins instable étant le ^{18}F , avec un temps de demi-vie d'environ une heure cinquante. Aucun processus sur terre ne conduit à la formation de ^{18}F et donc l'abondance du ^{19}F est de 100% (pour être utilisé le ^{18}F doit être généré dans un cyclotron). Le fluor est l'atome le plus électronégatif de la classification, avec une valeur de 3,98. Aux conditions normales de température et de pression, il se présente sous la forme de difluor F_2 , un gaz jaune pâle très toxique. Son point d'ébullition est de $-188\text{ }^\circ\text{C}$ et son point de fusion de $-219\text{ }^\circ\text{C}$.

Même si son existence avait déjà été mentionnée au 16^{ème} siècle, il fut isolé pour la première fois par Henri Moissan en 1886, par électrolyse de fluorure de potassium dans une solution d'acide fluorhydrique sous une tension de 50 V. Il est par ailleurs toujours produit de nos jours de façon industrielle par électrolyse (à partir d'un mélange $\text{KF}/2\text{FH}$ fondu à $100\text{ }^\circ\text{C}$).

Les premières utilisations du fluor apparaissent dans les années 1920 avec la découverte puis l'utilisation massive des fréons (gaz chlorofluorocarbonés) comme fluide réfrigérant dans les machines frigorifiques. En 1938, le Téflon, de formule $(\text{C}_2\text{F}_4)_n$, fut découvert accidentellement par Roy J. Plunkett en tentant de synthétiser de nouveaux types de fréons à partir de tétrafluoroéthylène. Dès 1941, le fréon est produit de façon industrielle et largement commercialisé. La seconde guerre mondiale voit naître une nouvelle utilisation du fluor avec la nécessité de devoir produire massivement de l'uranium sous forme UF_6 , afin de pouvoir procéder à l'enrichissement par diffusion gazeuse (projet Manhattan pour la fabrication de la première bombe atomique). L'utilisation de dérivés fluorés se généralise ensuite à de nombreux domaines à partir du milieu du 20^{ème} siècle. Ils sont aujourd'hui utilisés entre autre dans la métallurgie, l'industrie pharmaceutique et agroalimentaire, l'industrie nucléaire, l'imagerie médicale, l'industrie des matériaux ainsi que la production de surfactants, de gaz réfrigérants et d'anesthésiants.

2. L'intérêt du fluor en chimie médicinale

a) Propriétés générales

L'introduction d'un atome de fluor sur une molécule biologiquement active modifie ses propriétés physicochimiques et donc son profil pharmacologique. En effet, l'atome de fluor possède des propriétés particulièrement intéressantes en chimie médicinale :

- Un faible rayon de Van der Waals (1,47 Å), intermédiaire entre celui de l'hydrogène (1,20 Å) et de l'oxygène (1,52 Å). Ainsi le remplacement d'un atome d'hydrogène par un atome de fluor aura peu d'influence sur le volume de la molécule.
- Une forte électronégativité et une faible polarisabilité. Ceci se traduit surtout par la force de la liaison C-F : 485 kJ.mol⁻¹ (contre 412 kJ.mol⁻¹ pour une liaison C-H) et la modification de la distribution électronique au voisinage des atomes de fluor.
- Des propriétés hydrophobes.

Le chimiste organicien va donc pouvoir modifier les propriétés générales d'une molécule en introduisant ingénieusement un ou plusieurs atomes de fluor.⁷⁴ Il pourra entre autre jouer sur :

- La stabilité métabolique : en remplaçant par exemple une liaison C-H facilement métabolisable par une liaison C-F plus résistante.
- L'acidité ou la basicité. L'acidité d'un alcool et d'un acide est par exemple fortement augmentée par la présence d'atome de fluor en position α. La basicité d'une amine est a contrario diminuée par la présence d'atomes de fluor à proximité (Schéma I-61). Ces aspects sont extrêmement importants car ils permettent d'augmenter la biodisponibilité d'un principe actif.

acide	pK _a	amine	pK _a
CH ₃ CO ₂ H	4.76	CH ₃ CH ₂ NH ₃ ⁺	10.7
CH ₂ FCO ₂ H	2.66	CH ₂ FCH ₂ NH ₃ ⁺	9.0
CHF ₂ CO ₂ H	1.24	CHF ₂ CH ₂ NH ₃ ⁺	7.3
CF ₃ CO ₂ H	0.23	CF ₃ CH ₂ NH ₃ ⁺	5.7

Schéma I-61

- L'hydrophilie ou la lipophilie. Pour avoir une molécule active efficace *in vivo*, il faut qu'elle soit à la fois soluble dans le sang et qu'elle puisse traverser les membranes cellulaires (couches lipidiques). L'introduction d'atome de fluor est un moyen efficace d'augmenter la lipophilie de la molécule et lui permettre ainsi de mieux traverser les membranes.
- La conformation. Dans certains cas l'introduction d'atomes de fluor peut modifier la conformation générale d'une molécule.

Historiquement, la découverte en 1957 du potentiel du 5-fluorouracyl comme anticancéreux a accru l'intérêt de la communauté scientifique et des laboratoires pharmaceutiques pour les composés fluorés. Aujourd'hui, le fluor joue un rôle très important dans les processus de « hit

⁷⁴ (a) Cho, E. J.; Senecal, T. D.; Kinzel, T.; Zhang, Y.; Watson, D. A.; Buchwald, S. L. *Science***2010**, 328, 1689. (b) Hiyama, T. *Fluorine Compounds: Chemistry and applications*, Springer, Berlin, 2000. (c) Muller, K.; Faeh, C.; Diederich, F. *Science***2007**, 317, 1881.

to lead »⁷⁵, et la part de médicaments fluorés augmente d'année en année. Ils représentent aujourd'hui environ 20% des médicaments (Les composés fluorés représentent par ailleurs 40% des produits agrochimiques sur le marché).⁷⁶ Le Schéma I-62 présente quelques médicaments fluorés commercialisés.

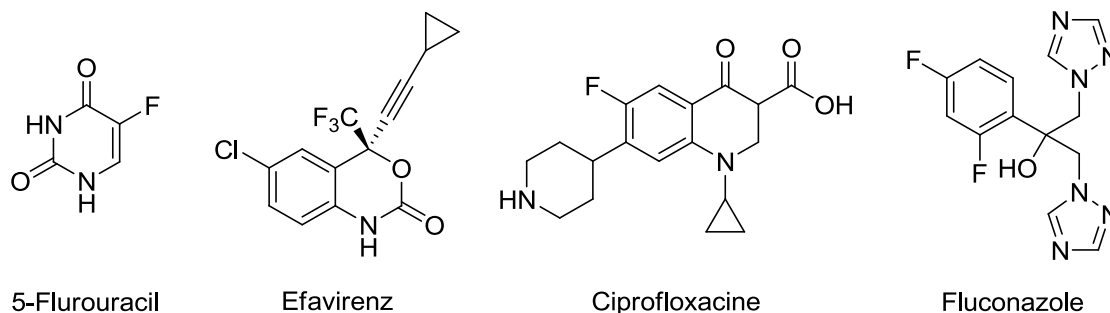


Schéma I-62

b) Bioisostère et exemples de molécules organo-fluorés actives

Définition : un bioisostère est un groupe fonctionnel ou un composé chimique possédant des propriétés physiques, chimiques ou biochimiques semblables à celles d'un résidu ou d'une biomolécule, ce qui lui confère une action biologique ou physiologique comparables.

Comme nous venons de le voir dans la partie précédente, l'insertion d'un groupe fluoré permet de modifier les propriétés physico-chimiques d'une molécule. De fait, il existe de nos jours tout un panel de bioisostère contenant un ou plusieurs atomes de fluor. Ces derniers sont utilisés très fréquemment voire systématiquement dans les recherches sur la conception et le développement de nouveaux médicaments. Les parties qui suivent ont pour objectif de présenter quelques bioisostères fluorés et leur application en chimie médicinale.

(1) Le fluor comme isostère de l'hydrogène

Comme expliqué dans la partie précédente, remplacer un atome d'hydrogène par un atome de fluor peut augmenter la stabilité métabolique d'une molécule. Dans le Schéma I-63, l'incorporation de deux atomes de fluor sur un inhibiteur de l'absorption du cholestérol a permis une forte augmentation de sa stabilité métabolique.⁷⁷ La molécule optimisée, l'ezetimibe, est aujourd'hui commercialisé sous le nom de Zetia.

⁷⁵ Hit to lead : terme désignant le procédé d'optimisation visant à trouver, à partir d'une molécule biologiquement active, une molécule qui pourra avoir un usage thérapeutique.

⁷⁶(a) Purser, S.; Moore, P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V.; *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 51, 4359. (b) Thayer, A. M. *Chem. Eng. News* **2006**, 84, 15.

⁷⁷ Clader, J. W. The discovery of ezetimibe: a view from outside the receptor. *J. Med. Chem.* **2004**, 41, 1.

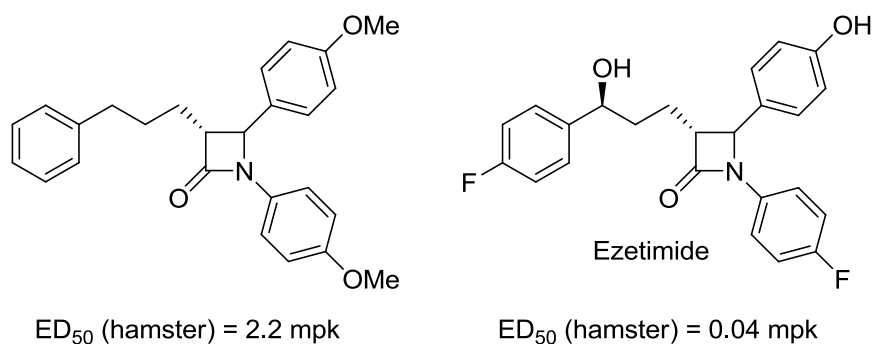


Schéma I-63

Remarque : L'augmentation de la stabilité métabolique d'une molécule *via* le remplacement d'un atome d'hydrogène par un atome de fluor n'est pas systématique. Il existe certains cas où l'effet inverse se produit.⁷⁸

Nous avons également vu que l'introduction d'un atome de fluor à proximité d'une amine pouvait changer de façon significative (plusieurs ordres de grandeur) sa basicité. Dans l'exemple suivant, l'optimisation de l'inhibiteur des protéines KSP (kinesin spindle protein ; une nouvelle cible pour le traitement des cancers résistant aux taxanes) a conduit à la molécule **A** (Schéma I-64), il a par ailleurs été montré que le pK_a de l'amine devait être compris entre 6.5 et 8. Le dérivé **A** respecte bien la plage de basicité mais se trouve être un inhibiteur des cytochromes P450. Il fut essayé comme solution de substituer l'azote par un méthyle (au lieu d'un isopropyle), mais le composé possède alors une basicité de 8.8 (composé **B**). La solution fut finalement trouvée en conservant le méthyle mais en introduisant un atome de fluor en β de l'amine. Ce dernier permet en effet d'abaisser le pK_a à 7.6 tout en conservant l'activité biologique. Le composé obtenu, MK-0731, est aujourd'hui en essai clinique.⁷⁹

⁷⁸ Penning, T. D.; Talley, J. J.; Bertenshaw, S. R.; Carter, J. S.; Collins, P. W.; Docter, S.; Graneto, M. J.; Lee, L. F.; Malecha, J. W.; Miyashiro, J. M.; Rogers, R. S.; Rogier, D. J.; Yu, S. S.; Anderson, G. D.; Burton, E. G.; Cogburn, J. N.; Gregory, S. A.; Koboldt, C. M.; Perkins, W. E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A. W.; Zhang, Y. Y.; Isakson, P. C. *J. Med. Chem.* **1997**, *40*, 1347.

⁷⁹ Cox, C. D.; Coleman, P. J.; Breslin, M. J.; Whitman, D. B.; Garbaccio, R. M.; Fraley, M. E.; Buser, C. A.; Walsh, E. S.; Hamilton, K.; Schaber, M. D.; Lobell, R. B.; Tao, W.; Davide, J. P.; Diehl, R. E.; Abrams, M. T.; South, V. J.; Huber, H. E.; Torrent, M.; Prueksaritanont, T.; Li, C.; Slaughter, D. E.; Mahan, E.; Fernandez-Metzler, C.; Yan, Y.; Kuo, L. C.; Kohl, N. E.; Hartman, G. D. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4239.

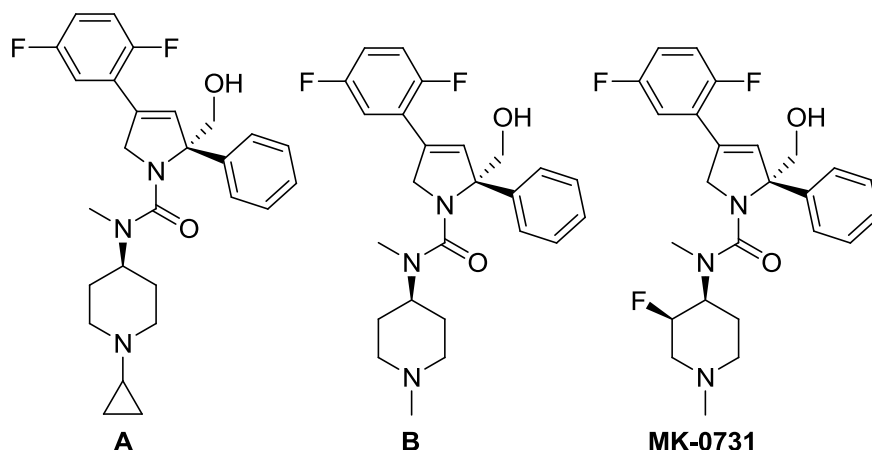


Schéma I-64

L'utilisation de l'atome de fluor comme isostère de l'hydrogène permet également dans certains cas d'augmenter l'activité d'une molécule. Dans le Schéma I-65, le dérivé fluoré présente une activité plus de 50 fois supérieure au dérivé non fluoré comme inhibiteur empêchant la fixation du virus HIV-1 aux protéines CD4 (cluster de différenciation 4).⁸⁰

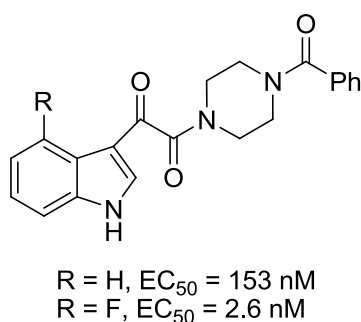
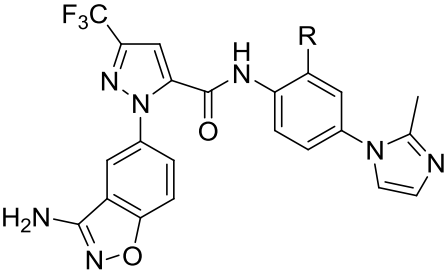


Schéma I-65

Enfin, l'incorporation de fluor permet de jouer sur la lipophilie d'une molécule, et donc sur sa capacité à traverser les membranes cellulaires. Par exemple, l'insertion d'un atome de fluor en ortho d'un benzamide permet, grâce à des effets électroniques, de « masquer » le NH et d'augmenter ainsi la vitesse de pénétration de la molécule au travers des membranes. Le Schéma I-66 illustre cet effet : on observe ici une augmentation de près d'un facteur de 10 de la perméabilité des membranes Caco-2 vis-à-vis d'inhibiteurs du facteur Xa (facteur de coagulation).⁸¹

⁸⁰ Meanwell, N. A.; Wallace, O. B.; Fang, H.; Wang, H.; Deshpande, M.; Wang, T.; Yin, Z.; Zhang, Z.; Pearce, B. C.; James, J.; Yeung, K.-S.; Qiu, Z.; Wright, J. J. K.; Yang, Z.; Zadjura, L.; Tweedie, D. L.; Yeola, S.; Zhao, F.; Ranadive, S.; Robinson, B. A.; Gong, Y.-F.; Wang, H.-G. H.; Blair, W. S.; Shi, P.-Y.; Colonno, R. J.; Lin, P.-f. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 1977.

⁸¹ Pinto, D. J. P.; Orwat, M. J.; Wang, S.; Fevig, J. M.; Quan, M. L.; Amparo, E.; Cacciola, J.; Rossi, K. A.; Alexander, R. S.; Smallwood, A. M.; Luetzgen, J. M.; Liang, L.; Aungst, B. J.; Wright, M. R.; Knabb, R. M.; Wong, P. C.; Wexler, R. R.; Lam, P. Y. S. *J. Med. Chem.* **2001**, 44, 566.



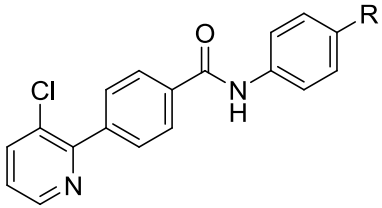
R	Perméabilité (Caco-2)
CN	$<0.1 \times 10^{-6} \text{ cm.s}^{-1}$
H	$0.82 \times 10^{-6} \text{ cm.s}^{-1}$
F	$7.41 \times 10^{-6} \text{ cm.s}^{-1}$

Schéma I-66

(2) Bioisostères fluorés de type RCF_3 , RCF_2H et RCF_2R'

Toujours dans le but de modifier et d'optimiser les propriétés physico-chimiques d'une molécule, il est possible de remplacer certaines fonctions chimiques par des bioisostères fluorés. En ce qui concerne les groupes alkyles, on considère souvent qu'un CF_3 occupe un volume environ équivalent à celui d'un *iso*-propyle. Cependant, le groupe CF_3 est souvent testé en remplacement des groupes méthyle, éthyle, *iso*-propyle voire *ter*-butyle.

Si l'on considère le groupe *tert*-butyle, le remplacement d'un des méthyles par un CF_3 permet souvent d'augmenter la stabilité métabolique car le groupe est alors moins sensible à l'oxydation. Dans l'exemple suivant (Schéma I-67), le remplacement d'un méthyle du groupe *tert*-butyle par un CF_3 permet d'accroître la stabilité métabolique tout en conservant l'activité (antagoniste de TRPV1, cible potentielle pour le traitement de la dépression). A contrario, le remplacement du *tert*-butyle par un CF_3 provoque une importante perte d'activité.⁸²



R	activité / TRPV ₁ IC ₅₀ (nm)	HLM Cl _{int} mL.min ⁻¹ .kg ⁻¹
tBu	37	168
C(CH ₃) ₂ CF ₃	42	46
CF ₃	200	<10.5

Schéma I-67

Le Schéma I-68 présente un bel exemple de l'utilisation du gem-difluorométhyle CF_2 comme isostère du gem-diméthyle $C(CH_3)_2$. L'utilisation des fluors permet ici d'accroître

⁸² Tanaka, H.; Shishido, Y. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2007**, 17, 6079.

considérablement l'activité ainsi que la stabilité métabolique. Ces molécules sont des inhibiteurs de γ -secretases (traitement de l'hypertension artérielle).⁸³

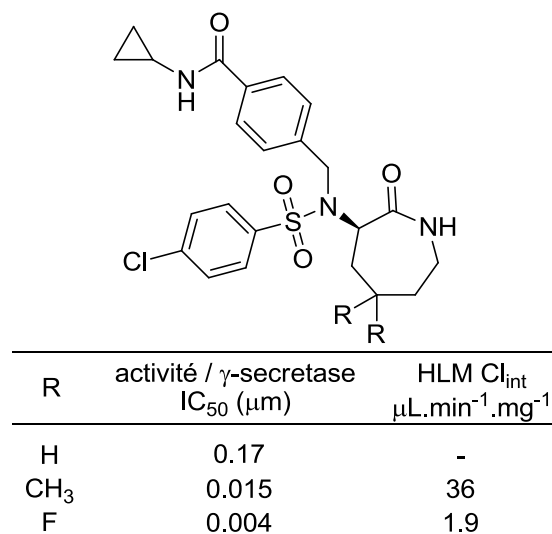


Schéma I-68

Le groupe CF₂H peut lui être utilisé comme isostère d'alcools et de thiols.⁸⁴ En effet, ces fonctions sont assez similaires d'un point de vue stérique et électronique (Schéma I-69).

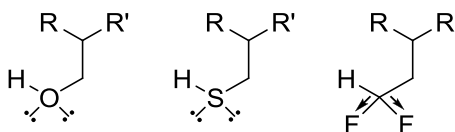


Schéma I-69

Il a de plus été prouvé que l'hydrogène du groupe CF₂H pouvait être engagé dans des liaisons H.⁸⁴ L'utilisation de cet isostère peut être bénéfique pour plusieurs raisons. Cette fonction est par exemple plus lipophile qu'un alcool ou un thiol, et possède un caractère nucléophile largement inférieur. Dans l'exemple du Schéma I-70, la migration non désiré du groupe acyl est devenue impossible dans le cas de l'analogue fluoré.⁸⁵

⁸³ Kitas, E. A.; Galley, G.; Jakob-Roetne, R.; Flohr, A.; Wostl, W.; Mauser, H.; Alker, A. M.; Czech, C.; Ozmen, L.; David-Pierson, P.; Reinhardt, D.; Jacobsen, H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 304.

⁸⁴(a) Erickson, J. A.; McLoughlin, J. I. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 1626. (b) Narjes, F.; Koehler, K. F.; Koch, U.; Gerlach, B.; Colarusso, S.; Steinkühler, C.; Brunetti, M.; Altamura, S.; De Francesco, R.; Matassa, V. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, 12, 701.

⁸⁵ Xu, Y.; Prestwich, G. D. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7158.

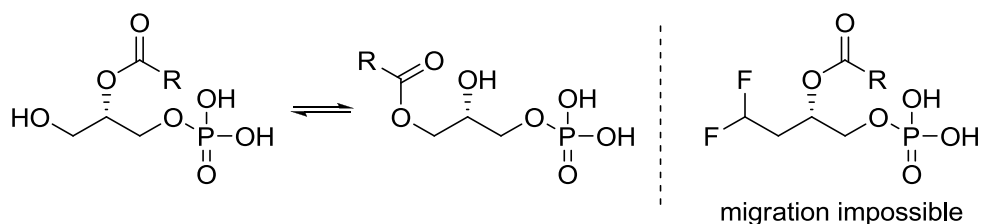


Schéma I-70

Enfin, il est possible d'utiliser des groupes fluorés comme isostères de fonctions carbonyles (principalement cétones et amides). Dans le cas des inhibiteurs de rotamases FKBP12, développé en 2001 par Dubowchik, l'analogue fluoré **B** présente une activité comparable au produit **A** (Schéma I-71). De plus, il a été prouvé grâce à des données cristallographiques qu'il existait une liaison H similaire à celle créée par le produit portant la di-cétones entre un fluor et un phénol porté par l'enzyme FKBP12.⁸⁶

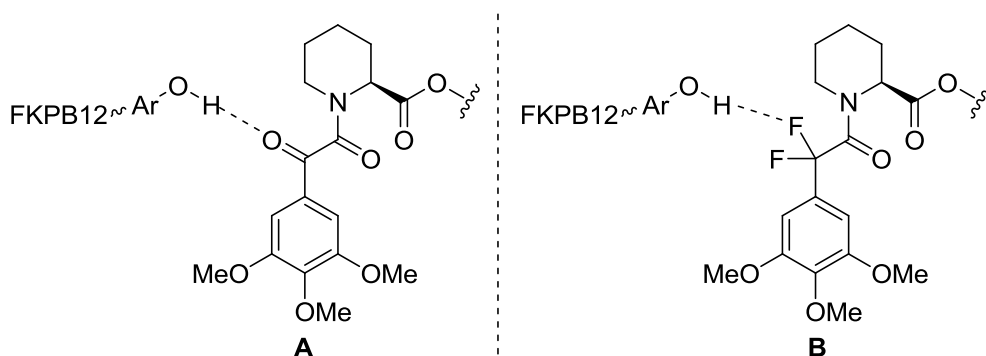


Schéma I-71

Même s'il existe un très grand nombre de bioisostères d'amide, le groupement trifluoroéthyle amine possède des propriétés particulièrement intéressantes. Ici, le trifluorométhyle abaisse la basicité de l'amine tout en lui laissant sa capacité à créer des liaisons H. De plus, l'angle entre les liaisons C-CF₃ et C-N est très proche des 120° observé dans le cas des amides. Enfin, la polarité de la liaison C-CF₃ est à peu de chose près identique à celle d'une liaison C=O. Il n'est donc pas étonnant que l'on retrouve ce motif dans un grand nombre de molécules à visées thérapeutiques, certaines étant même en phase avancée de test clinique.⁸⁷ La découverte de l'odanacatib par Black en 2008 illustre à merveille l'utilisation de bioisostères fluorés dans le processus d'optimisation de molécules biologiquement active (Schéma I-72). La molécule **A**, identifié comme inhibiteur de la cathepsin A (cible potentielle dans le traitement contre l'ostéoporose), n'est malheureusement pas suffisamment sélective et inhibe également les cathepsin B, L et S. Le caractère à la fois basique et lipophile de **A** fut

⁸⁶ Dubowchik, G. M.; Vruthula, V. M.; Dasgupta, B.; Ditta, J.; Chen, T.; Sheriff, S.; Sipman, K.; Witmer, M.; Tredup, J.; Vyas, D. M.; Verdoorn, T. A.; Bollini, S.; Vinitsky, A. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3987.

⁸⁷ Gauthier, J. Y.; Chauret, N.; Cromlish, W.; Desmarais, S.; Duong, L. T.; Falgoutyret, J.-P.; Kimmel, D. B.; Lamontagne, S.; Leger, S.; LeRiche, T.; Li, C. S.; Masse, F.; McKay, D. J.; Nicoll-Griffith, D. A.; Oballa, R. M.; Palmer, J. T.; Percival, M. D.; Riendeau, D.; Robichaud, J.; Rodan, G. A.; Rodan, S. B.; Seto, C.; Therien, M.; Truong, V.-L.; Venuti, M. C.; Wesolowski, G.; Young, R. N.; Zamboni, R.; Black, W. C. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 18, 923.

identifié comme responsable de ce manque de sélectivité. Une première optimisation en utilisant une trifluoroéthyle amine comme isostère de l'amide a permis d'atteindre la sélectivité désirée (molécule **B**). Une deuxième optimisation utilisant à nouveau un isostère fluoré (remplacement d'un hydrogène par un fluor dans le groupe *iso*-butyle) a permis d'obtenir la stabilité métabolique et le profil pharmacocinétique désiré (molécule **C** : odanacatib).⁸⁷

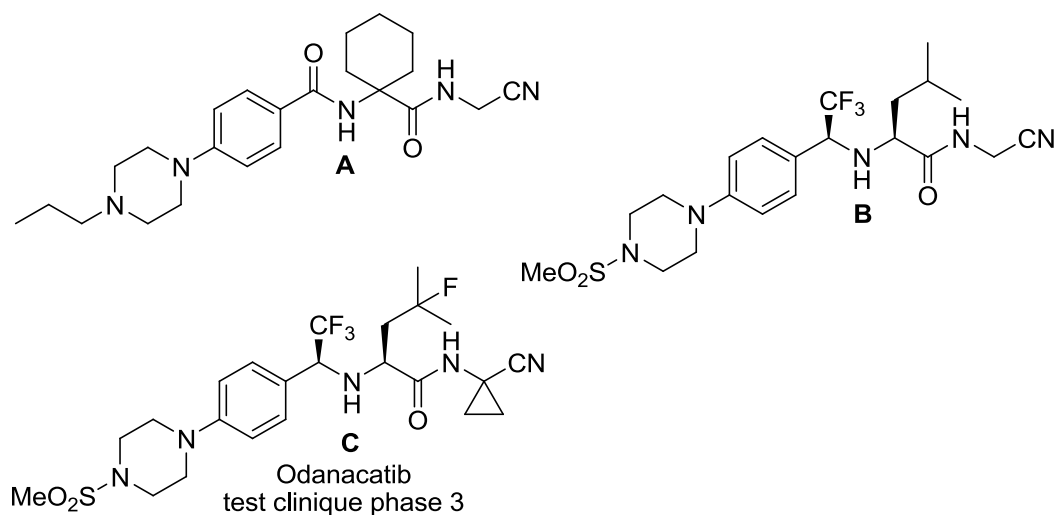
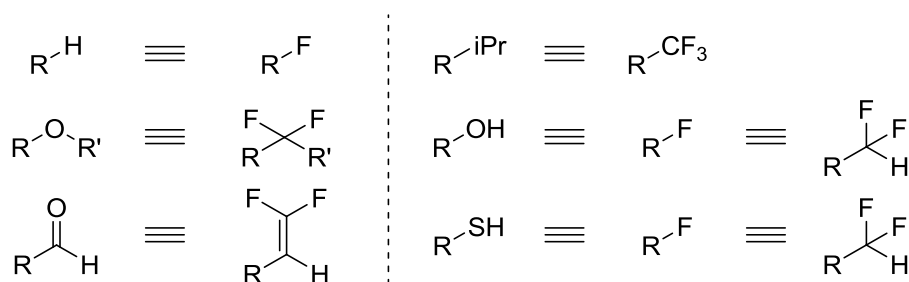


Schéma I-72

Il existe donc un grand nombre de bioisostères fluorés permettant d'apporter des solutions pratiques et concrètes aux problèmes rencontrés dans la découverte et le développement de nouveaux médicaments. De fait, le besoin de nouveaux outils permettant la construction ou l'incorporation de ces groupes fluorés a orienté de nombreux laboratoires de synthèse organique vers la recherche de nouvelles méthodes de fluoration et de nouveaux squelettes moléculaires fluorés.

Le Schéma I-73 dresse un bilan rapide des principaux isostères fluorés :



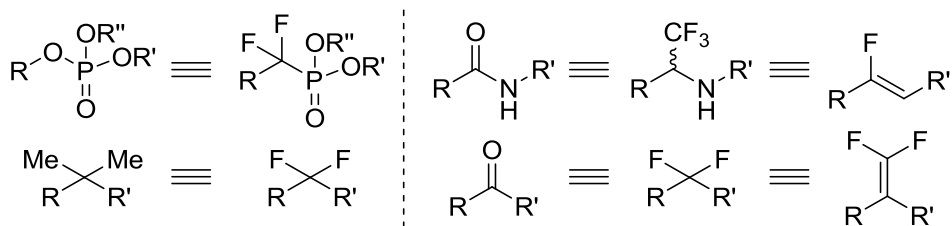


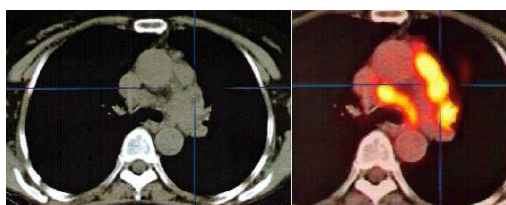
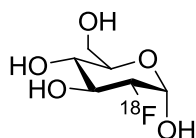
Schéma I-73

3. Utilisation du fluor en imagerie médicale : PET SCAN

Définition⁸⁸ :

« La tomoscintigraphie par émission de positons (TEP), dénommée PET ou *PET scan* pour '*positron emission tomography*' en anglais, est une méthode récente d'imagerie médicale qui permet de mesurer en trois dimensions une activité métabolique ou moléculaire d'un organe grâce aux émissions produites par les positons issus d'un produit radioactif injecté au préalable. La TEP repose sur le principe général de la scintigraphie⁸⁹ qui consiste à injecter un traceur dont on connaît le comportement et les propriétés biologiques pour obtenir une image du fonctionnement d'un organe ou la présence d'une cible moléculaire. Ce traceur est marqué par un atome radioactif (carbone, fluor, azote, oxygène, etc.) qui émet des positons dont l'annihilation produit deux photons. C'est la détection en coïncidence de ces photons qui permet la localisation du lieu de leur émission et donc la concentration du traceur en chaque point de l'organe. »

L'élément radioactif de loin le plus utilisé est le ¹⁸F. Cet isotope radioactif du fluor, généré dans un cyclotron, possède un temps de demi-vie de 110 minutes. A l'heure actuelle, le principal traceur utilisé est le ¹⁸F-FDG, pour fluorodesoxyglucose marqué au fluor 18. Il s'agit d'un sucre, semblable au glucose, mais qui n'est pas reconnu par les enzymes du cycle de dégradation normal des sucres. Il possède ainsi un temps de vie allongé et va pouvoir s'accumuler dans les cellules à forte consommation en glucose, comme les cellules cancéreuses par exemple. Les tissus où se produisent cette accumulation de produit radioactif pourront ainsi être détecté par la caméra TEP (Schéma I-74).



Scanner

PET-Scan

Schéma I-74

⁸⁸ Source Wikipédia : Tomographie par émission de positons

⁸⁹ La scintigraphie est une méthode d'imagerie médicale de médecine nucléaire qui produit une image fonctionnelle par l'administration d'un médicament radiopharmaceutique (MRP) dont on détecte les rayonnements qu'il émet une fois qu'il a été capté par l'organe ou la cible à examiner.

Le PET-Scan offre une résolution d'image bien supérieure à celle d'un scanner classique. Il permet ainsi de détecter de façon très précoce la formation de métastases, et de suivre précisément la réaction des tumeurs aux différents traitements.

L'avenir de cette technologie réside principalement dans la synthèse et l'utilisation de nouveaux marqueurs, et donc dans la découverte de méthodes permettant d'introduire du fluor ^{18}F sur des molécules organiques. L'utilisation du PET-Scan en neurologie et cardiologie grâce à l'utilisation de nouveaux traceurs (florbétapir, flutemetamol, etc.) fait actuellement l'objet de recherches intenses (Schéma I-75).

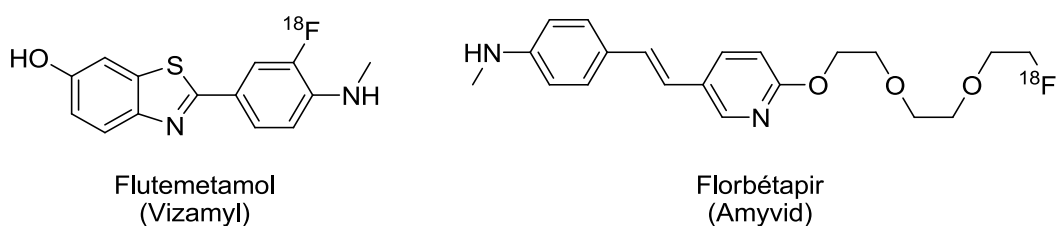


Schéma I-75

4. Les méthodes classiques d'introduction du fluor en chimie organique

Les composés organiques fluorés sont quasiment absents dans la nature. On n'en trouve chez aucune espèce animale et ils restent très rares au sein des espèces végétales.⁹⁰ La liste des produits organiques naturels fluorés est courte, et aucun ne possède plus d'un atome de fluor. Quelques composés organo-fluorés naturels sont représentés dans le Schéma I-76 ci-dessous.

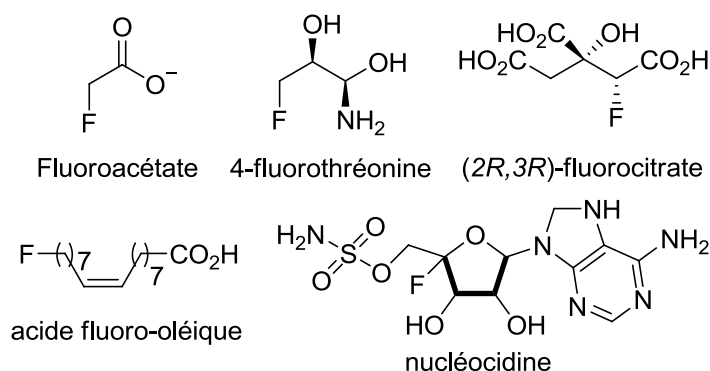


Schéma I-76

De fait, les composés fluorés doivent être produit par synthèse, et il n'est donc pas étonnant que la recherche de méthodes visant à introduire des atomes de fluor ou des groupes fluorés ait été très intensive ces dernières années, et continue de l'être. La partie suivante présente rapidement différentes méthodes de fluoration classique, elle ne se veut pas exhaustive.

⁹⁰ (a) Gribble, G. W. Natural Production of Organohalogen Compounds. In *The Handbook of Environmental Chemistry*; Gribble, G.W., Ed.; Springer: Berlin, **2003**; Vol. 3P, pp 1–15. (b) Gribble, G. W. *Chemosphere* **2003**, 52, 289.

a) Création de liaisons Carbone-Fluor

(1) Le fluor comme nucléophile

L'anion fluorure est le plus petit de tous les anions, et sa densité électronique très forte le rend très basique lorsqu'il est non solvato. De façon générale, plus l'anion sera solvato, moins il sera nucléophile : il est donc nécessaire d'utiliser des sels exempts de toutes traces d'eau car la formation de liaison hydrogène diminuera significativement la réactivité. Pour effectuer une S_N2 avec un anion fluorure, il est nécessaire d'utiliser un solvant coordonnant et aprotique, pour minimiser respectivement les réactions de β -élimination et les liaisons hydrogène avec l'anion fluorure, et polaire de façon à accélérer la réaction de substitution (exemples de solvants : acétonitrile, DMSO, sulfolane, liquide ionique, *etc.*).

Les fluorures alcalins LiF, NaF, KF et CsF peuvent être utilisés comme source de fluor nucléophile. L'accroissement de la force de la liaison ionique diminue la nucléophilie de l'anion, ainsi LiF sera le moins réactif et CsF le plus réactif. L'utilisation d'éthers couronne, permettant une meilleure solubilité et une diminution de la solvation de l'anion permet d'augmenter la réactivité de ces sels (Schéma I-77).⁹¹

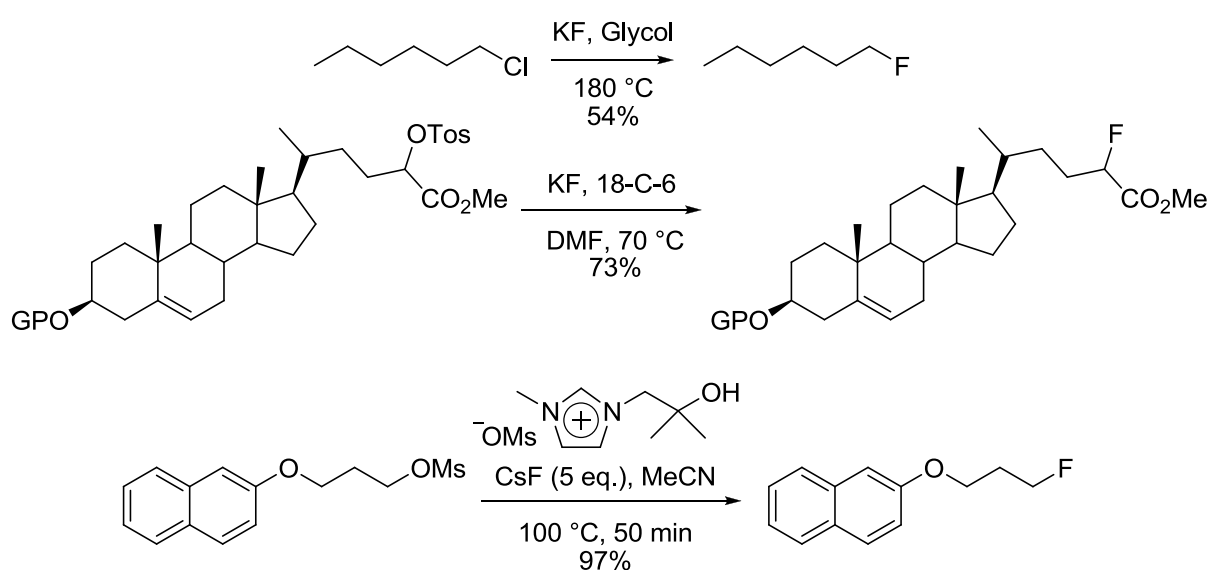


Schéma I-77

L'utilisation d'ammonium quaternaire comme contre ion permet de diminuer la force de la liaison ionique et d'augmenter ainsi la nucléophilie de l'anion fluorure. Le fluorure de tetrabutylammonium (TBAF) est le plus populaire d'entre eux. Il est malheureusement disponible le plus souvent sous forme tri-hydraté, ce qui diminue sa réactivité et peut engendrer des réactions non désirées. Son séchage n'est pas trivial car, comme pour la plupart

⁹¹(a) Hoffmann F. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1948**, 70, 2596. (b) Kobayashi, Y.; Kumadaki, I.; Ohsawa, A.; Murakami, S.-I. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1976**, 430. (c) Shinde S. S.; Lee, B. S.; Chy, D. Y. *Org. Lett.* **2008**, 5, 733.

des ammoniums quaternaires, il est en compétition avec l'élimination de Hofmann (Schéma I-78).

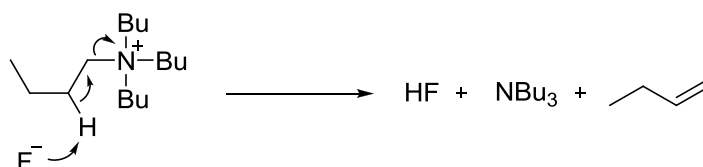


Schéma I-78

Il est possible de contourner le problème en utilisant le fluorure de tetramethylamonium (TMAF), ou en synthétisant autrement le TBAF. Une méthode, mise au point par DiMagno en 2005 fournit par exemple un TBAF anhydre hautement nucléophile (Schéma I-79).⁹²

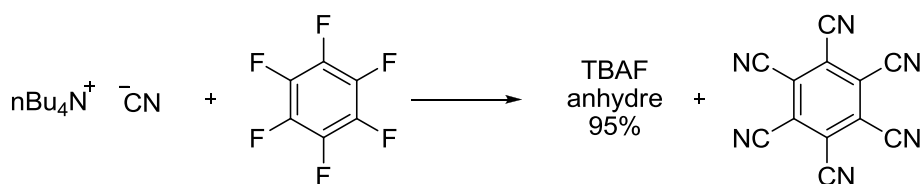


Schéma I-79

Enfin, l'utilisation du (triphenylsilyl)difluorosilicate de tetrabutylamonium représente une alternative à l'utilisation du TBAF. Moins nucléophile mais surtout moins basique, il est efficace pour les réactions de substitution nucléophile sur les halogènes et permet de limiter les réactions de β -élimination et de formation d'alcool.⁹³

Les fluorures de soufres sont également de très bons agents fluorants. Le réactif le plus simple, qui fut historiquement le premier utilisé, est le tétrafluorure de soufre SF₄. Il permet, comme illustré sur le Schéma I-79, de réaliser de nombreuses réactions de fluorations.

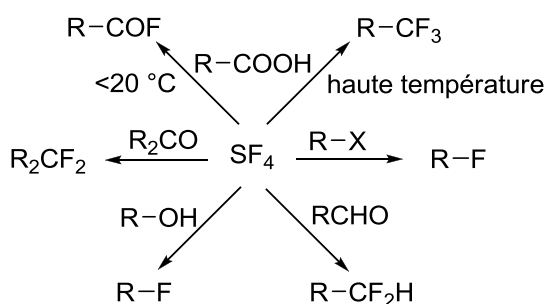


Schéma I-80

Ce réactif n'étant pas facile à manipuler (très toxique et point d'ébullition à -40 °C), il a été développé plusieurs analogues beaucoup plus pratiques d'utilisation : le trifluorure de

⁹² Sun H.; DiMagno, S. G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 7, 2050.

⁹³ Pilcher, A. S.; Ammon H. L.; DeShong, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, 18, 5166.

(diethylamino)sulfure (DAST), le trifluorure de 4-morpholinosulfure (MOST) et le trifluorure de bis(2-methoxyethyl)aminosulfure (Deoxofluor) (Schéma I-81).⁹⁴

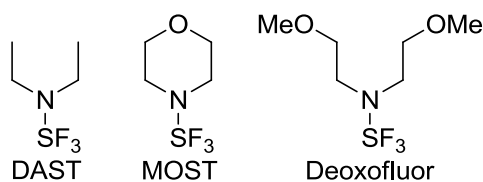


Schéma I-81

Comme illustré dans le Schéma I-79, il est par exemple possible de convertir des dérivés hydroxylés en dérivés fluorés. Il est intéressant de noter que cette réaction est réalisable sur des alcools tertiaires, et que celle-ci peut procéder avec une inversion de configuration (Schéma I-82).⁹⁴

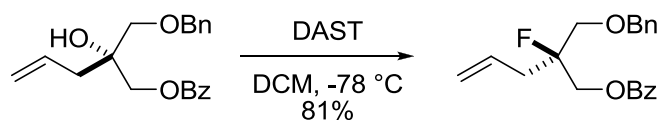


Schéma I-82

D'autres exemples d'utilisation, avec des réactions sur des cétones, des aldéhydes ou des chlorures d'acyles sont présentés dans le Schéma I-83 ci-dessous.⁹⁵

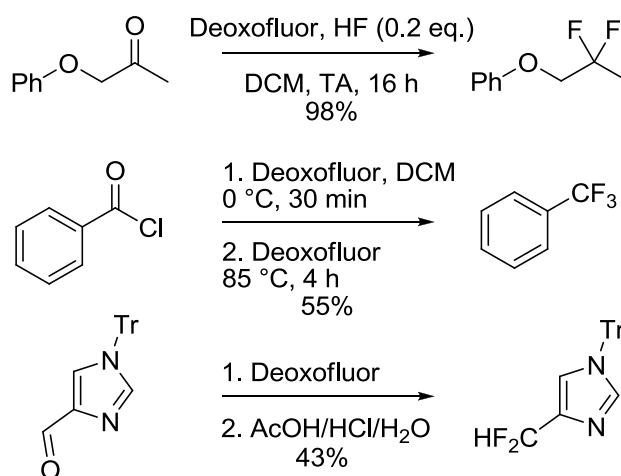


Schéma I-83

Il est également possible de réaliser des réactions de substitutions nucléophiles aromatiques. Les dérivés halogénés et nitrés sont les plus utilisés, mais on peut aussi citer les sels d'iodure de diaryles. Pour ces réactions de $\text{S}_{\text{N}}\text{AR}$, l'utilisation du $\text{TBAF}_{\text{anhydre}}$ mis au point par DiMago

⁹⁴(a) Middleton, W. J.; *J. Org. Chem.* **1975**, 5, 574. (b) Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, R. J.; Prozonic, F. M.; Cheng, H. *J. Org. Chem.* **1999**, 19, 7048.

⁹⁵ (a) Tozer, M. J.; Herpin, T. F. *Tetrahedron* **1996**, 26, 8619. (b) Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, R. J.; Prozonic, F. M. *Chem. Commun.* **1999**, 2, 215. (c) DolenskyB.; Kirk, K. L. *Collect. Czech. Chem. Commun.* **2002**, 9, 1335.

permet l'utilisation de conditions réactionnelles douces tout en gardant de très bonnes cinétiques.⁹²

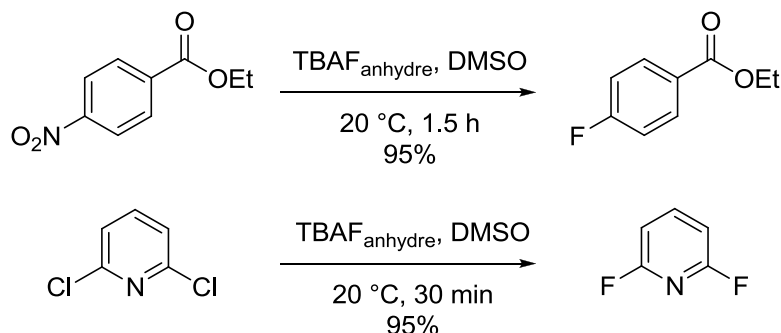


Schéma I-84

L'usage de HF pure comme source de fluor nucléophile est peu répandu en synthèse organique et reste surtout utilisé pour la fluoration de petites molécules. Il peut aussi bien s'ajouter sur des doubles ou triples liaisons que déplacer d'autres halogènes, ou encore ouvrir des époxydes.⁹⁶

Ce réactif n'est pas pratique d'utilisation, et beaucoup de réactions de réarrangement et de migration de groupements alkyles sur les substrats protonés perturbent les réactions de fluoration. L'utilisation de solutions de HF dans la pyridine (Olah, 1973) permet une bonne solubilité du fluorure d'hydrogène et diminue significativement son acidité, de sorte que bon nombre de réactions parasites peuvent être évitées. Cette méthode est également plus tolérante quant à la fonctionnalisation des substrats.

Enfin, l'utilisation d'acide tétrafluoroborique HBF_4 permet la fluoration d'amines aromatiques.⁹⁷ Connue sous le nom de réaction de « Balz Schiemann », cette réaction procède comme illustré dans le Schéma I-85.

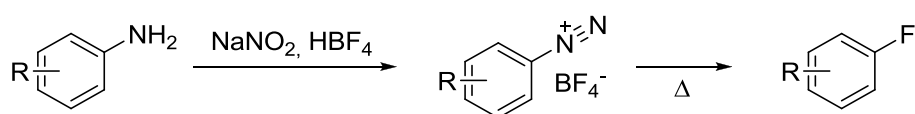


Schéma I-85

(2) Le fluor comme électrophile

Les sels de N-fluoropyridine ont été les premières sources réactives de fluor électrophile. Développés dans les années 1980, ils permettent la fluoration d'une large gamme de substrats

⁹⁶ (a) Maraschin, N. J.; Catsikis, B. D.; Davis, L. H.; Jarvinen, G.; Lagow, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 513. (b) Robertson, G.; Liu, E. K. S.; Lagow, R. J. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 81. (c) Harmon, L. A.; Lagow, R. J. *J. Am. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1979**, 2675. (d) Liu, E. K. S.; Lagow, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 8270.

⁹⁷ Balz, G.; Schiemann, G. *Chem. Ber.* **1927**, 5, 1186.

nucléophiles.⁹⁸ Leur réactivité peut facilement être modulée en faisant varier la nature des substituants du noyau pyridine (Schéma I-86).

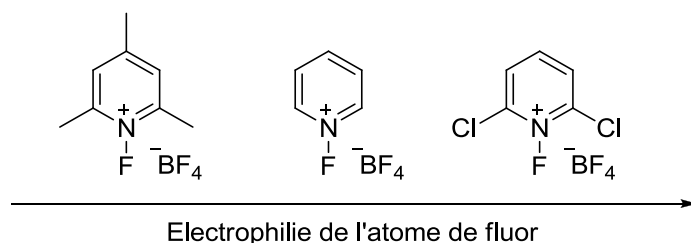


Schéma I-86

Un des mécanismes proposés procède par un transfert mono-électronique du nucléophile vers la pyridine, suivi de la réaction du radical correspondant avec l'atome de fluor et la rupture de la liaison N-F (Schéma I-87).

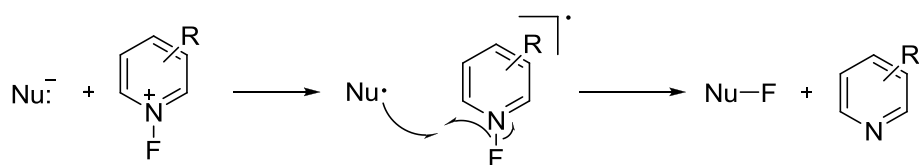


Schéma I-87

L'exemple du Schéma I-88 illustre l'utilisation de ces sels pour la fluoruration régio et diastéréosélective d'un éther d'énol silylé sur un dérivé de stéroïde.⁹⁹

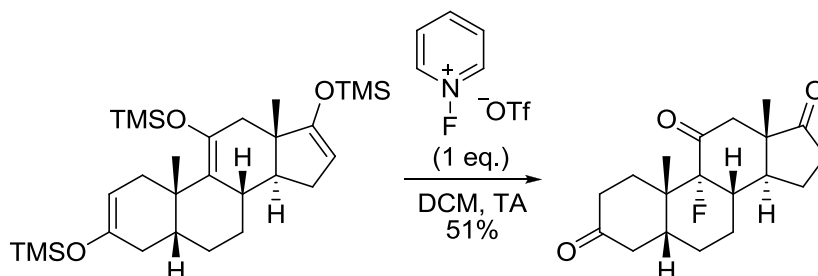


Schéma I-88

En 1984, Barnette rapporte l'utilisation de *N*-fluorosulfonamide comme nouvel agent de fluoruration électrophile.¹⁰⁰ Ces substrats sont facilement préparés à partir de fluor élémentaire F_2 et de *N*-Alkylsulfonamide. Plusieurs réactifs ont été mis au point, et certains offrent même la possibilité de réaliser des réactions de fluoruration de façon énantiosélective (Schéma I-89).¹⁰¹

⁹⁸ Brunet, V. A.; O'Hagan, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 7, 1179.

⁹⁹ Umemoto F.; Fukami, S.; Tomizawa, K.; Kawada, K.; Tomita, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 23, 8563.

¹⁰⁰ Barnette, W. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 2, 452

¹⁰¹ (a) Singh S.; DesMarteau D. D.; Zuberi S. S.; Witz M.; Huang H. N. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, 23, 7194. (b) Differding E.; Lang R. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 47, 6087.

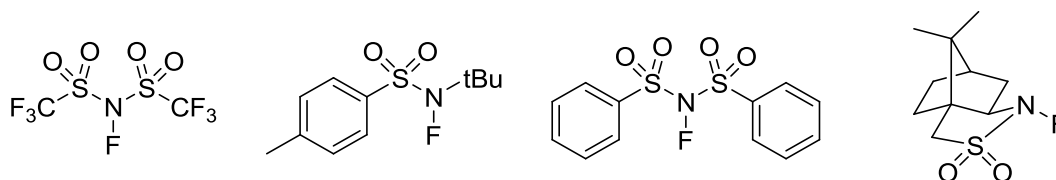


Schéma I-89

L'utilisation des deux méthodes précédemment citées est présentée Schéma I-90. Il est réalisé dans le premier exemple la difluoruration du carbone en α de la cétone avec un bon rendement de 73%. Le deuxième exemple présente une fluoruration asymétrique d'un céto-ester, le produit désiré est obtenu avec 70% d'excès enantiomérique.¹⁰²

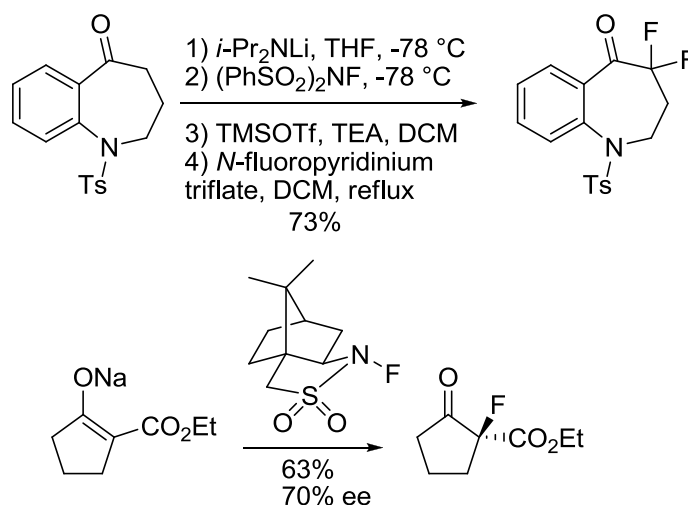


Schéma I-90

Enfin, le Selectfluor® et ses dérivés (Schéma I-91), découverts et développés par Banks en 1998,¹⁰³ ont permis des avancées importantes dans les réactions de fluoruration électrophile. Le potentiel oxydant du fluor de ces réactifs est supérieur à celui des *N*-sulfonamides et des sels de *N*-fluoropyridine.

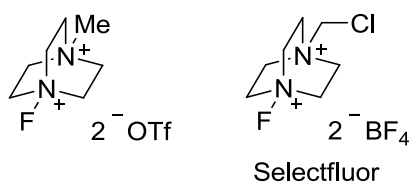


Schéma I-91

¹⁰² Davis F. A.; Zhou P.; Murphy C. K.; Sundarababu G.; Qi H.; Han W.; Przeslawski R. M.; Chen B. C.; Carroll P. J. *J. Org. Chem.* **1998**, 7, 2273.

¹⁰³ Banks, R. E. *J. Fluorine Chem.* **1998**, 1, 1.

Plusieurs exemples d'utilisation du Selectfluor® sont représentés Schéma I-92.¹⁰⁴ Les deux derniers exemples illustrent la possibilité de réaliser des réactions de fluoration électrophile sur des aromatiques riches. Dans les deux situations, la réaction procède avec un bon rendement malgré la perte de l'aromaticité. Le cas de l'indole est particulièrement intéressant : après une fluoration en position 3, c'est l'eau, utilisée comme co-solvant, qui attaque le cation iminium générant ainsi l'amide du produit désiré.

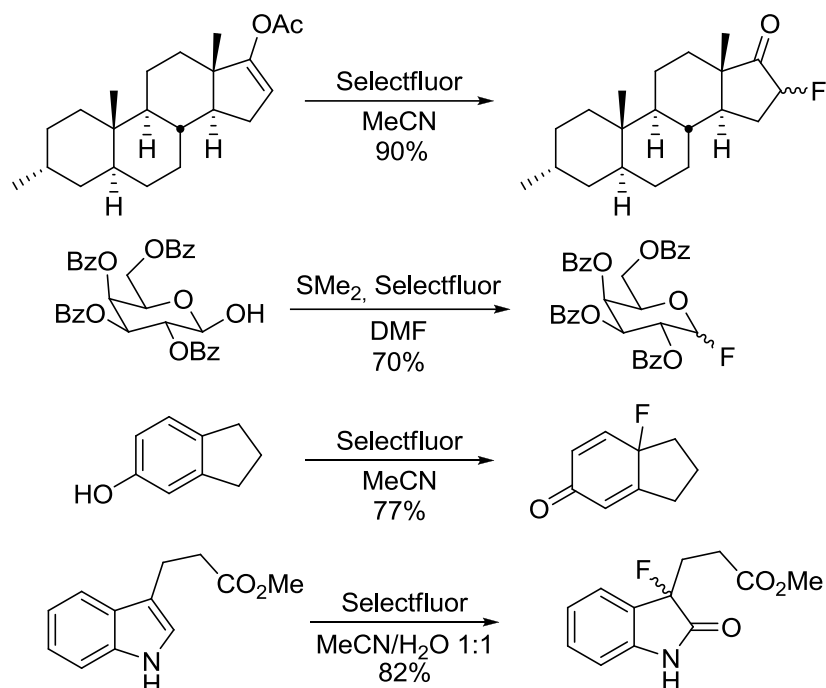


Schéma I-92

Récemment, de nombreuses versions de fluoration électrophile énantiosélective ont été mises au point. Outre l'utilisation d'agent fluorant chiraux (Cf. Schéma I-89), il est possible d'utiliser des catalyseurs chiraux et des agents de fluoration classique comme le Selectfluor® ou la NFSI. Ainsi, des amines chirales (dans le cas de fluoration en α d'un carbonyle), des complexes de titane ou encore de palladium permettent de réaliser des fluorations énantiosélectives avec de bons rendements et d'excellents excès énantiomériques (Schéma I-93).¹⁰⁵

¹⁰⁴(a) Lal, G. S. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2791. (b) Burkart, M. D.; Zhang, Z.; Hung, S.-C.; Wong, C.-H. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11743. (c) Stavber, S.; Jereb, M.; Zupan, M. *Synlett* **1999**, *9*, 1375. (d) Takeuchi, Y.; Tarui, T.; Shibata, N. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 639.

¹⁰⁵(a) Marigo, M.; Fielenbach, D.; Braunton, A.; Kjærsgaard, A.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *24*, 3703. (b) Hintermann, L.; Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *23*, 4359. (c) Hamashima, Y.; Yagi, K.; Takano, H.; Tamas, L.; Sodeoka, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *49*, 14530.

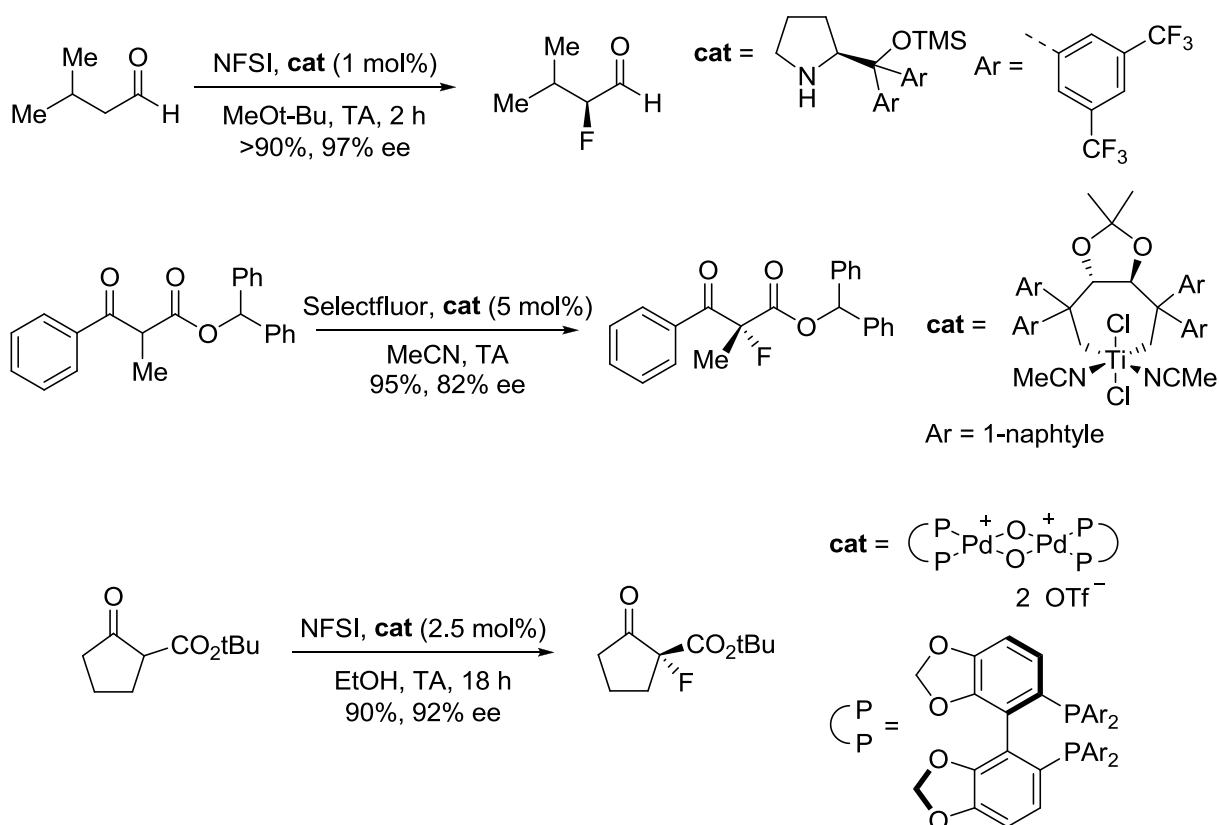


Schéma I-93

5. Introduction de groupements fluorés

a) Utilisation de la chimie ionique

Une autre possibilité pour l'introduction de fonctions fluorées est l'utilisation de réactions de chimie plus « classique » sur des petites molécules fluorées fonctionnalisées. Le trifluoroacétaldéhyde, l'acide trifluoroacétique et plus généralement les cétones trifluorées, ou encore les oléfines trifluorométhylées sont par exemple de bons synthons qui permettent d'introduire relativement facilement le groupe trifluorométhyle. Ces réactifs sont souvent utilisés dans une approche linéaire car ils ne se limitent pas juste à l'introduction du groupe CF₃.

Les réactions de trifluorométhylation électrophile et nucléophile, développées respectivement par Umemoto et Prakash, offrent la possibilité d'introduire directement le groupe CF₃. La réaction développée initialement par Yagupolskii,¹⁰⁶ puis par Umemoto et son équipe, utilise des sels de (trifluorométhyl)dibenzo -thiophénium et -sélénophénium comme source de CF₃⁺. Ils ont ainsi pu réaliser l'addition de nucléophiles variés comme des énolates,

¹⁰⁶ Yagupolskii, L. M.; Kondratenko, N. V.; Timofeeva, G. N. *J. Org. Chem. USSR* **1994**, 20, 103

des β -dicarbonyles, des éthers de silyl éno, des acétylénures ou encore des énamines (Schéma I-94).¹⁰⁷ Il est également possible d'utiliser des dérivés perfluoroalkylés d'iode hypervalent (réactifs de Togni) comme précurseurs de cations perfluoroalkylés.¹⁰⁸

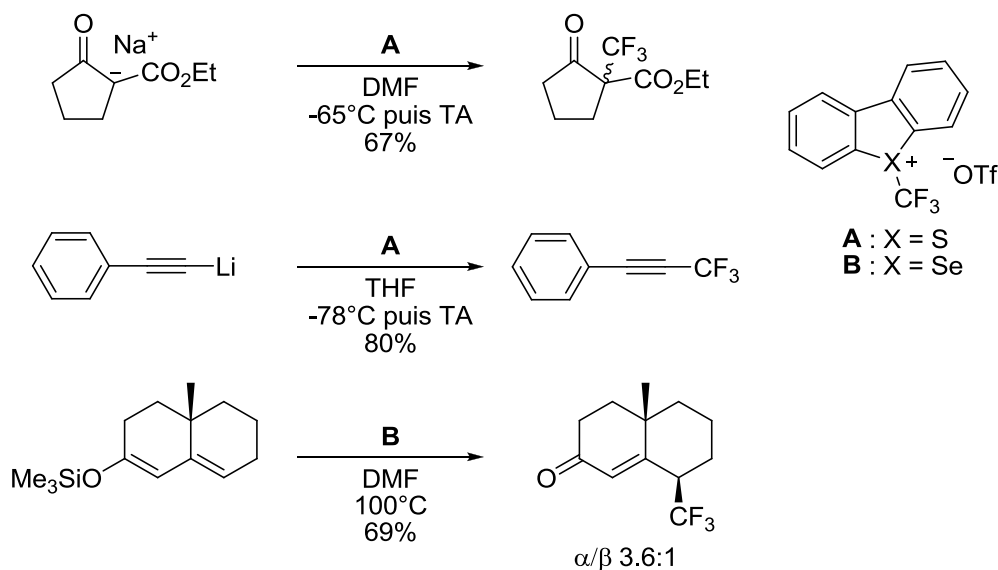


Schéma I-94

En ce qui concerne les réactions de trifluorométhylation nucléophile, l'espèce active est cette fois CF_3^- . Seul cet anion n'est pas stable et se décompose rapidement en F^- et difluorocarbène. En revanche il peut être stabilisé en enlevant de la densité électronique au carbone portant les fluors, par exemple en le coordonnant à un métal (cuivre, zinc, etc.) ou en le liant par une liaison sigma directement à un atome de silicium. Le réactif de Ruppert¹⁰⁹ trifluorométhyltriméthylsilane (TFMTMS ou TMSCF_3), du nom du chimiste l'ayant isolé pour la première fois, se base sur ce dernier principe.¹¹⁰ En présence d'un initiateur fluoré, comme le TBAF, ce réactif permet l'introduction du groupe CF_3 sur un grand nombre de fonctions électrophiles, majoritairement de type carbonyle ou imine. Cette méthode fut particulièrement utilisée pour la synthèse de dérivés trifluorométhylés d'acides aminés et de sucres (Schéma I-95).¹¹¹

¹⁰⁷ (a) Umemoto, T.; Kuriu, Y.; Shuyama, H.; Miyano, O. *J. Fluorine. Chem.* **1982**, 23, 695. (b) Umemoto, T.; Kuriu, Y.; Nakayama, S. I. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1169. (c) Umemoto, T.; Kuriu, Y.; Nakayama, S. I.; Miyano, O. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 1471. (d) Umemoto, T.; Kuriu, Y.; Nakayama, S. I. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 4101.

¹⁰⁸ Eisenberger, P.; Gischig, S.; Togni, A. *A European Journal* **2006**, 12, 2579.

¹⁰⁹ Ruppert, I.; Schlich, K.; Volbach, W. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2195.

¹¹⁰ Prakash, G. K. S.; Krishnamurti, R.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 393.

¹¹¹ (a) Skiles, J. W.; Fuchs, V.; Miao, C.; Sorcek, R.; Grozinger, K. G.; Mauldin, S. C.; Vitous, J.; Mui, P. W.; Jacober, S.; Chow, G.; Matteo, M.; Skoog, M.; Weldon, S. M.; Possanza, G.; Keirns, J.; Letts, G.; Rosenthal, A. S. *J. Med. Chem.* **1992**, 35, 641. (b) Qiu, X. L.; Qing, F. L. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 7162. (c) Kozak, J.; Johnson, C. R. *Nucleosides Nucleotides* **1998**, 17, 2221. (d) Johnson, C. R.; Bhuralkar, D. R.; De Clercq, E. *Nucleosides Nucleotides* **1995**, 14, 185.

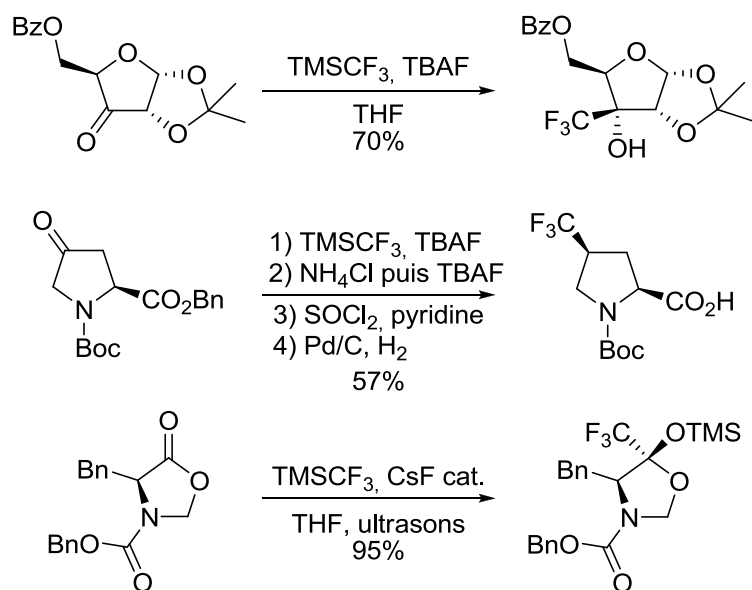


Schéma I-95

Les méthodes de trifluorométhylation sélective d'aryles, utilisant des complexes métalliques comme des dérivés cuivrés ont par ailleurs fait l'objet de recherches très intenses ces dernières années.¹¹²

b) Utilisation de la chimie radicalaire.

La chimie radicalaire est tout à fait tolérante des fonctions fluorées. De ce fait, elle peut être utilisée pour l'introduction d'un grand nombre de synthons fluorés *via* les réactions radicalaires classiques. Nous nous intéressons dans cette partie aux réactions faisant intervenir un radical sur un carbone portant au moins un fluor.

En 1940, Haszeldine observe la formation du radical $\text{CF}_3\cdot$ par chauffage ou irradiation du CF_3I et réalise également l'addition de ce radical et le transfert de l'atome d'iode sur l'éthylène.¹¹³ Depuis, cette réaction radicalaire par transfert d'atome a été réalisée sur un grand nombre d'oléfines, et différents initiateurs ont été mis au point (Me_3Al , $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$, Et_2Zn , *etc.*).¹¹⁴ Le caractère électrophile de ces radicaux ($\text{CF}_3\cdot$ et perfluoroalkyles) facilite l'addition sur les oléfines riches (énamines, éthers d'énols, *etc.*). Des catalyseurs à base de métaux et métaux de transition permettent souvent d'améliorer ces réactions radicalaires en facilitant l'initiation

¹¹² Tomashenko O. A.; Grushin, V. V. *Chem. Rev.* **2011**, 8, 4475 et les références citées. (b) Cho, E. J. et *al.* *Science* **2010**, 328, 1679.

¹¹³ Haszeldine, R. N. *J. Chem. Soc.* **1949**, 2856.

¹¹⁴ (a) Maruoka, K.; Sano, H.; Fukutani, Y.; Yamamoto, H. *Chem. Lett.* **1985**, 1689. (b) Zhang, C.-P.; Chen, Q.-Y.; Guo, Y.; Xiao, J.-C.; Gu, Y.-C. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 4536. (c) Mikami, K.; Tomita, Y.; Ichikawa, Y.; Amikura, K.; Itoh, Y. *Org. Lett.* **2006**, 8, 4671.

et/ou la propagation.¹¹⁵ Des réactions d'additions intermoléculaires de radicaux $\text{CF}_3^\cdot$, issus de CF_3I , sur des aromatiques ou hétéro-aromatiques sont également possibles (Schéma I-96).¹¹⁶

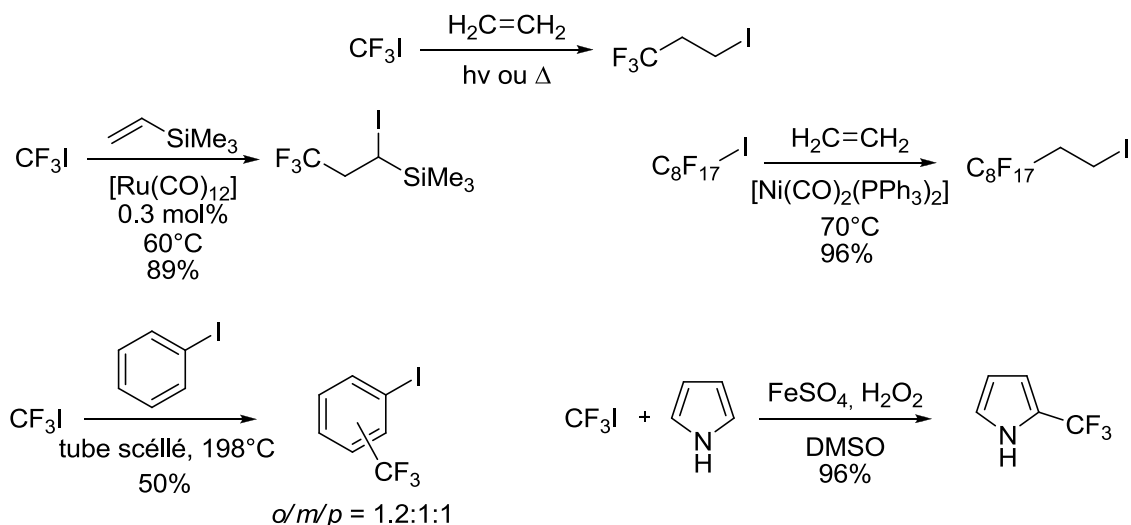
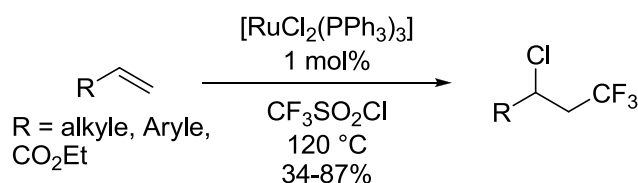


Schéma I-96

L'utilisation de CF_3I n'est pas si triviale en pratique : son point d'ébullition à pression atmosphérique est de -22°C et il est donc manipulé la plupart du temps sous forme gazeuse. Il a donc naturellement été développé d'autres précurseurs des radicaux $\text{CF}_3^\cdot$ et plus généralement des radicaux $\text{RCF}_2^\cdot$ et $\text{R}_2\text{CF}^\cdot$.

Le chlorure de trifluoromethanesulfonyl, liquide à température ambiante, permet en présence de catalyseurs (complexes de ruthénium, *etc.*) de générer un radical $\text{CF}_3\text{SO}_2^\cdot$. Celui-ci va rapidement perdre une molécule de SO_2 pour former le radical $\text{CF}_3^\cdot$ qui peut s'additionner sur diverses oléfines. Le radical adduit peut abstraire un atome de chlore au complexe de Ru^{III} pour donner le produit désiré et régénérer le catalyseur de Ru^{II} (Schéma I-97).



¹¹⁵ (a) Fuchikami, T.; Ojima, I. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 303. (b) vonWerner, K. *J. Fluorine Chem.* **1985**, 28, 229.

¹¹⁶ (a) Tiers, G. V. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, 82, 5513. (b) Kino, T.; Nagase, Y.; Ohtsuka, Y.; Yamamoto, K.; Uraguchi, D.; Tokuhisa, K.; Yamakawa, T. *J. Fluorine Chem.* **2010**, 131, 98.

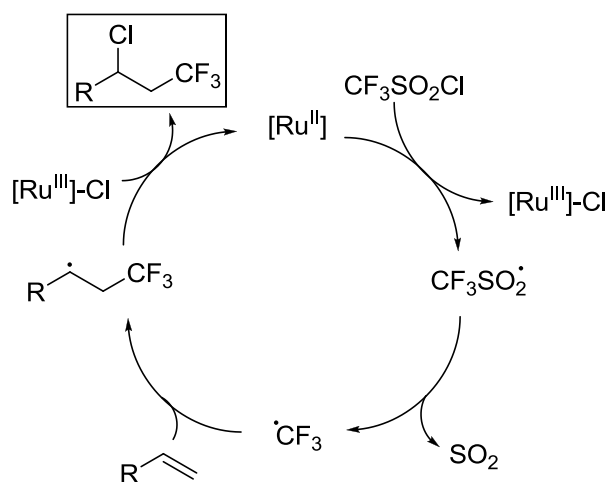


Schéma I-97

Buchwald démontra que le réactif de Togni (iode hypervalent) pouvait également servir de précurseur de radicaux $\text{CF}_3\cdot$. Ce réactif, en présence de quantité catalytique de sels de Cu^{I} permet de réaliser des réactions d'allylations radicalaires sur des oléfines non-activées. Les produits sont obtenus avec de bons rendements et une bonne sélectivité Z/E (Schéma I-98).¹¹⁷

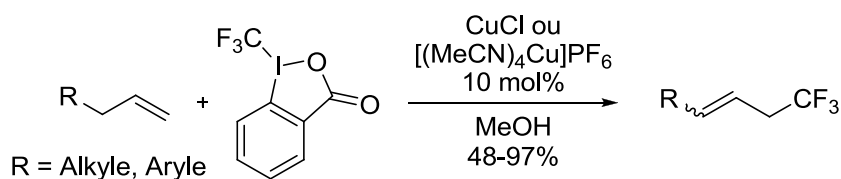


Schéma I-98

Langlois découvrit en 1991 que les trifluorométhanesulfonates de sodium fournissent, après oxydation par du triflate de Cu^{II} , un radical $\text{CF}_3\text{SO}_2\cdot$ qui après élimination de SO_2 génère un radical $\text{CF}_3\cdot$, qu'il est par ailleurs possible d'ajouter sur des aromatiques (Schéma I-99).¹¹⁸ La réaction se déroule ici en présence d'une quantité catalytique de Cu^{II} et d'une quantité stœchiométrique de tBuOOH . Ce dernier sert à la fois à oxyder le radical cyclohexandiényle et à propager la chaîne radicalaire.

¹¹⁷ Parsons, A. T.; Buchwald, S. L. *Angew. Chem.* **2011**, 123, 9286; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 9120.

¹¹⁸ Langlois, B. R.; Laurent, E.; Roidot, N. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7525.

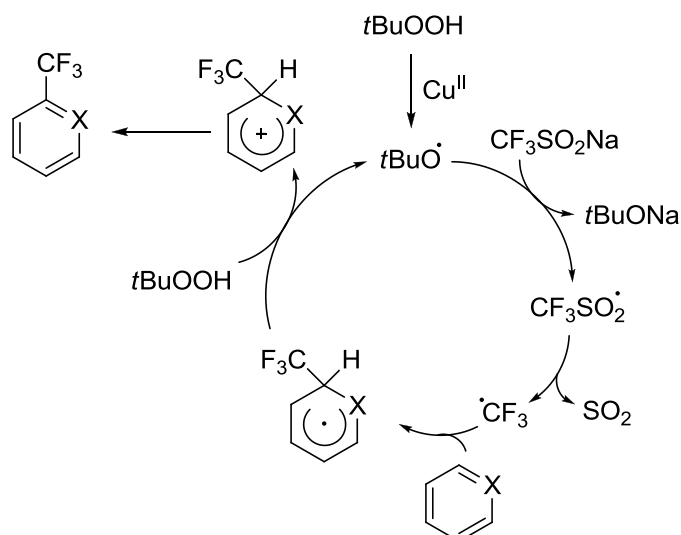
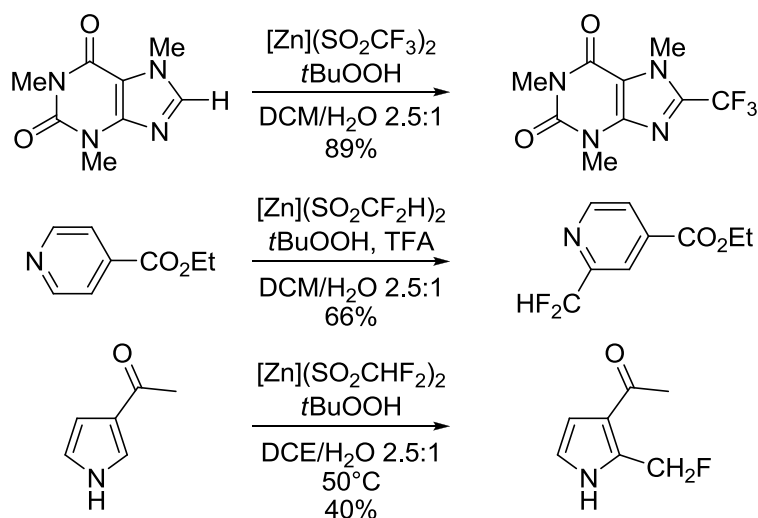


Schéma I-99

Récemment, Baran a montré qu'il était possible de réaliser ces réactions de trifluorométhylation d'aromatiques sans l'utilisation de métaux de transition (même s'il reste probable que la réaction s'initie grâce à des traces de métaux de transition présente dans les sels de sulfinates). Il a notamment développé toute une série de fluorométhanesulfinate de sodium et de zinc permettant l'addition, avec une bonne régiosélectivité, de fonctions fluorées sur un très grand nombre d'aromatiques¹¹⁹ : pyridines, pyrroles, indoles, pyrimidines, pyrazines, phtalazines, quinoxalines, deazapurines, thiadiazoles, uraciles, xanthines, et pyrazolinopyrimidines (Schéma I-100).



¹¹⁹ (a) Fujiwara, Y.; Dixon, J. A.; O'Hara, F.; Funder, E.; Dixon, D. D.; Rodriguez, R. A.; Baxter, R. D.; Herle, B.; Sach, N.; Collins, M. R.; Ishihara, Y.; Baran, P. S. *Nature* **2012**, 492, 95. (b) Fujiwara, Y.; Dixon, J. A.; Rodriguez, R. A.; Baxter, R. D.; Dixon, D. D.; Collins, M. I. R.; Blackmond, D. G.; Baran, P. S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 1494. (c) Zhou, Q.; Ruffoni, A.; Gianatassio, R.; Fujiwara, Y.; Sella, E.; Shabat, D.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 5949. (d) Ji, Y.; Brueckl, T.; Baxter, R. D.; Fujiwara, Y.; Seiple, I. B.; Su, S.; Blackmond, D. G.; Baran, P. S. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2011**, 35, 14411.

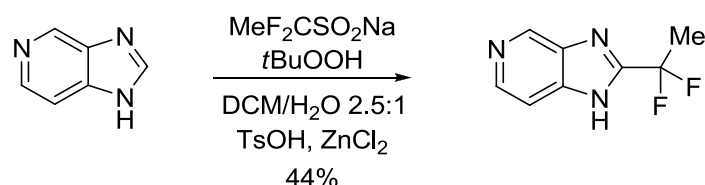


Schéma I-100

Les principaux groupes fluorés qu'il est possible d'introduire par cette méthode: CF₃, CF₂H, CFH₂, CF₂Me, et C₂F₅ sont très prisés par l'industrie pharmaceutique et agrochimique (voir partie précédente).

Enfin, l'ester thiohydroxamique de trifluorométhyle de Barton,¹²⁰ et le xanthate de CF₃ découvert par Zard,¹²¹ sont deux autres précurseurs du radical CF₃· facile à préparer et à utiliser. Le xanthate de trifluorométhyle permet, entre autre, de réaliser des réactions d'addition radicalaire par transfert de groupe sur des oléfines même non-activées, et ce avec un rendement correct et une grande tolérance fonctionnelle (Schéma I-101).

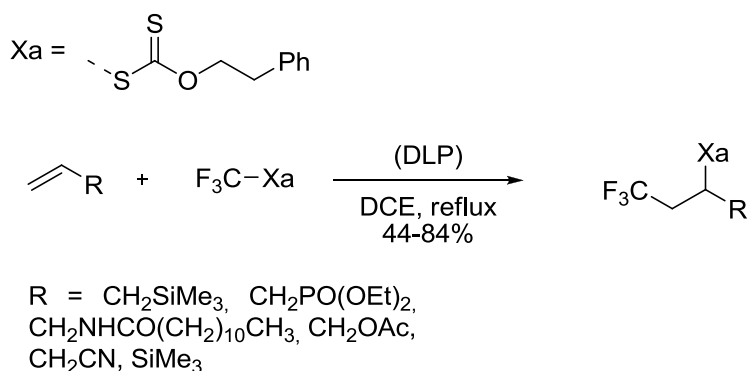


Schéma I-101

c) Exemples de xanthates fluorés

La chimie des xanthates a été utilisée à plusieurs reprises par le passé pour générer et capturer des radicaux possédant un ou plusieurs atomes de fluor. Cette méthode a été particulièrement exploitée pour l'introduction de synthons contenant le motif trifluorométhyle. Un échantillon de xanthates fluorés est présenté Schéma I-102.¹²²

¹²⁰ Barton, D. R. H.; Lacher, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 2325.

¹²¹ Bertrand, F.; Pevero, V.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2001**, *7*, 1069

¹²² (a) Bertrand, F.; Pevero, V.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1069. (b) Denieul, M.-P.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1996**, 2511. (c) Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2655. (d) Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Org. Synth.* **2007**, *84*, 32. (e) Tournier, L.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 455. (f) Jean-Baptiste, L.; Yemets, S.; Legay, R.; Lequeux, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2352.

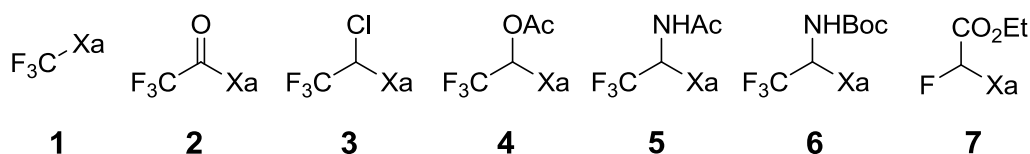


Schéma I-102

Nous venons de montrer en fin de section précédente que le xanthate **1** permettait d'introduire le motif trifluorométhyle sur un large choix d'oléfines, activées et non-activées, et ce avec un bon rendement. Cette flexibilité et cette tolérance fonctionnelle s'applique également aux espèces radicalaires du Schéma I-102.

Les xanthates **5** et **6**, par exemple, permettent d'introduire facilement la fonction α -trifluorométhylamine. Le Schéma I-103 présente un exemple de réaction utilisant le xanthate **5**, ainsi qu'une molécule biologiquement active possédant le motif α -trifluorométhylamine.

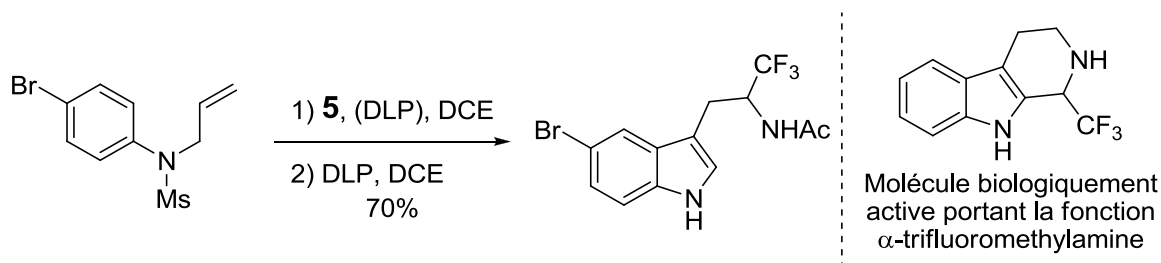


Schéma I-103

Le xanthate **7** permet lui de transférer le groupe fluoroacétate d'éthyle. Ce motif est particulièrement intéressant pour l'industrie pharmaceutique,^{122(f)} et permet de plus d'accéder, par simple saponification, à l'acide carboxylique correspondant.¹²³ L'exemple du Schéma I-104 présente d'addition de **7** sur le dihydrofurane. On remarque que l'addition est régiosélective, diastéréosélective et procède, de plus, avec un bon rendement de 81%.

Remarque : cette réaction permet de rappeler que dans le cas d'oléfines endocycliques, les additions radicalaires par transfert de groupe procèdent de façon diastéréosélective, et fournissent le composé *trans*.

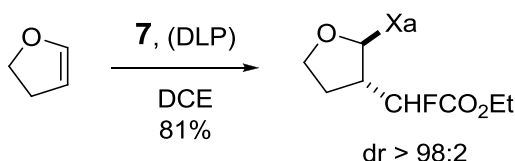


Schéma I-104

Enfin, Shi-Guang Li, doctorant sein de notre laboratoire, a récemment montré que le xanthate **1** pouvait servir à l'introduction du groupe trifluorométhanthiol $-SCF_3$.¹²⁴ Comme indiqué sur le Schéma I-105, **1** peut facilement être oxydé en thiolcarbonate. Ce dernier permet de générer en milieu basique l'anion dérivé du trifluorométhanthiol, qui peut alors réaliser une

¹²³ McBee, E. T.; Pierce, O. R.; Christman D. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 1581.

¹²⁴ Li, S.-G.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2013**, 15, 5898.

substitution nucléophile. Une utilisation originale, donnant accès à plusieurs dérivés de 3-trifluorométhylethiométhylindoles, a également été mise au point.¹²⁴

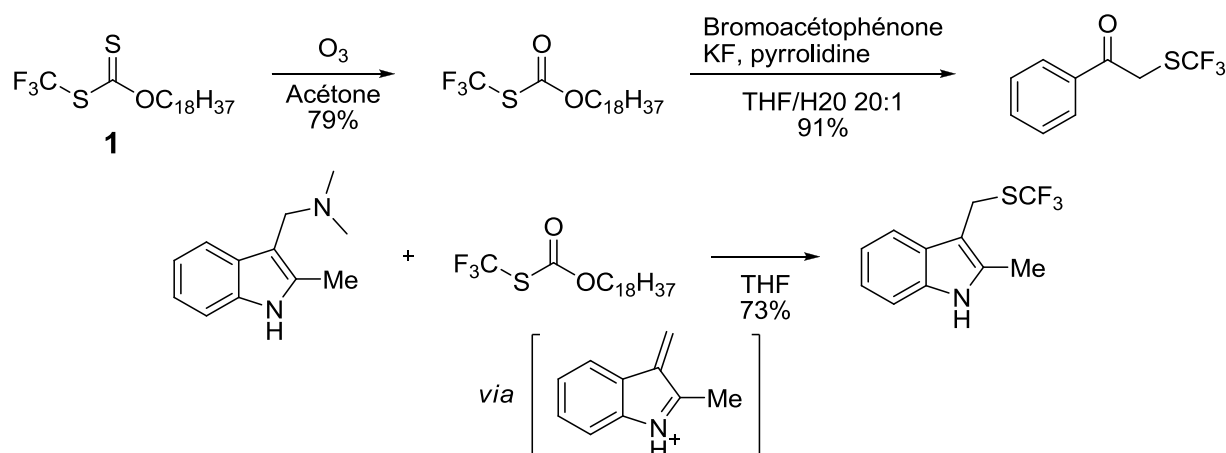


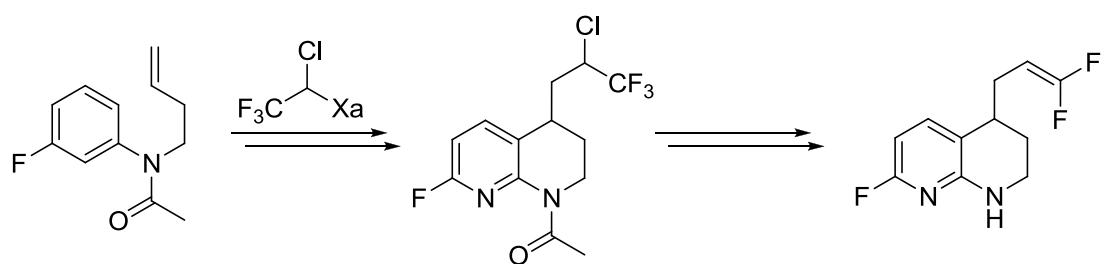
Schéma I-105

6. Conclusion

La part toujours grandissante de molécules fluorées, utilisé aussi bien par l'industrie agrochimie que par l'industrie pharmaceutique, reflète l'importance accordé aujourd'hui à ces composés. En agrochimie par exemple, ils représentent plus de 40% des produits sur le marché.¹²⁵ Comme nous l'avons montré, les propriétés physico-chimiques qui peuvent être induite par la présence d'un ou plusieurs atomes de fluors sont tout à fait exceptionnelles. De fait, de nombreuses équipes à travers le monde ont orienté leur recherche vers la synthèse de nouveaux squelettes fluorés, et la découverte de nouvelles méthodes d'incorporation d'atomes de fluor ou de groupes fluorés sur des substrats organiques.

¹²⁵ (a) Purser, D.; Moore P. R.; Swallow, S.; Gouverneur, V. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320. (b) Thayer, A. M. *Chem. Eng. News* **2006**, 84, 15.

II. Synthèse de vinyles *gem*-di-fluorés



A. Introduction

La synthèse de vinyles *gem*-difluorés représente une importante partie de ces travaux de thèse, et nous aurons l'occasion de l'aborder dans chacun des chapitres. De fait, l'introduction de ce chapitre, bien que non exhaustive, présentera en détails les différentes synthèses rapportées dans la littérature.

1. Intérêt de la fonction vinyle *gem*-difluoré

a) Intérêt pour l'activité biologique

Comme un grand nombre de fonctions fluorées, les vinyles *gem*-difluorés peuvent être utilisés dans le but de modifier les propriétés physico-chimiques d'une molécule. Ils sont, par exemple, connus comme pouvant agir en tant que bio-isostères de fonctions carbonyles.¹²⁶ Ainsi, on recense de nombreux exemples d'utilisation de cette fonction dans les processus de « hit to lead ».¹²⁷

Il semble également que les *gem*-difluoro oléfines terminales aient une activité biologique particulière en tant que telles. En effet, plusieurs publications et brevets relatent de l'utilisation de dérivés de difluoro alcènes terminaux comme agents insecticides, pesticides, arachnicides et nématocides. La fonction fluorée est systématiquement responsable de l'activité biologique de ces molécules.¹²⁸ Le Schéma II-1 présente plusieurs squelettes construits autour de cette fonction fluorée et possédant une activité biologique particulièrement élevée.

¹²⁶ Motherwell, W. B.; Tozer, M. J.; Ross, B. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 1437.

¹²⁷ (a) Elmore, S. W.; Pratt, J. K.; Coghlan, M. J.; Mao, Y.; Green, B. E.; Anderson, D. D.; Stashko, M. A.; Lin, C. W.; Falls, D.; Nakane, M.; Miller, L.; Tyree, C. M.; Miner, J. N.; Lane, B. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 1721. (b) Zhang, R.; DeAngelis, A.; Wang, A.; Sieber-McMaster, E.; Li, X.; Russell, R.; Pelton, P.; Xu, J.; Zhu, P.; Zhou, L.; Demarest, K.; Murray, W. V.; Kuo, G.-H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 1101. (c) Malamas, M. S.; Robichaud, A.; Erdei, J.; Quagliato, D.; Solvibile, W.; Zhou, P.; Morris, K.; Turner, J.; Wagner, E.; Fan, K.; Olland, A.; Jacobsen, S.; Reinhart, P.; Riddell, D.; Pangalos, M. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 6597.

¹²⁸ (a) Pitterna, T.; Böger, M.; Maienfisch, P. *Chimia* **2004**, *58*, 108. (b) E. I. du Pont de Nemours and Company; Patent : WO2007/089455; **2007**. (c) American Cyanamid Company; Patent : US6130188, **2000**. (d) Ihara Chemical Industry Co.; Patent : EP1982978, **2008**. (e) Ihara Chemical Industry Co.; Patent : EP1439169 A1, **2004**. (f) Zeneca; Patent : US5705516, **1998**.

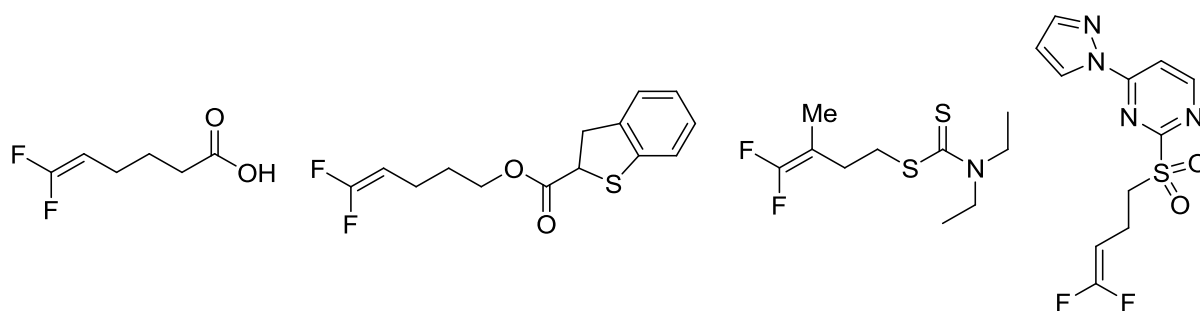


Schéma II-1

b) Modifications possibles

Les difluoro oléfines possèdent une réactivité relativement similaire à leurs analogues non fluorés. Au fil des années, plusieurs modifications ont été mises au point, permettant de transformer cette fonction en d'autres fonctions fluorées également très intéressantes.

De la même façon qu'un alcène « classique », il est possible de réduire les alcènes difluorés en *gem*-difluoro alcanes correspondant.¹²⁹ Le Schéma II-2 présente un exemple de réduction utilisant le système dihydrogène/Palladium sur charbon. Les rendements obtenus pour cette réaction sont en général excellents.

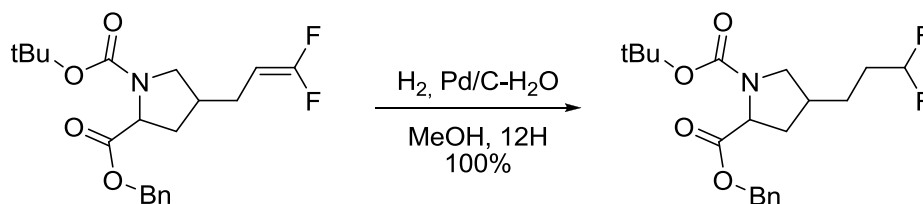


Schéma II-2

Il est également possible de réaliser l'addition formelle de fluorure d'hydrogène. Cette addition, de type Markovnikov, est facilement effectuée sur des substrats où la double liaison est allylique ou conjuguée avec un aromatique. Dans l'exemple du Schéma II-3, le simple chauffage à 90°C en présence de fluorure de potassium dans un mélange eau/DMSO permet d'obtenir le produit désiré portant la fonction trifluoro éthyle, avec un excellent rendement de 90%.¹³⁰

¹²⁹ (a) O'Dowd, H.; Lewis, J. G.; Trias, J.; Asano, R.; Blais, J.; Lopez, S. L.; Park, C. K.; Wu, C.; Wang, W.; Gordeev, M. F. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, 8, 2645. (b) Hayashi, S.-i.; Nakai, T.; Ishikawa, N.; Burton, D. J.; Naae, D. G.; Kesling, H. S. *Chem. Lett.* **1979**, 8, 983.

¹³⁰ HOFFMAN-LA ROCHE; Patent : WO2006/72436 A1, **2006**.

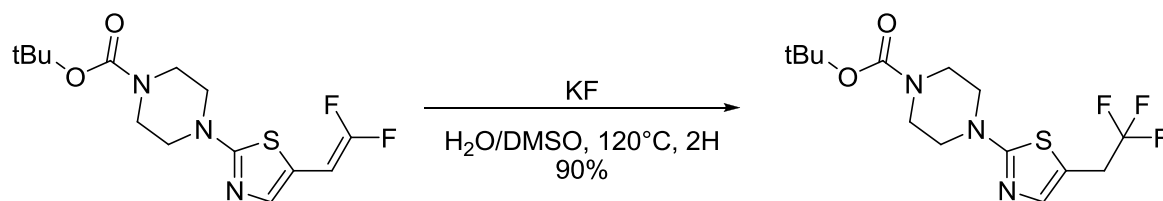


Schéma II-3

En revanche, dans le cas de difluoro alcènes non conjugués, il est nécessaire d'utiliser un système exacerbant la nucléophilie de l'anion fluorure, comme le système $[K^+K_{222}]F^-$. Cette réaction est particulièrement intéressante car elle peut être adaptée à la synthèse de composés aliphatiques trifluoro méthylés marqués au ^{18}F (voir Schéma II-4).¹³¹ L'introduction de ^{18}F est par ailleurs d'importance capitale dans la découverte de nouveaux composés utilisables dans la technologie PET scan (voir I.C.3).

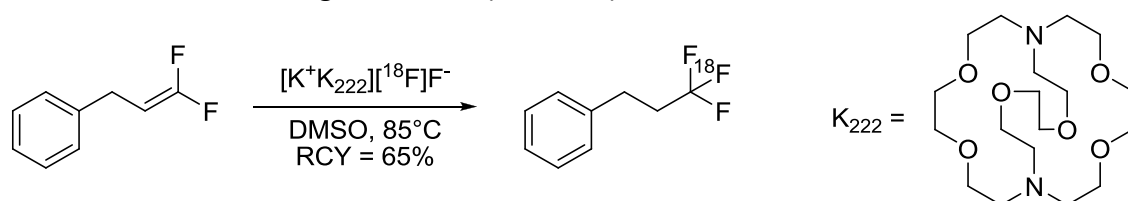


Schéma II-4

Suda a rapporté, en 1981, l'addition radicalaire du thiophénol sur une oléfine difluorée terminale.¹³² Bien que les fluors stabilisent fortement les radicaux en α , la sélectivité est identique à celle des oléfines classiques et le produit obtenu est issu de l'addition sur le carbone terminal, et donc le moins encombré.

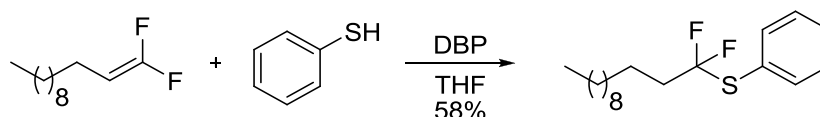


Schéma II-5

Contrairement aux alcènes non fluorés, les vinyles *gem*-difluorés sont assez électrophiles. Il est ainsi possible de réaliser de simples réactions d'addition de nucléophiles, comme des alcoolates par exemple (Schéma II-6)¹³³, mais également de remplacer un atome de fluor par un nucléophile via une réaction de type addition-élimination.¹³⁴

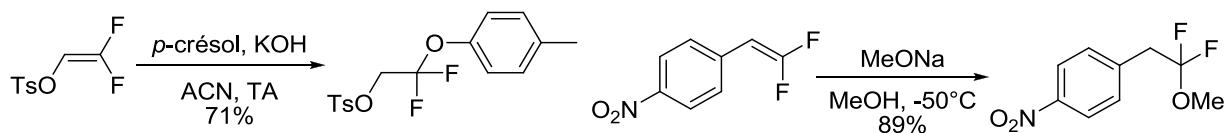


Schéma II-6

¹³¹ Riss, P. J.; Aigbirhio, F. I. *Chem. Comm.* **2011**, 47, 11873.

¹³² Suda, M. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 25, 2395.

¹³³ Fang, X.; Wu, Y.-M.; Deng, J.; Wang, S.-W. *J. Fluorine Chem.* **2004**, 125, 1481.

¹³⁴ Amii, H.; Uneyama, K. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 2119.

Cette dernière réaction fait des vinyles difluorés des intermédiaires de choix pour la synthèse de molécules complexes, comme des 2-fluoro indoles¹³⁵ (voir Schéma II-7) ou des hélicènes.¹³⁶

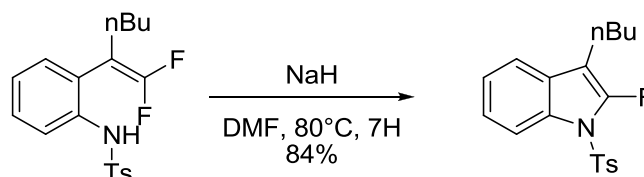


Schéma II-7

Remarque : L'addition de nucléophile de type arènes est possible si l'oléfine difluorée est activée par un électrophile puissant ou par catalyse aux métaux de transition.¹³⁷

Malgré ce caractère électrophile prononcé, les oléfines difluorées terminales peuvent réagir avec certains électrophiles. A ce sujet, Suda a rapporté les additions du dibrome et de chlorures d'acyles sur ces alcènes difluorés.¹³⁸ Pour ces derniers, la présence d'un acide de Lewis est nécessaire pour que la réaction ait lieu. Cette réaction est régiosélective et l'attaque nucléophile s'effectue par le carbone en β des atomes de fluor (Schéma II-8).

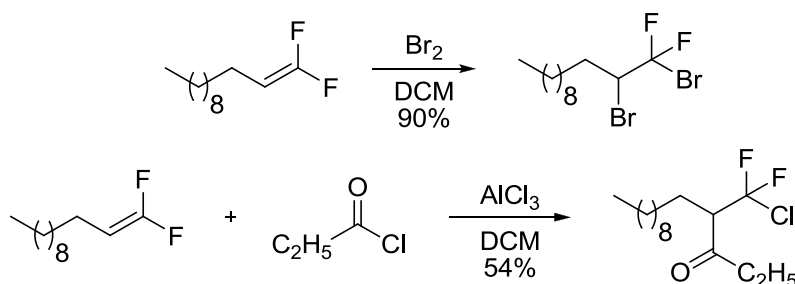


Schéma II-8

Lorsqu'ils possèdent un acétate en position allylique, les alcènes difluorés peuvent être engagés dans des réactions de type S_N2' . Tellier et Sauvêtre ont prouvé en 1993 la faisabilité de cette réaction en utilisant un réactif de Grignard comme nucléophile.¹³⁹ Cette méthode permet d'accéder rapidement à des composés comportant une fonction difluorométhyle allylique avec de bons rendements (Schéma II-9).¹⁴⁰

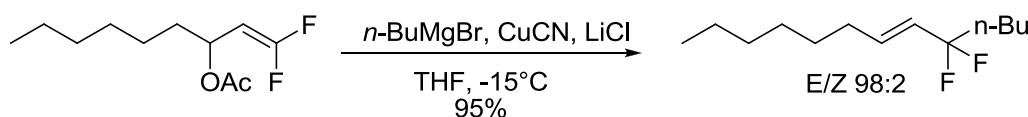


Schéma II-9

¹³⁵ Ichikawa, J.; Wada, W.; Okauchi, T.; Minami, T. *J. Chem. Soc., Chem Commun.* **1997**, 1537.

¹³⁶ Ichikawa, J.; Yokota, M.; Kudo, T.; Umezaki, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4870.

¹³⁷ Yokota, M.; Fujita, D.; Ichikawa, J. *Org. Lett.* **2007**, 9, 4639 et les références citées.

¹³⁸ Suda, M. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 2555.

¹³⁹ Tellier, F.; Sauvêtre, R. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 7565.

¹⁴⁰ Pour la synthèse du produit de départ, voir II.A.2.c).

Enfin, Hiyama a montré qu'il était possible de réaliser l'addition de γ,γ -difluoro allylsilanes sur des aldéhydes et des cétones.¹⁴¹ La réaction, dont un exemple est présenté Schéma II-10, permet d'accéder rapidement à des alcools homoallyliques β,β -difluorés, en une étape seulement à partir des carbonyles correspondants.

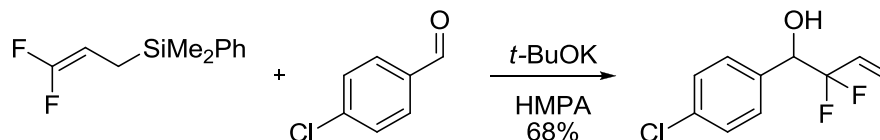


Schéma II-10

Les vinyles *gem*-difluorés sont donc particulièrement intéressants non seulement de par leur activité biologique, mais également parce qu'ils représentent des intermédiaires utiles à la synthèse d'autres groupements fluorés. Nous allons présenter dans la partie suivante les principales voies d'accès et leurs spécificités.

2. Principales voies d'accès

a) Réactions de type Wittig et réaction de Julia

La réaction de Wittig fut historiquement la première méthode permettant la synthèse de vinyles *gem*-difluorés.¹⁴² En 1964, Silverstein rapporte la transformation d'aldéhyde en 1,1-difluoro oléfine¹⁴³ grâce à l'utilisation d'un ylure issu de la réaction de la triphénylphosphine et du chlorodifluoroacétate de sodium. Formellement le chlorodifluoroacétate de sodium se décompose en difluorocarbène, qui est capté *in-situ* par PPh_3 pour former l'ylure $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CF}_2$.¹⁴⁴ Celui réagit alors avec l'aldéhyde pour donner l'oléfine fluorée correspondante (Schéma II-11).

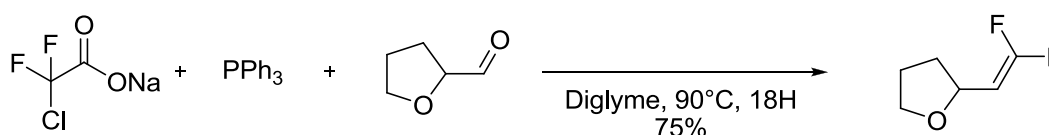


Schéma II-11

La réaction, qui nécessite des solvants parfaitement anhydres, a cependant plusieurs limitations : dans les conditions de la réaction, il se forme des sous-produits issus de l'addition d'ions fluorures sur la double liaison nouvellement formée ainsi que des réactions d'isomérisation.

¹⁴¹ Hiyama, T.; Obayashi, M.; Sawahata, M. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4113.

¹⁴² Il ne s'agit de la première synthèse de vinyles *gem*-difluorés, mais de la première méthode générale. La fonction avait déjà été décrite par le passé : Cohen, S. G.; Wolosinski, H. T.; Scheuer, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 3439.

¹⁴³ (a) Faqua, S. A.; Duncan, W. G.; Silverstein, R. M. *Tetrahedron Lett.* **1964**, 5, 1461. (b) Faqua, S. A.; Duncan, W. G.; Silverstein, R. M. *J. Org. Chem.* **1965**, 30, 1027.

¹⁴⁴ Le mécanisme de formation de l'ylure est discuté, et ne se déroule très probablement pas par le piégeage du difluoro carbène. Il procéderait plutôt par la décomposition du sel de phosphobétaine $[(\text{C}_6\text{H}_5)_3\text{PCF}_2\text{CO}_2]^-$ directement en ylure : Naae, D. G.; Burton, D. J. *J. Fluorine Chem.* **1971**, 1, 123. et les références citées.

Burton et Naae publient, en 1971, une alternative à l'utilisation du chlorodifluoro acétate de sodium pour la formation de l'ylure $\text{Ph}_3\text{P}=\text{CF}_2$.¹⁴⁵ La méthode, qui emploie le dibromodifluoro méthane CF_2Br_2 comme précurseur fluoré (Schéma II-12), permet d'éviter toute addition d'ions fluorures ou d'isomérisation des oléfines difluorées. Les rendements obtenus sont de plus supérieurs à ceux obtenus en utilisant le sel de chlorodifluoro acétate de sodium.¹⁴⁶

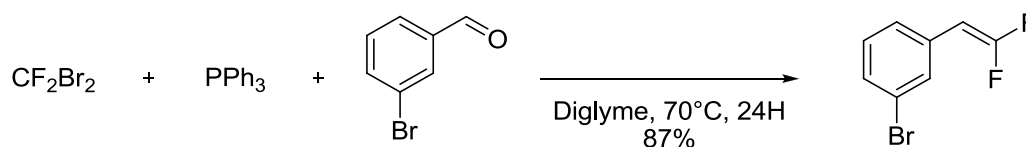
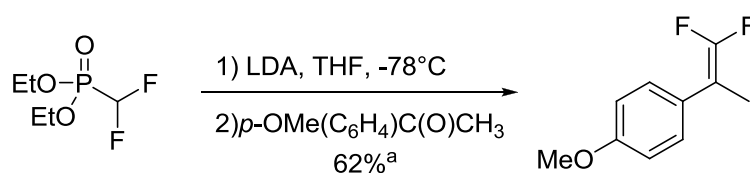


Schéma II-12

L'amélioration des protocoles expérimentaux a permis par la suite de restreindre les contraintes quant à la qualité des solvants et des produits de départ nécessaires pour obtenir des réactions efficaces et reproductibles,^{129(b)} principales limitations de cette méthode. De plus, l'utilisation de réactif comme $\text{HMTP}/\text{CF}_2\text{Br}_2/\text{PPh}_3$ ¹⁴⁷ permet de généraliser cette méthode à des cétones non-activées.

En 1982 est rapporté une variante exploitant la réaction de Horner-Wadsworth-Emmons.¹⁴⁸ L'agent actif est cette fois généré à partir de diéthyl difluorométhylphosphonate et de LDA.¹⁴⁹ Cette méthode présente l'avantage de pouvoir transformer les aldéhydes et les cétones. Un exemple est présenté dans le Schéma II-13 ci-dessous. Cependant cette méthode ne fonctionne pas sur les benzaldéhydes substitués par un groupement nitro ou les dérivés de nicotinaldéhyde. De plus, les exemples rapportés à ce jour ne présentent pas une grande variété de groupements fonctionnels.



a = rendement par rapport à la cétone

Schéma II-13

Une autre variante de type Horner-Wittig a également été mise au point.¹⁵⁰ La méthode est très similaire à la précédente mais utilise l'oxyde de difluorométhyle diphénylphosphine à la place du phosphonate. Cet oxyde de phosphine est préparé en une étape à partir d'oxyde de

¹⁴⁵ Naae, D. G.; Burton, D. J. *J. Fluorine Chem.* **1971**, 1, 123.

¹⁴⁶ Cette méthode est également adaptable aux cétones possédant une chaîne *per*-fluorée, dont la réactivité est plus proche des aldéhydes que des cétones classiques.

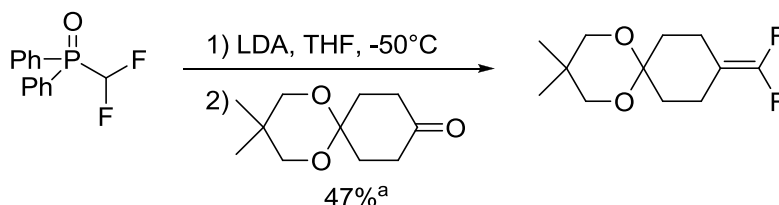
¹⁴⁷ Serafinowski, P. J.; Barnes, C. L. *Tetrahedron* **1996**, 52, 7929.

¹⁴⁸ Wadsworth, W. S., Jr.; Emmons, W. D. *J. Am. Chem. Soc.* 1961, 83, 1733.

¹⁴⁹ Obayashi, M.; Ito, E.; Matsui, K.; Kondo, K. *Tetrahedron Lett.* **1982**, 23, 2323.

¹⁵⁰ Edwards, M. L.; Stemerick, D. M.; Jarvi, E. T.; Matthews, D. P.; McCarthy, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 5571.

diphénylphosphine et de chlorodifluorométhane, et présente l'avantage d'être cristallin et stable à température ambiante. Après déprotonation par le LDA, il peut s'additionner sur divers aldéhydes et cétones (même non-activées) pour fournir les oléfines difluorées désirées avec des rendements corrects. Un exemple est illustré Schéma II-14.



a = rendement par rapport à la cétone

Schéma II-14

En 1992, la découverte par McCarthy et Sabol de la synthèse d'oléfines *gem*-difluorées¹⁵¹ par un procédé similaire à celui de l'oléfination de Julia représente une avancée certaine en ce qui concerne la tolérance fonctionnelle et stérique. Travaillant sur la synthèse d'analogues de la cytidine, ils ont inventé une méthode d'oléfination efficace là où toutes les méthodes citées précédemment avaient échoué.

La séquence réactionnelle se déroule en trois étapes, comme illustré sur le Schéma II-15 :

- Addition de la sulfone de phényle difluorométhyle sur la cétone
- Protection de l'alcool formé par un groupement mésyle
- Elimination réductrice du mésylate tertiaire et de la sulfone par traitement au diiodure de samarium

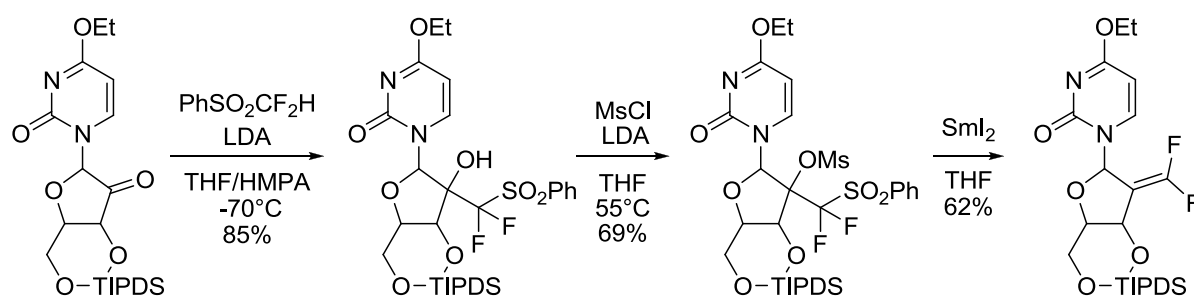


Schéma II-15

Il est à noter qu'un protocole de réduction alternatif, à base d'amalgame de sodium $\text{Na}(\text{Hg})$, fut développé en 2005 par Prakash et ses collaborateurs.¹⁵²

Enfin, une synthèse, publiée récemment, utilise un protocole de type Julia-Kocienski pour effectuer la réaction de difluoro oléfination d'aldéhydes et de cétones en une seule étape.¹⁵³

¹⁵¹ Sabol, J. S.; McCarthy, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3101.

¹⁵² Prakash, G. K. S.; Wang, Y.; Hu, J.; Olah, G. A. *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 1361.

¹⁵³ Zhao, Y.; Huang, W.; Zhu, L.; Hu, J. *Org. Lett.* **2010**, 12, 1444.

Comme illustré par les deux exemples du Schéma II-16, la simplicité opérationnelle de cette méthode est frappante.

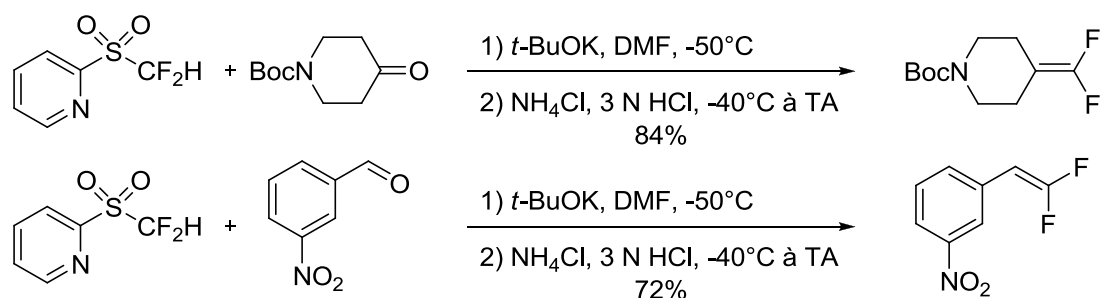


Schéma II-16

b) Réaction de β -élimination

Une autre grande classe de méthodes de synthèse de vinyles *gem*-difluorés se fonde sur une réaction d'élimination afin de générer l'insaturation. La plus ancienne méthode exploitant ce principe remonte à 1949 et constitue une des premières synthèses de vinyles *gem*-difluorés.¹⁵⁴ L'oléfine est obtenue par simple traitement de dérivés d' α -chloro- β,β,β -chlorodifluorostyrène par une quantité stœchiométrique de zinc activé (Schéma II-17).

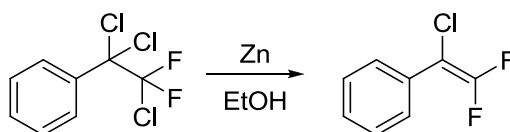


Schéma II-17

Une élimination similaire faisant intervenir cette fois le trifluoropropène, qui réagit dans un premier temps avec du nitrate de mercure (suivi d'un traitement au KCl) puis avec une quantité stœchiométrique de zinc, est rapportée brièvement en 1971 (Schéma II-18).¹⁵⁵

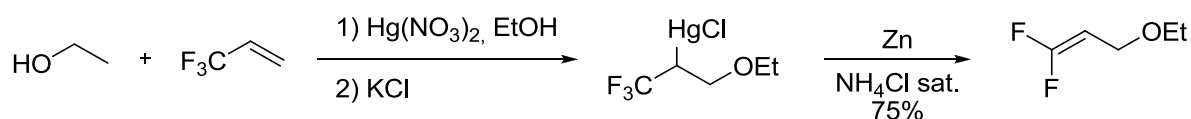


Schéma II-18

Remarque : L'utilisation de nitrate de mercure est une des très rares façons d'introduire un nucléophile sur le trifluoropropène.¹⁵⁶

Cette méthode fut reprise plus récemment par Hagooly et Rozen. Dans un premier article de 2002,¹⁵⁷ les auteurs rapportent une élimination sur un composé possédant un brome en β

¹⁵⁴ Cohen, S. G.; Wolosinski, H. T.; Scheuer, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, 71, 3439.

¹⁵⁵ Polishchuk, V. R.; German, L. S.; Knunyants, I. L. *Russ Chem Bull* **1971**, 20, 715.

¹⁵⁶ Voir 145 et les références citées.

¹⁵⁷ Hagooly, A.; Ben-David, I.; Rozen, S. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 8430.

d'un triluorométhyle (exemple 1 Schéma II-19). Dans un deuxième article paru trois ans plus tard,¹⁵⁸ ils relatent une élimination sur des composés portant un atome de brome en β d'une méthylsulfone (exemple 2 Schéma III-19). La méthode fonctionne sur plusieurs types de squelettes carbonés, avec comme produits de départ des dérivés halogénés, des aldéhydes ou des cétones. Cependant, la séquence reste limitée à des composés n'ayant aucune fonctionnalité chimique.

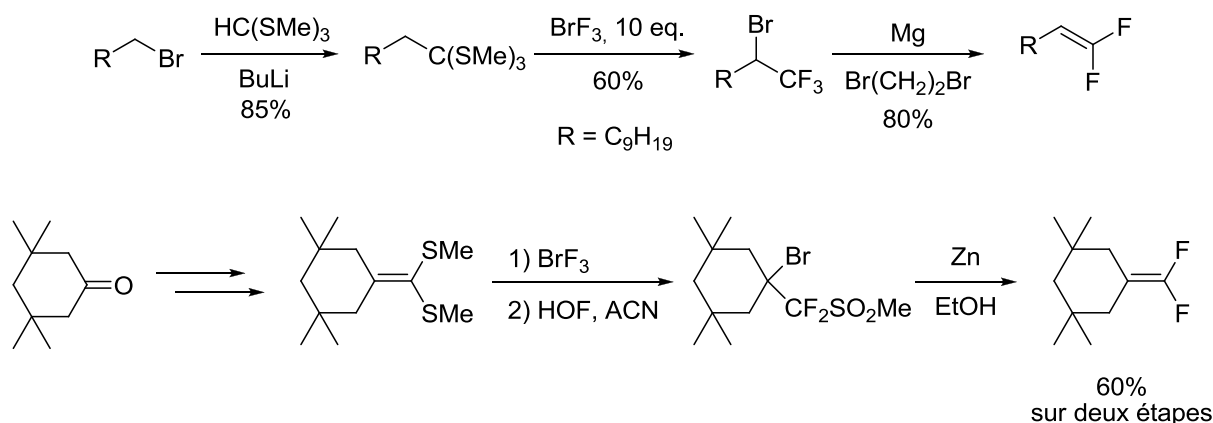


Schéma II-19

D'autres méthodes basées sur le même principe utilisent la chimie des sulfoxydes et des sulfones. Il a, par exemple, été prouvé que l'élimination de sulfoxyde par thermolyse fonctionne également dans le cas où deux atomes de fluor sont vicinaux à l'atome de soufre.¹⁵⁹ La réaction requiert néanmoins des températures plus élevées que dans le cas « classique » à cause de l'effet électroattracteur des fluors.¹⁶⁰ Un avantage ici est que la réaction ne nécessite aucun réactif, ni base ni métal, ce qui augmente la tolérance fonctionnelle (Schéma II-20). Les substrats ont ici été synthétisés par addition du radical PhSCF₂· sur des oléfines activées suivie d'une oxydation du sulfure par le *m*CPBA.

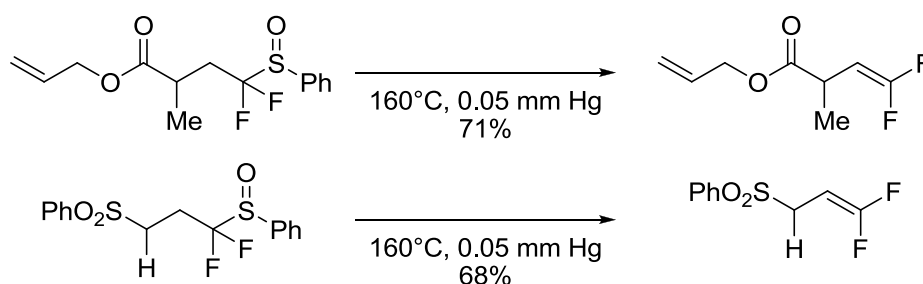


Schéma II-20

¹⁵⁸ Hagooly, A.; Rozen, S. *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 1239.

¹⁵⁹ Reutrakul, V.; Thongpaisanwong, T.; Tuchinda, P.; Kuhakarn, C.; Pohmakotr, M. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 6913.

¹⁶⁰ Reutrakul, V.; Rukachaisirikul, V. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 725.

Reutrakul et ses collaborateurs ont également développé une variante où se produit cette fois l'élimination de β -hydroxysulfoxydes.¹⁶¹ Le mécanisme supposé par les auteurs est présenté Schéma II-21. Sous l'effet de la température, l'alcool attaque l'atome de soufre, électroniquement appauvri par la présence vicinale des deux atomes de fluors. S'ensuit alors une fragmentation de type rétro [2+2] pour fournir l'oléfine difluorée et l'acide phényle sulfinique.

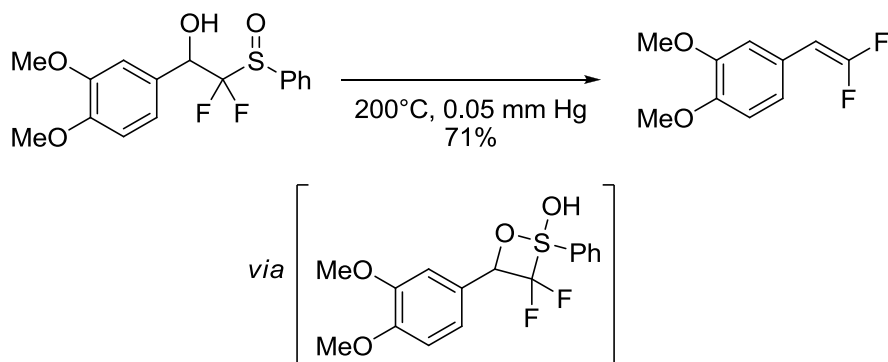


Schéma II-21

Les β -hydroxysulfoxydes sont synthétisés par attaque nucléophile d'un anion ArSCF_2^- sur un aldéhyde ou une cétone, suivie d'une oxydation du soufre en sulfoxyde. Ainsi, le bilan de la réaction est identique à celui des réactions de Wittig que nous avons présentées. Les températures très élevées nécessaires pour effectuer la réaction représentent le principal inconvénient de la méthode. Il est également nécessaire que l'alcool soit benzylique ou allylique.

Enfin, il a été rapporté en 1996 une séquence en trois étapes permettant de transformer un acide carboxylique en vinyle *gem*-difluoré.¹⁶² Les exemples décrits sont de simples squelettes carbonés possédant comme unique fonctionnalité un acide carboxylique, mais la méthode est néanmoins originale et procède avec des rendements corrects (voir Schéma II-22). La dernière étape, à savoir la thermolyse du méthylsulfoxyde, est effectuée dans les mêmes conditions que les exemples précédents.

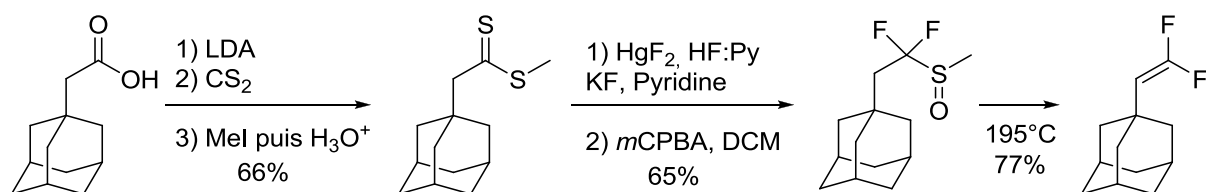


Schéma II-22

¹⁶¹ Pohmakotr, M.; Boonkitpattarakul, K.; leawsuwan, W.; Jarussophon, S.; Duangdee, N.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V. *Tetrahedron* **2006**, 62, 5973.

¹⁶² Kim, K.-I.; McCarthy, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3223.

Une autre méthode développée par Prakash en 2005 consiste cette fois en l'élimination de sulfones α,α -difluorés.¹⁶³ Ces sulfones sont synthétisées en une étape par simple substitution nucléophile d'iodure primaire par l'anion $\text{PhSO}_2\text{CF}_2^-$. L'élimination se faisant par traitement au *t*BuOK (base forte, $\text{pK}_a = 17$), la méthode n'est pas tolérante envers les iodures d'alkyles activés et les groupements polaires. De plus, l'iodure d'alkyle est utilisé en large excès (4 équivalents), ce qui peut être pénalisant dans le cas de substrat « précieux ». Sur des substrats simples, elle permet néanmoins de transformer rapidement un iodure d'alkyle en l'oléfine difluorée correspondante avec de bons rendements.

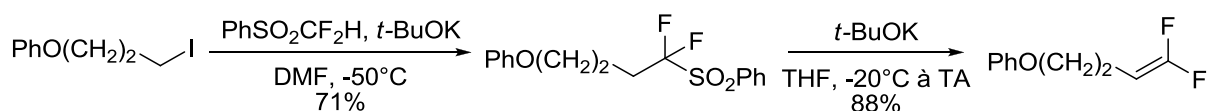


Schéma II-23

Cette méthode fut étendue plus tard aux bromures d'alkyles, l'anion $\text{PhSO}_2\text{CF}_2^-$ étant cette fois généré à partir de $\text{PhSO}_2\text{CF}_2\text{TMS}$ par traitement au fluorure de césium (avec éventuellement l'ajout d'un éther couronne).¹⁶⁴ Cette méthode ingénieuse pour générer l'anion $\text{PhSO}_2\text{CF}_2^-$ (analogue à celle utilisant le réactif de Ruppert-Prakash TMS-CF_3)¹⁶⁵ permet d'augmenter sa nucléophilie lui permettant ainsi de réagir avec de moins bons électrophiles.¹⁶⁶

c) Utilisation de dérivés métalliques de difluorovinyles : substitutions nucléophiles et couplages

Le plus petit synthon permettant d'introduire directement un alcène *gem*-difluoré est le difluorovinylolithium $\text{CF}_2=\text{CHLi}$. La première synthèse et utilisation de ce composé fut décrite par Sauvêtre et Normand en 1981.¹⁶⁷ La réaction de $\text{CF}_2=\text{CH}_2$ avec des organolithiens avait déjà été rapportée mais n'avait pu être correctement maîtrisée.¹⁶⁸

$\text{CF}_2=\text{CHLi}$ est préparé par réaction de $\text{CF}_2=\text{CH}_2$ avec le *sec*-Buli à -110°C , et reste stable tant que la température ne dépasse pas -80°C . Il peut facilement être condensé avec des aldéhydes et des cétones pour donner les alcools allyliques β,β -difluorés correspondant avec de bons rendements (Schéma II-24).

¹⁶³ Prakash, G. K. S.; Hu, J.; Wang, Y.; Olah, G. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 5203.

¹⁶⁴ Zhu, L.; Li, Y.; Zhao, Y.; Hu, J. *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6150.

¹⁶⁵ Prakash, G. K. S.; Krishnamurti, R.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, 111, 393.

¹⁶⁶ (a) Prakash, G. K. S.; Hu, J.; Wang, Y.; Olah, G. A. *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 527. (b) Ni, C.; Hu, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8273.

¹⁶⁷ Sauvêtre, R.; Normant, J. F. *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 957.

¹⁶⁸ (a) Dixon, S. J. *Org. Chem.* **1956**, 21, 400. (b) Drakesmith, F. G.; Richardson, R. D.; Stewart, D. J.; Tarrant, P. J. *Org. Chem.* **1968**, 33, 286.

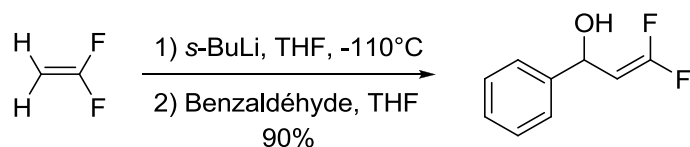


Schéma II-24

La stabilité du difluoro vinyle lithien reste un handicap pour cette réaction (décomposition par β -élimination d'un fluorure) et les réactions doivent être conduites à très basse température. De plus l'addition se limite à des aldéhydes et cétones simples, et les alcools allyliques formés ne sont pas toujours stables.¹⁶⁹

En 1978, Nakai a rapporté la synthèse d'un intermédiaire stabilisé, par traitement du tosylate de 2,2,2 trifluoroéthyle au LDA.¹⁷⁰ Il a prouvé que la réaction pouvait être conduite seulement à -78°C, et que le vinylolithien pouvait s'additionner sur des aldéhydes et des cétones. Il n'a cependant pas isolé le produit d'addition, mais a rapporté l'hydrolyse en acide carboxylique (Schéma II-25).

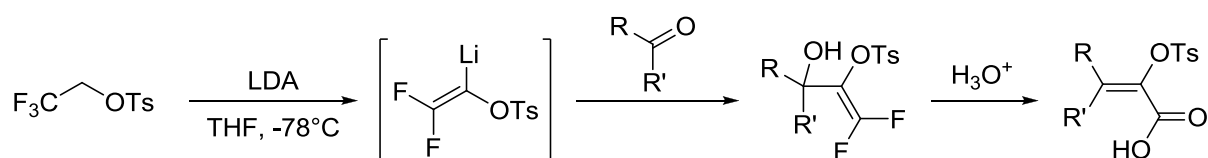


Schéma II-25

Dix ans plus tard, une équipe japonaise découvre que ce difluoro vinylolithien peut s'additionner sur un alkyl borane, et que ce dernier se réarrange spontanément pour éliminer le tosylate et former le *gem*-difluoro vinyle borane correspondant (voir Schéma II-26). La protonolyse de ce dernier par simple traitement à l'acide acétique leur permet de publier une synthèse one-pot de vinyle difluorés $R-CH=CF_2$ à partir des alkyles boranes correspondants BR_3 , et ce avec de bons voire très bons rendements.¹⁷¹

¹⁶⁹ Sensible à l'hydrolyse acide, voir Schéma II-25

¹⁷⁰ Tanaka, K.; Nakai, T.; Ishikawa, N. *Tetrahedron Letters* **1978**, 19, 4809.

¹⁷¹ Ichikawa, J.; Sonoda, T.; Kobayashi, H. *Tetrahedron Letters* **1989**, 30, 1641.

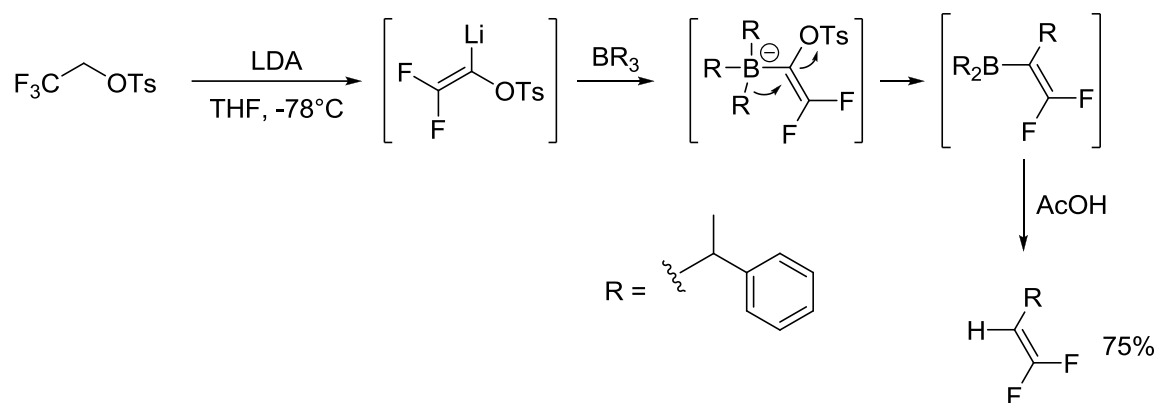


Schéma II-26

Parallèlement à cette découverte (1990), Percy développe un autre difluoro vinyllithien stabilisé, et réalise des additions sur des aldéhydes et des cétones.¹⁷² Nous pouvons également citer les travaux de Snieckus (1993) sur la synthèse de vinyles carbamates gem-difluorés.¹⁷³

Par la suite, Ichikawa étend considérablement la méthodologie utilisant des alkyles boranes.¹⁷⁴ En effet, il découvre et rapporte de nombreuses alternatives à la protonolyse acide du vinyle borane intermédiaire (Schéma II-27):

- Oxydation par $\text{H}_2\text{O}_2/\text{NaOH}$ pour former α,α -difluoro carbonyle
- Traitement par I_2/NaOH , ce qui fournit un iodure de vinyle difluoré
- Traitement par Br_2/NaOMe ce qui provoque une deuxième migration 1,2 d'un groupement alkyle pour former le difluoro alcène symétrique correspondant.

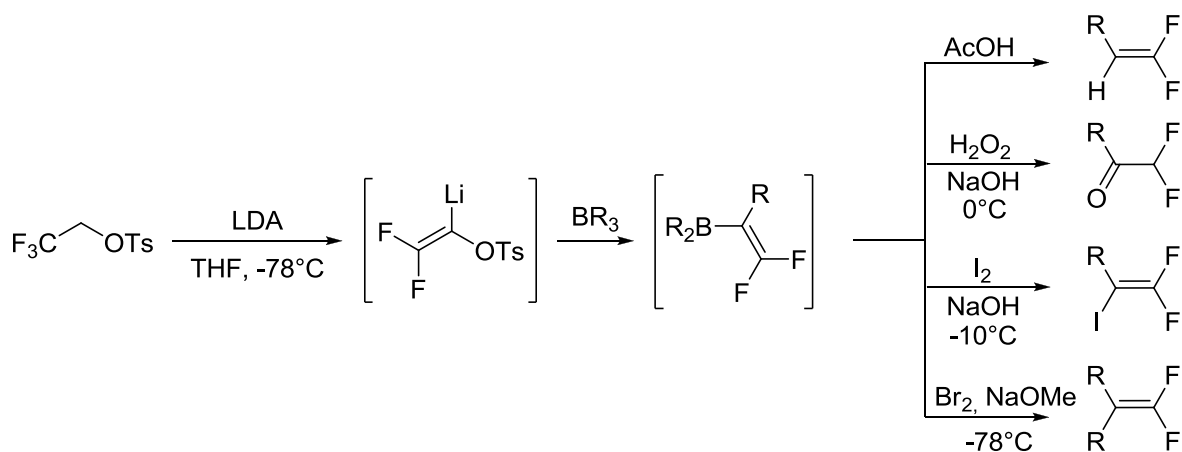


Schéma II-27

¹⁷² (a) Percy, J. M. *Tetrahedron Letters* **1990**, 31, 3931. (b) Patel, S. T.; Percy, J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1477. (c) Bennet, A. J.; Percy, J. M.; Rock, M. H. *Synlett* **1992**, 483.

¹⁷³ Lee, J.; Tsukazaki, M.; Snieckus, V. *Tetrahedron Letters* **1993**, 34, 415

¹⁷⁴ (a) Ichikawa, J.; Minami, T.; Sonoda, T.; Kobayashi, H. *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 3779 (b) Ichikawa, J. J. *Fluorine Chem.* **2000**, 105, 257.

Enfin, il rapporte la possibilité d'effectuer un couplage croisé entre le vinyle borane intermédiaire et des halogénures de vinyles, d'allyles et d'aryles. La réaction procède à température ambiante en présence d'iodure de cuivre et d'un catalyseur au palladium, et ce avec de bons rendements. Un exemple ainsi que le mécanisme sont présentés dans le Schéma II-28.

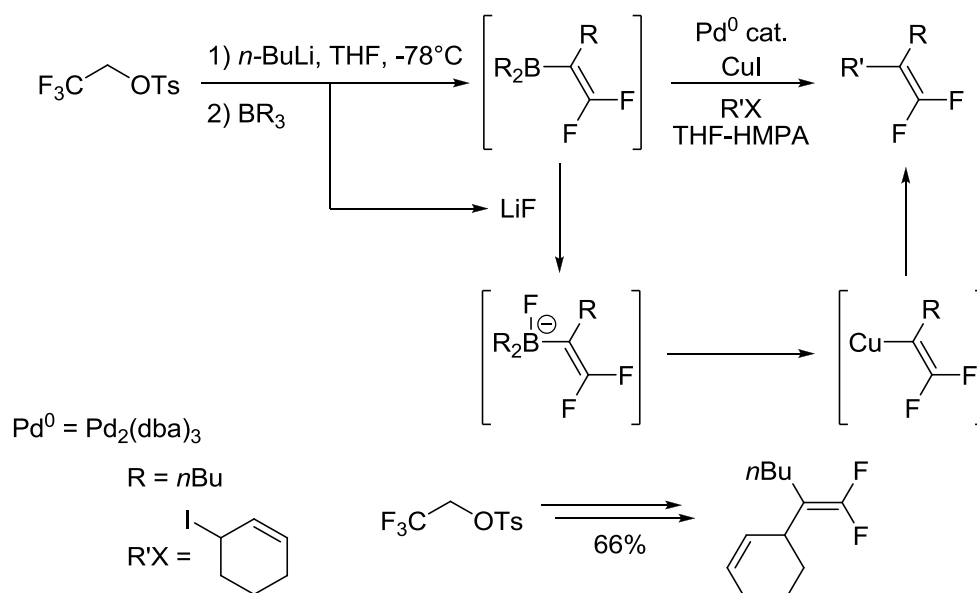


Schéma II-28

Cette méthode est particulièrement puissante car elle permet d'accéder à des vinyles difluorés tétrasubstitués et non symétriques très rapidement.

Notons qu'il est possible d'obtenir des vinyles difluorés tétrasubstitués par traitement au $t\text{BuLi}$ de dérivés possédant un carbone chloré difluoré en α d'une fonction époxyde (voir Schéma II-29). Cette fois, ce n'est pas l'élimination d'un halogène qui forme l'oléfine fluorée mais l'ouverture de l'époxyde qui se produit une fois l'échange chlore/lithium effectué.¹⁷⁵

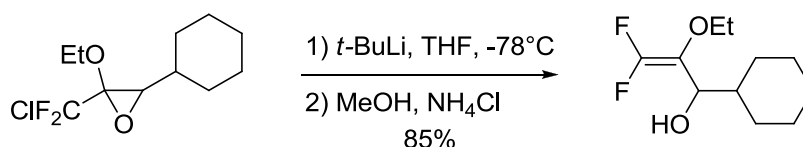


Schéma II-29

L'utilisation de réactions de couplage au palladium pour la synthèse d'oléfines *gem*-difluorées (telle que la méthode rapportée par Ichikawa et présentée précédemment) fut rapportée pour la première fois par Sauvêtre, Normand et leur équipe en 1986.¹⁷⁶ Ils réalisent alors le

¹⁷⁵ Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D.; Rock, M. H. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 6097.

¹⁷⁶ (a) Gillet, J. P.; Sauvêtre, R.; Normant, J. F. *Synthesis* **1986**, 1986, 538. (b) Tellier, F.; Sauvêtre, R.; Normant, J. F.; Dromzee, Y.; Jeannin, Y. *Organomet. Chem.* **1987**, 331, 281. Pour la synthèse de vinyles di et trifluorés par une

couplage entre le difluorovinylzinc et des aryles iodés. Les vinyles zinciques sont obtenus par déprotonation de CF_2CHCl ¹⁷⁷ par le *n*-BuLi puis transmetallation au ZnCl_2 (Schéma II-30).

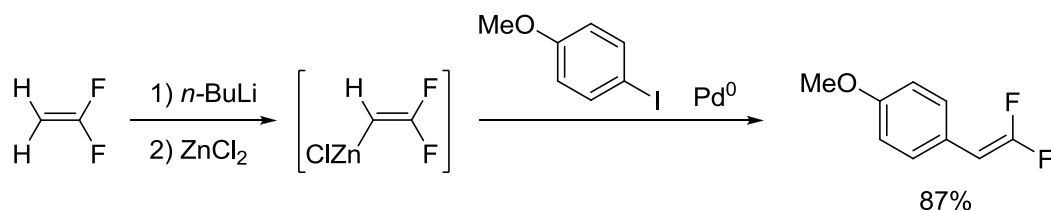


Schéma II-30

Burton eu l'occasion de développer plus tard une méthode permettant la synthèse de 2,2-diaryl-1,1-difluoro-1-alcènes en réalisant deux couplages successifs au palladium.¹⁷⁸ Le premier couplage permet de générer un β -bromo- α,α -difluorostyrène, qui peut à son tour être engagé dans un couplage de Suzuki avec des dérivés d'acide phénylboronique (Schéma II-31). Il est intéressant de noter que lors de la première étape, le LDA réagit uniquement en déprotonant l'oléfine et ne réalise aucun échange brome-lithium.

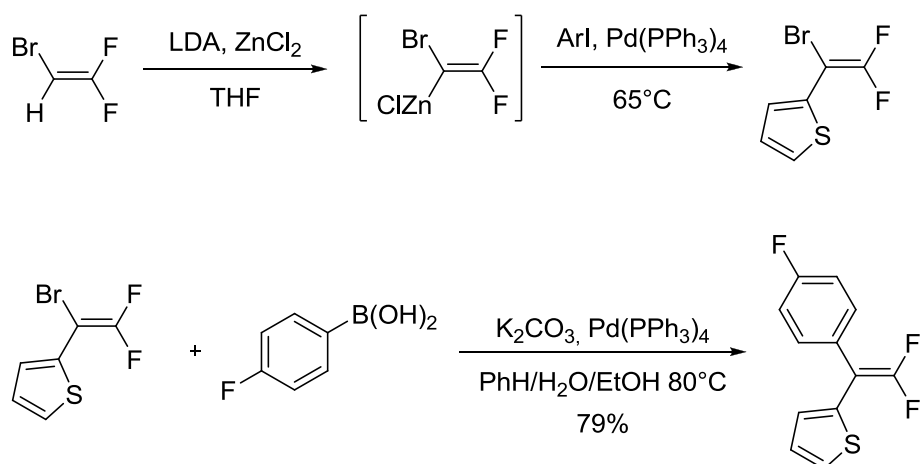


Schéma II-31

Notons enfin qu'il a été rapporté l'utilisation d'acétates allyliques difluorés comme précurseurs de complexes de type 1,1-difluoro π -allylpalladium.¹⁷⁹ Ces complexes peuvent réagir avec divers nucléophiles pour fournir des oléfines difluorées tri- ou tétrasubstituées (Schéma II-32).

méthode similaire, voir : (a) Heinze, P. L.; Burton, D. J. *J. Fluorine Chem.* **1986**, *31*, 115. (b) Anilkumar, R.; Burton, D. J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 2731. (c) Raghavanpillai, A.; Burton, D. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7083.

¹⁷⁷ L'utilisation de $\text{CF}_2=\text{CHCl}$ est plus pratique que celle de $\text{CF}_2=\text{CH}_2$ car le point d'ébullition est nettement plus élevé : -18°C contre -83°C

¹⁷⁸ Raghavanpillai, A.; Burton, D. J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 7083.

¹⁷⁹ Shi, G.-q.; Huang, X.-h.; Zhang, F.-J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 6305.

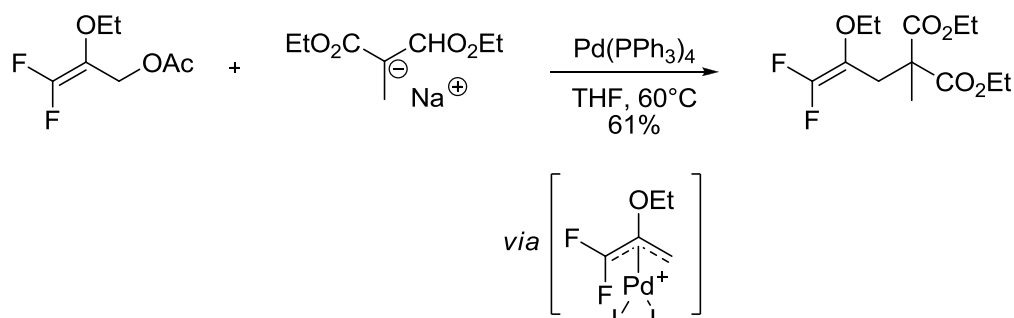


Schéma II-32

d) Substitution nucléophile S_N2'

Une autre solution efficace pour synthétiser des oléfines difluorées consiste à réaliser une substitution nucléophile de type S_N2' sur des dérivés de trifluorométhyle vinylique. La découverte de cette réaction revient à Bégué, Bonnet-Delpon et Rock en 1995. Ils rapportent tout d'abord l'addition d'organolithiens issus d'amines primaires ou secondaires sur l' α -trifluorométhylstyrène.¹⁸⁰ Ils généralisent ensuite leur réaction à toute une série d'organolithiens fonctionnalisés.¹⁸¹ Deux exemples représentatifs sont illustrés Schéma II-33.

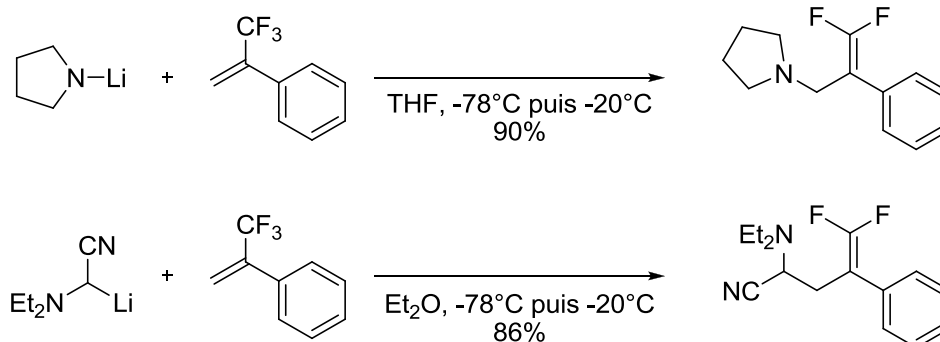


Schéma II-33

Peu de temps après, Sauvêtre et son équipe rapportent une synthèse d'oléfines difluorées utilisant cette fois comme électrophile des dérivés de bromodifluorométhyle vinylique.¹⁸² La méthode de préparation des substrats exploite l'addition de difluoro vinylolithiens sur des aldéhydes et des cétones, méthode qu'ils avaient eux-mêmes mise au point.^{167, 183} La séquence autorise majoritairement l'introduction de simples chaînes carbonées (via l'utilisation de réactif de Grignard comme nucléophiles) mais également de silanes (Schéma II-34).

¹⁸⁰ Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D.; Rock, M. H. *Synlett* **1995**, 1995, 659.

¹⁸¹ (a) Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D.; Rock, M. H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 5003. (b) Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D.; Rock, M. H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 1409.

¹⁸² (a) Tellier, F.; Baudry, M.; Sauvêtre, R. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 5989. (b) Il a été publié très récemment des réactions de S_N2' similaire sur le 1,1,1-bromodifluoropropène, voir : Fujita, T.; Sanada, S.; Chiba, Y.; Sugiyama, K.; Ichikawa, J. *Org. Lett.* **2014**, 16, 1398.

¹⁸³ Tellier, F.; Sauvêtre, R. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4221.

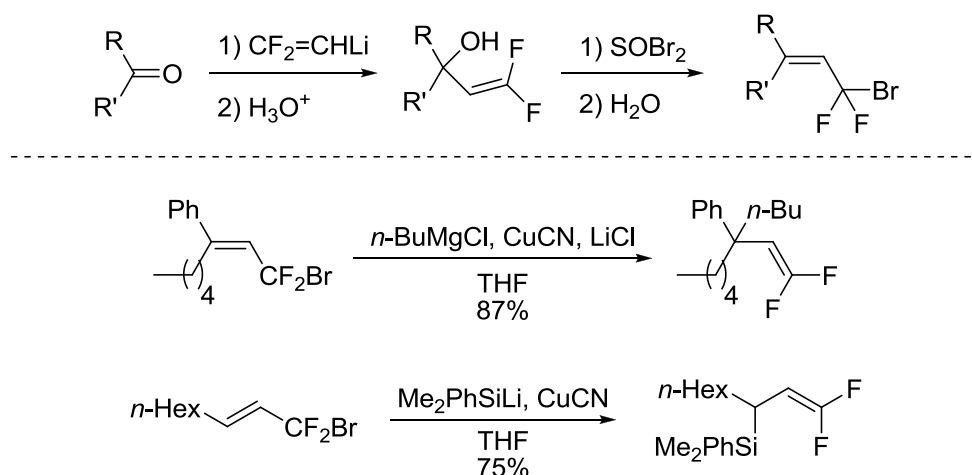


Schéma II-34

Cette voie de synthèse permet donc d'obtenir des allylsilanes difluorés, qui peuvent réagir de la même manière que leurs homologues non fluorés avec divers électrophiles comme des aldéhydes afin de fournir les β,β -difluoro alcools correspondants.^{141, 182}

Ce procédé par substitution nucléophile de type S_N2' fut également employé pour la synthèse de β,β -difluoro enamines.¹⁸⁴ Il fut plus récemment utilisé pour la synthèse de *gem*-difluorovinyles silanes,¹⁸⁵ molécules qui permettent d'obtenir les difluorovinyles trisubstitués correspondants (par simple déprotection du silane) mais également des composés plus complexes par réactions avec des aldéhydes (Schéma II-35).¹⁸⁶

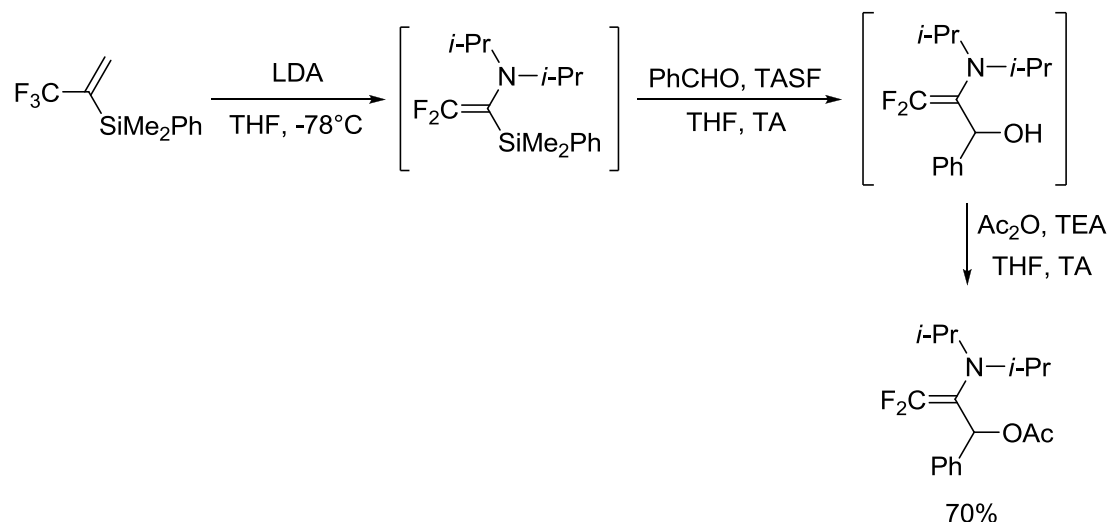


Schéma II-35

Enfin, une utilisation élégante de cette méthode de synthèse exploitant également la réactivité électrophile des oléfines difluorées fut rapportée par Ichikawa en 2012. Il y relate la

¹⁸⁴ Uneyama, K.; Kato, T. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 587.

¹⁸⁵ Ichikawa, J.; Fukui, H.; Ishibashi, Y. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 7800.

¹⁸⁶ Dans le Schéma II-35, l'acool est protégé *in situ* en acétate pour éviter l'hydrolyse acide du vinyle difluoré *via* le cation allylique. Voir également Schéma II-25

synthèse de 3-fluoropyrazoles en seulement deux étapes et avec de bons rendements (Schéma II-36).¹⁸⁷

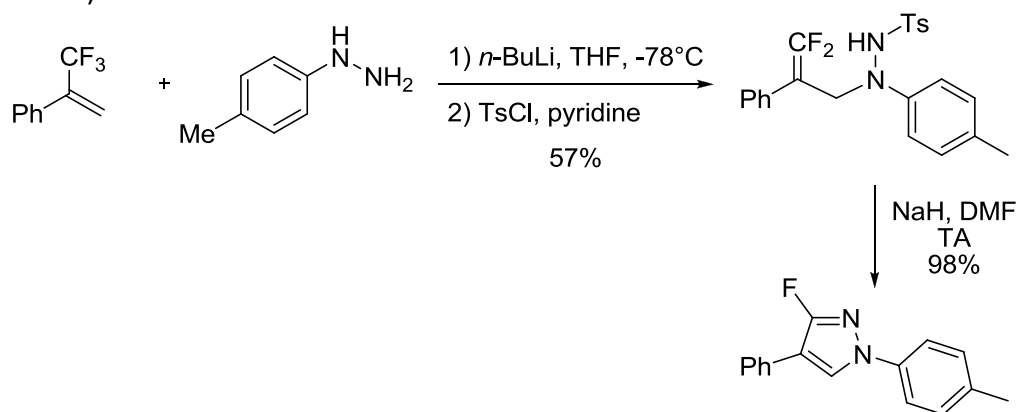


Schéma II-36

¹⁸⁷ Fuchibe, K.; Takahashi, M.; Ichikawa, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 12059.

e) Résumé des méthodes

La plupart des méthodes que nous venons de voir sont brièvement résumées dans le Schéma II-37 ci-dessous. Pour des raisons de lisibilité, les groupes R peuvent correspondre à des substituants différents en fonction des méthodes.

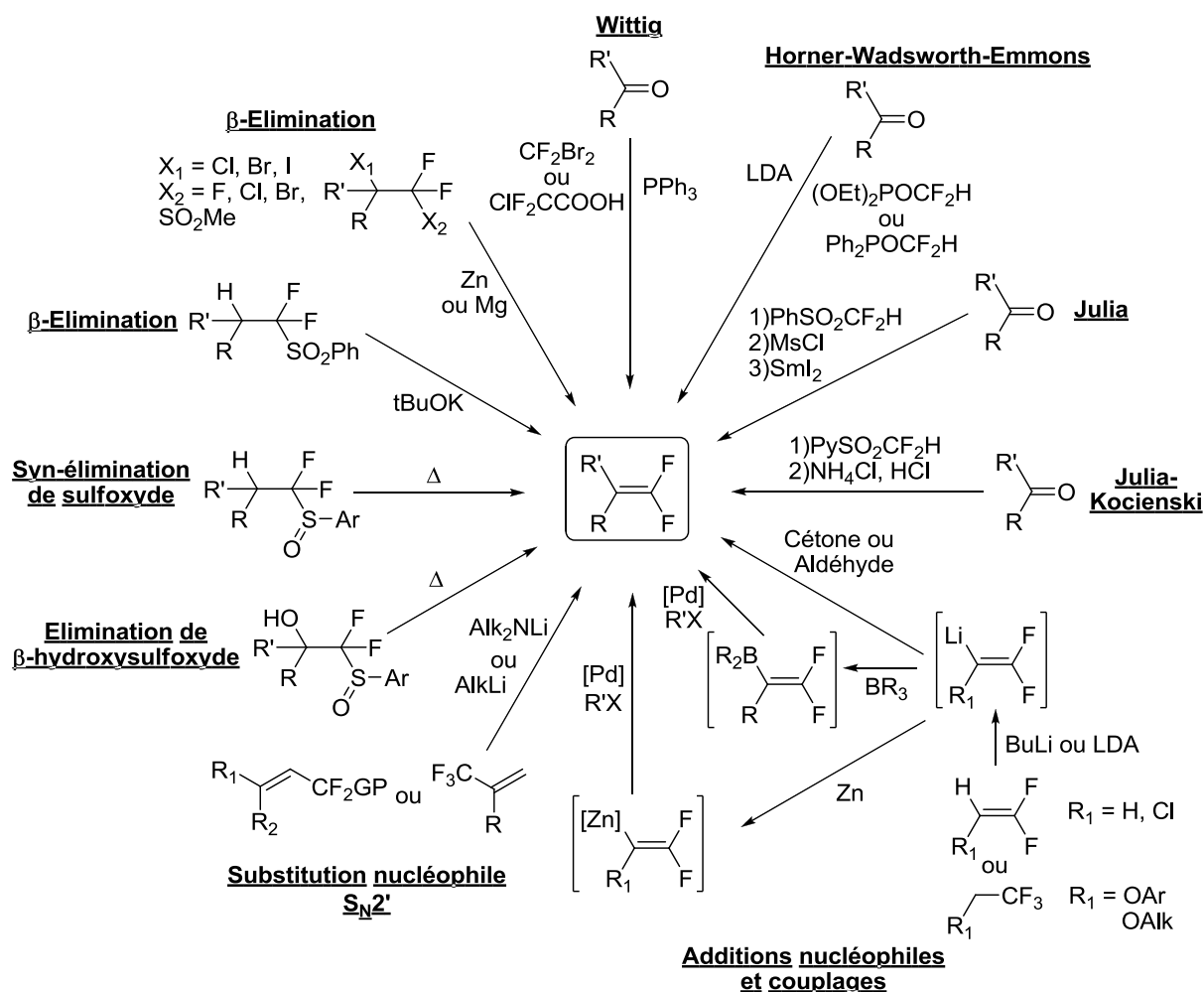


Schéma II-37

3. Travaux préliminaires effectués au laboratoire

En 2003, Fabien Gagosz, alors doctorant au laboratoire, travaille sur la synthèse de nouveaux xanthates possédant une amine protégée et un groupe trifluorométhyle en β de la fonction xanthate.¹⁸⁸ Il utilise alors comme précurseur fluoré l'hémiacétal **II-1** (méthyle ou éthyle) et réalise l'addition nucléophile de l'acétamide. Le précurseur **II-1** présente l'avantage d'être commercial et bon marché.

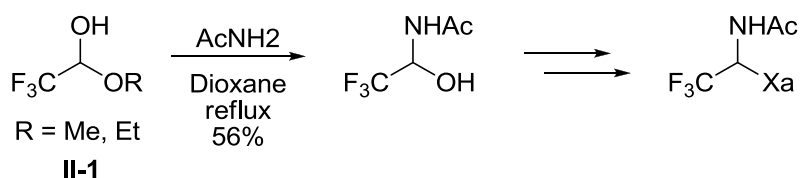


Schéma II-38

S'inspirant de ces travaux, Lucie Tournier, également doctorante au laboratoire à l'époque, réalise en 2005 l'addition nucléophile du sel de xanthate d'éthyle directement sur l'hémiacétal fluoré **II-1** en présence d'acide sulfurique. Le xanthate **II-2** est obtenu et isolé avec un rendement correct d'environ 70%. Lucie Tournier procède alors à l'acétylation de l'alcool secondaire afin d'obtenir le xanthate **II-3** (Schéma II-39), puis exploite la réactivité de ce dernier en effectuant des additions radicalaires sur des oléfines variées, des séquences addition/réduction (de la fonction xanthate) et addition/cyclisation sur un aromatique.¹⁸⁹

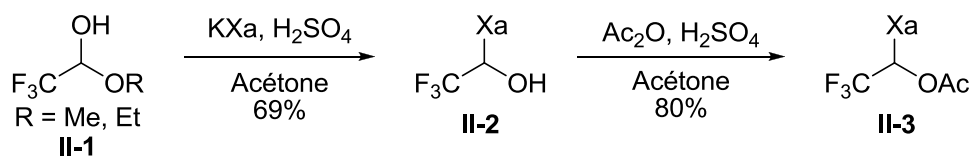


Schéma II-39

Parallèlement, elle réalise la chloration de l'alcool du xanthate **II-2** par traitement au pentachlorure de phosphore, afin d'obtenir le composé **II-4**. A ce moment-là, elle ne parvient pas à l'isoler avec un meilleur rendement que 18%, et suspecte alors une instabilité du composé ou une intolérance à la silice lors de la purification.

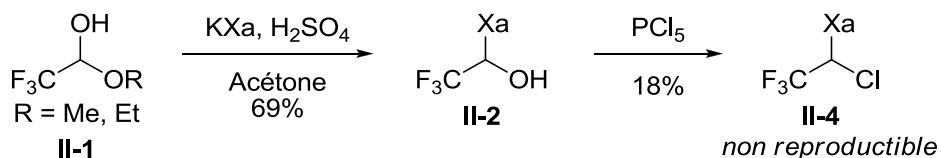


Schéma II-40

¹⁸⁸ (a) Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2003**, 5, 2655. (b) Gagosz, F.; Zard, S. Z. *Org. Synth.* **2007**, 32.

¹⁸⁹ Tournier, L.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 455.

Elle parvient cependant à effectuer des réactions radicalaires en engageant directement le xanthate **II-4**, et donc sans l'isoler.¹⁸⁹ Les rendements obtenus sont modestes et irréguliers, et sont alors attribués aux problèmes de pureté du xanthate **II-4** (Schéma II-41).

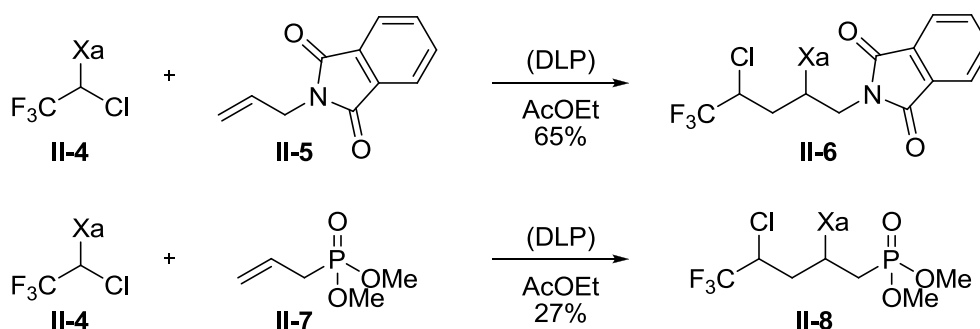


Schéma II-41

Dans le but d'obtenir un protocole reproductible pour la synthèse du xanthate **II-4**, ces travaux sont repris plus tard par Wioletta Kośnik, alors post-doctorante au sein du laboratoire. Elle tente simultanément de remplacer l'acide sulfurique dans l'acétone par de l'acide acétique, et d'extraire le xanthate intermédiaire **II-2** au pentane. Elle effectue alors directement la chloration dans le pentane à 0°C mais n'isole le produit **II-4** qu'avec un très faible rendement de 15%. La réaction n'est de plus pas reproductible (Schéma II-42).

Dans une deuxième optimisation, Wioletta Kośnik remplace l'acide acétique de la première étape par de l'acide trifluoroacétique. La suite de la séquence est effectuée de la même façon que la précédente. En fin de réaction, le pentane est évaporé et le xanthate **II-4** purifié sur une colonne de gel de silice (Schéma II-42).

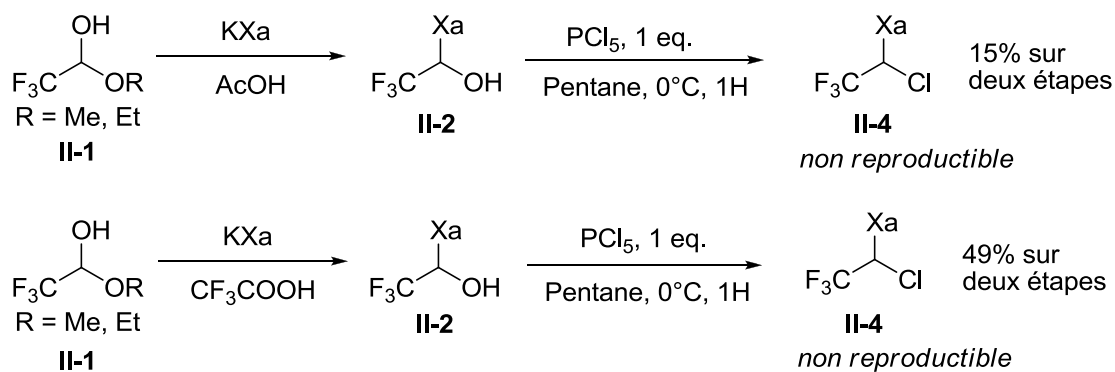


Schéma II-42

La réaction n'est cependant toujours pas reproductible et le rendement varie considérablement d'un essai à l'autre, et se situe entre 10% et 49%. L'hypothèse alors formulée est l'instabilité du xanthate sur la colonne de gel de silice.

Wioletta Kośnik ayant néanmoins pu isoler le xanthate **II-4** pur en quantité suffisante, elle confirme que ce dernier est stable sous sa forme pure, et peut être conservé plusieurs mois

au réfrigérateur. Elle l'utilise pour la synthèse d'indolines (séquence addition/cyclisation), comme illustré par l'exemple **II-10** du Schéma II-43.

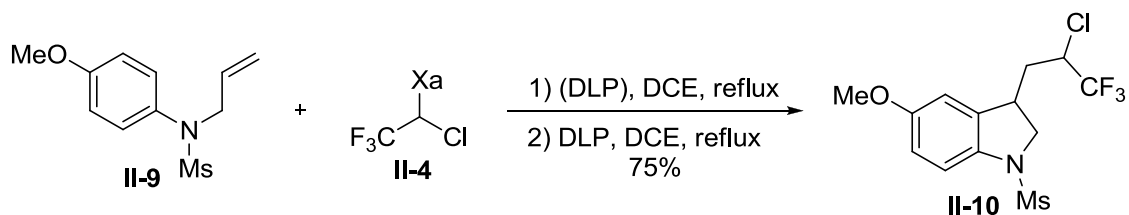


Schéma II-43

Le xanthate **II-4** est également employé lors de réactions d'allylation radicalaire sur des alcools allyliques protégés (voir I.B.5.d)). Les rendements obtenus lors de ces réactions sont très bons et valide la bonne réactivité du xanthate (Schéma II-44).

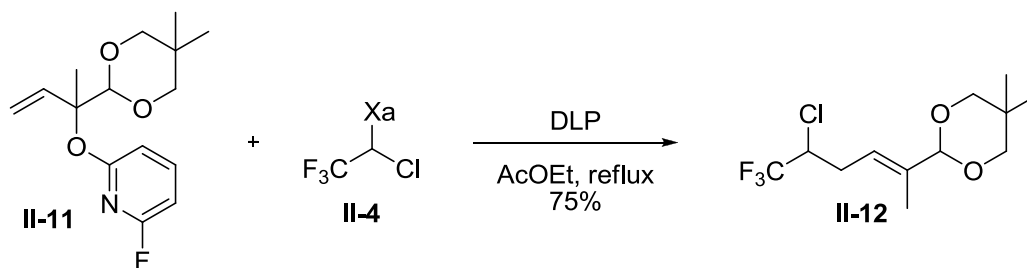


Schéma II-44

Wioletta Kośnik réalise aussi quelques essais de réaction sur l'indoline **II-10** dans le but d'éliminer [ClF] et d'obtenir l'alcène *gem*-difluoré correspondant. Faute de temps, elle ne parvient cependant pas à mettre au point des conditions permettant de réaliser cette réaction.

A l'occasion de ces travaux de thèse, nous avons souhaité reprendre ce sujet dans le but d'avoir, dans un premier temps, des informations complémentaires sur la stabilité du xanthate **II-4** sur gel de silice. L'idée était donc d'obtenir, *in fine*, une synthèse efficace et reproductible de ce xanthate. Nous nous étions également fixés comme objectifs l'utilisation de **II-4** dans la synthèse d'hétérocycles variés, ainsi que la mise au point de conditions permettant d'obtenir les vinyles *gem*-difluorés correspondants sur l'ensemble de ces composés hétérocycliques.

B. Résultats obtenus lors de cette thèse

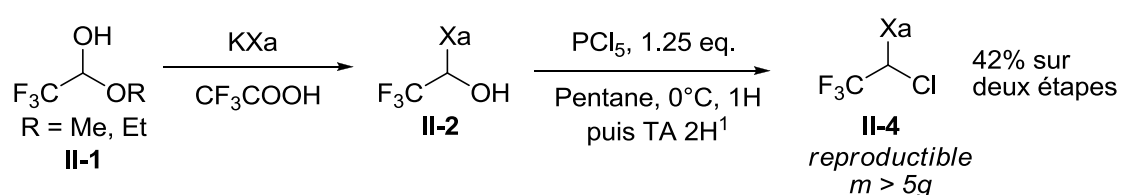
1. Optimisation de la synthèse du xanthate

Nous avons dans un premier temps reproduit la synthèse du xanthate **II-4** telle que rapportée par Wioletta Kośnik. Sans surprise, nous avons pu isoler le produit désiré, avec un faible rendement de 25%. Ce premier résultat a permis de confirmer la non reproductibilité du protocole en ce qui concerne le rendement de la réaction. Cependant, nous avons pu obtenir suffisamment de produit pour mener des tests quant à la stabilité du composé.

Il s'est avéré que, mis à réagir avec de la silice en suspension dans le pentane, le xanthate **II-4** était totalement inerte et pouvait être récupéré intégralement par simple filtration de la solution puis évaporation du solvant. Une réaction identique conduite cette fois à 40°C a fourni exactement le même résultat. Nous avons donc conclu que **II-4** ne se dégradait pas au contact de la silice.

En effectuant un suivi régulier de l'étape de chloration par CCM, nous avons observé que la conversion de **II-2** en **II-4** était néanmoins complète et procédait rapidement. Nous en avons déduit que la dégradation du xanthate avait lieu lors de l'évaporation du pentane précédant la purification ; les sous-produits issus de la réaction de PCl_5 avec **II-2** ou bien l'excès de PCl_5 n'ayant pas réagi étant probablement responsables.

Nous avons donc reproduit la réaction en procédant cette fois à la purification directe du mélange réactionnel sur gel de silice, sans évaporation préalable. Lors de ce premier essai, nous avons pu isoler le xanthate désiré avec un rendement encourageant de 42% sur une échelle de 4 mmoles (Schéma II-45). Un deuxième essai réalisé cette fois sur une échelle de 40 mmoles a permis d'obtenir **II-4** avec un rendement similaire de 37%. Nous avons également eu l'occasion de reproduire cette réaction sur une échelle de 50 mmoles et avons isolé le xanthate **II-4** avec un rendement de 41%.¹⁹⁰



1 : pas d'évaporation du brut réactionnel avant purification sur colonne de gel de silice

Schéma II-45

Avec un protocole fiable nous permettant d'obtenir rapidement plusieurs grammes de xanthates **II-4**, nous avons pu commencer à étudier sa réactivité radicalaire et étendre ainsi les travaux réalisés par Lucie Tournier et Wioletta Kośnik.

¹⁹⁰ Lors des deux derniers essais, afin d'accélérer la vitesse de la réaction et d'optimiser la conversion, PCl_5 a été utilisé en léger excès (1.25 eq.). La réaction a plus tard été reproduite à plusieurs reprises à l'échelle de 50 mmols et les rendements obtenus ont tous avoisiné les 40%.

2. Utilisation pour la synthèse d'hétéro-aromatiques variés

Comme nous l'avons vu dans le chapitre I (voir I.B.5.c)), la chimie radicalaire des xanthates permet la cyclisation de radicaux sur des noyaux aromatiques. La plupart du temps, ces radicaux sont secondaires, stabilisés ou non, et sont issus de xanthates obtenus par simple addition radicalaire d'un premier xanthate sur une oléfine liée à un cycle aromatique. Cette méthode, efficace et très générale, permet la formation de cycles à cinq, six et sept chaînons en peu d'étapes. Le Schéma II-46 rappelle le mécanisme de cette cyclisation.

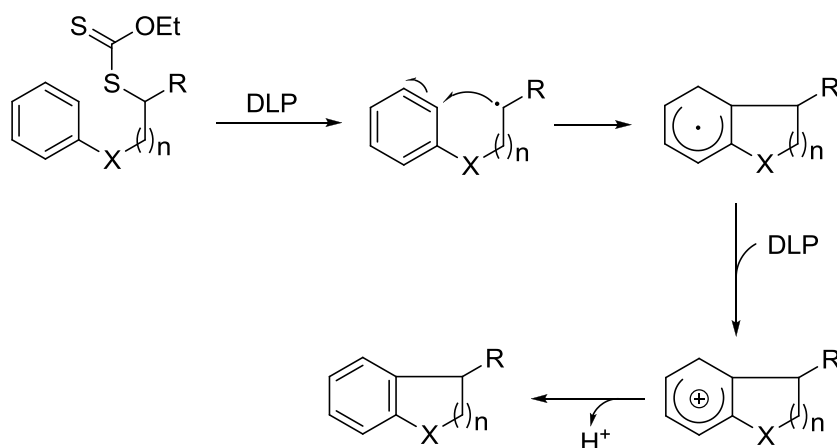


Schéma II-46

Nous avons donc souhaité exploiter cette méthode pour la synthèse d'hétérocycles azotés variés possédant dans un premier temps la chaîne latérale $-\text{CH}_2-\text{CHCl}-\text{CF}_3$. La synthèse par voie radicalaire de chaque type d'hétérocycle que nous voulions synthétiser avait bien entendu déjà été décrite : indoline,¹⁹¹ aza-indoline,^{191, 192} dihydroquinolin-1-one¹⁹³ et dihydroquinolin-2-one,¹⁹⁴ tétrahydronaphtyridine¹⁹⁵ et enfin tétralone.¹⁹⁶ En revanche il s'agit du premier exemple de synthèse de dihydronaphtyridin-2-one non protégée sur l'atome d'azote.¹⁹⁷

Les différentes oléfines de départ **II-13** ont été préparées selon les protocoles de la littérature.¹⁹⁸ Nous avons donc pu procéder à l'addition radicalaire du xanthate **II-4** et les adduits **II-14** ont été obtenus avec dans l'ensemble d'excellents rendements (Schéma II-47).

¹⁹¹ Ly, T.-M.; Quiclet-Sire, B.; Sortais, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2533.

¹⁹² Qacemi, M. E.; Ricard, L.; Zard, S. Z. *Chem. Comm.* **2006**, 4422.

¹⁹³ Cholleton, N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7295.

¹⁹⁴ (a) Binot, G.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 7503. (b) Quiclet-Sire, B.; Tran, N. D. M.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2012**, 14, 5514.

¹⁹⁵ Bacqué, E.; El Qacemi, M.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2004**, 6, 3671.

¹⁹⁶ Petit, L.; Zard, S. Z. *Chem. Comm.* **2010**, 46, 5148.

¹⁹⁷ El Qacemi, M.; *Thèse de doctorat*, Ecole Polytechnique **2005**.

¹⁹⁸ Voir références 181 à 187.

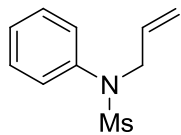
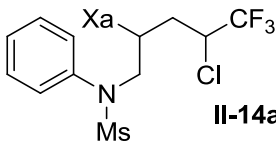
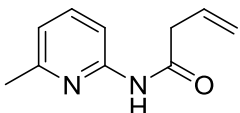
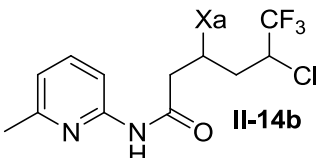
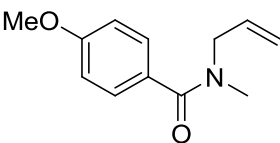
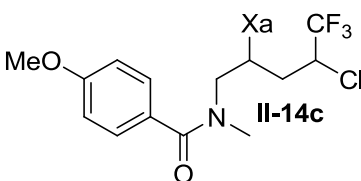
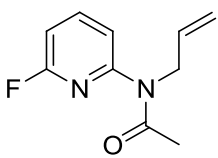
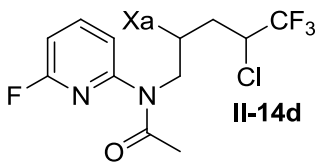
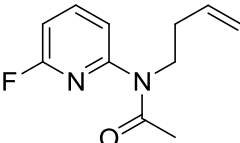
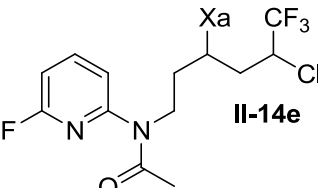
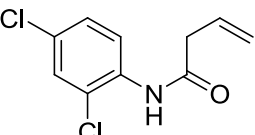
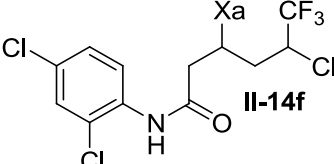
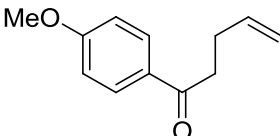
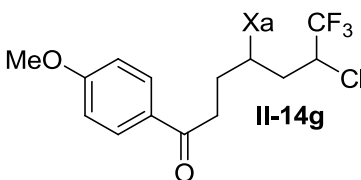
$ \begin{array}{c} \text{R} \text{---} \text{CH}=\text{CH}_2 \\ \text{II-13} \end{array} \xrightarrow[\text{AcOEt, reflux}]{\text{II-4, (DLP)}} \begin{array}{c} \text{Xa} \quad \text{Cl} \\ \quad \\ \text{R} \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{CH}_2 \text{---} \text{C} \text{---} \text{CF}_3 \\ \text{II-14} \end{array} $		
Oléfine	Xa adduit	Rendement
 II-13a	 II-14a	96%
 II-13b	 II-14b	72%
 II-13c	 II-14c	47%
 II-13d	 II-14d	84%
 II-13e	 II-14e	93%
 II-13f	 II-14f	98%
 II-13g	 II-14g	99%

Schéma II-47

Pour des raisons que nous ignorons, l'adduit **II-14c** a été obtenu avec un rendement modeste de 47%, mais ce dernier est néanmoins similaire à ceux décrits dans la littérature.¹⁹³ Afin d'obtenir les meilleurs rendements possibles, ces réactions ont été conduites avec un léger excès de xanthate (1.3-1.5 équivalents), mais cet excès a pu facilement être récupéré en fin de réaction.

Nous avons, dans un deuxième temps, effectué l'étape de cyclisation afin d'obtenir les dérivés bicycliques **II-15**. Les conditions réactionnelles ont été adaptées selon la nature des substrats et sont directement inspirées de la littérature.¹⁹⁸ Les rendements obtenus ont été relativement homogènes et compris entre 43% et 64%. Ces résultats sont rapportés dans le Schéma II-48.

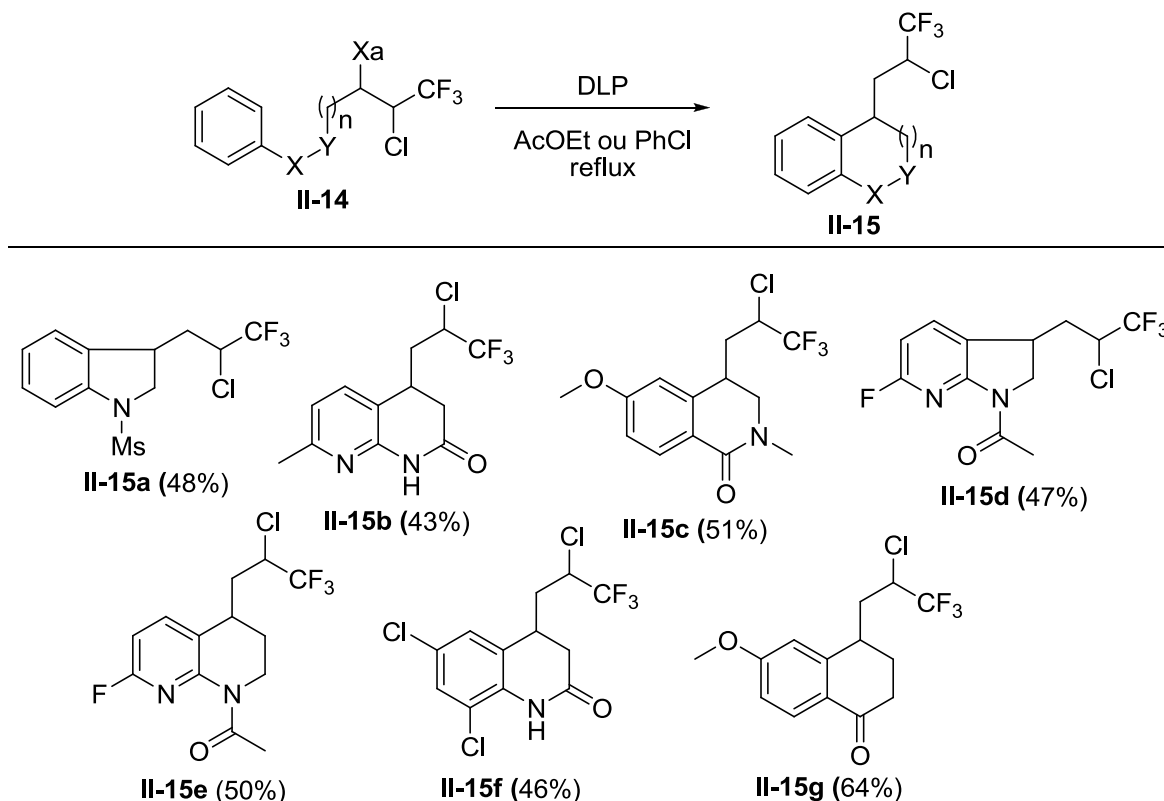
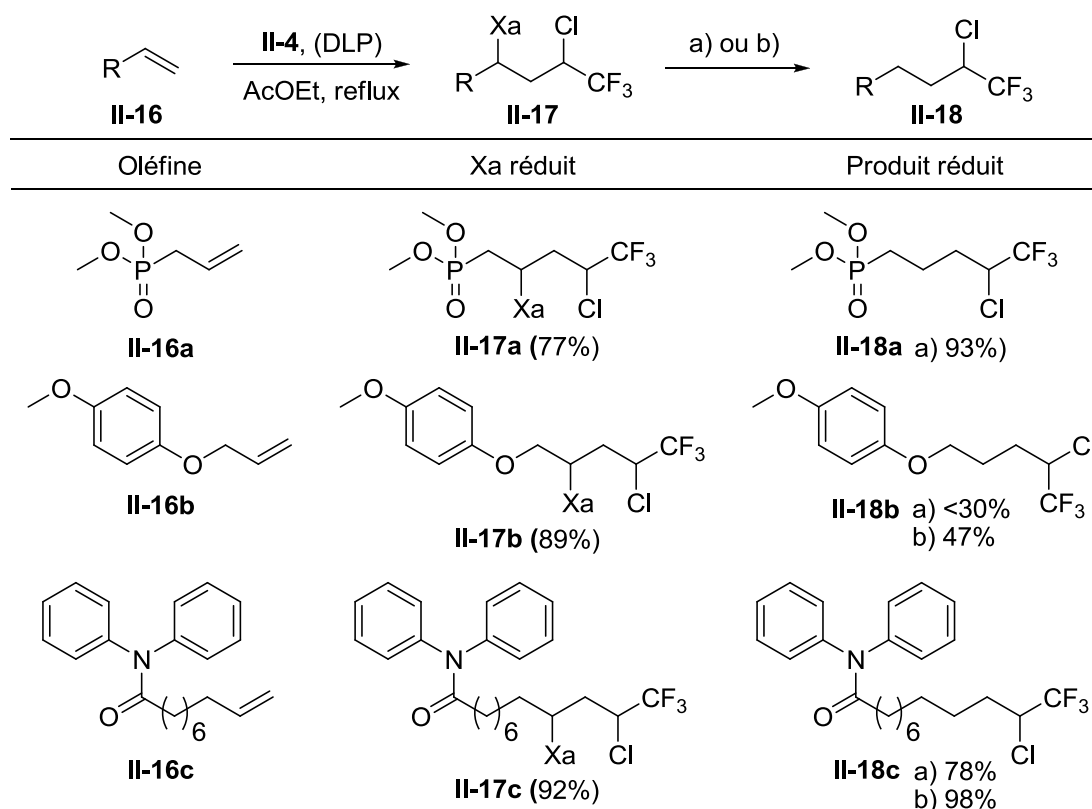


Schéma II-48

Parallèlement, nous avons effectué une séquence addition/réduction sur trois oléfines différentes. La réaction d'addition sur l'allylphosphonate **II-16a** a fourni l'adduit désiré **II-17a** avec un bon rendement de 77%, ce qui améliore considérablement les 27% rapportés par Lucie Tournier. Le dérivé d'éther d'allyle phényle **II-16b** s'est transformé en adduit **II-17b** avec un rendement de 89%, et le dérivé **II-16c** a quant à lui fournit le composé correspondant **II-17c** avec un très bon rendement de 92%.

La fonction xanthate de ces trois substrats a pu être réduite soit par le système $\text{H}_3\text{PO}_2/\text{TEA}/\text{AIBN}$ soit pas le couple TTMSS/AIBN . Le rendement moyen de 47% obtenu pour le substrat **II-18b** s'explique probablement par une réaction de β -fragmentation compétitive. Des traces de protons oléfiniques (environ 20% en intégration par rapport au produit désiré **II-18b**), visibles dans la RMN ^1H du brut réactionnel, tendent à confirmer cette hypothèse. Cependant ce composé n'a pu être isolé et caractérisé, car probablement volatil.

L'ensemble de ces résultats sont rassemblés dans le Schéma II-49 ci-dessous.



Conditions a) : H₃PO₂, TEA, AIBN, dioxane, reflux

Conditions b) : (SiMe₃)₃SiH, AIBN, toluène/cyclohexane 1:1, reflux

Schéma II-49

Nous avons donc obtenu une dizaine de composés relativement variés et possédant le motif -CH₂-CHCl-CF₃ comme chaîne latérale. Les rendements obtenus sont bons pour la plupart, et la tolérance fonctionnelle de la méthode est particulièrement remarquable.¹⁹⁹

3. Obtention de la fonction vinyle difluorée

Dans le but de découvrir et d'optimiser des conditions permettant de réaliser l'élimination fournissant les vinyles *gem*-difluorés correspondants, nous avons choisi comme substrat modèle le composé II-15a. Celui-ci est en effet robuste, ne possède presque aucune fonctionnalité, et présente l'avantage d'être soluble dans les solvants usuels.

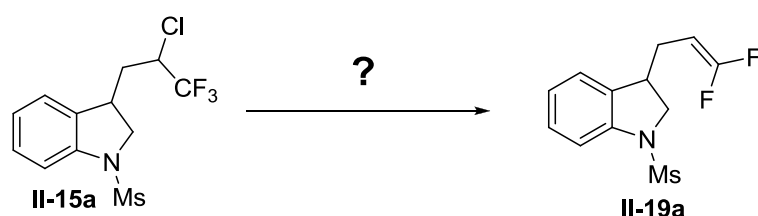
Comme nous l'avons vu en introduction de ce chapitre, il est *a priori* possible de réaliser cette β-élimination par traitement avec un métal comme le zinc ou le magnésium. Cette réaction a par exemple été utilisée sur des dérivés possédant un brome en β d'un trifluorométhyle.¹⁵⁷ Cependant, elle n'a, à notre connaissance, jamais été rapportée sur des dérivés possédant un chlore non activé en β d'un trifluorométhyle. Les conditions réactionnelles qui ont été

¹⁹⁹ En ce qui concerne la tolérance fonctionnelle, les exemples rapportés dans ces travaux de thèses sont à compléter avec ceux publiés par Lucie Tournier, voir référence 189.

testées pour cette réaction sont rassemblées dans le Schéma II-50 et sont discutées ci-dessous.

S'inspirant de conditions rapportées dans la littérature pour effectuer des réactions similaires (voir II.A.2.b)), nous avons commencé par tester plusieurs conditions utilisant du zinc (entrées 1 à 4). Ainsi, le traitement de l'indoline **II-15a** au zinc dans le DMF avec une quantité catalytique d'iodure de cuivre n'a fourni aucune trace du produit désiré **II-19a**. En revanche, la réaction dans l'acétate d'éthyle a permis sur un essai d'obtenir une conversion complète. Cependant, et à notre grand désespoir, cette réaction n'a pu être reproduite. Par ailleurs, une réaction-test dans l'acide propionique n'a permis d'obtenir qu'une très faible conversion.

Les essais utilisant *i*-PrMgCl (entrées 5 et 6), dans le but de réaliser l'insertion du magnésium dans la liaison carbone-chlore, n'ont pas donné de résultats satisfaisants.



Entrée	Réactifs	Solvant	Température	Conversion
1	Zn, ^a CuI cat.	DMF	20-50°C	0%
2	Zn, ^b CuI cat.	DMF	20-50°C	0%
3	Zn ^a	AcOEt	reflux	5H: 0-100% <i>Non reproductible</i>
4	Zn ^a	Acide propionique	reflux	3H : 8%
5	<i>i</i> -PrMgCl	THF	0°C-TA	0%
6	<i>i</i> -PrMgCl, LiCl	THF	0°C-TA	0%
7	<i>n</i> -BuLi	THF	-78°C-TA	0% ^c
8	<i>t</i> -BuLi	THF	-78°C-TA	40-75%
9	Mg	MeOH	reflux	2H: 0-30% <i>Non reproductible</i>
10	Mg	MeOH	reflux	24H: 0-30% <i>Non reproductible</i>
11	Mg, I ₂	MeOH	reflux	0%
12	Mg	THF	reflux	0-5%
13	Mg	EtOH	reflux	0%
14	Mg	CF ₃ CH ₂ OH	reflux	0%
15	Mg	MeOH/toluène 2:1	reflux	0%
16	Mg, Br(CH ₂) ₂ Br	THF	reflux	50-85%
17	Mg, Br(CH ₂) ₂ Br ^d	THF	reflux	100% <i>Reproductible</i>

a) tournure de zinc. b) Zinc en poudre. c) voir texte. d) rajout régulier de 1,2-dibromoéthane au cours de la réaction

Schéma II-50

A contrario, le traitement par le *n*-BuLi (entrée 7) pour effectuer l'échange chlore-lithium a donné un résultat particulièrement intéressant. En effet, le produit majoritaire obtenu, isolé avec un rendement de 30%, est le produit **II-21** (Schéma II-51). Ce composé inattendu provient d'une réaction de type addition élimination du *n*-BuLi sur le composé **II-20**, lui-même étant issu d'une réaction de β -élimination, induite par la déprotonation du carbone portant l'atome de chlore. Des réactions similaires ont déjà été rapportées par le passé,¹³⁵ mais cependant les alcènes tétrasubstitués portant des atomes de chlore et de fluor non vicinaux sont quasiment absent de la littérature.²⁰⁰ Optimiser cette réaction pourrait offrir une voie d'accès intéressante à ce type de composés.

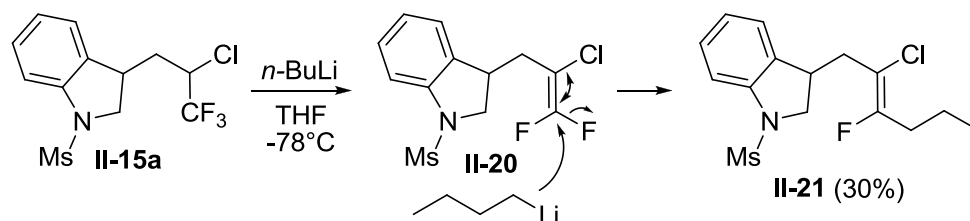


Schéma II-51

La réaction de **II-15a** avec le *t*-BuLi (entrée 8) fournit le composé désiré **II-19a** avec un taux de conversion compris en 40 et 75%. Malheureusement, on observe la formation de sous-produits, résultant probablement de la formation préalable du composé **II-20**. En effet, il y a toujours compétition entre l'échange chlore-lithium et la déprotonation à la base du chlore.

Comme il est indiqué dans le Schéma II-50, nous avons testé un grand nombre de conditions mettant en jeu le magnésium (entrées 9 à 17). En effet, des premiers essais prometteurs, par simple traitement au magnésium au reflux dans le méthanol, ont permis d'obtenir des taux de conversion variables compris entre 0 et 30%. Cependant, nous avons pu attribuer ce problème à la réactivité du MeOH qui consomme rapidement le magnésium, créant des agrégats hétérogènes de $\text{Mg}(\text{MeO})_2$ et empêchant donc une bonne conversion. Malheureusement, les premiers essais de réaction dans le THF n'ont pas fourni mieux que des traces du produit désiré, la réaction étant pourtant conduite sous atmosphère inerte avec du magnésium fraîchement activé.

Finalement, un nouveau résultat encourageant fut obtenu lorsque le magnésium, en suspension dans le THF, a été traité par du 1,2-dibromoéthane avant l'ajout de l'indoline **II-15a**, et nous avons pu obtenir des taux de conversion compris entre 50 et 80%. En réalisant un suivi précis de la réaction,²⁰¹ il nous alors sembla que celle-ci semblait totalement s'arrêter au bout d'un certain temps.²⁰² En fin de compte, ce dernier problème fut résolu en rajoutant régulièrement du 1,2-dibromoéthane lors de la réaction, et ce jusqu'à conversion complète (entrée 17). Ces conditions efficaces et reproductibles ont fourni l'indoline désirée avec un excellent rendement, et la réaction a été suffisamment propre pour qu'aucune purification ne soit nécessaire.

²⁰⁰ (a) Olah, G. A.; Nojima, M.; Kerekes, I. *Synthesis* **1973**, 1973, 780. (b) Olah, G. A.; Welch, J. T.; Vankar, Y. D.; Nojima, M.; Kerekes, I.; Olah, J. A. *J. Org. Chem.* **1979**, 44, 3872.

²⁰¹ Analyse par RMN d'aliquots.

²⁰² Cette durée pouvait varier notablement d'un essai à l'autre.

Nous avons donc par la suite utilisé ces conditions sur l'ensemble des hétérocycles **II-15** synthétisés précédemment. Les premiers résultats obtenus sont rassemblés dans le Schéma II-52. Les composés **II-19a**, **II-19b** et **II-19c** ont été obtenus avec d'excellents rendements, mais **II-19f** n'a pu être isolé qu'avec un rendement moyen de 50%. En revanche, les substrats **II-19d**, **II-19e** et **II-19g** se sont totalement dégradés. L'hypothèse la plus probable est que la fonction carbonyle de la tétralone **II-19g** et que les fonctions acétamides des composés **II-19d-e** sont trop sensibles.

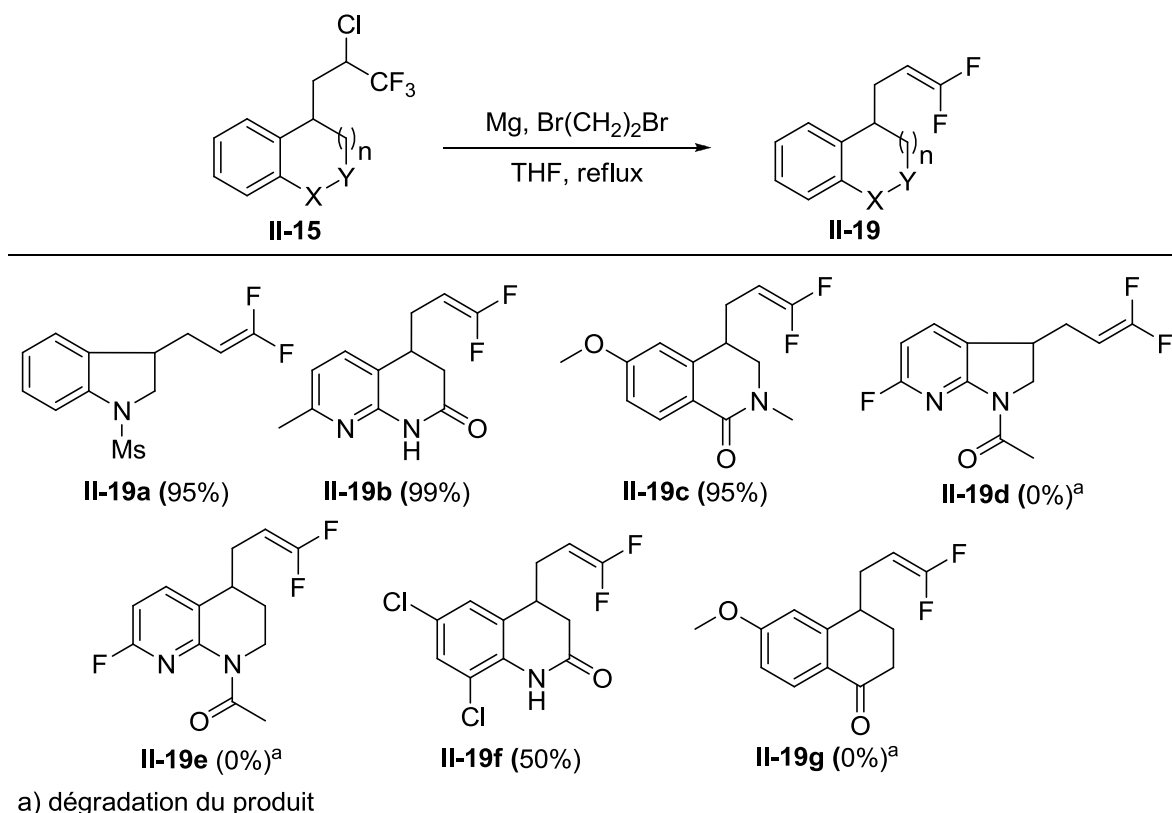
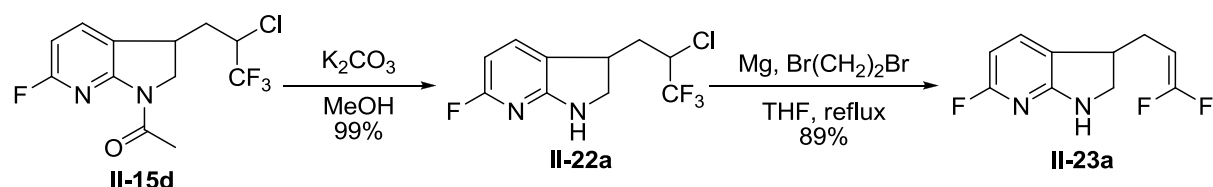
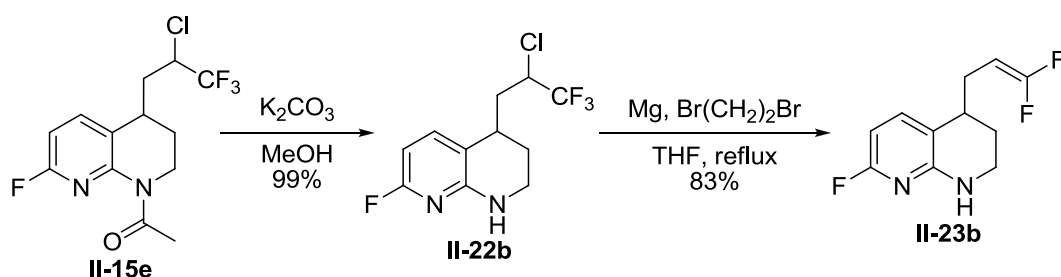


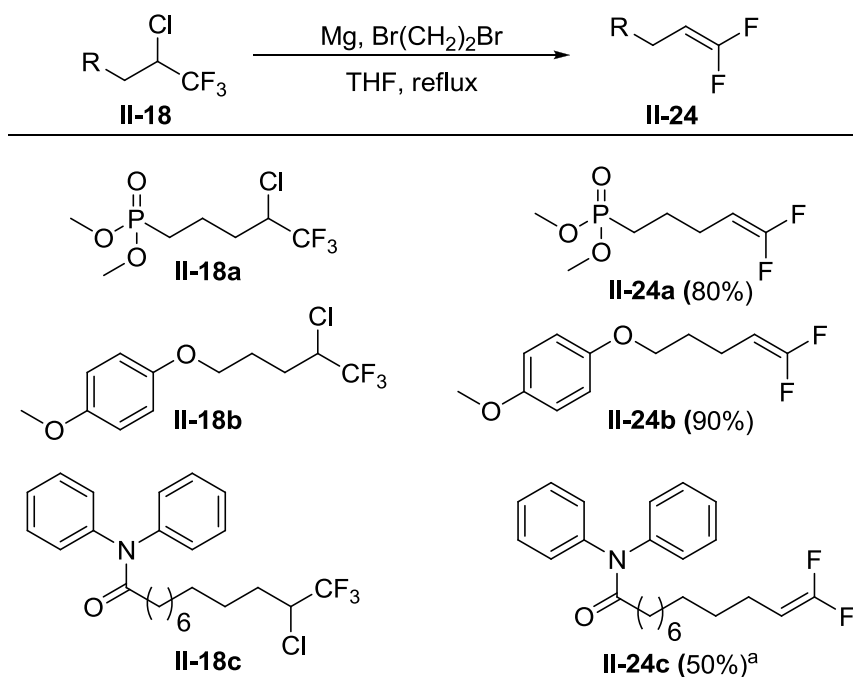
Schéma II-52

En ce qui concerne les substrats **II-19d** et **II-19e**, nous avons procédé à la déprotection de l'acétamide. Celle-ci a été réalisée de façon quantitative par simple traitement au carbonate de potassium dans le méthanol. Fort heureusement, les composés **II-22a** et **II-22b** ont cette fois parfaitement réagi et nous avons pu obtenir l'azaindoline **II-23a** et la tétrahydronaphtyridine **II-23b** avec de très bons rendements (Schéma II-53).





Les trois substrats **II-18a-c** obtenus après la séquence addition/réduction ont également été mis à réagir dans les conditions d'élimination de l'entrée 17 du Schéma II-50. Les produits désirés **II-24a** et **II-24b** ont été obtenus avec respectivement 80% et 90% de rendement (Schéma II-54). **II-24c** a été isolé avec un rendement de seulement 50%. Nous avons pu également extraire du brut réactionnel environ 33% de diphenylamine, et le résultat modeste obtenu pour **II-24c** s'explique donc par le fait que la fonction amide est partiellement réduite par le magnésium.

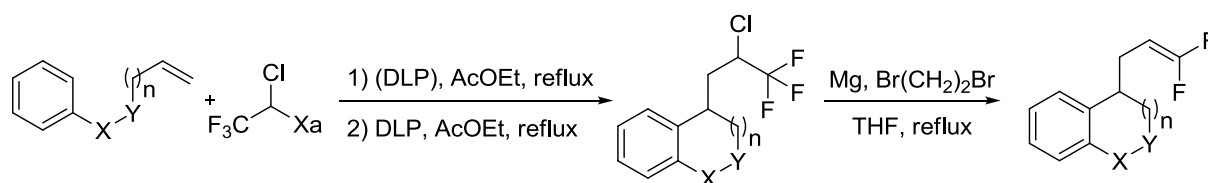


a) +33% de Ph₂NH, voir texte

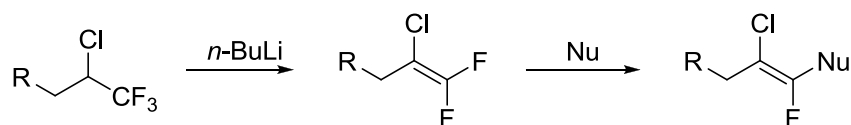
C. Conclusion

En conclusion, nous avons eu l'occasion, lors de ces travaux thèse, de finaliser l'optimisation de la synthèse du xanthate **II-4**. Le protocole que nous avons rapporté est fiable et peut être employé sur plusieurs grammes voir dizaines de grammes. Ce résultat nous a ensuite permis de confirmer la très bonne réactivité du xanthate **II-4** pour la réalisation d'addition radicalaire sur des oléfines non activées, et les différents produits adduit ont pu être obtenu avec d'excellents rendements. *A posteriori*, une cyclisation radicalaire a permis d'obtenir les hétérocycles correspondants avec des rendements acceptables. En ce qui concerne les dérivés ne possédant pas de noyau aromatique, nous avons choisi de réduire la fonction xanthate.

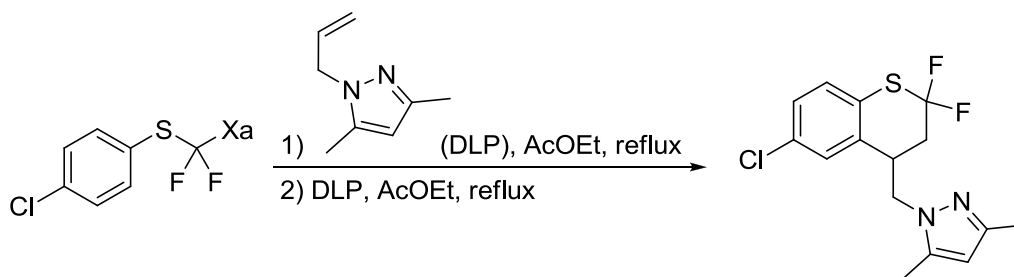
Nous avons ensuite découvert que les substrats précédemment obtenus pouvaient subir, par traitement au magnésium activé et avec ajouts réguliers de dibromoéthane, une réaction d'élimination pour fournir les alcènes *gem*-difluorés correspondant. Mise à part sur le dérivé d' α -tétralone, les chaînes latérales difluorées ont été obtenus avec d'excellents rendements pour l'ensemble des hétérocycles testés.



Il serait intéressant de d'étudier en profondeur la réaction inattendue que nous avons eu entre le substrat **II-15a** et le *n*-BuLi, et qui a permis d'obtenir un alcène quaternaire possédant un atome de chlore et un atome de fluor. Il conviendrait dans un premier temps d'optimiser les conditions permettant d'effectuer la déshydrofluoruration sans qu'un échange chlore-lithium ait lieu. Enfin, il devrait être possible, dans certaines conditions, d'isoler l'alcène intermédiaire, ou bien le faire réagir avec un nucléophile différent du *n*-BuLi.



III. Synthèse de difluorothiochromanes, une nouvelle famille de composés organo-fluorés



Ce travail a fait l'objet d'une publication :

A Convergent Route to Geminal Difluorosulfides and to Functionalized Difluorothiochromans, a New Family of Organofluorine Compounds

Salomon, P.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1482.

A. Introduction

1. Intérêt et utilisation des thiochromanes

Le motif thiochromane, dont la structure est détaillée ci-dessous (Schéma III-1), est un composé hétérocyclique comprenant un atome de soufre.

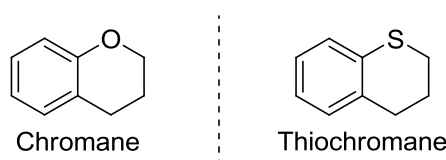


Schéma III-1

A la différence des chromanes, que l'on retrouve dans un grand nombre de produits naturels, les thiochromanes ne peuvent être obtenus que par voie synthétique. Ils représentent un certain intérêt en chimie médicinale. En effet ce squelette est présent dans plusieurs médicaments et un grand nombre de molécules biologiquement actives. Le Tazarotene, commercialisé sous le nom de Tazorac/Zorac et utilisé dans le traitement de l'acné, possède comme squelette principale un thiochromane.²⁰³ Le Tertatolol, commercialisé sous les noms Artex, Artexal ou Prenalex, est un bêta-bloquant utilisé contre l'hypertension. Il possède également le noyau thiochromane (Schéma III-2). Il est par ailleurs intéressant de noter l'analogie structurale entre le Tertatolol et le Propanolol (premier bêta bloquant découvert par James W. Black en 1960), la principale différence étant le remplacement du naphthalène par un thiochromane. Ces deux molécules, ayant une activité similaires sur les mêmes cibles, possèdent pourtant des profils pharmacocinétiques différents.

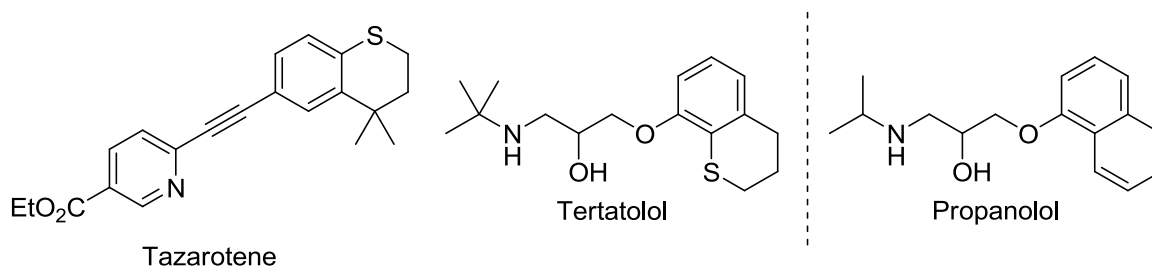
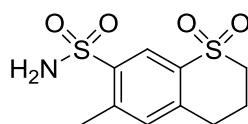


Schéma III-2

Les thiochromanes peuvent facilement être oxydés sur l'atome de soufre et sont ainsi de bons précurseurs des 1,1-dioxo-thiochromanes, également intéressants pour l'industrie pharmaceutique. Par exemple, le Méticrane, un sulfonamide possédant un noyau 1,1-dioxo-thiochromane, est utilisé comme diurétique (Schéma III-3).

²⁰³ Frigoli, S.; Fuganti, C.; Malpezzi, L.; Serra, S. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, 9, 646.



Méticrane

Schéma III-3

Enfin, certains thiochromanes ont également des applications industrielles, par exemple comme additif pour des carburants ou encore la fabrication de résines.²⁰⁴

Il existe, dans la littérature, deux exemples de synthèse de thiochromanes fluorés sur le cycle à 6 chaînons contenant l'atome de soufre.²⁰⁵ Ces méthodes procèdent par fluoration électrophile, et permettent l'introduction d'un fluor en α du soufre (Schéma III-4). Elles utilisent cependant des conditions réactionnelles relativement dures et la tolérance fonctionnelle ainsi que le champ d'application sont de surcroît très limités.

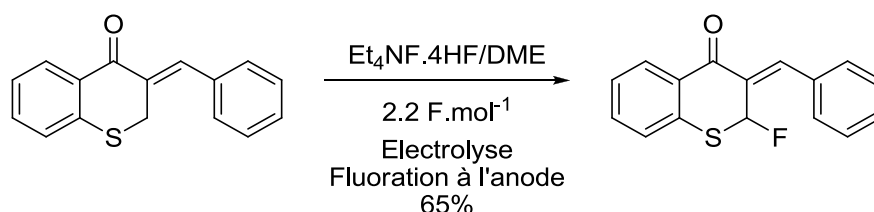


Schéma III-4

2. Voies de synthèses décrites dans la littérature

Il existe à ce jour plusieurs façons d'accéder au squelette thiochromane. Cependant, comme indiqué dans le Schéma III-5, il y a deux possibilités logiques quant à la création du cycle soufré : création de la liaison C4-C5 ou bien de la liaison S-C2. Les deux parties suivantes présentent brièvement les principales méthodes pour la synthèse des thiochromanes selon ces deux voies.

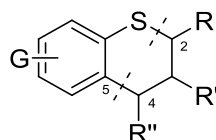


Schéma III-5

²⁰⁴ (a) Jensen, A. W.; Manczuk, J.; Nelson, D.; Caswell, O. J. *Heterocycl. Chem.* **2000**, 37, 1527. (b) Katritzky, A. R.; Ramsden, C. A.; Scriven, E. F. V.; Taylor, R. J. K, Eds., *Comprehensive Heterocyclic Chemistry III*, Elsevier: Oxford, 2008; Vol. 7, p 924. (c) Wang, W.; Li, H.; Wang, J.; Zu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 10354 (d) Zu, L.; Wang, J.; Li, H.; Xie, H.; Jiang, W.; Wang, W. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 1036 ainsi que les références citées.

²⁰⁵ (a) Dawood, K. M.; Ishii, H.; Fuchigami, T. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 7030. (b) Zupan, M.; Zajc, B. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1978**, 965.

a) Création de la liaison C4-C5

(1) Réaction de type Friedel et Crafts

Une première méthode consiste à former le cycle soufré grâce à une réaction de Friedel et Crafts impliquant un chlorure d'acyle. Tout d'abord, un thiophénol réagit avec l'acide 4-chlorocarboxylique, ou un dérivé, de façon à obtenir l'acide en γ du soufre. Ce dernier est ensuite transformé en chlorure d'acyle. Enfin, l'activation du chlorure d'acyle par un acide de Lewis, comme le trichlorure d'aluminium ou le tétrachlorure d'étain, force la cyclisation intramoléculaire pour donner le thiochromane (Schéma III-6).²⁰⁶

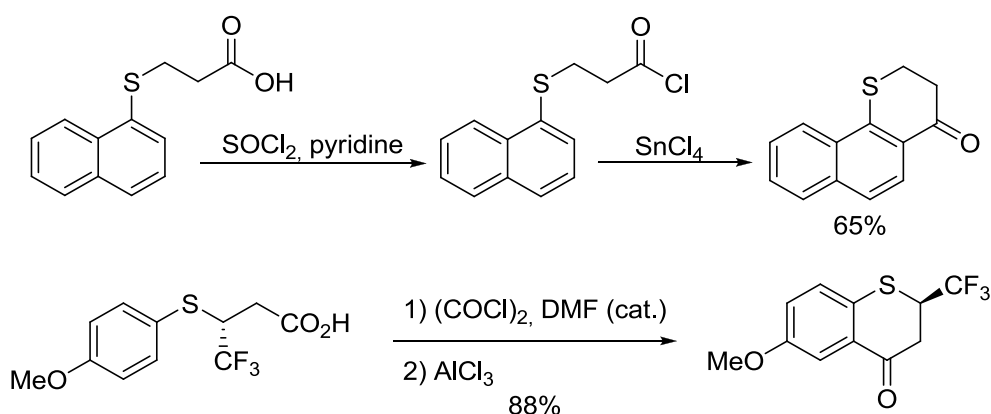


Schéma III-6

Notons que dans le cas de molécules simples, il est possible de procéder à la cyclisation directement à partir de l'acide. En effet, le traitement de l'acide carboxylique en γ du soufre par de l'acide sulfurique concentré, ou encore de l'acide polyphosphorique, permet de réaliser la cyclisation intramoléculaire avec de bons rendements.²⁰⁷

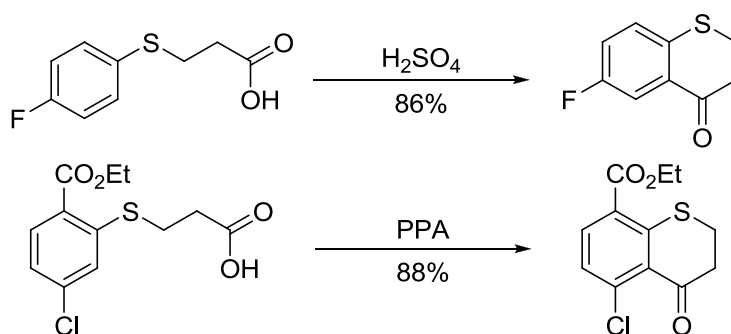


Schéma III-7

²⁰⁶ (a) Still, L. W.; Ahora, P. C.; Hasan, S. K.; Kutney, G. W.; Lo, L. Y. T.; Turnbull, K. *Can. J. Chem.* **1981**, 59, 199. (b) Xiu-Qin, D.; Xin, F.; Chun-Jiang, W. *Org. Lett.* **2011**, 16, 4426. (c) Katsura, Y.; Tomishi, T.; Inoue, Y.; Sakane, K.; Matsumoto, Y.; Morinaga, C.; Ishikawa, H.; Takasugi, H. *J. Med. Chem.* **2000**, 17, 3315.

²⁰⁷ (a) Arndt *Chem. Ber.* **1923**, 56, 1275 ; *Chem. Ber.* **1925**, 58, 1632. (b) Jia, W.; Liu, Y.; Li, W.; Liu, Y.; Zhang, D.; Zhang, P.; Gong, P. *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, 13, 4569. (c) BASF Aktiengesellschaft **Patent** : US7115545 B1, **2006**.

Une deuxième méthode, assez similaire, consiste cette fois en l'activation d'un alcool. Situé en γ du soufre, l'alcool activé provoque la cyclisation intramoléculaire. Plusieurs conditions ont été rapportées pour effectuer cette réaction (Schéma III-8):

- Activation par des acides de Brönsted : ATPS, acide phosphorique, *etc.*²⁰⁸
- Activation par des acides de Lewis : SnCl_4 , AlCl_3 , *etc.*^{207(c),209}
- Activation par une résine acide échangeuse d'ions (amberlyst®).²¹⁰
- Déshydratation par traitement avec KHSO_4 .²¹¹

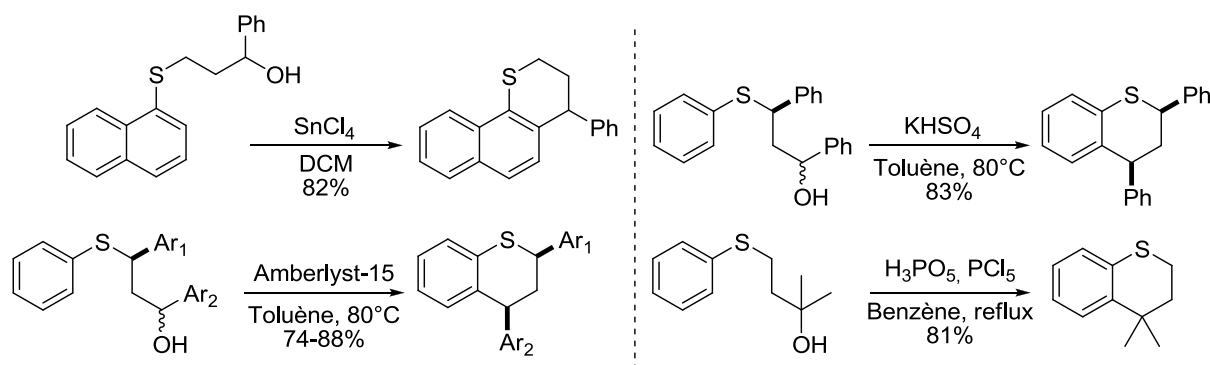
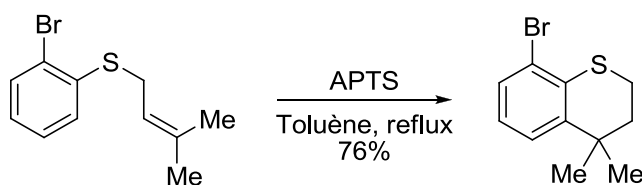


Schéma III-8

On remarque que, dans tous les cas, il est nécessaire d'avoir un groupe stabilisant le cation issu de la déshydratation : aryle, *gem*-diméthyle. En effet, plus le cation sera stabilisé, plus la déshydratation sera efficace.

Une troisième méthode consiste en l'activation acide d'une double liaison. Le principe est similaire à celui de la méthode précédente. La protonation par un acide de Brönsted (APTS, H_3PO_4 , *etc.*) ou l'activation par un acide de Lewis (TiCl_4 , AlCl_3 , *etc.*) de la double liaison induit la cyclisation intramoléculaire (Schéma III-9).²¹²



²⁰⁸ Waugh, K. M.; Berlin, K. D.; Ford, W. T.; Holt, E. M.; Carrol, J. P. *J. Med. Chem.* **1985**, *1*, 116.

²⁰⁹ Baumgarth, M.; Beier, N.; Gericke, R. *J. Med. Chem.* **1998**, *19*, 3736.

²¹⁰ Guha, C.; Pal, R.; Mallik, A. K. *ARKIVOC*, **2012**, 85.

²¹¹ Skarzewski, J.; Zielinska-Blajet, M.; Roszak, S.; Turowska-Tyrk, I. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 3621.

²¹² (a) Waugh, K. M.; Berlin, K. D.; Ford, Warren T.; Holt, E. M.; Carrol, J. P. *J. Med. Chem.* **1985**, *1*, 116. (b) Dawson, M. I.; Hobbs, P.; Derdzinski, K.; Chan, R. L.-S.; Gruber, J. *J. Med. Chem.* **1984**, *11*, 1516. (c) Galderma Research and Development Patent : US6346546 B1, **2002**.

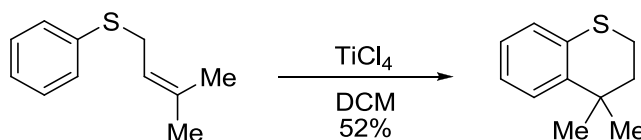


Schéma III-9

(2) Cyclo-additions

Tamura est le premier à avoir rapporté l'utilisation d'une cycloaddition pour la synthèse de thiochromanes. Le traitement de dérivés de sulfure de phényle chlorométhyle par du tétrachlorure d'étain, en présence d'une double liaison riche en électrons, lui permet de réaliser des cycloadditions polaires cationiques de type $[4^++2]$ pour fournir les thiochromanes correspondants (Schéma III-10).²¹³ Avec cette méthode, il est possible d'obtenir simultanément une substitution sur les carbones C2, C3 et C4. En remplaçant la double liaison par une triple, cette méthode s'applique également à la synthèse de thiochromènes.²¹³

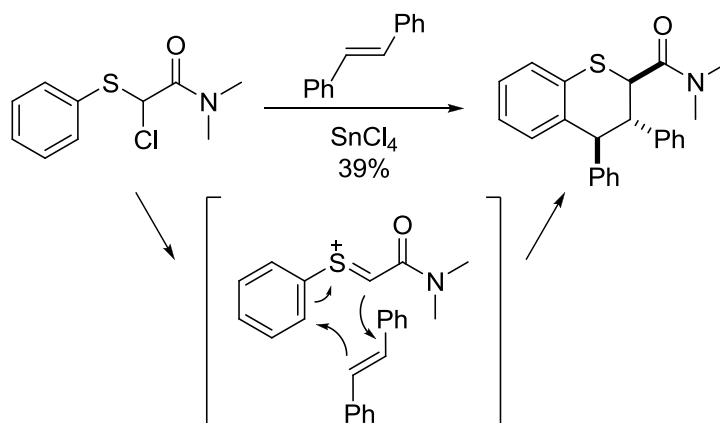


Schéma III-10

Tamura et son équipe ont *a posteriori* étendu leur méthode en diversifiant les possibilités de fonctionnalisation.²¹⁴

(3) Autres méthodes

Toste a rapporté en 2007 une méthode de synthèse de thiochromanes par catalyse à l'or.²¹⁵ Comme expliqué dans le Schéma III-11, la création in situ d'un carbène d'or α -carbonylé, grâce à l'attaque d'un sulfoxyde sur une triple liaison activée, permet la cyclisation intramoléculaire. La proto dé-métallation fournit les thiochromanes désirés.

²¹³ Tamura, Y.; Ishiyama, K.; Mizuki, Y.; Maeda, H.; Ishibashi, H.; *Tetrahedron* **1981** 38, 3773.

²¹⁴ Ishibashi, H.; Okada, M.; Sato, K.; Ikeda, M.; Ishiyama, K.; Tamura, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1985**, 1, 90

²¹⁵ Shapiro, N. D.; Toste, D. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 4160.

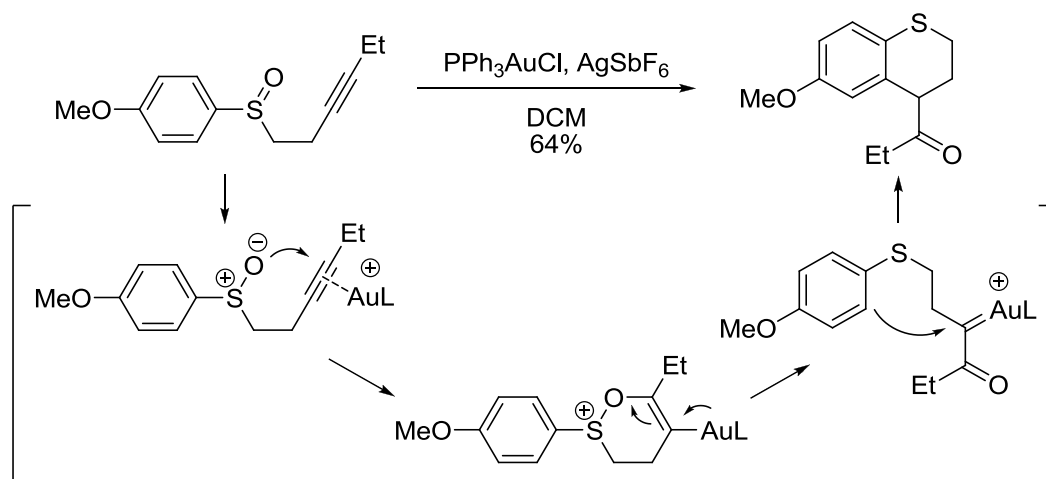


Schéma III-11

Chen a publié en 2004 une synthèse de thiochromènes, et donc indirectement de thiochromanes, procédant *via* le réarrangement thermique de sulfures de propargyle phényle.²¹⁶ Cette méthode est identique à celle utilisée pour la synthèse de chromènes, décrite dans les années 1970.²¹⁷ En effet, l'oxygène est juste remplacé par un atome de soufre. Le mécanisme se déroule très vraisemblablement comme décrit Schéma III-12, et commence par une réaction de Claisen, suivie d'une migration 1-5 d'hydrogène et enfin d'une cyclisation de type [4+2].

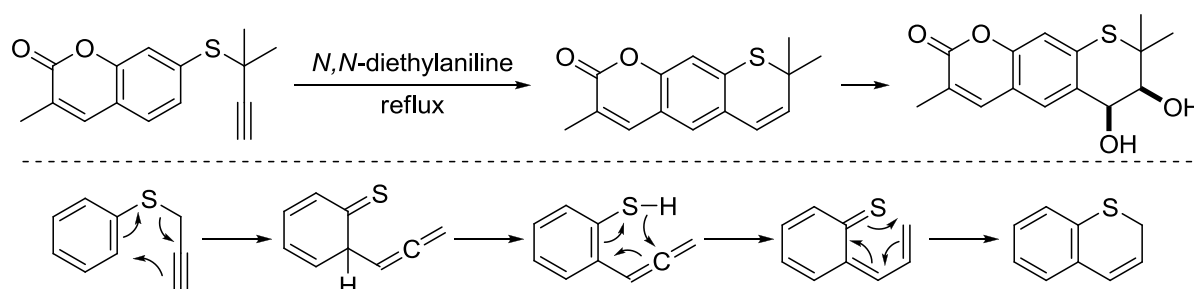


Schéma III-12

Enfin, il existe un exemple de synthèse de thiochromane procédant par cyclisation radicalaire intramoléculaire sur un aromatique. Il s'agit d'un cas particulier décrit par Garcia-Ruano en 1999 (Schéma III-13). Travaillant sur des cyclisations radicalaires de 2-allyl-cyclohexanones au manganèse(III), il remarqua que dans le cas où le substrat était substitué en position 2 par un groupe S-tolyloyle, le radical cyclisait sur l'aromatique et non pas sur l'oléfine.²¹⁸ Le groupe sulfure étant stériquement plus petit que la chaîne alkyle,²¹⁹ celui-ci se place préférentiellement en position axiale. Comme illustré sur le Schéma III-13, le radical ne peut,

²¹⁶ Chen, Y.; Zhang, Q.; Zhang, B.; Xia, P.; Xia, Y.; Yang, Z.; Kilgore, N.; Wild, C.; Morris-Natschke, S.; Lee, K.-H. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 6383.

²¹⁷ Ellis, G. P. *Heterocyclic compounds*, John Wiley & sons, 1977 et les références citées.

²¹⁸ Garcia-Ruano, J. L.; Rumbero, A. *Tetrahedron Asymmetry*, **1999**, *10*, 4427.

²¹⁹ Crabbe, P.; Hirsch, J.A.; Mislow, K.; Raban, M.; Schlögl, K. *Topics in Stereochemistry*, vol. 1; Allinger, N. L.; Eliel, E. L., Eds.; Interscience Publishers: New York, 1967.

dans cette configuration, cycliser sur l'oléfine et cyclise donc sur l'aromatique. Il est intéressant de noter que dans le cas où le substituant est de type sulfoxyde ou sulfone, la cyclisation se fait uniquement sur l'oléfine et on n'observe aucune formation de thiochromane. En effet, les groupes sulfoxydes et sulfones étant cette fois plus encombrants que la chaîne alkyle, la molécule adopte la conformation opposée.

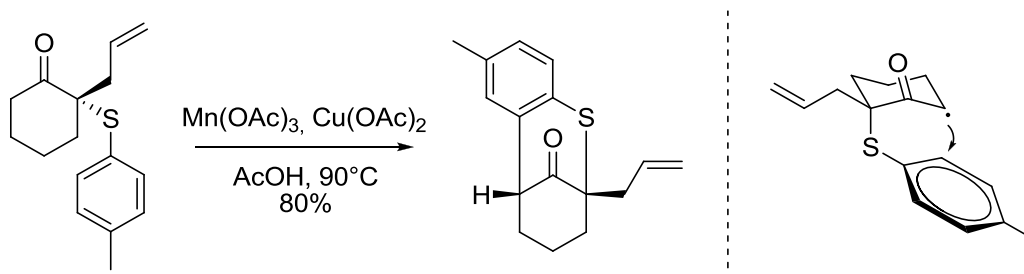


Schéma III-13

b) Création de la liaison S-C2

Quelques voies de synthèse privilégient la formation de la liaison S-C2 pour la synthèse du cycle soufré à 6 chaînons. Brooke rapporte par exemple, en 1981, la cyclisation radicalaire intramoléculaire, sur un alcène, d'un radical soufré issu d'un thioaryle (d'un point de vue mécanistique, le radical issu de la cyclisation abstrait un hydrogène du solvant).²²⁰ Même si les rendements obtenus restent faibles, le concept est intéressant (Schéma III-14).

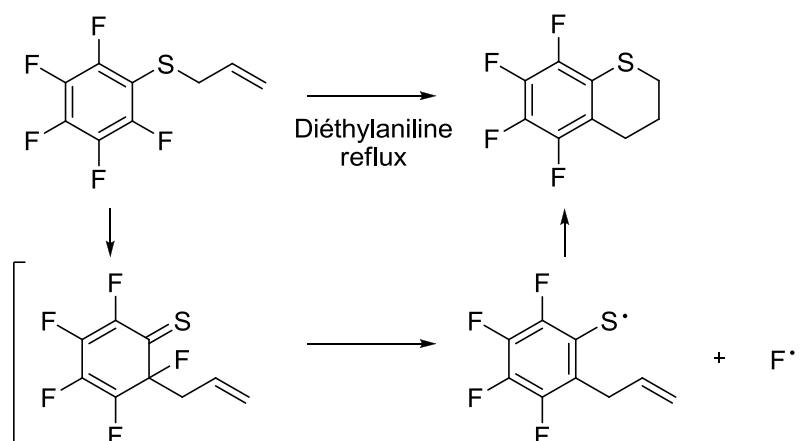


Schéma III-14

Récemment, Gulea et son équipe ont publié la synthèse de 3-amino-thiochromanes par substitution aromatique électrophile d'un cation sulfénium.²²¹ Cette substitution électrophile aromatique intramoléculaire faisant intervenir un di-sulfure ne possède aucun précédent dans la littérature. Sa lenteur est compensée par son bon rendement, son nombre réduit d'étapes

²²⁰ Brooke, G. M.; Wallis, D. I. *J. Chem. Soc. Perkin Trans I* **1981**, 1659.

²²¹ Mercey, G.; Legay, R.; Lohier, J.-F.; Sopkova-de Oliveira Santos J.; Levillain, J.; Gaumont, A.-C.; Gulea, M. *Org. Biomol. Chem.* **2010**, 11, 2520.

et la possibilité d'obtenir un seul énantiomère. La réaction procède ainsi : l'hydrolyse acide du produit **A** fournit le disulfure **B**. Celui-ci peut alors être protoné pour fournir le cation sulfénium, et provoquer ainsi la cyclisation (Schéma III-15).

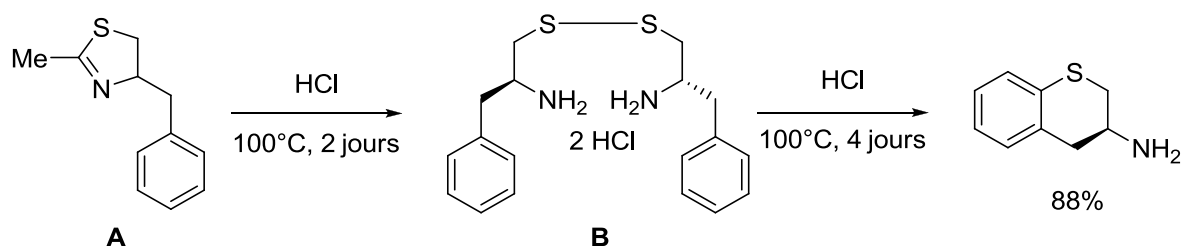


Schéma III-15

Enfin, Wang a proposé en 2004 une approche basée sur une double addition de Michael.²²² Cette réaction en cascade est de plus catalysée par un alcaloïde chiral, comportant une fonction amine et une fonction thio-urée, et permet la formation de thiochromanes possédant trois centres asymétriques. Les rendements et les excès énantiomériques sont excellents.

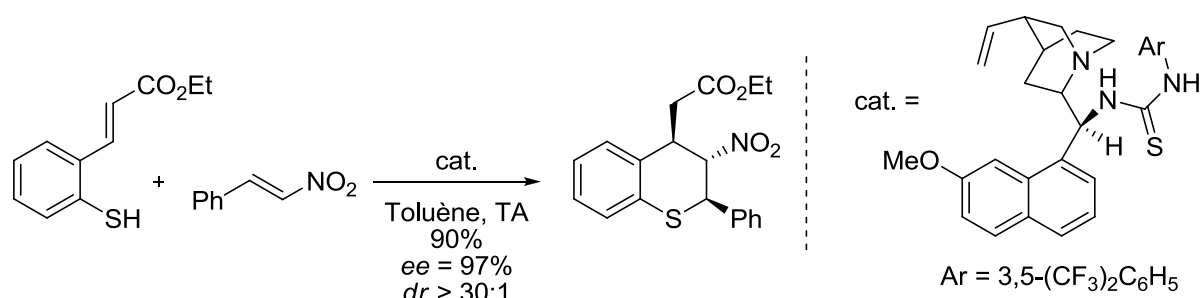


Schéma III-16

Dans ce cas, le catalyseur se lie uniquement par des liaisons non covalentes. La fonction thio-urée se lie à la fonction nitro du *trans*-nitrostyrène, et l'amine tertiaire au thiol. Le catalyseur a donc un double rôle : rapprocher les deux substrats et contrôler l'asymétrie des nouveaux centres. Le mécanisme est simple : le thiol attaque le nitrostyrène dans une addition de type Michael. Le produit intermédiaire formé, peut s'additionner à son tour sur l'ester α,β insaturé pour former le thiochromane désiré.

Wang et ses collègues supposent que le catalyseur intervient majoritairement après la première addition de Michael du thiol sur le β -nitrostyrène. Il se produit ensuite une séquence rétro-Michael/Michael catalysées par l'amine chirale et donc stéréosélective. Enfin, une deuxième addition 1-4, également catalysée par l'amine chirale, permet la formation du thiochromane.

Les auteurs ont par ailleurs pu vérifier cette hypothèse en mettant à réagir un mélange racémique du produit intermédiaire avec le catalyseur (Schéma III-17). Ils n'ont obtenu qu'un

²²² Wang, J.; Xie, H.; Li, H.; Zu, L.; Wang, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 22, 4177.

seul énantiomère, ce qui valide l'hypothèse de résolution dynamique. Il est intéressant de noter que la cinétique de cette résolution dynamique est bien plus rapide que la deuxième addition de Michael, sans quoi deux diastéréoisomères auraient été obtenus.

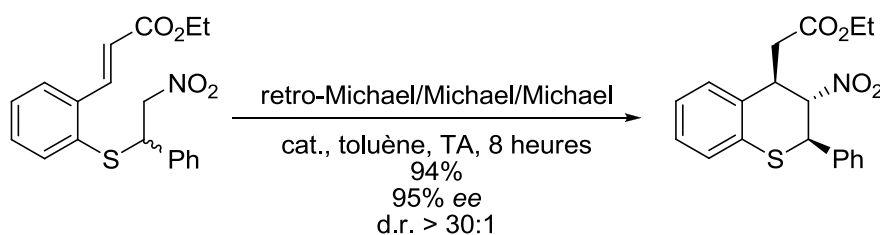


Schéma III-17

3. Synthèse d'α,α-difluorosulfures

Comme il sera détaillé dans la partie suivante, la méthodologie mise au point et détaillée dans ce chapitre a permis la synthèse de dérivés de 2,2-difluorosulfure. Quelques méthodes décrites dans la littérature et permettant la synthèse de ces dérivés sont détaillées ci-dessous. Outre l'intérêt que peuvent avoir les sulfures d'α,α-difluoro phényle en tant que tels,²²³ il est par exemple possible d'exploiter la réactivité radicalaire des sulfures de phényle pour effectuer des cyclisations intramoléculaires (Schéma III-18).²²⁴ Il est également possible d'exploiter leur réactivité ionique à travers la réactivité des phényles sulfoxydes et phényles sulfones correspondants.^{223, 225}

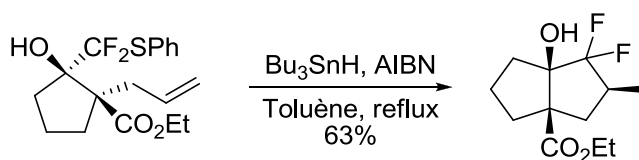


Schéma III-18

a) Voie ionique

Une première méthode de synthèse de sulfures d'α,α-difluoro phényle utilise comme précurseurs le sulfure de phényle difluorométhane. La simple déprotonation par une base telle que le *tert*-butylate de potassium permet de générer un anion qui peut s'additionner sur des électrophiles tel que des aldéhydes ou des accepteurs de Michael (Schéma III-19).²²⁶ Cette méthode permet d'obtenir les sulfures désirés avec de bon rendements, mais nécessite cependant de travailler à basse température.

²²³ (a) Reutrakul, V.; Thongpisanwong, T.; Tuchinda, P.; Kuhakarn, C. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6913. (b) Prakash, G. K. S.; Hu, J. B.; Wang, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4315.

²²⁴ Punirun, T.; Peewasan, K.; Kuhakarn, C.; Soorukram, D.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V.; Kongsaree, P.; Prabpai, S.; Pohmakotr, M. *Org. Lett.* **2012**, *7*, 1820

²²⁵ (a) Ni, C.; Hu, J. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *48*, 8273. Prakash, G. K. S.; Hu, J.; Olah, G. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *11*, 4457.

²²⁶ He, Z.; Hu, J.; Hu, M.; Wang, F.; Zhang, W.; Zhao, Y. *J. Fluorine. Chem.* **2012**, *135*, 45.

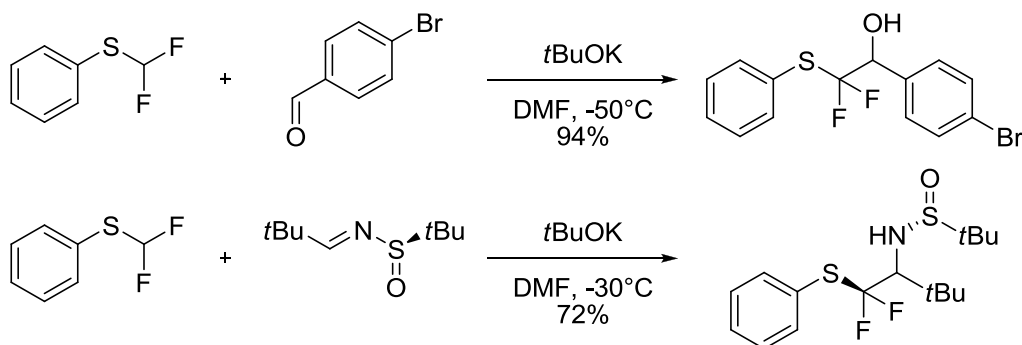


Schéma III-19

Une ingénieuse alternative, permettant de générer le même anion, consiste à utiliser le dérivé portant la fonction triméthylsilane. Par traitement avec une source de fluor, tel que du fluorure de césium, l'anion généré peut aussi bien s'additionner sur des électrophiles que réaliser des réactions de substitution nucléophile (Schéma III-20).²²⁷

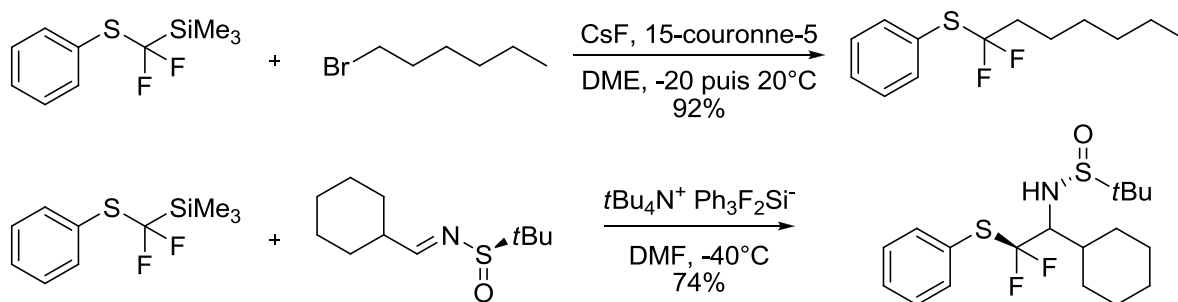


Schéma III-20

Récemment, une méthode permettant de réaliser des méthylations électrophiles de difluoro thiophényles a été rapportée dans la littérature.²²⁸ L' α -fluorocarbo-cation, généré par traitement du bromodifluoro(thiophényl)méthane par l'hexafluorure d'antimoine, peut être piégé par divers allylsilanes (Schéma III-21) pour donner les produits désirés avec de bons rendements.

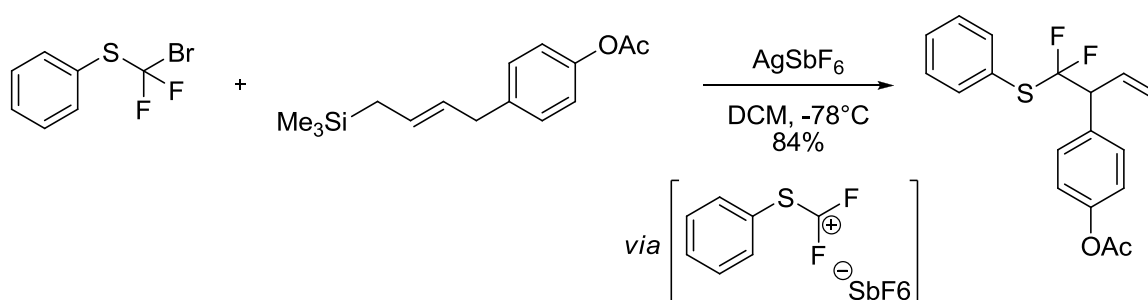


Schéma III-21

²²⁷ (a) Prakash, G. K. S.; Hu, J.; Wang, Y.; Olah, G. A. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *4*, 527. (b) Hu, J.; Li, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *14*, 2489. (c) Hu, J.; Li, Y. *J. Fluorine Chem.* **2008**, *5*, 382.

²²⁸ Betterley, N. M.; Kongsaree, P.; Kuhakarn, C.; Pohmakotr, M.; Prabpai, S.; Reutrakul, V.; Surawatanawong, P. *Org. Lett.* **2013**, *22*, 5666.

b) Voie radicalaire

Il est également possible de synthétiser des dérivés de difluorosulfures par voie radicalaire. C'est cette méthode qui a été utilisée dans ces travaux de thèse, et qui sera détaillée dans la suite de ce chapitre. Jusqu'alors seulement deux précurseurs avaient été décrits et utilisés pour générer le radical d' α,α -difluoro phényle sulfanyle méthyle : le dérivé bromé et son homologue iodé (Schéma III-22). Ces deux molécules peuvent être engagées dans des réactions radicalaires d'addition sur des alcènes.²²⁹ Cependant, il existe plusieurs limitations (réactivité, tolérance fonctionnelle, etc.) incombant à l'utilisation de ces composés. Elles seront discutées dans la partie suivante (III.A.4).

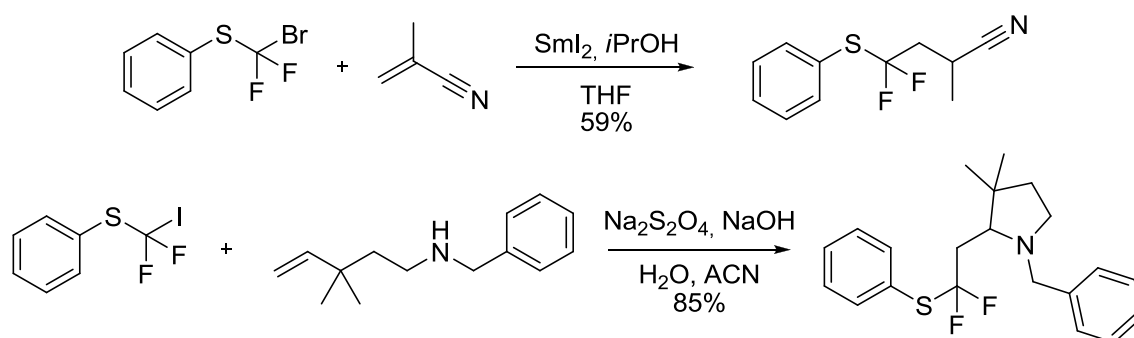


Schéma III-22

²²⁹ (a) Reutrakul, V.; Thongpaisanwong, T.; Tuchinda, P.; Kuhakarn, C.; Pohmakotr, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *20*, 6913. (b) Cai, W.; Fang, X.; Wu, F.; Yang, X.; Ye, L.; Yeng, X.; Zhang, Y.; Zhu, Y.; Wu, F.; Yang, X. *Tetrahedron* **2011**, *6*, 1251.

4. Origine du projet

Nous avons développé dans le chapitre précédent une méthode permettant la synthèse de *gem*-difluorovinyles par addition du radical fluoré $\text{CF}_3\text{CHCl}^\cdot$ sur une oléfine. Le bilan de cette réaction est rappelé dans le Schéma III-23. On note, entre autres, que le xanthate utilisé permet de rajouter deux atomes de carbones.

Nous avons donc voulu développer une nouvelle méthode permettant, cette fois, l'ajout d'un seul carbone à la chaîne. Il est nécessaire pour cela de synthétiser un xanthate dont le radical généré soit sur le même carbone que les deux fluors. Le dernier groupe porté par le carbone doit ensuite pouvoir s'éliminer de façon à fournir l'alcène difluoré désiré.

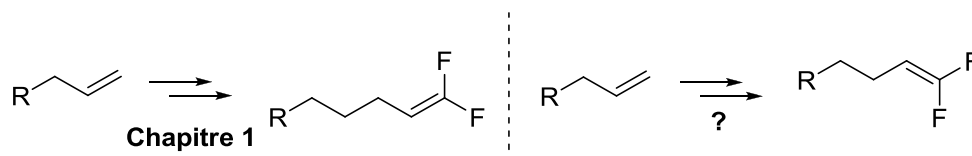


Schéma III-23

Il est bien connu qu'un sulfoxyde peut subir, dans des conditions thermiques, une réaction de rétro-ène afin de donner la double liaison correspondante. Il a de plus été prouvé que les analogues fluorés pouvaient s'éliminer de la même façon, fournissant des *gem*-difluoro alcènes terminaux (Schéma III-24).²³⁰

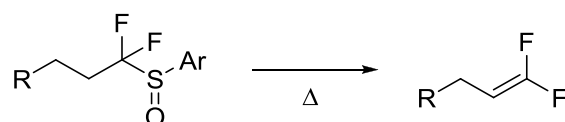


Schéma III-24

Le sulfure est le précurseur le plus évident du sulfoxyde. L'idée est donc d'utiliser une espèce radicalaire de type $\text{ArSCF}_2^\cdot$ comme source de fluor (Schéma III-25). Ces radicaux ont été rapportés à plusieurs reprises dans la littérature, mais les applications en synthèse sont restées limitées.²³¹ Les produits de départ employés sont les dérivés bromés et iodés, de formules ArSCF_2Br et ArSCF_2I . Les radicaux générés à partir du dérivé bromé et de di-iodure de samarium (ou de dérivés stannylés) ne s'additionnent que sur des oléfines activées, et les rendements restent modestes. De plus, l'atome de brome ne peut pas être transféré efficacement sur le produit d'addition.

²³⁰ Reutrakul, V.; Thongpaisanwong, T.; Tuchinda, P.; Kuhakarn, C.; Pohmakotr, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *20*, 6913.

²³¹ (a) Betterley, N. M.; Surawatanawong, P.; Prabpai, S.; Kongsaree, P.; Kuhakarn, C.; Pohmakotr, M.; Reutrakul, V. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5666. (b) Pharikronburee, V.; Punirun, T.; Soorukram, D.; Kuhakarn, C.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V.; Pohmakotr, M. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 2022. (c) Bootwicha, T.; Panichakul, D.; Kuhakarn, C.; Prabpai, S.; Kongsaree, P.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V.; Pohmakotr, M. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 3798. (d) Prakash, G.; Hu, J.; Wang, Y.; Olah, G. A. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 527

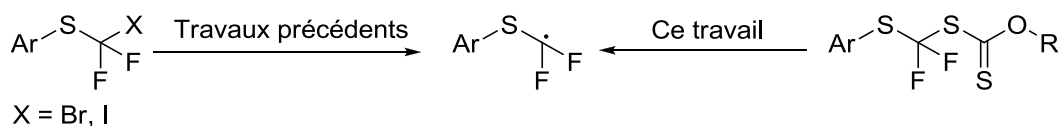


Schéma III-25

Dans le cas du dérivé iodé, il est possible de transférer l'atome d'iode sur le produit de la réaction d'addition radicalaire. Wu et son équipe ont réalisé des réactions de ce type sur des oléfines non activées. Le radical, généré par du dithionite de sodium, s'additionne sur différents alcènes et transfère l'iode avec des rendements modérés à bons. Il semble cependant, à la vue des différents exemples, que la tolérance fonctionnelle soit assez limitée.

L'obtention du dérivé portant la fonction xanthate offrirait une alternative à l'utilisation des dérivés halogénés cités précédemment. De plus, cela permettrait d'exploiter toute la richesse de la chimie des xanthates sur les produits adduits, et ainsi d'obtenir rapidement des groupements *gem*-difluorométhyles adjacents à des sulfures (ces molécules possèdent un potentiel synthétique intéressant, voir III.A.3), ainsi que des *gem*-difluorovinyles (Schéma III-26).

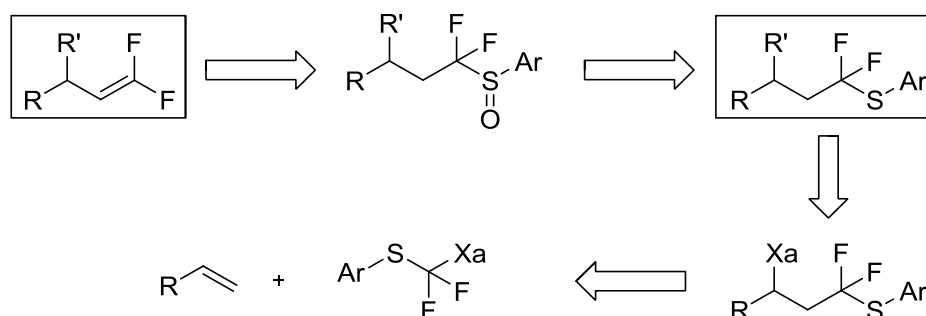


Schéma III-26

Cette méthode de synthèse d'alcènes difluorés, combinée à une réaction d'allylation radicalaire, pourrait également permettre la synthèse de diènes *gem*-difluorés. Un aperçu rétro-synthétique est détaillé ci-dessous (Schéma III-27).

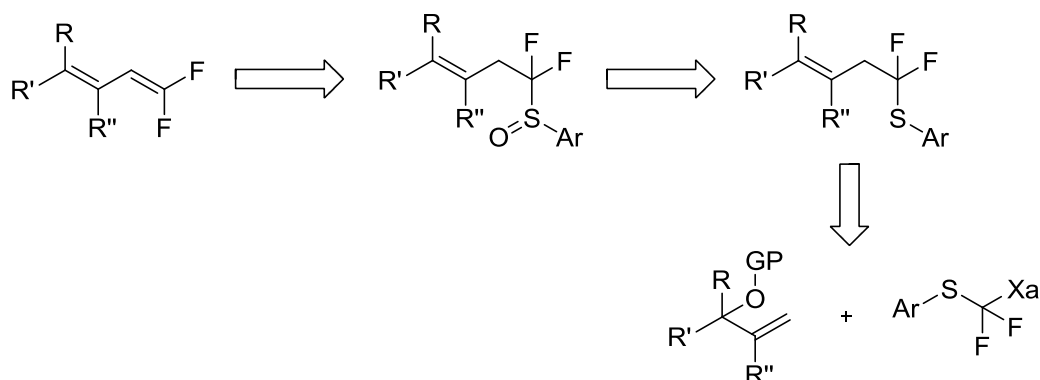


Schéma III-27

B. Résultats obtenus

1. Synthèse du 1,1-difluoro-1(4-chlorothiophenol)methyl xanthate

Le premier objectif de ce projet a donc été la synthèse du xanthate **III-1**. Dans une première approche, nous avons utilisé comme précurseur fluoré le dibromodifluorométhane. L'idée était de réaliser une première substitution avec un sel de type thiophénolate de sodium, suivi d'une insertion de la fonction xanthate en utilisant un sel de xanthate. Le schéma retrosynthétique est présenté Schéma III-28. Même si formellement on peut parler de substitution, la réaction procède très probablement en deux temps, comme indiqué dans le schéma ci-dessous.

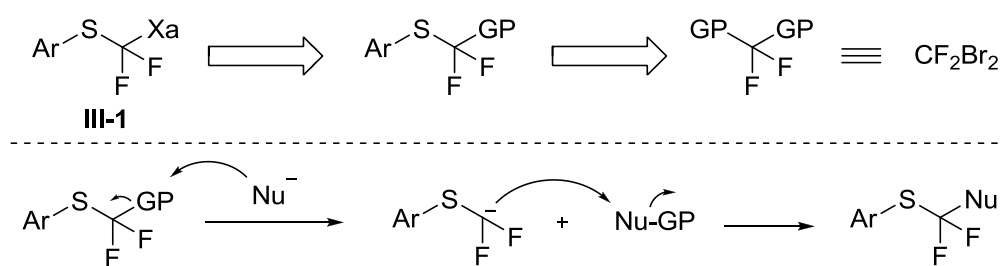


Schéma III-28

Il est décrit dans la littérature de nombreuses insertions de nucléophiles sur CF_2Br_2 . Entre autres, la substitution avec un thiophénolate est bien connue.²³² A partir d'ici, et dans le reste de ce projet, nous avons choisi de travailler avec le *p*-chloro-thiophénol. Celui-ci présente les avantages d'être solide à température ambiante et donc facilement manipulable, bien moins toxique que beaucoup de ses analogues et très bon marché. La déprotonation du *p*-chloro-thiophénol par le NaH, suivie de son addition sur le dibromodifluorométhane, en utilisant comme solvant le DMF, permet d'obtenir rapidement le composé **III-2**. Nous avons ensuite essayé de réaliser la deuxième substitution par le sel de xanthate, en utilisant pour cela les conditions classiques d'insertion du groupe xanthate par substitution nucléophile (voir chapitre 1). Malheureusement, après plusieurs heures au reflux de l'acétone, dans un mélange DMF/acétone ou encore à 70 °C dans le DMF, aucune réaction ne se produit. Il semble donc que le dérivé bromé ne soit pas suffisamment réactif pour être simplement substitué par le sel de xanthate (Schéma III-29).

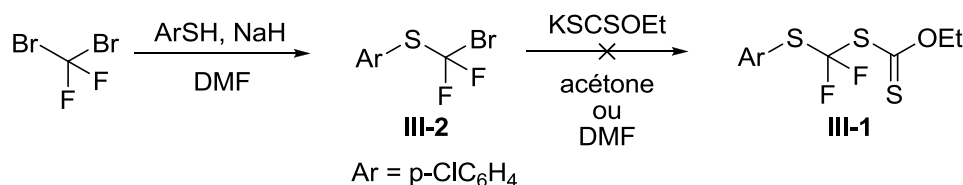


Schéma III-29

²³² Kuhakarn, C.; Surapanich, N.; Kamtonwong, S.; Pohamakotr, M.; Reutrakul, V. *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 29, 5911.

La synthèse de l'analogue iodé, dont nous avons discuté ci-dessus, se fait pourtant par substitution sur le composé bromé. Même si cette réaction est excessivement lente (une semaine), l'iodure de sodium, a priori moins nucléophile que le sel de xanthate, parvient à substituer l'atome de brome (Schéma III-30).

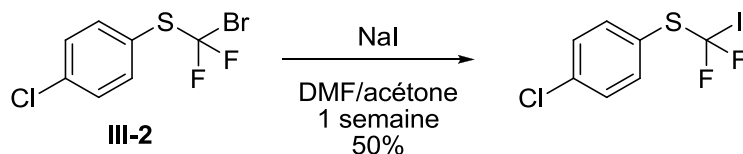


Schéma III-30

Nous avons donc tenté d'ajouter du iodure de potassium au milieu réactionnel. L'idée est alors que l'iodure de potassium puisse substituer l'atome de brome, créant un intermédiaire plus réactif. Le sel de xanthate pourrait alors substituer l'atome d'iodure et donner ainsi le produit désiré. Malheureusement, la réaction donne rapidement un mélange complexe de produits. Cependant, nous avons pu isoler avec un faible rendement le sulfure d'éthyle *p*-chlorophényle III-3. Ce composé provient très probablement d'une réaction de dégradation ionique en chaîne, ou un thiophénolate attaquerait l'éthyle du groupe xanthate de la molécule désirée, pour donner un nouveau thiophénolate ainsi que du COS et du CF₂S (Schéma III-31).

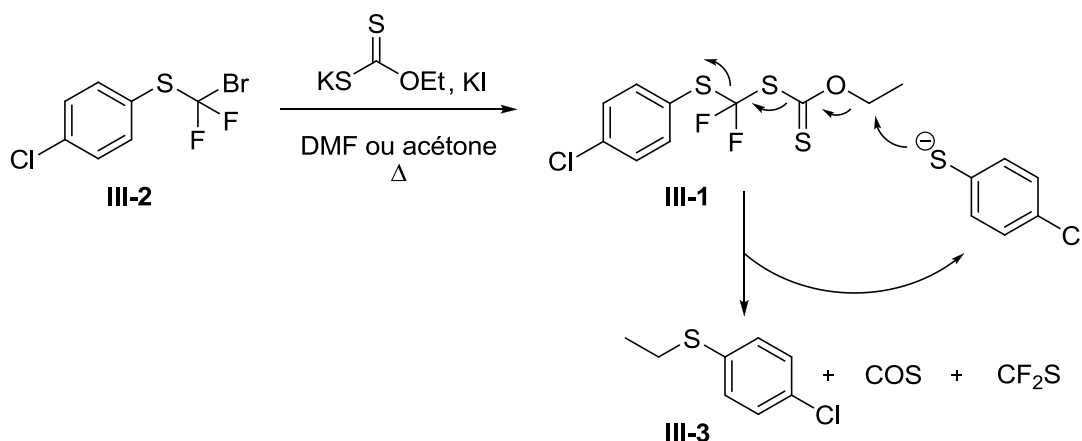


Schéma III-31

Cette réaction de dégradation est favorisée par l'utilisation de solvants polaires comme l'acétone ou le DMF. Cependant, ces solvants sont nécessaires pour effectuer la substitution sur le dérivé di-fluoré.

Nous avons tenté de remédier à ce problème en utilisant un sel de xanthate différent et plus encombré : le xanthate de néopentyle. Malheureusement, nous n'avons pas pu isoler le xanthate désiré, mais avons cependant isolé un produit de dégradation résultant de l'attaque d'un thiophénolate sur le carbone central de la fonction xanthate (molécule III-4). Cette réaction de dégradation en chaîne procède de façon similaire à celle vue précédemment et empêche toute formation du produit désiré.

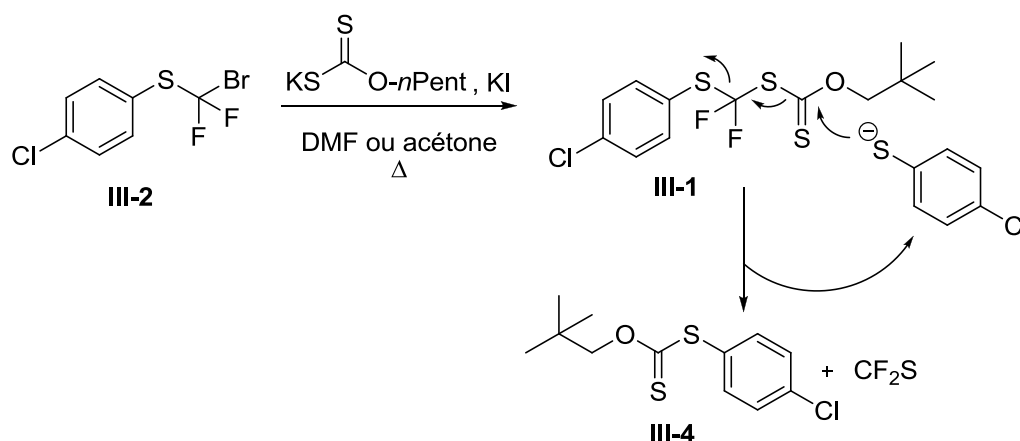


Schéma III-32

Face à ces difficultés rencontrées en tentant la synthèse du xanthate **III-1** par substitution directe, nous nous sommes penchés sur une voie alternative. Cette voie de synthèse s'inspire directement de la synthèse du xanthate de CF₃, obtenu par décarbonylation radicalaire d'un xanthate d'acyle.¹²¹

Le plan rétro-synthétique est donc le suivant : le xanthate **III-1** proviendrait de l'acyle xanthate **III-5**, qui serait lui-même obtenu en 2 étapes à partir de l'acide **III-6**. Ce dernier pourrait, par exemple, être obtenu à partir de l'acide 2,2,2-chlorodifluoroacétique.

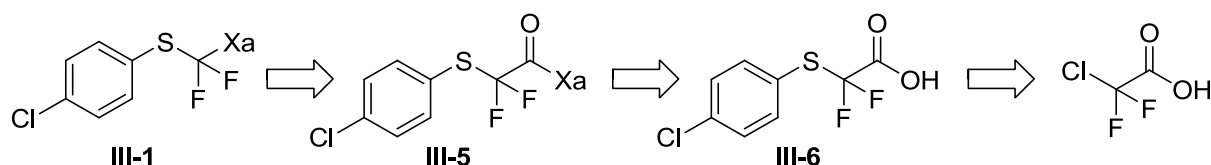


Schéma III-33

La première étape a donc consisté en la substitution du chlore sur le 2,2,2-chlorodifluoroacétate de sodium par le sel de sodium du *p*-chloro-thiophénol. Cette réaction, décrite dans la littérature,²³³ nous a permis d'obtenir l'acide **III-6** avec un rendement correct de 68%.

D'un point de vue mécanistique, il est peu probable qu'il s'agisse d'une substitution nucléophile d'ordre 2, car celle-ci est très défavorisée par la présence gémérale des deux atomes de fluor. Nous suggérons donc qu'un intermédiaire de type α-lactone **III-7** soit l'espèce active.

²³³ Yagupol'skii, L. M.; Korin'ko, V. A. *J. Gen. Chem. USSR (Engl. Transl.)* **1967**, 37, 1717.

L'acide carboxylique **III-6** a ensuite pu être converti en chlorure d'acyle **III-8** par traitement au chlorure d'oxalyle. Ce dernier, mis en présence d'un sel de xanthate a réagi pour fournir l'acyle xanthate **III-5**. L'utilisation ici d'un solvant apolaire permet d'éviter toute dégradation du produit par le sel de xanthate observé dans la première tentative. De plus, la très faible solubilité du sel de xanthate dans le cyclohexane diminue également les risques de dégradation. Enfin, l'irradiation de cet acyle a promu la décarboxylation radicalaire et fourni le xanthate désiré **III-1** avec un excellent rendement de 94% (à partir de l'acide **III-6**).

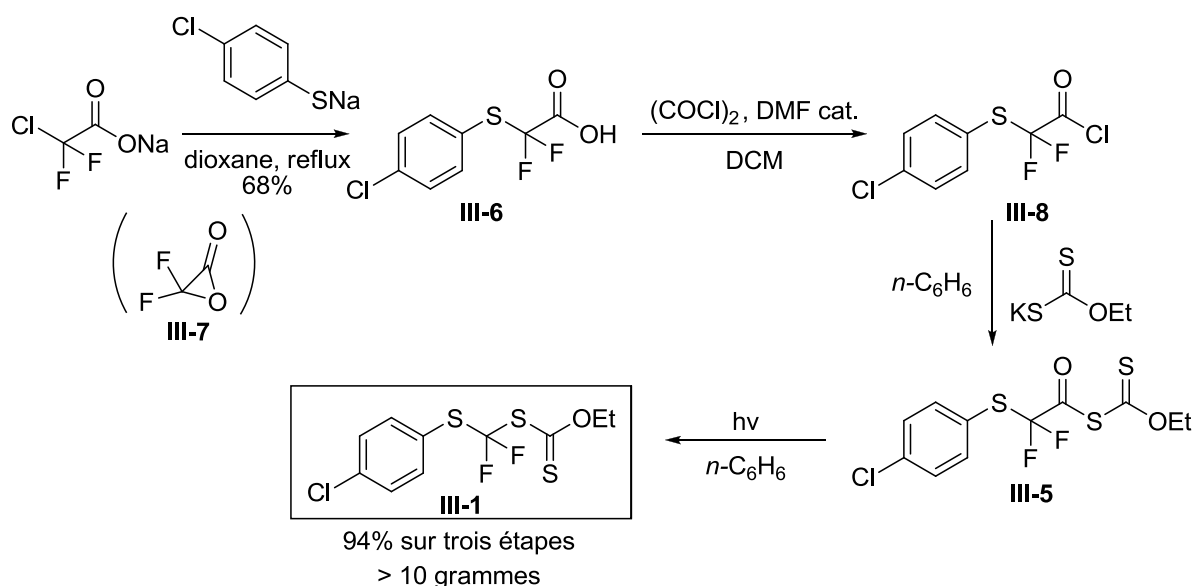


Schéma III-34

Le produit obtenu a pu facilement être recristallisé dans le *n*-pentane. C'est un solide cristallin, stable à l'air et à température ambiante. Nous avons réalisé cette synthèse sur plusieurs grammes. Le faible coût des réactifs utilisés et la simplicité des protocoles expérimentaux autorisent facilement la montée en échelle.

Avec ce xanthate à disposition, et une méthode rapide et efficace pour le synthétiser, nous avons pu commencer à étudier sa réactivité.

2. Application pour la synthèse de vinyles-*gem*-difluorés

Nous avons tout d'abord testé le xanthate **III-1** dans une réaction simple d'addition radicalaire sur une oléfine. Ainsi, l'addition sur l'allyle phtalimide **III-9**, en utilisant un équivalent de xanthate pour deux équivalents d'oléfine, a fourni après quatre ajouts de DLP (5 mol% par ajout) le composé adduit désiré **III-10** avec un rendement encourageant de 62%.

Nous avons remarqué que le produit d'addition avait une polarité très proche voire similaire à celle de l'oléfine, ce qui a posé problème lors de la purification sur colonne de gel de silice. Le xanthate **III-1** est en effet très apolaire : $R_f = 0.6$ dans l'éther de pétrole. De plus, il ne

modifie que très peu la polarité des adduits, et la purification d'un mélange oléfine/xanthate adduit peut s'avérer compliquée.

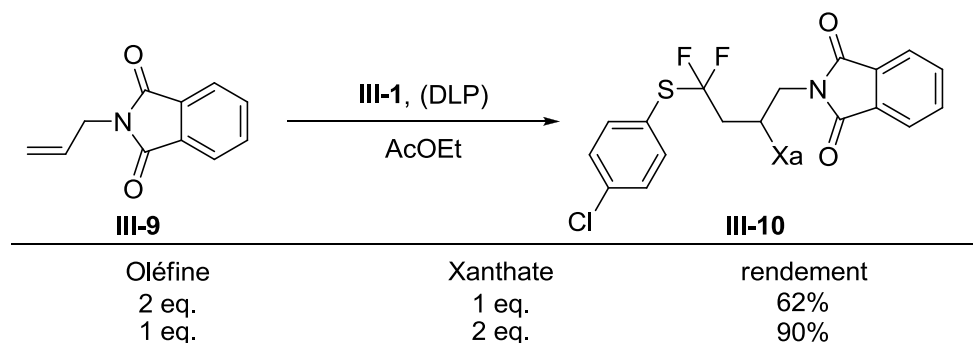


Schéma III-35

Nous avons donc essayé des conditions « inverses », i.e. avec un équivalent d'oléfine et deux de xanthate. La disparition complète de l'oléfine a été observée après 2 ajouts de DLP (5 mol% par ajout) et trois heures de réaction. Après une purification rapide sur silice, nous avons pu isoler le produit d'addition **III-10** avec un excellent rendement de 90%.

Le produit obtenu **III-10** a pu être engagé dans une réaction de réduction de la fonction xanthate. Nous avons pour cela choisi le couple TTMSS/AIBN qui permet dans la plupart des cas une réduction rapide et quasi-quantitative des fonctions xanthates. De façon surprenante, le produit réduit **III-11** n'a pu être isolé qu'avec un modeste rendement de 42%. La suite de la séquence, à savoir l'oxydation du soufre puis l'élimination du sulfoxyde correspondant, a néanmoins procédé efficacement avec un rendement de 72% sur les deux étapes, fournissant le vinyle difluoré désiré **III-12** (Schéma III-36). L'élimination a requis des températures relativement élevées (~170 °C) à cause de la présence des deux fluors.²³⁴

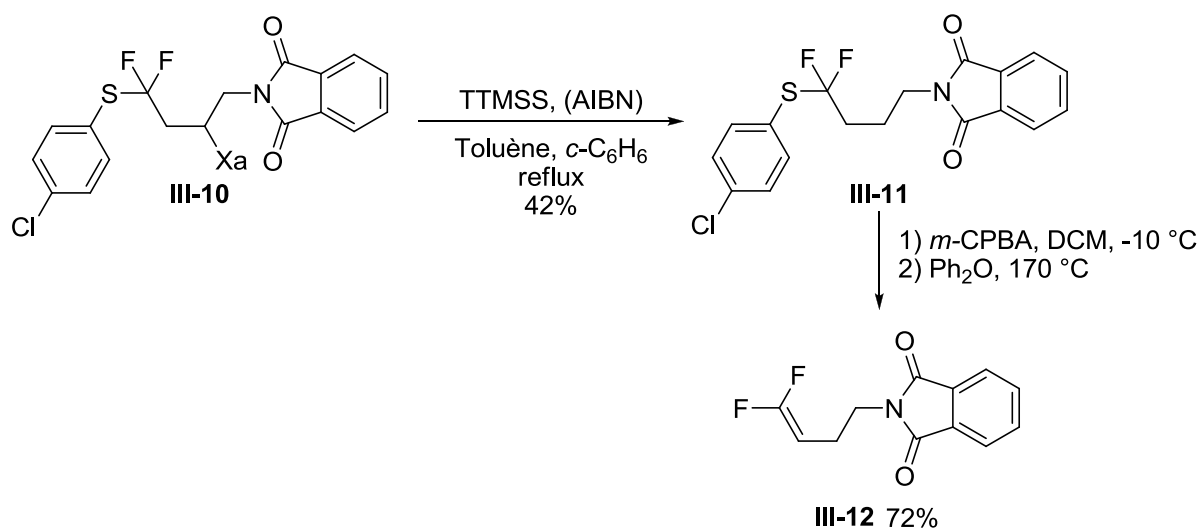


Schéma III-36

²³⁴ Ce phénomène a déjà été observé sur des substrats similaires, voir : Reutrakul, V.; Thongpaisanwong, T.; Tuchinda, P.; Kuhakarn, C.; Pohmakotr, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6913.

Le rendement de l'étape de réduction est anormalement faible, au regard de ce que l'on obtient habituellement. Nous avons pu isoler, avec un rendement d'environ 10%, un sous-produit **III-13** qui après analyse s'est révélé être le produit issu de la cyclisation sur l'aromatique. Il est surprenant que la cyclisation sur l'aromatique puisse se produire en présence d'un agent de réduction rapide et efficace comme le TTMSS. En mettant le xanthate adduit **III-10** en présence d'une quantité stœchiométrique de peroxyde (DLP), nous avons pu obtenir le produit issu de la cyclisation **III-13** avec un rendement de 50%.

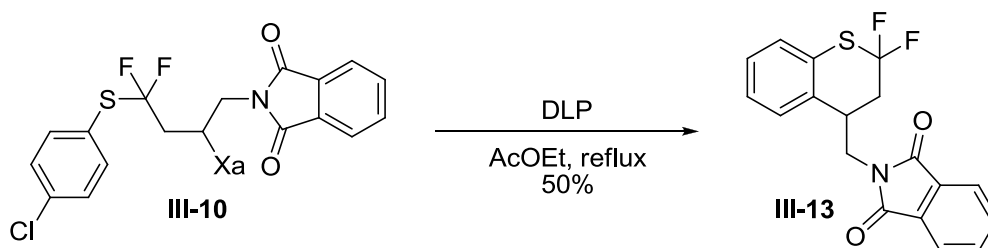


Schéma III-37

Comme nous l'avons vu en introduction de ce chapitre, les thiochromanes sont une famille de composés très intéressante et possèdent de nombreuses applications et utilisations. Les difluorothiochromanes que nous avons obtenus n'ont aucun précédent dans la littérature, et forment ainsi une nouvelle famille organo-fluorée. Nous avons par la suite souhaité orienter ce projet sur la synthèse de ces composés.

Le concept concernant la synthèse de vinyles difluorés a cependant été démontré. L'utilisation de réducteur à base d'étain permettrait probablement d'obtenir de meilleurs rendements sur l'étape de réduction. En effet, la vitesse de réduction est près de dix fois supérieures à celle du TTMSS.

3. Synthèse de difluorothiochromanes

L'idée était donc d'étudier plus en détail la méthode découverte précédemment. Nous avons donc étendu la première réaction d'addition à toute une série d'oléfine **III-14**, couvrant une large gamme de fonctionnalités. De façon gratifiante, la chimie des xanthates a permis ici l'addition sur des oléfines riches et pauvres en électrons, et même sur des oléfines non activées. Elle a de plus parfaitement toléré la présence de nombreux groupes fonctionnels. Les différents exemples ont été résumés dans le Schéma III-38. Nous avons porté une attention particulière à la diversité des substrats choisis. Les rendements obtenus sont bons à excellents (66%-99%).

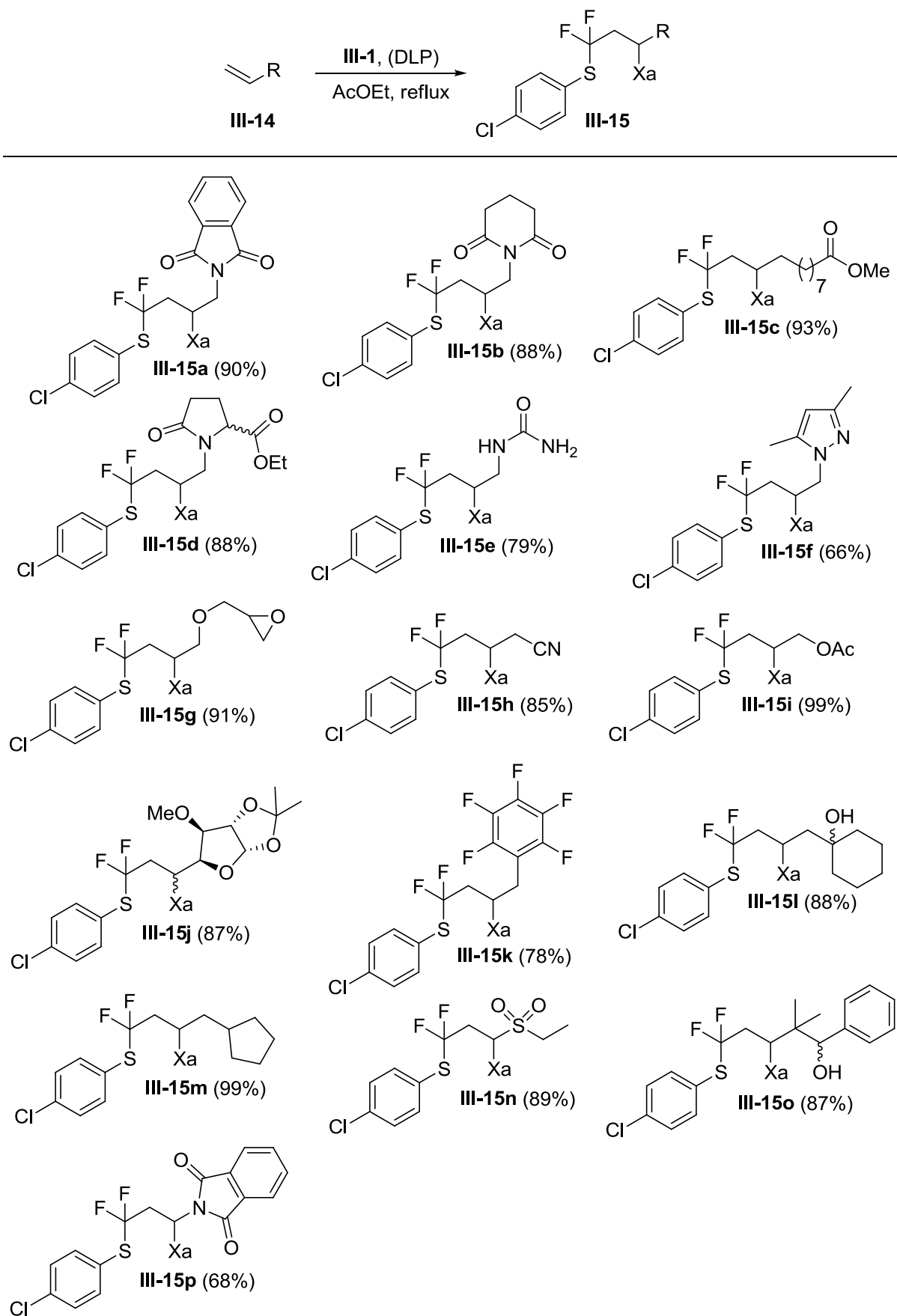
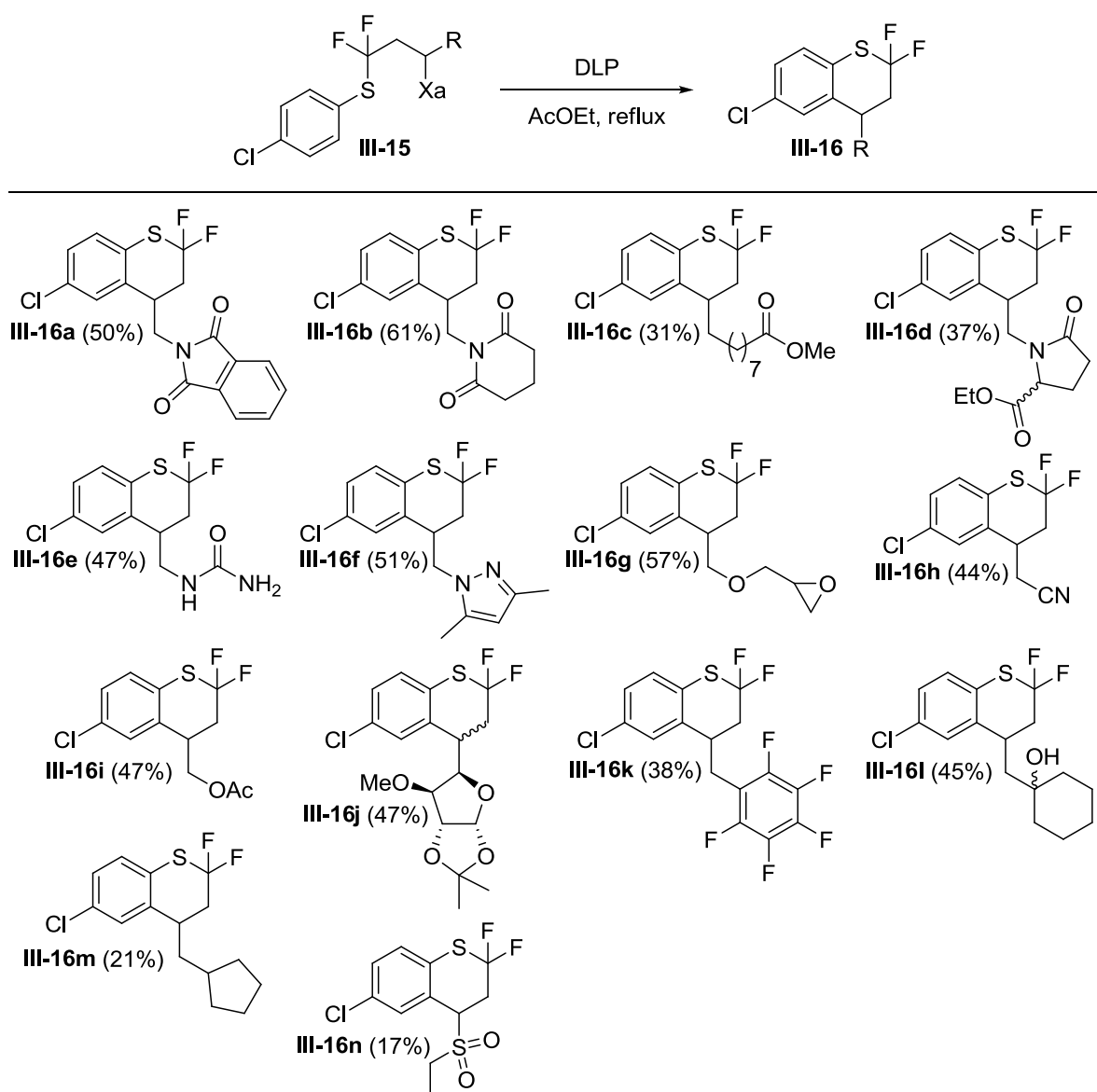


Schéma III-38

Dans le cas des exemples **III-15e** et **III-15f**, il a été nécessaire d'ajouter une quantité stœchiométrique d'acide camphre sulfonique (ACS) de façon à neutraliser la basicité des amines des groupes urées et pyrazoles. Sans la présence d'ACS, des réactions ioniques parasites interférant avec la fonction xanthate dégradent les produits et ralentissent fortement la réaction.

Nous avons ensuite procédé à l'étape de cyclisation, afin d'obtenir les dérivés de thiochromanes. Les molécules du Schéma III-38 ont pour cela été soumises à une quantité stœchiométrique de peroxyde (DLP). Les rendements obtenus sont modestes à bons. Pour les dérivés apolaires, les faibles rendements s'expliquent en partie par la difficulté à séparer les produits des dérivés de DLP. L'ajout d'ACS qui avait été nécessaire pour l'étape d'addition concernant les composés **III-15e** et **III-15f** l'est toujours pour l'étape de cyclisation.



Cette étape est toujours très tolérante envers les groupes fonctionnels qui habillent les différents exemples choisis. Il est intéressant de noter que nous n'avons à aucun moment observé la formation de sous-produits résultant d'une cyclisation *ipso* et d'un réarrangement radicalaire de type Smiles. Ces réarrangements sont par exemple bien connus avec les dérivés d'aryle sulfonamide, et permettent de réaliser des réactions de transfert d'aryle de façon très élégante (Schéma III-40).²³⁵

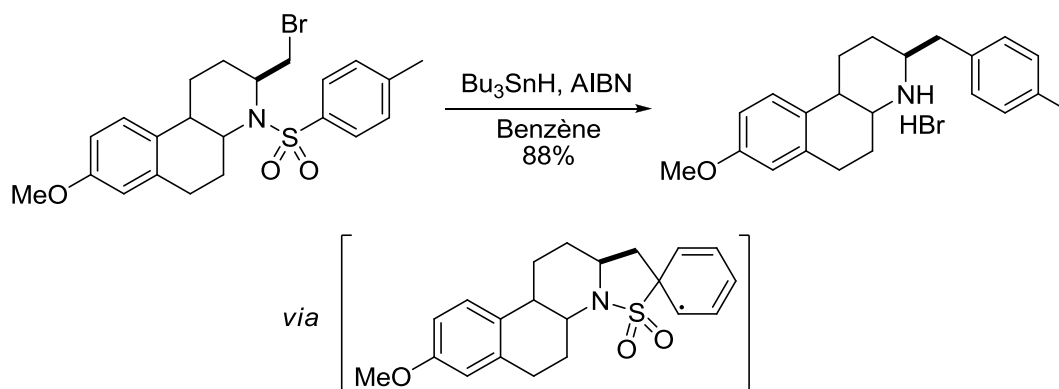


Schéma III-40

Le cas de l'exemple **III-15o** est intéressant. En effet, lorsque nous avons soumis **III-15o** à une quantité stœchiométrique de DLP, nous n'avons pas observé la formation du produit cyclisé. Une analyse précise de la RMN ¹H du brut a permis d'identifier la présence de benzaldéhyde ainsi que d'un proton oléfinique. Après purification, nous avons pu isoler le produit **III-17** avec un rendement de 50%, qui s'est avéré être le produit issu de la β -fragmentation du radical intermédiaire **III-18**. Nous avons pu évaluer par RMN ¹H un taux de conversion de **III-15o** en **III-17** d'environ 70%. Comme illustré dans le Schéma III-41, le radical issu du xanthate a fragmenté selon la liaison C-C pour donner le l'alcène **III-17** et le radical de l'alcool benzylique **III-19**. Ce dernier a été oxydé par le DLP dans les conditions opératoires formant le benzaldéhyde que nous avons pu observer par RMN ¹H.

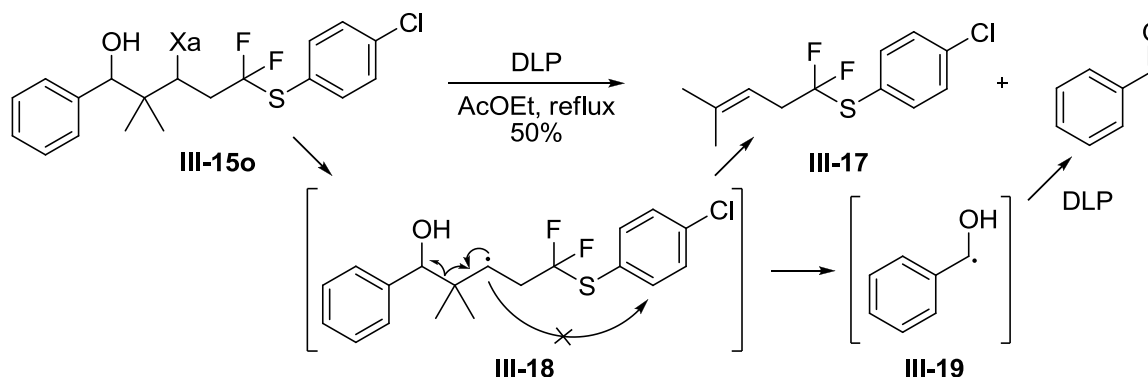


Schéma III-41

²³⁵ Pour une revue sur les réactions radicalaires de type Smiles, voir : Studer, A.; Bossart, M. *Tetrahedron* **2001**, 57, 9649.

Une telle fragmentation est remarquable car les ruptures homolytiques de liaison carbone-carbone dans des structures non contraintes, et à partir de radicaux non chargés, sont relativement rares. Cependant, elles possèdent un pouvoir synthétique important. Une fragmentation similaire, découverte récemment au laboratoire par le docteur Laurent Debien, a par exemple permis la synthèse de dicétones-1,5 (Schéma III-42).²³⁶

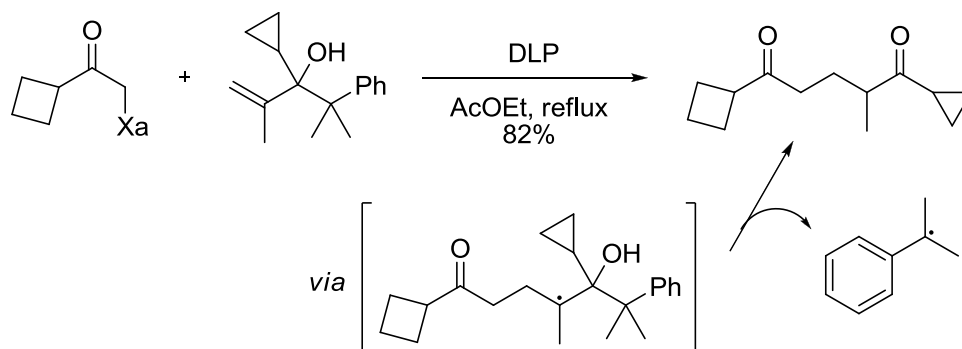


Schéma III-42

Comme nous l'avons vu dans la partie précédente, cette réaction de cyclisation peut entrer en compétition avec des réactions de réduction, *a priori* relativement rapides. Nous avons donc souhaité évaluer et comparer cette vitesse de cyclisation avec d'autres types de cyclisation sur cycles aromatiques. Nous avons donc préparé deux substrats, faisant entrer en compétition deux cyclisations : une cyclisation en thiochromane *versus* une cyclisation en tétralone, et une cyclisation en thiochromane *versus* une cyclisation en indoline. Les résultats sont présentés dans le Schéma III-43 ci-dessous.

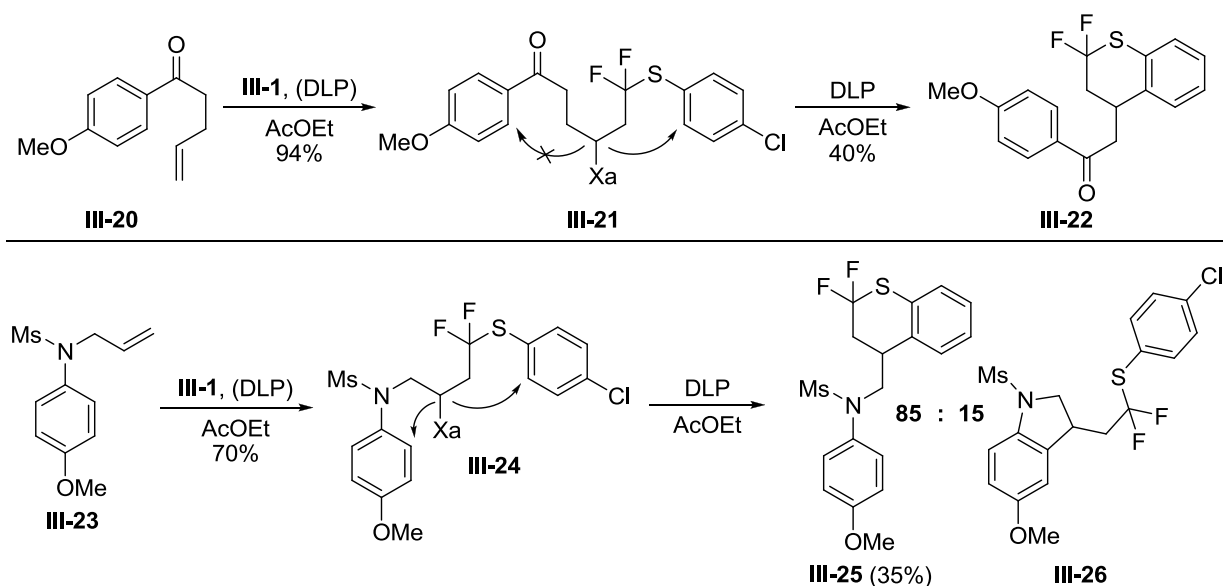


Schéma III-43

²³⁶ Debien L.; Zard S. Z. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 3808.

Dans le premier cas, les deux cyclisations forment des cycles à six chaînons. L'analyse par RMN du brut réactionnel a permis d'affirmer qu'il ne se formait pas de tétralone. Seule la cyclisation en thiochromane s'est produite, et il a été possible d'isoler ce dernier **III-22** avec un rendement acceptable de 40%. On a également pu observer dans l'analyse du brut la formation d'un composé résultant de la réduction de la fonction xanthate.

Dans le deuxième cas, où l'on a souhaité comparer cyclisation à cinq et cyclisation à six chaînons, nous avons pu déterminer par analyse de la RMN du brut un rapport thiochromane/indoline (**III-25/III-26**) d'environ 85:15 (le thiochromane **III-25** a pu être isolé avec un rendement de 35%). Ce résultat nous a surpris, car les cas où une cyclisation radicalaire favorisant la formation d'un cycle à six sur celle d'un cycle à cinq sont relativement rares.²³⁷ En effet, les cyclisations formant les cycles à cinq sont généralement plus rapides. Le fait d'avoir également observé la formation de thiochromane dans des conditions réductrices au TTMSS laisse penser que cette cyclisation est particulièrement rapide. Des études complémentaires seraient nécessaires afin de mieux en comprendre les raisons.

²³⁷ Liu, Z.; Qin, L.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 5976.

4. Résultats complémentaires

a) Réactions d'allylation, approche à la synthèse de diènes fluorés

De façon à exploiter toute la puissance et l'étendue de la chimie des xanthates, nous avons souhaité combiner notre séquence permettant la synthèse d'alcènes difluorés à une réaction d'allylation radicalaire développée au sein de notre laboratoire. Comme nous l'avons vu dans l'introduction de ce chapitre, cela permettrait d'obtenir facilement des diènes *gem*-difluorés, qui sont difficiles d'accès. Les substrats utilisés pour ces réactions sont des alcools allyliques protégés par une fluoro pyridine. Nous avons choisi comme substrat test le composé **III-29**, que nous avons facilement pu obtenir en deux étapes, et avec un rendement global de 45%, à partir de la cétone correspondante **III-27** (Schéma III-44).

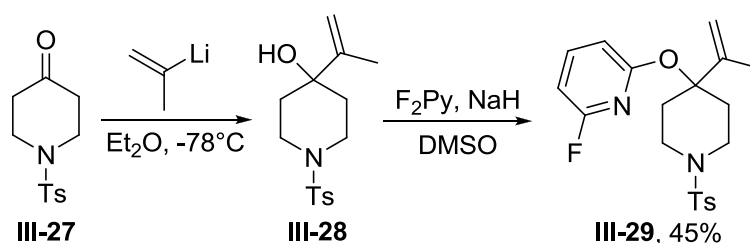


Schéma III-44

La réaction d'allylation proprement dite, fournissant la première double liaison, ici tétra-substituée, a parfaitement fonctionné et le produit désiré **III-30** a été obtenu avec un bon rendement de 78%. Nous n'avons pas observé la formation de thiochromane, réaction qui aurait pu être en compétition avec la β -fragmentation, ce phénomène ayant déjà été identifié dans le passé. Malheureusement, nous avons rencontré des problèmes lors de l'oxydation du soufre en sulfoxyde. En effet, la présence des fluors appauvrit en électrons l'atome de soufre, ce qui le rend plus résistant à l'oxydation. D'un autre côté, la double liaison tétra-substituée et riche en électrons, est facilement oxydable. De fait, les différentes conditions que nous avons pu tester ne nous ont pas permis d'oxyder sélectivement et proprement le sulfure **III-30** en sulfoxyde **III-31** (Schéma III-41).

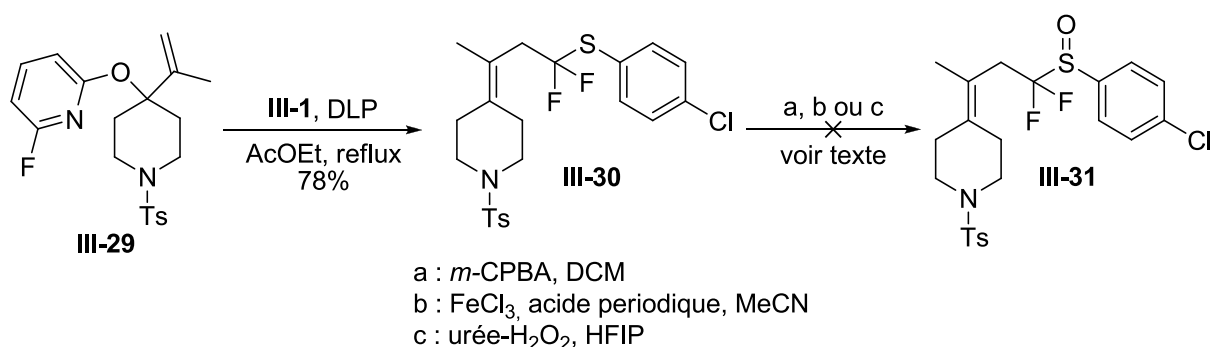


Schéma III-45

Face à cette échec, nous avons voulu réitérer la séquence, mais en formant cette fois lors de l'étape d'allylation une double liaison tri-substituée, donc moins riche en électrons et *a priori* plus résistante à l'oxydation. L'addition de bromure de vinyle magnésium sur la cétone **III-27** suivie de la protection par la fluoro-pyridine permet d'obtenir le substrat d'allylation désirée **III-33** avec un rendement de 45% (Schéma III-46).

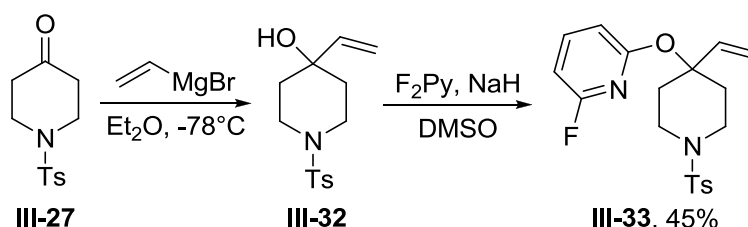


Schéma III-46

La réaction d'allylation qui s'en est suivi a permis d'obtenir le composé **III-34** avec un excellent rendement de 84%. Enfin, nous avons été soulagés de pouvoir réaliser l'oxydation du soufre sans affecter la double liaison. L'élimination procède rapidement et avec un excellent rendement pour donner le composé attendu **III-35** (Schéma III-47).

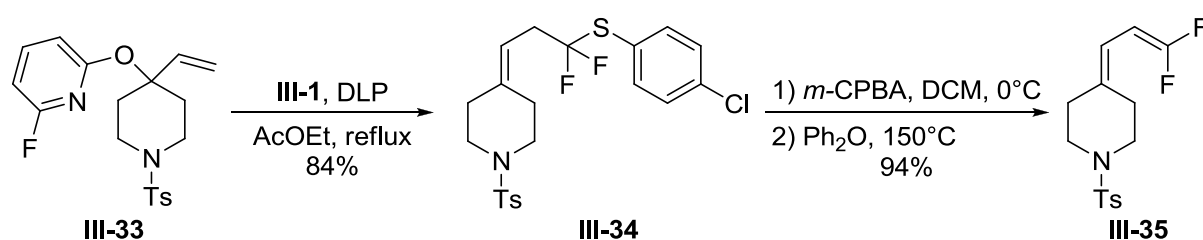


Schéma III-47

Finalement, le bilan de la réaction est résumé Schéma III-48. Le rendement global a été de 35%, ce qui est très correct compte tenu de la transformation effectuée.

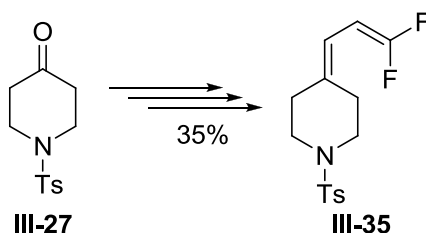


Schéma III-48

Afin de mieux comprendre les avantages et les inconvénients de cette méthode, nous avons préparé deux nouveaux substrats d'allylation (Schéma III-49). Le premier substrat **III-37** est obtenu facilement en deux étapes à partir du dihydrocinnamaldéhyde **III-36**, le deuxième substrat **III-39** est quant à lui obtenu à partir de la 3,4-dichloro-acétophénone **III-38**. L'objectif était d'avoir un premier substrat fournissant, après la réaction d'allylation, un alcène tri-substitué ; et un deuxième substrat donnant lui un alcène tétra-substitué mais appauvri par la

présence du groupement aryle portant les deux atomes de chlore (facilitant alors l'oxydation sélective du soufre au détriment de l'alcène).

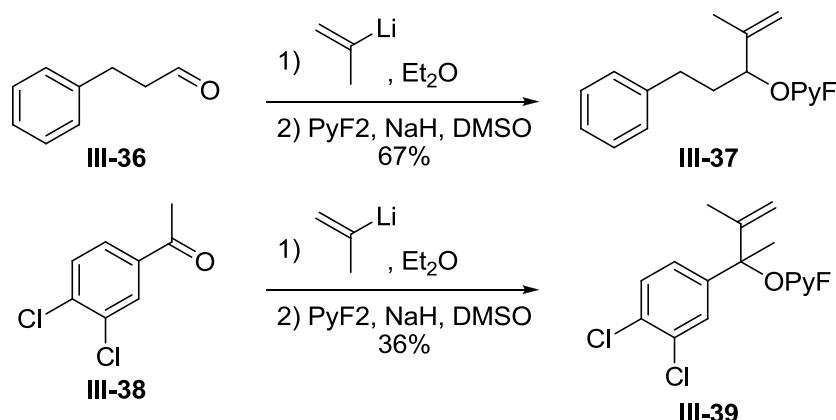


Schéma III-49

III-37 et III-39 ont pu être engagés dans des réactions d'allylation radicalaire avec le xanthate III-1, pour fournir les produits désirés III-40 et III-41 avec les rendements respectifs 71% et 26%. Le rendement faible, obtenu pour le deuxième substrat, s'explique par le fait que celui-ci peut se réarranger thermiquement. Ce réarrangement, qui ne s'est produit ni pour le substrat III-40 ni pour III-33 et III-29, est en fait fortement favorisé par la présence du groupe aryle en α de l'alcool protégé.²³⁸

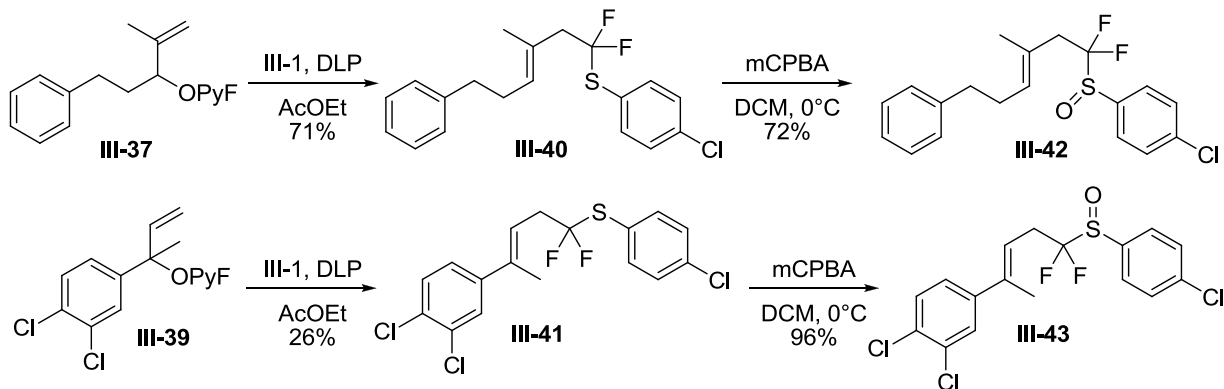


Schéma III-50

Le Schéma III-51 donne un aperçu mécanistique rapide sur la façon dont procède ce réarrangement. Cette réaction est favorisée par la création d'une liaison carbone-carbone et la rupture d'une liaison carbone-oxygène plus faible.

²³⁸ Pour des explications complètes et détaillées, voir : Debien, L. *Thèse de doctorat*, Ecole polytechnique, 2013.

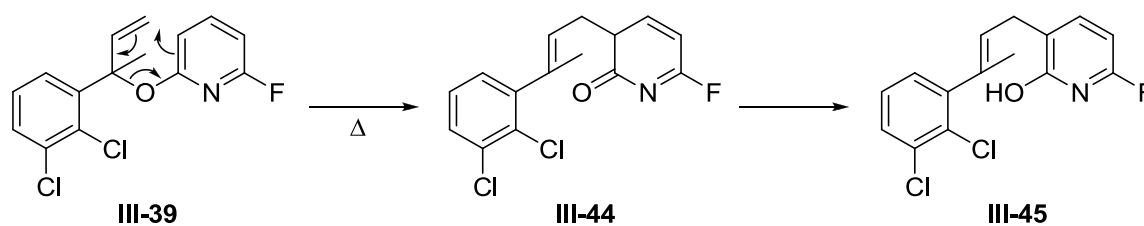


Schéma III-51

III-40 et III-41 ont ensuite pu être transformés en leur sulfoxyde correspondant III-42 et III-43. Notons que, pour le cas de III-41, l'appauvrissement de la double liaison tétra-substituée par le groupement aryle dichloré permet l'oxydation sélective de l'atome de soufre, comme nous l'avions espéré.

Malheureusement, des problèmes ont été rencontrés lors de l'étape d'élimination. Après avoir chauffé III-42 et III-43 à 150°C dans l'éther diphenylique, nous avons pu observer (RMN du brut réactionnel) la formation des diènes attendus (Schéma III-52), mais avons été dans l'incapacité de les isoler correctement. En effet, les deux produits obtenus, III-46 et III-47, sont totalement apolaires et nous ne sommes pas parvenus à les séparer du solvant.

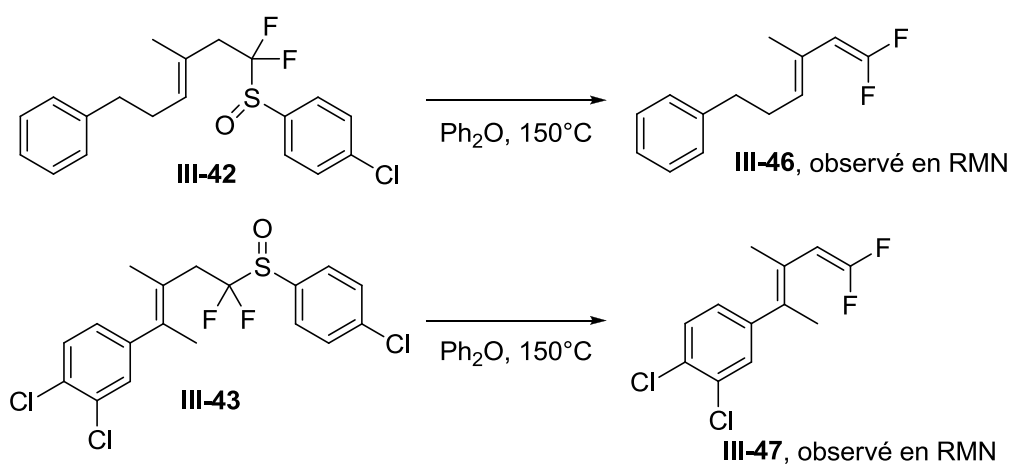


Schéma III-52

Aucun produit n'ayant été isolé, nous n'avons pas pu établir de rendements pour ces deux réactions. Cependant, la conversion complète observée par RMN tend à confirmer le fait que la réaction d'élimination permettant d'obtenir les diènes difluorés est efficace et rapide. Nous n'avons malheureusement pas eu le temps nécessaire pour préparer de nouveaux substrats, ce qui aurait permis de mieux cerner l'étendue et les limites de cette méthode.

b) Addition radicalaire sur le Sabinène

En complément des différents exemples que nous venons de présenter, nous avons choisi d'étudier la réactivité du xanthate III-1 sur le Sabinène. Le Sabinène est un terpène bicyclique possédant un *exo*-méthylène en α d'un cyclopropane (Schéma III-53). La réactivité radicalaire

de doubles liaisons en α de cycles tendus a déjà été étudiée.²³⁹ La réactivité particulière du sabinène a elle été rapporté une première fois par Davies en 1970,²⁴⁰ et une seconde fois par Motherwell en 1992.²⁴¹ Ce dernier constate à l'époque que l'addition du radical $\text{Cl}_3\text{C}^\bullet$ peut fournir deux produits différents (un produit cinétique et un autre thermodynamique) selon le précurseur utilisé (CCl_4 ou CClBr_3). Ses observations sont en accord avec nos résultats, qui sont présentés ci-dessous.

Lorsque nous avons réalisé la simple addition du xanthate **III-1** sur le Sabinène, nous avons pu isoler avec un bon rendement de 80% un mélange inséparable de deux produits adduits **III-48** et **III-49** dans un rapport 2:1. En effet, le radical issu de l'addition du xanthate peut provoquer l'ouverture du cyclopropane suivant une réaction de β -fragmentation, et dans notre cas elle peut se faire selon deux liaisons :

- La fragmentation formant le cycle à 5 fournit le produit cinétique **III-48**. L'orbitale du radical **III-50** se recouvre facilement avec l'orbitale σ de la liaison carbone-carbone exo-cyclique. Cependant le radical formé **III-51** est primaire et donc peu stabilisé.
- La fragmentation formant le cycle à 6 fournit le produit thermodynamique **III-49**. L'orbitale du radical adduit **III-50** est cette fois quasi orthogonale avec l'orbitale σ de la liaison carbone-carbone endo-cyclique, mais le radical formé **III-52** est tertiaire et donc relativement stable.

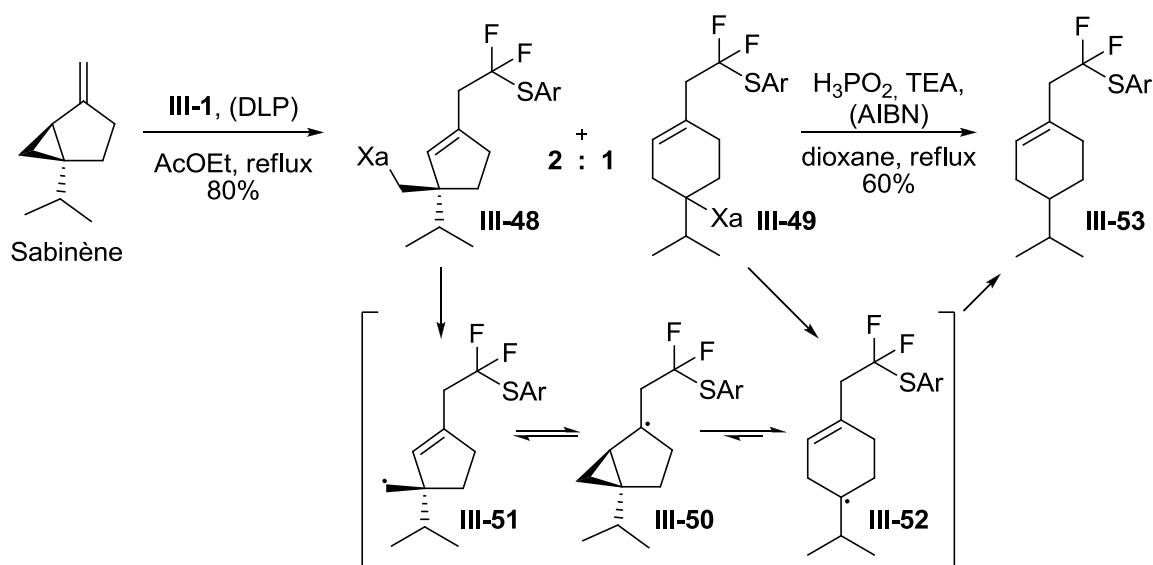


Schéma III-53

²³⁹ (a) Schaffner, A. P.; Renaud, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2658. (b) Renaud, P.; Beauseigneur, A.; Brecht-Forster, A.; Becatinni, B.; Darmency, V.; Kandhasamy, S.; Montermini, F.; Olivier, C.; Panchaud, P.; Pozzi, D.; Scanlan, E. M.; Schaffner, A. P.; Webber, V. *Pure Appl. Chem.* **2007**, 79, 223. (d) Legrand, N.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9815.

²⁴⁰ Claisse, J. A.; Davies, D. I.; Parfitt, L. T. *J. Chem. Soc. C: Org.* **1970**, 258.

²⁴¹ (a) Batey, R. A.; Grice, P.; Harling, J. D.; Motherwell, W. B.; Rzepa, H. S. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1992**, 942. (b) Un article rapporte également des réarrangements faisant intervenir un radical cation: Weng, H.; Sethuraman V.; Roth, H. D. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 7022.

Le plus intéressant vient de la sélectivité que nous avons pu avoir lors de l'étape de réduction du xanthate. En présence d'un réducteur lent, à savoir ici le couple $\text{H}_3\text{PO}_2/\text{TEA}$, le seul produit issu de la réaction a été le cycle à six chaînons **III-53**. Les deux espèces radicalaires **III-51** et **III-52** étant en équilibre rapide l'une avec l'autre, la forme la moins stable **III-51** a eu le temps de se réarranger en la forme la plus stable, à savoir le radical tertiaire **III-52**, avant que l'abstraction d'hydrogène n'ait eu lieu. Nous avons ainsi pu isoler un seul produit avec un rendement correct de 60%.

Cette réaction rappelle que, en chimie radicalaire, les cinétiques des réactions sont réparties sur une très large plage d'ordre de grandeur. Une bonne compréhension des mécanismes et une juste évaluation du choix des réactifs peuvent néanmoins permettre de privilégier totalement un chemin réactionnel.

c) Synthèse de thiochromanes

Il est difficile d'évaluer l'influence des fluors sur l'étape de cyclisation. Nous avons donc cherché à savoir s'il était possible de réaliser une séquence similaire sans la présence des deux halogènes en α du soufre. Bien évidemment, les produits que nous avons cherchés à obtenir pourraient tout à fait être obtenus par d'autres méthodes, et probablement plus facilement. S'il était déjà avéré que l'on pouvait effectuer une cyclisation radicalaire sans les fluors (voir introduction de ce chapitre), nous avons souhaité évaluer sa faisabilité avec la chimie des xanthates.

Nous avons donc préparé les deux oléfines **III-54** et **III-55**, par simple substitution des thiophénols correspondants sur le 4-bromo-1-butène. Le xanthate d'acétonitrile a ensuite pu être additionné sur **III-54** avec un rendement correct de 69%, et le xanthate de phthalimide sur **III-55** avec un rendement de 66%. Ces deux xanthates adduits **III-56** et **III-57** ont enfin été soumis à des conditions cyclisantes (DLP stœchiométrique), et nous avons pu obtenir les thiochromanes désirés **III-58** et **III-59** avec des rendements respectifs de 20% et 45% (Schéma III-54).

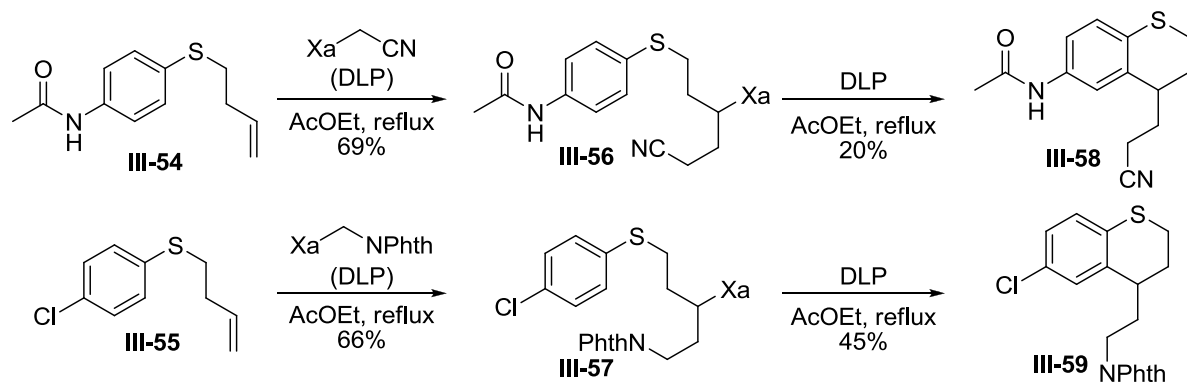
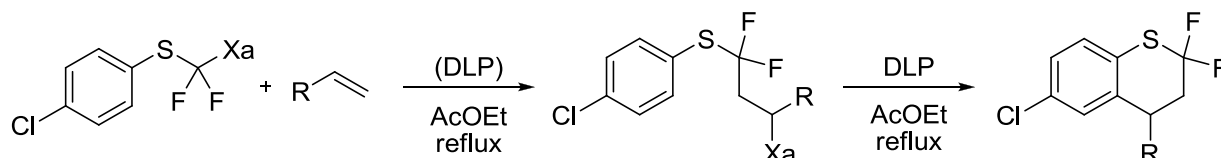


Schéma III-54

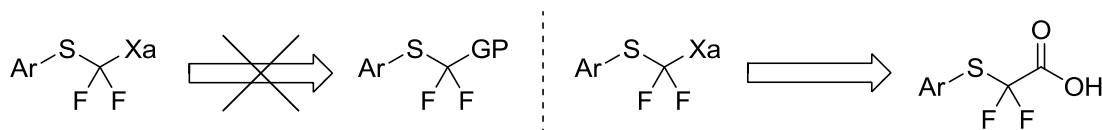
Ces expériences nous ont permis d'affirmer, même si les rendements obtenus ont été relativement faibles, qu'il était possible de réaliser cette cyclisation sans la présence des fluors.

C. Conclusion

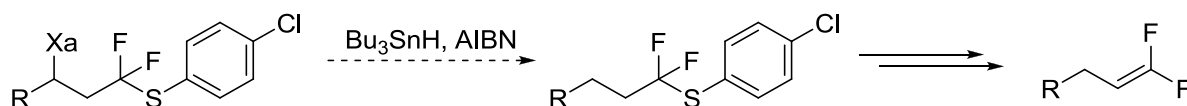
Nous avons développé dans ce chapitre une méthode de synthèse efficace de difluorothiochromane. Bien que la synthèse du squelette thiochromane ait déjà fait l'objet de nombreuses publications, nous avons rapporté ici le premier exemple de fluoration en α du soufre. La séquence se déroule en deux étapes : une étape d'addition radicalaire d'un xanthate sur une oléfine, qui procède en général avec un excellent rendement, et une étape de cyclisation sur un aromatique. La méthode s'est montrée particulièrement tolérante envers de nombreux groupes fonctionnels.



La synthèse du xanthate **III-1**, clé de voute de cette méthodologie, a permis de généraliser la synthèse de xanthate par décarbonylation radicalaire d'acyle xanthate, ces derniers étant facilement obtenu à partir d'acide carboxylique. Cette méthode a permis ici de contourner les difficultés rencontrées lors de tentatives de substitutions directes, qui sont souvent problématiques sur les composés fluorés.

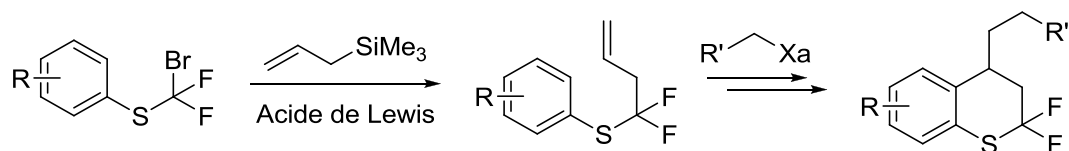


La synthèse de vinyles *gem*-difluorés, objectif original du projet, a été accomplie sur un substrat modèle. Une importante limitation demeure cependant, car le rendement obtenu lors de l'étape de réduction du xanthate est faible. Une optimisation de cette étape serait nécessaire afin d'obtenir une méthode efficace sur l'ensemble des étapes. L'utilisation d'hydrure d'étain devrait *a priori* permettre de réaliser cette réduction avec un bon rendement. La vitesse d'abstraction de l'hydrogène est en effet extrêmement rapide et le radical n'aura probablement pas un temps de vie suffisamment long pour cycliser sur l'aromatique.

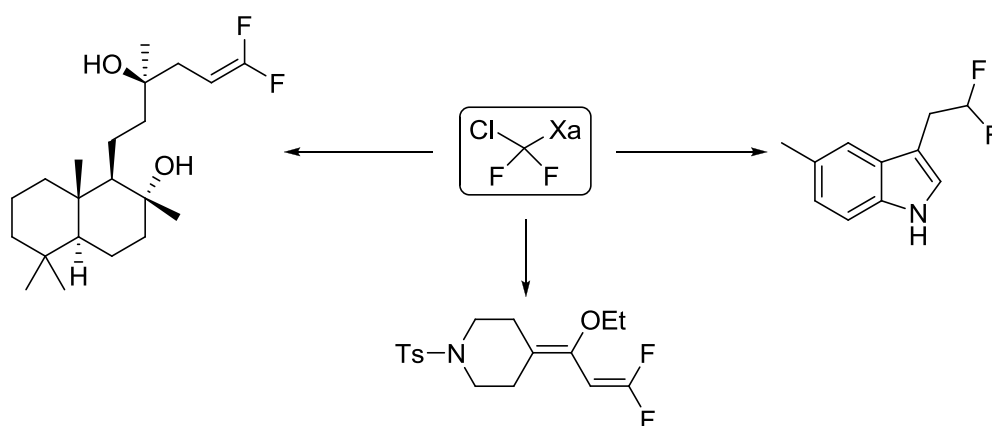


Nous avons également abordé la synthèse de diènes difluorés, *via* l'utilisation de réactions d'allylation radicalaire. Nous avons montré que dans le cas où l'alcène obtenu lors de l'allylation radicalaire est tertiaire ou appauvri, il est possible d'oxyder sélectivement l'atome de soufre et d'obtenir ainsi les diènes désirés. Cependant, la méthode en l'état est inefficace dans le cas de substrats apolaires, car les produits obtenus ne sont pas purifiables par les méthodes « classiques ». La mise au point de conditions alternatives pour l'étape d'élimination devrait permettre de généraliser la méthode à une plus large gamme de substrats.

Enfin, il serait intéressant d'essayer la synthèse de difluorothiochromanes par la méthode indiquée dans le schéma ci-dessous. Le xanthate intermédiaire serait ici obtenu par addition d'un xanthate « classique » sur des composés possédant le motif ArSCF_2 en position allylique, ces derniers étant obtenus par l'addition d'allyltriméthylsilane sur le dérivé bromé correspondant ArSCF_2Br .²²⁸ L'étape de cyclisation serait identique à celle que nous avons présentée. Cette séquence alternative devrait tolérer un grand nombre de groupes fonctionnels sur le cycle aromatique, et permettrait ainsi d'accroître l'étendue de la méthode.



IV. Synthèse et utilisation d'un nouveau précurseur de radicaux chlorodifluorométhyles



Ce travail a fait l'objet d'une publication :

A Practical Source of Chlorodifluoromethyl Radicals. Convergent Routes to gem-Difluoroalkenes and -dienes and (2,2-Difluoroethyl)-indoles, -azaindoles, and -naphthols

Salomon, P.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2926

A. Introduction

1. Un peu de littérature

Nous avons présenté dans le chapitre précédent la synthèse et l'utilisation d'un nouveau xanthate fluoré, synthétisé rapidement à partir de l'acide chlorodifluoroacétique. Si l'utilisation de ce nouveau xanthate a permis la synthèse d'une nouvelle famille de composés organo-fluorés : les difluorothiochromanes, les radicaux en question avaient déjà pu être étudiés et plusieurs précurseurs fonctionnels existaient déjà. Nous nous sommes donc intéressé à l'étude d'un nouveau xanthate, qu'il nous semblait possible d'obtenir par une méthode similaire à celle utilisée dans le chapitre précédent (voir plan rétro-synthétique Schéma IV-1), à savoir le xanthate de chlorodifluorométhane.

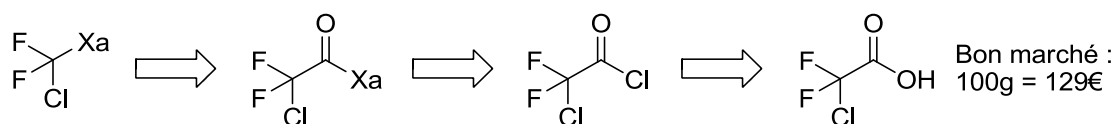


Schéma IV-1

Ce nouveau xanthate permettrait d'obtenir facilement le radical $\text{ClF}_2\text{C}^\cdot$, et ainsi d'introduire le motif CF_2Cl sur des substrats complexes, tout en ayant à disposition la grande richesse de la chimie des xanthates (voir Chapitre I).

La première utilisation du radical $\text{ClF}_2\text{C}^\cdot$ a été décrite par Tarrant en 1954.²⁴² Employant alors comme précurseur le bromochlorodifluorométhane, Tarrant et son équipe sont parvenus à réaliser des réactions d'addition radicalaire avec transfert de l'atome de brome sur des oléfines simples (propène, butène, etc.) avec des rendements moyens à corrects (Schéma IV-2). La réaction, qui se déroule à 100 °C, fait intervenir exclusivement des gaz et doit donc être conduite dans un autoclave.



Schéma IV-2

Le bromochlorométhane n'est en effet pas très pratique à manipuler, son point d'ébullition à la pression atmosphérique étant de -4 °C. On imagine facilement les contraintes expérimentales imposées par l'utilisation de précurseur pour l'insertion par voie radicalaire du synthon CClF_2 sur des substrats complexes. De fait, ce composé n'a été qu'extrêmement peu utilisé en chimie fine comme précurseur du radical $\text{ClF}_2\text{C}^\cdot$.²⁴³

²⁴² Tarrant, P.; Lovelace, A. M. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 3, 768.

²⁴³ Molines, H.; Wakselman C. *J. Fluorine Chem.* **1987**, 2, 183.

L'utilisation d'un autre précurseur, le dichlorodifluorométhane, a été rapportée par Chen et Long en 1999.²⁴⁴ L'activation de la liaison carbone-chlore a cependant été très majoritairement utilisée pour l'insertion de chaînes *per*-fluorés, et l'addition radicalaire de dichlorodifluorométhane est restée extrêmement limitée. En effet, de même que pour CBrClF₂, CCl₂F₂ possède un point d'ébullition très bas (-30 °C à pression atmosphérique) ce qui complique fortement son utilisation en chimie fine. Notons tout de même que sur l'exemple simple présenté Schéma IV-3, la réaction radicalaire, initiée par le dithionite de sodium, procède avec un très bon rendement de 86%.

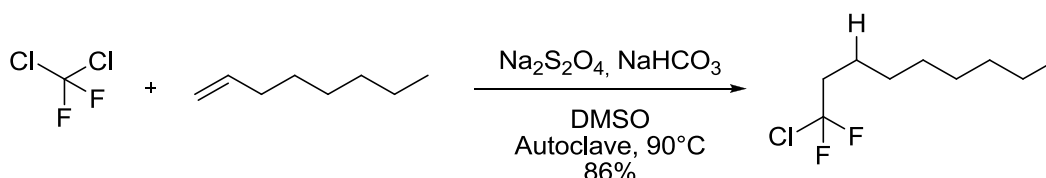


Schéma IV-3

Ainsi, contrairement au groupe CF₂Br, l'introduction du groupe CF₂Cl par voie radicalaire n'est pas triviale.

Il faut noter que l'insertion du groupement bromodifluorométhane par voie radicalaire a déjà été largement étudiée. CF₂Br₂ est le réactif presque systématiquement utilisé. Simple à mettre en œuvre, il permet le plus souvent le transfert de l'atome de brome, et les rendements d'addition sont en général très corrects. Un exemple d'utilisation est représenté Schéma IV-4, avec la synthèse en quatre étapes d'un insecticide et arachnicide.²⁴⁵

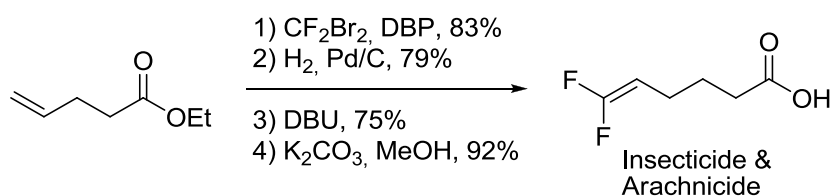


Schéma IV-4

La plupart du temps, le groupement CF₂Cl est donc introduit par voie ionique. Il existe un certain nombre de réactifs disponibles commercialement, ou synthétisables en peu d'étapes, qui permettent d'introduire ce motif ; les principaux composés sont illustrés ci-dessous dans le Schéma IV-5. Les plus utilisés sont, entre autre, l'acide chlorodifluoroacétique, l'anhydride correspondant, ainsi que le 1-chloro-1,1-difluoropentane-2,4-dione.

²⁴⁴ Chen, Q.; Long, Z.-Y. *J. Org. Chem.* **1999**, 13, 4775.

²⁴⁵ Pitterna, T.; Bôger, M.; Maienfish, P. *Chimia* **2004**, 3, 108.

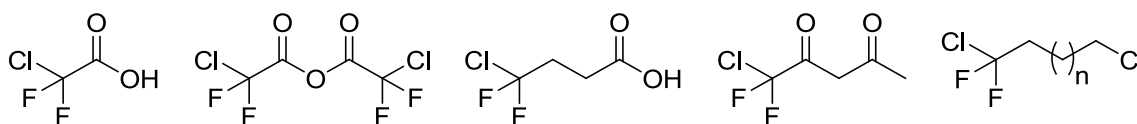


Schéma IV-5

Enfin, l'utilisation de la fonction chlorodifluorométhane a déjà été utilisée à plusieurs reprises dans les processus dits de « hit to lead », et il semble que le potentiel biologique de ce motif soit intéressant pour l'industrie pharmaceutique et agrochimique.²⁴⁶ Le Schéma IV-6 présente deux molécules biologiquement actives, possédant une chaîne latérale portant la fonction terminale CF₂Cl.

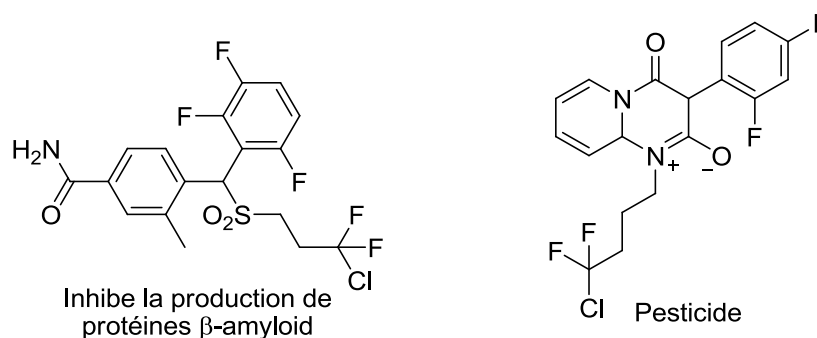


Schéma IV-6

La fonction CF₂Cl permet également d'accéder facilement à d'autres fonctions chimiques, comme les vinyliques *gem*-difluorés par exemple. Nous verrons qu'au cours de ces travaux de thèse, le xanthate **IV-1** a permis la synthèse d'un très grand nombre de composés portant la fonction chlorodifluorométhyle, de vinyliques *gem*-difluorés, mais également de diènes difluorés ainsi que d'indoles, azaindoles et naphthols portant une chaîne latérale se terminant par CF₂H.

Les différentes façons d'accéder par ailleurs aux oléfines *gem*-difluorées ont déjà été présentées en introduction du chapitre II. Nous allons développer dans les parties suivantes quelques méthodes présentes dans la littérature pour la synthèse de diènes *gem*-difluorés et pour la substitution sur des indoles de groupements fluorés en position 3.

2. Voies d'accès aux diènes *gem*-difluorés

Le nombre de synthèse de diènes *gem*-difluorés que l'on peut trouver dans la littérature est assez restreint. On peut principalement les classer en deux catégories, selon qu'elles procèdent via une réaction d'élimination ou via une réaction de couplage. L'objectif de cette partie est de donner un aperçu rapide des principales méthodes existantes, en guise d'introduction à la synthèse originale de diènes *gem*-difluorés réalisée au cours de cette thèse et qui sera présentée dans la partie suivante.

²⁴⁶ (a) DAIICHI SANKYO COMPANY; Patent : US2010/168136 A1, **2010** (b) Zeneca; Patent : US6025497 A1, **2000**. (c) Syngent; Patent : US6350926 B1, **2002**. (d) E. I. du Pont de Nemours and Company; Patent : WO2009/99929 A1, **2009**

a) *Via* une réaction d'élimination

Une première série de méthodes de synthèse de diènes difluorés procède par une réaction d'élimination. Ces méthodes ont été très peu utilisées et les ressources bibliographiques sont particulièrement limitées. Les principales possibilités sont illustrées dans le Schéma IV-7. Le groupe GP y désigne un groupe partant (halogène, *etc.*), ou un groupe pouvant induire une réaction de β -élimination (sulfoxyde, *etc.*).

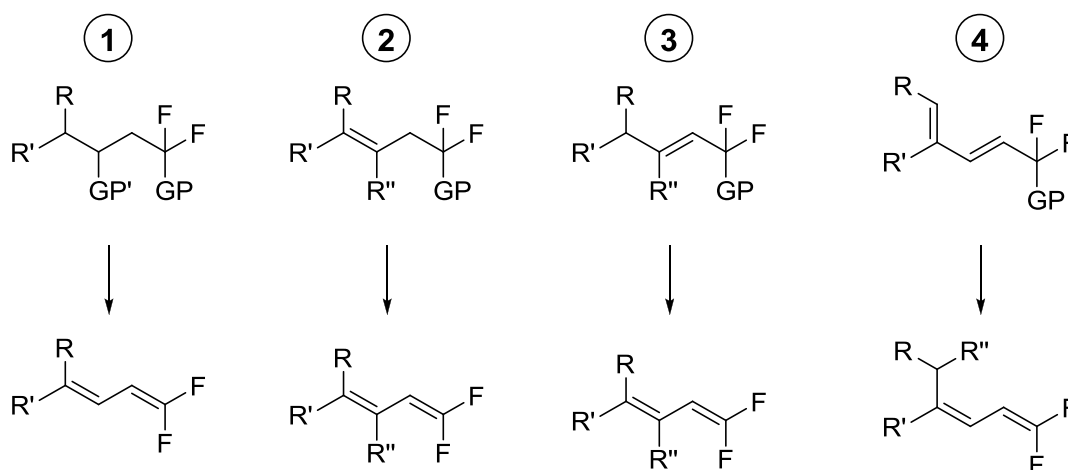


Schéma IV-7

La voie **1** procède par une double réaction d'élimination. Comme indiqué dans le Schéma IV-8, la réaction peut par exemple être conduite avec l'utilisation de deux atomes de brome comme groupes partants.²⁴⁷ Les substrats sont facilement synthétisables, soit par la chimie ionique, soit par la chimie radicalaire, en utilisant le dibromodifluorométhane. D'un point de vue mécanistique, la réaction procède en deux temps : une réaction de β -élimination suivie d'une réaction de δ -élimination (ce qui nous ramène au cas **3**). En effet, les protons les plus acides ici sont les protons en β des fluors, et le brome en α des fluors est désactivé par l'effet électronique attracteur de ces derniers.

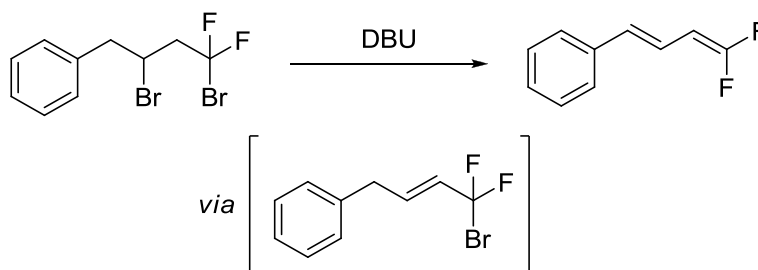


Schéma IV-8

²⁴⁷ Elsheimer, S.; Foti, C. J.; Bartberger, M. D. *J. Org. Chem.* **1996**, *18*, 6252.

Comme la réaction procède de façon à passer intermédiairement par un bromure d'allyle, il est possible d'utiliser directement de tels substrats (voie **3**). Un exemple est illustré Schéma IV-9. Cependant, il est nécessaire (voie **1** et **3**) pour que la δ -élimination ait lieu que le proton soit benzylique ou allylique, et malheureusement, dans le cas où des triènes sont formés, les produits sont instables si isolés à température ambiante. En forçant les conditions en série aliphatique, le produit d'élimination n'est jamais observé et d'autres composés de dégradation se forment.

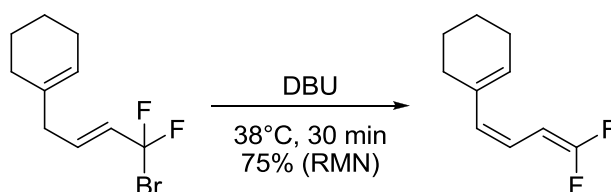


Schéma IV-9

La voie **2** procède directement par la β -élimination d'un proton allylique et donc activé. C'est cette voie qui sera utilisée dans ces travaux de thèse, que nous présenterons par la suite. Un exemple est présenté dans le schéma suivant (Schéma IV-10).²⁴⁸ La déshydrochloration, induite par *t*-BuOK, permet d'obtenir le diène désiré avec un bon rendement de 90%. Celui-ci est malencontreusement si instable qu'il ne peut être purifié et doit être engagé tel quel dans les réactions suivantes.

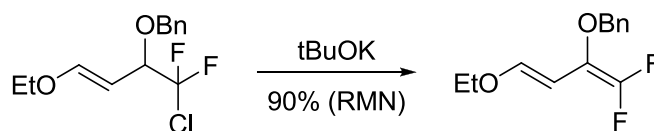


Schéma IV-10

Il a également été rapporté l'élimination de β -hydroxy sulfoxyde, mais un seul exemple seulement permet d'accéder à un diène difluorés, la méthode étant initialement conçue pour la synthèse de vinyles difluorés.²⁴⁹

Enfin, la voie **4** peut être citée à titre anecdotique, car à notre connaissance il n'existe à ce jour qu'un seul exemple. Celui-ci a été rapporté par Bonnet-Delpon en 1996. Souhaitant à l'origine réaliser la lithiation une double liaison trisubstituée, les auteurs ont pu observer l'addition en 4 de l'anion *tert*-butyl lithium (Schéma I-11).²⁵⁰

²⁴⁸ Taguchi, T.; Kodama, Y.; Kanazawa, M. *Carbohydrate Research* **1993**, 1, 242.

²⁴⁹ (a) Pohmakotr, M.; Boonkitpattarakul, K.; leawsuwan, W.; Jarussophon, S.; Duangdee, N.; Tuchinda, P.; Reutrakul, V. *Tetrahedron* **2006**, 25, 5973. (b) Autre réactif mais procédé similaire, avec également un seul exemple : Zhao, Y.; Huang, We.; Zhu, L.; Hu, J. *Org. Lett.* **2010**, 7, 1444.

²⁵⁰ Bégué, J.-P.; Bonnet-Delpon, D.; Bouvet, D.; Rock, M. H. *J. Org. Chem.* **1996**, 26, 9111.

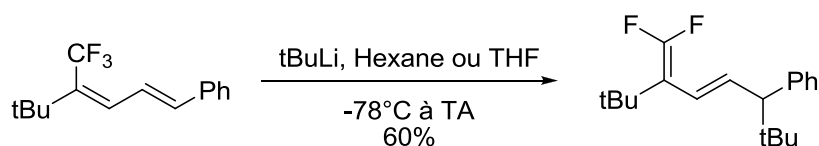


Schéma IV-11

b) Couplage organo-métallique

Les réactions de couplage (Stille, Suzuki-Miyaura, Negishi, *etc.*) ont été nettement plus utilisées et développées pour la synthèse de diènes difluorés que les réactions d'élimination que nous venons de présenter. Les méthodes mises au point ont pu être appliquées à une large variété de composés et les rendements obtenus sont en général très corrects. La réaction « type » est présentée Schéma IV-12.

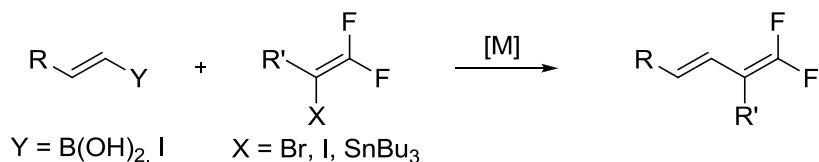


Schéma IV-12

Les substrats les plus souvent adoptés sont, d'une part, des acides vinyliques boroniques ou des iodures de vinyliques, et d'autre part des bromures, iodures ou stannanes de difluorovinyles. La catalyse est en général effectuée par des complexes au palladium.

Sauvêtre est le premier à réaliser, en 1986, la synthèse de diènes *gem*-difluorés par couplage organométallique.²⁵¹ Il réalise alors un couplage de Negishi entre un difluoro vinyle zincique et un iodure vinylique, lui permettant d'obtenir le diène désiré avec un très bon rendement de 83% (Schéma IV-13). Le substrat employé est « trivial », mais le concept est démontré.

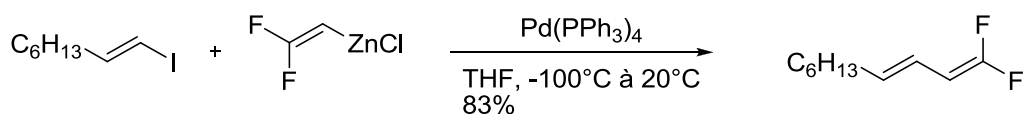


Schéma IV-13

La réaction de Stille a également été exploitée pour la synthèse de diènes difluorés.²⁵² On observe deux possibilités pour le choix des substrats, selon que la fonction difluorovinyle se trouve ou non sur le dérivé stannylé. Le Schéma IV-14 présente un exemple pour chacun des

²⁵¹ (a) Tellier, F.; Sauvêtre, R.; Normant, J.-F. *J. Organometallic Chem.* **1986**, 3, 309. (b) Sauvêtre, R.; Tellier, F. *Synth. Comm.* **1991**, 3, 395.

²⁵² (a) DeBoos, G. A.; Fullbrook, J. J.; Percy, J. M.; Thomas, A. C.; Owton, W. M. *Synlett* **2000**, 7, 963. (b) Cox, L. R.; Fullbrook, J. J.; Spencer, N.; Deboos, G. A.; Percy, J. M. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, 2, 347. (c) Ji Hoon, C.; In Howa, J.; Yeon Hui, J.; Kamaldeep, P. *Bull. Korean Chem. Soc.* **2010**, 1, 25. (d) Pedersen, S. D.; Burton, D. J. *J. Fluorine Chem.* **2013**, 39.

cas.²⁵² (a) & (b) On remarque que les produits sont obtenus avec de bons rendements et que la méthode tolère plusieurs fonctionnalités, de type ester ou carbamate.

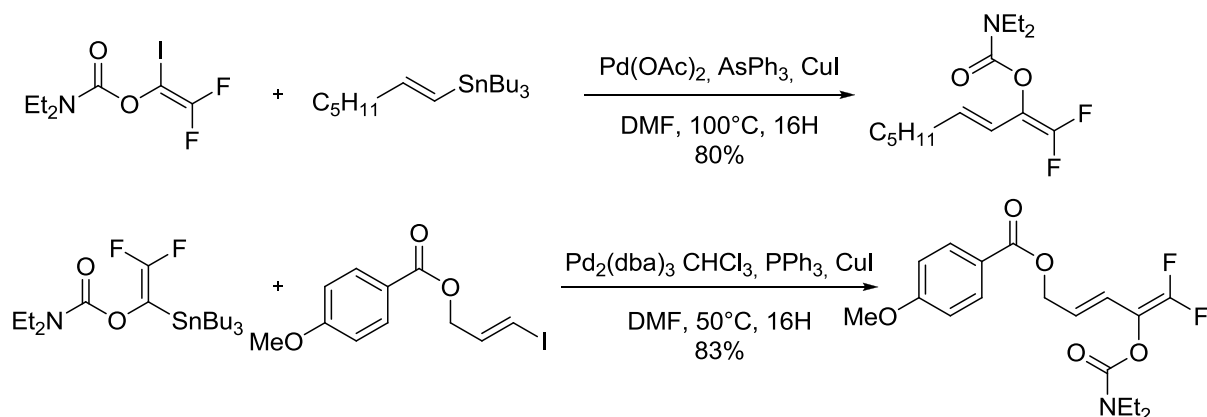


Schéma IV-14

Il a été rapporté plus récemment une synthèse par couplage de Suzuki-Miyaura. Les substrats sont cette fois un acide ou ester boronique (ou encore un trifluoroborate de potassium) et un iodure ou bromure de difluorovinyle. Le schéma Schéma IV-15 illustre cette réaction en présentant deux couplages, l'un utilisant un acide boronique et l'autre un trifluoroborate de potassium.²⁵³ Il a également été rapporté la réaction de couplage entre des difluorovinyle boranes et des halogènes vinyliques.²⁵⁴

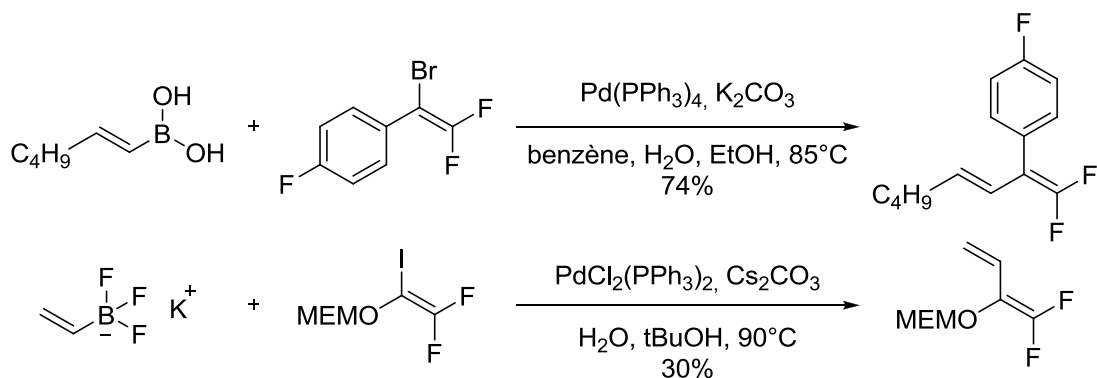


Schéma IV-15

Enfin, une synthèse originale par couplage au palladium d'iodures d'aryles avec des dérivés d'allènes difluorés, permet d'accéder à des diènes difluorés avec un substituant aryle en position 2, et ce avec de très bons rendements (Schéma IV-16).²⁵⁵

²⁵³ (a) Burton, D. J.; Raghavanpillai, A. *J. Org. Chem.* **2006**, 1, 194. (b) McCarter, A. W.; Percy, J. M.; Wilson, P. G.; Redmond, J. M. *J. Org. Chem.* **2012**, 15, 6384.

²⁵⁴ Ichikawa, J.; Ikeura, C.; Minami, T. *Synlett* **1992**, 1992, 739.

²⁵⁵ Shen, Q.; Hammond, G. B. *Org. Lett.* **2001**, 14, 2213.

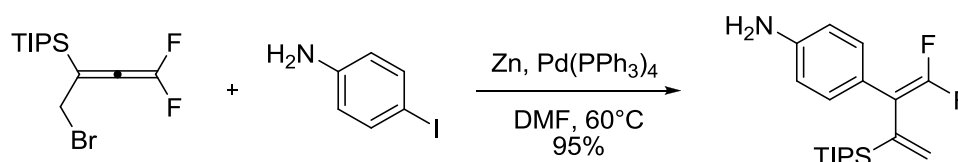


Schéma IV-16

c) Intérêt synthétique des diènes gem-difluorés

A ce jour, le principal intérêt synthétique des diènes gem-difluorés est leur utilisation dans des réactions de cyclo-addition pour la synthèse d'hétérocycles comprenant le motif R-CF₂-R. Il a, par exemple, été rapporté l'utilisation d'un analogue fluoré du diène de Danishefsky dans des réactions de cyclo-addition de type [4+2] sur des aldéhydes et des imines (Schéma IV-17).²⁵⁶

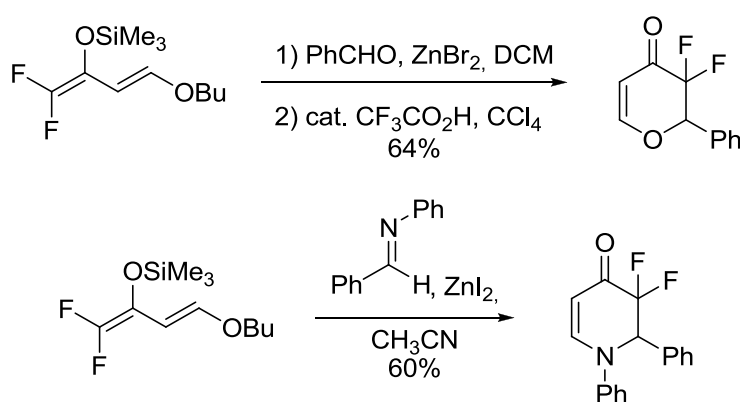


Schéma IV-17

Cependant, dans le cas des diènes *gem*-difluorés non substitués, seules des additions sur des diénophiles extrêmement réactifs comme le 4-phenyl-1,2,4-triazole-3,5-dione (PTAD) ont pour le moment été réalisées.²⁵⁷

3. Synthèse de dérivés de 3-(2,2-difluoroethyl)-1H-indole

Il existe dans la littérature des dizaines de synthèses d'indolines et d'indoles. Cependant, il n'existe à ce jour qu'un seul article faisant référence à la synthèse de 3-(2,2-difluoroethyl)-1H-indole.²⁵⁸ La méthode employée par les auteurs exploite la nucléophilie de la position 3 d'un noyau indole, et le produit de départ n'est donc rien d'autre qu'un indole classique. Comme indiqué dans le Schéma IV-18, un indole, tosylé en position 1 pour éviter toute substitution nucléophile par l'azote, réagit avec l'anhydride difluoroacétique dans une réaction de type

²⁵⁶ Amii, H.; Kobayashi, T.; Terasawa, H.; Uneyama, K. *Org. Lett.* **2001**, 20, 3103.

²⁵⁷ (a) Elsheimer, S.; Foti, C. J.; Bartberger, M. D. *J. Org. Chem.* **1996**, 18, 6252. (b) Dmowski, W.; Jałmużna, A.; Urbańczyk-Lipkowska, Z. *J. Fluorine Chem.* **2007**, 12, 1431.

²⁵⁸ Rueeger, H.; Lueoend, R.; Rogel, O.; Rondeau, J.-M.; Möbitz, H.; Machauer, R.; Jacobson, L.; Staufenbiel, M.; Desrayaud, S.; Neumann, U. *J. Med. Chem.* **2012**, 7, 3364.

Friedel et Crafts. Le produit obtenu est ensuite déprotégé, afin de pouvoir réduire la difluoro cétone par traitement avec une solution de borane dans le THF.

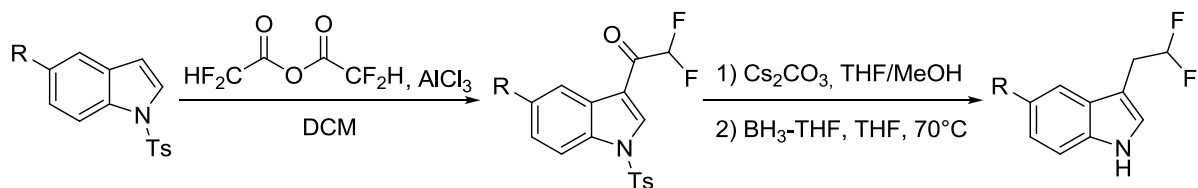


Schéma IV-18

Les rendements ne sont malheureusement pas indiqués dans l'article, mais cette synthèse en trois étapes est assez directe et on imagine facilement pouvoir l'adapter à la synthèse d'autres dérivés fluorés en modifiant l'anhydride sur la première étape.

Aucune synthèse de dérivés de 3-(2-chloro-2,2-difluoroéthyle)-indoline n'a été rapportée dans la littérature. Elle serait probablement possible par la même méthode que celle présentée ci-dessus, en remplaçant l'anhydride difluoroacétique par l'anhydride chlorodifluoroacétique et en ajoutant à la séquence la réduction du noyau indole en indoline. Cependant, cette réaction est loin d'être triviale et seule l'expérience pourrait confirmer sa faisabilité.

La position 3 des indolines n'étant pas réactive, la synthèse de dérivés substitués en position 3 comprend quasi-systématiquement la construction du cycle à 5. A titre indicatif, deux synthèses de dérivés trifluorés sont présentées Schéma IV-19,²⁵⁹ mais à notre connaissance il n'existe pas de réactions similaires pour la synthèse d'analogues portant le motif ClCF₂.

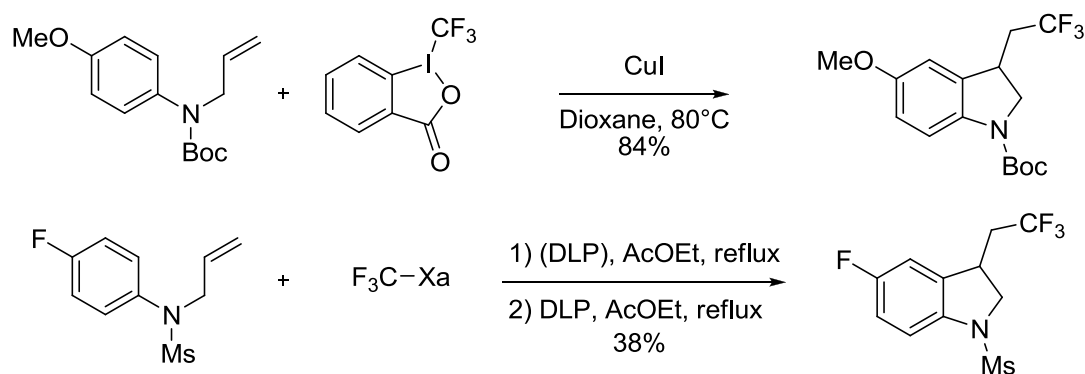


Schéma IV-19

²⁵⁹ (a) Egami, H.; Kawamura, S.; Shimizu, R.; Sodeoka, M.; Egami, H.; Kawamura, S.; Sodeoka, M.; Shimizu, R.; Sodeoka, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *14*, 4000. (b) Bertrand, F.; Pevero, V.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2001**, *7*, 1069.

Nous montrerons plus loin dans la section IV.B comment la chimie radicalaire des xanthates a permis au cours de cette thèse d'accéder rapidement à des dérivés d'indolines et d'indoles possédant respectivement les groupes chlorodifluoroéthyle et difluoroéthyle en position 3.

B. Résultats obtenus

1. Synthèse et optimisation du xanthate

La première étape de ce projet a consisté en la mise au point d'une synthèse rapide et efficace du xanthate **IV-1**. Comme les substitutions directes sur les composés fluorés sont souvent inefficaces et difficiles à réaliser, nous avons directement tenté de synthétiser le xanthate **IV-1** par la même voie que celle utilisée pour la synthèse du xanthate **III-1** étudiée au chapitre précédent.

Afin de diminuer la sensibilité de la fonction S-acyle xanthate à l'hydrolyse et pour palier à la possible volatilité des produits, nous avons choisi de travailler avec un sel de xanthate possédant une longue chaîne carbonée (en l'occurrence 18 carbones) et donc plus hydrophobe et encombré que le simple xanthate d'éthyle. Ainsi dans le reste de ce chapitre, sauf précision contraire, Xa désignera le xanthate d'O-Octadécyle.

Le sel de sodium du xanthate d'O-Octadécyle **IV-2** est facilement préparé en une étape à partir de l'alcool octadécylique et de disulfure de carbone par traitement à l'hydruide de sodium dans l'éther diéthylique (voir Schéma IV-20).

La synthèse du xanthate **IV-1** a pu être réalisée comme indiqué dans le Schéma IV-20. Le traitement de l'acide chlorodifluoro acétique dans le DMF par le chlorure de thionyle permet de générer le chlorure d'acyle correspondant **IV-3** sous forme d'un gaz (point d'ébullition de 26°C). Celui-ci a été condensé sur le sel de xanthate **IV-2** en suspension dans le cyclohexane afin de former l'acyle xanthate **IV-4**. Nous avons utilisé ici un large excès de chlorure d'acyle **IV-3** (environ 3-4 équivalents) afin de consommer totalement le sel de xanthate **IV-2** et d'éviter toute dégradation lors de l'étape suivante (Cf. II.B.1). La solution « telle quelle » a été irradiée de façon à promouvoir la décarbonylation radicalaire et nous a permis d'obtenir, après filtration sur un peu de silice, le xanthate désiré **IV-1** avec un excellent rendement de 81% sur la séquence. Cette synthèse a pu être réalisée sur une vingtaine de gramme avec un rendement similaire.

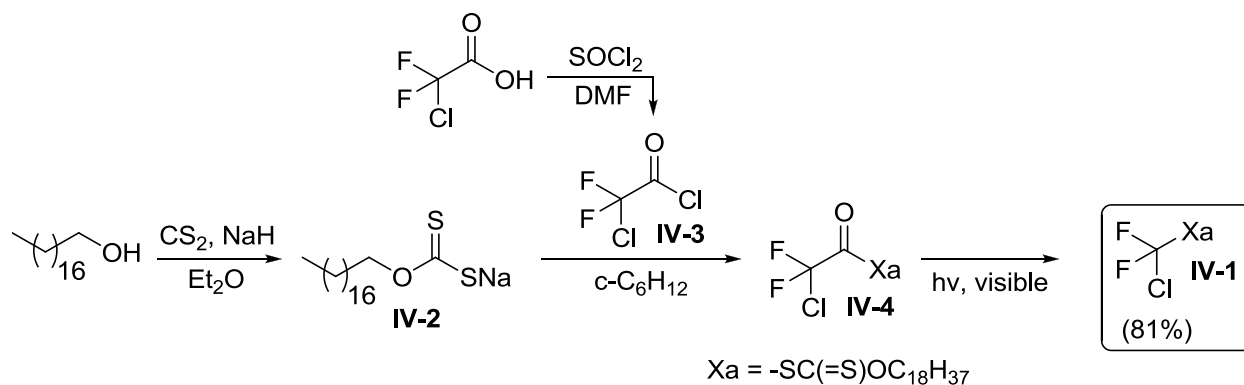


Schéma IV-20

Nous avons également réalisé la séquence en filtrant les sels de sodium issus de la formation du xanthate d'acyle, et cela ne semble avoir aucun impact sur la vitesse de décarbonylation ni le rendement de la réaction.

Le xanthate obtenu **IV-1** est un liquide peu visqueux, stable à température ambiante et donc très pratique à utiliser.

Avec en main cette synthèse rapide, efficace et facilement reproductible, nous avons pu commencer à étudier sa réactivité sur des oléfines simples. Nous avons donc effectué l'addition radicalaire du xanthate **IV-1** sur le 2,3-diméthoxy allyle benzène, et avons été enchanté de pouvoir isoler le produit adduit **IV-5** avec un excellent rendement de 95% après seulement 2 ajouts de 5mol% de DLP et deux heures de réaction (Schéma IV-21).

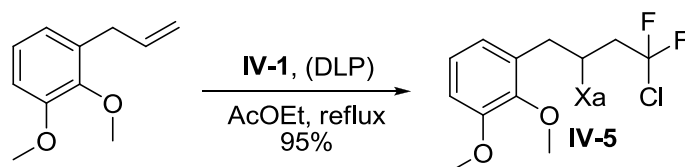


Schéma IV-21

Le xanthate **IV-1** est très apolaire (Rf = 1 dans l'éther de pétrole pur) et les xanthate adduits ont le plus souvent la même polarité que les oléfines de départ. Nous avons donc choisi de l'utiliser en léger excès (typiquement 1.5 équivalents) de façon à consommer totalement l'oléfine de départ et faciliter ainsi la purification des produits. Si nécessaire, l'excès de xanthate peut facilement être récupéré lors de la purification.

2. Tentatives de cyclisation intramoléculaire

Un atome de chlore vicinal à deux atomes de fluor n'est pas un bon groupe partant. Excepté dans deux cas particuliers (chlorodifluoro acétate de sodium,²⁶⁰ substitution par un fluor via

²⁶⁰ Voir II.B.1

l'utilisation de HF), il n'a jamais été rapporté dans la littérature de substitution nucléophile intermoléculaire de cet atome de chlore. Cependant, il a été rapporté le cas d'une substitution nucléophile intramoléculaire.²⁶¹ Dans leur article, De Kimpe et son équipe démontrent qu'une amine secondaire en β de l'atome de chlore peut, par traitement avec le LDA, substituer l'atome de chlore formant ainsi des 2,2-difluoroaziridines (Schéma IV-22).

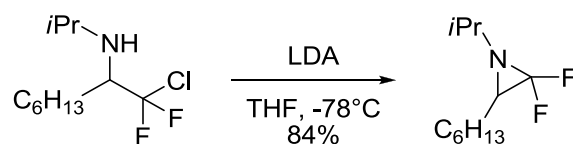


Schéma IV-22

S'inspirant de ces travaux, nous avons voulu employer le xanthate **IV-1** pour la synthèse de 2,2-difluorothietane (Schéma IV-23). Ces molécules n'ont aucun précédent dans la littérature et présentent une structure intéressante. La séquence prévue était la conversion du xanthate en thiol suivi de la substitution intramoléculaire du chlore par l'atome de soufre.

Le xanthate adduit **IV-5** a été transformé en thiol **IV-6** par simple traitement à l'éthylènediamine avec un bon rendement de 80%. Malheureusement, nous ne sommes pas parvenus à effectuer la cyclisation intramoléculaire. Les différentes conditions expérimentales testées n'ont pas permis d'identifier de traces du produit désiré **IV-7** : le produit ne réagit pas ou se dégrade rapidement selon les conditions.

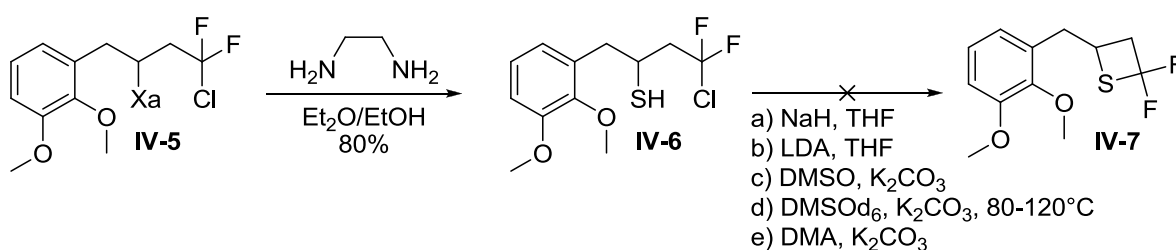


Schéma IV-23

Ces résultats ont été pour le moins frustrants car cette réaction semble possible. D'autres conditions opérationnelles auraient pu être testées, mais faute de temps, nous avons dû concentrer nos recherches sur les éléments des parties suivantes.

3. Synthèse de vinyles *gem*-di-fluorés

L'utilisation du xanthate **IV-1** nous permettant d'introduire rapidement le motif -CF₂Cl sur des oléfines, nous avons cherché des modifications possibles de cette fonction. Une modification déjà connue et rapportée dans la littérature consiste en la déshydrochloration par traitement

²⁶¹ Van Hende, E.; Verniest, G.; Surmont, R.; De Kimpe, N. *Org. Lett.* **2007**, *15*, 2935.

avec une base organique²⁶² ou inorganique.²⁶³ Les produits obtenus sont les vinyles *gem*-difluorés correspondants, dont nous avons déjà présenté les multiples intérêts dans le Chapitre II.

Souhaitant mettre en œuvre cette réaction, nous sommes repartis de l'adduit **IV-5**. La fonction xanthate étant sensible aux bases, nous l'avons réduite en utilisant le couple TTMSS/AIBN pour obtenir le produit réduit **IV-8** avec un bon rendement de 86%. Les premières conditions que nous avons employées pour l'étape d'élimination sont l'utilisation de carbonate de potassium dans le *N,N*-diméthylacétamide (Schéma IV-24). A température ambiante, aucune réaction ne s'est produite, même après une journée. Cependant, lorsque nous avons chauffé le milieu réactionnel, nous avons pu voir l'apparition du produit désiré. Après 24 heures à 120°C, nous avons observé 40% de conversion, et enfin après 4 jours une conversion totale. Le produit **IV-9** a pu être isolé avec un bon rendement de 80%.

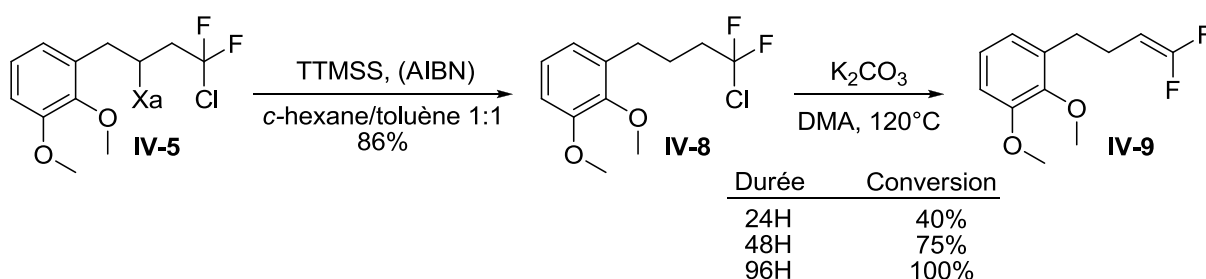


Schéma IV-24

La réaction est pour le moins très lente mais reste propre. Afin d'évaluer et de valider les conditions expérimentales, nous avons répété la séquence en choisissant l'oléfine **IV-10** comme substrat de départ (voir Schéma IV-25). Les étapes d'addition et de réduction ont procédé respectivement avec des rendements de 87% et 92%, nous permettant d'obtenir le dérivé **IV-11**.

Il n'est pas nécessaire de purifier le xanthate adduit intermédiaire, et l'enchaînement des deux réactions avec simple évaporation du solvant permet d'obtenir le dérivé **IV-11** avec un rendement similaire. L'élimination a été réalisée en utilisant les mêmes conditions que précédemment, et après quatre jours de réaction le composé **IV-12** a pu être isolé avec un excellent rendement de 94%.

²⁶² (a) Pitterna, T.; Boeger, M.; Maienfisch, P. *Chimia* **2004**, 58, 108. (b) Archibald, T. G.; Baum, K. *J. Org. Chem.* **1990**, 11, 3562.

²⁶³ (a) Henne, A. L.; Waalkes, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, 68, 496. (b) Ackerstaff, E.; Humm, J.; Koutcher, J.; Suehiro, M.; Querfelli, O.; Torchon, G.; Yang, G. *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, 19, 2287.

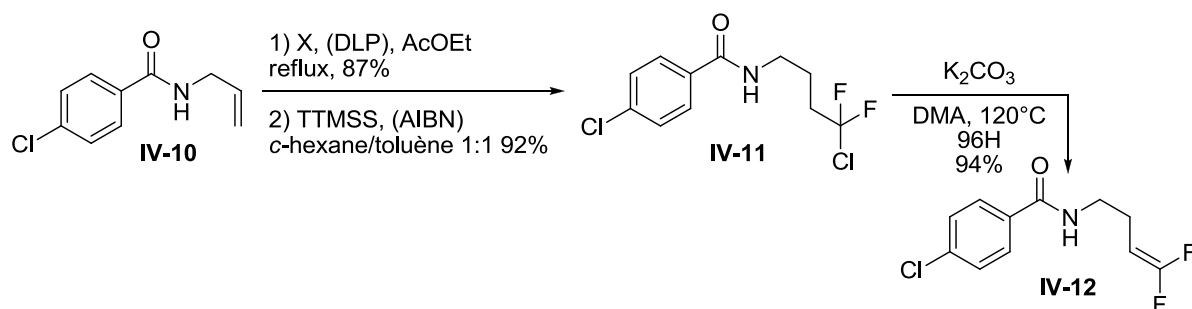


Schéma IV-25

Même si la réaction d'élimination utilisant le couple K₂CO₃/DMA procède avec de bons rendements, un temps de réaction de 4 jours n'est pas très pratique d'un point de vue expérimental. De plus, il est possible que des substrats plus complexes ne subsistent pas aussi longtemps à 120°C. Nous avons donc testé d'autres conditions impliquant cette fois une base organique. L'utilisation du DBU ayant déjà été rapportée pour effectuer des réactions similaires,²⁶² nous avons testé la réaction du composé **IV-11** dans le DBU à 120°C (Schéma IV-26). Nous avons pu observer une conversion complète après seulement 1H30 de réaction et le produit **IV-12** a été isolé avec un rendement identique à celui obtenu dans les conditions précédentes (94%).

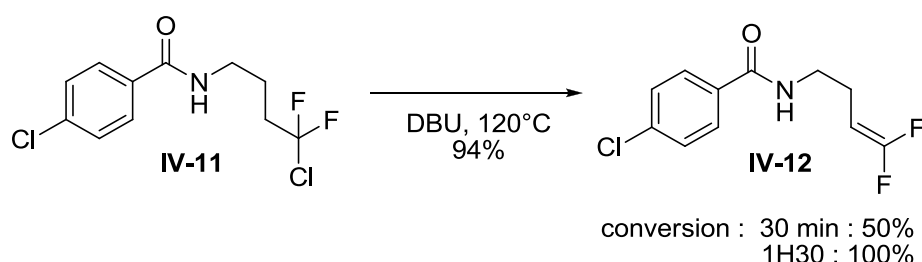


Schéma IV-26

La séquence mise au point a donc permis d'obtenir à partir d'un alcène terminal, et en seulement trois étapes, un vinyle *gem*-difluoré. Cette méthode a ensuite pu être testée sur une dizaine d'oléfines relativement variées. Le Schéma IV-27 présente les résultats obtenus pour les deux premières réactions : addition radicalaire et réduction de la fonction xanthate. Les rendements indiqués sont ceux obtenus sur les deux étapes.

On remarque que des oléfines dérivées de pyrazole, de D-glucose, ou de produits naturels comme le sclaréol ou l'androstanol sont facilement transformées. La méthode tolère également de nombreuses fonctionnalités comme des alcools libres, des acétals ou encore des carbamates.

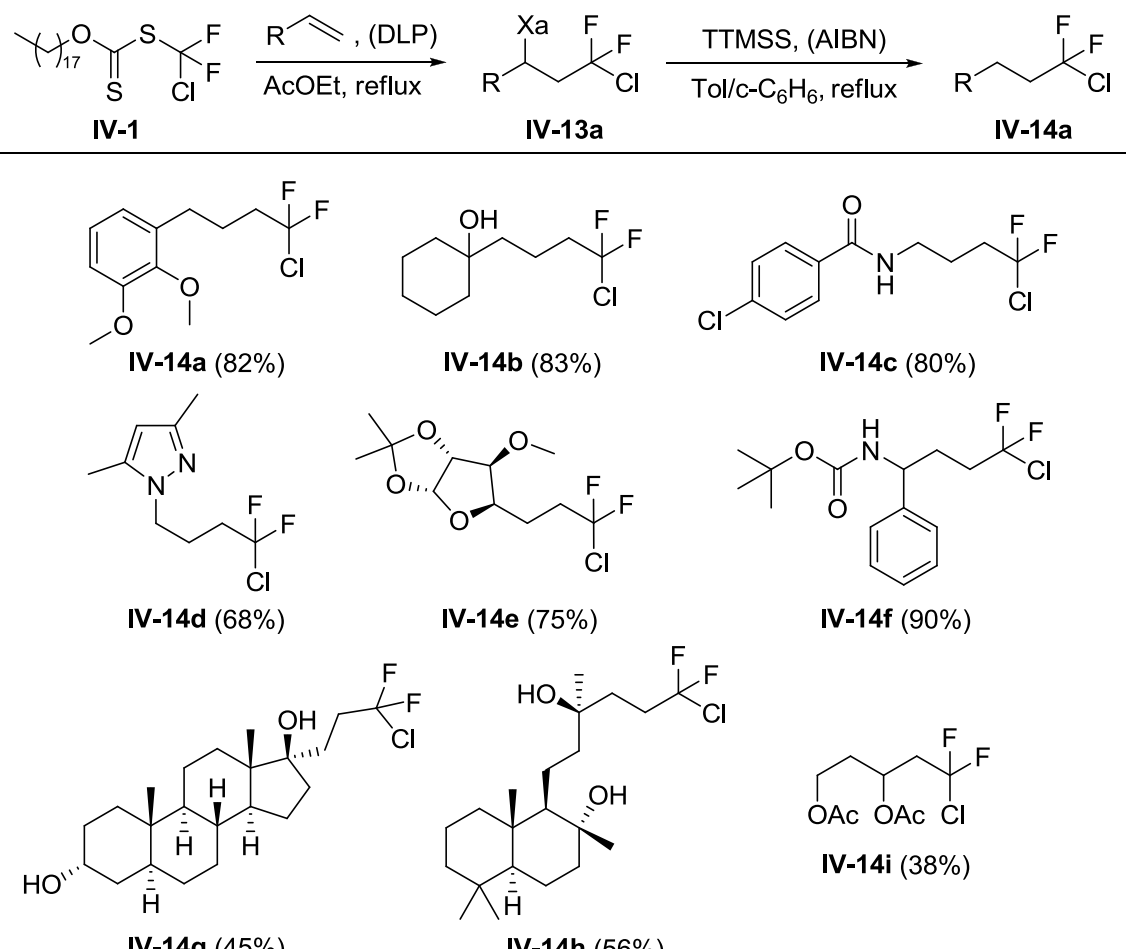


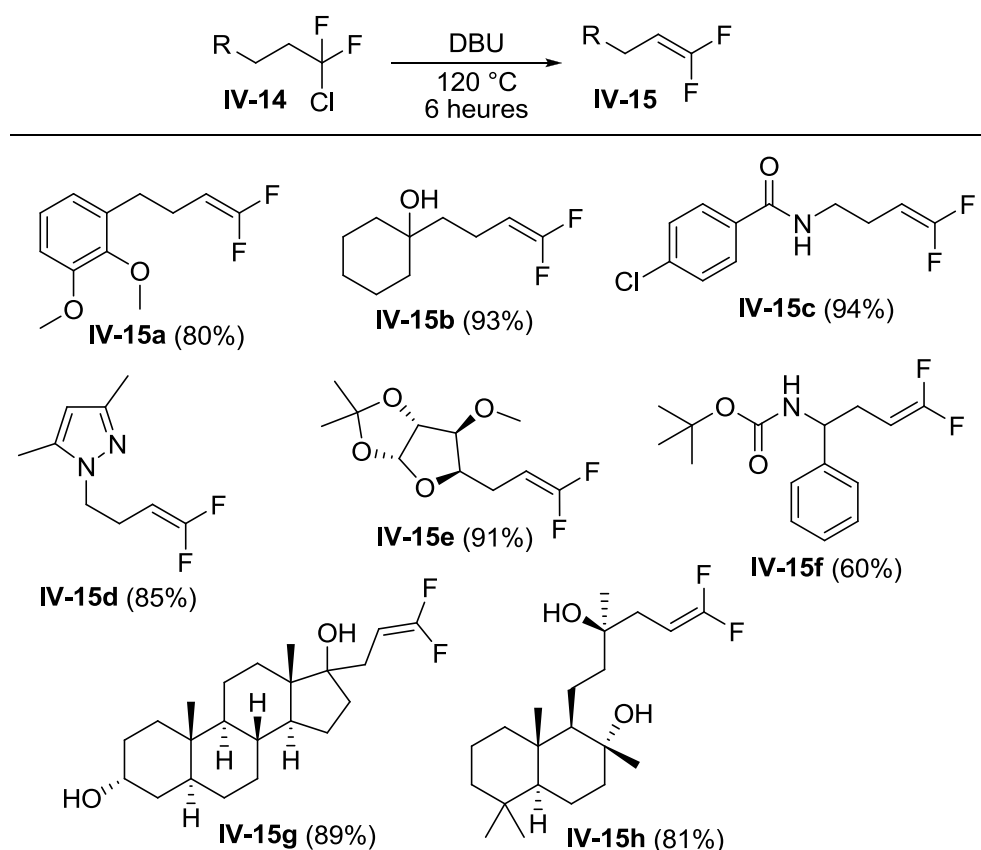
Schéma IV-27

Dans le cas où le vinylacétate a été utilisé comme substrat, avec comme condition un équivalent de xanthate pour deux d'oléfine, nous avons pu isoler le produit **IV-14i** issu de la double addition avec un rendement modeste de 38%.

En termes de rendement et de tolérance fonctionnelle, le xanthate **IV-1** est apparu bien plus performant que le bromochlorodifluorométhane comme précurseur du radical $\text{CF}_2\text{Cl}^\cdot$.^{242, 243} Il est de plus beaucoup plus pratique à utiliser car, contrairement à CF_2ClBr , **IV-1** est un liquide non volatil à température ambiante.

Les produits **IV-14** ont ensuite été engagés dans la réaction d'élimination. Hormis le composé **IV-14i** l'ensemble des dérivés ont fourni les molécules attendues avec de bons à très bons rendements. Cependant, le temps de réaction pouvant varier d'un substrat à l'autre, et le suivi de la réaction n'étant pas trivial,²⁶⁴ nous avons choisi d'effectuer l'ensemble de ces réactions durant 6 heures. Par chance, les composés réagissant le plus rapidement ne se sont pas dégradés avec le temps, et nous avons donc eu *in fine* un protocole identique pour l'intégralité des substrats. Les résultats obtenus sont présentés dans le Schéma IV-28.

²⁶⁴ Nécessité de préparer systématiquement un alico pour analyse RMN



L'ensemble des vinyles difluorés présentés ci-dessus pourraient probablement être préparés avec des méthodes plus classiques, utilisant par exemple le dibromodifluorométhane comme précurseur radicalaire du motif CF_2GP (ou GP est un groupe partant). Cependant, la méthode que nous venons de présenter complète les procédures existantes, et utilise de plus des conditions expérimentales différentes et particulièrement douces.

Notons également qu'il serait très probablement possible d'accéder rapidement à des composés possédant la fonction $-\text{CF}_2\text{H}$ par réduction radicalaire des composés **IV-14**.²⁶⁵

4. Synthèse de diènes *gem*-di-fluorés

Comme nous l'avons vu en introduction de ce chapitre, il existe peu de synthèse de diènes *gem*-difluorés. Les plus efficaces sont probablement les réactions de couplage, mais la synthèse des substrats de départ est loin d'être triviale. Nous présentons ici une synthèse originale de diènes *gem*-difluorés, en utilisant d'une part le xanthate **IV-1** et d'autre part des dérivés d'alcool allylique comme agent d'allylation radicalaire. Le chemin synthétique est illustré Schéma IV-29.

²⁶⁵ Yoshida, M.; Morinaga, Y.; Iyoda, M. *J. Fluorine Chem.* **1994**, *68*, 33.

Cette voie de synthèse est similaire à celle que nous avons développée dans la partie III.B.4.a), et où nous avons rencontré des problèmes lors de l'étape d'oxydation du sulfoxyde. Le but cette fois était donc d'exploiter la possibilité d'éliminer le chlore en une étape, de manière à pouvoir obtenir les diènes directement à partir du produit d'allylation.

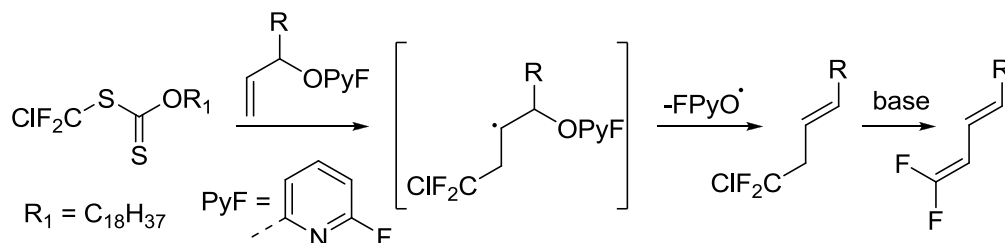


Schéma IV-29

Les substrats d'allylation ont été synthétisés comme indiqué dans le chapitre II, c'est-à-dire en deux étapes à partir de la cétone ou de l'aldéhyde correspondant.

Une première série de substrat **IV-16** a pu être soumise à la réaction d'allylation avec le xanthate **IV-1** (Schéma IV-30). Hormis le composé **IV-16d** qui s'est dégradé rapidement lors de la réaction, les produits **IV-17** ont été obtenus avec de bons rendements (68-84%).

Substrat	Produit	Rendement
IV-16	IV-17	
IV-16a	IV-17a	77%
IV-16b	IV-17b	84%
IV-16c	IV-17c	68%
IV-16d	IV-17d	0% Dégradation du produit de départ

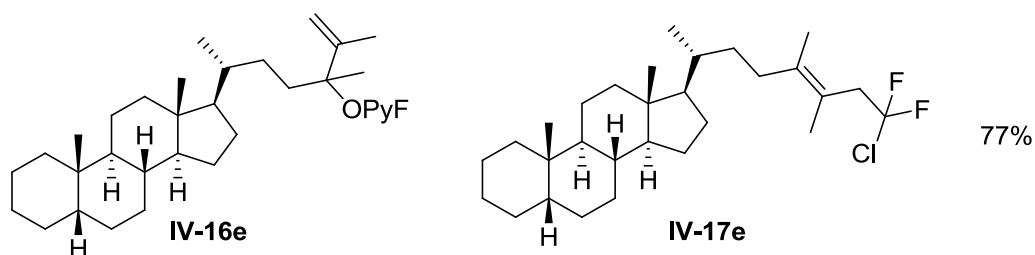


Schéma IV-30

Nous nous sommes également concentrés sur la synthèse de substrats plus complexes, et avons donc synthétisé les composés **IV-18** afin de les utiliser comme agent d'allylation. Ces composés ont également été obtenus en deux étapes à partir de la cétone ou de l'aldéhyde correspondant, comme indiqué sur le Schéma IV-31.²⁶⁶

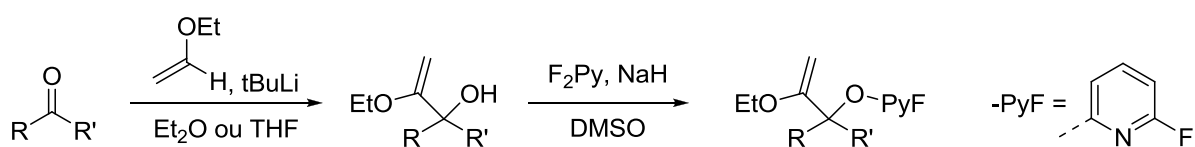


Schéma IV-31

Les difluoro énoles **IV-19**, issus de la réaction d'allylation, ont été obtenus avec de bons rendements. Les résultats sont présentés dans le Schéma IV-32 ci-dessous.

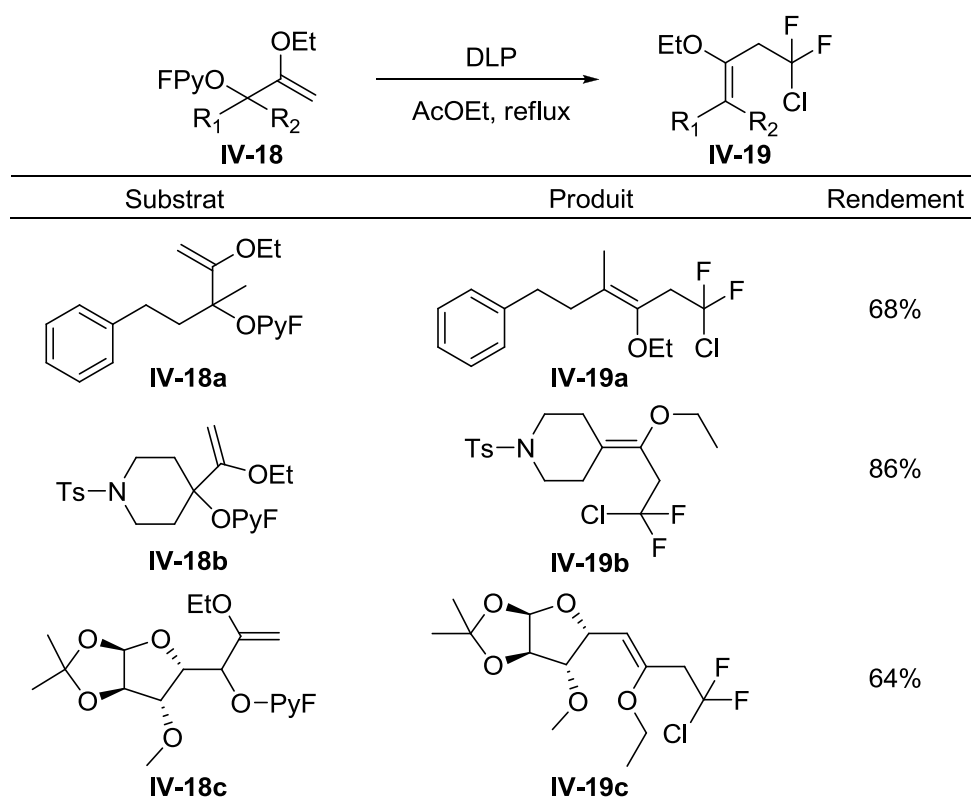


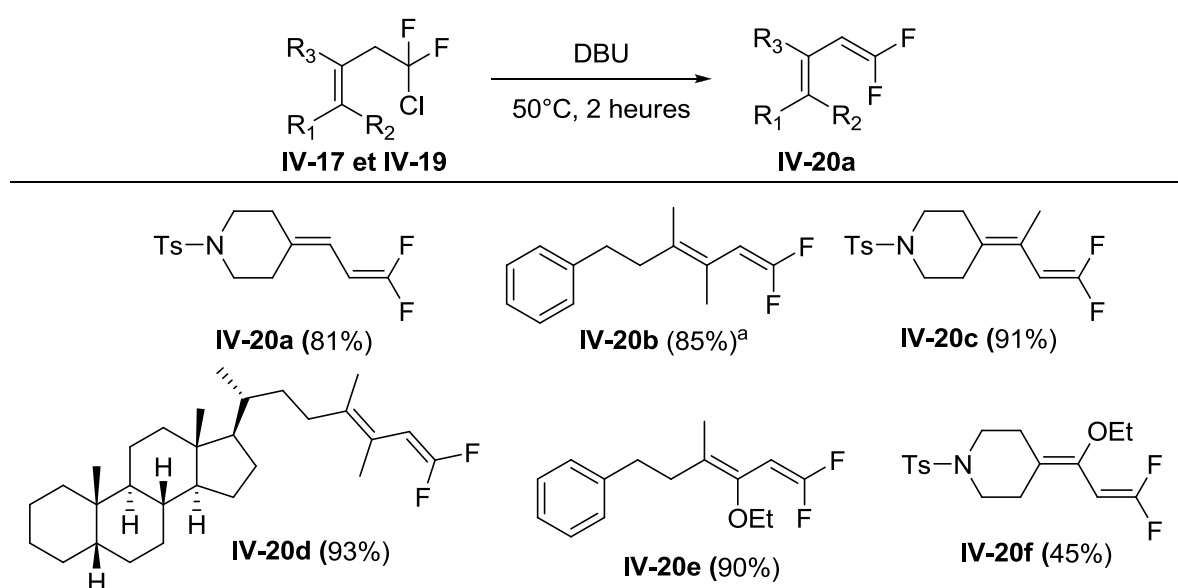
Schéma IV-32

²⁶⁶ Debien L.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2011**, 13, 5676.

Les molécules possédant ce type de fonctions (β -chlorodifluoro éther d'énol) sont extrêmement rares dans la littérature, et leur chimie n'a été que très peu étudiée.²⁶⁷ Nous avons par exemple remarqué qu'ils étaient résistants à l'hydrolyse acide dans des conditions où les éthers d'énol des oléfines de départ sont totalement clivés. Cet effet est très vraisemblablement dû au caractère électroattracteur du groupe CF_2Cl . En effet, le clivage en milieu acide d'un éther d'énol commence par la protonation de la double liaison, générant ainsi un carbocation sur le carbone à la base de l'oxygène. La présence des atomes de fluor en β déstabilise ce carbocation, et accroît donc la stabilité de l'éther d'énol.

Les deux groupes de substrats **IV-17** et **IV-19** ont ensuite été engagés dans la réaction d'élimination. Comme on pouvait s'y attendre, les conditions requises pour cette élimination sont beaucoup plus douces que celles que nous avons utilisées pour la synthèse des vinyles *gem*-difluorés **IV-15**. En effet, dans le cas présent, l'élimination de HCl est facilitée par l'augmentation de l'acidité du proton allylique, et de surcroît par la formation d'un diène conjugué. Nous avons observé que les éliminations se produisaient à 50°C dans le DBU, et que les conversions totales étaient atteintes en 2 heures environ.

Les résultats, présentés dans le Schéma IV-33, ont été satisfaisants et nous avons pu obtenir les diènes désirés **IV-20** avec de bons rendements.



a : taux de conversion

Schéma IV-33

Seul le substrat **IV-18c** n'a pas permis d'obtenir le diène correspondant. En effet, lorsque **IV-18c** a été mis à réagir dans le DBU, celui-ci s'est dégradé rapidement, et ce même à

²⁶⁷ (a) Miura, K.; Takeyama, Y.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Bull. Chem. Soc. Japan* **1991**, 5, 1542. (b) Vol'pin, I. M.; Kurykin, M. A.; Grinberg, V. A.; Vasil'ev, Yu. B.; German, L. S. *Bull. Academy of Sciences USSR, Division of Chemical Science* **1991**, 7, 1395.

température ambiante. Ce dérivé semble donc instable au contact du DBU pur, ce qui est très étrange car le composé **IV-14e**, qui possède une structure similaire, ne s'est lui pas dégradé après six heures de chauffage à 120°C dans le DBU. Une des explications possibles est que la vitesse d'ouverture du cycle tétrahydrofurane est supérieure à celle de la β -élimination (voir Schéma IV-34). Nous avons cependant pu isoler des traces du produit désiré, ce qui prouve que l'élimination s'était néanmoins produite. Plusieurs tentatives de remplacement du DBU par la TEA ou la pyridine à différentes températures se sont par ailleurs montrées infructueuses.

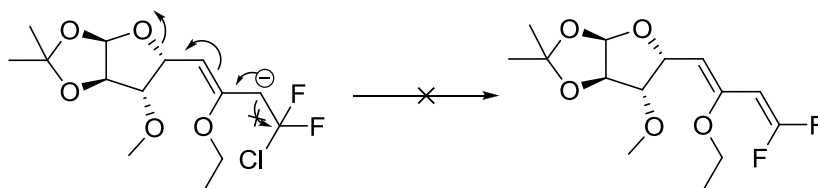


Schéma IV-34

Les alcools allyliques étant le plus souvent préparés à partir de cétones ou d'aldéhydes, la séquence dans son ensemble correspond à la difluoro oléfination d'une fonction carbonyle. Cette méthode offre également plusieurs possibilités quant à la substitution du diène, et nous avons pour le moment montré que les groupes méthyle et éthoxy étaient, en plus de la simple substitution par un hydrogène, tolérés par la méthode. Le bilan de la réaction est résumé dans le Schéma IV-35.

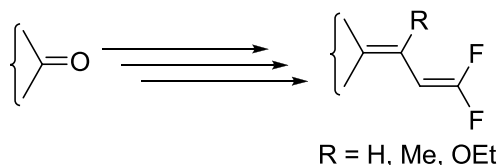


Schéma IV-35

Nous avons eu l'occasion de présenter dans le chapitre précédent, section III.B.4.b), la séquence addition/réduction radicalaire d'un xanthate sur le sabinène. Nous avons entre autre montré que l'utilisation d'un réducteur lent permettait d'obtenir sélectivement le cycle à six chaînons.

Nous avons pu répéter cette séquence en utilisant le xanthate **IV-1**. Comme attendu, seul le cycle à six chaînons **IV-21** a été obtenu, et ce dernier a pu être isolé avec un rendement acceptable de 34% sur deux étapes. Mis à réagir avec un excès de DBU à 50°C, **IV-21** s'est transformé en diène correspondant **IV-22** avec un bon rendement de 88% (Schéma IV-36).

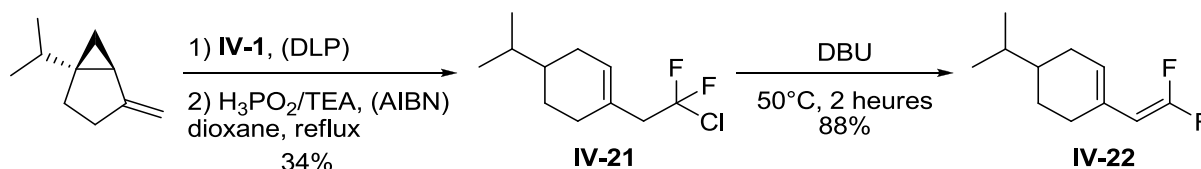


Schéma IV-36

5. Synthèse de dérivés fluorés d'indolines et d'aza-indolines

Une caractéristique très intéressante de la fonction xanthate est la possibilité de pouvoir effectuer une cyclisation radicalaire sur un noyau aromatique à proximité. Nous avons largement présenté dans le chapitre I comment cette réaction a déjà permis la synthèse d'un très grand nombre d'hétérocycles, et nous l'avons de plus utilisée pour la synthèse des hétérocycles fluorés présentée dans le chapitre II ainsi que pour la synthèse des fluoro thiochromanes présentée dans le chapitre III.

Les composés hétérocycliques azotés étant particulièrement importants pour l'industrie pharmaceutique et agrochimique, nous avons commencé notre étude avec comme objectif la synthèse d'indolines et d'azaindolines fluorées. Ces synthèses sont déjà connues et reposent sur l'addition-cyclisation radicalaire d'un xanthate sur un dérivé d'aniline *N*-allylé.²⁶⁸ La synthèse de ces substrats a été effectuée en 2 étapes : mésylation puis allylation, avec en général de très bons rendements (Schéma IV-37).

Seule la mise au point des conditions de mésylation des dérivés de pyridines constitue un élément nouveau, car jusqu'alors uniquement les dérivés acétylés ou portant le groupe protecteur Boc avaient été utilisés pour la synthèse d'azaindolines. Cette protection, *a priori* triviale, a présenté plusieurs problèmes d'un point de vue pratique à cause de la très faible solubilité des composés issus de la mésylation (voir partie expérimentale).

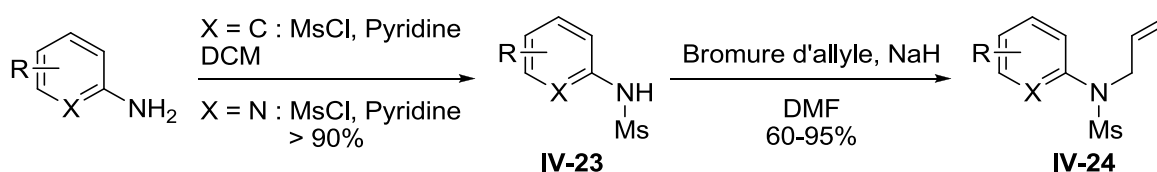


Schéma IV-37

Les oléfines obtenus **IV-24**, mises en présence du xanthate **IV-1** et d'une quantité catalytique de DLP ont fourni les adduits correspondants **IV-25**. Nous avons remarqué ici qu'il n'était pas nécessaire de purifier les xanthates intermédiaires **IV-25**, et qu'une simple dilution du milieu réactionnel suivi de l'ajout par portion d'une quantité stœchiométrique de peroxyde (DLP)

²⁶⁸ (a) Ly, T. M.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2533. (b) El Qacemi, M.; Ricard, L.; Zard, S. Z. *Chem. Comm.* **2006**, 42, 4422.

permettait d'obtenir directement les produits cyclisés **IV-26**. Il s'est avéré que cette méthode « one-pot » fournissait les indolines **IV-26a-e** avec de très bons rendements (67-92%). Les résultats sont en revanche plus décevants pour les deux exemples d'azaindolines **IV-26f** et **IV-26g** que nous avons préparées (Schéma IV-38).

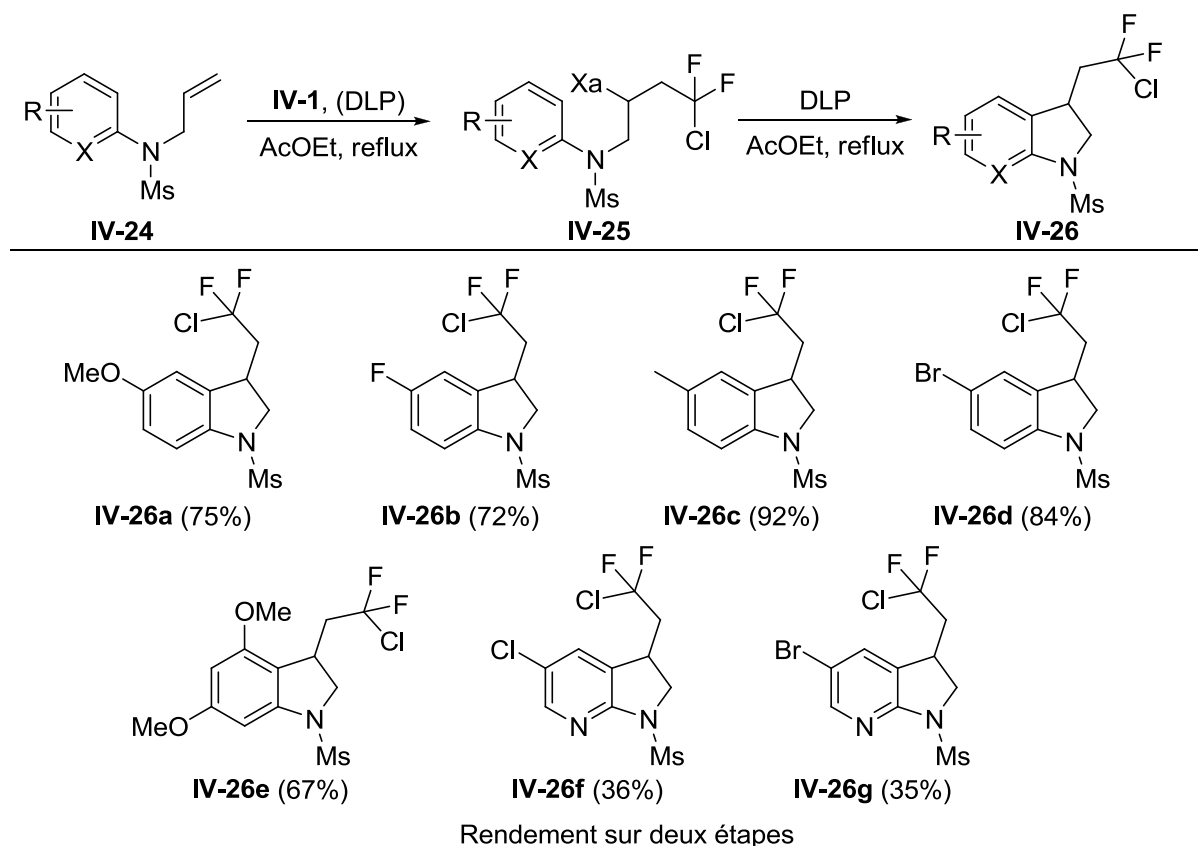


Schéma IV-38

En effet, pour des raisons que nous ignorons, les rendements obtenus pour les deux azaindolines **IV-26f** et **IV-26g** sont relativement faibles en comparaison à ceux obtenus pour les indolines. Cependant, les produits issus de la cyclisation sont les seuls produits purifiables et identifiables dans les bruts des RMN ^1H . Dans le cas du substrat **IV-26f** nous avons isolé le xanthate adduit **IV-25f** avec un excellent rendement de 90%, ce qui a confirmé que l'étape problématique était l'étape de cyclisation.

Dans le but d'améliorer le rendement de cette réaction, nous avons testé l'ajout de peroxyde de dibenzoyle (pour peut-être faciliter l'oxydation du radical pipéridienyle), et l'utilisation d'autres solvants comme le chlorobenzène ou encore le dichlorobenzène (pour ces deux cas l'initiateur utilisé a été le DTBP) afin d'augmenter la température de la réaction. Cependant, aucune condition ne nous a permis d'obtenir un meilleur rendement que celui de 36% obtenu en réalisant l'addition-cyclisation « one-pot » dans les conditions classiques.

6. Réaction d'élimination, un résultat surprenant

Nous avons présenté dans le chapitre II l'utilisation d'un xanthate fluoré permettant la synthèse d'hétéro-aromatiques avec une chaîne latérale possédant un alcène terminal *gem*-difluoré. Dans le cas présent, la réaction d'élimination devait permettre d'obtenir une indoline similaire à celles du chapitre II, mais avec un carbone de moins dans la chaîne latérale (voir Schéma IV-39).

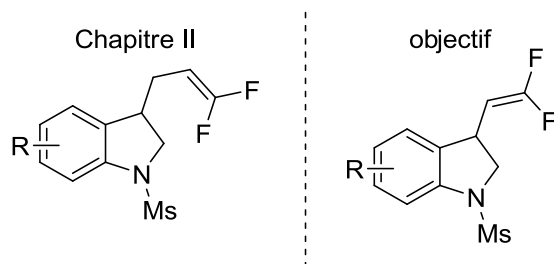


Schéma IV-39

Comme première réaction test, l'indoline **IV-26a** a été mise en présence d'un excès de DBU et chauffée à 40°C. Après 2 heures 30 de réaction, une RMN ^1H d'un aliquot nous a permis d'identifier un mélange 90:10 du produit **IV-27a** résultant de la simple élimination et d'un autre produit qui s'est avéré être l'indole **IV-28a** (voir Schéma IV-40).

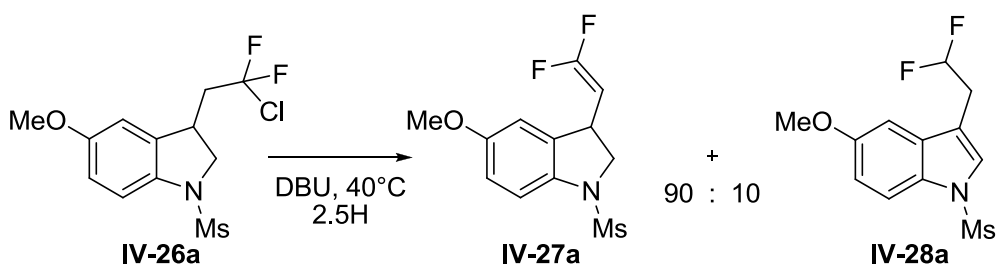


Schéma IV-40

Nous avons supposé que ce nouveau composé **IV-28a** résultait de la migration de la double liaison obtenue après la réaction d'élimination. En effet, le proton simultanément benzylique et allylique est à l'évidence suffisamment acide pour être arraché par le DBU et promouvoir une première migration. La réaction est de plus favorisée par la formation d'une double liaison conjuguée au cycle aromatique. La double liaison nouvellement formée (produit **IV-29a**) migre alors rapidement pour former l'indole correspondant **IV-28a**, cette réaction étant grandement facilitée par le gain en aromaticité du système (voir Schéma IV-41).

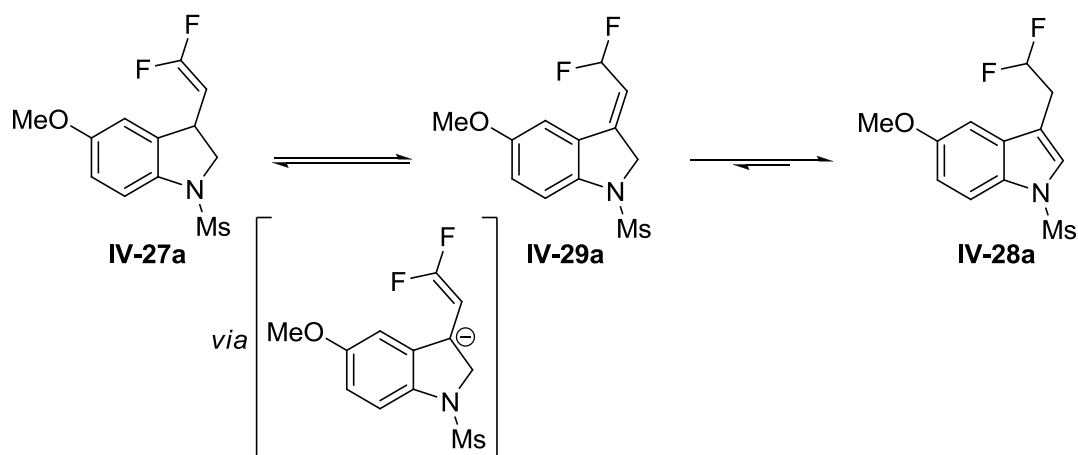


Schéma IV-41

Afin de confirmer le mécanisme ci-dessus, c'est-à-dire de valider que le précurseur de l'indole **IV-28a** est bien le produit **IV-27a** issu de l'élimination, nous avons mis à réagir directement le produit **IV-27a** dans un excès de DBU à 40°C. La réaction étant alors particulièrement lente, nous avons augmenté la température à 90°C (Schéma IV-42). Après deux heures et demi de réaction, la RMN ^1H du brut réactionnel nous a confirmé la disparition complète du composé **IV-27a** et la formation comme produit majoritaire de l'indole **IV-28a**, ce qui nous a permis de confirmer son mécanisme de formation.

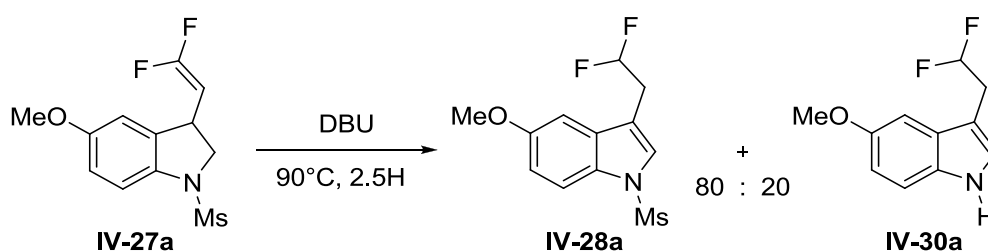


Schéma IV-42

Cependant, nous avons également identifié dans le brut de cette réaction un nouveau produit, dont les signaux correspondaient cette fois à l'indole **IV-30a** sans groupe mésyle sur l'azote.

A notre connaissance, il s'agit du premier exemple de dé-mésylation d'indole utilisant une base organique. Jusqu'alors les trois conditions réactionnelles existantes étaient :

- Déprotection par TBAF dans le THF au reflux²⁶⁹
- Hydrolyse par KOH ou NaOH dans le MeOH²⁷⁰
- Réduction par Mg^0 dans le MeOH²⁷¹

²⁶⁹ Sakamoto, T.; Yasuhara, A. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 7, 595.

²⁷⁰ Sundberg, R. J.; Laurino, J. P. *J. Org. Chem.* **1984**, 2, 249.

²⁷¹ Okabe, K.; Natume, M. *Tetrahedron* **1991**, 36, 7615.

Cette déprotection par le DBU n'est pas si surprenante, car il existe des cas similaires de déprotection pour les aryle-sulfonamides,²⁷² mais elle complète agréablement les méthodes sus-citées.

Ainsi, en modulant les conditions réactionnelles, **IV-26a** permet d'obtenir aussi bien l'indoline **IV-27a** que les indoles **IV-28a** et **IV-30a**. Un tableau qui rassemble les différentes conditions testées sur le substrat **IV-26a** est présenté Schéma IV-43.

Entrée	Température °C	temps de réaction (h)	IV-27a	IV-28a	IV-30a	IV-26a
1	35	8	92(80%)	8	-	-
2	40	2.5	90	10	-	-
3	40	1	50	-	-	50
4	45	14	30	70	-	-
5	55	14	1	100	-	-
6	70	5	18	72(29%)	10	-
7	90	1	15	70	15	-
8	90	2.5	-	80	20	-
9	90	14	-	-	100(77%)	-

Rendement en produit isolé entre parenthèses

Schéma IV-43

L'indole dé-mésylé étant la molécule la plus intéressante, nous avons choisi d'étudier sa formation, et éventuellement l'influence du noyau aromatique, en utilisant le même protocole sur le reste des exemples **IV-26**. Les conditions réactionnelles que nous avons conservées sont donc celles de l'entrée 9, Schéma IV-43, à savoir 14 heures de réaction à 90°C.

Excepté pour le cas de l'indoline **IV-26e**²⁷³ les substrats **IV-26** ont tous fourni les indoles et aza-indoles correspondants avec des rendements honorables 62-81% et relativement homogènes. Nous avons cependant remarqué que dans le cas des azaindoles **IV-26f** et **IV-26g**, la réaction était totalement terminée en 2 heures environ, à la différence des 14 heures nécessaires pour les substrats **IV-26a-d**. Cet effet s'explique par le caractère électro-attracteur du noyau pyridine qui facilite la migration de l'alcène ainsi que la dé-mésylation de l'indole.

²⁷² Hong, X.; France, S.; Padwa, A. *Tetrahedron* **2007**, 26, 5962 et références citées.

²⁷³ Aucune trace de formation d'indole n'a été observée.

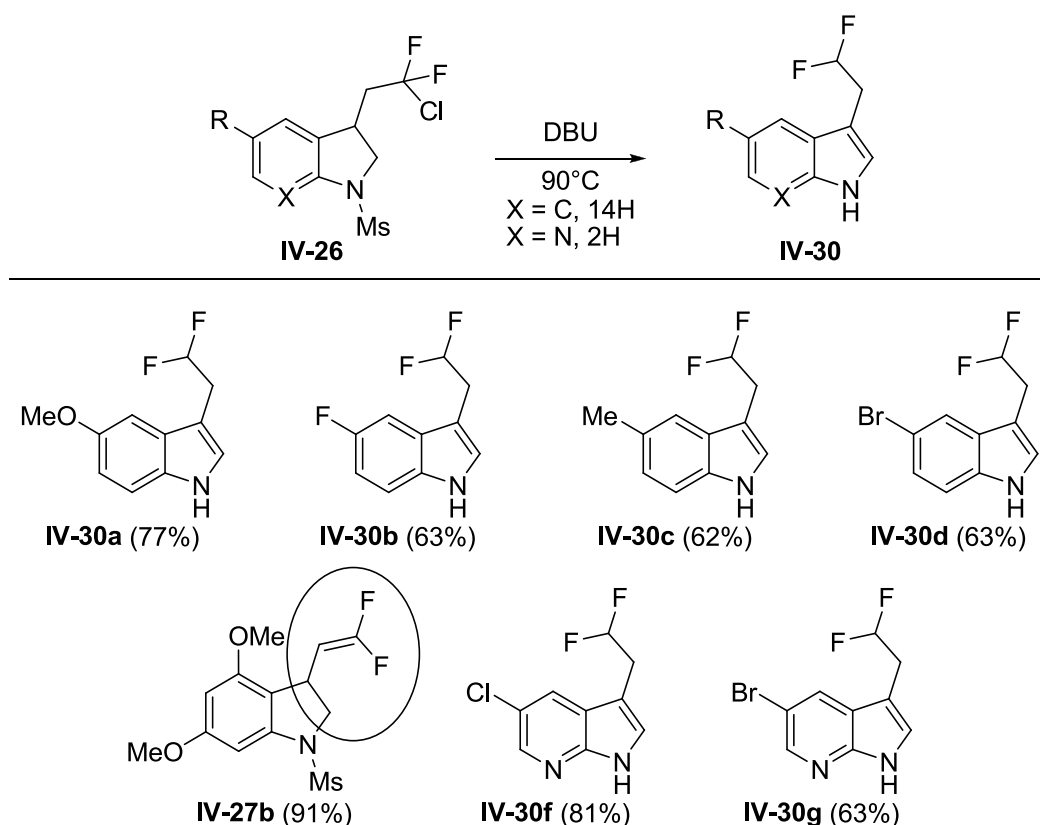


Schéma IV-44

Le cas de l'indoline **IV-26e** s'explique lui par la présence des deux groupes électro-donneurs sur le cycle aromatique. Ces derniers, en position *ortho* et *para*, réduisent l'acidité du proton benzylique et désactive ainsi l'équilibre tautomérique (voir Schéma IV-45).

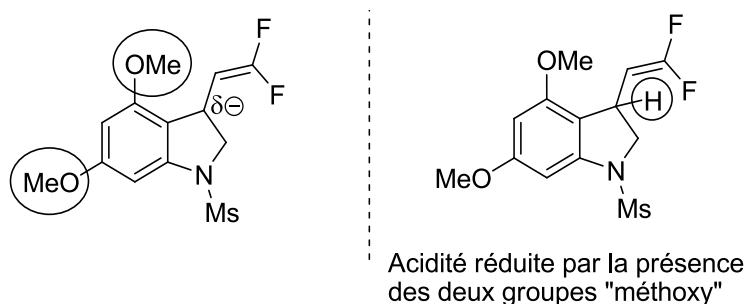
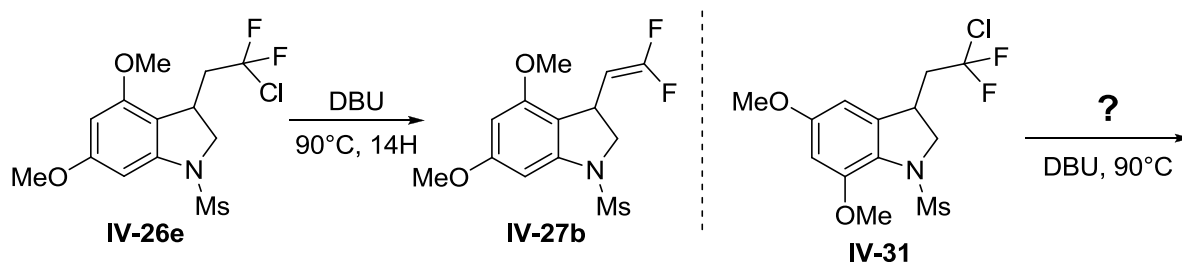


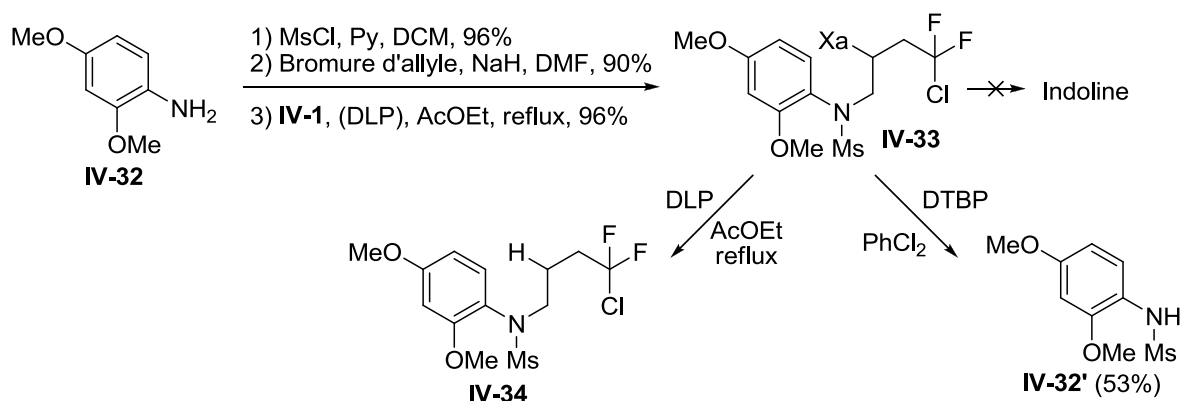
Schéma IV-45

Afin de confirmer cette explication, nous avons cherché à synthétiser un composé de même formule brute que **IV-26e**, mais ayant cette fois les deux groupes méthoxy en position *méto*. Si l'explication donnée ci-dessus est exacte, alors le composé **IV-31** (Schéma IV-46) devrait procéder, par traitement au DBU, à l'équilibre tautomérique et donc à la formation de l'indole correspondant.



Nous avons donc effectué, à partir de l'aniline commerciale **IV-32**, la synthèse du xanthate adduit **IV-33**. Cette séquence en trois étapes est à l'identique des autres substrats **IV-25** que nous venons de décrire, et procède avec un excellent rendement (voir Schéma IV-47).

Malheureusement, dans les conditions classiques de cyclisations (DLP, AcOEt, reflux), nous n'avons pas pu observer la formation de l'indoline désiré **IV-31** et le produit majoritaire, qui a pu être isolé, n'est autre que le produit **IV-34** issu de la réduction prématurée du radical provenant du xanthate. En forçant les conditions réactionnelles (DTBP, dichlorobenzène, 150°C), l'indole désiré n'a toujours pas été formé et le produit majoritaire, à savoir l'aniline **IV-32'** a été isolée avec un rendement de 53%. **IV-32'** résulte ici de la β -fragmentation du radical issu du xanthate (Schéma IV-47).



Ce n'est pas la première fois que nous observons ce genre de problème lors d'essais de cyclisation radicalaire sur un aromatique, et l'impossibilité de cycliser vient très probablement d'un problème conformationnel. Comme indiqué sur le Schéma IV-48, la gêne stérique entre les groupements mésyle et méthoxy favorise fortement la conformation où le radical n'est plus en face de la position sur laquelle il doit cycliser. Ainsi, le radical finit inéluctablement par être réduit ou s'engager dans une réaction de β -élimination.

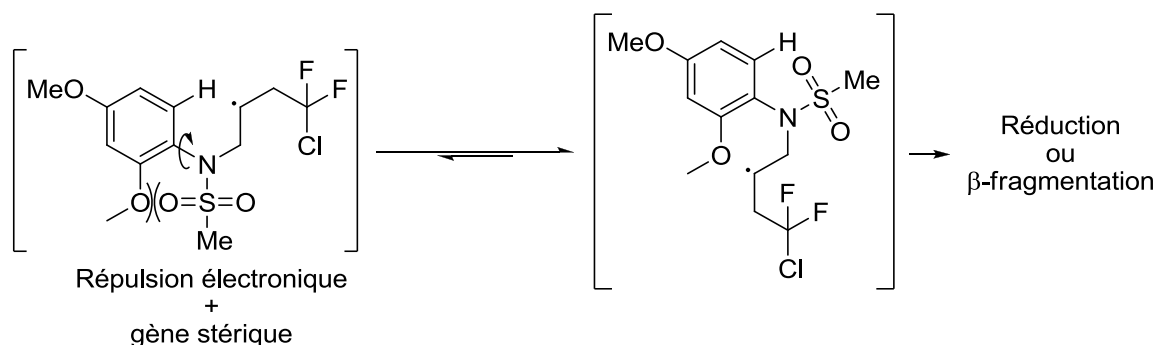


Schéma IV-48

Ainsi nous n'avons pu trancher quant à l'importance des substituants du cycle aromatique sur la migration de la double liaison. Cependant, on peut d'ores et déjà affirmer que plus le cycle aromatique est électroniquement appauvri, plus la migration de la double liaison et la formation de l'indole sont rapides et efficaces.

Les dérivés fluorés d'indoles que nous avons synthétisés pourraient vraisemblablement être produits par d'autres méthodes (voir IV.A.3). En revanche, les indolines et aza-indoles fluorées **IV-26** et **IV-30f-g** seraient probablement très complexes à préparer autrement. A ce jour par exemple, seulement deux articles rapportent la fluoration d'aza-indoles en position 3, et tous deux emploient un α-trifluoro carbonyle comme source de fluor.²⁷⁴

Ce type de substrat reste extrêmement important pour l'industrie pharmaceutique, et chaque nouvelle méthode est précieuse pour la recherche de demain.

7. Application à la synthèse de difluoro-naphtols

Il a été montré par le passé qu'il était possible, par une séquence addition-cyclisation identique à celle présentée dans la partie précédente, de synthétiser des dérivés de tétralones.²⁷⁵ Dans le cadre de l'utilisation de la chimie des xanthates, le xanthate « intermédiaire » peut être obtenu de deux façons, comme indiqué dans le Schéma IV-49 (voies **A** et **B**).

²⁷⁴ (a) Bandini, M.; Sinisi, R. *Org. Lett.* **2009**, *10*, 2093. (b) Bannister, T. D.; Cameron, M. D.; Chowdhury, S.t; Feng, Y.; Grant, W.; Lin, L.; Lograsso, P.; Pocas, J. R.; Ruiz, C.; Schroeter, T.; Sessions, E. H.; Schuerer, S. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2011**, *23*, 7107.

²⁷⁵ (a) Russell, G. A.; Chen, P.; Kim, B. H.; Rajaratnam, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *38*, 8795. (b) Liard, A.; Quiclet-Sire, B.; Saicic, R. N.; Zard, S. Z. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *10*, 1759. (c) Legrand N. *Thèse de doctorat*, Ecole polytechnique, **2001**.

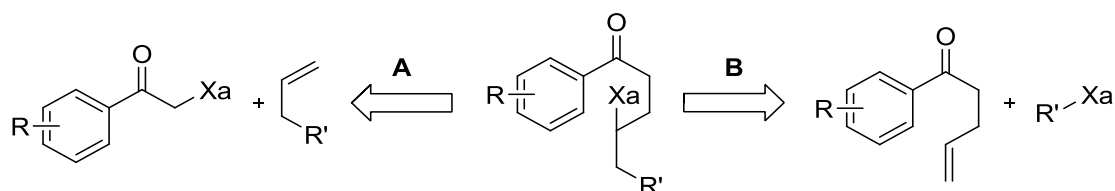


Schéma IV-49

Dans notre cas, comme le but était d'utiliser le xanthate **IV-1** dans la séquence radicalaire, nous avons choisi la voie **B**. Nous avons donc réalisé les étapes d'addition et de cyclisation avec comme oléfine de départ **IV-35**. L' α -tétralone **IV-36** a ainsi pu être obtenue avec un rendement correct de 50% sur deux étapes. Nous avons pu observer que lors de l'étape de cyclisation, une grande partie des radicaux générés à partir du xanthate était réduite prématurément. Nous avons évalué dans la RMN ^1H du brut réactionnel un rapport 6/4 de tétralone/produit réduit. L'objectif étant d'étudier la réaction d'élimination au DBU, nous n'avons pas pris le temps d'optimiser cette réaction de cyclisation.

Nous nous sommes donc placés dans les mêmes conditions que pour les indolines que nous venons de présenter. A notre grande satisfaction, nous avons observé que le substrat réagissait de la même façon que les indolines précédemment étudiées. Mis à réagir à 50°C pendant deux heures, **IV-36** a permis d'obtenir l' α -tétralone **IV-37** portant l'alcène terminal *gem*-difluoré. Mis à réagir à 90°C pendant quatorze heures, **IV-36** a fourni le dérivé de naphтол **IV-38** avec un rendement correct de 52% pour un premier essai (Schéma IV-50).

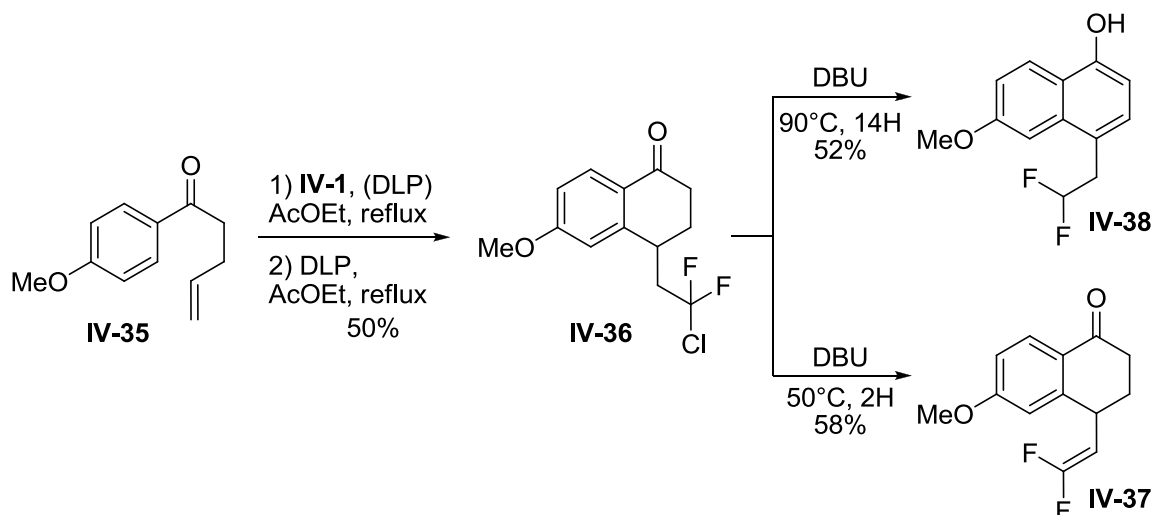


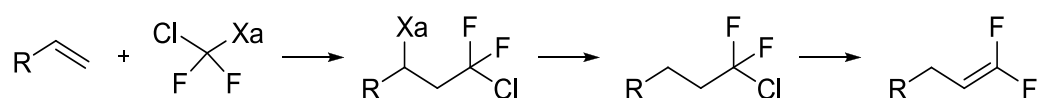
Schéma IV-50

Ce résultat est particulièrement remarquable car il prouve que cette réaction de migration, favorisée par le gain en aromaticité d'un système bi-cyclique, n'est pas propre aux indolines mais probablement à toute une gamme d'aromatiques et hétéro-aromatiques. La chimie des xanthates permettant d'accéder à un grand nombre de composés hétérocycliques différents (voir Chapitre I, Schéma I-46), il serait intéressant de généraliser cette méthode à d'autres hétérocycles.

C. Conclusion et perspectives

Ce chapitre a montré l'utilité du xanthate **IV-1** comme nouveau précurseur du radical chlorodifluorométhyle. Ce nouveau composé, obtenu rapidement à partir de l'acide correspondant, permet d'effectuer nombre de réactions radicalaires avec une grande simplicité opérationnelle.

Il a été développé dans un premier temps une séquence d'homologation d'alcène terminale en alcène *gem*-difluoré. Cette méthode, qui procède en trois étapes : addition du xanthate sur une oléfine, réduction de la fonction xanthate et enfin déshydrochloration, tolère de nombreuses fonctionnalités chimiques et procède avec de bons rendements sur trois étapes.



Dans un deuxième temps, nous avons présenté la synthèse de diènes difluorés, par une méthode similaire à celle du chapitre précédent : c'est-à-dire *via* l'utilisation d'une réaction d'allylation radicalaire. Contrairement à la méthode du chapitre 3, celle-ci permet la synthèse de diènes possédant une double liaison tétrasubstituée. Afin de mieux cerner les limitations de cette séquence, il serait intéressant de l'appliquer à la synthèse diènes fluorés et trifluorométhylés ou possédant la fonction sulfure vinylique (Schéma IV-51).²⁷⁶

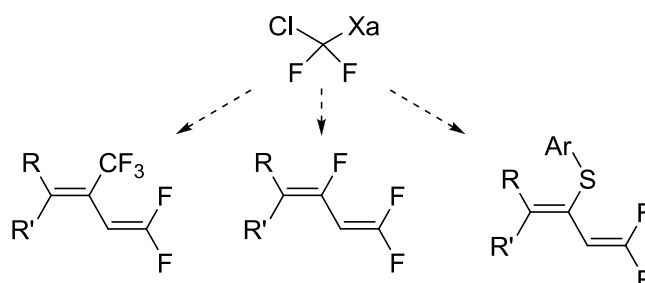


Schéma IV-51

Enfin nous avons rapporté l'utilisation du xanthate **IV-1** pour la synthèse d'hétérocycles possédant le motif $-CH_2-CF_2Cl$ en chaîne latérale. La séquence addition-cyclisation a permis d'obtenir des indolines avec d'excellents rendements, mais aussi des azaindolines et une tétralone. La découverte d'une migration inattendue lors de l'étape de déshydrochloration a fourni les indoles, azaindoles et naphtole correspondant avec de bons rendements. Cependant, nous avons vu sur un exemple que la migration de la double liaison pouvait être compromise par la présence de groupes électrodonneurs sur l'aromatique.

²⁷⁶ (a) Debien, L.; Braun, M.-G.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2013**, 15, 6250. (b) Debien, L.; Quiclet-Sire, B.; Zard, S. Z. *Org. Lett.* **2012**, 14, 5118.

Il serait bien évidemment très intéressant de poursuivre cette méthode en l'adaptant à la synthèse d'autres hétérocycles (Schéma IV-52), comme par exemple ceux vu au chapitre II.

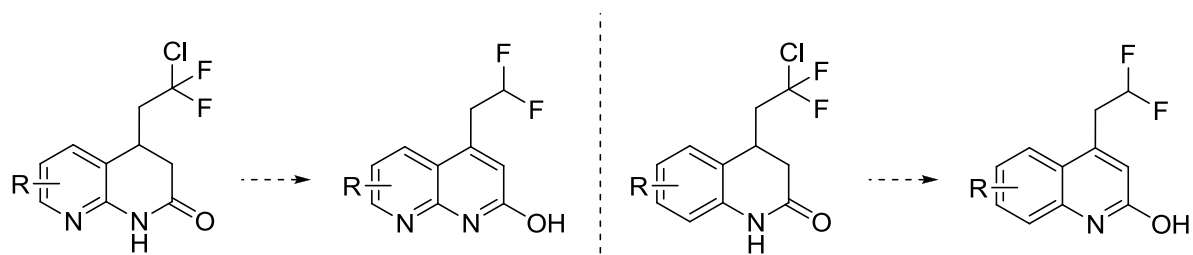


Schéma IV-52

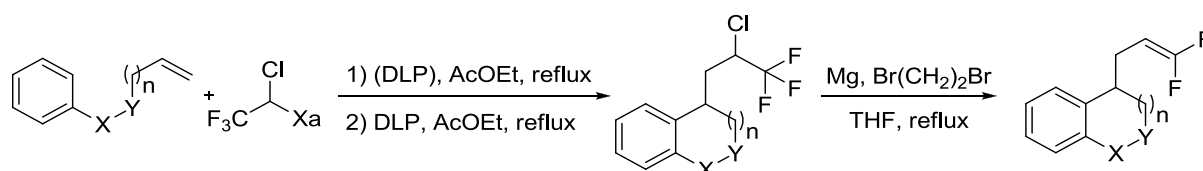
CONCLUSION GENERALE

La formation de liaison carbone-carbone fait très probablement partie des défis majeurs en chimie organique. De fait, la recherche sur le sujet est particulièrement intensive et concentre une grande attention de la part de la communauté scientifique. A cette fin, la chimie radicalaire offre des méthodes de choix pour la création de la liaison carbone-carbone, bien différentes des réactions classiques entre un électrophile et un anion, ou des transformations métallo-catalysées.

Au sein de la chimie radicalaire, la chimie des xanthates tient une place de choix. De par sa simplicité opérationnelle, sa compatibilité fonctionnelle, sa diversité et sa modularité, elle permet de réaliser des réactions réputées très difficiles par les méthodes classiques.

L'importance de la chimie du fluor, que ce soit dans le domaine pharmaceutique ou agrochimique, est indéniable. Sa capacité à modifier les propriétés physico-chimiques des molécules, tout en ne modifiant que très peu leur configuration, en font un outil exceptionnel et largement utilisé dans le secteur « recherche et développement » du milieu industriel.

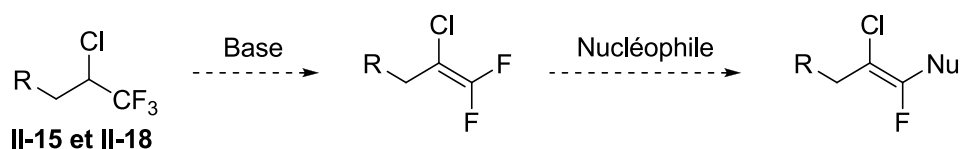
Au cours de cette thèse, nous nous sommes appuyés sur la chimie radicalaire des xanthates afin de développer de nouvelles méthodes de synthèse de squelettes ou fonctions fluorés. La capacité des atomes de fluor à stabiliser des radicaux en position α et β a été largement exploitée. Le chapitre II a présenté l'utilisation d'un xanthate fluoré pour la synthèse de vinyl *gem*-difluoré, comme chaîne latérale de plusieurs types d'hétérocycles. La séquence se déroule en trois étapes : addition radicalaire, cyclisation radicalaire et enfin élimination.



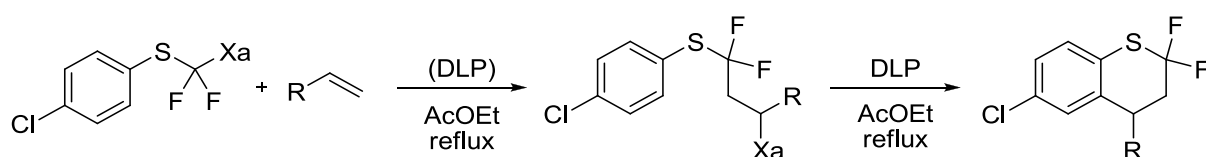
Nous avons montré qu'il était également possible d'utiliser cette méthode en série acyclique, en procédant à la réduction radicalaire de la fonction xanthate avant de procéder à l'élimination par traitement au magnésium.

Ces travaux ont permis de plus de résoudre quelques problèmes liés à la synthèse du xanthate **II-4**, et, grâce aux travaux réalisés précédemment par Wioletta Kośnik, nous avons pu proposer un protocole parfaitement reproductible et qui autorise facilement la montée en échelle. Il semble qu'il soit également possible de réaliser sur les substrats **II-15** et **II-18** une simple déshydrofluoruration. Il devrait alors également être envisageable d'effectuer des additions nucléophiles sur les alcènes trihalogénés obtenus.

CONCLUSION GENERALE

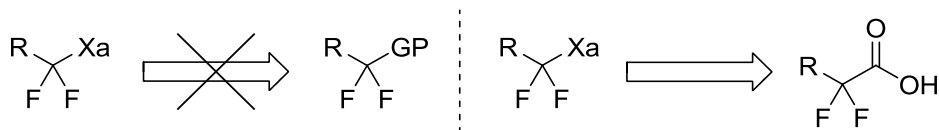


Dans le chapitre III, nous avons présenté une méthode convergente pour la synthèse de difluoro sulfures géminaux et de difluorothiochromanes. Nous avons entre autres montré la grande flexibilité de la méthode au travers d'une large série d'exemples. La première réaction d'addition radicalaire est très efficace et procède avec de bons voire excellents rendements. L'étape de cyclisation affiche des rendements plus modestes mais permet l'accès rapide à une structure bi-cyclique non triviale.

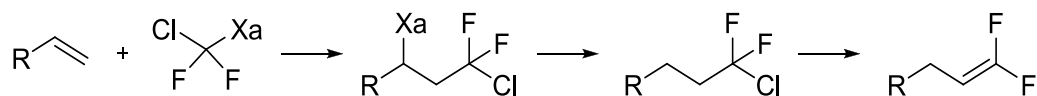


Nous avons également montré que, une fois la fonction xanthate transformée, les adduits pouvaient être transformés en alcènes *gem*-difluorés en seulement deux étapes.

Les xanthates **III-1** et **IV-1** ont été obtenus par une voie de synthèse atypique, similaire à celle utilisée pour l'obtention du xanthate de trifluorométhyle. Nous avons confirmé que la synthèse de xanthates α -fluorés par substitution directe était très difficile voire impossible, mais que l'utilisation d'acide carboxylique comme précurseur de la fonction xanthate pouvait s'avérer particulièrement efficace pour surmonter ce problème. Cette méthode pourrait, à l'avenir, être facilement appliquée pour la synthèse de nouveaux xanthates mono et difluorés en position géminale.

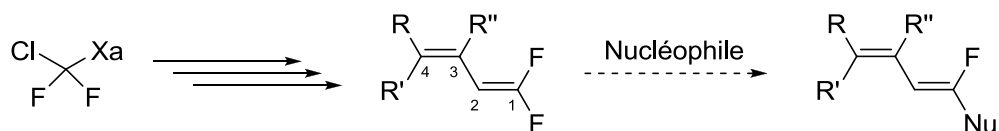


Dans le chapitre IV, nous avons montré que le xanthate **IV-1**, nouveau précurseur du radical 1-chloro-1-difluorométhyle, pouvait être employé pour la synthèse de dérivés possédant le motif $-\text{CF}_2\text{Cl}$ en position terminale. Ces derniers peuvent de plus être facilement transformés en oléfines terminales *gem*-difluorées.



Dans un deuxième temps, nous avons présenté une synthèse de diènes *gem*-difluorés, dont

on ne trouve que peu d'exemples dans la littérature. Cette méthode, qui repose sur l'utilisation d'une réaction d'allylation radicalaire utilisant des alcools allyliques activés pour la fragmentation radicalaire, offre de la souplesse quant à la fonctionnalisation en position 3. Plusieurs substituants ont pu être testés, mais des travaux complémentaires permettraient probablement de généraliser la méthode à d'autres groupes : sulfure, sulfoxyde, fluor, trifluorométhyle, *etc.*



De plus, de la même façon que les oléfines trihalogénés vues au chapitre II, ces diènes devraient pouvoir être utilisés dans des réactions de type addition-élimination pour fournir les diènes monofluorés correspondants.

Enfin, nous avons décrit comment une séquence addition-cyclisation radicalaire, suivie d'une réaction de déshydrochloration et d'une double migration de la liaison nouvellement formée, permettait d'accéder à des hétéroaromatiques bicycliques possédant une chaîne latérale fluorée. Nous avons employé cette méthode pour la synthèse d'indoles, d'azaindoles et de naphthols. Compte tenu de l'importance des composés hétérocycliques fluorés, il pourrait être intéressant de prolonger ces travaux, et de généraliser la séquence à d'autres composés aromatiques : quinoléines, azaquinoléines, *etc.*

