

THESE

Présentée en vue de
l'obtention du grade de

DOCTEUR ES SCIENCES
DE L'UNIVERSITE LOUIS PASTEUR
DE STRASBOURG

Spécialité Chimie Organique

par

Nicolas CADRAN

Ingénieur ENSCP

Fluoration nucléophile d'alcools et de composés carbonylés

Soutenue le 7 Juillet 2006 devant la commission d'examen:

Dr. André Mann

Pr. Bernard Langlois

Pr. Charles Portella

Dr. Laurent Saint-Jalmes

Pr. Daniel Uguen

Rapporteur interne

Rapporteur externe

Rapporteur externe

Examineur

Directeur de thèse

Avant-Propos

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de Synthèse Organique de l'Ecole Européenne de Chimie, Polymères et Matériaux de Strasbourg, sous la direction du Professeur Daniel Uguen. Je tiens à lui faire part de ma profonde reconnaissance pour m'avoir accueilli dans son laboratoire et pour l'attention, l'aide et la confiance dont il a fait preuve durant ces années de thèse.

Je remercie également les Professeurs Bernard Langlois et Charles Portella, ainsi que les Docteurs André Mann et Laurent Saint-Jalmes d'avoir accepté de juger ce travail.

Je remercie Rhodia et le CNRS pour avoir financé ce projet, ainsi que le Docteur Laurent Saint-Jalmes pour son soutien.

Je tiens à remercier Michel Schmitt du Service Commun de RMN de l'ECPM, Laurence Ostwald de l'IPCMS.

Enfin, un grand merci à tous les membres du laboratoire que j'ai pu côtoyer et qui par leur disponibilité et leur bonne humeur m'ont permis de travailler dans une ambiance joyeuse et conviviale : Cécilie, Pascal, Thomas, Bénédicte, Carolina, Céline, Vincent, Katia, Amandine, Damien, Nicolas, Renaud, Guillaume, Sophie et Yazan.

Abréviations

AcOEt :	acétate d'éthyle
AcOH :	acide acétique
aq:	aqueux
Ar :	aryle
<i>n</i> -Bu :	groupement <i>n</i> -butyle
<i>t</i> -Bu:	groupement <i>t</i> -butyle
cat :	catalytique
CCM :	chromatographie sur couche mince
CH ₂ Cl ₂ :	dichlorométhane
cm:	centimètre
<i>m</i> -CPBA :	acide métachloroperbenzoïque
CPG :	Chromatographie en phase gazeuse
Cy :	cylohexyle
DBU :	1,8-diaabicyclo[5,4,0]undèn-7-ène
DIPEA :	diisopropyléthylamine
DMF :	N,N diméthylformamide
DMSO :	diméthylsulfoxyde
Eb :	Point d'ébullition
EP :	Ether de pétrole (fraction 40-60°C)
eq :	équivalent
Et :	groupement éthyle

Et ₂ O :	diéthyléther
EtOH :	éthanol
g :	gramme
GP :	groupe protecteur
h :	heure
HMDS :	Héxaméthylidisilazane
Hz :	Hertz
IR :	infra-rouge
j :	jour
J :	constant de couplage (en Hertz)
Me :	groupement méthyle
MeOH :	méthanol
mL :	millilitre
MM :	masse moléculaire
NCS :	n-chlorosuccinimide
NMM :	N-méthylmorpholine
OTf :	triflate
OTs :	tosylate
P :	pression
Ph :	groupement phényle
ppm	partie par million
<i>i</i> -Pr :	groupement <i>i</i> -propyle
quant :	quantitatif
Rdt :	rendement
Rf :	rapport frontal en CCM
T :	température
t.a. :	température ambiante
TBABF :	hydrogénodifluorure de tétrabutylammonium
TBAF :	fluorure de tétrabutylammonium trihydraté
TBAT :	triphényldifluorosilicate de tétrabutylammonium
TMS :	triméthylsilyle
THF :	tétrahydrofuranne
tr :	temps de rétention

Introduction générale

Ces dernières années, un intérêt très fort a été porté à la fluoration sélective de molécules organiques présentant une activité biologique. La substitution d'atomes d'hydrogène ou d'oxygène dans une molécule par un atome de fluor se traduit le plus souvent par une amélioration significative de son profil pharmacologique et de sa stabilité, en particulier à l'hydrolyse ou à l'oxydation. Cette possibilité de moduler l'activité d'une molécule par introduction d'un ou plusieurs atomes de fluor est très exploitée en chimie médicinale et ceci explique l'effort important consacré durant ces quinze dernières à la conception de réactifs de fluoration.

L'un des réactifs les plus populaires est un perfluorure de soufre plus connu sous le nom de DAST (DiethylAminoSulfur Trifluoride). Ce réactif permet, notamment, de convertir des composés carbonylés en dérivés *gem*-difluorés correspondants.¹ Son emploi est cependant problématique, ceci en raison de son instabilité :² il peut donner lieu de façon incontrôlée à des explosions et son usage à l'échelle industrielle est proscrit. Des agents de fluoration plus conviviaux que le DAST, en particulier les N-fluoroamines,³ ont été ultérieurement proposés mais la recherche de réactifs (ou de conditions) plus simples reste un domaine ouvert.

L'objectif de ce travail de thèse, lequel a été réalisé dans le cadre d'une collaboration avec la société Rhodia et le CNRS (BDI CNRS-Industrie), était de trouver des conditions permettant de convertir des composés oxygénés tels qu'alcools, hydroxyesters, aldéhydes ou cétones en dérivés fluorés correspondants. Il était précisément demandé que les réactifs proposés ne fassent appel pour leur préparation qu'à des anions fluorures : toute forme de fluor électrophile, que nous désignerons par « F⁺ », était à éviter. Les conditions éventuellement trouvées devaient de plus être suffisamment originales pour permettre une demande de brevet. L'enjeu était particulièrement difficile.

¹ Middelton, W.J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 574-578

² Lal, G. S.; Pez, G. P.; Pesaresi, R. J.; Prozonic, F. M.; Cheng, H. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7048-7054

³ Banks, R.E. *J. Fluorine Chem.* **1998**, *87*, 1-17 et références citées

Re, S. ; Adachi, K. *Speciality Chemicals Magazine* **2004**, 28-31

La façon la plus évidente pour convertir un alcool en fluorure d'alkyle par voie nucléophile consiste à convertir le groupement hydroxyle en groupe partant puis à procéder à une substitution nucléophile à l'aide d'anions fluorures.

Des solutions existent. Dans le cas des α -hydroxyesters, on peut, par exemple, échanger l'hydroxyle pour un atome de brome puis effectuer une réaction de Finkelstein⁴ (schéma 0.1).

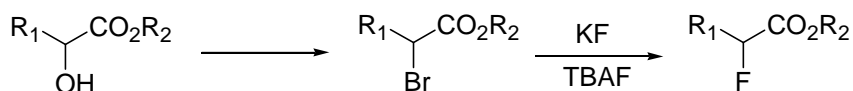


Schéma 0.1 : fluoration de dérivé halogéné par réaction de Finkelstein

Cependant, le problème récurrent de tous ces échanges est la tendance des fluorures, en particulier alcalins, à se comporter plus volontiers comme base que comme nucléophile. Diverses combinaisons tel le mélange KF-TBAF utilisé dans l'exemple précédent ont été recommandées pour accroître la nucléophilie de KF. Cependant, même dans ces conditions il y a épimérisation, ce qui illustre la dualité basicité/nucléophilie des anions fluorures.

Une autre solution est de convertir un alcool en ester sulfonique. Les combinaisons d'un fluorure d'acide sulfonique perfluoré, par exemple $\text{C}_4\text{F}_9\text{SO}_2\text{F}$, avec, soit un fluorure d'alkylammonium,⁵ soit du DBU,⁶ ou d'autres amines,⁷ et même du fluorure de potassium⁸ ont été utilisées et dans certains cas de bons rendements sont observés. Cependant, ces conditions cadraient mal avec nos objectifs puisque la préparation des fluorures de perfluorosulfonyl fait appel à du fluor électrophile.

Plus satisfaisants pour nous étaient les fluorures d'arylsulfonyl puisqu'on les obtient par traitement au KF des chlorures correspondants. Quelques exemples de fluoration d'alcools à l'aide de ces réactifs existent. Associés au fluorure de tétrabutylammonium (TBAF), les fluorures de sulfonyl donnent avec les alcools les fluorures d'alkyles correspondants; accompagnés, cependant, de produits d'élimination (alcènes), ou d'hydrolyse (alcool).⁹ Ils n'ont par contre jamais été essayés avec les aldéhydes ou les cétones.

Sur la base de ces résultats, nous avons réexaminé la fluoration d'alcools et de composés carbonylés, principalement des benzaldéhydes, à l'aide du fluorure de tosyloxy. Par analogie avec la combinaison $\text{C}_4\text{F}_9\text{SO}_2\text{F}$ -DBU mentionnée précédemment, l'idée était d'associer ce fluorure avec une base azotée comme l'imidazole et un fluorure inorganique, l'espoir étant que les ions fluorures auraient dans ces conditions un caractère suffisamment nucléophile pour déplacer efficacement un groupement tosyloxy (schéma 0.2).

⁴ Kalarites, P. ; Regenge, R.W. *Organic Syntheses*, 69, 10-15 (coll vol 8 p.258)

⁵ Ashton, T.D.; Scammels, P.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 3361-3363
Shimizu, M.; Nakahara, Y.; Yoshioka, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4207-4210

⁶ Bennua-Skalmowski, B. ; Vorbrüggen, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2611-2614

⁷ Yin, J. ; Zarkorosky, D. ; Thomas, D.W. ; Zhao, M.M. ; Huffman, M.A. *Org. Lett.* **2004**, 6, 1465-1468

⁸ Kim, D.W. ; Sung, C.E. ; Chi, D.J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 10278-10279
Harrack, M.; Ullmann, J. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1432-1435

⁹ Nakahara, Y. ; Shimizu, M. ; Yoshioka, H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 2325-2326

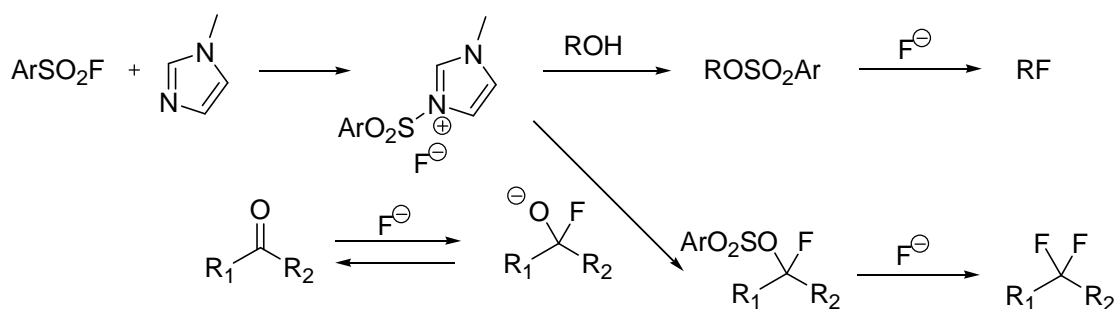


Schéma 0.2 : fluoration en présence de fluorure de tosylyle

Une telle hypothèse n'est pas déraisonnable puisque c'est très probablement sur le même principe que s'effectuent les fluorations à l'aide du DAST (Schéma 0.3).

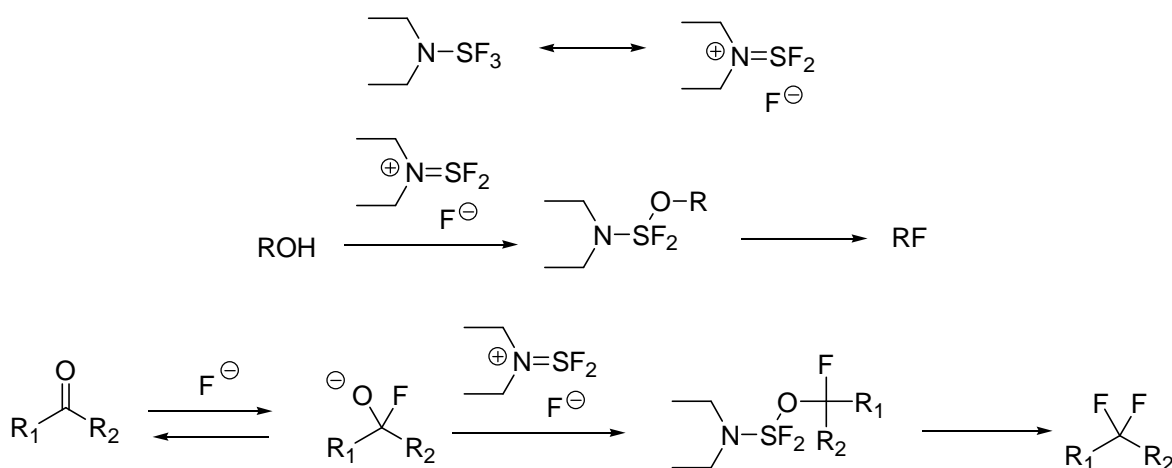


Schéma 0.3 : fluoration d'alcools et de composés carbonyles avec le DAST

Le mécanisme admis fait également intervenir l'addition nucléophile de l'anion fluorure libéré par ionisation du réactif à un groupement carbonyle pour donner un fluoroalcool, lequel, tout comme les alcools, est activé par le résidu électrophile libéré lors de cette ionisation pour donner par attaque nucléophile d'un ion fluorure un produit fluoré (schéma 0.3).

Les résultats obtenus dans cette voie ont été assez mitigés, cependant. De façon intéressante, cette recherche a permis de mettre en évidence une réaction assez originale d'oxydation d'aldéhydes aromatiques en esters correspondants. Tous ces résultats sont regroupés dans le chapitre II du mémoire.

Une autre façon d'activer la fonction alcool consiste à former un imidate (sel de Vilsmeier); c'est ainsi que les chlorations des alcools, et même des acides carboxyliques, à l'aide de la combinaison DMF.SOCI₂ (ou DMF.POCl₃) procèdent (schéma 0.4).

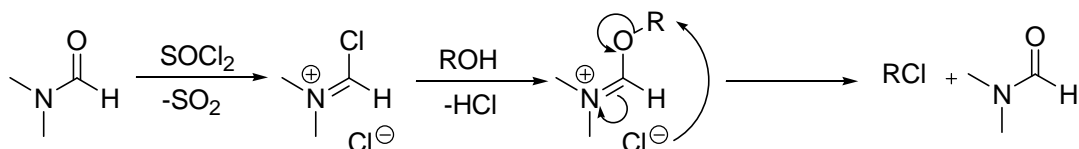


Schéma 0.4 : chloration d'alcools par le système DMF/SOCl₂

Selon toute vraisemblance, un tel schéma opère également dans la fluoration des alcools par les alkylamines α,α' -difluorées, composés que l'on désigne communément sous le nom de réactifs de Yarovenko¹⁰ (schéma 0.5).

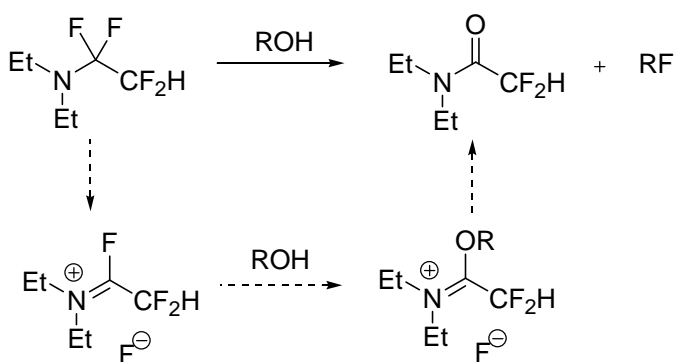


Schéma 0.5 : fluoration d'alcools par les alkylamines α,α' -difluorées

Par analogie avec ces réactions, nous avons porté notre attention sur une possible utilisation, d'une part, des sels de 2-fluoropyridinium (réactifs de Mukaiyama), d'autre part, d'amines α,α' -difluorées dérivées d'amides aromatiques,¹¹ et notamment de phénanthridinones, comme agents de fluoration nucléophile. Dans les deux cas, en activant une fonction amide par SOCl₂ ou un réactif équivalent équivalent -P(O)Cl₃, (COCl)₂- puis en effectuant une substitution nucléophile par un anion fluorure on peut accéder, soit à une amine α -difluorée, soit au fluorure de fluoroiminium correspondant. En admettant que la réactivité des dérivés fluorés ainsi obtenus soit proche de celle des réactifs de Yarovenko, aurait ainsi été réussie la fluoration nucléophile visée : alors que ces derniers réactifs s'obtiennent par addition nucléophile de diéthylamine à un perfluoroalcène et nécessitent donc pour leur préparation du F⁺, les amines fluorées visées auraient été obtenues en ne faisant appel qu'à des anions fluorures (schéma 0.6).

¹⁰ Yarovenko, N.N.; Raksha, M.A. *J. Gen. Chem. USSR* **1959**, *29*, 2125

Sharta, C.M.; Sheppard, W.A. *Org. React.* **1974**, *21*, 125

¹¹ Hidaka, T., Fushimi, N., Yoshimura, T., Kawai, T. **Mitsubishi Gas Chemical Co.** pub n°:EP1422216

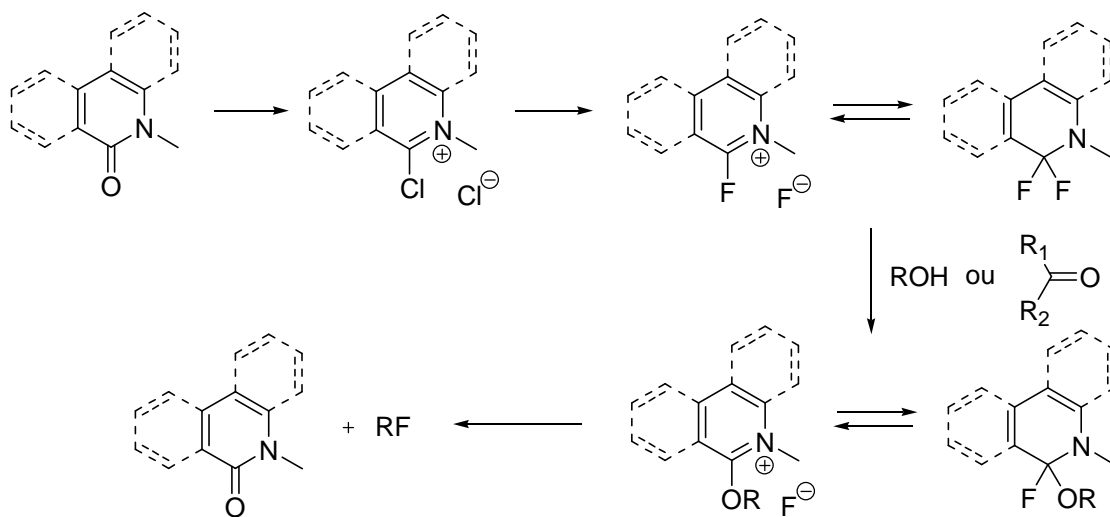


Schéma 0.6 : fluoration d'alcool par des imidates

L'utilisation du réactif de Mukaiyama pour effectuer des réactions de fluoration d'alcools, d'aldéhydes ou de cétones n'a, à notre connaissance, jamais été signalée dans la littérature. Nous décrivons respectivement dans les chapitres III et IV les résultats obtenus en fluoration nucléophile de tels composés à l'aide du réactif de Mukaiyama et de fluorures de fluoroimminium dérivés d'arylamides.

De la même façon, nous nous sommes intéressés au fluorure de cyanuryle comme agent de fluoration nucléophile et les résultats de cette étude, complétés par ceux de diverses expériences réalisées, par exemple, avec le chlorure de difluorométhylsulfonyle sont rassemblés dans un cinquième et dernier chapitre.

Il nous a paru opportun, sinon utile, de faire figurer en préambule à l'exposé de tous ces résultats un résumé le plus succinct possible de l'abondante littérature concernant les dérivés organofluorés, et en particulier leur mode de préparation.¹² Cette bibliographie constitue le chapitre I du mémoire, dont le plan général s'établit donc comme suit :

¹² Gerstenberger, M.R.C.; Haas, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, *20*, 647-667
Tozer, M.J. ; Herpin, T.F. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8619-8683

Sommaire

Chapitre I : présentation générale de l'atome de fluor : caractéristiques, applications et méthodes de synthèse

I-1) Singularités des composés organofluorés	
I-1-1) Propriétés de l'atome de fluor	
I-1-1-1) Sa taille et son électronégativité	13
I-1-1-2) Ses effets inductifs et de résonance	14
I-1-1-3) Pouvoir électrodonneur et la formation de liaisons de faible énergie	16
I-1-1-4) le caractère hydrophobe des composés organofluorés	23
I-1-1-5) L'allongement du temps de vie <i>in vivo</i> des composés organofluorés	24
I-1-1-6) Effet sur l'acidité et la basicité des molécules	26
I-1-1-7) Conclusion	27
I-1-2) Principales applications industrielles des composés organofluorés	28
I-2) Synthèse de composés organofluorés ; analyse de la littérature	
I-2-1) L'utilisation des synthons fluorés	33
I-2-2) La fluoration de molécules organiques	
I-2-2-1) La fluoration radicalaire avec le difluor	39
I-2-2-2) La fluoration électrophile de molécules organiques	40
I-2-2-3) Synthèse de composés organofluorés par voie nucléophile	41
I-2-2-3-1) L'utilisation de fluorures métalliques	43
I-2-2-3-2) Les fluorures d'ammonium et leurs dérivés	48
I-2-2-3-3) L'utilisation de l'acide fluorhydrique et de ses dérivés	67
I-2-2-3-4) Les fluorures d'halogènes	74
I-2-2-3-5) Le DAST et le réactif de Yarovenko	76
I-3) Conclusion	80

Chapitre II : Utilisation du fluorure de tosyle ; une oxydation originale d'aldéhydes en esters

II-1) Objectifs ; présentation du principe de fluoration	83
II-2) Un résultat inattendu : l'oxydation de benzaldéhydes en dérivés benzoylés par le système fluorure de tosyle/ imidazole	
II-2-1) Préparation des sels d'imidazolium	88
II-2-2) Essais de fluoration du 4-nitrobenzaldéhyde par le réactif de Rapoport en présence d'ions fluorures	91
II-2-3) Le système fluorure de tosyle/N-méthylimidazole	92
II-3) Etude de la réaction	
II-3-1) Utilisation de diverses sources d'ions fluorures	95
II-3-2) Modification de la base	96
II-3-3) Essais en présence d'alcools ; oxydation de benzaldéhydes en benzoates de méthyle	97
II-3-4) Essais avec d'autres composés carbonylés	99
II-4) Réactivité des alcools avec le réactif TSF.base azotée	101
II-5) Conclusion et perspectives	104
Partie expérimentale de chapitre II	105

Chapitre III : Fluoration d'alcools et de composés carbonylés à l'aide de sels de 2-fluoropyridinium

III-1) Exposé des objectifs et analyse de la littérature	
III-1-1) Définition d'un réactif de fluoration nucléophile des composés carbonylés (aldéhydes, cétones) et des alcools	123
III-1-2) Les réactifs de Mukaiyama	124
III-2) Préparation et réactivité du tosylate et du triflate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium	
III-2-1) Synthèse du tosylate et du triflate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium	140
III-2-2) Réactivité en présence de différents fluorures ; résultats	142
III-2-3) Formation des sels d'alkoxy-pyridinium et réactivité	145
III-3) Préparation des fluorures de 1-méthyl-2-fluoropyridinium et quinolinium	
III-3-1) Synthèse du fluorure de 1-méthyl-2-fluoropyridinium	148
III-3-2) Synthèse du fluorure de 1-méthyl-2-fluoroquinolinium	150
III-3-3) Réactivité	154
III-4) Préparation des sels de 1-adamantyl-2-fluoropyridinium	156
III-5) Essais de fluoration à l'aide de polyhydrogénofluorures de tétrabutylammonium TBAF.xHF	
III-5-1) Réactivité avec les sels d'alkoxy-pyridinium	161
III-5-2) Fluoration de l'alcool 4-nitrobenzylique	162
III-5-3) Difluoration du 4-nitrobenzaldéhyde	163
III-6) Etude de la fluoration induite par le tosylate et du triflate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium en présence des sels de tétrabutylammonium TBAF.xHF	
III-6-1) Variation de la stœchiométrie	165
III-6-2) Utilisation de différents sels de polyhydrogénofluorures de tétrabutylammonium	167
III-6-3) Modification de la base	168
III-6-4) Modification du sel de pyridinium	170
III-6-5) Essais en présence d'un acide de Lewis	172
III-6-6) Réaction secondaire dans le cas du tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium	173
III-6-7) Rôle du solvant	175
III-6-8) Apport d'une source d'ions fluorures supplémentaires	177
III-6-9) Etude cinétique de la fluoration quelques benzaldéhydes substitués en para	178
III-7) Applications	
III-7-1) Fluoration des alcools par le système sel de 2-fluoropyridinium/TBAF.HF	
III-7-1-1) Fluoration d'alcools simples	181
III-7-1-2) Fluoration de composés α hydroxylés	183
III-7-1-3) Préparation d' α -fluoroesters optiquement actifs	185
III-7-2) Fluoration des aldéhydes par le système sel de 2-fluoropyridinium/TBAF.HF	
III-7-2-1) Mise au point des conditions réactionnelles	189
III-7-2-2) Fluoration de benzaldéhydes	189
III-7-2-3) Les aldéhydes aliphatiques	191
III-7-3) Fluoration des divers composés carbonylés par le système sel de 2-fluoropyridinium/TBAF.HF	
III-7-3-1) Les dicétones et les cétoesters	194
III-7-3-2) Les cétones	196
III-8) Conclusion	197
Partie expérimentale du chapitre III	199

Chapitre IV : Les difluoroalkylamines

IV-1) Exposé des objectifs et analyse de la littérature	
IV-1-1) Le réactif de Yarovenko	
IV-1-1-1) Synthèse du réactif	253
IV-1-1-2) Réactivité	254
IV-1-2) Amélioration de la réactivité des difluoroalkylamines	
IV-1-2-1) Les difluoroalkyldiamines	257
IV-1-2-2) L'utilisation de $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$	258
IV-1-2-3) L'utilisation des micro-ondes	259
IV-2) Préparation des réactifs	
IV-2-1) Préparation des amides	261
IV-2-2) Synthèse de chlorures de chloroimminium	262
IV-2-3) Synthèse de difluoroalkylamines et problèmes rencontrés	263
IV-3) Etude de la fluoration d'alcools et de carbonyles dans différentes conditions réactionnelles	
IV-3-1) Réactivité sur les alcools	265
IV-3-1-1) Activation du réactif	266
IV-3-1-2) Résultats	267
IV-3-2) Essais avec le 4-nitobenzaldéhyde	269
IV-3-3) Fluoration de composés carbonylés par le système difluoroamine. KHF_2	272
IV-4) Les triflates de trifloxyimminium et leur réactivité vis-à-vis des alcools	
IV-4-1) Littérature	274
IV-4-1) Résultats	276
IV-6) Conclusion	278
Partie expérimentale du chapitre IV	279
Chapitre V : Réactivité du fluorure de cyanuryle et du chlorure de difluorométhylsulfonyle	
V-1) Analyse de la littérature et exposé des objectifs	301
V-2) Essais avec la DMF	
V-2-1) Le chlorure de cyanuryle en présence de DMF	305
V-2-2) Le fluorure de cyanuryle ; résultats	307
V-3) Développement du catalyseur ; utilisation de benzamides et de phénylsulfoxyde	
V-3-1) Utilisation de benzamides	309
V-2-1) Utilisation d'arylsulfoxydes	310
V-4) Etude la réaction	
V-4-1) Discussion	312
V-4-2) Etude cinétique	313
V-5) Le chlorure de difluorométhylsulfonyle	317
V-6) Conclusion et perspectives	322
Partie expérimentale du chapitre V	323
Conclusion générale	333

Chapitre I :
Présentation générale de l'atome de fluor :
caractéristiques, applications et
méthodes de synthèse

I-1) Singularités des composés organofluorés

I-1-1) Propriétés de l'atome de fluor¹³

I-1-1-1) Sa taille et son électronégativité

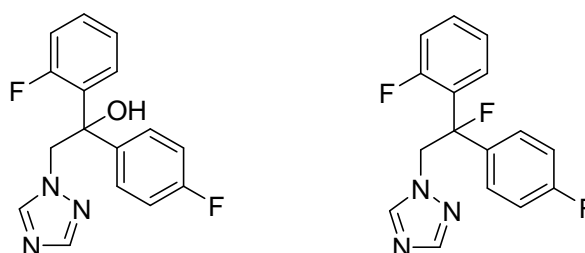
Le rayon de Van der Waals de l'atome de fluor (1,47Å) est proche de celui de l'atome d'hydrogène (1,2 Å). Ainsi, un résidu CF occupe un volume inférieur à un groupement méthyle, ou hydroxyle, pas si éloigné de celui d'un CH (tableau 1.1). Du point de vue stérique, il est donc possible de remplacer un atome d'hydrogène par un atome de fluor dans une molécule biologiquement active sans que l'affinité pour la cible soit considérablement modifiée.

liaison	Rayon de Van der Waals (Å)	Longueur (Å)	Taille totale (Å)
C-H	1.20	1.09	2.29
C=O	1.50	1.23	2.73
C-O	1.52	1.43	2.95
C-F	1.47	1.35	2.82
O-H	1.20	0.96	2.16

Tableau 1.1: tailles de quelques atomes et longueurs de liaison

De plus, d'un point de vue électronique, le fluor ressemble beaucoup à un groupe hydroxyle. Le remplacement d'un résidu COH par un groupement CF n'induit de perturbations électroniques dans le reste de la molécule.

Ainsi, dans la molécule de Flutriafol, un fongicide produit par Syngenta, il a été possible de remplacer une fonction alcool tertiaire par un atome de fluor sans altérer l'activité biologique¹⁴(schéma 1.1).



Flutrifol (Impact, Syngenta)

Schéma 1.1 : le flutriafol et son analogue trifluoré

¹³ Smart, B.E. *J. Fluorine Chem.* **2001**, 109, 3-11

¹⁴ Northwood, P.J. ; Paul, J.A. ; Gibbard, M. ; Noon, R.A., *Chem. Abstr.*, **1986**, 104, 143806

Bien que l'orientation angulaire d'un CF₂ soit différente de celle d'un CHOH, ces deux groupements occupent quasiment le même espace. Ainsi, du point de vue stérique, un CF₂ peut remplacer un CHOH mieux que ne le ferait un CHF (schéma 1.2).

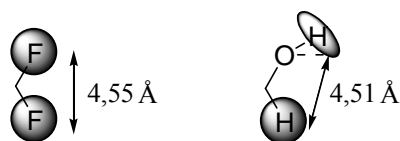
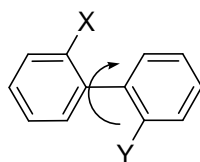


Schéma 1.2 : équivalence stérique entre le groupement difluorométhyle et le groupement hydroxyméthylène

De même, la taille apparente du groupement trifluorométhyle est comparable à celle d'un substituant isopropyle. Ceci a pu être mis en évidence par le calcul des barrières de rotation de dérivés biaryliques¹⁵ (tableau 1.2).



X	Y	ΔH (kcal/mol)
Me	Me	27
Me	<i>i</i> -Pr	30
Me	CF ₃	29
CF ₃	CF ₃	33

Tableau 1.2 : barrières de rotation de quelques systèmes biaryliques

I-1-1-2) Les effets inductifs et de résonance

Étant donnée l'électronégativité très forte de l'atome de fluor, on pourrait s'attendre à ce que son influence électronique soit due principalement à un effet inductif $-I_{\sigma}$. Cependant, en raison de la faible longueur de la liaison C-F, l'effet $-I_{\sigma}$ est contrebalancé par un fort effet donneur d'électrons $+M$ et $+I_{\pi}$ du fluor¹⁶.

¹⁵ Halgreen, T. *J. Comp. Chem.* **1996**, 17, 490-519

¹⁶ Carroll, T.X. ; Thomas, T.D.; Bergersen, H. ; Borve, K.J. ; Saethre, L.J. *J. Org. Chem.* **2006**, 71, 1961-1968

La supériorité de l'effet mésomère donneur par rapport à l'effet inductif attracteur est illustrée par la stabilisation d'un carbocation par un atome de fluor. Par contre, les atomes de fluor déstabilisent le carbanion correspondant par répulsion électrostatique p-n. La même répulsion s'opère avec les électrons π d'une double liaison carbone-carbone, ce qui a pour effet de la polariser (schéma 1.3).

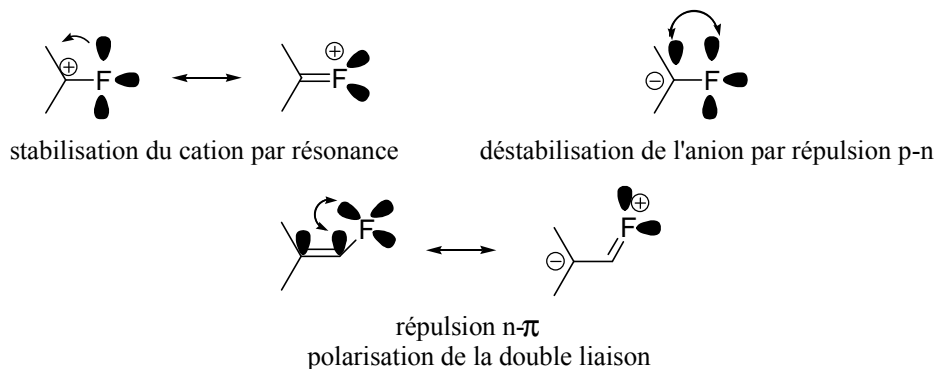


Schéma 1.3 : Effets électroniques du fluor

L'effet est sensiblement différent pour un groupement trifluorométhyle. L'effet électro-attracteur est tel qu'une charge positive en α est déstabilisée ; au contraire, une charge négative est stabilisée à la fois par effet inductif et par hyperconjugaison négative¹⁷ (schéma 1.4).

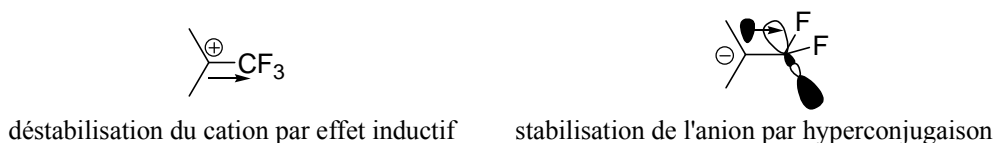


Schéma 1.4 : effets électroniques du groupement trifluorométhyle

La déstabilisation des carbocations substitués par un CF_3 ressort des travaux de Tidwell et de Olah.^{18,19} Tidwell a montré que la solvolysse du triflate de 2-(trifluorométhyl)-2-propyle est un million de fois plus lente que celle du triflate d'isopropyle.¹⁸

De plus, Olah a observé que le carbocation issu du 1,1,1-trifluoro-2-propanol ne se formait pas, même dans un milieu super acide ($\text{FSO}_3\text{H-SbF}_5 \text{ SO}_2$)¹⁹ : l'espèce présente dans le milieu est l'alcool protoné (schéma 1.5).

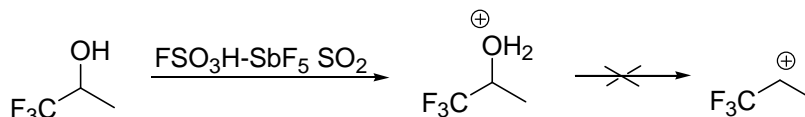


Schéma 1.5 : déstabilisation du carbocation trifluorométhylé

¹⁷ Dixon, D.A. ; Fukunaga, T. ; Smart, B.E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 4027-4031

¹⁸ Jansen, M.P. ; Koshy, K.M. ; Mangru, N.N. ; Tidwell, T.T. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, 103, 3863-3867

¹⁹ Olah, G.A. ; Pittman, C.U. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, 88, 3310-3312

En ce qui concerne les dérivés aromatiques, l'attaque du fluorobenzène par un réactif électrophile conduit à la formation d'un produit substitué en para de l'atome de fluor en raison des effets +M et +I_π (schéma 1.6).

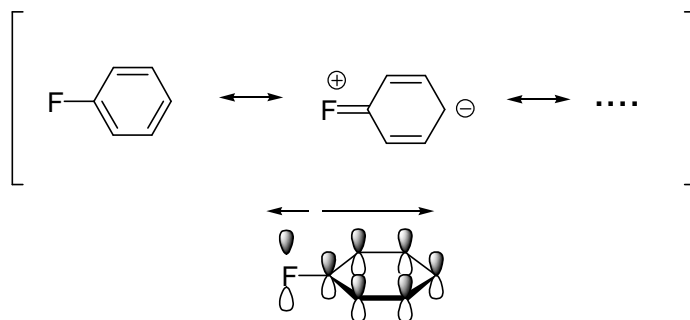


Schéma 1.6 : effets électroniques de l'atome de fluor sur les dérivés aromatiques

Cependant, l'effet inductif -I_σ peut opérer : l'hexafluorobenzène peut subir des attaques nucléophiles pour donner des produits de substitution (schéma 1.7).

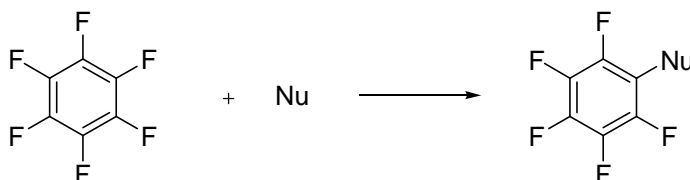


Schéma 1.7 : effet inductif chez l'hexafluorobenzène

I-1-1-3) Pouvoir électrodonneur et formation de liaisons de faible énergie

- Les liaisons fluor-hydrogène

L'élément fluor est très fortement électronégatif mais les doublets non liants permettent cependant l'établissement de liaisons faibles avec d'autres atomes. Ainsi, la présence d'une fonction hydroxyle à proximité d'un atome de fluor permet la formation d'une liaison hydrogène H...F, et ceci qu'elle soit intra ou intermoléculaire²⁰.

Les cyclophanes représentés dans le schéma 1.8 ont été synthétisés et leurs structures étudiées (RX, IR et RMN) afin de montrer l'existence d'une telle liaison.

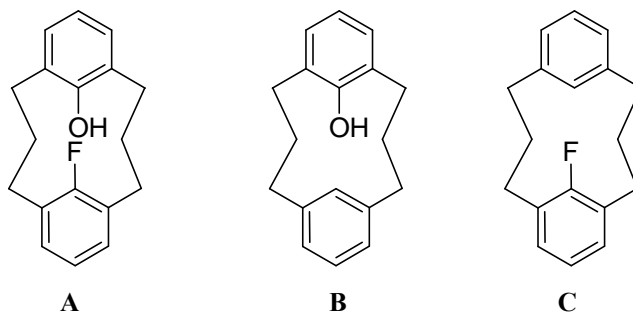


Schéma 1.8 : cyclophanes

²⁰ Takemura, H. ; Kotoku, M. ; Yasutake, M. ; Shinmyozu, T. *Eur. J. Org. Chem*, **2004**, 2019-2024

En plus d'une modification du déplacement chimique de l'atome d'hydrogène de la fonction hydroxyle, le spectre RMN ^1H indique l'existence d'un couplage H-F ($J=6$ Hz) et donc d'une interaction entre ces deux atomes. A l'état solide, la fréquence de vibration de la liaison OH de la molécule **A** est plus élevée que celle de **B**, ce qui indique que la molécule **A** possède une liaison anti-hydrogène. L'étude cristallographique de la molécule **A** a révélé l'existence de deux conformations privilégiées (schéma 1.9). L'un de ces conformères ne semble pas comporter de liaison hydrogène ($\text{F}\cdots\text{H}_{19}$) alors que l'autre en montre une : la distance $\text{H}_{20}\cdots\text{F}$ est de 2.11 Å ; cette distance est plus petite que la somme des rayons de Van der Waals des atomes d'hydrogène (1.20 Å) et de fluor (1.47 Å), ce qui dénote la présence d'une telle liaison, dont l'énergie se situerait entre 0.84 et 3.7 KJ/mol.

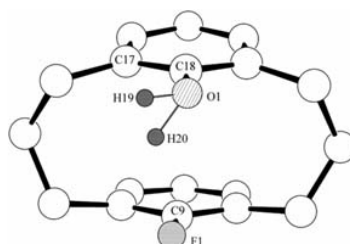
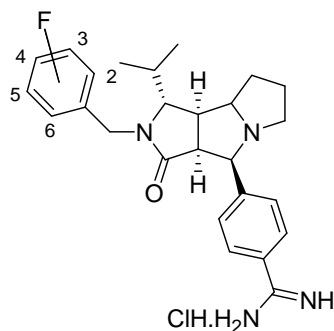


Schéma 1.9 : structures du cyclophane A

- Les liaisons fluor-carbonyle

Il est également possible de former des liaisons dipolaires entre un atome de fluor et un groupement polarisé comme la fonction carbonyle²¹. Un exemple de ce phénomène est fourni par une étude d'inhibiteurs de la thrombine²² (schéma 1.10).



Entrée	F (R^1)	Ki [mm^3] ^a	Sélectivité ^b
1	----	0.31	15
2	2-F	0.5	9.8
3	3-F	0.36	26
4	4-F	0.057	67
5	2,6-F ₂	0.61	9.0
6	3,5-F ₂	0.59	25
7	1,2,3,4,5-F ₅	0.27	44

a L'incertitude sur les valeurs de Ki est de 20 %. b Ki(trypsin)/Ki(thrombin).

Schéma 1.10 : Inhibiteurs de la thrombine

Tableau 1.3 : efficacité des inhibiteurs de la thrombine

Il a été observé qu'une meilleure reconnaissance de la thrombine se produisait lorsqu'un fluor était présent en position 4 sur le groupement benzyle de la molécule représentée (entrée 4 et 7 du tableau 1.3), alors qu'un effet inverse était observé pour une autre position. La même constatation a pu être faite avec des inhibiteurs du même type dont la partie tricyclique a été modifiée.

Barbarich, T. J.; Rithner, C. D.; Miller, S. M.; Anderson, O. P.; Strauss, S. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4280-4281

²¹ Dunitz, J. *ChemBioChem*, **2004**, *5*, 614-621

Une analyse RX de l'inhibiteur n°4 du tableau 1.3 indique que le fluor benzylique est très proche de la thrombine ($d \leq 4\text{\AA}$) et pointe en direction d'un groupement carbonyle de celle-ci (schéma 1.11), ce qui peut être le signe d'une interaction.

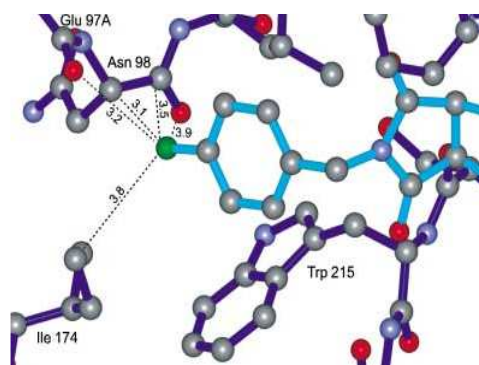


Schéma 1.11: mode de liaison de la partie 4-fluorobenzyl avec la thrombine

L'établissement d'une interaction fluor-carbonyle pourrait donc expliquer la meilleure reconnaissance de la thrombine par le dérivé fluoré 4 comparativement au dérivé non fluoré. L'énergie de cette interaction serait de l'ordre de 1.0 kcal/mol.

Afin de pouvoir généraliser, les auteurs ont analysé de façon systématique les distances entre un atome de fluor de l'inhibiteur et le groupement carbonyle de la protéine complexée (voir schéma 1.12). Il ressort de cette étude, que la distance d_1 entre le fluor et le carbone du carbonyle ne dépend, ni de la distance d_2 entre le fluor et l'hydrogène en α du carbonyle, ni de la distance d_3 entre le fluor et le carbone en α du carbonyle. La proximité de l'atome de fluor et de ce groupement carbonyle peut donc résulter d'une interaction directe fluor/carbonyle sans intervention de l'environnement du carbonyle.

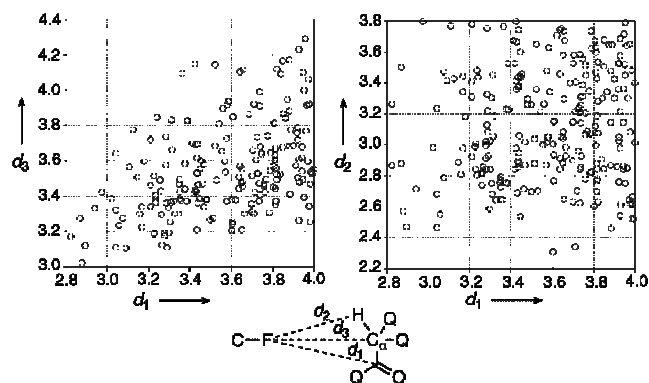


Schéma 1.12 : distances fluor/carbonyle de divers complexes

²² Olsen, J.A.; Banner, D.W.; Seiler, P.; Sander, U.O.; D'Arcy, A.; Stihle, M.; Müller, K.; Diederich, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 22, 2507-2511

- Les coordinations fluor-cation

L'atome de fluor est également capable de coordonner les cations métalliques, notamment alcalins. Ainsi, en 1970, la structure cristalline d'un fluorocitrate de rubidium a révélé la proximité du cation rubidium et de l'atome de fluor. Il a été proposé que cette interaction était la cause de la forte toxicité de ce sel, lequel inhibe l'aconitase.²³

Des interactions du même type ont été depuis mises en évidence (schéma 1.13).

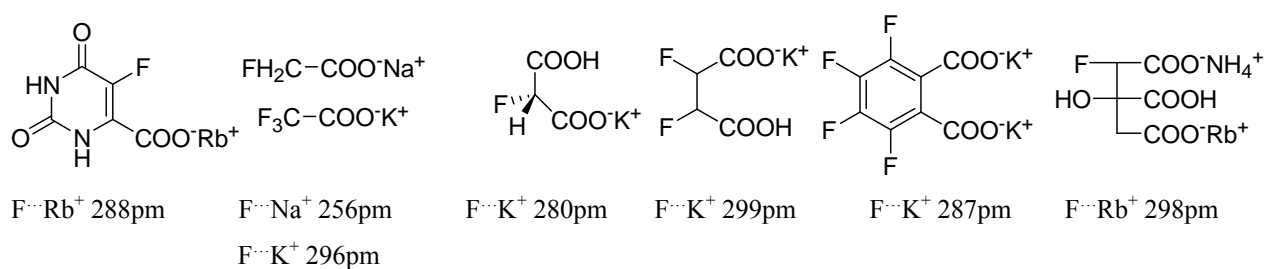


Schéma 1.13 : distances fluor-cation

La présence de tels liens a pu être observé de façon directe par RMN du fluor (couplage ion-fluor), ou indirectement par complexation du cation: lorsque l'ion métallique est piégé par des ligands, EDTA ou éthers-couronne fluorés, le déplacement chimique des atomes de fluor du ligand augmente jusqu'à 28.5 ppm.²⁴

En raison de la présence de nombreux sels métalliques et de leur activité au sein des cellules vivantes, ce type de coordination pourrait avoir de fortes implications dans la chimie du vivant. Ainsi, on peut se demander si l'efficacité de certains principes actifs fluorés ne serait pas en partie causée par ce type d'interaction.²⁵

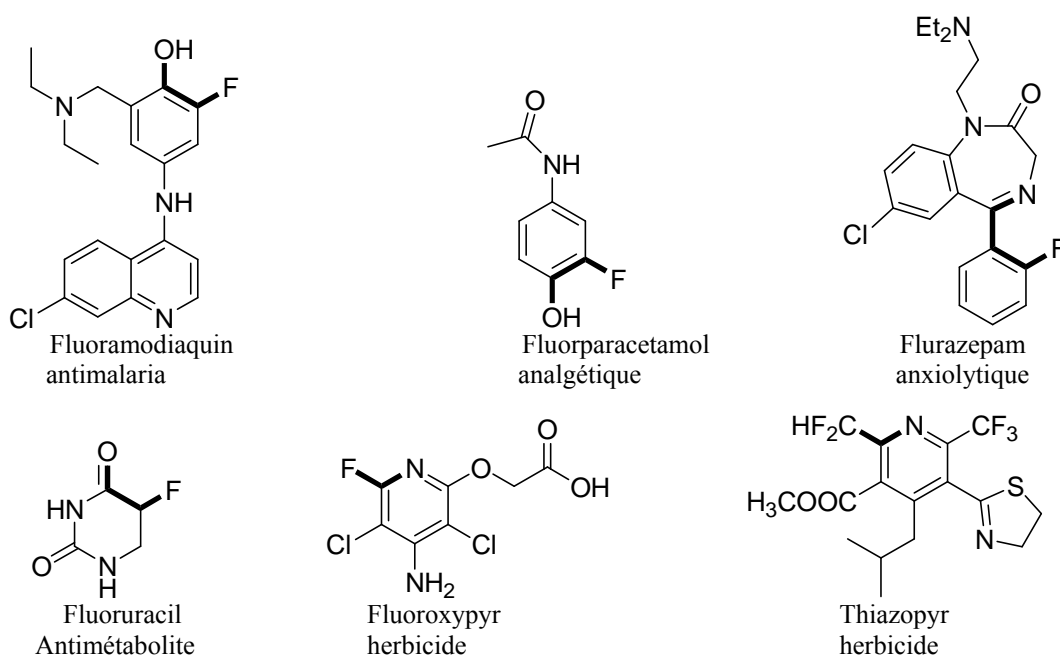


Schéma 1.14 : Quelques produits commerciaux fluorés en α d'atomes complexants

²³ Karipides, A. ; Miller, C. *J. Am. Chem. Soc* **1984**, 106, 1494-1495

²⁴ Burth, D. ; Plenio, H., *J. Chem. Soc, Chem. Comm.*, **1994**, 2297-2298

²⁵ Plenio, H., *ChemBioChem*, **2004**, 5, 650-655

Dans le schéma 1.14, sont représentées les structures de produits commerciaux possédant un atome de fluor à proximité d'un atome d'azote ou d'oxygène. Une telle disposition est susceptible de permettre une complexation de cations métalliques ou de tout autre acide de Lewis (hydrogène, carbonyle) et améliorer ainsi l'activité de la molécule par une meilleure reconnaissance de la cible (schéma 1.15), mais cela reste à prouver.

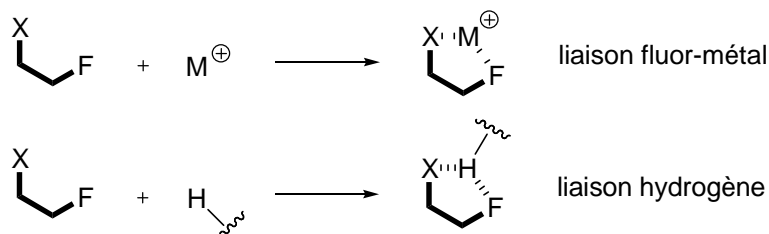


Schéma 1.15 : amélioration de la complexation par introduction d'atomes de fluor

- L'effet conformationnel

L'échange hydrogène-fluor peut se traduire par une modification de la conformation des molécules. Ainsi, alors que les molécules de méthoxybenzènes non substitués en ortho sont planes, le groupement trifluorométhyle des trifluorométhoxybenzènes adopte une orientation orthogonale au plan du cycle aromatique (schéma 1.16). De façon générale, une molécule de structure PhOCH_2R a une conformation différente de son analogue difluoré PhOCF_2R . Cette différence est due à une interaction entre les doublets non liants de l'atome de fluor et le nuage électronique du noyau aromatique.

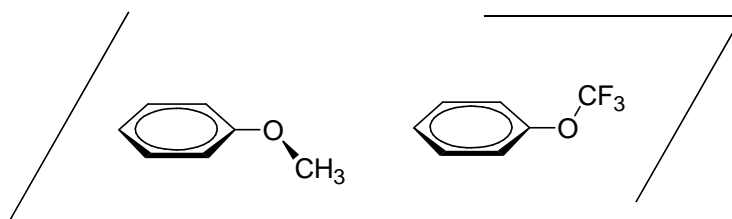


Schéma 1.16 : modification de l'orientation des substituants chez les méthoxybenzènes

Dans le cas de l'anisole et du trifluoroanisole,²⁶ la différence d'énergie entre structure plane et structure pliée est estimée à +3 kcal/mol pour l'anisole, mais par contre de -0,5 kcal/mol pour le trifluorométhylanisole.

²⁶ Kloocker, J. ; Karpfen, A. ; Wolschann, P., *Chem. Phys. Lett.* **2003**, 367, 566-575

Ceci est aussi illustré par le travail de Massa²⁷ qui montre que les propriétés électroniques et stériques du tétrafluoroéthoxybenzène sont similaires à celles du 2-phénylfurane, molécule qui n'est pas plane pour les mêmes raisons électroniques (schéma 1.17).

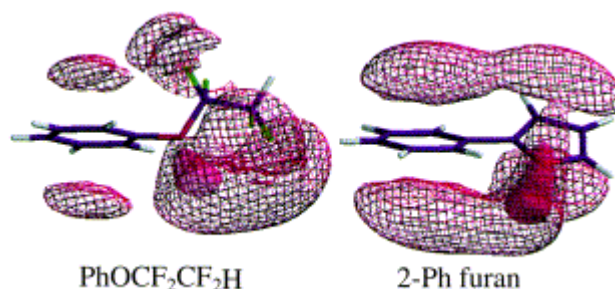


Schéma 1.17 : comparaison des potentiels électrostatiques de PhOCF₂CF₂H et de 2-Ph-furane

L'influence des atomes de fluor ne se limite pas aux interactions avec des électrons π . Dans le paragraphe précédent, nous avons vu que l'atome de fluor est susceptible d'établir des liaisons de faible énergie avec divers atomes ou groupements d'atomes. Donc, même si l'atome de fluor ne modifie pas profondément le volume d'une molécule donnée, l'équilibre conformationnel peut être modifié par l'établissement de telles liaisons.

L'étude conformationnelle réalisée sur l'eldanolide et trois de ses analogues fluorés, représentés dans le schéma 1.18, semble illustrer cet aspect.²⁸ Ce composé est une phéromone (*Eldana saccharina*) et son activité phéromonale peut être estimée par électroantennographie (EAG).

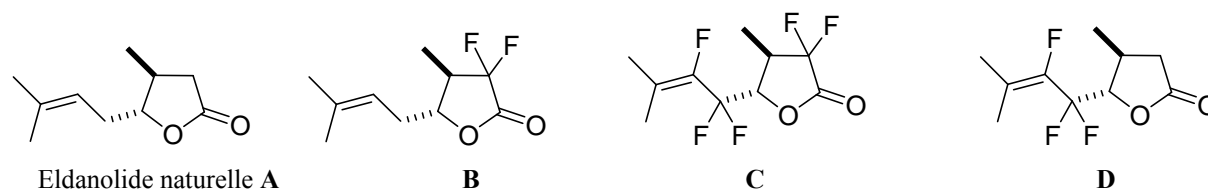


Schéma 1.18 : L'eldanolide et ses dérivés fluorés

substance	activité à l'EAG
Eldanolide A	active
B	active
C	inactive
D	inactive

Tableau 1.4 : Activité de l'eldanolide et de ses dérivés fluorés

²⁷ Massa, M.A. et coll., *Bioorg.Med.Chem.Lett.*, **2001**, 11, 1625-1628

²⁸ Hayase, S. ; Renou, M. ; Itoh, T. *Eur. J. Org. Chem.*, **2005**, 2777-2781

Comme le montre le tableau 1.4, seuls l'eldanolide **A** et le composé **B** induisent une réponse biologique. Nous avons vu que le remplacement d'atomes d'hydrogène par des atomes de fluor ne provoquait pas une forte modification stérique. Or, dans ce cas, les différences de réponse observées entre **A,B** et **C,D** ne peuvent être dues qu'à une différence de conformation, les récepteurs de l'eldanolide **A** ne reconnaissant qu'une seule conformation de cette molécule.

Pour comprendre ces résultats et savoir s'il s'agit d'un effet conformationnel, les énergies des différents conformères de l'eldanolide **A** et de ses dérivés fluorés ont été calculées.

L'étude a montré que seules les molécules **A** et **B** adoptaient des conformations similaires. Ainsi, l'un des conformères favorisés, le conformère de type *gauche* G, est très présent pour les molécules **A** et **B** (de 20 à 40% suivant le milieu) alors qu'il est quasiment absent pour les molécules **C** et **D** (0,1 à 0,4%). En milieu aqueux, les conformères les plus stables du composé **D** sont de type *trans* T alors qu'ils sont de type *gauche* G pour les composés **A** et **B** (voir schéma 1.19).

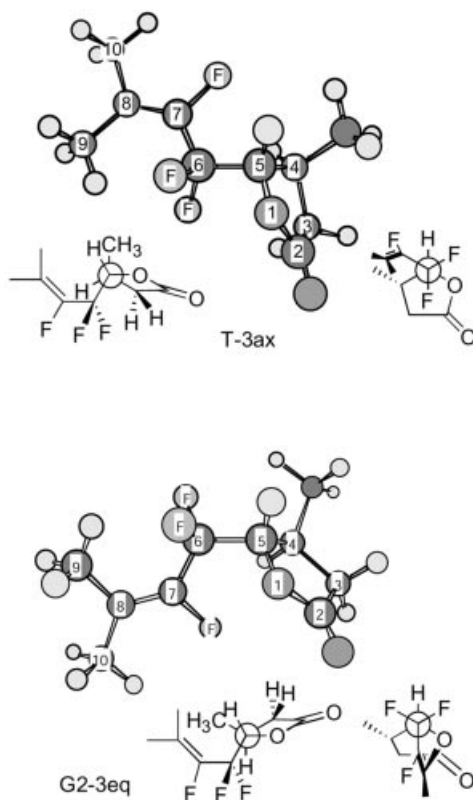


Schéma 1.19 : conformations possibles du composé **D**

En observant l'orientation du groupement difluorométhylé présent sur la molécule **D** par rapport aux atomes d'hydrogènes du résidu lactate, il est possible de constater que, dans le conformère *trans*, les atomes de fluor liés au carbone 6 sont proches des hydrogènes portés par le carbone 1 et il peut s'établir des liaisons hydrogènes. Les molécules **C** et **D** étant les seules à posséder un groupement difluorométhyle en position 6, les conformations *trans* ne sont stabilisées que dans le cas de ces deux molécules, d'où une modification de la réponse biologique pour **C** et **D**.

Ainsi il paraît possible de moduler l'équilibre conformationnel d'une molécule donnée sans modifications stériques par l'introduction d'atomes de fluor et dans une certaine mesure d'apprécier quelle conformation est active. Subsidiairement, on peut renforcer une activité en stabilisant une conformation donnée.

Une autre illustration de la modification des interactions causées par l'introduction d'un atome de fluor est fournie par une étude de Schlosser sur l'incidence du remplacement d'atomes d'hydrogène par du fluor ou un groupement méthyle sur le pouvoir olfactif de composés hydrocarbonés.²⁹

La conclusion qu'il tire est que la présence d'un fluor modifie moins le pouvoir olfactif qu'un méthyle, excepté lorsqu'il se trouve en α d'un carbonyle. Il attribue ce résultat à un effet conformationnel : en modifiant l'équilibre conformationnel, l'atome de fluor intensifie l'odeur mais ne modifie pas le ton. Cependant, cette différence peut très bien résulter d'une augmentation de l'électrophilie du groupement carbonyle, avec pour résultat la formation accrue d'hydrates et donc d'une modification des propriétés olfactives.

I-1-1-4) le caractère hydrophobe des composés organofluorés³⁰

L'hydrophobie est un paramètre important pour la pharmacologie : pour pouvoir être efficace, un principe actif doit être capable de traverser les membranes lipophiles des cellules.

Un autre aspect est la possible interaction entre groupements hydrophobiques d'un récepteur et de son ligand. Par exemple, le groupe de Whitesides a montré que le degré de liaison d'inhibiteurs de l'anhydrase carbonique était proportionnel à la surface hydrophobe de l'inhibiteur³¹, et ce bien que cette partie hydrophobe soit relativement éloignée de la partie se fixant spécifiquement sur le récepteur (schéma 1.20).

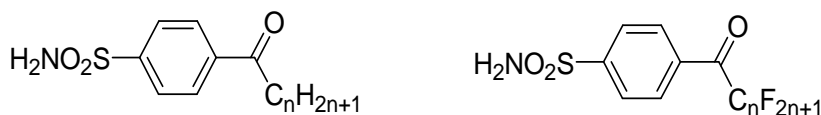


Schéma 1.20 : Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique

L'histogramme ci-dessous (schéma 1.21) montre l'effet du remplacement d'un atome d'hydrogène par un atome de fluor sur la lipophilie de molécules données. La différence de Log D est représentée en abscisse tandis qu'en ordonnée figure le nombre de fois où cette différence a été observée. Dans la majorité des cas, la lipophilie augmente, puisque l'atome de fluor accroît l'hydrophobie de la molécule.

²⁹ Michel, D. ; Schlosser, M. , *Tetrahedron* **2000**, 56, 4253-4260

³⁰ Biffinger, J.C. ; Woo Kim, W. ; Di Magno, S.G. *ChemBioChem* **2004**, 5,622-627

Les exemples négatifs correspondent à des composés possédant un atome d'oxygène distant de l'atome de fluor de moins de 3.1\AA ³². L'explication proposée est que l'atome de fluor polarise plus fortement la molécule (ou l'atome d'oxygène), d'où une meilleure solvataion dans les milieux polaires.

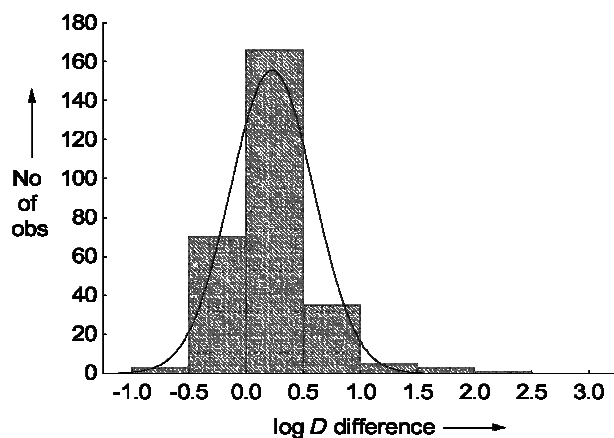


Schéma 1.21 : modification de la lipophilie

Une étude fournie par Smart donne des résultats sensiblement différents : alors que la perfluoruration ou la fluoruration aromatique augmente toujours la lipophilie d'une molécule donnée, la monofluoruration peut la diminuer, notamment dans le cas de groupements alkyles saturés.³³

Ces caractéristiques ont été surtout utilisées en agrochimie et en pharmacologie, car elles permettent de moduler assez facilement la réactivité d'une molécule donnée, l'affinité pour la membrane d'une cellule dépendant de l'hydrophobie de cette molécule.

Les résidus fluorés, en particulier le groupement trifluorométhyle, sont fortement lipophiles. Cette propriété peut être mise à profit pour améliorer l'absorption, le transport et la délivrance des produits actifs à travers une membrane ; l'introduction de tels groupes fluorés augmente la concentration effective du produit au niveau de sa cible, ce qui diminue les quantités à administrer.

I-1-1-5) L'allongement du temps de vie *in vivo* des composés organofluorés

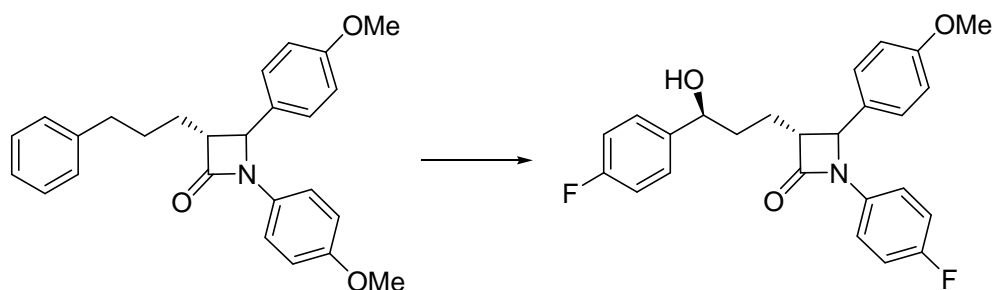
De par sa forte énergie (116 kcal/mol), une liaison carbone-fluor possède une forte inertie chimique. Les coefficients de Hamett concernant la réactivité des noyaux aromatiques dans les réactions d'oxydation ou d'hydrolyse montrent une influence stabilisatrice de l'atome de fluor (ou de substituants fluorés) : étant électroattracteurs, il ralentit les processus d'oxydation. Or, il s'agit d'une caractéristique essentielle en pharmacologie. Un temps de vie trop court signifie une perte rapide d'activité et la nécessité d'une posologie adaptée alors qu'un temps de vie trop long peut donner lieu à des activités cytotoxiques.

³¹ J.Gao, Q.Shuang, G.M. Whitesides, *J. Med. Chem* **1995**, *38*, 2292-2301

³² Böhm et coll. *ChemBioChem*, **2004**, *5*, 637-643

³³ Smart, B.E. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *109*, 3-11

Un exemple illustrant cet aspect est celui de l'Ezetimibe, un inhibiteur de l'absorption du cholestérol, qui a été développé à partir d'un inhibiteur connu, le SCH48461, par introduction de deux atomes de fluor au niveau des cycles aromatiques. Cette fluoration permet d'éviter l'oxydation du groupement phényle et la déméthylation des substituants méthoxy, d'où un temps de vie plus long et une meilleure efficacité (schéma 1.22).³⁴

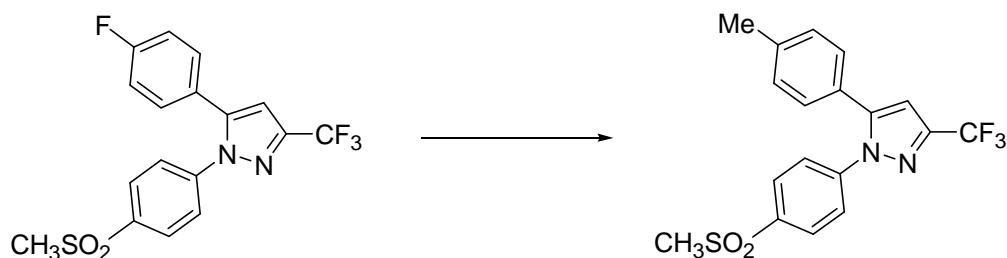


ED₅₀(hamster)=2,2 mg/kg

ED₅₀(hamster)=0,04 mg/kg

Schéma 1.22 : développement de l'Ezetimide par amélioration du SCH 48461

Comme nous l'avons déjà signalé, si la molécule est présente trop longtemps dans l'organisme, cela peut provoquer des effets secondaires indésirables. Ainsi, dans le cas du Celecoxib, qui est un inhibiteur de la cycloxygénase 2 (COX 2), il est apparu nécessaire d'échanger un atome de fluor par un groupement méthyle afin de réduire le temps de demi-vie de 220 heures à 3,5 heures (schéma 1.23).³⁵



Premier inhibiteur de la COX 2
t_{1/2} (rat) supérieur à 220 h

celecoxib
t_{1/2} (rat) =3,5h

Schéma 1.23 : modification du temps de vie de l'inhibiteur de la COX 2

³⁴ Clader, J.W., *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 1-9

³⁵ 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, E.G.; Gregory, S.A.; Koboldt, C.M.; Perkins, W.E.; Seibert, K.; Veenhuizen, A.W.; Zhang, A.W.; Isaakson, P.C., *J. Med. Chem.* **1997**, 40, 1347-1365.

I-1-1-6) Effet sur l'acidité et la basicité des molécules³⁶

Dans le paragraphe I-1-1-2, nous avons vu que le fluor peut stabiliser une charge négative, du moins lorsqu'elle n'est pas située en α . Le fluor influence donc l'acidité des molécules : en stabilisant les formes basiques, il diminue le pKa d'une molécule donnée. Pour l'acide acétique, le pKa diminue progressivement de quatre unités par l'introduction successive de trois atomes de fluor. Pour l'acide méthanesulfonique, l'effet est encore plus fort (Tableau 1.5).

composé	pKa
CH ₃ COOH	4.76
CH ₂ FCOOH	2.59
CHF ₂ COOH	1.24
CF ₃ COOH	0.23
CH ₃ SO ₃ H	-2.6
CF ₃ SO ₃ H	-13,6

Tableau 1.5 : Modification de l'acidité des molécules par introduction d'atomes de fluor

Cet effet est à la base du développement des super-acides ; la stabilisation des bases conjuguées de tels acides étant considérable, les sels qu'elles forment avec des carbocations sont même isolables. Ceci est illustré par l'acide triflique et les mélanges d'un acide Lewis et d'un acide de Brønsted (acide sulfurique³⁷, acide fluorosulfonique³⁸ et acide fluorhydrique³⁹). L'acide de Lewis permet de stabiliser très fortement la base conjuguée de l'acide de Brønsted d'où une forte diminution du pKa. En mélangeant du pentafluorure d'antimoine avec de l'acide fluorosulfonique, Olah obtient le « magic acid ». ⁴⁰ Le mélange le plus acide, l'acide fluoroantimonique,⁴¹ est un mélange d'acide fluorhydrique et de pentafluorure d'antimoine : ce superacide est 2.10¹⁹ fois plus acide que l'acide sulfurique pur.

L'exaltation de l'acidité par fluoration peut poser problème. Dans certains cas, le processus de complexation d'une molécule et de son récepteur nécessite la présence d'une base forte. Or, l'introduction d'atomes de fluor en affaiblissant le pKa peut gêner cette complexation. C'est ce qu'a montré l'étude de van Niel et coll. lors du développement de ligands du récepteur 5HT_{1D} (schéma 1.24). ⁴²

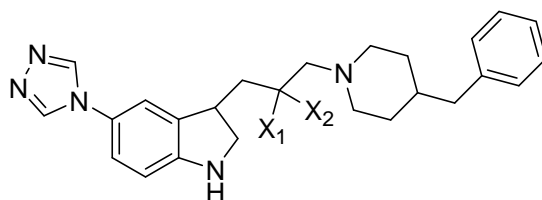


Schéma 1.24: ligands du récepteur 5HT_{1D}

³⁶ Schlosser, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1998**, 110, 1496-1513

³⁷ Gillespie, R.J. ; Piel, T.E. ; Robinson, E.A., *J. Am. Chem. Soc.* **1971**; 93, 5083-5087

³⁸ Gillespie, R.J. ; Piel, T.E., *J. Am. Chem. Soc.* **1973**; 95, 5173-5178

³⁹ Gillespie, R.J. ; Liang, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**; 110, 6053-6057

⁴⁰ Olah, G.A.; Comisarow, M.B.; Cupas, C.A.; Pittman, C.A., *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 2997-2998

⁴¹ Olah, G.A.; Shen, J., *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, 95, 3582-3584

⁴² van Niel et al. *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 1218-1226

Bien qu'il ait une bonne affinité avec le récepteur, le ligand initial, non fluoré, n'est pas utilisable in vivo. L'introduction d'atomes de fluor a permis de résoudre ce problème, mais cela s'est aussi traduit par une diminution de la basicité du résidu indolique et de l'affinité pour le récepteur et un compromis satisfaisant dans ce cas a été de préparer le dérivé monofluoré (tableau 1.6).

	pKa	IC ₅₀	EC ₅₀
X ₁ =X ₂ =H	9.7	0.3 nM	0.6 nM
X ₁ =F et X ₂ =H	8.7	0.9 nM	0.9 nM
X ₁ =X ₂ =F	6.7	78 nM	---

Tableau 1.6 : Modification des paramètres des ligands

I-1-1-7) Conclusion

L'introduction d'atomes de fluor dans un ligand peut modifier fortement son affinité pour un récepteur biologique :

- Par modification stérique, bien qu'elle soit en général très faible
- Par modification de l'équilibre conformationnel des molécules
- Par apparition de liaisons de faible énergie (hydrogène, etc...)
- Par augmentation de la lipophilie et de la polarité du ligand
- Par diminution de la basicité

L'augmentation de la lipophilie se traduit toujours par une meilleure affinité, mais il s'agit d'une reconnaissance non spécifique entre groupements hydrophobes.⁴³

Les autres modifications peuvent être positives ou négatives. Dans le cas des ligands de van Niel (voir paragraphe I-1-1-6), la diminution de la basicité s'accompagne d'une diminution d'affinité pour la protéine : le dérivé difluoré n'est quasiment plus reconnu par le récepteur 5HT_{1D} (IC₅₀=78 nM).

L'influence positive du fluor est visible avec les α,α -difluorophosphonates de benzyle, les α,α -difluorosulfonates et les α,α -difluorocarboxylates : ce sont des inhibiteurs de la tyrosine kinase 1B (PTB1B) : leurs analogues non fluorés ne le sont quasiment pas⁴⁴. Les analyses RX et les études cinétiques semblent montrer que cet effet est dû à une interaction directe d'au moins l'un des atomes de fluor avec le site actif de l'enzyme cible.

⁴³ Chou, Y.L. et al. *Bioorg.Med.Chem.Lett.*, **2003**, 13, 507-511

Koga, H. ; Itoh, A. ; Murayama, S. ; Suzue, S. ; Irikura, T. *J.Med.Chem.*, **1980**, 268, 26233-26239

⁴⁴ Burke, T.R. et al., *Biochemistry*, **1996**, 35, 15989-15996

I-1-2) Principales applications industrielles des composés organofluorés

Les applications des composés organofluorés sont très diverses.⁴⁵ On distingue, cependant, plusieurs grandes lignes :

- les chlorofluoroalcanes (CFC) et les hydrochlorofluoroalcanes (HCFC)

Les CFC sont ininflammables et ont été utilisés comme fluides frigorigènes à la place de l'ammoniaque liquide ou du dioxyde de soufre, comme agents d'expansion dans des mousses plastiques, comme propulseurs d'aérosols, et comme solvants. Cependant, en raison des problèmes écologiques qu'ils induisent, une nouvelle classe de produits fluorés s'est développée : les HCFC.

Ils représentent le débouché principal de l'industrie du fluor : 60% de l'acide fluorhydrique manufacturé dans le monde est utilisé pour les fabriquer et le reste étant utilisé dans l'industrie électronique pour le gravage des plaques de silicone ainsi que dans l'industrie pétrolière, pour la fabrication de combustibles hydrocarbonés à indice d'octane élevé.

- les tensioactifs perfluorés

Il sont utilisés pour la protection des surfaces (tissus, moquettes, cuir) et la lutte contre les incendies. Les matériaux perfluorés possèdent une très faible énergie de surface, les matériaux traités par ces composés ne sont que très peu imprégnés par l'eau ou les huiles qui restent à la surface sous la forme de gouttelettes. Les principaux domaines d'application sont donc l'imperméabilisation des surfaces et les revêtements non attachant (téflon).

- les polymères à base de monomères fluorés et les matériaux de haute technicité⁴⁶

Les polymères fluorés présentent de fortes résistances aux processus d'autooxydation et cette inertie chimique a conduit à de nombreuses applications dont l'utilisation des perfluoropolyéthers comme lubrifiants dans l'industrie spatiale.

Le schéma 1.25 présente quelques uns de ces polymères fluorés. Le Cytop[®] et le Téflon[®] AF sont des polymères thermoplastiques utilisés en optique (télécommunications)⁴⁷. Les perfluoropolyéthers comme le Krytox[®] et le Fomblin Z[®] sont des liquides amorphes utilisés comme lubrifiants. Le Nafion[®], développé par DuPont dans les années 60, est le premier ionomère : il est utilisé dans l'industrie du chlore alcali ou dans les piles à combustible pour faire des membranes échangeuses d'ions.

⁴⁵ www.eurofluor.org

⁴⁶ Kirch, P. ; Bremer, M. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2000**, 39, 4216-4235

⁴⁷ Brun, G. ; Farenc, J. *France optique* **2002**, 6, 1-6

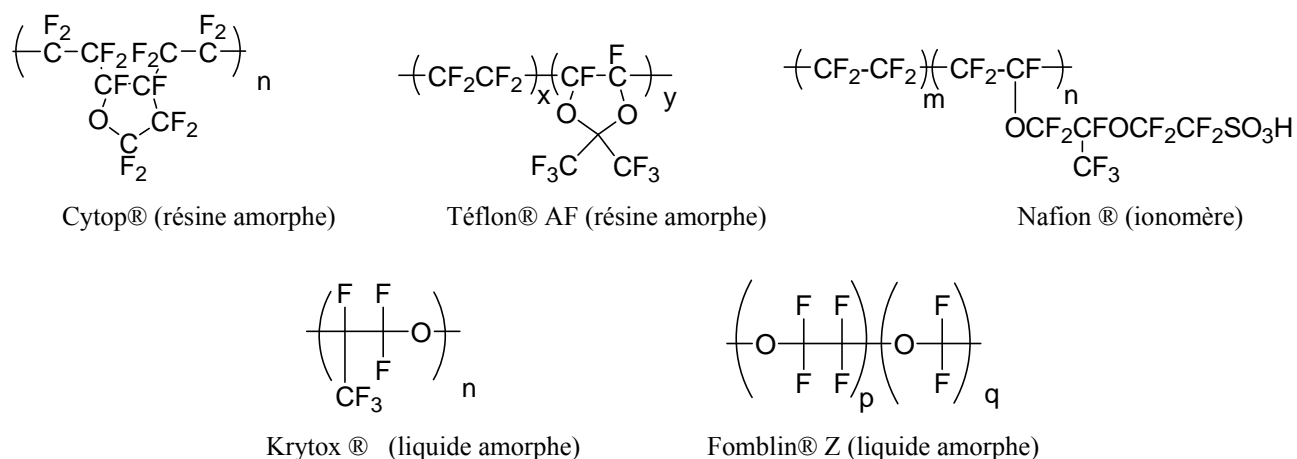


Schéma 1.25 : exemples de polymères fluorés

Les dérivés fluorés ont également été développés dans le domaine des cristaux liquides : l'introduction d'atomes de fluor permet de diminuer les températures de transition de phase. Ce domaine est en expansion avec le développement de la technologie des écrans LCD.

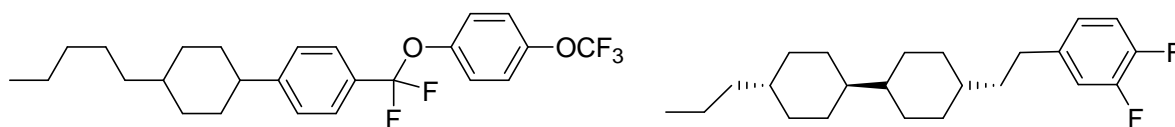


Schéma 1.26 : Cristaux liquides nématiques

- L'agrochimie

Les composés organofluorés sont aujourd'hui présents dans tous les domaines de l'agrochimie (insecticides, fongicides, herbicides) : 28% des produits halogénés commercialisés dans ce domaine sont fluorés.

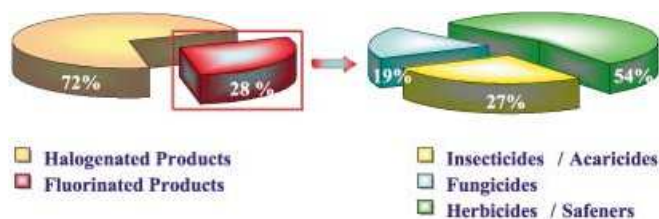
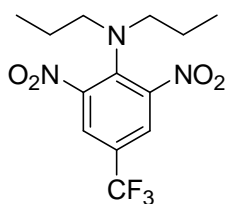
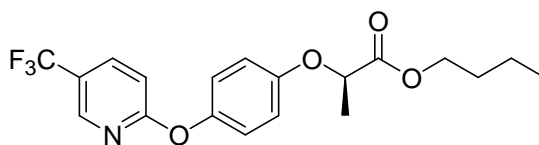


Schéma 1.27 : répartition des dérivés fluorés dans les produits agrochimiques halogénés

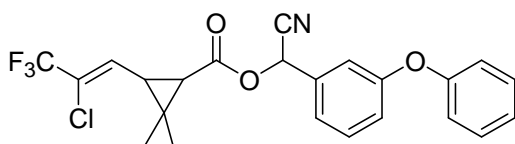
Comme nous l'avons vu précédemment, les atomes de fluor sont introduits afin d'améliorer le profil et l'efficacité d'une molécule donnée. Dans le schéma 1.28, les dérivés trifluorométhylés de même que les composés aromatiques fluorés sont les plus représentés (voir le paragraphe sur les synthons fluorés).



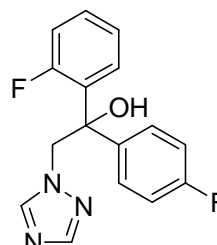
Treflan® (herbicide)



Fusilade® (herbicide)



CyhalothrinE (insecticide)



flutriafol (fungicide)

Schéma 1.28 : exemple de produits agrochimiques fluorés

Dans le cas de la Cyhalothrine, le groupement trifluorométhyle a remplacé l'halogène présent initialement, ce qui permet une meilleur absorption au niveau du sol et augmente la stabilité à l'hydrolyse.⁴⁸ Quant au flutriafol, l'introduction de fluor a été réalisée afin de modifier le log P et ainsi d'améliorer le passage intracellulaire.

Le graphique ci-dessous montre l'évolution de l'utilisation des composés organofluorés en agrochimie⁴⁸.

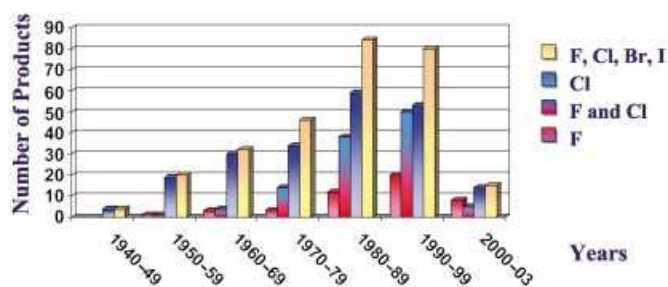


Schéma 1.29 : produits commerciaux halogénés

Leur commercialisation a commencé à partir des années 80 et elle est en constante progression (croissance exponentielle de la première colonne). Ainsi, entre 2000 et 2003, le nombre de produits fluorés commercialisés est presque identique à celui des produits chlorés (colonne 1 et 3 du graphique). Logiquement, ils devraient donc être prépondérants dans un proche avenir.

⁴⁸ Jeschke, P. *ChemBioChem*, **2004**, 5, 570-589

- les produits pharmaceutiques

L'utilisation de l'élément fluor dans le domaine des molécules à visée thérapeutique a connu un développement considérable depuis les années 70. Actuellement, 30% des molécules commercialisées comportent au moins un atome de fluor. Les applications sont très diverses : médicaments⁴⁹, anesthésiques, produits pour radioscopie, etc...

Le fluor étant quasiment absent dans les molécules d'origine naturelle, les produits de la chimie médicinale traditionnelle ne sont pas fluorés. L'utilisation des composés fluorés commence dans les années 50 avec la synthèse des premiers stéroïdes fluorés, lesquels se sont révélés plus actifs que leur analogues non fluorés.⁵⁰ Il s'agit donc d'un domaine relativement récent. Quelques exemples parmi les plus connus sont donnés ci-après (schéma 1.30). Le Cipro® fait partie de la famille des fluoroquinolones, lesquelles se distinguent des quinolones par une meilleure diffusion tissulaire et intracellulaire. La 5-fluoro-uracile est un inhibiteur de la division cellulaire : il inhibe la biosynthèse de l'ADN et de l'ARN.

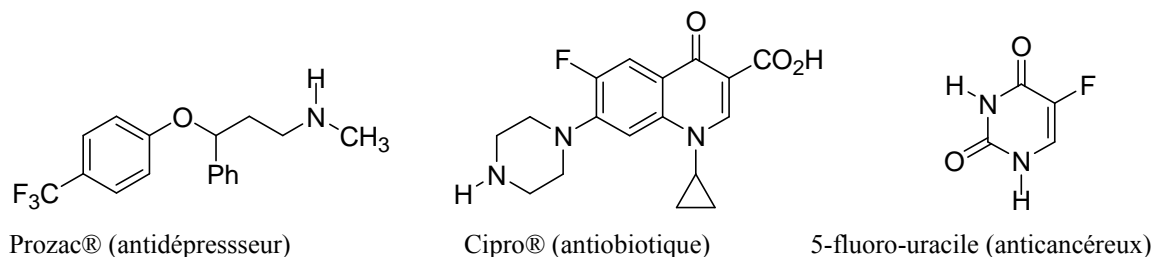


Schéma 1.30 : exemple de produits fluorés utilisés en chimie médicinale

Dans le domaine des anesthésiques, des produits fluorés comme l'halothane (CF_3CHClBr), l'enflurane ($\text{CHFClCF}_2\text{OCF}_2\text{H}$), l'isoflurane ($\text{CF}_3\text{CHClOCF}_2\text{H}$), le sevoflurane ($\text{HC}(\text{CF}_3)_2\text{OCH}_2\text{F}$) et le desflurane ($\text{CF}_3\text{CHFOCF}_2\text{H}$) ont remplacé l'éther ou le chloroforme en raison de leur plus grande sûreté d'emploi. Les avantages de ces agents anesthésiants sont multiples : ils sont absorbés et excrétés par les poumons, leur action est brève et leur métabolisation a des effets minimes. Ces produits sont donc précis et faciles d'utilisation.

Le fluor a trouvé sa place en imagerie avec les deux composés du schéma 1.33, qui sont utilisés comme marqueur à la place de l'iode 131. Le ^{18}F possède un temps de demi-vie très court (2h) et n'a donc que peu d'effets secondaires.

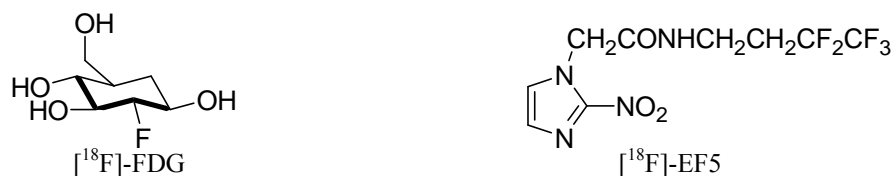


Schéma 1.31 : exemple de produits fluorés utilisés en radioscopie

⁴⁹ Ismail, F.M.D. *J. Fluorine Chem.* **2002**, 118, 27-33

⁵⁰ Fried, J. ; Sabo, E.F. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 76, 1455-1456

I-2) Synthèse des composés organofluorés

Etant donné le large spectre d'applications, le nombre de molécules fluorées produites a explosé au cours des dernières décennies.⁵¹ Bien que relativement anciens, les schémas 1.32 et 1.33 représentent bien l'intérêt croissant apporté au fluor : à ce jour, plus d'un million de composés contenant au moins un atome de fluor ont été synthétisés.

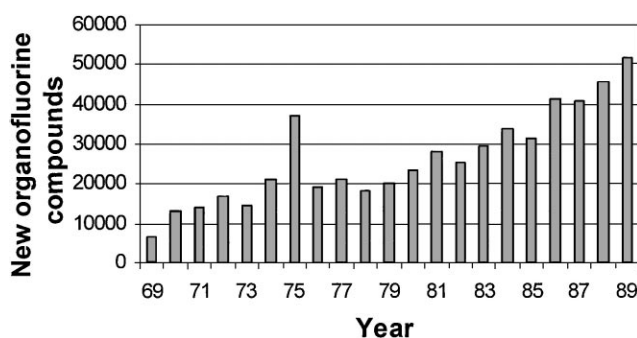
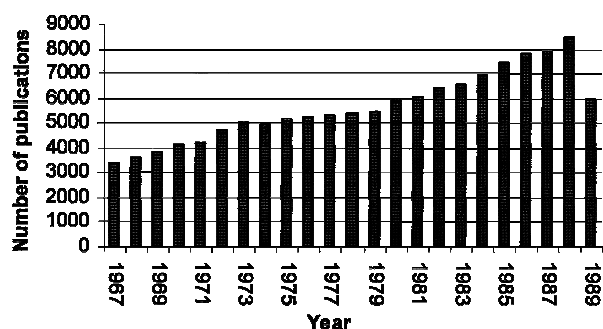


Schéma 1.32 : nombre de publications contenant le mot « fluorine » dans les Chemical Abstracts

Schéma 1.33 : nombre de nouveaux produits contenant au moins un fluor enregistrés par CAS

Bien que le fluor soit relativement répandu (13^{ème} élément le plus abondant), il n'y a par contre que très peu de produits naturels fluorés⁵² (schéma 1.34) et on ne connaît qu'une seule enzyme capable d'introduire un atome de fluor dans les molécules organiques.⁵³

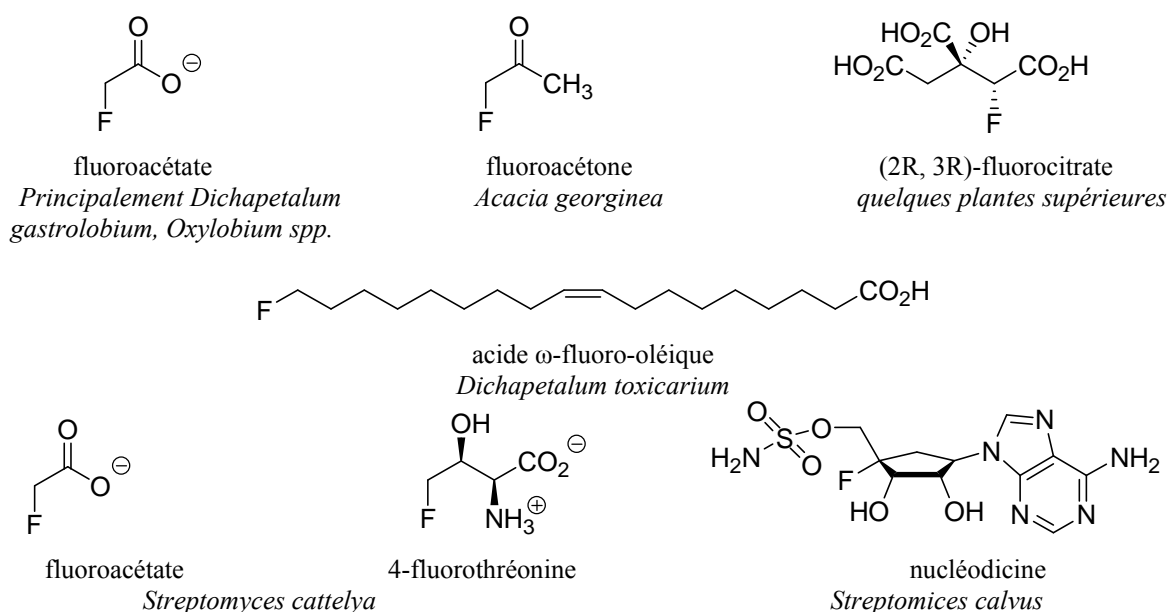


Schéma 1.34 : composés naturels organofluorés

⁵¹ Shofield, H. J. *Fluorine Chem.*, **1999**, 100, 7-11

⁵² O'Hagan, D. in : Proceedings of the International Symposium on Fluorine in the Life Sciences, Bûrgenstock, 2003
 O'Hagan, D.; Harper, D.B. *J. Fluorine Chem.*, **1999**, 100, 127-133

⁵³ O'Hagan, D.; Schaffath, C.; Cobb, S.L.; Hamilton, J.T.G.; Murphy, C.D. *Nature*, **2002**, 416, 279
 O'Hagan, D.; Schaffath, C.; Cobb, S.L. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2002**, 41, 3913-3915

L'obtention de composés organofluorés repose donc uniquement sur la synthèse, la seule source de fluor étant les fluorures inorganiques.

Comme pour n'importe quelle synthèse, deux stratégies générales sont à distinguer :

- L'utilisation de synthons fluorés.
- La fluoration d'une molécule organique, cette fluoration étant effectuée par un processus radicalaire, ou ionique.

La première stratégie ne requiert pas l'utilisation de réactifs de fluoration, ni de techniques peu familières, ou d'équipement spécial. En revanche, la deuxième permet d'introduire les atomes de fluor beaucoup plus tard dans la synthèse, ce qui minimise les pertes en intermédiaire fluoré.

Ces deux approches peuvent être complémentaires, comme l'illustre la synthèse de la sévoflurane⁵⁴ résumée dans le schéma 1.35 : le produit de départ est un synthon fluoré et un atome de fluor est introduit dans la seconde étape par échange chlore/fluor.

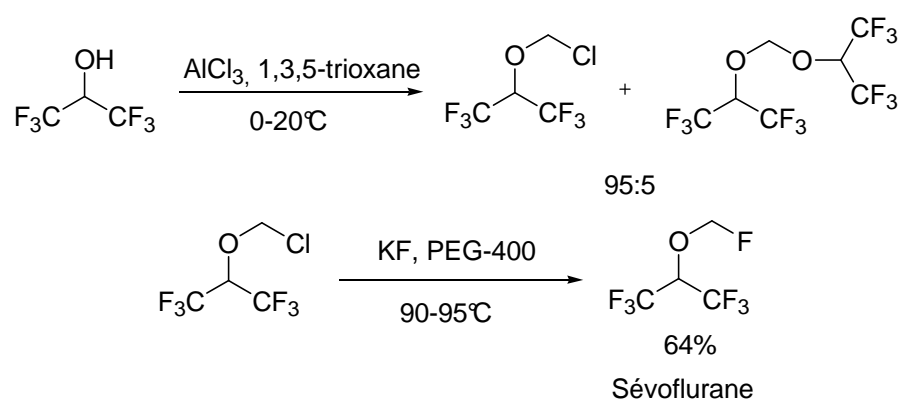


Schéma 1.35 : utilisation de deux stratégies de fluoration pour la synthèse de la sévoflurane

I-2-1) L'utilisation de synthons fluorés

L'approche « synthon » a été particulièrement utilisée pour préparer des structures fluorées très élaborées.⁵⁵ Nous ne donnerons que quelques exemples.

Les synthons utilisés industriellement sont principalement les fluorures d'aryle, comme par exemple le fluorure de 4-nitrobenzyle (43 %), les dérivés aromatiques trifluorométhylés et trifluorométhoxylés, en particulier la trifluorométhylaniline (40%) et les composés aliphatiques trifluorométhylés comme par exemple l'acide trifluoroacétique (17 %).

⁵⁴ Ramakrishna, K.; Behme, C.; Schure, R. M.; Bieniarz, C. *Org. Process Res. Dev.* **2000**; *4*; 581-584

⁵⁵ Tozer, M.J.; Herpin, T.F. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 8619-8683

Pour les synthons chiraux: Bravo, P.; Resnati, G. *Tetrahedron : Asymmetry*, **1990**, *1*, 661-692

Revue: Bravo, P.; Farina, A.; Frigerio, M.; Meille, S.V.; Viani, F. *Tetrahedron : Asymmetry*, **1994**, *5*, 987-1004

Les composés aromatiques fluorés de base sont obtenus soit à partir des dérivés chlorés correspondants par échange chlore/fluor ou d'amines (réaction de Balz-Schiemann), soit par fluoration directe d'hydrocarbures aromatiques.⁵⁶

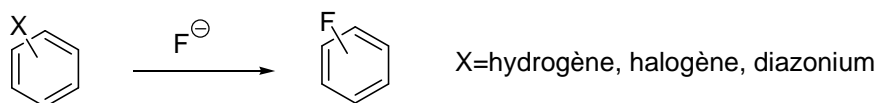


Schéma 1.36 : formation des fluorobenzènes

En série aliphatique, les dérivés fluorés du méthane ou de l'éthane sont obtenus par échange chlore/fluor par action d'acide fluorhydrique (schéma 1.37). Ceux de l'éthylène le sont par chauffage des CFC ou des HCFC (schéma 1.38). Les dérivés de l'acide acétique peuvent être obtenus à partir des CFC ou des HCFC ou encore par fluoration de l'acide acétique, ou même à partir de l'acide trichloroacétique (schéma 1.39).⁵⁷

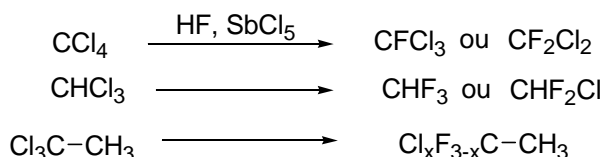


Schéma 1.37 : Synthèse des CFC et HCFC

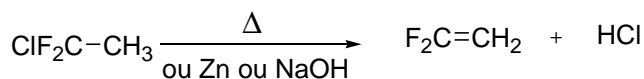


Schéma 1.38 : Synthèse des monomères fluorés

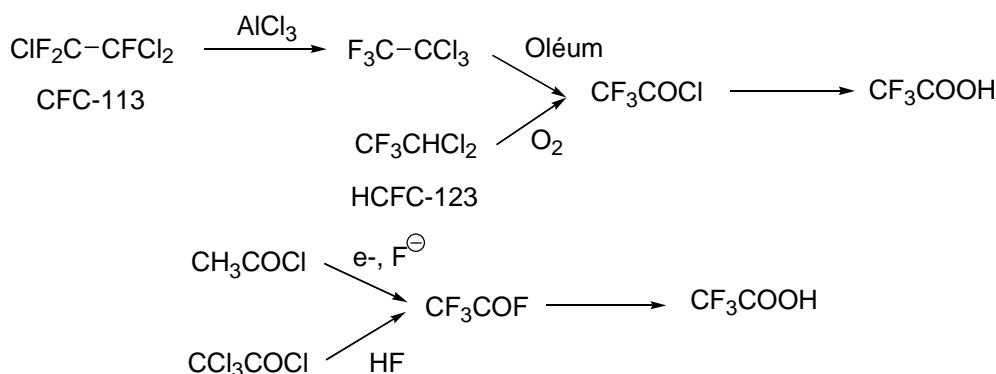


Schéma 1.39 : Synthèse de l'acide trifluoroacétique

Ces synthons de base donnent accès à une large gamme de produits comme l'acide triflique, le fluoral (CF_3CHO) et ses dérivés, les trifluoroacétates, les trifluorosulfinamides et les polyhalogéno-polyfluoroalcanes (CF_2Br_2 , CF_3Br , CF_3TMS , CFC, HCFC etc...).

⁵⁶ Brooke, G.M. *J. Fluorine Chem.* **1997**, 86, 1-76

⁵⁷ Lantz, A. *Techniques de l'ingénieur* **1998** 7, Doc J5670

On prépare notamment à partir de ces synthons divers réactifs de trifluorométhylation.⁵⁸ Très populaire est l'utilisation du trifluorométhyltriméthylsilane (réactif de Ruppert) : par action d'un ion fluorure sur ce réactif, on génère in situ l'anion trifluorométhyle alors condensable avec diverses espèces électrophiles.⁵³ Certains dérivés du fluoral peuvent également être utilisés pour transférer le groupement trifluorométhyle (schéma 1.40) ; les résultats sont dans l'ensemble un peu supérieurs à ceux obtenus avec le réactif de Ruppert.

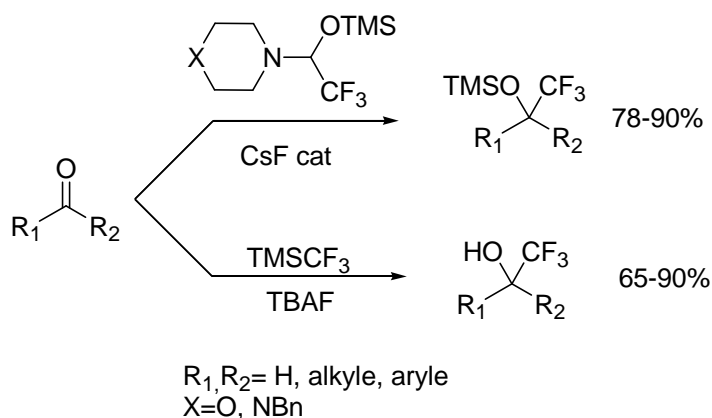


Schéma 1.40 : Exemples de trifluorométhylation avec les dérivés du fluoral ou le triméthylsilyle de trifluorométhane

En ce qui concerne l'approche « synthon », les réactions de type Réformatsky sont très utilisées (schéma 1.41). Le réactif de départ peut être une halogénodifluorocétone ou une trifluorocétone⁵⁹. On forme initialement un énolate difluoré par réduction puis cet énolate est mis à réagir avec différents réactifs électrophiles tels que cétones⁶⁰, ènones⁶¹ etc ...

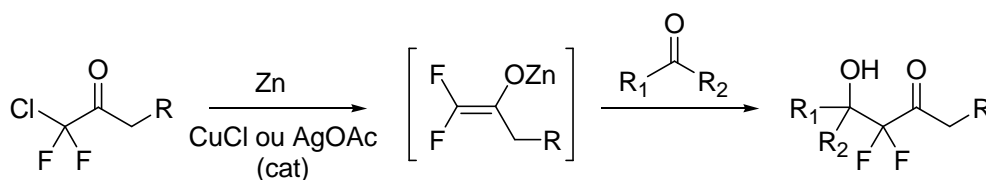


Schéma 1.41 : Exemple de réaction de Réformatsky utilisant des composés fluorés

⁵⁸ Langlois, B.; Billard, T.; Roussel, S. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 2, 173-179

Langlois, B.; Billard, T. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 997-1000

Singh, R.P.; Shreeve, J.M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7613-7632

Prakash, G.K.S.; Yudin, A.K. *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 757-786

⁵⁹ Kitagawa, O.; Hashimoto, A.; Kobayashi, Y.; Taguchi, T.; *Chem. Lett.*, **1990**, 1307

Amii, H.; Kobayashi, T.; Hamamoto, Y.; Uneyama, K. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1999**, 1323-1324

Hata, H.; Kobayashi, T.; Amii, H.; Uneyama, K.; Welch, J.T. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6099-6102

⁶⁰ Kuroboshi, M.; Ishihara, T. *Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6481

⁶¹ Kuroboshi, M.; Ishihara, T.; *Tetrahedron Lett.*, **1987**, *28*, 6481

On peut aussi partir de trifluorométhylamines, lesquels sont obtenus par réaction du 1-trifluoro, 2-dichloroéthane (HCFC 123) avec une amine secondaire. En présence d'une base forte comme le butyllithium, ils donnent une énamine, laquelle est alors être condensée avec un aldéhyde (schéma 1.42).⁶²

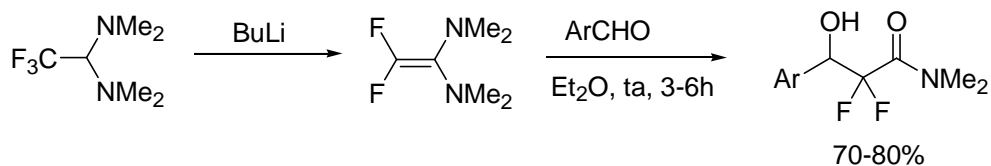


Schéma 1.42 : Introduction de groupement difluorométhylés avec un difluorodiaminoalcène

Une chimie du même type est possible à partir du fluoral.⁶³ Le dérivé du fluoral du schéma 1.43 est facilement accessible et se révèle être très versatile : par action d'une base forte (BuLi), il génère un énaminéoéther difluoré qui peut être condensé sur des composés carbonyles pour donner une très grande variété de dérivés fluorés.

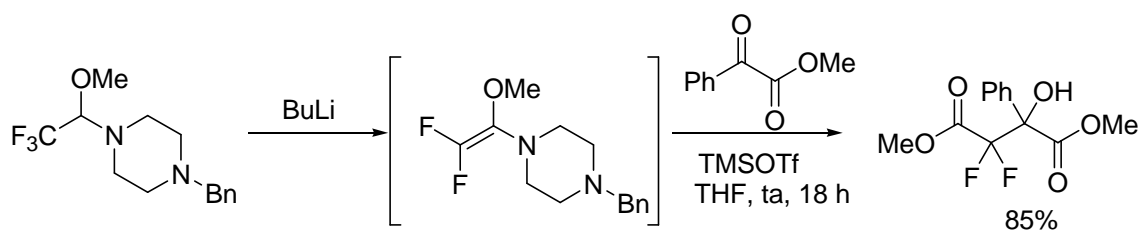


Schéma 1.43 : Réactivité des alcènes difluorés nucléophiles

Le réactif de Ruppert permet également d'accéder à des composés de ce type (schéma 1.44). L'attaque d'un acylsilane par l'anion trifluorométhyle est suivie d'un réarrangement de Brooke. L'éther d'énol silylé formé peut alors être condensé, soit avec un éther allylique, soit avec un aldéhyde pour donner des 2,2-difluorocétones⁶⁴. Cette technique a notamment été utilisée pour préparer des terpènes fluorés.⁶⁵

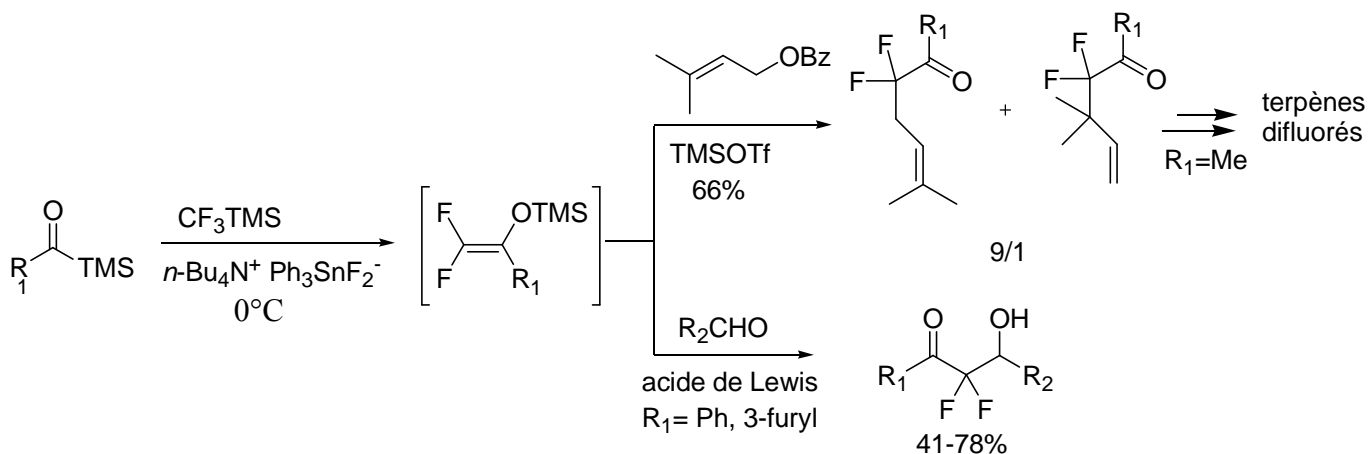


Schéma 1.44 : Réactivité des alcènes difluorés nucléophiles avec les aldéhydes

⁶² Xu, Y.; Dolbier, W. R., Jr.; Rong, X. X. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 1576-1577

⁶³ Blond, G.; Billard, T.; Langlois, B.R. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 13, 2917-2922

Billard, T.; Gille, S.; Ferry, A.; Barthélemy, A.; Christophe, C.; Langlois, B.R. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 2, 189-196

⁶⁴ Lefebvre, O.; Brigaud, T.; Portella, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1941-1946

⁶⁵ Lefebvre, O.; Brigaud, T.; Portella, C. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4348-4351

Les synthons fluorés dérivés du méthane et de l'acide acétique peuvent aussi être utilisés pour générer le difluorocarbène⁶⁶. Tous les synthons de structure CF₃R, CF₂R₂, CF₂XR ou CF₂X₂ dans lesquels X est un halogène et R un groupe partant permettent d'accéder à ce carbène, lequel réagit avec les oléfines nucléophiles pour fournir un gem-difluorocyclopropane.⁶⁷

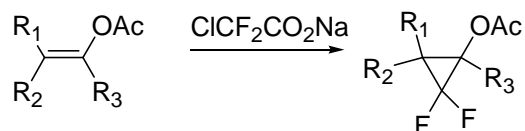


Schéma 1.45 : Formation de cyclopropanes difluorés

Ce carbène peut aussi s'insérer dans une liaison CH, comme cela est illustré dans la synthèse de l'isoflurane (schéma 1.46).

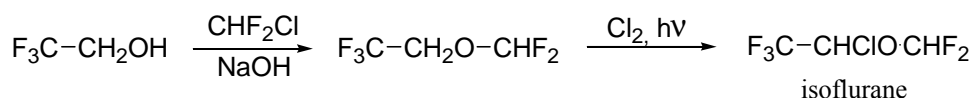


Schéma 1.46 : synthèse de l'isoflurane

Les halogénures mixtes du méthane (fluor/brome ou fluor/chlore) permettent de générer soit un carbène⁶⁸, soit un carbanion⁶⁹. Le schéma 1.47 illustre ces deux possibilités.

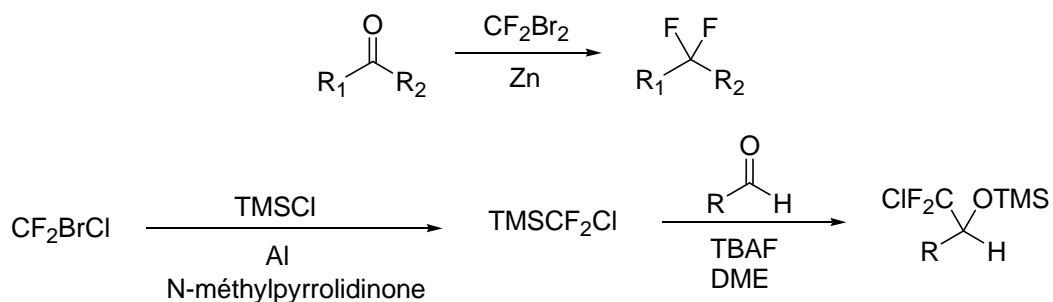


Schéma 1.47 : introduction du groupement difluorométhyle

Ils peuvent réagir avec un énolate⁷⁰, une énamine⁷¹ ou un magnésien⁷² (schéma 1.48).

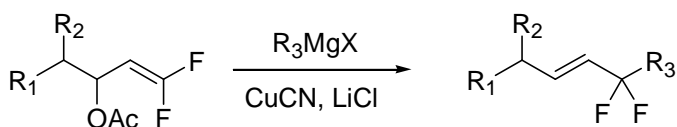
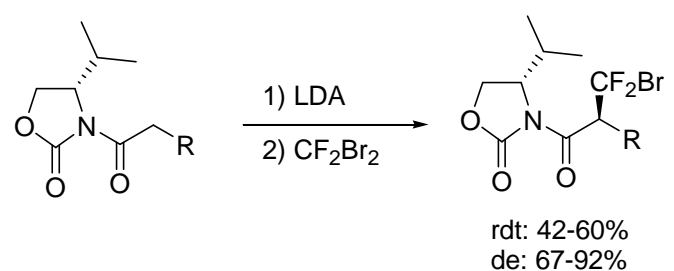


Schéma 1.48 : Exemples d'attaque sur des composés fluorés électrophiles

⁶⁶ Brahms, D.L.S.; Dailey, W.P. *Chem Rev.* **1996**, *96*, 1585-1632

⁶⁷ Crabbé, P.; Cervantes, A.; Cruz, A.; Galeazzi, E.; Iriarte, J.; Verlarde, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 6655

⁶⁸ Hu, C.-M.; Qing, F.-L.; Shen, C.-X. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1993**, 335

⁶⁹ Yudin, A.K.; Prakash, G.K.S.; Deffieux, D.; Bradey, M.; Bau, R.; Olah, G.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 1572

⁷⁰ Iseki, K.; Asada, D.; Takahashi, M.; Nagai, T.; Kobayashi, Y., *Tetrahedron Lett.*, **1995**, *36*, 3711

⁷¹ Rico, I.; Cantacuzene, D.; Wakselman, C., *Tetrahedron Lett.*, **1981**, *22*, 3405

⁷² Tellier, F.; Sauvêtre, R., *Tetrahedron Lett.*, **1993**, *34*, 7565-7566

On peut enfin les additionner aux oléfines par un processus radicalaire, l'initiation étant réalisée soit chimiquement, soit photochimiquement ($h\nu$), soit électrochimiquement.⁷³ (schéma 1.49)

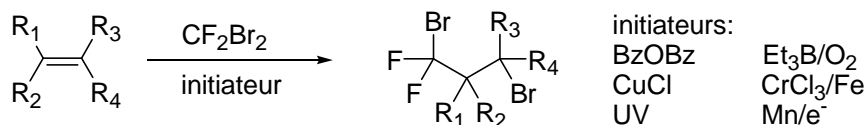


Schéma 1.49 : Réaction radicalaire utilisant des composés fluorés

Réalisées de façon intramoléculaire, ces additions permettent d'accéder à des dérivés cycliques fluorés⁷⁴ (schéma 1.50).

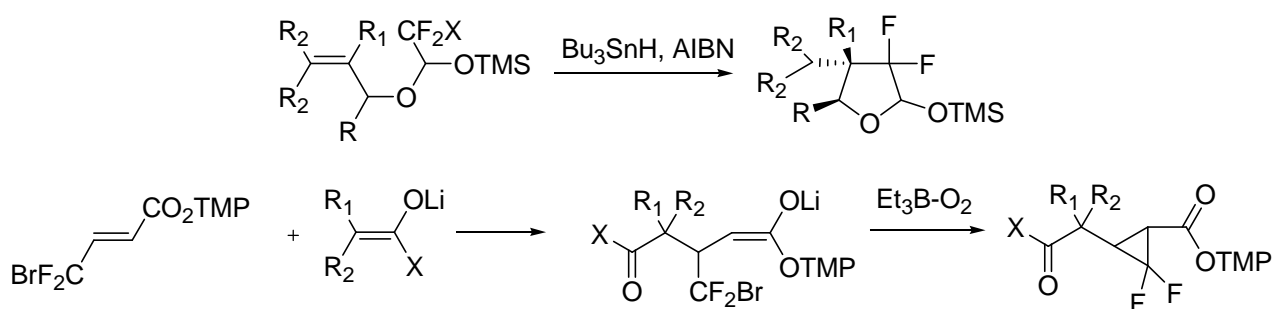


Schéma 1.50 : Formation de cycles fluorés par voie radicalaire

I-2-2) La fluoration de molécules organiques

Comme nous l'avons dit précédemment, la fluoration de molécules organiques peut s'effectuer par un processus radicalaire ou ionique. Comme nous le verrons dans ce paragraphe, la réaction radicalaire à l'aide de difluor pose des problèmes en particulier de sélectivité. Les méthodes de fluoration mettant en jeu un processus ionique sont en général plus sélectives. On peut, dans ce cas, soit attaquer un substrat nucléophile par une forme, ou un équivalent synthétique, de F^+ (voie électrophile), soit attaquer un substrat électrophile par un ion F^- (voie nucléophile). Les deux voies ont fait l'objet de nombreuses revues.⁷⁵ La seconde étant celle qui nous intéresse le plus, nous nous limiterons à ne signaler que quelques exemples des autres processus de fluoration.

⁷³ Burton, D.J.; Kehoe, L.J. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 5163

Masnyk, M.; Fried, J.; Roelofs, W. *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 3243

⁷⁴ Itoh, T.; Sakabe, K.; Kudo, K.; Ohara, H.; Takagi, Y.; Kihara, H.; Zagatti, P.; Renou, M. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 252
 Taguchi, T.; Sasaki, H.; Shibuya, A.; Morikawa, T. *Tetrahedron. Lett.* **1994**, 35, 913

⁷⁵ Gerstenberg, M.R.C.; Haas, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, 20, 647-667

Tozer, M.J.; Herpin, T.F. *Tetrahedron* **1996**, 52, 8619-8683

I-2-2-1) La fluoration radicalaire avec le difluor

La fluoration radicalaire des hydrocarbures par l'élément fluor est en principe une réaction très aisée d'un point de vue thermodynamique. Alors que la liaison fluor-fluor a une faible énergie (159 kJ/mol), la liaison carbone-fluor est très forte (453 kJ/mol pour CH₃-F) ; encore plus forte pour les dérivés polyfluorés (546 kJ/mol pour CF₃-F). En conséquence, la fluoration de molécules organiques par l'élément fluor est extrêmement exothermique (tableau 1.7). De ce fait, elle doit être menée dans des conditions très contrôlées : les mélanges CH₄-F₂ par exemple sont explosifs et on n'utilise en général le difluor que sous forme de mélange très dilué avec un gaz inerte (N₂).

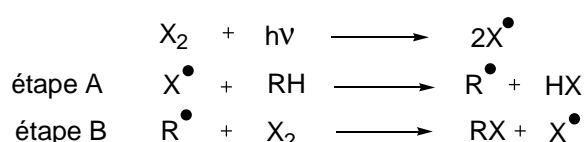


Schéma 1.51 : mécanisme d'une réaction radicalaire

Halogène	F ₂	Cl ₂	Br ₂	I ₂
$\Delta H^\circ X_2$ (kJ.mol ⁻¹)	155	243	192	151
A	-126	+8	+75	+142
B	-305	-113	-105	-88
Bilan A+B	-431	-105	-30	+54

Tableau 1.7 : bilan énergétique des étapes de propagation suivant l'halogène utilisé

De plus, contrairement à la bromation, et même à la chloration, et cela en raison de cette forte exothermicité, la fluoration radicalaire n'est pas sélective.⁷⁶ Comme le montre le tableau 1.8, la différence de réactivité entre un groupement CH₃ et un CH tertiaire n'est que de 2,8 dans le cas du fluor contre 850000 pour la réaction de bromation.

	F [•] (25°C gaz)	Cl [•] (25°C gaz)	Br [•] (250°C gaz)
H unaire CH ₃ -H	0.5	0.004	0.002
H primaire RCH ₂ -H	1	1	1
H secondaire RRCH-H	1.2	4	80
H tertiaire RRRC-H	1.4	5	1700
rapport tertiaire/unaire	2,8	1250	850 000

Tableau 1.8 : sélectivité de l'halogénéation radicalaire

Une façon plus commode d'effectuer des fluorations à l'aide de l'élément fluor est de le générer in situ électrochimiquement.⁷⁷ Cette voie est, en principe, plus intéressante puisque sa concentration peut être contrôlée. Cette technique est notamment utilisée dans les synthèses industrielles de l'acide acétique (schéma 1.41) et des polyéthers fluorés ((-CF₂CF₂CH₂O-)_n)⁷⁸. La société 3M a aussi choisi cette voie pour fabriquer les fluorures de perfluooctanesulfonyle C₈F₁₇SO₂F et de l'acide perfluorooctanoïque C₇F₁₅COF.

Réactifs	longueur de la chaîne	rendement (%)
C _n H _{2n+1} SO ₂ F	1	95
	2	79
	8	45
C _n H _{2n+1} COF	1	85
	3	40
	7	20

Tableau 1.9 : rendements de fluorations radicalaires

⁷⁶ <http://gfev.univ-tln.fr/Alcanes/Satures.htm>

⁷⁷ Conte, L. ; Gambaretto, G. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 139-144

⁷⁸ Smith, D.D.; Murch, R.M.; Pierce, O.R. *Ind. Eng. Chem.* **1957**, *49*, 1241-1246

I-2-2-2) Fluoration électrophile de molécules organiques

Comme en série chlorée (ou bromée), des réactifs fluorés ont été développés pour fluorer les dérivés énoliques et de façon plus générale des molécules organiques comportant un hydrogène acide. Les premiers réactifs ont été le difluor et les hypofluorites d'alkyle (ROF), lesquels ont été supplantés dans les années 90 par le difluorure de xénon XeF_2 ⁷⁹ et les composés N-fluorés : citons en particulier le N-fluoroimide, le N-fluorosultame, le sel de N-fluoropyridinium et le Selectfluor (F-TEDA-BF_4).⁸⁰

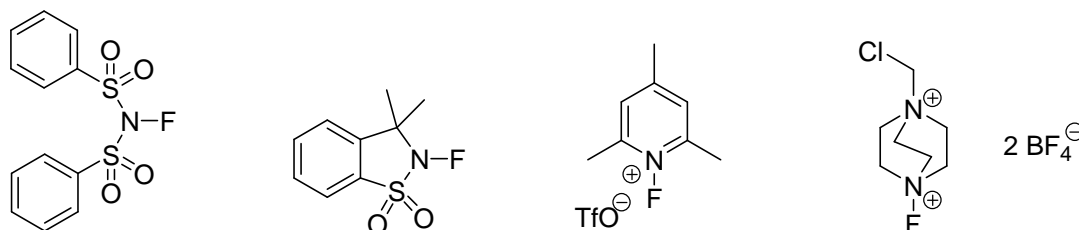


Schéma 1.52 : exemples de réactifs de fluoration électrophile

Ces réactifs réagissent avec les énolates de cétones⁸¹ ou les imines correspondantes⁸². Lorsque l'équilibre céto-énolique est suffisamment favorable, la présence d'une base n'est pas nécessaire (schéma 1.53).

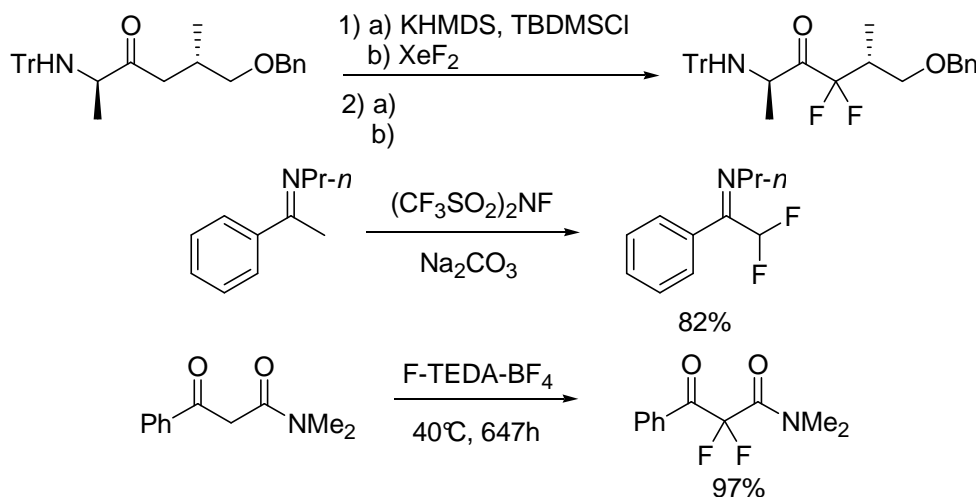


Schéma 1.53 : fluoration de type électrophile

⁷⁹ Differding, E.; Rüegg, G.M. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 3815

⁸⁰ Lal, G.S.; Pez, G.P.; Syrvet, R.G. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 1737

⁸¹ Banks, R.E.; Lawrence, N.J.; Popplewell, A.L. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1994**, 343

⁸² Ying, W.; DesMarteau, D.D.; Gotoh, Y. *Tetrahedron* **1996**, 52, 15

Les composés insaturés tels que les alcènes, les éthers vinyliques, les acétyléniques peuvent également être fluorés à l'aide de ces réactifs, l'attaque électrophile étant suivie de l'attaque d'un nucléophile, lequel peut être le solvant (schéma 1.54).⁸³

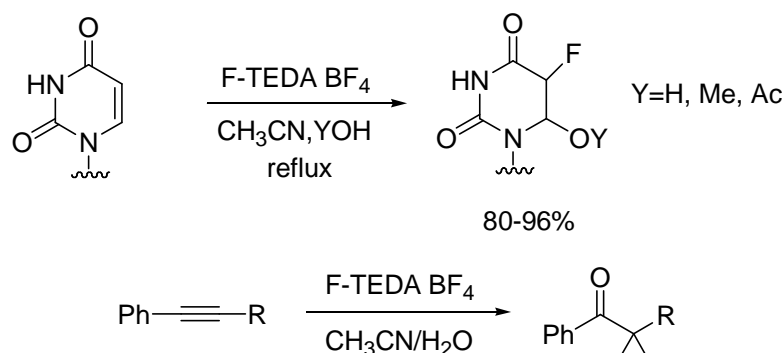


Schéma 1.54 : fluoration électrophile de composés insaturés

I-2-2-3) Synthèse de composés organofluorés par voie nucléophile⁸⁴

Le terme « fluoration nucléophile » est utilisé pour désigner l'ensemble des processus dans lesquels un anion fluorure attaque un atome de carbone, chargé positivement ou non, pour donner un dérivé organofluoré. En série aliphatique, cela concerne aussi bien l'attaque d'une oléfine (ou d'un époxyde) par HF que l'échange d'halogènes (réaction de Finkelstein), ou même la conversion de composés carbonylés ou dérivés, par exemple dithioacétals en dérivés *gem*-difluorés. Entrent bien sûr également dans cette catégorie toutes les réactions permettant de convertir un dérivé aromatique en fluorure d'aryle comme, par exemple, la formation de fluorures d'aryle par traitement d'un triazène à l'acide fluorhydrique⁸⁵ (schéma 1.55).

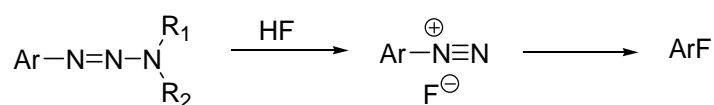


Schéma 1.55 : introduction de fluor en série aromatique

La substitution nucléophile aromatique comme moyen d'accès aux dérivés fluorés aromatiques est très largement utilisée et un certain nombre de revues traitent spécifiquement de ce problème⁸⁶. L'attaque d'un noyau aromatique appauvri électroniquement par substitution avec des groupes électroattracteurs par un ion fluorure conduit à un complexe anionique évoluant avec éjection d'un groupe partant, lequel peut être un

⁸³ Lal, G.S.; Pastore, W.; Pesaresi, R.J.; *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7340-7342

Stavber, S.; Zupan, M., *Synlett*, **1996**, *7*, 693

⁸⁴ Gerstenberg, M.R.C.; Haas, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1981**, *20*, 647-667

Mascaretti, O.A. *Aldrichimica Acta* **1993**, *26*, 47-58

Wilkinson, Y.A. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 509-519

⁸⁵ Ermert, J.; Hocke, C.; Ludwig, T.; Cail, R.; Coenen, H.H. *J. Label. Comp. Radiopharm.* **2004**, *47*, 429-441 et ref citées

⁸⁶ Adams, D.J.; Clarck, J.H. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 225-231 et ref citées

halogène (Cl, Br ou I) mais aussi un groupement nitro, par exemple. Ces substitutions permettent donc d'accéder à des fluorures d'aryle à partir de composés aromatiques très divers. Bien sûr, un problème de sélectivité peut se poser, comme cela est illustré dans l'exemple suivant (schéma 1.56).⁸⁶

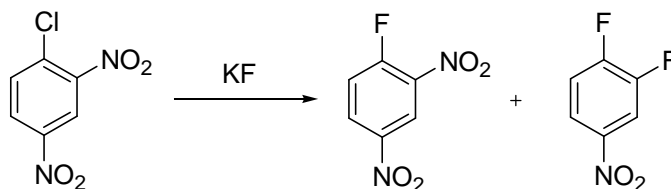


Schéma 1.56 : problème de sélectivité dans les réactions de substitutions

La réaction n'est pas limitée aux dérivés nitrés : l'hexachlorobenzène peut être converti en hexafluorobenzène par traitement au fluorure de potassium.⁸⁷ Il est nécessaire dans ce cas d'opérer en autoclave à haute température. Lorsque l'activation est encore moins importante, comme c'est le cas avec le 1,3,5-trichlorobenzène (schéma 1.57), l'échange n'est pas observé, même à très haute température, et dans ce cas seule l'utilisation de fluorure d'antimoine SbF_3 permet d'observer une conversion appréciable (tableau 1.10).⁸⁸

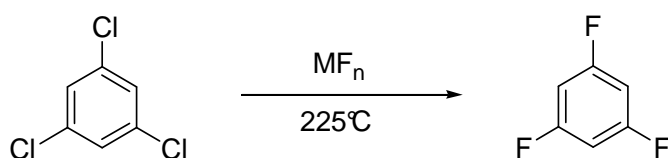


Schéma 1.57 : fluoration du 1,3,5-trichlorobenzène

fluorure	rendement
LiF, KF, CaF_2 , MgF_2 , AlF_3 , MnF_2	----
NaF	15 %
ZnF_2	70 %
CdF_2	15 %
CoF_2	18 %
PbF_2	45%
SbF_3	60-65 %
BiF_3	29 %
CuF_2	44 %

Tableau 1.10 : rendement de la fluoration en fonction du fluorure utilisé

Cela étant dit, l'objectif de cette thèse étant la fluoration nucléophile en série aliphatique (ou benzylique), nous ne développerons pas plus ce domaine, lequel, rappelons-le, est abordé de façon détaillée dans les diverses revues déjà signalées.

⁸⁷ Hitzke, J. J. *Fluo. Chem.* **1980**, *16*, 103-128

⁸⁸ Tewkbury, C.I.; Haendler, H.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1949**, *71*, 2336-2337

Compte tenu de la définition que nous avons donnée de la fluoration nucléophile, nous examinerons successivement :

- La substitution nucléophile des halogénures (et pseudohalogénures) d'alkyle par action de fluorures métalliques
- L'utilisation des fluorures d'ammonium, ou celle de l'acide fluorhydrique et de leurs dérivés dans des réactions de substitution nucléophile, d'ouverture d'époxydes, et de fluoration de composés insaturés
- L'utilisation de réactifs de fluoration organiques, tels que les fluorures d'iode hypervalent, le DAST ou les difluoroalkylamines.

I-2-2-3-1) Utilisation des fluorures métalliques

- Le fluorure de potassium et le fluorure de césium

Comme en série aromatique⁸⁹, le problème majeur concerne la réactivité des fluorures métalliques et notamment alcalins. Industriellement, ces sels s'obtiennent en traitant les hydroxydes correspondants par HF, lui-même obtenu à partir de CaF₂ par action d'acide sulfurique. Le fluorure alcalin le moins cher est celui de sodium mais celui de potassium, malgré son prix un peu plus élevé, reste très accessible. Le fluorure de césium, qui est aussi commercial, est par contre nettement plus cher.

En raison de l'énergie très élevée de leur réseau cristallin, les fluorures alcalins sont très peu solubles dans la plupart des solvants usuels : la solubilité de KF dans le DMSO n'est que de 0,6.10⁻³ mol/L à température ambiante.⁹⁰ En fait, ils ne sont appréciablement solubles que dans l'eau, l'acide fluorhydrique, les acides carboxyliques et les alcools légers (méthanol, acide acétique par exemple)

Sa stabilité thermique étant suffisamment élevée, le fluorure de potassium peut être déshydraté par chauffage sous vide à 100°C pendant plusieurs heures⁹¹ ; toute utilisation de ce sel dans un processus de substitution devrait, en principe, être précédée par un tel traitement.

On peut naturellement surpasser l'obstacle de la solubilité en opérant à haute température. Les exemples suivants illustrent cette possibilité (schéma 1.58).⁹²

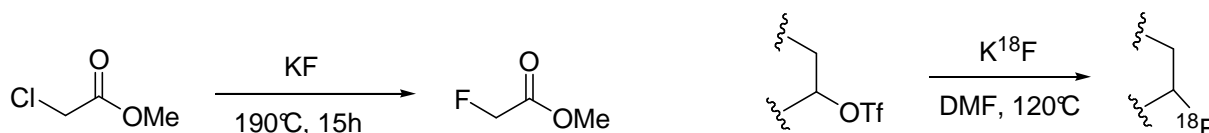


Schéma 1.58 : fluoration en présence de fluorure de potassium à haute température

⁸⁹ Smyth, T.P. ; Corey, A. ; Hodnett, B.K. *Tetrahedron*, **1995**, 51, 6373-6376 et ref citées
Krasikova, R.N. et al *Nucl. Med. Biol.* **2004**, 31, 597-603

⁹⁰ Sasson, Y. ; Negeussie, S. ; Royz, M. ; Mushkin, N. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1996**, 297

⁹¹ Clarck, J.H. *Chem. Rev.* **1980**, 80, 429

⁹² Gryszkiewicz-Trochimowski, E.; Sporzynski, A.; Wnuk, J. *Rec. Trav. Chim.* **1947**, 66, 413-418

Suchiro, M. ; Simpson, N.R. ; von Heertum, R. *J. Label. Comp. Radiopharm.* **2004**, 47, 485-491

Vogensen, S.B. ; Stromgaard, K. ; Sheridan, K. ; Yaracs, S.; Isuehiro, M.; Shimizu, T.; Nakamishi, N. *J. Med. Chem.* **2003**, 46, 601-608

Cependant, tous les substrats ne présentent pas nécessairement une stabilité suffisante dans de telles conditions et plusieurs astuces ont été trouvées pour améliorer le problème de mise en solution du KF. L'idée générale est d'augmenter la surface spécifique du sel et de faciliter son passage en solution : la solubilité ne varie pas, bien sûr, mais la cinétique de dissolution (ou d'attaque du solide par un substrat) est améliorée. C'est ainsi qu'a été proposé un KF dit de qualité « spray dried ». ⁹³ Une autre façon d'activer le fluorure de potassium est de le liophiliser (qualité « freeze dried »). ⁹⁴

Une technique facile à mettre en œuvre a été proposée plus récemment. Le fluorure de potassium est dissous dans le méthanol puis on concentre sous pression réduite à 30°C, le résidu étant chauffé à 100°C avant usage. ⁹⁵ La surface du KF ainsi obtenu serait 20 fois supérieure à celle du KF non traité et son activité dans les réactions de substitution aromatique (S_NAr) serait, d'après les auteurs, significativement augmentée. La combinaison KF.CaF₂ a également été recommandée. ⁹⁶ La déposition sur Céélite, ou sur n'importe quelle surface (alumine, silice, polymère), serait aussi un avantage, et ceci aussi bien avec le fluorure de césium qu'avec le fluorure de potassium ⁹⁷.

En phase gazeuse, F⁻ est un bon nucléophile. ⁹⁸ Il en va donc de même, en principe, dans les solvants aprotiques dipolaires tel que le DMSO. Par contre, en solution aqueuse, en raison de sa très grande énergie de solvation (439 kJ/mol) ⁹⁹, il est le moins réactif des ions halogénures : les vitesses relatives de substitution avec l'iodométhane sont, respectivement, de 1,10 et 100 pour les ions fluorures, chlorures et bromures. ¹⁰⁰

En série aliphatique, la compétition entre substitution (S_N2) et élimination (E2) est particulièrement sévère lorsque le nucléophile est un ion fluorure. ¹⁰¹ L'anion fluorure est basique, capable d'arracher un proton et cette propriété a été abondamment utilisée en synthèse. ¹⁰² Cette forte basicité de l'ion fluorure est, bien sûr, responsable de sa faible nucléophilie en milieu protique, et il ressemble donc par beaucoup d'aspects à l'ion hydroxyle.

Pour résumer, les problèmes posés par la réalisation de substitutions nucléophiles par des ions fluorures dans des conditions acceptables, et notamment de température, sont donc :

- i) la faible solubilité de KF dans les solvants organiques aprotiques
- ii) la forte basicité de l'ion fluorure et donc sa faible réactivité dans les milieux protiques.

⁹³ Ishikawa, N. ; Kitazume, T. ; Yamazaki, T. ; Mochida, Y. ; Tatsumo, T. *Chem. Lett.* **1981**, 761

⁹⁴ Kimura, Y. ; Suzuka, H. *Tetrahedron*, **1989**, 1271

⁹⁵ Smith, T.P. ; Carey, A. ; Hodnett, B.K. *Tetrahedron* **1995**, 53, 6363-6376

⁹⁶ Clarke, J.H. ; Hyde, A.J. ; Smith, D.K. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1986**, 791

⁹⁷ Khan, K.M. ; Hayat, S. ; Zia-Ullah, Atta-u-Rhaman, Iqbal, C.M. ; Mahavi, G.M. ; Ghulam, M. ; Bayer, E. *Synth. Commun.* **2003**, 33, 3435-3453

⁹⁸ Vincent, M.A. ; Hillier, I.H. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **2005**, 5902-5903

Giroldo, T. ; Xavier, L.A. ; Riveros, J.M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3588-3590

⁹⁹ Zhan, C.G. ; Dixon, D.A. *J. Phys. Chem. A* **2004**, 108, 2020

¹⁰⁰ Bathgate, R.H. ; Moelwyn-Hughes, E.A. *J. Chem. Soc.* **1959**, 2642

Sato, K. ; Hacaloglies, J. ; Davico, G.E. ; Delwy, C.H. ; Barbaun, V.M. *J. Phys. Chem. A* **2004**, 108, 9887-9891 et ref citées

¹⁰¹ Gronert, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 6041-6048

¹⁰² Clarck, J.H. *Chem. Rev.* **1980**, 80, 429-452

Jacobsen, G.G. ; Akmentova, N.E. *Synthesis* **1983**, 169

Une des premières solutions proposées à ce problème de solubilité a été l'utilisation d'éthers couronnes¹⁰³ et de composés apparentés¹⁰⁴ (polyéthylèneglycols) (schéma 1.59).

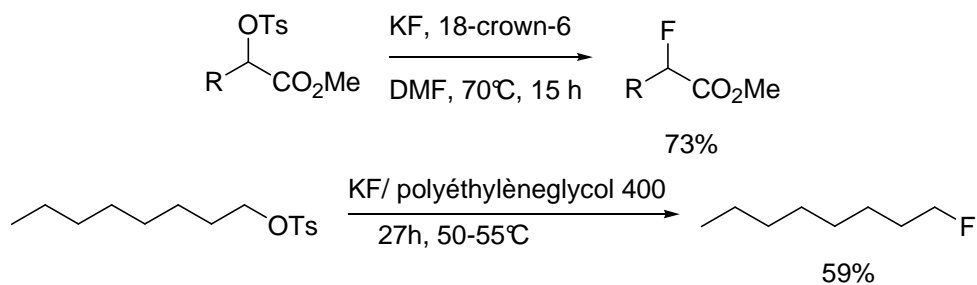


Schéma 1.59 : fluoration de pseudo-halogénures en présence de fluorures alcalins

L'éther couronne 18-6 permet d'augmenter la solubilité du fluorure de potassium dans les solvants organiques. De façon générale, la concentration du KF (dans le benzène) en solution semble être proportionnelle à la concentration de l'éther couronne et ne pas dépendre de la constante diélectrique du milieu : pour une même concentration d'éther couronne, la concentration en fluorure de potassium sera la même quel que soit le solvant (tableau 1.11).¹⁰⁵

solvant	concentration du 18-crow-6, M	concentration du KF, M
benzène	1,01	$5,2 \cdot 10^{-2}$
	0,34	$1,4 \cdot 10^{-2}$
acétonitrile	0,16	$3,5 \cdot 10^{-3}$

Tableau 1.11 : Solubilisation du KF à température ambiante dans les solvants organiques avec l'éther couronne 18-6

Le cryptofix 2.2.2 a également été préconisé.¹⁰⁶ Cependant, l'effet reste limité et des températures élevées sont toujours nécessaires pour que la substitution s'effectue à une vitesse appréciable. La forte énergie du réseau cristallin couplée à la faible lipophilie de l'anion fluorure font que l'équilibre qui s'établit à la surface du solide n'est pas très favorable : la concentration d'ions fluorures en solution reste faible.¹⁰⁷

Liotta a examiné la réactivité de l'anion fluorure associé à un cation potassium solvato par l'éther couronne 18-6 avec une série d'halogénures organiques, le benzène ou l'acétonitrile étant utilisés comme solvant (Tableau 1.12). Aucune comparaison avec d'autres formes d'ions fluorures avec celui utilisé, qu'il baptise « nu », ne figure hélas dans cette étude.¹⁰⁸

¹⁰³ Kobayashi, Y. ; Taguchi, T. *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 2023

¹⁰⁴ Graham, D.P. *J. Org. Chem.*, **1966**, 31, 955

¹⁰⁵ Liotta, C.L.; Harris, H.P. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, 96, 2250-2252

¹⁰⁶ Krasikova, R.N. et al. *Nucl. Med. Biol.* **2004**, 31, 597-603

Ernert, J.; Hoche, C.; Ludwig, T.; Gaël, R.; Coenen, H.H. *J. Label. Comp. Radiopharm.* **2004**, 47, 429-441

¹⁰⁷ Dermeik, S. ; Sasson, J. *J. Org. Chem.* **1985**, 879-882

¹⁰⁸ Il se contente de signaler (voir ref citées) les résultats de la littérature (rds 20-50%) obtenus avec KF dans divers solvants sur une série d'halogénures et de tosylates d'alkyle.

substrat	solvant	temps de demi-réaction (h)	produits
bromure de benzyle	CH ₃ CN	11,5	fluorure de benzyle
1-bromo-octane	CH ₃ CN ou benzène	115 ou 128	1-fluoro-octane (92%) 1-octène (8%)
2-bromo-octane	benzène	240	2-fluoro-octane (32%) 1-et 2-octène (68%)
bromocyclohexane	CH ₃ CN	104	cyclohexène
2-chloro-2-méthylcyclohexanone	CH ₃ CN	20	2-fluoro-2-méthylcyclohexanone (31%) 2-méthyl-2-cyclohexènone (69%)
2,4-dinitrochlorobenzène	CH ₃ CN	5	2,4-dinitrofluorobenzène

Tableau 1.12 : Echange halogène/fluor en présence de fluorure de potassium et d'ether couronne 18-6

La première remarque est que, hormis dans le cas du 2,4-dinitrochlorobenzène, l'échange d'halogène est relativement lent y compris lorsque le substrat est benzylique. En série aliphatique, l'élimination est dominante pour les bromures secondaires. Avec la 2-chloro-2-méthylcyclohexanone, le produit d'élimination est également majoritaire et la conclusion de Liotta est donc que cet ion fluorure « nu » est à la fois une base et un nucléophile puissant.

- Le fluorure d'argent et de mercure

Le fluorure d'argent présente de nombreux avantages par rapport au fluorure de potassium: il est sélectif et peu basique. L'échange est favorisé par la précipitation de l'halogénure d'argent. Cependant, l'utilisation de ce réactif reste limitée à cause de son coût, et cela d'autant plus qu'il est nécessaire d'utiliser deux équivalents de sel d'argent, le solide précipitant étant un complexe biargenté AgF.AgX (schéma 1.60).



Schéma 1.60 : échange halogène-fluor avec les sels d'argent

Il a été démontré que la basicité du réactif AgF est diminuée si la réaction est effectuée dans un milieu partiellement aqueux.¹⁰⁹ Ainsi, dans l'exemple suivant, bien que le substrat soit propice à une réaction d'élimination, l'échange brome-fluor s'effectue très proprement (schéma 1.61).

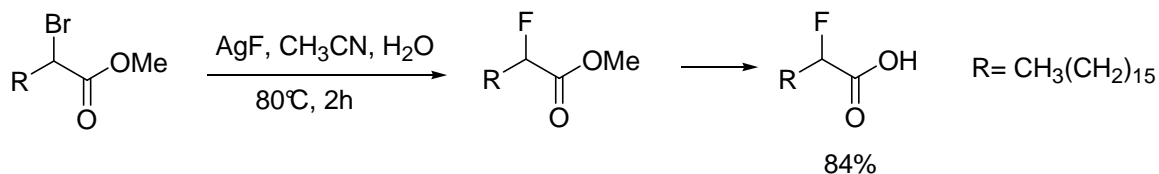


Schéma 1.61 : échange brome-fluor avec le fluorure d'argent

¹⁰⁹ Tarnhauser, P. ; Pratt, R.J. ; Jensen, E.V. *J. Am. Chem. Soc.* **1956**, 78, 2658

Ce réactif est aussi efficace pour la formation des dérivés difluorés : Pour l'échange $R_1R_2CX_2/R_1R_2CF_2$, le tétrafluoroborate d'argent est utilisé avantageusement.¹¹⁰ Le fluorure d'argent peut aussi être marginalement utilisé pour effectuer des fluorodésulfurations (schéma 1.62).¹¹¹

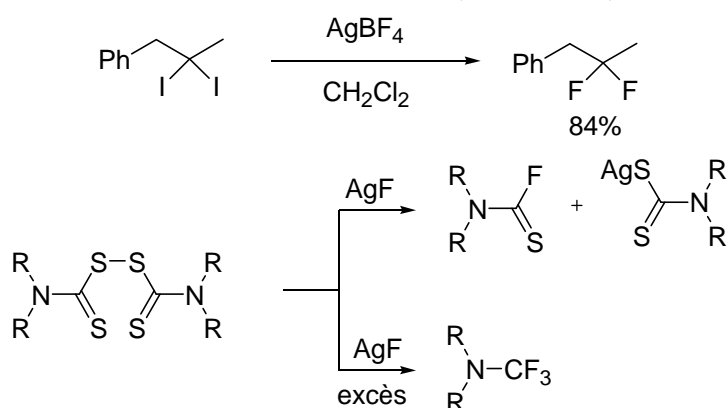


Schéma 1.62 : échange halogène/fluor et soufre/fluor avec les sels d'argent

Pour ces fluorodésulfurations, le fluorure de mercure est nettement préférable, cela en raison de l'affinité forte du mercure pour l'élément soufre¹¹² ; on peut aussi l'utiliser pour échanger des atomes de brome.¹¹³ On accède ainsi à partir de divers composés organiques à des composés mono ou difluorés (schéma 1.63). Le principal inconvénient de HgF_2 est sa forte toxicité, ce qui limite son développement.

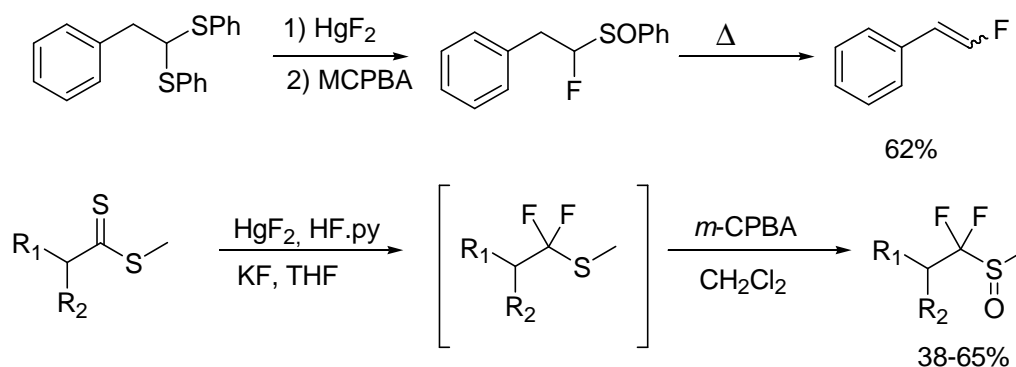


Schéma 1.63 : exemples d'utilisation du fluorure de mercure pour des échanges soufre/fluor

¹¹⁰ Bloodworth, A.J.; Bowyer, K.J; Mitchell, J.C. *Tetrahedron. Lett.*, **1987**, 28, 5347

¹¹¹ Tyrra, W. *Heteroatom Chem.* **2002**, 13, 561-566

¹¹² Purrington, S.T.; Pittman, J.H. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6851

Kim, K.-I.; McCarthy, J.R. *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 3223-3226

¹¹³ Henne, A.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1937**, 59, 1200

I-2-2-3-2) Les fluorures d'ammoniums et leurs dérivés

Une façon conceptuellement assez proche de la technique Petersen (éthers couronnes) consiste à générer une paire d'ions anion nucléophile-cation ammonium quaternaire soluble dans les phases organiques.¹¹⁴

Deux techniques sont à distinguer :

i) l'extraction de paires d'ions : on prépare le sel d'ammonium, soit, à partir d'un autre sel (sulfate, chlorure) par échange d'anion, soit, à partir d'hydroxyde d'ammonium par action d'un acide puis extraction par un solvant organique.

ii) le transfert de phase (eau/solvant organique ou phase solide/solvant organique) catalysée par un sel d'ammonium.

Dans le cas des ions fluorures, le transfert phase aqueuse/phase organique paraît exclu compte tenu de la force des liaisons qu'établissent ces ions avec les solvants protiques. Un des avantages par rapport à la technique « éther couronne » est qu'il est possible de moduler la taille et la lipophilie du cation en variant la nature des substituants de l'atome d'azote, ce qui est techniquement très facile à réaliser.

- Les fluorures de tétraalkylammonium

Les fluorures de tétraalkylammonium sont connus depuis fort longtemps et leur solubilité dans les solvants organiques a été montrée dès 1932.¹¹⁵ Le plus connu aujourd'hui est celui de tétra-*n*-butylammonium (TBAF), mais d'autres fluorures d'ammonium, par exemple les fluorures de N-tétraéthylammonium, de guanidinium, de phosphonium et même d'azaphosphonium ont été proposés.¹¹⁶

L'un des inconvénients de ces sels est qu'ils sont hygroscopiques : l'ion fluorure étant comme dans le complexe KF-éther couronne 18-6 relativement éloigné de son contre-ion, et cela d'autant plus que la longueur des ligands alkyles de l'atome d'azote est importante, il est exposé à toute trace de composé protique, notamment d'eau, éventuellement présente. Le même phénomène est observé bien sûr avec le fluorure de césium et même de potassium. Cependant, alors que pour ces dérivés minéraux il est assez facile d'éliminer par chauffage sous vide ces traces d'eau, il est très difficile de déshydrater les fluorures de tétraalkylammonium, cela en raison de leur faible stabilité thermique.

¹¹⁴ Brandstrom, A. *Adv. Phys. Chem.* **1977**, *15*, 267-330

Dehmlow, E.V. *Angew. Chem.* **1974**, *86*, 187-196

¹¹⁵ Lanning, A. *Z. Phys. Chem.* **1932**, *161A*, 255

¹¹⁶ Pour une liste assez complète, voir, par exemple :

Kolomeitsev, A. ; Bissky, G. ; Barten, J. ; Kalinovitch, N. ; Lork, E.; Roshentaler, G.-V. *Inorg. Chem.* **2002**, *41*, 6118-6124

Le plus simple de ces sels est NMe_4F , ou TMAF. Ce composé est connu depuis plus d'un siècle.¹¹⁷ Il ne se décompose qu'à 180°C .¹¹⁸ La déshydratation complète par voie thermique de ce sel est cependant difficile, y compris à 160°C , température à laquelle ce sel commence à se décomposer lentement. Un TMAF de grande pureté a été obtenu par chauffage sous vide excluant le verre, pour éviter la formation de l'ion SiF_6^{2-} , et en recristallisant le solide obtenu dans l'isopropanol, plus facile à éliminer que le méthanol. Le TMAF « anhydre » ainsi obtenu contient moins de 0,06% d'eau et les ions HF_2^- ou SiF_6^{2-} ne sont pas détectés.¹¹⁹

L'inconvénient de ce sel est qu'il est très peu soluble dans les hydrocarbures, les solvants éthers, et même le sulfolane. Il est bien sûr soluble dans les alcools, avec lesquels il donne des solvates. On peut aussi le dissoudre dans les solvants chlorés (CH_2Cl_2 , CHCl_3), mais on observe alors un échange chlore/fluor. Dans l'acétonitrile, où il est également soluble, sa forte basicité se manifeste par la formation d'un dimère de ce solvant et d'un ion difluorure :

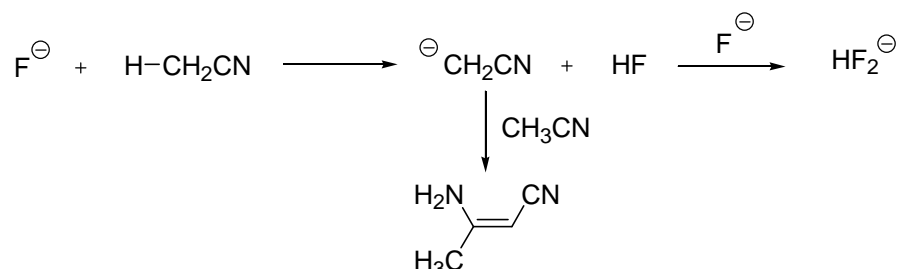


Schéma 1.64 : dimérisation de l'acétonitrile en présence de TMAF

L'ion HF_2^- se forme aussi dans l'acétone (dissolution exothermique) et dans le nitrométhane. Pour conclure, le TMAF peut être obtenu anhydre mais avec pour conséquence la manifestation de la forte basicité de l'ion F^- : dans la plupart des solvants dans lesquels on peut le dissoudre, l'ion fluorure arrache un proton au solvant pour donner l'ion difluorure, très stable (l'énergie de la liaison hydrogène entre F^- et FH est de l'ordre de 40 kcal/mol).

Les sels homologues (TAEF, TBAF, etc...) sont en principe plus solubles dans les solvants organiques usuels. Leur stabilité thermique est nettement moindre, cependant : le cation ammonium acidifie faiblement, mais suffisamment, les atomes d'hydrogènes en β de l'atome d'azote¹²⁰ avec pour résultat l'élimination du groupe amino et la formation d'une oléfine (dégradation de Hofman) selon un mécanisme $\text{E}_{1\text{CB}}$.

¹¹⁷ Lawson, A.T. ; Collie, N.J. *J. Chem. Soc.*, **1888**, 55, 624-627
 Zhang, Y. ; Bau, R. ; Sheehy, J.A. ; Christe, K.O. *J. Fluorine Chem.* **1999**, 98, 121-126
 Mahgoub, R.A. ; Zhang, X. ; Seppelt, K. *Chem.-Eur. J.* **1995**, 1, 261-265
 Seppelt, K. *Angew. Chem* **1992**, 104, 299-300

Adams, D.J. ; Clarck, J.H. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 26, 225-255
¹¹⁸ Foroler, D.L. ; Kraus, C.A. ; *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, 62, 1143

¹¹⁹ Christe, K.O. ; Wilson, W.W. ; Wilson, R.D. ; Bau, R. ; Feug, J.-A. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, 112, 7619-7625

¹²⁰ Redman, R.P. ; Stirling, C.J.M. *J. Chem. Soc. Perkin II* **1978**, 1135-1144
 Eubanks, J.R.I. ; Sims, L.B. ; Fry, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8821-8829

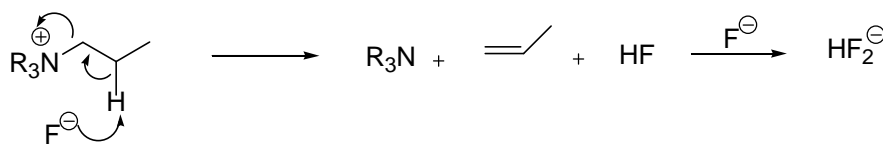


Schéma 1.65 : Dégradation de Hofman des fluorures de tétraalkylammonium

La neutralisation dans l'eau de l'hydroxyde de N-tétrabutylammonium par l'acide fluorhydrique suivie d'une évaporation et d'une recristallisation fournit des hydrates du TBAF de formule $\text{TBAF} \cdot n\text{H}_2\text{O}$ ($n=3-328$).¹²¹ Ce produit peut être partiellement déshydraté : le trihydrate, communément dénommé $\text{TBAF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$, est commercial. Diverses conditions ont été proposées pour déshydrater ce sel. Par chauffage limité sous vide, il se forme du 1-butène et le TBAF « presque anhydre » alors obtenu se décompose en solution à température ambiante et ceci aussi bien dans le THF que le dichlorométhane.¹²² L'analyse par RMN du fluor confirme la formation de l'anion HF_2^- et la conclusion des auteurs est que les réactions utilisant un tel TBAF « anhydre » décrites dans la littérature mettaient en jeu du TBAF_2H ; une conclusion similaire est formulée par Langlois : « the naked fluoride is still a myth and not yet a reality ».¹²³

La comparaison de la réactivité du TBAF plus ou moins hydraté, avec celle des fluorures alcalins a fait l'objet d'un certain nombre de travaux.

Avec les halogénures de butyle secondaires, la DMF ou le DMSO étant utilisé comme solvant, le TBAF hydraté se comporte nettement comme une base, la proportion de 1-butène dans les mélanges de butènes formés augmentant comme le laisse prévoir un mécanisme de type $\text{E}_{1\text{CB}}$ dans l'ordre : $\text{Cl} > \text{Br} > \text{I}$.¹²⁴

La formation de fluorure a, cependant, été observée en série sucre, le groupe déplacé étant un reste trifluorométhylsulfonyloxy (schéma 1.66).¹²⁵

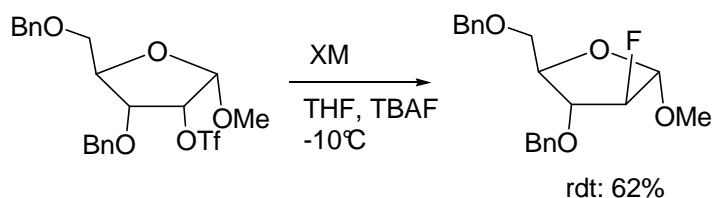


Schéma 1.66 : échange triflate/fluor avec le TBAF

En l'absence d'atomes d'hydrogène acides comme dans le cas de l'aziridine (schéma 1.67), l'échange brome-fluor est observé en utilisant du TBAF partiellement déshydraté ($\text{TBAF} \cdot 0,1\text{H}_2\text{O}$) par chauffage à 50°C du $\text{TBAF} \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ dans un vide de $0,01 \text{ mmHg}$.¹²⁶

¹²¹ Foroler, D.L. ; Volskenstein, W. ; Pale, D.B. ; Krause, C.A. *J. Am. Chem. Soc.* **1940**, *62*, 1140

Wen, W.Y. ; Saito, S. ; Lee, C.-M. *J. Phys. Chem.* **1966**, *70*, 1244-1248

¹²² Sharma, R.K. ; Fry, J.L. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2112-2114 et ref citées

¹²³ Rieux, C. ; Langlois, B. ; Gallo, R. *C. R. Acad. Sci., Ser. 2* **1990**, *64*, 221

¹²⁴ Bartsch, R.A. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 1023-1025

¹²⁵ Su, T.L. ; Klein, R.S. ; Fox, Y.Y. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 1790-1792

pour une utilisation du TBAF partiellement déshydraté (solution dans la DMF) et la préparation d'une cellulose fluorée par échange tosylate-fluor, voir: Koshella, A. ; Heinze, T. *Macromol. Symp.* **2003**, *197*, 243-254

¹²⁶ Cox, D.P. ; Moss, R.A. ; Terpinski, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 6513-6514

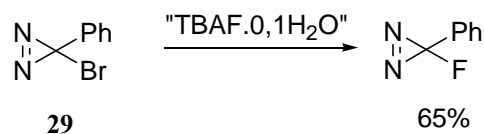


Schéma 1.67 : échange brome/fluor

Le fluorure utilisé est partiellement décomposé (10% de tributylamine et de butène formés) et se présente sous la forme d'un liquide, alors que le TBAF.3H₂O fond à 60-62°C. La question se pose donc de savoir si le véritable réactif est un ion fluorure « nu » ou un ion HF₂⁻.

Le caractère nucléophile de ce TBAF « déshydraté » paraît être confirmé par une étude de Cox, auteur du précédent travail sur les aziridines et qui intitule son article « anhydrous TABF : a mild by highly efficient source of nucleophilic fluoride ion ». ¹²⁷ L'auteur, après avoir rappelé les divers résultats de la littérature sur la préparation de fluorures organiques par substitution nucléophile (la bibliographie sur l'utilisation du TBAF pour ces substitutions est complète jusqu'en 1982), compare le comportement de divers halogénures et tosylates d'alkyle avec ce TBAF « presque déshydraté ». Comme on peut le voir dans le tableau 1.13, la formation d'oléfine est importante dans le cas des substrats secondaires, accompagnée cependant de la formation d'un peu de fluorure et surtout d'alcools. Pour les substrats primaires, de même dans le cas de substrats « activés » (benzyliques, allyliques), les rendements en fluorures sont tout à fait honorables. De façon intéressante, le chlorure de benzoyle donne dans ces conditions 81% de fluorure de benzoyle : l'ion fluorure « quasi nu » s'additionne au groupement carbonyle de préférence à un ion hydroxyde.

substrat	t (h)	T(°C)	composé fluoré (rendement CPV, %) [rendement isolé, %]	autre produit (rendement CPV, %) [rendement isolé, %]
CH ₂ =CHCH ₂ Br	0.1	25	CH ₂ =CHCH ₂ F [85]	
PhCH ₂ Br	8	25	PhCH ₂ F [66]	PhCH ₂ OH [5]
Ph ₃ CCl	15	40	Ph ₃ CF [65]	Ph ₃ COH [17]
Br(CH ₂) ₇ CH ₃	<1	25	F(CH ₂) ₇ CH ₃ (48) [35]	CH ₂ =CH(CH ₂) ₅ CH ₃ (12) HO(CH ₂) ₇ CH ₃ (40)
TsO(CH ₂) ₇ CH ₃	<1	25	F(CH ₂) ₇ CH ₃ (48) [35]	CH ₂ =CH(CH ₂) ₅ CH ₃ (trace) HO(CH ₂) ₇ CH ₃ (trace)
CH ₃ CHBr(CH ₂) ₅ CH ₃	<1	25	CH ₃ CHF(CH ₂) ₅ CH ₃ (10)	octènes (90) [69]
CH ₃ CHOTs(CH ₂) ₅ CH ₃	<1	25	CH ₃ CHF(CH ₂) ₅ CH ₃ (58) [52]	octènes (32)
(-)-R-CH ₃ CHOTs(CH ₂) ₅ CH ₃	<1	25	(+)-CH ₃ CHOTs(CH ₂) ₅ CH ₃ (58) [54]	CH ₃ CHOH(CH ₂) ₅ CH ₃ (7) octènes (33)
PhCOCl	<1	25	PhCOF [81]	CH ₃ CHOH(CH ₂) ₅ CH ₃ (9)

Tableau 1.13 : Réaction de quelques substrats avec le TBAF « anhydre »

¹²⁷ Cox, D.P. ; Terpinski, Y. ; Lawrynowicz, W. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3216-3219

Dernière remarque, ces substitutions nucléophiles par un ion fluorure se font avec inversion de configuration : le processus serait de type S_N2, ce qui est confirmé par d'autres travaux.¹²⁸ L'inversion de configuration a également été montrée dans le cas de fluorures de phosphonium ou de potassium dans le triéthylène glycol.¹²⁹

Le TBAF permet également de déplacer de façon satisfaisante (rendements de l'ordre de 50%) un triflate ou un atome de brome en α d'un groupement carbonyle par un atome de fluor (schéma 1.68).¹³⁰

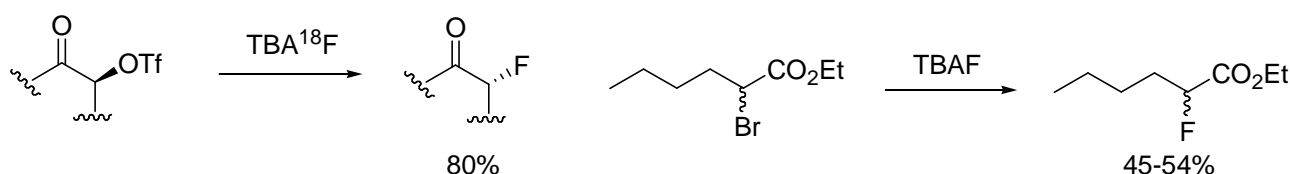


Schéma 1.68 : substitution de triflate ou de bromure par le TBAF

- Les polyfluorures de tétralkylammonium

La décomposition du cation TBA⁺ avec formation de l'ion HF₂⁻ ayant été démontrée (voir supra), divers auteurs ont bien sûr essayé de comparer la réactivité de ce difluorure avec celle de l'anion F⁻.

Le bifluorure de tétrabutylammonium (TBABF, Bu₄N⁺HF₂⁻)¹³¹, de même que le sel de tétraphénylphosphonium correspondant¹³², ont été recommandés de préférence au TBAF pour effectuer des substitutions nucléophiles,

Le réactif est préparé en filtrant sur une résine Amberlyte (sous forme de chlorure d'ammonium quaternaire) une solution aqueuse de NH₄HF₂ jusqu'à cessation d'éluion des ions chlorures. Après lavage à l'eau, la résine est séchée sous vide puis est traitée dans l'acétonitrile par du chlorure de tétrabutylammonium. La résine est alors filtrée et la solution évaporée pour donner après séchage à 50°C sous 0,1 torr un solide présentant des propriétés spectroscopiques compatibles avec la structure TBABF.¹³³

Contrairement au TBAF « anhydre », le TBABF est stable, dans la plupart des solvants organiques (THF, HMPT, DMSO, CH₃CN) ; sa stabilité thermique est également meilleure : 7% de décomposition seulement est observée par chauffage pendant 10 heures à 150°C.

¹²⁸ Avenoza, A.;Busto, J.H. ;Coreana, F. ;Jiménez-Osés, G. ;Peregrina, J.M. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **2004**, 980-981
Kato, S.; Hacaloglu, J.; Davico, G.E.; Delny, C.H.; Bierbaum, V.M. *J. Phys. Chem. A* **2004**, 108, 9887-9891

¹²⁹ Leroy, J.; Habert, E.; Wakselman, C. *J. Org. Chem* **1979**, 44, 3406-3408

¹³⁰ Katzenellenbogen, J.A. *J. Fluorine Chem.* **2001**, 109, 49-54
Kalacrites, P.; Regenyl, R.W. *Org. Synth. Coll. Vol. 8* p.258 (vol 69, p.10)

¹³¹ Bosh, P. ; Camps, F. ; Chamorro, E. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4733-4736

¹³² Brown, S.J. ; Clarck, J.H. *J. Fluorine Chem.* **1985**, 30, 251

Brown, S.J. ; Clarck, J.H. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1985** , 672

¹³³ Le produit avait déjà été préparé par Clarck (citation précédente)

Comme précédemment avec le TBAF, divers halogénures (ou pseudo-halogénures) ont été traités par ce réactif, le solvant étant soit un mélange 1/1 THF/HMPT, soit l'acétonitrile à 95°C (tableau 1.14).

substrat	nb eq HF ₂ ⁻	solvant	t (h)	substrat de départ	produit fluoré	alcène	alcool
C ₁₀ H ₂₁ OCOCF ₃	3	THF/HMPT	0,5	0	0	0	100
C ₁₂ H ₂₅ OTs	2	"	14	0	96	0	4
C ₁₂ H ₂₅ Cl	3	"	22	12	83	5	0
C ₁₈ H ₃₇ Br	2	"	5	0	79	7	0
C ₁₈ H ₃₇ I	3	"	2,5	0	76	24	0
C ₁₈ H ₃₇ I	3	CH ₃ CN	7	30	60	10	0
PhCOCH ₂ Cl	2	THF/HMPT	4,5	0	100	0	0
<i>p</i> -NO ₂ PhCl	3	"	57	30	70	0	0

Tableau 1.14 : Réaction de quelques substrats avec le TBABF (rendements déterminés par analyse CPV)

Dans une publication un peu antérieure à celle de Bosch¹²⁴, des auteurs japonais étudient la préparation d'une fluorocétone à partir du dérivé bromé correspondant (schéma 1.69).¹³⁴

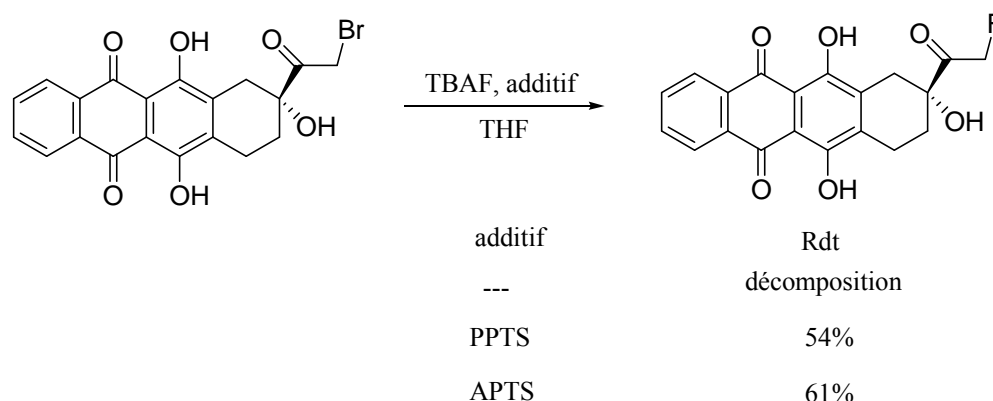


Schéma 1.69 : échange brome/fluor avec le TBAF en milieu acide

Avec le TBAF seul dans le THF à reflux, ils observent la décomposition du substrat (ou pas de réaction du tout). Par contre, en présence de PPTS, le produit d'échange visé se forme avec un rendement de 54%, et même 61% avec l'APTS. Les auteurs suggèrent logiquement que le TBAF est neutralisé par l'acide ajouté pour former du TBABF : ces résultats paraissent confirmer la plus grande efficacité du TBABF, par comparaison au TBAF.

Des résultats comparables sont obtenus avec les sels de *n*-tétrabutylphosphonium correspondants.¹³⁵ La neutralisation d'une solution aqueuse d'hydroxyde de *n*-tétrabutylphosphonium par l'acide fluorhydrique en présence de phénophtaléine suivie de l'addition d'un deuxième équivalent de HF (ou de deux équivalents) et d'une évaporation fournit le difluorure PBu₄HF₂ (ou PBu₄H₂F₃). Contrairement à PBu₄F, qui ne peut être obtenu de cette façon en raison de sa faible stabilité – comme le TBAF, il se décompose par chauffage - PBu₄HF₂ peut être obtenu anhydre par chauffage modéré sous vide ; les auteurs préparent à partir de ce

¹³⁴ Matsumoto, T. ; Ohsaki, M. ; Matsuda, F. ; Terashima, S. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 4419-4422 (pour une revue sur la préparation des dérivés carbonyles α -fluorés, voir : Schlomo, R. ; Filler, R. *Tetrahedron* **1985**, 41, 1111-1153

difluorure du PBU_4F anhydre par traitement avec du $n\text{-BuLi}$. Ce sel est bien sûr moins stable que le fluorure de tétraphénylphosphonium correspondant, lequel avait déjà été préparé, et préconisé, pour effectuer des fluorations nucléophiles en série aromatique par Clarke.¹³⁶

La comparaison de la réactivité de ces divers fluorures dans des réactions de substitution nucléophile est intéressante (tableau 1.15).¹³⁵ Avec le bromure de p -méthylbenzyle, le monofluorure PBU_4F réagit le plus vite : c'est le plus réactif. Cependant, bien que réagissant plus lentement, le difluorure PBU_4HF_2 permet d'isoler le fluorure de p -méthylbenzyle avec un rendement quasi quantitatif. Avec le trifluorure, l'échange est encore plus lent, mais le rendement est également très bon.

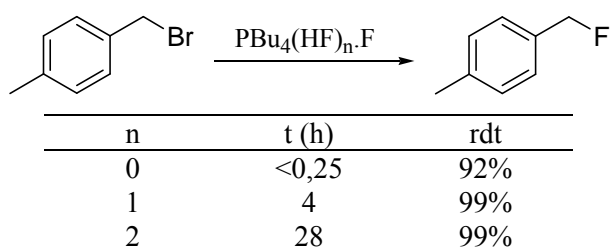


Tableau 1.15 : Fluoration du bromure de 4-méthyl-benzyle avec les polyfluorures de phosphonium

PBU_4HF_2 est également efficace en série aliphatique : le tosylate de n -tétradécyle donne 95% de fluorure, alors que le 2-tosyloxytétradécane donne 86% du fluorure secondaire correspondant, à côté d'un peu de tétradécène (3%). Par comparaison, le TBAF, dont la pureté n'est pas précisée (il s'agit probablement du trihydrate), donne avec le même tosylate secondaire 56% de 2-fluorotétradécane et 26% d'oléfine, ce résultat étant comparable à ceux obtenus par Loupy avec du $\text{TBAF}\cdot 3\text{H}_2\text{O}$ sans solvant sur des substrats similaires.¹³⁷

Le difluorure de N -tétraéthylammonium (TEABF) apparaît comme un très bon réactif de fluoration nucléophile : le mésylate de 3-phénylpropanol est converti très rapidement, et quantitativement, en fluorure correspondant par action du TEABF dans l'acétonitrile à 80°C (schéma 1.70).¹³⁸

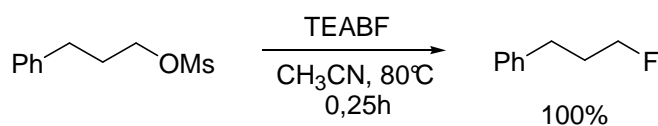


Schéma 1.70 : échange mésyl/fluor avec le TEABF

¹³⁵ Seto, H. ; Qian, Z.-H. ; Yiohioka, H. ; Uchibori, Y. ; Umeno, M. *Chem. Lett.* **1991**, 1185-1188

¹³⁶ Brown, S.J. ; Clarke, J.H. ; Macquarree, D.J. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1988**, 277

¹³⁷ Bram, G. ; Loupy, A. ; Pigeon, P. *Synth. Commun.* **1998**, 18, 1661-1667

¹³⁸ Giudicelly, M.B. ; Picq, D. ; Veyron, B. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6527-6530

pour d'autres fluorations en série sucre cette fois, voir : Kent, P.W. ; Young, R.C. *Tetrahedron* **1971**, 27, 4057-4064

L'exemple principal de cet article concerne la fluoration nucléophile d'un tris-mésylate dérivé d'un amino sucre (schéma 1.71). Comme on peut le voir, l'échange de groupe mésyloxy primaire par un atome de fluor est réalisé efficacement avec le TEABF. Cependant, lorsque le mésylate est secondaire, même le TEABF apparaît trop basique et seul le complexe $\text{NEt}_3 \cdot n\text{HF}$ permet d'observer la substitution.

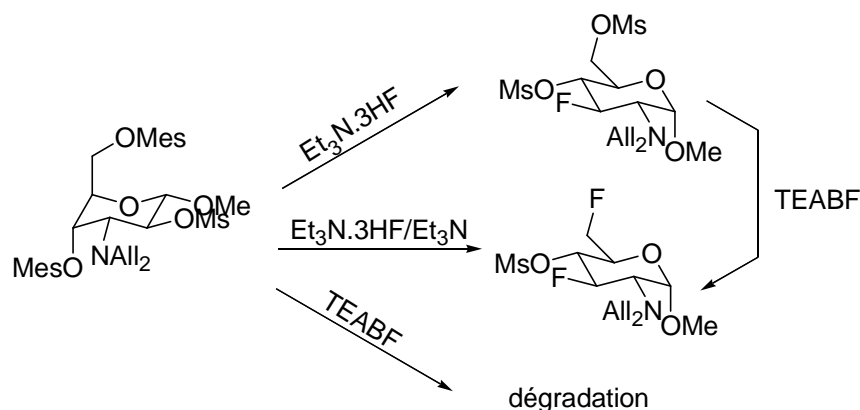


Schéma 1.71: échange mésyl/fluor en présence de différentes sources de fluor

Les auteurs essaient alors le mélange $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF} / \text{Et}_3\text{N}$, supposé former $\text{NEt}_3 \cdot 2\text{HF}$ pour la conversion de divers halogénures (ou pseudohalogénures) en fluorures correspondants (tableau 1.16).

Produit de départ	t (h)	Produits de la réaction (%)	
		produit fluoré	alcènes
PhCOCHBrMe	1,5	91 (93)	0
PhCOCHBrMe ₂	20	50 (54)	50 (33)
2-OMs-octane	36	90 (49)	7 (18)
3β-OMs-5α-Cholestane	95	50 (70)	33 (30)
2-OMs-4-phénylbutane	70	79	13
2-bromooctane	122	48 (30)	14 (10)
2-bromo-4-phénylbutane	142	40	28

Tableau 1.16 : comparaison de la réactivité de $\text{NEt}_3 \cdot 2\text{HF}$ et du réactif de Cousseau¹³⁹

Leur conclusion est que « leur » réactif est une utile alternative au réactif de Cousseau (dihydrotrifluorure de ammonium quaternaire). Aucune indication n'est fournie, cependant, sur les résultats obtenus avec le TEABF (ou le bifluorure de Cousseau) avec des bromures ou des mésylates secondaires.

¹³⁹ Cousseau, J. ; Albert, P. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5380-5383

Dans une publication assez récente, Rolando¹⁴⁰ recommande la neutralisation du TBABF par de la pyridine, ce qui peut paraître contradictoire avec les résultats précédents, obtenus avec le TBABF seul. Dans le dioxane à 80°C, la plupart des substrats essayés sont efficacement convertis en fluorures correspondants à l'aide d'un mélange 1/1 de TBABF et de pyridine. Le 2-bromooctane donne cependant 25% d'élimination dans ces conditions (tableau 1.17).

Substrat	produit fluoré (%) rdt déterminé /RMN ¹ H (rdt produit isolé)	autres (%)
<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ Br	100 (86)	
<i>n</i> -C ₈ H ₁₇ OTs	100	
<i>n</i> -C ₁₂ H ₂₅ I	68	alcène 9, <i>n</i> -C ₁₂ H ₂₅ Py ⁺ T ⁻ 23
<i>n</i> -C ₆ H ₁₃ CHBrCH ₃	75	alcènes 25
PhCOCHClCH ₃	98 (95)	
PhCOCH ₂ Cl	92 (87)	
4-Me-C ₆ H ₄ COCH ₂ Cl	93 (89)	
PhCOCHBrCH ₃	89 (85)	
PhCOCH ₂ Br	91 (87)	
4-Me-C ₆ H ₄ COCH ₂ Br	95 (92)	

Tableau 1.17 : fluoration par le TBABF en présence de pyridine

Que le cation soit un tétrabutylammonium, un tétraéthylammonium, ou un tétrabutylphosphonium, la conclusion qui paraît émerger de ces travaux est qu'un ion fluorure lié à une molécule de HF, voire deux, donnerait de meilleurs résultats pour la fluoration nucléophile que l'ion fluorure seul (nu). L'instabilité du TBAF dans les conditions utilisées ayant été montrée, il est cependant difficile de se faire une idée précise de la réactivité relative de ces diverses espèces, et cela d'autant plus que d'une publication à l'autre les conditions de température, de solvant et les substrats eux-mêmes sont rarement les mêmes.

Une étude cinétique en vue de quantifier la réactivité intrinsèque – basicité et nucléophilie – des diverses espèces que forme l'ion fluorure avec HF selon la nature du milieu (polarité du solvant, présence ou non d'eau) a été réalisée par Landini.¹⁴¹ Dans une publication préliminaire¹⁴², il décrit des protocoles permettant d'obtenir avec une pureté acceptable les fluorures (F), hydrodifluorures (H₂F), et dihydrotrifluorures (H₃F₂) de divers ammonium (*n*C₄-*n*C₈) et phosphonium (*n*C₄, *n*C₄/C₁₆, Ph) quaternaires. Dans son étude cinétique il n'utilise, cependant, que les sels de N-tétra-*n*-hexylammonium, probablement (cela n'est pas précisé) plus stables que les fluorures de N-tétrabutylammonium correspondants. Dans une première série d'expériences, il examine la réactivité du fluorure N-tétrahexylammonium avec le mésylate de *n*-octyle dans le chlorobenzène à 60°C selon le degré d'hydratation du sel. Les vitesses sont mesurées par dosage potentiométrique des ions F⁻ (tableau 1.18).

¹⁴⁰ Moughamir, K. ; Atmani, A. ; Mestdagh, H. ; Rolando, C. ; Francesch, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 7305-7306

¹⁴¹ Landini, D. ; Maia, A. ; Rampoldi, A. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 328-332

¹⁴² Landini, D. ; Molinari, A. ; Penso, M. ; Rampoldi, A. *Synthesis* **1988**, 953-955

état d'hydratation n de hexyl ₄ N ⁺ F ⁻ .nH ₂ O	10 ³ k, mol ⁻¹ s ⁻¹	vitesse relative
8,5	2,3	1
6	2,4	1
4	4,3	2
3	21	9
2,6	46	20
1,8	120	52
1,5	220	96
0,0	1890	822

Tableau 1.18 : effet de l'hydratation sur la réactivité du fluorure N-tétrahexylammonium sur le mésylate de *n*-octyle dans le chlorobenzène à 60°C

Lorsque le nombre n de molécules d'eau par mole de sel est supérieur ou égal à 6, les réactions sont d'ordre 2. Par contre, pour n plus petit, les cinétiques sont plus complexes, cela en raison d'une plus grande variation du rapport H₂O/fluorure selon le degré d'avancement de la réaction ; lorsque l'excès d'ions fluorures est plus grand ce rapport varie bien sûr beaucoup moins. Pour n<1,5, il est impossible de mesurer une cinétique, cela en raison de la décomposition trop rapide du sel en hexène et trihexylamine. Les valeurs indiquées pour ces faibles valeurs de n sont donc obtenues par extrapolation.

Indépendamment, il mesure pour divers degrés d'hydratation et dans les mêmes conditions (chlorobenzène, 60°C) la vitesse de dégradation du sel (tableau 1.19).

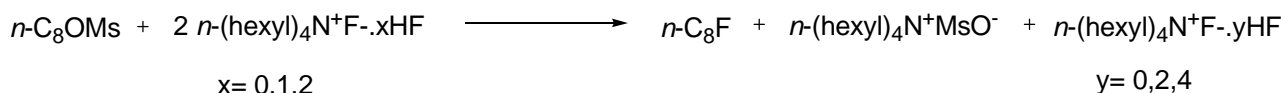
$$2 [(hexyl)_4N^+F^-] \longrightarrow 1\text{-hexène} + hexyl_3N + (hexyl)_4N^+HF_2^-$$

état d'hydratation n de hexyl ₄ N ⁺ F ⁻ .nH ₂ O	10 ⁵ k, s ⁻¹	vitesse relative
6	d	-
4,6	0,005	1
3,2	0,035	7
2,4	1,7	340
2,0	9,5	1900
1,7	38	7600
0	1,17.10 ⁵	2,34.10 ⁷

Tableau 1.19 : effet de l'hydratation sur la vitesse de dégradation du fluorure N-tétrahexylammonium dans le chlorobenzène à 60°C

A noter qu'une solution dans le chlorobenzène de N-*n*-hexylN⁺HF₂⁻ est stable plusieurs semaines à la même température (60°C). Pour n≥1,5, l'élimination est au minimum mille fois moins rapide que la substitution précédente. Le sel « anhydre » se décompose par contre très rapidement, beaucoup plus rapidement que l'échange MsO/F dans les mêmes conditions.

Il mesure à la suite la cinétique de la réaction d'échange (substitution nucléophile) pour le difluorure et le trifluorure. Le sel d'ammonium est dans chaque cas utilisé en excès (2 équivalents), le HF libéré lors de la substitution pouvant naturellement se fixer sur le sel initial ; la cinétique reste régulière, du second ordre, jusqu'à plus de 70% de conversion (tableau 1.20).



hexyl ₄ N ⁺ Y ⁻	10 ³ k, mol ⁻¹ s ⁻¹	T, °C	vitesse relative
F ⁻ ·4H ₂ O	1,2	50	2000
	5,0	60	
	16,4	70	
	155	90	
HF ₂ ⁻	0,7	60	122
	1,7	70	
	4,2	80	
	9,4	90	
H ₂ F ₃ ⁻	0,077	90	1

Tableau 1.20 : comparaison de la réactivité des différents fluorures de N-tétrahexylammonium pour la substitution du mésylate de *n*-octyle dans le chlorobenzène

La comparaison des vitesses relatives fait apparaître que la réactivité du fluorure de tétrahexylammonium est inversement proportionnelle à la quantité de HF qui lui est liée : même le fluorure tétrahydraté est beaucoup plus réactif que les polyfluorures déshydratés.

Landini mesure également dans ce cas l'incidence de l'hydratation du difluorure sur la cinétique de substitution du mésylate de *n*-octyle. Cette influence est plus faible que dans le cas du fluorure, la vitesse relative n'étant modifiée que d'un facteur 3, contre 400 pour le fluorure (tableau 1.18 et 1.21).

état d'hydratation n de hexyl ₄ N ⁺ HF ₂ ⁻ ·nH ₂ O	10 ⁴ k, mol ⁻¹ s ⁻¹	vitesse relative
2,2	4,2	1
1,7	4,4	1,0
1,0	6,4	1,5
0,3	8,5	2,0
0,0	11,2	2,7

Tableau 1.21 : effet de l'hydratation sur la réactivité du difluorure N-tétrahexylammonium pour la substitution du mésylate de *n*-octyle dans le chlorobenzène

En conclusion, cette étude de Landini confirme l'incidence très forte de l'eau sur la réactivité du TBAF. Lorsque la quantité d'eau est trop importante (H₂O/F⁻>3), le pouvoir nucléophile, de même la basicité du TBAF sont nettement réduits par comparaison avec le sel presque anhydre. Dans ce dernier cas, la basicité l'emporte et le sel donne lieu à une réaction d'élimination avec formation d'un ion difluorure moins réactif que l'ion fluorure « nu » mais représentant un bon compromis nucléophilie vs stabilité.

La quantification par voie cinétique de la réactivité de ces sels établie par Landini fait apparaître de plus qu'un ion fluorure peu hydraté présente, comme HF₂⁻, un pouvoir nucléophile supérieur à sa basicité et Landini a ultérieurement mis à profit cette observation pour préparer divers fluorures d'alkyles.¹⁴³ Comme cela est indiqué en conclusion de cet article, le pentahydrate du TBAF peut se comporter comme un agent de fluoration « puissant », non basique, particulièrement approprié pour convertir des halogénures d'alkyle (chlorures, bromures) ou des mésylates en fluorures correspondants.

- Les difluorosilicates de tétralkylammonium

Une autre façon de calmer la basicité du réactif est de former un ion difluorosilicate : on remplace, dans HF_2^- , HF par un reste Ph_3SiF .¹⁴⁴ Ce sel s'obtient par traitement de Ph_3SiF avec du TBAF. Il peut être cristallisé sous forme anhydre et constitue une source convenable d'ions fluorures, bien que la formation d'alcènes ne soit pas totalement supprimée (tableau 1.22).

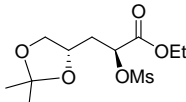
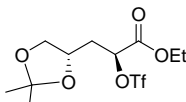
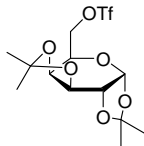
substrat	réactif	solvant	temps (h)	rendement (%)
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{Cl}$	TBAT (6 eq)	CH_3CN (reflux)	24	70 (alcènes 30)
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{Br}$	TBAT (6 eq)	CH_3CN (reflux)	24	85 (alcènes 15)
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{I}$	TBAT (4 eq)	CH_3CN (reflux)	24	74 (alcènes 26)
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{OTs}$	TBAT (4 eq)	CH_3CN (reflux)	24	99 (alcènes traces)
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_7\text{OTs}$	TBAF "anhydre" (2 eq)	---- (25°C)	1	98 (alcènes 3)
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}(\text{I})\text{CH}_3$	TBAT (6 eq)	CH_3CN (reflux)	2	19 (alcènes 77)
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}(\text{OTs})\text{CH}_3$	TBAT (6 eq)	CH_3CN (reflux)	24	98 (alcènes 2)
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}(\text{OTs})\text{CH}_3$	TBAF "anhydre" (2 eq)	---- (25°C)	1	58 (alcènes 32)
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}(\text{OMs})\text{CH}_3$	TBAT (6 eq)	CH_3CN (reflux)	32	85 (alcènes 15)
$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH}(\text{OMs})\text{CH}_3$	TBABF (2 eq)	THF/HMPT (95°C)	20	51 (alcènes 14)
	TBAT (6 eq)	CH_3CN (reflux)	48	73 (syn/anti : 68/32)
	TBAT (6 eq)	CH_3CN (reflux)	48	76 (syn)
	TBAT (6 eq)	CH_3CN (reflux)	48	92

Tableau 1.22 : fluoration nucléophile en présence de TBAT

A noter que dans le cas des sulfonates dérivés d'un α -hydroxyester (entrées 13 et 14), avec le mésylate il y a épimérisation partielle, ce qui reflète une certaine basicité du réactif. Par contre, avec le triflate, meilleur groupe partant que le mésylate, il n'y a virtuellement pas d'équilibration.

¹⁴³ Albanese, D. ; Landini, D. ; Peruso, M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9587-9589

¹⁴⁴ Pilcher, A.S. ; Ammon, H.L. ; De Shong, P. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 5166-5167

pour un rectificatif concernant la préparation de ce réactif, voir: Handy, C.J.; Lam, Y.-F. ; De Shong, P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3542-3543

Tout récemment,¹⁴⁵ du TBAF parfaitement anhydre a été obtenu de façon très astucieuse par traitement de l'hexafluorobenzène avec du cyanure de tétrabutylammonium (TBACN) à basse température.

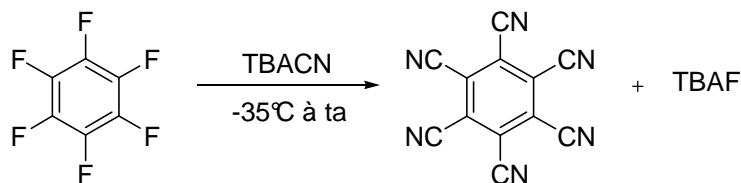


Schéma 1.74 : méthode d'obtention d'un TBAF anhydre

Le TBAF ainsi obtenu est peu soluble dans le THF, ce qui permet de le précipiter à -65°C. La RMN du fluor de ce composé ($\delta = -86$ ppm) montre que l'ion HF_2^- ($\delta = -147$ ppm ; $J_{\text{HF}} = 120$ Hz) n'est pas présent. Alors que ce TBAF réellement anhydre – les traces d'eau éventuellement présentes sont piégées par l'hexacyanobenzène formé – est stable à l'état solide et à basse température (-35°C) sous atmosphère d'azote, les solutions dans le DMSO ou l'acétonitrile se décomposent dans le temps (quelques heures) à température ambiante avec formation de l'ion HF_2^- .

Utilisé à une température peu élevée (tableau 1.23) dans le THF (ou l'acétonitrile), il donne des rendements intéressants en substitution nucléophile. Cela met une fois de plus en évidence le caractère fortement nucléophile de l'ion F^- , lequel l'emporte, du moins à basse température, sur sa basicité.

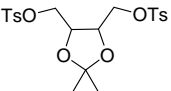
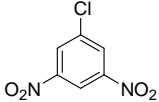
substrat	solvant	conditions	rendement (%) calculé par RMN
PhCH ₂ Br	CD ₃ CN	-35°C, <5min	100
CH ₃ I	CD ₃ CN	-40°C, <5min	100
CH ₃ (CH ₂) ₇ Br	THF	ta, <5min	40-50
(4-Cl-C ₆ H ₄)SO ₃ (CH ₂) ₁₇ CH ₃	THF	ta, <5min	alcènes (60-50) 100
	THF ou CD ₃ CN	ta, <5min	>90
	CD ₃ CN	ta, <2min	>95
PhCOCl	THF	ta, <2min	100
TsCl	THF	ta, <2min	100

Tableau 1.23 : fluoration avec le TBAF anhydre

¹⁴⁵ Sun, H. ; Dimaguo, S.G. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2050-2051

Un autre résultat intéressant obtenu par ces auteurs concerne l'activation des alcools eux-mêmes par C_6F_6 , ce qui permet de réaliser « en un seul pot » le processus activation-fluoruration nucléophile.

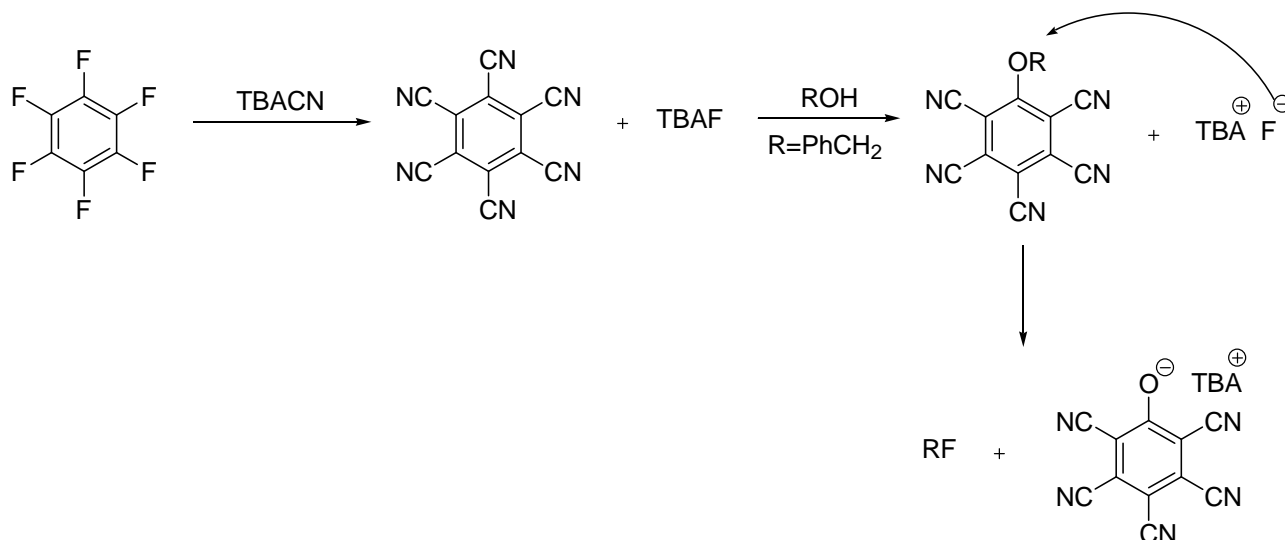


Schéma 1.75 : fluoruration d'alcool avec le système hexafluorobenzène/TBACN

- La catalyse par transfert de phase

La technique « extraction de paires d'ions » requiert la préparation préalable d'un fluorure d'ammonium (ou de phosphonium) lipophile ce qui peut se faire, comme nous l'avons vu, par neutralisation avec HF des hydroxydes correspondants ou par échange d'amines (métathèse). Dans tous les cas, se pose, comme on vient de le voir, le problème de la stabilité de ces fluorures à l'état anhydre. La technique du transfert de phase, lequel peut être solide/liquide ou liquide/liquide, permet, en principe, de minimiser ces problèmes.¹⁴⁶

La combinaison KF-TBAF, par exemple, est utilisée pour préparer des α -fluoroesters à partir des bromures correspondants (schéma 1.76).¹⁴⁷

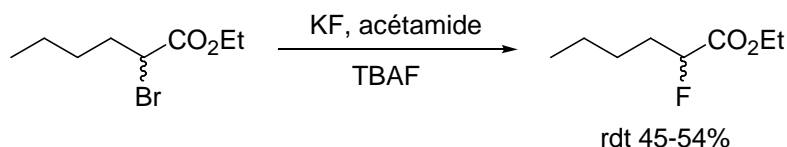


Schéma 1.76 : échange brome/fluor avec un mélange KF-TBAF

Le TBAF est utilisé dans cette expérience en quantité substoechiométrique. Les auteurs ne précisent pas sa pureté, la seule indication fournie étant le fournisseur (Aldrich) : il s'agit donc selon toute vraisemblance du trihydrate. La réaction est conduite dans l'acétamide à 140°C.

¹⁴⁶ Références générales sur la fluoruration nucléophile par transfert de phase :

Albanese, D. ; Landini, D. ; Maia, A. ; Penso, M. *J. Mol. Catal. A : Chemical* **1999**, *150*, 113-131

Makosza, M. ; Bujok, R. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 209-216

¹⁴⁷ Kalarites, P. ; Regenye, R.W. *Org. Synth. Coll. Vol.* **8**, 258

Kobayashi, Y. ; Taguchi, T. ; Terada, T. ; Oxida, J.-I. ; Morisaki, M. ; Ikekawa, N. *J. Chem. Soc. Perkin I* **1982**, 85

Le KF, sans additif, dans l'acétamide, a aussi été indépendamment utilisé pour convertir l' α -bromophénylacétate d'éthyle en fluorure correspondant.¹⁴⁸

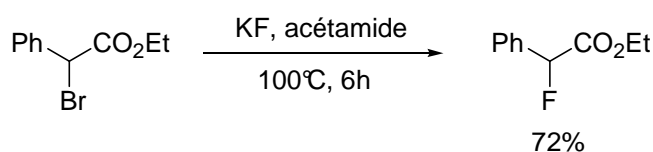


Schéma 1.77 : fluoration de l' α -bromophénylacétate d'éthyle avec le fluorure de potassium

Le substrat phénylacétique utilisé (bromure benzylique) est bien sûr plus réactif que le précédent, mais ce résultat montre, cependant, que le fluorure de potassium seul est efficace et il est difficile de conclure, pour l'exemple précédent, que le TBAF permet l'extraction dans l'acétamide des ions fluorures à la surface du KF.

Un résultat plus probant paraît être celui obtenu avec la combinaison KF (ou CsF)-bromure de tétrabutylammonium (TBAB)¹⁴⁹. Les auteurs chauffent à 110°C un mélange de KF (ou de CsF) et de TBAB (0,1 eq), tous les sels utilisés étant eux-mêmes préalablement séchés par chauffage sous vide. Il se forme alors une masse semi-solide à laquelle l'halogénure organique est ajouté. Le bromoacétate d'éthyle est ainsi converti en fluoroacétate d'éthyle avec un bon rendement, voisin de celui obtenu dans les mêmes conditions avec le 1-bromo-octane (tableau 1.24).

Substrat	temps de réaction (min)	rendements avec KF	rendements avec CsF	rendements avec TBAF (litt.)
PhCHBr	45	86	92	66
CH ₃ (CH ₂) ₇ Br	60	69-78	77-88	35
PhCOCl	60	82	84	81
Ph ₃ CCl	60	91	85	65
BrCH ₂ CO ₂ Et	50	83	81	
BrCH ₂ CO ₂ Me	75	79	73	
CH ₂ =CHCH ₂ Br	30	89	90	90

Tableau 1.24 : fluoration avec la combinaison KF (ou CsF)-bromure de tétrabutylammonium (TBAB)

Bien qu'une contre expérience avec KF (ou CsF) seul ne soit pas évoquée, ces résultats paraissent indiquer que le cation TBA catalyse l'extraction des ions fluorures du solide : il se forme des traces de tributylamine, ce qui pourrait étayer la formation de TBAF. Quoiqu'il en soit, la comparaison fournie de ces résultats avec ceux de la littérature concernant l'utilisation du TBAF fait apparaître un léger avantage de la technique « catalyse par transfert de phase ».

¹⁴⁸ Fukuyama, Y. ; Matoishi, K. ; Iwasaki, M. ; Takizawa, E. ; Miyazaki, M. ; Ohta, H. ; Hanzawa, S. ; Kakidani, H. ; Sugai, T. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **1999**, *63*, 1664-1666

¹⁴⁹ Bhadury, P.S. ; Pandey, M. ; Jaiswal, D.K. *F. Fluorine Chem.* **1995**, *73*, 185-187

Egalement intéressante est l'utilisation conjointe de KF, d'un sel de tétraalkylammonium et d'un fluoroétain, (ou silicium, ou germanium) comme le montre l'étude réalisée par Makozwa.¹⁴⁶ Dans l'exemple précédent (KF-TBAB) comme dans le cas des combinaisons fluorures alcalins-éthers couronnées (voir supra), la très forte énergie du réseau cristallin de l'ion fluorure combinée à la très faible lipophilie de l'ion fluorure a pour résultat une très faible concentration d'ions fluorures en phase organique. Cet équilibre solide/liquide est bien sûr déplaçable par utilisation d'un solvant protique, mais au détriment comme on l'a vu, de la réactivité des fluorures extraits : leur concentration augmente mais leur solvation réduit leur réactivité intrinsèque. L'idée développée par Mokoswa est de former un anion difluoré hypervalent tel que $\text{Ph}_3\text{SiF}_2^-$. Les difluorostannates correspondants paraissent particulièrement efficaces (tableau 1.25).

Substrat	conditions	rendement (%)
PhCH ₂ Br	reflux, 14 h	100
PhCOCH ₂ Br	reflux, 6 h	99
EtOOCCH ₂ Br	reflux, 24 h	100
CH ₃ (CH ₂) ₇ OMs	reflux, 24 h	100
(2,4-di-NO ₂ C ₆ H ₃)SO ₃ (CH ₂)CH ₃ OMs	ta, 19 h	94
PhSO ₂ (CH ₂) ₃ OTs	reflux, 40 h	82
CH ₃ (CH ₂) ₅ CH(OMs)CH ₃	reflux, 24 h	82
EtOOCCH(OMs)CH ₃	reflux, 96 h	89
4-NO ₂ PhCH(OMs)CH ₃	reflux, 8 h	92

Tableau 1.25 : fluoration avec la combinaison KF/HSO₄TBA/Ph₃SnF dans l'acétonitrile

Un excès de KF préalablement séché est mélangé dans l'acétonitrile avec du monosulfate de tétrabutylammonium (0,1 eq) et du Ph₃SnF (0,1 eq). L'halogénure d'alkyle est alors ajouté et le tout est chauffé à 85°C jusqu'à conversion complète. Le Ph₃SnF peut alors être récupéré (60-80%) à côté du fluorure d'alkyle (Rdts : 80-100%).

- Les liquides ioniques

Comme dans tout processus de substitution nucléophile, l'utilisation de solvants aprotiques dipolaires favorise en principe le processus d'échange, mais, comme nous l'avons vu, le terme « aprotique » perd un peu de son sens dans le cas des ions fluorures « nus » : leur basicité est alors telle qu'ils peuvent arracher un proton à des solvants peu acides comme le DMSO avec formation de l'ion complexe HF_2^- , relativement moins nucléophile que F^- . La faible solubilité des fluorures alcalins dans des solvants tels que DMSO, HMPT ou N-méthylpyrrolidone est un autre élément défavorable.

L'utilisation de sels ioniques fondus comme solvant, en particulier les fluoroborates, les hexafluorophosphates, les hexafluoroantimonates, et les triflates (ou triflimidates) d'imidazolium comme substitut de ces solvants aprotiques dipolaires classiques a connu ces dernières années un certain succès.¹⁵⁰ Ils égalent les solvants polaires classiques en terme de polarité mais sont par contre insolubles dans l'éther ou l'hexane, ce

¹⁵⁰ Sheldon, R. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **2001**, 2399-2407 et ref citées

qui simplifie les opérations d'extraction. Leur utilisation en fluoration nucléophile a naturellement été examinée.¹⁵¹ Ainsi, par exemple, le mésylate du 3-β-naphtylpropanol a été traité par divers fluorures inorganiques dans un mélange 1/1 d'acétonitrile et de tétrafluoroborate N,N'-butyl-méthylimidazolium (bmimBF₄) (tableau 1.26).¹⁵²

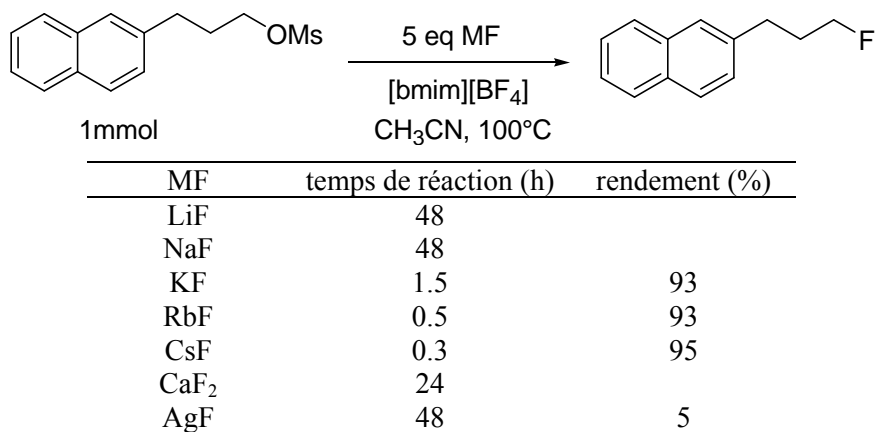


Tableau 1.26 : Fluoration du mésylate du 3-β-naphtylpropanol dans le mélange CH₃CN/bmimBF₄ en présence de fluorures métalliques

Le pouvoir nucléophile des fluorures alcalins (KF, RbF, CsF) est important dans ces milieux : après seulement 20 minutes à 100°C (1,5 h pour KF), le fluorure d'alkyle correspondant est formé avec un bon rendement (93-95%) ; LiF et NaF sont inactifs. De façon intéressante, la présence d'eau (5%) n'est pas gênante, au contraire, et la formation d'alcool (ou d'oléfine) est quasi nulle. L'intérêt de la méthode est qu'il est possible de préparer des fluorures d'alkyle radioactifs utilisables en imagerie médicale à l'aide de K¹⁸F ; le temps de demi-vie de ¹⁸F étant de 110 min, il est essentiel que l'échange halogène (ou pseudohalogène)-fluor soit rapide pour obtenir une activité importante, ce qui est le cas en opérant en présence de liquides ioniques : l'échange est complet après 5 à 10 minutes à 120°C.¹⁵³

Un liquide ionique analogue (bmimPF₆) a aussi été utilisé pour fluorer à l'aide de CsF, le plus réactif des fluorures alcalins, des bromures d'alkyle primaires et secondaires.¹⁵⁴ A température ambiante, les conversions sont réduites, y compris avec PhCH₂Br, mais à 80°C elle est quasi complète (76-98%). Le produit d'élimination (1-alcène) est cette fois détecté (5 à 10%). Le mono et le difluorure de potassium –KF, KHF₂ – sont totalement inefficaces dans ces conditions. A noter que le sel ionique utilisé est partiellement dégradé, avec formation de fluorobutane et de 1-butène (schéma 1.78). Bien sûr, ceci limite la conversion du bromure initial (formation de KHF₂ inactif), de même que le recyclage du sel utilisé.

¹⁵¹ Pour une revue récente, voir : Xue, H. ; Verma, R. ; Shreeve, J.M. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 159-176

¹⁵² Kim, D.W. ; Song, C.E. ; Chi, D.Y. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 4281-4285

¹⁵³ Kim, D.W. ; Che, Y.S. ; Chi, D.Y. *Nuclear Med. Biol.* **2003**, *30*, 345-350

Pour une comparaison de divers procédés de préparation de fluorures marqués pour l'imagerie médicale, voir : Katzenellenbogen, J.A. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 49-54

¹⁵⁴ Murray, C.B. ; Sandford, G. ; Korn, S.R. *J. Fluorine Chem.* **2003**, *123*, 81-84

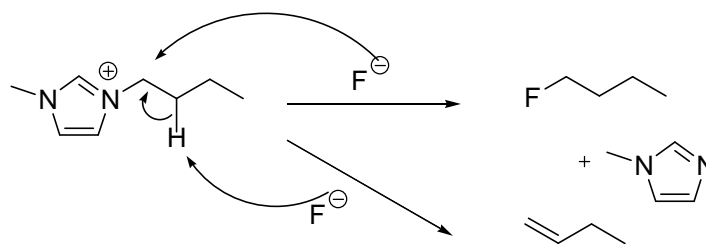
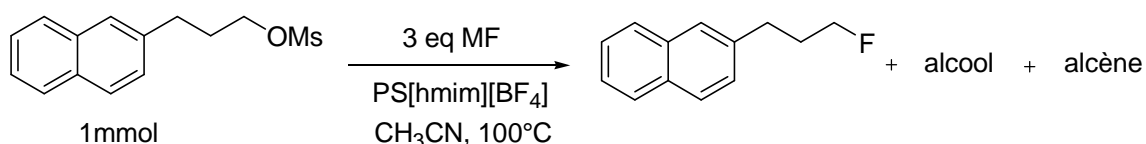


Schéma 1.78 : dégradation du bmimPF_6 en présence d'ions fluorures

Le bmimPF_6 a quand même été breveté pour l'échange chlore-fluor dans le trichlorométhylbenzène. Les auteurs utilisent le fluorure de potassium en association à CINMe_4 , le solvant étant le sulfolane.¹⁵⁵ Après 6 heures à 150°C , 94% du produit de monosubstitution est obtenu.

Lorsque le substrat est un produit polaire, la séparation du liquide ionique utilisé est très délicate. Pour solutionner ce problème, des sels d'imidazolium (triflates, tétrafluoroborates) ont été fixés sur des résines de type Merrifield.¹⁵⁶ Les « sels supportés » ainsi obtenus ont été utilisés en fluoration nucléophile (tableau 1.27).



PS[hmim][BF ₄] mg (eq)	MF	CH ₃ CN (ml)	t (h)	produit de départ	produit fluoré	alcool	alcène
1000 (2,2)	CsF	12	1,5		97		trace
500 (1,1)	CsF	6	2		98		
250 (0,55)	CsF	3	2,5		98		
125 (0,28)	CsF	3	4	trace	95	trace	
---	CsF	3	2	91	trace		
[bmim][BF ₄] (0,55)	CsF	3	3	27	68		
[18]-crown-6 (2)	CsF	3	5	trace	88		
PS[hmim][OTf] (0,55)	CsF	3	5	trace	91	6	
250 (0,55)	RbF	3	9		94	5	
250 (0,55)	KF (5eq)	3 (avec 5% d'eau)	24		66	31	

Tableau 1.27 : Fluoration du mésylate du 3-β-naphtylpropanol dans le mélange CH_3CN et « liquide ionique » supporté en présence de fluorure métallique

¹⁵⁵ Garayt, M.; Le Boulaire, V.; Grée, D.; Grée, R.; Schannen, V.; Spindler, J.-F. *World Pat.* **2002** (Rhodia); *Chem Abs.* **2002**, 137, 384443

¹⁵⁶ Kim, D.W.; Chi, D.Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 483-485

- Conclusion

Pour résumer, l'ion fluorure est un très bon nucléophile, du moins lorsqu'il n'est pas combiné, soit, avec un solvant (ou un substrat) protique, soit, avec un cation de petite taille (Li, Na), l'ordre de réactivité étant :



En raison de la dichotomie nucléophilie-basicité des anions fluorures, l'utilisation de fluorures d'ammonium quaternaire, dans lesquels l'atome d'azote est porteur de substituants de taille suffisante –ex : TBAF– est problématique : le problème de taille du cation associé, cruciale pour que l'activité nucléophile de F^- se développe, est solutionné mais on observe lorsqu'on tente de retirer l'eau éventuellement présente, ce qui est difficile en raison de l'énergie des liaisons hydrogènes supérieure à 20 kcal/mol , l'élimination d'amine tertiaire avec formation de l'ion HF_2^- , moins réactif.

De bons compromis existent cependant. Le TBAF même partiellement hydraté est un bon agent de fluoration nucléophile, surtout lorsque l'halogénure (ou le pseudohalogénure) utilisé est primaire. Bien qu'intrinsèquement moins réactifs, les hydrogénodifluorures (F_2HNR_4) peuvent aussi être utilisés. D'autre part, le fluorure de césium¹⁵⁷, surtout en présence d'éther couronne ou de liquide ionique, est un très bon agent de fluoration. Un ennui est son coût élevé et une alternative est l'utilisation de fluorure de potassium en milieu polaire, mieux en présence d'éther couronne.

De nombreux cations ammonium, phosphonium et même phosphazénium¹⁵⁸ ont été proposés. La sophistication de ces cations est telle qu'il paraît parfois plus difficile (ou coûteux) de préparer le réactif que le produit visé. De plus, ces réactifs peuvent requérir pour leur préparation l'utilisation de fluor électrophile F^+ , comme c'est le cas avec les triflates, fluoroborates ou hexafluorophosphates, ou encore les perfluoropyridines.¹⁵⁹

¹⁵⁷ Otera, J. ; Nakazawa, K. ; Sekoguchi, K. ; Orita, A. *Tetrahedron* **1997**, 53, 13633-13640

¹⁵⁸ Plesnke, A. ; Marhold, A. ; Schreeder, M. ; Kolomeitsev, A. ; Roschenthaler, G.V. *J. Fluorine Chem.* **2004**, 125, 1031-1038

¹⁵⁹ Murray, C.B. ; Sandfort, G. ; Korn, S.R. ; Yufit, D.S. ; Howard, J.A.K. *J. Fluorine Chem.* **2005**, 126, 569-574

I-2-2-3-3) Utilisation de l'acide fluorhydrique et de ses dérivés

- Echanges hétéroélément-fluor

L'acide fluorhydrique est disponible, soit sous forme anhydre, soit en solution aqueuse concentrée, où il est un acide fort ; en solution aqueuse diluée, c'est un acide faible, cela en raison de la formation des ions $F(HF)_n^-$ ($n=2,3\dots$).

L'échange chlore-fluor par action de HF est utilisé industriellement.¹⁶⁰ L'inconvénient de cette méthode est qu'elle est difficilement utilisable dans le cas de molécules sensibles aux acides, ce qui est souvent le cas en chimie fine. L'acide fluorhydrique étant un acide fort, une solution est de le tamponner : c'est ce qui a conduit à proposer des combinaisons de HF avec diverses amines.¹⁶¹ Les plus connues sont le complexe HF-pyridine, développé par Olah¹⁶² et le complexe triéthylamine.3HF mis au point par Franz¹⁶³. Pour ne citer qu'un exemple, on peut effectuer l'échange chlore-fluor dans des conditions relativement douces par le complexe HF-pyridine pour accéder au trifluoroanisole¹⁶⁴ (schéma 1.79).

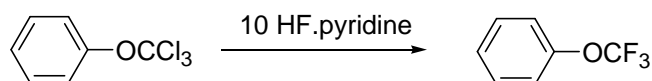


Schéma 1.79 : échange chlore-fluor en présence d'acide fluorhydrique

Pour des composés encore plus sensibles, la quantité d'amine peut être augmentée. Dans le cas de la sevoflurane (schéma 1.80), le réactif utilisé est le monohydrogénofluorure de diisopropyléthylamine, $(i\text{-Pr})_2(\text{Et})\text{N.HF}$.

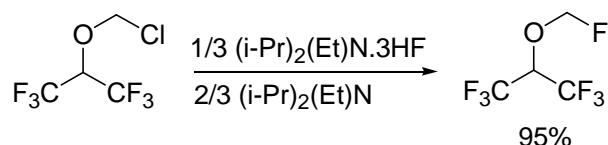


Schéma 1.80 : échange chlore-fluor en présence d'acide fluorhydrique/base azotée

Le pentafluorure d'antimoine SbF_5 peut aussi être combiné à HF pour catalyser l'échange Cl-F ¹⁶⁵ et cette technique a été largement utilisée pour préparer les chlorofluorures utilisés comme fluides réfrigérants. L'acide fluorhydrique peut également être associé au fluorure d'aluminium pour réaliser ce type de transformation.¹⁶⁶

¹⁶⁰ Henne, A.L. *Organic Reactions Vol. 2* **1944**, 49-93 "The Preparation of Aliphatic Fluorine Compounds"
 Othmer, K. *Encyclopedia of Chemical Technology fourth edition* **1994**, 11, 467-729 (synthèse de composés organofluorés) et 355-376 (propriétés de l'acide fluorhydrique)

¹⁶¹ Pour une revue récente, voir Yoneda, N. *J. Fluorine Chem.* **2000**, 105, 205-207

¹⁶² Olah, G.A. ; Welch, J.T. ; Vankar, Y.D. ; Nojima, M.. Kerekes, I.; Olah, J.A. *J. Org. Chem.* **1972**, 44, 3872

¹⁶³ Franz, R. *J. Fluorine Chem.* **1980**, 15, 423

¹⁶⁴ Saint-Jalmes, L. *J. Fluorine Chem.* **2006**, 127, 85-90

¹⁶⁵ Sommer, J.; Hachormy, M.; Culmann, J.-C. *New. J. Chem.* **1997**, 21, 939-944

¹⁶⁶ Quan, H.-D.; Yang, H.; Tamura, M. ; Sekiya, A. *J. Fluorine Chem.* **2004**, 125, 1169-1172

Etant donné l'acidité de toutes ces espèces^{167,168}, le groupement hydroxyle des alcools est suffisamment activé pour qu'il y ait fluoration directe (schéma 1.81).^{162,169}

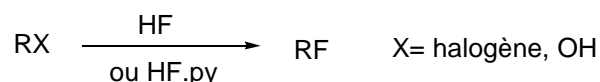


Schéma 1.81 : fluoration d'alcools ou d'halogènes par l'acide fluorhydrique ou le réactif de Olah

Dans le cas du réactif de Franz¹⁶³, l'alcool doit cependant préalablement converti en sulfonate (schéma 1.82).

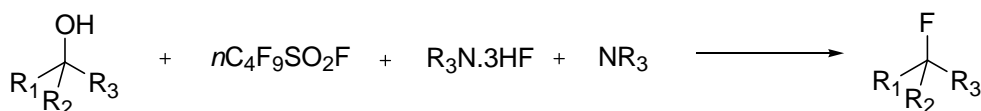


Schéma 1.82 : réactivité de $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$

Tous ces réactifs sont aussi utilisés pour obtenir les dérivés fluorés aromatique à partir d'anilines, soit par diazotation en présence de HF ¹⁷⁰, soit à partir de triazènes.¹⁷¹

- L'ouverture d'époxydes

L'attaque d'un époxyde par un nucléophile nécessite la catalyse par un acide qui peut être de Lewis ou de Brønsted. L'acide fluorhydrique et ses dérivés sont donc capables en principe de convertir un époxyde en β -fluoroalcool.

En général, seuls les complexe triéthylamine.3HF et les polyhydrogénofluorures de tétrabutylammonium ou de potassium ($\text{TBAF} \cdot x\text{HF}$ ou KHF_2) sont utilisés (schéma 1.84), les autres formes de HF étant trop acides et trop réactives (schéma 1.84).¹⁷²



Schéma 1.84 : réactivité des dérivés de l'acide fluorhydrique sur les époxydes

¹⁶⁷ Yin, J.; Zarkowsky, D.S.; Thomas, D.W.; Zhao, M.M.; Huffman, M.A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1465-1469

¹⁶⁸ Moughamir, K.; Atmani, A.; Mestdagh, H.; Rolando, C.; Francesch, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7305-7306

¹⁶⁹ Yoneda, N. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *105*, 205-207

¹⁷⁰ Yoneda, N.; Fukuhara, T. *Tetrahedron* **1996**, *52*, 23-26

¹⁷¹ Rosenfeld, M.N.; Widdowson, D. A. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1979**, *20*, 914-916

Merridge M S; Sayre L M; Arora P K; Terris A H; Riachi N J; Harik S I *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 1284-1290

¹⁷² Poulter, C.D.; Muelbacher, M. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1026

Haufe, G. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *128*, 875-894

La vitesse de réaction dépend de l'acidité de l'espèce fluorante. Ainsi, contrairement au TBAF.xHF ou au KHF₂, le chauffage n'est pas nécessaire avec le complexe NEt₃.3HF (schéma 1.85).¹⁷³

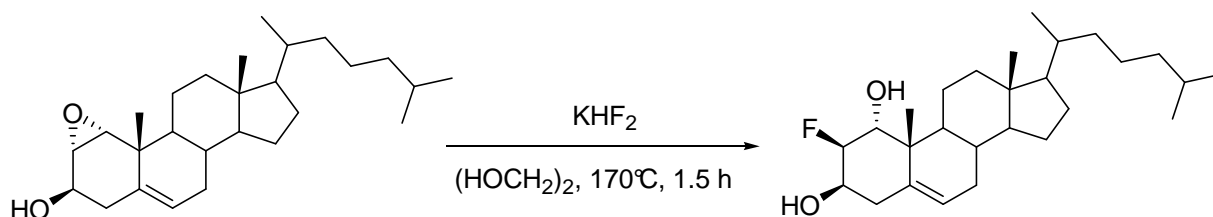


Schéma 1.85 : ouverture d'époxyde en présence de KHF₂

La régiosélectivité de l'attaque peut dépendre de l'agent fluorant utilisé.¹⁷² Dans le cas représenté dans le schéma 1.86, une inversion complète de la régiosélectivité est observée lorsqu'on passe du réactif pyridine.9HF au KHF₂ qui est beaucoup moins acide.

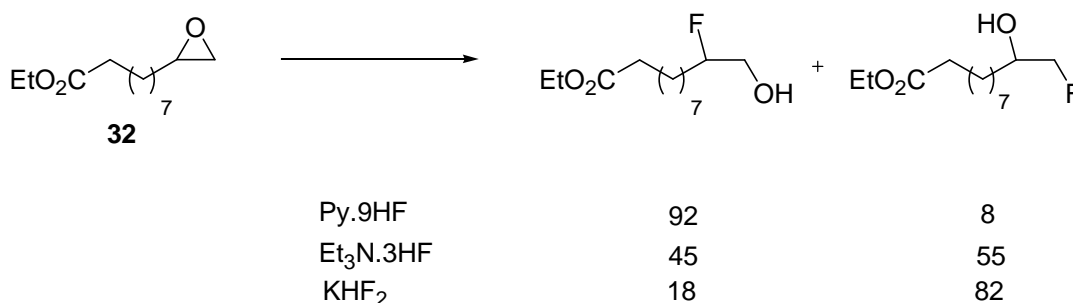
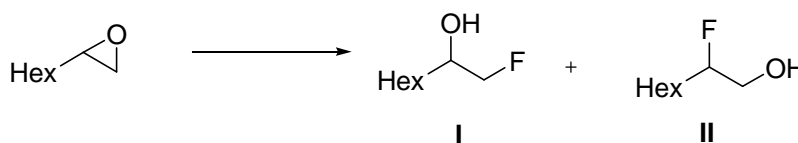


Schéma 1.86 : Modification de la régiosélectivité

La même constatation peut être faite avec les polyhydrogénofluorures de tétrabutylammonium. Le produit majoritaire correspond à celui formé avec KHF₂. Dans le cas du TBABF, son association avec le KHF₂ permet d'améliorer sensiblement la sélectivité de la réaction (tableau 1.28).¹⁷⁴ La sélectivité est en revanche plus faible avec le TBAF.2HF (TBATF) : l'augmentation d'acidité favorise la formation du produit minoritaire.



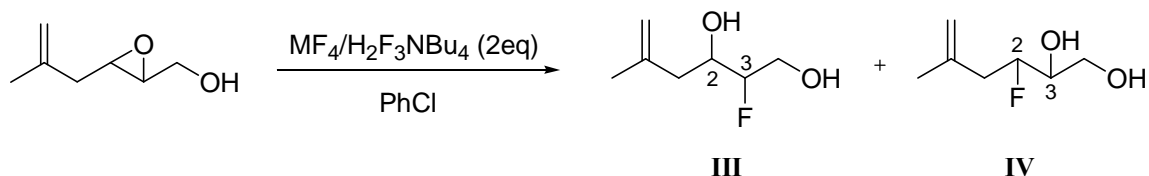
réactif de fluoration	température (°C)	temps de réaction (h)	rendement (%)	rapport I/II
TBAF	ta	24	0	---
TBAF	100	18	37	84/16
TBAF.5H ₂ O	100	18	36	72/28
TBABF	100	18	78	90/10
TBABF	120	4	73	90/10
TBATF	120	4	97	78/22
TBABF/KHF₂ (10%)	120	4	92	91/9

Tableau 1.28 : amélioration de la régiosélectivité avec le mélange TBABF/KHF₂

¹⁷³ Oshida, J. ; Morisaki, M. ; Ikekawa, N. *Tetrahedron Lett.* **1980**, 21, 1755-1756

¹⁷⁴ Akiyama, T. ; Fukuhara, T. ; Hara, S. *Synlett* **2003**, 10, 1530-1532

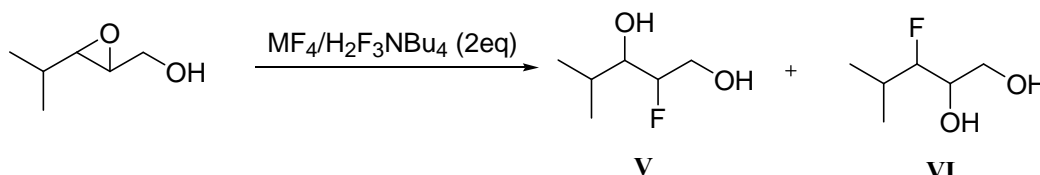
Une modification consiste à ajouter un acide de Lewis fluoré, le meilleur dans ce cas étant TiF_4 (tableau 1.29).¹⁷⁵



sel de Lewis	réactif	température (°C)	temps (h)	rendement (I+II)	rapport III/IV
----	HF/py	0	1	mélange complexe	----
----	$\text{NBu}_4\text{H}_2\text{F}_3$	140	20	60%	39/61
ScF_3	$\text{NBu}_4\text{H}_2\text{F}_3$	ta	24	pas de réaction	----
TiF_4	$\text{NBu}_4\text{H}_2\text{F}_3$	ta	8	86%	66/34
FeF_3	$\text{NBu}_4\text{H}_2\text{F}_3$	ta	24	pas de réaction	----
CuF_2	$\text{NBu}_4\text{H}_2\text{F}_3$	ta	24	pas de réaction	----
SnF_2	$\text{NBu}_4\text{H}_2\text{F}_3$	ta	72	20%	65/35

Tableau 1.29 : influence de l'ajout d'un acide de Lewis sur l'ouverture d'époxydes en présence de TBAF.2HF

La régiosélectivité de la réaction varie selon l'acide de Lewis utilisé (tableau 1.30).



sel de Lewis	solvant	température (°C)	temps (h)	rendement (I+II)	rapport V/VI
----	PhCl	140	24	69%	33/67
TiF_4	CH_2Cl_2	ta	4	74%	20/80
HfF_4	THF	ta	24	76%	63/37

Tableau 1.30 : modification de la régiosélectivité

L'explication apportée est que la régiosélectivité dépend de la taille de l'atome métallique : avec un métal de petite taille, comme le titane, la formation de VI est favorisée, car la formation d'un dioxométallacycle à 5 chaînons est possible. Dans le cas de l'hafnium, beaucoup plus gros, c'est la formation du métallacycle à 6 chaînons qui est la plus favorable, d'où une formation préférentielle du composé V.

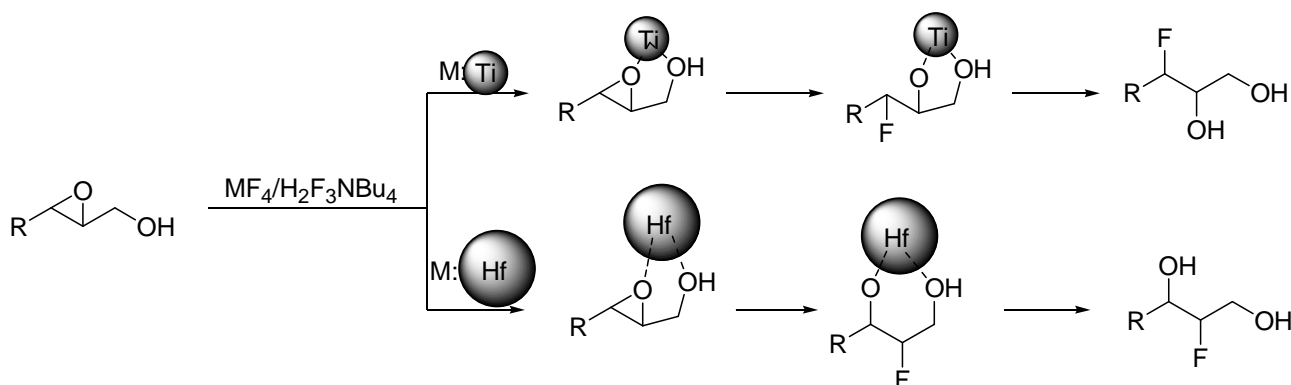


Schéma 1.87 : influence du métal de transition sur la régiosélectivité de l'ouverture de l'époxyde

¹⁷⁵ Mikami, K.; Ohba, S.; Ohmura, H. *J. Organomet. Chem.* **2002**, 662, 77-82

L'utilisation de liquides ioniques tels que l'EMIM-(HF)_{2,3}¹⁷⁶, lequel est obtenu par action de HF sur le chlorure de 1-éthyl-3-méthylimidazolium, permet d'observer de bonnes régiosélectivités (schéma 1.88). Ce réactif est stable à l'air et à l'humidité. De façon intéressante, il est insoluble dans le dichlorométhane, ce qui évite un traitement aqueux.

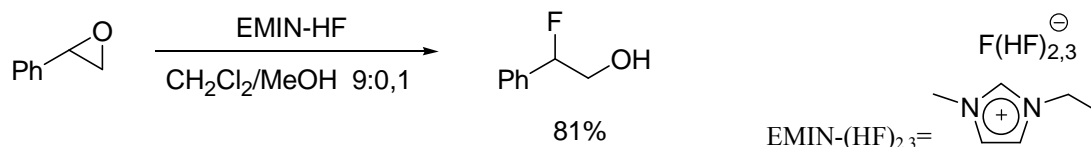


Schéma 1.88 : ouverture d'époxyde en présence de l'EMIN-(HF)_{2,3}

Il permet la transformation d'époxydes en fluorhydrines avec une régiosélectivité identique à celles observées avec les réactifs HF.pyridine ou HF.triéthylamine. Les rendements sont également meilleurs.

Un autre domaine en plein développement est la formation énantiosélective de fluorhydrines à partir d'époxydes. Un premier résultat intéressant est obtenu en opérant avec KHF₂ en présence d'un complexe de Jacobsen (schéma 1.89).¹⁷⁷

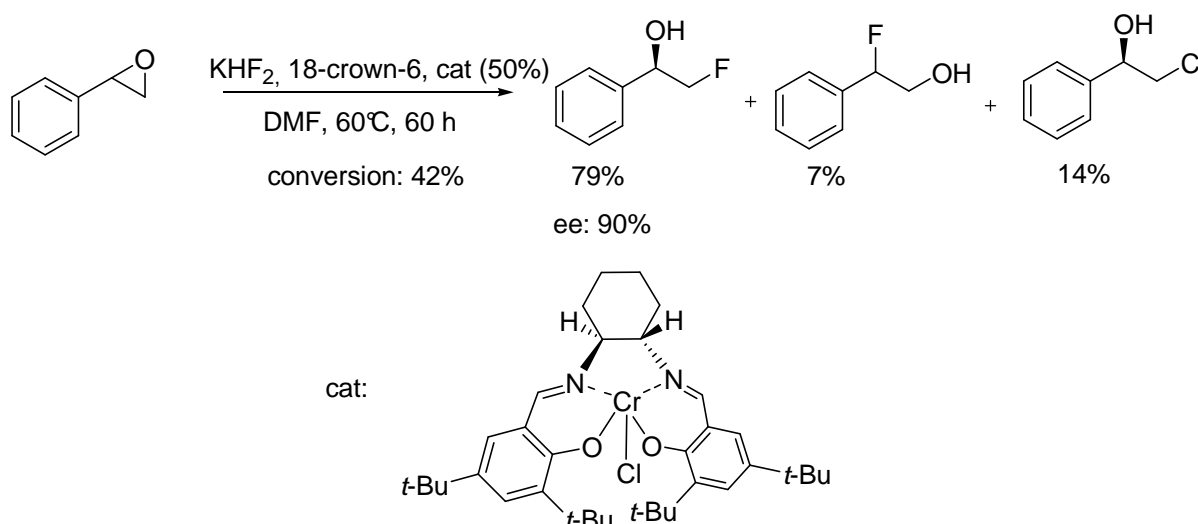


Schéma 1.89 : réaction d'ouverture énantiosélective en présence de KHF₂ et d'un catalyseur de Jacobsen

La sélectivité de la méthode dépend fortement de la structure de l'époxyde et de la quantité de catalyseur utilisé. Pour l'époxyde du cyclohexane, l'excès énantiomérique n'est que de 55% et si la quantité de catalyseur est réduite de 50% à 10%. La vitesse de réaction décroît aussi fortement que l'excès énantiomérique (50% pour l'oxyde de styrène). Une réactivité similaire est observée avec le fluorure d'argent.¹⁷²

¹⁷⁶ Yoshino, H.; Matsumoto, K.; Hagiwara, R.; Ito, Y.; Oshima, K.; Matsubara, S. *J. Fluorine Chem.*, **2006**, *127*, 29-35

¹⁷⁷ Bruns, S.; Haufe, G. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *104*, 247-254

- Hydrofluorations d'alcènes ou d'alcynes

Tout comme l'ouverture des époxydes, la fluoration des composés insaturés nécessite une catalyse acide, ce qui explique l'utilisation des mêmes réactifs que précédemment. Deux types de produits sont ainsi accessibles : les fluorures d'alkyles (hydrofluoration) et les halogénures α -fluorés (halogénofluoration)

L'acide fluorhydrique et le complexe HF-pyridine réagissent avec les alcènes et les alcynes pour former les fluorures d'alkyle (schéma 1.90).¹⁷⁸

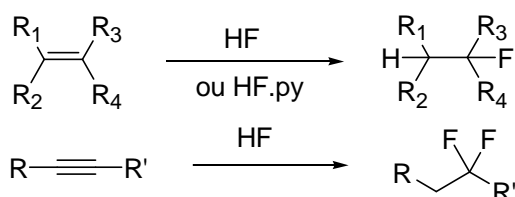
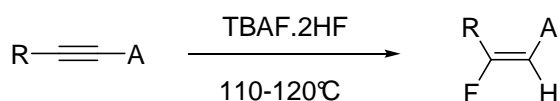


Schéma 1.90 : hydrofluoration de composés insaturés

Les polyhydrogénofluorures d'ammonium ne réagissent qu'avec des alcynes très électrophiles pour former des fluoroalcènes¹⁷⁹. Dans la plupart des cas, le fluorure majoritaire est le produit de *syn*-addition (schéma 1.91).



R= alkyle, phényle; A=nitrile, carbonyle

Schéma 1.91 : hydrofluoration d'alcynes électrophiles par le TBAF.2HF

Le rapport Z/E de l'oléfine obtenue dépend dans ce cas moins de la nature de groupement électroattracteur que du groupement alkyle présent sur l'alcyne (tableau 1.31).

composé	temps de réaction (h)	rendement (%)	rapport Z/E
R=A=CO ₂ Me	9	90	100/0
R=Ph, A=COPh	50	53	100/0
R=Ph, A=CO ₂ Me	21	75	95/5
R=Ph, A=CHO	4.5	75	91/4
R= <i>n</i> -Bu, A=CO ₂ Me	24	90	42/58
R=C ₇ H ₁₅ , A=CN	7	95	70/30

Tableau 1.31 : hydrofluoration d'alcynes électrophiles par le TBAF.2HF

¹⁷⁸ Yoneda, N. *J. Fluorine Chem.* **2000**, *105*, 205-207

Olah, G.A.; Li, X.Y.; Wang, Q.; Surya Prakash, G.K. *Synthesis* **1993**, 693-699

¹⁷⁹ Albert, P.; Cousseau, J. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **1985**, *14*, 961-962

Récemment, il a été constaté que KHF_2 associé à SiF_4 était un réactif d'hydrofluoration très puissant¹⁸⁰. Ainsi, le cyclopropane est converti à température ambiante en fluoropropane avec un excellent rendement (schéma 1.92).

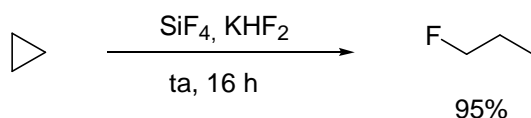


Schéma 1.92 : hydrofluoration en présence de $\text{KHF}_2/\text{SiF}_4$

L'halofluoration des oléfines est réalisable en traitant une oléfine par un agent halogénant, tel que le NBS, par exemple, associé à HF ou à n'importe lequel de ses composés dérivés (schéma 1.93).¹⁸¹

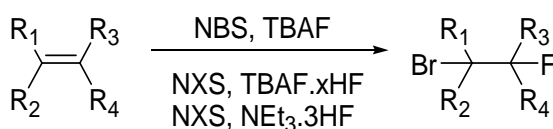


Schéma 1.93 : halogénofluoration de composés insaturés

L'utilisation du sel ionique EMIM.HF peut être intéressante. Des 1-iodo et 1-bromo-2-fluoroalcane sont obtenus avec des bons rendements à partir d'alcènes par action de NIS ou NBS et l'EMIM.HF dans le dichlorométhane (schéma 1.94).

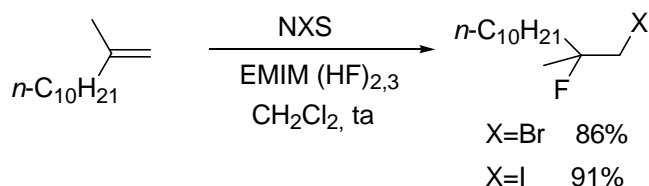


Schéma 1.94 : halogénofluoration d'oléfines en présence de N-halogénosuccinimides et d'EMIM-(HF)_{2,3}

L'halofluoration des alcynes est également possible. Traités par l'acide fluorhydrique et un dérivé d'iode hypervalent, les alcynes sont convertis en alcènes E α -iodé β -fluoré après traitement avec un sel de cuivre (I) (schéma 1.95).¹⁸²

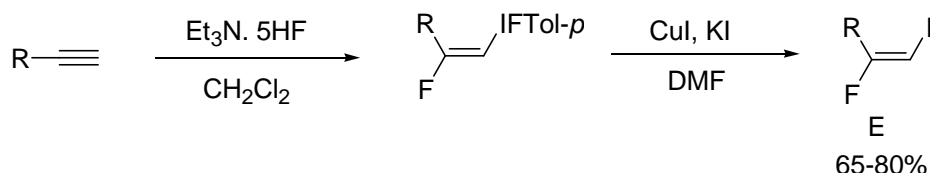


Schéma 1.95 : formation d'iodooléfine α -fluorés

Ces dérivés iodofluorés sont intéressants car ils peuvent être engagés dans des couplages de type Heck, ce qui donne accès à une grande variété de fluoroalcènes.¹⁸³

¹⁸⁰ Masanori, T.; Akira, S.; Toshiro, Y.; n° JP8198784 appl n°: JP19950024778

¹⁸¹ Laurent, A.; Haufe, G.; Alvernhe, G. *Synthesis* **1987**, 587

Camps, F.; Chamorro, E.; Gasol, V.; Guerrero, A. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 4294

Masanori, T.; Motonari, S.; Akira, S. *Synthesis* **1995**, 515-517

¹⁸² Hara, S.; Yoshida, M.; Fukuhara, T.; Yoneda, N. *Chem. Commun.* **1998**, 9, 965-966

¹⁸³ Hara, S.; Yamamoto, K.; Yoshida, M.; Fukuhara, T.; Yoneda, N. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 3887-3890

I-2-2-3-4) Les fluorures d'halogènes

On peut alternativement préparer des fluorures d'halogène. Leur réactivité est représentée ci-après (schéma 1.96).¹⁸⁴

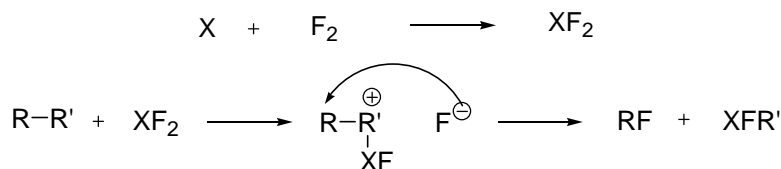


Schéma 1.96 : préparation et mécanisme de fluoration des fluorures d'halogènes

Les perfluorures d'halogènes (XF_n) sont extrêmement réactifs : ils attaquent les liaisons carbone-hydrogène non activés. Ils sont surtout utilisés pour échanger des atomes d'halogène ou de soufre par des atomes de fluor (schéma 1.97).¹⁸⁵ On peut également fluorer des hydrazones¹⁸⁶ et des azines (avec BrF_3) (schéma 1.97).¹⁸⁷

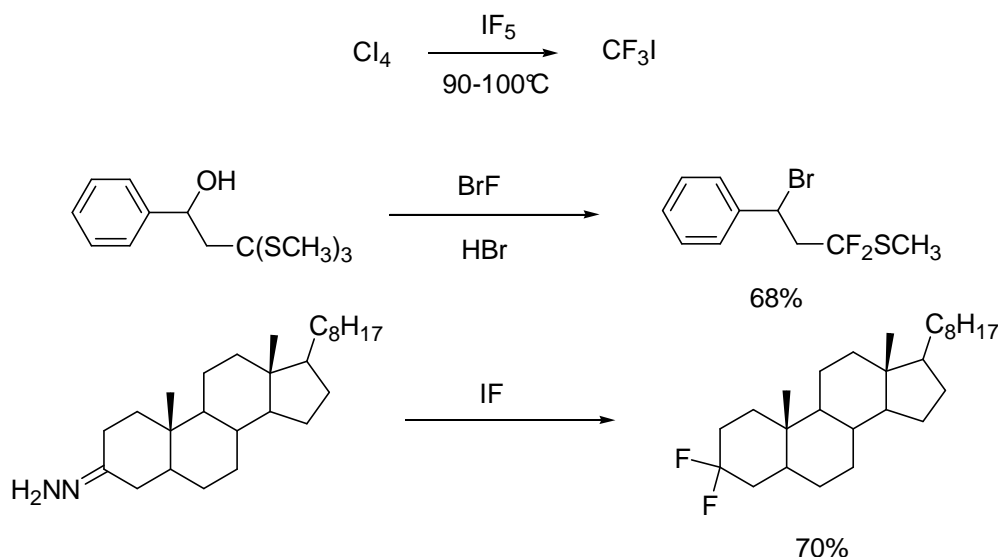


Schéma 1.97 : Réactivité des perfluorures d'halogènes

Les perfluorures d'iodoaryle ont également été préparés. Ils sont obtenus à partir des composés chlorés correspondants et sont plus doux que les fluorures précédents, même si ils peuvent réagir sur les oléfines par iodofluoration. Ils sont principalement utilisés pour activer les atomes de soufre et obtenir des mono¹⁸⁸ ou des difluorures¹⁸⁹, mais peuvent aussi permettre la substitution iode-fluor (schéma 1.98).¹⁹⁰

Yoshida, M.; Yoshikawa, S.; Fukuhara, T.; Yoneda, N.; Hara, S. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 7143-7148

¹⁸⁴ Pour une revue générale : Yoneda, N. *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 7-17 et ref citées

¹⁸⁵ Boguslavskaya et al *Zh. Org. Khim* **1987**, *28*, 1173

Boguslavskaya et al *Zh. Org. Khim* **1988**, *24*, 2522

Banks, A.A.; Emeléus, H.J.; Haszeldine, R.N.; Kerrigan, V. *J. Chem. Soc.* **1948**, 2188

Lal, G.S.; Lobach, E.; Evans, A.; *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4830

¹⁸⁶ Rozen, S.; Zamir, D. *J. Org. Chem.*, **1991**, *56*, 4695

¹⁸⁷ Rozen, S.; Mishani, E.; Bar-Heim, A. *J. Org. Chem.*, **1994**, *59*, 2918

¹⁸⁸ Motherwell, W.B.; Caddick, S.; Wilkinson, J.A. *Chem. Comm.* **1991**, 674

¹⁸⁹ Motherwell, W.B.; Wilkinson, J.A. *Synlett*, **1991**, 191

¹⁹⁰ Sawaguchi, M.; Hara, S.; Nakamura, Y.; Ayuba, S.; Fukuhara, T.; Yoneda, N. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 3315-3319

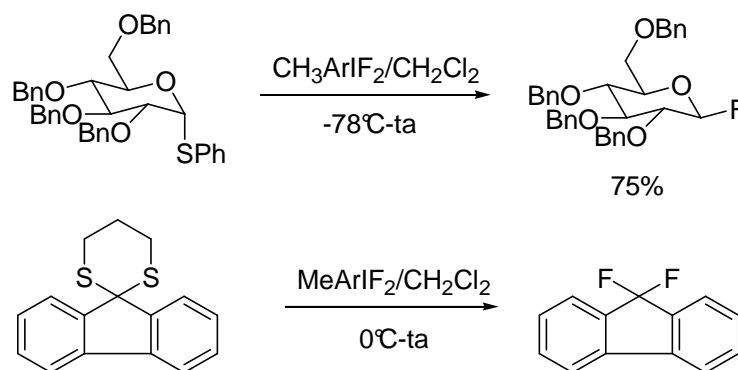


Schéma 1.98 : fluorodésulfuration en présence de fluorures d'iode arylique

La fluorodésulfuration peut aussi être effectuée à l'aide d'un réactif halogénant $-\text{BrF}$, IF^{191} , N-halosuccimides– associé à un réactif de fluoration. Il y a d'abord formation d'un ion sulfonium, qui est attaqué par un ion fluorure (schéma 1.99). D'autres oxydants tels que NO^+ peuvent aussi être utilisés.¹⁹²

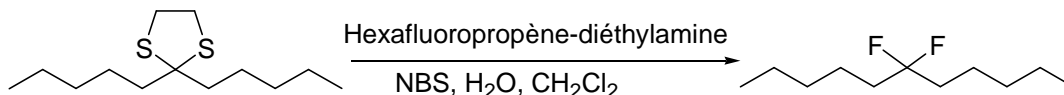


Schéma 1.99 : fluorodésulfuration en présence de NBS et d'hexafluoropropène-diéthylamine

De part leur commodité d'utilisation, les oxydants les plus utilisés pour convertir les composés organofluorés en dérivés sulfurés sont les combinaisons de NXS (NBS, NIS) avec le complexe HF-pyridine ou le dihogénotrifluorure de tétrabutylammonium ($\text{Bu}_4\text{N}^+\text{H}_2\text{F}_3^-$).¹⁹³ On accède ainsi à une large palette de composés fluorés (schéma 1.100).

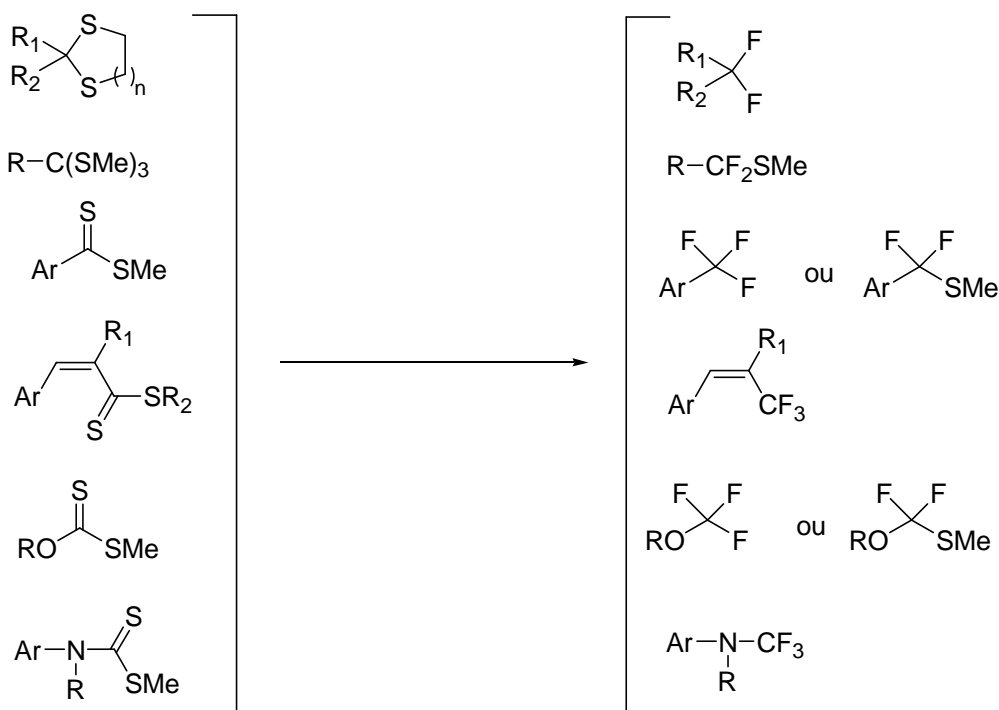


Schéma 1.100 : réactivité du système NXS/TBAF.2HF avec les dérivés sulfurés

¹⁹¹ Shimizu, M.; Maeda, T.; Fujisawa, T. *J. Fluorine Chem.*, **1995**, 71, 9

¹⁹² York, C.; Surya Prakash, G.K.; Olah, G.A.; *Tetrahedron*, **1996**, 52, 9

¹⁹³ Hiyama, T.; Shimizu, M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2005**, 44, 214-231

Cette méthode ne peut par contre pas être utilisée dans le cas de substrats possédant des liaisons C=C oléfiniques. Avec les fluorures d'iode hypervalent combinés avec un complexe HF-base azotée, on obtient selon l'oléfine, soit des composés α,β -fluorés, soit des composés α,α' -fluorés (schéma 1.101).¹⁹⁴

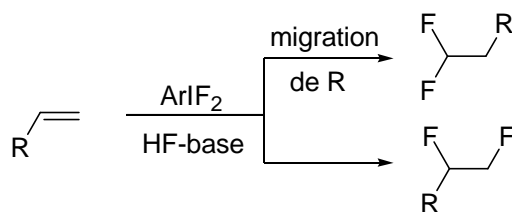


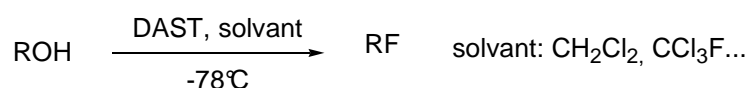
Schéma 1.101 : difluoration d'oléfines avec les fluorures d'iode hypervalent

I-2-2-3-5) Le DAST et le réactif de Yarovenko

- Le DAST

De formule Et_2NSF_4 , ce composé est le plus populaire des réactifs de fluoration d'alcools et de cétones utilisés à l'échelle du laboratoire.¹⁹⁵ Ce réactif a été développé par Middleton¹⁹⁶ pour remplacer le tétrafluorure de soufre, qui est moins sélectif et moins pratique, car plus volatil¹⁹⁷. Cependant, il est instable et commence à se décomposer en SF_4 et $(\text{Et}_2\text{N})_2\text{SF}_2$ à partir de 90°C , ce qui rend difficile son usage à l'échelle industrielle¹⁹⁸.

En dehors de cet inconvénient, il s'agit d'un des meilleurs réactifs de fluoration d'alcools (tableau 1.32). La déshydratation en alcène est cependant observée avec les cycloalcools.



composé	solvant	produit (rendement)
1-octanol	CH_2Cl_2	1-fluorooctane (90%)
lactate d'éthyle	CH_2Cl_2	2-fluoropropionate d'éthyle (78%)
cyclooctanol	CCl_3F	fluorure de cyclooctyle (70%) cyclooctène (30%)
menthol	CCl_3F	fluorure de menthyle (50%)
<i>exo</i> -bornéol	CCl_3F	3-fluoro-2,2-diméthyl-bicyclo[2,2,1]heptane (74%) camphène (18%)

Tableau 1.32 : fluoration des alcools en présence de DAST

¹⁹⁴ Sawaguchi, M.; Hara, S.; Yoneda, N. *J. Fluorine Chem* **2000**, *105*, 313-317

¹⁹⁵ Singh, Rajendra P.; Shreeve, Jean'ne M. *Synthesis* **2002**, *17*, 2561-2578

¹⁹⁶ Middleton, W.J. *J. Org. Chem.* **1975**, *54*, 574-578

¹⁹⁷ Wang, C-L.J.; *Org. React.*, **1985**, *34*, 319

¹⁹⁸ Cochran, J. *Chem. Eng. News* **1979**, *57*, 4.; Middleton, W. J. *Chem. Eng. News* **1979**, *57*, 43.

Messina, P. A.; Mange, K. C.; Middleton, W. J. *J. Fluorine Chem.* **1989**, *42*, 137

La *gem*-difluoruration de cétones s'effectue également dans des conditions douces. Elle est très commode à mettre en œuvre par comparaison avec les réactifs inorganiques tels que SeF_4 ¹⁹⁹, MoF_6 ²⁰⁰, SF_4 ²⁰¹ ou XeF_2 ²⁰². Les mêmes remarques s'appliquent au Deoxofluor ($(\text{CH}_3\text{OCH}_2\text{CH}_2)_2\text{NSF}_3$)²⁰³, un dérivé très proche du DAST mais plus stable. Il permet d'obtenir avec de bons rendements des composés difluorés à partir de cétones, d'aldéhydes ou de α -cétoesters (schéma 1.102).²⁰⁴

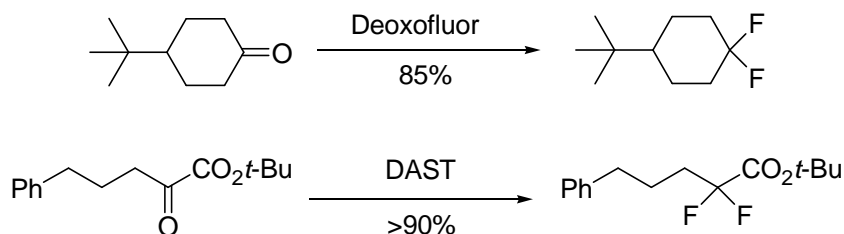
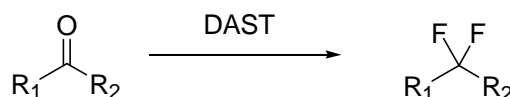


Schéma 1.102 : exemples de fluoration de composés carbonylés

La vitesse de fluoration par le DAST dépend bien sûr de la substitution et donc de la réactivité du groupement carbonyle. Avec des aldéhydes simples, la fluoration se fait à température ambiante, tandis qu'avec les cétones, un chauffage (ou un temps de réaction prolongé) est nécessaire (tableau 1.33).



composé	solvant	température (°C)	temps	produit (rendement)
isovaléraldéhyde	CCl_3F	25	0,5 h	1,1-difluoro-3-méthylbutane (80%)
benzaldéhyde	CH_2Cl_2	25	2 h	α,α -difluorotoluène (75%)
naphtaldéhyde	CH_2Cl_2	25	18 h	1-(difluorométhyl)-naphtalène (72%)
4-heptanone	CCl_3F	25	7 j	4,4-difluoroheptane (68%)
acétophénone	glyme	85	20 h	1,1-difluoroéthylbenzène (66%)

Tableau 1.33 : conditions de fluoration de composés carbonylés avec le DAST

On peut également accéder avec le DAST à des dérivés fluorés au départ de dérivés soufrés, comme les thioéthers ou les sulfoxydes.²⁰⁵ Dans le cas des sulfoxydes, il s'agit d'un réarrangement de Pummerer, avec formation de thioéthers α -fluorés (schéma 1.103).

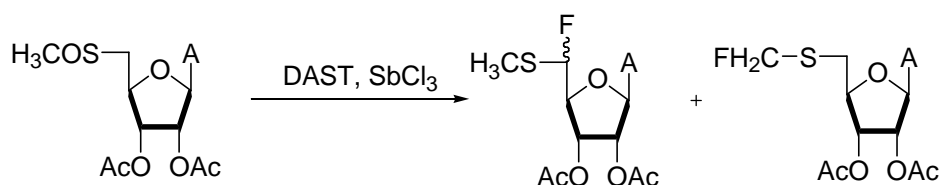


Schéma 1.103 : réactivité du DAST avec les dérivés soufrés

¹⁹⁹ Olah, G.A.; Nojima, M.; Kerekes, I.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, *96*, 925

²⁰⁰ Mathey, F.; Bensoam, J.; *Tetrahedron*, **1975**, *31*, 391

²⁰¹ Wang, C-L.J.; *Org. React.* (NY), **1985**, *34*, 319

²⁰² Tsushima, T.; Kawada, K.; Tsuji, T.; *Tet. Lett.*, **1982**, *23*, 1165

²⁰³ Lal, G.S.; Pez, G.P.; Pesaresi, R.J.; Prozonc, F.M.; Cheng, H.; *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 7048

²⁰⁴ Middleton, W.J.; Bingham, E.M.; *J. Org. Chem.*, **1980**, *45*, 2883

²⁰⁵ Robins, M.J.; Wnuk, S.F. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5729

Robins, M.J.; Wnuk, S.F.; *J. Org. Chem.*; **1993**, *58*, 3800

Les mêmes produits sont obtenus à partir des thioéthers. Le mécanisme proposé pour cette réaction est le suivant (schéma 1.104) : d'abord le thioéther (ou le sulfoxyde) est activé sous la forme d'un ion sulfonium, lequel évolue pour donner l'intermédiaire d'un Pummerer.

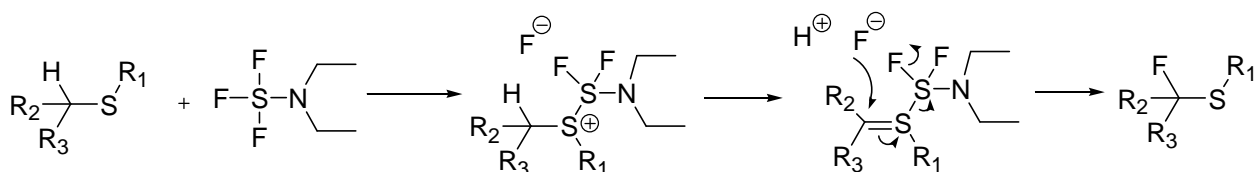


Schéma 1.104 : chemin réactionnel de la formation de sulfure α -fluorés

Il peut également y avoir échange soufre-fluor lorsque le thioéther est substitué en α par un atome d'oxygène. Ainsi, le traitement de l' α -phénylthioribose représenté dans le schéma 1.105 par le mélange NBS.DAST résulte en la formation du fluorosucre correspondant avec un bon rendement.²⁰⁶ Dans ce cas, la substitution se fait avec rétention de configuration.

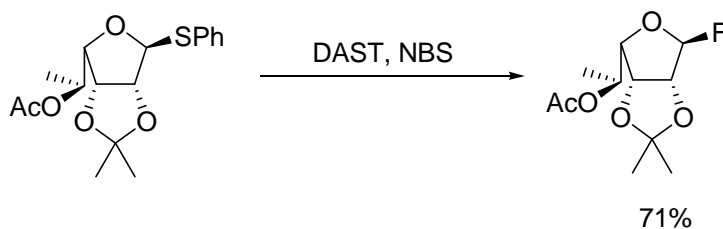


Schéma 1.105 : réactivité du DAST avec les dérivés soufrés

En présence de SbCl_3 , on peut accéder à des sulfures α -difluorés à partir de thioesters ou de thiocétones (schéma 1.106).²⁰⁷

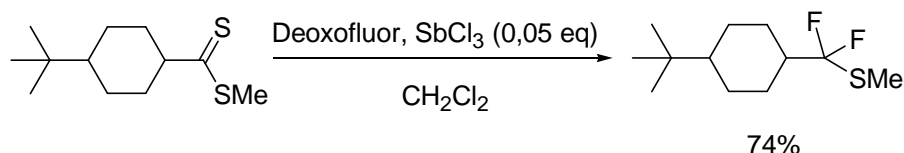


Schéma 1.106 : difluoration d'une thiocétone par le deoxofluor

- Le réactif de Yarovenko

Les perfluoroalkylamines sont plus connues sous le nom de réactif de Yarovenko. La première décrite par Yarovenko a été obtenue par addition de diéthylamine au chlorotrifluoroéthylène (schéma 1.107).²⁰⁸

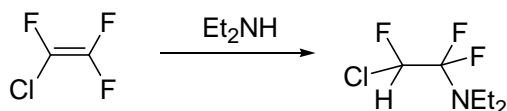


Schéma 1.107 : synthèse d'une fluoroalkylamine

²⁰⁶ Nicolaou, K.C.; Dolle, R.E.; PapaHatjis, D.P.; Randall, J.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *106*, 4189-4192

²⁰⁷ Patrick, T.B.; Hudson, C.M.; *Het. Chem.*, **1999**, *10*, 31

Bunnelle, W.H.; McKinnis, B.R.; Narayanan, B.A.; *J. Org. Chem.*, **1990**, *55*, 768

²⁰⁸ Yarovenko, N. N.; Raksha, M. A. *Zhurnal Obshchei Khimii* **1959**, *29*, 2159-63.

D'autres amines perfluorées de ce type sont également accessibles par la même voie. Moins réactives que le DAST, ces amines permettent néanmoins de fluorer les alcools dès 0°C (schéma 1.108).²⁰⁹

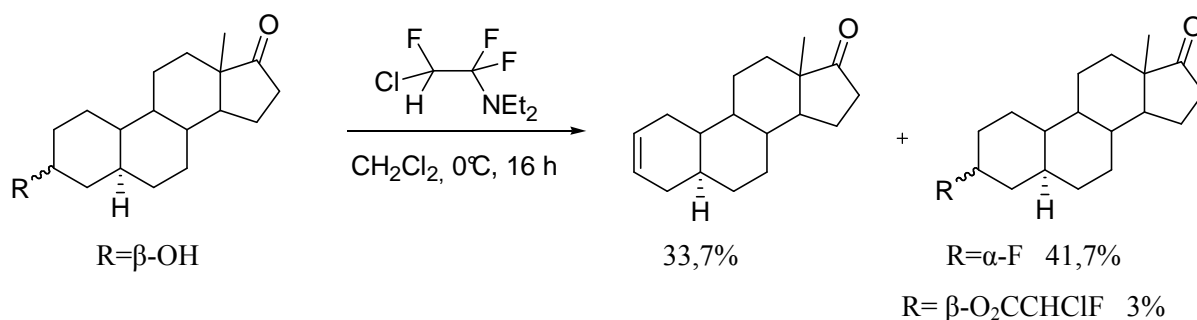


Schéma 1.108 : exemples de fluoration d'alcools avec une difluoroalkylamine

Jusqu'à récemment, aucune transformation de composé carbonylé en dérivé difluoré n'avait été décrite à l'aide de ces réactifs. En opérant sans solvant, l'amine représentée dans le schéma 1.109 permet cependant de convertir le benzaldéhyde en difluorotoluène avec un rendement de 40% après 8 heures à 80°C.²¹⁰

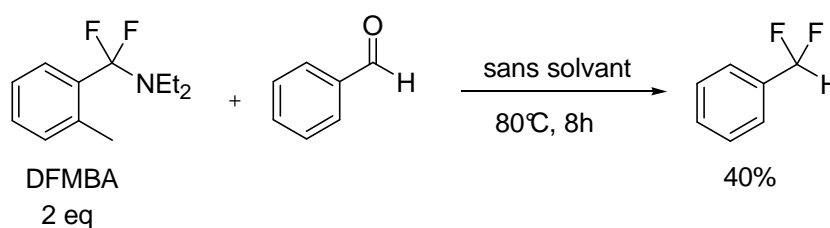


Schéma 1.109 : fluoration du benzaldéhyde par le DFMBBA

Tout aussi récemment, alors que notre travail était déjà initié, nous avons eu connaissance des résultats concernant l'utilisation de la difluorodiméthylimidazolidine, ou DFI, pour la fluoration d'alcools et de dérivés carbonylés. Il s'agit d'un α-difluoroaminal qui s'obtient à partir de la diméthylimidazolidinone (schéma 1.110).²¹¹

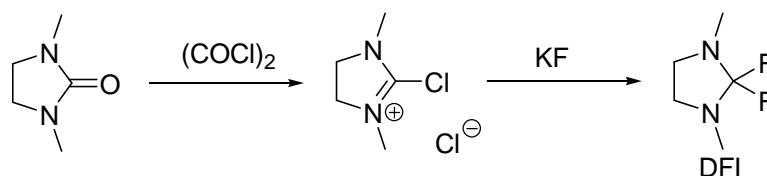


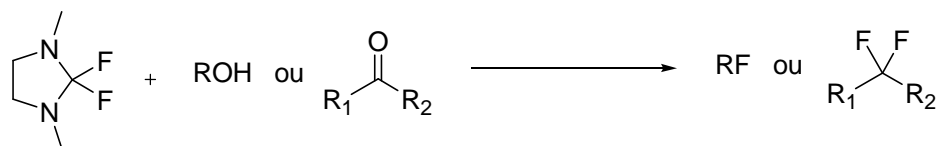
Schéma 1.110 : préparation de la DFI

Ce réactif présente une activité sensiblement supérieure à celle des réactifs de Yarovenko classiques : on peut fluorer le benzaldéhyde au reflux de l'acétonitrile ou du glyme. Cependant, ce produit est basique et peut provoquer de façon notable la réaction concurrente d'élimination : le produit majoritaire de la fluoration de la 4-méthoxyacétophénone par la DFI est le 4-méthoxyphénylacétylène (tableau 1.34).

²⁰⁹ Knox, L.H.; Velarde, E.; Berger, S.; Cuadriello, D.; Cross, A.D.; *J. Org. Chem.*; **1964**; 29; 2187-2195.

²¹⁰ Hidaka, T.; Fushimi, N.; Yoshimura, T.; Kawai, T. **Mitsubishi Gas Chemical Co.** EP 1422216 US 2005/0085474

²¹¹ Hayashi, H.; Sonoda, H.; Fukumura, K.; Nagata, T.; *Chem. Commun.*; **2002**, 15, 1618-1619



Réactif	Conditions opératoires	produits	Rendement (%)
Octanol	1 eq DFI CH ₃ CN ta, 1h	Fluorure d'octyle	87
cyclohexanol	1 eq DFI CH ₂ Cl ₂ ta, 16h	Cyclohexène Fluorure de cyclohexyle	85 15
Benzaldéhyde	1,6 eq DFI CH ₃ CN 85°C, 8h	Difluorotoluène	82
cyclohexanone	2 eq DFI glyme 85°C, 6h	α -fluorocyclohexène difluorocyclohexane	72 21
4-méthoxyacétophénone	1,6 eq DFI CH ₃ CN 85°C, 8h	4-méthoxyphénylacétylène α -fluoro-4-méthoxystyrène	85 15

Tableau 1.34 : conditions de fluoration avec la DFI

Ce réactif est, cependant, intéressant : on peut le fabriquer en faisant uniquement appel à des anions fluorures, ce qui est précisément notre objectif.

I-3) Conclusion et présentation du sujet

Nous avons rassemblé dans ce chapitre les principales informations relatives aux méthodes de fluoration, en insistant tout particulièrement sur la fluoration nucléophile en série aliphatique. En raison, essentiellement, de sa petite taille et sa forte électronégativité, l'atome de fluor est un élément singulier en comparaison des autres halogènes. Il peut remplacer avantageusement dans des molécules actives, soit des atomes d'hydrogène, soit des atomes d'oxygène. Sa présence permet en outre d'assurer une plus grande stabilité de la molécule, ce qui est un élément crucial pour les applications en chimie thérapeutique et en agrochimie.

Ces deux singularités sont aussi à l'origine de la chimie particulière du fluor. Aussi, l'ion fluorure peut se comporter comme une base forte, ceci en raison de l'énergie très élevée des liaisons F-H : la substitution nucléophile des halogénures (et pseudohalogénures) d'alkyle par un anion fluorure entre souvent en concurrence avec l'élimination. Des réactifs tels que les fluorures de soufre et dérivés (DAST) ainsi que les amines perfluorées ont été développés pour à la fois rendre partant un groupe hydroxyle et le déplacer par un fluorure. Tous, à l'exception de la DFI, requièrent, pour leur préparation l'utilisation de difluor (ou d'un équivalent synthétique de F⁺).

Les amines fluorées (réactif de Yarovenko) sont, formellement, des « analogues covalents » d'un réactif de Vilsmeier :

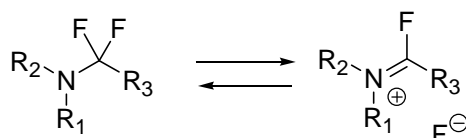


Schéma 1.111 : analogie entre les amines fluorées et un réactif de Vilsmeier

C'est sur la base de ces résultats de la littérature, et en particulier en raison de cette analogie que nous avons choisi d'expérimenter les sels de 2-fluoropyridinium ou réactifs de Mukaiyama et, à la suite, diverses α -fluoroamines comme substitut de ces réactifs pour effectuer des fluorations nucléophiles d'alcools et de composés carbonylés : on peut en principe facilement préparer tous ces composés à partir d'amides. Dans tous les cas, une force motrice « supplémentaire » due à l'aromaticité des systèmes était espérée.

Dans ce mémoire, sont exposées plusieurs méthodologies qui ont été plus ou moins couronnées de succès.

D'abord, nous décrivons nos tentatives de fluoration d'alcools à l'aide du fluorure de tosyle. Bien que des résultats plutôt moyens aient été obtenus dans cette voie, cette recherche a permis de mettre en évidence une réaction d'oxydation d'aldéhydes aromatiques en esters correspondants à l'aide de ce réactif. Ces résultats sont regroupés dans le chapitre II.

Dans un deuxième temps nous verrons comment l'objectif fixé a pu être atteint en utilisant de sels de 2-fluoropyridinium. Ces réactifs, plus connus sous le nom de réactifs de Mukaiyama, n'avaient, à notre connaissance, jamais été utilisés pour convertir des alcools en fluorures d'alkyles. Nous décrivons ces résultats dans le chapitre III.

Ensuite nous avons essayé d'améliorer la réactivité des difluoroalkylamines ou réactifs de Yarovenko qui sont déjà connus comme réactifs de fluoration mais présente une réactivité moindre que celle du DAST. Cette étude sera décrite dans le chapitre IV

Enfin, nous verrons dans le chapitre V que le fluorure de cyanuryle peut également être un réactif de fluoration sous certaines conditions opératoires inspirées de la chloration d'alcools par le chlorure de cyanuryle et catalysée par la DMF.²¹²

²¹² De Luca, L. ; Giacomelli, G. ; Porcheddu, A. *Org. Lett.* **2002**, 4, 553-555

Chapitre II :
Utilisation du fluorure de tosyle ; une
oxydation originale d'aldéhydes en esters

II-1) Objectifs ; Présentation du principe de fluoration

Nous avons vu qu'il était possible d'obtenir des fluorures d'alkyle à partir d'un alcool en l'activant sous forme de sulfonate puis en effectuant une substitution nucléophile à l'aide d'ions fluorures « convenables » - c'est-à-dire minimisant les réactions concurrentes d'hydrolyse et/ou d'élimination - (schéma 2.1).



Schéma 2.1 : transformation d'un alcool en fluorure via un sulfonate

C'est cette méthodologie que nous avons essayée de mettre en œuvre en premier pour convertir des composés carbonylés en dérivés *gem*-difluorés. L'idée est la suivante.

En supposant qu'un anion fluorure s'additionne au groupement carbonyle pour donner un α -fluoroalcoolate, la sulfonylation de ce composé d'addition suivie d'un déplacement nucléophile par un anion fluorure comme précédemment devait donner en principe le composé *gem*-difluoré correspondant (schéma 2.2).

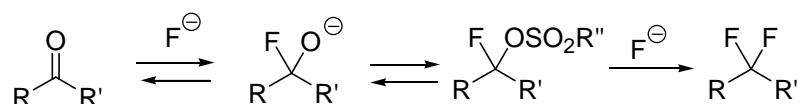


Schéma 2.2 : présentation d'une possible formation d'un composé difluoré via un fluorosulfonate

Il convient de noter que la fluoration de composés carbonylés à l'aide du réactif de Yarovenko (ou du DAST) repose selon toute vraisemblance sur un principe similaire : l'ionisation du réactif génère un anion F^- , qui génère un α -fluoroalcoolate, ainsi qu'un cation capable d'activer la liaison C-O de cet alcoolate.

Aucun *gem*-fluorosulfonate n'est décrit dans la littérature. Par contre, les alcools α -fluorés sont connus et il est même possible de les isoler²¹³. Par exemple, en présence de carbonate de calcium, le DAST réagit avec l'aldéhyde représenté dans le schéma 2.3 pour donner un α -fluoroalcool avec un rendement satisfaisant.

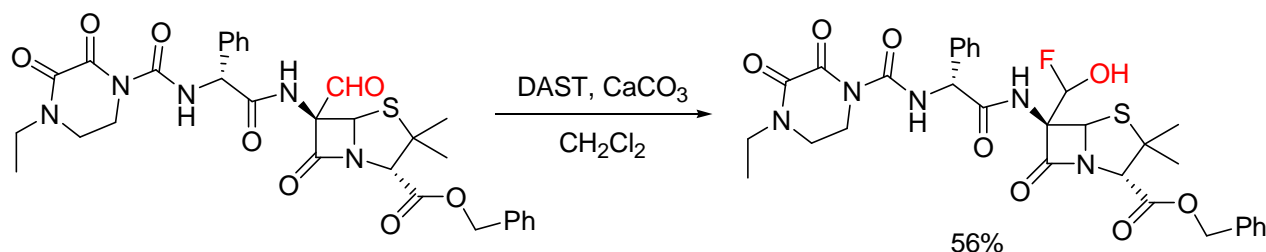


Schéma 2.3 : formation de fluoroalcools

Une autre possibilité était de former un *gem*-bis-sulfonate : un double déplacement nucléophile par des ions fluorures fournit alors un composé *gem*-difluoré (schéma 2.4).

²¹³ Guest, A.W.; Milner, P.H.; Southgate, R. *Tetrahedron Lett.* **1989** 30, 5791-5794

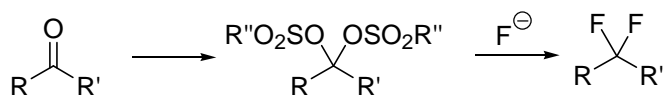


Schéma 2.4 : présentation d'une possible formation d'un composé difluoré via un disulfonate

Cette seconde approche est connue. Ainsi, une publication décrit la fluoration des bis-triflates formés par traitement d'aldéhydes avec l'anhydride triflique.²¹⁴ Divers fluorures ont été essayés. Seul le difluorotriphénylstannate de tétrabutylammonium donne des résultats positifs. Des 1,1 difluoroalcanes sont obtenus avec des rendements voisins de 70% dans ces conditions (schéma 2.5).

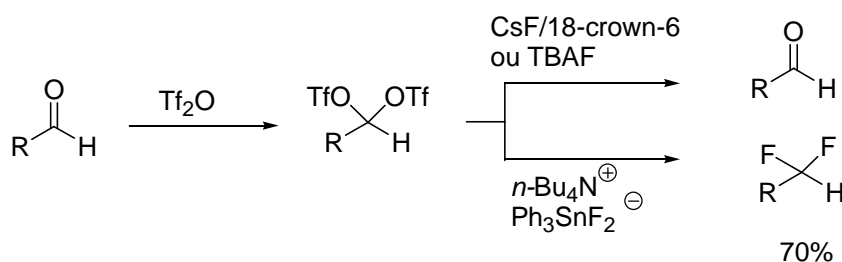


Schéma 2.5 : formation de composés difluorés via des bistriflates

Cependant, notre objectif étant d'éviter l'utilisation d'une forme quelconque de « F⁺ », l'utilisation de Tf₂O n'était pas envisageable et il nous fallait donc trouver des conditions qui permettent de piéger le fluoroalcool issu de l'addition nucléophile d'un ion fluorure à un groupement carbonyle d'aldéhyde ou de cétone par un fluorure de sulfonyle. Ces réactifs peuvent être préparés à partir des chlorures correspondants par action de fluorure de potassium²¹⁵ et on pouvait donc espérer réaliser la transformation résumée dans le schéma 2.6.

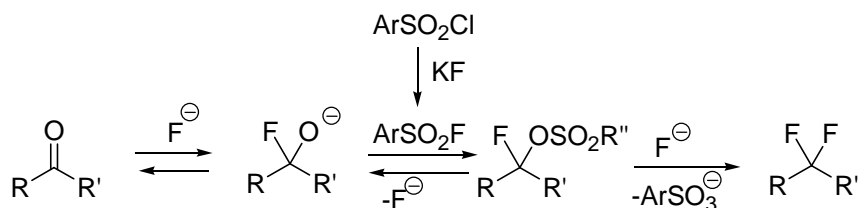


Schéma 2.6 : présentation du mode d'activation des composés carbonylés

L'ennui est que les fluorures de sulfonyle sont moins réactifs que les chlorures correspondants et le problème crucial était donc leur activation. Un examen de la littérature concernant les diverses méthodes de tosylation d'alcools nous a conduit à étudier la combinaison fluorure de tosyloxy/N-méthylimidazole.

Une publication de Rapoport²¹⁶ décrit l'activation du N-tosylimidazole **1** par traitement avec le triflate de méthyle **2** pour former un sulfonylimidazolium **3** (schéma 2.7).

²¹⁴ Martinez, *Tetrahedron Lett.* **1992**, 33, 50, 7787-7788

²¹⁵ Ishikawa, N.; Kitazume, T.; Yamazaki, T.; Moshida, Y.; Tatsuno, T. *Chem. Lett.* **1981**, 761-764

²¹⁶ O'Connell, J.F.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 4775-4777

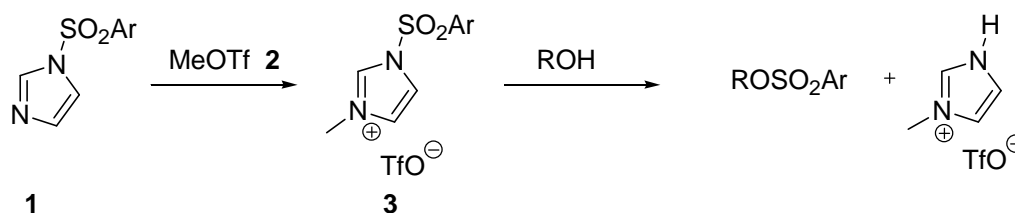


Schéma 2.7 : tosylation d'alcools en présence du réactif de Rapoport

Le sel **3** est un excellent réactif de tosylation d'alcools, permettant d'obtenir le tosylate du menthol avec d'excellents rendements.

Ce résultat de Rapoport découle en fait, bien que cela ne soit pas indiqué dans sa publication, de travaux plus anciens de Vilkas et de Ruasse,²¹⁷ lesquels avaient montré que la tosylation d'alcools à l'aide de chlorures d'arylsulfonyle en présence d'amines tertiaires et d'imidazole passe par la formation intermédiaire d'un sulfonylammonium : il y a catalyse nucléophile. Mieux, Vilkas avait proposé à la lumière de ces études un réactif tout à fait analogue à celui de Rapoport et montré que le fluorosulfonate de bis-isopropylphénylsulfonyl-N-méthylimidazolium était un excellent réactif de sulfonylation (schéma 2.8).

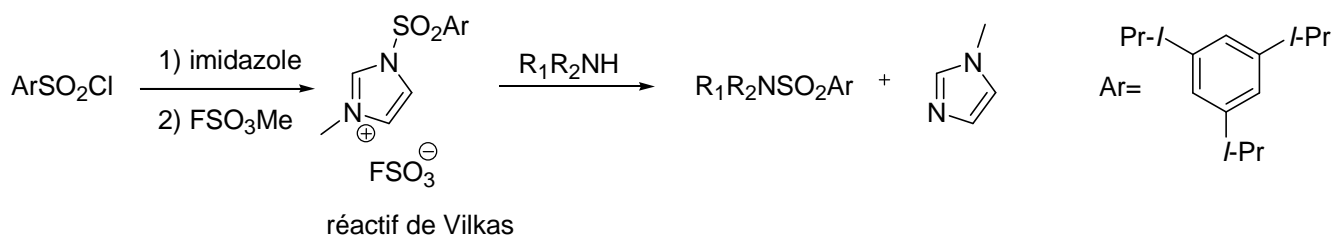


Schéma 2.8 : sulfonylation d'amines

Sur la base des résultats de Vilkas et de Rapoport, il pouvait être espéré que le fluorure de sulfonyle mis en contact de N-méthylimidazole fournirait un fluorure de sulfonylimidazolium et qu'en présence d'un composé carbonylé et d'ions fluorures en excès on pourrait alors observer la suite de transformations représentées dans le schéma 2.6.

Une autre possibilité, mécanistiquement très proche, était la formation initiale d'un sulfonylimidazole : sa quaternisation, suivie éventuellement d'un échange de son anion pour un ion fluorure aurait permis d'effectuer les mêmes transformations. (schéma 2.9).

²¹⁷ Vilkas, E. *Bull. Soc. Chem. Fr.* **1978**, 1-2, 37-38

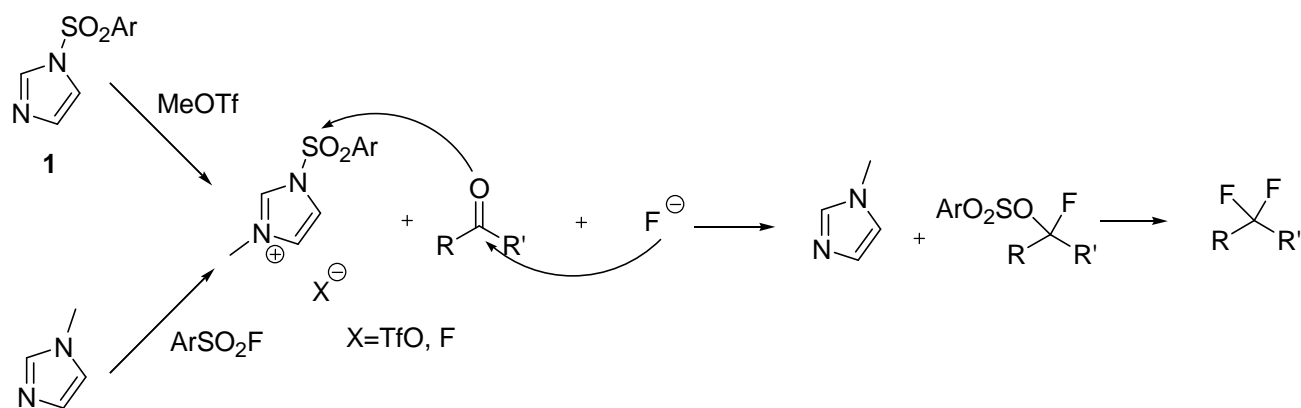


Schéma 2.9 : présentation de l'activation de carbonyles par le réactif de Rapoport

Nous décrivons dans ce chapitre les résultats obtenus sur l'utilisation de fluorure de tosyloxy **51** et de N-méthylimidazole dans notre tentative de conversion de composés carbonylés en dérivés *gem*-difluorés. Naturellement, une telle combinaison était également susceptible de convertir un alcool en fluorure correspondant. Sont donc également rapportés dans ce chapitre nos essais de conversion de l'alcool 4-nitrobenzylique, choisi comme modèle, en fluorure correspondant à l'aide de la même combinaison fluorure de sulfonyle/N-méthylimidazole.

II-2) Un résultat innattendu : l'oxydation de benzaldéhydes en dérivés benzoïques par le système fluorure de tosyloxy/ N-méthylimidazole

II-2-1) Préparation des sels d'imidazolium

- Le triflate de N-méthyl-N'-tosylimidazolium **3**

Le triflate de N-méthyl-N'-tosylimidazolium **3** a été préparé en deux étapes suivant le protocole décrit par Rapoport.²¹⁶ Dans un premier temps, le *p*-toluènesulfonylimidazole **1** est formé par la condensation du chlorure de tosyloxy avec l'imidazole avec un rendement de 88% après recristallisation (schéma 2.10).

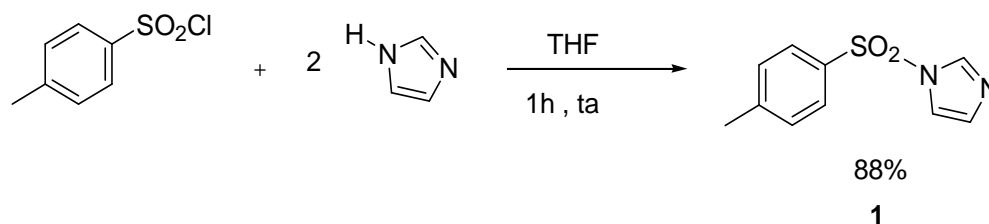


Schéma 2.10 : synthèse de tosylimidazole **1**

- Le fluorure de N-méthyl-N-tosylimidazolium 5b

Nous avons préparé le fluorure de tosyle **6**. Selon la littérature,²¹⁹ il est facilement obtenu à partir du chlorure par un échange chlore/fluor dans l'acétonitrile en présence de fluorure de potassium de qualité « spray dried » (schéma 2.14). Le rendement observé avec cette méthode est effectivement très bon (98%).

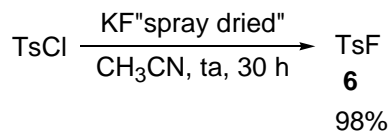


Schéma 2.14 : préparation du fluorure de tosyle

Malheureusement, aucune précipitation du fluorure espéré ne se produit lorsque le fluorure de tosyle est mis à réagir avec le N-méthylimidazole, et ceci aussi bien dans l'éther que dans l'acétonitrile, à température ambiante, ou après chauffage prolongé (schéma 2.15).

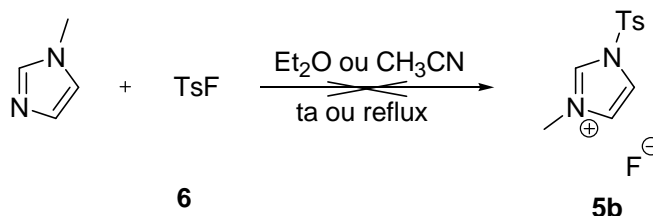


Schéma 2.15 : essai de quaternisation de la N-méthylimidazole par le fluorure de tosyle

Nous avons alors essayé de l'obtenir à partir du chlorure de N-méthyl-N'-tosylimidazolium **5a** en tentant un échange chlore/fluor. Par traitement de **5a** avec du fluorure de potassium, les produits récupérés sont le N-méthylimidazole et le fluorure de tosyle **6**, ce qui explique l'échec précédent (schéma 2.16).

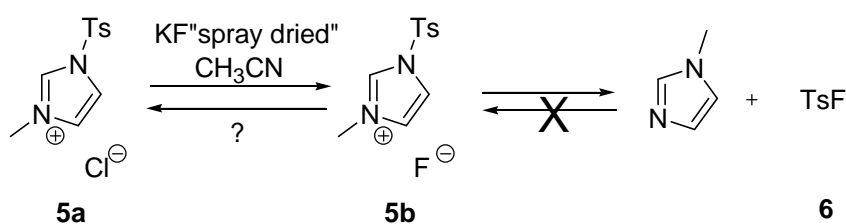


Schéma 2.16 : réactivité du chlorure d'imidazolium **5a** en présence de fluorure de potassium

²¹⁹ Ishikawa, N. ; Kitazume, T. ; Yamazaki, T. ; Mochida, Y. ; Tatsuno, T. *Chem. Lett.* **1981**, 6, 761-764

II-2-2) Essais de fluoration du 4-nitrobenzaldéhyde par le réactif de Rapoport en présence d'ions fluorures

Ayant échoué dans la préparation du fluorure de N-méthyl-N'sulfonylimidazolium **5b**, nous avons alors essayé de traiter directement un aldéhyde en présence du réactif de Rapoport et d'une source d'ions fluorures. L'espoir était que le fluoroalcoolate issu de l'attaque d'un anion fluorure sur l'aldéhyde réagisse avec le sel d'imidazolium **3** avant qu'il ne soit attaqué par ion fluorure pour redonner la N-méthylimidazole et le fluorure de tosyle.

Comme source d'ions fluorures, nous avons utilisé le difluorotriphénylsilicate de tétrabutylammonium **7**, ou TBAT ; il s'agit d'un composé analogue au difluorotriphénylstannate de tétrabutylammonium, lequel avait été utilisé pour effectuer la substitution de bis-triflates (schéma 2.5). Ce sel présente l'avantage d'être facilement déshydraté et de ne pas être hygroscopique. Nous l'avons obtenu, selon la littérature,²²⁰ à partir du triphénylsilanol, lequel est transformé en fluorotriphénylsilane **8** par traitement à l'acide fluorhydrique aqueux avec un rendement de 98%. Le TBAF est alors additionné au fluorosilane **8** dans le dichlorométhane pour former le TBAT **7**. Après séchage par azéotropie à l'acétate d'éthyle, le sel **7** anhydre est obtenu avec un rendement de 87%. (schéma 2.17).

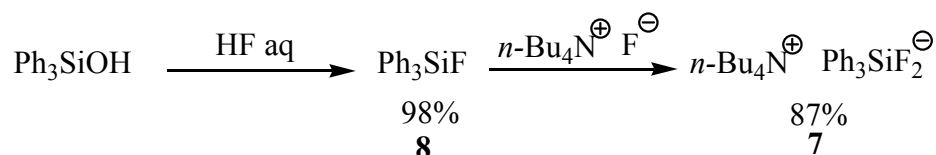


Schéma 2.17 : préparation du TBAT

Le 4-nitrobenzaldéhyde **9** a alors été traité par le triflate **3** en présence de divers fluorures (TBAF, TBAT, HF.pyridine et KF). Les conditions réactionnelles et les résultats obtenus sont décrits dans le tableau 2.1.

Fluorure	Solvant	Température	Temps	produits récupérés
TBAF	THF	60°C	12h	4-nitrobenzaldéhyde fluorure de tosyle
TBAT	THF	60°C	12h	4-nitrobenzaldéhyde fluorure de tosyle
HF/py	THF	60°C	12h	4-nitrobenzaldéhyde fluorure de tosyle
KF	CH ₃ CN	80°C	12h	4-nitrobenzaldéhyde fluorure de tosyle

Tableau 2.1 : descriptif des conditions réactionnelles

Dans tous les cas, l'aldéhyde est inchangé et la seule réaction observée est, comme précédemment, la formation du fluorure de tosyle, lequel est récupéré quantitativement. Le réactif de Rapoport n'est donc pas suffisamment stable en présence d'anions fluorures.

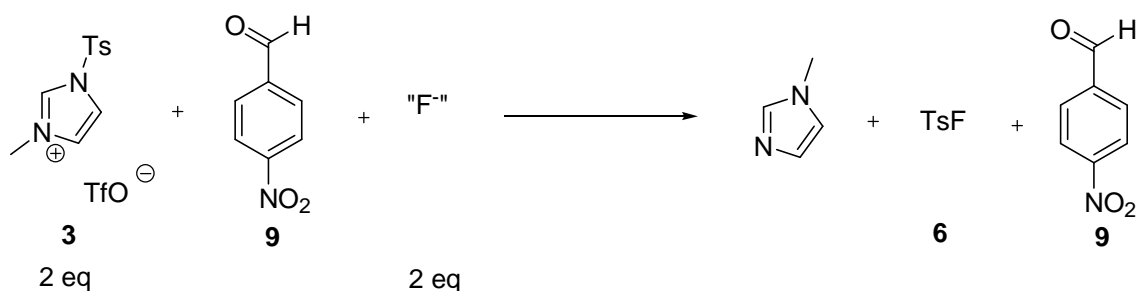


Schéma 2.18 : réactivité du sel de Rapoport en présence de fluorures

II-2-3) Le système fluorure de tosyle/N-méthylimidazole

Compte tenu des résultats précédents et donc de l'apparente impossibilité d'obtenir un fluorure de sulfonylimidazolium, l'espoir était que le traitement d'un aldéhyde par le fluorure de tosyle en présence de N-méthylimidazole et d'une source supplémentaire d'anions fluorures donnerait le fluorure visé: bien que l'équilibre soit, comme on vient de le voir, défavorable, les traces de fluorure d'imidazolium **5b** éventuellement formées étaient susceptibles d'effectuer la tosylation de l' α -fluoroalcool éventuellement formé, ce qui aurait déplacé l'équilibre (schéma 2.19).

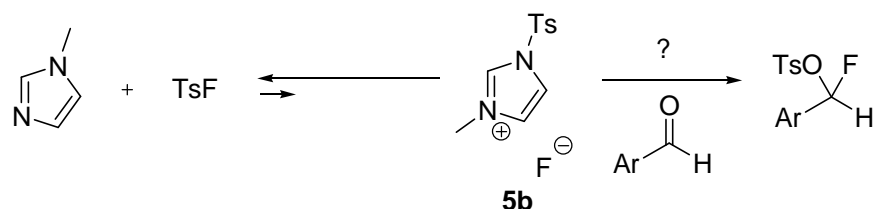
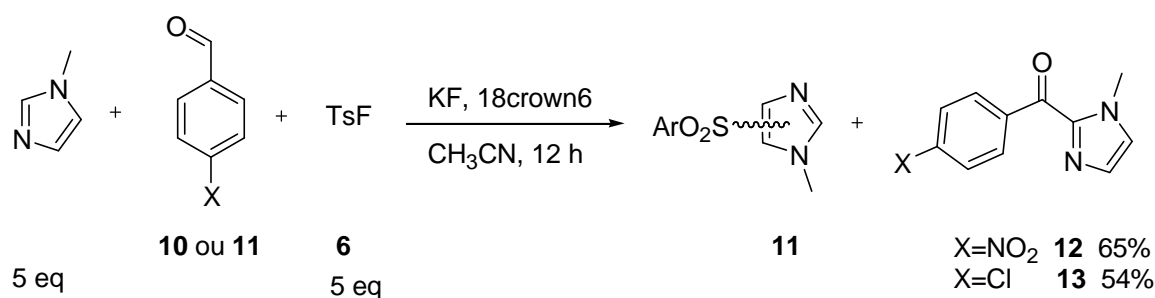


Schéma 2.19 : équilibre présumé entre le système N-méthylimidazole/fluorure de tosyle et le fluorure de N-méthyl-N'-tosylimidazolium

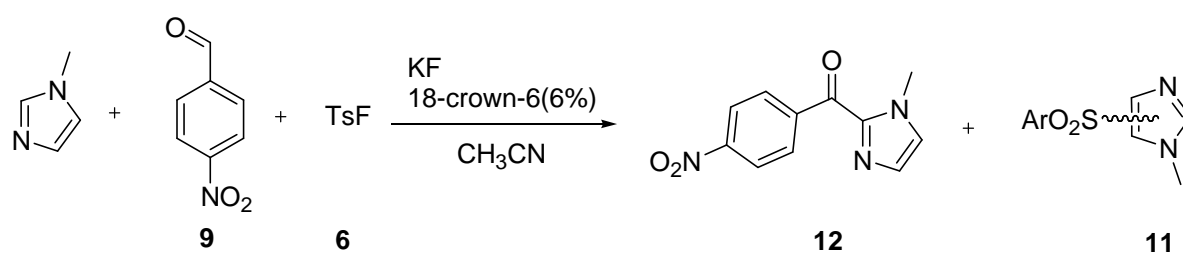
Le *p*-chlorobenzaldéhyde **10** et le *p*-nitrobenzaldéhyde **9** ont été utilisés comme substrats. Tous deux ont donné des résultats identiques et inattendus.

En effet, lorsqu'on traite l'un ou l'autre de ces aldéhydes par du N-méthylimidazole et du fluorure de tosyle **6** en présence de fluorure de potassium activé par l'éther couronne 18-6 dans l'acétonitrile, deux nouveaux produits se forment. Après séparation et analyse, l'un des deux semble correspondre à un N-méthyltosylimidazole **11** ; la présence du groupement tosyle et d'un résidu imidazole est évidente en RMN. L'autre présente des données spectroscopiques correspondant à celles indiquées dans la littérature pour les dérivés **12** et **13**.



Lorsque la N-méthylimidazole, le fluorure de tosyle et le KF sont utilisés en large excès, aussi bien l'aldéhyde **9** que l'aldéhyde **10** sont totalement convertis après une nuit au reflux de l'acétonitrile et le rendement en cétoimidazole est de 65% à partir de **9** et de 54% à partir de **10**.

Nous avons essayé de diminuer les quantités de réactifs et différentes proportions du couple N-méthylimidazole-fluorure de tosyle ont été essayées, la concentration de l'aldéhyde utilisé (4-nitrobenzaldéhyde) étant gardée la même dans tous les essais (0,5 M ; Tableau 2.2).



équivalents de N-méthylimidazole	équivalents de fluorure de tosyle	équivalents de KF	Temps de réaction (h)	12 , Rendement
5	5	5	15 h	65%
2	5	5	48 h	37%
5	1	5	48 h	8%
5	5	0	48 h	0%

Tableau 2.2: conditions réactionnelles

L'information principale est que le rendement diminue très rapidement lorsqu'on réduit l'excès de fluorure de tosyle **6**, de N-méthylimidazole, ou de fluorure de potassium.

En supposant que le fluorure de tosyle **6** et le N-méthylimidazole réagissent pour former le fluorure de N-méthyl-N'-tosyl-imidazolium et que le fluorure de potassium forme avec l'aldéhyde un fluoroalcoolate, le mécanisme suivant peut être proposé (schéma 2.21).

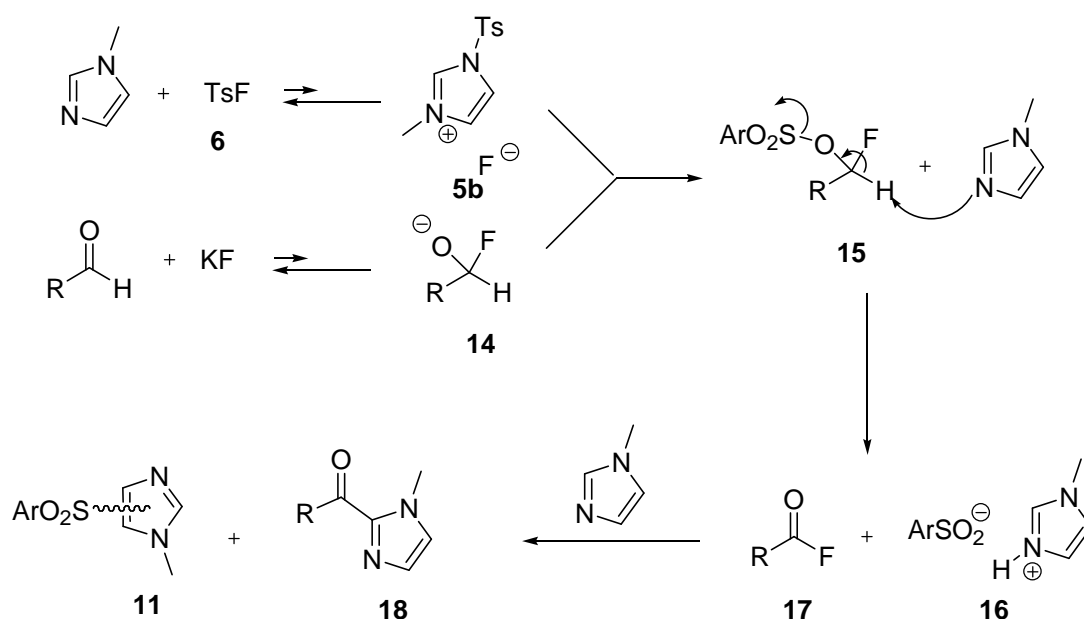


Schéma 2.21 : mécanisme réactionnel postulé

Dans un premier temps, le sel d'imidazolium **5b** réagirait avec l' α -fluoroalcoolate **14** généré par addition nucléophile d'un ion fluorure sur l'aldéhyde pour donner l' α -fluorosulfonate **15**. L'atome d'hydrogène benzylique de ce composé étant relativement acide, une élimination d'un ion sulfinate **16** fournirait alors le fluorure d'acide **17**. Les composés **16** et **17** réagiraient enfin avec l'imidazole pour donner un sulfonylimidazole **11** et le 2-cétoimidazole **18** ; une telle acylation d'imidazole par les halogénures d'acyle est connue.²²¹

Cette réaction est peut-être à rapprocher de celle indiquée ci-après (schéma 2.22). Lorsque le sel de phénoxyimidazolium, issu de la réaction du phénol avec du N,N'-diméthylidifluoroimidazole (DFI), est mis en présence de benzaldéhyde, le benzoate de phényle est obtenu.²²²

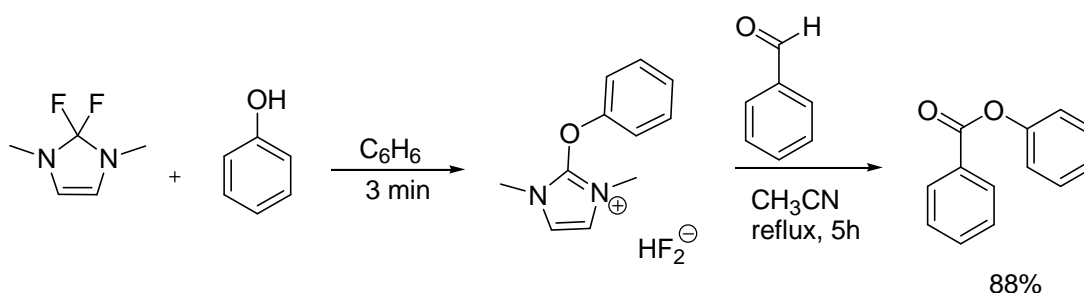


Schéma 2.22 : réactivité d'un fluorure de 2-alkoxyimidazolium en présence d'aldéhyde

²²¹ Steiner, G. ; Krajete, A.; Kopucka, H.; Ongania, K.-H.; Wurst, K.; Preishuber-Pfuegl, P.; Bildstein, B. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2004**, *14*, 2827-2836

²²² Fukumura, T.; Sonoda, H.; Goto, K.; Naruse, J.; Hayashi, H.; Nagata, T. Preparation of aryl esters. *Jpn. Kokai Tokkyo Koho*; **2000** (Mitsui Chemicals Inc., Japan). JP 2000063330

Cette dismutation peut être expliquée par la formation, à partir du benzaldéhyde, d'un α -fluoroalcool, lequel déplace le groupe phénoxy et on peut ensuite imaginer un mécanisme similaire, avec la formation d'un fluorure d'acyle et sa transformation en ester par attaque du phénol. Ici, bien sûr, le groupe partant n'est pas un ion sulfinate, mais un carbène (schéma 2.23).

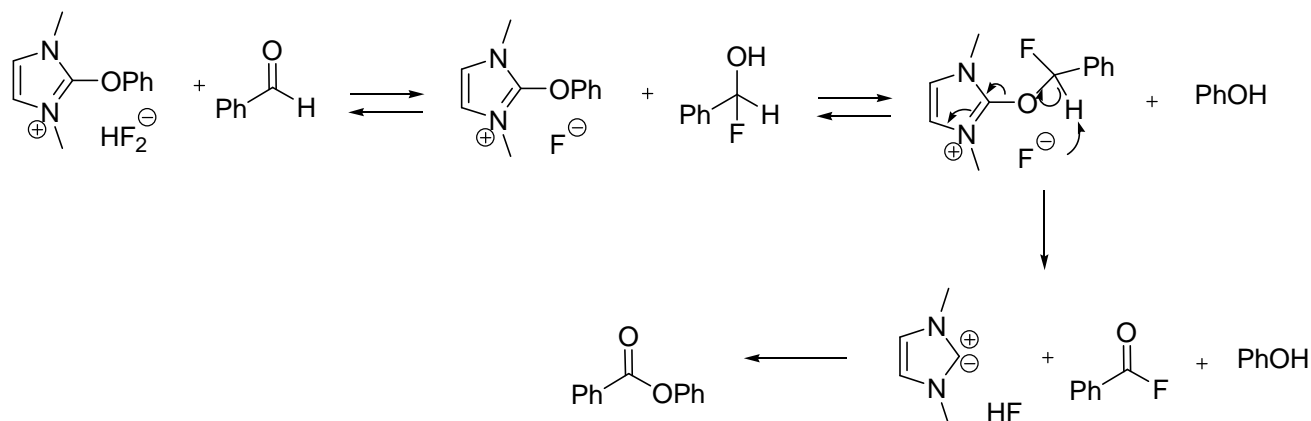


Schéma 2.23 : mécanisme supposé

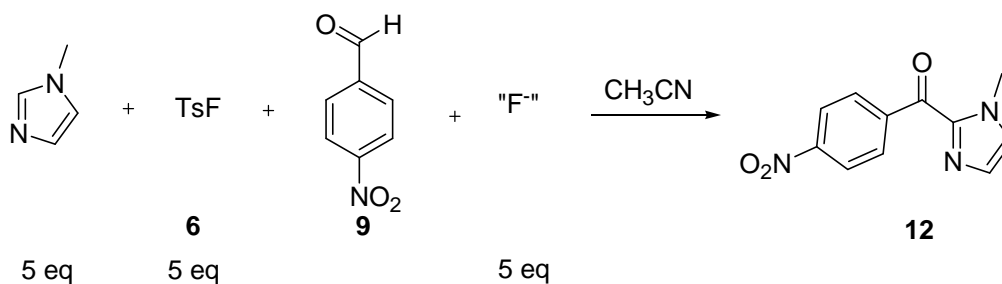
II-3) Etude de la réaction

Différentes expériences ont été menées avec deux objectifs :

- étudier la portée de la réaction
- essayer d'étayer un mécanisme

II-3-1) Utilisation de diverses sources d'ions fluorures

Nous avons vu qu'en l'absence de fluorure de potassium, le 4-nitrobenzaldéhyde ne pouvait pas être converti en cétoimidazole **62** (tableau 2.2). D'autres fluorures ont donc été testés pour voir s'ils pouvaient jouer le même rôle (tableau 2.3).



Source de fluor	Temps de réaction	rendement 12
----	24 h	----
KF : [18-6]	15 h	65%
KF	15 h	35%
KHF ₂	24 h	----
TBAT	24 h	----

Tableau 2.3: conditions réactionnelles en présence de différents fluorures

La présence d'éther couronne 18-6 n'est pas indispensable mais améliore les rendements, probablement en favorisant la formation de fluoroalcoolate par accroissement de la concentration d'ions fluorures « nus » en solution.

Aucune réaction n'est observée avec KHF_2 . Une explication possible est que le N-méthylimidazole et le KHF_2 subissent une réaction acido-basique avec formation de N-méthylimidazolium et de fluorure de potassium (schéma 2.24). Le N-méthylimidazole est dans ces conditions dans l'incapacité d'attaquer le fluorure de tosylo.

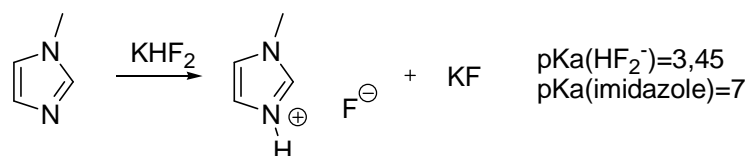


Schéma 2.24 : inactivation de l'imidazole par un acide

Le TBAT ne permet pas non plus de convertir le 4-nitrobenzaldéhyde en dérivé **12**, mais ce fluorosilicate est connu pour être moins nucléophile que le fluorure de potassium.

II-3-2) Modification de la base

Afin d'identifier d'autres réactifs susceptibles d'activer le fluorure de tosylo, diverses bases azotées ont également été testées. Les résultats sont reportés dans le tableau 2.4.

entrée	Base azotée	Temps de réaction (h)	résultat
1	----	24 h	----
2	pyridine	48	----
3	triéthylamine	48	----
4	2-chloro-imidazole 19	24	----
5	2-chloro-benzoxazole 21	48	----
6	DBU	15	dégradation
7	N-tosylimidazole 1	24	dégradation

Tableau 2.4 : conditions réactionnelles en fonction de la base azotée utilisée

En l'absence de N-méthylimidazole ou avec des bases plus faibles (entrée 1,2 et 3), aucune réaction n'est observée et ceci quel que soit l'anion utilisé. Ceci peut s'expliquer par un problème d'activation du fluorure de tosylo par la base azotée.

Avec des composés comme le 2-chloro-imidazole **19** ou le 2-chloro-benzoxazole **20** (entrée 4 et 5), l'idée était de se rapprocher de la structure de la DFI, connue pour fluorer les aldéhydes (schéma 2.25).

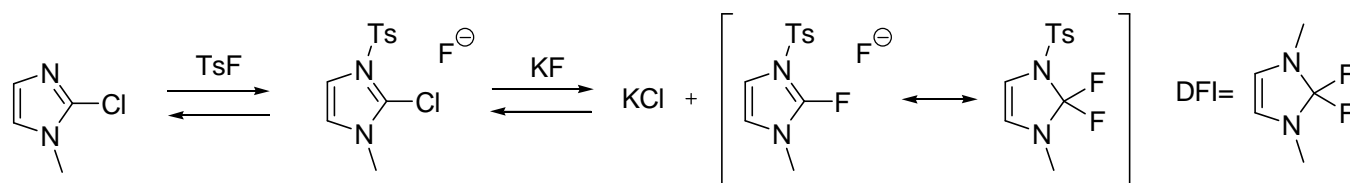


Schéma 2.25 : intérêt du 2-chloroimidazole

Cependant, aucune transformation de l'aldéhyde **9** n'a pu être observée dans ces conditions. En revanche, un test au nitrate d'argent a permis d'identifier la présence d'ions chlorures en solution, lesquels peuvent être formés selon le mécanisme ci-dessus (schéma 2.25).

Dans le cas du tosylimidazole et du DBU (entrée 6 et 7), aucun produit n'a pu être isolé bien que tout l'aldéhyde ait été consommé. En partant du principe que le même type d'activation s'est produit avec formation du chlorure d'acide, on peut supposer qu'il y a eu dans ce cas quaternisation de la base azotée et formation d'acide 4-nitrobenzoïque, qui a été éliminée lors du traitement aqueux du milieu réactionnel ; nous n'avons pas vérifié cette hypothèse.

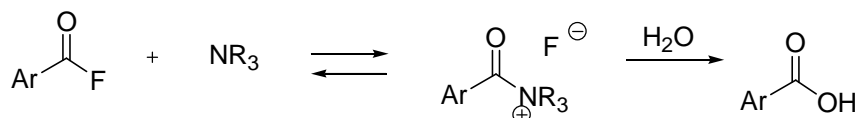
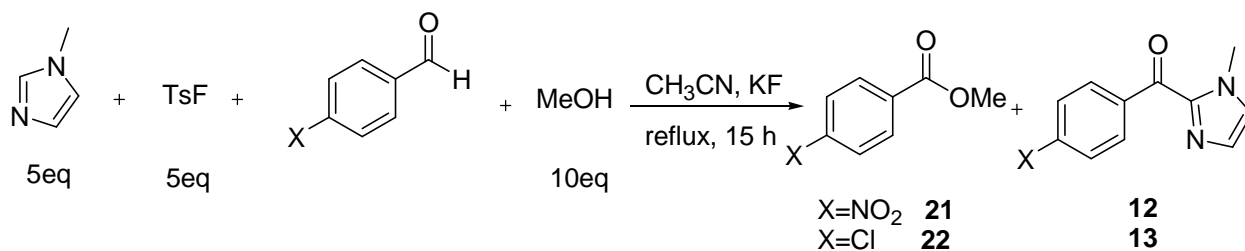


Schéma 2.26 : hydrolyse du fluorure d'acyle formé intermédiairement

II-3-3) Essais en présence d'alcools ; oxydation de benzaldéhydes en benzoates de méthyle

Nous avons essayé de confirmer l'hypothèse selon laquelle le cétoimidazole est issu de l'attaque de l'imidazole sur un fluorure d'acyle. Si le fluorure d'acyle se forme intermédiairement, un ester doit être observé si l'on opère en présence d'un alcool.

Effectivement, en ajoutant du méthanol, l'aldéhyde utilisé étant soit le 4-chloro, soit le 4-nitrobenzaldéhyde, les esters méthyliques correspondants peuvent être isolés avec de bons rendements. A noter qu'on isole également les cétoimidazoles **12** et **13**, avec un rendement plus faible (tableau 2.5).



X	Rendement ester	Rendement cétoimidazole
NO ₂	68%	12%
Cl	62%	14%

Tableau 2.5 : rendement d'estérification des benzaldéhydes

Il a été vérifié que l'ester n'était pas issu du cétoimidazole. En effet, **12** a été retrouvé inchangé qu'il soit chauffé à reflux du méthanol ou replacé dans les conditions réactionnelles (schéma 2.27).

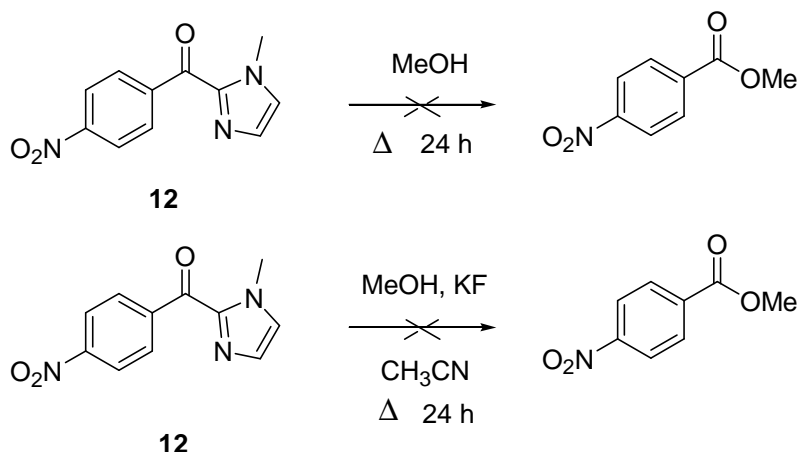


Schéma 2.27 : vérification de la stabilité des cétoimidazole en milieu méthanolique

De plus, pour les manipulations où il y a eu dégradation (tableau 2.4 : tosylimidazole et DBU), il y a bien formation de l'ester si le méthanol est ajouté. Ainsi, avec la N-tosylimidazole, il a été possible d'isoler l'ester avec un rendement de 61%, après 12 heures de réaction, 11% d'aldéhyde inchangé étant aussi récupéré (schéma 2.28).

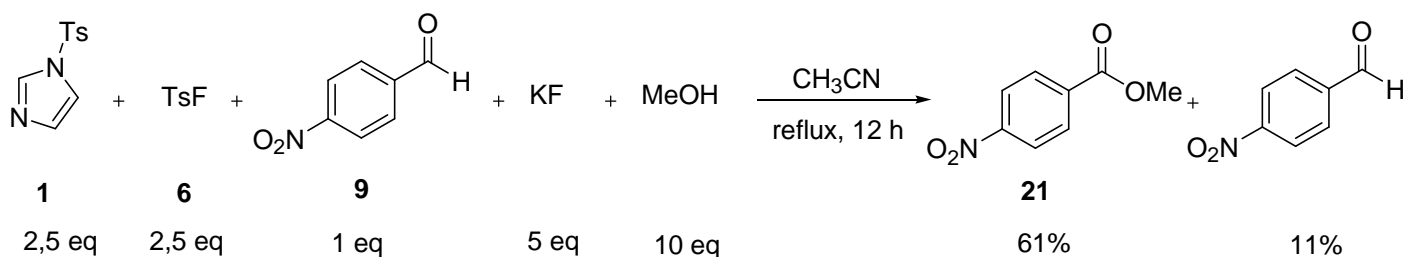


Schéma 2.28 : estérification du 4-nitrobenzaldéhyde en présence du système N-tosylimidazole/fluorure de tosylyle et de méthanol

De même, il a été possible de récupérer 51% de l'ester en utilisant le DBU comme base azotée après 6 heures de réaction ; dans ce cas, il reste 17% d'aldéhyde **9** (schéma 2.29).

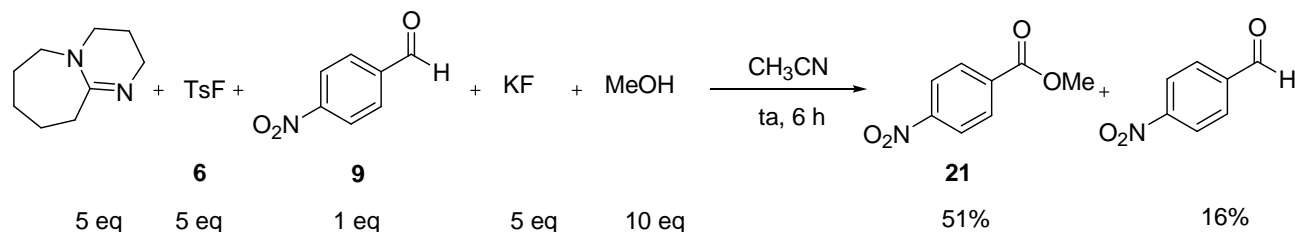


Schéma 2.29 : estérification du 4-nitrobenzaldéhyde en présence du système DBU/fluorure de tosylyle et de méthanol

Cependant, contrairement aux autres manipulations, la réaction a pu être menée à température ambiante. Il y a donc une très grande différence de réactivité suivant la force de la base utilisée.

La proportion de fluorure de N-tosyl-ammonium formé doit varier avec la base utilisée : plus la base est nucléophile, plus la formation de ce fluorure devrait être favorisée et la réaction plus rapide.

Le *t*-butanol a également été essayé afin d'étudier l'influence de l'encombrement de l'alcool. Avec le N-méthylimidazole, il n'y a pas formation d'ester *t*-butylique : seul le cetoimidazole **12** est isolé (schéma 2.30).

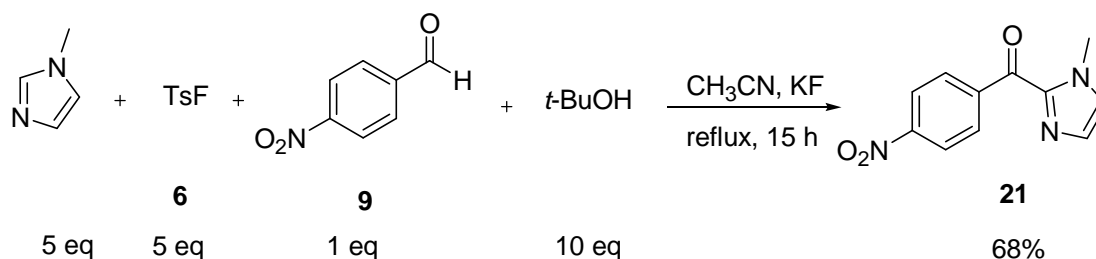


Schéma 2.30 : réactivité du 4-nitrobenzaldéhyde avec le système N-tosylimidazole/fluorure de tosylo et le *t*-butanol

Par contre, en remplaçant l'imidazole par le DBU, il est possible d'observer l'ester *t*-butylique **23**, à partir de l'aldéhyde **9** (schéma 2.31). Le rendement est faible cependant.

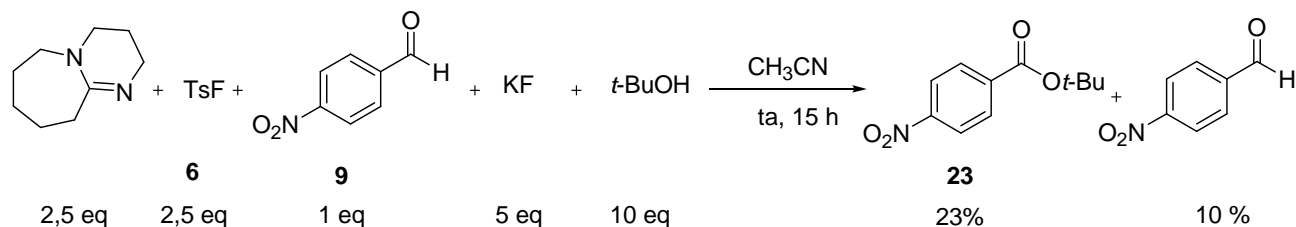


Schéma 2.31 : réactivité du 4-nitrobenzaldéhyde avec le système DBU/fluorure de tosylo et le *t*-butanol

II-3-4) Essais avec d'autres composés carbonylés

Le mélange N-méthylimidazole/fluorure de tosylo/fluorure de potassium a aussi été utilisé avec des aldéhydes tels que le cinnéaldéhyde et le 3-phénylpropanal. Aucune réaction n'a été observée. De même, il n'a pas été possible d'isoler les esters **28** ou **29** en opérant en présence de méthanol (schéma 2.32).

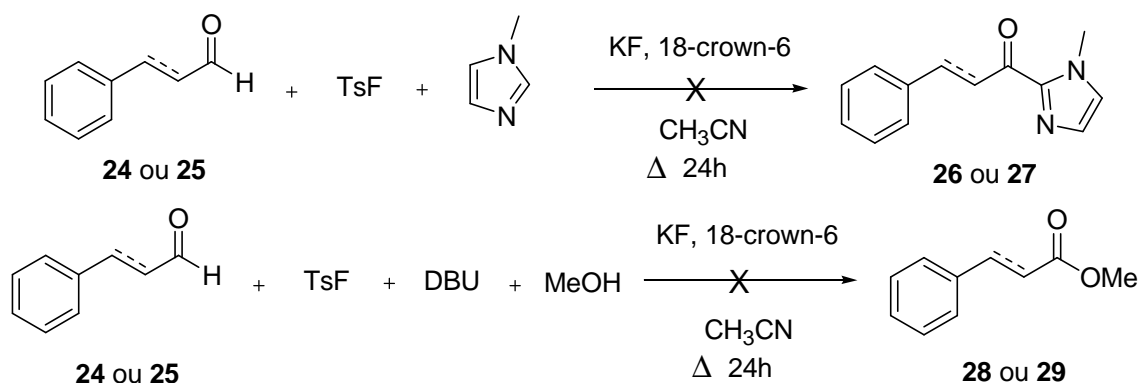


Schéma 2.32 : réactivité de divers aldéhydes en présence du système N-méthylimidazole/fluorure de tosylo avec ou sans méthanol

De même, la propiophénone **30** ne réagit pas dans ces conditions (schéma 2.33).

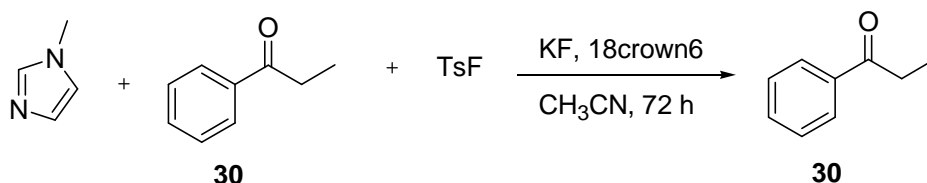


Schéma 2.33 : réactivité de la propiophénone en présence du système N-méthylimidazole/fluorure de tosylo

Cette différence de réactivité peut éventuellement s'expliquer par une plus faible acidité du proton en α de l'oxygène de l'intermédiaire fluorosulfonate supposé **15** (pour les aldéhydes), ou par son absence (cas des cétones). Dans ces deux cas, l'élimination d'un ion sulfinate ne peut se produire et il est alors logique de récupérer le produit de départ : même en supposant que l'activation du fluorure de tosylo fonctionne encore, il ne reste que deux possibilités d'attaque sur le *gem*-fluorosulfonate formé (schéma 2.34).

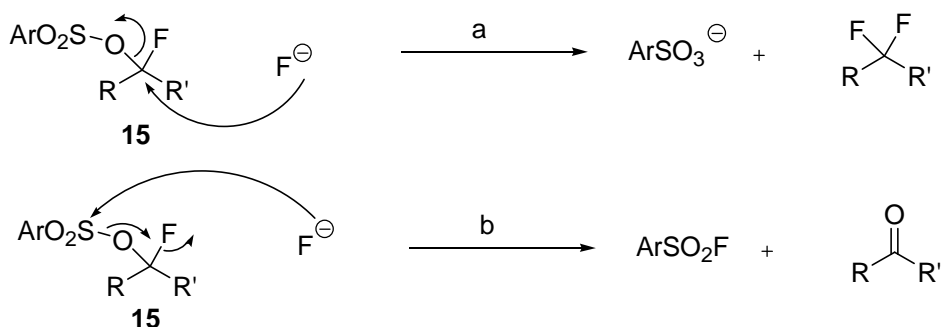


Schéma 2.34 : possibilité d'attaque d'un ion fluorure sur un fluorosulfonate

Dans cette hypothèse, seule la réaction b doit se produire : c'est ce qui a été démontré par Martinez²¹⁴ pour la fluoration de composés carbonylés via leur *bis*-triflates (schéma 2.35).

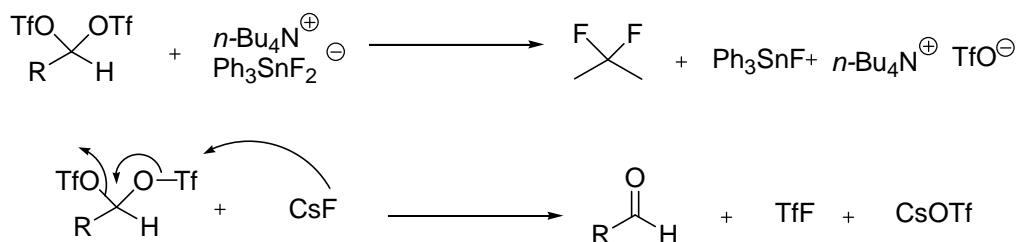


Schéma 2.35 : modification de la réactivité de divers fluorures en présence de *gem*-triflates

La différence de réactivité entre CsF et Ph₃SnF₂.NBu₄ observée par Martinez peut s'expliquer par la plus grande dureté de l'anion fluorure dans le premier en comparaison du second : l'attaque se fait préférentiellement sur l'atome de soufre du groupement triflate avec le fluorure de césium.

Dans notre cas, nous avons vu que l'utilisation de fluorure de potassium était nécessaire ; le difluorotriphénylsilicate de tétrabutylammonium TBAT n'a donné aucune réaction. Ainsi, l'obtention de composés *gem*-difluorés semble difficilement envisageable dans ces conditions : la réactivité du fluorure de

Il est également possible de préparer le fluorure **32** au départ du dérivé silylé **33**. Un rendement similaire à celui observé avec l'alcool est obtenu. Ce résultat semble donc indiquer que la condensation du DBU et du fluorure de tosyloxy prend place.

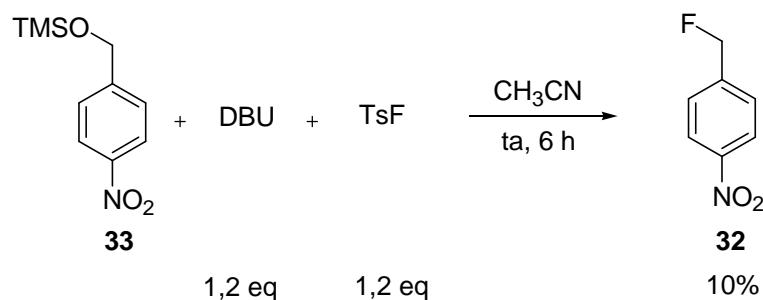


Schéma 2.37 : réactivité de l'alcool 4-nitrobenzylique silylé en présence du système DBU/fluorure de tosyloxy

Lorsque cette réaction est menée à plus basse température, le tosylate **34** est isolé avec un très bon rendement, ce qui suggère que ce tosylate est l'intermédiaire de la fluoruration précédente.

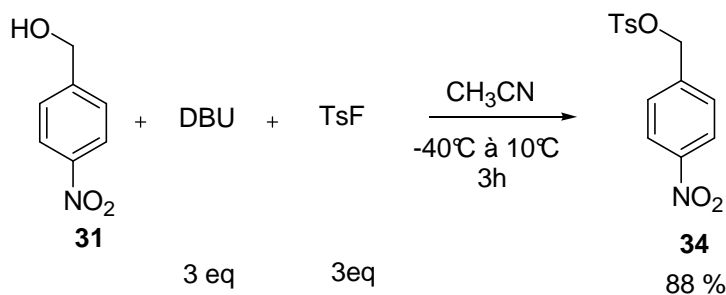


Schéma 2.38 : réactivité à basse température de l'alcool 4-nitrobenzylique en présence de DBU et de fluorure de tosyloxy

Un examen de la littérature montre que des transformations similaires sont décrites. Les alcools primaires (ou leurs dérivés silylés) peuvent être convertis en fluorures d'alkyle correspondants par traitement avec du fluorure de sulfonyle (tosyle ou mésyle) en présence d'un excès de TBAF et de tamis moléculaire en chauffant au reflux du THF plusieurs heures²²³ (Schéma 2.39).

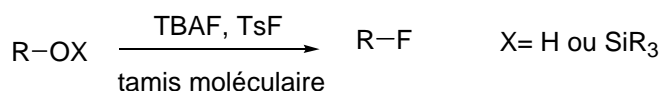
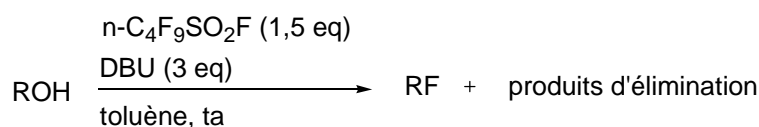


Schéma 2.39 : fluoruration d'alcools en présence de TBAF et de fluorure de tosyloxy

Vorbrueggen a ensuite montré que le fluorure de *n*-perfluorobutanesulfonyle associé au DBU (ou à d'autres bases azotées) permettait de convertir les alcools primaires ou secondaires en leur dérivé fluoré (tableau 2.7). L'agent fluorant semble être le sel DBU.HF, formé lors de la condensation de l'alcool avec le fluorure de perfluorosulfonyle.²²⁴ Le DBU étant utilisé en excès, la formation d'oléfines n'est pas négligeable dans ces conditions.

²²³ Shimizu, M. ; Nakahara, Y. ; Yoshioka, H. *Tetrahedron Lett.* **1985**, 26, 4207-4210
 Shimizu, M. ; Nakahara, Y. ; Yoshioka, H. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1986**, 867-868
 Ashton, T.D.; Scammels, P.J. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 3361-3363

²²⁴ Bennua-Skalmoroski, B.; Vorbrueggen, H. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2611-2614

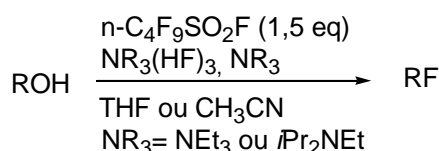


substrat	rendement produit fluoré	rendement produit d'élimination
1-hydroxy-3-phénylpropanol	79%	
3-methoxy-estra-1,3,5(10)-trien-17 β -ol	43% (α)	mélange de 4 oléfines
11 α -hydroxy-androst-4-ene-3,17-dione	12% (β)	82%
5 α -androstane-3 α -ol	48% (β)	44%
5 α -cholestane-3 β -ol	61% (α), 4% (β)	25%

Tableau 2.7: fluoration en présence de fluorure de nonaflyle et de DBU

L'association fluorure de nonaflyle/DBU soutient la comparaison avec d'autres réactifs de fluoration : avec le DAST, le rendement de la transformation du 5 α -cholestane-3 β -ol en 3 α -fluoro-5 α -cholestane n'est que de 43% contre 61% avec ce mélange. Ce réactif a aussi été utilisé efficacement dans la synthèse de nucléosides fluorés²²⁵ ; les rendements (13 à 31%) sont inférieurs à ceux obtenus avec le Deoxofluor (42 à 46%), mais supérieurs à celui obtenu avec le DAST (18%).

La méthode a été généralisée par Yin qui décrit l'action des mélanges fluorure de nonaflyle/base azotée sur divers alcools, primaires, secondaires ou tertiaires (tableau 2.8).²²⁶ Un complexe acide fluorhydrique.base azotée est également ajouté, ce qui permet de diminuer significativement la quantité d'oléfines issues de l'élimination du groupement nonafliloxy. La méthode apparaît très sélective, puisque le groupement tosylate (entrée 3) n'est pas substitué dans ces conditions.



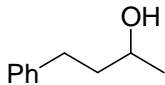
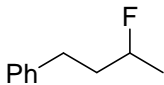
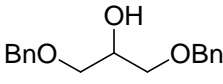
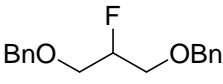
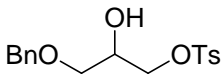
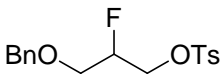
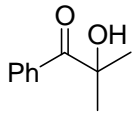
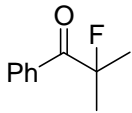
substrat	produit	rendement produit fluoré
		79%
		86%
		92%
		89%

Tableau 2.8: fluoration en présence de fluorure de nonaflyle/NEt₃/NEt₃.HF

Etant donné ces résultats de la littérature, et la nécessité d'utiliser comme co-réactif le complexe NEt₃.HF, nous n'avons pas poursuivi notre recherche dans cette voie.

²²⁵ Silhar, P.; Pohl, R.; Votruba, I.; Hock, M. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 3001-3007

²²⁶ Yin, J.; Zarkorosky, D.; Devin, S.; Thomas, D.W.; Zhao, M.M.; Huffman, M.A. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1465-1468

II-5) Conclusion et perspectives

Au cours de ce chapitre, nous avons mis en évidence une réaction d'oxydation de benzaldéhydes par action de fluorure de tosylo et d'imidazole pour donner, selon les conditions –addition ou non d'alcools– un benzoylimidazole ou un ester.

Le mécanisme repose très vraisemblablement sur l'activation du fluorure de tosylo par le N-méthylimidazole pour former un sel de N-tosylimidazolium. La formation d'un *gem*-fluorosulfonate évoluant en fluorure d'acyle et sulfinate permet d'expliquer la formation de ces esters lorsqu'un alcool est ajouté au milieu réactionnel ; dans ce cas, une compétition s'instaure entre la formation du cétoimidazole et celle de l'ester.

Le remplacement du N-méthyl-imidazole par du DBU a permis d'obtenir uniquement l'ester ; on augmente également la cinétique : le processus d'estérification peut être mené à température ambiante.

Cette méthode n'est pour l'instant applicable qu'aux aldéhydes aromatiques. Une des améliorations possibles de cette réaction pourrait être l'augmentation de la nucléophilie de la base ajoutée pour augmenter la portée de cette réaction.

L'utilisation d'autres réactifs nucléophiles, comme les thiols, qui sont susceptibles d'attaquer le fluorotosylate probablement formé pour donner des sulfures α -fluorés serait peut-être intéressante.

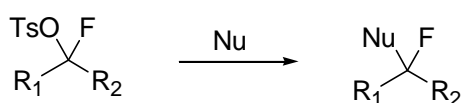


Schéma 2.40

Pour ce qui concerne les alcools, la réaction de fluoration est effectivement observée, mais les rendements en fluorures d'alkyle correspondants sont faibles.

Chapitre II

Partie expérimentale

Indications générales concernant les parties expérimentales

(Valables pour les parties expérimentales des chapitres 2, 3, 4 et 5)

I. Purification des solvants et des réactifs courants

L'éther diéthylique et le tétrahydrofurane sont séchés sur hydroxyde de potassium, filtrés sur une colonne d'alumine neutre et distillés sur sodium en présence de benzophénone.

Le toluène et le xylène sont distillés sur sodium en présence de benzophénone.

Le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, l'hexane, le pentane et l'éther de pétrole (fraction 40-60°C) sont distillés sur P_4O_{10} .

Le méthanol et l'éthanol sont distillés sur magnésium.

Le chlorure de méthylène, le diméthylformamide, l'acétonitrile et le diméthylsulfoxyde sont distillés sur hydrure de calcium.

L'acétate d'éthyle est séché sur carbonate de potassium puis distillé.

Le chlorure de tosyle est recristallisé à chaud dans l'hexane.

La diisopropylamine, la triéthylamine, la pyridine sont distillés sur hydrure de calcium.

Le *n*-butyllithium commercial (Acros et Aldrich) est dosé avant chaque utilisation selon la méthode du Dr Jean Suffert (Suffert, *J. J. Org. chem.* **1989**, *54*, 509).

Le fluorure de potassium « spray dried » (Aldrich) est séché avant chaque utilisation sous vide ($P=1\text{mmHg}$) au décapeur thermique ($T=250^\circ\text{C}$) pendant 15 minutes.

Le TBAF.3H₂O est fourni par Accros.

II. Notes particulières

De façon générale, les réactions sont effectuées sous atmosphère d'argon avec une verrerie préalablement séchée une nuit dans une étuve à 110°C et refroidie à t. a. dans un dessiccateur en présence de gel de silice avec indicateur d'humidité.

III. Suivi des réactions et purification

Les réactions sont suivies, sauf indication contraire, par chromatographie sur couche mince (CCM) à l'aide de plaques Kieselgel 60F₂₄₅ (Merck). Les révélations sont effectuées à l'UV (365 et 254 nm), par immersion dans une solution acide de vanilline, ou dans une solution basique de permanganate de potassium, puis par chauffage de la plaque au décapeur thermique.

IV. Caractérisation des produits

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du proton (RMN ^1H) sont enregistrés à 300 MHz à l'aide des spectromètres BRUKER Avance-300. Les déplacements chimiques sont exprimés en partie par million (ppm), par rapport au solvant deutéré pris comme référence interne (7,26 pour le chloroforme). Les abréviations de multiplicité s, d, t, q, qt, sext, hept, mc et m désignent respectivement singulet, doublet, triplet, quadruplet, quintuplet, sextuplet, heptuplet, multiplet centré et multiplet. Les constantes de couplage sont exprimées en Hertz.

Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du carbone 13 (RMN ^{13}C) sont enregistrés à 75 MHz à l'aide des spectromètres BRUKER Avance-300. Les déplacements chimiques sont exprimés en ppm par rapport au solvant deutéré pris comme référence interne (77,00 ppm pour la raie centrale du chloroforme).

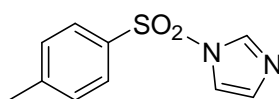
Les spectres de Résonance Magnétique Nucléaire du fluor 18 (RMN ^{18}F) sont enregistrés à 283 MHz à l'aide des spectromètres BRUKER Avance-300.

Les spectres d'absorption infra-rouge (IR) sont réalisés sur un spectromètre PERKIN-ELMER Spectrum One par la méthode dite de la réflexion totale atténuée (ATR) pour les solides et par dépôt d'un film de produit pur entre deux pastilles de NaCl pour les liquides.

Les points de fusion sont mesurés sur un appareil Electrothermal sans correction de température.

Les analyses par chromatographie en phase gazeuse (CPV) sont effectuées sur un appareil HP 6890 équipé d'une colonne capillaire HP-5 Crosslinked 5% Ph-Me Siloxane (30mx0,32 mmx0,25 μm) et d'un détecteur à flamme.

1 1-p-toluènesulfonimidazole



C₉H₈N₂O₂S

Mol.Wt. : 208,24

A une solution d'imidazole (6,8 g, 100 mmol) dans 40 ml de THF est ajouté au goutte à goutte le chlorure de tosylé (9,55 g, 50 mmol) dissous dans 40 ml de THF. Il apparaît rapidement un précipité de chlorure d'imidazolium.

Le mélange est laissé sous agitation magnétique à température ambiante pendant 1 heure.

Il est ensuite refroidi dans un bain de glace puis est filtré sur Büchner, le solide étant lavé avec 40 ml de THF.

Les filtrats réunis sont concentrés sous vide. Le résidu se présente alors sous la forme d'un solide blanc. Il est purifié par recristallisation : le solide est dissous dans 40 ml de benzène puis 110 ml de cyclohexane sont ajoutés. La solution est ensuite placée au réfrigérateur où le solide précipite. Le produit (m=9,8g, 47,1mmol) se présente sous la forme d'aiguilles blanches. Le rendement est de 88%.

Point de fusion : 77°C (litt : 78°C (Berlin, Y. A. ; Chakhmakhcheva, O. G. ; Efimov, V. A. ; Kolosov M. N. ; Korobko V. G. *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1353))

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

2,45 (s, 3H) ; 7,09 (se, 1H) ; 7,30 (se, 1H) ; 7,38 (d, J=8,4 Hz, 2H) ; 7,82 (d, J=8,4 Hz, 2H) ; 8,02 (se, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

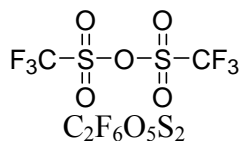
Primaires : 21,7

Secondaires : -

Tertiaires : 117,4; 127,4 (2C) ; 130,4 (2C) ; 131,4 ; 136,7

Quaternaires : 135,0 ; 146,3

4 anhydride triflique

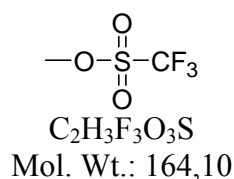


C₂F₆O₅S₂

Mol. Wt.: 282,14

Dans un ballon monocol de 500 ml muni d'un bouchon en verre, la célite (38,6 g) et l'anhydride phosphorique (77,2 g) sont introduits. Le tout est agité fortement de façon à obtenir une poudre homogène. L'acide triflique (90 ml, 152,6 g, 1,02 mol) est ensuite ajouté par portion de 30 ml, la mixture étant bien agitée au fur et à mesure de façon à obtenir à la fin un pâte homogène. Le tout est laissé reposer pendant une journée. L'anhydride triflique est récupéré par distillation du mélange. La température du bain de silicone est porté jusqu'à 170°C afin de récupérer le maximum de produit. Le produit est de nouveau distillé sur anhydride phosphorique (3 spatules) afin d'éliminer toute trace d'acide triflique (P=760 mmHg, Eb=82°C). Le produit distillé (109,1g, 0,389 mol) se présente sous la forme d'un liquide incolore. Le rendement est de 76%

Point d'ébullition : Teb=82°C (P=360 mmHg)

2 triflate de méthyle

Dans un tricol de 50 ml muni d'un thermomètre interne, d'un réfrigérant et d'une ampoule à addition, l'anhydride triflique (20g, 70,9 mmol) et l'acide triflique (0,6 ml, 0,7 mmol) sont introduits. Le carbonate de diméthyle (6,39 g, 70,9 mmol) est ajouté au goutte à goutte. Le mélange réactionnel est alors chauffé à une température de 60°C pendant une heure, puis 110°C pendant deux heures.

Après refroidissement, le produit est purifié par distillation à pression atmosphérique (P=360 mmHg, Eb=92°C). Le produit se présente alors sous la forme d'un liquide incolore. Il est obtenu avec un rendement de 78% (18,1g, 110 mmol)

Point d'ébullition : Teb=92°C (P=1bar)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

4,21 (s, 3H)

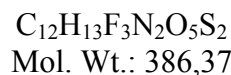
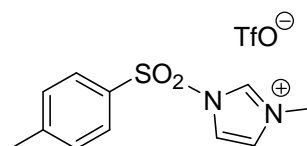
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

Primaires : 61,6

Secondaires : ---

Tertiaires : ---

Quaternaires : 118,7 (q, J= 319Hz)

3 Triflate de N-méthyl-N'-p-tolunènesulfonyl-imidazolinium

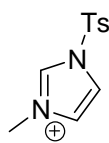
Dans un bicol de 10 mL, le tosylimidazole (266 mg, 1,2 mmol) est dissous dans de l'éther anhydre (5 mL) sous argon. La solution est refroidie à 0°C dans un bain de glace puis le triflate de méthyle (137 µL, 1,2 mmol) est ajouté et le mélange est agité 30 min à 0°C. Le solide ayant précipité est filtré sur Büchner, puis séché sous vide. Le produit se présente sous la forme d'une poudre blanche et est obtenu avec un rendement de 90% (415 mg, 1,07 mmol).

Référence : O'Connell, J.F.; Rapoport, H. *J. Org. Chem* **1992** ; 57 ; 4775-4777

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz)

2,52 (s, 3H) ; 3,72 (s, 3H) ; 6,89 (se, 1H) ; 7,17 (se, 1H) ; 7,43 (d, J=8,1 Hz, 2H) ; 7,57 (se, 1H) ; 7,95 (d, J=8,1 Hz, 2H)

5a Chlorure de 1-méthyl-3-imidazolium



$C_{11}H_{13}N_2O_2S$
Mol.Wt. : 272,75

Dans un ballon de 25 ml, du N-méthylimidazole (0,9 g, 11 mmol) est dilué dans 10 ml de toluène. Le chlorure de *p*-toluènesulfonyl (1,9 g, 10 mmol) dissous dans 10 ml de toluène est ajouté au goutte à goutte. Après 15 minutes, la solution est filtrée, le solide étant lavé au toluène.

Le produit se présente sous la forme d'une poudre blanche (2,6 g, 9,53 mmol, 95%).

RMN 1H ($CDCl_3$, 300MHz)

2,50 (s, 3H) ; 3,74 (s, 3H) ; 6,92 (se, 1H) ; 7,1 (se, 1H) ; 7,43 (d, J=8,1 Hz, 2H) ; 7,67 (se, 1H) ; 7,95 (d, J=8,1 Hz, 2H)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz)

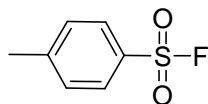
Primaires: 21,8 ; 33,6

Secondaires:-

Tertiaires: 120,3 ; 127,0 ; 130,2 ; 137,6 ; 141,7

Quaternaires: 128,3 ; 146,8

6 Fluorure de *p*-toluènesulfonyl



$C_7H_7FO_2S$
Mol.Wt. : 174,19

Dans un ballon de 250 ml, le chlorure de tosyl (19,06 g, 100 mmol) est dissous dans 100 ml d'acétonitrile. Du KF « spray dried » (11,6 g, 200 mmol) préalablement séché sous vide à chaud est ensuite ajouté. Le tout est agité pendant 30 heures à température ambiante.

Les solides sont filtrés sur Büchner et le filtrat est concentré sous vide au rotavapor. Le résidu est dissous dans le dichlorométhane (50 ml). La solution obtenue est filtrée sur Büchner et le filtrat est évaporé sous vide pour obtenir une poudre blanche (m=16,66 g, 95,3 mmol, 96%)

Référence : Ishikawa, N. ; Kitazume, T. ; Yamazaki, T. ; Mochida, Y. ; Tatsuno, T. *Chem. Lett.* **1981**, 6, 761-764

Point de fusion : 40°C.

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz)

2,51 (s, 3H) ; 7,44 (d, J=8,4Hz, 2H) ; 7,90 (d, J=8,4Hz, 2H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

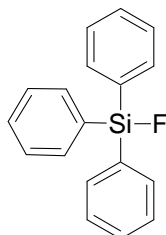
Primaires : 20,2

Secondaires : -

Tertiaires : 126,8 ; 128,3

Quaternaires : 128,6 ; 145,4

8 Fluorure de triphénylsilyle



C₁₈H₁₅FSi

Mol. Wt : 278,40

Dans un récipient en polypropylène, le triphénylsilanol (12,5 g, 45,2 mmol) est dissout dans 40 ml de méthanol. La solution est ensuite refroidie dans un bain de glace ce qui provoque une cristallisation partielle. Une solution aqueuse d'acide fluorhydrique à 40% (7,8ml, 180 mmol) est alors additionnée. Le mélange est agité à température ambiante pendant 4 heures. Une solution saturée de carbonate de potassium est ajoutée jusqu'à neutralisation. Le solide qui précipite dans ce milieu est filtré, lavé à l'eau puis séché sous vide au dessiccateur en présence de P₄O₁₀.

Le produit se présente sous le forme d'une poudre blanche. Il est obtenu avec un rendement de 98% (12,33 g, 44,3 mmol).

Référence : Handy, C. J.; Lam, Y.-F.; DeShong, P. *J. Org. Chem* **2000**, *65*, 3542-3543

Point de fusion : 60°C

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

7,36-7,52 (m, 9H) ; 7,61-7,67 (m, 6H)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

Primaires:

Secondaires:

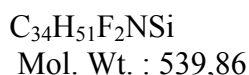
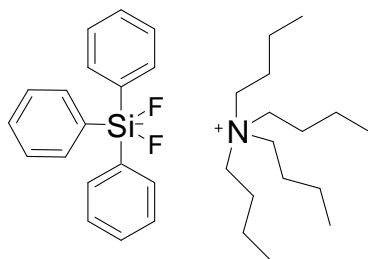
Tertiaires: 128,1 ; 130,8 ; 135,0

Quaternaires: 132,5 (d, J= 17 Hz)

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz) (CF₃CO₂H=-76,2)

-170,4

9 Triphenyldifluorosilicate de tétrabutylammonium



Dans un ballon de 250 ml, le fluorure de triphénylsilyle (11,3g, 40,6mmol) et le fluorure de tétrabutylammonium trihydrate (12,8g, 40,6 mmol) sont dissous dans 100 ml de dichlorométhane. Le tout est agité pendant une nuit à température ambiante. 15 g de sulfate de magnésium sont ajoutés et le mélange est de nouveau agité pendant 15 minutes. Les solides sont éliminés par filtration et le filtrat est évaporé. Le résidu obtenu se présente sous la forme d'une huile blanche visqueuse. 250 ml d'acétate d'éthyle sont ajoutés ce qui provoque la solidification de ce produit. L'eau est éliminée par azéotropie (distillation de l'acétate d'éthyle ; au total 2 litres d'acétate d'éthyle en 5 fois).

Le résidu dilué dans 50 ml d'acétate d'éthyle est enfin placé au congélateur à $-35^{\circ}C$ pendant une nuit. Le solide est filtré sur Büchner et séché sous vide. La séquence dilution à l'acétate d'éthyle/distillation est répétée si des traces d'eau peuvent être observées en RMN (solvant : méthanol deutéré).

Le solide blanc obtenu (19,06 g, 35,3 mmol) est obtenu avec un rendement de 87%.

Référence : Handy, C. J.; Lam, Y.-F.; DeShong, P. *J. Org. Chem* **2000**, *65*, 3542-3543

Point de fusion : $150^{\circ}C$

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃)

0,98 (t, J=7,3Hz, 12H) ; 1,35-1,50 (m, 8H) ; 1,55-1,7 (m, 8H) ; 3,23-3,33 (m, 8H) ; 7,20-7,48 (m, 15H)

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃)

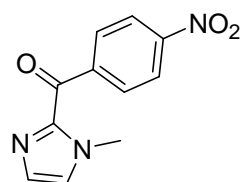
Primaires: 13,6

Secondaires: 19,1 ; 23,2 ; 56,9

Tertiaires: 126,3 ; 126,5 ; 137,1

Quaternaires: 150,2 (d, J= 17 Hz)

12 (N-méthylimidazo-2-yl)p-nitrobenzophénone



C₁₁H₉N₃O₃
Mol.Wt. : 231,21

A une solution de *p*-nitrobenzaldéhyde (145 mg, 1 mmol) et de N-méthylimidazole (405 mg, 5 mmol) dans 3 ml d'acétonitrile sont ajoutés successivement le fluorure de potassium « spray dried » (300 mg, 5 mmol) préalablement séché sous vide à chaud, l'éther couronne 18-crown-6 (75 mg, 0,3 mmol) et le fluorure de tosylate (871 mg, 5 mmol). Le tout est mis à reflux pendant 15 heures.

Le milieu est ensuite dilué dans 3 ml d'eau et 10 ml de saumure puis est extrait au dichlorométhane (3 fois 10 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, filtrée et concentrée sous vide.

Le résidu est chromatographié sur colonne de silice (éluant : éther/éther de pétrole 2/1).

Le produit se présente sous la forme d'un solide blanc (150 mg, 0,65 mmol, 65%).

Eluant : Ether/Ether de pétrole 2/1

R_f : 0,3

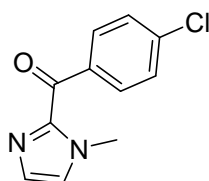
Révéléateur : UV, KMnO₄

Point de fusion: 125°C

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

4,13 (s, 3H) ; 7,18 (s, 1H) ; 7,27 (s, 1H) ; 8,32 (d, J=9 Hz, 2H) ; 8,46 (d, J=9 Hz, 2H)

13 (1-méthylimidazo-2-yl)p-chlorobenzophénone



C₁₁H₉ClN₂O
Mol.Wt. : 220,65

Le mode opératoire est identique au précédent.

Le produit se présente sous la forme d'un solide blanc (m=119 mg, 0,54 mmol, 54%)

Eluant : Ether/Ether de pétrole 2/1

Rf : 0,4

Révéléateur : UV, KMnO₄

Point de fusion : 80°C

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

4,06 (s, 3H) ; 7,10 (s, 1H) ; 7,21 (s, 1H) ; 7,45 (d, J=8,5 Hz, 2H) ; 8,28 (d, J=8,5 Hz, 2H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

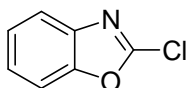
Primaires : 36,5

Secondaires :

Tertiaires : 127,1 ; 128,4 (2C) ; 129,4 ; 132,3 (2C)

Quaternaires : 135,6 ; 139,1 ; 142,9 ; 182,6

20 2-chlorobenzoxazole



C₇H₄ClNO
Mol.Wt. : 153,57

A une solution de 2-mercaptobenzoxazole (7,56 g, 50 mmol) dans 60 ml de benzène est ajouté par portions le pentachlorure de phosphore (12,6 g, 60,5 mmol). Le tout est porté à reflux pendant 2 heures. Les volatils sont éliminés sous vide au rotavapor. Le résidu est distillé sous le vide de la trompe à eau.

Le produit se présente sous la forme d'une huile légèrement jaune (5,45 g, 35,5 mmol, 71%).

Référence : Chen, W.B. ; Jin, G.Y. *Heteroatom Chem.* **2001**, *12*, 151-155

Eb : (84°C, 10 mmHg)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

7,3-7,4 (m, 2H) ; 7,45-7,55 (m, 1H) ; 7,65-7,75 (m, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

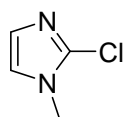
Primaires :-

Secondaires : _

Tertiaires : 110,4 ; 119,7 ; 125,1 ; 125,4

Quaternaires : 141,2 ; 151,0 ; 151,7

19 1-méthyl-2-chloroimidazole



C₇H₅ClN₂
Mol.Wt. : 116,55

Dans un bicol contenant du N-méthylimidazole (2,46 g, 30 mmol) dilué avec 30 ml de THF, est ajouté le *n*-butyllithium 1,5 M dans l'hexane (20 ml, 30 mmol) à -60°C. Le mélange est ensuite agité à 0°C pendant 10 minutes, puis il est de nouveau refroidi à -60°C. Le tétrachlorure de carbone (4,61 g, 2,9 ml, 30 mmol) dilué dans 30 ml de THF est alors additionné. La solution vire immédiatement au noir. Le tout est laissé à réagir à -60°C pendant 20 minutes. On hydrolyse le mélange par addition d'une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium (30 ml). Le mélange obtenu est dilué avec 50 ml d'eau et 100 ml d'éther et le tout est filtré sur Célite (lavage à l'éther). Le filtrat est décanté et la phase aqueuse est extraite à l'éther. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et évaporées sous vide.

Le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle) pour donner un liquide incolore (1,15g, 9,88 mmol, 33%).

Référence : Boga, C. ; Vecchio, E.D. ; Forlani, L. ; Todesco, P.E. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *601*, 233-236

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

3,57 (s, 3H) ; 6,8-6,9 (m, 2H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

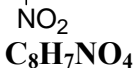
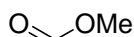
Primaires : 33,1

Secondaires :

Tertiaires : 121,8 ; 127,9

Quaternaires : 132,2

21 *p*-nitrobenzoate de méthyle (par oxydation du 4-nitrobenzaldéhyde)



Mol.Wt. : 181,15

A une solution de *p*-nitrobenzaldéhyde (145 mg, 1 mmol) et de N-méthylimidazole (405 mg, 5 mmol) dans 3 ml d'acétonitrile sont ajoutés successivement le fluorure de potassium « spray dried » (300 mg, 5 mmol) préalablement séché, l'éther couronne 18-6 (75 mg, 0,3 mmol) et le fluorure de tosylo (871 mg, 5 mmol), puis du méthanol (0,4 ml, 10 mmol). Le tout est porté à reflux pendant 15 heures.

Après refroidissement, le milieu est dilué dans 3 ml d'eau et 10 ml de saumure puis on extrait au dichlorométhane (3*10 ml). Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées, puis concentrées sous vide.

Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient dichlorométhane/éther de pétrole)

Le produit se présente sous la forme d'un solide blanc (m= 123 mg, 0,68 mmol, 68%).

Eluant : Hexane/Dichlorométhane 1/1

Rf : 0,3

Révélateur : UV, KMnO_4 , Molybdate

Point de fusion: 98°C

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz)

3,99 (s, 3H) ; 8,15-8,35 (m, 4H)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz)

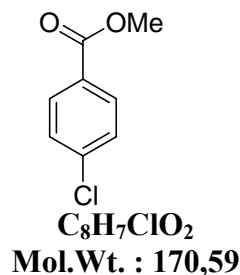
Primaires : 52,8

Secondaires :

Tertiaires : 123,5 (2C) ; 130,7 (2C)

Quaternaires : 135,5 ; 150,6 ; 165,1

22 *p*-chlorobenzoate de méthyle



Le mode opératoire est identique au précédent.

Au départ de 140 mg de chlorobenzaldéhyde (1 mmol), on obtient l'ester méthylique sous la forme d'un solide blanc (105 mg, 0,62 mmol) avec un rendement de 62%.

Eluant : Hexane/Dichlorométhane 1/1

Rf : 0,5

Révéléateur : UV, KMnO₄

Point de fusion : 41°C

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

3,89 (s, 3H) ; 7,38 (d, J=8 Hz, 2H); 7,95 (d, J=8 Hz, 2H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

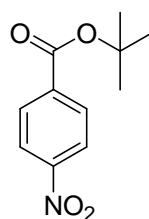
Primaires : 52,4

Secondaires :

Tertiaires : 128,2 (2C) ; 130,5 (2C)

Quaternaires : 138,7 ; 166,2

23 *p*-nitrobenzoate de *t*-butyle



C₁₁H₁₃NO₄
Mol. Wt.: 223,23

A une solution de *p*-nitrobenzaldéhyde (145 mg, 1 mmol) et de DBU (380 mg, 2,5 mmol) dans 3 ml d'acétonitrile sont ajoutés successivement le fluorure de potassium « spray dried » (300 mg, 5 mmol) préalablement séché, le fluorure de tosylate (435 mg, 2,5 mmol) et le *t*-butanol (0,4 ml, 10 mmol). Le tout est agité à température ambiante pendant 15 heures.

Le milieu est ensuite dilué dans 3 ml d'eau et 10 ml de saumure puis on extrait au dichlorométhane (3*10 ml). Les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées puis concentrées sous vide.

Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient dichlorométhane/éther de pétrole) pour donner un solide blanc (44 mg, 0,2 mmol) avec un rendement de 20%.

Eluant : Hexane/Dichlorométhane 1/1
Rf : 0,3
Révélateur : UV, KMnO₄

Point de fusion: 115°C

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

1,62 (s, 9H) ; 8,15 (d, J=9,0 Hz, 2H); 8,26 (d, J=9,0 Hz, 2H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

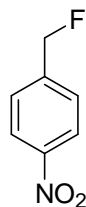
Primaires : 28,4 (3C)

Secondaires :

Tertiaires : 123,6 (2C) ; 130,7 (2C)

Quaternaires : 82,3 ; 137,6 ; 150,7 ; 163,8

32 1-fluorométhyl-4-nitrobenzène



C₇H₆FNO₂

Mol. Wt.: 155,13

A une solution d'alcool *p*-nitrobenzylique (145 mg, 1 mmol) et de DBU (456 mg, 3 mmol) dans 3 ml d'acétonitrile sont ajoutés successivement le fluorure de potassium « spray dried » (300 mg, 5 mmol) préalablement séché, puis le fluorure de tosylate (522 mg, 3 mmol). Le tout est agité magnétiquement à température ambiante pendant 15 minutes.

Le milieu est alors dilué avec 3 ml d'eau et 10 ml de saumure puis on extrait au dichlorométhane (3*10 ml). Les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole/dichlorométhane 9/1).

On obtient alors un liquide incolore avec un rendement de 15% (24 mg, 0,15 mmol).

Eluant : Hexane/Dichlorométhane
Révélateur : UV
Rf : 0,7

Point de fusion: 36°C

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

5,52 (d, J=46,8 Hz ; 2H) ; 7,55 (d, J=8,8 Hz ; 2H) ; 8,27 (d, J=8,8 Hz ; 2H)

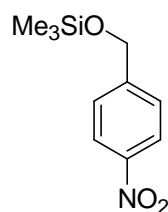
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

Primaires :

Secondaires : 82,9 (d, J=171 Hz)

Tertiaires : 123,8 ; 127,0 (d, J=7 Hz)

Quaternaires : 143,4 (J= 18 Hz) ; 148,0

33 Triméthyl-(4-nitrobenzyloxy)silane

$C_{10}H_{15}NO_3Si$
Mol. Wt.: 225,32

Le chlorure de triméthylsilyle (3,81 ml, 30 mmol) est dilué avec 20 ml de dichlorométhane. A cette solution est ajouté la triéthylamine (4,2 ml, 30 mmol). Le tout est agité pendant un quart d'heure puis l'alcool 4-nitrobenzylique (1,53 g, 10 mmol) dans 10 ml dichlorométhane est additionné. Il se forme un précipité. Le mélange est agité pendant une heure supplémentaire, puis on ajoute 20 ml d'eau distillée ce qui permet de dissoudre le précipité. 30 ml de saumure sont ensuite ajoutés et le mélange est extrait au dichlorométhane (3*40 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide.

Le résidu est chromatographié rapidement sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane). Après évaporation des solvants, le produit est récupéré avec un rendement de 98% (2,2 g, 9,8 mmol) sous la forme d'une huile incolore.

Eluant : Hexane/Dichlorométhane 1/1

Rf : 0,6

Révéléateur : UV, $KMnO_4$, Molybdate

RMN 1H (300 MHz , $CDCl_3$)

0,09 (s , 9H), 4,70 (s, 2H), 7,39 (d, J=8,8Hz, 2H), 8,08 (d, J=8,8Hz, 2H)

RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$)

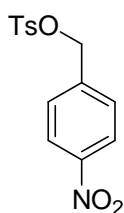
Primaires : 0,0

Secondaires : 64,1

Tertiaires : 124,1 ; 127,1

Quaternaires : 147,6 ; 149,3

34 p-toluènesulfonate de 4-nitrobenzyle



$C_{14}H_{13}NO_5S$
Mol. Wt.: 307,32

A une solution d'alcool *p*-nitrobenzylique (145 mg, 1 mmol) et de DBU (456 mg, 3 mmol) dans 3 ml d'acétonitrile refroidie à $-40^{\circ}C$ sont ajoutés successivement le fluorure de potassium « spray dried » (300 mg, 5 mmol) préalablement séché sous vide à chaud et le fluorure de tosyle (522 mg, 3 mmol). Le tout est agité jusqu'à température ambiante pendant trois heures.

Le milieu est ensuite dilué avec 3 ml d'eau et 10 ml de saumure puis est extrait au dichlorométhane (3*10 ml). Les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous vide.

Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : hexane/dichlorométhane 1/1). Il se présente alors sous la forme d'un solide blanc (270 mg, 0,88 mmol, 88%).

Point de fusion : $102^{\circ}C$

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃)

2,41 (s, 3H) ; 5,11 (s, 2H) ; 7,31 (d, J=8,2 Hz, 2H) ; 7,43 (d, J=8,7 Hz, 2H) ; 7,75 (d, J=8,2 Hz, 2H) ; 8,11 (d, J=8,7 Hz, 2H)

Chapitre III :
Fluoration d'alcools et de composés carbonylés à
l'aide de sels de 2-fluoropyridinium

III-1) Exposé des objectifs et analyse de la littérature

III-1-1) Définition d'un réactif de fluoration nucléophile des composés carbonylés (aldéhydes, cétones) et des alcools

Comme nous l'avons vu dans le chapitre I, les transformations que nous souhaitons réaliser, s'effectuent le plus communément à l'aide, soit de dérivés fluorés du soufre (IV)- DAST-, soit de perfluoroalkylamines -réactifs de Yarovenko- (schéma 3.1)

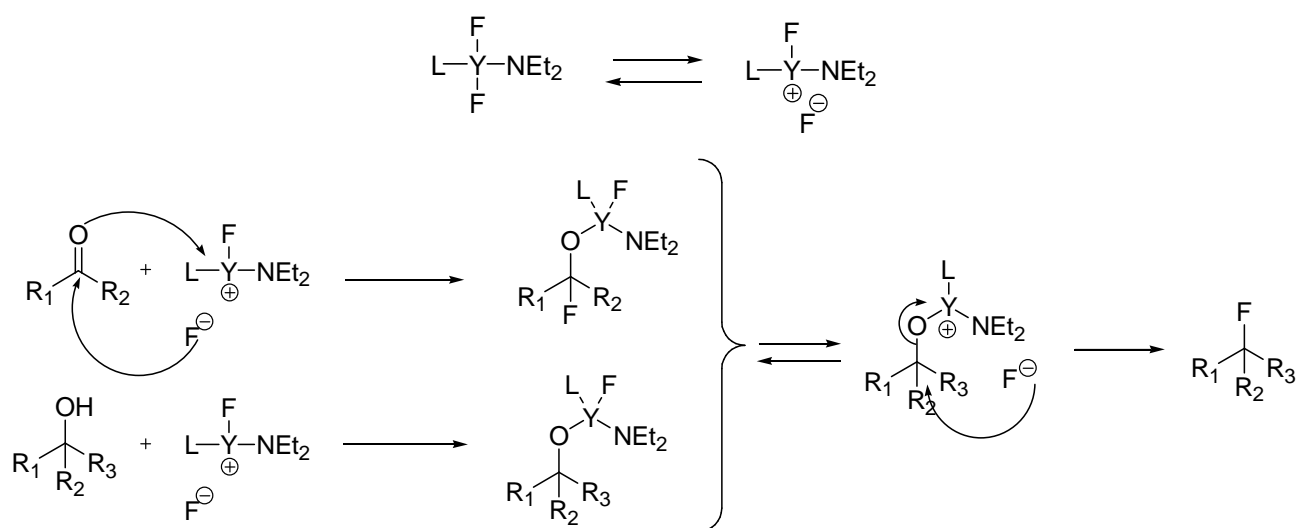


Schéma 3.1 : chemin réactionnel possible pour la fluoration à l'aide du DAST ou des perfluoroalkylamines

Dans chaque cas, l'ionisation des réactifs génère l'espèce électrophile activant les liaisons C-O ainsi qu'un ion fluorure en apparence suffisamment nucléophile pour, soit attaquer le groupement carbonyle, soit déplacer l'atome d'oxygène activé.

Il est important de remarquer que lors de la fluoration des alcools et de la « seconde » étape de fluoration des composés carbonylés, il se forme nécessairement une mole de HF, ce qui, comme on l'a vu dans le chapitre I,¹⁴¹ doit réduire l'activité nucléophile des ions fluorures : HF donne avec F⁻ l'ion HF₂⁻, moins nucléophile que F⁻. Cette désactivation n'est de toute évidence pas dramatique puisque tous ces réactifs permettent effectivement de convertir un alcool en fluorure correspondant.

En nous inspirant du mécanisme supposé de ces fluorations, nous nous sommes intéressés aux sels de pyridinium 2-fluorés, plus connus sous le nom de réactifs de Mukaiyama. L'objectif initial était de préparer ces sels sous forme fluorure : ces fluorures sont formellement analogues aux réactifs de Yarovenko (schéma 3.2).

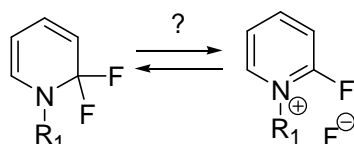


Schéma 3.2 : analogie entre les difluoroalkylamines et les fluorures de 2-fluoropyridinium

On pouvait donc espérer qu'ils donneraient, par analogie avec ce qui est représenté dans le schéma 3.1, les réactions figurant dans le schéma 3.3.

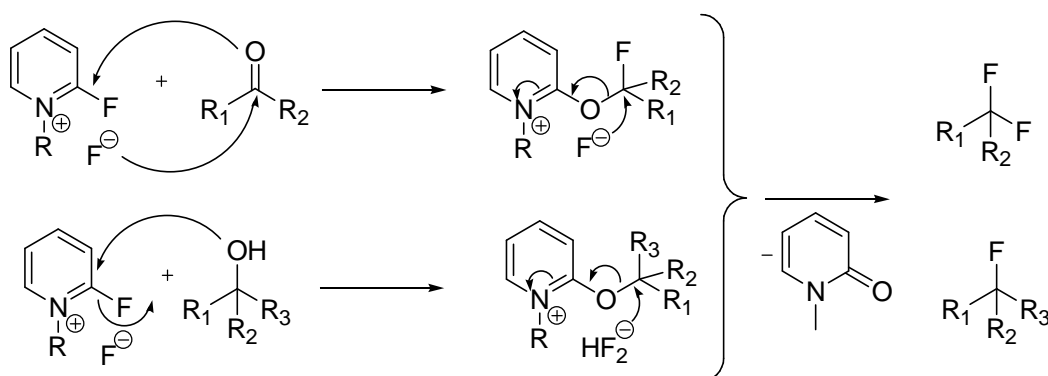


Schéma 3.3 : fluorations avec un fluorure de 2-fluoropyridinium

En cas de succès, l'avantage est qu'il aurait été cette fois possible de convertir l'amide formé, une pyridone, en le réactif fluoré initial: un traitement par $P(O)Cl_3$, par exemple, pour former le sel de 2-chloropyridinium correspondant suivi d'un traitement par un fluorure (KF) redonne en principe le sel de 2-fluoropyridinium initial.

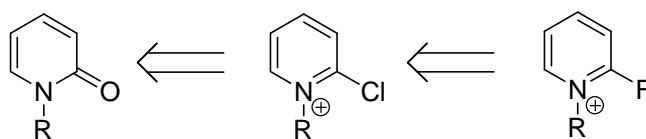


Schéma 3.3 : reformation du réactif

Avant de décrire les résultats obtenus dans cette voie, il nous a paru opportun de revenir sur ce qui est connu dans la littérature sur les sels de 2-fluoropyridinium.

III-1-2) Les réactifs de Mukaiyama

La mobilité de l'atome de fluor des sels de 2-fluoropyridinium a été découverte de façon fortuite par Bradlow et Wanderwerf.²²⁷ Alors qu'ils étudiaient le mécanisme des réductions au NADH et en vue de préparer des 2-fluoronicotinamides, ils observent que les acides correspondants réagissent avec l'eau avec déplacement de l'atome de fluor et formation de dérivés 2-hydroxynicotiniques. En rapprochant cette observation de résultats anciens concernant la formation de pyridones et de 2-hydroxyquinoléines (carbostyryle) à partir des dérivés 2-chloro ou 2-bromo correspondants par chauffage dans l'acide dilué, ils proposent que la protonation de l'atome d'azote hétérocyclique est à l'origine de cette sensibilité particulière de l'atome de fluor en position 2 d'un cycle pyridine (schéma 3.4) ; l'hydrolyse est beaucoup plus rapide en milieu acide qu'à pH neutre ou basique.

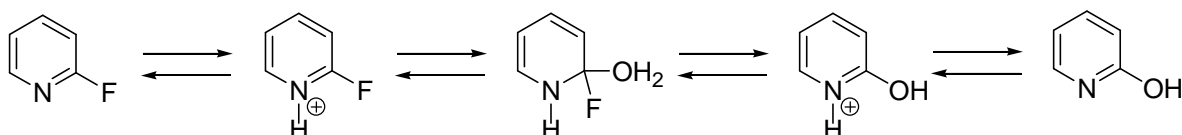
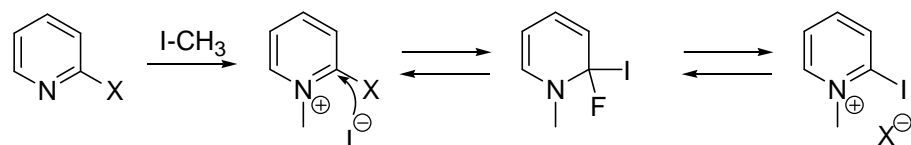


Schéma 3.4 : hydrolyse des 2-fluoropyridines

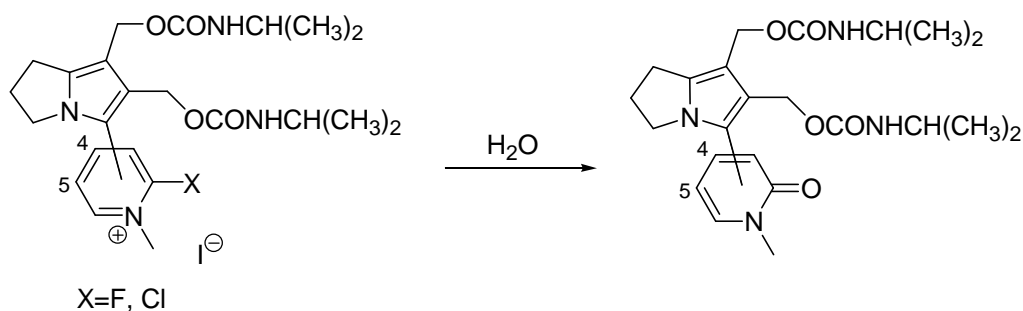
Ultérieurement, ils confirment indirectement le mécanisme qu'ils suggèrent en montrant que la quaternisation de 2-halopyridines (Cl, Br) par un iodure d'alkyle se fait avec échange d'halogène : la quaternisation de l'hétérocycle résulte en une sensibilité accrue de l'atome d'halogène en position 2, ce que traduit le déplacement nucléophile par les ions iodures (schéma 3.5).²²⁸

**Schéma 3.5** : activation de la position 2 des 2-halopyridines par quaternisation

Des études cinétiques ont ensuite permis de montrer que les sels de 2-halopyridinium et de N-alkyl-2-fluoropyridinium étaient effectivement facilement hydrolysables et que l'étape clé était l'attaque nucléophile d'une molécule d'eau²²⁹, un mécanisme qui est cohérent avec la plus grande réactivité des dérivés 2-fluorés avec un ion hydroxyle, par comparaison aux dérivés 2-chlorés (ou bromés) correspondants.²³⁰

D'autres hétérocycles halogénés présentent bien sûr une réactivité similaire. Nous avons signalé plus haut que les sels de 2-fluoroquinolinium mais aussi des dérivés halogénés, chlorés ou fluorés, de pyrimidinium, thiazolium, imidazolium, etc ... se comportaient de façon similaire. Nous limiterons, cependant, cette brève revue aux seuls dérivés 2-halogénés de la pyridine.

Une utilisation intéressante de la sensibilité forte à l'hydrolyse des sels de pyridinium 2-fluorés est la conception de prodrogues antitumorales (schéma 3.6)²³¹ : l'hydrolyse *in situ* du résidu pyridinium libère la forme pyridone active.

**Schéma 3.6** : utilisation de la sensibilité à l'hydrolyse des sels de 2-halopyridinium

Alors que les dérivés fluorés (X=F) présentent une activité, les dérivés chlorés (X=Cl) sont inactifs, ce qui illustre la plus grande sensibilité à l'hydrolyse des sels de 2-fluoropyridinium.

²²⁷ Bradlow, H.L. ; Vanderwerf, C.A. *J. Org. Chem.* **1949**, *14*, 509-515

²²⁸ Bradlow, H.L. ; Vanderwerf, C.A. *J. Org. Chem.* **1951**, *16*, 1143-1152

²²⁹ Muscio, O.J. ; Meng, J. ; Wang, H. ; Shi, S. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 6454-6459 et ref citées

²³⁰ Barlin, G.B. ; Benhorv, J.A. *J. Chem. Soc. Perkin II* **1974**, 790

²³¹ Anderson, W.K. ; Dean, D.C. ; Endo, T. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 1667-1675

Cette propriété des sels de 2-halopyridinium a été exploitée de façon remarquable par Mukaiyama.²³² Dans un premier article datant de 1975²³³, il décrit comment le traitement d'un mélange d'acide carboxylique et d'alcool par l'iodure de N-méthyl-2-chloropyridinium en présence d'une amine tertiaire résulte en la formation de l'ester correspondant ; les détails concernant cette nouvelle méthode d'estérification figurent dans une publication ultérieure des mêmes auteurs.²³⁴ Cet iodure de N-méthyl-2-chloropyridinium est souvent appelé depuis « réactif de Mukaiyama » mais cette appellation triviale s'applique tout aussi bien à un ensemble de sels de 2-halopyridinium, et notamment 2-fluoro, qu'il a ultérieurement développés.

Le mécanisme de cette estérification est un déplacement de l'atome de chlore par un ion carboxylate suivie de l'attaque nucléophile du carbonyle ainsi activé par l'alcool avec formation d'ester et de N-méthylpyridinone (schéma 3.7).

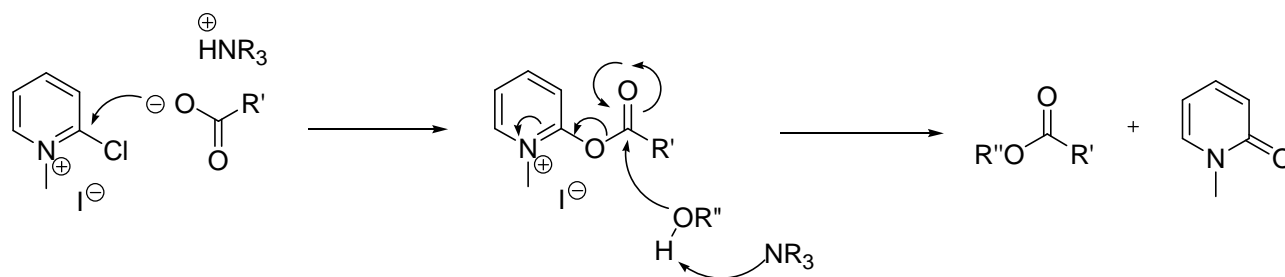


Schéma 3.7 : mécanisme de l'estérification induite par le sel de Mukaiyama

Le dérivé 2-fluoré est également efficace et permet comme le sel chloré précédent d'obtenir des esters avec de bons rendements, la condensation étant effectuée en présence d'une bétaine et d'une amine tertiaire.²³⁵ De la même façon – sel de 2-fluoro ou de 2-chloro-N-méthylpyridinium, bétaine(3,4-dihydro-2H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-2-one-NBu₃) – divers acides carboxyliques sont condensés avec des amines primaires ou secondaires pour former les amides correspondants.²³⁶ La méthode permet également d'accéder aux thioesters à partir de thiols ; dans ce cas, le tosylate de 2-fluoro-N-méthylpyridinium semble donner les meilleurs rendements (75-96%).²³⁷ Toujours avec le sel de 2-fluoropyridinium, mais en utilisant cette fois le fluorure de césium comme base, les mêmes condensations (estérifications, thioestérifications, amidations) sont également réalisées avec de bons rendements (60-94%), un avantage cette fois étant que les conditions sont plus douces et peuvent donc être utilisées dans le cas de substrats sensibles aux bases (épimérisables).²³⁸ Un exemple d'application de la méthode de Mukaiyama illustrant son potentiel est la synthèse de 3-acyloxycephalosporines²³⁹ réalisée par les chimistes de Hoffmann-La Roche représentée ci-après (schéma 3.8).

²³² Pour une revue, voir : Mukaiyama, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1979**, *18*, 707-721

²³³ Mukaiyama, T. ; Usui, M. ; Shimada, E. ; Saigo, K. *Chem. Lett.* **1975**, 1045-1048

²³⁴ Saigo, K. ; Usui, M. ; Kikuchi, K. ; Shimada, E. ; Mukaiyama, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1977**, *50*, 1863

²³⁵ Mukaiyama, T. ; Toda, H. ; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1976**, 13-14

²³⁶ Mukaiyama, T. ; Aikawa, Y. ; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1976**, 57-60

Bald, E. ; Kobayashi, S. ; Mukaiyama, T. *Heterocycles* **1976**, *4*, 1707-1710

²³⁷ Watanabe, Y. ; Shoda, S. ; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1976**, 741-742

²³⁸ Shoda, S. ; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1980**, 391-392

²³⁹ Wei, C.C. ; Bartkovitz, D. ; West, K.F. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4027-4030

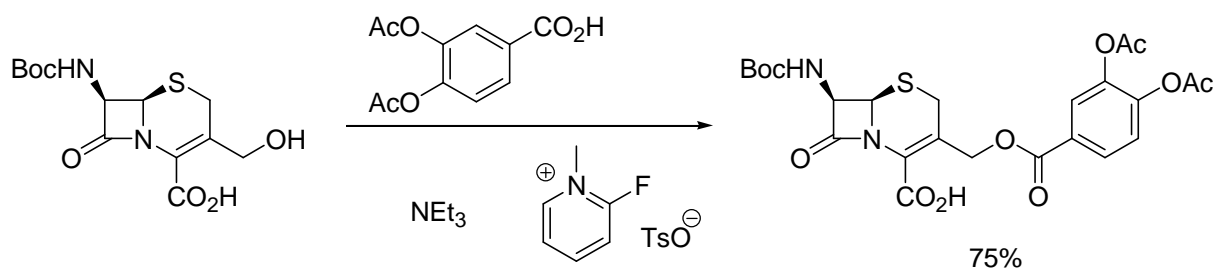
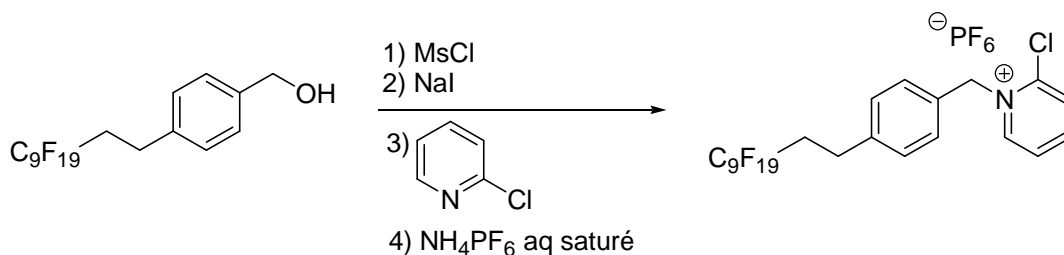


Schéma 3.8 : utilisation des sels de Mukaiyama en synthèse

Les dérivés N-éthylpyridinium correspondants ont été ultérieurement proposés pour la synthèse de peptides encombrés²⁴⁰ : leur meilleure solubilité dans les solvants organiques permet de travailler dans des conditions plus douces, notamment de température. En utilisant le fluoroborate (ou l'hexafluoroantimonate) de N-éthyl-2-fluoropyridinium, les auteurs obtiennent d'excellents rendements en synthèse de peptides comportant des résidus N-méthylaminoacides : le couplage est rapide et très peu d'épimérisation est observée. De plus, la technique peut être utilisée en solution ou sur phase solide. La comparaison avec des méthodologies plus classiques (BOP, pyBROP, etc...) pour synthétiser la cyclosporine A montre que la technique de Mukaiyama est l'une des plus (sinon la plus) efficaces.

D'autres modifications des réactifs de Mukaiyama concernent, d'une part, la quaternisation de la 2-chloropyridine par un reste perfluoroalkyle (schéma 3.9)²⁴¹, d'autre part, sa condensation avec des résines de type Wang sous forme de triflate benzylique en vue de produire une version supportée de ces réactifs (schéma 3.10).²⁴² Le réactif de Mukaiyama « perfluoré » obtenu à partir du nonafluoroundécanol remplace avantageusement la DCC pour réaliser des couplages peptidiques : une chromatographie n'est plus nécessaire pour isoler les peptides formés et les rendements, de même que la pureté des amides obtenus sont bons à excellents.



²⁴⁰ Pour une revue voir : Han, S.-Y. ; Kim, Y.-A. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 2447-2467

Li, P. ; Xu, J.-C. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8119-8139

Li, P. ; Xu, J.-C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2954-2958

²⁴¹ Nagashima, T. ; Lu, Y. ; Petro, M.J. ; Zhang, W. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 6585-6588

²⁴² Crosignani, S. ; Gonzalez, J. ; Swinnen, D. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4579-4582

Donati, D. ; Morelli, C. ; Porcheddu, A. ; Taddei, M. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 9316

Donati, D. ; Morelli, C. ; Porcheddu, A. ; Taddei, M. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 2817-2819

Convers, E. ; Tye, H. ; Whittaken, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3401-3405

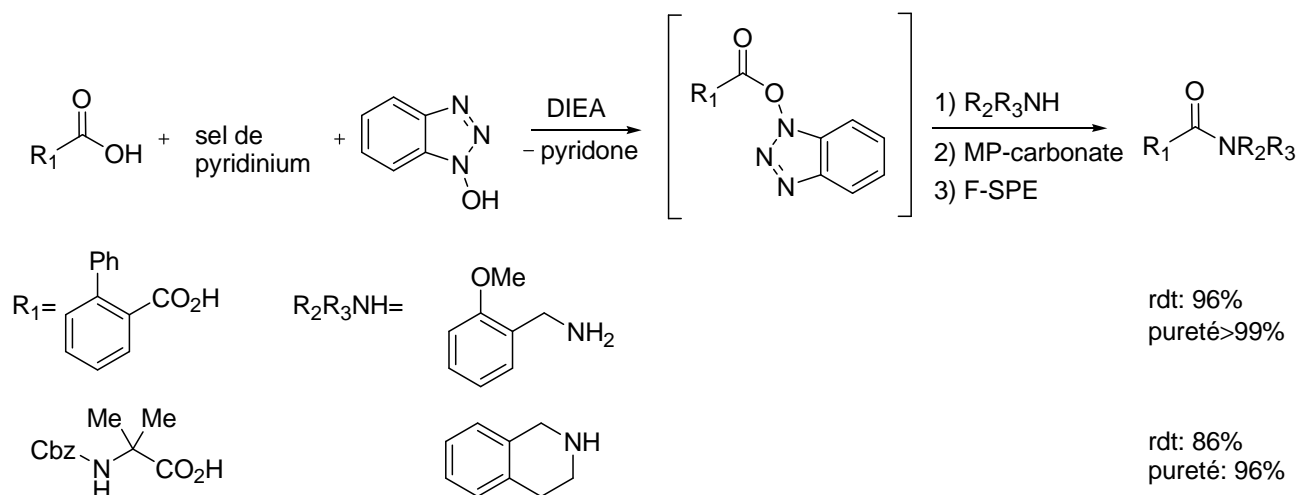


Schéma 3.9 : Formation d'amides en présence du sel de Mukaiyama et de HOBT

Avec le réactif supporté, l'utilisation d'hydroxybenzotriazole n'est pas nécessaire : la résine et la base sont ajoutées au mélange acide/amine (ou acide/alcool) et on filtre lorsque la conversion est complète (schéma 3.10)

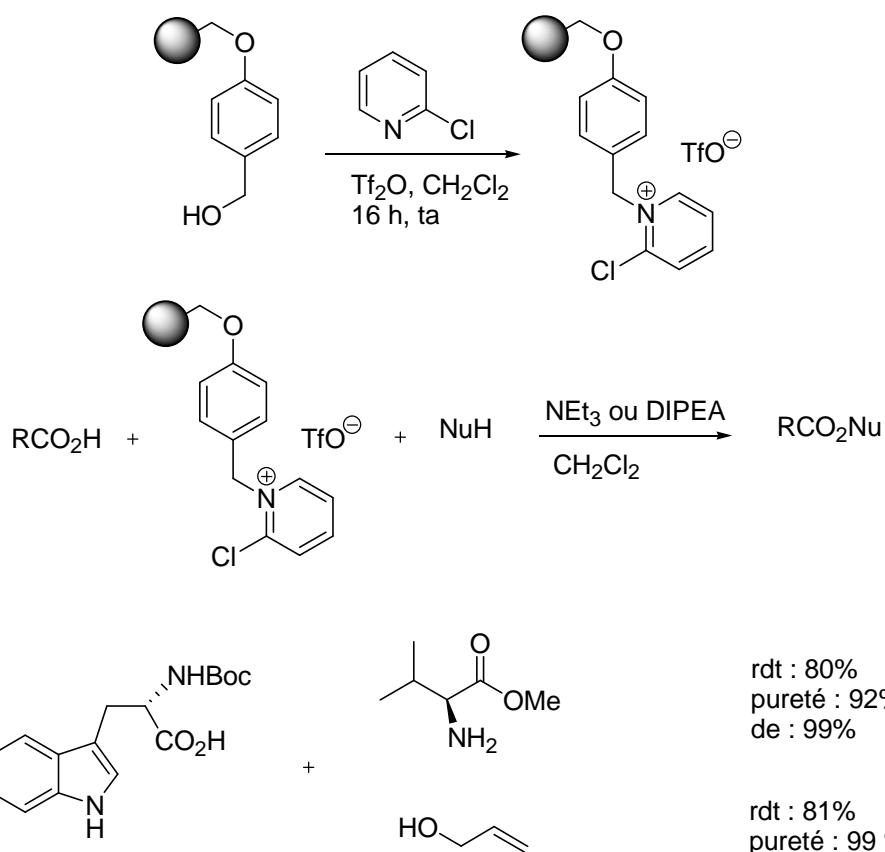


Schéma 3.10 : formation de la résine et réaction de couplage en présence du sel de Mukaiyama fixé sur résine

Il est important de noter que l'activation de la résine sous forme de triflate, outre qu'elle facilite le processus de quaternisation, permet d'éviter l'échange chlore/iode susceptible de se produire avec les iodures de pyridinium correspondants (schéma 3.11).

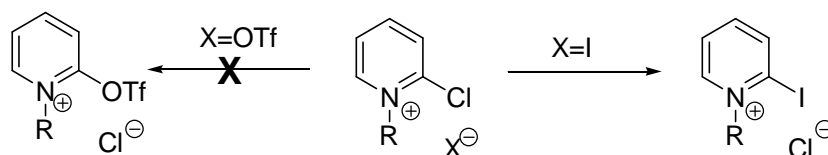


Schéma 3.11 : réaction d'échange chlore/iode

Les sels de 2-iodopyridinium sont moins réactifs que les dérivés 2-chloro, eux-mêmes moins réactifs que les 2-fluoro (vide supra), pas suffisamment de toute façon pour activer la fonction carboxylique, ce qui explique pourquoi il est parfois nécessaire avec le réactif de Mukaiyama dans sa version originale d'utiliser un léger excès de réactif pour observer une conversion complète.²⁴³

Une autre application utile de cette activation de la fonction acide carboxylique est la préparation de lactones à partir d'hydroxyacides. Initialement, Mukaiyama prépare des macrolactones en formant tout d'abord un ester de pyridinol par traitement du mélange d'un hydroxyacide et de 6-phényl-2-pyridone avec l'iodure de 2-chloro-1-méthylpyridinium en présence de triéthylamine.²⁴⁴ L'ester obtenu est alors activé par traitement à l'APTS pour former la lactone (schéma 3.12).

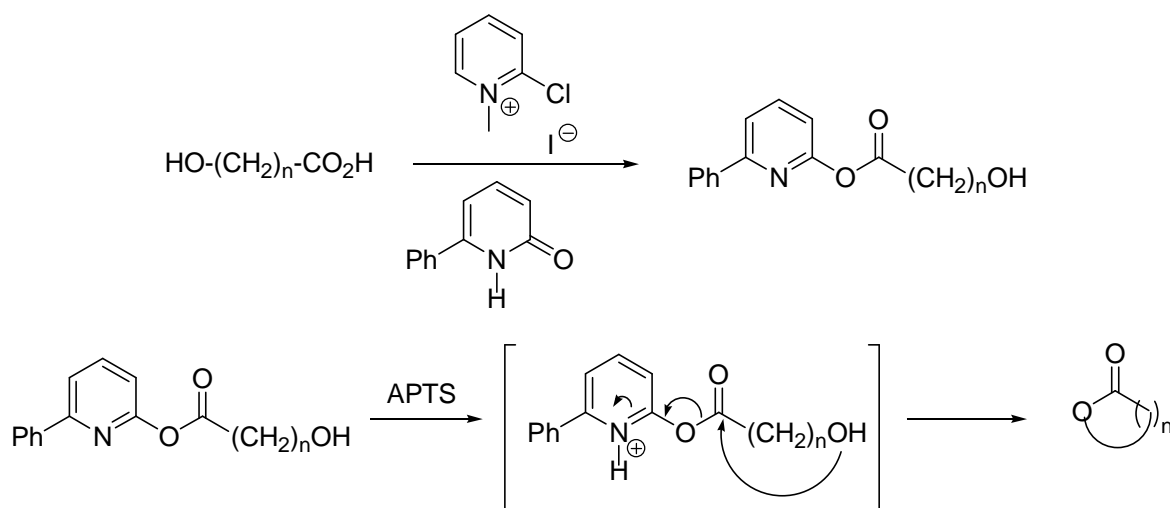


Schéma 3.12 : macrolactonisation d'hydroxyacides avec le sel de Mukaiyama et de 6-phényl-2-pyridone

Lorsque le réactif est un sel de pyridinium portant en position 3 un substrat méthoxyméthyle, l'activation intermédiaire par la phénylpyridinone n'est même pas nécessaire, et diverses macrolactones ($n=10,11,14$) sont obtenues avec de bons rendements en portant à reflux (CH_2Cl_2) un mélange d'hydroxyacide, de sel de pyridinium et de triéthylamine.²⁴⁵ (schéma 3.13)

²⁴³ Folmer, J. J.; Acero, C.; Thai, D. L.; Rapoport, H. J. *Org. Chem.* **1998**, 63, 8170-8182.

Bradlow, H. L.; Vanderwerf, C. A. *J. Org. Chem.* **1951**, 16, 1143-1152.

Sutherland, J. K.; Widdowson, D. A. *J. Chem. Soc.* **1964**, 4650-4651.

²⁴⁴ Mukaiyama, T.; Narasaka, K.; Kikuchi, K. *Chem. Lett.* **1977**, 441-444

²⁴⁵ Narasaka, K.; Masui, T.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1977**, 763-766

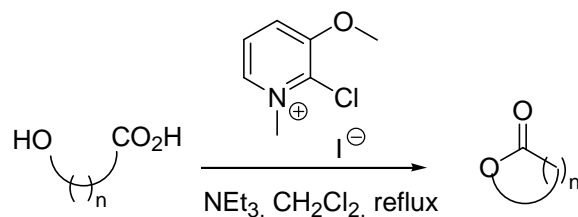


Schéma 3.13 : macrolactonisation d'hydroxyacides avec l'iodure de 1-méthyl-2-chloro-3-méthoxypyridinium

Une autre amélioration du procédé est l'utilisation de tétrafluoroborate de 2-chloro-1,3-diphényl-6-méthylpyridinium, la base utilisée étant la 2,6-diméthylpyridine. Ces conditions s'avèrent plus douces que les précédentes et permettent de synthétiser des lactones plus élaborées (lactone de l'acide (*R*)-riconélaïdique, prostaglandine F₂) et sensibles aux bases.²⁴⁶

Signalons enfin que le réactif supporté avec activation aux micro-ondes comme le propose Taddei²³⁹ permet également de cycliser de façon satisfaisante des hydroxyacides en lactones correspondantes.

Une application intéressante est la synthèse dans des conditions particulièrement douces de lactames bicycliques (réactifs de Meyers) à partir d'acide lévulinique ou de divers aldéhydo (cét) acides, et de (*R*)-phénylglycinol (schéma 3.14).²⁴⁷

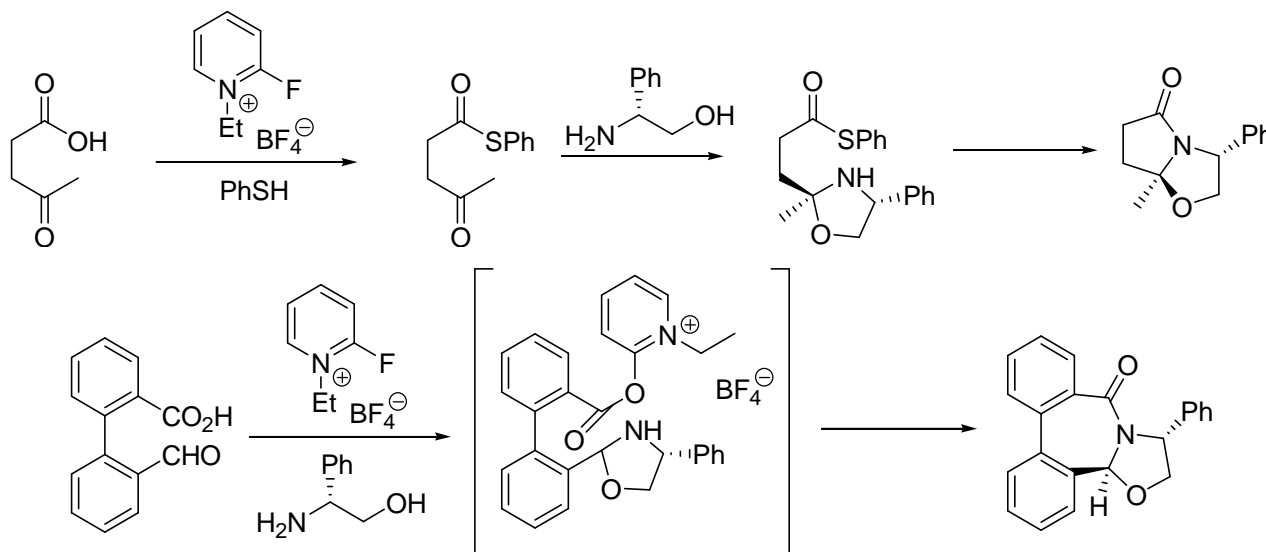


Schéma 3.14 : macrolactonisation d'aldéhydo ou cétoacides

Le principe à la base de cette activation de la fonction carboxylique pour l'attaque nucléophile d'un alcool, d'un thiol, ou d'une amine est, fondamentalement, le même que celui mis en jeu dans le traitement des acides par le chlorure de thionyle (ou le chlorure d'oxalyle) en présence de DMF : dans les deux cas, on forme un analogue de cation amidinium et les sels de 2-halopyridinium sont donc très semblables aux réactifs de type « Vilsmeier » (schéma 3.15).

²⁴⁶ Narasaka, K. ; Maruyama, K. ; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1978**, 885-888

Mukaiyama, T. ; Narasaka, K. ; Maruyama, K. *Jpn Pat.* 55049372 **1980**; *Chem. Abs.* **1980**, 93, 586197

²⁴⁷ Penhoat, M. ; Leleu, S. ; Dupes, G. ; Papamicaël, C. ; Mersais, F. ; Levacher, V. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8385-8389

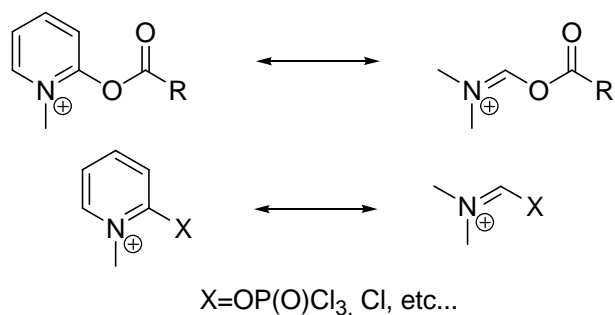


Schéma 3.15 : comparaison des réactifs de Mukaiyama et Vilsmeier

De fait, ces sels de pyridinium permettent des réactions normalement effectuées par ces réactifs comme, par exemple :

- La formation d'isothiocyanates à partir de thiocarbamates²⁴⁸ (schéma 3.16)

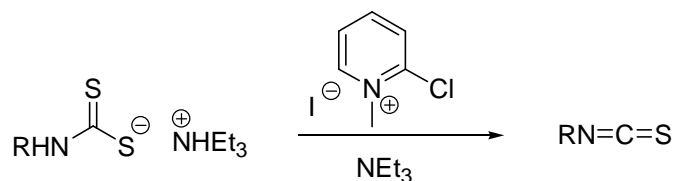


Schéma 3.16 : formation de isothiocyanates

- La conversion de thiurées en diimides²⁴⁹ (schéma 3.17)

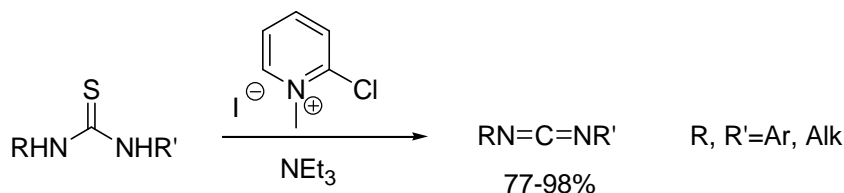


Schéma 3.17 : formation de diimides

- La déshydratation d'acides carboxyliques en cétènes avec application à la synthèse de Staudinger de β -lactames²⁵⁰ (schéma 3.18)

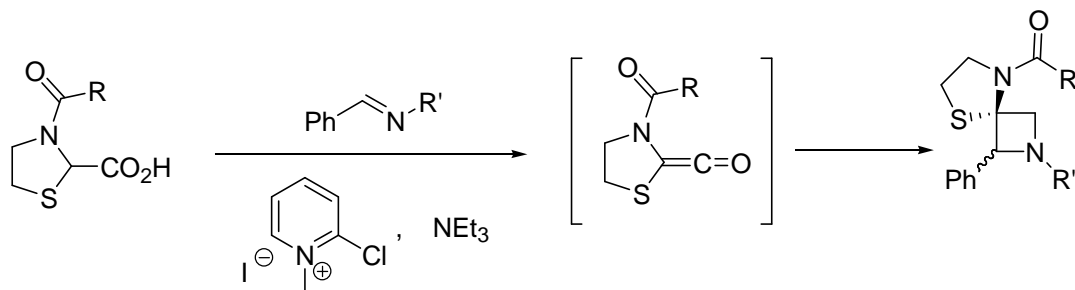


Schéma 3.18 : formation de β -lactames par réaction entre un cétène et une imine

²⁴⁸ Shibanuma, T. ; Shiono, M. ; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1977**, 573-574

²⁴⁹ Shibanuma, T. ; Shiono, M. ; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1977**, 575-576

Convers, E.; Tye, H.; Whittaker, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 3401-3404 (avec le réactif de Mukiyama supporté)

²⁵⁰ Cremonesi, G. ; Dalla Croce, P. ; La Rosa, C. *Helv. Chim. Acta* **2005**, 88, 1580-1588

Particulièrement intéressante pour ce qui nous concerne est l'activation de la liaison carbone-oxygène des alcools par les sels de Mukaiyama. Le premier exemple parmi les diverses applications proposées par Mukaiyama est la conversion d'alcools en sulfures d'alkyle par traitement avec le tosylate de 2-fluoro-1-méthylpyridinium et la thiopyridine (pyridinethione) en présence de triéthylamine.²⁵¹ Le mécanisme admis est, comme cela est représenté (schéma 3.19), la formation d'un cation 2-alcoxy-pyridinium qui subit alors l'attaque nucléophile d'un ion thiolate.

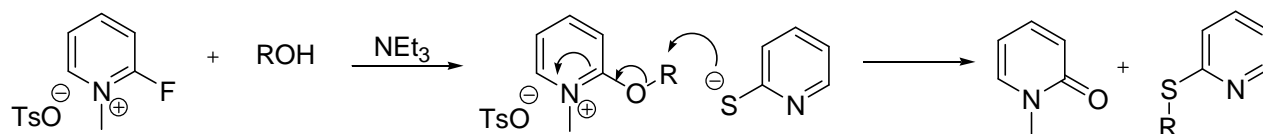


Schéma 3.19 : formation de thioéthers à partir d'alcools

Dans ce cas, le tosylate de 2-fluoropyridinium est préféré au sel chloré en raison de sa plus grande réactivité pour l'attaque nucléophile de l'hydroxyle.

Cette activation de la fonction alcool permet de réduire les α -hydroxycétone en cétones correspondantes, le réducteur utilisé étant le dithionate²⁵² ; il est remarquable que le reste pyridinium ne soit pas réduit en premier dans ces conditions (schéma 3.20).

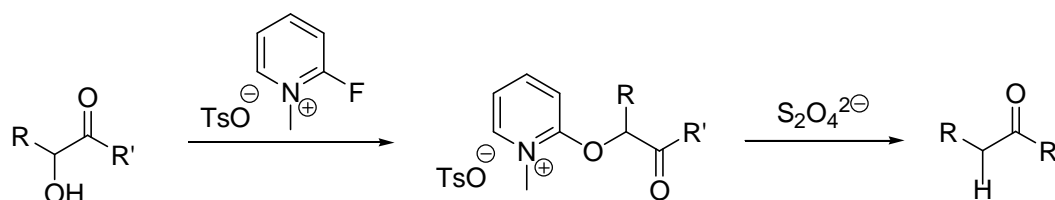


Schéma 3.20 : réduction des α -hydroxycétone

Pour accéder aux thiols correspondants, la pyridinethiol est remplacée par l'acide thioacétique anionisé in situ par la triéthylamine, ou préalablement (utilisation de MeCOSK) (schéma 3.21).²⁵³

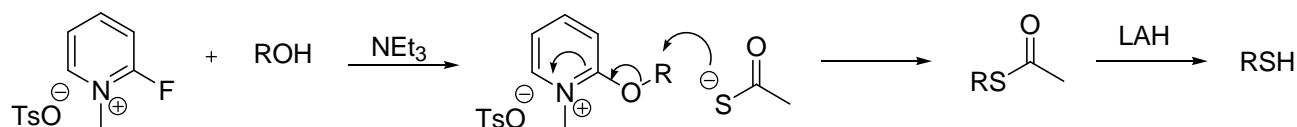


Schéma 3.21 : conversion des alcools en thiols

La réduction (LAH) du thioester formé donne le thiol correspondant. La réaction marche aussi bien sur les alcools primaires que secondaires. La substitution est de type S_N2 : le (*S*)-(+)-2-octanol donne 80% du (*R*)-(+)-thioacétate correspondant. Une variante de ce procédé utilise le dithiocarbamate de sodium. Là-encore, la substitution se fait avec inversion de configuration et une réduction au LAH du dithiocarbamate formé fournit le thiol visé.²⁵⁴

²⁵¹ Mukaiyama, T. ; Ikeda, S. ; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1975**, 1159-1162

²⁵² Wada, M. ; Imaoka, M. ; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1976**, 381-384

²⁵³ Hojo, K. ; Yoshino, H. ; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1977**, 133-136

²⁵⁴ Hojo, K. ; Yoshino, H. ; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1977**, 437-440

Pour accéder aux amines, on peut sur le même principe faire réagir l'alcool avec le sel fluoré précédent en présence de LiN_3 .²⁵⁵ Une réduction de l'azide formé fournit l'amine correspondante, laquelle présente une configuration inverse de celle de l'alcool utilisé (schéma 3.22).

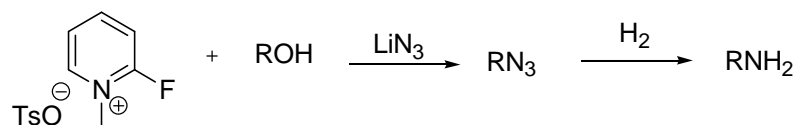


Schéma 3.22 : conversion d'alcools en amines

Divers alcools activés, en particulier α,β -insaturés ont naturellement été essayés. En utilisant un sel de pyridinium plus substitué – tétrafluoroborate de N-éthyl-4,6-diméthyl-2-fluoropyridinium – pour éviter l'attaque du cycle pyridinium par l'organométallique, l'alcool propargylique donne avec les réactifs de Grignard en présence d'iodure de cuivre des allènes avec de très bons rendements (schéma 3.23).²⁵⁶

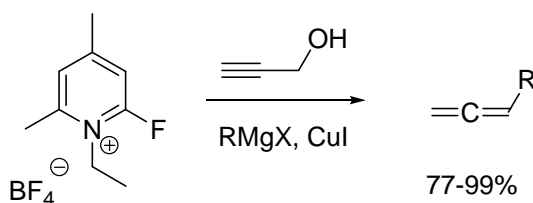


Schéma 3.23 : transformation de l'alcool propargylique en allènes

Les alcools allyliques donnent de façon similaire les produits de Wurtz correspondants avec des rendements excellents²⁵⁷ (schéma 3.24)

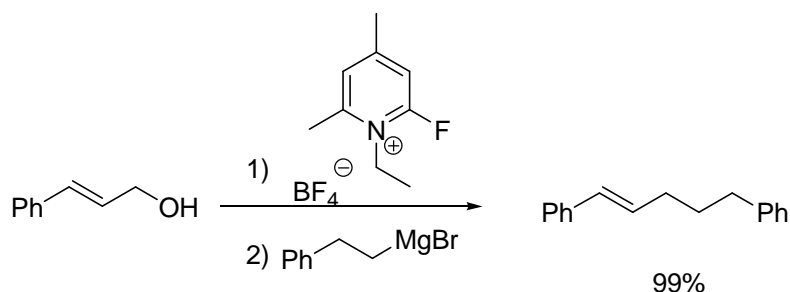


Schéma 3.24 : addition d'un magnésien sur un sel de 2-alcoxy-pyridinium

²⁵⁵ Hojo, K. ; Kobaiyashi, S.; Soai, K. ; Ikeda, S. ; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1977**, 635-636

²⁵⁶ Mukaiyama, T. ; Kawata, K. *Chem. Lett.* **1978**, 785-788

²⁵⁷ Mukaiyama, T. ; Izawa, T. ; Imaoka, M. *Jpn Patent 5406605 1979 Chem. Abs.* **1980**, 92, 22219

La très bonne propriété de groupe partant d'un reste oxypyridinium en position allylique a également été mise à profit pour cycliser des alcools terpéniques (linalol, nérol) (schéma 3.25).²⁵⁸

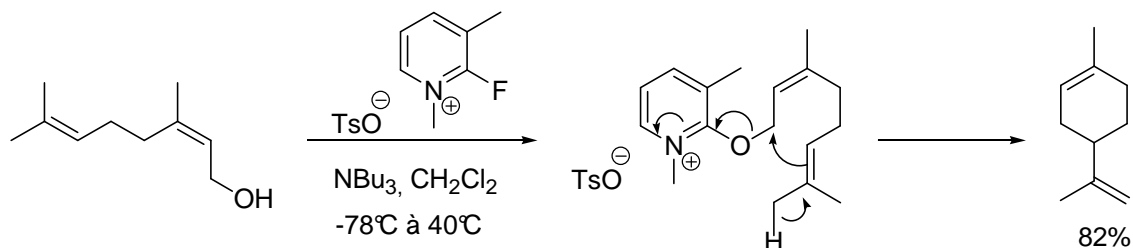


Schéma 3.25 : cyclisation du linalol en présence du sel de Mukaiyama

Il est intéressant de noter que le fluorosulfonate de 2-fluoro-1-méthylbenzothiazolium peut être avantageusement utilisé à la place du sel de pyridinium dans le cas des alcools allyliques tertiaires, plus encombrés que leur isomères allyliques primaires et donc moins réactifs (schéma 3.26).

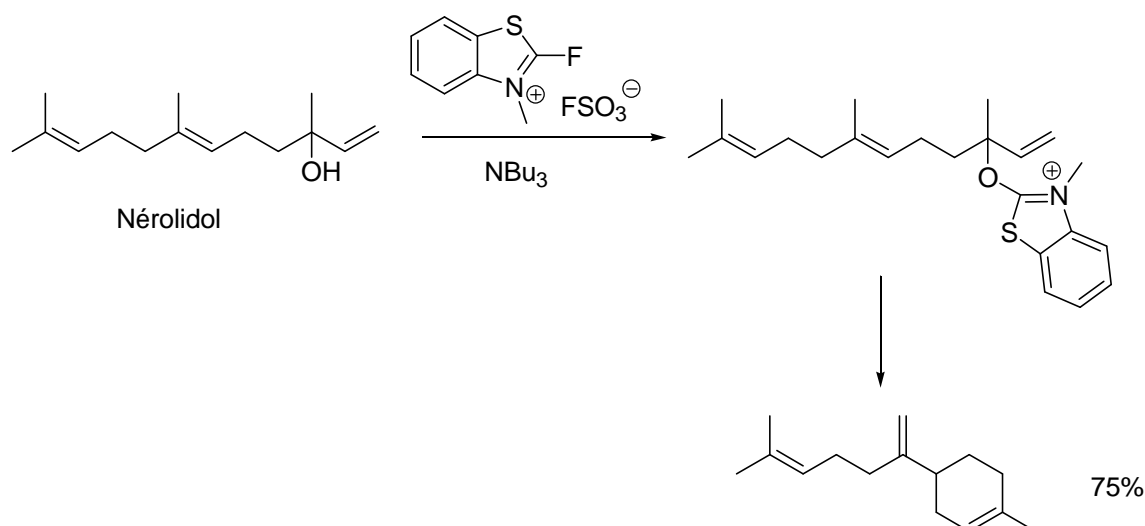


Schéma 3.26 : réaction de cyclisation avec le fluorosulfonate de 2-fluoro-1-méthylbenzothiazolium

Une autre application intéressante des sels de 2-fluoropyridinium en synthèse de carbocycle est la préparation de dérivés cyclopropaniques par traitement de 3-stannylpropanols par le tosylate de N-méthyl-2-fluoropyridinium²⁵⁹ (schéma 3.27)

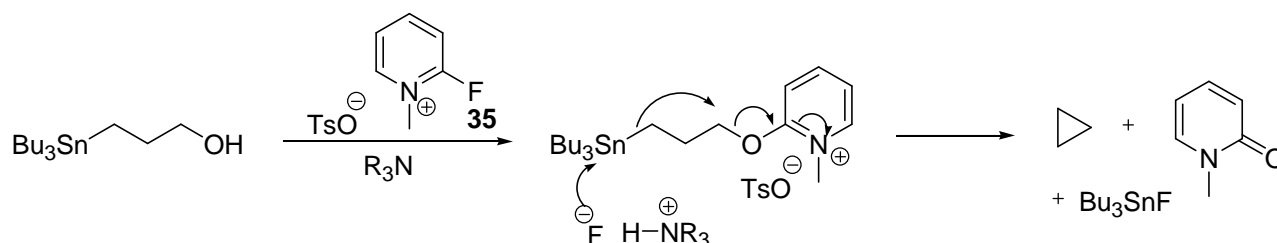


Schéma 3.27 : formation de cyclopropanes

²⁵⁸ Mukaiyama, T. ; Kobaiyashi, S. ; Tsutsui, M. *Jpn Patent 53119848* **1978**, *Chem.Abs.* **1979**, *90*, 168789
Mukaiyama, T. ; Kobaiyashi, S. ; Tsutsui, M. *Jpn Patent 54003040* **1979**, *Chem.Abs.* **1979**, *90*, 151688

Le déplacement du reste pyridinyloxy peut également se faire de façon intramoléculaire par un énolate d'amide et ceci est à la base d'une excellente synthèse d'oxazolidines à partir d'acides carboxyliques et d'aminoalcools, soit en solution²⁶⁰, soit en version supportée (schéma 3.28).²⁶¹

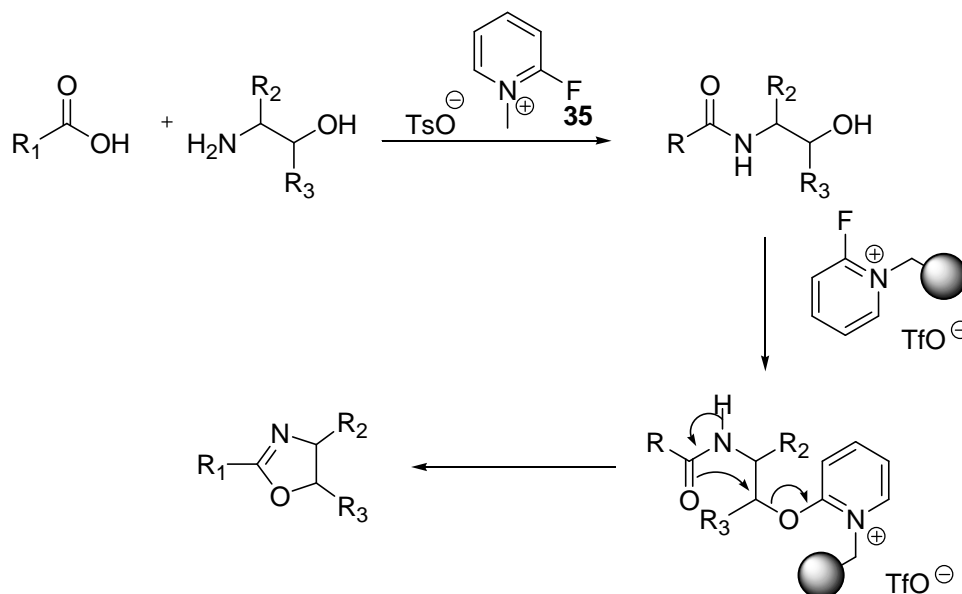


Schéma 3.28 : cyclisation intramoléculaire et formation d'oxazolidine

Le déplacement nucléophile d'un groupement hydroxyle en position anomérique a naturellement été aussi examiné par Mukaiyama. Là-encore, le tosylate de N-méthyl-2-fluoropyridinium se révèle efficace et permet de former des aminosucres en mettant à réagir le sucre protégé avec ce sel en présence de LiN_3 . Mieux, en utilisant des bases nucléiques N-silylées à la place de LiN_3 , on accède à divers α -ribonucléosides dans des conditions particulièrement douces (schéma 3.29).²⁶²

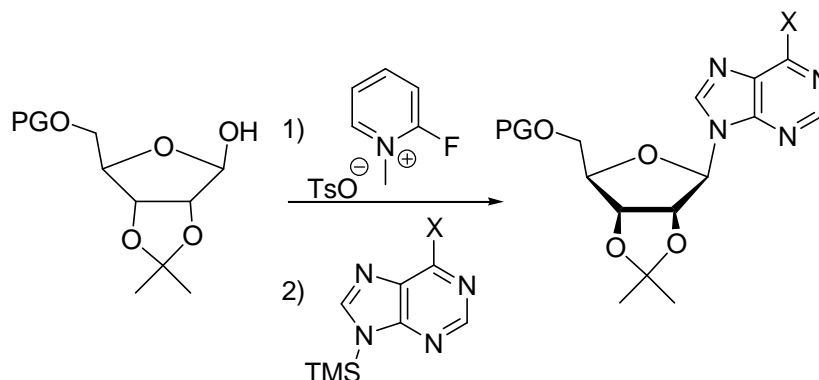


Schéma 3.29 : formation de ribonucléosides

²⁵⁹ Uchimaru, T. ; Hara, S. *Chem. Express.* **1988**, 3, 223-226, *Chem. Abs.* **1989**, 110, 74856

²⁶⁰ Penhoat, M. ; Leleu, S. ; Dupas, G. ; Papamicaël, C. ; Marsais, F. ; Levacher, V. *Tetrahedron Lett.* **2005**, 46, 8385-8389

²⁶¹ Crosignani, S. ; Swinnen, D. *J. Comb. Chem.* **2005**, 7, 688-696

²⁶² Mukaiyama, T. ; Hashimoto, Y. ; Hyashi, Y. ; Shoda, S. *Chem. Lett.* **1984**, 557-560

Plus intéressant pour nous est la formation d'un α -fluoroglucopyranose par simple traitement dans le dichlorométhane du tétrakis-O-benzylglucose par le même sel fluoré en présence de triéthylamine (schéma 3.30).²⁶³

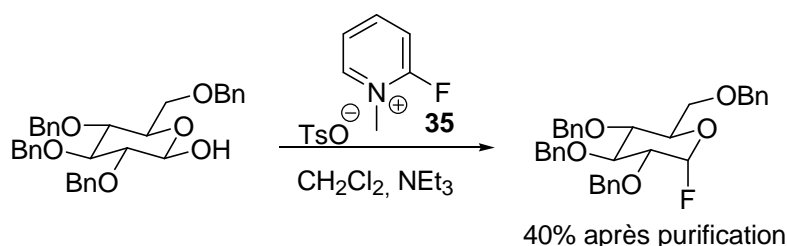


Schéma 3.30 : formation d' α -fluoroglucopyranose

Divers fluorosucres peuvent ainsi être préparés. De façon remarquable, cette technique de fluoration nucléophile donne un fluorosucré particulièrement pur et contenant très peu d'isomère β . A noter que dans ce cas la technique Mukaiyama se révèle supérieure à toutes les autres conditions essayées, en particulier HF/KF, HF/pyridine, XeF₂, DAST, Yarovenko (hexafluoropropylamine), ou AgF (sur le dérivé bromé)²⁶⁴. La formation prépondérante du dérivé α plaide pour un mécanisme de type S_N1 mais un déplacement de type S_N2 suivi d'une équilibration ne peut être exclu.

Les liaisons soufre-oxygène, azote-oxygène et phosphore-oxygène sont également activables dans ces conditions. Le tosylate de 1,3-diméthyl-2-fluoropyridinium est attaqué par le DMSO pour former le réactif de Swern et l'on peut ainsi oxyder dans des conditions relativement commodes des alcools primaires et secondaires en composés carbonylés correspondants (schéma 3.31).²⁶⁵

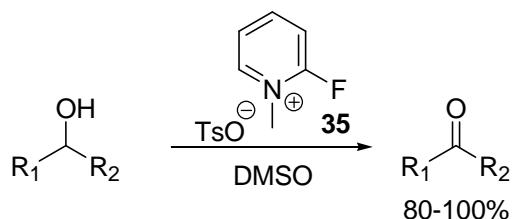


Schéma 3.31 : oxydation d'alcools avec le sel de Mukaiyama et le DMSO

Le fluoroborate du dérivé N-éthyle permet lui le réarrangement d'oximes en amides (transposition de Beckmann). La préparation du réactif est un peu plus élaborée que celle du sel précédent. Par contre, les conditions du réarrangement sont particulièrement douces (schéma 3.32).²⁶⁶

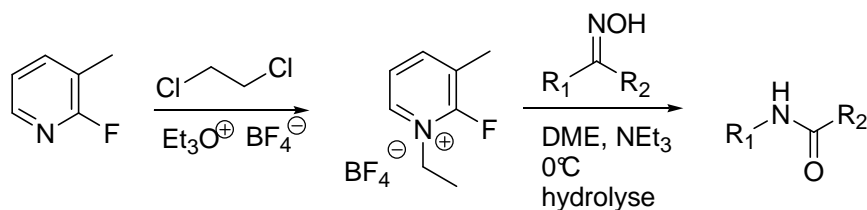


Schéma 3.32 : réarrangement de Beckmann d'oximes en présence du sel de Mukaiyama

²⁶³ Hayashi, M. ; Hashimoto, S. ; Noyori, R. *Chem. Lett.* **1984**, 1747

²⁶⁴ Drew, K.N.; Gross, P.H. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 509-513

²⁶⁵ Hojo, K. Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1978**, 369-372

Le tosylate de N-méthyl-2-fluoropyridinium, plus simple à préparer puisqu'il suffit de traiter la 2-fluoropyridine par le tosylate de méthyle dans le toluène à reflux, paraît moins efficace dans ce cas. Il permet par contre de convertir aisément le phosphate de dibenzyle en fluorure correspondant, ce qui donne accès de façon très efficace à divers phosphates de dibenzyle et d'alkyle (schéma 3.33).²⁶⁷ La même technique permet également de convertir les acides carboxyliques en fluorures correspondants (schéma 3.33).²⁶⁸

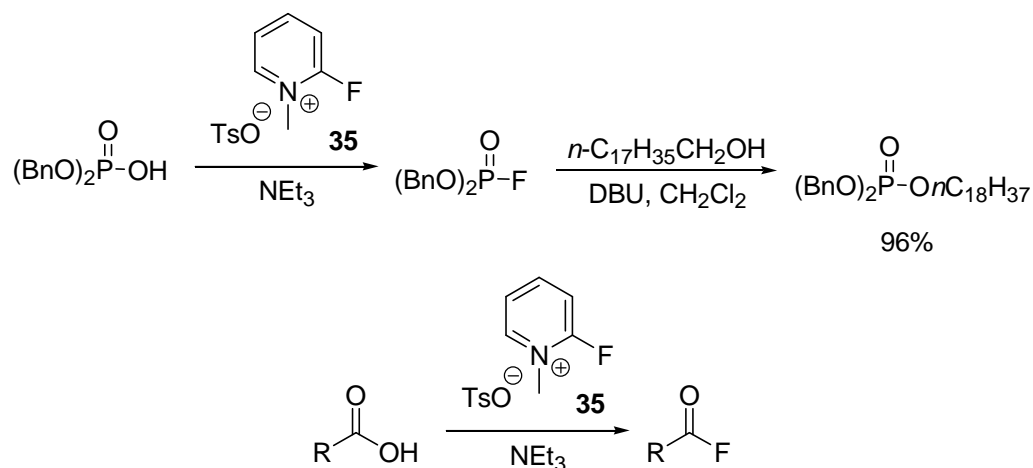


Schéma 3.33 : formation de phosphates via un fluorure de phosphate et formation de fluorure d'acyle

Pour clore cette brève revue sur « les réactifs de Mukaiyama », nous mentionnerons deux exemples dans lesquels le nucléophile déplaçant l'atome d'halogène en position 2 est carboné. Le premier concerne la condensation avec des énamines²⁶⁹, le second avec un énolate lithié²⁷⁰.

Dans le premier cas, et ceci aussi bien avec le dérivé 2-fluoro que le 2,6-difluoro, l'atome de fluor subit un déplacement nucléophile et l'énamine formée est facilement isolée après traitement avec NH_4PF_6 : les sels correspondants cristallisent très facilement (schéma 3.34).

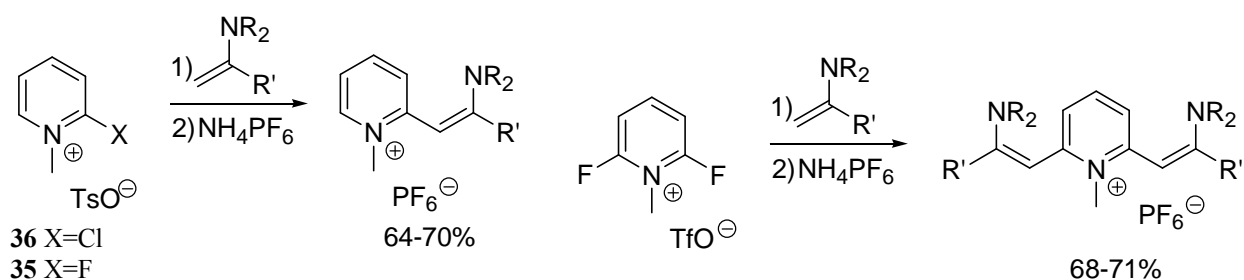


Schéma 3.34 : réactivité des sels de 2-halopyridinium vis-à-vis des énamines

A noter que dans le cas de la difluoropyridine, la quaternisation ne peut être effectuée de façon satisfaisante avec le tosylate de méthyle et requiert le triflate de méthyle.

²⁶⁶ Mukaiyama, T. ; Shiono, M. ; Echizo, Y. *Jap. Patent* 53101304 **1978**, *Chem. Abs.* **1979**, 90, 6122

²⁶⁷ Watanabe, Y. ; Hyodo, N. ; Ozaki, S. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5763-5764

Watanabe, Y. ; Sofue, S. ; Ozaki, S. ; Hirata, M. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1996**, 1815-1816

²⁶⁸ Mukaiyama, T. ; Tanaka, T. *Chem. Lett.* **1976**, 303

²⁶⁹ Yu, C.-Y. ; Taylor, D.L. ; Meth-Cohn, O. *Tetrahedron. Lett.* **1999**, 40, 6661-6664

²⁷⁰ Bennasar, M.L. ; Zulaica, E. ; Juan, C. ; Alonso, Y. ; Bosh, J. ; *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 7465-7474

Avec les énolates lithiés, l'attaque a lieu en *para* de l'atome d'azote, une oxydation au DDQ fournissant alors le sel de 2-fluoropyridinium homologué en 4 et, après hydrolyse, la pyridinone correspondante (schéma 3.35).

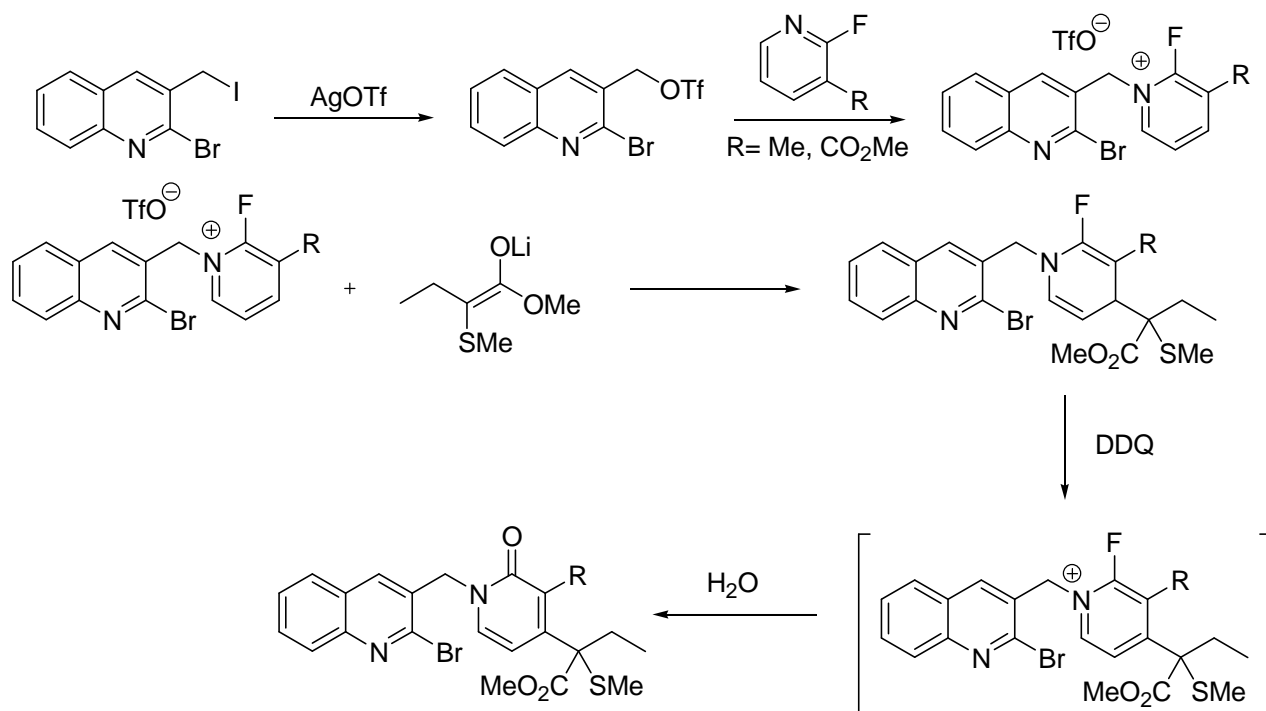


Schéma 3.35 : réactivité des sels de 2-fluoropyridinium avec les énolates

• *Conclusion*

Les sels de N-alkyl-2-halopyridinium, en particulier les tosylates de N-méthyl-2-chloro et N-méthyl-2-fluoropyridinium (réactifs de Mukaiyama) présentent de fortes analogies avec le réactif de Vilsmeier – combinaison de DMF avec POCl_3 , SOCl_2 , ou $(\text{COCl})_2$ – et permettent, notamment, d'activer la fonction acide carboxylique. D'autres sels d'onium, en particulier ceux figurant dans le schéma 3.36 peuvent bien sûr être aussi utilisés.

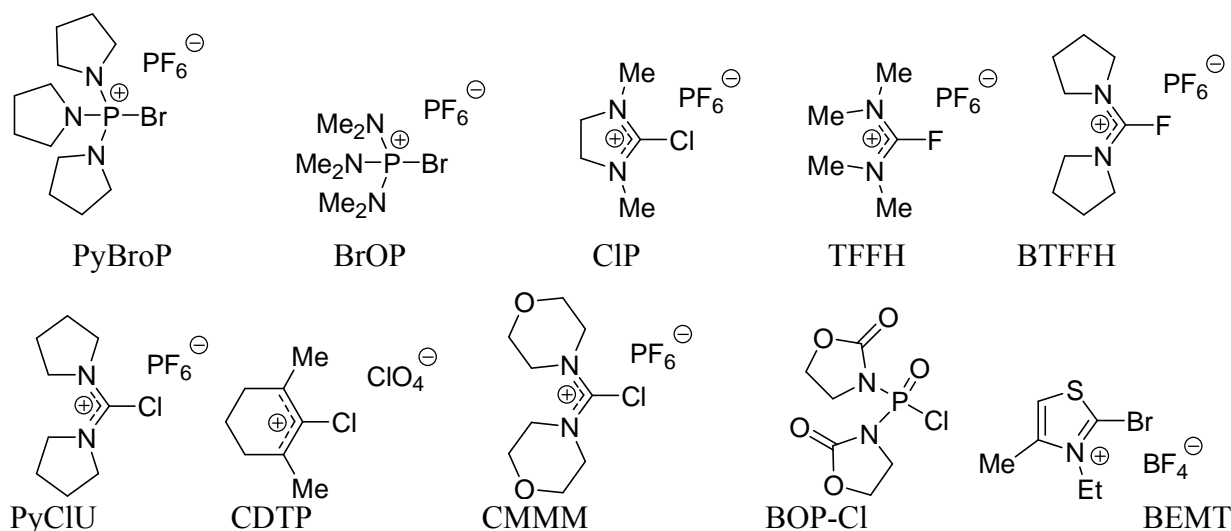


Schéma 3.36 : différents sels d'onium

Cependant, les dérivés de la pyridine supportent bien la comparaison en terme de rendements et de sélectivité : ils permettent d'effectuer des couplages peptidiques avec très peu de racémisation. Ils sont facilement préparés, par exemple à partir de N-alkylpyridinone par traitement avec POCl_3 puis échange de l'hétéroélément en 2, ou plus commodément par quaternisation de 2-halopyridines avec des tosylates (ou des triflates) d'alkyle ou, lorsque le résidu alkyle est autre qu'un méthyle, à l'aide de fluoroborate de trialkyloxonium. Ils présentent de plus la propriété d'activer la liaison carbon-oxygène des alcools, les dérivés 2-fluorés étant dans ce cas préférables à leur analogues 2-chlorés en raison de leur plus grande réactivité pour l'attaque nucléophile d'un groupe hydroxyle. Le résidu pyridinyloxy des alcoypyridinium formés est déplaçable par divers réactifs nucléophiles. On peut ainsi directement accéder à partir d'alcools à des chlorures d'alkyles, des azides (amines), des sulfures (thiols) et même dans le cas d'alcools α,β -insaturés à des hydrocarbures homologues par couplage de Wurtz ou cyclisation cationique.

La conversion selon ce processus d'alcools aliphatiques en fluorures d'alkyle n'a pas, à notre connaissance, été signalée. Deux résultats permettent cependant d'espérer que cela soit réalisable.

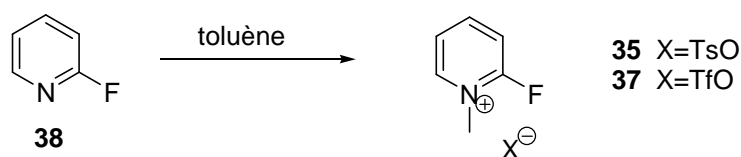
En série sucre, l'hydroxyle hémiacétalique est déplacé comme on l'a vu (schéma 3.30) par un atome de fluor par traitement d'un glucopyranose O-benzylique par le tosylate de N-méthyl-2-fluoropyridinium. Le second exemple concerne la conversion des acides carboxyliques en fluorure d'acyle par action du même sel.

Nous décrivons à la suite les résultats montrant qu'effectivement ce sel peut, dans certaines conditions, être utilisé comme agent de fluoration nucléophile d'alcools, et même de cétones ou d'aldéhydes.

III-2) Préparation et réactivité du tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium 35 et du triflate 37 correspondant

III-2-1) Synthèse des sels 35 et 37

Les sels de 2-fluoropyridinium **35** et **37** sont obtenus avec de bons rendements par traitement de la 2-fluoropyridine **38** par le tosylate de méthyle ou le triflate de méthyle, respectivement. (tableau 3.1).



Réactif	solvant	Température	temps de réaction	rendement
tosylate de méthyle	toluène	85°C	12h	89 %
triflate de méthyle	toluène	25°C	1h	99%

Tableau 3.1: réactivité de la 2-fluoropyridine avec le triflate de méthyle et le tosylate de méthyle

L'utilisation de toluène comme solvant permet de purifier simplement le sel formé : les réactifs sont solubles dans ce solvant et le produit peut donc être récupéré par simple filtration et lavage.

Le triflate de méthyle est bien sûr plus réactif et la quaternisation avec cet agent méthylant s'effectue rapidement à température ambiante. A noter que le triflate de 2-fluoropyridinium **37** est beaucoup moins hygroscopique que le tosylate **35**, lequel s'hydrolyse assez rapidement s'il est laissé à l'air.

La 2-fluoropyridine **38** étant un composé relativement cher (30 euros les 10 grammes), nous avons également essayé de préparer ces sels à partir de la 2-chloropyridine **39**, qui est plus accessible (15 euros les 100 grammes). Dans ce cas, la synthèse s'effectue en deux étapes (schéma 3.37) :

- i) la quaternisation de la 2-chloropyridine
- ii) l'échange de l'atome de chlore par un atome de fluor.

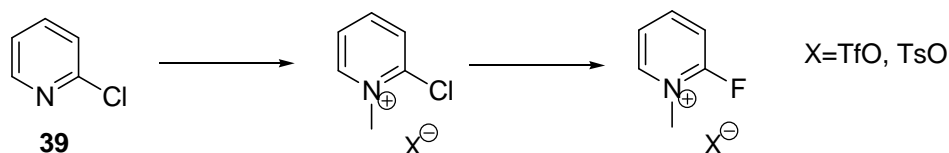
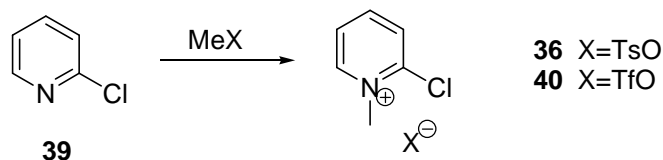


Schéma 3.37 : Synthèse d'un sel de 1-méthyl-2-fluoropyridinium à partir de la chloropyridine

La méthylation de la 2-chloropyridine par le triflate de méthyle ou le tosylate de méthyle s'effectue avec des rendements voisins des précédents. Le composé **39** étant moins réactif que **38**, la condensation avec le tosylate de méthyle doit dans ce cas être conduite sans solvant, ceci afin d'avoir un temps de réaction acceptable (inférieur à 24 heures ; tableau 3.2).



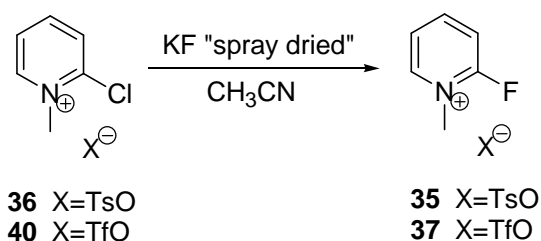
Réactif	solvant	Température	temps de réaction	rendement
tosylate de méthyle	---	85°C	1h	92%
triflate de méthyle	toluène	25°C	1h	99%

Tableau 3.2: réactivité de la 2-chloropyridine avec le triflate de méthyle et le tosylate de méthyle

L'échange chlore-fluor est alors réalisé en traitant le sel de 2-chloropyridinium par du fluorure de potassium dans l'acétonitrile. L'acétonitrile est un solvant de choix : le fluorure de potassium est un peu soluble dans ce solvant alors que le chlorure de potassium y est totalement insoluble. La variété « spray dried » du fluorure de potassium a été utilisée afin d'améliorer la réactivité. (cf chapitre I)

La réaction peut être menée à température ambiante mais l'échange est lent dans ce cas (24 heures avec 2 équivalents de fluorure). L'avancement de l'échange est suivi par RMN du proton, le signal du groupement méthyle étant caractéristique puisqu'il se présente sous la forme d'un doublet lorsque le fluor est présent ($J_{\text{HF}}=4\text{Hz}$) et d'un singulet lorsqu'il s'agit d'un chlore.

Dans tous les cas, les rendements sont très bons (tableau 3.3). Le produit est isolé après filtration du milieu réactionnel sur fritté et concentration du filtrat sous vide.



X	Nb eq KF	Température	temps de réaction	rendement
TsO	1,1	81°C	1h	90%
TsO	2	25°C	24h	92%
TfO	1,1	81°C	1h	99%

Tableau 3.3: formation des sels de 2-fluoropyridinium à partir des sels de 2-chloropyridinium

Le rendement global de ces deux réactions varie entre 83 et 98%, ce qui est comparable à ceux obtenus à partir de la 2-fluoropyridine (89 et 99%). Avec le tosylate de N-méthyl-2-chloropyridinium **36**, le

rendement est plus faible en raison de la plus forte hygroscopicité du produit **35** : une partie du produit s'hydrolyse lors de sa purification.

Le temps de réaction de l'échange chlore/fluor est une donnée importante. Si le chauffage est prolongé, d'autres produits se forment comme le chlorure ou le fluorure de tosyloxyde **41**. Ceci doit être comparé à la formation d'un fluorure de phosphoryle à partir d'un phosphate signalé dans ce chapitre (schéma 3.32). Les sels de 2-fluoropyridinium sont très réactifs avec les anions nucléophiles y compris peu réactifs et un mécanisme vraisemblable est celui représenté dans le schéma 3.38 : les ions chlorures ou fluorures peuvent attaquer l'halogénure de tosyloxyde de pyridinium, en équilibre avec le tosylate de 2-fluoropyridinium, pour former un halogénure de tosyloxyde **41** et la pyridinone **42**.

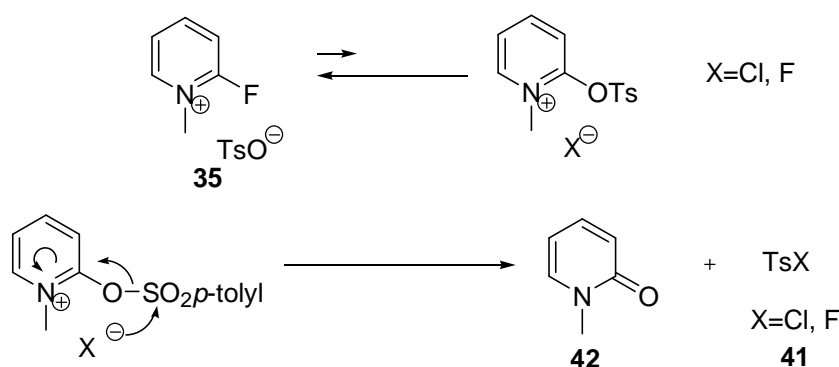


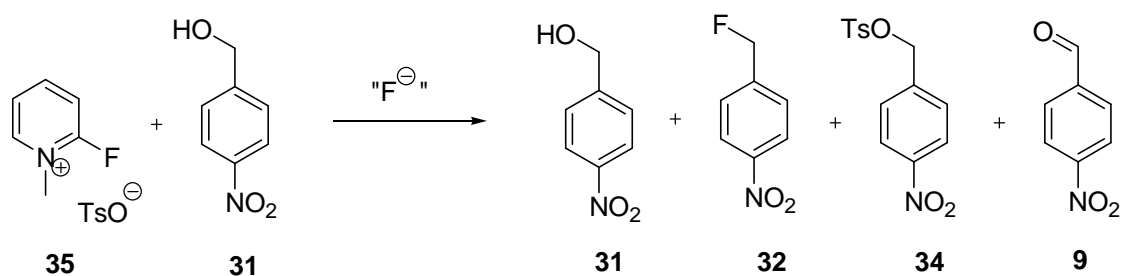
Schéma 3.38 : formation du chlorure de tosyloxyde comme sous-produit dans la réaction d'échange chlore-fluor pour le tosylate de 1-méthyl-2-chloropyridinium

III-2-2) Réactivité en présence de différents fluorures ; résultats

La fluoration nucléophile des dérivés carbonyles et des alcools à l'aide du réactif de Mukayama n'a, à notre connaissance, jamais été décrite.

Il paraissait plus raisonnable d'étudier en premier la réactivité des sels de 2-fluoropyridinium **35** et **37** avec les alcools. L'alcool *p*-nitrobenzylique a été choisi comme substrat modèle. Le fluorure de benzyle n'est pas trop volatil. Il est de plus facile à identifier aussi bien en CCM qu'en RMN ou par CPV. De plus, il n'est pas sujet à des substitutions de type S_N1. Bref, il paraissait d'un usage commode tout en constituant un bon modèle.

Les premiers essais ont été réalisés en traitant l'alcool 4-nitrobenzylique par le sel de pyridinium **35** (2 eq) dans l'acétonitrile sans additif puis en présence de divers fluorures (tableau 3.4).



	Solvant	Température (°C)	Temps (h)	31 (%)	32 (%)	34 (%)	9 (%)
----	acétonitrile	81	48	0	0	100	0
KF (10 eq)	acétonitrile	81	48	0	0	100	0
LiF (10 eq)	acétonitrile	81	48	0	0	100	0
TBAF (4eq) « anhydre »	toluène	110°C	15	0	0	0	présence
KF/CaF ₂ (10 eq)	acétonitrile	81	48	35	16	21	28

Tableau 3.4 : utilisation de fluorures variés dans les tentatives de fluoration de l'alcool 4-nitrobenzylique

En l'absence d'additifs ou en présence de fluorure de potassium ou de lithium, les seuls produits formés sont le tosylate de 4-nitrobenzyle **34** et la N-méthylpyridone **42**, tous les deux étant caractérisés par RMN après séparation par chromatographie sur silice.

En utilisant du TBAF séché sous vide, l'analyse RMN ¹H du produit brut qui se forme après une nuit de chauffage au reflux du toluène (entrée 4) a révélé la présence de plusieurs aldéhydes ($\delta=9-10$ ppm) dont l'un a été isolé et identifié comme le 4-nitrobenzaldéhyde (RMN). Il s'est donc produit une réaction d'élimination, ce qui n'est pas surprenant étant donné la forte basicité des ions fluorures lorsque le TBAF est séché. Cette propriété a été maintes fois signalée. Ainsi dans le cas de la substitution du 1-bromooctane (schéma 3.39), la quantité d'octène est multipliée par 8 lorsque la quantité d'eau passe de 5 à 0,5 équivalents par mole de TBAF.²⁷¹

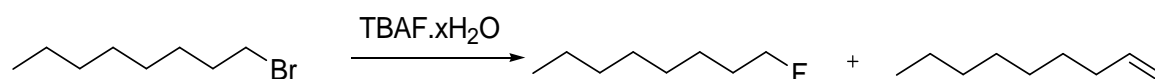


Schéma 3.39 :basicité de l'ion fluorure

Un schéma raisonnable rendant compte de ces résultats peut être avancé : le tosylate **34** peut être formé soit par une condensation de l'alcool **31** avec le sel **35** pour former l'alcoypyridinium **43**, celui-ci donnant alors par attaque nucléophile de l'ion tosylate le tosylate **43**, soit par l'attaque nucléophile de l'alcool 4-nitrobenzylique sur le fluorure de 1-méthyl-2-tosyloxy-pyridinium **44**. Comme nous l'avons vu

²⁷¹ Albanese, D. ; Landini, D. ; Penso, M. *J. Org. Chem.* ; **1998**, *63*, 9587-9589

précédemment lors de l'échange chlore-fluor du tosylate de 1-méthyl-2-chloropyridinium, la formation d'halogénure de tosylo rend plausible la seconde hypothèse.

Lorsque le TBAF est présent, la basicité du milieu est suffisante pour que le tosylate **34** cède un atome d'hydrogène benzylique au TBAF et forme le 4-nitrobenzaldéhyde **9**. Les autres aldéhydes sont probablement des fluorobenzaldéhydes issus de la substitution du groupement *p*-nitro mais n'ont pu être isolés.

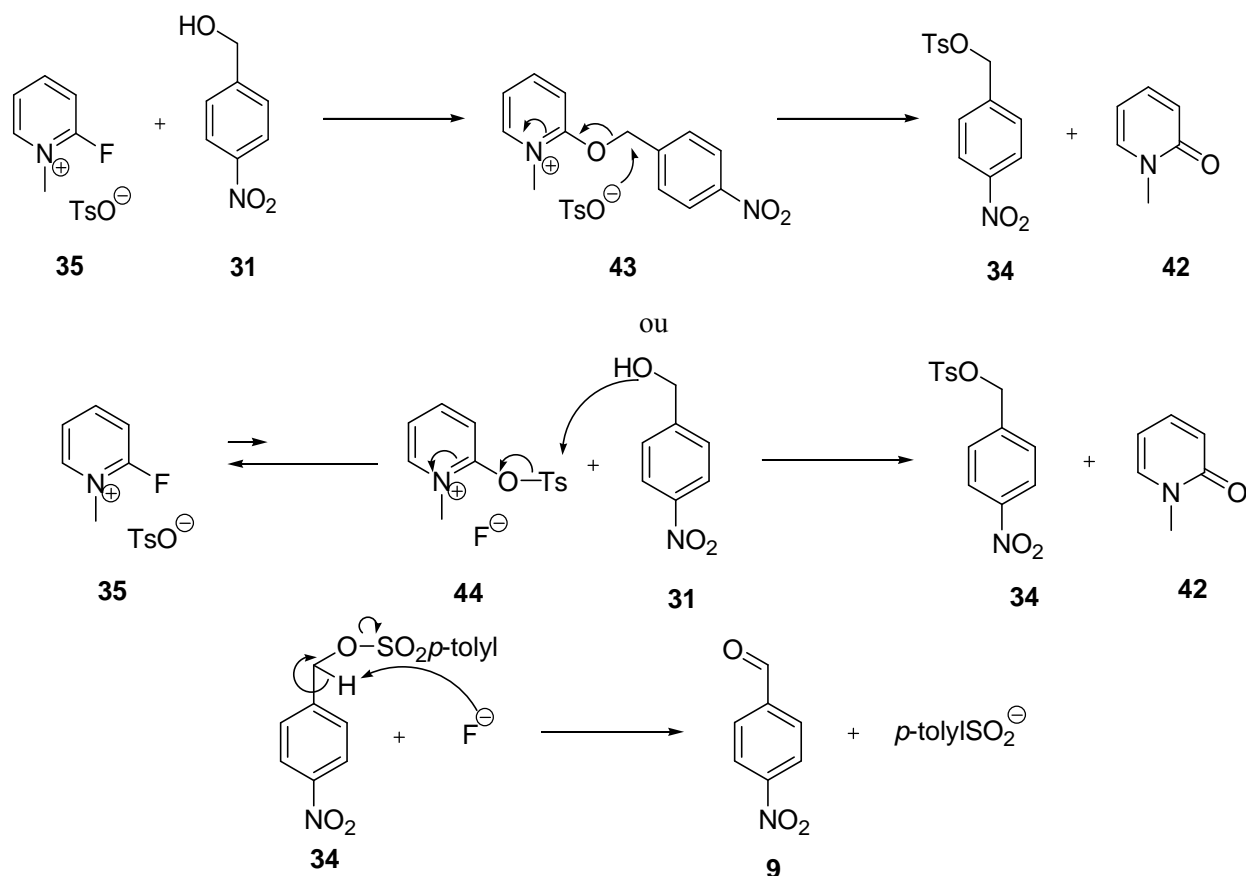


Schéma 3.40 : hypothèses de formation de tosylate de 4-nitrobenzyle et du 4-nitrobenzaldéhyde

Seul le mélange KF/CaF₂ a permis d'obtenir le fluorure **32** avec un rendement de 16% après 48 h de réaction. Dans ces conditions, le tosylate de 4-nitrobenzyle **34** et le 4-nitrobenzaldéhyde **9** sont également formés.

Le fluorure de calcium est connu pour exalter l'activité du fluorure de potassium tant sur le plan de la basicité que de la nucléophilie,²⁷² d'où la formation de l'aldéhyde **9** et du fluorure de 4-nitrobenzyle **32**, lequel peut-être issu aussi bien de la substitution du tosylate **34** que de celle du sel de pyridinium **43**.

²⁷² Clark, J.H. ; Hyde A.J. ; Smith , D.K. ; *Chem. Comm.*, **1986**, 791

Ichihara, J. ; Matsuo, T. ; Hanafusa, T. ; Ando, T. ; *Chem. Comm.*, **1986**, 793

III-2-3) Formation des sels de 2-alcoypyridinium et réactivité

Nous avons alors essayé de préparer les sels d'alcoypyridinium pour étudier leur réactivité.

Les alcools utilisés sont l'alcool benzylique, l'alcool 4-nitrobenzylique, le 1-décanol et le 2-décanol. Ces alcools ont été mis à réagir avec le tosylate **35** ou le triflate de 1-méthyl-2-fluoro-pyridinium **37** en présence d'une base azotée afin de capter le proton libéré lors de l'attaque de l'alcool. Le problème posé par cette préparation était la séparation des deux sels formés : le sel de 2-alcoypyridinium et le sel formé par la base azotée et l'acide fluorhydrique libéré lors de la réaction. Ces deux sels d'ammonium ont des solubilités assez proches. Après de multiples essais, il est ressorti que la tributylamine était la base la plus appropriée, car elle permet de solubiliser suffisamment le fluorure de tributylammonium dans le dichlorométhane comparativement aux sels de 2-alcoypyridinium. Mais l'efficacité de cette séparation diminue à mesure que la lipophilie de l'alcool utilisé augmente.

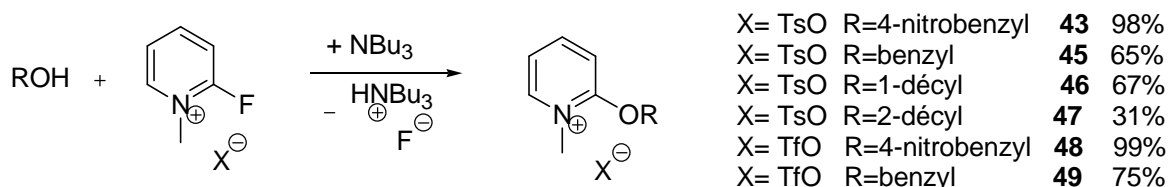


Schéma 3.41 : formation des sels de 2-alcoypyridinium

Une condition type est la suivante : à une solution de tosylate de N-méthyl-2-fluoropyridinium (560 mg, 2mmol) dissous dans 5 ml d'acétonitrile est ajouté un mélange de tributylamine (0,48 ml, 2 mmol) et d'alcool (2 mmol) dilué dans 2 ml d'acétonitrile. Le tout est laissé sous agitation magnétique à température ambiante pendant 1 heure. Le mélange est alors concentré sous vide puis le produit est cristallisé, soit par trituration dans le MTBE, soit par cristallisation dans un système chloroforme/MTBE.

De façon générale, l'isolement des triflates de 2-alcoypyridinium est plus facile que celui des tosylates correspondants : ils sont moins solubles dans un solvant tel que le chloroforme ce qui assure une meilleure séparation du fluorure de tributylammonium.

Lors des premiers essais, seul le mélange KF/CaF₂ avait permis d'obtenir le composé fluoré **32** (tableau 3.4). Une explication possible est comme nous l'avons vu dans le chapitre 1 une meilleure division du KF. Nous avons choisi ce réactif pour les essais de fluoration avec les sels de 2-alcoypyridinium. Mais avant, nous nous sommes intéressés aux conditions réactionnelles décrites par King pour la substitution nucléophile de bétylates d'alkyle : il avait montré qu'en milieu biphasique (eau/toluène), les ions fluorures fournis par le fluorure de potassium étaient capables de déplacer un groupement sulfonate (schéma 3.42).²⁷³

²⁷³ King, J. F.; Loosmore, S. M.; Aslam, M.; Lock, J. D.; McGarrity M. J. *J. Am. Chem. Soc.*; **1982**; 104(25); 7108-7122

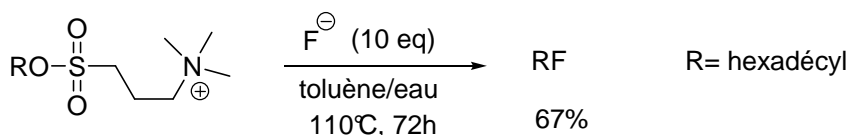
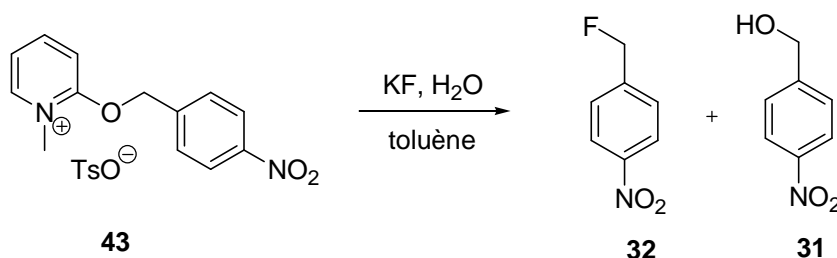


Schéma 3.42 : fluoration aqueuse de betylates

Nous avons donc utilisé des conditions similaires, à savoir l'utilisation d'un système biphasique constitué d'une solution aqueuse de fluorure de potassium (concentrations: 1M et 10M) et de toluène. En utilisant le tosylate de 1-méthyl-2-(4-nitrobenzyloxy)pyridinium **43**, il a été possible d'isoler le dérivé fluoré **32** ainsi que l'alcool 4-nitrobenzylique **31**, produit majoritaire issu de l'hydrolyse du sel d'alcoypyridinium (tableau 3.5).

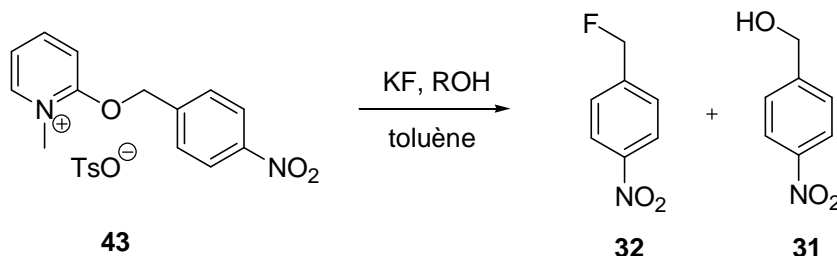


	Solvant	T (°C)	Temps de réaction (h)	32 (%)	31 (%)
KF aq (1M)	eau/toluène	85	12	12	88
KF aq (10M)	eau/toluène	85	3	15	85
KF (1M)	eau saturée en Na ₂ SO ₄ /toluène	85	12	8	92

Tableau 3.5 : utilisation de fluorures aqueux dans l'obtention du fluorure de 4-nitrobenzyle

La concentration du fluorure de potassium modifie peu le rendement puisque celui-ci passe de 12 à 15% en multipliant par 10 la quantité de fluorure. En revanche, il diminue si la phase aqueuse est saturée par une autre espèce (sulfate de sodium), ce qui peut être expliqué par une moins bonne solubilisation du fluorure dans ces conditions.

L'eau n'apparaissait pas le meilleur des co-solvants dans notre cas en raison de la possibilité d'hydrolyse du sel d'alcoypyridinium, des alcools ont été essayés ; un inconvénient étant la plus faible solubilité du fluorure de potassium dans ce type de solvant (tableau 3.6).



	Solvant	Température	Temps	32	31	Tosylate 34	Aldéhyde 9
KF (10 eq)	Ethanol	74	2	0	100	0	0
KF (10 eq)	<i>t</i> -butanol	83	15	50	30	13	Traces

Tableau 3.6 : utilisation de fluorures en milieu alcoolique dans l'obtention du fluorure de 4-nitrobenzyle

Avec un alcool primaire (méthanol, éthanol), seul l'alcool **31** est isolé. Comme avec l'eau, on peut imaginer l'attaque du groupement hydroxyle de l'alcool sur le tosylate de 1-méthyl-2-(4-nitrobenzyloxy)pyridinium, puis la libération de l'alcool 4-nitrobenzylique.

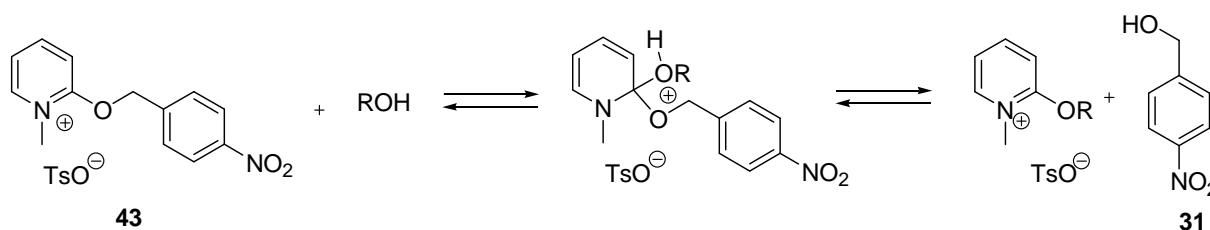
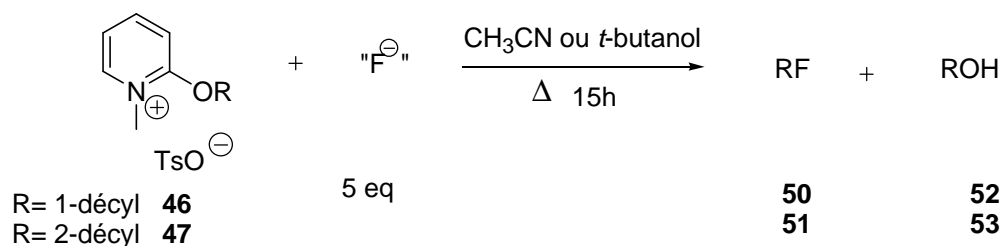


Schéma 3.43 : échange d'alcools dans les sels d'alkkoxyypyridinium

Par contre, en utilisant comme solvant le *t*-butanol, il est possible d'obtenir le dérivé fluoré **32** avec un rendement de 50% : cet alcool étant plus encombré, l'échange décrit ci-dessus est plus difficile et l'ion fluorure a le temps de réagir sur le sel d'alcooxyypyridinium.

Ces conditions ont alors été essayées avec les sels de pyridinium dérivés du 1-décanol et du 2-décanol et les résultats obtenus ont été comparés à ceux obtenus avec le mélange KF/CaF₂ (tableau 3.7).



Alcool de départ	réactif	solvant	produit	Rapport dérivé fluoré/alcool/produits d'élimination
1-décanol	KF	<i>t</i> -BuOH	1-fluorodécane	14/86/0
	KF/CaF ₂	CH ₃ CN	1-fluorodécane	8/92/0
2-décanol	KF	<i>t</i> -BuOH	2-fluorodécane	25/57/18
	KF/CaF ₂	CH ₃ CN	2-fluorodécane	7/26/67

Tableau 3.7 : obtention du 1-fluorodécane et du 2-fluorodécane

Le dérivé fluoré s'est formé dans tout les cas mais avec des rendements faibles. Il s'est également formé des produits d'élimination dans le cas du 2-décanol **52**. Ces derniers sont beaucoup plus importants lorsque la manipulation est faite dans l'acétonitrile en présence du mélange KF/CaF₂. Ceci n'est pas surprenant, le fluorure de calcium étant connu pour augmenter la nucléophilie du fluorure de potassium mais aussi sa basicité.

III-3) Préparation des fluorures de 1-méthyl-2-fluoropyridinium et quinolinium

Au cours des expériences précédentes, il est apparu que l'anion tosylate associé au cation pyridinium pouvait poser problème. Ceci nous a conduit à l'échanger pour un ion fluorure, l'espoir étant bien sûr que l'échange de l'atome de fluor en position 2 par un résidu alcoxy serait suivi de l'attaque nucléophile de cet anion fluorure (schéma 3.44)

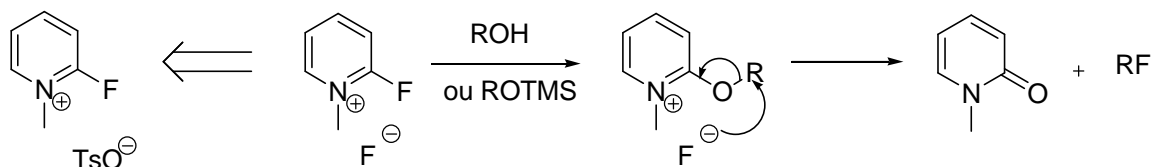


Schéma 3.44 : Intérêt supposé des fluorures de 2-fluoropyridinium

A noter qu'un tel sel présente une forte analogie avec les amines α,α -difluorées de type Yarovenko (cf chapitre I et IV).

III-3-1) Synthèse du fluorure de 1-méthyl-2-fluoropyridinium 55

Une possibilité aurait été de quaterniser la 2-fluoropyridine par traitement avec le chlorure de méthyle puis d'échanger l'ion chlorure par un ion fluorure. Cependant, cette voie paraissait difficile à mettre en œuvre : le chlorure de méthyle est gazeux.

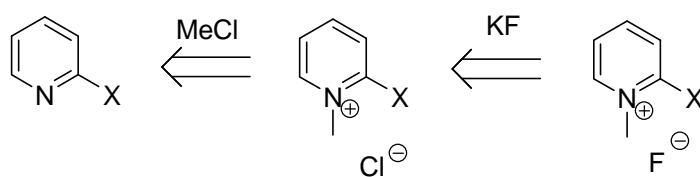


Schéma 3.45 : principe de formation d'un fluorure de pyridinium via un chlorure de pyridinium

Nous avons donc essayé de préparer le chlorure de pyridinium **54** à partir du tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium **43** précédemment synthétisés. Nous avons échangé l'ion tosylate du sel **43** par un anion chlorure à l'aide d'une résine échangeuse d'ion, l'IRA 400, utilisée sous sa forme chlorure d'ammonium.

Malheureusement les essais d'échange chlore-fluor n'ont pas donné le résultat escompté, le seul produit récupéré après évaporation des solvants étant la 1-méthylpyridone, probablement issue de l'hydrolyse du sel d'alkoxy-pyridinium (schéma 3.46).

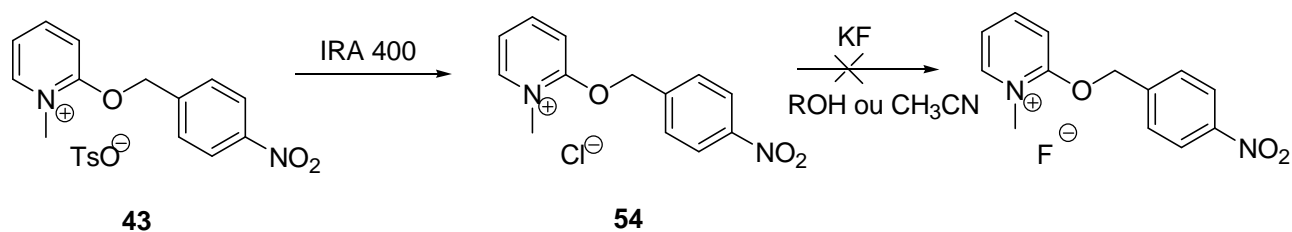


Schéma 3.46 : essai de formation d'un fluorure de pyridinium par échange chlorure/fluorure

Nous avons alors envisagé de développer une méthode permettant d'échanger directement le contre-ion sulfonate par un ion fluorure. Aucun échange de ce type n'est, à notre connaissance, décrit dans la littérature. Sachant que les fluorures d'ammonium sont moins solubles dans les solvants organiques que les tosylates homologues, nous avons cherché une méthode qui nous permette de faire précipiter le fluorure de pyridinium.

Ces conditions sont réunies lorsque le tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium est traité par un fluorure d'ammonium tel que le TBAF ou le TBAT **7** dans le dichlorométhane ou le chloroforme (schéma 3.47). Dès que le TBAF ou le TBAT (triphényldifluorosilicate de tétrabutylammonium) est ajouté à la solution du sel de pyridinium **35** dans l'un ou l'autre de ces solvants, un précipité se forme. L'analyse RMN (^1H , ^{13}C) de ce solide est en accord avec la structure du fluorure **55** (présence du groupement 1-méthyl-2-fluoropyridinium et absence du groupement tosylate) et la RMN du fluor indique la présence de deux atomes de fluor différents.

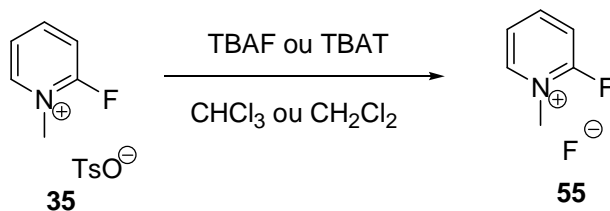


Schéma 3.47 : essai de formation d'un fluorure de pyridinium par échange sulfonate/fluorure

Le même procédé peut être utilisé pour le triflate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium **37** et le sel **55** est alors isolé quantitativement.

Le sel **55** pouvant rapidement s'hydrolyser, le TBAT a été préféré au TBAF : lorsque le TBAF trihydrate est ajouté au sel de pyridinium **35** en solution, un léger trouble apparaît mais disparaît aussitôt. Il semble donc que le fluorure de 1-méthyl-2-fluoropyridinium formé est aussitôt hydrolysé par l'eau présent dans le TBAF : le seul produit récupéré est la 1-méthylpyridinone. Au lieu de sécher le TBAF, ce qui présente beaucoup de difficultés (voir chapitre I), nous avons utilisé un sel fluoré organique anhydride, le TBAT²⁷⁴, dont la préparation a été décrite dans le chapitre II et qui est connu pour libérer un fluorure en relarguant le fluorotriphénylsilane²⁷⁵. Ce dernier peut être recyclé après chromatographie sur colonne de silice.

L'utilisation du TBAT permet d'obtenir un rendement quantitatif pour cet échange (schéma 3.48).

²⁷⁴ Handy, C. J.; Lam, Y.-F.; DeShong, P. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3542-3543

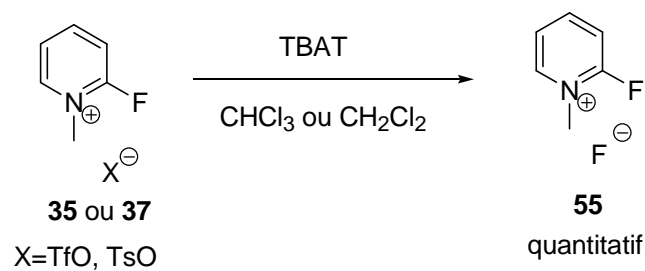


Schéma 3.48 : formation du fluorure de 2-fluoropyridinium

III-3-2) Synthèse du fluorure de 1-méthyl-2-fluoroquinolinium **63**

Des essais de préparation du fluorure de 1-méthyl-2-fluoroquinolinium **63** ont également été menés, l'espoir étant que ce sel présenterait une plus grande réactivité que le sel de pyridinium correspondant **55**.

Deux voies ont été utilisées pour obtenir le triflate de 1-méthyl-2-chloroquinolinium **58** à partir de la quinoline. La première voie comporte trois étapes avec un rendement global de 23% (schéma 3.49) :

i) une quaternisation de la quinoléine par réaction avec le tosylate de méthyle.

ii) une oxydation du tosylate de 1-méthylquinolinium **56** en 1-méthylquinolone **57** par le permanganate de potassium.

iii) une chloration de la 1-méthylquinolone **57** par le chlorure de phosphoryle.

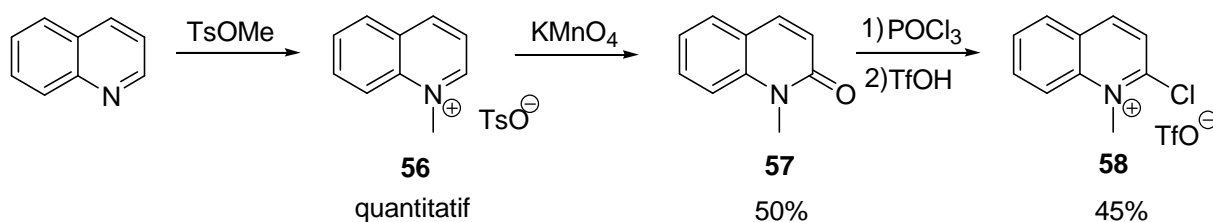


Schéma 3.49 : synthèse du triflate de 1-méthyl-2-chloroquinolinium à partir du tosylate de 1-méthylquinolinium

Les deux premières étapes sont inspirées de la publication de Venkov sur la synthèse d'hydroquinolones²⁷⁶ ; cet auteur indique que les rendements de l'étape d'oxydation varient de 35 à 95%. Le rendement moyen obtenu pour la formation de la 1-méthylquinolone est donc acceptable.

La troisième étape s'inspire également de la littérature²⁷⁷ (schéma 3.50). L'échange chlorophosphate/chlorure décrit ci-dessous est favorisé par l'apport d'ions chlorures lors de l'addition de triéthylamine. Cependant l'échange n'est pas total.

²⁷⁵ Pilcher, A. S.; DeShong, P. *J. Org. Chem* **1996**, *61*, 6901-6905

²⁷⁶ Venkov, A.P. ; Statkova,-Abeghe, S. ; *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 4, 1451-1460

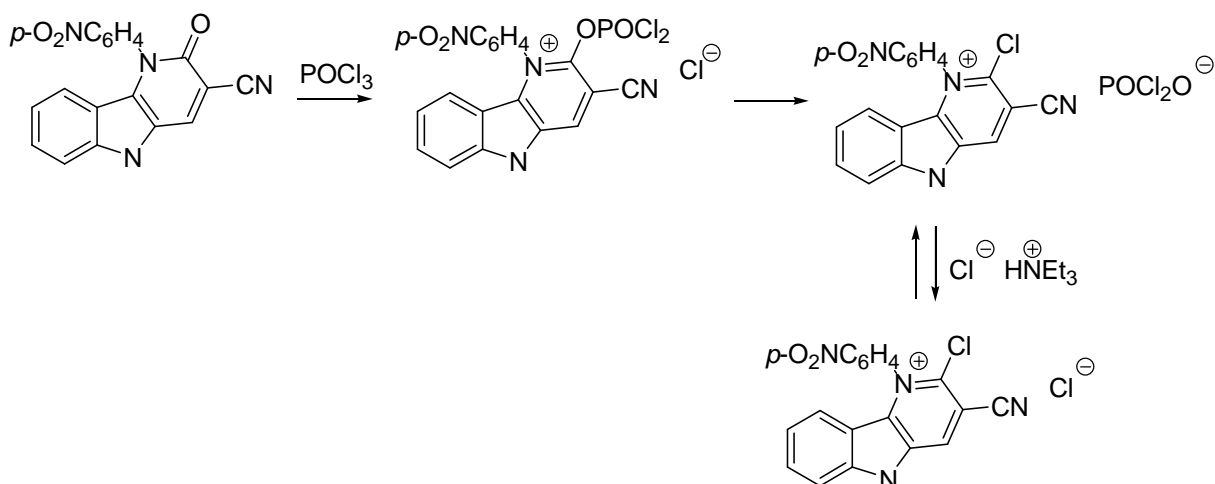
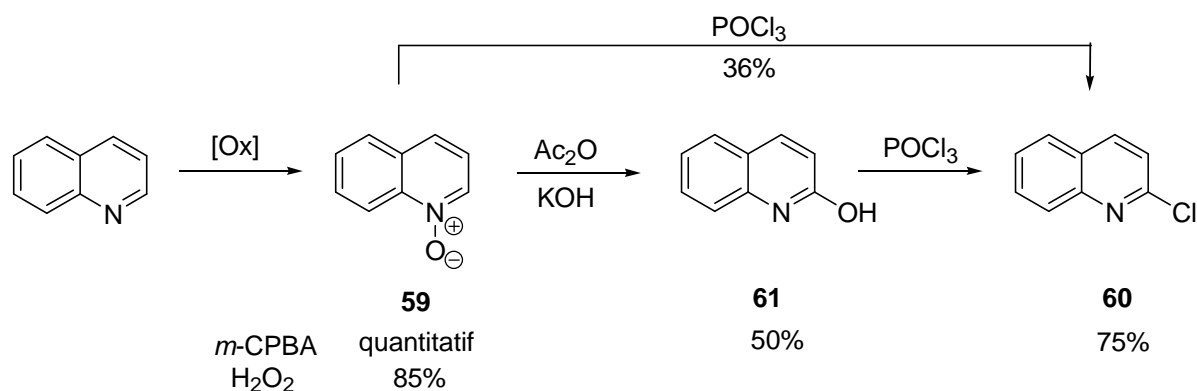


Schéma 3.50 : exemple de chloration d'une quinolone par le chlorure de phosphoryle

Afin de former le triflate de 1-méthyl-2-fluoroquinolinium, l'acide triflique a donc été ajouté au mélange 1-méthylquinolone/POCl₃. L'échange chlorophosphate-triflate doit être favorisé pour deux raisons : il permet la formation d'un acide plus faible et le triflate de 1-méthyl-2-chloroquinolinium est moins soluble dans le milieu réactionnel et précipite. Le produit peut donc être récupéré par filtration ; cependant il doit être purifié par cristallisation dans un mélange acétonitrile/MTBE.

Les rendements obtenus par cette voie sont faibles, c'est pourquoi nous avons envisagé une nouvelle approche. Cette deuxième voie permet d'obtenir le sel **58** avec un rendement global compris entre 32 et 38%. Elle se compose des étapes suivantes (schéma 3.51):

- i) la formation du N-oxyle de la quinoline **59** par traitement au *m*-CPBA ou à l'eau oxygénée de la quinoléine
- ii) soit le réarrangement du N-oxyle en 2-chloroquinoline **60** par action du chlorure de phosphoryle, soit la conversion du N-oxyle par traitement à l'anhydride acétique et à la potasse en 2-hydroxyquinoline **61**, laquelle est transformée en 2-chloroquinoline **60** par action du chlorure de phosphoryle
- iii) la quaternisation de la 2-chloroquinoline **60** par traitement avec le triflate de méthyle



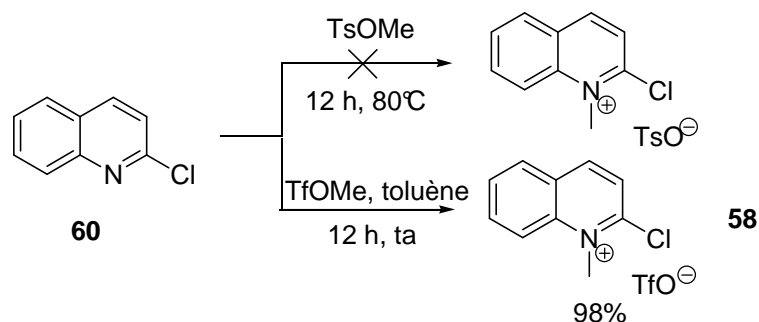


Schéma 3.51 : Synthèse du triflate de 1-méthyl-2-chloroquinolinium à partir du N-oxyde de quinoline

L'oxydation de la quinoline peut être réalisée quantitativement avec le *m*-CPBA, mais l'utilisation d'eau oxygénée donne également un bon rendement (85%). La formation de la 2-chloroquinoline à partir de ce composé est plus délicate ; la synthèse de la 2-hydroxyquinoline montre que le problème se présente également dans ce cas : le rendement est moyen (50%) et il se forme dans ces manipulations des quinolines substituées en position 4.

La 2-chloroquinoline est enfin convertie en triflate de quinolinium **58** par traitement avec le triflate de méthyle dans le toluène à température ambiante. Le temps de réaction est plus long qu'avec la 2-chloropyridine – 12 heures au lieu d'une heure – ; l'explication est que le doublet libre de l'azote de la 2-chloroquinoline est plus désactivé que celui de la 2-chloropyridine : il est même impossible d'obtenir le tosylate de 1-méthyl-2-chloroquinolinium par traitement de **60** avec le tosylate de méthyle.

Le triflate de 1-méthyl-2-fluoroquinolinium **62** est obtenu par échange chlore/fluor en utilisant les conditions précédemment définies pour le sel de pyridinium **37** (schéma 3.52).

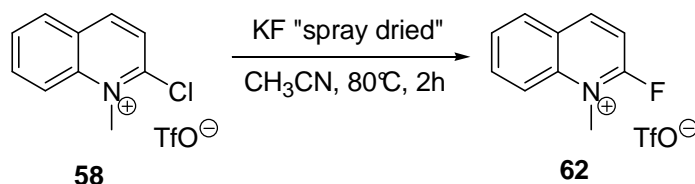


Schéma 3.52 : obtention du triflate de 1-méthyl-2-fluoroquinolinium par échange chlore/fluor

La réactivité du triflate de 1-méthyl-2-fluoroquinolinium **62** contraste un peu avec celle du triflate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium **37**. Ainsi, lorsqu'il est mis en présence de DMSO, il se transforme rapidement en carbostyryle (30 minutes).

Une hypothèse plausible est la formation d'un sulfonium, comme cela se produit décrite par Mukaiyama dans l'oxydation d'alcools en aldéhyde par les sels de pyridinium dans le DMSO : c'est ce que nous constaterons dans le paragraphe suivant.

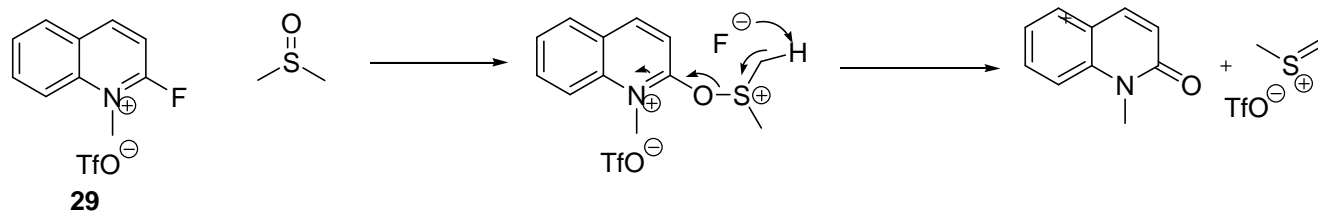


Schéma 3.53 : réactivité du triflate de 1-méthyl-2-fluoroquinolinium avec le DMSO

Le fluorure de 1-méthyl-2-fluoroquinolinium **63** a été obtenu de la même façon que le fluorure de 1-méthyl-2-fluoropyridinium, en utilisant le TBAT pour effectuer l'échange de contre-anion (schéma 3.54).

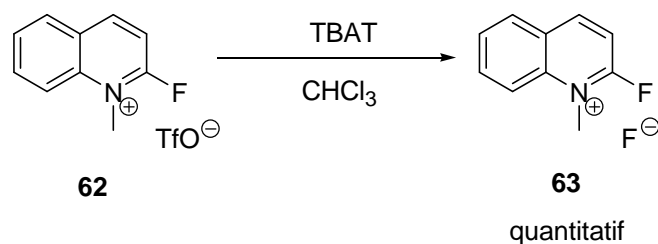
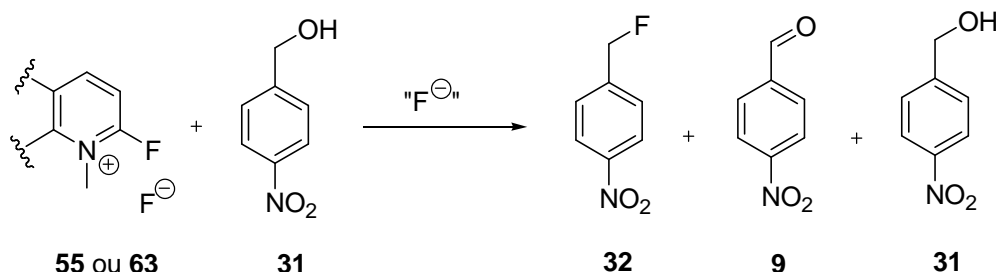


Schéma 3.54 : formation du fluorure de 1-méthyl-2-fluoroquinolinium

III-3-3) Essais de fluoration avec les fluorures de pyridinium **55** et de quinolinium **63**

Les essais de fluoration de l'alcool 4-nitrobenzylique par ces deux sels ont été effectués en opérant en présence de divers fluorures (tableau 3.8). Tous deux ont donné des résultats similaires.



réactif	Source de fluorure	Conditions opératoires			produits		
		solvant	température	temps	32	9	31
fluorure de pyridinium	KF/NEt ₃	CH ₃ CN	81°C	48 h	----	----	90%
	-----	CH ₃ CN	81°C	48 h	22%	----	53%
	-----	DMSO	130°C	24 h	----	70%	----
fluorure de quinolinium	KHF ₂	CH ₃ CN	81°C	96 h	16%	----	72%
	KF/NEt ₃	CH ₃ CN	81°C	48 h	----	----	95%
	-----	CH ₃ CN	81°C	96 h	31%	----	60%
	-----	CH ₃ CN	81°C	48 h	3%	----	85%
	KHF ₂	CH ₃ CN	81°C	48 h	3%	----	85%

Tableau 3.8 : obtention du fluorure de 4-nitrobenzyle

L'aldéhyde **32** ne se forme que dans le DMSO, vraisemblablement par oxydation de Swern de l'alcool **31** (schéma 3.55).

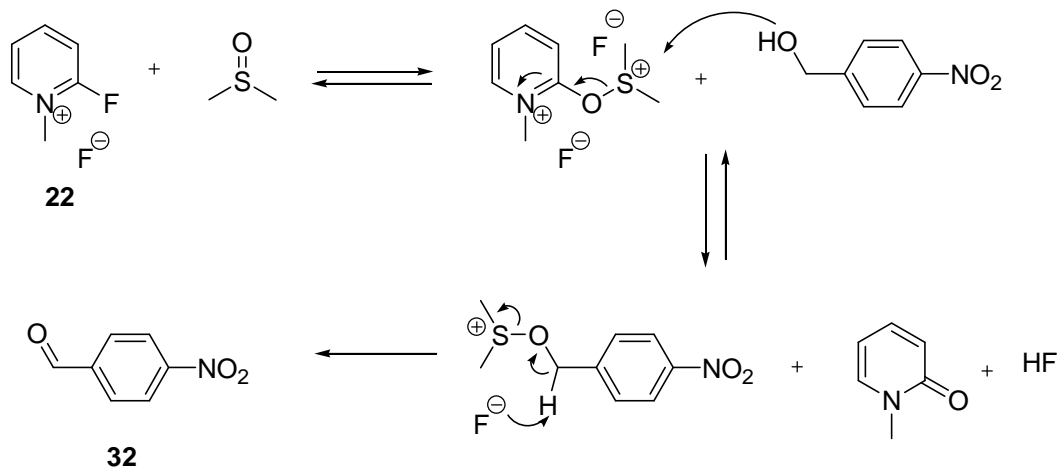


Schéma 3.55 : oxydation de l'alcool 4-nitrobenzylique dans le DMSO

En l'absence de DMSO, le fluorure de 4-nitrobenzyle **32** est observé. La conversion est incomplète après plusieurs heures, cependant.

Le 1-décanol et le 2-décanol ont été également essayés avec le fluorure de 1-méthyl-2-fluoropyridinium. Dans un premier temps, l'alcool a été mis à réagir avec deux équivalents de sel de pyridinium **55** dans l'acétonitrile. Après 15 heures à reflux, aucune fluoration du 1-décanol n'est observée. Le 2-décanol donne par contre des produits d'élimination (15%), qui ont été caractérisés par analyse CPV. Un résultat voisin est obtenu en l'absence de solvant. Dans le cas du 2-décanol, une analyse par CPV du produit brut indique un rapport oléfine/alcool de 2/1 après 15 heures de réaction à 80°C.

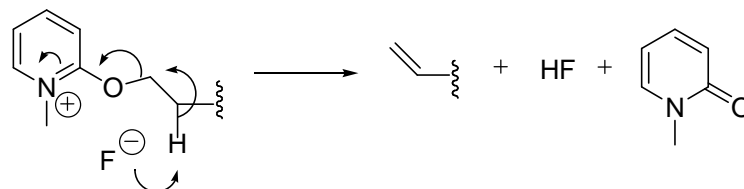


Schéma 3.56 : processus d'élimination dans les sels d'alkoxyiminium

Le fluorure de pyridinium **55**, ou de quinolinium **63**, se révèle moins efficace que le tosylate **35**, puisqu'il ne permet que de fluorer l'alcool 4-nitrobenzylique.

Ce fait permet de faire quelques hypothèses. La seule différence entre les sels **35** et **55** est le remplacement de l'anion tosylate par l'anion fluorure. Dans le cas du sel **55**, l'anion fluorure doit être très proche du cation pyridinium et il est donc possible que l'attaque sur la position 2 de l'alkoxyiminium intermédiairement formé soit favorisée (schéma 3.57), ce qui a pour conséquence la reformation du fluorure de 1-méthyl-2-fluoropyridinium **55** et de l'alcool et donc une diminution de la réactivité de ce sel.

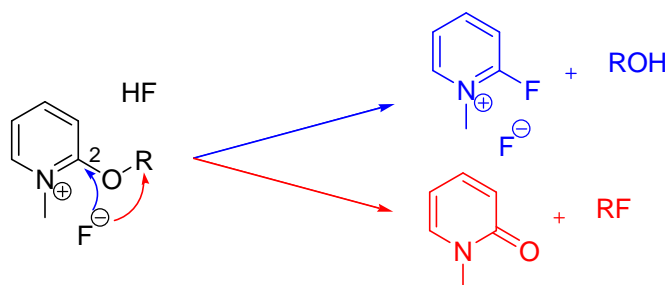


Schéma 3.57 : possibilités d'attaque de l'ion fluorure dans les sels d'alkoxyiminium

En encombrant l'azote du noyau pyridinique, le contre-ion fluorure doit en principe être éloigné de l'atome d'azote, avec pour conséquence une plus faible tendance de cet ion à attaquer en position 2 et donc un accroissement de sa réactivité. Nous avons donc essayé de remplacer le groupe N-méthyle par un reste adamantantyle.

III-4) Préparation des sels de 1-adamantyl-2-fluoropyridinium

Peu d'exemples de formation de sels de N-adamantylpyridinium sont donnés dans la littérature. Une publication décrit la formation du bromure de 1-adamantylpyridinium par traitement de la pyridine avec le bromoadamantane.²⁷⁸ La réaction est menée dans l'eau à 180°C (schéma 3.58).

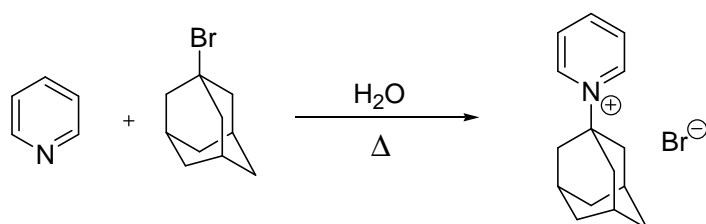


Schéma 3.58 : exemple de quaternisation d'une pyridine par un motif adamantyle

De telles conditions ne sont bien sûr pas applicables à notre substrat (attaque de l'eau). L'eau a donc été remplacé par le toluène, qui avait été utilisé comme solvant pour la N-méthylation de la 2-fluoropyridine. Un essai a été effectué sans succès en faisant réagir la 2-chloropyridine **39** avec le bromoadamantane **64** dans le toluène à reflux pendant plusieurs jours.

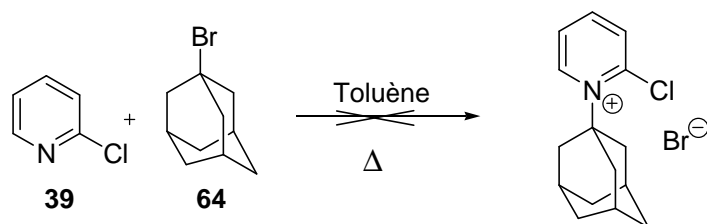


Schéma 3.59 : essai de quaternisation de la 2-chloropyridine par le bromoadamantane

Un traitement de la 2-chloropyridine par le tosylate ou le triflate d'adamantyle paraissait plus prometteur.

Le 1-adamantanol **65** a été obtenu selon la littérature²⁷⁹ par oxydation de l'adamantane **66** avec le trioxyde de chrome (schéma 3.60).

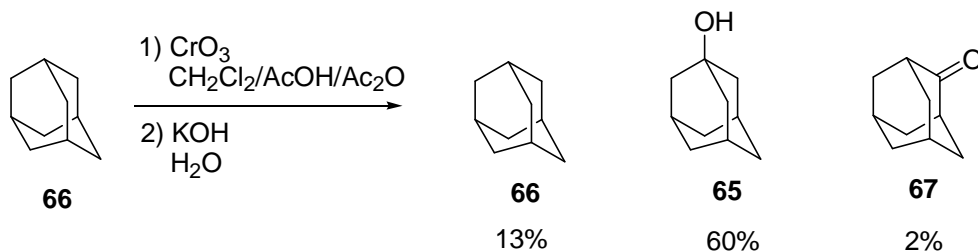


Schéma 3.60 : oxydation de l'adamantane

²⁷⁸ Sokolenko, V.A. ; Svirskaya, N.M. *Chem. Heterocycl. Compd* **1987**, 23, 817-819

²⁷⁹ Linz, T. ; Schaefer, H.J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6581-6582

Sa conversion en triflate ou tosylate correspondant est difficile, en raison de leur sensibilité à l'hydrolyse. Ainsi, les méthodes classiques pyridine/TsCl ou NaH/TsCl donnent des mélanges d'alcool **65** et de tosylate **68**.

Un essai de tosylation à l'aide du triflate N-méthyl-N'-tosylimidazolium comme agent tosylant (voir chapitre précédent) n'a donné aucun résultat (schéma 3.61).

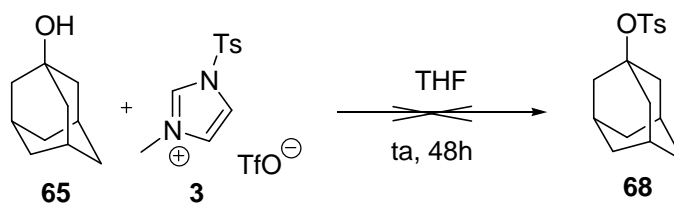


Schéma 3.61 : essai de tosylation de l'adamantanol

Face à ces difficultés, nous avons traité l'adamantanol par l'anhydride triflique et la 2-chloropyridine sans chercher à isoler le triflate d'adamantyle. Lorsque la 2-chloropyridine est en excès (2 équivalents), on obtient ainsi effectivement le triflate de 1-adamantyl-2-chloropyridinium **69** avec un très bon rendement (schéma 3.62).

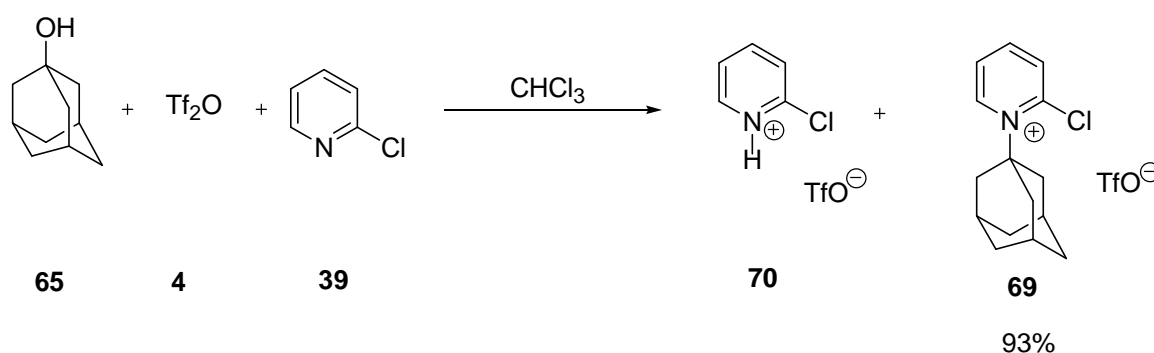


Schéma 3.62 : formation du triflate de 1-adamantyl-2-chloropyridinium

Il se forme également le triflate de 2-chloropyridinium **70**. La séparation de ces deux sels s'est avérée difficile. Cependant, par ajout d'une amine tertiaire (tributylamine ou triéthylamine), un triflate d'ammonium et la 2-chloropyridine se forment et peuvent être éliminés (schéma 3.63) : en diluant le brut réactionnel dans le MTBE tous deux passent en solution tandis que le triflate de 1-adamantyl-2-chloropyridinium précipite et peut être isolé par filtration.

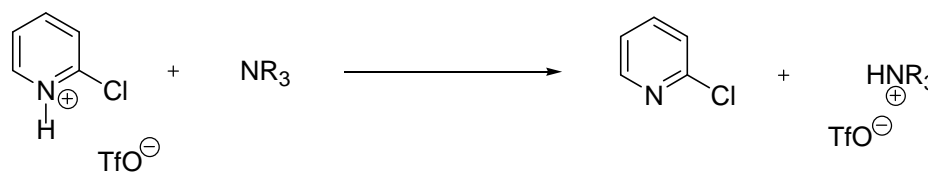


Schéma 3.63 : élimination du triflate de 1-H-2-chloropyridinium

Contrairement à ce qui se passe avec la tributylamine, lorsqu'on utilise la triéthylamine il est nécessaire de faire plusieurs recristallisations du sel obtenu dans un mélange chloroforme/*t*-butyl-méthyléther afin d'obtenir le sel **69** pur.

L'étape suivante est l'échange chlore/fluor. Cette étape a également posé des problèmes (schéma 3.64). En traitant le sel **69** par du fluorure de potassium comme précédemment, une importante dégradation est observée (RMN).

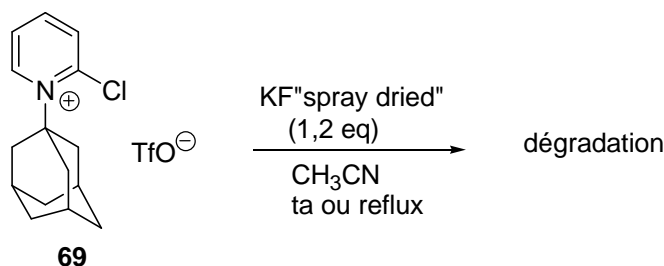


Schéma 3.64 : essai d'échange chlore/fluor sur le triflate de 1-adamantyl-2-chloropyridinium

En augmentant la quantité de fluorure de potassium utilisé, il a été possible de réduire le temps de réaction et de récupérer un peu du produit désiré (schéma 3.65).

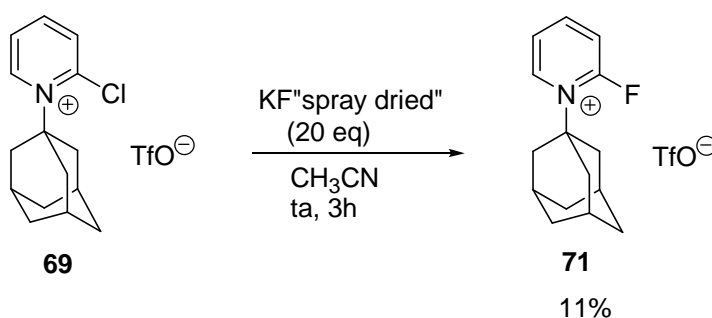


Schéma 3.65 : formation du triflate de 1-adamantyl-2-fluoropyridinium

Une autre méthode a alors été envisagée. De la même manière que la réaction du fluorotriphénylsilane avec le fluorure de tétrabutylammonium donne le TBAT **7**, du difluorotriphénylsilicate de potassium devrait en principe se former par traitement du fluorotriphénylsilane avec le fluorure de potassium. Cette méthode permettrait éventuellement de « solubiliser » du fluorure de potassium dans des solvants tels que le chloroforme ou le dichlorométhane. Ceci peut être un avantage dans ce cas : dans de telles conditions, il est possible d'utiliser un solvant (dichlorométhane) où les ions chlorures ou fluorures, à priori responsables de la dégradation du produit, sont moins solubles et en plus faible concentration.

Le sel **69** a été dissous dans le chloroforme en présence de deux équivalents de KF « spray dried » et d'un équivalent de fluorotriphénylsilane. Après 12 heures à température ambiante, le produit **71** désiré est effectivement obtenu avec un rendement sensiblement meilleur (26% ; schéma 3.66). Cependant, même dans ces conditions, beaucoup de dégradation est encore observée.

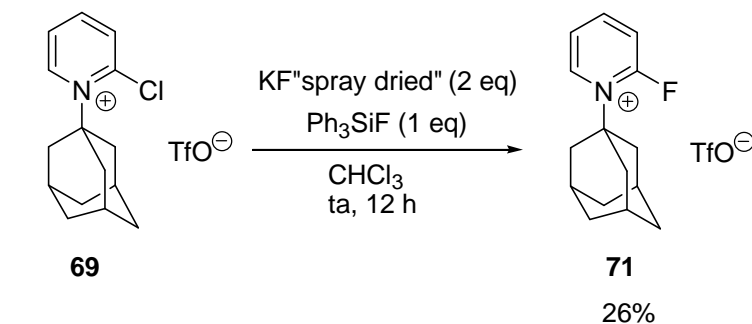


Schéma 3.66 : échange chlore/fluor catalysé par le fluorotriphénylsilane

Lorsque le triflate de 1-adamantyl-2-fluoropyridinium **71** est mis en présence de TBAT, le fluorure de 1-adamantyl-2-fluoropyridinium **72** est récupéré par filtration après ajout de MTBE avec un bon rendement (67% ; schéma 3.67).

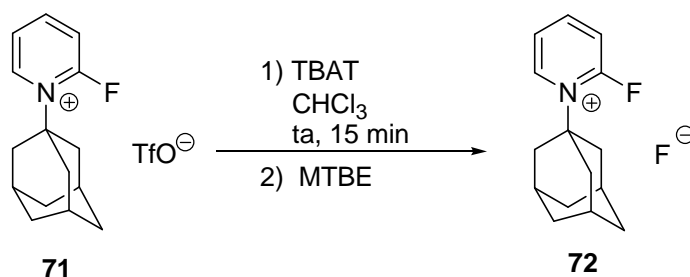


Schéma 3.67 : préparation du fluorure de 1-adamantyl-2-fluoropyridinium

Ainsi, après avoir résolu le problème de la quaternisation de la 2-chloropyridine par un motif adamantyle, partiellement résolu celui de l'échange chlore/fluor de triflate de 1-adamantyl-2-chloropyridinium formé, il a été possible d'isoler le triflate **71** et le fluorure de 1-adamantyl-2-fluoropyridinium **72**.

Cependant, les quantités de produits obtenus étaient insuffisantes pour pouvoir mener une étude sur la réactivité de ces composés et nous avons décidé par la suite d'explorer une voie différente.

Avec le fluorure de 1-méthyl-2-fluoropyridinium **55**, il avait été constaté que le fluorure de 4-nitrobenzyle **32** est obtenu à partir de l'alcool **31** lorsque la triéthylamine n'était pas ajoutée au milieu réactionnel. Ainsi, lors de la formation de l'alkoxypyridinium, il se forme également un équivalent d'acide fluorhydrique qui réagit avec le contre ion fluorure pour former un hydrogénéodifluorure.

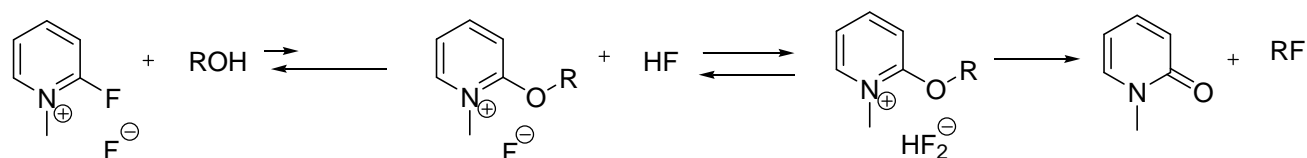


Schéma 3.68 : chemin réactionnel possible de la fluoration par le fluorure de 1-méthyl-2-fluoropyridinium

Nous pouvons supposer que l'agent fluorant était l'ion HF_2^- . L'utilisation des sels d'hydrogénéodifluorures a alors été envisagée.

III-5) Essais de fluoration par le réactif de Mukaiyama en présence de polyhydrogénofluorures de tétrabutylammonium TBAF.xHF

Par comparaison à des fluorures tels que le KF ou le TBAF, les polyhydrogénofluorures de tétrabutylammonium présentent certains avantages : ils sont solubles dans de nombreux solvants et peuvent être rendus anhydres.

Ils ont notamment été utilisés pour former des dérivés fluorés à partir de dithioacétals et d'époxydes et sont même recommandés pour convertir des tosylates d'alkyles en fluorures correspondants (schéma 3.69) : ^{131, 174, 193}

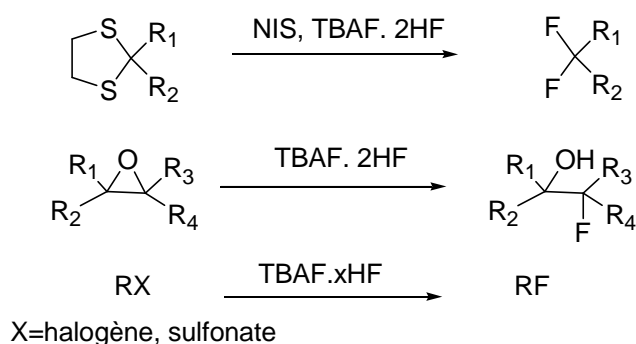


Schéma 3.69 : utilisation des polyhydrogénofluorures en synthèse fluorée

Le plus utilisé est l'hydrogénodifluorure de tétrabutylammonium TBAF.HF **74**, ou TBABF. Il est obtenu selon Hara²⁸⁰ en traitant du TBAF par un équivalent d'acide fluorhydrique aqueux. (schéma 3.70)

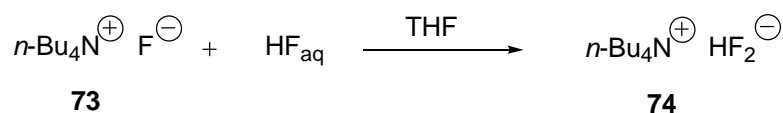


Schéma 3.70 : préparation du TBABF

²⁸⁰ Akiyama, Y. ; Fukuhara, T. ; Hara, S. *Synlett*, **2003**, 10, 1530-1532

III-5-1) Réactivité du TBABF 74 avec les sels d'alkoxy-pyridinium

Le tosylate de pyridinium **43** ainsi que le tosylate de pyridinium **46** ont été utilisés pour cette étude.

En présence de deux équivalents de TBABF non déshydraté, la fluoration du tosylate de pyridinium **43** est rapide puisque la réaction est terminée en moins d'une heure. L'ion hydrogénodifluorure paraît donc agir directement sur le sel d'alkoxy-pyridinium alors qu'avec le mélange KF/CaF₂, il paraissait vraisemblable que le dérivé fluoré soit formé à partir du tosylate correspondant.

Avec un TBABF dihydrate, l'hydrolyse d'une partie du sel de pyridinium réduit le rendement, mais le dérivé fluoré **32** est le produit majoritaire (schéma 3.71).

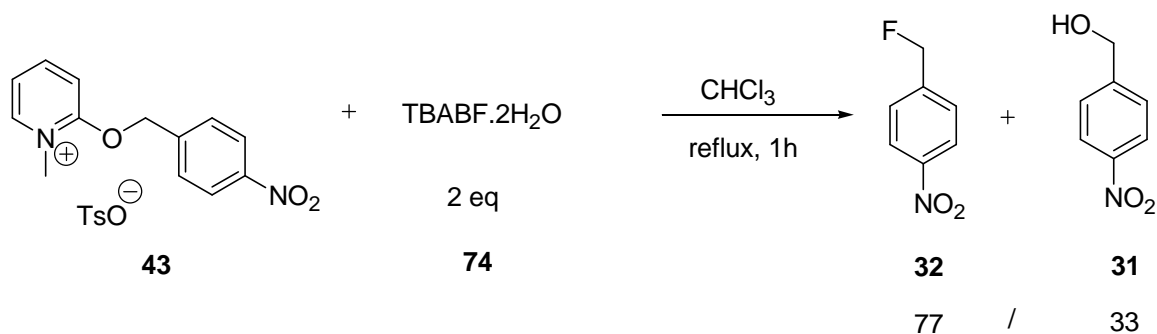


Schéma 3.71 : fluoration du tosylate de 1-méthyl-2-(4-nitrobenzyloxy)pyridinium par le TBABF

Après séchage du TBABF sous vide à 100°C pendant 15 minutes, sa réactivité est conservée et le fluorodécane **50** est alors obtenu avec un excellent rendement à partir du tosylate de pyridinium **46**.

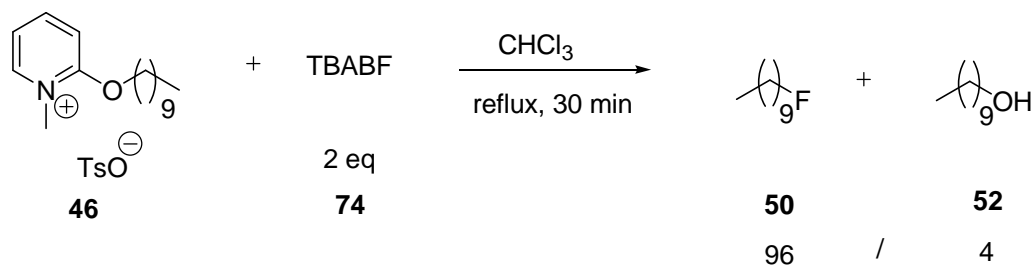
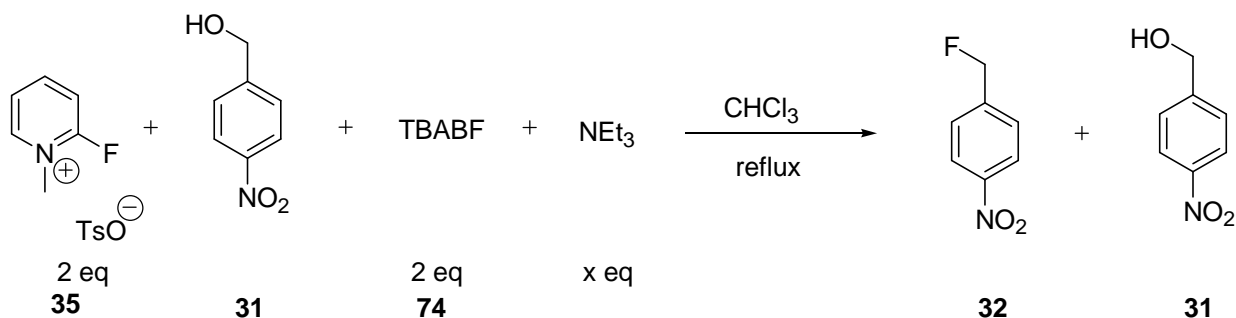


Schéma 3.72 : fluoration du tosylate de 1-méthyl-2-(decanoxy)pyridinium par le TBABF

Le TBABF s'étant révélé efficace pour la fluoration des sels d'alkoxy-pyridinium, nous avons cherché à transformer des alcools en dérivés fluorés correspondants par traitement avec le tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium **35** en présence de TBABF.

III-5-2) Fluoration de l'alcool 4-nitrobenzylique par le réactif **35**.TBABF 74.NE₃

Le traitement de l'alcool 4-nitrobenzylique par un mélange de tosylate **35** et de TBABF a alors été tenté, avec l'espoir de former in situ un sel d'alkoxyypyridinium dont l'attaque par le TBABF aurait en « un seul pot » fourni le fluorure **32**. La triéthylamine a également été ajoutée au mélange afin de favoriser la formation du sel d'alkoxyypyridinium. Les résultats figurent dans le tableau 3.9.



Nb. Eq. NEt ₃ / alcool	Temps de réaction	Conversion 31
0	½ h	30%
	1h	51%
1	½ h	83%
	1h	92%
3	½ h	86%
	1h	90%

Tableau 3.9 : étude de l'influence de la triéthylamine

Diverses quantités de triéthylamine ont été essayées. Il avait été observé dans la littérature que le caractère nucléophile des ions fluorures est fortement réduit par protonation²⁸¹ et que l'ajout de base azotée au TBABF renforçait sa réactivité dans le cas de substitutions nucléophiles.²⁸² Dans notre cas, cet effet n'est pas très sensible. En effet, il n'y a pas de variation notable si l'on opère en présence d'un ou de trois équivalents de triéthylamine.

En revanche, la présence d'un équivalent de triéthylamine permet d'améliorer la vitesse de réaction, la formation du sel d'alkoxyypyridinium étant probablement favorisée par la présence de base qui piège le proton libéré lors de l'étape 1 (schéma 3.73).

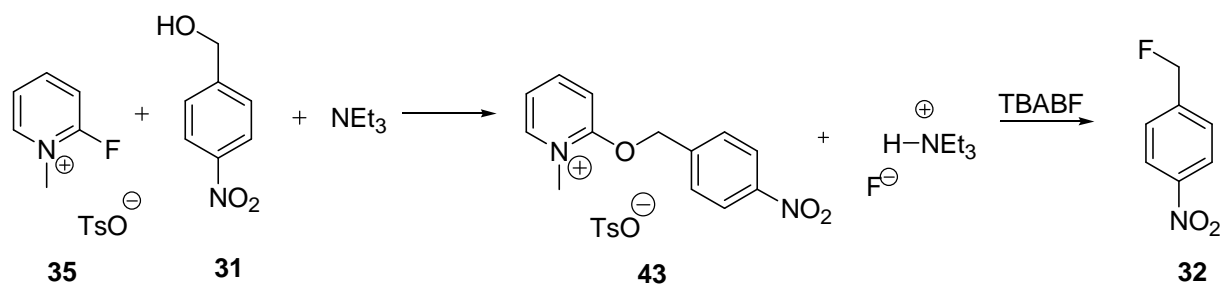


Schéma 3.73 : rôle du premier équivalent de triéthylamine dans la réaction

²⁸¹ Landini, D. ; Maia, A. ; Rampoldi, A. *J. Org. Chem* **1989**, *54*, 328-332

²⁸² Moughamir, K.; Atmani, A.; Mestdagh, H.; Rolando, C.; Francesch, C. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7305-7306

Le triflate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium **37** a donné des résultats voisins de ceux obtenus avec **35** : sa réactivité est comparable à celle du tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium **35**. Par contre, le fluorure de 1-méthyl-2-fluoropyridinium **55** est quasiment inactif dans ces conditions. En présence d'un équivalent de triéthylamine et après 15 heures de reflux, il ne s'est formé que 7% du dérivé fluoré **32**, ce qui ressemble aux rendements obtenus en l'absence de TBABF. En fait, les conditions de l'expérience présente et celles des expériences précédentes sont très semblables. Lorsque le fluorure de pyridinium est utilisé, il est probable que l'anion fluorure se transforme en ion hydrogénodifluorure lors de la formation du sel d'alcoypyridinium. Cependant la vitesse de réaction est alors réduite, probablement à cause de l'attaque majoritaire de la position 2 du pyridinium par un anion HF_2^- (schéma 3.74).

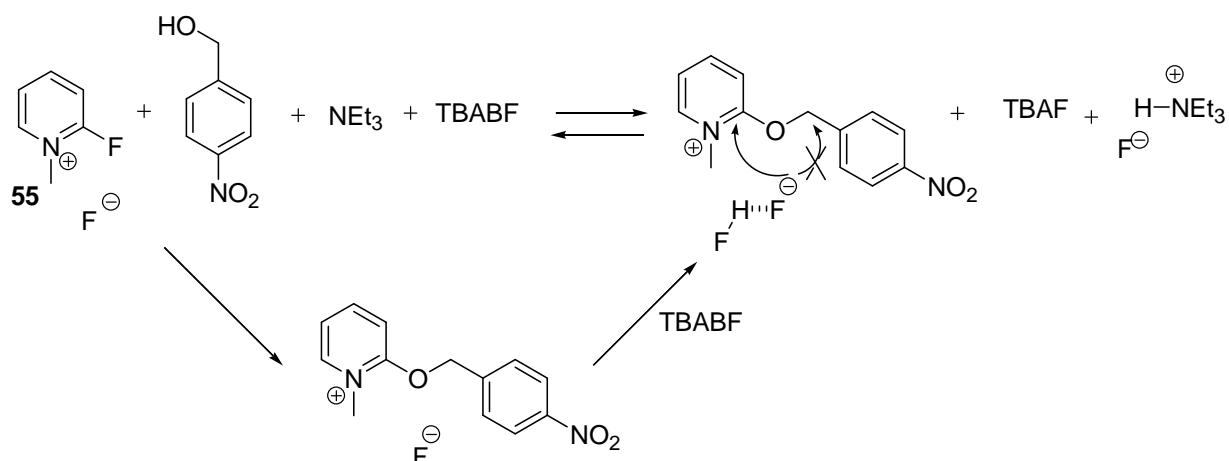


Schéma 3.74 : réactivité du fluorure de 1-méthyl-2-fluoropyridinium

III-5-3) Difluoration du 4-nitrobenzaldéhyde

Les conditions de fluoration des alcools par le réactif de Mukaiyama ayant été déterminées, nous avons cherché à étendre cette méthode à la fluoration des composés carbonylés. Ces conditions précédentes ont d'abord été essayées avec le 4-nitrobenzaldéhyde **9**, l'espoir étant, rappelons-le, que l'addition d'un ion fluorure au groupement carbonyle serait suivie d'une réaction analogue à celle observée avec l'alcool 4-nitrobenzylique par action du sel **35** (schéma 3.75).

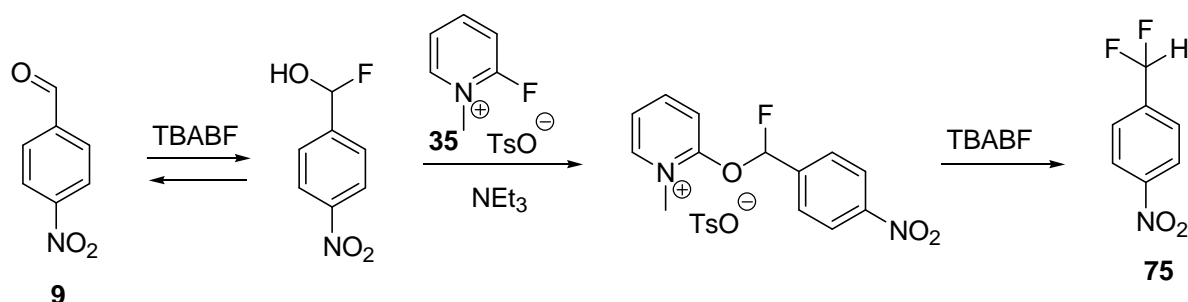
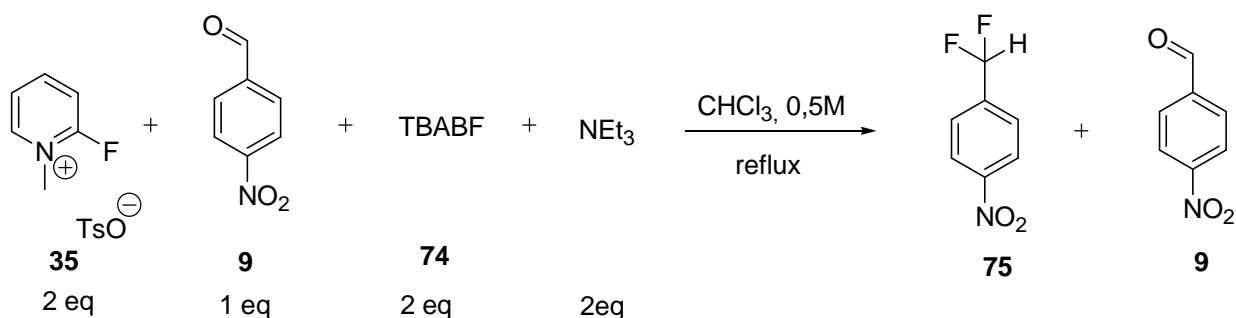


Schéma 3.75 : fluoration du 4-nitrobenzaldéhyde en présence de TBABF

L'évolution de la réaction a été suivie par CPV après micro-extraction du milieu réactionnel (tableau 3.10).



Temps de réaction	Conversion 75
5 h	11%
50 h	17%

Tableau 3.10 : avancement de la réaction de fluoration du 4-nitrobenzaldéhyde

La fluoration espérée prend place dans ces conditions mais avec une vitesse beaucoup plus faible que celle observée avec l'alcool 4-nitrobenzylique, puisque le taux de transformation n'est que de 11% après 5 heures de réaction. De plus, la réaction n'avance quasiment plus après 50 heures de reflux, ce qui laisse supposer la dégradation d'un des réactifs. Elle a donc été étudiée en détails afin de déterminer les meilleures conditions possibles.

III-6) Etude de la fluoration de 9 induite par le tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium 35 en présence des sels TBAF.xHF

Toujours avec le 4-nitrobenzaldéhyde comme substrat, les paramètres de la réaction précédente ont été modifiés un à un. Nous avons procédé à :

- i) une modification de la stoechiométrie des réactifs
- ii) une variation du sel de tétrabutylammonium
- iii) une modification de la base utilisée
- iv) une modification du sel de pyridinium
- v) la modification du solvant
- vi) l'ajout d'acide de Lewis
- vii) l'apport d'ions fluorures supplémentaires

Nous avons également étudié les produits secondaires obtenus et réalisé une étude cinétique de la fluoration de divers benzaldéhydes substitués en para.

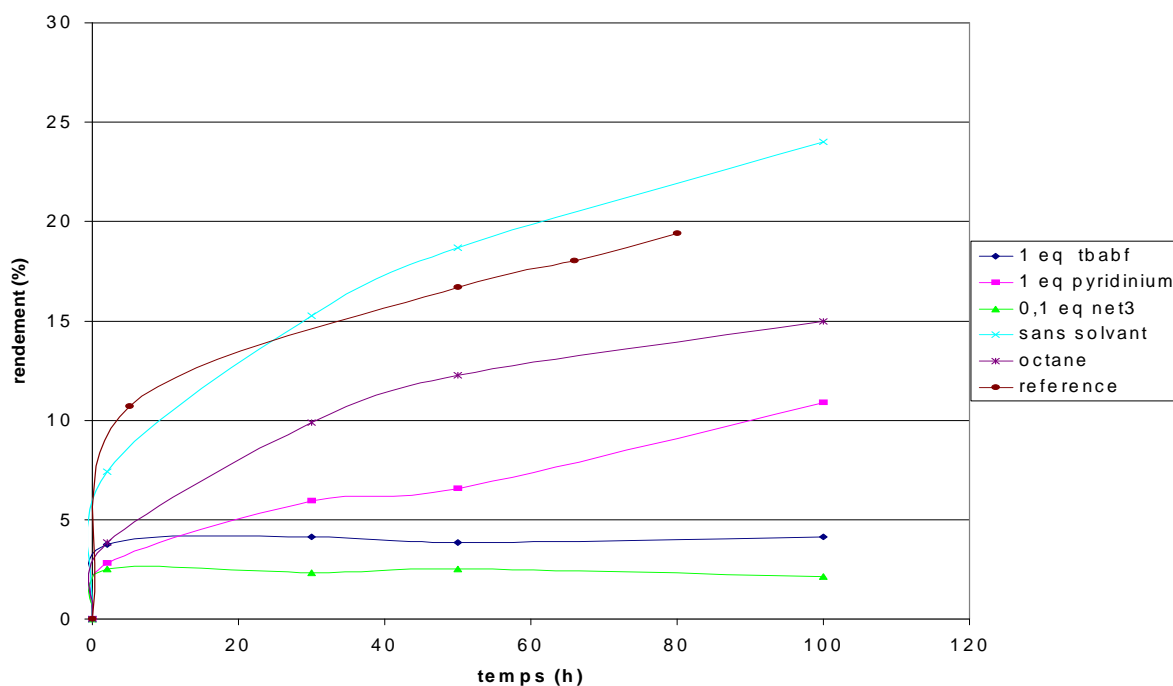
III-6-1) Variation de la stœchiométrie

Différents essais ont été menés en jouant sur la concentration des réactifs (tableau 3.1). Toutes ces expériences ont été menées à la même température (reflux du chloroforme) et en suivant l'avancement de la réaction par CPV.

	aldéhyde	Sel de pyridinium	TBAF	Triéthylamine	solvant
référence	1	2	2	2	CHCl ₃
Essai n°1	1	2	1	1	CHCl ₃
Essai n°2	1	1	2	2	CHCl ₃
Essai n°3	1	2	2	0,1	CHCl ₃
Essai n°4	1	2	2	2	-----
Essai n°5	1	2	2	2	octane

Tableau 3.11 : modification de la stœchiométrie

Les résultats obtenus sont rassemblés sous forme de graphique. Le rapport dérivé difluoré/aldéhyde correspond au rapport des aires déterminées par CPV.



Graphique 3.1 : évolution du taux de transformation

Les deux courbes les plus basses correspondent à des essais où peu de complexe TBABF/triéthylamine est formé, soit par la diminution de la quantité de TBABF utilisé, soit par celle de triéthylamine. La réactivité est donc fortement dépendante de présence de ce complexe en solution, contrairement au cas de la fluoration des alcools où l'influence de la triéthylamine se limitait au captage de l'acide fluorhydrique libéré lors de la formation de l'alkoxy-pyridinium.

Ainsi, la limitation de la réactivité que nous avons observée lors des premiers essais semble être causée par le système TBAF.HF/NEt₃. Le cation tétrabutylammonium n'est pas un cation inerte puisqu'il peut donner des réactions d'élimination selon Hofmann et c'est ce qu'on observe lorsqu'on veut le déshydrater (schéma 3.76).

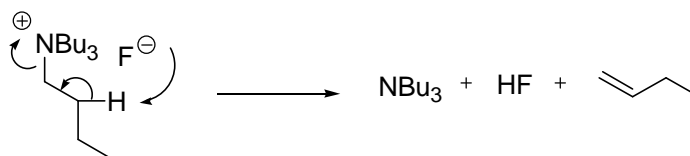


Schéma 3.76 : réaction d'élimination du TBAF

Par contre, la réactivité reste correcte même si un seul équivalent de sel de pyridinium **35** est utilisé. La courbe présente alors la même pente que celle de référence, ce qui prouve bien que le sel **35** n'est pas le réactif limitant de cette réaction.

Le fait de mener la réaction sans solvant améliore la réactivité par simple effet de concentration (courbe 4). Par contre en utilisant un solvant dans lequel le sel de pyridinium est peu miscible, la concentration du sel de pyridinium en solution diminue, de même que la vitesse de conversion (courbe 5).

Il semble donc qu'il faille travailler avec un excès de TBABF pour obtenir un taux de conversion satisfaisant. De même, la présence d'une base comme la triéthylamine est indispensable. Cela semble prouver que l'hypothèse avancée dans la paragraphe III-5-2 est correcte : si l'on réduit la protonation de l'anion fluorure, on augmente sa nucléophilie. Nous avons alors testé un autre sel de tétrabutylammonium ainsi que diverses bases azotées.

III-6-2) Utilisation de différents polyhydrogénofluorures de tétrabutylammonium

En plus du TBAF.HF, le TBAF.3HF **76** a été synthétisé. Ce complexe a été obtenu en mélangeant le TBAF avec du HF aqueux (3 équivalents).

Le sel **76** a été mis à réagir dans les mêmes conditions opératoires, c'est à dire : 1 équivalent d'aldéhyde, 2 équivalents de sel de pyridinium, 2 équivalents de sel d'ammonium et 6 équivalents de triéthylamine (pour « neutraliser » l'acidité du TBAF.3HF) (schéma 3.77).

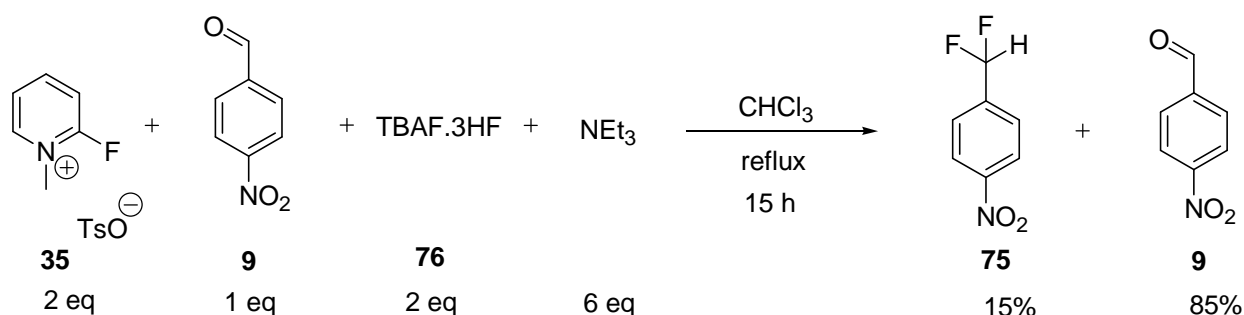


Schéma 3.77 : fluoration du 4-nitrobenzaldéhyde en présence de TBABF.3HF

Les résultats varient peu : le rapport dérivé fluoré/aldéhyde observé en CPV est de 15/85 après 15 heures de reflux dans le chloroforme alors qu'il était de 11/89 après 5 heures de réaction avec le TBABF.

III-6-3) Variation de la base

Diverses bases ont été comparées : la triéthylamine, la TMEDA et le HMPA. Les résultats obtenus sont décrits dans le tableau 3.12.

base	Taux de conversion après 60h
-----	0%
NEt ₃	18%
TMEDA	8%
HMPA	0%

Tableau 3.12 : modification de la base azotée

En l'absence de base ou avec le HMPA, aucune réaction de fluoration n'est observée ; probablement, la basicité du HMPA n'est pas suffisante pour que l'attaque du proton de l'ion hydrogénodifluorure du sel **74** prenne place et on se retrouve dans le cas d'une manipulation sans base. Ceci est cependant un peu surprenant, car l'activation du TBABF par le HMPA est décrite dans la littérature²⁸³ ; dans ce cas, le HMPA était utilisé comme solvant, cependant.

Avec la TMEDA, l'effet paraît similaire à celui de la triéthylamine : progression similaire du taux de conversion au fil du temps, même si au début la vitesse de formation du dérivé difluoré est plus faible.

Nous avons vu que la présence de la triéthylamine dans le milieu réactionnel était indispensable. En neutralisant l'acidité, la triéthylamine permet apparemment d'augmenter la quantité de TBAF présent dans le milieu. L'utilisation d'hexaméthylidisilazane devait permettre d'augmenter cet effet selon la réaction du schéma 3.70.

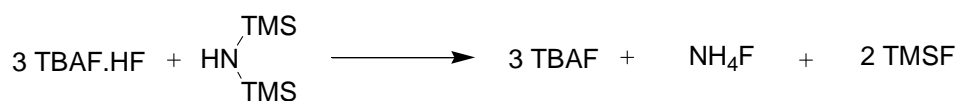
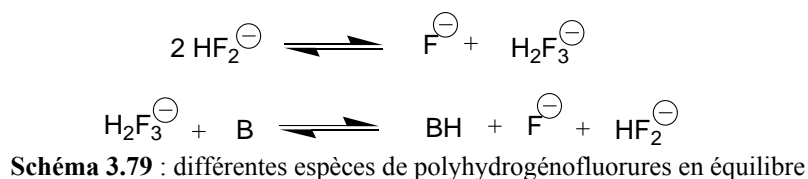


Schéma 3.78 : réactivité du TBABF sur le HMDS

Le 4-nitrobenzaldéhyde a donc été mis à réagir avec le tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium **35** et du TBABF (2 équivalents) en présence de HMDS (0,67 équivalent) dans le chloroforme à reflux. Après 24 h, le dérivé difluoré **75** n'est quasiment pas formé dans ces conditions (taux de conversion inférieur à 2%). Il semble donc que l'espèce réactive ne soit pas le TBAF et que plusieurs sels fluorés entrent en jeu. Comme cela est proposé dans une publication décrivant l'activation du TBABF par la pyridine²⁸⁴, divers anions fluorures peuvent se former selon les équilibres du schéma 3.79.

²⁸³ Bosh, P.; Camps, F.; Chamorro, E.; Gasol, V.; Guerrero, A. *Tetrahedron Lett.*, **1987**, 28, 4733-4736

²⁸⁴ Moughamir, K.; Atmani, A.; Mestdagh, H.; Rolando, C.; Francesch, C.; *Tetrahedron. Lett.* **1998**, 39, 7305-7306



L'étude de la réactivité des alcools peut aussi nous apporter des réponses : la réactivité est comparable qu'il y ait un ou trois équivalents de triéthylamine. Comme le premier équivalent sert à former le sel d'alkoxyypyridinium et n'intervient pas sur le TBABF, cela semble vouloir dire que l'espèce réactive pour la substitution de l'alkoxyypyridinium est le TBABF.

Avec le 4-nitrobenzaldéhyde, la présence de triéthylamine est nécessaire, or elle ne peut pas intervenir dans la formation de l'alkoxyypyridinium vu qu'il n'y a pas de proton à capter. Ainsi, elle sert à former les espèces décrites ci-dessus : le dihydrogénétrifluorure et le fluorure de tétrabutylammonium.

Dans la manipulation avec l'hexaméthylidisilazane, la solution se colore beaucoup plus intensément que dans le cas de la triéthylamine. Cette coloration peut être l'indice de la formation d'espèces intermédiaires, or seul le TBAF est présent dans le cas du HMDS.

Le mécanisme suivant peut alors être suggéré : le fluoroalcoolate se formerait grâce au TBAF et la substitution du fluoroalkoxyypyridinium se produirait alors avec le TBABF.

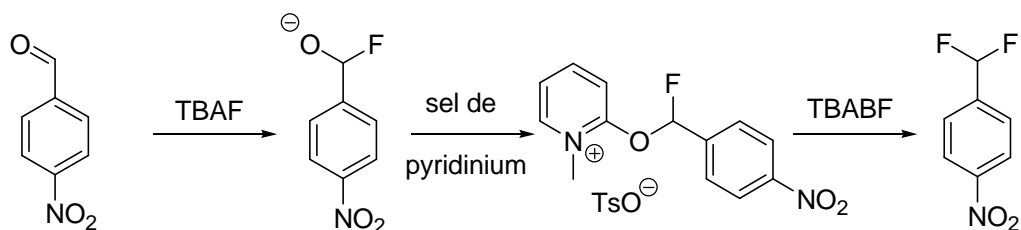


Schéma 3.80 : possible chemin réactionnel de la fluoration du 4-nitrobenzaldéhyde

Ces hypothèses se justifient en invoquant la dureté de l'ion fluorure. En effet, l'addition sur un carbonyle est favorisée lorsque l'ion fluorure, dur, est présent (TBAF). Par contre, la substitution de l'alkoxyypyridinium requiert un nucléophile plus mou, car le site le plus dur dans le sel d'alkoxyypyridinium est le carbone en α de l'azote.

Ainsi, dans les manipulations où le TBAF est fortement présent (utilisation d'hexaméthylidisilazane), l'attaque se fait majoritairement sur ce carbone reformant les produits de l'étape précédente d'où une forte diminution de la réactivité.

III-6-4) Modification du sel de pyridinium

Les fluorures de 1-méthyl-2-fluoropyridinium **55** et de 1-méthyl-2-fluoroquinolinium **63** ont été testés dans les précédentes conditions (2 équivalents de sel de pyridinium/TBABF/NEt₃) : aucun produit difluoré ne s'est formé. L'explication est la même que pour les alcools : la trop grande proximité de l'anion fluorure du noyau pyridinique favorise sans doute l'attaque en α de l'atome d'azote pyridinique.

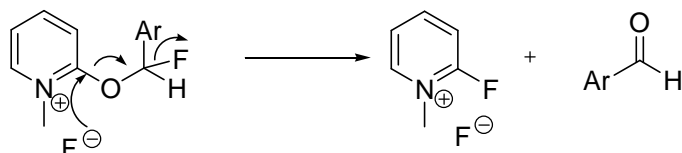
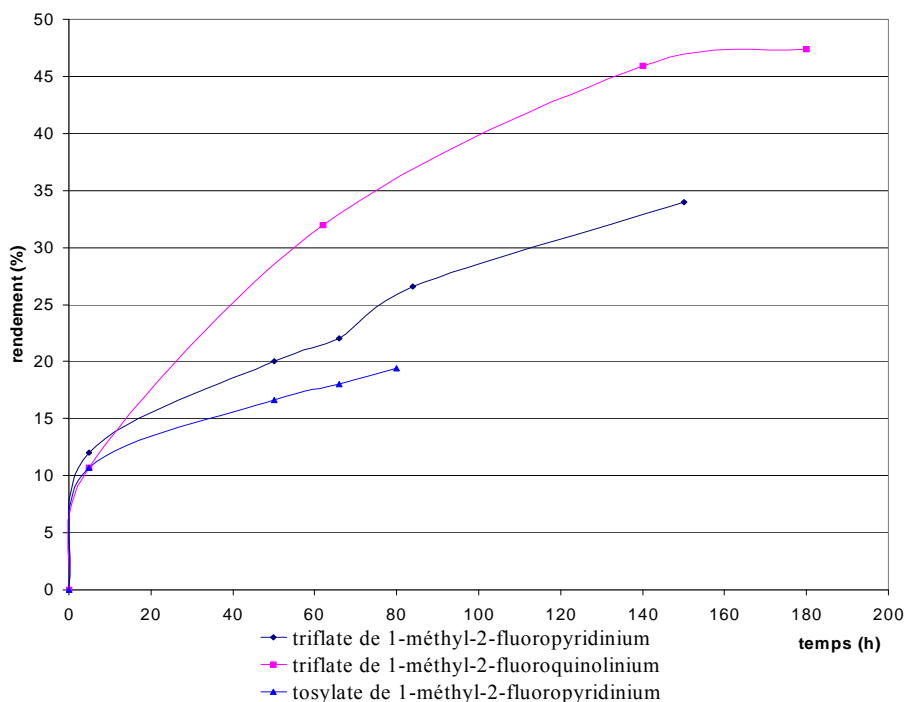


Schéma 3.81 : réactivité des fluorures de pyridinium

Le triflate de 1-méthyl-2-fluoroquinolinium **62** et le triflate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium **37** ont également été essayés.



Graphique 3.2 : évolution de la fluoration du 4-nitrobenzaldéhyde suivant le sel de Mukayama utilisé

Le triflate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium **37** présente une réactivité similaire au tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium **35**. En revanche, le triflate de 1-méthyl-2-fluoroquinolinium **62** est un peu plus réactif que le sel **35** ou le sel **37**. Ainsi, après 50 heures, il y a 1,5 fois plus de produit difluoré **75** formé (graphique 3.2).

Cette différence pourrait s'expliquer par la plus faible perte d'aromaticité dans le cas de la quinoline (schéma 3.82).

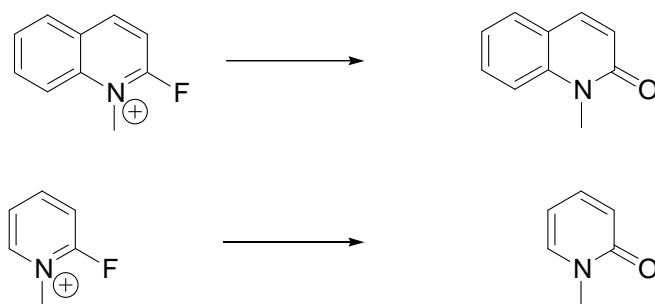


Schéma 3.82 : comparaison des sels de pyridinium et quinolinium

Si cette supposition est la bonne, on peut s'attendre à ce que les dérivés de l'acridine ou de la phénanthridine soient également plus réactifs.

A noter que le groupement méthyle du sel de 9-méthylacridinium présente une acidité élevée²⁸⁵ : il est possible d'observer un échange deutérium/hydrogène lorsque celui-ci est dissous dans l'eau lourde. Son pKa a été estimé à 5.

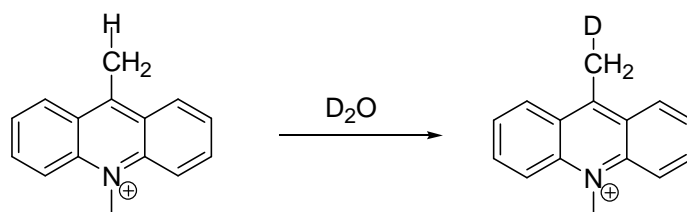


Schéma 3.83 : acidité du 9-méthylacridinium

L'attaque basique de l'eau sur ce sel peut s'apparenter à l'attaque d'un fluorure sur un sel d'alcoxyacridinium.

III-6-5) Essais en présence d'un acide de Lewis

Afin d'accélérer la réaction, des acides de Lewis ont été introduits. Ceux-ci étaient censés chélater l'oxygène aldéhydique et donc favoriser sa substitution :

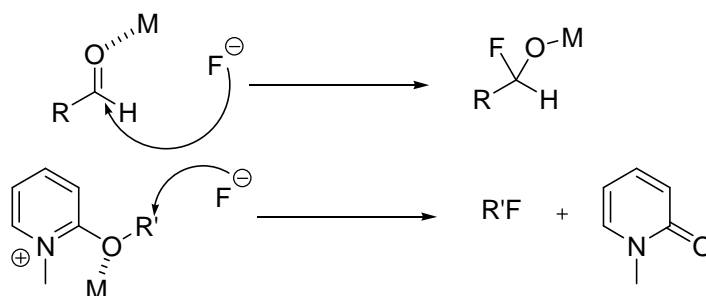


Schéma 3.84 : présentation du mode d'activation par un acide de Lewis

Les acides testés ont été CuF_2 , CuSO_4 , TiF_4 , ZnI_2 . A un mélange de tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium **35**, de TBABF/ NEt_3 (2 équivalents) a été ajouté un équivalent d'acide de Lewis, excepté dans le cas de l'iodure de zinc, lequel a été utilisé en quantité réduite (0,1 eq). Aucune amélioration de la réactivité n'a été observée.

L'explication peut être que l'activation du sel d'alcoxyacridinium ou de l'aldéhyde présenté dans le schéma 3.84 est déjà réalisée par l'acide fluorhydrique présent dans le TBABF : l'introduction d'acide de Lewis est alors inutile (schéma 3.85).

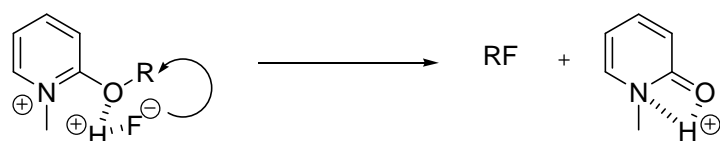


Schéma 3.85 : activation du sel d'alcoxyacridinium par protonation

²⁸⁵ Suzuki, H. ; Tanaka, Y. *J. Org. Chem* **2001**, *66*, 2227-2231
178

De plus, le milieu est chargé d'ions fluorures qui peuvent chélater ces acides et ceux-ci sont donc inhibés. Pour preuve, lorsque l'alcool benzylique **77** est mis à réagir avec un équivalent de CuCl_2 et deux équivalents de tosylate de N-méthyl-2-fluoropyridinium **35**, de triéthylamine et de fluorure de potassium, le composé récupéré est le chlorure de benzyle **78**. Un ion fluorure a donc réagi sur le chlorure de cuivre pour donner un ion chlorure (et du fluorure de cuivre), lequel attaque le sel d'alcoypyridinium. (schéma 3.86)

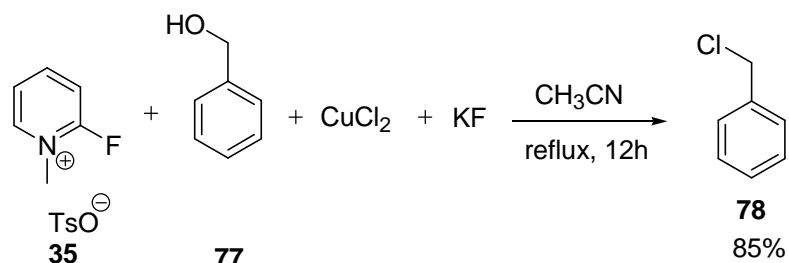


Schéma 3.86 : transformation de l'alcool benzylique en chlorure de benzyle en présence de chlorure de cuivre(II)

III-6-6) Réaction secondaire dans le cas du tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium

35

Lorsqu'on traite le 4-nitrobenzaldéhyde par le tosylate de pyridinium **35** et le TBABF, on observe à côté du composé difluoré **75** la formation de fluorure de tosyloyle **6** (au maximum 0,1 eq par rapport à l'aldéhyde). Plusieurs chemins réactionnels conduisant à la formation du fluorure de tosyloyle peuvent être envisagés :

i) La formation d'un sel de 2-tosyloxyypyridinium **44** suivie de l'attaque d'un ion fluorure (schéma 3.87).

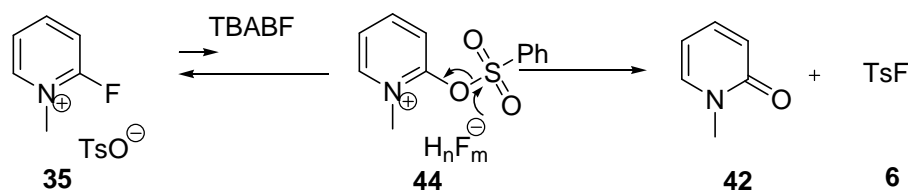


Schéma 3.87 : premier chemin réactionnel supposé pour la formation du fluorure de tosyloyle

ii) la formation du tosylate α -fluoré **79** suivie de son attaque par un fluorure pour donner le fluorure de tosylyle et l'aldéhyde initial (schéma 3.88 ; voie 1), ce processus étant en compétition avec la formation du dérivé difluoré **75** (voie 2).

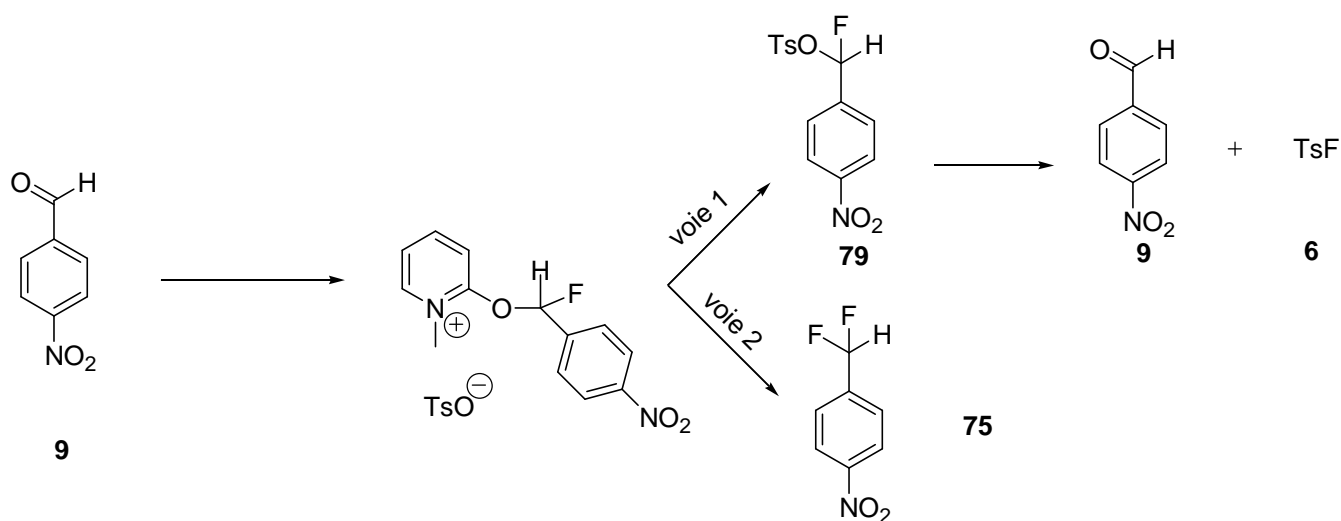


Schéma 3.88 : second chemin réactionnel supposé pour la formation du fluorure de tosylyle

Pour essayer d'étayer une hypothèse, le sel **35** a été traité par le mélange TBABF/ NEt_3 ; il n'y a aucune formation de fluorure de tosylyle (schéma 3.89). L'aldéhyde paraît donc indispensable à la formation de ce dernier.

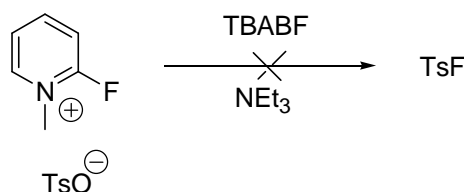


Schéma 3.89 : réactivité du tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium en présence de TBABF

A noter que le rapport fluorure de tosylyle **6**/produit difluoré **75** varie selon les conditions opératoires. Lorsque le tosylate de pyridinium **35** est en excès (5 équivalents), ce rapport est plus important que lorsqu'un excès de TBABF est utilisé.

La deuxième hypothèse pourrait correspondre aux observations. Avec un excès de TBABF, la voie 2 est favorisée et la quantité de fluorure de tosylyle **6** formé diminue. Lorsque le sel de pyridinium est en excès, la concentration en tosylate augmente alors que celle en TBABF reste constante. Ainsi, proportionnellement, la formation du tosylate α -fluoré **79** et du fluorure de tosylyle est favorisée.

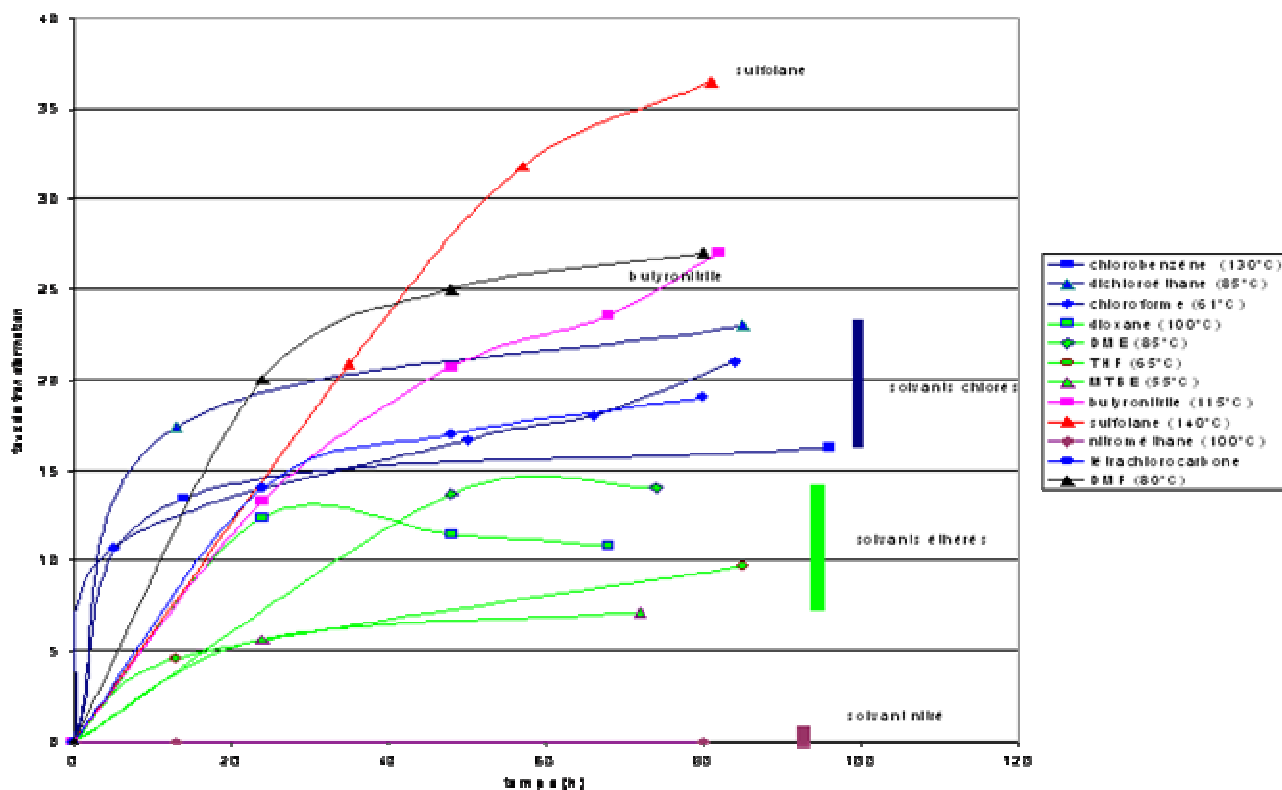
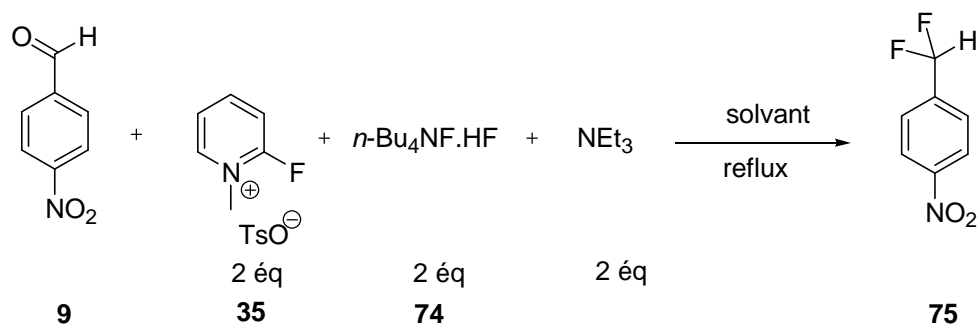
III-6-7) Rôle du solvant

Afin d'augmenter la conversion, différents solvants, utilisés à diverses températures, ont été essayés. Il s'agissait notamment de modifier la polarité du milieu.

Les solvants utilisés sont :

- Des solvants chlorés (chlorobenzène, dichloroéthane, chloroforme, tétrachlorure de carbone)
- Des solvants éthers (dioxane, DME, THF, éther de méthyle et de t-butyle (MTBE))
- Le butyronitrile, le sulfolane, le nitrométhane, la DMF

Ces manipulations ont été suivies par chromatographie en phase gazeuse pendant 80 heures. Les résultats apparaissent dans le graphique 3.3 ; les températures de réaction sont indiquées dans la légende. Les taux de conversion sont établis par CPV en mesurant les aires correspondant à l'aldéhyde et à son dérivé fluoré.



Graphique 3.3 : étude de l'influence des solvants sur la réactivité

Dans le nitrométhane, une dégradation totale du 4-nitrobenzaldéhyde est observée après quelques heures. Une réaction de Henry s'est probablement produite.

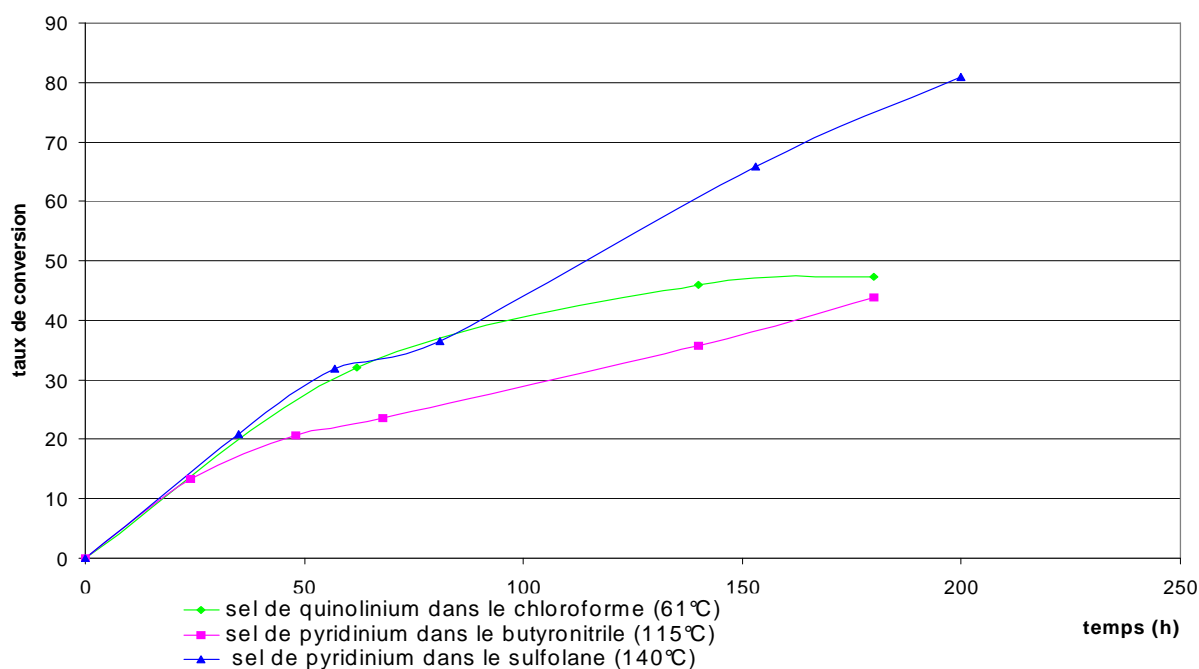
Les solvants étherés (MTBE, THF, dioxane, DME) donnent des résultats inférieurs à la manipulation de référence, réalisée dans le chloroforme : après environ 24 heures, le taux de transformation n'évolue quasiment plus.

Les solvants chlorés (dichloroéthane, chloroforme, chlorobenzène) donnent des résultats voisins : forte progression pendant les 15 premières heures puis ralentissement.

Avec la DMF, le résultat est légèrement meilleur puisqu'à 80°C le taux de conversion est de 25% après 48 h. Cependant, par un chauffage au reflux de la DMF, il y a dégradation complète.

En revanche, dans le butyronitrile ou le sulfolane, la progression de la réaction est assez régulière, le meilleur résultat étant obtenu avec le sulfolane.

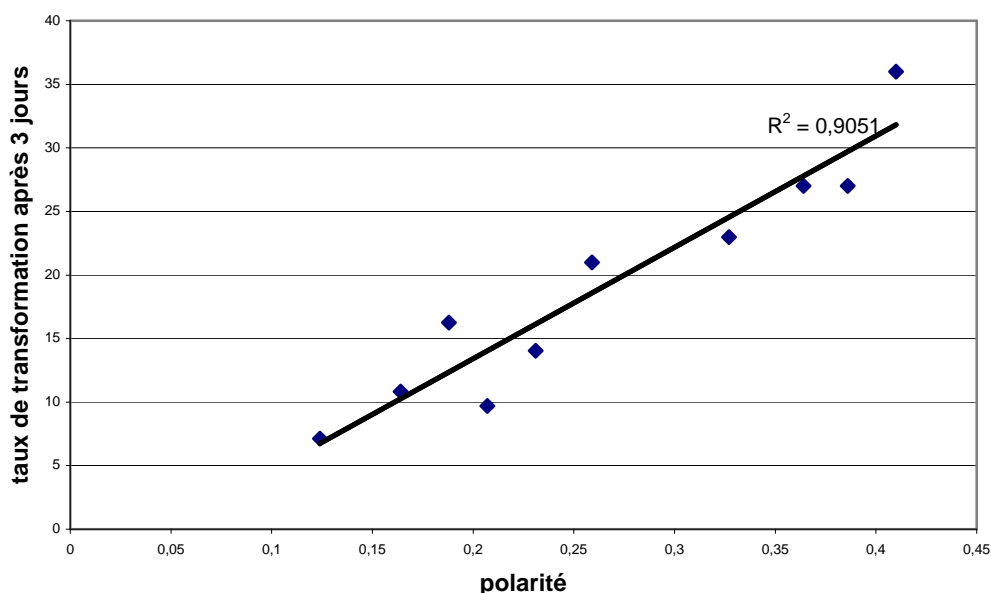
Les essais dans le butyronitrile ou le sulfolane ont alors été poursuivies.



Graphique 3.4 : suivi de la fluoration du 4-nitrobenzaldéhyde

Le sulfolane donne un résultat nettement supérieur à ceux observés dans le chloroforme : le taux de transformation avec le triflate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium **37** dans le sulfolane après 150h est de 65% contre 45% avec le triflate de 1-méthyl-2-fluoroquinolinium **62** dans le chloroforme. Cependant, si la réaction avait été menée à la même température, le sel de quinolinium **62** n'aurait pas été si désavantagé. Lorsque la manipulation est menée avec le sel de quinolinium **62** dans le sulfolane, un taux de transformation de 82% est obtenu en 90 heures soit deux fois plus rapidement qu'avec le sel de pyridinium **37**.

Il ressort de cette étude que plus le solvant est polaire, meilleure est la réactivité du sel de Mukaiyama **35**. En se basant sur des données fournies par Reichardt²⁸⁶ sur la polarité des solvants, il est possible de dégager une relation quasi linéaire entre la polarité du solvant et le taux de conversion pour un temps de réaction donné.



Graphique 3.5 : relation réactivité/polarité du solvant

III-6-8) Apport d'ions fluorures supplémentaires

D'autres fluorures que le TBABF ont été ajoutés dans l'espoir d'accélérer la vitesse de fluoration.

Les sels suivants ont été utilisés :

- le fluorure de potassium (solvant : acétonitrile)
- le fluorure de lithium (solvant : acétonitrile)
- l'hydrogénodifluorure de potassium (solvant : acétonitrile)
- le difluorotriphénylsilicate de tétrabutylammonium (TBAT) (solvant : chloroforme)

Ces essais ont tous donné un résultat médiocre, le taux de conversion étant inférieur à 2% après 24 h dans tous les cas sauf pour l'hydrogénodifluorure de potassium (6%).

²⁸⁶ Reichardt, C. *Chem. Rev.* **1994**, *94*, 2319-2358

Une explication pourrait être que ces ions fluorures additionnels favorisent l'attaque sur le carbone en α de l'imminium reformant l'aldéhyde.

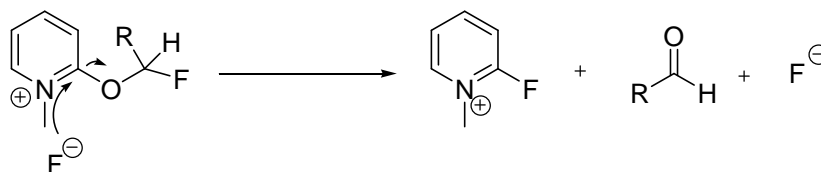
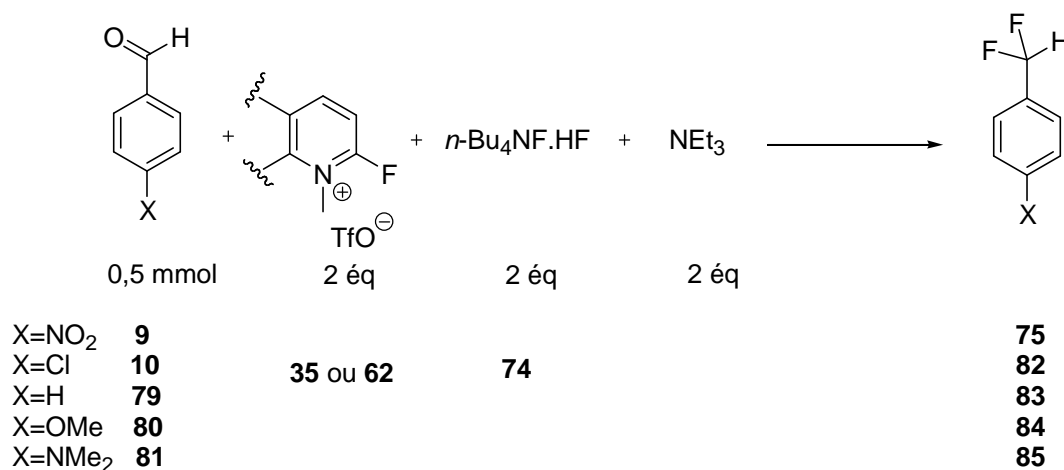


Schéma 3.90 : réactivité des fluorures de pyridinium

III-6-9) Etude cinétique de la fluoration de quelques benzaldéhydes substitués en para

Des benzaldéhydes diversement substitués ont été mis à réagir soit avec le triflate de 1-méthyl-2-fluoropyridium **37** dans le sulfolane, soit avec le triflate de 1-méthyl-2-fluoroquinolinium **62** dans le chloroforme, toujours en présence de TBABF et de triéthylamine (tableau 3.13).

Dans chaque cas, l'avancement de la réaction a été calculé après 24 heures de réaction. Les résultats obtenus sont décrits dans le tableau 3.13 et le graphique 3.6.

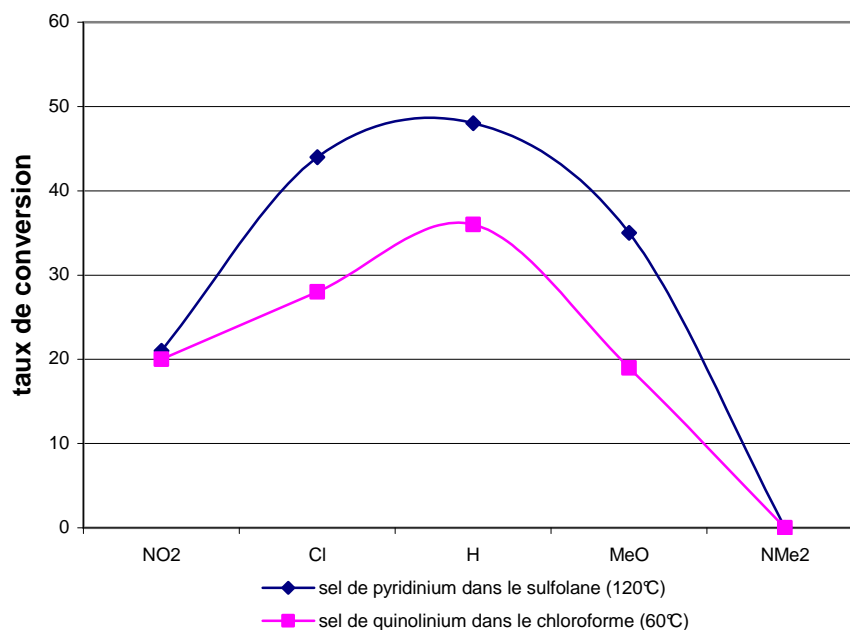


aldéhyde	Rendement après 24 heures	
	Sel de pyridinium dans le sulfolane à 120°C	Sel de quinolinium dans le chloroforme à 60°C
4-nitrobenzaldéhyde 9	21%	20%
4-chlorobenzaldéhyde 10	44%	28%
benzaldéhyde 79	48%	36%
4-méthoxybenzaldéhyde 80	35%	19%
4-diméthylaminobenzaldéhyde 81	0%	0%

Rendement déterminé par analyse CPV

Tableau 3.13 : étude de la fluoration de benzaldéhydes

Après 24 heures, le rendement est un peu moins bon avec le sel de quinolinium **62**, mais il faut tenir compte de la différence de température entre chaque expérience. Les deux sels **35** et **62** présentent la même réactivité, le maximum de transformation étant observé pour le benzaldéhyde.



Graphique 3.6 : taux de transformation après 24 heures

L'allure des deux courbes semble indiquer qu'il existe deux étapes limitantes dans la réaction, l'une étant favorisée par la présence de groupements attracteurs, l'autre au contraire par la présence de groupements donneurs.

On peut supposer la séquence suivante :

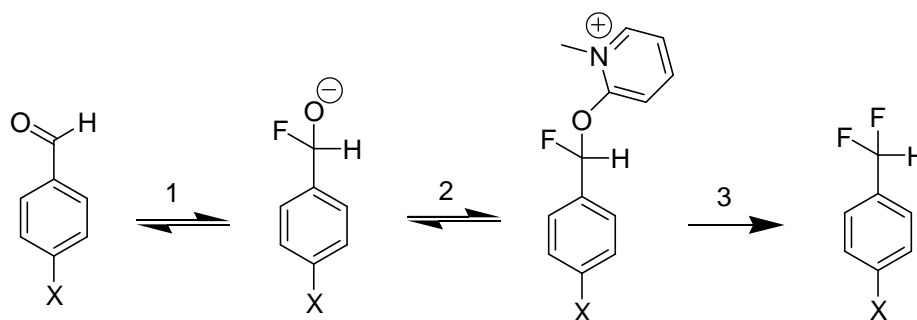


Schéma 3.91 : chemin réactionnel de la fluoration de benzaldéhydes

A priori, la nature de l'aldéhyde de départ ne doit pas trop influencer la vitesse de l'étape 2. L'étape 1 doit, en revanche, être favorisée lorsque le benzaldéhyde possède un groupement attracteur : il y a un appauvrissement électronique du groupement carbonyle et l'attaque d'un nucléophile doit être favorisée.

Pour l'étape 3, la présence d'un groupement électrodonneur en para est préférable, car il permet d'enrichir le carbone benzylique ce qui permet une rupture plus facile de la liaison carbone-oxygène comme cela est illustré dans le schéma 3.92.

III-7) Applications**III-7-1) Fluoration des alcools par le système sel de 2-fluoropyridinium/TBAF.HF****III-7-1-1) Fluoration d'alcools simples**

L'alcool 4-nitrobenzylique **31** utilisé initialement ne présentait aucun risque d'élimination avec formation d'une oléfine, réaction couramment observée dans les fluorations d'alcools même à basse température²⁸⁷. Il était donc intéressant d'essayer divers alcools et de voir si nos conditions donnaient lieu ou non à de telles éliminations (schéma 3.93).



Schéma 3.93 : réaction d'élimination des alkoxy-pyridinium

Ces essais ont été effectués au reflux du chloroforme en ajoutant de la triéthylamine et du TBABF, le tosylate **35** ou le triflate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium **37** étant utilisés indifféremment. divers alcools (1-décanol, 2-décanol, menthol, α terpinéol) ont donc été mis à réagir en faisant varier la quantité de triéthylamine de façon à obtenir le meilleur rapport produit fluoré/ produit d'élimination. Les résultats sont présentés dans le tableau 3.14.

²⁸⁷ Middleton, W.J. *J. Org. Chem.* **1975**, *54*, 574-578

	Alcool	produit fluoré	alcool (%)	dérivé fluoré (%)	oléfines (%)
Alcool primaire	1-décanol	1-fluorodécane 50	24	76	0
	Alcool cinnamique 88	(3-Fluoro-propenyl)-benzene 89	48	52	0
	2-phényléthanol 90	2-fluoro-éthyl-benzène 91	33	57	10
	linalol	fluorure de lilalyle	0	0	100
Alcool secondaire	2-décanol	2-fluorodécane 86	0	82	18
	(-)-menthol	fluorure de menthyle	0	27	73
	cyclohexanol	fluorure de cyclohexyle	0	19	81

Tableau 3.15 : fluoration de divers alcools en présence de deux équivalents de triéthylamine

Trois alcools primaires ont été utilisés en plus du 1-décanol. La fluoration de l'alcool **88** est plus lente comparativement au 1-décanol et il est à noter que le seul dérivé fluoré **89** obtenu est l'isomère *E* : il n'y a pas épimérisation de la double liaison.

Pour le 2-phényléthanol **90**, le dérivé fluoré **91** est le produit majoritaire, mais l'oléfine s'est également formée ; à noter que dans ce cas la formation de ce produit est favorisée, l'élimination donnant un dérivé styrénique.

Pour le linalol, aucune fluoration n'est observée. Par contre, des produits de cyclisation se forment ; le rapport produit d'élimination/ produit de cyclisation n'a pas été déterminé. Le même phénomène avait été observé par Mukaiyama.²⁸⁸

Deux alcools secondaires supplémentaires ont été essayés : le menthol et le cyclohexanol. Il s'agit de deux produits pour lesquels l'élimination est souvent favorisée. Les oléfines sont effectivement formées majoritairement, mais la même constatation a été faite avec d'autres réactifs de fluoration comme la difluorodiméthylimidazolidine (DFI)²⁸⁹.

III-7-1-2) Fluoration de composés α hydroxylés

Jusqu'alors les alcools utilisés ne contenaient aucune autre fonction. Il était donc intéressant de voir si ces conditions de fluoration étaient applicables à divers dérivés hydroxylés, notamment à des α -hydroxycétones (ou esters), la préparation de composés carbonyles α -fluorés présentant un très grand intérêt.

²⁸⁸ Kobayashi, S.; Tsutsui, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1976**; 1137

²⁸⁹ Hayashi, H.; Sonoda, H.; Fukumura, K.; Nagata, T.; *Chem. Commun.*, **2002**, 15, 1618-1619

- Fluoration d'une hydroxycétone

La benzoïne **92** a été mise à réagir avec deux équivalents de tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium **35**, d'hydrogénodifluorure de tétrabutylammonium et de triéthylamine dans le chloroforme. Le dérivé monofluoré **93** est alors isolé avec un très bon rendement après une nuit de reflux (schéma 3.94).

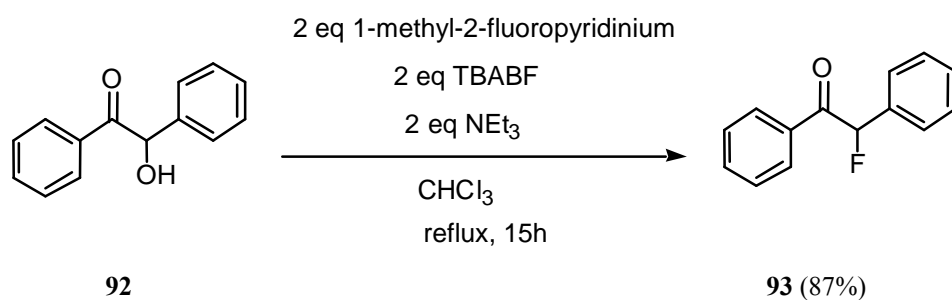


Schéma 3.94 : fluoration de la benzoïne

- Fluoration d'un hydroxyester

Des essais de fluoration ont été menés sur l'ester éthylique **94**, ou isopropylique **95**, de l'acide mandélique (schéma 3.95).

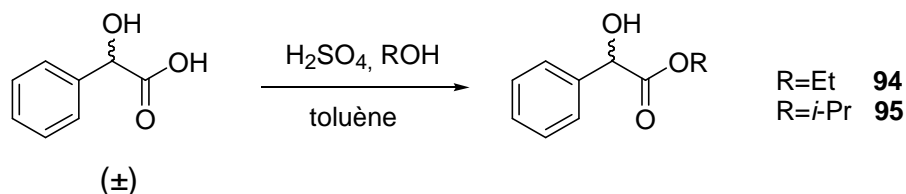


Schéma 3.95 : estérification de l'acide mandélique

Les manipulations ont été effectuées dans les mêmes conditions opératoires que précédemment : 2 équivalents de tosylate de N-méthyl-2-fluoropyridinium **35**, TBABF, triéthylamine et chauffage au reflux du chloroforme. Après 3h de réaction, l'alcool ayant disparu, les produits ont été isolés. Les résultats obtenus sont décrits dans le tableau 3.16.

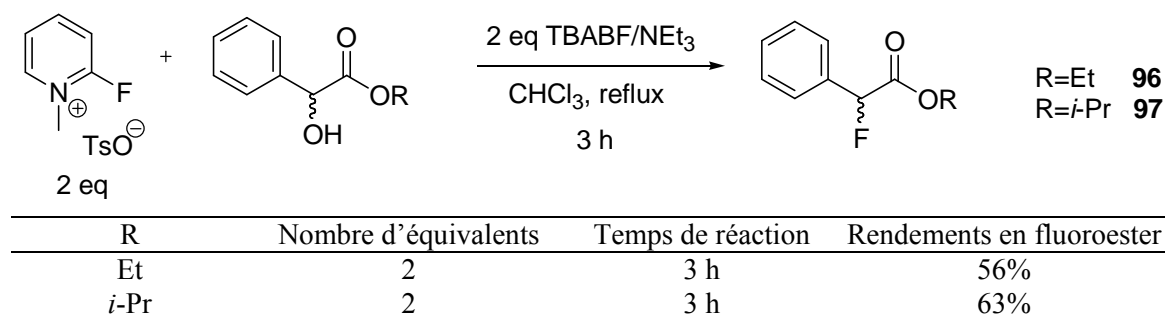
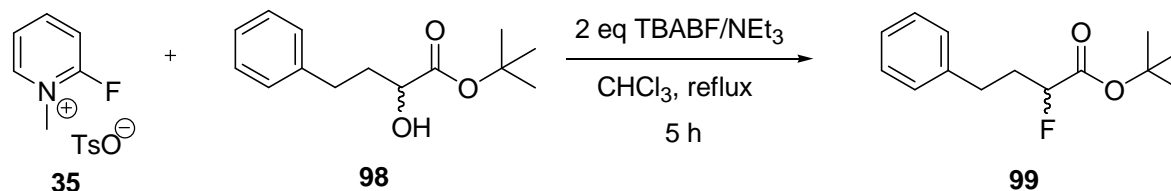


Tableau 3.16 : rendements de la fluoration d'esters mandéliques

R	Nombre d'équivalents	Temps de réaction	Rendements en fluoroester
Et	2	3 h	56%
<i>i</i> -Pr	2	3 h	63%

Bien que plus faibles que celui observé avec la benzoïne, les rendements en fluoroesters sont convenables ; leur faiblesse relative peut être due à une hydrolyse partielle de l'ester dans ces conditions.

Un hydroxyester, l'ester **98**, présentant des risques d'élimination a également été essayé (tableau 3.96).



Là encore, le produit de substitution **99** a été obtenu et aucun produit d'élimination n'a été détecté. De façon intéressante, il est possible de réduire les quantités de réactifs utilisés (1,1 équivalent de chaque, temps de réaction : 12h). Les rendements obtenus varient entre 62% et 77%.

III-7-1-3) Préparation d' α -fluoroesters optiquement actifs

- Fluoration du mandélate d'éthyle

Nous nous sommes ensuite intéressés à la fluoration d' α -hydroxyesters énantiomériquement purs. Les premiers essais ont été effectués avec le mandélate d'éthyle. Il s'agit d'un composé facilement racémisable en raison de la substitution de l'atome de carbone portant l'hydroxyle par un groupe phényle et un groupe carboxylate. On pouvait dès lors penser que la fluoration d'alcools homochiraux plus simples donnerait des résultats au moins équivalents en ce qui concerne la stéréosélectivité.

Un tel hydroxyester a déjà été fluoré. Avec le DAST, la fluoration se fait avec d'excellents rendements mais l'excès énantiomérique reste modeste.²⁹⁰ Il est également possible d'obtenir le dérivé fluoré à partir du triflate correspondant par traitement au fluorure de potassium dans la méthylformamide²⁹¹. Dans ce cas le rendement est également très bon mais le produit est entièrement racémisé ; à noter que dans toute la série des triflates étudiées dans cette publication, c'est le seul composé à s'être racémisé au cours de la réaction : lorsque le groupement phényle (ou le groupement CO₂R) est échangé pour un groupe alkyle, l'excès énantiomérique dépasse alors les 80% (schéma 3.97).

²⁹⁰ Ihara, M. ; Tanaka, Y. ; Nobuyuki, T. ; Tokunaga Y. ; Fukumoto, K. *J.Chem.Soc. Perkin Trans I* **1997**, 20, 3043-3052

²⁹¹ Fritz-Langhals, E. *Tetrahedron : Asymmetry* **1994**, 5, 6, 981-986

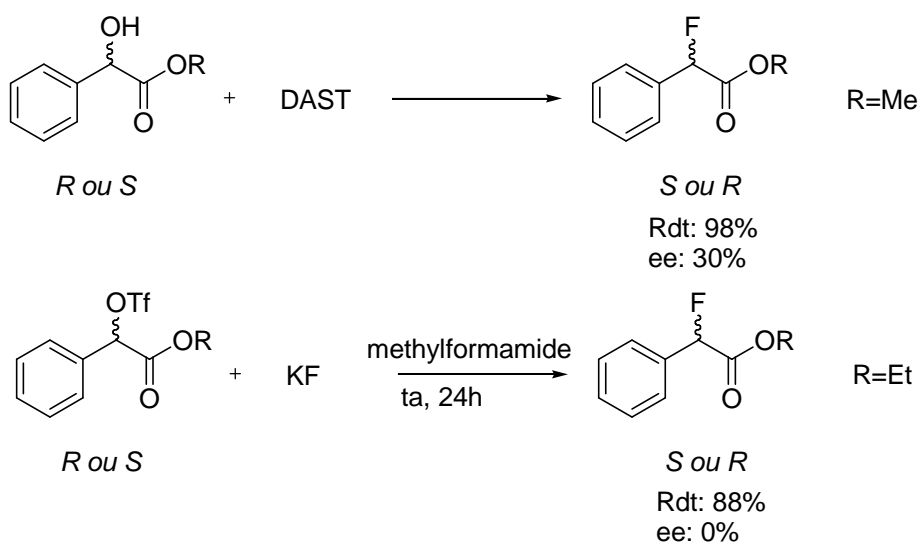


Schéma 3.97 : fluoration du mandélate de méthyle par le DAST et du phenyl-trifloxy-acétate d'éthyle par KF

Pour nos expériences, tous les excès énantiomériques ont été déterminés par analyse CPV sur phase chirale : le mélange des deux énantiomères donne deux pics bien séparés (voir partie expérimentale).

Une première manipulation a été effectuée dans les conditions utilisées pour les expériences précédentes (schéma 3.98).

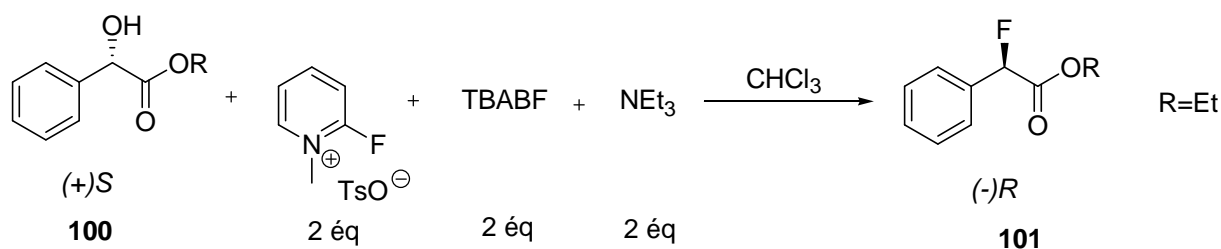


Schéma 3.98 : fluoration du (+) (*S*)-mandélate d'éthyle par le tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium **35** en présence de TBABF

Après deux heures, l'hydroxyester **100** est entièrement consommé et le dérivé fluoré **101** présente un excès énantiomérique de 36%, ce qui est comparable au résultat obtenu avec le DAST.²⁹⁰ Il est à noter que l'alcool ne se racémise pas dans ces conditions. Le fluoroester majoritaire étant de configuration *R*, la substitution de l'ester **100** procède selon toute vraisemblance par un processus S_N2 .

Deux hypothèses peuvent rendre compte de la racémisation observée :

- soit la substitution n'est pas totalement stéréospécifique
- soit le dérivé fluoré se racémise : le fait que l'alcool homochiral initial n'est pas

épimérisé ne prouve pas que l'ester fluoré ne puisse pas l'être. En effet, le fluor stabilise plus fortement que l'oxygène une charge négative et le proton en α du carboxylate est plus acide dans le dérivé fluoré que dans l'hydroxyester initial.

Il est possible de vérifier cela de deux façons : soit en arrêtant la réaction plus tôt, ce qui permettrait d'avoir un excès énantiomérique meilleur, soit en augmentant l'acidité du milieu, ce qui permettrait de diminuer la vitesse de racémisation.

Or, pour augmenter l'acidité, il suffit de réduire la quantité de triéthylamine introduite. La manipulation a donc été menée dans différents solvants sans triéthylamine, l'excès énantiomérique étant évalué périodiquement. Les résultats se trouvent dans le tableau 3.16.



Alcool	Nb éq. Sel de pyridinium	Nb. Eq TBABF	Solvant	Température (°C)	Temps de réaction (h)	conversion (%)	e.e (%)
<i>S</i> - 100	2	2	----	80	0,25	5	26 (R)
<i>S</i>	2	2	CH ₃ CN	81	0,5	46	14(R)
<i>R</i> - 102	2	2	THF	65	1	55	32 (S)
<i>R</i>	2	2	CHCl ₃	61	1	82	80 (S)
					2	93	50 (S)
<i>S</i>	2	2	CHCl ₃	61	1	80	86 (R)
<i>S</i>	2	2	chlorobenzène	80	1	76	42 (R)
<i>R</i>	2	1	CHCl ₃	61	1	25	90 (S)
					2	42	70 (S)
<i>S</i>	4	2	CHCl ₃	61	0,75	80	60 (R)

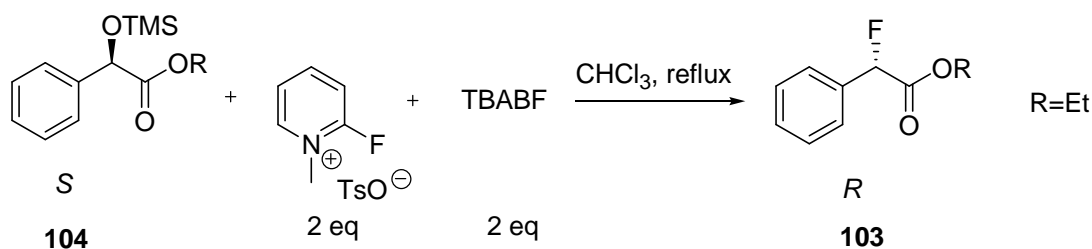
Tableau 3.16 : excès énantiomérique du phényl-fluoro-acétate d'éthyle en fonction des conditions opératoires

La première constatation est que plus le temps de réaction est prolongé, plus l'excès est faible. Ainsi, dans le chloroforme, l' α -fluoroester **103** présente en excès de 80% après une heure mais seulement de 50% après deux heures ce qui prouve bien que dans cette réaction la racémisation du fluoroester **101**, ou **103**, se produit. Les solvants très polaires sont à exclure pour obtenir un bon excès énantiomérique.

Comme dans cette manipulation la seule base présente est l'ion fluorure, il est possible d'observer un bon excès énantiomérique (90%) en diminuant la quantité de TBABF, même si cela est au prix d'une diminution de la conversion (entrée 8).

Le point positif est que l'ester de départ n'est pas racémisé dans ces conditions. Il est donc possible d'obtenir l' α -fluoroester **101** ou **103** avec un bon excès énantiomérique et un bon rendement à condition de recycler le produit de départ.

Pour confirmer le rôle du fluorure dans la racémisation du produit, une autre expérience a été menée en faisant réagir l'hydroxyester silylé **104** dans les mêmes conditions. En effet, la première réaction se produisant est la désilylation ce qui équivaut à l'action d'une base puisqu'il y a disparition d'un équivalent de HF : le pouvoir protique du milieu diminuant, la basicité de l'ion fluorure, et donc la racémisation doivent augmenter.



Effectivement, l'excès énantiomérique est de 20% après une heure de réaction. La racémisation de **103** semble bien causée par l'ion fluorure.

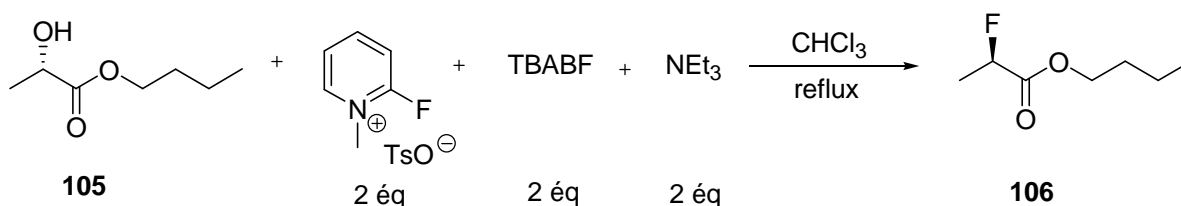
- Fluoration du butyl-lactate

Des essais ont été menés sur le (*S*)-lactate de *n*-butyle **105** ; le fluorolactate **106** devant être moins racémisable que le mandélate **101**.

Nous nous sommes placés dans les conditions classiques de fluoration avec 2 équivalents de réactifs (sel de pyridinium **35** et TBABF) en utilisant des quantités variables de triéthylamine (tableau 3.17).

La première constatation est que le temps de réaction est beaucoup plus long. Ainsi, avec 2 équivalents de triéthylamine, il faut 4 jours de reflux au chloroforme pour convertir entièrement l'ester en fluorure alors qu'il ne fallait que 3 heures pour le mandelate.

Le tableau 3.17 donne l'évolution de l'excès énantiomérique en fonction de la quantité de triéthylamine et du temps ; ces excès sont également déterminés par analyse en CPV sur phase chirale.



Nb eq NEt ₃	Temps de réaction	Conversion	Ee
2	96 h	100%	92%
1	24 h	55%	98,5%
0	24 h	7%	100%
4	48 h	78%	80%

Tableau 3.17 : taux de conversion et excès énantiomérique du fluorolactate en fonction de la quantité de triéthylamine introduite

Avec deux équivalents de base, il est possible d'obtenir le dérivé fluoré **106** avec un très bon rendement et un excès énantiomérique satisfaisant (92%). Il est possible d'améliorer ce dernier en diminuant la quantité de triéthylamine (ee=98,5%-100%), mais cela est au prix d'une plus faible conversion (55%-7%). Avec 4 équivalents de base, l'excès énantiomérique diminue assez rapidement : le rapport *R/S* n'est alors plus que de 4/1.

III-7-2) Fluoration des aldéhydes par le système sel de 2-fluoropyridinium/TBAPF.HF

III-7-2-1) Mise au point des conditions réactionnelles

Face à la difficulté d'obtenir des taux de conversion suffisants dans un temps raisonnable dans les conditions utilisées jusqu'alors, les quantités de réactifs (sel de pyridinium, TBABF/NEt₃) ont été augmentées (5 équivalents de chaque au lieu de 2).

Trois essais sur le 4-nitrobenzaldéhyde ont été effectués dans ce sens :

- une manipulation à 130°C en présence d'une légère quantité d'octane
- une manipulation à 80°C sans solvant
- une manipulation au reflux du chloroforme

Après une nuit à 130°C, le 4-nitrobenzaldéhyde est entièrement consommé et le dérivé difluoré **75** est isolé avec un rendement de 38%.

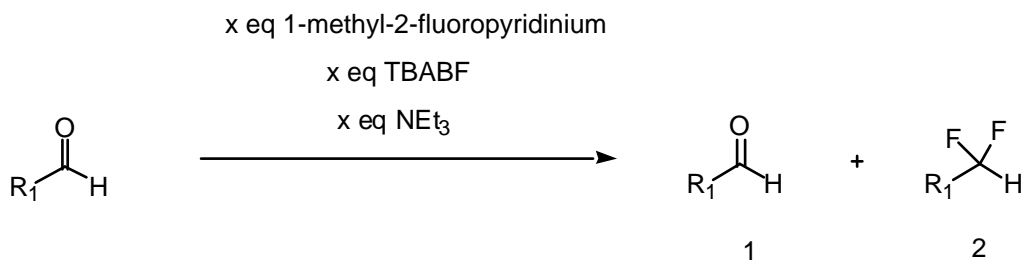
Après une nuit à 80°C, il ne reste plus que 26% de 4-nitrobenzaldéhyde et le dérivé difluoré **75** est isolé avec un rendement de 47%.

Au reflux du chloroforme, la CPV indique un rapport aldéhyde/dérivé fluoré de 42/58 après une nuit et 51/49 après 3 jours.

Les meilleures conditions paraissent être de faire réagir l'aldéhyde avec 5 équivalents de tosylate **35** ou de triflate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium **37**, de TBABF et de triéthylamine sans solvant à une température de 80°C.

III-7-2-2) réactivité des benzaldéhydes

Avec ces nouvelles conditions, nous avons essayés de fluorer divers aldéhydes aromatiques. Les résultats obtenus sont décrits dans le tableau 3.18. Les rapports aldéhyde/dérivé fluoré indiqués sont ceux révélés par la chromatographie en phase gazeuse tandis que les rapports entre parenthèses sont ceux obtenus après séparation par chromatographie sur colonne de silice des produits.



Aldéhyde	Produits	x	température	Temps (h)	Rapport 1/2
		5	130 80	15 15	(0/38) (26/47)
		5 3,3	80 80	15 15	14/86 (25/59)
		5	80	48	97/3
	 	10	80	6	0/20/80 (0/20/30)

Tableau 3.18 : fluoration de divers benzaldéhydes

Exepté pour le 4-diméthylaminobenzaldéhyde **81** qui présente une réactivité beaucoup trop faible, dans chaque cas le dérivé fluoré visé est obtenu. Le rapport obtenu après séparation des produits par chromatographie sur colonne de silice concorde avec celui indiqué par l'analyse CPV ; il n'y a pas de dégradation des produits pendant la réaction ou le traitement.

En ce qui concerne l'aldéhyde téréphtalique **107**, deux produits se sont formés : le dérivé difluoré **108b** et le dérivé tétrafluoré **108a**. La différence entre les indications de la CPV et les quantités de produit réellement isolé est principalement due à l'évaporation des produit lors des opérations de purification.

III-7-2-3) Les aldéhydes aliphatiques

La même méthode a été appliquée aux aldéhydes représentés dans le tableau 3.19 :

$$\begin{array}{c}
 \text{x eq 1-methyl-2-fluoropyridinium} \\
 \text{x eq TBABF} \\
 \text{x eq NEt}_3
 \end{array}
 \longrightarrow
 \begin{array}{c}
 \text{R}_1\text{-CHO} \\
 \text{1}
 \end{array}
 +
 \begin{array}{c}
 \text{R}_1\text{-CF}_2\text{-H} \\
 \text{2}
 \end{array}$$

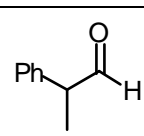
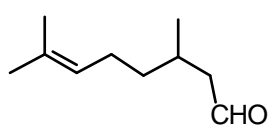
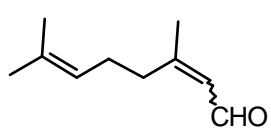
Aldéhyde	x	température	Temps (h)	Rapport 1/2
 109	3,3	25 80	2 0,3	0/0
 CHO	3,3	25 80	2 0,3	0/0 0/0
 CHO	5	130 80	2 2	0/0 0/0

Tableau 3.19 : essais de fluoration d'aldéhydes énoles

Pour les aldéhydes énoles, aucun dérivé difluoré n'a pu être détecté. Cependant, dans chaque cas l'aldéhyde engagé disparaît totalement. Le chauffage n'est pas nécessaire : au bout de 2 heures à température ambiante avec 5 équivalents de réactifs, l'aldéhyde est entièrement consommé.

Une analyse plus poussée a été faite dans le cas du 2-phénylpropionaldéhyde **109** et deux produits ont pu être caractérisés. Tous deux redonnent l'aldéhyde de départ par thermolyse. Il s'agit donc de polymères de cet aldéhyde. De plus, le spectre RMN (^1H) semble indiquer que le produit majoritaire est constitué de 5 motifs aldéhydiques et le minoritaire de 4.

Le composé minoritaire étant un tétramère, la structure ci-dessous a été envisagée (schéma 3.100).

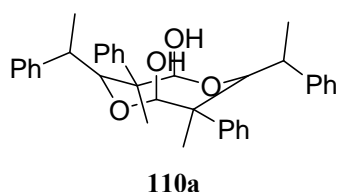


Schéma 3.100 : structure supposée d'un des deux produits de condensation du 2-phénylpropionaldéhyde

Il est possible d'expliquer sa formation de la manière suivante (schéma 3.101).

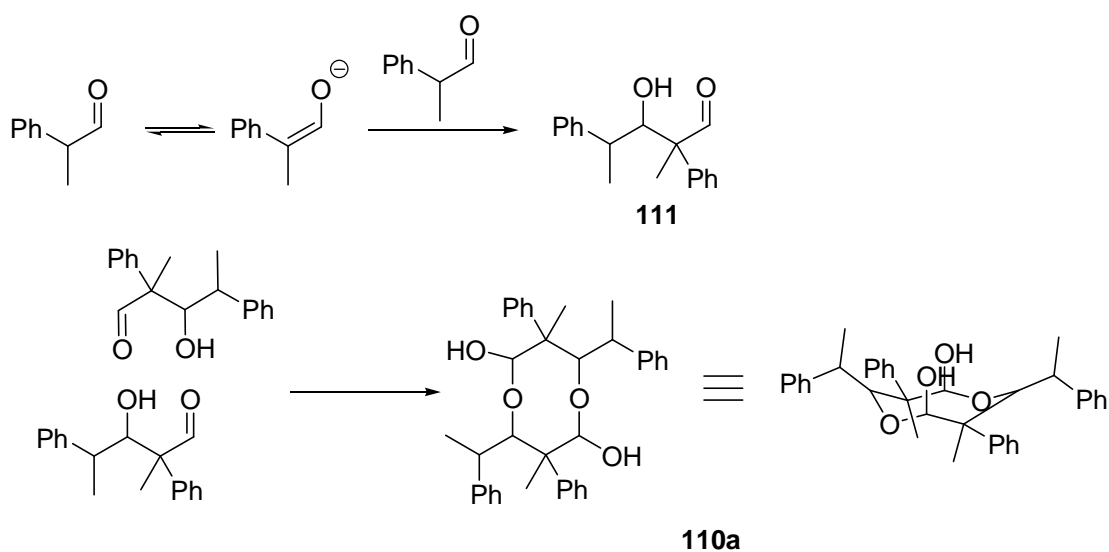


Schéma 3.101 : chemin réactionnel conduisant à la formation du produit II

Le milieu réactionnel est un milieu tamponné, propice donc aux réactions d'aldolisations formant le dérivé **111**, qui se transforme en dimère **110a** par hémiacétalisation. Des réactions similaires d'hémiacétalisation de β -hydroxycétones ont déjà été observées (schéma 3.102).^{292,293}

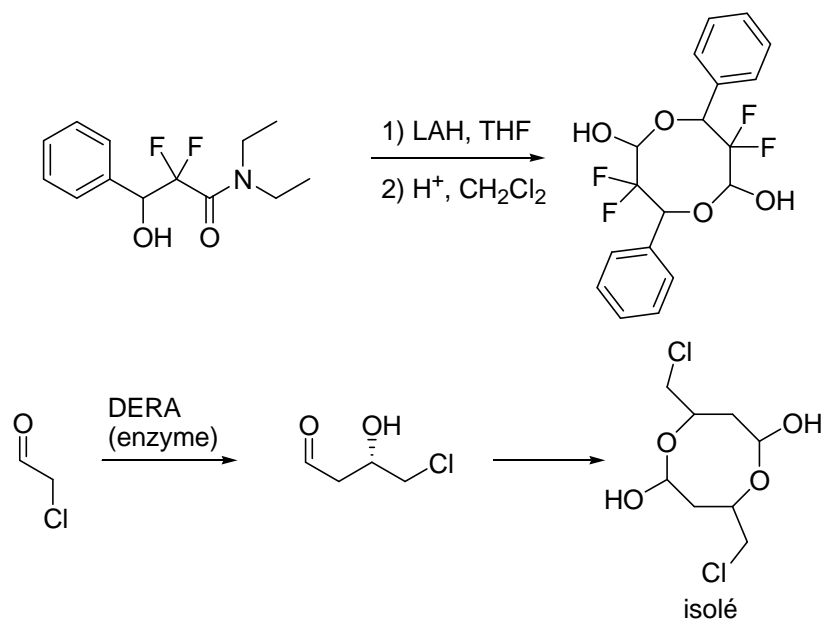


Schéma 3.102 : exemples de formation de composés similaires

²⁹² Tsukamoto, T. ; Kitazume, T. *J. Fluorine. Chem.*, **1991**, 54, 293

²⁹³ Gijzen, H.J.M.; Wong, C.H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 8422-8423

De la structure du composé **110a**, il est possible de déduire celle du composé majoritaire (schéma 3.103).

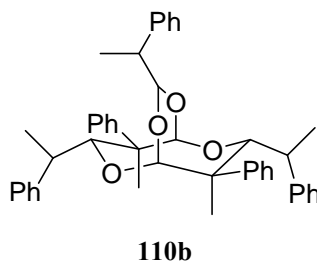


Schéma 3.103 : structure possible du second produit de condensation du 2-phénylpronaldéhyde

En effet, le composé **110a** possède encore deux fonctions hydroxyle qui peuvent réagir sur l'aldéhyde de départ pour former l'acétal **110b** :

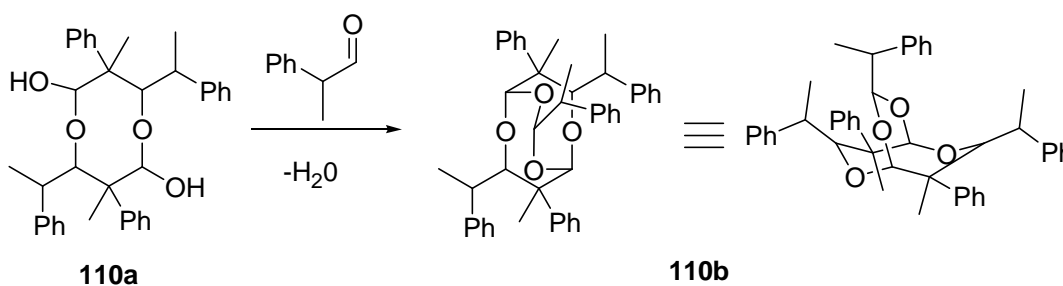


Schéma 3.104 : chemin réactionnel conduisant à la formation du produit III

De plus la présence du tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium **35** rend ce milieu très desséchant. Ainsi, la réaction d'acétalisation est fortement favorisée, l'eau, sous-produit de la réaction, étant consommée par le sel de pyridinium, ce qui déplace l'équilibre.

Il est possible de vérifier que les composés **110a** et **110b** peuvent redonner l'aldéhyde de départ par thermolyse par un simple jeu de déplacements électroniques :

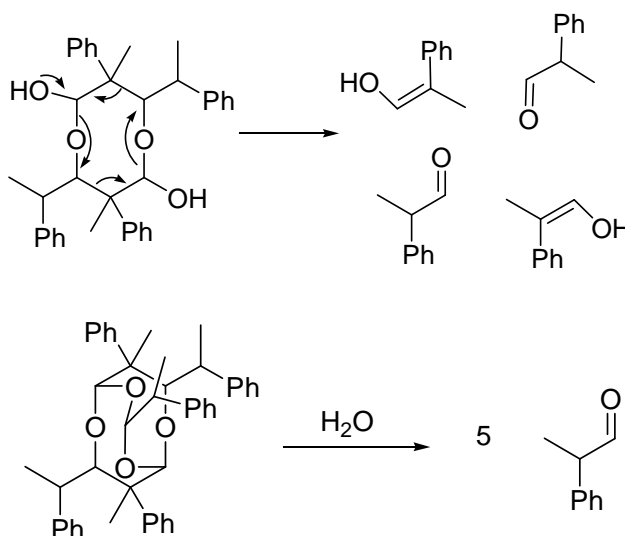


Schéma 3.105 : réaction permettant de récupérer l'aldéhyde à partir des composés II et III

III-7-3) Fluoration de cétones ou de dicétones par le système sel de 2-fluoropyridinium/TBAF.HF

La fluoration des cétones étant plus difficile que celles des aldéhydes, les premiers essais ont été effectués à une température de 130°C au lieu de 80°C. Pour le reste, le protocole reste inchangé.

III-7-3-1) Les dicétones et les cétoesters

Les dicétones testées sont :

- la phénanthrène-9,10-dione **112**,
- l'anthraquinone **113**,
- la 1,2-diphényl-éthane-1,2-dione **114**
- la décane-5,6-dione **115**

Le cétoester utilisé est le benzoylformate de méthyle **116**. Il a été synthétisé de la façon suivante (schéma 3.106).²⁹⁴

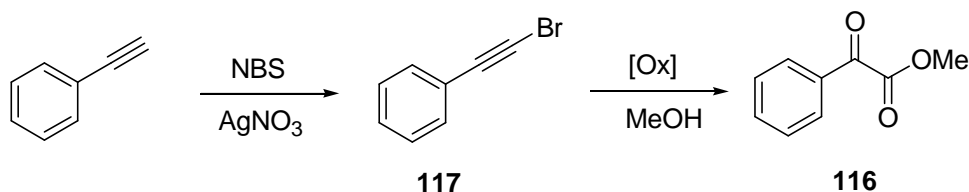


Schéma 3.106 : formation du benzoylformate

La 1,2-diphényl-éthane-1,2-dione **114** et la décane-5,6-dione **115** n'étaient pas à disposition. Le composé **114** a été obtenu par oxydation de la benzoïne **92** en présence de sulfate de cuivre dans un solvant pyridine/eau (schéma 3.107). Une simple filtration du mélange permet d'isoler la dicétone **114**.²⁹⁵

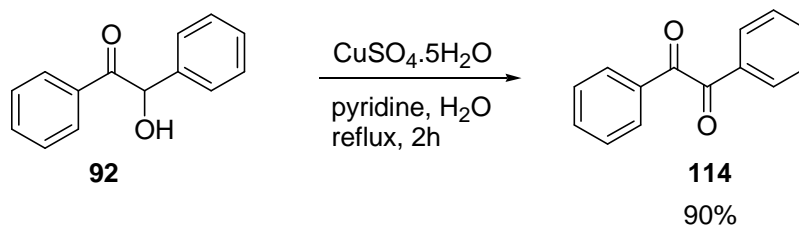


Schéma 3.107 : oxydation de la benzoïne en 1,2-diphényl-éthane-1,2-dione

²⁹⁴ Li, L.S.; Wu, Y.L. *Tetrahedron Lett.*, **2002**, 43, 2427-2430

²⁹⁵ Harrington, J. *Organomet. Chem.* **2002**, 656, 243-257

Kenning, D. D.; Mitchell, K. A.; Calhoun, T. R.; Funfar, M. R.; Sattler, D. J.; Rasmussen, S. C. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 9073-9076.

La décane-5,6-dione **115** a été préparée par réaction d'un cuprate formé à partir du bromobutane sur le chlorure d'oxalyle.²⁹⁵ Elle est isolée avec un rendement de 68% après distillation (schéma 3.108).

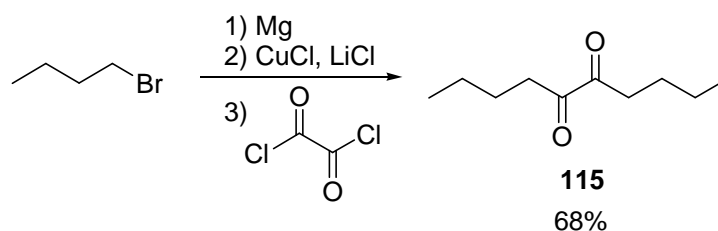
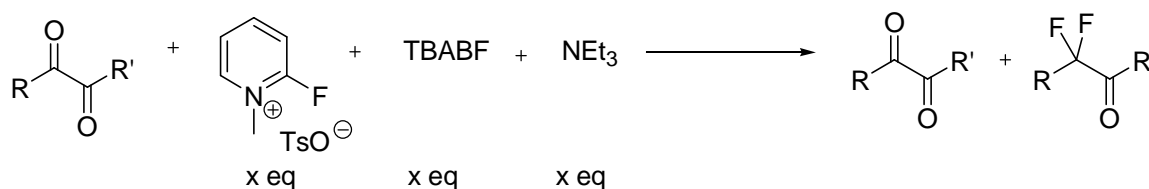


Schéma 3.108 : formation de la décane-5,6-dione

Les résultats concernant la fluoration de ces composés à l'aide du tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium **35** sont décrits dans le tableau 3.20 ; les rapports indiqués entre parenthèses correspondent aux produits isolés, les autres étant déterminés par CPV.



cétone	produit difluoré	x	T (°C)	Temps(h)	Rapport cétone/dérivé difluoré
116	118	5	130	48	0/0
			110	72	0/0
112	119	10	130	15	(0/5)
			80	15	(0/58)
113	120	10	80	48	100/0
114	121	10	80	15	94/6
115	122	10	130	24	0/0
			80	24	0/0

Tableau 3.20 : essais de fluoration de composés dicarbonylés

La réaction avec le cétoester **116** n'a pas abouti à la formation du composé difluoré **117** espéré : **116** est consommé mais transformé en acide benzoïque. Il s'est donc produit une réaction de décarboxylation.

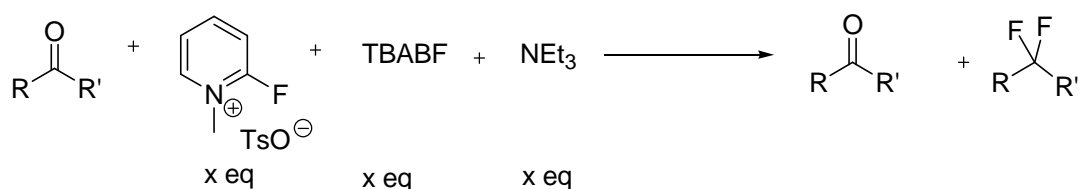
Les dicétones ont donné des résultats variables. Il a été possible de fluorer la phénanthrène-9,10-dione **112** et la 1,2-diphényl-éthane-1,2-dione **114** alors que l'antraquinone **113** ne réagit pas. Cette différence de réactivité peut s'expliquer par la disposition relative des deux groupements carbonyles. En effet, dans la molécule de phénanthrène-9,10-dione **112**, ces deux groupes carbonyles sont orientés dans la même direction, les moments dipolaires sont quasiment parallèles et de même sens ce qui est défavorable. Ainsi, la difluoruration d'un des deux permet une « relaxation » de la molécule. Avec la 1,2-diphényl-éthane-1,2-dione **114**, l'orientation des moments dipolaires est inverse d'où un gain plus faible en stabilité de la

molécule fluorée et une réactivité plus faible. Cette dernière est nulle pour l'antraquinone dont les carbonyles ne sont pas adjacents.

La décane-5,6-dione **115** s'est dégradée dans le milieu réactionnel ; le DAST donne un résultat comparable.²⁹⁶

III-7-3-2) Les cétones

Quatre cétones, dont deux qui ne peuvent donner des produits d'élimination, ont été utilisées : la benzophénone, la dibenzylidèneacétone, l' α -ionone et la benzoïne. Les essais ont été menés à une température de 130°C avec 5 ou 10 équivalents de sel de pyridinium **35**, de TBABF et de triéthylamine (tableau 3.21).



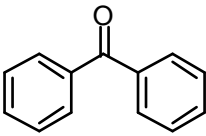
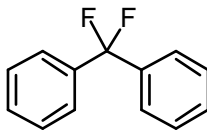
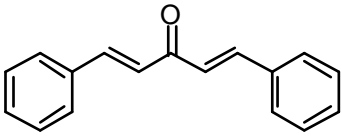
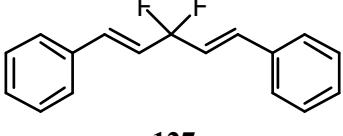
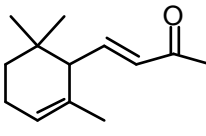
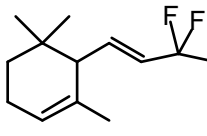
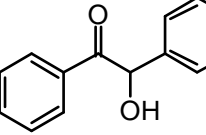
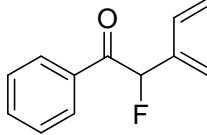
1	2	x	T (°C)	Temps (h)	Rapport 1/2
 123	 126	5	130	72	100/0
 124	 127	5	130	72	94/6
 125	 128	5	130	48	100/0
 92	 93	10	130	15	0/100 (0/78)

Tableau 3.21 : essais de fluoration de composés carbonylés

²⁹⁶ Singh, R. P.; Majumder, U.; Shreeve, J. M.; *J. Org. Chem.*; **2001**; 66; 6263-6267

Seule la manipulation avec la dibenzylidèneacétone **124** a permis d'observer des traces de produit fluoré **127**. Par contre, les autres cétones sont récupérées inchangées. A noter qu'il n'y a pas eu migration d'une double liaison de l' α -ionone **125** pour former la β -ionone, ni formation de produits d'élimination (fluorooléfines ou alcynes), même dans le cas de la benzoïne **92**.

Ainsi, il apparaît que les cétones sont beaucoup plus difficiles à fluorer. L'absence de produits d'élimination semble montrer que l'attaque du groupement carbonyle par un ion fluorure pour former un α -fluoroalcool alors capté par le sel de pyridinium ne se produit pas (schéma 3.109).

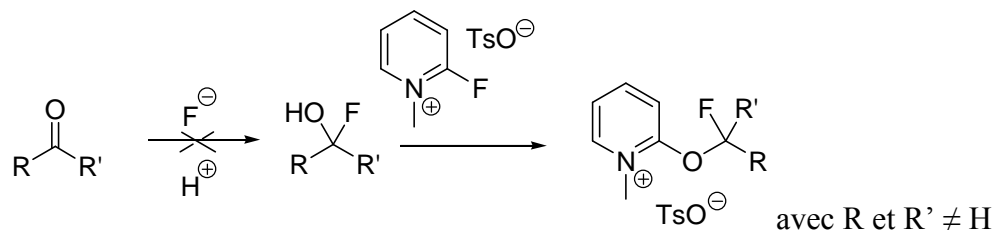


Schéma 3.109 : possible explication de l'absence de réactivité des composés carbonylés

III-8) Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons vu qu'il était possible d'obtenir des composés fluorés à partir de divers dérivés oxygénés – alcools, hydroxyesters, aldéhydes, dicétones – en les faisant réagir avec les sels de 2-fluoropyridinium.

En plus du triflate **37** et du tosylate de 2-fluoropyridinium **35**, déjà connus (sels de Mukaiyama), de nouveaux sels ont été développés : le fluorure de 2-fluoropyridinium **55**, le fluorure de 2-fluoroquinolinium **63**, le triflate **71** et le fluorure **72** de N-adamantyl-2-halo-pyridinium.

Tous ces sels réagissent avec les alcools pour former un alcoxypyridinium, lequel est alors converti en dérivé fluoré par action du fluorure de potassium.

Un co-réactif s'est révélé très efficace : l'hydrogénodifluorure de tétrabutylammonium, ou TBABF. Il permet la fluoration des alcools en présence du triflate **37** ou du tosylate de N-méthyl-2-fluoropyridinium **35** au reflux du chloroforme. La substitution de l'hydroxyle par un atome de fluor est de type S_N2 : il y a inversion de configuration dans le cas de dérivés hydroxyles énantiomériquement purs. Il est également possible d'obtenir un composé *gem*-difluoré à partir d'aldéhydes non énolisables comme le benzaldéhyde et ses dérivés *p*-substitués. Aucune réactivité n'est observée avec les cétones. Par contre, les α -dicétones peuvent être utilisées.

Une des améliorations possibles serait la modification du sel de pyridinium dans la mesure où il a été démontré que le sel de 2-fluoroquinolinium **62** présente une meilleure réactivité que le sel de 2-fluoropyridinium **37**. Il pourrait aussi être intéressant de rendre le milieu suffisamment acide pour permettre

la formation d'un fluoroalcool par attaque de HF sur une cétone ; cet alcool pourrait ensuite être activé par le sel de fluoropyridinium et l'attaque d'un ion fluorure formerait alors le dérivé difluoré (schéma 3.110).

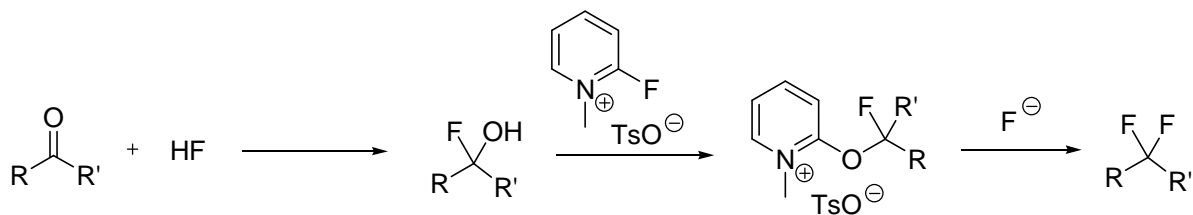


Schéma 3.110 : possible amélioration de la réactivité par ajout d'acide fluorhydrique

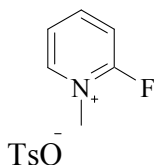
Quoi qu'il en soit, nos résultats montrent que les sels de Mukaiyama peuvent dans des conditions convenables (utilisation de TBABF comme co-réactif), être valablement utilisés pour la réalisation de fluorations nucléophiles d'alcools, d'hydrocétone (ou esters) et de benzaldéhydes.

Chapitre III

Partie expérimentale

PARTIE I

35 Tosylate de 2-fluoro N-méthylpyridinium



- A partir de la 2-fluoropyridine

Dans un ballon de 25ml surmonté d'un réfrigérant, la 2-fluoropyridine (2g, 20,6 mmol) est diluée avec 15 ml de toluène. A cette solution, est ajouté à la seringue le tosylate de méthyle (3,83g, 20,6 mmol.) Le mélange est porté à reflux sous agitation magnétique pendant une nuit. Au cours de la réaction apparaît une seconde phase jaune qui cristallise à température ambiante. Le précipité est alors filtré sur fritté. Les traces de solvant sont éliminées par évaporation sous vide. Le produit se présente alors sous la forme d'un solide jaune et est obtenu avec un rendement de 89% (5,16g).

- A partir du tosylate de 2-chloro N-méthylpyridinium 36

Dans un ballon de 50 ml surmonté d'un réfrigérant, le tosylate de 2-chloro N-méthylpyridinium (4,77g, 15,9 mmol) est dissous dans 20 ml d'acétonitrile. A cette solution est ajouté du fluorure de potassium « spray dried » (1,02 g, 17,5 mmol, 1,1 eq) préalablement séché sous vide à chaud. Le tout est porté à reflux pendant une heure. Le chlorure de potassium est filtré sur Büchner après refroidissement. Le filtrat est concentré sous vide et le résidu est redissous dans 100 ml de dichlorométhane. Le mélange est de nouveau filtré, ce qui permet d'éliminer le fluorure de potassium résiduel. Le filtrat est concentré sous vide.

Le résidu solide est trituré dans le MTBE pendant une heure. Par filtration, un solide jaune est récupéré avec un rendement de 90% (4,05 g, 14,3 mmol).

Lorsque cette même manipulation est effectuée à température ambiante, le temps de réaction est de l'ordre de 24 heures.

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃)

2,31 (s, 3H) ; 4,29 (d, J=3,8 Hz, 3H) ; 7,10 (d, J=8 Hz, 2H) ; 7,58 (d, J=8 Hz, 2H) ; 7,62 (dd, J=8,4 Hz, J=4,2 Hz, 1H) ; 7,79 (m, 1H) ; 8,52 (m, 1H) ; 9,07 (m, 1H)

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃)

Primaires: 21,3 ; 42,0 (d, J=5,3 Hz)

Secondaires: -

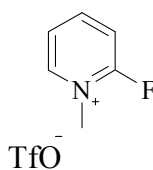
Tertiaires: 114,0 (d, J=19,9 Hz) ; 124,3 (d, J=3,8Hz) ; 125, 8 (2C) ; 128,8 (2C) ; 145,8 (d, J=7,7Hz) ; 150,9 (d, J=11Hz)

Quaternaires: 139,9 ; 142,6 ; 158,6 (d, J=278,3Hz)

RMN¹⁹F (282 MHz, CDCl₃)

-76,9

37 **Triflate de 2-fluoro N-méthylpyridinium**



C₇H₇F₄NO₃S
Mol. Wt.: 261,20

- A partir de la 2-fluoropyridine

Dans un ballon de 25ml, la 2-fluoropyridine (2g, 20,6 mmol) est diluée dans 15 ml de toluène. A cette solution, est ajouté à la seringue le triflate de méthyle (2,33ml, 20,6 mmol). Au bout de quelques minutes un précipité blanc s'est formé. Le mélange est laissé sous agitation magnétique à température ambiante pendant une heure.

Le précipité est alors filtré sur Büchner. Les traces de solvant sont éliminées par évaporation sous vide.

Le produit se présente sous la forme d'un solide blanc (5,33g, 20,4 mmol, 99%).

- A partir du triflate de 2-chloro N-méthylpyridinium 40

Dans un ballon de 50 ml surmonté d'un réfrigérant, le triflate de 2-chloro N-méthylpyridinium (2,7g, 10 mmol) est dissous dans 15 ml d'acétonitrile. A cette solution est ajouté du fluorure de potassium « spray dried » (0,64 g, 11 mmol, 1,1 eq) préalablement séché sous vide à chaud. Le tout est chauffé à reflux pendant une heure. Le chlorure de potassium est filtré sur Büchner après refroidissement. Le filtrat est concentré sous vide et le résidu est redissous dans 100 ml de dichlorométhane. Le mélange est de nouveau filtré, ce qui permet d'éliminer le fluorure de potassium résiduel. Le filtrat est concentré sous vide.

Le produit est récupéré sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 99% (2,59 g, 9,9 mmol)

RMN¹H (300 MHz, DMSO)

4,11 (d, J=4,1Hz, 3H), 7,86 (m, 1H), 7,98 (dd, J=4,5Hz, J=8Hz), 8,62 (m,1H), 8,80 (m,1H)

RMN¹³C (75 MHz, DMSO)

Primaires: 41,9 (d, J=5,3Hz)

Secondaires:-

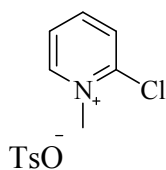
Tertiaires: 114,6 (d, J=20,3Hz) ; 124,2 (d, J=3,7Hz) ; 144,9 (d, J=7,6Hz) ; 151,2 (d, J=11,6Hz)

Quaternaires: 157,8 (d, J=276,7Hz)

RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃)

-76,8 ; -78,7 (3F)

36 Tosylate de 2-chloro N-méthylpyridinium



C₁₃H₁₄ClNO₃S
Mol. Wt.: 299,77

Dans un ballon de 25 ml surmonté d'un réfrigérant, la 2-chloropyridine (2,3g , 20,6 mmol) et le tosylate de méthyle (3,83g, 20,6 mmol) sont chauffés à 80-85°C pendant une heure. Du toluène chaud (15ml) est alors ajouté avant que le mélange ne se refroidisse et cristallise. Le tout est agité pendant 10 minutes et on laisse remonter le mélange à température ambiante. La phase du bas cristallise. Par filtration, on récupère le produit sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 88% (5,4g , 18,13mmol).

Référence : Yu, C.-Y. ; Taylor, D.L. ; Meth-Cohn, O. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 6661-6664

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃)

2,26 (s, 3H) ; 4,35 (s, 3H) ; 7,04 (d, J=8 Hz, 2H) ; 7,56 (d, J=8 Hz, 2H) ; 7,85-7,91 (m, 2H) ; 8,38-8,44 (m, 1H) ; 9,34 (d, J=5,3 Hz, 1H)

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃)

Primaires: 21,3 ; 47,8

Secondaires:-

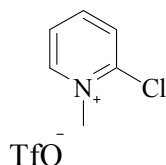
Tertiaires: 125,7 ; 126,7 (2C) ; 128,8 (2C) ; 129,5 ; 149,6 ; 154,5

Quaternaires: 140,1 ; 143,4 ; 147,4

IR :

3002, 1618, 1571, 1448, 1173, 1116, 1030, 1008, 820, 793, 713, 677

40 Triflate de 2-chloro N-méthylpyridinium



C₇H₇ClF₃NO₃S
Mol. Wt.: 277,65

Dans un ballon de 25ml, la 2-chloropyridine (2g, 20,6 mmol) est diluée avec 15 ml de toluène. A cette solution, est ajouté à la seringue le triflate de méthyle (2,33ml, 20,6 mmol). Le mélange est laissé sous agitation magnétique à température ambiante pendant une heure.

Le précipité est alors filtré sur Büchner. Les traces de solvant sont éliminées par évaporation sous vide.

Le produit se présente sous la forme d'un solide blanc ; il est obtenu avec un rendement de 99% (5,66 g, 20,4 mmol).

RMN¹H (300 MHz, DMSO)

4,33 (s, 3H) ; 8,08 (ddd, J=7,6Hz, J=6,2Hz, J=1,3Hz, 1H) ; 8,37 (dd, J=8,3Hz, J=1,3Hz, 1H), 8,58 (ddd, J=8Hz, J=8Hz, J=1,6Hz, 1H) ; 9,16 (dd, J=6,2Hz, J=1,6Hz, 1H)

RMN¹³C (75 MHz, DMSO)

Primaires: 47,3

Secondaires:-

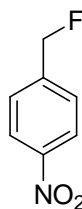
Tertiaires: 126,1 ; 129,4 ; 147,0 ; 148,2

Quaternaires: 170,6 ; 121,1 (q, J=322Hz)

IR :

1618 ; 1494 ; 1439 ; 1260 ; 1142 ; 1028

32 1-fluorométhyl-4-nitrobenzène



C₇H₆FNO₂

Mol. Wt.: 155,13

Dans un ballon contenant le fluorure de potassium (270 mg, 5mmol) et le fluorure de calcium (390 mg, 5mmol) séchés sous vide, sont introduits le tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium **1** (560 mg, 2 mmol) et le 4-nitrobenzylalcool (153 mg, 1 mmol) dissous dans 2 ml d'acétonitrile. Le mélange est chauffé à reflux pendant 12 heures. Après refroidissement, il est hydrolysé avec 2 ml d'eau et on ajoute une solution aqueuse saturée en monohydrogénocarbonate de sodium (2 ml). L'extraction s'effectue à l'éther éthylique (4*5ml). Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration, les solvants sont évaporés sous vide et le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole/dichlorométhane 9 :1). On isole alors un liquide transparent, qui se solidifie lorsqu'il est placé au réfrigérateur (19 mg, rdt:12%).

Eluant : Ether de pétrole/Dichlorométhane 1/1

Révélateur : UV

Rf : 0,6

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz)

5,52 (d, J=46,8 Hz ; 2H) ; 7,55 (d, J=8,8 Hz ; 2H) ; 8,27 (d, J=8,8 Hz ; 2H)

RMN¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

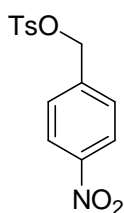
Primaires : -

Secondaires : 82,9 (d, J=171 Hz)

Tertiaires : 123,8 ; 127,0 (d, J=7 Hz)

Quaternaires : 143,4 (J= 18 Hz) ; 148,0

34 p-toluènesulfonate de 4-nitrobenzyle



$C_{14}H_{13}NO_5S$
Mol. Wt.: 307,32

Dans un ballon de 5ml, une solution du tosylate de 1-méthyl-2-(4-nitro-benzyloxy)pyridinium (416mg ; 1mmol) dans 2 ml d'acétonitrile, est chauffée à reflux pendant 18 heures. Après dilution avec du dichlorométhane (10 ml) et lavage à la saumure (3 fois 5ml), la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium et concentrée sous vide après filtration.

Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : hexane/dichlorométhane 1:1). On isole alors un solide blanc avec un rendement de 90% (276 mg)

Eluant : Ether de pétrole/dichlorométhane 1/1

Révélateur : UV, $KMnO_4$

Rf : 0,53

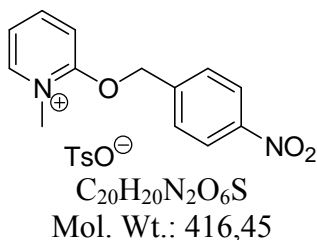
Point de fusion : 101°C

RMN¹H (300 MHz, $CDCl_3$)

2,41 (s, 3H) ; 5,11 (s, 2H) ; 7,31 (d, J=8,2 Hz, 2H) ; 7,43 (d, J=8,7 Hz, 2H) ; 7,75 (d, J=8,2 Hz, 2H) ; 8,11 (d, J=8,7 Hz, 2H)

PARTIE II

43 Tosylate de 1-méthyl-2-(4-nitro-benzyloxy)pyridinium



A une solution de tosylate de N-méthyl-2-fluoropyridinium (560 mg, 2mmol) dissous dans 5 ml d'acétonitrile, est ajouté un mélange de tributylamine (0,48 ml, 2 mmol) et d'alcool 4-nitrobenzylique (306 mg, 2 mmol) dilués dans 2 ml d'acétonitrile. Le tout est laissé sous agitation magnétique à température ambiante pendant 1 heure. Le mélange est directement filtré sur Büchner. Le sel se présente sous la forme d'un solide blanc et est obtenu avec un rendement de 98% (815mg ; 0,96 mmol)

RMN¹H (300 MHz, MeOD)

2,34 (s, 3H) ; 4,11 (s, 3H) ; 5,73 (s, 2H) ; 7,19 (d, J=8,1 Hz ; 2H) ; 7,22 (*ps-t*, J=6,4 Hz; 1H) ; 7,65 (d, J=8,1 Hz, 2H) ; 7,77 (d, J=8,9 Hz, 1H) ; 7,82 (d, J=8,8 Hz, 2H) ; 8,29 (d, J=8,8 Hz, 2H) ; 8,46 (*ps-t*, J=8,2Hz, 1H) ; 8,57 (d, J=6,4 Hz, 1H)

RMN¹³C (75 MHz, MeOD)

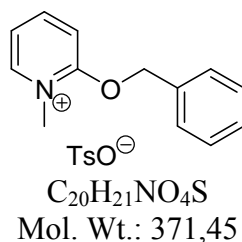
Primaires: 21,3 ; 42,6

Secondaires: 73,7

Tertiaires: 113,0 ; 120,2 ; 125,0 (2C) ; 126,9 (2C) ; 129,8 (2C) ; 130,2 (2C) ; 145,2 ; 149,3

Quaternaires: 141,6 ; 142,0 ; 143,8 ; 149,7 ; 161,1

45 Tosylate de 1-méthyl-2-benzyloxy-pyridinium



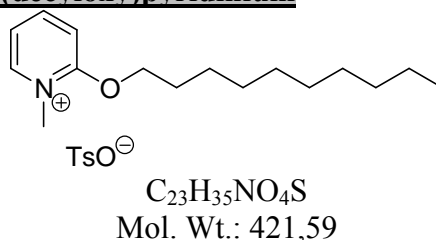
A une solution de tosylate de N-méthyl-2-fluoropyridinium (560 mg, 2mmol) dissous dans 5 ml d'acétonitrile, est ajouté un mélange de tributylamine (0,48 ml, 2 mmol) et d'alcool benzylique (220 mg, 2 mmol) dilués dans 2 ml d'acétonitrile. Le tout est laissé sous agitation magnétique à température ambiante pendant 1 heure. Le mélange est concentré sous vide puis le produit est cristallisé par trituration dans le MTBE.

Le sel se présente sous la forme d'un solide blanc et est obtenu avec un rendement de 65% (483 mg, 1,3 mmol)

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃)

2,22 (s, 3H) ; 3,97 (s, 3H) ; 5,53 (s, 2H) ; 7,09 (d, J=8,2 Hz, 2H) ; 7,38 (*ps-t* ; 1H) ; 7,30-7,50 (m, 5H) ; 7,71 (d, J=8,2 Hz, 2H) ; 8,38 (*ps-t* ; 1H) ; 8,92 (d, J=6,3 Hz, 1H)

46 Tosylate de 1-méthyl-2-(décyloxy)pyridinium



A une solution de tosylate de N-méthyl-2-fluoropyridinium (560 mg, 2mmol) dissous dans 5 ml d'acétonitrile, est ajouté un mélange de tributylamine (0,48 ml, 2 mmol) et de 1-décanol (316 mg, 2 mmol) dilués dans 2 ml d'acétonitrile. Le tout est laissé sous agitation magnétique à température ambiante pendant 1 heure. Le mélange est concentré sous vide puis le produit est dissous dans un minimum de chloroforme (1-2 ml) et le MTBE est ajoutée par-dessus (5 ml). Après filtration, le sel se présente sous la forme de cristaux blancs et est obtenu avec un rendement de 67% (565 mg, 1,34 mmol)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

0,88 (t, J=6,7 Hz, 3H) ; 1,2-1,5 (m, 14H) ; 1,85 (mu, 2H) ; 2,32 (s, 3H) ; 4,1 (s, 3H) ; 4,43 (t, J=6,4 Hz, 2H) ; 7,09 (d, J=8,2 Hz, 2H) ; 7,38 (*ps-t* ; 1H) ; 7,62 (d, J=8,8 Hz, 1H) ; 7,71 (d, J=8,2 Hz, 2H) ; 8,36 (*ps-t* ; 1H) ; 8,94 (d, J=6,3 Hz, 1H)

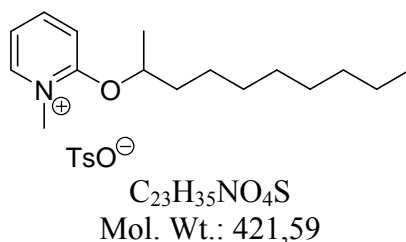
RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

Primaires: 13,9 ; 21,1 ; 41,3

Secondaires: 22,4 ; 25,5 ; 28,2 ; 28,9 ; 29,0 ; 31,6 ; 46,2 ; 73,2

Tertiaires: 111,5 ; 118,6 ; 125,7 (2C) ; 128,4 (2C) ; 144,2 ; 148,2

Quaternaires: 139,2 ; 143,6 ; 159,4

47 Tosylate de 1-méthyl-2-(1-méthyl-nonyloxy)pyridinium

A une solution de tosylate de N-méthyl-2-fluoropyridinium (560 mg, 2mmol) dissous dans 5 ml d'acétonitrile, est ajouté un mélange de tributylamine (0,48 ml, 2 mmol) et de 2-décanol (316 mg, 2 mmol) dilués dans 2 ml d'acétonitrile. Le tout est laissé sous agitation magnétique à température ambiante pendant 1 heure. Le mélange est concentré sous vide puis le produit est dissous dans un minimum de chloroforme (1-2 ml) et le MTBE est ajoutée par-dessus (7 ml). Après filtration, le sel se présente sous la forme de cristaux blancs et est obtenu avec un rendement de 31% (260 mg, 0,62 mmol)

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

0,85 (t, J=6,8 Hz ; 3H) ; 1,1-1,3 (m, 12H) ; 1,39 (d, J=6,1 Hz, 3H) ; 1,6-1,7 (m, 2H) ; 2,30 (s, 3H) ; 4,05 (s, 3H) ; 4,99 (*ps-sx* ; 1H) ; 7,08 (d, J=8,1 Hz, 2H) ; 7,28 (*ps-t*, 1H) ; 7,70 (d, J=9,5 Hz, 1H) ; 7,74 (d, J=8,1 Hz, 2H) ; 8,36 (*ps-t*, 1H) ; 8,94 (d, J=6,3 Hz, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

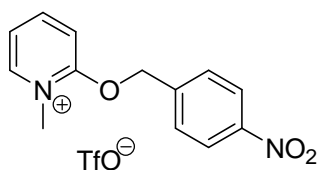
Primaires : 13,5 ; 19,3 ; 21,2 ; 41,6

Secondaires : 22,6 ; 24,9 ; 29,1 ; 29,3 ; 29,4 ; 31,8 ; 35,7

Tertiaires : 81,7 ; 111,9 ; 118,6 ; 126,0 (2C) ; 128,6 (2C) ; 145,0 ; 148,3

Quaternaires : 139,2 ; 143,9 ; 159,0

48 Triflate de 1-méthyl-2-(4-nitro-benzyloxy)pyridinium



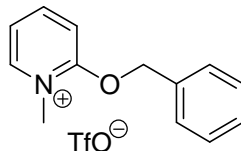
$C_{14}H_{13}F_3N_2O_6S$
Mol. Wt.: 394,32

A une solution de triflate de N-méthyl-2-fluoropyridinium (520 mg, 2mmol) dissous dans 5 ml d'acétonitrile, est ajouté un mélange de tributylamine (0,48 ml, 2 mmol) et d'alcool 4-nitrobenzylique (306 mg, 2 mmol) dilués dans 2 ml d'acétonitrile. Le tout est laissé sous agitation magnétique à température ambiante pendant 1 heure. Le mélange est directement filtré sur Büchner. Le sel se présente sous la forme d'un solide blanc et est obtenu avec un rendement de 99% (780 mg, 1,98 mmol)

RMN¹H (300 MHz, MeOD)

4,04 (s,3H) ; 5,76 (s, 2H) ; 7,59 (*ps-t*, J=6,8 Hz; 1H); 7,76 (d, J=8,9 Hz, 1H); 7,82 (d, J=8,3 Hz, 2H); 8,28 (d, J=8,3 Hz, 2H); 8,52 (*ps-t*, J=8,1Hz, 1H); 8,59 (d, J=6,0 Hz, 1H)

49 Triflate de 1-méthyl-2-benzyloxy-pyridinium



$C_{14}H_{14}F_3NO_4S$
Mol. Wt.: 349,32

A une solution de triflate de N-méthyl-2-fluoropyridinium (520 mg, 2mmol) dissous dans 5 ml d'acétonitrile, est ajouté un mélange de tributylamine (0,48 ml, 2 mmol) et d'alcool benzylique (220 mg, 2 mmol) dilués dans 2 ml d'acétonitrile. Le tout est laissé sous agitation magnétique à température ambiante pendant 1 heure. Le mélange est concentré sous vide puis le produit est cristallisé par trituration dans le MTBE. Le sel se présente sous la forme d'un solide blanc et est obtenu avec un rendement de 75% (510 mg)

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃)

4,03 (s, 3H); 5,53 (s, 2H); 7,35-7,50 (m, 6H); 7,68 (d, J=8,8 Hz, 1H); 8,30 (*ps-t*; J=8,2 Hz, 1H); 8,48 (d, J=6,3 Hz, 1H)

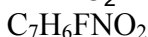
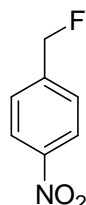
RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃)

Primaires: 42,0

Secondaires: 74,5

Tertiaires: 112,1 ; 119,1 ; 128,6 (2C) ; 129,1 (2C) ; 129,6 ; 143,9 ; 148,1

Quaternaires: 120,7 (q, J=320 Hz) ; 132,6 ; 159,6



Mol. Wt.: 155,13

- Réaction du tosylate ou triflate de N-méthyl-2-(p-nitrobenzyloxy)pyridinium 43 ou 48 dans un mélange eau-toluène en présence de KF

Dans un ballon de 10 ml surmonté d'un réfrigérant, le sel de pyridinium (1 mmol) est dissous dans 2 ml d'eau. Le fluorure de potassium (20 mmol, 1,16g) est alors ajouté puis le toluène (2ml). Le tout est porté à reflux pendant trois heures.

Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec du dichlorométhane (10ml) et lavé à la saumure (3 fois 5 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous vide.

Le composé fluoré est alors isolé par chromatographie sur colonne de silice (éluant: Hexane/CH₂Cl₂: 8/2) avec un rendement de 12% (19 mg)

- Réaction du tosylate de N-méthyl-2-(p-nitrobenzyloxy)pyridinium 43 dans le t-butanol en présence de KF

Dans un ballon de 5 ml surmonté d'un réfrigérant, le sel de pyridinium (1 mmol, 490 mg) est dissous dans 2,5 ml de t-butanol. Le fluorure de potassium (10 mmol, 580 mg) est alors ajouté. Le tout est porté à reflux pendant une nuit.

Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec du dichlorométhane et on lave à la saumure. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous vide.

Le produit est alors isolé par chromatographie sur colonne de silice (éluant: Hexane/CH₂Cl₂: 8/2) avec un rendement de 50% (75 mg).

Eluant : Ether de pétrole/Dichlorométhane 1:1

Révéléateur : UV

Rf : 0,6

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

5,52 (d, J=46,8 Hz ; 2H) ; 7,55 (d, J=8,8 Hz ; 2H) ; 8,27 (d, J=8,8 Hz ; 2H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

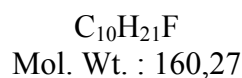
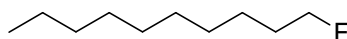
Primaires : -

Secondaires : 82,9 (d, J=171 Hz)

Tertiaires : 123,8 ; 127,0 (d, J=7 Hz)

Quaternaires : 143,4 (J= 18 Hz) ; 148,0

50 1-fluorodécane



Dans un ballon de 5 ml, le fluorure de potassium (300 mg, 5mmol) est séché sous vide à chaud. Le fluorure est mis en suspension dans 1ml de t-butanol puis le tosylate de 1-méthyl-2-(décyloxy)pyridinium (422 mg, 1 mmol) est ajouté. Le mélange est chauffé à reflux pendant une heure.

Après refroidissement, on hydrolyse avec 2 ml d'eau et neutralisé avec une solution aqueuse saturée en monohydrogénéocarbonate de sodium (2ml). L'extraction s'effectue à l'éther (4 fois 5 ml). Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées par distillation du solvant à pression atmosphérique.

Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole).

Le produit a pu être récupéré avec un rendement de 10% (16 mg)

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz)

0,81 (t, $J=8Hz$, 3H) ; 1,1-1,3 (m, 14H) ; 1,5-1,7 (m, 2H) ; 4,37 (dt, $J=47,4 Hz$, $J=6,2 Hz$, 2H)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz)

Primaires : 14,1

Secondaires : 22,7 ; 25,2 ; 25,3 ; 29,3 (d, $J= 4Hz$) ; 29,5 ; 30,4 (d, $J= 19Hz$) ; 31,9 ; 84,3 (d, $J=164 Hz$)

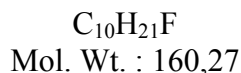
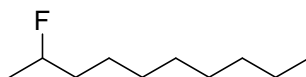
Tertiaires :-

Quaternaires :-

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 283 MHz)

-218,5

51 2-fluorodécane



Même mode opératoire que pour 50.
Rendement : 18% (29 mg)

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz)

0,75-0,85 (m, 6H) ; 1,1-1,3 (m, 14H) ; 4,37 (m, 1H)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz)

Primaires : 14,1 ; 21,0 (d, J=23 Hz)

Secondaires : 22,3 ; 22,6 ; 25,1 (d, J=5 Hz) ; 29,2 ; 29,5 (d, J=2 Hz) ; 31,9 ; 37,0 (d, J=21 Hz)

Tertiaires : 91,1 (d, J=164 Hz)

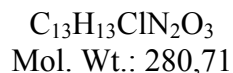
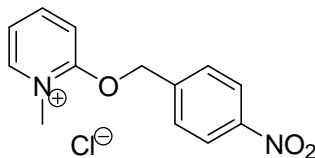
Quaternaires :-

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 283 MHz)

-172,5

PARTIE III

54 Chlorure de 1-méthyl-2-(4-nitro-benzyloxy)-pyridinium

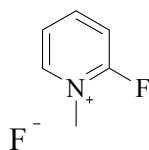


Au tosylate de 1-méthyl-2-(4-nitrobenzyloxy)-pyridinium (493 mg, 1 mmol) dissous dans 20 ml d'acétonitrile, est ajoutée la résine amberlyste IRA-400 sous forme chlorure d'ammonium (22,5 g, 100 équivalents) préalablement séchée au dessiccateur sous vide sur P_2O_5 . Après 15 heures d'agitation, le mélange est filtré sur Büchner et le filtrat concentré sous vide. Le résidu est purifié par trituration dans le MTBE, ce qui donne un solide blanc (266 mg ; 95%).

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz)

4,07 (s, 3H) ; 5,70 (s, 2H) ; 7,50 (*ps-t* ; J=6,5 Hz ; 1H) ; 7,74 (d, J=9,1 Hz ; 1H) ; 7,78 (d, J=8,5 Hz ; 2H) ; 8,25 (d, J=8,5 Hz ; 2H) ; 8,45 (*ps-t*, J=8,1 Hz ; 1H) ; 8,55 (d, J=6,3 Hz ; 1H)

55 Fluorure de 2-fluoro N-méthylpyridinium



C₆H₇F₂N
Mol. Wt.: 131,12

- A partir du triflate de 2-fluoro N-méthylpyridinium 37

Dans un ballon de 100 ml, le triflate de 2-fluoro N-méthylpyridinium (2,6 g, 10mmol) est dissous dans un minimum d'acétonitrile (5ml). A ce mélange est ajouté le TBAT (5,39g, 10mmol) dissous dans 20ml de dichlorométhane. Un précipité blanc se forme immédiatement. Ce dernier est filtré sur Büchner et lavé au dichlorométhane. Le solide blanc est séché sous vide.

- A partir du tosylate de 2-fluoro N-méthylpyridinium 35

Dans un ballon de 25 ml, le tosylate de 2-fluoro N-méthylpyridinium (2,8g, 10mmol) est dissous dans 10ml de dichlorométhane. A ce mélange est ajouté le TBAT (5,39g, 10mmol) dissous dans 10ml de dichlorométhane. Un précipité blanc se forme immédiatement. Ce dernier est filtré sur Büchner et lavé au dichlorométhane. Le solide blanc est séché sous vide.

Le rendement de l'échange est quantitatif quelle que soit le substrat utilisé (1,3 g, 0,99 mmol, 99%).

RMN¹H (300 MHz, DMSO)

4,11 (d, J=4,1Hz, 3H), 7,86 (ddd, J=1,2Hz, J=6,3Hz, J=7,5Hz, 1H), 7,99 (ddd, J=1Hz, J=4,6Hz, J=8,6Hz), 8,62 (m, 1H), 8,81 (ddd, J=1,8Hz, J=4,6Hz, J=6,3Hz, 1H)

RMN¹³C (75 MHz, DMSO)

Primaires: 41,6 (d, J=5Hz)

Secondaires: -

Tertiaires: 114,3 (d, J=20,3Hz) ; 123,9 (d, J=3,8Hz) ; 144,8Hz (d, J=7,6Hz) ; 150,8 (d, J=11,6Hz)

Quaternaires: 158,9 (d, J=271,9Hz)

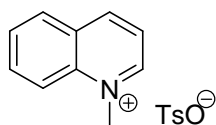
RMN¹⁹F (282 MHz, CDCl₃)

-78,5 ; -169,9

IR

1648 ; 1590 ; 1520 ; 1288 ; 1230 ; 1174 ; 1151 ; 1014 ; 846 ; 788

56 Tosylate de 1-méthylquinolinium



$C_{17}H_{17}NO_3S$
Mol. Wt.: 315,39

Dans un ballon de 100 ml, la quinoléine (3,2g, 25 mmol) et le tosylate de méthyle (5,1g, 27,5 mmol) sont dissous dans 30 ml de toluène. Le tout est chauffé à reflux pendant une nuit. Le produit ayant précipité est filtré sur Büchner et lavé au toluène. Il est récupéré avec un rendement de 99% (7,9 g)

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz) :

2,27 (s, 3H) ; 4,80 (s, 3H); 7,03 (d, J=8 Hz, 2H); 7,71 (d, J=8 Hz, 2H); 7,85 (*ps-t*, J=7,3 Hz, 1H); 8,00 (dd, J=8,4 Hz, J=5,8 Hz, 1H); 8,08 (ddd, J=8,8 Hz, J=7,1 Hz, J=1,4 Hz, 1H); 8,22 (dd, J=8,2 Hz, J=1,4 Hz, 1H); 8,35 (d, J=8,8 Hz, 1H); 9,00 (d, J=8,4 Hz, 1H); 9,95 (d, J=5,8 Hz, 1H)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz) :

Primaires : 21,3 ; 45,9

Secondaires : _

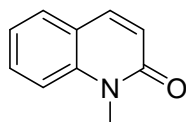
Tertiaires : 118,7 ; 122,4 ; 125,9 (2C) ; 128,6 (2C) ; 130,1 ; 130,5 ; 135,9 ; 147,1 ; 151,4

Quaternaires : 129,4 ; 138,5 ; 139,1 ; 144,0

IR

3100, 1629, 1468, 1423, 1353, 1224

57 1-méthylquinolone



$C_{10}H_9NO$
Mol. Wt.: 159,18

Dans un ballon de 250 ml, le tosylate de quinolinium (7,88g, 25 mmol) est dissous dans 80 ml d'acétonitrile. La solution est refroidie au moyen d'un bain de glace et le permanganate de potassium (7,90 g, 50 mmol) est ensuite ajouté. Au bout de 5 à 10 minutes, la solution a viré au brun foncé.

Celle-ci est neutralisée en ajoutant 50 ml d'une solution saturée en $Na_2S_2O_5$ puis 100 ml d'acide chlorhydrique à 10% et 50 ml de saumure sont additionnés. L'ensemble est extrait avec 3 fois 150 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées et lavées avec 100 ml de saumure. Elles sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. Une partie des impuretés précipite lorsque le résidu d'évaporation est dilué avec du chloroforme. Le filtrat est de nouveau concentré sous vide et le résidu est cristallisé dans un mélange dichlorométhane / hexane. Il se présente alors sous la forme d'une poudre blanche et est obtenu avec un rendement de 48% (1,91g)

Eluant : Hexane/ Dichlorométhane/ Méthanol 2/2/1

Révéléateur : UV, $KMnO_4$

Rf : 0,9

Point de fusion : 73°C

RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃)

3,73 (s,3H) , 6,74 (d , J=9,5 Hz, 1H) , 7,25 (t, J= 8,2 Hz, 1H) ,7,38 (d, J=8,2 Hz, 1 H), 7,52-7,63 (m, 2H) , 7,69 (d, J=9,5 Hz, 1H)

RMN ¹³C (75 MHz, CDCl₃)

Primaires : 29,6

Secondaires :

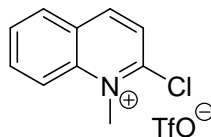
Tertiaires : 114,3 ; 121,5 ; 122,3 ; 128,8 ; 130,8 ; 139,3

Quaternaires : 120,8 ; 139,8 ; 162,7

IR

3005, 2929, 1650, 1615, 1450, 1405

58 Triflate de 1-méthyl-2-fluoroquinolinium



C₁₁H₉ClF₃NO₃S
Mol. Wt.: 327,71

A partir de la N-méthylquinolone 57

La N-méthylquinolinone (480 mg, 3 mmol) et le chlorure de phosphoryle (0,6 ml, 6 mmol) sont chauffés à 80°C pendant 2 heures. Les volatils dont l'excès de chlorure de phosphoryle sont éliminés sous vide. Le résidu obtenu est ensuite dissous dans le chloroforme (5 ml) auquel l'acide triflique (450 mg, 3 mmol) dilué dans 2 ml de chloroforme est ajouté. Le tout est ensuite laissé agité à température ambiante pendant une heure puis le précipité est filtré sur fritté. Le triflate de 1-méthyl-2-fluoroquinolinium est obtenu avec un rendement de 45% (440 mg).

A partir de la chloroquinoline 60

Dans un ballon de 50 ml, la 2-chloroquinoléine (20mmol) est dissoute dans 30 ml de toluène. Le mélange est refroidi dans un bain de glace et le triflate de méthyle (1,1 eq) est ajouté. Le tout est agité pendant 8 heures à température ambiante. Le solide blanc ayant précipité est alors filtré et lavé au toluène. Il est ensuite séché sous vide. Le sel de quinolinium **25** est obtenu avec un rendement de 95%.

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) :

4,80 (s, 3H) ; 7,97 (m, 1H) ; 8,04 (d, J=8,8Hz, 1H) ; 8,22-8,3 (m, 2H) ; 8,47 (d, J=9,5Hz, 1H) ; 8,94 (d, J=8,8Hz, 1H)

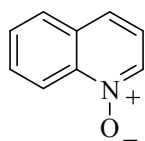
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

Primaires: 42,5

Secondaires:-

Tertiaires: 120,5 ; 125,8 ; 131,3 ; 132,1 ; 137,9 ; 149,2

Quaternaires: 121,9 (q, J=318 Hz) ; 129,9 ; 142,3 ; 153,9



Mol. Wt. :145,16

- Avec le m-CPBA

Dans un ballon de 100 ml, la quinoléine est diluée dans 30 ml de THF. Le m-CPBA (1,1 eq) est ajouté progressivement en 10 minutes au mélange refroidi à 0°C. Le bain de glace est retiré et on agite pendant 1 heure. Le milieu est neutralisé par ajout d'une solution d'hydrogencarbonate de sodium. Le mélange est extrait au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/ méthanol : 97/3).

Le produit se présente sous la forme d'un solide blanc et est obtenu avec un rendement de 98%.

Référence : Gilman, Spatz *J. Am. Chem. Soc.* **1944**, *66*, 621-624

- Avec l'eau oxygénée

Dans un ballon de 250 ml surmonté d'un réfrigérant, la quinoléine (12,9g, 100 mmol) est diluée dans 30 ml d'acide acétique. Dans un premier temps, 7 ml d'une solution aqueuse d'eau oxygénée à 35% (70 mmol) sont ajoutés. Le tout est chauffé à 75°C pendant 3 heures. 8 ml d'eau oxygénée à 35% dans l'eau (80 mmol) sont ensuite ajoutés et la solution est de nouveau chauffée à 75°C pendant une nuit. Le mélange est évaporé sous vide et le résidu est dilué dans le dichlorométhane (200ml). La solution est neutralisée par l'ajout d'une solution d'hydrogencarbonate de sodium. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous vide. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/ méthanol : 97/3)

Le produit se présente sous la forme d'un solide blanc et est obtenu avec un rendement de 83%.

Référence : Rodriguez, J. ; Rios, C. ; Lajuento, A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9042-9051

Eluant : Dichlorométhane/Méthanol 95/5

Rf : 0,45

Révéléateur : UV, KMnO₄

Point de fusion : 62°C

RMN ¹H (DMSO, 300 MHz)

7,47 (dd, J=8,5Hz, J=6Hz, 1H) ; 7,71 (ddd, J=8,1Hz, J=7Hz, J=1,2Hz, 1H) ; 7,81 (ddd, J=8,6Hz, J=7Hz, J=1,4Hz, 1H) ; 7,91 (d, J=8,5Hz, 1H) ; 8,05 (dd, J=8,1Hz, J=1,2Hz, 1H) ; 8,52 (d, J=8,6Hz, 1H) ; 8,59 (dd, J=6Hz, J=0,7Hz, 1H)

RMN ¹³C (DMSO, 75 MHz) :

Primaires : _

Secondaires : _

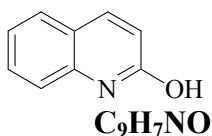
Tertiaires : 118,9 ; 121,9 ; 125,0 ; 128,6 ; 128,7 ; 130,3 ; 135,2

Quaternaires : 130,3 ; 140,8

IR

1312, 1235, 1142

61 2-hydroxyquinoline



Mol. Wt. : 145,16

Dans un ballon de 250 ml surmonté d'un réfrigérant, le N-oxyde de quinoléine (50 mmol) est dissout dans 100 ml d'anhydride acétique. Le tout est porté à reflux pendant une nuit. La solution est concentrée sous vide puis est diluée avec du dichlorométhane. La solution est neutralisée par ajout d'une solution d'hydrogénocarbonate de sodium. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est extraite au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et évaporées sous vide. Le solide est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/ méthanol : 97/3). Le produit est obtenu avec un rendement de 50% sous la forme d'un solide blanc.

Eluant : dichlorométhane/ méthanol : 97/3

Révéléateur : UV, KMnO₄

R_f : 0,32

Point de fusion : 190°C

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz) :

6,75 (d, J= 9,4Hz, 1H) , 7,23 (ddd, J=1,5Hz , J=6,6Hz, J= 8Hz, 1H), 7,45-7,54 (m, 2H), 7,57 (d, J= 8Hz, 1H), 7,84 (d, J=9,4Hz, 1H), 12,7 (se, 1H)

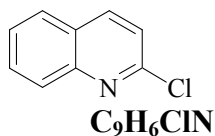
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz) :

Primaires : _

Secondaires : _

Tertiaires : 116,4 ; 121,4 ; 122,8 ; 127,8 ; 130,8 ; 141,2

Quaternaires : 120,1 ; 138,7 ; 164 ,9



Mol. Wt. : 145,16

A partir de l'hydroxyquinoline 61

Dans un ballon de 10 ml surmonté d'un réfrigérant, la 2-hydroxyquinoléine (0,95 g, 6,5 mmol) est diluée avec 5 ml de chlorure de phosphoryle POCl₃. Le tout est agité à 80°C pendant une heure. Le mélange est ensuite concentré sous vide au rotavapor et le résidu dilué avec du dichlorométhane (20 ml), hydrolysé avec 15 ml d'eau distillée. On ajoute une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium jusqu'à neutralité. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est lavée au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous vide.

Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane). Il se présente sous la forme de cristaux blancs et est obtenu avec un rendement de 75%.

à partir de la quinoline N-oxyde 59

Dans un ballon de 100 ml, le N-oxyde de quinoléine (14,5g, 100 mmol) est dissoute dans 60 ml de chloroforme. A cette solution placée dans un bain de glace, le chlorure de phosphoryle (15 ml, 150 mmol) est ajouté sur une période de 30 minutes. Le tout est agité pendant 2 heures à température ambiante. Le mélange est ensuite hydrolysé à l'eau distillée (20 ml) puis est neutralisé par addition lente d'une solution aqueuse de bicarbonate de sodium. Les phases sont séparées et la phase aqueuse est lavée au dichlorométhane. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium et concentrées sous vide.

Le résidu est purifié par chromatographie, répétée deux fois, sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane). Il se présente sous la forme de cristaux blancs et est obtenu avec un rendement de 42% (6,85g, 42 mmol).

Référence : Rodriguez, J. ; Rios, C. ; Lajuento, A. *Tetrahedron* **2005**, 61, 9042-9051

Eluant : dichlorométhane

Révélateur : UV, KMnO₄

Rf : 0,2

Point de fusion : 32°C

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃)

7,34 (d, J=8,6 Hz, 1H) ; 7,53 (ddd, J=8,1 Hz, J=7 Hz, J =1,2 Hz, 1H) ; 7,71 (ddd, J=8,5Hz, J=7Hz, J=1,5Hz, 1H) ; 7,78 (dd, J=1,2 Hz, J= 8,1 Hz, 1H) ; 8,00(m, 1H) ; 8,05 (d, J=8,5 Hz, 1H)

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃)

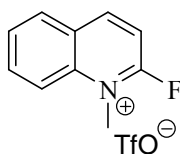
Primaires: -

Secondaires:-

Tertiaires: 122,3 ; 127,0 ; 127,6 ; 128,5 ; 130,6 ; 138,9

Quaternaires: 126,8 ; 147,8 ; 150,6

62 Triflate de N-méthyl-2-fluoroquinolinium



C₁₁H₉F₄NO₃S
Mol. Wt.: 311,25

Dans un ballon de 50 ml surmonté d'un réfrigérant, le triflate de 2-chloro N-méthylquinolinium (3,3 g, 10 mmol) est dissous dans 15 ml d'acétonitrile. A cette solution est ajouté du fluorure de potassium « spray dried » (0,64 g, 11 mmol, 1,1 eq) préalablement séché sous vide à chaud. Le tout est chauffé à 80°C pendant deux heures. Le solide est filtré sur Büchner après refroidissement de la solution puis le filtrat est concentré sous vide.

Le résidu se présente sous la forme d'un solide blanc (2,9 g, 9,5 mmol, 95%).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO)

4,37 (d, J=2,8Hz, 3H) ; 8,01 (*ps-t*, 1H) ; 8,15 (dd, J=9,1Hz, J=5,3Hz, 1H) ; 8,28 (*ps-t*, 1H) ; 8,45 (d, J=8,1Hz, 1H) ; 8,52 (d, J=8,9Hz, 1H) ; 9,37 (dd, J=9,1Hz, J=6,2Hz, 1H)

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO)

Primaires : 35,5 (d, J=8Hz)

Secondaires : -

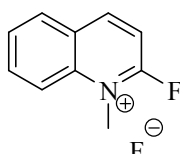
Tertiaires : 111,3 (d, J=25Hz) ; 118,6 (d, J=4Hz) ; 129,2 (d, J=2Hz) ; 130,6 ; 136,0 ; 151,5 (d, J=15Hz)

Quaternaires : 120,1 (q, J=322Hz) ; 126,2 ; 136,9 (d, J=6Hz) ; 160,9 (d, J=282Hz)

RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃)

-63,2 ; -78,7 (3F)

63 Fluorure de N-méthyl-2-fluoroquinolinium



C₁₀H₉F₂N
Mol. Wt.: 181,18

Dans un ballon de 25 ml, le triflate de 2-fluoro N-méthylquinolinium (1,55 g, 5mmol) est dissous dans un minimum d'acétonitrile (5ml). A ce mélange est ajouté le TBAT (3g, 5mmol) dissous dans 10ml de dichlorométhane. Un précipité blanc se forme immédiatement. Ce dernier est filtré sur Schlenk et lavé au dichlorométhane, puis est séché sous vide. Le rendement est de 90% (0,81g).

RMN ¹H (300 MHz, DMSO)

4,37 (d, J=2,8Hz, 3H) ; 8,01 (*ps-t*, 1H) ; 8,15 (dd, J=9,1Hz, J=5,3Hz, 1H) ; 8,28 (*ps-t*, 1H) ; 8,45 (d, J=8,1Hz, 1H) ; 8,52 (d, J=8,9Hz, 1H) ; 9,37 (dd, J=9,1Hz, J=6,2Hz, 1H)

RMN ¹³C (75 MHz, DMSO)

Primaires : 35,6 (d, J=8Hz)

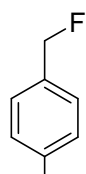
Secondaires : -

Tertiaires : 111,5 (d, J=25Hz) ; 118,9 (d, J=3Hz) ; 129,1 (d, J=2Hz) ; 130,8 ; 136,1 ; 151,7 (d, J=15Hz)

Quaternaires : 126,2 ; 136,7 (d, J=6Hz) ; 160,1 (d, J=276Hz)

RMN ¹⁹F (282 MHz, CDCl₃)

-78,6 ; -169,9

32 1-fluorométhyl-4-nitrobenzèneNO₂
C₇H₆FNO₂

Mol. Wt.: 155,13

Dans un ballon de 5 ml est introduit le fluore de N-méthyl-2-fluoropyridinium (1mmol, 130 mg) et le fluorure de potassium (3mmol, 180mg) préalablement séché sous vide à chaud. L'alcool 4-nitrobenzylique (150 mg , 1 mmol) dissous dans 2 ml d'acétonitrile est ensuite alors ajouté. Le tout chauffé à reflux pendant 4 jours en agitant.

Le mélange réactionnel est ensuite dilué avec du dichlorométhane et on lave à la saumure. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous vide.

Le résidu est alors purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant: Hexane/CH₂Cl₂: 8/2) pour donner le fluorure **32** sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 28% (42 mg).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

5,52 (d, J=46,8 Hz ; 2H) ; 7,55 (d, J=8,8 Hz ; 2H) ; 8,27 (d, J=8,8 Hz ; 2H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

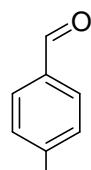
Primaires : -

Secondaires : 82,9 (d, J=171 Hz)

Tertiaires : 123,8 ; 127,0 (d, J=7 Hz)

Quaternaires : 143,4 (J= 18 Hz) ; 148,0

9 4-nitrobenzaldéhyde



Mol. Wt.: 151,12

L'alcool 4-nitrobenzylique (75 mg, 0,5 mmol) et le fluorure de 1-méthyl-2-fluoropyridinium (130 mg, 1 mmol) sont dissous dans 1 ml de DMSO. Le tout est chauffé à 130°C pendant 2 heures. Le milieu est ensuite hydrolysé par addition de 2 ml d'eau distillée puis on extrait à l'éther de pétrole (trois fois 5 ml). Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est alors purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : Ether de pétrole/ Dichlorométhane 1/1) pour donner un solide blanc avec un rendement de 42% (31 mg).

Eluant : Ether de pétrole/ Dichlorométhane 1/1

Rf : 0,2

Révéléateur : UV, $KMnO_4$

RMN 1H ($CDCl_3$, 300MHz)

8,07-8,11 (d, $J=8,8Hz$, 2H), 8,38-8,43 (d, $J=8,8Hz$, 2H), 10,17 (s, 1H)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz)

Primaires: -

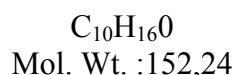
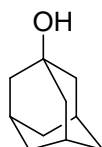
Secondaires: -

Tertiaires: 124,3 (2C) ; 130,5 (2C) ; 190,3

Quaternaires: 140,1 ; 151,2

PARTIE IV

65 1-adamantanol



Dans un ballon de 500 ml, l'adamantane (13,6 g, 100 mmol) est dissout dans 100 ml de dichlorométhane auxquels sont ajoutés 100 ml d'acide acétique et 100 ml d'anhydride acétique. Le trioxyde de chrome (15,42 g, 150 mmol) est additionné sur une période d'une heure. Le milieu réactionnel est ensuite agité pendant deux heures. Le milieu est dilué avec 300ml d'eau puis on extrait à l'éther (3 fois 300 ml). Les phases étherées sont neutralisées avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, puis lavées à l'eau (2 fois 100 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide.

Le résidu (solide blanc) est ensuite introduit dans 300 ml d'une solution à 10% en potasse et le tout est porté à reflux pendant 3 heures. Le mélange (hétérogène) est ensuite extraite à l'éther (3 fois 200 ml). Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide.

Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice d'abord en utilisant l'éther de pétrole comme éluant pour isoler l'adamantane n'ayant pas réagi (13 mmol) puis un mélange éther de pétrole/éther 1/1, pour récupérer l'adamantanone (2 mmol) ($R_f=0,6$), puis le 1-adamantanol (60 mmol) ($R_f=0,16$).

L'alcool **65** se présente sous la forme d'une poudre blanche ($m=9,2$ g, 60,3 mmol, 60%).

Référence : Linz, T. ; Schaefer, H.J. *Tetrahedron Lett.* **1987**, 28, 6581-6582

Éluant : Ether de pétrole

Révélateur : $KMnO_4$

R_f : 0,16

RMN 1H ($CDCl_3$, 300MHz)

1,41 (s, 1H), 1,5-1,8 (m, 12 H), 2,0-2,2 (m, 3H)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz)

Primaires:-

Secondaires: 36,2; 45,5

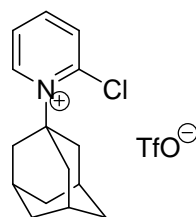
Tertiaires: 30,9

Quaternaires: 68,3

IR :

3580, 1194, 1085, 982, 930

69 Triflate de 1-adamantyl-2-chloropyridinium



$C_{16}H_{19}ClF_3NO_3S$
Mol.Wt: 397,84

A une solution de 1-adamantanol (3,04 g, 20 mmol) et de 2-chloropyridine (5,47 g, 24 mmol) dans le chloroforme est ajouté à 0°C au goutte à goutte l'anhydride triflique (6,82 g, 24 mmol) dilué dans 10 ml de chloroforme. On laisse remonter à température ambiante pendant 3 heures puis le mélange est chauffé à reflux une heure. Après refroidissement, la tributylamine (6,72 ml, 24 mmol) est ajoutée. Après 10 minutes d'agitation, 40 ml de MTBE sont introduits. Le solide ayant précipité est filtré sur Büchner et est lavé au MTBE. Il se présente sous la forme d'une poudre blanche (m= 7,38 g, 18,6 mmol) et est obtenu avec un rendement de 93%.

RMN 1H (CDCl₃, 300MHz)

1,8 (s,6H); 2,46 (se, 3H); 2,66 (m, 6H); 8,08 (dd, J=1,6Hz, J=8Hz, 1H); 8,21 (td, J=1,6Hz, J=7,1Hz, 1H); 8,50 (td, J=1,4Hz, J=7,8Hz, 1H); 9,29 (dd, J=1,4 Hz, J=6,7Hz, 1H)

RMN 13C (CDCl₃, 75 MHz)

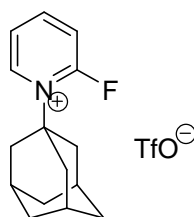
Primaires:-

Secondaires: 34,9; 40,1

Tertiaires: 30,9; 128,1; 133,7; 146,4; 146,7

Quaternaires: 79,8; 120,7 (q, J=321 Hz) ;145,5

71 Triflate de 1-adamantyl-2-fluoropyridinium



$C_{16}H_{19}F_4NO_3S$
Mol.Wt: 381,39

Dans un ballon de 5 ml, le triflate de 1-adamantyl-2-chloropyridinium (400 mg, 1 mmol) et le fluorotriphénylsilane (280 mg, 1 mmol) sont dissous dans 2 ml de chloroforme. Le fluorure de potassium « spray dried »(120 mg, 2 mmol) préalablement séché sous vide à chaud est ensuite ajouté. Le tout est agité pendant 12 heures. 1 ml de dichlorométhane puis 3 ml d'éther sont ajoutés ce qui provoque une précipitation. Le solide blanc est filtré sur Büchner puis séché sous vide. Il est obtenu avec un rendement de 26%(m=104 mg).

RMN ¹H (CDCl₃, 300MHz)

1,8 (s,6H); 2,35-2,50 (m, 9H); 7,76-8,84 (m, 1H); 8,02-8,09 (m, 1H); 8,64-8,74 (m, 1H); 8,94-9,02 (m, 1H)

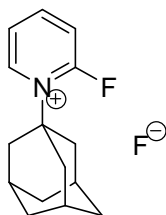
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

Primaires:-

Secondaires: 35,0; 40,7 (d, J=5 Hz)

Tertiaires: 30,5; 116,0 (d, J=23 Hz); 125,6 (d, J=3 Hz); 141,4 (d, J=6 Hz); 150,8 (d, J=13 Hz)

Quaternaires: 76,3 (d, J=3 Hz); 120,7 (q, J=321 Hz) ; 160,1 (d, J=283 Hz)

72 Fluorure de 1-adamantyl-2-fluoropyridinium

C₁₆H₁₉F₂N
Mol.Wt: 251,31

Dans un ballon de 5 ml, le triflate de 1-adamantyl-2-fluoropyridinium (104 mg, 0,26 mmol) est dissous dans le dichlorométhane (0,5 ml). A cette solution est ajouté le TBAT (143 mg, 0,26 mmol) dans le dichlorométhane (2 ml). Le MTBE (4 ml) est ajouté au mélange ce qui provoque la précipitation d'un solide qui est récupéré par filtration sur Büchner.

Le produit se présente sous la forme d'une poudre blanche (m=44 mg) et est obtenu avec un rendement de 67%.

RMN ¹H (CD₃CN, 300MHz)

1,82 (s,6H); 2,36 (se,3H) ;2,45 (s, 6H); 7,77-7,85 (m, 1H); 7,98-8,06 (m, 1H); 8,63-8,72 (m, 1H); 8,82-8,89 (m, 1H)

RMN ¹³C (CD₃CN, 75 MHz)

Primaires:-

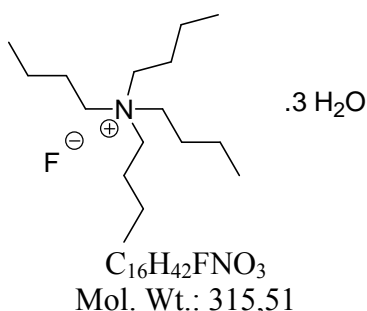
Secondaires: 35,7 (d, J=1 Hz); 41,3 (d, J=5 Hz)

Tertiaires: 31,6; 117,3 (d, J=23 Hz); 125,9 (d, J=3 Hz); 140,9 (d, J=5 Hz); 150,7 (d, J=13 Hz)

Quaternaires: 76,6 (d, J=3 Hz); 163,8 (d, J=202 Hz)

PARTIE V

73 Fluorure de tétrabutylammonium trihydraté



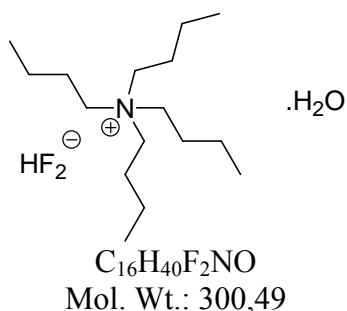
Dans un erlenmeyer de 250 ml, à une solution de fluorure de potassium (87,2 g ; 1,5 mol) et de potasse (3,1g ; 55 mmol) dissous dans l'eau distillée (100 ml) est ajouté l'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium (17g ; 50 mmol) dissous dans 60 ml d'eau distillée. Il se forme une suspension blanche et une deuxième phase liquide apparaît. La mixture est laissée sous agitation pendant ½ heure puis on extrait à l'acétonitrile (3 fois 60 ml).

La phase organique est alors évaporée au rotavapor à 50°C (P=10 mmHg) pendant une heure. Le résidu solide blanc est obtenu avec un rendement de 100% (m=15,75 g)

RMN 1H (MeOD, 300 MHz)

1,01 (t, J=7,1 Hz, 12H) ; 1,40 (m, 8H) ; 1,65 (m, 8H) ; 3,22 (m, 8H) ; 4,87 (s, 6H, H₂O)

74 Hydrate d'hydrogénodifluorure de tétrabutylammonium



Dans un ballon de 50 ml, le fluorure de tétrabutylammonium trihydraté (7,89 g, 25 mmol) est dissous dans 25 ml de THF. A cette solution est ajouté de l'acide fluorhydrique à 40% dans l'eau (1,1 ml, 25 mmol). Le solution obtenue est ensuite évaporée sous vide au rotavapor pour obtenir le sel monohydraté (7,51g, 100%). Ce sel peut être complètement déshydraté par chauffage à 100°C sous vide (P=1mmHg) pendant ½ heure.

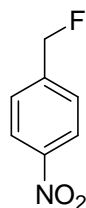
Référence : Akiyama, Y. ; Fukuhura, T. ; Hara, S. *Synlett* **2003**, 10, 1530-1532

RMN 1H (MeOD, 300 MHz)

1,01 (t, J=7,1 Hz, 12H) ; 1,40 (m, 8H) ; 1,65 (m, 8H) ; 3,22 (m, 8H) ; 4,87 (s, 2H, H₂O)

RMN ^{19}F (CDCl₃, 282 MHz)

-129,2



$C_7H_6FNO_2$
Mol. Wt.: 155,13

à partir du tosylate de 1-méthyl-2-(4-nitro-benzyloxy)pyridinium 43

Dans un ballon de 5 ml, l'hydrogénodifluorure de tétrabutylammonium dihydrate (600 mg, 2 mmol) et le tosylate de 1-méthyl-2-(4-nitro-benzyloxy)pyridinium (416 mg, 1 mmol) sont dissous dans du chloroforme (3 ml). Le mélange est chauffé à reflux pendant 1 heure. Après refroidissement, on hydrolyse avec 2 ml d'eau, puis neutralise avec une solution aqueuse saturée en monohydrogencarbonate de sodium. On extrait à l'éther (4 fois 5 ml). Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole/dichlorométhane 9/1) pour donner le produit sous la forme d'un liquide incolore avec un rendement de 70% (m=105 mg).

à partir de l'alcool 4-nitrobenzylique

Dans un ballon de 5 ml, l'hydrogénodifluorure de tétrabutylammonium (560 mg, 2 mmol) est séché sous vide (P=1 mmHg) à 100°C pendant ½ heure. Après refroidissement, la triéthylamine (0,14 ml, 1 mmol) est ajoutée. Le tout est dissous dans le chloroforme puis le 4-nitrobenzylalcool (175 mg, 1 mmol) et le tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium (560 mg, 2 mmol) sont additionnés. Le mélange est chauffé au reflux du chloroforme pendant 5 heures. Il est ensuite hydrolysé avec 2 ml d'eau et neutralisé avec une solution aqueuse saturée en monohydrogencarbonate de sodium. L'extraction s'effectue avec 4 fois 5 ml d'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole/dichlorométhane 9/1). Le produit se présente alors sous la forme d'un liquide transparent et est obtenu avec un rendement de 83% (m=124 mg).

Eluant : Ether de pétrole/Dichlorométhane 1/1

Révéléateur : UV

Rf : 0,6

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz)

5,52 (d, J=46,8 Hz ; 2H) ; 7,55 (d, J=8,8 Hz ; 2H) ; 8,27 (d, J=8,8 Hz ; 2H)

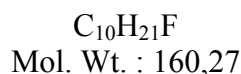
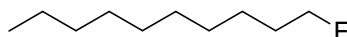
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz)

Primaires :

Secondaires : 82,9 (d, J=171 Hz)

Tertiaires : 123,8 ; 127,0 (d, J=7 Hz)

Quaternaires : 143,4 (J= 18 Hz) ; 148,0

50 1-fluorodécane

- à partir du tosylate de 1-méthyl-2-(décyloxy)pyridinium **46**

Dans un ballon de 5 ml, l'hydrogénodifluorure de tétrabutylammonium (560 mg, 2 mmol) est séché sous vide (P=1 mmHg) à 100°C pendant ½ heure. On ajoute le tosylate de 1-méthyl-2-(décyloxy)pyridinium (422 mg, 1 mmol) dissous dans le chloroforme (2ml) et le mélange est chauffé à reflux pendant 1 heure.

Il est ensuite hydrolysé avec 2 ml d'eau et neutralisé avec une solution aqueuse saturée en monohydrogénocarbonate de sodium. On extrait à l'éther (4 fois 5 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide.

Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole).

Le produit a pu être récupéré avec un rendement de 8% (m=13 mg) (évaporation du produit au cours du traitement)

- à partir du 1-décanol

Dans un ballon de 5 ml, l'hydrogénodifluorure de tétrabutylammonium (560 mg, 2 mmol) est séché sous vide (P=1 mmHg) à 100°C pendant ½ heure. Après refroidissement, la triéthylamine (0,14 ml, 1 mmol) est ajoutée. Le tout est dissous dans le chloroforme puis le 1-décanol (158 mg, 1 mmol) et le tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium (560 mg, 2 mmol) sont additionnés. Le mélange est chauffé à reflux pendant 5 heures.

On hydrolyse avec 2 ml d'eau et neutralise avec une solution aqueuse saturée en monohydrogénocarbonate de sodium. On extrait à l'éther (4 fois 5 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide (P=250 mmHg). Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole).

Le produit se présente alors sous la forme d'un liquide transparent et est obtenu avec un rendement de 56% (m=90 mg).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

0,81 (t, J=8Hz, 3H) ; 1,1-1,3 (m, 14H) ; 1,5-1,7 (m, 2H) ; 4,37 (dt, J=47,4 Hz, J=6,2 Hz, 2H)

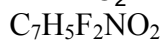
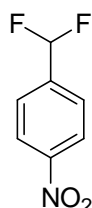
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

Primaires : 14,1

Secondaires : 22,7 ; 25,2 ; 25,3 ; 29,3 (d, J= 4Hz) ; 29,5 ; 30,4 (d, J= 19Hz) ; 31,9 ; 84,3 (d, J=164 Hz)

Tertiaires :-

Quaternaires :-

75 1-difluorométhyl-4-nitrobenzène

Mol. Wt.: 173,12

Dans un ballon de 10 ml est introduit le monohydrate d'hydrogénodifluorure de tétrabutylammonium (3g ; 10 mmol). Ce dernier est chauffé à 100°C dans un bain d'huile sous vide (P= 1mmHg) pendant une heure. Après refroidissement sous argon, le tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium (2,8g ; 10 mmol) est introduit suivi du 4-nitrobenzaldéhyde (302mg ; 2mmol) et de la triéthylamine (1,4 ml ; 10 mmol). Après une nuit à 80°C, le mélange est dilué avec de l'éther éthylique (3 ml), de l'eau distillée (2 ml) puis une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium (2 ml).

La phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique (3 fois 5 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration, les solvants sont évaporés au rotavapor.

Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole/dichlorométhane 3/1). On isole successivement le difluorure **75** sous la forme d'une huile incolore (163mg ; 0,94mmol ; 47%), puis le 4-nitrobenzaldéhyde (79 mg ; 0,52 mmol ; 26%).

Eluant : éther de pétrole/dichlorométhane 1/1

Révéléateur : UV, KMNO₄

Rf : 0,5

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

6,75 (t, J=56,6 Hz, 1H) ; 7,72 (d, J=8,3 Hz, 2H) ; 8,33 (d, J=8,3 Hz, 2H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

Primaires : -

Secondaires : -

Tertiaires : 113,3 (t, J=240 Hz) ; 127,1 (t, J=6Hz, 2C) ; 149,3 (2C)

Quaternaires : 140,3 (t, J=23 Hz), 149,5

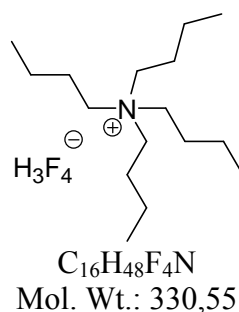
RMN ¹⁹F (CDCl₃, 283 MHz)

-113,4

IR

1531 ; 1352 ; 1217 ; 1078

76 Trihydrogénéotétrafluorure de tétrabutylammonium

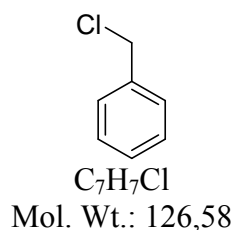


Dans un ballon de 50 ml, le fluorure de tétrabutylammonium trihydrate (3,16 g, 10mmol) est dissous dans 25 ml de THF. A cette solution est ajouté l'acide fluorhydrique à 40% dans l'eau (1,32 ml, 30 mmol). Le solution obtenue est ensuite évaporée sous vide. Le sel se présente alors sous la forme d'une huile très visqueuse (m=3,25g).

RMN 1H (MeOD, 300 MHz)

1,01 (t, J=7,1 Hz, 12H) ; 1,40 (m, 8H) ; 1,65 (m, 8H) ; 3,22 (m, 8H)

78 Chlorure de benzyle



Dans un ballon contenant le tosylate de N-méthyl-2-fluoropyridinium (300 mg, 1,1 mmol) dissous dans 2 ml d'acétonitrile sont ajoutés l'alcool benzylique (108 mg, 1 mmol) et la triéthylamine (0,14 ml, 1 mmol). Après une demi-heure, le chlorure de cuivre $CuCl_2$ (0,15 g, 1,1 mmol) et le fluorure de potassium séché sous vide (580 mg, 10 mmol) sont ajoutés. Le tout est porté à reflux pendant une nuit.

Le milieu est dilué avec de l'éther éthylique (3 ml) puis on lave à la saumure (3 fois 5 ml). La phase aqueuse est ensuite extraite à l'éther (2 fois 3 ml). Après séchage sur sulfate de magnésium, le produit est concentré au rotavapor et purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : hexane/ dichlorométhane 9/1)

Le produit est alors obtenu sous la forme d'une huile incolore avec un rendement de 91% (115 mg)

Eluant : Hexane/Dichlorométhane 9/1

Rf : 0,55

Révélateur : UV, molybdate

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz)

4,60 (s, 2H) ; 7,30-7,45 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

Primaires :

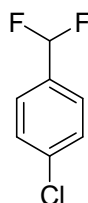
Secondaires : 46,3

Tertiaires : 128,4 ; 128,6 ; 128,7

Quaternaires : 138,1

IR

1604, 1587, 1497

82 1,1-difluorométhyl-4-chlorobenzèneC₇H₅ClF₂

Mol. Wt.: 162,56

Dans un ballon de 10 ml, le TBABF (3g ; 10 mmol) est chauffé à 100°C sous vide pendant une demi-heure. Après refroidissement sous argon, le tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium (2,8g ; 10 mmol) est introduit suivi du 4-chlorobenzaldéhyde (280 mg ; 2mmol) et de la triéthylamine (1,4 ml ; 10 mmol). Après une nuit à 80°C, le mélange est dilué avec de l'éther éthylique (3 ml), de l'eau distillée (2 ml) puis une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium (2 ml).

La solution aqueuse est ensuite extraite à l'éther diéthylique (3 fois 5 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration, les solvants sont éliminés par distillation à pression atmosphérique.

Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : pentane/dichlorométhane 4/1). Après distillation des solvants à pression atmosphérique, on obtient une huile incolore (45mg ; 0,28mmol ; 14%).

Eluant : pentane/dichlorométhane 4/1Révélateur : UV, KMNO₄

Rf : 0,28

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

6,66 (t, J=56,6 Hz, 1H); 7,27-7,53 (m, 4H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

Primaires : -

Secondaires : -

Tertiaires : 114,1 (t, J=239 Hz) ; 127,0 (t, J=7Hz, 2C) ; 128,9 (2C)

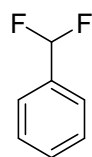
Quaternaires : 132,8 (t, J=23 Hz), 136,8

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 283 MHz)

-111,2

IR

2970, 1898, 1476, 1320

83 1,1-difluorométhylbenzèneC₇H₆F₂

Mol. Wt.: 128,12

Dans un ballon de 10 ml, le TBABF (3g ; 10 mmol) est chauffé à 100°C sous vide pendant une demi-heure. Après refroidissement sous argon, le tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium (2,8g ; 10 mmol) est introduit suivi du benzaldéhyde (212 mg ; 2mmol) et de la triéthylamine (1,4 ml ; 10 mmol). Après une nuit à 80°C, le mélange est dilué avec de l'éther éthylique (3 ml), de l'eau distillée (2 ml) et une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium (2 ml).

La phase aqueuse est ensuite extraite à l'éther diéthylique (3 fois 5 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration, les solvants sont évaporés par distillation à pression atmosphérique.

Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : pentane/dichlorométhane 4/1). Après distillation des solvants à pression atmosphérique, on récupère une huile incolore (10mg ; 0,08mmol ; 4%).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

5,28 (t, J=47,5Hz, 1H) ; 7,1-7,5 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

Primaires : -

Secondaires : -

Tertiaires : 114,8 (t, J=237 Hz) ; 125,5 (t, J=6Hz, 2C) ; 128,6 (2C) ; 130,7

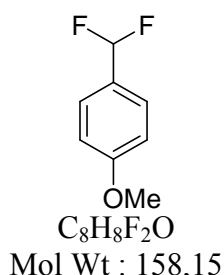
Quaternaires : 134,4 (t, J=22 Hz)

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 283 MHz)

-110,9

IR

1384 ; 1221 ; 1029 ; 697



Dans un ballon de 25 ml est introduit le monohydrate d'hydrogénodifluorure de tétrabutylammonium (3g ; 10 mmol ; 3,3 eq). Ce dernier est chauffé à 100°C dans un bain d'huile sous vide (P= 1mmHg) pendant une heure. Après refroidissement sous argon, le tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium (2,8g ; 10 mmol ; 3,3 eq) est introduit suivi de l'anisaldéhyde (408 mg ; 3 mmol) et de la triéthylamine (1,4 ml ; 10 mmol ; 3,3 eq). Après 5 minutes d'agitation, le mélange est porté à 80°C et devient totalement homogène. Après 5 heures, le mélange est hydrolysé avec de l'eau (5 ml), neutralisé avec une solution saturée d'hydrogencarbonate de sodium (10 ml).

La phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique (3 fois 20 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium. Après filtration, le solvant est évaporé au rotavapor.

Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient éther de pétrole/dichlorométhane 3:1 à 1:1). On récupère successivement le 1-difluorométhyl-4-méthoxybenzène sous la forme d'une huile légèrement jaune (278 mg ; 1,76 mmol ; 59%), puis l'anisaldéhyde (100 mg ; 0,73 mmol ; 24%)

Eluant : éther de pétrole/dichlorométhane 3 : 1

Révélateur : UV, $KMNO_4$

Rf : 0,41

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz)

3,85 (s, 3H) ; 6,62 (t, J=56,8 Hz, 1H) ; 6,96 (d, J=8,9 Hz, 2H) ; 7,45 (d, J=8,9 Hz, 2H)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz)

Primaires : 55,34

Secondaires :

Tertiaires : 114,0 ; 114,9 (t, J=237 Hz) ; 127,1 (t, J=6Hz)

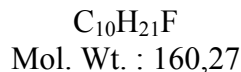
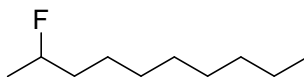
Quaternaires : 126,5 (t, J=23 Hz), 161,4

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 283 MHz)

-108,2

IR

2963 ; 1627 ; 1532 ; 1265 ; 1020

86 2-fluorodécaneà partir du tosylate de 1-méthyl-2-(1-méthyl-nonyloxy)pyridinium 47

Dans un ballon de 5 ml, l'hydrogénodifluorure de tétrabutylammonium (560 mg, 2 mmol) est séché sous vide ($P=1$ mmHg) à 100°C pendant $\frac{1}{2}$ heure. Le tosylate de 1-méthyl-2-(1-méthyl-nonyloxy)pyridinium (422 mg, 1 mmol) dissous dans le chloroforme (2 ml) est ajouté et le mélange est chauffé à reflux pendant 1 heure.

On hydrolyse avec 2 ml d'eau et neutralise avec une solution aqueuse saturée en monohydrogénocarbonate de sodium. L'extraction s'effectue à l'éther (4 fois 5 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et les volatils sont éliminés par distillation à pression atmosphérique.

Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole).

Le produit a pu être récupéré avec 22% de rendement (35 mg)

à partir du 2-fluorodécanol

Dans un ballon de 5 ml, l'hydrogénodifluorure de tétrabutylammonium (560 mg, 2 mmol) est séché sous vide ($P=1$ mmHg) à 100°C pendant $\frac{1}{2}$ heure. Après refroidissement, la triéthylamine (0,14 ml, 1 mmol) est ajoutée. Le tout est dissous dans le chloroforme puis le 2-décanol (158 mg, 1 mmol) et le tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium (560 mg, 2 mmol) sont additionnés. Le mélange est chauffé au reflux du chloroforme pendant 5 heures.

On hydrolyse avec 2 ml d'eau et neutralise avec une solution aqueuse saturée en monohydrogénocarbonate de sodium. L'extraction s'effectue avec 4 fois 5 ml d'éther de pétrole. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide ($P=250$ mmHg). Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole). L'évaporation du solvant se fait à pression atmosphérique.

Le produit se présente alors sous la forme d'un liquide transparent et est obtenu avec un rendement de 43% ($m=69$ mg).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz)

0,75-0,85 (m, 6H) ; 1,1-1,3 (m, 14H) ; 4,37 (m, 1H)

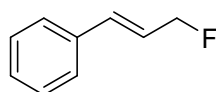
RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz)

Primaires : 14,1 ; 21,0 (d, $J=23$ Hz)

Secondaires : 22,3 ; 22,6 ; 25,1 (d, $J=5$ Hz) ; 29,2 ; 29,5 (d, $J=2$ Hz) ; 31,9 ; 37,0 (d, $J=21$ Hz)

Tertiaires : 91,1 (d, $J=164$ Hz)

Quaternaires :-

89 (3-Fluoro-propenyl)-benzeneC₉H₉F

Mol. Wt.: 136,17

Dans un ballon de 5 ml, le TBABF (300 mg, 1 mmol) est séché sous vide (P=1 mmHg) à 100°C pendant ½ heure. Après refroidissement, la triéthylamine (0,14ml, 1mmol) et le tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium (280 mg, 1 mmol) sont ajoutés. Le tout est dissous dans le chloroforme (2ml) puis l'alcool cinnamique (67mg, 0,5mmol) dilué dans le chloroforme (1ml) est additionné. Le mélange est chauffé au reflux du chloroforme pendant une nuit.

On hydrolyse avec 2 ml d'eau et neutralise avec une solution aqueuse saturée en monohydrogénécarbonate de sodium. L'extraction s'effectue avec 4 fois 5 ml d'éther de pétrole. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide (P=200 mmHg). Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole). Après concentration sous vide (P=200 mmHg), le produit se présente sous la forme d'un liquide transparent et est obtenu avec un rendement de 65% (m=44 mg).

Eluant : Ether de pétrole

Révéléateur : UV, KMnO₄

Rf : 0,4

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

5,01 (ddd, J=47 Hz, 6,1Hz, 1,3Hz, 1H); 6,36 (ddt, J=15,9Hz, 11,9Hz, 6,1Hz, 1H) ; 6,69 (dd, J=15,9 Hz, 5,2 Hz, 1H) ; 7,27-7,42 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

Primaires :-

Secondaires : 83,4 (d, J=161Hz)

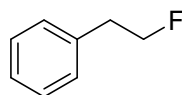
Tertiaires : 123,0 (d, J=16Hz) ; 126,2 (2C) ; 127,7 (2C) ; 128,1 ; 133,7 (d, J=12Hz)

Quaternaires : 135,3 (d, J=2Hz)

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 283 MHz)

-210,8

91 2-Fluoro-ethylbenzene



Mol. Wt.: 124,16

Dans un ballon de 5 ml, le TBABF (300 mg, 1 mmol) est séché sous vide (P=1 mmHg) à 100°C pendant ½ heure. Après refroidissement, la triéthylamine (0,14ml, 1 mmol) et le tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium (280 mg, 1 mmol) sont ajoutés. Le tout est dissous dans le chloroforme (2ml) puis le 2-phényléthanol (61mg, 0,5mmol) dilué dans le chloroforme (1ml) est additionné. Le mélange est chauffé au reflux du chloroforme pendant six heures. On hydrolyse avec 2 ml d'eau puis neutralise avec une solution aqueuse saturée de monohydrogénocarbonate de sodium. L'extraction du produit s'effectue avec 3 fois 5 ml d'éther de pétrole. Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide (P=260 mmHg). Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole). Après concentration sous vide (P=260 mmHg), le produit se présente sous la forme d'un liquide transparent et est obtenu avec un rendement de 21% (m=13 mg).

Eluant : Ether de pétrole

Révéléateur : UV, $KMnO_4$

Rf : 0,5

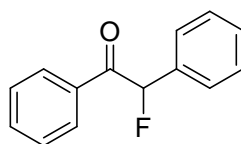
RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz)

2,95 (dt, J=24 Hz, 6,3Hz, 2H); 4,60 (dt, J=47,1, 6,0Hz, 2H) ; 7-7,65 (m, 5H)

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 283 MHz)

-216,2

93 2-fluoro-1,2-diphényléthanone



Mol. Wt. : 214,23

Dans un ballon de 5 ml, l'hydrogénodifluorure de tétrabutylammonium (280 mg, 1 mmol) est séché sous vide (P=1 mmHg) à 100°C pendant ½ heure. Après refroidissement, la triéthylamine (0,07 ml, 1 mmol) est ajoutée. Le tout est dissous dans le chloroforme puis la benzoïne (106 mg, 0,5 mmol) et le tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium (280 mg, 1 mmol) sont additionnés. Le mélange est chauffé au reflux du chloroforme pendant une nuit.

On hydrolyse avec 2 ml d'eau puis neutralise avec une solution aqueuse saturée de monohydrogénocarbonate de sodium. L'extraction s'effectue avec 4 fois 5 ml d'éther éthylique. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole/dichlorométhane 1/1). Le produit se présente alors sous la forme d'un solide blanc. Il est obtenu avec un rendement de 87% (m=93 mg).

Eluant : éther de pétrole/dichlorométhane 1/1
Révélateur : UV, KMnO₄
Rf : 0,25

Point de fusion : 53°C

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

6,52 (d, J=48,7 Hz, 1H) ; 7,3-7,6 (m, 8H) ; 7,9-8,0 (m, 2H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

Primaires : -

Secondaires : -

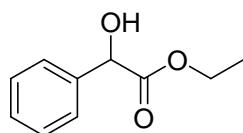
Tertiaires : 94,0 (d, J=186 Hz) ; 127,3 (d, J=6 Hz) ; 128,7 ; 129,1 ; 129,1 ; 129,6 (d, J=3 Hz) ; 133,8

Quaternaires : 134,1 ; 134,3 (d, J=20Hz) ; 194,3 (d, J=21 Hz)

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz)

-176,7

94 mandélate d'éthyle



C₁₀H₁₂O₃

Mol. Wt.: 180,20

Dans un ballon surmonté d'un Dean-Starck, l'acide mandélique (1g, 6,6 mmol) est dissous dans un mélange contenant 5 ml de toluène, 2 ml d'éthanol et 10µl d'acide sulfurique concentré. Le tout est mis à reflux pendant 3 heures

Le mélange est ensuite lavé avec une solution saturée en NaHCO₃ (trois fois 5 ml). La phase aqueuse est extraite à l'éther éthylique (trois fois 5 ml) puis les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (trois fois 5 ml), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, concentrées sous vide. Le résidu est recristallisé à froid dans l'éther de pétrole pour récupérer le produit sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 90% (m=1,07 g, 5,9 mmol)

Point de fusion : 31°C

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

1,24 (t, J=7,1Hz, 3H) ; 4,10-4,35 (m, 2H) ; 5,18 (s, 1H) ; 7,30-7,50 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

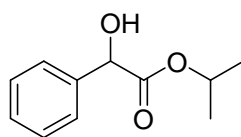
Primaires : 14,0

Secondaires : 62,3

Tertiaires : 72,9 ; 126,6 (2C) ; 128,4 ; 128,6 (2C)

Quaternaires : 138,4 ; 173,7

95 mandélate d'isopropyle



$C_{11}H_{14}O_3$
Mol. Wt.: 194,23

Dans un ballon surmonté d'un Dean-Starck, l'acide mandélique (1g, 6,6 mmol) est dissous dans un mélange contenant 5 ml de toluène, 2 ml d'isopropanol et 10 μ l d'acide sulfurique concentré. Le tout est mis à reflux pendant 5 heures

Le mélange est ensuite lavé avec une solution saturée en NaHCO₃ (trois fois 5 ml). La phase aqueuse est extraite à l'éther éthylique (trois fois 5 ml) puis les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (trois fois 5 ml), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, concentrées sous vide. Le résidu est recristallisé à froid dans l'éther de pétrole pour récupérer le produit sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 81% (m=1,04 g, 5,3 mmol)

Point de fusion : 30°C

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

1,12 (d, J=6,2Hz, 3H) ; 1,31 (d, J=6,2Hz, 3H) ; 5,09 (qu, J=6,2Hz, 1H) ; 5,15 (s, 1H) ; 7,30-7,50 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

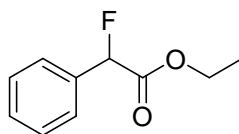
Primaires : 21,4 ; 21,7

Secondaires : -

Tertiaires : 70,2 ; 72,9 ; 126,4 (2C) ; 128,3 ; 128,5 (2C)

Quaternaires : 138,5 ; 173,3

96 Fluoro-phénylacétate d'éthyle



$C_{10}H_{11}FO_2$
Mol. Wt. : 182,19

Dans un ballon de 5 ml, l'hydrogénodifluorure de tétrabutylammonium (280 mg, 1 mmol) est séché sous vide (P=1 mmHg) à 100°C pendant ½ heure. Après refroidissement, la triéthylamine (0,07 ml, 1 mmol) est ajoutée. Le tout est dissous dans le chloroforme (1 ml) puis le mandélate d'éthyle (90 mg, 0,5 mmol) et le tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium (280 mg, 1 mmol) sont additionnés. Le mélange est chauffé au reflux du chloroforme pendant trois heures.

On hydrolyse avec 5 ml d'eau, puis extrait à l'éther éthylique (3 fois 5 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole/dichlorométhane 1/1). On obtient ainsi l'ester **52** sous la forme d'un liquide incolore avec un rendement de 56% (m=51 mg).

Eluant : Ether de pétrole/dichlorométhane 1/1
Révélateur : UV, KMnO₄
Rf : 0,25

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

1,29 (t, J=7,3 Hz ; 3H) ; 4,25 (q, J=7,3 Hz ; 2H) ; 5,76 (d, J=48,2 Hz ; 1H) ; 7,10-7,48 (m, 5H)

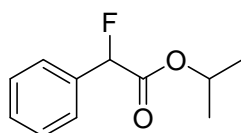
RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz)

-180,4

IR

3015 ; 2971 ; 1750 ; 1210 ; 1040

97 fluoro-phénylacétate d'isopropyle



C₁₁H₁₃FO₂

Mol. Wt. : 196,22

Dans un ballon de 5 ml, l'hydrogénodifluorure de tétrabutylammonium (280 mg, 1 mmol) est séché sous vide (P=1 mmHg) à 100°C pendant ½ heure. Après refroidissement, la triéthylamine (0,07 ml, 1 mmol) est ajoutée. Le tout est dissous dans le chloroforme (1 ml) puis le mandélate d'isopropyle (90 mg, 0,5 mmol) et le tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium (280 mg, 1 mmol) sont additionnés. Le mélange est chauffé au reflux du chloroforme pendant trois heures.

On hydrolyse avec 5 ml d'eau, puis extrait à l'éther éthylique (3 fois 5 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole/dichlorométhane 1/1). On obtient ainsi l'ester **97** sous la forme d'un liquide incolore avec un rendement de 63% (m=62 mg).

Eluant : Ether de pétrole/dichlorométhane 1/1
Révélateur : UV, KMnO₄
Rf : 0,3

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

1,20 (t, d=6,3 Hz ; 3H) ; 1,30 (t, d=6,3 Hz ; 3H) ; 5,12 (spt, J=6,3 Hz ; 1H) ; 5,76 (d, J=48,0 Hz ; 1H) ; 7,10-7,48 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

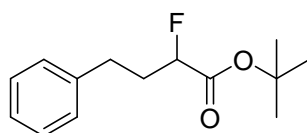
Primaires : 21,5 ; 21,7

Secondaires : -

Tertiaires : 69,7 ; 89,4 (d, J=185 Hz) ; 126,6 ; 127,9 ; 128,7

Quaternaires : 134,6 (d, J=38 Hz) ; 168,1 (d, J=27 Hz)

99 2-Fluoro-4-phénylbutyrate de *tertio*-butyle



$C_{14}H_{19}FO_2$
Mol. Wt. : 238,30

Dans un ballon de 5 ml, l'hydrogénodifluorure de tétrabutylammonium (560 mg, 2 mmol) est séché sous vide (P=1 mmHg) à 100°C pendant ½ heure. Après refroidissement, la triéthylamine (0,14 ml, 2 mmol) est ajoutée. Le tout est dissous dans le chloroforme (2 ml) puis le 2-hydroxy-4-phénylbutyrate de *tertio*-butyle (355 mg, 1,5 mmol) et le tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium (560 mg, 2 mmol) sont additionnés. Le mélange est chauffé au reflux du chloroforme pendant cinq heures.

On hydrolyse avec 10 ml d'eau, neutralise avec une solution saturée de bicarbonate de sodium (3ml), puis extrait à l'éther éthylique (3 fois 10 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole/dichlorométhane 2/1). On obtient ainsi l'ester **99** sous la forme d'un liquide incolore avec un rendement de 75% (m=268 mg).

Eluant : Ether de pétrole/dichlorométhane 1/1

Révéléateur : UV, $KMnO_4$

Rf : 0,47

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz)

1,52 (s, 9H) ; 2,1-2,3 (m, 2H) ; 2,75-2,85 (m, 2H) ; 4,79 (dt, J=5,8 Hz ; J=49,4 Hz ; 1H) ; 7,2-7,4 (m, 5H)

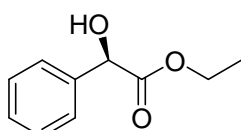
RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz)

Primaires : 28, 0

Secondaires : 30,6 (d, J=3 Hz) ; 34,3 (d, J=20 Hz)

Tertiaires : 88,2 (d, J=183 Hz) ; 126,3 ; 128,5 ; 128,6

Quaternaires : 82,6 ; 140,5 ; 169,0 (d, J=24 Hz)

100 (-)R-mandelate d'éthyle

Mol. Wt. : 180,20

Dans un ballon surmonté d'un Dean-Starck, l'acide R-mandélique (1g, 6,6 mmol) est dissous dans un mélange contenant 5 ml de toluène, 2 ml d'éthanol et 10 μ l d'acide sulfurique concentré. Le tout est mis à reflux pendant 3 heures

Le mélange est ensuite lavé avec une solution saturée en NaHCO₃ (trois fois 5 ml). La phase aqueuse est extraite à l'éther éthylique (trois fois 5 ml) puis les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (trois fois 5 ml), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, concentrées sous vide. Le résidu est recristallisé à froid dans l'éther de pétrole pour récupérer le produit sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 84% (m=1 g, 5,5 mmol)

Eluent : Ether de pétrole/dichlorométhane 1/1

Révéléteur : UV, KMnO₄

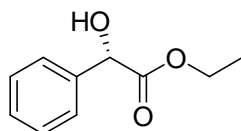
Rf : 0,25

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

1,29 (t, J=7,3 Hz ; 3H) ; 4,25 (q, J=7,3 Hz ; 2H) ; 5,76 (d, J=48,2 Hz ; 1H) ; 7,10-7,48 (m, 5H)

[α]_D=-136,1 (c=1, CHCl₃)

CPV (méthode A) : tr=15,25 min

102 (+)S-mandelate d'éthyle

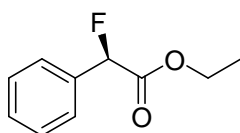
Mol. Wt. : 180,20

Dans un ballon surmonté d'un Dean-Starck, l'acide S-mandélique (1g, 6,6 mmol) est dissous dans un mélange contenant 5 ml de toluène, 2 ml d'éthanol et 10 μ l d'acide sulfurique concentré. Le tout est mis à reflux pendant 3 heures

Le mélange est ensuite lavé avec une solution saturée en NaHCO₃ (trois fois 5 ml). La phase aqueuse est extraite à l'éther éthylique (trois fois 5 ml) puis les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (trois fois 5 ml), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées, concentrées sous vide. Le résidu est recristallisé à froid dans l'éther de pétrole pour récupérer le produit sous la forme d'un solide blanc avec un rendement de 88% (m=1,05 g, 5,8 mmol)

[α]_D=+134,8 (c=1, CHCl₃)

CPV (méthode A) : tr=15,40 min

101 (-)R-fluoro-phénylacétate d'éthyle

$C_{10}H_{11}FO_2$
Mol. Wt. : 182,19

Dans un ballon de 5 ml, l'hydrogénodifluorure de tétrabutylammonium (280 mg, 1 mmol) est séché sous vide (P=1 mmHg) à 100°C pendant ½ heure. Après refroidissement, la triéthylamine (0,07 ml, 1 mmol) est ajoutée. Le tout est dissous dans le chloroforme (1 ml) puis le mandélate **102** (90 mg, 0,5 mmol) et le tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium (280 mg, 1 mmol) sont additionnés. Le mélange est chauffé à reflux pendant trois heures.

On hydrolyse avec 5 ml d'eau, neutralise, puis extrait à l'éther éthylique (3 fois 5 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole/dichlorométhane 1/1).

Le produit se présente alors sous la forme d'un liquide incolore et est obtenu avec un rendement de 63% (m=62 mg).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

1,20 (t, d=6,3 Hz ; 3H) ; 1,30 (t, d=6,3 Hz ; 3H) ; 5,12 (spt, J=6,3 Hz ; 1H) ; 5,76 (d, J=48,0 Hz ; 1H) ; 7,10-7,48 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

Primaires : 21,5 ; 21,7

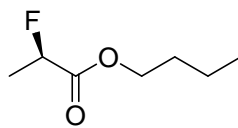
Secondaires : -

Tertiaires : 69,7 ; 89,4 (d, J=185 Hz) ; 126,6 ; 127,9 ; 128,7

Quaternaires : 134,6 (d, J=38 Hz) ; 168,1 (d, J=27 Hz)

CPV (méthode B) tr(R)=17,31 min

tr(S)=17,19 min

106 (R)-2-fluoropropionate de butyle

$C_7H_{13}FO_2$
Mol. Wt.: 148,18

Dans un ballon de 25 ml, le TBABF monohydrate (900 mg, 3 mmol) est séché sous vide (P=1mmHg) à 100°C pendant ½ heure. Après refroidissement, la triéthylamine (0,21 ml, 1,5 mmol) est ajouté suivi par le (S)-butyl-lactate (220 mg, 1,5 mmol) dilué dans 3 ml de chloroforme. Le tout est chauffé à reflux pendant 24 h.

Le milieu est ensuite hydrolysé avec une solution à 50% en bicarbonate de sodium puis le produit est extrait à l'éther éthylique. Après un lavage à la saumure, la phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée par distillation du solvant à pression atmosphérique. Le produit est purifiée par chromatographie sur colonne de silice (éluant : pentane/dichlorométhane 7/4). Les fractions contenant le dérivé fluoré sont identifiées par CPV et rassemblées.

Le produit est alors concentré par distillation à pression atmosphérique du solvant.

Il se présente sous la forme d'une huile incolore et est obtenu avec un rendement de 23% (51 mg, 0,34 mmol)

Eluant : Ether de pétrole/dichlorométhane 2/1

Rf : 0,2

Révéléateur : KMnO_4

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz)

0,87 (t, $J=7,4$ Hz, 3H) ; 1,26-1,69 (m, 7H) ; 4,13 (t, $J=6,3$ Hz, 2H) ; 4,93 (dq, $J=48,5$ Hz, $J=6,9$ Hz, 1H)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz)

Primaires : 13,6 ; 18,4 (d, $J=22$ Hz)

Secondaires : 19,0 ; 30,5 ; 53,4 ; 65,3

Tertiaires : 85,7 (d, $J=181$ Hz)

Quaternaires : 170,6 (d, $J=23$ Hz)

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 282 MHz)

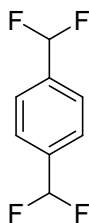
-184,6

CPV (méthode C) : tr (S)= 11,97 min

tr (R)= 12,15 min

$\alpha=+7,1^\circ$ ($c=0,8$, CH_2Cl_2) pour l'échantillon possédant un ee de 98,5% (déterminé par CPV)

108a **1,4-bistrifluorométhyl-benzène**



Mol. Wt. : 178,13

Dans un ballon de 5 ml, l'hydrogénodifluorure de tétrabutylammonium (750 mg, 2,5 mmol) est séché sous vide ($P=1$ mmHg) à 100°C pendant 1 heure. Après refroidissement, la triéthylamine (0,35 ml, 2,5 mmol), le tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium (700 mg, 2,5 mmol) puis l'aldéhyde téréphtalique (36 mg, 0,25 mmol) sont additionnés. Le tout est chauffé à 80°C pendant 6 heures.

On hydrolyse avec 3 ml d'eau, neutralise avec une solution saturée de bicarbonate de sodium (3ml), puis extrait à l'éther éthylique (3 fois 5 ml). Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide ($P=200$ mmHg). Le résidu liquide est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : gradient de dichlorométhane dans l'éther de pétrole). On isole successivement le tétrafluorure **108a** sous la forme d'un liquide incolore avec un rendement de 30% ($m=13$ mg), puis le 4-difluorométhylbenzaldéhyde sous la forme d'un liquide incolore avec un rendement de 20% (8 mg).

Eluant : Ether de pétrole/ Dichlorométhane 1/1

Révéléateur : UV

R_f : R_{f1}=0,8

R_{f2}=0,27

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

6,70 (t, J=56,5 Hz, 2H) ; 7,62 (s, 4H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

Primaires : -

Secondaires : -

Tertiaires : 114,0 (t, J=239 Hz) ; 126,0 (t, J=6 Hz)

Quaternaires : 136,7 (t, J=22 Hz)

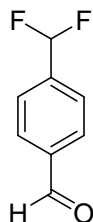
RMN ¹⁹F (CDCl₃, 283 MHz)

-112,5

IR

1430 ; 1373 ; 1222 ; 1125 ; 1036 ; 841

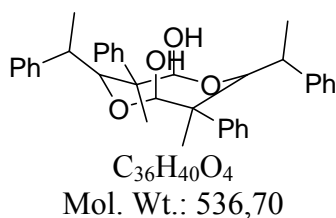
108b difluorométhylbenzaldéhyde



Voir page précédente

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

6,71 (t, J=55,9 Hz, 1H) ; 7,70 (d, J=7,9 Hz, 2H) ; 7,99 (d, J=7,9 Hz, 2H) ; 10,09 (s, 1H)

110a 3,7-Dimethyl-3,7-diphenyl-4,8-bis-(1-phenyl-ethyl)-[1,5]dioxocane-2,6-diol

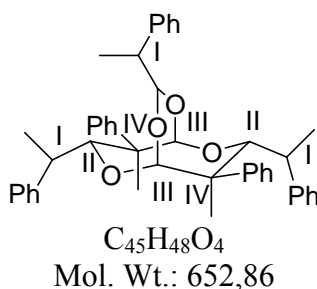
Dans un ballon de 10 ml, l'hydrogénodifluorure de tétrabutylammonium (750 mg, 2,5 mmol) est séché sous vide (P=1 mmHg) à 100°C pendant 1/2 heure. Après refroidissement, la triéthylamine (0,35 ml, 2,5 mmol), le tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium (700 mg, 2,5 mmol) sont additionnés. Le tout est dissous dans 5 ml d'acétonitrile puis le 2-phénylpropanaldéhyde (86 mg, 0,5 mmol) est ajouté. La solution est laissée sous agitation magnétique à température ambiante pendant 4 heures.

Elle est alors hydrolysée avec 3 ml d'eau et neutralisé avec une solution aqueuse saturée en monohydrogencarbonate de sodium (3 ml). L'extraction s'effectue avec 3 fois 5 ml d'éther éthylique. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : gradient d'éther dans l'éther de pétrole).

Le produit **110a** se présente alors sous la forme d'un huile incolore et est obtenu avec un rendement de 8% (m=7 mg).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

0,7-1,6 (m, 12H) ; 2,6-2,8 (m, 1H) ; 3,2-3,4 (m, 1H) ; 3,6-3,8 (m, 1H) ; 4,6 (se, 2H) ; 4,85-4,95 (m, 1H) ; 5,31 (s, 2H) ; 7,1-7,5 (m, 20H)

110b 8,11-Dimethyl-8,11-diphenyl-3,7,10-tris-(1-phenyl-ethyl)-2,4,6,9-tetraoxa-bicyclo[3.3.3]undecane

Voir mode opératoire ci-dessus

Rendement : 55% (47mg)

Eluant : Dichlorométhane

Révélateur : UV, KMnO₄

Rf : 0,55

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

0,7-1,5 (m, 15H) ; 2,5-2,8 (m, 2H) ; 3,2-3,4 (m, 1H) ; 3,66 (m, 1H) ; 4,88 (m, 1H) ; 4,69 (m, 1H) ; 5,31 (s, 2H) ; 7,0-8,0 (m, 25H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

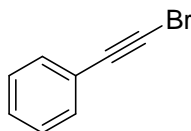
Primaires : 15,1 ; 16,3 ; 18,4 ; 18,9 ; 20,7

Secondaires : -

Tertiaires : 41,0(I) ; 44,2(I) ; 46,4(I) ; 87,8(II) ; 88,0(II) ; 101,2(III) ; 102,0(III) ; 102,4(III) ; 126,3 ; 126,6 ; 126,7 ; 127,4(2C) ; 127,5(2C) ; 127,6 ; 127,9(2C) ; 128,0(2C) ; 128,1(2C) ; 128,3(2C) ; 128,9(2C) ; 129,2(2C) ; 129,9(2C) ; 130,4 ; 130,5

Quaternaires : 51,0(IV) ; 51,4(IV) ; 141,5 ; 141,7 ; 145,2 ; 146,2 ; 146,6

117 Bromoethynyl-benzene



C₈H₅Br

Mol. Wt.: 181,03

Dans un ballon de 250 ml, le phénylacétylène (2,04g, 20mmol) est dissous dans 20 ml d'acétone. Le nitrate d'argent (1,02g, 6 mmol) est ajouté et le tout est laissé sous agitation magnétique pendant 20 minutes. La N-bromosuccimide (5,34g, 30mmol) dissoute dans 100 ml d'acétone est ensuite canulé sur ce mélange. Après une nuit à température ambiante, le mélange est concentré sous vide puis dilué avec un mélange eau/dichlorométhane (20ml/20ml). La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3fois 10 ml). Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. Le produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient de dichlorométhane dans l'hexane). Après concentration, il se présente sous la forme d'une huile légèrement jaune et est obtenu avec un rendement de 81% (2,93g, 16,2mmol).

Référence : Li, L.S. ; Wu, Y.L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2427-2430

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

7,26-7,44 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

Primaires : -

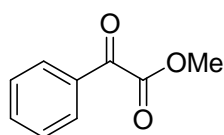
Secondaires : -

Tertiaires : 128,3 ; 128,7(2C) ; 132,0(2C)

Quaternaires : 49,8 ; 80,0 ; 122,7

IR

2198, 2123, 1730, 1253

116 2-oxo-2-phenyl-acetate de méthyle

C₉H₈O₃
Mol. Wt.: 164,16

Dans un ballon de 100 ml, le bromo-éthynyl-benzène (2,93g, 16,2 mmol) est dilué dans un mélange méthanol/eau 1/1 (30ml) refroidi à 0°C. Le permanganate de potassium (7,7g, 48,6mmol), le bicarbonate de sodium (1,3g, 16 mmol) et le sulfate de magnésium (3,9g, 32,4mmol) sont ajoutés successivement. Le tout est laissé remonter jusqu'à température ambiante. Après une heure, le mélange est filtré sur Célite et le filtrat concentré sous vide. Le résidu est dilué avec un mélange eau/dichlorométhane (20ml/20ml). La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3fois 10 ml). Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (gradient de dichlorométhane dans l'hexane). Après concentration, il se présente sous la forme d'une huile légèrement jaune et est obtenu avec un rendement de 89% (2,37g, 14,4mmol).

Référence : Li, L.S. ; Wu, Y.L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, 43, 2427-2430

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

4,0 (s, 3H) ; 7,4-8,2 (m, 5H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

Primaires : 52,6

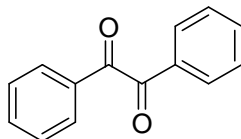
Secondaires : -

Tertiaires : 128,8 ; 129,9(2C) ; 134,9(2C)

Quaternaires : 132,3 ; 163,9 ; 186,0

IR

1740, 1695

114 1,2-Diphenyl-ethane-1,2-dione

C₁₄H₁₀O₂
Mol. Wt. : 210,23

Le sulfate de cuivre pentahydrate (6,24g, 25 mmol) est dissous dans un mélange de 7 ml de pyridine et de 15 ml d'eau distillée. La benzoïne (3,18g, 15 mmol) est alors ajoutée et le tout est portée à reflux pendant 2 heures. Le solide jaune ayant précipité lors de la réaction est filtré sur Büchner. Il est ensuite dissous dans 150 ml de dichlorométhane. La solution obtenue est lavée avec 30 ml d'une solution saturée de chlorure d'ammonium puis 30 ml d'acide chlorhydrique 1M et à la saumure(deux fois 30 ml). Après séchage sur MgSO₄ et filtration, les solvants sont évaporés au rotavapor pour donner le produit sous la forme d'un solide jaune avec 90% de rendement (13,5 mmol, 2,84g)

Référence : Harrington, J. *Organomett. Chem.* **2002**, 656, 243-257

Eluant : dichlorométhane

Rf : 0,76

Révélateur : UV, KMnO₄

Point de fusion : 95°C

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

7,51-7,57 (m, 4H); 7,66-7,73 (m, 2H); 7,98-8,02 (m, 4H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

Primaires :

Secondaires :

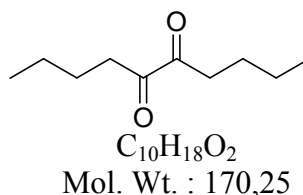
Tertiaires : 129,0 (2C) ; 129,9 (2C) ; 134,9

Quaternaires : 133,0 ; 194,6

IR

3064, 1660, 1594, 1450, 1211, 719, 643.

115 Decane-5,6-dione



Dans un ballon bicol contenant 20 ml de THF et le magnésium (0,74g, 31 mmol) activé à l'iode est additionné au goutte à goutte le bromobutane (3,84 g, 28 mmol) pendant 1 heure. Le tout est laissé sous agitation magnétique pendant 2 heures. Pendant ce temps, le chlorure de lithium (2,34g, 56 mmol) dissous dans 20 ml de THF est ajouté au chlorure de cuivre (2,72 g, 28 mmol) en solution dans 20 ml de THF. Le mélange est ensuite refroidi à -100°C et le magnésien est ajouté à l'aide d'une canule. Après une heure, le chlorure d'oxalyle (1ml, 11,5 mmol) est ajouté au goutte à goutte. Le tout agité une heure à -78°C puis on laisse remonter à température ambiante.

Le mélange est hydrolysé avec une solution saturée en chlorure d'ammonium (20 ml). 100 ml d'acétate d'éthyle sont ajoutés et la phase organique résultante est lavée au chlorure d'ammonium jusqu'à disparition de la coloration bleue. La phase aqueuse est extraite à l'acétate d'éthyle (3 fois 30 ml). Les phases organiques sont séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est alors distillé sous vide pour donner la dicétone sous la forme d'une huile jaune (P=6 mmHg, T=100°C). Le rendement est de 68% (1,3 g, 8 mmol)

Référence : Kenning, D. D.; Mitchell, K. A.; Calhoun, T. R.; Funfar, M. R.; Sattler, D. J.; Rasmussen, S. C. *J. Org. Chem.*, **2002**, 67, 9073-9076

Eluant : Ether de pétrole/Dichlorométhane 1/1

Révélateur : KMnO₄

Rf : 0,64

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

0,89 (t ; J=7,1 Hz ; 6H) ; 1,2-1,4 (m ; 4H) ; 1,45-1,65 (m ; 4H) ; 2,72 (t ; J=7,2 Hz ; 4H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

Primaires : 13,9

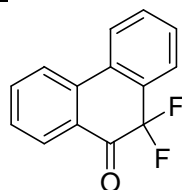
Secondaires : 22,4 ; 25,3 ; 35,9

Tertiaires : -

Quaternaires : 200,3

IR

2950, 1705, 1460, 1120, 1040

119 10,10-difluorophénantrèn-9-oneC₁₄H₈F₂O

Mol. Wt. : 214,23

Dans un ballon de 10 ml, l'hydrogénodifluorure de tétrabutylammonium (2,8 g, 10 mmol) est séché sous vide (P=1 mmHg) à 100°C pendant 1 heure. Après refroidissement, la triéthylamine (0,7 ml, 10 mmol) et le tosylate de 1-méthyl-2-fluoropyridinium (2,8 g, 10 mmol) sont additionnés. Le tout est laissé sous agitation magnétique jusqu'à dissolution du sel de pyridinium (un léger chauffage peut être nécessaire). La phénantrène-9,10-dione (208 mg, 1 mmol) est ensuite ajoutée et le mélange est chauffé à 80°C pendant une nuit.

Il est alors hydrolysé avec 3 ml d'eau et une solution aqueuse saturée de monohydrogencarbonate de sodium (3ml). L'extraction s'effectue avec 4 fois 10 ml d'éther éthylique. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole/dichlorométhane 1/1 ; R_f=0,3).

Le produit se présente alors sous la forme d'un solide blanc et est obtenu avec un rendement de 58% (m=124 mg).

Eluant : éther de pétrole/dichlorométhane 1/1Révélateur : UV, KMnO₄R_f=0,3**Point de fusion** : 90°C**RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)**

7,48 (m, 2H) ; 7,61 (tq, J=1,3 Hz, J=7,5 Hz, 1H) ; 7,74 (ddd, J=1,5 Hz, J=7,5 Hz, J=8 Hz, 1H) ; 7,87 (dd, J=1 Hz, J=7,7 Hz, 1H) ; 7,94 (m, 2H) ; 8,09 (ddd, J=0,5 Hz, J=1,5 Hz, J=7,7 Hz, 1H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

Primaires : -

Secondaires : -

Tertiaires : 123,7 ; 124,4 ; 127,3 (t, J=5 Hz) ; 128,8 (t, J=1 Hz) ; 129,3 ; 129,6 (t, J=1 Hz) ; 132,4 (t, J=2 Hz) ; 136,2

Quaternaires : 108,0 (t, J=245 Hz) ; 127,7 (t, J=2 Hz) ; 130,2 (t, J=23 Hz) ; 131,7 (t, J=6 Hz) ; 136,1 (t, J=2 Hz) ; 186,9 (t, J=26 Hz)

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 283 MHz)

-103,8

Programme détaillé de la méthode A

OVEN

Initial temp: 50 'C (On) Maximum temp: 230 'C
Initial time: 0.00 min Equilibration time: 3.00 min
Ramps:
Rate Final temp Final time
1 35.00 100 1.45
2 5.00 200 21.45
3 0.0(Off)
Post temp: 50 'C
Post time: 0.00 min
Run time: 40.00 min

FRONT INLET

Mode: Splitless
Initial temp: 250 'C (On)
Pressure: 9.52 psi (On)
Purge flow: 60.0 mL/min
Purge time: 0.00 min
Total flow: 64.6 mL/min
Gas saver: Off
Gas type: Helium

COLUMN

Capillary Column
Model Number: CyclodexB 113-2532
10.5% Beta-Cyclodextrin in DB-1701
Max temperature: 250 'C
Nominal length: 30.0 m
Nominal diameter: 320.00 um
Nominal film thickness: 0.25 um
Mode: constant pressure
Pressure: 9.52 psi
Nominal initial flow: 2.0 mL/min
Average velocity: 33 cm/sec
Inlet: Front Inlet
Outlet: Front Detector
Outlet pressure: ambient

FRONT DETECTOR (FID)

Temperature: 300 'C (On)
Hydrogen flow: 40.0 mL/min (On)
Air flow: 450.0 mL/min (On)
Mode: Constant makeup flow
Makeup flow: 25.0 mL/min (On)
Makeup Gas Type: Helium
Flame: On

Electrometer: On
Lit offset: 2.0

SIGNAL

Data rate: 20 Hz
Type: front detector
Save Data: On
Zero: 0.0 (Off)
Range: 0
Fast Peaks: Off
Attenuation: 0

Programme détaillé de la méthode B

INJECTION SOURCE

Injection Source: Manual
Injection Location: Front

OVEN

Initial temp: 50 'C (On) Maximum temp: 230 'C
Initial time: 0.00 min Equilibration time: 3.00 min
Ramps:
Rate Final temp Final time
1 35.00 100 1.45
2 2.00 140 21.45
3 5.00 200 33.45
4 0.0(Off)
Post temp: 50 'C
Post time: 0.00 min
Run time: 40.00 min

FRONT INLET

Mode: Splitless
Initial temp: 250 'C (On)
Pressure: 9.52 psi (On)
Purge flow: 60.0 mL/min
Purge time: 0.00 min
Total flow: 64.6 mL/min
Gas saver: Off
Gas type: Helium

COLUMN

Capillary Column
Model Number: CyclodexB 113-2532
10.5% Beta-Cyclodextrin in DB-1701
Max temperature: 250'C
Nominal length: 30.0 m
Nominal diameter: 320.00 um
Nominal film thickness: 0.25 um
Mode: constant pressure
Pressure: 9.52 psi
Nominal initial flow: 2.0 mL/min
Average velocity: 33 cm/sec
Inlet: Front Inlet
Outlet: Front Detector
Outlet pressure: ambient

FRONT DETECTOR (FID)

Temperature: 300 'C (On)
Hydrogen flow: 40.0 mL/min (On)
Air flow: 450.0 mL/min (On)
Mode: Constant makeup flow
Makeup flow: 25.0 mL/min (On)
Makeup Gas Type: Helium
Flame: On
Electrometer: On
Lit offset: 2.0

SIGNAL

Data rate: 20 Hz
Type: front detector
Save Data: On
Zero: 0.0 (Off)
Range: 0
Fast Peaks: Off
Attenuation: 0

Programme détaillé de la méthode C

INJECTION SOURCE

Injection Source: Manual
Injection Location: Front

OVEN

Initial temp: 60 'C (On) Maximum temp: 230 'C
Initial time: 0.00 min Equilibration time: 3.00 min
Ramps:
Rate Final temp Final time
1 1.00 75 15
2 5.00 100 20
3 30.00 200 23.33
4 0.0(Off)
Post temp: 60 'C
Post time: 0.00 min
Run time: 40.00 min

FRONT INLET

Mode: Splitless
Initial temp: 250 'C (On)
Pressure: 9.52 psi (On)
Purge flow: 60.0 mL/min
Purge time: 0.00 min
Total flow: 64.6 mL/min
Gas saver: Off
Gas type: Helium

COLUMN

Capillary Column
Model Number: CyclodexB 113-2532
10.5% Beta-Cyclodextrin in DB-1701
Max temperature: 250 'C
Nominal length: 30.0 m
Nominal diameter: 320.00 um
Nominal film thickness: 0.25 um

Mode: constant pressure
Pressure: 9.52 psi
Nominal initial flow: 2.0 mL/min
Average velocity: 33 cm/sec
Inlet: Front Inlet
Outlet: Front Detector
Outlet pressure: ambient

FRONT DETECTOR (FID)

Temperature: 300 'C (On)
Hydrogen flow: 40.0 mL/min (On)
Air flow: 450.0 mL/min (On)

Mode: Constant makeup flow
Makeup flow: 25.0 mL/min (On)
Makeup Gas Type: Helium
Flame: On
Electrometer: On
Lit offset: 2.0

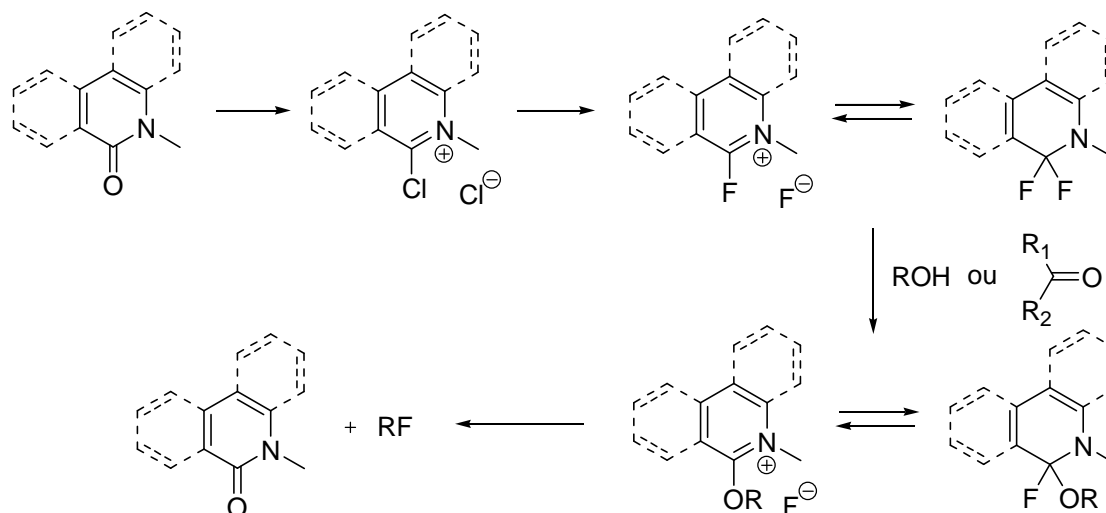
SIGNAL

Data rate: 20 Hz
Type: front detector
Save Data: On
Zero: 0.0 (Off)
Range: 0
Fast Peaks: Off
Attenuation: 0

Chapitre IV : Les difluoroalkylamines

IV-1) Exposé des objectifs et analyse de la littérature

Comme nous l'avons signalé dans l'introduction générale, l'une des pistes que nous avons explorée est l'utilisation d'arylamides, en particulier des dérivés de phénanthridinones, comme précurseurs d'agents de fluoration nucléophile.



Les sels de fluoroiminium éventuellement générés à partir de ces amides sont susceptibles, tout comme les réactifs de Mukaiyama (cf chapitre III), et surtout comme les amines α -difluorées (réactif de Yarovenko), de réagir avec des alcools pour donner des imidates potentiellement convertibles en dérivés fluorés. Nous décrivons dans ce chapitre les résultats que nous avons obtenus avec divers amides aromatiques, dont des dérivés de phénanthridinones, cet exposé étant précédé d'un bref rappel bibliographique sur les réactifs de Yarovenko (et apparentés)

IV-1-1) Le réactif de Yarovenko

IV-1-1-1) Synthèse du réactif

Les premières difluoroalkylamines ont été décrites par Yarovenko en 1959²⁹⁷ puis Ishikawa en 1979²⁹⁸. Les alkyldifluorodialkylamines étaient obtenues par réaction entre une amine secondaire et une oléfine trifluorée suivie d'une distillation avec des rendements proches de 50% (schéma 4.1).



Schéma 4.1 : synthèse des premières fluoroalkylamines

²⁹⁷ Yarovenko, N.N.; Raksha, M.A.; *J. Gen. Chem. USSR*; **1959**; 29; 2125

Sharta, C.M.; Sheppard, W.A.; *Org. React.*; **1974**; 21; 125

²⁹⁸ Ishikawa, N.; Takaoka, A.; Iwakiri, H.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1979**, 52, 3377

Une autre méthode de synthèse a ensuite été mise au point au départ de benzamides et de tétrafluorure de soufre²⁹⁹. Elle permet la synthèse d'aryldifluorodialkylamines (schéma 4.2).

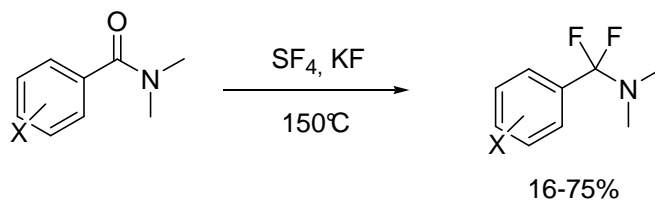


Schéma 4.2 : autre voie de synthèse de fluoroalkylamines

Cette dernière méthode ne semble pas spécialement avantageuse, car la difluoroalkylamine obtenue est moins efficace que SF₄ comme réactif de fluoration. Ce travail a néanmoins permis d'étudier la réactivité des aryldifluorodialkylamines, laquelle est très semblable à celle des alkyldifluorodialkylamines.

Enfin, les difluoroalkylamines sont accessibles à partir de chlorures de 2-chloroiminium par échange chlore/fluor (schéma 4.3). Cette voie de synthèse est la plus employée pour transformer des amides en difluoroalkylamines.³⁰⁰ Elle peut être appliquée à tous les types d'amides (benzyliques ou non) et de plus, présente l'avantage d'utiliser des réactifs accessibles. C'est celle que nous avons utilisée.

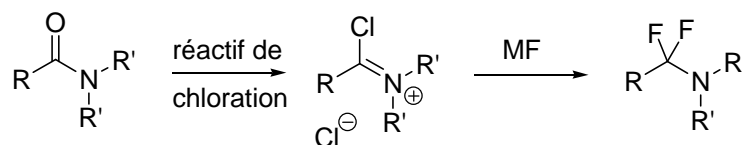


Schéma 4.3 : formation de fluoroalkylamines à partir d'amides

IV-1-1-2) Réactivité

Le chauffage d'un alcool avec les aryldifluorodialkylamines donne le fluorure correspondant, lequel est récupéré par distillation avec de bons rendements (schéma 4.4).²⁹⁹

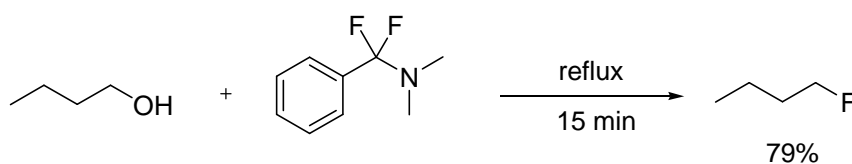


Schéma 4.4 : fluoration d'alcools avec une aryldifluorodialkylamine

²⁹⁹ Dmowski, W. ; Kaminski, M. ; *J. Fluorine Chem.* ; **1982**, 23, 219-228

Yarovenko, N. N.; Raksha, M. A. *Zhurnal Obshchei Khimii* **1959**, 29, 2159-63.

³⁰⁰ Hidaka, T., Fushimi, N., Yoshimura, T., Kawai, T. **Mitsubishi Gas Chemical Co.** EP 1422216 US 2005/0085474

Avec les alkyldifluorodialkylamines, la fluoration d'alcools peut être menée à 0°C pendant quelques heures (schéma 4.5).³⁰¹

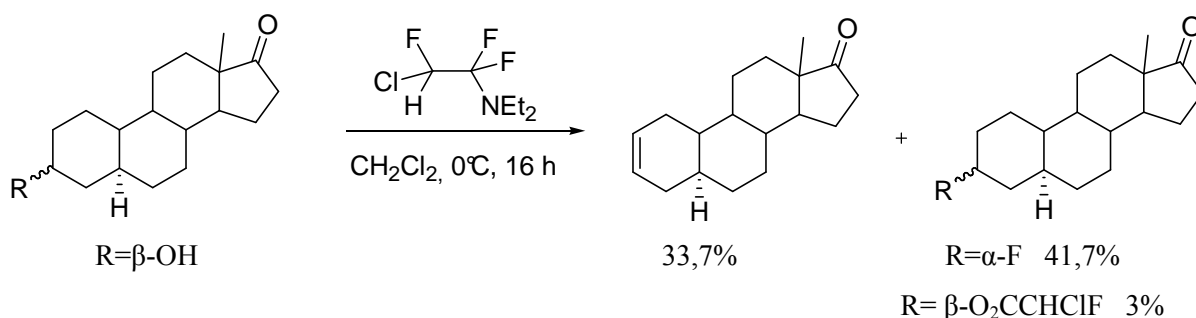
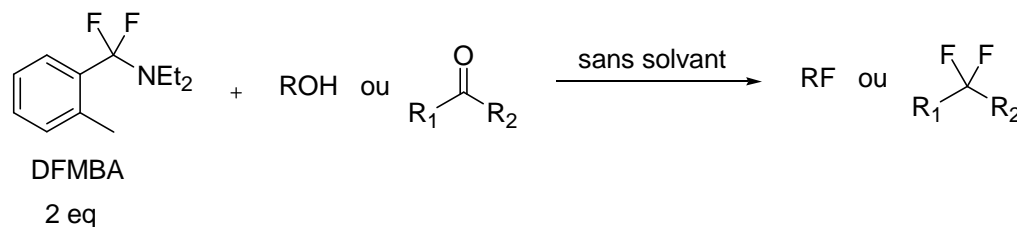


Schéma 4.5 : fluoration d'alcools avec une alkyldifluorodialkylamine

Ces réactifs étant moins puissants que le DAST, lequel permet la fluoration des alcools dès -78°C, ils ont été un peu délaissés et ce n'est que récemment qu'une recherche sur ces réactifs a été relancée. Le tableau 4.1 rassemble quelques résultats³⁰⁰:



Réactif	Température	Temps de réaction	Produit	Rendement (%)
Alcool benzylique	20°C	18 h	Fluorure de benzyle	100
Octanol	20°C	5 h	Fluorure d'octyle	70
Benzaldéhyde	80°C	8 h	Difluorotoluène	40
Acide benzoïque	20°C	6 h	Fluorure de benzoyle	80
Hydroxyisobutyrate de méthyle	20°C	5 h	Fluoro-isobutyrate de méthyle	80

Conditions opératoires : 2 équivalents d'agent de fluoration par équivalent de réactif sans solvant

Tableau 4.1 : réactivité des difluoralkylamines

A noter que la fluoration de composés carbonylés est également possible avec ces réactifs : le difluorotoluène est obtenu à partir du benzaldéhyde par traitement avec le DFMBA. Cependant, contrairement au DAST, il est alors nécessaire d'opérer sans solvant pour avoir des temps de conversion raisonnables.

³⁰¹ Knox, L.H.; Velarde, E.; Berger, S.; Cuadriello, D.; Cross, A.D.; *J. Org. Chem.*; **1964**; 29; 2187-2195.
 Araki, Y.; Kobayashi, N.; Ishido, Y.; *Carbohydr. Res.*; **1987**, 171, 125
 Dmowski, W.; Kaminski, M.; *J. Fluorine Chem.*; **1982**, 23, 219-228

IV-1-1-3) Explication de la réactivité

La réactivité des difluoroalkylamines s'explique par le fait que les atomes de fluor se trouvent en α de l'azote.³⁰² Il y a répulsion des doublets d'électrons, ce qui provoque un allongement et donc un affaiblissement de la liaison C-F, ce qu'on peut représenter par une forme de résonance « non liante » (schéma 4.6).

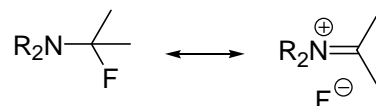


Schéma 4.6 : mode d'activation d'une difluoroalkylamine

Le même effet s'applique au DAST mais dans ce cas la fragilisation de la liaison S-F est encore plus forte, la liaison S-F étant moins forte qu'une liaison C-F (tableau 4.2)

liaison	Energie moyenne	liaison	Energie moyenne
S-O	101 kcal/mol	C-O	86 kcal/mol
S-F	62-82 kcal/mol	C-F	116 kcal/mol
S=O	125 kcal/mol	C=O	176-179 kcal/mol

Tableau 4.2 : énergies de liaison

L'efficacité du DAST est liée à sa capacité à former avec le fluor des liaisons « peu » énergétiques. Ainsi, le bilan thermodynamique de la fluoration est largement positif : pour une transformation d'un C=O en CF₂, le gain est d'environ +35kcal/mol. Pour les difluoroalkylamines, le gain est plus faible : une liaison C=O et deux liaisons C-F sont détruites et créées, d'où un bilan quasiment nul.

Le mode d'action des difluoroalkylamines est semblable à celui du DAST. Il subit des attaques nucléophiles de fonctions oxygénées, l'adduit étant attaqué par un anion fluorure pour former le dérivé fluoré (schéma 4.7).

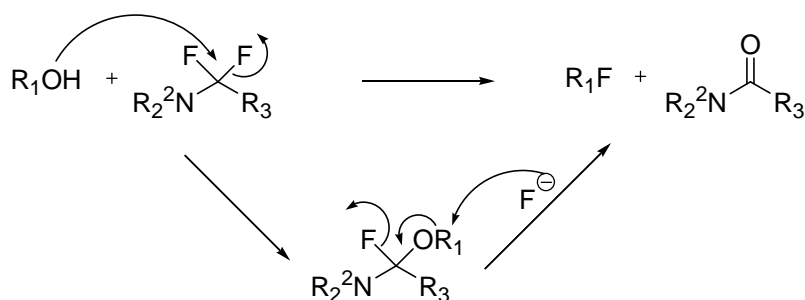


Schéma 4.7 : réactivité des difluoroalkylamines

³⁰² Leroux, F.; Jeschke, P.; Schlosser, M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 827-856

Plusieurs solutions ont été proposées pour améliorer leur réactivité :

- La modification des substituants
- L'utilisation d'un co-réactif
- L'utilisation des micro-ondes

Nous verrons en IV-3 celles que nous avons étudiées.

IV-1-2) Amélioration de la réactivité des difluoroalkylamines

IV-1-2-1) Les difluoroalkyldiamines

La réactivité est améliorée en introduisant un second atome d'azote en α du groupement difluorométhyle, ce qui permet de renforcer l'effet anomérique : les liaisons carbone-fluor sont affaiblies et l'échange fluor-oxygène facilité.

Le composé type est la DFI, ou 2,2-difluoro-1,3-diméthylimidazolidine³⁰³. Celle-ci est obtenue en deux étapes à partir de la diméthylimidazolidinone. D'abord, il y a formation du chlorure de 2-chloro-1,3-diméthylimidazolium par traitement avec le chlorure d'oxalyle, puis les atomes de chlore sont échangés par des atomes de fluor par traitement au KF (schéma 4.7).

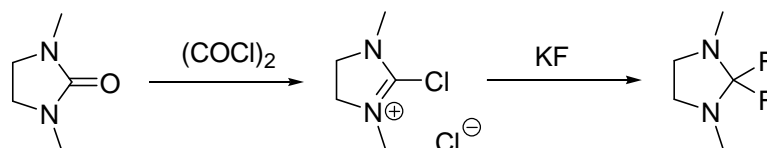
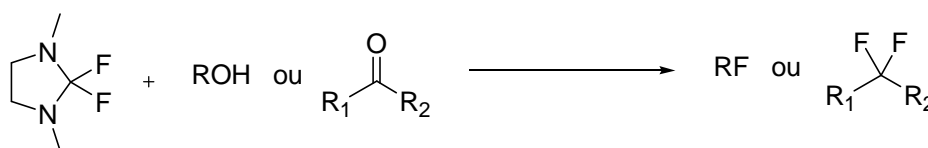


Schéma 4.7 : obtention de la DFI

Le renforcement de l'activité des difluoroalkyldiamines est tel qu'elles permettent de fluorer les composés carbonylés même en milieu dilué. Les principaux résultats obtenus avec ce réactif sont rassemblés dans le tableau 4.2.



Réactif	Conditions opératoires	produits	Rendement (%)
Octanol	1 eq DFI CH ₃ CN ta, 1h	Fluorure d'octyle	87
cyclohexanol	1 eq DFI CH ₂ Cl ₂ ta, 16h	Cyclohexène Fluorure de cyclohexyle	85 15
Benzaldéhyde	1,6 eq DFI CH ₃ CN 85°C, 8h	Difluorotoluène	82
cyclohexanone	2 eq DFI glyme 85°C, 6h	α -fluorocyclohexène difluorocyclohexane	72 21
4-méthoxy-acétophénone	1,6 eq DFI CH ₃ CN 85°C, 8h	4-méthoxyphénylacétylène α -fluoro-4-méthoxystyrène	85 15

Tableau 4.2 : réactivité de la DFI

³⁰³ Hayashi,H.; Sonoda,H.; Fukumura,K.; Nagata,T. *Chem. Commun.* **2002**, 15,1618-1619

Comme on peut le voir, lorsque les réactions d'élimination sont possibles (schéma 4.8), la formation d'oléfines (ou même d'alcyne) est majoritaire. En effet, en introduisant une deuxième fonction amine dans la molécule, le caractère basique de cette espèce a été également augmenté : la DFI est le seul réactif de fluoration qui transforme la 4-méthoxy-acétophénone en 4-méthoxyphénylacétylène et α -fluoro-4-méthoxystyrène.

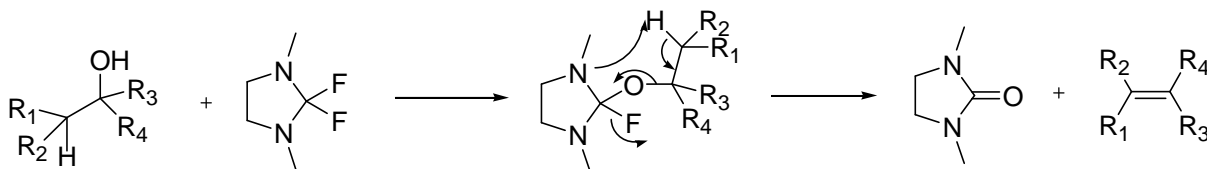


Schéma 4.8 : réaction secondaire d'élimination

L'ajout d'un second atome d'azote a donc augmenté la réactivité « fluorante » mais aussi les risques de réactions secondaires.

IV-1-2-2) L'utilisation de $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$

La réactivité des difluoroalkylamines (Yarovenko) est améliorée en opérant en présence de $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$; l'amine difluorée se transforme en sel d'imminium³⁰⁴ (schéma 4.9).

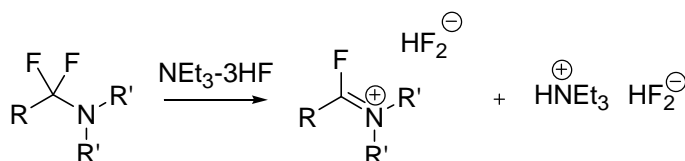


Schéma 4.9 : formation de sel de 2-fluoroimminium à partir de difluoroalkylamines en présence de $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$

La force motrice de cette réaction est la formation de l'ion HF_2^- , plus stable que l'ion F^- (schéma 4.10).

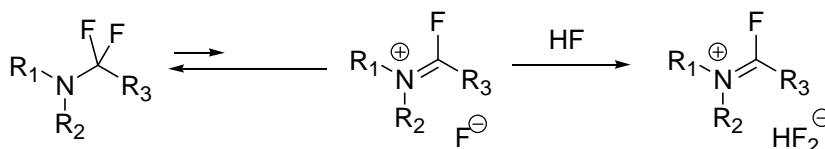


Schéma 4.10 : stabilisation d'un anion fluorure

³⁰⁴ Ebenbeck W., US 2004/0198975

Ce sel d'imminium est plus réactif que la difluoroalkylamine de départ pour la fluoration d'alcools³⁰⁴ (schéma 4.11). Par comparaison, sans l'activation au polyhydrogénofluorure de triéthylamine, le 1-octanol est fluoré avec un rendement de 70% sans solvant après 5 heures par la DFMBBA citée précédemment. Cette amélioration est aussi perceptible avec les dérivés carbonylés.³⁰⁵

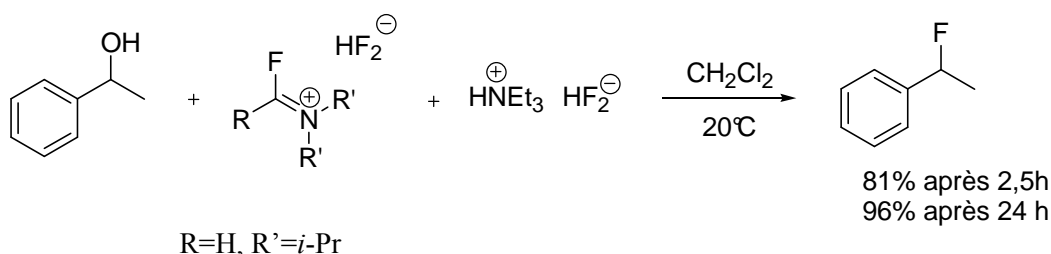


Schéma 4.11 : réactivité de l'hydrogénodifluorure de α -fluoroimminium vis-à-vis d'un alcool

IV-1-2-3) L'utilisation des micro-ondes

Le temps de réaction pour la fluoration d'alcools par des difluoroalkylamines comme la N-diéthyl- α,α -difluoro-(*m*-méthylbenzyl)amine, ou DFMBBA, a été fortement réduit par utilisation des micro-ondes. Les diols peuvent ainsi être transformés au bout de quelques minutes en dérivés monofluorés. Un mécanisme passant par un acétal cyclique a été proposé (schéma 4.12).³⁰⁵

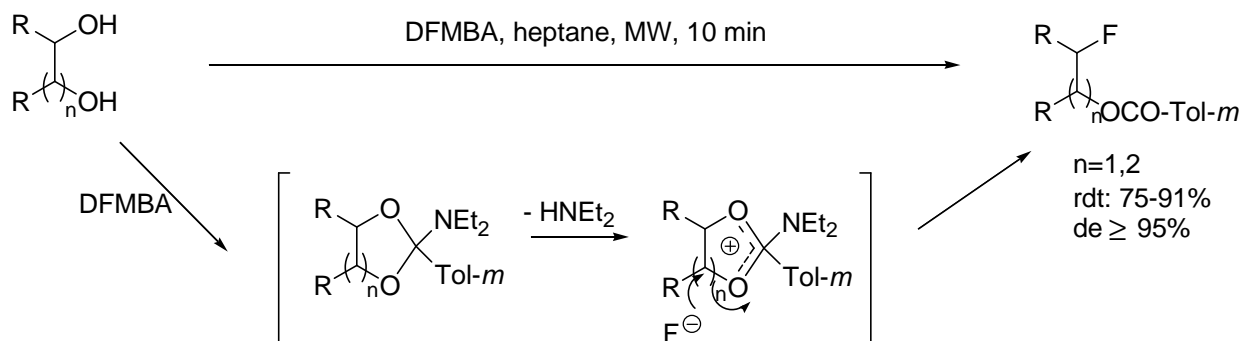


Schéma 4.12 : fluoration de diols en présence de DFMBBA

A noter que dans le cas des diols³⁰⁶, les difluoroalkylamines présentent un avantage par rapport aux réactifs tels que le DAST, lequel donne lieu à la formation de sulfites et/ou d'éthers cycliques (schéma 4.13).

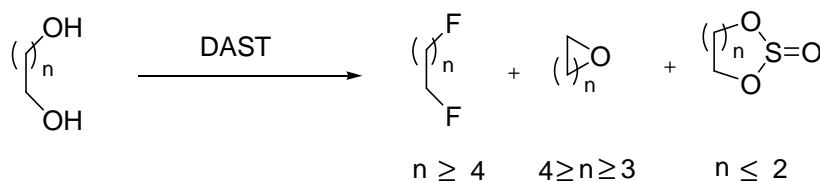


Schéma 4.13 : produits majoritaires dans la fluoration de diols en présence de DAST

³⁰⁵ Yoneda, H. ; Fukuhara, T. ; Hara, S. *J. Chem. Soc., Chem. Comm.* **2005**, 3589-3590

³⁰⁶ Shellhamer, D. F.; Anstine, D. T.; Gallego, K. M.; Ganesh, B. R.; Hanson, A. A.; Hanson, K. A.; Henderson, R. D.; Prince, J. M.; Heasley, V. L. *J. Chem. Soc., Perkin Transactions 2* **1995**, 4, 861-6.

Signalons enfin trois publications comparant la réactivité de la N,N-diéthyl- α,α -difluoro-(*m*-méthylbenzyl)amine ou DFMBa activée par NEt₃-3HF et sous irradiation de micro-ondes. La première commente la réactivité des alcools³⁰⁷, la deuxième des aldéhydes³⁰⁸ et la troisième des époxydes³⁰⁹ (schéma 4.14).

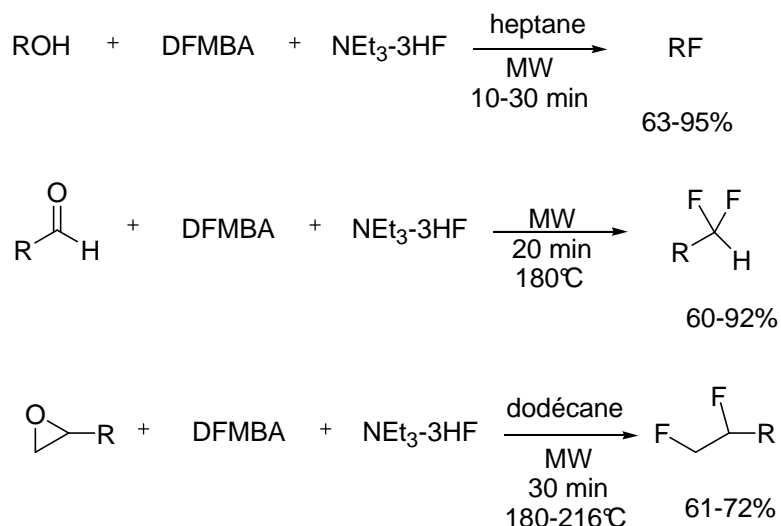


Schéma 4.14 : réactivité du DFMBa sous micro-ondes

L'utilisation de micro-ondes permet de réduire les temps de réaction de plusieurs heures à quelques minutes.

Dans le cas des époxydes, le complexe triéthylamine.3HF sert non seulement à activer le DFMBa mais aussi à faciliter l'ouverture de la fonction époxyde en α -fluoroalcool, lequel est immédiatement converti en dérivé α,β -difluoré par action de l'amine difluorée.

³⁰⁷ Yu, H.-W. ; Nakano, Y. ; Fukuhara, T. ; Hara, S. *J. Fluorine Chem.* **126**, 6, 962-966

³⁰⁸ Furuya, T ; Fukuhara, T. ; Hara, S. *J. Fluorine Chem.* **126**, 5, 721-725

³⁰⁹ Kobayashi, S. ; Yoneda, A. ; Fukuhara, T. ; Hara, S. *Tetrahedron* **60**, 32, 6923-6930

IV-2) Préparation des réactifs

Comme nous l'avons vu précédemment, les difluoroalkylamines peuvent être synthétisées en deux étapes à partir d'amides : d'abord, un traitement au chlorure d'oxalyle pour former un chlorure de chloroimminium, puis un échange d'anions (schéma 4.15).

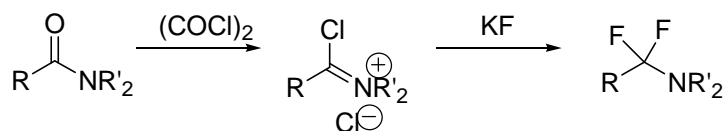


Schéma 4.15 : formation des amines difluorées à partir d'amides

Quatre amides ont été testées :

- La N-méthyl-N-phényl-benzamide (**129**)
- La N-méthylphénanthridinone (**130**)
- La diméthylbenzamide (**131**)
- La diéthylbenzamide (**132**)

IV-2-1) Préparation des amides

L'amide **131** est commercial. La N-méthyl-N-phényl-benzamide **129** et la diéthylbenzamide **132** ont été obtenues par réaction entre le chlorure de benzoyle et la N-méthylphénylamine et la diéthylamine, respectivement, dans le dichlorométhane (schéma 4.16).

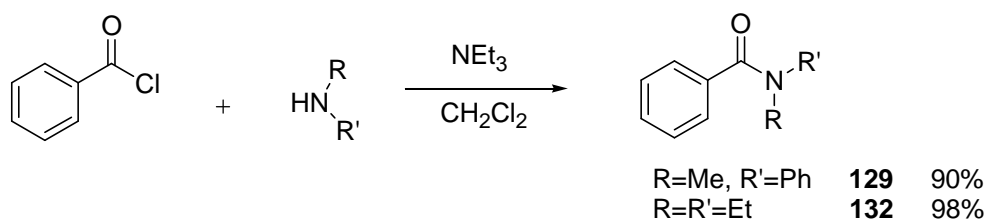


Schéma 4.16 : préparation d'amides à partir du chlorure de benzoyle

L'amide **129** est obtenue avec un rendement de 90% après recristallisation dans l'éther de pétrole et l'amide **132** avec un rendement de 98% après chromatographie sur colonne de silice.

La N-méthylphénanthridinone **130** a été synthétisée à partir de la fluorénone en trois étapes. D'abord, cette cétone est convertie quantitativement en oxime **133** en présence d'hydroxylamine. L'oxime de la fluorénone est convertie en amide **134** par un réarrangement de Beckmann dans l'acide polyphosphorique³¹⁰. Enfin la méthylation de la phénanthridinone **134** s'opère par réaction de l'amidure de

³¹⁰ Guy, A. ; Guette, J. P. ; Lang, G. *Synthesis* 1980, 222-3

sodium formé in situ par traitement au NaH avec l'iodure de méthyle (schéma 4.17). L'amide **130** a ainsi pu être synthétisée avec un rendement global de 77%.

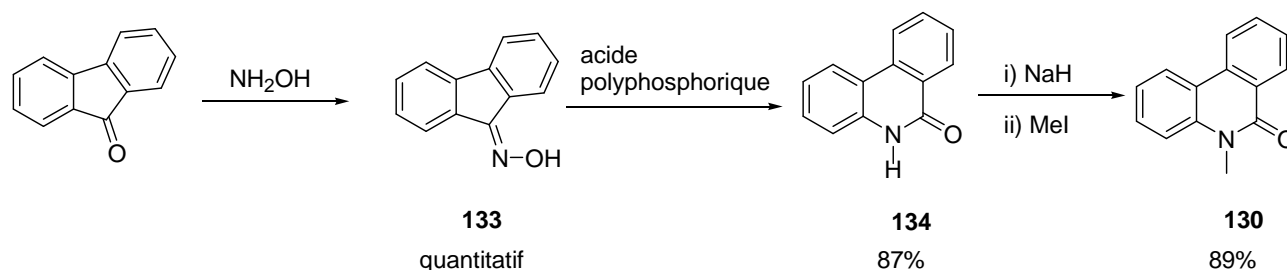


Schéma 4.17 : préparation d'amides à partir du chlorure de benzoyle

IV-2-2) Synthèse de chlorures de chloroimminium

Les sels de chloroimminium correspondants ont été obtenus en faisant réagir ces amides à température ambiante avec le chlorure d'oxalyle en excès (1,1 à 1,5 équivalents). La réaction est menée dans l'éther éthylique, sauf pour l'amide **130**, qui n'est pas suffisamment soluble ; dans ce cas, le solvant utilisé est la DME.

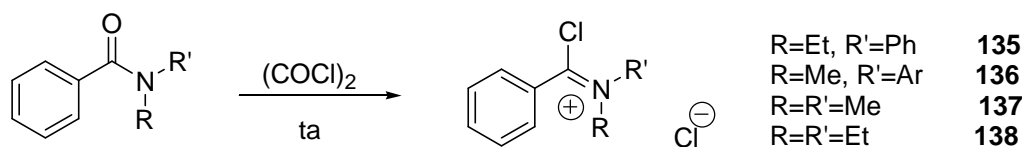


Schéma 4.18 : préparation des chlorures de chloroimminium

Le temps de réaction varie de deux heures à deux jours, et est probablement fonction de l'encombrement de l'amide (tableau 4.3) ; dans le cas de l'amide **130** et **132**, la réaction peut être accélérée par un chauffage léger ($T \leq 60^\circ\text{C}$).

Amide	Temps de réaction (h)	rendement (%)
129	5	93
130	24	95
131	2	98
132	15	96

Tableau 4.3 : temps de réaction de la manipulation de chloration

Ces sels d'imminium sont isolés avec d'excellents rendements par filtration sur Schlenk sous argon, ce qui est nécessaire en raison de leur forte hygroscopicité. On peut, alternativement, les utiliser directement pour l'étape suivante après évaporation sous vide des volatils.

IV-2-3) Synthèse de difluorobenzylamines et problèmes rencontrés

Une solution du sel de 2-chloroiminium **135** dans l'acétonitrile, a été traitée par du fluorure de potassium « spray dried » en excès (4 équivalents) à chaud (reflux).

Cependant, contrairement aux expériences décrites dans la littérature³¹¹, l'amine difluorée **139** n'est pas obtenue : on n'isole alors que le chlorure **140** (schéma 4.19).

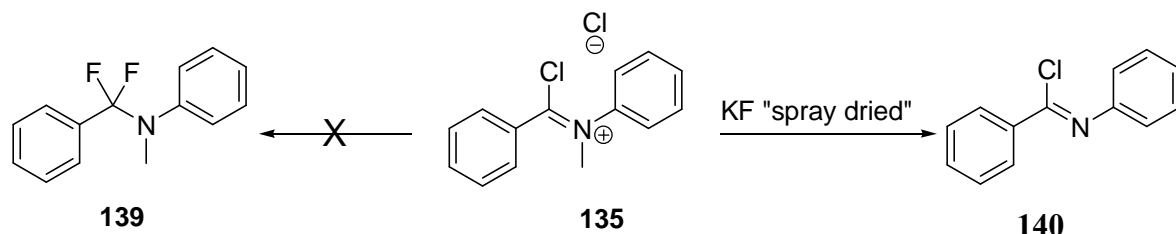


Schéma 4.19 : dégradation du chlorures de chloroiminium

Pour vérifier que cette déméthylation était due à l'instabilité de **135**, celui-ci a été chauffé dans l'acétonitrile sans KF. Le même produit est alors récupéré après seulement ½ heure de reflux.

Cette dégradation est connue (réaction de Von Braun) : en présence de PCl_5 et à chaud, les benzamides se dégradent pour donner un chlorure d'imidoyle ou un nitrile (schéma 4.20).³¹²

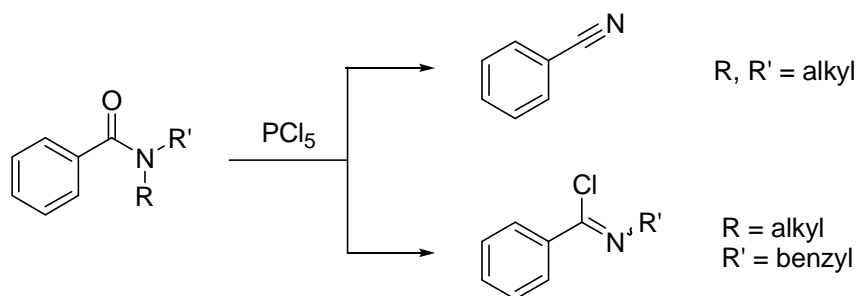


Schéma 4.20 : réaction de von Braun

Vaughan décrit également la formation de chlorures d'alkyle et de nitriles par traitement de N-alkylamides avec le chlorure de thionyle (schéma 4.21).³¹³

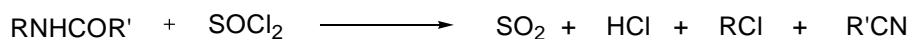


Schéma 4.21 : formation de nitrile à partir de N-alkylamides

³¹¹ Hidaka, T., Fushimi, N., Yoshimura, T., Kawai, T. **Mitsubishi Gas Chemical Co.** EP 1422216 US 2005/0085474 A1

³¹² Von Braun, J. *Chem. Ber.* **1900** 33, 1438

³¹³ Vaughan, W.R. ; Carlson, R.D. *J. Am. Chem. Soc.* **1962** 84, 769-774

Pour cette réaction, les amides benzoïques sont plus réactifs que les amides dérivés d'acides aliphatiques, une explication étant que le groupement aryle stabilise plus fortement un carbocation (schéma 4.22).

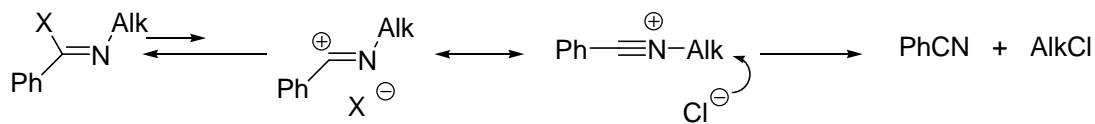


Schéma 4.22 : mécanisme de formation des nitriles³¹⁴

Dans nos conditions, la réaction de dégradation s'arrête au stade du chlorure **140**; la substitution s'opère donc une seule fois (schéma 4.23).

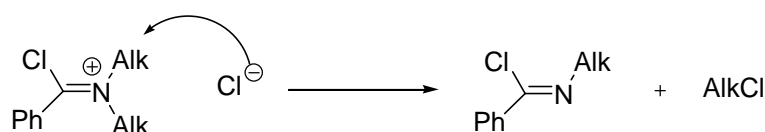


Schéma 4.23 : mécanisme de formation des chlorures d'imyles

La vitesse de ces déalkylations dépend des substituants de l'atome d'azote. Ainsi, les chlorures d'imminium issus des quatre amides utilisés peuvent être classés, selon leur réactivité, dans l'ordre suivant : N-méthyl-N-benzyl-benzamide (**129**) >> N-méthylphénanthridinone (**130**) ≥ diméthylbenzamide (**131**) > diéthylbenzamide (**132**).

Pour obtenir la difluoroalkylamine à partir des sels de chloroimminium **136-138** par traitement au fluorure de potassium, quelques modifications ont été envisagées :

- Le remplacement de l'acétonitrile par l'amide comme solvant : c'est aussi ce qui est utilisé pour synthétiser la DFI.
- L'utilisation de fluorure de triphénylsilyle, la réaction étant menée dans le chloroforme. Cette méthode avait été employée dans le cas du triflate de 2-fluoro-1-adamantylpyridinium, pour lequel on avait noté une forte dégradation lors de l'échange chlore/fluor (cf chapitre III). L'utilisation de fluorure de triphénylsilyle permet de faire passer, si l'on peut dire, le fluorure de potassium dans le chloroforme, le KCl libéré dans l'échange étant insoluble, d'où une formation du chlorure d'imidoyl rendue plus lente (schéma 4.24).

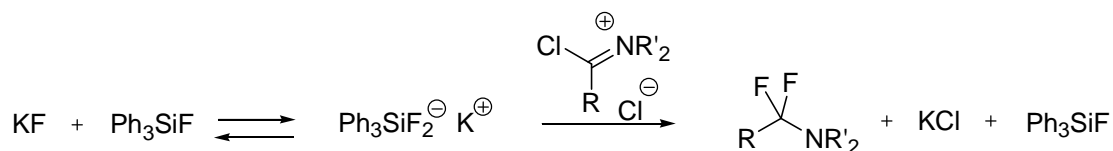


Schéma 4.24 : solubilisation du fluorure de potassium catalysée par le fluorure de triphénylsilyle

- L'utilisation d'un large excès de fluorure de potassium.

³¹⁴ Leonard, N.J. ; Nommensen, E.W. *J. Am. Chem. Soc.* **1949** 71, 2808-2813

Les résultats ont été les suivants :

- Lorsque les amides **131** ou **132** sont utilisés comme solvant, on ne note pas d'améliorations.
- Avec Ph_3SiF et l'amide **131**, le produit difluoré **141** n'est pas observé à température ambiante. Au reflux du chloroforme, un peu de **141** se forme (10%). La solubilisation d'ions fluorures est apparemment trop réduite. Le produit majoritaire est le produit de déalkylation si le temps de réaction est prolongé.
- L'augmentation de la quantité de fluorure de potassium utilisé (4 à 10 équivalents) a donné le meilleur résultat, mais la réaction de déalkylation est toujours observée.

Avec la N-méthylphénanthridinone, il n'a pas été possible de séparer les différents produits de la réaction. Avec la diméthylbenzamide et la diéthylbenzamide, la séparation s'avère difficile en raison de la faible différence de point d'ébullition entre la difluoroamine et le produit de déalkylation. Il a quand même été possible d'isoler la difluoroamine **142** dérivée de la diéthylbenzamide **132** avec un rendement de 55%, simplement en opérant dans l'acétonitrile à reflux avec le fluorure de potassium en excès (schéma 4.25).

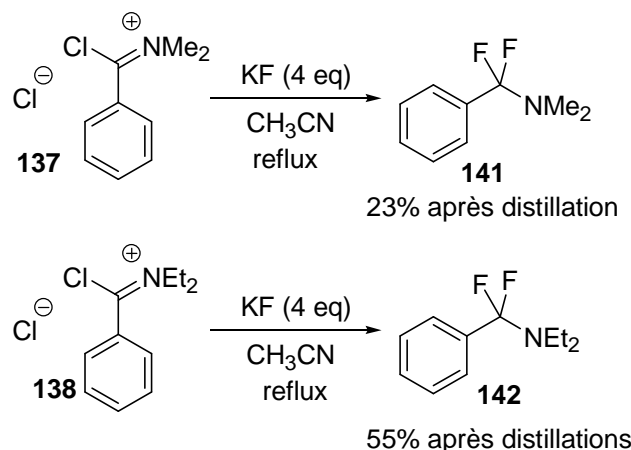


Schéma 4.25 : formation de difluoroalkylamines à partir de chlorures d'imminium en présence de fluorure de potassium

Des conditions de transformation des chlorures de 2-chloroimminium en difluoroalkylamines utilisant HF ont été développées : l'échange chlore-fluor s'effectue à température ambiante par traitement avec le complexe « NEt_3/HF » dans le dichlorométhane. Le chlorure de triéthylammonium précipite et après filtration, l'amine difluorée est isolée par distillation avec un rendement de 82% pour la DFMBBA.³⁰⁸

Un protocole similaire a été utilisé pour convertir le chlorure **138** en amine **142** : la $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$ a été remplacée par le $\text{HF} \cdot \text{Py}$ (70/30), de la triéthylamine étant ajoutée pour neutraliser partiellement l'acide. Le rendement en amine obtenu après distillation est de 76%.

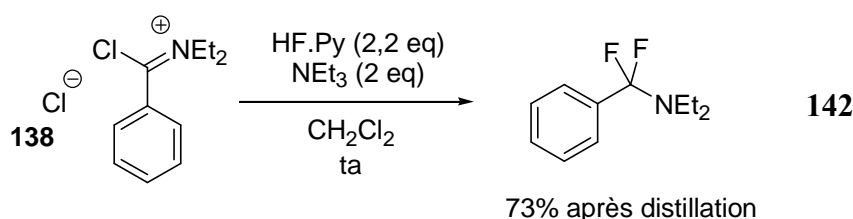


Schéma 4.26 : formation de difluoroalkylamines à partir de chlorures d'imminium en présence de HF-pyridine

Au cours de cet échange, aucun produit de déalkylation n'est observé, ce qui simplifie fortement la purification du produit par distillation.

En conclusion, nous avons pu obtenir les difluoroalkylamines **141** et **142** avec des rendements satisfaisants en utilisant le fluorure de potassium en large excès, et mieux en utilisant un mélange HF.pyridine/triéthylamine pour l'étape de fluoration.

L'utilisation du complexe HF.pyridine est préférable, car dans ce cas la réaction peut être menée à température ambiante, ce qui évite la formation des produits issus de la déalkylation du chlorure d'imminium.

IV-3) Etude de la fluoration d'alcools et de composés carbonylés par les difluoroalkylamines dans différentes conditions réactionnelles

IV-3-1) Réactivité des alcools

IV-3-1-1) Activation du réactif

Précédemment,³⁰⁵ nous avons vu que les difluoroalkylamines étaient plus réactives en présence d'acide fluorhydrique, l'explication étant la formation d'un dihydrogénofluorure de 2-fluoroimminium. Nous avons donc cherché à reproduire un effet similaire en opérant en présence de divers additifs :

- $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$, lequel est susceptible de réagir, comme l'acide fluorhydrique, avec la difluoroalkylamine pour former un sel d'imminium, la force motrice étant la formation de l'anion BF_4^- , qui est stable³¹⁵ (schéma 4.27).

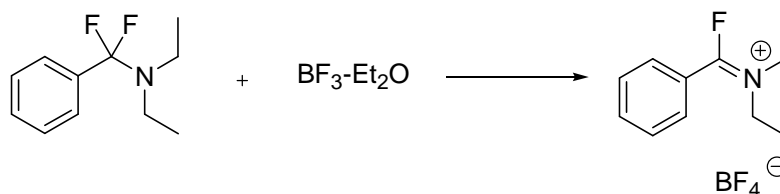


Schéma 4.27 : formation de tétrafluoroborate de fluoroimminium

- le fluorure de triphénylsilyle forme auquel cas c'est un difluorosilicate qui devrait se former comme pour le fluorure de potassium ou le TBAF (schéma 4.28).

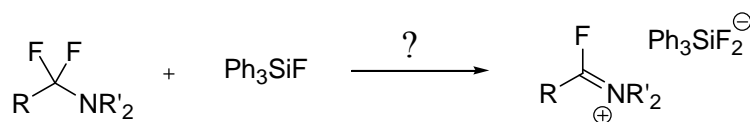


Schéma 4.28 : hypothèse d'activation d'une difluoroalkylamine par le fluorure de triphénylsilyle

- l'hydrogénodifluorure de tétrabutylammonium ou TBABF qui est susceptible, comme le complexe $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$, d'activer la difluoroalkylamine en complexant l'ion fluorure libéré par anionisation de l'amine fluorée (schéma 4.29).

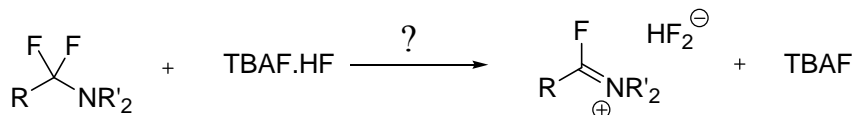
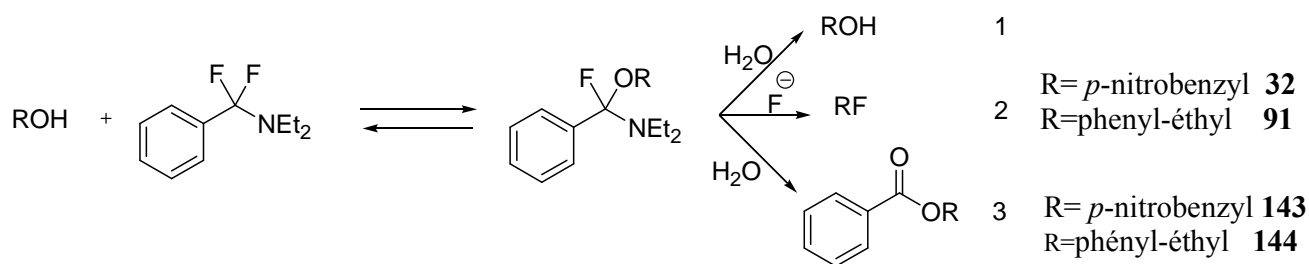


Schéma 4.29 : hypothèse d'activation d'une difluoroalkylamine par le TBABF

IV-3-1-2) Résultats

L'alcool 4-nitrobenzylique **31** et le phényléthanol **90** ont été utilisés. Ces deux alcools ont été mis à réagir avec la difluoroalkylamine **142** dans le chloroforme dans des conditions opératoires rassemblées dans le tableau 4.4. Au cours de cette manipulation, hormis l'alcool, deux composés peuvent être isolés : le dérivé fluoré (**32** ou **91**) et l'ester (**143** ou **144**) issu de l'hydrolyse du produit intermédiaire (voir ci-dessous).

³¹⁵ Wakselman, C. ; Tordeux, M. *J. Chem. Soc. Chem. Comm.* **1975**, 565, 956



Conditions	R= 4-NO ₂ -PhCH ₂		R= PhCH ₂ CH ₂	
	Temps de réaction	Rapport 1/2/3	Temps de réaction	Rapport 1/2/3
-----	2h à ta 2 h à 0°C	0/1/0 0/1/3,2	2h à ta 19h à ta	0/1/67 0/1/10
Ph ₃ SiF (1,1 eq)	2 h à 0°C	0/1/3,5	2h ta 19h à ta	0/1/60 0/1/11
TBABF (1,1 eq)	2h à 0°C	0/1/2,9	2h à ta 19h à ta	0/1/42 0/1/10
TBABF + NEt₃ (1,1 eq)	2h à 0°C	0/1/2	2h à ta 19h à ta	0/1/20 0/1/2,7
BF ₃ -Et ₂ O (1,1 eq)	-----	-----	2h à ta 19h à ta	0/0/100 0/0/100
BF ₃ -Et ₂ O (1,1 eq) + TBABF + NEt ₃ (1,1 eq)	-----	-----	2h à ta 19h à ta	0/1/57 0/1/11

Rapport calculé par analyse CPV et/ou RMN.

Les manipulations ont été effectués avec 0,5 mmol d'alcool et 1,1 équivalent d'amine difluorée dans 0,75 ml de CHCl₃

Tableau 4.4 : fluoration d'alcools en présence de difluoroalkylamine

L'ajout de fluorure de triphénylsilyle ne change absolument pas la réactivité de la difluoroalkylamine (entrée 2) : le taux de conversion reste identique. Il semble donc que la réaction avec la difluoroalkylamine pour former un fluorosilicate d'imminium n'opère pas (schéma 4.31), ce qui est confirmé par RMN : le spectre RMN de l'amine **142** seule n'est pas affecté par addition de Ph₃SiF.

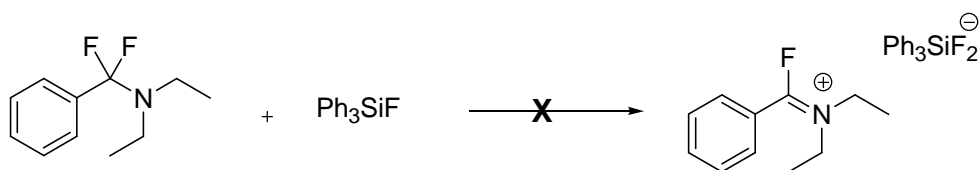


Schéma 4.31 : non activation d'une difluoroalkylamine par le fluorure de triphénylsilyle

De même, l'utilisation de TBABF ne modifie pas la cinétique de la réaction et l'analyse RMN du mélange difluoroamine/TBABF indique qu'il n'y a pas de réaction entre ces deux espèces. (schéma 4.32)

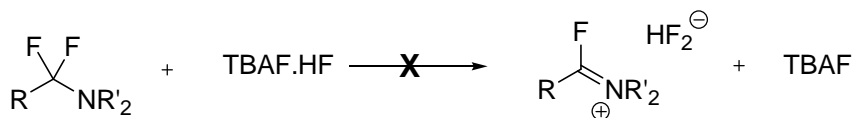


Schéma 4.32 : hypothèse non activation d'une difluoroalkylamine par le TBABF

L'amine difluorée **142** est inchangée par traitement avec le réactif TBAF.HF, ce qui contraste avec l'expérience avec $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$, auquel cas le sel d'imminium est observé. Cette différence de réactivité est probablement causée par la plus faible acidité du TBABF. De toute façon, étant donné que la cinétique de fluoration est la même avec ou sans TBABF, nous pouvons penser que le TBABF n'intervient pas dans la réaction de fluoration.

Par contre, en opérant en présence de triéthylamine et de TBABF, une amélioration de la vitesse de fluoration est perceptible.

Avec BF_3 , le dérivé fluoré ne se forme pas. On peut penser que le tétrafluoroborate d'alcoxyimminium formé intermédiairement est suffisamment stable pour ne pas subir l'attaque d'un ion fluorure ; son hydrolyse fournit alors quantitativement l'ester.

En ajoutant un équivalent de TBABF/ NEt_3 au tétrafluoroborate de 2-fluoroimminium, on retrouve une activité comparable à celle de la difluoroalkylamine seule. Le spectre RMN du mélange tétrafluoroborate d'imminium/TBABF nous montre que la difluoroamine s'est reformée (schéma 4.33) ; le mélange tétrafluoroborate d'imminium/ $\text{TBA}^+\text{F}^- \cdot \text{HF}$ est à priori un mélange amine difluorée/ $\text{TBA}^+\text{BF}_4^-$, d'où une cinétique de fluoration similaire à celle de l'amine seule (schéma 4.33).

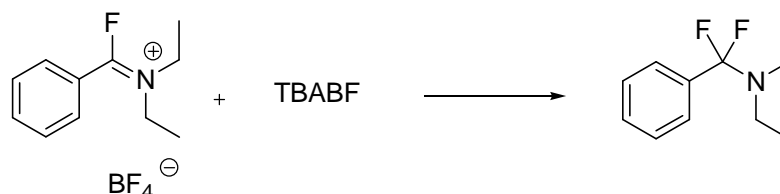
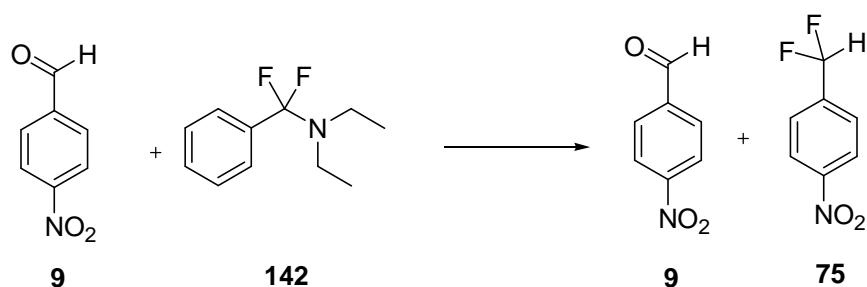


Schéma 4.33 : réaction entre le tétrafluoroborate de 2-fluoroimminium et le TBABF

IV-3-2) Essais avec le 4-nitrobenzaldéhyde

Le 4-nitrobenzaldéhyde a été traité dans les conditions similaires à celles utilisées pour la fluoration des alcools, en introduisant diverses sources d'anions fluorures (TBABF, Ph_3SiF , KF, KHF_2 , $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$) en plus de l'amine difluorée **142**. Les conditions opératoires diffèrent aussi par la nature du solvant (acétonitrile ou chloroforme) ; la concentration en aldéhyde (0,5mmol) est 0,5M pour les essais en présence de solvant. Les rendements sont déterminés par analyse en CPV. Les conditions et les résultats obtenus sont présentés dans le tableau 4.5.



réactifs	solvant	température	75, rendement
-----	-----	70°C	2% ap 72h
TBABF (4 eq)	CH ₃ CN CHCl ₃ -----	80°C 60°C 70°C	----- ----- *
TBABF + NEt ₃ (4 eq)	CH ₃ CN CHCl ₃ -----	80°C 60°C 70°C	----- ----- *
Ph ₃ SiF (4 eq)	CH ₃ CN CHCl ₃ -----	80°C 60°C 70°C	----- ----- 1% ap 72h
Ph ₃ SiF + TBABF (4 eq)	CH ₃ CN CHCl ₃ -----	80°C 60°C 70°C	----- ----- -----
Ph ₃ SiF + TBABF + NEt ₃ (4 eq)	CH ₃ CN CHCl ₃ -----	80°C 60°C 70°C	----- ----- -----
KF (4 eq)	CH ₃ CN -----	80°C 70°C	----- *
KHF₂ (4 eq)	CH₃CN -----	80°C 70°C	9% ap 24h 13% ap 22h (20% ap 48h)
KHF ₂ + 18-crown-6 (4 eq)	CH ₃ CN -----	80°C 70°C	7% ap 24h 8% ap 24h
KHF ₂ + TBABF + NEt ₃ (4 eq)	-----	70°C	*
BF ₃ -Et ₂ O + KHF ₂ (4 eq)	CH ₃ CN	80°C	-----
BF ₃ -Et ₂ O + TBABF + NEt ₃ (4 eq)	CHCl ₃	70°C	-----

Une astérisque indique que des produits secondaires sont formés

Tableau 4.5 : fluoration du 4-nitrobenzaldéhyde en présence de difluoroalkylamine

Comme précédemment, le fluorure de triphénylsilyle n'a aucun effet et BF₃.Et₂O empêche la conversion du 4-nitrobenzaldéhyde.

Avec le TBABF, des produits secondaires se forment (voir ci-dessus) mais aucune trace de dérivé difluoré **75** n'a pu être observée. Un des produits a été identifié : le 4-fluorobenzaldéhyde. Un mécanisme pouvant rendre compte de cette réaction secondaire est proposé dans le schéma 4.34. Le 4-nitrobenzaldéhyde réagit avec la difluoroalkylamine **142**, mais au lieu de substituer la fonction oxygénée pour former le dérivé

difluoré visé, l'ion fluorure attaque le noyau aromatique, provoquant le départ du groupement nitro et la formation de fluorobenzaldéhyde (schéma 4.34).

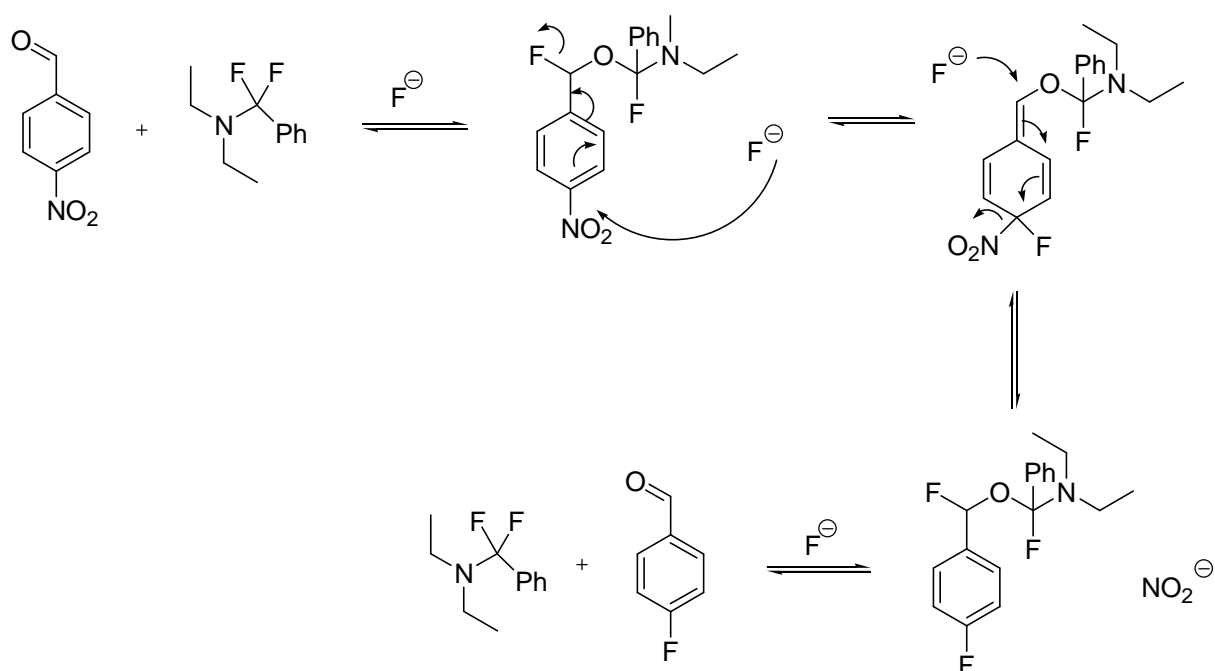
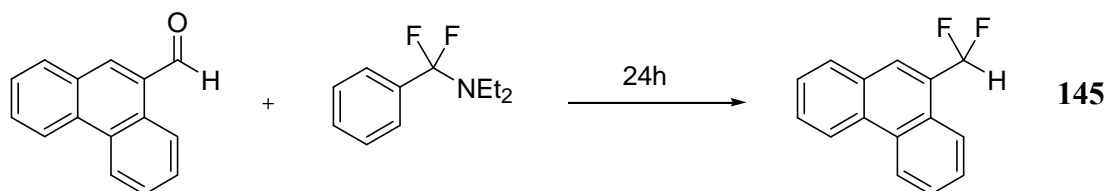


Schéma 4.34 : formation du 4-fluorobenzaldéhyde

Le seul résultat positif dans cette série est donc l'utilisation de KHF_2 comme activant. Ce résultat est assez surprenant car le TBABF comporte le même anion HF_2^- . La seule différence visible est que le milieu reste hétérogène, même à chaud avec KHF_2 alors qu'avec le TBABF, tout se passe en milieu homogène.

Comme le TBABF donne lieu à des réactions de substitution du groupement nitro avec le 4-nitrobenzaldéhyde, un aldéhyde ne présentant pas ce problème a alors été essayé : le phénanthrène-9-carboxaldéhyde. Il a été mis en présence, soit de deux équivalents de difluoroalkylamine, soit d'un mélange de deux équivalents de difluoroalkylamine et du complexe TBABF/triéthylamine, les essais étant menés en l'absence de solvant, à 80°C , et suivis par CPV (tableau 4.6).



source de fluorure supplémentaire	rendement 145 (%)
-----	15%
TBABF	1%

Tableau 4.6 : fluoration du phénanthrène-9-carboxaldéhyde après 24 heures

Il ressort clairement que le TBABF ralentit fortement la réaction : seulement 1% de fluoration a lieu après 24 heures, contre 15% en son absence.

L'explication qui peut être apportée est que la trop forte acidité du milieu facilite le départ du 4-nitrobenzaldéhyde si celui-ci se fixe sur la difluoroalkylamine (schéma 4.36) :

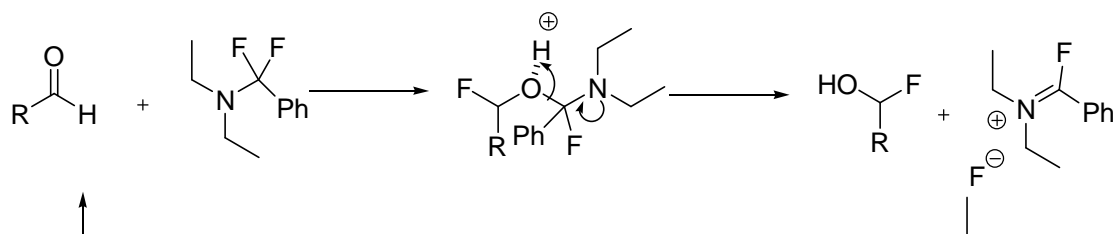


Schéma 4.36 : diminution de la réactivité en présence de TBABF

L'hydrogénodifluorure de potassium étant beaucoup moins soluble dans le milieu réactionnel, l'acidité est plus faible, ce qui diminue la réversibilité de la réaction aldéhyde/difluoroalkylamine. Les fluorures apportés par le KHF_2 permettent cette fois d'accélérer la fluoration.

Par la suite, seul l'hydrogénodifluorure de potassium a été utilisé.

IV-3-3) Fluoration de composés carbonylés par le système difluoroamine/ KHF_2

La réactivité de **142** s'étant révélée meilleure en présence de KHF_2 , d'autres aldéhydes ont été testés dans les mêmes conditions : le 3-phénylpropanaldéhyde, le cinnamaldéhyde, le benzaldéhyde et le naphthalaldéhyde (tableau 4.7).

aldéhyde	produit	Conditions	température	Temps de réaction	rendement
benzaldéhyde	α -difluorotoluène 83	2 eq KHF_2 2 eq amine difluorée	80°C	1.5h	32%
benzaldéhyde	α -difluorotoluène 83	2 eq amine difluorée	80°C	4h	35%
naphthalaldéhyde	2-difluorométhyl-naphtalène 146	2 eq KHF_2 2 eq amine difluorée	80°C	3h	45%
naphthalaldéhyde	2-difluorométhyl-naphtalène 146	2 eq amine difluorée	80°C	3h	22%
3-phénylpropan-aldéhyde	(3,3-difluoro-propyl)-benzène 147	2 eq KHF_2 2 eq amine difluorée	90°C	15h	54%
cinnamaldéhyde	(3,3-difluoro-propenyl)-benzène 148	2 eq KHF_2 2 eq amine difluorée	90°C	15h	6%

Les rendements ont été calculés par analyse RMN

Tableau 4.7 : fluoration d'aldéhydes

L'ajout de KHF_2 améliore sensiblement la cinétique de la fluoration. Dans le cas du benzaldéhyde, un même taux de transformation (35%) est obtenu en trois fois moins de temps avec KHF_2 que sans.

Avec le naphthalaldéhyde, le taux de transformation passe de 22% à 45% au bout de trois heures, soit le double.

Avec le 3-phénylpropanaldéhyde, plus de la moitié de l'aldéhyde est consommé au bout de 15 heures à 90°C. En revanche, le cinnamaldéhyde est très peu transformé pour le même temps de réaction et le fluorure **148** n'a pu être isolé.

Un cétoester a également été essayé : le 2-oxo-4-phényl-butanoate d'éthyle **149**. Le fluoroalcène **150** est alors isolé avec un rendement voisin de 30% après 15h à 50°C (schéma 4.37). L'isomère *E* est formé très majoritairement (de : 97%) :

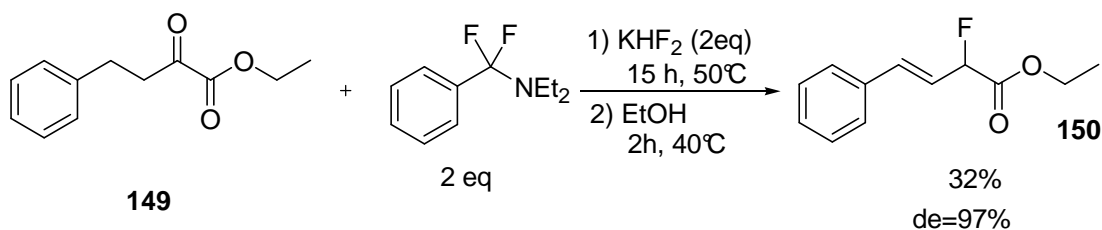


Schéma 4.37 : fluoration du 2-oxo-4-phényl-butanoate d'éthyle

Une explication raisonnable de ce résultat est décrite dans le schéma 4.38. D'abord, l'attaque nucléophile d'un ion fluorure sur la cétone permet la formation d'une alkoxyamine **A**, laquelle élimine l'amide pour donner le fluorure vinylique **B**, qui s'isomérise par prototropie en fluorure **150**.

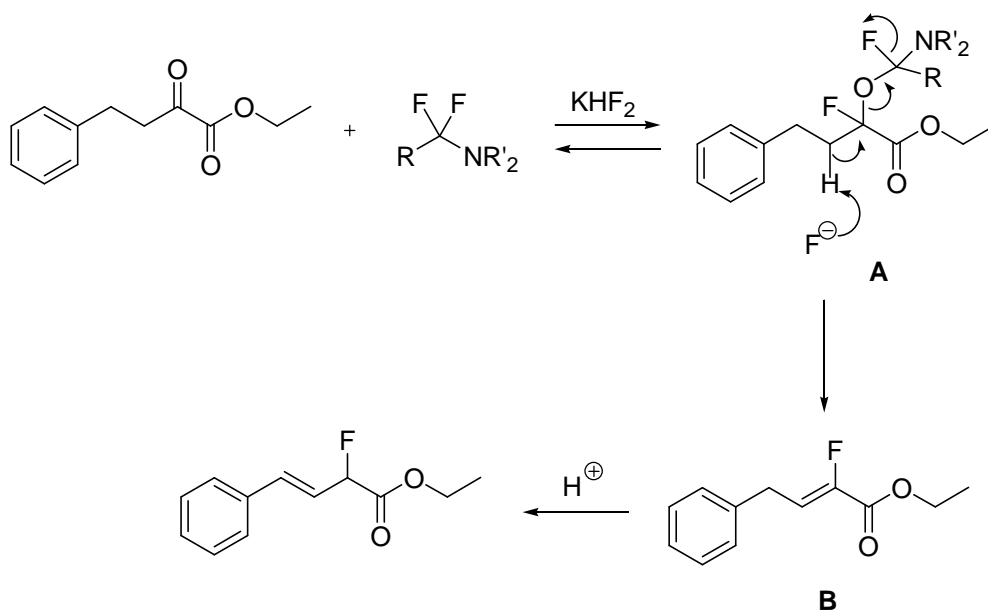


Schéma 4.38 : chemin réactionnel de la fluoration du 2-oxo-4-phényl-butanoate d'éthyle

Cette réaction se produit également à température ambiante mais le temps de réaction est beaucoup plus long (≤ 1 semaine).

IV-4) Les triflates de trifloxyiminium et leur réactivité avec les alcools

Le but est cette fois d'activer un amide par action d'anhydride sulfonique pour former un sulfonate d'imminium. De tels sels sont comparables aux sels de pyridinium étudiés précédemment et devraient donc montrer une réactivité similaire avec les composés hydroxylés ; à savoir la formation d'un alcoxyiminium suivie d'une fluoration nucléophile en présence d'une source d'ions fluorures convenables (schéma 4.39).

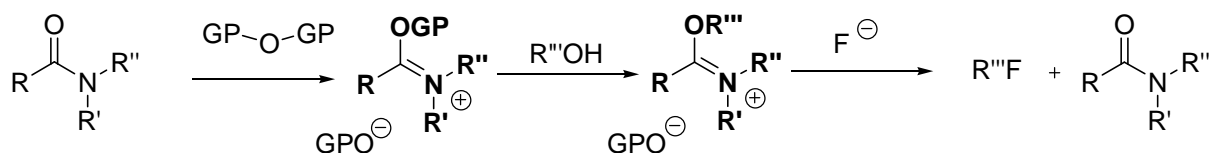


Schéma 4.39 : présentation du principe d'activation d'alcools par les triflates de trifloxyiminium

IV-4-1) Littérature

Comme nous l'avons déjà signalé, un schéma similaire à celui espéré s'opère dans la chloration d'alcools par les réactifs de type Vilsmeier : lorsqu'un alcool est mis en présence d'un chlorure de chloroiminium, le chlorure d'alkyle correspondant est obtenu avec de bons rendements par un mécanisme de type S_N2 (schéma 4.40).³¹⁶

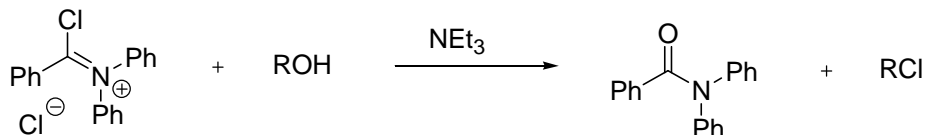


Schéma 4.40 : chloration d'alcools en présence de chlorure de 2-chloroiminium

Ces réactifs peuvent aussi être utilisés pour effectuer des aminoalkylations de phosphites (schéma 4.41).³¹⁷

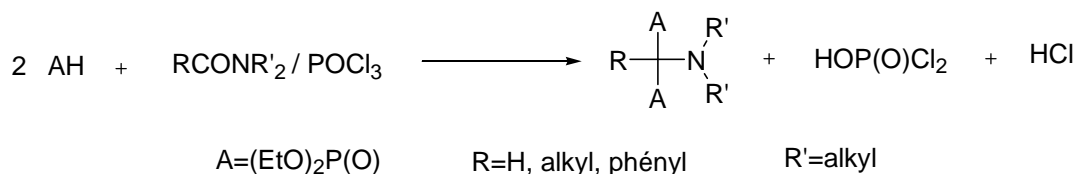


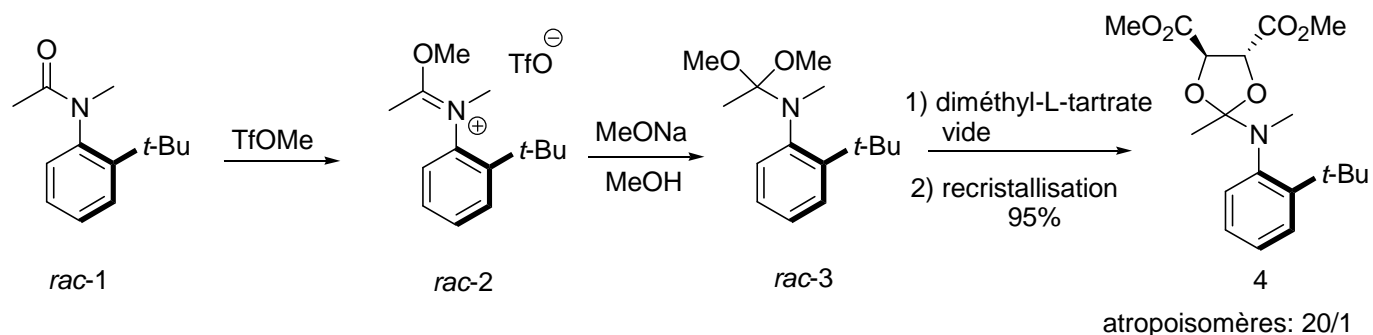
Schéma 4.41 : activation des composés organophosphorés par les sels d'imminium

³¹⁶ Fujisawa, T. ; Iida, S. ; Sato, T. *Chem. Lett.*, **1984**, 1173-1174

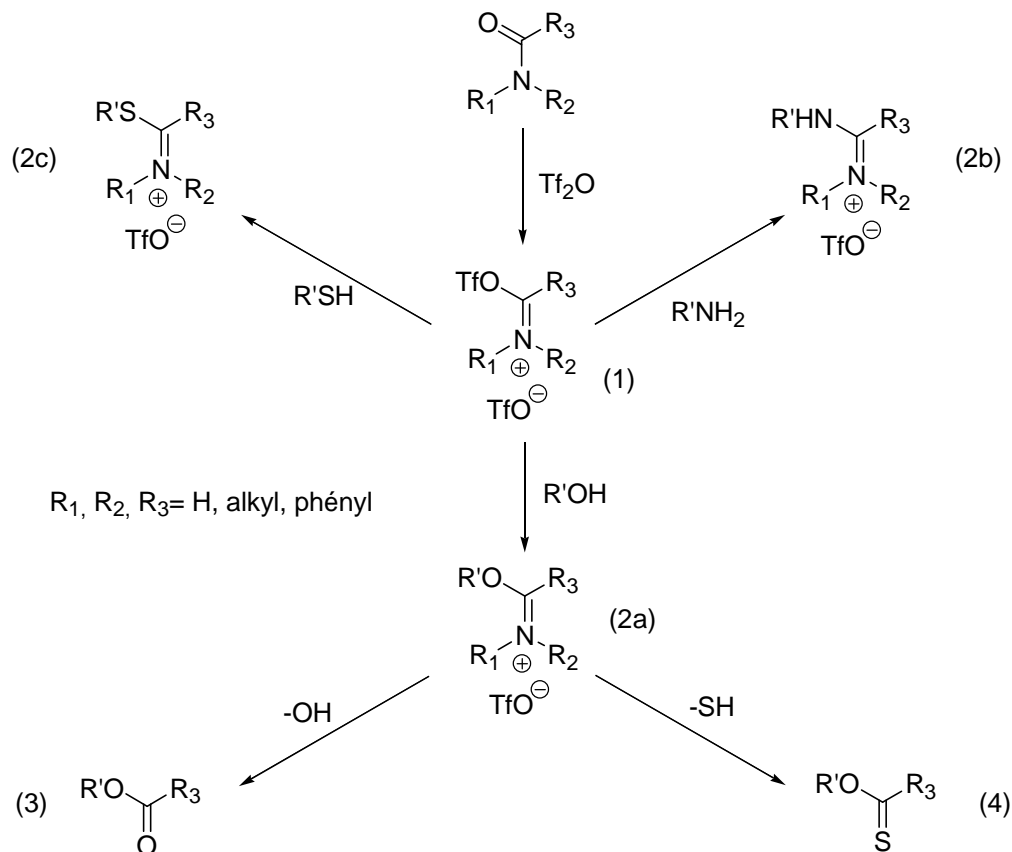
Fujisawa, T. ; Mori, T. ; Sato, T. *Tetrahedron Lett.*, **1982**, 23, 5059-5062

³¹⁷ Qian, D.Q. ; Shi, X.D. ; Zeng, X.Z. ; Cao, R.Z. ; Liu, L.Z. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 6245-6246

La transformation d'amides en ions imminium permet d'augmenter la réactivité du groupement carbonyle de l'amide et on peut former les acétals correspondants.³¹⁸ Dans ce cas, le triflate de méthyle est requis pour l'étape de quaternisation (schéma 4.42). L'attaque du triflate formé par un ion méthanolate donne l'acétal diméthyle, lequel est alors condensé avec le tartrate de diméthyle de façon stéréosélective.



L'activation des amides par traitement avec des anhydrides sulfoniques est connue.³¹⁹ Ces conditions ont notamment été utilisées pour la synthèse d'imidates et d'amidines à partir d'amides (schéma 4.43).



Les triflates de trifloxyimminium formés réagissent avec divers composés nucléophiles tels que les alcools, les thiols ou les amines pour former respectivement des triflates d'iminoesters, de thioiminoesters ou d'amidines. On peut ainsi accéder de façon commode à des esters, des thioesters ou des amides.

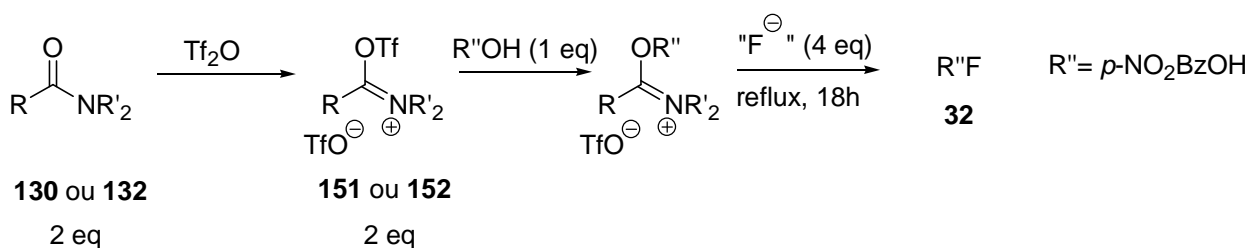
³¹⁸ Ates, A. ; Curran, D.P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5130-5131

³¹⁹ Sforza, S. ; Dossena, A. ; Corradini, R. ; Virgili, E. ; Marchelli, R. *Tetrahedron Lett.* **1998** *39*, 711-714

IV-4-2) Résultats

Les amides testées ont été la N,N-diéthylbenzamide et la N-méthylphénanthridinone, l'activation de la fonction amide étant réalisée par traitement à l'anhydride triflique. Après deux heures d'agitation à température ambiante, le sel d'imminium est entièrement formé quelle que soit l'amide utilisée (par évaporation des volatils, les sels **151** et **152** peuvent être isolés et caractérisés par RMN). L'alcool 4-nitrobenzylique **31** et une base azotée (triéthylamine, base de Höning) sont alors été ajoutés, suivis par un fluorure d'ammonium ou du KF.

Après une nuit de reflux dans le chloroforme, ou l'acétonitrile dans le cas du fluorure de potassium, une hydrolyse a été effectuée, la proportion de fluorure de 4-nitrobenzyle **32** formé étant déterminée après purification par chromatographie sur colonne de silice (tableau 4.8).



Amide	Source de fluorure	Solvant	32 , rendement
N-méthylphénanthridinone	TBABF/NEt ₃	CHCl ₃	35%
diéthylbenzamide	TBABF/NEt ₃	CHCl ₃	40%
diéthylbenzamide	KF	CH ₃ CN	1%
diéthylbenzamide	KF/18-crown-6	CH ₃ CN	1%
diéthylbenzamide	TBAT	CHCl ₃	4%

Tableau 4.8 : fluoration de l'alcool 4-nitrobenzylique

Avec le système TBABF/NEt₃, la structure de l'amide utilisée joue peu de rôle (entrée 1 et 2). En revanche, le choix de l'agent fluorant est crucial : avec KF ou le TBAT, seulement des traces (≤ 5%) du dérivé fluoré sont observées.

Comme cela avait été le cas avec les sels de pyridinium, le TBABF est largement supérieur aux autres sources d'ions fluorures. Cependant, le rendement est un peu moins bon que celui obtenu avec les sels de pyridinium, lesquels permettaient de convertir en moins d'une heure la totalité de l'alcool avec deux équivalents de réactif. Les essais de fluoration d'autres alcools à l'aide de ces amides ont été décevants.

Une explication peut être la différence de stabilité d'un ion imminium en comparaison d'un ion pyridinium. Nous avons vu dans le chapitre précédent que l'attaque d'un alkoxyimminium par un ion fluorure se faisait préférentiellement en α de l'azote provoquant une disparition temporaire de la charge (schéma 4.45). A cause d'une moindre délocalisation de la charge positive, le sel d'imminium est sans doute moins stable qu'un sel de pyridinium ; la formation d'une fluoroalcoxyamine peut dans ce cas être favorisée avec pour résultat la reformation de l'alcool et une réactivité moindre.

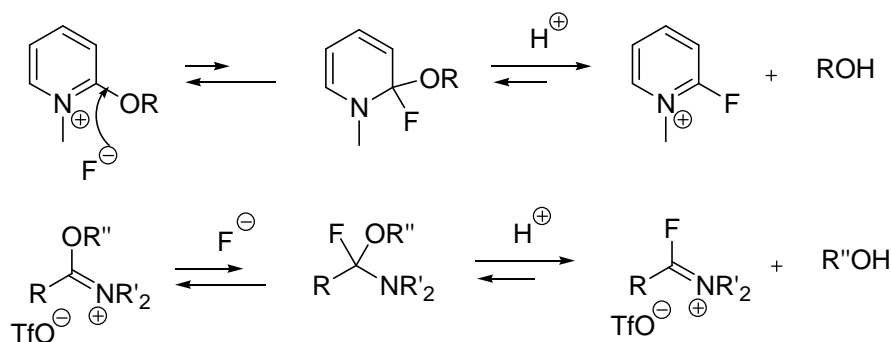


Schéma 4.45 : diminution de la réactivité des sels d'imminium

Un élément en faveur de cette hypothèse est qu'une α -difluoroamine existe sous sa forme covalente tandis qu'une α -difluoropyridine existe sous sa forme ionique (fluorure de 2-fluoropyridinium). En admettant cela, il est alors normal de constater une cinétique plus lente avec **152** : comme dans le chapitre 3, lorsque l'attaque en α de l'ion fluorure est trop importante (cas des fluorures de 1-méthyl-2-fluoropyridinium), alors la fluoration d'un alcool est plus difficile.

Une solution a été trouvée avec la formation d'hydrogénofluorures de 2-fluoroimminium obtenus par traitement d'une difluoroalkylamine par un complexe HF.NEt₃.³⁰⁴ Comme nous l'avons vu dans le paragraphe IV-1-2-2, ceux-ci ont une réactivité supérieure à celle de la difluoroalkylamine dont ils sont issus.

IV-5) Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons essayé d'améliorer la réactivité des difluoroalkylamines. Elles ont été préparées à partir des amides en deux étapes : d'abord une chloration par traitement au chlorure d'oxalyle, puis un échange chlore-fluor. La dernière étape a posé quelques problèmes, une réaction de déalkylation des chlorures de 2-chloroimminium formés se produisant. Une solution a consisté à remplacer le fluorure de potassium par un complexe HF.base azotée, ce qui permet d'obtenir proprement et avec de bons rendements la difluoroalkylamine visée.

Après avoir utilisé plusieurs conditions opératoires, nous nous sommes aperçus que le système TBABF.NE₃ utilisé comme co-réactif permet d'accélérer la réaction de fluoration des alcools, tandis que l'utilisation de KHF₂ améliore la cinétique de la fluoration des composés carbonylés.

Nous avons également exploré la possibilité de fluorer des alcools par les triflates de 2-trifloxyimminium. Le meilleur résultat a été obtenu en utilisant le système TBABF.NE₃ comme co-réactif, mais les résultats sont plutôt décevants. Une étude plus poussée serait nécessaire. Peut-être que la préparation d'un triflate de fluoroimminium permettrait de se rapprocher davantage d'une structure comparable à celle des sels de 2-fluoropyridinium utilisés dans le chapitre précédent (schéma 4.46).

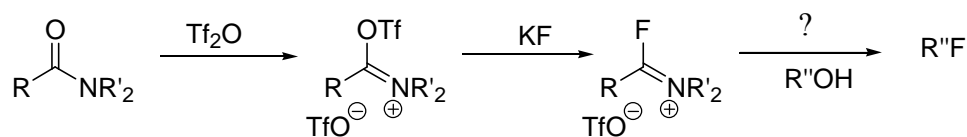
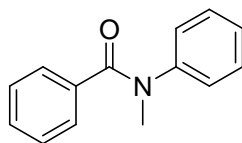


Schéma 4.46 : formation de triflate de 2-fluoroimminium

Chapitre IV

Partie expérimentale

129 N-méthyl-N-phényl-benzamide



$C_{14}H_{13}NO$
Mol. Wt. : 211,26

Dans un ballon de 1L, à une solution de N-méthylbenzylamine (15g, 140 mmol) et de triéthylamine (14,17g, 140 mmol) dans 300 ml de dichlorométhane est ajouté à 0°C au goutte à goutte le chlorure de benzoyle (19,7 g, 140 mmol). Une fois l'addition terminée, le bain de glace est retiré et le milieu réactionnel est agité à température ambiante pendant 2 heures.

On lave avec une solution d'acide chlorhydrique 0,1 M (2x50 ml) puis à la saumure (2x50 ml). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide. Le résidu solide est cristallisé dans l'éther de pétrole. Il se présente alors sous la forme d'une poudre blanche et est obtenu avec un rendement de 90% (26,6 g ; 126 mmol)

Point de fusion : 62°C.

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz)

3,51 (s; 3H) ; 7-7,35 (m,10H)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz)

Primaires : 38,4

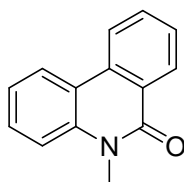
Secondaires : -

Tertiaires : 126,6 ; 127,0 (2C) ; 127,8 (2C) ; 128,8 (2C) ; 129,3 (2C) ; 129,7

Quaternaires : 135,8 ; 144,8 ; 170,6

IR

2975 ; 2967 ; 1620 ; 1372

130 5-méthyl-phénanthridin-6-one

C₁₄H₁₁NO
Mol. Wt. : 209,24

Dans un bicol contenant l'hydrure de sodium (3,15g, 77 mmol) dégraissé à l'hexane et 90ml de DMF est additionné lentement la phénanthridinone **134** (13,41g, 69 mmol). Le tout est alors chauffé à 90°C pendant 2 heures. On refroidit à température ambiante puis l'iodométhane (8,4ml, 75 mmol) est ajouté. On porte à nouveau à 90°C pendant 15 heures.

Après refroidissement, le milieu est hydrolysé avec 200mL d'eau distillée. Une précipitation est observée. Le solide est récupéré par filtration sur fritté et lavé à l'eau distillée. Après séchage sous vide au dessiccateur, ce produit est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : dichlorométhane/ether : 98/2)

Après évaporation des solvants, on obtient une poudre blanche (12,79g ; 61,1 mmol ; 89%).

Point de fusion : 110°C

Eluant : dichlorométhane/ether 98/2

R_f=0,3

Révéléateur : UV, KMnO₄

RMN¹H (300 MHz, DMSO)

3,77 (s ; 3H) ; 7,28 (t ; J=8 Hz ; 1H) ; 7,36 (d ; J=8,1 Hz ; 1H) ; 7,47-7,60 (m ; 2H) ; 7,72 (t ; J=7 Hz ; 1H) ; 8,22 (d ; J=8,1 Hz ; 2H) ; 8,52 (d ; J=8 Hz ; 1H)

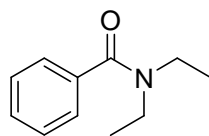
RMN¹³C (75 MHz, DMSO)

Primaires : 29,9

Secondaires : -

Tertiaires : 115,0 ; 121,5 ; 122,4 ; 123,1 ; 127,9 ; 128,8 ; 129,5 ; 132,3 ; 133,5

Quaternaires : 119,2 ; 125,5 ; 137,9 ; 161,5

132 N,N-diéthylbenzamide

$C_{11}H_{15}NO$
Mol. Wt. : 177,24

Dans un ballon, du chlorure de benzoyle (14,06 g, 100 mmol) et de la triéthylamine (20,2 g, 200 mmol) sont dilués avec 150 ml de dichlorométhane. A cette solution refroidie dans un bain de glace est ajouté lentement l'hydrochlorure de diéthylamine dissout dans 150 ml de dichlorométhane. A la fin de l'addition, le bain de glace est retiré et le milieu est laissé à réagir pendant 3 heures.

On lave avec une solution aqueuse d'acide chlorhydrique 0,1 M (3 x 100 ml), et les phases aqueuses sont extraites avec 50 ml de dichlorométhane. Les phases organiques sont lavées à la saumure (3 x 50 ml), séchées sur $MgSO_4$ et filtrées. Après évaporation des solvants, le résidu obtenu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : acétate d'éthyle/dichlorométhane 1/1). On obtient ainsi une huile légèrement jaune (17,4 g ; 98 mmol ; 98%).

Eluant : acétate d'éthyle

Révéléateur : UV, $KMnO_4$

Référence frontale : 0,59

RMN¹H (300 MHz, $CDCl_3$)

1,11 (s, 3H) ; 1,23 (s, 3H) ; 3,25 (s, 2H) ; 3,54 (s, 2H) ; 7,37 (s, 5H)

RMN¹³C (75 MHz, $CDCl_3$)

Primaires : 13,0 ; 14,1

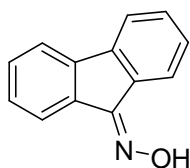
Secondaires : 39,3 ; 43,3

Tertiaires : 126,3 (2C) ; 128,4 (2C) ; 129,1

Quaternaires : 137,3 ; 171,3

IR

2986 ; 2942 ; 1655 ; 1427 ; 1287 ; 1096



$C_{13}H_9NO$
Mol. Wt. : 195,22

Dans un bicol de 250mL équipé d'un réfrigérant, la fluorénone (18,09g, 100 mmol) est dissoute dans 60mL d'éthanol. A cette solution sont ajoutés successivement du chlorhydrate d'hydroxylamine (11,12g, 160 mmol) dissoute dans 20mL d'eau distillée et de la potasse (7,82g, 140 mmol) dissoute dans 25mL d'eau distillée. Le tout est alors chauffé à reflux pendant 5 heures. Un solide jaune se forme progressivement.

Après refroidissement, le milieu réactionnel est acidifié par addition d'acide chlorhydrique 1M (5ml) et dilué dans 50ml d'eau. Le solide est filtré sur fritté, lavé à l'eau distillée (50 ml) puis au dichlorométhane (100 ml). Il est enfin séché sous vide au dessiccateur en présence de potasse et d'anhydride phosphorique.

Le produit alors se présente sous la forme d'une poudre jaune. Il est obtenu avec un rendement de 99% (19,42 g, 99,5 mmol).

Point de fusion : 197°C

Eluant : dichlorométhane/cyclohexane 9/1

Rf=0,2

Révéléateur : UV, $KMnO_4$

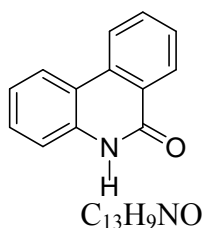
RMN¹H (300 MHz, $CDCl_3$)

7,37 (m, 4H) ; 7,63 (d, J=7,5 Hz, 1H) ; 7,67 (d, J=7,5 Hz, 1H) ; 7,77 (d, J=7,5 Hz, 1H) ; 8,42 (d, J=7,5 Hz, 1H)

IR

3155 ; 1603 ; 1474 ; 1312 ; 1156

134 5-H-phénanthridin-6-one



Mol. Wt. : 195,22

Une solution d'oxime de fluorénone **133** (19,42g, 100mmol) dans 200ml de xylène est additionnée à 60g d'acide polyphosphorique. Le tout est alors chauffé à 150°C sous agitation magnétique pendant 6 heures. Après refroidissement, de l'eau glacée est additionnée et on agite jusqu'à dissolution complète de l'acide. Le mélange obtenu est filtré sur fritté et le solide est lavé à l'eau (50 ml), puis au dichlorométhane (50 ml). On recristallise alors dans l'acide acétique pour obtenir un solide gris clair avec un rendement de 86% (16,83g, 86,2 mmol).

Référence : Guy, A. ; Guette, J.P. ; Lang, G. *Synthesis* **1980**, 222-223

Point de fusion : 287°C

Eluant : acétate d'éthyle/cyclohexane 6/4

R_f=0,45

Révéléateur : UV, KMnO₄

RMN¹H (300 MHz, DMSO)

7,25 (ddd ; J=8,2 Hz ; J=7,1 Hz ; J=1,2 Hz ; 1H) ; 7,36 (dd ; J=8,2 Hz ; J=1,2 Hz ; 1H) ; 7,49 (ddd ; J=8,2 Hz ; J=7,1 Hz ; J=1,2 Hz ; 1H) ; 7,64 (ddd ; J=8 Hz ; J=7,1 Hz ; J=1,2 Hz ; 1H) ; 7,85 (ddd ; J=8,2 Hz ; J=7,1 Hz ; J=1,5 Hz ; 1H) ; 8,33 (dd ; J=8 Hz, J=1,5 Hz ; 1H) ; 8,38 (d, J=7,5 Hz, 1H) ; 8,50 (d, J=8,2 Hz ; 1H) ; 11,69 (s, 1H)

RMN¹³C (75 MHz, DMSO)

Primaires : -

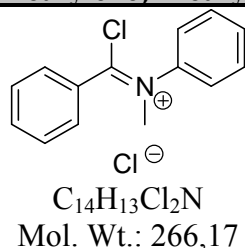
Secondaires : -

Tertiaires : 116,1 ; 122,2 ; 122,6 ; 123,2 ; 127,4 ; 127,9 ; 129,5 ; 132,8

Quaternaires : 117,5 ; 125,7 ; 134,2 ; 136,5 ; 160,8

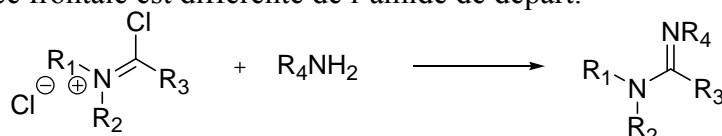
IR

3448 ; 3162 ; 1657 ; 1609 ; 1425 ; 1370

135 Chlorure de (chloro-phényl-méthylène)-méthyl-phénylammonium

A une solution de N-méthyl-N-phényl-benzamide **129** (1,52 g ; 7,2 mmol) dans l'éther (10 ml) est ajouté au goutte à goutte à 0°C le chlorure d'oxalyle (1 g ; 7,8 mmol). Le mélange obtenu est agité à température ambiante pendant 5 heures. On filtre dans un tube de Schlenk en se protégeant de l'humidité, le solide étant lavé à l'éther diéthylique.

Il est possible de savoir si la réaction est terminée en hydrolysant un aliquote avec une solution anhydre d'amine primaire (benzylamine), qui s'additionne avec le sel d'imminium pour donner un imide dont la référence frontale est différente de l'amide de départ.



Le produit se présente sous la forme d'un solide blanc fortement hygroscopique. Il est obtenu avec un rendement de 93% (1,78 g ; 6,7 mmol).

Référence : Imhof, R. ; Ladner, D.W. ; Muchowski, J.M. *J. Org. Chem.* **1977**, 42, 3709-3713

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃)

4,42 (s, 3H) ; 7,20-7,45 (m, 6H) ; 7,90-8,05 (m, 4H)

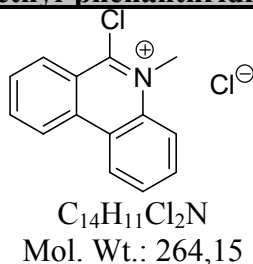
RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃)

Primaires : 52,4

Secondaires : -

Tertiaires : 125,0 (2C) ; 128,7 (2C) ; 130,1 (2C) ; 130,5 (2C) ; 130,8 ; 134,2

Quaternaires : 131,3 ; 143,5 ; 176,6

136 Chlorure de 6-Chloro-5-methyl-phenanthridinium

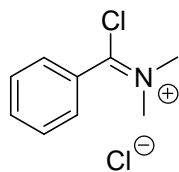
Dans un ballon de 25 ml, la phénanthridinone (0,63 g ; 3 mmol) est dissoute dans 12 ml de DME, puis le chlorure d'oxalyle (0,3 ml ; 4,5 mmol) est ajouté. Le tout est agité à température ambiante pendant une heure, puis est chauffé à 60°C pendant trois heures.

Après refroidissement, de l'éther (6 ml) pour précipiter la totalité des sels d'imminium. On filtre sur Schlenk.

Le solide obtenu se présente sous la forme d'une poudre blanche fortement hygroscopique. Le rendement est de 95% (0,75 g ; 2,85 mmol).

Aucun spectre RMN de ce produit n'a pu être obtenu : il est insoluble dans le chloroforme deutéré et se décompose lorsqu'on tente de le dissoudre dans le DMSO deutéré.

137 Chlorure de (chloro-phényl-méthylène)-diméthylammonium



$C_9H_{11}Cl_2N$
Mol. Wt. : 204,10

Dans un bicol, la diméthylbenzamide (1,64g, 11 mmol) est dissoute est 15 ml d'éther éthylique. A cette solution est ajouté au goutte à goutte le chlorure d'oxalyle (1 ml, 16 mmol). Il s'ensuit un fort dégagement gazeux. La manipulation est laissé sous agitation magnétique pendant 3 heures. Le solide ayant précipité au cours de la réaction est filtré sur Schlenk et lavé à l'éther. On obtient ainsi une poudre blanche très hygroscopique avec un rendement de 98% (2,2g, 10,8 mmol)

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃)

4,10 (s, 3H) ; 4,22 (s, 3H) ; 7,58 (pst ; J=7,5 Hz, 2H) ; 7,68 (pst ; J=7,5 Hz, 1H) ; 8,07 (d ; J=7,5 Hz, 2H)

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃)

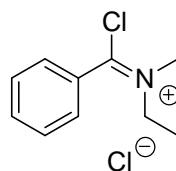
Primaires : 49,1 ; 49,9

Secondaires : -

Tertiaires : 129,2 (2C) ; 129,3 (2C) ; 134,4

Quaternaires : 130,8 ; 172,9

138 Chlorure de (chloro-phényl-méthylène)-diéthylammonium



$C_{11}H_{15}Cl_2N$
Mol. Wt. : 232,15

A une solution de N,N-diéthylbenzamide (1,38 g ; 7,2 mmol) dans l'éther (10 ml) est ajouté au goutte à goutte à 0°C une solution de chlorure d'oxalyle (1 g ; 7,8 mmol). Le mélange est agité à température ambiante pendant une nuit. Le précipité formé est alors filtré sur Schlenk et lavé à l'éther diéthylique.

Le produit se présente sous la forme d'un solide blanc fortement hygroscopique. Il est obtenu avec un rendement de 96% (1,6g ; 6,9 mmol).

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃)

1,46 (t, J=7,2 Hz, 3H) ; 1,61 (t, J=7,2 Hz, 3H) ; 4,26 (q, J=7,2 Hz, 2H) ; 4,42 (q, J=7,2 Hz, 2H) ; 7,45-7,65 (m, 3H) ; 7,83 (d, J=7 Hz, 2H)

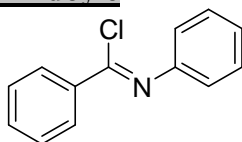
RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃)

Primaires : 12,4 ; 13,5

Secondaires : 54,7 ; 55,9

Tertiaires : 128,1 (2C) ; 129,6 (2C) ; 134,2

Quaternaires : 131,1 ; 174,0

140 Chlorure de N-phényl-benzimidoyl

$C_{13}H_{10}ClN$
Mol. Wt.: 215,68

Le chlorure de (chloro-phényl-méthylène)-méthyl-phénylammonium (1,78 g, 6,7 mmol) est dissous dans 10 ml d'acétonitrile. Le tout est chauffé à reflux pendant trois heures. Après refroidissement, le solvant est évaporé sous vide. L'huile résiduelle, placée au réfrigérateur, se solidifie et son analyse RMN montre qu'il s'agit du chlorure d'imyle pur. Aucune purification n'a donc été effectuée. Le produit est obtenu avec un rendement de 98% (1,45 g, 6,6 mmol).

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz)

7,01 (d, $J=8Hz$, 2H) ; 7,1-7,7 (m, 6H) ; 8,17 (d, $J=7,9Hz$, 2H)

RMN ^{13}C ($CDCl_3$, 75 MHz)

Primaires : -

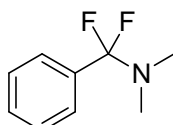
Secondaires : -

Tertiaires : 120,3 (2C) ; 124,9 ; 128,3 (2C) ; 128,7 (2C) ; 129,3 (2C) ; 131,9

Quaternaires : 135,3 ; 142,9 ; 177,5

IR

3062 ; 1580 ; 1665

141 (1-difluoro-1-phényl)-méthyl-diméthylamine

$C_9H_{11}F_2N$
Mol. Wt.: 171,19

A une solution de diméthylbenzamide (2,24 g ; 15 mmol) dans l'éther (15 ml) est ajoutée au goutte à goutte à 0°C une solution de chlorure d'oxalyle (2,08 g ; 16,25 mmol). Le mélange obtenu agité à température ambiante pendant une nuit. Après évaporation sous vide des volatils, le solide résiduel est dissout dans l'acétonitrile (15ml). Du fluorure de potassium « spray dried » préalablement séché sous vide à chaud (3,5g ; 60 mmol) est alors ajouté et le tout est chauffé à reflux pendant 15 heures. Après refroidissement, le mélange est filtré et le filtrat est concentré sous vide. Le résidu ainsi obtenu est purifié par distillation sous vide (10mmHg). Après un fraction de tête ($E_b \leq 64^\circ C$) composée vraisemblablement (RMN) de produits de déalkylation, on isole la difluoroalkylamine ($E_b = 68^\circ C$) sous la forme d'une huile incolore (0,59 g ; 3,4 mmol ; 23%)

RMN 1H ($CDCl_3$, 300 MHz)

2,44 (s, 3H) ; 7,35-7,60 (m, 5H)

RMN ^{19}F ($CDCl_3$, 282 MHz)

-72,3

142 (1-difluoro-1-phényl)-méthyl-diéthylamine

$C_{11}H_{15}F_2N$
Mol. Wt.: 199,24

En présence de fluorure de potassium

A une solution de N,N-diéthylbenzamide (2,88 g ; 15 mmol) dans l'éther (15 ml) est ajouté au goutte à goutte à 0°C une solution de chlorure d'oxalyle (2,08 g ; 16,25 mmol). Le mélange obtenu agité à température ambiante pendant une nuit. Après évaporation des volatils, le solide résiduel est dissout dans l'acétonitrile (15ml). Du fluorure de potassium « spray dried » préalablement séché sous vide à chaud (3,5g ; 60 mmol) est alors ajouté et le tout est chauffé à reflux pendant 24 heures.

Après refroidissement, le mélange est filtré et le filtrat est concentré sous vide. Le résidu ainsi obtenu est purifié par distillation sous vide (1mmHg). Après un fraction de tête (Eb≤58°C) composée vraisemblablement (RMN) de produits de déalkylation, on isole la difluoroalkylamine (Eb=63-65°C) sous la forme d'une huile incolore (1,6 g ; 8,2 mmol ; 55%)

En présence de HF-pyridine

A une solution de N,N-diéthylbenzamide (13.8 g ; 72 mmol) dans le dichlorométhane (50 ml) est ajouté au goutte à goutte à 0°C une solution de chlorure d'oxalyle (9.9 g ; 78 mmol) dans le dichlorométhane (20 ml). Le mélange obtenu agité à température ambiante pendant une nuit. Le milieu est de nouveau refroidi à 0°C puis le complexe HF-pyridine (4.54 g ; 159 mmol) est ajouté suivi par la triéthylamine (14,42 g ; 142,8 mmol) dont l'ajout se fait au goutte à goutte. Après l'addition, le mélange agité à température ambiante pendant 2 heures. 50 ml d'éther de pétrole sont alors ajoutés et le précipité formé est filtré sur Schlenk. Le lavage s'effectue avec 3 fois 30 ml d'éther de pétrole. Le filtrat est concentré sous vide puis le résidu est dilué dans 100 ml d'éther de pétrole. Le précipité est de nouveau filtré sur Schlenk et lavé avec 3 fois 10 ml d'éther de pétrole. Après concentration, le résidu ainsi obtenu est purifié par distillation sous vide (1mmHg). On isole la difluoroalkylamine (Eb=69°C) sous la forme d'une huile incolore (10.5 g ; 52,6 mmol ; 73%).

Référence : Furuya, T ; Fukuhara, T. ; Hara, S. *J. Fluorine Chem.* **126**, 5, 721-725

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

1,08 (t, J=7,1 Hz, 6H) ; 2,93 (q, J=7,1 Hz, 4H) ; 7,35-7,45 (m, 3H) ; 7,60-7,65 (m, 2H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

Primaires : 13,8

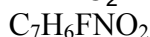
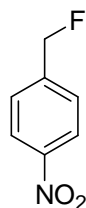
Secondaires : 40,3

Tertiaires : 126,7 (2C) ; 128,3 (2C) ; 130,0

Quaternaires : 131,4 ; 136,1 (se)

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 282 MHz)

-74,8 (se)

32 1-fluorométhyl-4-nitrobenzène

Mol. Wt.: 155,13

Dans un ballon de 5 ml, l'alcool 4-nitrobenzylique (76 mg, 0,5 mmol) est dissous dans 0,75 ml de chloroforme. Cette solution est ajoutée sur la difluoroalkylamine **142** (109 mg, 0,55 mmol). Le tout est agité pendant deux heures.

Le milieu réactionnel est dilué avec du dichlorométhane (3ml) et est hydrolysé avec 2 ml d'eau et avec une solution de bicarbonate de sodium (1ml). La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane puis les phases organiques réunies sont lavées à la saumure, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide.

Le composé fluoré est alors isolé par chromatographie sur colonne de silice (éluant: Hexane/CH₂Cl₂: 8/2) avec un rendement de 92%(71 mg, 0,46 mmol)

Eluant : Ether de pétrole/Dichlorométhane

Révéléateur : UV

Rf : 0,6

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

5,52 (d, J=46,8 Hz ; 2H) ; 7,55 (d, J=8,8 Hz ; 2H) ; 8,27 (d, J=8,8 Hz ; 2H)

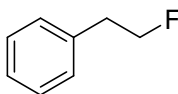
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

Primaires : -

Secondaires : 82,9 (d, J=171 Hz)

Tertiaires : 123,8 ; 127,0 (d, J=7 Hz)

Quaternaires : 143,4 (J= 18 Hz) ; 148,0

91 2-Fluoro-ethyl)-benzene

Mol. Wt.: 124,16

Dans un ballon de 5 ml, le phényléthanol (61 mg, 0,5 mmol) est dissous dans 0,75 ml de chloroforme. Cette solution est ajoutée sur la difluoroalkylamine **142** (109 mg, 0,55 mmol). Le tout est agité pendant deux jours.

Le milieu est dilué avec 2 ml de d'éther de pétrole et il est hydrolysé avec 2 ml d'eau et une solution aqueuse saturée en bicarbonate de sodium (1 ml). L'extraction s'effectue avec 3 fois 5 ml d'éther de pétrole. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée et concentrée sous vide (P=300 mmHg). Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole). Après concentration, le produit se présente sous la forme d'un liquide incolore (40 mg, 0,23 mmol ; 45%).

Eluant : Ether de pétrole
Révélateur : UV, KMnO₄
Rf : 0,5

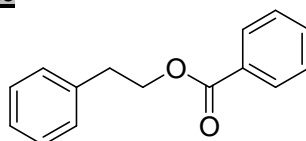
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

2,95 (dt, J=24 Hz, 6,3Hz, 2H); 4,60 (dt, J=47,1, 6,0Hz, 2H) ; 7-7,65 (m, 5H)

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 283 MHz)

-216,2

144 benzoate de 2-phényléthyle



C₁₅H₁₄O₂
Mol. Wt.: 226,27

Dans un ballon de 5 ml, le phényléthanol (61 mg, 0,5 mmol) est dissous dans 0,75 ml de chloroforme. Cette solution est ajoutée à un mélange de la difluoroalkylamine **142** (109 mg, 0,55 mmol) et de l'éthérate de trifluoroborane (78 mg, 0,55 mmol) dans 0,75 ml de chloroforme mis à réagir à 0°C pendant ½ heure. Le tout est agité pendant 24 heures.

Le milieu réactionnel est dilué dans le dichlorométhane (3ml), hydrolysé avec 2 ml d'eau et neutralisé avec une solution de bicarbonate de sodium. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3x5ml) puis les phases organiques réunies sont lavées à la saumure, séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole/dichlorométhane 1/1). Après évaporation des solvants, le produit se présente sous la forme d'une huile incolore (105 mg, 0,47 mmol ; 94%)

Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'éthyle 40/1
Révélateur : UV, KMnO₄
Rf : 0,3

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

3,11 (t, J=7 Hz, 2H) ; 4,53 (t, J=7 Hz, 2H) ; 7,2-7,6 (m, 8H) ; 8,0-8,1 (m, 2H)

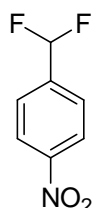
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

Primaires : -

Secondaires : 35,2 ; 65,4

Tertiaires : 126,6 ; 128,4 (2C) ; 128,6 (2C) ; 129,0 (2C) ; 129,5(2C) ; 132,9

Quaternaires : 130,3 ; 138,0 ; 166,6

75 1,1-difluorométhyl-4-nitrobenzène

$C_7H_5F_2NO_2$
Mol. Wt.: 173,12

Dans un ballon de 5 ml est introduit de l'hydrogénodifluorure de potassium (78 mg ; 1 mmol), chauffé à 80°C sous vide (P= 1mmHg) pendant une heure. Après refroidissement sous argon, la difluoroalkylamine **142** (0,2 g ; 1 mmol) est introduite suivie du 4-nitrobenzaldéhyde (75 mg ; 0,5 mmol). On chauffe à 80°C pendant 48 h. Après refroidissement, on dilue à l'éther (3ml) et hydrolyse avec de l'eau distillée (2ml) puis une solution saturée de bicarbonate de sodium (2 ml). La phase aqueuse est extraite à l'éther diéthylique (3 x 5 ml). Les phases organiques réunies sont séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration, les solvants sont évaporés sous vide, au rotavapor. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole/dichlorométhane 3/1) pour obtenir une huile incolore (17 mg ; 0,1 mmol ; 20%).

RMN 1H (CDCl₃, 300 MHz)

6,75 (t, J=56,6 Hz, 1H) ; 7,72 (d, J=8,3 Hz, 2H) ; 8,33 (d, J=8,3 Hz, 2H)

RMN ^{13}C (CDCl₃, 75 MHz)

Primaires : 55,34

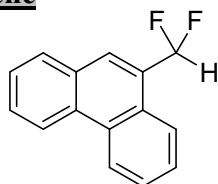
Secondaires :

Tertiaires : 114,0 ; 114,9 (t, J=237 Hz) ; 127,1 (t, J=6Hz)

Quaternaires : 126,5 (t, J=23 Hz), 161,4

RMN ^{19}F (CDCl₃, 283 MHz)

-113,4

145 9-Difluorométhyl-phenanthrene

$C_{15}H_{10}F_2$
Mol. Wt.: 228,24

Dans un ballon de 5 ml est introduit de l'hydrogénodifluorure de potassium (78 mg ; 1 mmol), chauffé à 80°C sous vide (P= 1mmHg) pendant une heure. Après refroidissement sous argon, la difluoroalkylamine **13** (0,2 g ; 1 mmol) est introduite puis le 9-phénanthrene-carboxaldéhyde (103 mg ; 0,5 mmol). On chauffe à 80°C pendant 24 heures et après refroidissement, le mélange est dilué à l'éther éthylique (3 ml) et hydrolysé avec de l'eau distillée (2 ml) et une solution saturée de bicarbonate de sodium (2 ml).

La phase aqueuse est ensuite extraite à l'éther diéthylique (3 fois 5 ml). Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration, le solvant est évaporé sous vide au rotavapor.

Le résidu obtenu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole/dichlorométhane 8/1) pour donner un solide blanc (14 mg ; 0,06 mmol ; 12%).

Eluant : Ether de pétrole/dichlorométhane 4/1

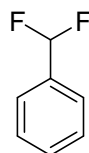
Rf : 0,8

Révéléateur : UV/KMnO₄

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

6,91 (t, J=56,8 Hz, 1H) ; 7,5-8,0 (m, 9H)

83 1,1-difluorométhylbenzène



C₇H₆F₂

Mol. Wt.: 128,12

Dans un ballon de 5 ml est introduit de l'hydrogénodifluorure de potassium (78 mg ; 1 mmol), chauffé à 80°C sous vide (P= 1mmHg) pendant une heure. Après refroidissement sous argon, la difluoroalkylamine **142** (0,2 g ; 1 mmol) est introduite puis le benzaldéhyde (53 mg ; 0,5 mmol). On chauffe à 80°C pendant 5 heures et après refroidissement, le mélange est dilué à l'éther éthylique (3 ml) et hydrolysé avec de l'eau distillée (2 ml) et une solution saturée de bicarbonate de sodium (2 ml). La phase aqueuse est ensuite extraite à l'éther diéthylique (3 fois 5 ml). Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium. Après filtration, le solvant est évaporé par distillation à pression atmosphérique.

Le résidu obtenu est ensuite purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole/dichlorométhane 4/1) Après distillation à pression atmosphérique, le produit se présente sous la forme d'une huile incolore (17mg ; 0,13mmol ; 26%).

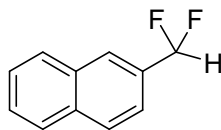
RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

5,28 (t, J=47,5Hz, 1H) ; 7,1-7,5 (m,5H)

RMN¹⁹F (CDCl₃, 283 MHz)

-110,9

146 2-difluorométhylnaphtalene



C₁₁H₈F₂

Mol. Wt.: 178,18

Dans un ballon bicol de 5 ml, de l'hydrogénodifluorure de potassium (78,1 mg, 1 mmol), séché sous vide à 80°C pendant un quart d'heure. Après refroidissement, le 2-naphtaldéhyde (78 mg, 0,5 mmol) et la (1,1-difluoro-1-phényl)méthyl-diéthyl-amine (200 mg, 1 mmol) sont introduits. Le tout est agité à 80°C pendant 20 heures.

Le milieu est ensuite hydrolysé par une solution saturée de bicarbonate de sodium (2 ml), extrait à l'éther éthylique (3x5ml) et lavé à la saumure (2x5ml).

Après séchage sur MgSO₄ et évaporation des solvants au rotavapor, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole/dichlorométhane 5/1).

Le produit se présente sous la forme d'une poudre blanche et est obtenu avec un rendement de 74% (0,37 mmol, 65 mg).

Point de fusion : 71°C

Eluant : Ether de pétrole/dichlorométhane 4/1

Rf : 0,7

Révélateur : UV/KMnO₄

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

6,84 (t, J=56,4Hz, 1H) ; 7,52-7,69 (m, 3H) ; 7,87-8,03 (m, 4H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

Primaires :

Secondaires :

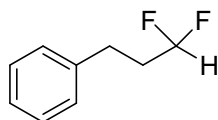
Tertiaires : 115,1 (t, J=238,5 Hz) ; 122,0 (t, J=4,8 Hz) ; 125,9 (t, J=7,5 Hz) ; 126,8 ; 127,4 ; 127,9 ; 128,6 ; 128,9

Quaternaires : 131,7 (t, J=22,2 Hz) ; 132,6 ; 134,4 (t, J=1,4 Hz)

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 300 MHz)

-110,1 (d, J=56,4 Hz)

147 (3,3-difluoro-propyl)-benzène



C₉H₁₀F₂

Mol. Wt.: 156,17

Dans un ballon bicol de 5 ml, de l'hydrogénodifluorure de potassium (78,1 mg, 1 mmol) est séché sous vide à 80°C pendant un quart d'heure. Après refroidissement, le 3-phénylpropionaldéhyde (67 mg, 0,5 mmol) et la (1,1-difluoro-1-phényl)méthyl-diéthyl-amine (200 mg, 1 mmol) sont introduits. Le tout est agité à 80°C pendant 20 heures.

Le milieu est ensuite hydrolysé par une solution saturée de bicarbonate de sodium (2 ml), extrait à l'éther éthylique (3x5ml) et lavé à la saumure (2x5ml).

Après séchage sur MgSO₄ et évaporation des solvants au rotavapor, le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole/dichlorométhane 5/1).

Le produit se présente sous la forme d'une huile incolore et est obtenu avec un rendement de 64% (0,32 mmol, 50 mg).

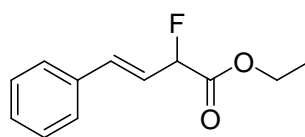
Eluant : Ether de pétrole/dichlorométhane 4/1

Rf : 0,6

Révélateur : UV

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

2,01-2,29 (m, 2H) ; 2,78 (t, J=7,8Hz, 2H) ; 5,8 (tt, J=56,7 Hz, J=4,5 Hz, 1H) ; 7,16-7,36 (m, 5H)

150 2-fluoro-4-phényl-but-3E-énoate d'éthyle

$C_{12}H_{13}FO_2$
Mol. Wt.: 208,23

Dans un ballon de 10 ml, le KHF_2 (312 mg, 4 mmol) est séché à $80^\circ C$ sous vide pendant une demi-heure. L'amine difluorée (800 mg, 4 mmol) et le 2-oxo-4-phényl-butanoate d'éthyle (412 mg, 2 mmol) sont alors ajoutés. On agite pendant 15 heures à $50^\circ C$. Après refroidissement, 3 ml d'éthanol sont introduits et le tout est de nouveau chauffé à $40^\circ C$ pendant 2 heures.

Le milieu est ensuite dilué dans le dichlorométhane (3 ml) et on hydrolyse avec une solution saturée en bicarbonate de sodium (3ml) et de l'eau distillée (4 ml). La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3 x 5 ml) et les phases organiques réunies sont lavées à la saumure (3 x 3 ml). Après séchage sur sulfate de magnésium et filtration, le produit est concentré sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole/dichlorométhane 2/1). Après concentration, le produit se présente sous la forme d'une huile jaunâtre et présente un excès diastéréomérique de 97%. Il est obtenu avec un rendement de 26% (108 mg ; 0,52 mmol).

Le benzoate d'éthyle (300 mg, 2 mmol) ainsi que le produit de départ n'ayant pas réagi (80 mg, 0,39 mmol) ont aussi été récupérés.

Eluant : Ether de pétrole/dichlorométhane 1/1

Révéléateur : UV, vanilline

Rf=0,24

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃)

1,31 (t, J=7,1 Hz, 3H) ; 4,24 (q, J=7,1 Hz, 2H) ; 6,03 (ddd, J= 47,0 Hz, J=4,5 Hz, J=1,7 Hz, 1H) ; 6,21 (*ps*-dt, 1H) ; 7,06 (ddd, J=20,2 Hz, J=15,7 Hz, J=4,5 Hz, 1H) ; 7,30-7,50 (m, 5H)

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃)

Primaires: 14,2

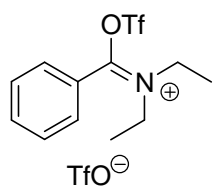
Secondaires: 60,7

Tertiaires: 91,8 (d, J=175 Hz) ; 121,6 (d, J=10 Hz) ; 126,6 (d, J=6 Hz, 2C) ; 128,9 (2C) ; 129,2 (d, J=2 Hz) ; 144,0 (d, J=22 Hz)

Quaternaires: 136,8 (d, J=20 Hz) ; 165,8

RMN¹⁹F (282 MHz, CDCl₃)

-173,6 (E) ; -183,9 (Z)

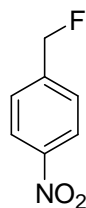
152 Triflate de diéthyl-(phényl-trifloxy-méthylène)ammonium

$C_{13}H_{15}F_6NO_6S_2$
Mol. Wt.: 459,38

Dans un ballon de 10 ml, la N,N-diéthylbenzamide (344 mg, 2 mmol) est dissoute dans 3 ml d'éther. Le milieu est refroidi à 0°C dans un bain de glace. L'anhydride triflique (564 mg, 2 mmol) dans 2 ml d'éther est canulé sur cette solution au goutte à goutte. Le bain est laissé remonté jusqu'à température ambiante pendant deux heures puis le solvant est évaporé sous vide. Le produit se présente sous la forme d'une poudre blanche (915 mg, 1,99 mmol ; 100%)

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃)

1,32 (t, J=7,2Hz, 3H) ; 1,45 (J=7,2Hz, 3H) ; 3,53 (q, J=7,2Hz, 2H) ; 3,83 (q, J=7,2Hz, 2H) ; 7,5-7,8 (m, 5H)

32 1-fluorométhyl-4-nitrobenzène

$C_7H_6FNO_2$
Mol. Wt.: 155,13

Dans un ballon de 10 ml, la diéthylbenzamide (172 mg, 1 mmol) est dissoute dans 2 ml de chloroforme refroidi dans un bain de glace. L'anhydride triflique (282 mg, 1 mmol) y est ajouté au goutte à goutte. Le bain est laissé remonté jusqu'à température ambiante pendant une heure puis le TBABF (560 mg, 2 mmol), préalablement séché sous vide à 100°C, la triéthylamine (0,28 ml, 2 mmol) et l'alcool 4-nitrobenzylique (76 mg, 0,5 mmol) dans 2 ml de chloroforme sont canulés sur la solution de triflate d'imminium. On chauffe au reflux pendant une nuit.

Le milieu réactionnel est ensuite hydrolysé avec une solution de bicarbonate de sodium (3ml) et dilué dans un mélange eau/dichlorométhane (5ml). La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (3x5ml) puis les phases organiques sont lavées à la saumure (3x5ml), séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide.

Le composé fluoré est alors isolé par chromatographie sur colonne de silice (éluant: Hexane/CH₂Cl₂: 8/2) avec un rendement de 40% (31 mg ; 0,2 mmol).

Eluant : Ether de pétrole/Dichlorométhane

Révéléateur : UV

Rf : 0,6

RMN¹H (CDCl₃, 300 MHz)

5,52 (d, J=46,8 Hz ; 2H) ; 7,55 (d, J=8,8 Hz ; 2H) ; 8,27 (d, J=8,8 Hz ; 2H)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz)

Primaires : -

Secondaires : 82,9 (d, $J=171$ Hz)

Tertiaires : 123,8 ; 127,0 (d, $J=7$ Hz)

Quaternaires : 143,4 ($J= 18$ Hz) ; 148,0

Chapitre V :
Réactivité du fluorure de cyanuryle
et du chlorure de difluorométhanesulfonyle

V-1) Analyse de la littérature et exposé des objectifs

V-1-1) Généralités

Il est connu dans la littérature que le fluorure de cyanuryle **153** permet de convertir des acides carboxyliques en fluorures correspondants.³²⁰ Ce réactif est, cependant, beaucoup moins étudié que son homologue chloré **154** (CNCl)₃, lequel permet diverses réactions de chloration qui sont rappelées ci-après.

V-1-1-1) Réactivité du chlorure de cyanuryle avec les acides

Comme le composé **153**, le chlorure de cyanuryle active la fonction acide carboxylique pour former des chlorures d'acides, lesquels sont alors convertis en esters, amides, etc... (schéma 5.1).³²¹

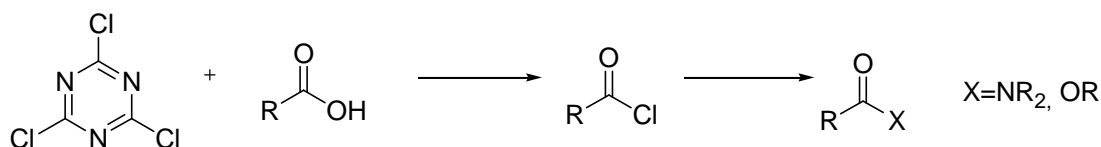


Schéma 5.1 : activation des acides par le chlorure de cyanuryle

Cette méthode de chloration a été développée en version supportée par l'utilisation d'une résine de Wang ce qui simplifie l'isolement des produits.³²²

Si du borohydrure de sodium est ajouté à l'adduit formé par le chlorure de cyanuryle et l'acide, on peut alors obtenir des alcools (schéma 5.2).³²³

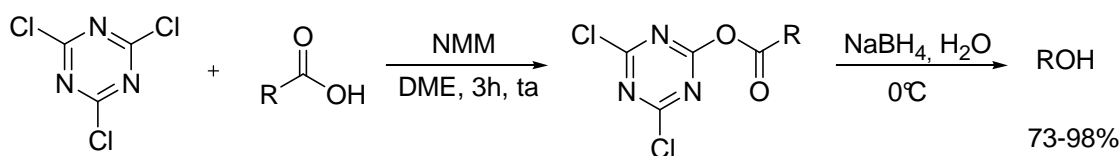


Schéma 5.2 : réduction d'acides en alcool en présence de chlorure de cyanuryle

³²⁰ S.Grob, S.; Laabs, S.; Scherrmann, A.; Sudau, A.; Zhang, N.; Nubbemeyer, U. *J. Prakt. Chem.* **2000**, *342*, 711.

³²¹ Venkataraman, K.; Wagle, D. R. *Tetrahedron Lett.* **1979**, 3037-40.

³²² Luo, G.; Xu, L.; Poindexter, G. S. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8909-8912.

³²³ Falorni, M.; Porcheddu, A.; Taddei, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4395-4396.

V-1-1-2) Réactivité du chlorure de cyanuryle avec les alcools

Le chlorure de cyanuryle a été utilisé à la place du chlorure d'oxalyle pour former le réactif de Swern (schéma 5.3).³²⁴

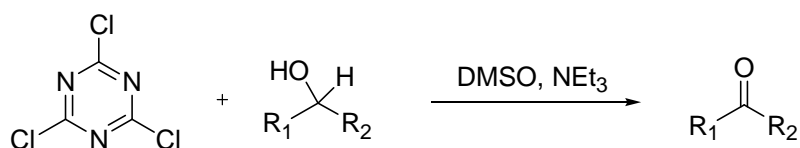


Schéma 5.3 : oxydation d'alcools

En l'absence de DMSO (et de base), on obtient des chlorures d'alkyles (schéma 5.4) par distillation du milieu réactionnel (schéma 5.4).³²⁵

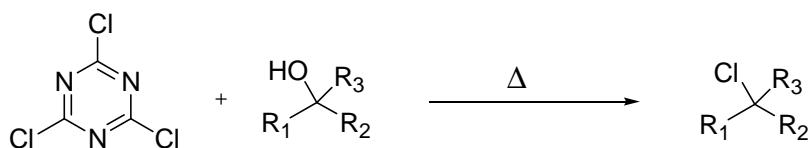


Schéma 5.4 : chloration d'alcools

En présence de DMF, la chloration s'effectue à température ambiante.³²⁶ Les auteurs proposent le chemin réactionnel représenté dans le schéma 5.5. Dans un premier temps, la DMF réagit avec le chlorure de cyanuryle pour former un chlorure **155**, lequel est attaqué par l'alcool pour donner le chlorure **156** qui évolue en dérivé chloré avec régénération de DMF, lequel catalyse donc la chloration des alcools par le chlorure de cyanuryle.

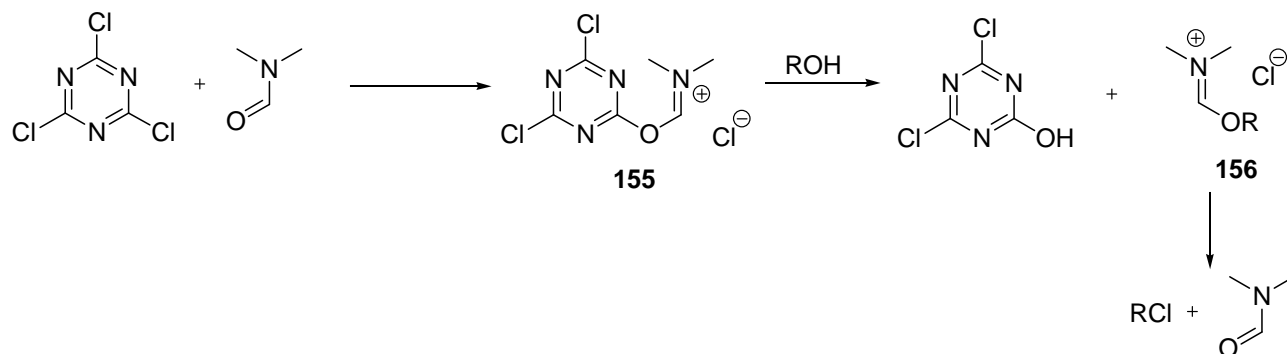


Schéma 5.5 : chloration d'alcools en présence de chlorure de cyanuryle catalysée par la DMF

Cette réaction présente de fortes analogies avec celles dont nous avons discutées dans les chapitres précédents : il y a formation d'un imidate qui subit l'attaque nucléophile d'un ion halogénure pour donner un halogénure d'alkyle.

³²⁴ Albright, J. D. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1977-9.

³²⁵ Sandler, S. R. *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 3967-8.

³²⁶ De Luca, L. ; Giacomelli, G. ; Porcheddu, A. *Org. Lett.*; **2002**, *4*, 553-555

Dans une seconde publication³²⁷, les mêmes auteurs montrent qu'en ajoutant du fluorure de lithium avant l'introduction de l'alcool, ils se forment des formates dans le cas d'alcools primaires ; il n'y a aucune conversion pour d'autres alcools (schéma 5.6).

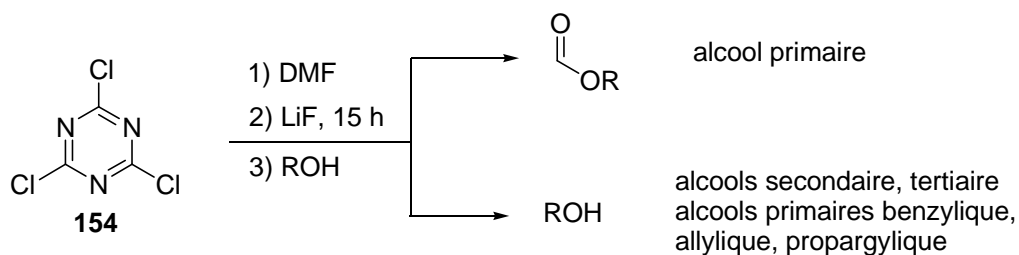


Schéma 5.6 : formylation d'alcools primaires

L'explication proposée par les auteurs est que l'introduction de fluorure de lithium permet d'échanger l'ion chlorure du produit **155** intermédiaire pour un ion fluorure. Lors de l'ajout de l'alcool, le sel se formant est un fluorure d'alcoylimminium **157**, incapable de se transformer en fluorure d'alkyle. Les produits pouvant se former lors de l'hydrolyse sont, soit l'alcool, soit le formate (schéma 5.7).

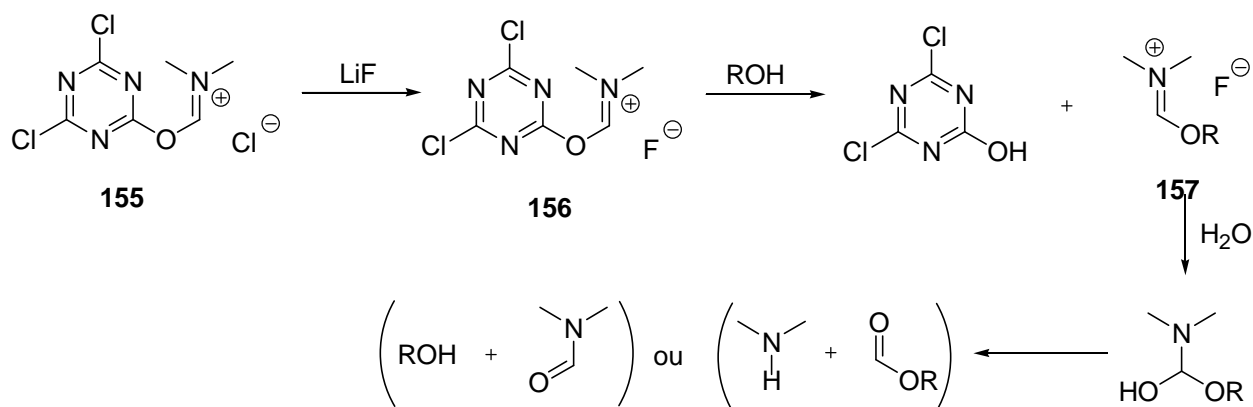


Schéma 5.7 : produits obtenus en cas d'introduction de fluorure de lithium

³²⁷ De Luca, L. ; Giacomelli, G. ; Porcheddu, A. *J.Org.Chem* **2002**, 67, 5152-5155

V-1-2) Exposé des objectifs

Sur la base des résultats de De Luca^{326,327} et compte tenu des résultats obtenus avec les sels de 2-fluoropyridinium associés au TBABF (chapitre III), nous avons, dans un premier temps, décidé d'essayer de faire réagir des alcools avec du chlorure de cyanuryle, de la DMF et du TBABF, l'espoir étant que les imidates intermédiairement formés donneraient, comme les alcoxypyridinium correspondants, le processus de fluoration (schéma 5.8).

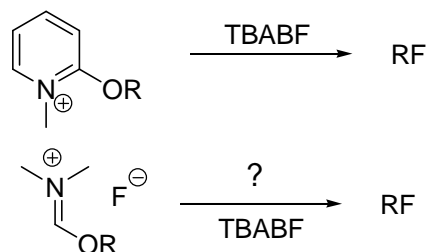


Schéma 5.8 : comparaison des réactivités des alcoxypyridinium et des alkoxyiminium

Nous avons également cherché à développer une méthode susceptible de convertir les composés carbonylés en leurs dérivés fluorés selon le même principe (schéma 5.9).

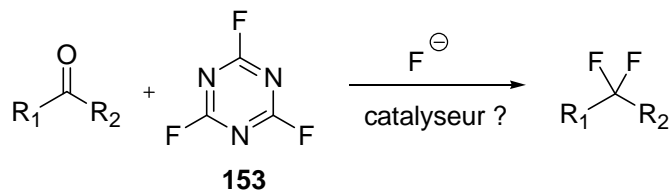


Schéma 5.9 : hypothèse d'introduction d'un catalyseur

V-2) Essais de fluoration nucléophile avec les halogénures de cyanuryle**V-2-1) Le chlorure de cyanuryle en présence de DMF**

Nous nous sommes inspirés du mode opératoire décrit par de Luca.³²⁷ Au chlorure du cyanuryle ont été ajoutés successivement de la diméthylformamide puis du fluorure de lithium. Après une nuit, le réactif ainsi obtenu a été mis à réagir avec l'alcool 4-nitrobenzylique et un mélange TBABF/NEt₃. Aucune trace de dérivé fluoré **32** ou chloré n'a pu être détectée et l'alcool **31** engagé est totalement récupéré (schéma 5.10).

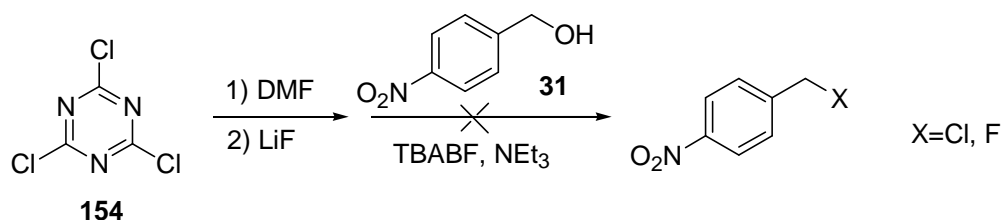


Schéma 5.10 : essais de fluoration de l'alcool 4-nitrobenzylique en présence de chlorure de cyanuryle

Nous avons essayé d'isoler l'intermédiaire issu du mélange chlorure de cyanuryle/DMF/LiF. Après une nuit d'agitation, le mélange a été filtré et concentré sous vide. L'analyse du résidu obtenu montre qu'il ne pouvait s'agir du produit **156** proposé par De Luca : en RMN ¹³C, aucun signal correspondant à un carbone quaternaire n'est observé.

Les données spectrales ainsi obtenues sont par contre en accord avec celles fournies par la littérature pour le sel **158**, lequel se forme par chauffage de chlorure de cyanuryle dans la DMF.³²⁸

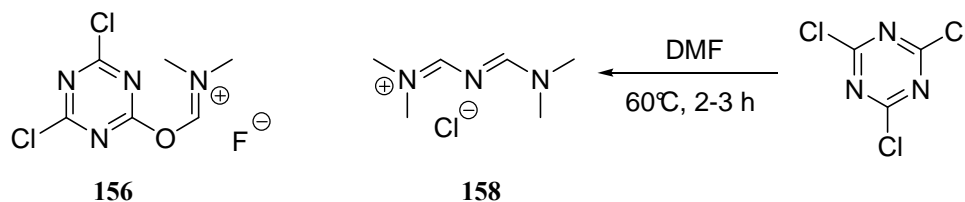


Schéma 5.11 : formation du réactif de Gold

Dans notre cas, nous n'avons pas chauffé, mais la trichlorotriazine et la DMF ont été laissées sous agitation magnétique pendant 15 h, ce qui n'est pas négligeable. Ainsi, si le sel **158** est formé, il est normal d'observer la forte différence de réactivité décrite dans les deux publications de De Luca.^{322, 323} Lorsque l'alcool est introduit dans le mélange chlorure de cyanuryle/DMF avant que celui-ci ne se dégrade, alors la réaction passe bien par un chlorure d'alcoxyiminium (schéma 5.5), lequel se transforme en chlorure d'alkyle correspondant et en DMF ; en revanche, si l'alcool est ajouté après plusieurs heures, il réagit avec le sel **158** pour donner un alcoxyaminal stable dans les conditions réactionnelles et qui lors de son hydrolyse peut libérer, soit l'alcool initial, soit le formate, comme décrit dans la publication de De Luca (schéma 5.12).

³²⁸ Gupton, J.T ; Colon, C. ; Harrison, C.R. ; Lizzi, M.J. ; Polk, D.E. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 4522-4524

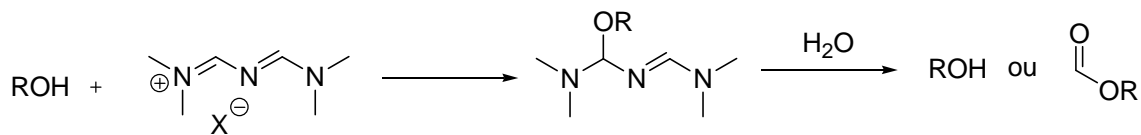


Schéma 5.12 : réactivité du sel 158 avec les alcools

Ce réactif, dit réactif de Gold, réagit d'ailleurs avec des amines primaires pour former des amidines (schéma 5.13).³²⁹

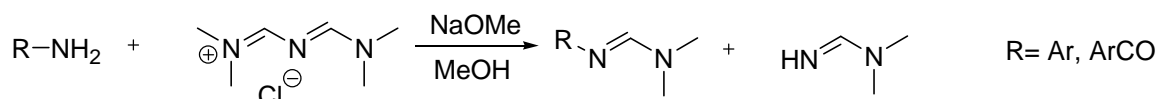


Schéma 5.13 : réactivité du réactif de Gold avec des amines primaires

Les amidines primaires, elles-mêmes, peuvent réagir et la réaction ne s'arrête pas à la formation d'imides : on obtient des triazoles 1,3 disubstitués (schéma 5.14).³²⁹

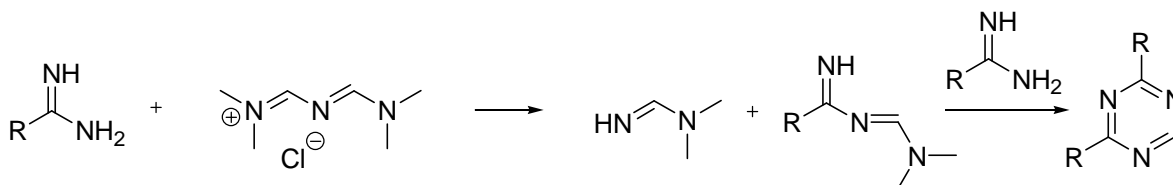


Schéma 5.15 : réactivité du réactif de Gold avec une amidine

Enfin, avec les arylméthylcétone, on obtient des énaminocétone (schéma 5.16).³²⁹

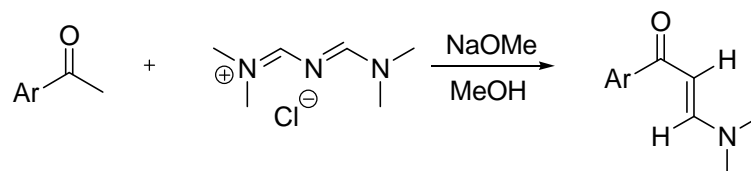


Schéma 5.16 : réactivité du réactif de Gold avec une arylméthylcétone

Toutes ces réactions commencent par une attaque nucléophile du réactif. Elle est suivie d'une élimination anionique (schéma 5.17).

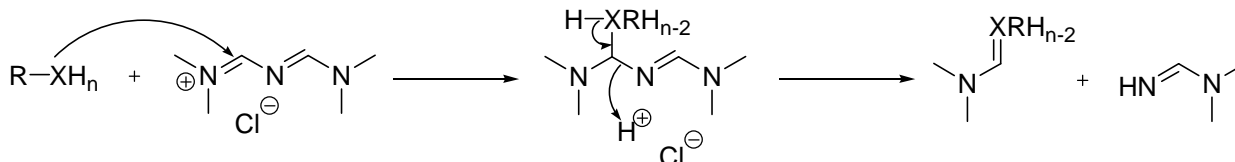


Schéma 5.17 : mécanisme d'activation par le réactif de Gold

V-2-2) Le fluorure de cyanuryle : résultats

Le réactif de Gold ne donnant pas lieu à des réactions de fluoration, nous avons essayé d'utiliser la trifluorotriazine.

Nous avons donc repris le protocole permettant la chloration des alcools par traitement au chlorure de cyanuryle dans la DMF en remplaçant le chlorure de cyanuryle par son dérivé fluoré. L'alcool utilisé pour cet essai est l'alcool 4-nitrobenzylique, lequel est resté inchangé après une nuit à 110°C.

En revanche, en présence de DMF et de quatre équivalents d'un mélange TBABF/NEt₃, l'alcool 4-nitrobenzylique est converti en fluorure de 4-nitrobenzyle avec un rendement de 30% après 8 heures à 110°C (schéma 5.18).

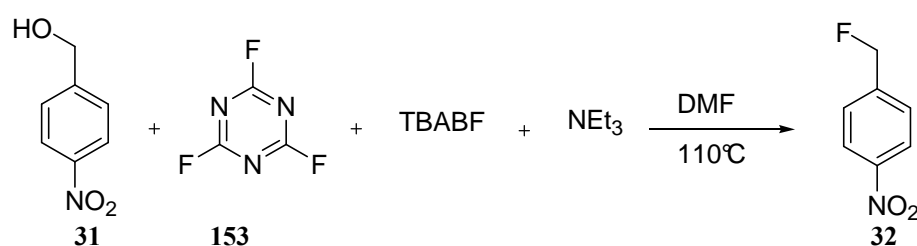


Schéma 5.18 : essai de fluoration de l'alcool 4-nitrobenzylique en présence de fluorure de cyanuryle et de DMF

A noter que la DMF est indispensable : en son absence, la formation de **32** n'est pas observée (tableau 5.1). On peut donc imaginer que la DMF joue un rôle de catalyseur dans un processus semblable à la formation des dérivés chlorés décrite précédemment par De Luca.

solvant	rendement en dérivé fluoré
DMF	30%
CHCl ₃	0%
CH ₃ CN	0%

Tableau 5.1 : modification du solvant dans la fluoration de l'alcool 4-nitrobenzylique

Le TBABF est également indispensable : lorsqu'il est remplacé par un autre fluorure comme KF (avec ou sans éther couronne), le TBAT ou KHF₂ aucune fluoration n'est observée (tableau 5.2).

Source de fluor	Réactivité
----	non
TBABF	oui
TBAT	non
KF	non
KF + 18-crown-6	non
KHF ₂	non

Tableau 5.2 : réactivité de différentes sources de fluor

Les mêmes conditions ont été appliquées au 4-nitrobenzaldéhyde mais sans résultat (schéma 5.19). Ce résultat n'est pas en soit surprenant, étant donné la différence de réactivité entre un alcool et un aldéhyde pour les réactions de fluoruration.

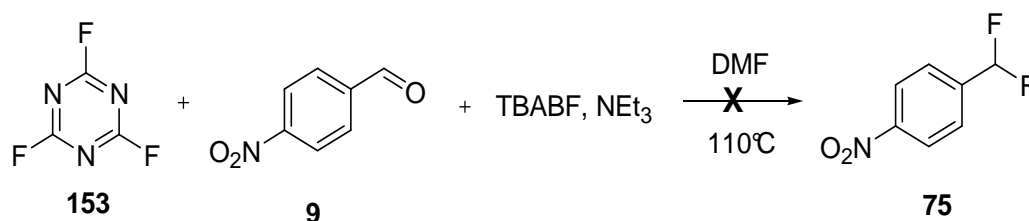


Schéma 5.19 : essai de fluoruration du 4-nitrobenzaldéhyde en présence de fluorure de cyanuryle et de DMF

En nous inspirant du mécanisme proposé par De Luca pour la chloration d'alcools, nous pouvons imaginer le chemin réactionnel suivant pour la fluoruration de l'alcool 4-nitrobenzylique (schéma 5.20) : activation de la DMF avec formation d'un fluorure d'imminium, lequel réagit avec l'alcool pour donner un fluorure d'alcoylimminium qui se transforme en fluorure d'alkyle et DMF par action du TBABF.

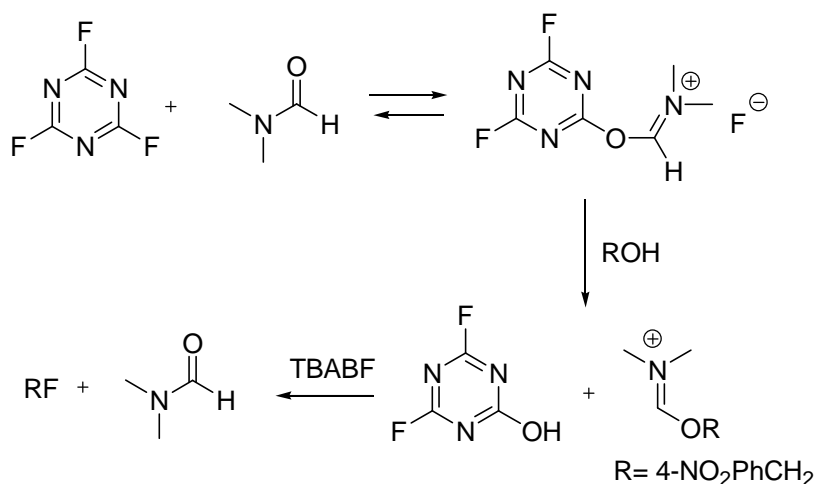


Schéma 5.20 : mécanisme réactionnel de la fluoruration de l'alcool 4-nitrobenzylique

Une explication de la lenteur de la fluoruration de l'alcool 4-nitrobenzylique dans ces conditions réactionnelles, par rapport à celles utilisées précédemment, est que l'espèce permettant de transformer le groupement hydroxyle en groupe partant est en très faible concentration. Celle-ci est à priori issue de l'attaque du fluorure de cyanuryle par le catalyseur, la DMF, or la RMN ¹H de la DMF n'est pas modifiée par l'ajout de fluorure de cyanuryle (schéma 5.21). L'adduit est donc forcément en faible quantité comme l'était celui entre le fluorure de tosylo et la N-méthylimidazole (voir chapitre II).

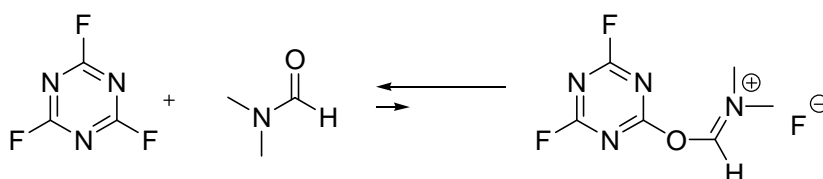


Schéma 5.21 : non réactivité apparente entre le fluorure de cyanuryle et la DMF

Nous avons donc cherché à modifier le catalyseur de la réaction pour augmenter la cinétique de fluoration. D'après le mécanisme réactionnel supposé – activation du catalyseur (DMF) par le fluorure de cyanuryle puis attaque du groupement hydroxyle sur cet adduit –, cette modification passe par un renforcement de la réactivité du catalyseur vis-à-vis du fluorure de cyanuryle.

V-3) Développement du catalyseur : utilisation de benzamides et d'arylsulfoxydes

V-3-1) Utilisation de benzamides

Dans un premier temps, la DMF a été remplacée par la N,N-diéthylbenzamide **132** qui avait déjà été utilisée pour générer les difluoroalkylamines (cf chapitre IV). L'espoir était que le pouvoir nucléophile de l'amide serait renforcé par la présence du groupe phényle, lequel doit stabiliser plus fortement la forme iminium qu'un atome d'hydrogène comme dans le cas de la DMF (schéma 5.22).

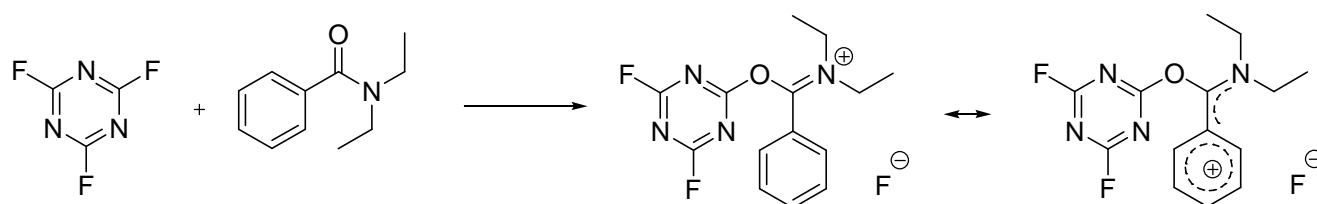


Schéma 5.22 : renforcement de la réactivité d'un amide vis-à-vis du fluorure de cyanuryle

Les essais ont été menés avec le 4-nitrobenzaldéhyde. Après 48h à 80°C, sans solvant et en présence de quatre équivalents de réactifs par rapport à l'aldéhyde, le dérivé difluoré **75** est alors formé (Rdt : 17% ; schéma 5.23).

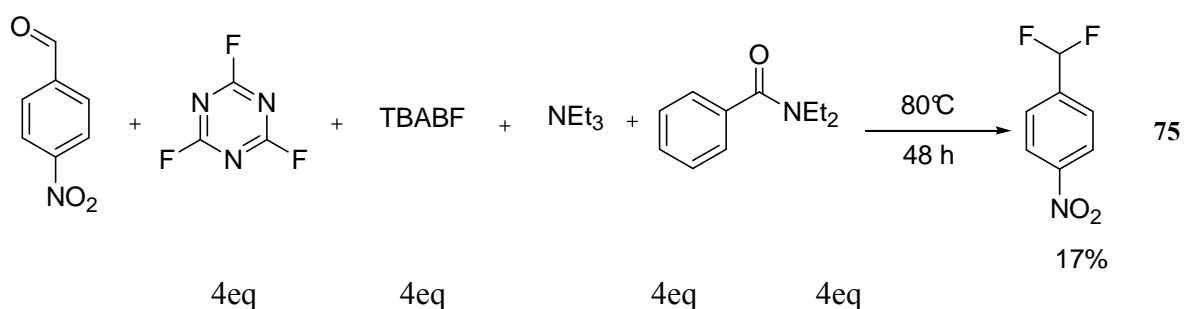


Schéma 5.23 : essai de fluoration du 4-nitrobenzaldéhyde en présence de fluorure de cyanuryle et de diéthylbenzamide

V-3-2) Utilisation d'arylsulfoxydes

L'idée développée ici est que l'activation d'un sulfoxyde par le fluorure de cyanuryle doit, en principe, donner un fluorure de sulfoxonium présentant quelque analogie avec les fluorures de soufre (IV) et donc être susceptible d'induire la fluoration de composés oxygénés (schéma 5.24).

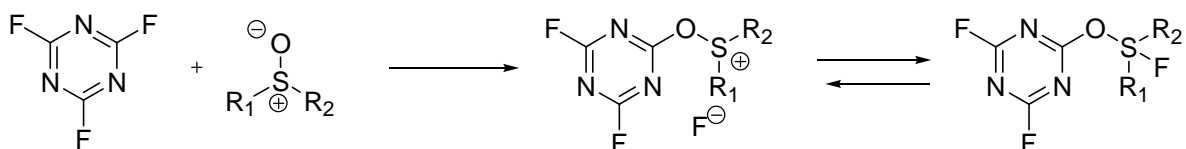


Schéma 5.24 : réactivité supposée d'un sulfoxyde avec le fluorure de cyanuryle

Afin d'empêcher l'évolution d'un tel ion sulfoxonium en réactif de Swern, le groupement R ne devait bien sûr pas comporter d'hydrogène acide (schéma 5.25).

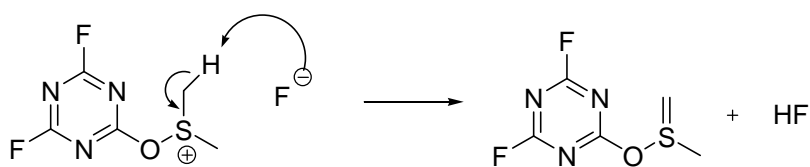


Schéma 5.25 : risque d'élimination chez les alkylsulfoxydes

Ceci nous a conduit à envisager le diphenylsulfoxyde **159** et l'oxyde du benzothiophène **160**.

Le diphenylsulfoxyde est commercial et nous l'avons utilisé sans purification. Le dibenzothiophène-5-oxyde **160** a été obtenu par oxydation du dibenzothiophène commercial par de l'eau oxygénée, avec un rendement de 89% après recristallisation dans le benzène (schéma 5.26).

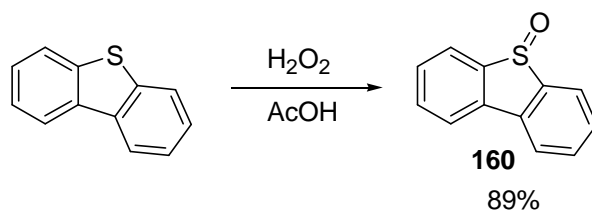
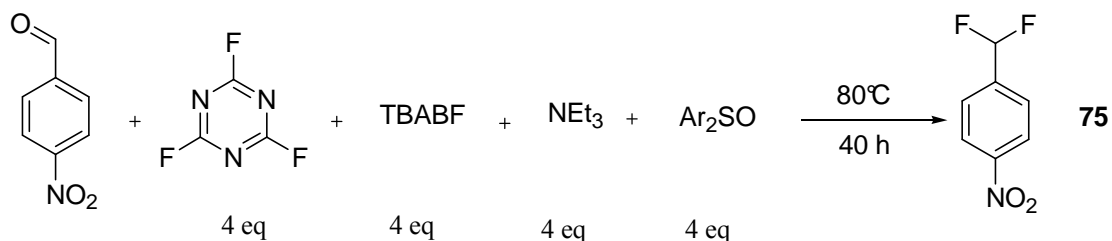


Schéma 5.26 : oxydation du dibenzothiophène

Ces deux sulfoxydes ont été mis à réagir avec le 4-nitrobenzaldéhyde en présence de fluorure de cyanuryle et de TBABF/NEt₃. Les résultats obtenus sont indiqués dans le tableau 5.3 à côté de celui obtenu précédemment avec le diéthylbenzamide.



catalyseur	Temps de réaction	75 , rendement
diéthylbenzamide 132	48h	17%
diphénylsulfoxyde 159	40h	25%
dibenzothiophène-5-oxyde 160	40h	35%

Tableau 5.3 : conversion du 4-nitrobenzaldéhyde en présence de divers sulfoxydes

Comme on peut le voir, la conversion de l'aldéhyde est bien meilleure avec ces sulfoxydes, passant de 17% à 25% et 35% pour un temps de réaction de 40h seulement. Dans le cas de la dibenzothiophène-5-oxyde **160**, la vitesse de réaction est donc été augmentée d'un facteur 2.

V-4) Etude de la réaction

V-4-1) Discussion

Plusieurs chemins réactionnels sont envisageables pour les combinaisons sulfoxydes ou amides/fluorure de cyanuryle. En admettant que l'activation du catalyseur par le fluorure de cyanuryle se fait de la façon décrite par De Luca,²³² nous pouvons imaginer la formation de la difluoroalkoxytriazine **161**, qui a été représentée sous sa forme covalente (schéma 5.27).

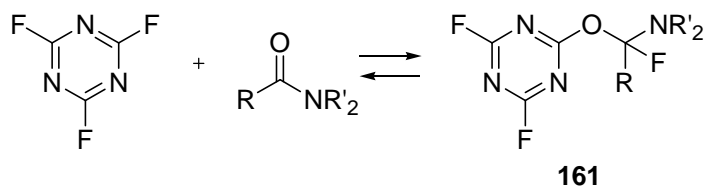


Schéma 5.27 : activation de l'amide par le fluorure de cyanuryle

Le composé **161** peut alors réagir, soit avec un fluorure, pour donner une difluoroalkylamine ou un difluorosulfure (catalyse par un sulfoxyde), soit avec un hydroxyle pour donner l'acétal **162** (schéma 5.28).

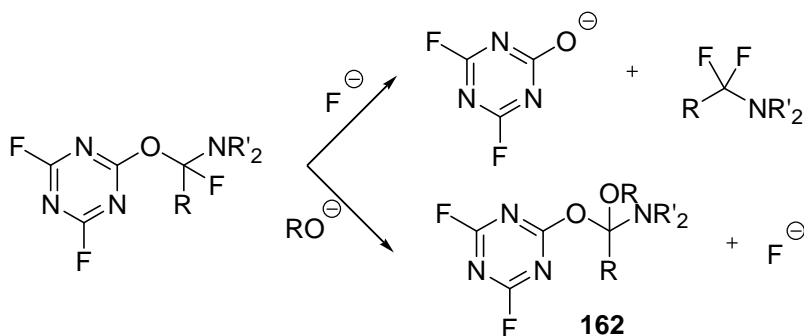


Schéma 5.28 : activation du catalyseur par le fluorure de cyanuryle

La réactivité des difluoroalkylamines a été étudiée dans le chapitre IV. Il est possible d'en tirer des enseignements : si la difluoroamine est formée, alors la présence de TBABF devrait ralentir la réaction tandis que celle de KHF₂ devrait l'accélérer. Or, dans le cas présent, le contraire est observé : si le mélange TBABF/NEt₃ est remplacé par du KHF₂ que ce soit en présence d'un amide ou d'un sulfoxyde, l'aldéhyde ne réagit pas (schéma 5.29).

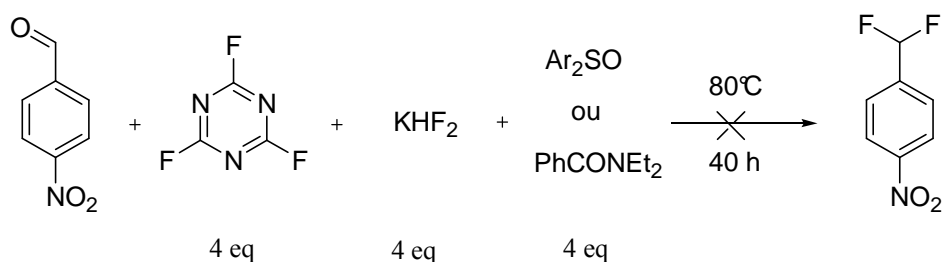


Schéma 5.29 : essais de fluoration du 4-nitrobenzaldéhyde en présence de KHF₂

En considérant ces résultats, on peut conclure qu'il n'y a probablement pas formation d'une difluoroalkylamine. Il se forme donc a priori le composé **162**.

De même, dans le cas de la combinaison sulfoxyde/fluorure de cyanuryle, le mécanisme plausible pour la fluoration de composés carbonylés passe par l'attaque nucléophile d'un α -fluoroalcool sur l'intermédiaire activé pour former un bisalcoxysufure **163** (schéma 5.30).

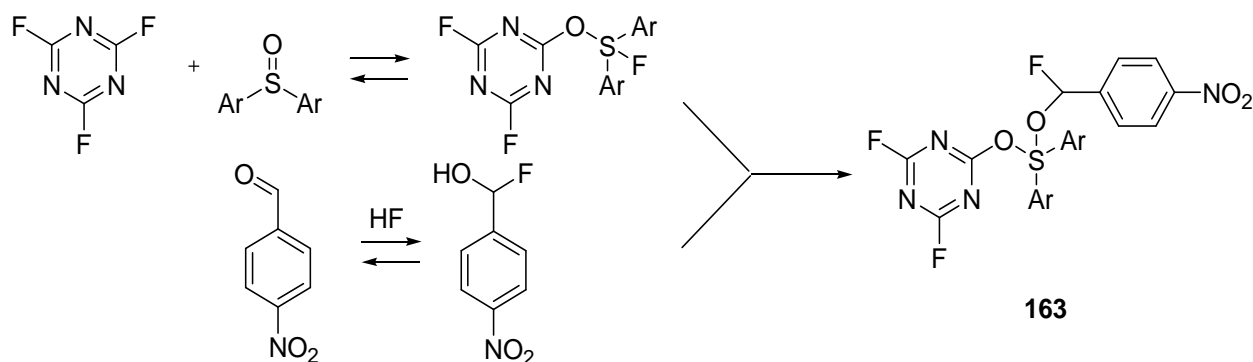


Schéma 5.30 : activation de l'aldéhyde avec la combinaison sulfoxyde/fluorure de cyanuryle

Le chemin réactionnel peut être rapproché de celui admis pour le DAST, le dérivé difluoré étant formé par attaque nucléophile d'un ion fluorure régénérant le sulfoxyde (schéma 5.31).

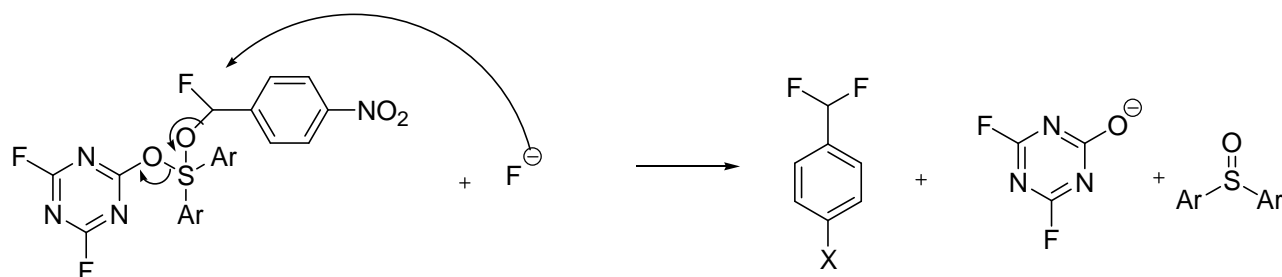


Schéma 5.31 : formation du dérivé difluoré

Un marquage de l'aldéhyde avec ^{18}O pourrait confirmer ceci, puisqu'après fluoration l'atome d'oxygène marqué devrait se trouver sur l'atome de soufre (schéma 5.32).

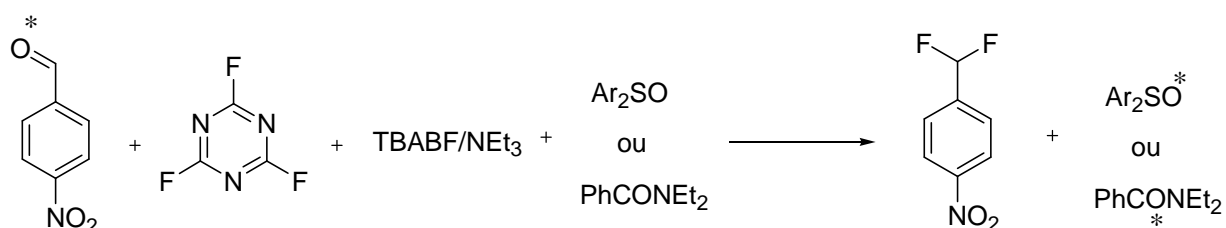
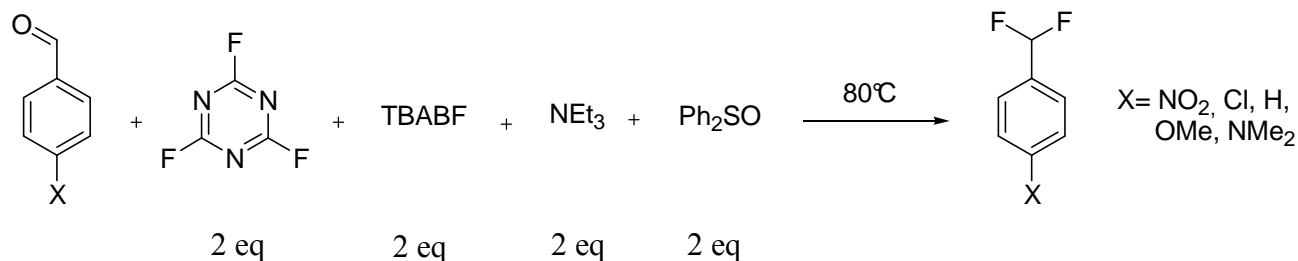


Schéma 5.32 : vérification possible du mécanisme réactionnel

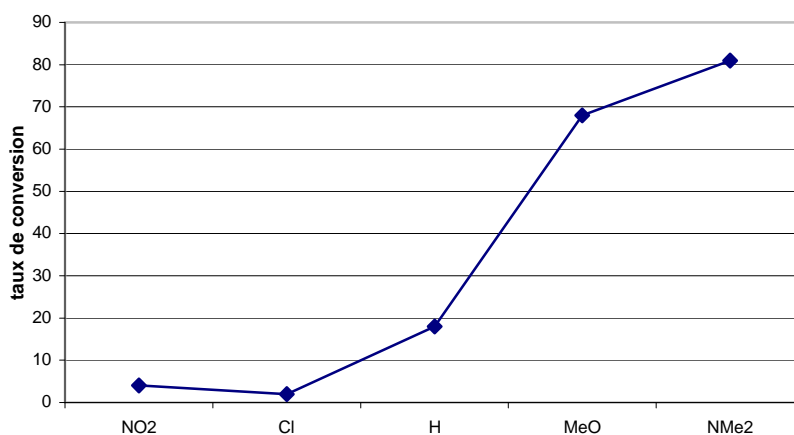
V-4-2) Etude cinétique

La cinétique de fluoration par la combinaison Ph₂SO/fluorure de cyanuryle a été mesurée avec divers benzaldéhydes monosubstitués en *para*. Une influence éventuelle de ces substituants sur la vitesse de fluoration permettrait, normalement, de tirer quelques enseignements. Les résultats obtenus sont décrits dans le tableau 5.4 et le graphique 5.1.



aldéhyde	Taux de conversion	
	24h	48h
4-nitrobenzaldéhyde 9	4%	5%
4-chlorobenzaldéhyde 10	2%	5%
benzaldéhyde 79	18%	11%
4-méthoxybenzaldéhyde 80	68%	95%
4-diméthylaminobenzaldéhyde 81	81%	98%

Tableau 5.4 : taux de conversion de divers benzaldéhydes (Taux de conversion déterminé par CPVet/ou RMN)



Graphique 5.1 : taux de transformation après 24h

La courbe est totalement différente de celle obtenue avec les sels de pyridinium ; elle se présentait alors sous la forme d'une cloche. Dans le cas présent, il semble qu'il n'y ait qu'une seule réaction limitante qui dépende de la substitution du noyau benzylque, la réactivité étant fortement favorisée par les groupements électrodonneurs –méthoxy, diméthylamino–.

En admettant que pour la fluoruration avec Ph₂SO/fluorure de cyanuryle le mécanisme réactionnel soit celui rappelé dans le schéma 5.3 et, comme cela a été discuté dans le chapitre III pour la réaction de fluoruration de benzaldéhydes par les sels de Mukaiyama, la présence d'un groupement électroattracteur sur le noyau aromatique devrait favoriser l'attaque du groupement carbonyle par un ion fluorure (étape 1), alors qu'un groupement électrodonneur devrait fragiliser la liaison carbone-oxygène et accélérer l'étape 3.

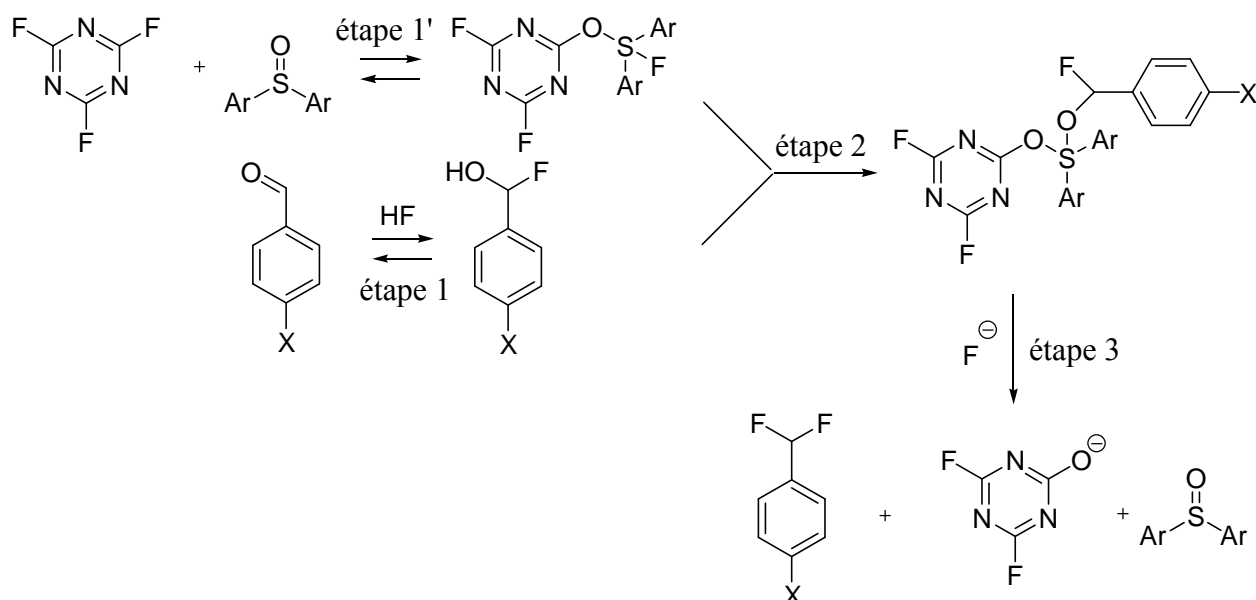
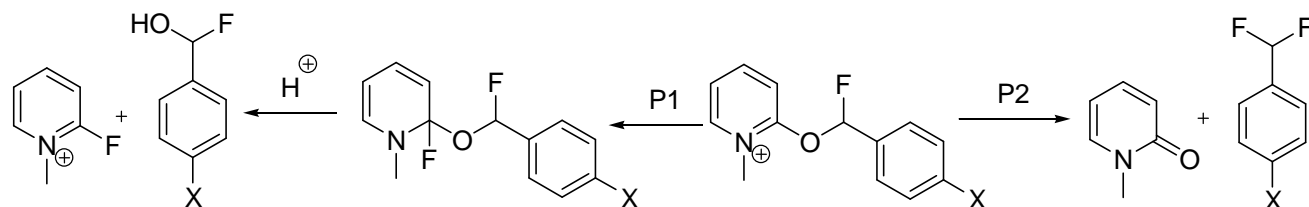


Schéma 5.33 : chemin réactionnel supposé pour la fluoruration d'aldéhydes

Comme la cinétique de la fluoruration de benzaldéhydes par le système Ph₂SO/fluorure de cyanuryle est meilleure avec des groupes électrodonneurs, il est possible de conclure que l'étape 3 est l'étape limitante.

Le fait que la première étape ne soit plus limitante est probablement lié à la nature du diaryldialcoxysulfure intermédiaire. En effet, ce dernier ne possède pas de charge contrairement à un sel d'alkoxyypyridinium. Or nous avons vu dans le chapitre III que l'ion fluorure attaque préférentiellement en α de l'ammonium, ce qui se traduit par une forte réversibilité de l'étape 2 (schéma 5.34).



P1 ≥ P2

Schéma 5.34 : Probabilité d'attaque d'un ion fluorure sur un produit ionique

Dans le cas présent, l'intermédiaire issu de l'étape 2 n'est pas ionique et il n'y a plus d'attaque préférentielle ; les sites d'attaque sont quasiment équivalents (schéma 5.35). La réversibilité de la réaction est plus faible, ce qui se traduit par une vitesse plus élevée.

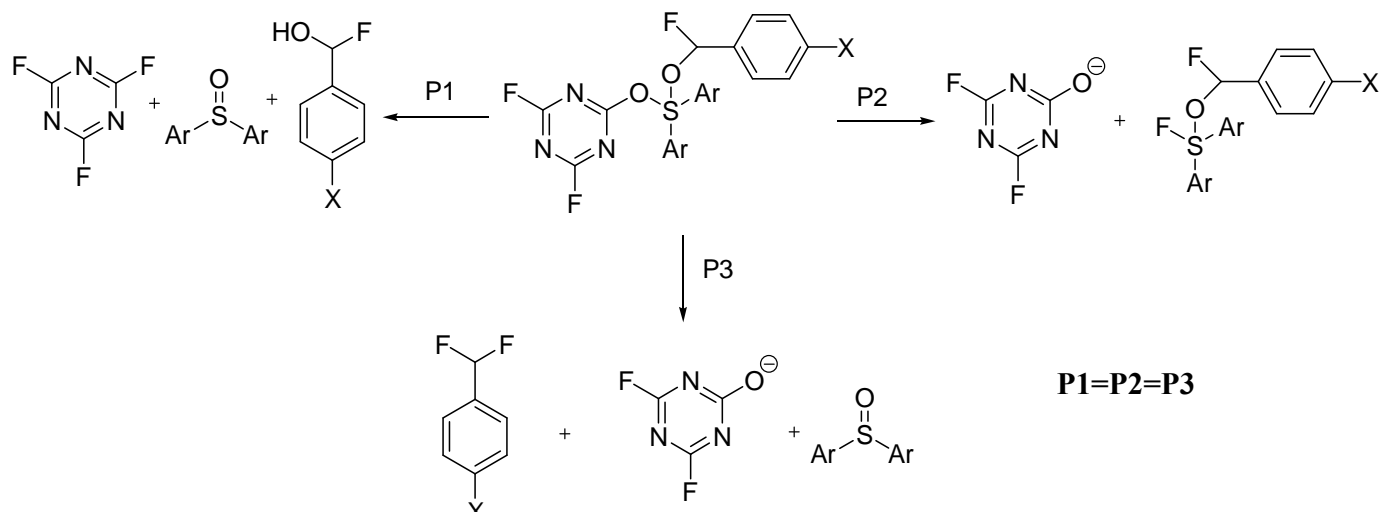


Schéma 5.35 : Probabilité d'attaque d'un fluorure sur un composé non ionique

L'amélioration de la vitesse de l'étape 3 permettrait d'améliorer les conditions générales de fluoration. Il faudrait donc trouver une source d'ion fluorure qui permette de transformer plus efficacement les dérivés alkoxy-sulfurés (IV) intermédiaires ou les 2-alkoxyamines (schéma 5.36).

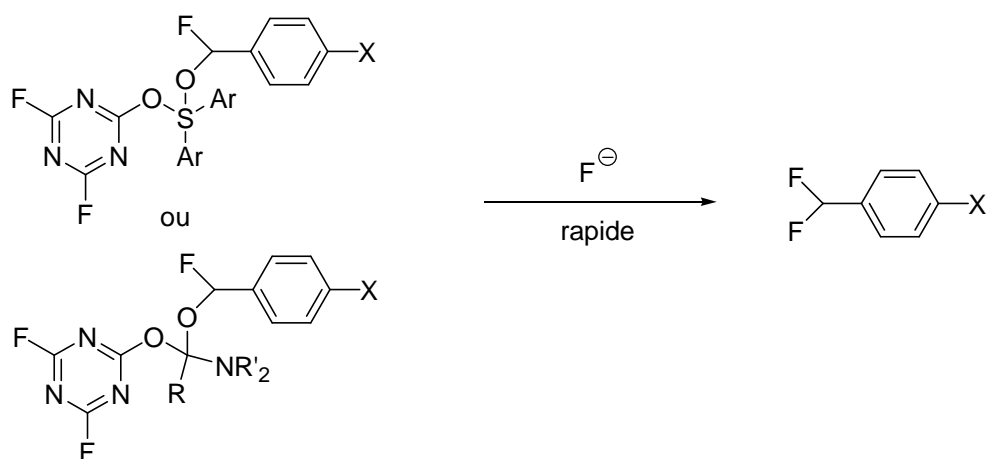


Schéma 5.36 : amélioration de la réaction par modification du fluorure introduit

V-5) Le chlorure de difluorométhylsulfonyle

Pour clore ces travaux sur la recherche de nouvelles conditions de fluoration nucléophile, il nous avait été demandé de nous intéresser à la réactivité du chlorure de difluorométhylsulfonyle **164**, qui est produit par Rhodia.

Bien que son utilisation comme agent de fluoration ne soit pas évidente, nous avons réalisé quelques essais essayant de mettre à profit le caractère potentiellement « carbénoïde » de ce dérivé : son anionisation est susceptible de former du difluorocarbène (schéma 5.37). La description des quelques essais effectués est précédée d'une brève revue sur les halogénures de sulfonyle difluorés.

V-5-1) Littérature

Les halogénosulfonyldifluoroacétates de triméthylsilyle et les acides correspondants sont des précurseurs du difluorocarbène (schéma 5.37). Ce carbène permet de convertir des acides en esters difluorés³²⁹, des alcools en éthers difluorés,³³⁰ et des alcènes en difluorocyclopropanes.³³¹

Le mécanisme probable est une décarboxylation, avec formation d'un carbanion évoluant pour donner le difluorocarbène, du SO₂ et un ion halogénure. Le chlorure de difluorométhylsulfonyle doit dans cette hypothèse conduire au même carbène par anionisation (schéma 5.37).

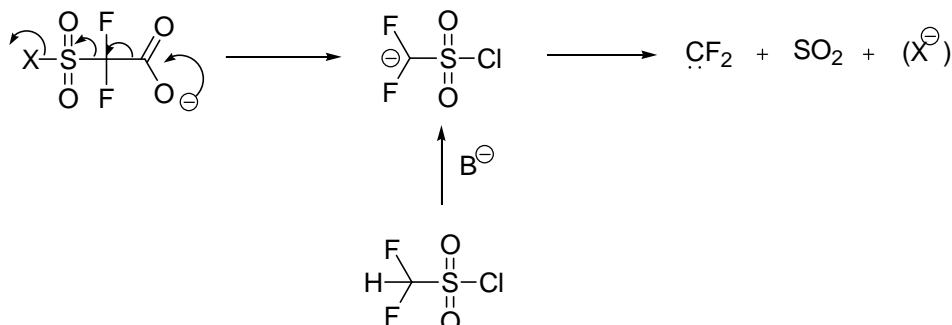


Schéma 5.37 : formation du carbène difluoré

La chimie du chlorure **164** a déjà été examinée. Il réagit avec la triméthylamine pour donner un sulfinate zwitterionique, lequel a été caractérisé après oxydation en sulfate (schéma 5.38).³³²

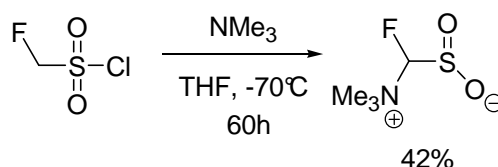


Schéma 5.38 : réactivité du chlorure de fluorométhylsulfonyle avec la triméthylamine

³²⁹ Chen, Q.Y.; Wu, S.W. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 3023-3027

³³⁰ Chen, Q.Y.; Wu, S.W. *J. Fluorine Chem.* **1989**, *44*, 433-440

³³¹ Tian, F.; Kruger, V.; Bautista, O.; Duan, J.X.; Li, A.R.; Dolbier, W.R.Jr.; Chen, Q.Y. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 563-564
Cai, X.; Zhai, Y.; Ghiviriga, I.; Abboud, K.A.; Dolbier, W.R.Jr. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 4210-4215

Ce sel est un précurseur potentiel du fluorocarbène (schéma 5.39) :

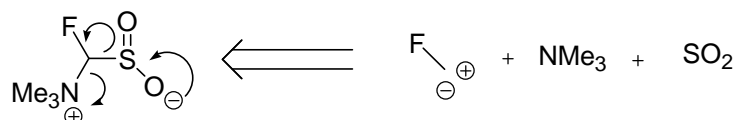


Schéma 5.39

Un mécanisme possible pour cette réaction est la formation d'un chlorure de sulfonylammonium. L'anionisation par l'amine en excès donnerait alors un sulfène, lequel additionnerait alors l'anion pour donner le sel effectivement observé (schéma 5.40).

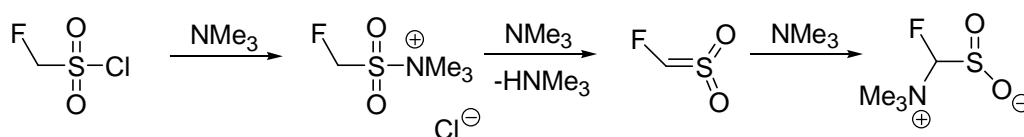


Schéma 5.40 : formation du sulfinate d'ammonium

V-5-2) Résultats

V-5-2-1) Essai de piégeage du difluorosulfène

Les sulfènes sont connus pour réaliser des cycloadditions [4+2] (schéma 5.41).³³³

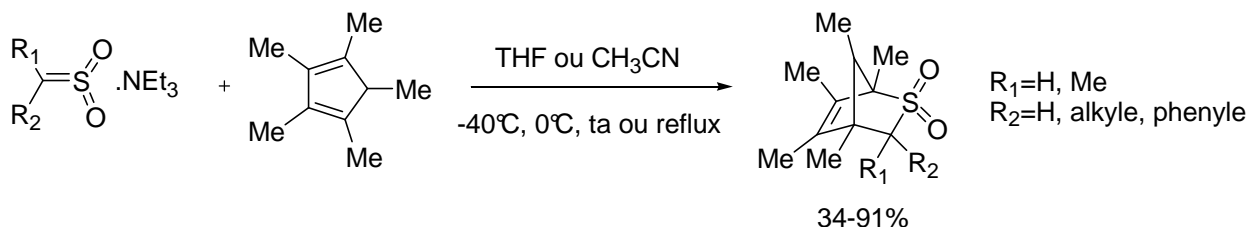


Schéma 5.41 : réactivité entre un sulfène et un diène

Nous avons tenté de piéger un sulfène éventuel en mettant à réagir le chlorure de difluorométhylsulfonyl avec la triéthylamine dans le furane, l'espoir étant, soit la formation d'une α,α -difluorosulfone, soit d'un dérivé de difluorocyclopropanique du furane (schéma 5.42). Malheureusement, après trois jours à température ambiante, aucune réaction ne s'est produite.

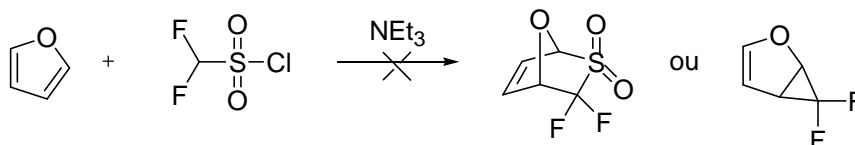


Schéma 5.42 : essai d'addition du chlorure de difluorométhylsulfonyl sur le furane

³³² Rheude, U. ; Sundermeyer, W. *Chem. Ber.* **1985**, *118*, 2208-2219

³³³ Opitz, G.; Deissler, M.; Rieth, K.; Wegner, R.; Irngartinger, H.; Nuber, B. *Liebigs Ann.* **1995**, 2151-2153

Du nitrate d'argent a été ajouté à 0°C au mélange afin de favoriser la formation du sulfène par précipitation de chlorure d'argent, mais là-encore, aucune cycloaddition n'a été observée après une nuit à température ambiante, cela malgré la formation de chlorure d'argent.

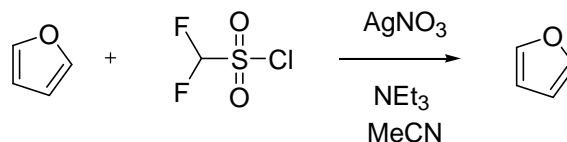


Schéma 5.43 : essai d'addition du chlorure de difluorométhylsulfonyle sur le furane en présence de nitrate d'argent

V-5-2-2) Addition d'ions phénates au chlorure de fluorométhylsulfonyle

- *Littérature et objectifs*

Clark a étudié la condensation de phénols avec le dibromodifluorométhane en milieu acétone. Avec le phénol, il obtient un difluorométhoxybenzène (schéma 5.44).³³⁴

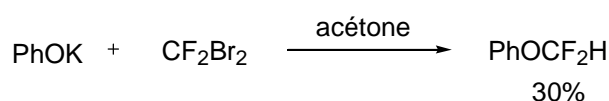


Schéma 5.44 : réactivité entre le phénolate de potassium et le difluorodifluorométhane

Le mécanisme le plus probable comporte l'halogénéation de l'ion phénate par CF_2Br_2 (schéma 5.45). L'ion haloforme formé évolue alors pour donner le difluorocarbène.³³⁵ L'acétone étant un relativement bon donneur d'atomes de proton, seul PhOCF_2H est observé.

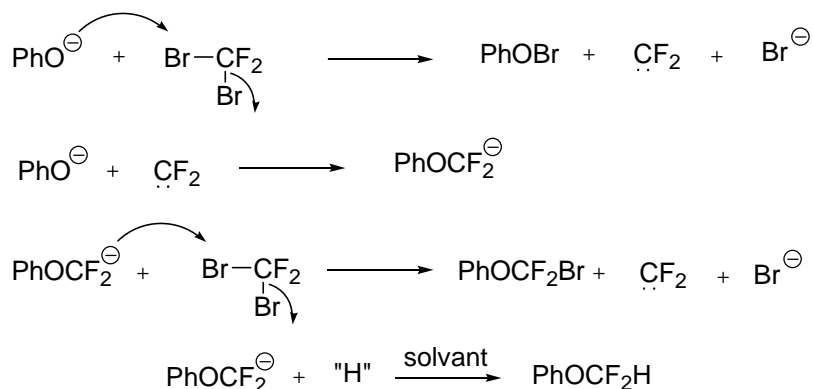


Schéma 5.45 : mécanisme de formation du difluorométhoxybenzène

³³⁴ Clark, R.F. ; Simons, J.H., *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 6618

³³⁵ Bey, P. ; Shirlin, D., *Tetrahedron Lett.* **1978**, 52, 5225

Bey, P. ; Vevert, J.P., *Tetrahedron Lett.* **1978**, 14, 1215

Une étude plus poussée de cette réaction a été réalisée avec des ions phénolates mais aussi thiolates³³⁶. Les résultats sont rassemblés dans le schéma 5.46.

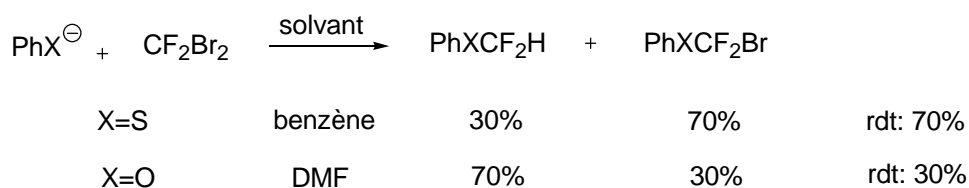


Schéma 5.46 : étude de la réactivité du difluorodibromométhane en présence de bases oxygénées ou soufrées

Dans la DMF (ou le benzène), et contrairement à l'acétone, l'anion formé par piégeage du difluorocarbène arrache un atome de brome à CF_2Br_2 pour donner le dérivé bromodifluoré observé avec régénération du fluorocarbène.

Dans le cas de $\text{HCF}_2\text{SO}_2\text{Cl}$, l'anionisation par PhO^- doit donner le difluorocarbène puis, après condensation avec un ion phénate en excès, le composé phénoxydifluoré. Un échange de proton avec $\text{HCF}_2\text{SO}_2\text{Cl}$ donnerait alors PhOCHF_2 , avec régénération de CF_2 (schéma 5.47).

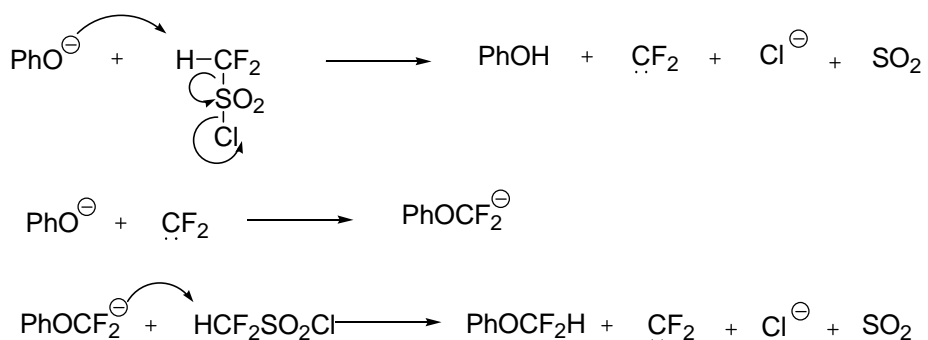


Schéma 5.47

- Résultats*

Le chlorure de difluorométhylsulfonyl a été mis à réagir avec du phénolate de sodium en excès (3 équivalents) dans le THF. On observe immédiatement la formation d'un précipité et en CCM un nouveau produit est visible. Son analyse (RMN) révèle sans ambiguïté (comparaison avec la littérature) qu'il s'agit non pas de PHOCHF_2 **165**, mais de l'orthoformiate de phényle **166** (schéma 5.48).

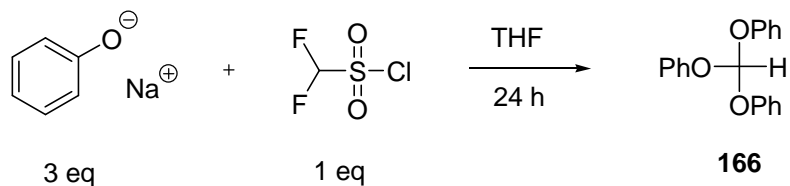


Schéma 5.48 : réactivité du chlorure de difluorométhylsulfonyl en présence de phénolate de sodium

³³⁶ Rico, I. ; Wakselman, C., *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 323-326
326

Un mécanisme plausible est représenté dans le schéma 5.49. Il implique la formation de difluorosulfène, lequel donne alors un sulfinate, qui, par perte de dioxyde de soufre, donne le carbanion difluorophénoxy-méthyle. Ce carbénoïde échange alors ses deux atomes de fluor pour donner, après hydrolyse, l'orthoformiate observé.

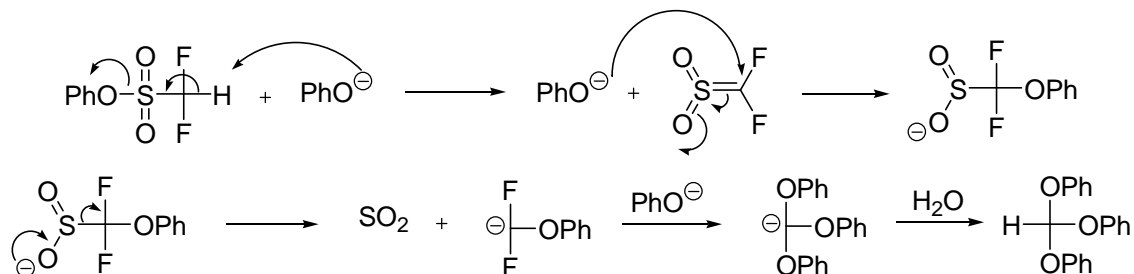


Schéma 5.49 : chemin réactionnel de la formation du triphénoxy-méthane

Lorsqu'une stoechiométrie de phénate est utilisée ($\text{PhONa}/\text{HCF}_2\text{SO}_2\text{Cl}=2:1$), on isole alors le difluorométhanesulfonate de phényle **167** (54%).

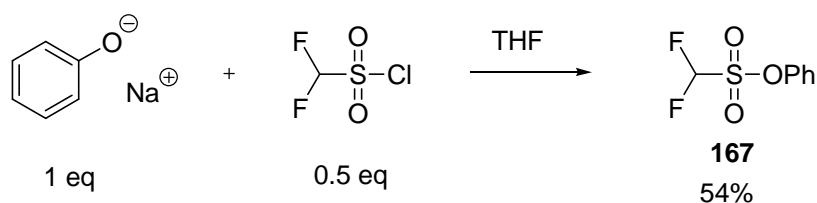


Schéma 5.50 : synthèse du phénolate de difluorométhylsulfonyle

Le difluorométhanesulfonate de phényle semble donc le premier intermédiaire de la réaction précédente conduisant à l'orthoformiate **166**. Nous avons alors traité l'ester **167** par une base non nucléophile en espérant que la déprotonation libérerait un ion phénate et un sulfène, lequel donnerait alors un sulfinate se décomposant avec formation de l'anion du phénoxy-méthane et de SO_2 : cette fois-ci, un seul équivalent de phénolate étant présent, la réaction devait s'arrêter à ce stade (schéma 5.51).

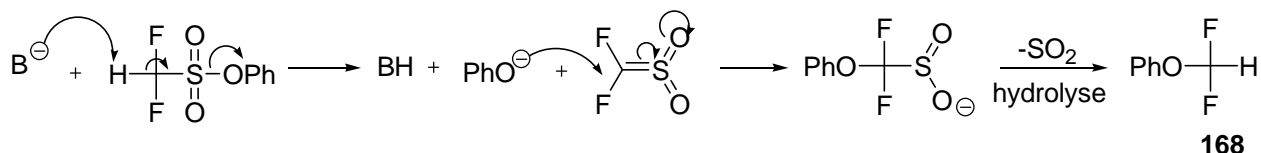


Schéma 5.51 : Hypothèse sur la condensation du phénolate de difluorométhylsulfonyle en présence d'une base non nucléophile

Les bases utilisées ont été le LDA et la DIPEA. Aucune trace du difluorure **168** n'a été observée.



Schéma 5.51 : réactivité du phénolate de difluorométhylsulfonyle en milieu basique

Pour la DIPEA, le difluorosulfonate peut être récupéré quasi quantitativement. Avec le LDA, il y a décomposition en phénol.

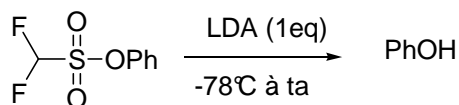


Schéma 5.52 : substitution du phénolate de difluorométhylsulfonyle par le LDA

Les expériences ont été arrêtées à ce stade.

V-6) Conclusion et perspectives

Il a été possible de développer une méthode de fluoration nucléophile utilisant le fluorure de cyanuryle associé à l'hydrogénodifluorure de tétrabutylammonium. L'utilisation d'un co-réactif tel qu'une dialcylamide ou mieux, un diarylsulfoxyde est bénéfique. On peut ainsi fluorer de façon acceptable l'alcool 4-nitrobenzylique ainsi que divers aldéhydes aromatiques. Pour ces derniers, la vitesse de réaction dépend fortement de la substitution du cycle aromatique, les groupements électrodonneurs accélérant la réaction.

Un développement possible de cette réaction serait :

- l'utilisation d'un catalyseur combinant les avantages de ceux utilisés précédemment. Ainsi, les amino ou diamino sulfoxydes seraient des candidats à envisager.
- la recherche d'un meilleur adjuvant que le TBABF. Les complexes de type $\text{NEt}_3 \cdot 3\text{HF}$ pourraient être considérés : ils présentent une réactivité un peu meilleure que celle des hydrogénofluorures de tétrabutylammonium (voir chapitre I).

Un développement doit permettre de générer des réactifs de fluoration (difluoroalkylamines, dérivés du DAST) par cette méthode.

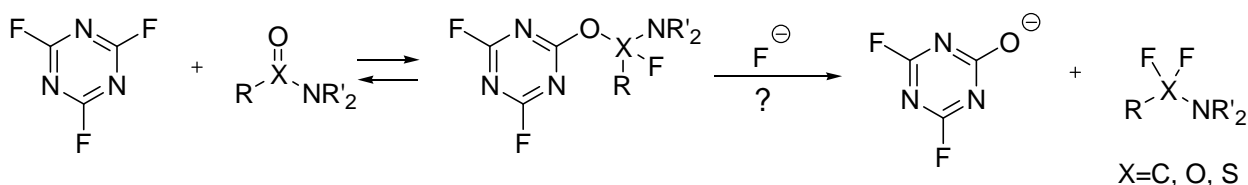
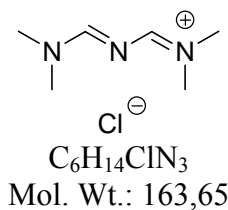


Schéma 5.53 : possible formation de réactifs de fluoration avec le fluorure de cyanuryle

Chapitre V

Partie expérimentale

158 Chlorure de (Diméthylamino-méthylèneaminométhylène)-diméthyl-ammonium

Dans un ballon de 5 ml, le chlorure de cyanuryle (411 mg, 2 mmol) est dissous dans 2 ml de DMF. Le fluorure de lithium (156 mg, 6 mmol), préalablement séché sous vide à chaud, est ajouté. On agite pendant 20 heures à température ambiante ; on observe un léger dégagement gazeux. Le mélange est filtré sur Büchner et le filtrat est concentré sous vide. On obtient ainsi le chlorure sous la forme d'une poudre blanche (316 mg ; 1,94 mmol ; 97%).

Point de fusion : 90°C

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz)

3,22 (s, 3H) ; 3,40 (s, 3H) ; 9,07 (s, 1H)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz)

Primaires : 35,5 (2C) ; 41,6 (2C)

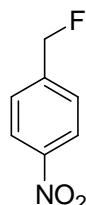
Secondaires : -

Tertiaires : 165,9 (2C)

Quaternaires : -

IR

3300 ; 1603 ; 1408 ; 1345 ; 1123 ; 1050

32 1-fluorométhyl-4-nitrobenzène

$C_7H_6FNO_2$
Mol. Wt.: 155,13

Dans un ballon de 5 ml, on introduit le TBABF (300 mg, 1 mmol), séché à 100°C sous vide pendant ½ heure, puis la triéthylamine (0,14 ml, 1 mmol), le fluorure de cyanuryle (80µl, 1mmol) et l'alcool 4-nitrobenzylique (38 mg, 0,25 mmol) dilué dans la DMF (0,5 ml). Le mélange obtenu est chauffé à 110°C pendant 8 heures.

Après refroidissement, il est dilué dans le dichlorométhane (5ml) et est lavé à la saumure (3x5ml). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous vide.

Le composé fluoré est alors isolé par chromatographie sur colonne de silice (éluant: Hexane/CH₂Cl₂: 8/2) avec un rendement de 30% (11 mg ; 0,3 mmol).

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

5,52 (d, J=46,8 Hz ; 2H) ; 7,55 (d, J=8,8 Hz ; 2H) ; 8,27 (d, J=8,8 Hz ; 2H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

Primaires :

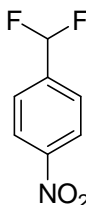
Secondaires : 82,9 (d, J=171 Hz)

Tertiaires : 123,8 ; 127,0 (d, J=7 Hz)

Quaternaires : 143,4 (J= 18 Hz) ; 148,0

RMN ¹⁹F (CDCl₃, 283 MHz)

-101,8

75 1,1-difluorométhyl-4-nitrobenzène

Dans un ballon de 5 ml, on introduit le TBABF (300 mg, 1 mmol), séché à 100°C sous vide pendant ½ heure, puis la triéthylamine (0,14 ml, 1 mmol), le fluorure de cyanuryle (80µl, 1mmol), le 4-nitrobenzylaldéhyde (38 mg, 0,25 mmol) et le diphénylsulfoxyde (202 mg, 1 mmol). Le mélange obtenu est chauffé à 110°C pendant 48 heures.

Après refroidissement, il est dilué dans le dichlorométhane (5ml) et est lavé à la saumure (3x5ml). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous vide.

Le composé fluoré est alors isolé par chromatographie sur colonne de silice (éluant: Hexane/CH₂Cl₂: 2/1) avec un rendement de 25% (10 mg ; 0,06 mmol).

RMN ^1H (CDCl_3 , 300 MHz)

6,75 (t, $J=56,6$ Hz, 1H) ; 7,72 (d, $J=8,3$ Hz, 2H) ; 8,33 (d, $J=8,3$ Hz, 2H)

RMN ^{13}C (CDCl_3 , 75 MHz)

Primaires : -

Secondaires : -

Tertiaires : 113,3 (t, $J=240$ Hz) ; 127,1 (t, $J=6$ Hz, 2C) ; 149,3 (2C)

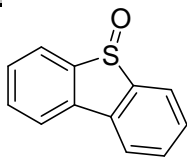
Quaternaires : 140,3 (t, $J=23$ Hz), 149,5

RMN ^{19}F (CDCl_3 , 283 MHz)

-113,4

IR

1531 ; 1352 ; 1217 ; 1078

160 5-oxycide de benzothiophène

C₁₂H₈OS
Mol. Wt.: 200,26

Dans un ballon de 25 ml surmonté d'un réfrigérant, sont ajoutés successivement le dibenzothiophène (2g, 10,9 mmol), 7 ml d'acide acétique glacial et 5 ml d'une solution d'eau oxygénée à 35%. Le mélange est chauffé à reflux jusqu'à obtention d'un mélange homogène. Le bain d'huile est alors retiré et la solution est laissée à refroidir jusqu'à température ambiante. Le produit se met à cristalliser. On dilue avec 20 ml d'eau distillée puis filtre le solide sur Büchner. Après séchage au dessiccateur sous vide (P₄O₁₀) et recristallisation dans le benzène (50ml), on obtient le sulfoxyde sous la forme d'aiguilles incolores (1,95g ; 9,7 mmol ; 89%).

Référence : Gilman, H. ; Esmay, D.L. *J. Am. Chem. Soc.* **1954**, 74, 2021-2024

Point de fusion : 185°C

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

7,49-7,54 (*ps*-td, J=7,6 Hz, J=1 Hz, 2H) ; 7,58-7,66 (*ps*-td, J=7,6 Hz, J=1 Hz, 2H) ; 7,79 (d, J=7,6 Hz, 2H) ; 7,8 (d, J=7,6 Hz, 2H)

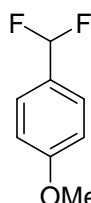
RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

Primaires :

Secondaires :

Tertiaires : 121,6 ; 122,1 ; 130,4 ; 133,9

Quaternaires : 131,6 ; 137,7

84 1,1-difluorométhyl-4-méthoxybenzène

C₈H₈F₂O
Mol Wt : 158,15

Dans un ballon de 5 ml, on introduit le TBABF (300 mg, 1 mmol), séché à 100°C sous vide pendant ½ heure, puis la triéthylamine (0,14 ml, 1 mmol), le fluorure de cyanuryle (80µl, 1mmol), l'anisaldéhyde (68 mg ; 0,5 mmol) et le diphénylsulfoxyde (202 mg, 1 mmol). Le mélange obtenu est chauffé à 80°C pendant 48 heures.

Après refroidissement, il est dilué dans le dichlorométhane (5ml) et est lavé à la saumure (3x5ml). La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous vide.

Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole/dichlorométhane 4/1). Le 1-difluorométhyl-4-méthoxybenzène se présente sous la forme d'une huile incolore. Il est obtenu avec un rendement de 89% (70 mg ; 0,45mmol).

Eluant : éther de pétrole/dichlorométhane 3 : 1

Révélateur : UV, KMNO₄

R_f : 0,41

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

3,85 (s, 3H) ; 6,62 (t, J=56,8 Hz, 1H) ; 6,96 (d, J=8,9 Hz, 2H) ; 7,45 (d, J=8,9 Hz, 2H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

Primaires : 55,34

Secondaires :

Tertiaires : 114,0 ; 114,9 (t, J=237 Hz) ; 127,1 (t, J=6Hz)

Quaternaires : 126,5 (t, J=23 Hz), 161,4

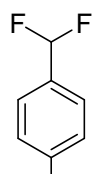
RMN ¹⁹F (CDCl₃, 283 MHz)

-108,2

IR

2963 ; 1627 ; 1532 ; 1265 ; 1020

85 1,1-difluorométhyl-4-méthoxybenzène



NMe₂
C₉H₁₁F₂

Mol Wt : 171,19

Dans un ballon de 5 ml, on introduit le TBABF (300 mg, 1 mmol), séché à 100°C sous vide pendant ½ heure, puis la triéthylamine (0,14 ml, 1 mmol), le fluorure de cyanuryle (80µl, 1mmol), le diméthylaminobenzaldéhyde (75 mg ; 0,5 mmol) et le diphénylsulfoxyde (202 mg, 1 mmol). Le mélange obtenu est chauffé à 80°C pendant 48 heures.

Après refroidissement, il est dilué dans le dichlorométhane (5ml) et est lavé à la saumure (3x5ml).

La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée puis concentrée sous vide.

Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : éther de pétrole/dichlorométhane 1/9). Le produit obtenu se présente sous la forme d'une huile incolore et est obtenu avec un rendement de 82% (70 mg ; 0,41 mmol).

Eluant : Dichlorométhane

Révélateur : UV, KMnO₄

R_f : 0,5

RMN ¹H (CDCl₃, 300 MHz)

2,98 (s, 6H) ; 6,58 (t, J=57Hz, 1H) ; 6,7 (d, J=8,1Hz, 2H) ; 7,35 (d, J=8,1Hz, 2H)

RMN ¹³C (CDCl₃, 75 MHz)

Primaires : 40,1

Secondaires : -

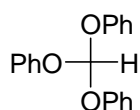
Tertiaires : 114,9 (d, J=237Hz) ; 126,6 (d, J=6Hz, 2C) ; 111,5 (2C)

Quaternaires : 121,7 (d, J=23 Hz) ; 151,9

RMN¹⁹F (CDCl₃, 283 MHz)
-106,9

IR
2903 ; 1622 ; 1061 ; 991

166 Orthoformate de phényle



C₁₉H₁₆O₃
Mol. Wt.: 292,33

A une solution de NaH (850 mg, 23,1 mmol) dans le THF (5ml), est ajouté, à 0°C, le phénol (2,17g, 23,1 mmol) dans 10 ml de THF. Le mélange est ensuite chauffé à 60°C pendant deux heures.

Il est ensuite refroidi dans un bain de glace, puis le chlorure de difluorométhylsulfonyle (1,4g, 7,7 mmol) est ajouté au goutte à goutte. Un précipité se forme immédiatement et la manipulation est agitée à température ambiante pendant 24 heures.

Le milieu est hydrolysé à l'eau glacée (15ml), puis est extrait à l'éther (3 x 15 ml). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée de chlorure d'ammonium (10ml) et de saumure (10ml). Elles sont ensuite séchées sur sulfate de magnésium, filtrées et concentrées sous vide.

Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : Ether de pétrole/Acétate d'éthyle 98/2). Après concentration, il se présente sous la forme d'un solide blanc (270 mg ; 0,92 mmol ; 12%)

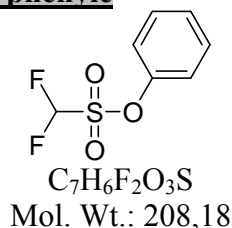
Eluant : Ether de pétrole/Acétate d'éthyle 95/5

Révéléateur : UV, Vanilline

Rf : 0,51

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃)
6,67 (s, 1H) ; 7,1-7,2 (m, 9H) ; 7,3-7,4 (m, 6H)

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃)
Primaires: -
Secondaires: -
Tertiaires: 111,0 ; 121,8 (6C) ; 124,4 (3C) ; 129,8 (6C)
Quaternaires: 159,0 (3C)

167 difluorométhanesulfonate de phényle

A une solution de NaH (2,9 g ; 72,6 mmol) dans le THF (20 ml), est ajouté au goutte à goutte, à 0°C, le phénol (6,83 g ; 72,6 mmol) dans 30 ml de THF. Le tout est laissé sous agitation magnétique à température ambiante pendant une heure, puis est chauffé à 60°C pendant une heure. Le milieu est ensuite refroidi à -78°C et le chlorure de difluorométhylsulfonyle (5,46ml ; 36,3 mmol) est ajouté. La manipulation évolue ensuite à température ambiante pendant une journée. Le milieu est hydrolysé à l'acide chlorhydrique 1M glacé (60ml) puis est extrait à l'éther (3 fois 30 ml). Les phases organiques réunies sont lavées avec une solution saturée en bicarbonate de sodium, à l'eau et à la saumure (3 x 30 ml). Elles sont ensuite séchées sur sulfate de sodium, filtrées et concentrées sous vide. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant : Ether de pétrole/acétate d'éthyle 95/5). Le produit obtenu se présente sous la forme d'une huile légèrement jaune (4,1 g ; 19,7 mmol ; 54%).

Eluant : éther de pétrole/acétate d'éthyle

Révéléateur : UV, vanilline

Rf : 0,23

RMN¹H (300 MHz, CDCl₃)

6,44 (t, J=52,6 Hz, 1H) ; 7,25-7,5 (m, 5H)

RMN¹³C (75 MHz, CDCl₃)

Primaires: -

Secondaires:-

Tertiaires: 112,7 (t, J=284 Hz) ; 121,7 (2C) ; 128,1 ; 130,4 (2C)

Quaternaires: 149,4

IR

1586 ; 1488 ; 1406 ; 1207 ; 1140 ; 890

SM (+EI)

m/z = 208 (M, 15)

pic de base : 94 (M⁺-CHF₂SO₂)

autres pics significatifs : 65,1 (M⁺-CHF₂-PhO) et 51,0 (M-PhOSO)

Conclusion générale

L'objectif de cette recherche était la mise au point de conditions permettant de convertir des alcools et des composés carbonylés (aldéhydes, cétones) en fluorures correspondants en n'utilisant que des anions fluorures (fluoration nucléophile).

Trois pistes principales ont été suivies :

- i) l'utilisation de fluorure de tosyle en présence d'imidazole
- ii) l'utilisation de sels de 2-fluoropyridinium (réactifs de Mukaiyama)
- iii) l'utilisation d'analogues du réactif de Vilsmeier (sel de chloroimminium et chlorure de cyanuryle)

Dans tous les cas, à des degrés divers, des conditions ont pu être trouvées pour permettre la réalisation des conversions visées et en conclusion de ces travaux il n'est pas exagéré de dire que l'objectif visé a été atteint puisqu'aucun des réactifs essayés ne requiert pour leur préparation une forme quelconque de fluor F^+ ; ce qui les distingue des réactifs habituellement utilisés pour effectuer ces transformations.

Les résultats obtenus sont parfois contrastés.

Avec le fluorure de tosyle, il n'y a pas d'avantage évident par rapport à la méthode classique consistant à former dans un premier temps un sulfonate puis à le traiter par un fluorure convenable. Dans le sous-chapitre intitulé « fluoration nucléophile » de la bibliographie formant le chapitre I, nous avons rassemblé de façon assez complète et discuté de façon critique cet aspect, et il ressort de cette revue que cette méthode « en deux temps » permet d'obtenir de très bons résultats avec les alcools simples (aliphatiques), ou activés (benzyliques).

Si la combinaison fluorure de tosyle-imidazole proposée ne surpasse pas, loin s'en faut, cette méthode classique, elle se révèle cependant intéressante dans le cas d'aldéhydes non énolisables (benzaldéhydes). On peut alors observer une oxydation de l'aldéhyde avec formation d'un benzoyl-imidazole et mieux, en opérant en présence d'un alcool, de préférence le méthanol, mais également avec *t*-BuOH, les benzoates correspondants.

La seconde piste est apparue la plus satisfaisante. Combinée avec un hydrogénodifluorure d'ammonium, le tosylate de 2-fluoro-N-méthylpyridinium a permis de convertir avec des rendements acceptables divers alcools et composés carbonylés, notamment des α -dicétones en, respectivement, dérivés mono et difluorés ; de façon intéressante, en limitant le taux de conversion, on peut obtenir à partir d' α -hydroxyesters homochiraux des α -fluoroesters ayant une pureté optique tout à fait honorable.

L'étude assez poussée des conditions – solvant, température, additifs – a permis d'optimiser, dans une certaine mesure les sélectivités. Si les taux de conversion restent dans beaucoup de cas incomplets, cette méthode relativement originale de fluoration nucléophile à l'aide du réactif de Mukaiyama apparaît dans l'ensemble satisfaisante lorsqu'on considère les objectifs fixés : à la différence du DAST, qui est le réactif de référence dans le domaine, seuls des anions fluorures sont utilisés.

La troisième est, en regard de la précédente, moins prometteuse : les avantages espérés de l'utilisation d'amides aromatiques pour préparer, à l'aide de fluorures alcalins, des analogues du réactif de

Yarovenko ne se sont pas clairement manifestés, cela en raison de réactions secondaires de dégradation des réactifs : si dans quelques cas – exemple : la combinaison α -difluoro-N-diéthylbenzylamine.hydrogénodifluorure d'ammonium (ou de potassium) – la difluoration d'aldéhydes a pu être observée, ces réactifs restent de modestes agents de fluoration de composés carbonylés, inférieurs en terme d'efficacité au DAST.

Finalement, bien que brièvement étudiée, l'utilisation du chlorure de cyanuryle a permis de mettre en évidence une possibilité d'activation de ce réactif par les diarylsulfoxydes et les dialkylamides et ceci semble applicable à d'autres dérivés, comme par exemple les réactifs de Yarovenko.

En conclusion, ces travaux s'avèrent utiles : de nouvelles conditions de fluorations nucléophiles d'alcools et de composés carbonylés ont été trouvées et quelques pistes pour le développement de réactifs efficaces ont été défrichées.