

THÈSE

Pour l'obtention du grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE POITIERS
UFR des sciences fondamentales et appliquées
Institut de chimie des milieux et matériaux de Poitiers - IC2MP
(Diplôme National - Arrêté du 7 août 2006)

École doctorale : Sciences pour l'environnement - Gay Lussac (La Rochelle)
Secteur de recherche : Chimie organique, minérale, industrielle

Présentée par :
Benoît Metayer

Activation acide ou superacide : synthèse de nouveaux composés azotés fluorés et polycycliques

Directeur(s) de Thèse :
Sébastien Thibaudeau, Agnès Martin-Mingot

Soutenue le 07 novembre 2014 devant le jury

Jury :

Président	Gwilherm Evano	Professeur, Université Libre de Bruxelles
Rapporteur	Thierry Lequeux	Professeur des Universités, Université de Caen
Rapporteur	Fabienne Grellepois	Maître de conférences, Université de Reims
Membre	Sébastien Thibaudeau	Maître de conférences, Université de Poitiers
Membre	Agnès Martin-Mingot	Maître de conférences, Université de Poitiers
Membre	Yannick Pouilloux	Professeur des Universités, Université de Poitiers

Pour citer cette thèse :

Benoît Metayer. *Activation acide ou superacide : synthèse de nouveaux composés azotés fluorés et polycycliques* [En ligne]. Thèse Chimie organique, minérale, industrielle. Poitiers : Université de Poitiers, 2014. Disponible sur Internet <<http://theses.univ-poitiers.fr>>

THESE

Pour l'obtention du Grade de
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE POITIERS
Faculté des Sciences Fondamentales et Appliquées
(Diplôme National - Arrêté du 7 Août 2006)

Ecole Doctorale : Sciences pour l'Environnement - Gay Lussac
Secteur de Recherche : chimie Organique, Minérale et Industrielle

Présentée par :

Benoît METAYER

ACTIVATION ACIDE OU SUPERACIDE : SYNTHESE DE NOUVEAUX COMPOSES AZOTES FLUORES ET POLYCYCLIQUES

Directeurs de thèse :

Sébastien THIBAudeau, Maître de Conférences (HDR), Université de Poitiers
Agnès MARTIN-MINGOT, Maître de Conférences, Université de Poitiers

Soutenu le 7 Novembre 2014
devant la commission d'examen

JURY

Pr Thierry LEQUEUX	Professeur, ENSICAEN, Caen	Rapporteur
Dr Fabienne GRELLEPOIS	Maître de Conférences (HDR), Université de Reims	Rapporteur
Pr Gwilherm EVANO	Professeur, Université Libre de Bruxelles	Président
Pr Yannick POUILLOUX	Professeur, Université de Poitiers	Examinateur
Dr Sébastien THIBAudeau	Maître de Conférences (HDR), Université de Poitiers	Examinateur
Dr Agnès MARTIN-MINGOT	Maître de Conférences, Université de Poitiers	Examinateur

Avant d'exposer les travaux qui ont permis la réalisation de ce manuscrit, je tenais à remercier toutes les personnes qui sont intervenues tout au long de ces trois années.

Un très grand merci à Monsieur Sébastien Thibaudeau et Madame Agnès Mingot, mes directeurs de thèse, qui m'ont accueilli dans le groupe « Supercide » de l'institut de recherche « Institut de Chimie des Milieux et des Matériaux de Poitiers », UMR 7285.

Merci pour la confiance que vous m'avez témoignée tout au long de ce travail, merci pour votre patience et votre disponibilité, merci pour les conseils que vous m'avez apportés durant ces trois ans.

Je tenais à remercier les membres du jury qui ont accepté de juger ce travail.

Monsieur Thierry Lequeux, Professeur à l'Université de Caen.

Madame Fabienne Grellepois, Maître de Conférence à l'Université de Reims.

Monsieur Gwilherm Evano, Professeur à l'Université Libre de Bruxelles.

Monsieur Yannick Pouilloux, Professeur à l'Université de Poitiers.

Je tenais à remercier Gwilherm Evano de m'avoir accueilli dans son laboratoire lors d'une semaine de formation. Merci également aux membres de son équipe, Kévin, Cédric et Nicolas, sans lesquels une partie de ces travaux n'auraient pas pu être réalisés.

Merci à Christian Bachmann pour son aide et son expertise.

Mes remerciements s'adressent en particulier à tous les membres du groupe « superacide », Jean-Marie, Hélène, Guillaume, Alexandre et Longin pour tous ces moments de complicité.

Merci également aux membres de l'équipe, Yves, Martine, Joëlle, Isabelle, Brigitte, Francis, Bruno, Sébastien, Mickael, Jérôme (X 2), Frédéric et Charles, pour vos conseils et votre convivialité.

Merci à Romain, Fatima, Nathalie, Nelly, Soizic, Yoan, Jaufret, Thibault, Éric, Anne-Juliette, Amélie, Virginie, Noël, Alexandra et Alexandre pour votre bonne humeur et les moments de complicité passés en votre compagnie.

Je remercie également Nadège, Patrick, Lilian, Fabien, Omar, Faudil, Raphaël, Faustine, Claire et Sylvie, et tous les membres de l'institut avec lesquels nous avons passé d'agréables moments.

Un dernier mot, et surement le plus important, pour dire un grand merci à mes parents, Monique et Dominique, mes sœurs, Lucie et Laetitia, ainsi qu'à tous les membres de ma famille qui ont toujours été présents et m'ont soutenu, et à Pauline qui partage mon quotidien.

Je n'oublie pas tous les autres, merci pour tous ces bons moments.

A ma famille, à mes amis

ABBREVIATIONS

Ac : acétyle

Ar : aromatique

Bn : benzyle

Bu : butyle

D : debye

d : doublet

DEPT :Distortionless Enhancement by Polarization Transfer

DFT : Density Functionnal Theory

DMF : diméthylformamide

DMSO : diméthylsulfoxyde

éq : équivalent

Et : éthyle

EWG : Electron Withdrawing Group (groupement électroattracteur)

h : heure

Hz : herz

IC₅₀ : concentration inhibitrice médiane

iPr : isopropyle

IR : Infra-Rouge

m : multiplet

Me : méthyle

min : minute

Ms : mésyle

NOE : Nuclear Overhauser Effect

Ns : nosyle

Nu : nucléophile

p : pentuplet

Pf : point de fusion

Ph : phényle

ppm : partie par million

Pr : propyle

q : quadruplet

RMN : Résonance Magnétique Nucléaire

s : singulet

sept : septuplet

sext : sextuplet

SMHR : Spectrométrie de Masse Haute Résolution

t : triplet

$T_{1/2}$: temps de demi-vie

t-Bu : *tert*-butyle

Tf : trifluorométhylsulfonyle

Ts : tosyle

UV : ultraviolet

Sommaire

TABLE DES MATIERES

Introduction.....	1
Généralités.....	5
I. L'atome de fluor et les composés fluorés	7
I. A. Propriétés physico-chimiques de l'atome de fluor	8
I. B. Effets du fluor sur les propriétés des composés organiques	9
I. B. 1. Lipophilie	9
I. B. 2. Polarité	10
I. B. 3. Point d'ébullition.....	10
I. B. 4. Liaisons hydrogène	11
I. B. 5. Acidité et basicité.....	12
I. B. 6. Conformation des molécules fluorées.....	12
I. B. 6. a. Effet <i>gauche</i> du fluor.....	13
I. B. 6. b. Interaction dipôle-dipôle	13
I. B. 6. c. Interaction charge-dipôle.....	13
I. B. 7. Effets du fluor sur la stabilité des intermédiaires réactionnels	14
I. B. 7. a. Effets sur les carbocations.....	14
I. B. 7. b. Effets sur les carbanions	15
I. B. 7. c. Effets sur les radicaux	16
I. C. Composés fluorés naturels et de synthèse.....	16
I. C. 1. Composés naturels fluorés	16
I. C. 1. a. Le fluor sur Terre	16
I. C. 1. b. Le fluor dans les composés organiques naturels	17
I. C. 2. Composés organiques azotés fluorés en chimie médicinale	18
I. C. 2. a. Stabilité métabolique.....	20
I. C. 2. b. Biodisponibilité.....	21
I. C. 2. c. Interactions drogue-récepteur.....	22
I. D. Utilisation du fluor pour la conception de mimes	23
I. D. 1. Mimes fluorés de fonctions.....	23

I. D. 1. a. Remplacement d'un atome d'hydrogène par un atome de fluor	23
I. D. 1. b. Remplacement d'un groupement hydroxyle par un atome de fluor	24
I. D. 1. c. Autres bioisostères fluorés de fonctions chimiques monovalentes.....	25
I. D. 1. d. Bioisostères fluorés de cétones et d'aldéhydes.....	26
I. D. 2. Isostérisme de la fonction amide.....	28
I. D. 2. a. Substitution par un éthyle fluoré.....	29
I. D. 2. b. Substitution par une trifluoroéthylamine	29
I. D. 2. c. Substitution par un (trifluorométhyl)éthylène.....	30
I. D. 2. d. Substitution par un fluoroéthylène.....	31
II. Les milieux fluorants acides et superacides	35
II. A. Les milieux superacides.....	35
II. A. 1. Définition.....	35
II. A. 2. Acidité et types de superacides.....	36
II. A. 2. a. Types de superacides	36
II. A. 2. b. Acidité des superacides	36
II. A. 3. Les milieux superacides fluorants	38
II. A. 3. a. Structure du HF anhydre.....	38
II. A. 3. b. Structure du mélange HF / SbF ₅	39
II. B. Les mélanges HF / base	40
II. B. 1. Structure des mélanges HF / base	40
II. B. 2. Le mélange HF / pyridine	42
Résultats et Discussions.....	43
Chapitre I.....	45
I. Activation superélectrophile	47
I. A. Définition	47
I. B. Classification des superélectrophiles	48
I. C. Superélectrophiles azotés	50
II. Résultats précédents sur les composés azotés aromatiques.....	53
II. A. Résultats précédents sur les sulfonamides.....	54
II. B. Résultats précédents sur les anilines.....	55

III. Projet sur les <i>N</i> -arylbenzènesulfonamides insaturés	56
III. A. Objet de l'étude	56
III. B. Préparation des <i>N</i> -allyl- <i>N</i> -arylbenzènesulfonamides	58
III. C. Résultats obtenus pour la cyclisation	59
III. C. 1. Mise au point des conditions opératoires	59
III. C. 2. Etude mécanistique.....	62
III. C. 3. Méthode alternative pour la synthèse des <i>N</i> -arylsultames	65
III. D. Résultats pour l'hydrofluoration	67
III. D. 1. Mise au point des conditions opératoires	67
III. D. 2. Généralisation de la réaction.....	69
III. D. 3. Identification des structures	72
III. D. 4. Mécanisme de l'hydrofluoration	74
IV. Tests biologiques	75
IV. A. Les anhydrases carboniques.....	75
IV. A. 1. Définition	75
IV. A. 2. Inhibiteurs d'anhydrases carboniques.....	76
IV. B. Résultats des tests biologiques	77
V. Conclusion	81
Chapitre II	83
I. Etat de l'art	85
II. Hydrofluoration des ynamides.....	87
II. A. Synthèses d' α -fluoroénamides	87
II. B. Synthèse et réactivité des ynamides.....	89
II. B. 1. Synthèse des ynamides	89
II. B. 2. Réactivité des ynamides.....	90
II. B. 3. Synthèses d' α -haloénamides à partir d'ynamides	92
II. C. Résultats pour l'hydrofluoration des ynamides	94
II. C. 1. Résultats précédents sur l'hydrofluoration des ynamides	94
II. C. 2. Mise au point des conditions opératoires.....	94

II. C. 3. Généralisation de la réaction.....	96
II. C. 4. Identification des structures	102
II. C. 5. Etude mécanistique et stéréosélectivité	103
III. Validation structurale de l'isostérisme	107
III. A. Techniques et méthodes	108
III. B. Résultats obtenus	109
III. C. Discussion du caractère isostère	111
III. C. 1. Discussion sur les urées et les α -fluoroénamines non substituées	111
III. C. 2. Discussion sur les urées et les α -fluoroénamines substituées	114
IV. Polycyclisation des ynamides.....	117
IV. A. Etat de l'art.....	117
IV. A. 1. Composés polycycliques naturels et bioactifs	117
IV. A. 2. Réactions en cascade.....	118
IV. B. Résultats obtenus pour la polycyclisation des ynamides	119
IV. B. 1. Mise au point des conditions opératoires	119
IV. B. 2. Développement de la réaction de polycyclisation.....	124
IV. B. 3. Identification des structures	131
IV. B. 4. Détermination du mécanisme.....	132
IV. B. 5. Application à la réaction de polycyclisation-fluoration	135
V. Conclusion	137
Conclusion générale.....	139
Partie expérimentale.....	143
I. Outils et méthodes.....	145
I. A. Suivi des réactions et purifications	145
I. B. Caractérisation des composés obtenus	145
I. C. Manipulation des superacides à base d'acide fluorhydrique	146
II. Chapitre I.....	146
II. A. Synthèse des produits	146
II. A. 1. Préparation des substrats de départ.....	146

II. A. 2. Hydrofluoration des <i>N</i> -allyl- <i>N</i> -arylbenzènesulfonamides.....	148
II. A. 3. Synthèse des <i>N</i> -arylsultames	161
II. B. Etude mécanistique	165
II. B. 1. RMN <i>in situ</i> à basse température	165
II. B. 2. Piégeage de l'intermédiaire	166
III. Chapitre II.....	167
III. A. Hydrofluoration des ynamides	167
III. B. Validation structurale de l'isostérisme	191
III. B. 1. Détail des calculs	191
III. B. 2. Structures non substituées	192
III. B. 3. Structures méthylées.....	195
III. B. 4. Structures ter-butylées	201
III. B. 5. Structures phénylées.....	207
III. C. Polycyclisation des ynamides.....	213
III. C. 1. Polycyclisation	213
III. C. 2. Polycyclisation fluoration.....	223
III. C. 3. RMN <i>in situ</i> à basse température.....	225
Bibliographie	227

Introduction

De par son rôle dans les processus biologiques, l'atome d'azote est un élément incontournable de la chimie du vivant. En revanche, bien qu'aussi abondant que l'atome d'azote à la surface terrestre, l'atome de fluor ne se rencontre que très rarement dans les composés organiques naturels. Pourtant, grâce à ses propriétés particulières, cet élément est devenu au cours de ces dernières années un élément clé en chimie médicinale.

De ce fait, la recherche de nouvelles méthodes de synthèse permettant l'accès à des composés azotés fluorés ou à des structures azotées polycycliques est devenu un réel challenge.

L'utilisation des milieux acides et superacides permet d'accéder rapidement à des structures élaborées, difficilement accessibles par les méthodes dites « classiques » de chimie organique. Le comportement surprenant des composés azotés insaturés dans de tels milieux offre de nombreuses possibilités pour l'obtention de composés biologiquement actifs à forte valeur ajoutée.

Ce travail rapporte une étude de la réactivité de composés azotés insaturés en milieux acides et superacides, permettant l'obtention de nouvelles structures azotées fluorées et azotées polycycliques à forte valeur ajoutée.

Tout d'abord, nous examinerons plus en détail l'atome de fluor, en étudiant ses propriétés physiques, et l'intérêt de son utilisation en chimie médicinale. Puis les milieux fluorants acides et superacides seront décrits.

Une première étude vise à appréhender la réactivité de sulfonamides insaturés en milieu superacide.

Dans un second temps, l'activation d'ynamides en conditions acide et superacide sera analysée, afin de réaliser l'hydrofluoration et la polycyclisation de ces composés. Le bioisostérisme potentiel des α -fluoroénamides obtenus vis-à-vis des urées sera également discuté.

Généralités

I. L'atome de fluor et les composés fluorés¹

La chimie organique du fluor a connu un essor phénoménal ces dernières années. Pourtant, la connaissance de l'existence de composés fluorés est beaucoup plus ancienne. En effet, c'est en 1886 que cet atome est isolé pour la première fois par Henri Moissan.² Cette découverte lui vaudra le prix Nobel de chimie en 1906.

Le fluor est longtemps resté un élément étudié seulement par les chimistes minéralistes. Il faudra attendre le début des années 1960 pour que les propriétés thérapeutiques des molécules organiques fluorées commencent à être explorées, suite à la découverte des propriétés antitumorales du 5-fluorouracile par Heidelberger (Figure 1).³

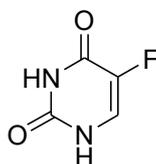


Figure 1 : 5-fluorouracile

Depuis le début des années 1980, le fluor est devenu un élément clé non seulement en chimie médicinale, mais également en agrochimie. La figure suivante décrit la croissance du nombre de composés fluorés bioactifs commerciaux au cours des dernières décennies (Figure 2).⁴

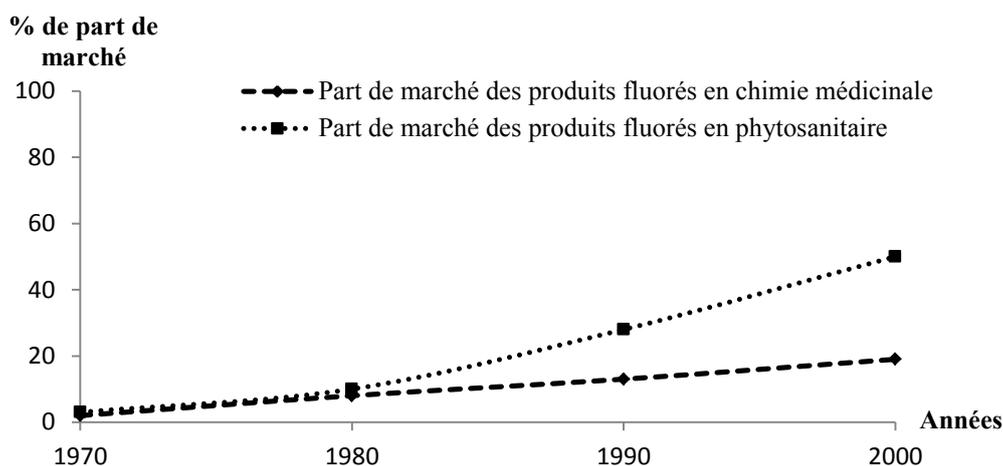


Figure 2 : Evolution des parts de marché des produits fluorés de 1970 à 2000

¹ *Chimie Bioorganique et Médicinale du Fluor*, Begué J.-P., Bonnet-Delpon D., CNRS Edition, Paris, **2005**, 1 - 25.

² Moissan H., *C. R. Acad Sc.*, **1886**, 103, 202.

³ Heidelberger C., Chaudhuri N. K., Danneberg P., Mooren D., Griesbach L., Duschinsky R., Schnitzer R. J., Plevin E., Scheiner J., *Nature*, **1957**, 179 (4561), 663 - 666.

⁴ Bégué J.-P., Bonnet-Delpon D., *L'Actualité Chimique*, **2006**, 301-302, 83 - 87.

Les propriétés physico-chimiques de l'atome de fluor sont uniques. L'introduction d'un atome de fluor dans les composés organiques bioactifs induit des modifications au niveau de la stabilité métabolique, de la toxicité, ou encore de la biodisponibilité, ce qui explique sa forte utilisation actuelle en chimie médicinale.

Dans cette introduction, nous nous focaliserons sur les effets et l'utilisation du fluor en chimie organique et médicinale.

I. A. Propriétés physico-chimiques de l'atome de fluor

L'atome de fluor possède des caractéristiques très particulières, pouvant être utilisées en chimie médicinale. Les valeurs de certains paramètres sont reportées dans le tableau suivant (Tableau 1) et comparées à celles d'autres atomes.⁵

Tableau 1 : Propriétés de l'atome de fluor et de certains éléments communs

Atome X	Rayon de Van der Walls (Å)	Electronégativité de Pauling	Longueur de liaison C-X (Å)
H	1,20	2,1	1,09
F	1,47	4,0	1,40
Cl	1,75	3,2	1,77
Br	1,85	2,8	1,97
O	1,52	3,5	1,43

L'atome de fluor est le deuxième plus petit atome de la classification périodique. Son rayon de Van der Walls est intermédiaire entre celui de l'hydrogène et de l'oxygène.

La longueur moyenne de la liaison simple carbone-fluor est proche de celles des liaisons carbone-hydrogène et carbone-oxygène (Tableau 1). Ainsi, l'atome de fluor est souvent utilisé en chimie médicinale pour substituer un atome d'hydrogène ou d'oxygène, modifiant peu le volume de la molécule.

Les liaisons carbone-fluor sont beaucoup plus stables que les liaisons carbone-hydrogène, carbone-oxygène, ou autres liaisons carbone-halogène. La force de ces liaisons rend les composés organofluorés plus stables, augmentant leurs champs d'utilisations. Les

⁵ Hunter L., *Beilstein J. Org. Chem.*, **2010**, 6 (38).

liaisons carbone-fluor sont fortement polarisées, entraînant des variations importantes des propriétés physiques par rapport aux composés analogues non fluorés.

La très forte électronégativité de l'atome de fluor lui confère toujours un caractère inductif attracteur fort lorsqu'il est porté par un carbone, mais il est également donneur d'électrons par mésomérie (Figure 3).¹

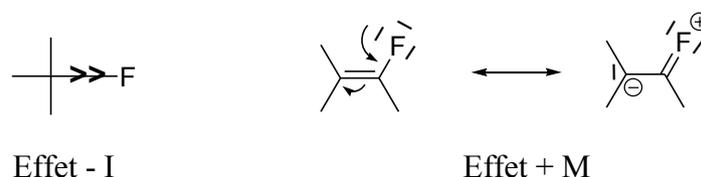


Figure 3 : Effets électroniques de l'atome de fluor

I. B. Effets du fluor sur les propriétés des composés organiques⁶

L'introduction d'un ou plusieurs atomes de fluor dans une molécule organique induit de nombreuses modifications sur les paramètres physico-chimiques des molécules organiques.

I. B. 1. Lipophilie⁷

La balance hydrophile / lipophile est un facteur important à prendre en compte lors de la conception d'un composé biologiquement actif. En effet, ces molécules doivent être suffisamment hydrophiles pour être transportées par les liquides biologiques, mais également suffisamment lipophiles pour passer les barrières cellulaires. Le fluor peut être utilisé pour trouver ce juste compromis.

En règle générale, l'introduction d'un atome de fluor sur un composé aromatique (ou lorsque le fluor est proche d'un système π) augmente la lipophilie. A l'inverse, l'introduction d'un atome de fluor sur un composé organique aliphatique décroît la lipophilie mais augmente l'hydrophobie.⁸ Cette propriété a pour conséquence, pour les produits fortement fluorés, la formation d'une troisième « phase fluorée » avec les solvants organiques et l'eau.

Le logarithme du coefficient de partage P d'une substance entre l'octanol et l'eau permet de comparer la lipophilie des molécules entre elles. Ainsi, plus le Log P d'un composé sera élevé, plus le composé sera lipophile et plus sa capacité à traverser les barrières

⁶ *Chemistry of Organic Fluorine Compounds II*, Hudlicky M., Pavlath A. E., American Chemical Society, Washington D. C., **1995**, 977 - 1020.

⁷ Smart B. E., *J. Fluorine Chem.*, **2001**, 109, (1), 3 - 11.

⁸ Biffinger J. C., Kim H. W., DiMagno S. G., *ChemBioChem*, **2004**, 5 (5), 622 - 627.

biologiques devrait être importante. Le tableau suivant montre l'évolution de la lipophilie (Log P) en fonction de la fluoration des molécules (Tableau 2).⁹

Tableau 2 : Coefficients de partition octanol-eau

	Log P		Log P		Log P
CH₄	1,09				
		CH₃-CH₃	1,81	CH₂=CH₂	1,13
CH₃F	0,51				
		CH₃-CF₃	0,75	CH₂=CF₂	1,24
CH₂F₂	0,20				

I. B. 2. Polarité¹⁰

Les composés organiques fluorés sont généralement moins polaires que leurs analogues non fluorés. Ainsi, les molécules perfluorées sont les moins polaires des composés organiques selon les indices de Middleton (P_s). En revanche, les alcools fluorés sont les plus polaires. Dans le tableau suivant, les indices de Middleton de solvants fluorés sont comparés à leurs analogues non fluorés (Tableau 3).

Tableau 3 : Indices de Middleton de solvants fluorés et de leurs analogues non fluorés

	P_s		P_s
n-C ₆ F ₁₄	0,00	n-C ₆ H ₁₄	2,56
(C ₄ F ₉) ₃ N	0,68	(C ₄ H ₉) ₃ N	3,93
C ₆ F ₆	4,53	C ₆ H ₆	6,95
CF ₃ CH ₂ OH	10,20	CH ₃ CH ₂ OH	8,05

I. B. 3. Point d'ébullition¹¹

Bien que leur masse molaire soit supérieure, et à l'inverse de ce qui est observé avec les autres halogènes, le point d'ébullition des composés aliphatiques fluorés est généralement inférieur à celui des analogues non fluorés (Tableau 4).

⁹ Sangster J., *J. Phys. Chem. Ref. Data.*, **1989**, 18 (3), 1111 - 1127.

¹⁰ Freed B. K., Biesecker J., Middleton W. J., *J. Fluorine Chem.*, **1990**, 48 (1), 63 - 75.

¹¹ *Organofluorine Chemistry : Principles and Commercial Applications*, Bank R. E., Smart B. E., Tatlow J. C., Eds Plenum Press, New York, **1994**, 57 - 88.

Tableau 4 : Points d'ébullition de composés fluorés et de leurs analogues non fluorés

	$T_{\text{éb}}$ (°C)		$T_{\text{éb}}$ (°C)
n-C ₆ H ₁₄	69	C ₃ H ₇ OC ₃ H ₇	90
n-C ₃ H ₇ -C ₃ F ₇	64		
n-C ₆ F ₁₄	57	C ₃ F ₇ OC ₃ F ₇	56

I. B. 4. Liaisons hydrogène

La question de l'existence de liaisons hydrogène avec le fluor a longtemps été controversée. Pourtant, la présence de ses trois doublets d'électrons non liants et la forte polarisation de la liaison C-F devrait en faire un bon accepteur de liaison hydrogène, définie par une longueur de liaison hétéroatome-hydrogène inférieure à 2,5 Å.¹²

Récemment, l'existence de telles interactions fluor-hydrogène a été démontrée par modélisation moléculaire sur différents systèmes, notamment organofluorés-eau, ou bien encore composés organiques-HF (Figure 4).¹³

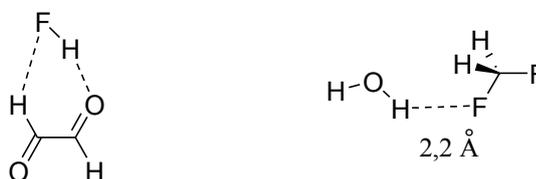


Figure 4 : Modélisation moléculaire de systèmes glyoxal-HF et difluorométhane-eau

Des liaisons hydrogène ont également été mises en évidence par cristallographie et par spectroscopie de dichroïsme circulaire d'analogues de ribonucléosides fluorés (Figure 5).¹⁴

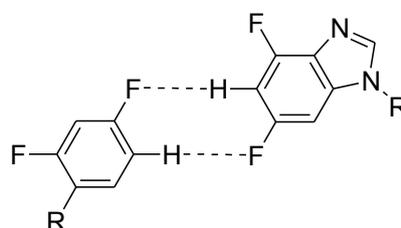


Figure 5 : Interactions inter-ribonucléosides

¹² Howard J. A. K., Hoy V. J., O'Hagan D., Smith G. T., *Tetrahedron*, **1996**, 52, (38), 12613 - 12622.

¹³ Schneider H. J., *Chem. Sci.*, **2012**, 3 (5), 1381 - 1394.

¹⁴ Parsch J., Engels J. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124 (20), 5664 - 5672.

I. B. 5. Acidité et basicité

L'électronégativité importante des groupements fluoroalkyles augmente fortement l'acidité des groupements acides carboxyliques, acides sulfoniques et alcools. Quelques valeurs de pKa de composés fluorés et de leurs analogues non fluorés sont reportés dans le tableau ci-dessous (Tableau 5).⁶

Tableau 5 : pKa d'acides fluorés et de leurs analogues non fluorés

	pKa		pKa
$\text{CH}_3\text{CO}_2\text{H}$	4,8	$\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$	-0,2
$\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$	-1,9	$\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$	-5,1
$\text{C}_6\text{H}_5\text{OH}$	10,0	$\text{C}_6\text{F}_5\text{OH}$	5,5

Cette caractéristique induit également une forte diminution de la basicité des amines (Tableau 6).¹⁵

Tableau 6 : Effet du fluor sur le pKa d'éthylamines

	pKa
$\text{CH}_3\text{CH}_2\text{NH}_3^+$	10,7
$\text{CH}_2\text{FCH}_2\text{NH}_3^+$	9,0
$\text{CHF}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$	7,3
$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{NH}_3^+$	5,7

I. B. 6. Conformation des molécules fluorées

Les atomes de fluor présents sur les molécules organiques peuvent y induire des conformations préférentielles.

¹⁵ Morgenthaler M., Scheizer E., Hoffmann-Röder A., Benini F., Martin R. E., Jaeschke G., Wagner B., Fischer H., Bendels S., Zimmerli D., Schneider J., Diederich F., Kansy M., Müller K., *ChemMedChem*, **2007**, 2 (8), 1100 - 1115.

I. B. 6. a. Effet *gauche* du fluor¹⁶

Les molécules fluorées peuvent être stabilisées par un effet d'hyperconjugaison. Il s'agit en fait d'une interaction entre une orbitale liante σ_{C-H} avec une orbitale antiliante σ^*_{C-F} . Dans le cas de la molécule de 1,2-difluoroéthane, la conformation *anti*, où les répulsions stériques sont moindres, est moins stable que la conformation *gauche*, *a priori* défavorisée (Figure 6). Cette conformation propre au fluor est appelée effet *gauche*.

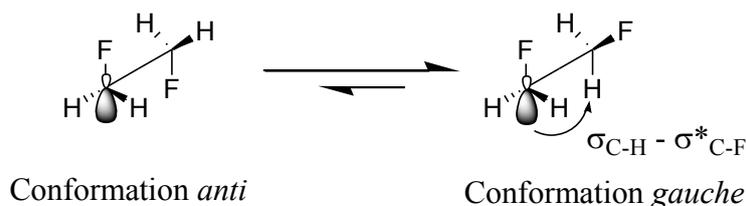


Figure 6 : Effet d'hyperconjugaison sur le 1,2-difluoroéthane

I. B. 6. b. Interaction dipôle-dipôle

La forte électronégativité de l'atome de fluor et le caractère ionique de la liaison C-F induit un moment dipolaire dans les molécules fluorées. Cette propriété se traduit par des interactions électrostatiques faibles, intra- ou inter-moléculaires, qui influencent la géométrie des molécules. Ces interactions peuvent par exemple être observées lorsqu'un composé fluoré bioactif se lie à son récepteur (Figure 7).¹⁷

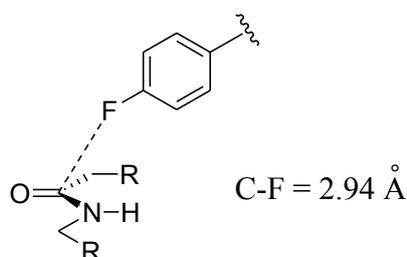


Figure 7 : Interaction drogue fluorée / protéine mise en évidence par cristallographie

I. B. 6. c. Interaction charge-dipôle

D'autres interactions électrostatiques peuvent influencer la conformation des molécules organofluorées. Lorsqu'un composé fluoré possède une charge positive sur un carbone voisin, une stabilisation est possible par interaction entre le dipôle C-F et cette charge. C'est le cas dans la molécule de 2-fluoroéthylammonium : une stabilisation est

¹⁶ Zimmer L. E., Sparr C., Gilmour R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50 (50), 11860 - 11871.

¹⁷ O'Hagan D., *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37 (2), 308 - 319.

observée par interaction fluor-ammonium, cette interaction, confirmée par calculs DFT et par analyse aux rayons X, étant plus stabilisante qu'un simple effet *gauche* (Figure 8).¹⁸

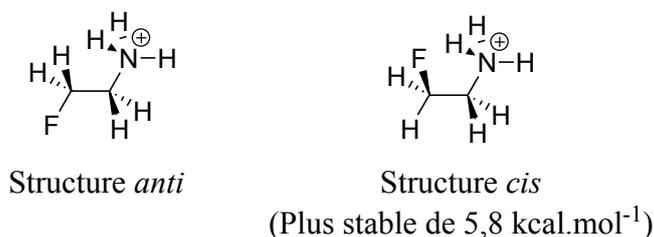


Figure 8 : Interaction dipôle-charge dans le 2-fluoroéthylammonium

Des interactions similaires peuvent être observées dans le cas de la 3-fluoropipéridine protonée : malgré l'encombrement stérique, le fluor se met préférentiellement en position axiale. Ce conformère est le seul observé en RMN 2D, la structure ayant été confirmée par calculs DFT et par analyse aux rayons X (Figure 9).¹⁹

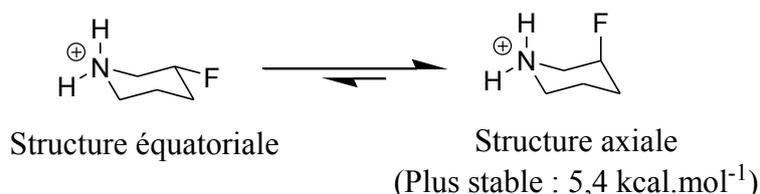


Figure 9 : Interaction dipôle-charge dans la 3-fluoropipéridine

I. B. 7. Effets du fluor sur la stabilité des intermédiaires réactionnels

I. B. 7. a. Effets sur les carbocations

Le fluor a des effets totalement différents sur la stabilisation des carbocations selon que ces derniers se trouvent en position α ou en position β du fluor.²⁰

Dans le cas d'un fluor directement lié au carbone portant la charge, malgré la très forte électronégativité de l'atome de fluor (- I), l'effet mésomère donneur (+ M) stabilise le carbocation. Comme avec les autres halogènes, cette stabilisation est possible par l'interaction d'un doublet non liant du fluor avec l'orbitale p vacante du cation. La stabilisation par le fluor reste néanmoins plus faible que celle induite par un groupement alkyle. Ce phénomène est

¹⁸ Briggs C. R. S., Allen M. J., O'Hagan D., Tozer D. J., Slawin A. M. Z., Goeta A. E., Howard J. A. K., *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, 2 (5), 732 - 740.

¹⁹ Sum A. M., Lankin D. C., Hardcastle K., Snyder J. P., *Chem. Eur. J.*, **2005**, 11 (5), 1579 - 1591.

²⁰ Carroll T. X., Thomas T. D., Bergersen H., Borve K. J., Saethre L. J., *J. Org. Chem.*, **2006**, 71 (5), 1961 - 1968.

illustré par les travaux de Beauchamp, qui a modélisé des carbocations fluorés en phase gaz (Figure 10).^{21, 22}

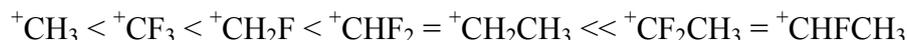


Figure 10 : Ordre de stabilité des carbocations fluorés modélisés en phase gaz

En revanche, dans le cas d'un carbocation β -fluoré, l'effet inductif électroattracteur (-I) du fluor diminue la densité électronique autour de la charge et la déstabilise. Ces carbocations sont donc très difficiles à générer ; ils ont néanmoins pu être observés par Olah grâce à l'utilisation de milieux superacides (Figure 11).²³



Figure 11 : Effet du fluor sur les carbocations

I. B. 7. b. Effets sur les carbanions

Dans le cas d'un fluor directement lié au carbone portant la charge négative, malgré la forte électronégativité stabilisante du fluor, l'interaction entre les doublets non liants du fluor et l'orbitale p du carbanion déstabilise ce dernier. Cet effet se traduit par la forme pyramidale de l'anion, diminuant ainsi les répulsions électroniques (Figure 12).²⁴



Figure 12 : Stabilisation d'un carbanion α -fluoré

En revanche, dans le cas d'un carbanion β -fluoré, la charge stabilisée par l'effet inductif (-I) électroattracteur du fluor et par hyperconjugaison peut entraîner l'élimination d'un ion fluorure (Figure 13).

²¹ Blint R. J., McMahon T. B., Beauchamp J. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96 (5), 1269 - 1278.

²² Williamson A. D., LeBreton P. R., Beauchamp J. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98 (10), 2705 - 2709.

²³ Olah G. A., Prakash G. K. S., Krishnamurthy V. V., *J. Org. Chem.*, **1983**, 48 (25), 5116 - 5117.

²⁴ Farnham W. B., *Chem. Rev.*, **1996**, 96 (5), 1633 - 1640.

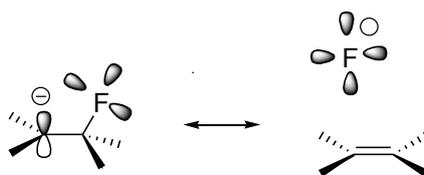


Figure 13 : Elimination dans un carbanion β -fluoré

I. B. 7. c. Effets sur les radicaux²⁵

L'effet inductif attracteur (- I) du fluor déstabilise les radicaux. Dans le cas d'un fluor directement lié au carbone portant le radical, les radicaux prennent une forme pyramidale, liée à la stabilisation par résonance ; c'est le cas pour les radicaux $\bullet\text{CH}_2\text{F}$, $\bullet\text{CHF}_2$ et $\bullet\text{CF}_3$ comparés au radical $\bullet\text{CH}_3$. L'énergie de dissociation de la liaison C-H de divers fluorométhanés illustre cette stabilisation des radicaux formés (Tableau 7).

Tableau 7 : Energie de dissociation de la liaison C-H des fluorométhanés

	H-CH ₃	H-CH ₂ F	H-CHF ₂	H-CF ₃
$E_{\text{C-H}}$ (kcal.mol ⁻¹)	104,8	101,2	103,2	106,7

Dans le cas d'un radical β -fluoré, le fluor a toujours un effet déstabilisant. L'énergie de dissociation de la liaison C-H de différents fluoroéthanés, déterminée par calculs DFT, montre cette déstabilisation (Tableau 8).

Tableau 8 : Energie de dissociation de la liaison C-H de fluoroéthanés

	H-CH ₂ CH ₃	H-CH ₂ CH ₂ F	H-CH ₂ CHF ₂	H-CH ₂ CF ₃
$E_{\text{C-H}}$ (kcal.mol ⁻¹)	97,7	99,6	101,3	102,0

I. C. Composés fluorés naturels et de synthèse

I. C. 1. Composés naturels fluorés

I. C. 1. a. Le fluor sur Terre

Le fluor est un élément relativement abondant sur Terre. Il représente 0,03 % des éléments chimiques sur la planète, soit 0,0525 % de la masse de la croûte terrestre. Cette

²⁵ Dolbier W. R. Jr., *Chem. Rev.*, **1996**, 96 (5), 1557 - 1584.

quantité en fait le treizième élément du tableau périodique en terme d'abondance, et le premier des halogènes.²⁶

Sur Terre, le fluor se trouve dans certaines roches de la croûte terrestre. Mais les principaux réservoirs sont les roches du manteau telles que l'apatite (3 % massique) et le mica (0,5 % massique).²⁷

En revanche, il est surprenant de constater la très faible proportion de composés organiques fluorés naturels.

I. C. 1. b. Le fluor dans les composés organiques naturels²⁸

Les micro-organismes et les plantes ont développé des capacités extraordinaires pour la synthèse de métabolites. Plusieurs centaines de milliers de molécules organiques ont pu être identifiées. Parmi ces structures variées, on en compte environ 3000 qui comportent au moins un halogène, chlore, brome ou iode.

De façon surprenante, l'halogène le plus abondant de la croûte terrestre, le fluor, a été identifié dans seulement 13 métabolites.

C'est en 1943 que le premier composé organique fluoré naturel a été identifié. Le fluoroacétate a pu être isolé d'une plante sud-africaine, la *Dichapetalum cymosum* (Figure 14). Depuis, ce composé a été trouvé en faibles concentrations dans d'autres végétaux africains de la même famille. Le fluoroacétate est toxique car il est converti *in vivo* en (2R, 3R)-fluorocitrate, un inhibiteur de l'aconitase, enzyme intervenant dans le cycle de l'acide citrique (Figure 15).

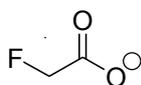


Figure 14 : Fluoroacétate

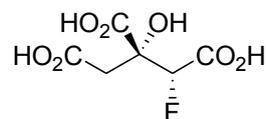


Figure 15 : Fluorocitrate

²⁶ Wedepohl K. H., *Geochim. Cosmochim. Ac.*, **1995**, 59 (7), 1217 - 1232.

²⁷ Smith J. V., *Nature*, **1981**, 289, 762 - 765.

²⁸ O'Hagan, Harper D. B., *J. Fluorine Chem.*, **1999**, 100, 127 - 133.

Parmi les treize composés naturels fluorés, huit d'entre eux sont des dérivés de l'acide oléique ω -fluoré (Figure 16), isolés dans le *Dichapetalum toxicarium*, plante endémique d'Afrique de l'Ouest. La fluoroacétone est un autre composé fluoré naturel également isolé de plantes (Figure 17).

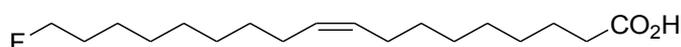


Figure 16 : Acide ω -fluorooléique

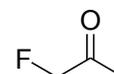


Figure 17 : Fluoroacétone

Il existe également deux molécules organiques azotées fluorées naturelles. La nucléocidine a été isolée d'un micro-organisme indien *Streptomyces calvus*, en 1957, mais sa structure n'a pu être identifiée que huit ans plus tard (Figure 18).²⁹ Citons également la 4-fluorothréonine, un acide aminé isolé de la bactérie *Streptomyces cattleya*, dernier composé fluoré naturel découvert en 1986 (Figure 19).³⁰

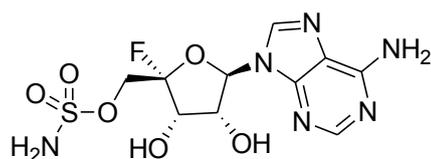


Figure 18 : Nucléocidine

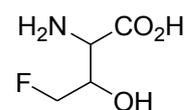


Figure 19 : 4-fluorothréonine

I. C. 2. Composés organiques azotés fluorés en chimie médicinale

Les composés organiques fluorés sont largement répandus en chimie médicinale. En effet, parmi les dix principes actifs les plus vendus dans le monde en 2011, trois d'entre eux étaient fluorés (Figure 20).

²⁹ Morton G. O., Lancaster J. E., Van Lear G. E., Fulmor W., Meyer W. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91 (6), 1535 - 1537.

³⁰ Sanada M., Miyano T., Iwadare S., Williamson J. M., Arison B. H., Smith J. L., Douglas A. W., Liesch J. M., Inamine E., *J. Antibiot.*, **1986**, 39 (2), 259 - 265.

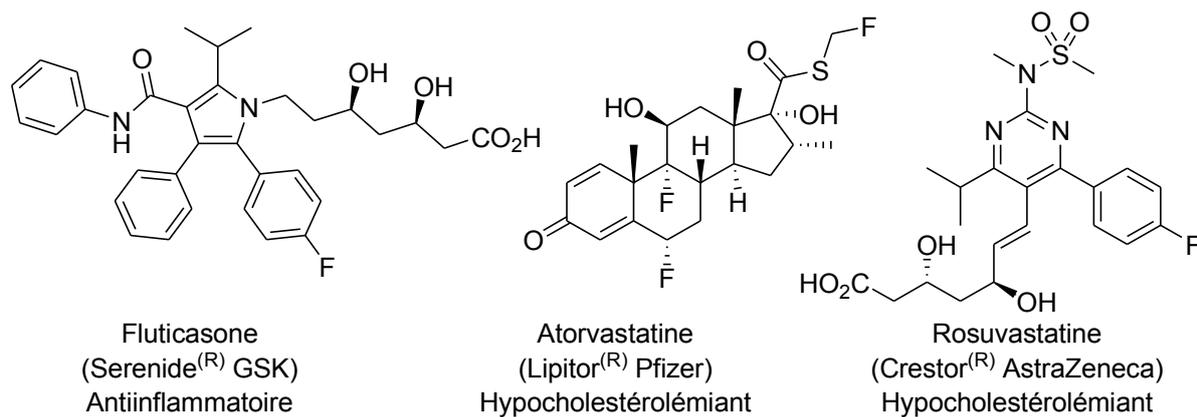


Figure 20 : Les trois principes actifs fluorés parmi les dix les plus vendus au monde en 2011

Trente-cinq nouvelles drogues ont reçu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en 2011, sept d'entre elles étaient fluorées, et il est intéressant de constater qu'elles étaient toutes également azotées (Figure 21).³¹

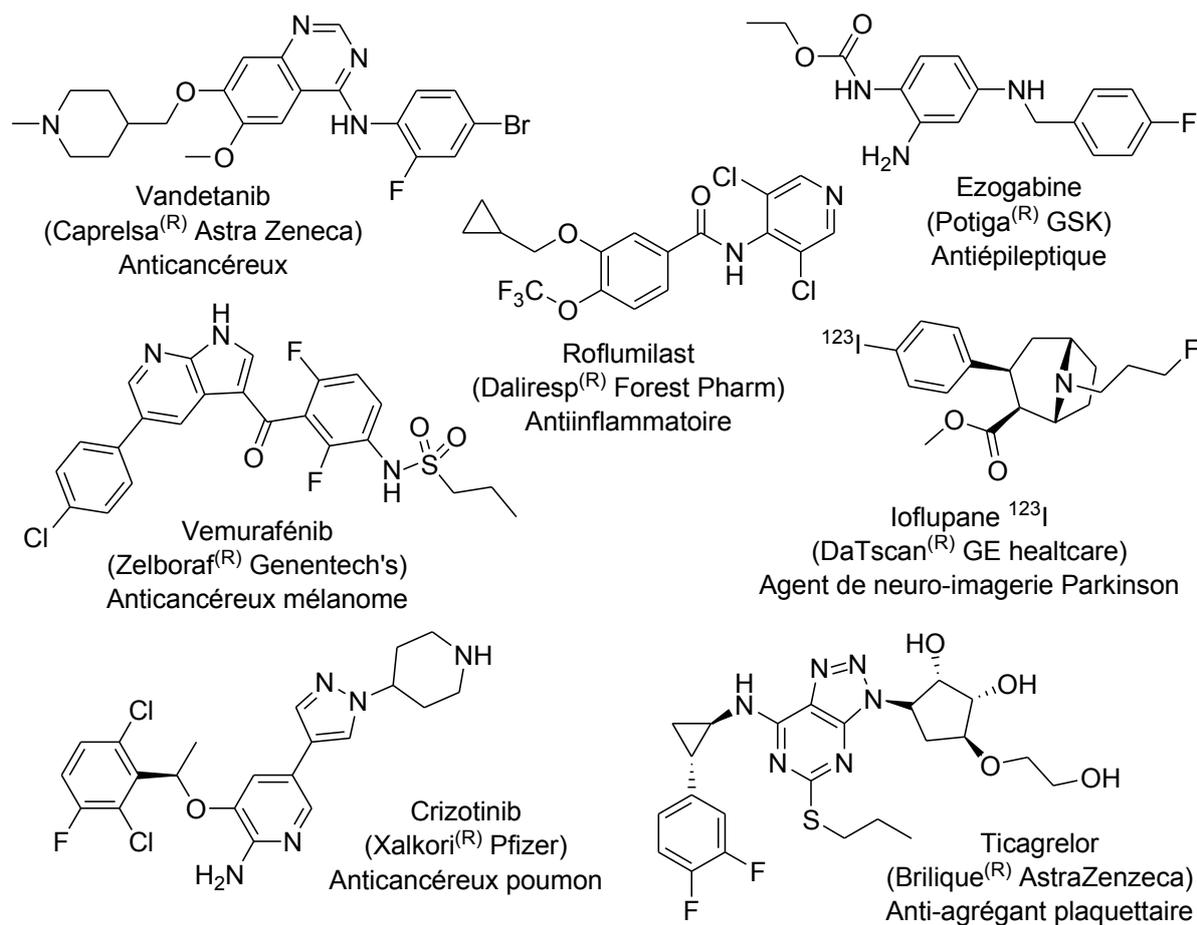


Figure 21 : Les sept principes actifs fluorés mis sur le marché en 2011

³¹ Ritter S. K., *Chem. Eng. News*, 2012, 90 (9), 10 - 17.

Par la suite, nous nous focaliserons donc sur les composés azotés fluorés, et sur l'intérêt du fluor dans les molécules azotées.

Il est difficile de prévoir l'impact du fluor sur les processus biologiques. L'électronégativité, la taille, la lipophilie et les interactions électrostatiques du fluor influencent beaucoup la réactivité chimique. Il n'est donc pas surprenant que la présence d'un atome de fluor sur un composé bioactif modifie de façon significative les interactions biologiques. Chaque processus d'absorption, de transport dans l'organisme, d'interaction avec le substrat cible et de métabolisme peut être modifié par la présence d'atome(s) de fluor.³²

Voici quelques exemples de modifications induites par le fluor sur des composés azotés biologiquement actifs.

I. C. 2. a. Stabilité métabolique

La raison la plus fréquente d'introduire un atome de fluor sur un composé bioactif est de ralentir son métabolisme oxydatif. Le fluor, ou un groupement CF₃, est le plus souvent introduit sur un noyau aromatique, bloquant le site d'oxydation, et modifiant peu le mode d'action.

Cette propriété du fluor a été largement étudiée pour le développement de l'aprépitant (Emend®), un puissant antagoniste non peptidique du récepteur à neurokinine 1 (NK1) (Figure 22). Ces récepteurs se situent dans le système nerveux central, et sont responsables de la régulation du stress, de l'anxiété, et du mécanisme nauséux. Les groupements CF₃ permettent le passage des barrières encéphaliques, tandis que l'atome de fluor en *para* de l'aromatique bloque le métabolisme oxydatif dans cette position, tout en minimisant l'oxydation sur les autres positions.^{33, 34}

³² Wang J., Rosello M. S., Acena J. L., Del Pozo C; Sorochinsky A. E., Fustero S., Sholoshonok V. A., Liu H., *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, 2432 - 2506.

³³ Ebner K., Singewald N., *Amino Acids*, **2006**, *31*, 251 - 272.

³⁴ Jiang J., Bunda J. L., Doss G. A., Chicchi G. G., Kurtz M. M., Tsao K.-L. C., Tong X., Zheng S., Uthagrove A., Samuel K., Tschirret-Guth R., Kumar S., Wheeldon A., Carlson E. J., Hargreaves R., Burns D., Hamill T., Ryan C., Krause S. M., Eng W.S., DeVita R. J., Mills S. G., *J. Med. Chem.*, **2009**, *52* (9), 3039 - 3046.

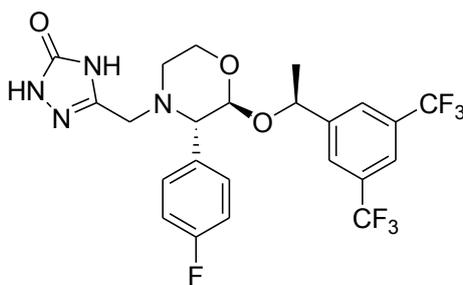


Figure 22 : Aprepitant

I. C. 2. b. Biodisponibilité

L'introduction d'un ou plusieurs atomes de fluor sur un composé biologiquement actif peut améliorer sa biodisponibilité. L'augmentation de l'hydrophobicité due au fluor permet un meilleur passage des barrières lipidiques de l'organisme.

Ce paramètre est illustré par la mesure du coefficient de partage Log P sur des 3-benzyl-5-indolecarboxamides fluorés (Figure 23). L'un de ces composés, le ZENECA ZD3523, est un antagoniste potentiel des leucotriènes D4 et E4, et donc un principe actif potentiel dans le traitement de l'asthme. Les tests montrent qu'un groupement CF₃ correctement placé augmente fortement l'activité biologique *in vitro* et *in vivo*.³⁵

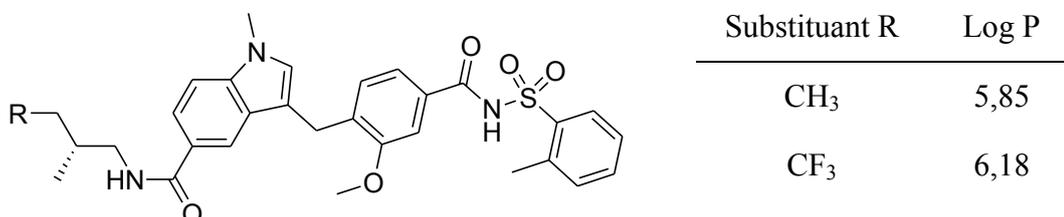


Figure 23 : Log P mesurés sur des 3-benzyl-5-indolecarboxamides fluorés et non fluorés

Dans le cas de composés fluorés azotés, le pKa des amines a un très fort impact sur la biodisponibilité. L'introduction de groupements fluorés à proximité de la fonction permet d'abaisser le pKa des amines, permettant une meilleure absorption par l'organisme (le pH physiologique étant de 7,4). Un principe actif avec une fonction amine moins basique franchira plus facilement les membranes cellulaires.

Les travaux de Neil et ses collaborateurs sont un exemple concret de l'influence du fluor sur le pKa des amines (Figure 24). L'incorporation de fluor sur un dérivé indolique a permis, grâce à la forte réduction de la basicité de l'amine et donc la diminution de sa forme

³⁵ Jacobs R. T., Bernstein P. R., Cronk L. A., Vacek E. P., Newcomb L. F., Abarony D., Buckner C. K., Kusner E. J., *J. Med. Chem.*, **1994**, 37 (9), 1282 - 1297.

protonnée, la synthèse d'un ligand sélectif des récepteurs 5HT_{1D}, un neurotransmetteur du système nerveux central.³⁶

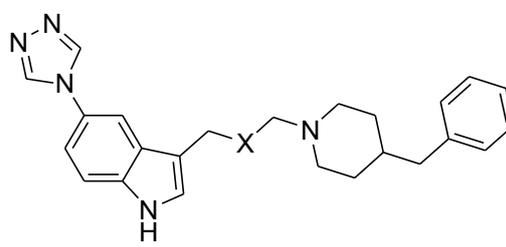
	Substituant X	pKa	
	CH ₂	9,7	Très faible biodisponibilité
	CHF	8,7	Biodisponibilité moyenne
	CF ₂	6,7	Très bonne biodisponibilité

Figure 24 : Influence du fluor sur le pKa de l'amine et sur la biodisponibilité

Les études *in vivo* de ce composé ont démontré une perte de l'affinité drogue-récepteur avec deux atomes de fluor, due à la diminution du caractère ionique de la molécule et à l'impossibilité de se lier à la cible biologique. La présence d'un seul atome de fluor fut le compromis trouvé pour que le principe actif ait suffisamment d'affinité avec le récepteur tout en permettant le passage des barrières physiologiques.

I. C. 2. c. Interactions drogue-récepteur

La présence d'atomes de fluor sur un principe actif peut permettre à cette drogue de se lier plus facilement à sa cible, grâce aux interactions stabilisantes du fluor.

Cette propriété du fluor a été utilisée dans le développement du *Gefitinib* (Figure 25), un inhibiteur du récepteur de croissance épidermique (EGFR). Il s'agit d'une 4-(4-fluoro)-aniloquinazoline.³⁷ Les études DRX montrent que le fluor favorise l'approche du principe actif dans la poche hydrophobique de l'enzyme, formant des liaisons hydrogène avec les chaînes Leu788, Met766 et Glu762.³⁸ L'importance de la position *para* du fluor sur l'aniline a également été démontrée ; les régioisomères qui ont des activités biologiques légèrement inférieures présentent une plus faible lipophilie.³⁹

³⁶ Böhm, H.-J., Banner D., Bendels S., Kansy M., Kuhn B., Müller K., Obst-Sander U., Stahl M., *ChemBioChem*, **2004**, 5 (5), 637 - 643.

³⁷ Barker A. J., Gibson K. H., Grundy W., Godfrey A. A., Barlow J. J., Healy M. P., Woodburn J. R., Ashton S. E., Curry B. J., Scarlett L., Henthorn L., Richards L., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, 11 (14), 1911 - 1914.

³⁸ Yun C.-H., Boggon T. J., Li Y., Woo M. S., Greulich H., Meyerson M., Eck M. J., *Cancer Cell*, **2007**, 11 (3), 217 - 227.

³⁹ Ballard P., Bradbury R. H., Harris C. S., Hennequin L. F. A., Hickinson M., Kettle J. G., Kendrew J., Klinowska T., Ogilvie D. J., Pearson S. E., Williams E. J., Wilson I., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16 (18), 4908 - 4912.

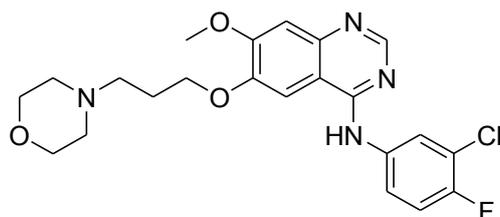


Figure 25 : Gefitinib

I. D. Utilisation du fluor pour la conception de mimes

Les composés présentant une activité biologique ne sont pas toujours utilisables directement. Les structures de certains de ces composés peuvent leur conférer des effets indésirables difficilement maîtrisables, limiter leur biodisponibilité, ou bien encore influencer de manière néfaste leur métabolisation par l'organisme. Le bioisostérisme représente un outil permettant de pallier à ces problèmes.

Le fluor est un outil clé dans la conception de mimes de fonctions chimiques. Dans cette partie, nous nous intéresserons uniquement aux mimes fluorés de fonctions.^{40, 41}

I. D. 1. Mimes fluorés de fonctions

I. D. 1. a. Remplacement d'un atome d'hydrogène par un atome de fluor

La substitution d'un atome d'hydrogène par un atome de fluor est couramment utilisée en chimie médicinale. Les paramètres stériques de ces deux atomes sont similaires, mais les effets électroniques sont très différents. Le fluor exerce un effet électroattracteur, y compris sur les sites les plus éloignés de la molécule. Ce sont ces modifications des effets électroniques sur les interactions avec le récepteur enzymatique, et l'augmentation de la lipophilie induite par le fluor, qui permettent d'expliquer les différences pharmacologiques observées.

Cette substitution a été appliquée à des benzodiazépines présentant une activité biologique *in vivo*. Ces inhibiteurs de neurotransmetteurs du système nerveux central sont utilisés dans le traitement de l'anxiété, des troubles psychologiques et des crises d'épilepsie.⁴²

⁴⁰ Patani G. A., LaVoie E. J., *Chem. Rev.*, **1996**, 96 (8), 3147 - 3176.

⁴¹ Meanwell N. A., *J. Med. Chem.*, **2011**, 54 (8), 2529 - 2591.

⁴² D'Hulst C., Atack J. R., Kooy R. F., *Drug Discov. Today*, **2009**, 14 (17 / 18), 866 - 875.

La substitution d'un hydrogène en position 2 du benzène par un fluor a montré une augmentation significative de l'activité *in vitro* (Figure 26).⁴³

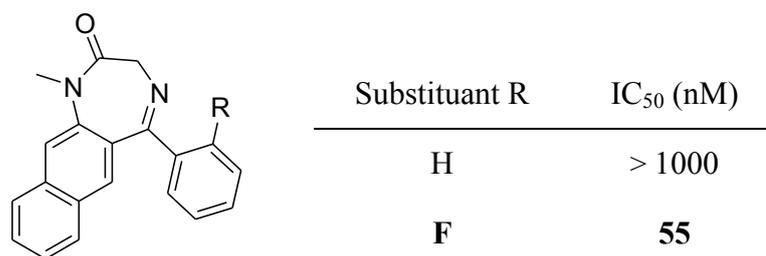


Figure 26 : Substitution d'un hydrogène par un fluor sur une benzodiazépine

L'atome de fluor pouvant être un bioisostère de l'atome d'hydrogène, cela implique que les groupements CH₂ et CH₃ peuvent être respectivement substitués par les groupements CF₂ et CF₃. Bien que modifiant significativement l'encombrement stérique, cette stratégie a été appliquée sur un composé ayant des propriétés antivirales spécifiques du rhinovirus humain, afin de limiter sa métabolisation *in vivo* par les cytochromes P450 (Figure 27).⁴⁴

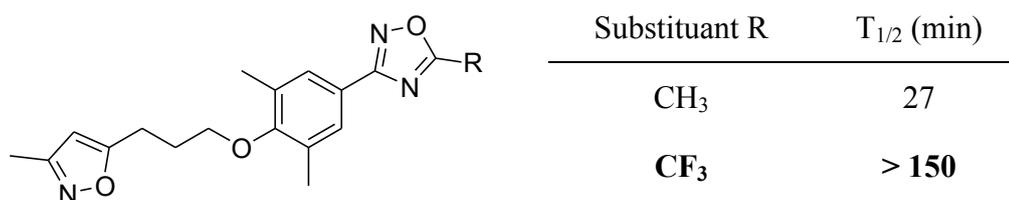


Figure 27 : Effet de la substitution d'un CH₃ par un CF₃ sur la stabilité métabolique

I. D. 1. b. Remplacement d'un groupement hydroxyle par un atome de fluor

Le remplacement d'un groupement hydroxyle par un atome de fluor est couramment utilisé en chimie médicinale. L'encombrement stérique similaire, la polarité proche, et la capacité à faire des liaisons hydrogène font de ces groupements de très bons bioisostères.

Il a été démontré que le remplacement d'un groupement hydroxyle par un atome de fluor sur des *N*-(4-fluorobenzyl)maléimides, inhibiteurs de la thrombine, modifiait peu l'activité biologique de ces composés (Figure 28).⁴⁵

⁴³ Zhang W., Koehler K. F., Harris B., Skolnick P., Cook J. M., *J. Med. Chem.*, **1994**, 37 (6), 745 - 757.

⁴⁴ Diana G. D., Rudewicz P., Pevear D. C., Nitz T. J., Aldous S. C., Aldous D. J., Robinson D. T., Draper T., Dukto F. J., Aldi C., Gendron G., Oglesby R. C., Volkots D. L., Reuman M., Bailey T. R., Czerniak R., Block T., Roland R., Oppermann J., *J. Med. Chem.*, **1995**, 38 (8), 1355 - 1371.

⁴⁵ Schweizer E., Hoffmann-Röder A., Schärer K., Olsen J. A., Fäh C., Seiler P., Obst-Sander U., Wagner B., Kansy M., Diederich F., *ChemMedChem*, **2006**, 1 (6), 611 - 621.

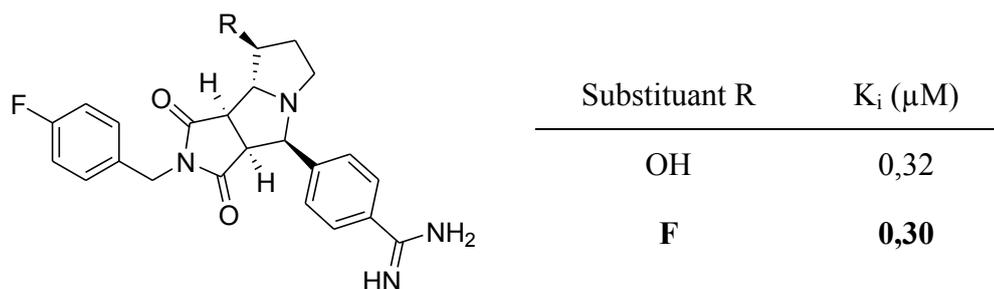


Figure 28 : Substitution d'un hydroxyle par un fluor : conservation de l'activité biologique

Le remplacement de groupements hydroxyles par des atomes de fluor est également utilisé pour ralentir la métabolisation des principes actifs. Cette propriété a été utilisée pour augmenter le temps de demi-vie de la quercétine, un antioxydant de la famille des flavonoïdes (Figure 29).⁴⁶

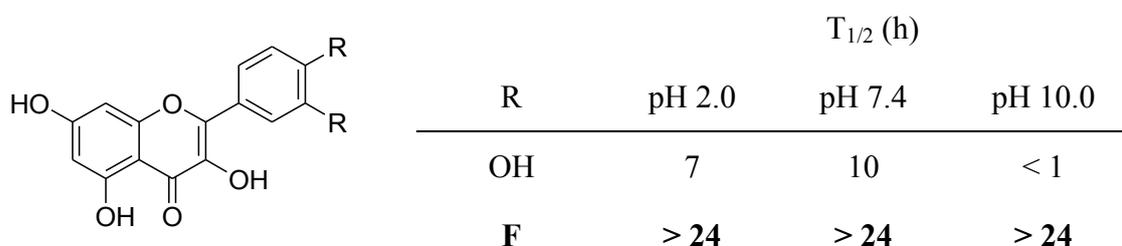


Figure 29 : Substitution d'hydroxyles par des fluors : augmentation de la stabilité

I. D. 1. c. Autres bioisostères fluorés de fonctions chimiques monovalentes

La littérature rapporte de nombreux autres exemples de substitutions de fonctions par un atome de fluor ou des groupements fluorés dans les produits bioactifs.

La tyroscherine est un produit naturel cytotoxique isolé du champignon *Pseudallescheria*, connu comme étant un inhibiteur du facteur de croissance apparenté à l'insuline 1 (IGF-1). De récents travaux visant à moduler la partie aromatique de cette drogue ont montré que la substitution de l'hydroxyle par les groupements hydrogène, méthyle, méthoxy ou fluor modifie peu l'activité biologique, tendant à montrer le bioisostérisme de ces substituants (Figure 30).^{47, 48}

⁴⁶ Cho S. Y., Kim M. K., Mok H., Choo H., Chong Y., *J. Agric. Food Chem.*, **2012**, 60 (26), 6499 - 6506.

⁴⁷ Tae H. S., Hines J., Schneekloth A. R., Crews C. M., *Org. Lett.*, **2010**, 12 (19), 4308 - 4311.

⁴⁸ Yoon D.-H., Ji M.-K., Ha H.-J., Park J., Kang P., Lee W. K., *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2013**, 34 (6), 1899 - 1902.

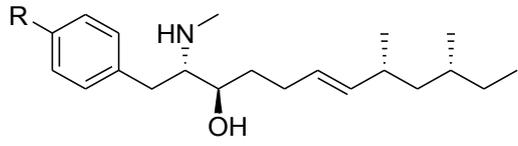
	Substituant R	IC ₅₀ (μM)
	OH	2,2
	H	9,5
	CH ₃	10,5
	OCH ₃	16,0
	F	7,5

Figure 30 : Analogues bioisostériques de la tyroscherine

Plusieurs études ont démontré la proximité structurale entre une amine primaire et un atome de fluor. Cette propriété a été utilisée dans le développement d'inhibiteurs doubles pour le traitement des maladies cardiovasculaires. La drogue synthétisée inhibe l'enzyme endothéliale (ACE) de conversion de l'angiotensine en angiotensine II, provoquant un effet hypotenseur, tout en augmentant l'effet diurétique, traitant ainsi l'insuffisance cardiaque. Avec les différents groupements testés, une rétention d'activité a été observée avec les substituants hydrogène, fluor, méthoxy, amine et hydroxyle (Figure 31).⁴⁹

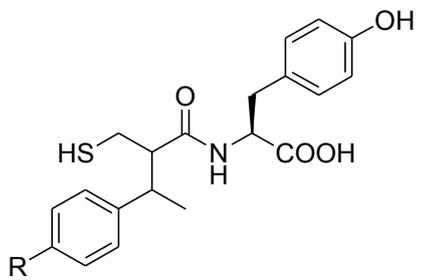
	Substituant R	IC ₅₀ (ACE) (nM)
	H	4,3
	F	6,9
	OCH ₃	3,6
	NH ₂	12,0
	OH	7,9

Figure 31 : Bioisostères d'inhibiteurs d'ACE

I. D. 1. d. Bioisostères fluorés de cétones et d'aldéhydes

De nombreux bioisostères de fonctions carbonylées ont été décrits, dont certains sont fluorés. La littérature présente des exemples de substitutions de cétones et d'aldéhydes dans des composés bioactifs par un ou des atomes de fluor, et par des alcènes *gem*-difluorés.

⁴⁹ Fournié-Zaluski M.-C., Coric P., Turcaud S., Rousselet N., Gonzalez W., Barbe B., Pham I., Jullian N., Michel J.-B., Roques B. P., *J. Med. Chem.*, **1994**, 37 (8), 1070 - 1083.

Les céto-amides sont connus en tant qu'inhibiteurs de l'activité de l'arotamase, se liant avec les protéines FKBP. Connues comme responsables de la catalyse de l'isomérisation de certaines enzymes, ces protéines ont récemment été associées à la régénération neuronale. La substitution de la cétone par un groupement CF₂ dans un céto-amide bioactif a montré une augmentation de l'activité biologique pour l'inhibition de la protéine FKBP12 et une plus grande stabilité du principe actif (Figure 32).⁵⁰

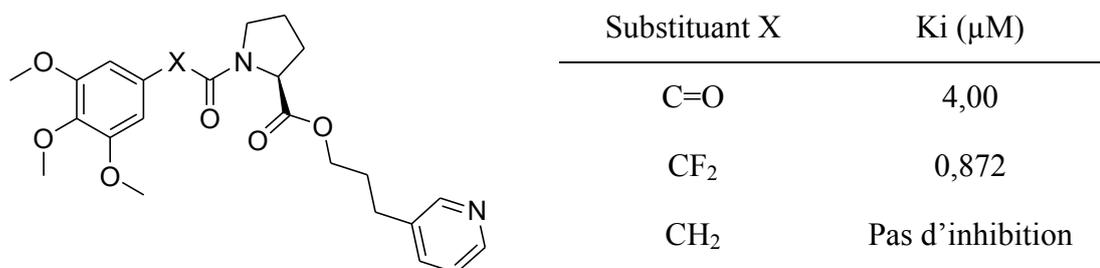


Figure 32 : Substitution d'une cétone par un *gem*-difluor

Le biomimétisme est souvent utilisé pour bloquer les sites de métabolisation des drogues. En développant des inhibiteurs de dTDP-L-rhamnose synthétase, une déshydrogénase catalysant l'interconversion des carbonyles en hydroxyles, les propriétés d'un composé dans lequel le groupement cétone a été remplacé par un groupement difluorométhylène ont pu être étudiées. L'excellent mimétisme de ce substituant fluoré vis-à-vis de la cétone a permis d'étudier la régiospécificité de la réduction par l'hydrure (Schéma 1).⁵¹

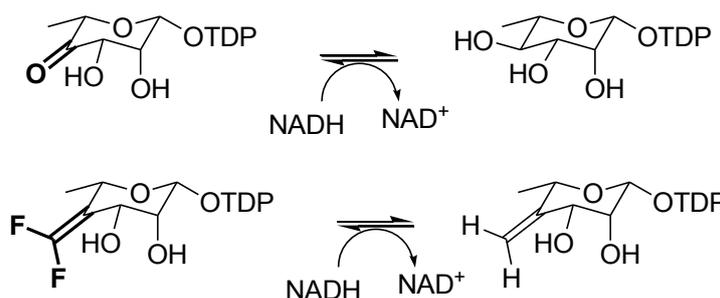


Schéma 1 : Biomimétisme entre une cétone et un difluorométhylène

⁵⁰ Dubowchik G. M., Vrudhula V. M., Dasgupta B., Ditta J., Chen T., Sheriff S., Sipman K., Witmer M., Tredup J., Vyas D. M., Verdoorn T. A., Bolloni S., Vinitzky A., *Org. Lett.*, **2001**, 3 (25), 3987 - 3990.

⁵¹ Leriche C., He X., Chang C.-W. T., Liu H.-W., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125 (21), 6348 - 6349.

I. D. 2. Isostérisme de la fonction amide

La fonction amide est incontournable dans la chimie du vivant. En effet, il s'agit de la liaison chimique connectant les acides aminés entre eux, formant les peptides (Figure 33). Ces unités biologiques représentent plus de la moitié du poids sec de tout être vivant et régissent la grande majorité des processus biotiques.⁵²

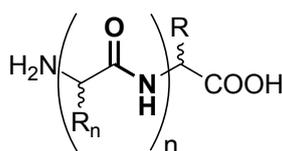


Figure 33 : Structure générale d'un peptide et liaison peptidique

Les peptides possédant un grand nombre de propriétés biologiques, leur utilisation en tant que molécules thérapeutiques a rapidement été envisagée. Cependant, plusieurs inconvénients limitent l'usage de ces composés. La taille importante des principes actifs et leur caractère fortement hydrophile rendent difficile le passage des membranes, tandis que la faible stabilité métabolique entraîne l'hydrolyse rapide des liaisons peptidiques, diminuant le temps de demi-vie dans l'organisme. De plus, la grande flexibilité conformationnelle des peptides peut rendre difficile la reconnaissance par un récepteur, et activer d'autres sites, provoquant des effets secondaires.

La conception de mimes de liaisons peptidiques représente une alternative à la plupart des limitations rencontrées. Un grand nombre d'isostères potentiels non fluorés d'amides a été testé pour tenter de pallier à ces difficultés.^{53, 54, 55}

Le fluor semble être un bon candidat pour la conception de bioisostères de liaisons peptidiques. En effet, il présente toutes les caractéristiques permettant de remédier aux problèmes liés à l'utilisation des principes actifs contenant une fonction amide : stabilité métabolique, augmentation de la lipophilie et de la rigidité.⁵⁶

Dans cette partie, nous nous focaliserons sur les mimes fluorés d'amides.

⁵² *Lactoprotéines et lactopeptides : Propriétés biologiques*, Jouan P., INRA, Paris, **2002**, 127.

⁵³ Choudhary A., Raines R. T., *ChemBioChem*, **2011**, 12 (12), 1801 - 1807.

⁵⁴ Kaltenbronn J. S., Hudspeth J. P., Lunney E. A., Michniewicz B. M., Nicolaidis E. D., Repine J. T., Roark W. H., Stier M. A., Tinney F. J., Woo P. K. W., Essenburg A. D., *J. Med. Chem.*, **1990**, 33 (2), 838 - 845.

⁵⁵ Fincham C. I., Higginbottom M., Hill D. R., Horwell D. C., O'Toole J. C., Ratcliffe G. S., Rees D. C., Roberts E., *J. Med. Chem.*, **1992**, 35 (8), 1472 - 1484.

⁵⁶ *Fluorine in medicinal chemistry and chemical biology*, Ojima I., Edition John Wiley and Sons, New York, **2009**, 257 - 290.

I. D. 2. a. Substitution par un éthyle fluoré

Des analogues de dipeptides dans lesquels la liaison amide a été remplacée par un motif fluoroéthyle et difluoroéthyle ont été décrits (Figure 34).⁵⁷

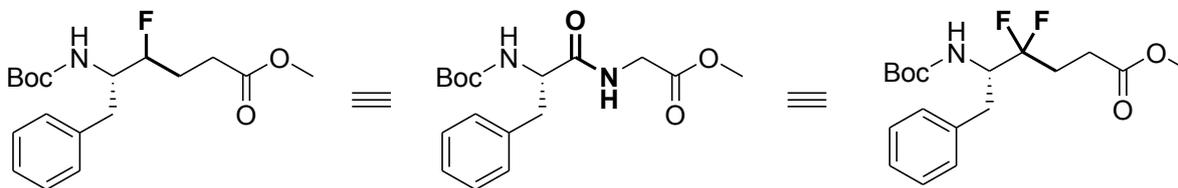


Figure 34 : Substitution de la liaison peptidique par un fluoroéthyle et par un difluoroéthyle

La littérature ne rapporte pas d'études biologiques sur ce type de composés. La perte de la conjugaison de la fonction amide dans les isostères laisse envisager une diminution de la rigidité du peptide, limitant son intérêt pour une utilisation en chimie thérapeutique.

I. D. 2. b. Substitution par une trifluoroéthylamine

La fonction trifluoroéthylamine est très étudiée en tant que bioisostère de liaison peptidique. Ce substituant se révèle être un très bon mime : le trifluorométhyle remplace l'oxygène de l'amide permettant de conserver la faible basicité de l'azote. De plus, le fluor induit une grande stabilité métabolique et des conformations préférentielles limitant le nombre de conformères du peptide.^{58, 59}

La cathepsine K est une protéase lysosomale à cystéine, responsable de la dégradation du collagène dans les ostéoclastes, cellules responsables de la régulation du renouvellement des tissus osseux. L'inhibition de cette enzyme est une voie intéressante dans le traitement de l'ostéoporose. La substitution de la fonction amide par un trifluoroéthylamine a été appliquée à un inhibiteur de cette protéase. Les tests d'inhibition *in vitro* donnent un IC₅₀ inférieur à 0,005 nM sur la cathepsine K avec une sélectivité 10 000 fois supérieure pour cette isoforme (Figure 35).⁶⁰

⁵⁷ Berts W., Luthman K., *Tetrahedron*, **1999**, 55 (48), 13819 - 13830.

⁵⁸ Molteni M., Bellicci M. C., Bigotti S., Mazzini S., Volonterio A., Zanda M., *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7 (11), 2286 - 2296.

⁵⁹ Volonterio A., Bellosta S., Bravo P., Canavesi M., Corradi E., Meille S. V., Monetti M., Moussier N., Zanda M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, (3), 428 - 438.

⁶⁰ Black W. C., Bayly C. I., Davis D. E., Desmarais S., Falguyret J.-P., Léger S., Li C. S., Massé F., McKay D. J., Palmer J. T., Percival M. D., Robichaud J., Tsou N., Zamboni R., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, 15 (21), 4741 - 4744.

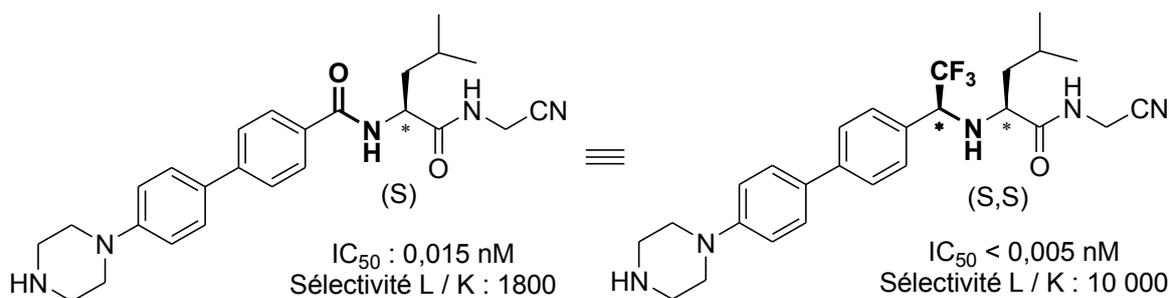


Figure 35 : Trifluoroéthylamine bioisostère de liaison peptidique

I. D. 2. c. Substitution par un (trifluorométhyl)éthylène

Si on considère les effets électroniques, le groupement (trifluorométhyl)éthylène est un très bon isostère de liaisons peptidiques. Les calculs semi-empiriques au niveau AM1 ont montré que le moment dipolaire de ce mime est proche de celui d'un amide, tout en gardant le caractère « double liaison » de la jonction (Figure 36).⁶¹

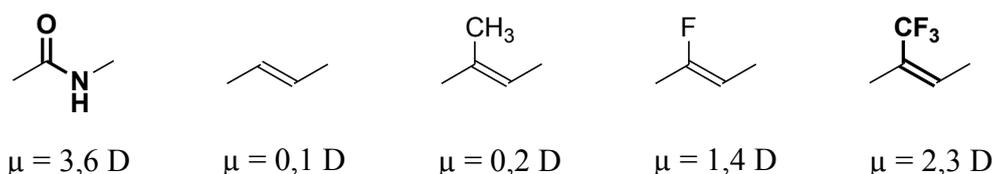


Figure 36 : Moments dipolaires d'isostères de la fonction amide

La Gramicidine S est un décapeptide cyclique présentant une activité antibiotique contre un large spectre de bactéries et contre certains champignons. Cette drogue présente une structure repliée sur elle-même, due à de nombreuses interactions électrostatiques intramoléculaires de type liaison hydrogène. Les analyses RMN 2D démontrent que le remplacement de certaines liaisons peptidiques par le motif (trifluorométhyl)éthylène dans ce principe actif conserve la conformation structurale, et ce malgré l'encombrement stérique important des trifluorométhyles (Figure 37). Cette observation montre l'analogie électronique entre un amide et un (trifluorométhyl)éthylène. De plus, les tests biologiques ont démontré le biomimétisme de ces fonctions : l'activité antibactérienne contre la bactérie *Bacillus subtilis* est équivalente pour le polypeptide naturel et pour son biomime.⁶²

⁶¹ Wipf P., Henninger T. C., Geib S. J., *J. Org. Chem.*, **1998**, 63 (18), 6088 - 6089.

⁶² Xiao J., Weisblum B., Wipf P., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, 127 (16), 5742 - 5743.

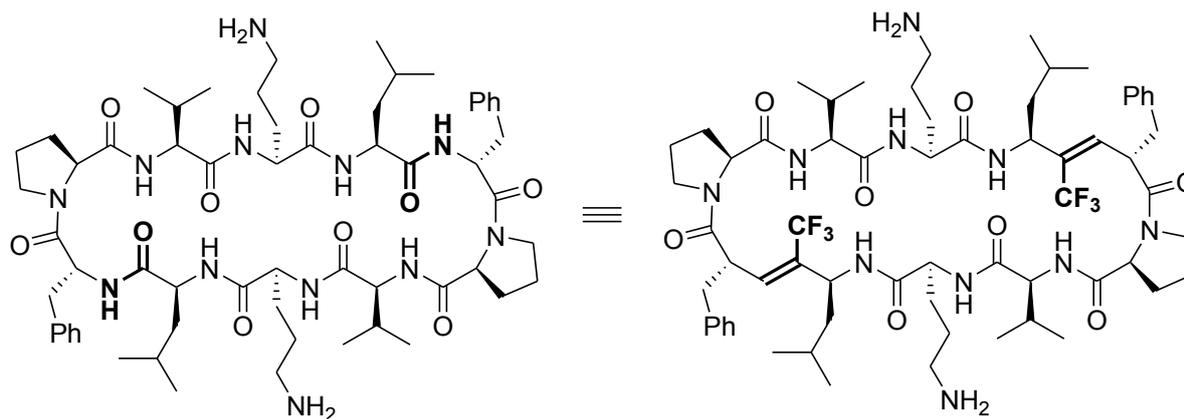


Figure 37 : Gramacidin S et son bioisostère (trifluorométhyl)éthylène

Deux autres isostères fluorés de liaisons peptidiques sont envisagés : le (fluorométhyl)éthylène et le 1,2-difluoroéthylène (Figure 38). L'environnement chimique du fluor, déterminé par RMN du ^{19}F , permet d'envisager que ces structures pourront être reconnues par le récepteur biologique. A l'heure actuelle, aucune étude biologique n'a été effectuée.⁶³

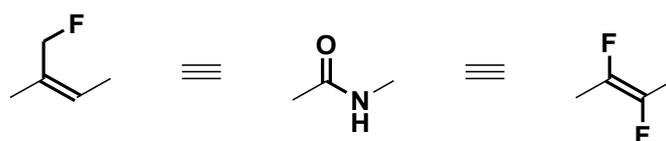


Figure 38 : Isostères potentiels de liaisons peptidiques

Parmi tous les bioisostères fluorés de liaisons peptidiques, le plus décrit et le plus étudié est le fluoroéthylène.

I. D. 2. d. Substitution par un fluoroéthylène

Les paramètres géométriques et électroniques font du substituant fluoroéthylène le motif le plus étudié en tant que mime de liaison peptidique.

Les premières études théoriques et cristallographiques de cet isostère datent de 1986. Les comparaisons entre le (Z)-2-fluorobut-2-ène et le N-méthylacétamide ont montré la proximité structurale et conformationnelle de ces deux synthons, notamment au niveau des longueurs de liaisons (Figure 39).⁶⁴

⁶³ Dalvit C., Ko S. Y., Vulpetti A., *J. Fluorine Chem.*, **2013**, 152, 129 - 135.

⁶⁴ Abraham R. J., Ellison S. L. R., Schonholzer P., Thomas W. A., *Tetrahedron*, **1986**, 42 (7), 2101 - 2110.

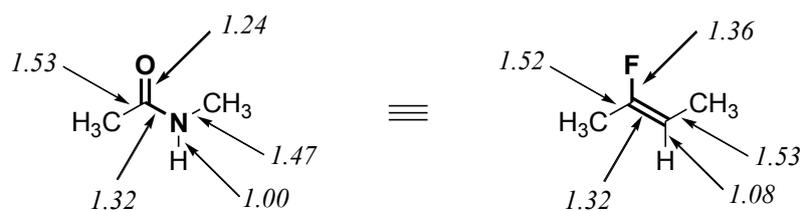


Figure 39 : Longueurs de liaisons (en Å) du N-méthylacétamide et du (Z)-2-fluorobut-2-ène

Le moment dipolaire du fluoroéthylène est plus faible que celui de l'amide, mais ils ont la même orientation. Il en va de même pour la répartition des charges : le profil de distribution des charges est similaire pour le fluoroéthylène et l'amide, bien que la polarisation soit légèrement plus importante dans le cas de l'amide (Figure 40). Le remplacement de la liaison peptidique qui forme des liaisons hydrogène fortes par une fonction formant des liaisons hydrogène plus faibles peut présenter des avantages, les interactions avec l'enzyme étant différentes.⁶⁵

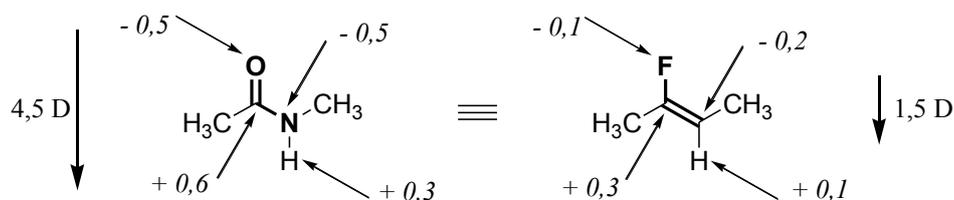


Figure 40 : Distribution des charges et moments dipolaires du fluoroéthylène et de l'amide

Plus récemment, les travaux d'Urban ont validé le caractère isostère des fonctions fluoroéthylène et amide grâce à la modélisation moléculaire. En plus des calculs de géométrie, de charges et de barrières de rotation, l'utilisation de méthodes de calcul plus puissantes ont permis d'étudier l'hydratation et de comparer les capacités de ces substituants à faire des liaisons hydrogène. Les résultats montrent que les molécules d'eau se positionnent de façon similaire à proximité du fluoroéthylène et du formamide. Les énergies de solvation sont plus faibles pour le fluoroalcène que pour l'amide, montrant que le fluor est un moins bon accepteur de liaisons hydrogène (Tableau 9).⁶⁶

⁶⁵ *Biomedical frontiers of fluorine chemistry*, Ojima I., McCarthy J. R., Welch J. T., American Chemical Society, Washington D. C., **1996**, 129 - 156.

⁶⁶ Urban J. J., Tillman B. G., Cronin W. A., *J. Phys. Chem. A*, **2006**, 110 (38), 11120 - 11129.

Tableau 9 : Energies de liaison et distances O-H₂O et F-H₂O au niveau MP2 / 6-311++G(2d,2p)

	Distances O...H et F...H (Å)	Energies de liaison (kcal.mol ⁻¹)
Formamide - H ₂ O	1,902	-9,94
Fluoroéthylène - H ₂ O	2,073	-3,67

En appliquant cet isostérisme au dipeptide alanine, la comparaison avec les analogues fluoroéthylène a permis de montrer par modélisation moléculaire que, contrairement à ces fluoro peptides, la conformation du peptide est régie par l'environnement. Ces calculs prouvent l'importance des liaisons hydrogène dans la conformation des peptides.⁶⁷

Rapidement, le biomimétisme des fluoroéthylènes vis-à-vis des liaisons peptidiques a été étudié *via* des analyses de relation structure-activité. Dès 1990, Allmendinger a introduit le motif fluoroéthylène dans la substance P, un neuropeptide associé aux troubles de l'humeur et à l'anxiété, et constitué de onze acides aminés. Les tests d'inhibition des récepteurs à la substance P ont alors montré un maintien de l'activité biologique (Figure 41).⁶⁸

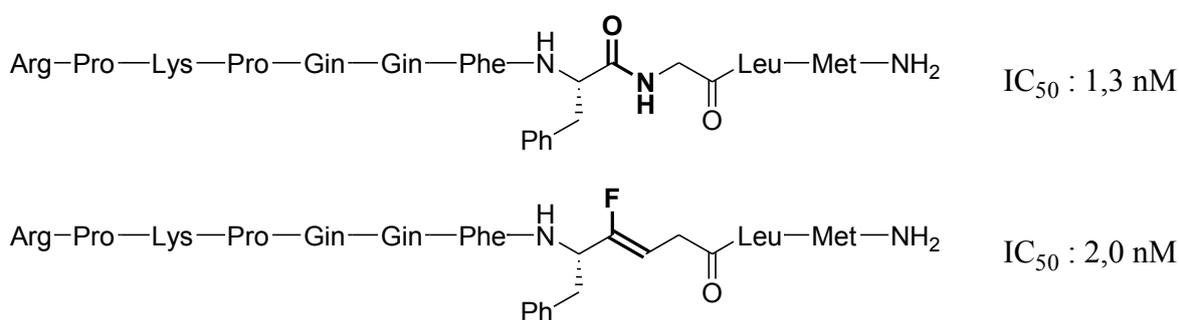


Figure 41 : Substitution d'une liaison peptidique par un fluoroéthylène sur la substance P

⁶⁷ McKinney B. E., Urban J. J., *J. Phys. Chem. A*, **2010**, 114 (2), 1123 - 1133.

⁶⁸ Allmendinger T., Felder E., Hungerbühler E., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31 (50), 7301 - 7304.

Par la suite, de nombreuses études de relation structure-activité ont été décrites sur le même modèle. Ainsi, dans certains exemples, le remplacement d'une liaison peptidique dans un principe actif par un motif fluoroéthylène a permis d'améliorer l'activité biologique,⁶⁹ d'augmenter la biodisponibilité,⁷⁰ d'étudier les conformations des peptides, ou bien encore de modifier l'affinité avec un récepteur.⁷¹

En conclusion, le fluor présente des propriétés uniques encourageant son utilisation dans la conception de mimes de fonctions chimiques, et en particulier dans l'élaboration de mimes de liaisons peptidiques (Figure 42).

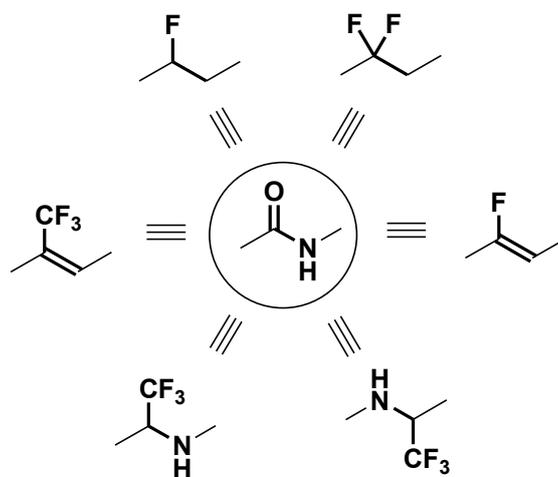


Figure 42 : Bioisostères fluorés de liaisons peptidiques

⁶⁹ Osada S., Sano S., Ueyama M., Chuman Y., Kodama H., Sakaguchi K., *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, 18 (2), 605 - 611.

⁷⁰ Edmondson S. D., Wei L., Xu J., Shang J., Xu S., Pang J., Chaudhary A., Dean D. C., He H., Leiting B., Lyons K. A., Patel R. A., Patel S. B., Scapin G., Wu J. K., Beconi M. G., Thornberry N. A., Weber A. E., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, 18 (7), 2409 - 2413.

⁷¹ Couve-Bonnaire S., Cahard D., Pannecoucke X., *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, 5 (8), 1151 - 1157.

II. Les milieux fluorants acides et superacides

Afin d'accéder aux structures organiques fluorées, de nombreuses méthodes de synthèses ont été développées. Plusieurs approches sont possibles : utiliser un synthon fluoré, ou réaliser la fluoration électrophile ou nucléophile directe de composés organiques. Parmi ces méthodes, la fluoration nucléophile catalysée par des acides ou des superacides permet d'accéder rapidement à des structures fluorées élaborées.

II. A. Les milieux superacides

II. A. 1. Définition

C'est en 1927 que le terme superacide fut utilisé pour la première fois, lorsque Conant décrivit la protonation de bases faibles dans un milieu acide non aqueux.⁷² Il faut attendre les années 1960 pour que les milieux superacides commencent à être étudiés, notamment sous l'impulsion des travaux d'Olah, recherches qui lui vaudront le prix Nobel de chimie en 1994 « pour sa contribution à la chimie des carbocations ».⁷³ En 1970, Gillespie définit les milieux superacides comme « plus acides que l'acide sulfurique à 100 % ».⁷⁴

Le développement de ces superacides par Olah dans les années 1960 a permis la découverte d'acides 10^7 à 10^{12} fois plus acides que l'acide sulfurique pur, avec notamment le développement du « Magic acid », mélange d'acide fluorosulfurique et de pentafluorure d'antimoine ($\text{HSO}_3\text{F} / \text{SbF}_5$). Dans de tels milieux, il est possible d'obtenir des cations stables à temps de vie longs ; ces recherches ont permis d'étendre les domaines d'application des superacides et de leur chimie, ouvrant de nouvelles perspectives et de nouveaux domaines d'applications.⁷⁵

L'existence d'intermédiaires polyprotonés extrêmement réactifs dans les milieux superacides a également été mise en évidence. Ces espèces dites superélectrophiles ont la capacité de réagir avec des nucléophiles très faibles, permettant d'obtenir rapidement des structures organiques élaborées difficilement accessibles en milieu « classique ».⁷⁶

⁷² Hall N. F., Conant J. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1927**, 49 (12), 3047 - 3061.

⁷³ *Nobel Lectures, Chemistry 1991-1995*, Olah G. A., Ed Bo G. Malmström, World Scientific Publishing Co., Singapore, **1997**, 149 - 176.

⁷⁴ Gillespie R. J., Peel T. E., Robinson E. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93 (20), 5083 - 5087.

⁷⁵ Olah G. A., Prakash G. K. S., Sommer J., *Science*, **1979**, 206 (4414), 13 - 20.

⁷⁶ *Superelectrophiles and their chemistry*, Olah G. A., Klumpp D. A., Edition John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, **2008**, 1 - 16.

Divers superacides ont été identifiés. Ces milieux ont des acidités très variées, induisant des propriétés qui leur sont propres. Afin de mieux les définir, une échelle d'acidité a été créée.

II. A. 2. Acidité et types de superacides⁷⁷

II. A. 2. a. Types de superacides

Les superacides sont classés en fonction de leur composition :

- les superacides protiques ou superacides de Brønsted, tels HF, CF₃SO₃H, (CF₃SO₂)₂NH, HSO₃F, HClO₄, ...
- les superacides de Lewis, tels que SbF₅, AsF₅, PF₅, TaF₅, NbF₅, BF₃, ...
- les combinaisons d'acide de Brønsted et d'acide de Lewis, tels que les mélanges HF / SbF₅, HSO₃F / AsF₅, H₂SO₄ / SO₃, HCl / AlCl₃, ...
- les superacides solides, tels que les zéolithes, le Nafion H[®], ...

Des mélanges ternaires et quaternaires d'acides de Brønsted et / ou d'acides de Lewis ont également été rapportés. Dans le but de caractériser ces milieux, une échelle de superacidité a été créée.

II. A. 2. b. Acidité des superacides

L'acidité des systèmes aqueux est déterminée par l'échelle de pH. Elle définit la concentration en ions H₃O⁺ du milieu. Cette échelle n'étant pas applicable aux systèmes non aqueux, une autre échelle d'acidité est nécessaire pour définir ces milieux.

En 1932, Hammett suggère d'utiliser des bases organiques faibles comme indicateurs et de mesurer leur degré de protonation en milieu acide. Le taux d'ionisation de ces bases organiques de type aniline ou benzoyle est déterminé par spectroscopie visible et permet d'établir la fonction d'acidité de Hammett H_0 (Figure 43).⁷⁸

$$H_0 = \log \frac{[B]}{[BH^+]} + pK_{BH^+}$$

Figure 43 : Fonction de Hammett

⁷⁷ *Superacid chemistry, Second edition*, Olah G. A., Prakash G. K. S., Molnar A., Sommer J., Edition John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, **2009**, 1 - 10.

⁷⁸ Hammett L. P., Deyrup A. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1932**, 54 (7), 2721 - 2739.

Plusieurs techniques de détermination de la constante de Hammett ont été décrites, notamment des méthodes spectrophotométriques, RMN, électrochimiques, cinétiques thermodynamiques, et de modélisation moléculaire.⁷⁷

La constante de Hammett de l'acide sulfurique à 100 % étant de -12, tous les acides de Brønsted dont la valeur de H_0 est inférieure à -12 sont considérés comme superacides. Le premier superacide étudié par Olah fut l'acide fluorosulfurique (HSO_3F , $H_0 = -15,1$). Au laboratoire, nous utilisons l'acide fluorhydrique (HF , $H_0 = -15,1$), l'acide trifluorométhanesulfonique ($\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, $H_0 = -14,1$) et l'acide bis(trifluorométhylsulfonyl)amide ($((\text{CF}_3\text{SO}_2)_2\text{NH}$, $H_0 = -14,6$).

L'acidité de ces superacides de Brønsted peut être encore augmentée en les combinant à un acide de Lewis. Cette association accroît le taux d'ionisation du milieu grâce à la complexation du contre-ion par l'acide de Lewis, permettant d'accéder à un large éventail d'acidités. La figure suivante présente certains acides binaires couramment utilisés, avec pour chacun d'entre eux l'éventail d'acidités accessibles ; entre parenthèses est indiqué le pourcentage molaire maximum d'acide de Lewis (Figure 44).

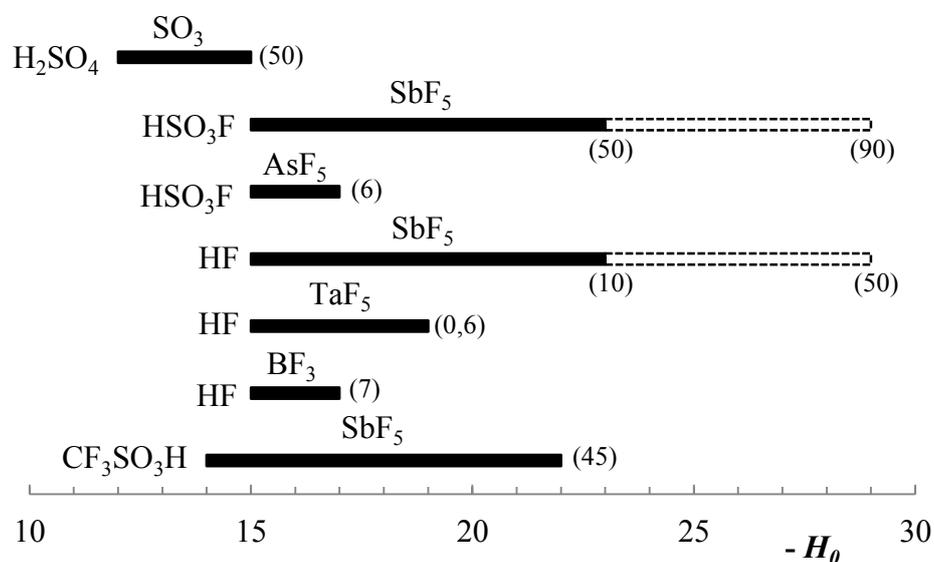


Figure 44 : Eventail d'acidités de superacides binaires courants

Si la mesure de l'acidité d'un mélange acide de Lewis / acide de Brønsted peut se faire par les méthodes décrites précédemment, la quantification de l'acidité des acides de Lewis est plus compliquée. Certaines méthodes ont été mises en place, mais la plupart présentent des déviations. Diverses techniques, utilisant notamment la RMN du deutérium et du fluor et la modélisation, ont permis de mettre en place des échelles d'acidité pour ces composés.^{79, 80}

II. A. 3. Les milieux superacides fluorants

Dû à la très faible nucléophilie des ions fluorures dans ces milieux, les superacides ont longtemps été considérés comme ne pouvant pas être utilisés pour effectuer des réactions de fluoration. Pourtant, la fluoration de composés organiques a été effectuée au laboratoire grâce à l'utilisation des milieux HF anhydre et HF / SbF₅. Ces méthodes sont décrites dans les chapitres I et II de ce manuscrit.

II. A. 3. a. Structure du HF anhydre

L'acide fluorhydrique anhydre est généralement préparé par réaction de l'acide sulfurique concentré sur le fluorure de calcium. Il se présente sous forme d'un liquide dont le point d'ébullition est +19 °C avec une constante d'acidité H_0 de -15,1.⁸¹ La présence de liaisons hydrogène fortes confère à ce milieu une structure polymérique, constituée de chaînes coudées de HF avec 8 % de ramifications, ainsi que quelques structures cycliques (Figure 45).^{82, 83}

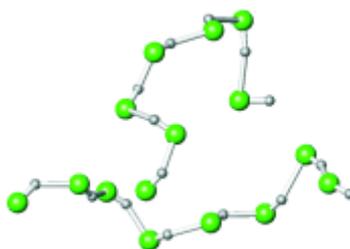


Figure 45 : Structure tridimensionnelle du HF

La structure de ce superacide induit un faible caractère nucléophile des ions fluorures du milieu.

⁷⁹ Hilt G., Pünner F., Möbius J., Naseri V., Bohn M. A., *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, (30), 5962 - 5966.

⁸⁰ Christe K. O., Dixon D. A., McLemore D., Wilson W. W., Sheelby J. A., Boatz J. A., *J. Fluorine Chem.*, **2000** *101* (2), 151 - 153.

⁸¹ Gillespie R. J., Liang J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110* (18), 6053 - 6057.

⁸² McLain S. E., Benmore C. J., Siewenie J. E., Urquidi J., Turner Dr. J. F. C., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43* (15), 1952 - 1955.

⁸³ Perl E., Friedrich J., Von Domaros M., Kirchner B., *ChemPhysChem*, **2011**, *12* (17), 3474 - 3482.

II. A. 3. b. Structure du mélange HF / SbF₅

L'acide fluoroantimonique (HF / SbF₅) est considéré à ce jour comme le superacide le plus fort des superacides liquides.⁸¹ Sa constante d'acidité de Hammett H_0 , variant de -15,1 à -23 en fonction du taux de SbF₅, en fait le superacide binaire ayant la gamme d'acidités la plus étendue.

Dans ce mélange, le pentafluorure d'antimoine SbF₅ forme des complexes avec les ions fluorures, augmentant la dissociation des molécules de HF, et donc l'acidité du milieu. Les différentes méthodes utilisées pour déterminer la composition de ce mélange ont permis de mettre en évidence la présence majoritaire d'ions H₃F₂⁺ et SbF₆⁻ pour de faibles proportions de pentafluorure d'antimoine, et d'ions H₂F⁺ et Sb₂F₁₁⁻ pour de plus fortes proportions (Figure 46).^{84, 85, 86}

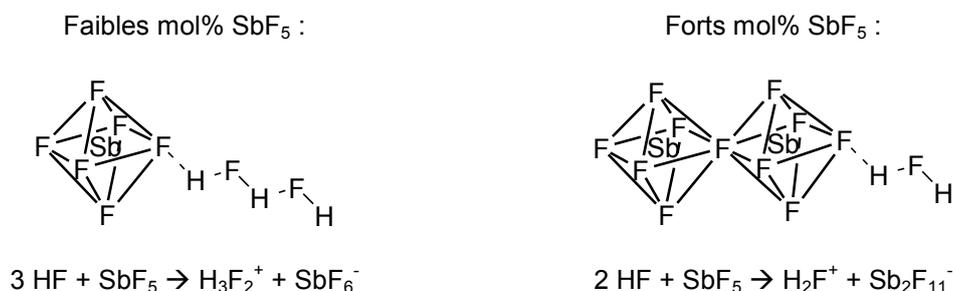


Figure 46 : Composition du superacide binaire HF / SbF₅

La forte délocalisation des électrons induit une grande stabilité des ions présents dans le milieu, ainsi qu'une faible nucléophilie des ions fluorure. Les intermédiaires réactionnels chargés sont donc stabilisés et observables dans ce mélange.

En utilisant des intermédiaires réactionnels très réactifs de type superélectrophile, et malgré la faible nucléophilie des ions fluorure du milieu, il est possible d'effectuer la fluoration de composés organiques dans le milieu HF / SbF₅.

Pour augmenter le pouvoir fluorant de l'acide fluorhydrique, il faut accroître la nucléophilie des ions fluorures. Pour y parvenir, une des stratégies consiste à utiliser un mélange HF-base.

⁸⁴ Culmann J.-C., Fauconet M., Jost R., Sommer J., *New J. Chem.*, **1999**, 23 (8), 863 - 867.

⁸⁵ Esteves P. M., Ramirez-Solis A., Mota C. J. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124 (11), 2672 - 2677.

⁸⁶ Mootz D., Bartmann K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1988**, 27 (3), 391 - 392.

II. B. Les mélanges HF / base

Parmi les méthodes de fluoration existantes, les mélanges HF / base permettent de fluorer des molécules élaborées en une seule étape. L'utilisation de ces réactifs de fluoration nucléophile s'est développée depuis la découverte des propriétés fluorantes du complexe HF / pyridine dans les années 1960 par Olah.⁸⁷ Ce réactif est aujourd'hui nommé réactif de Olah.

Divers mélanges HF / base utilisés en tant que réactifs de fluoration ont été rapportés dans la littérature. L'acide fluorhydrique est le plus souvent associé à des bases azotées telles que des amines et des amides, mais également à des esters, des acides carbamiques, des alcools et des phosphines. Seuls quelques exemples sélectionnés seront décrits pour illustrer le potentiel de ces réactifs.⁸⁸

II. B. 1. Structure des mélanges HF / base

L'acide fluorhydrique anhydre est un superacide dont les unités moléculaires forment des polymères linéaires. Dans ce milieu, la nucléophilie des ions fluorures est faible. L'utilisation de ce réactif en tant qu'agent de fluoration nécessite souvent de travailler sous pression à cause de son point d'ébullition bas (+19 °C).

L'addition d'une base, qui sera protonée par l'acide fluorhydrique, permet d'augmenter cette nucléophilie, et donc le pouvoir fluorant du mélange obtenu. Les études cristallographiques de la structure de ces milieux à basse température montrent la protonation de la base, permettant la dissociation d'une molécule de HF et la libération d'un ion fluorure (Figure 47).⁸⁹ Les milieux réactionnels obtenus sont stables et autorisent des températures de réactions proches de 60 °C. Les mélanges HF / base ne sont pas superacides ; leur acidité dépend de la proportion de chacun des constituants et de la nature de la base.

⁸⁷ Olah G. A., Nojima M., Kerekes I., *Synthesis*, **1973**, (12), 779 - 780.

⁸⁸ Olah G. A., Welch J. T., Vankar Y. D., Nojima M., Kerekes I., Olah J. A., *J. Org. Chem.*, **1979**, 44 (22), 3872 - 3881.

⁸⁹ Wiechert D., Mootz D., Franz R., Siegemund G., *Chem. Eur. J.*, **1998**, 4 (6), 1043 - 1047.

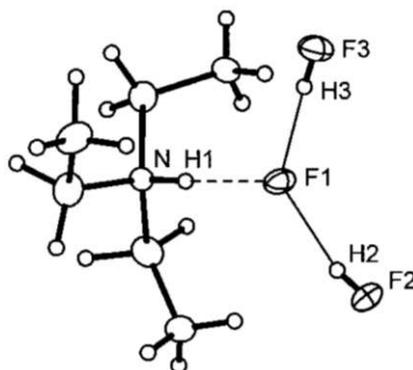


Figure 47 : Structure cristallographique du milieu HF / triéthylamine (25 mol% NEt₃)

Les propriétés fluorantes de ces milieux ont été appliquées à une grande diversité de composés (Schéma 2).^{90, 91, 92, 93}

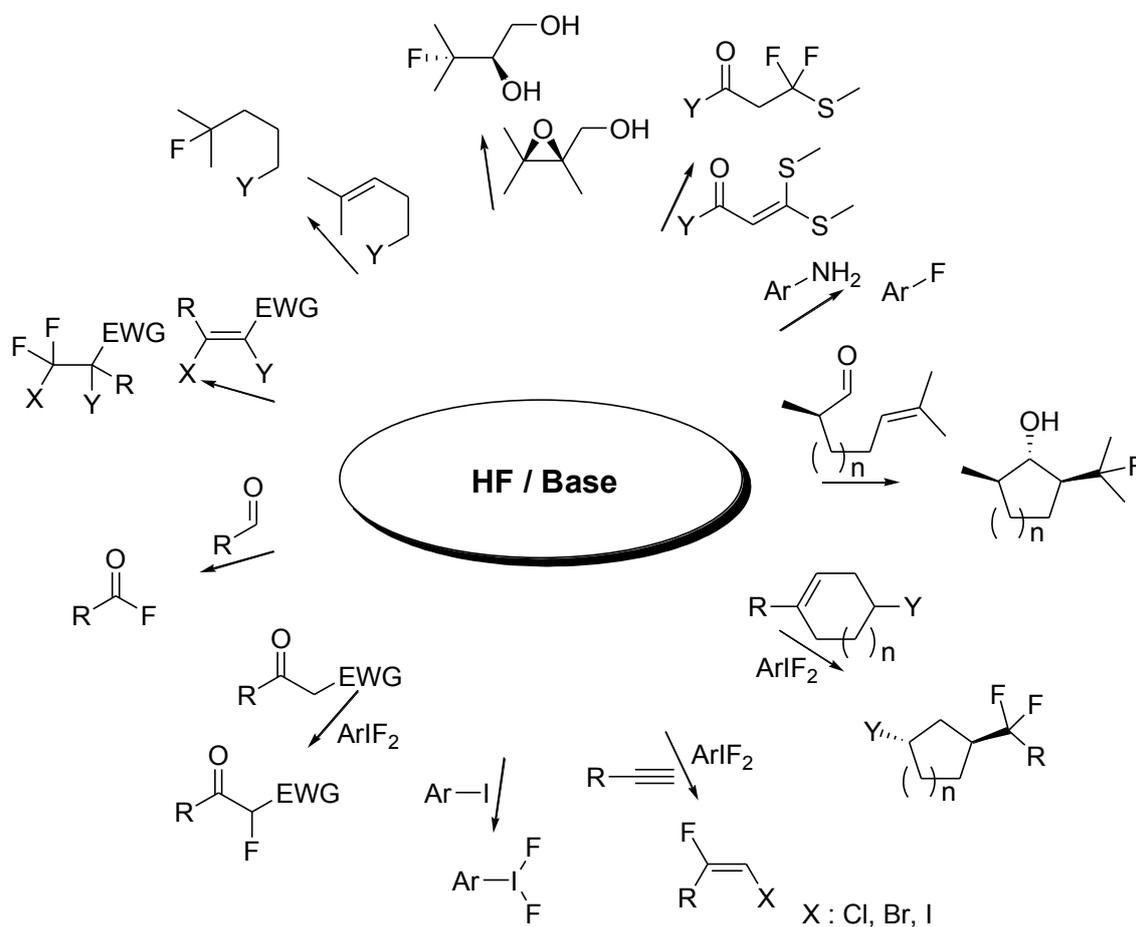


Schéma 2 : Réactions de fluoration décrites dans les milieux HF / base⁹³

⁹⁰ Haufe G., Alverne G., Anker D., Laurent A., Saluzzo C., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, 29 (19), 2311 - 2314.

⁹¹ Alverne G., Laurent A., Haufe G., *Synthesis*, **1987**, (6), 562 - 564.

⁹² Bucsi I., Török B., Marco A. I., Rasul G., Prakash G. K. S., Olah G. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124 (26), 7728 - 7736.

⁹³ Yoneda N., *J. Fluorine Chem.*, **2000**, 105 (2), 205 - 207.

II. B. 2. Le mélange HF / pyridine

Le milieu HF / pyridine, aussi appelé réactif de Olah, est incontestablement le plus étudié et utilisé des combinaisons HF / base. Comme pour les autres réactifs de type HF / base, la pyridine se protone, libérant un ion fluorure dans le milieu (Figure 48).

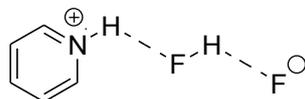


Figure 48 : Structure du HF / pyridine

Les études par RMN du fluor montrent la présence d'espèces de type fluorures polyhydrogénés, dans lesquelles chaque atome de fluor est entouré par quatre atomes d'hydrogène (Figure 49).⁸⁸

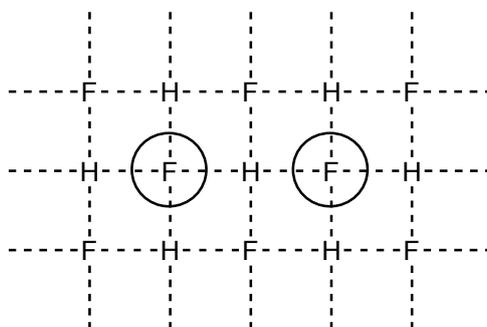


Figure 49 : Structure du HF / pyridine

Bien que le système HF / pyridine (70 : 30, m : m) soit le plus souvent utilisé en fluoration, ce milieu peut avoir des propriétés différentes avec d'autres proportions de mélange.⁹⁴

Le mélange HF / pyridine est décrit comme le mélange HF / base ayant le plus d'applications dans les réactions de fluoration de composés organiques.^{88, 95, 96, 97}

Le potentiel de ces superacides et de ces mélanges HF / base fluorants nous a amené à étudier le devenir de composés organiques azotés insaturés dans ces milieux.

⁹⁴ Dahbi A., Hamman S., Béguin C. G., *J. Chem. Res. (S.)*, **1989**, (1), 128 - 129.

⁹⁵ Lopez J. C., Bernel-Albert P., Uriel C., Gomez A. M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, (30), 5037 - 5041.

⁹⁶ Olah G. A., Li X.-Y., *Synlett*, **1990**, (5), 267 - 269.

⁹⁷ Török B., Bucsi I., Prakash G. K. S., Olah G. A., *Chem. Commun.*, **2002**, (23), 2882 - 2883.

*Résultats et
Discussions*

Chapitre I

**Activation superélectrophile de sulfonamides insaturés en milieu
superacide : cyclisation et hydrofluoration.**

I. Activation superélectrophile

Un moyen d'augmenter l'électrophilie d'une espèce monocationique est d'introduire un cation supplémentaire sur la molécule. L'intermédiaire ainsi formé est extrêmement réactif et a la capacité de réagir avec des nucléophiles très faibles.⁷⁶

I. A. Définition

Durant les années 1970, la littérature rapportait de nombreuses réactions en milieu superacide faisant intervenir des carbocations extrêmement réactifs. C'est en 1975 que Olah suggéra le concept d'activation superélectrophile, également appelé protosolvation des électrophiles. L'introduction de cette notion permit d'expliquer la réactivité de nucléophiles très faibles en milieu superacide. La réaction entre l'acide acétique et le 2-méthylpropane en milieu superacide HF / BF₃ est la première décrite. Le cation acétylium généré n'est pas suffisamment électrophile pour réagir avec le 2-méthylpropane, et une deuxième protonation est nécessaire pour l'activation de la réaction (Schéma 3).⁹⁸

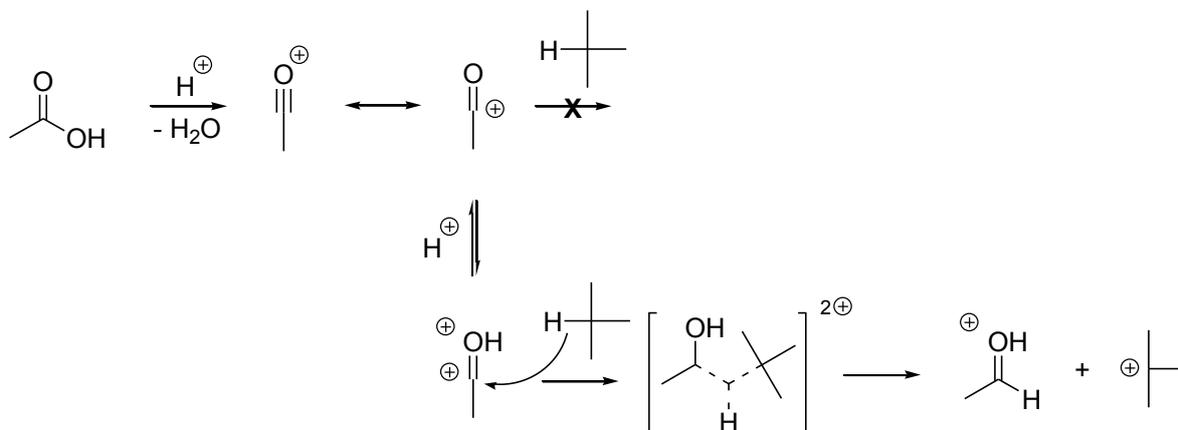


Schéma 3 : Activation superélectrophile de l'ion acétylium en milieu superacide HF / BF₃

De la même manière, l'existence de l'ion protonitronium en milieu acide fluorosulfurique a été mise en évidence par spectroscopie infrarouge, expliquant la réactivité observée avec le méthane (Schéma 4).⁹⁸

⁹⁸ Olah G. A., Germain A., Lin H. C., Forsyth D. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97 (10), 2928 - 2929.

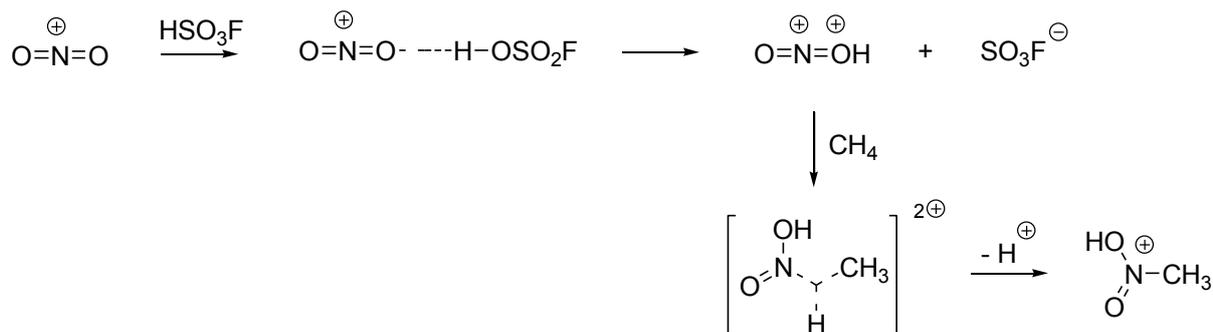


Schéma 4 : Superélectrophile protonitronium en milieu acide fluorosulfurique

La complexation d'un monocation avec un acide de Brönsted ou de Lewis permet d'accéder à ces superélectrophiles. Pour obtenir ces intermédiaires réactionnels extrêmement réactifs, l'utilisation d'un milieu superacide est nécessaire.

La caractéristique la plus importante est la distance entre les charges. En effet, ce paramètre est le principal facteur influençant la réactivité des superélectrophiles, c'est donc lui qui a été choisi pour la classification de ces intermédiaires.

I. B. Classification des superélectrophiles

Les superélectrophiles sont classés en fonction de la distance entre les charges. Ainsi, on distinguera :

- les superélectrophiles gitoniques, dont les charges sont proches ;
- les superélectrophiles distoniques, dont les charges sont plus éloignées.

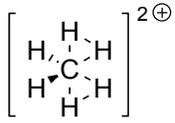
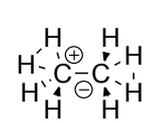
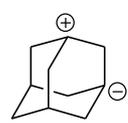
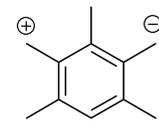
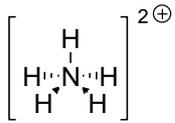
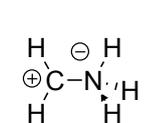
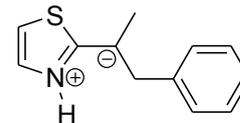
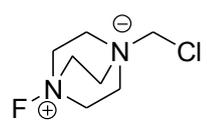
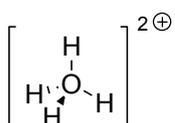
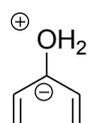
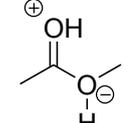
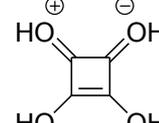
Parmi les superélectrophiles gitoniques, on distingue :

- les superélectrophiles géminaux, dont les charges sont situées sur le même atome ;
- les superélectrophiles vicinaux, dont les charges sont situées sur deux atomes directement liés entre eux ;
- les 1,3-dications, dont les charges sont séparées par un atome.

Les superélectrophiles distoniques possèdent des charges séparées par au moins deux atomes.

Quelques exemples présentés dans le tableau suivant illustrent ce classement des superélectrophiles (Tableau 10).

Tableau 10 : Classification des superélectrophiles

Superélectrophiles gitoniques			Superélectrophiles distoniques
géminaux	vicinaux	1,3-dications	
 (99, 100, 101)	 (99, 101)	 (102)	 (103, 104)
 (105)	 (106)	 (107)	 (108)
 (109, 110)	 (111)	 (112)	 (113)

Ces intermédiaires réactionnels présentent donc une grande diversité de structures, et seuls les superélectrophiles azotés dicationiques seront approfondis dans la partie suivante de ce manuscrit.

⁹⁹ Lammertsma K., Olah G. A., Barzagli M., Simonetta M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104 (24), 6851 - 6852.

¹⁰⁰ Lammertsma K., Barzagli M., Olah G. A., Pople J. A., Schleyer P. V. R., Simonetta M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105 (16), 5258 - 5263.

¹⁰¹ Olah G. A., Prakash G. K. S., Rasul G., *J. Org. Chem.*, **2001**, 66 (9), 2907 - 2910.

¹⁰² Rasul G., Olah G. A., Prakash G. K. S., *P. Natl. Acad. Sci. USA*, **2004**, 101 (30), 10868 - 10871.

¹⁰³ Olah G. A., Shamma T., Burrichter A., Rasul G., Prakash G. K. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119 (14), 3407 - 3408.

¹⁰⁴ Olah G. A., Shamma T., Burrichter A., Rasul G., Prakash G. K. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119 (52), 12923 - 12928.

¹⁰⁵ Olah G. A., Burrichter A., Rasul G., Prakash G. K. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119 (20), 4594 - 4598.

¹⁰⁶ Olah G. A., Prakash G. K. S., Rasul G., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67 (24), 8547 - 8551.

¹⁰⁷ Li A., Kindelin J., Klumpp D. A., *Org. Lett.*, **2006**, 8 (6), 1233 - 1236.

¹⁰⁸ Banks R. E., Mohialdin-Khaffaf S. N., Lal g. S., Sharif I., Syvret R. G., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1992**, (8), 595 - 596.

¹⁰⁹ Olah G. A., Prakash G. K. S., Barzagli M., Lammertsma K., Schleyer P. von R., Pople J. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108 (5), 1032 - 1035.

¹¹⁰ Olah G. A., Burrichter A., Rasul G., Gnann R., Christe K. O., Prakash G. K. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119 (34), 8035 - 8042.

¹¹¹ Suzuki T., Ohwada T., Shudo K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119 (29), 6774 - 6780.

¹¹² Olah G. A., Hartz N., Rasul G., Burrichter A., Prakash G. K. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, 117 (24), 2421 - 2427.

¹¹³ Olah G. A., Bausch J., Rasul G., George H., Prakash G. K. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, 115 (18), 8060 - 8065.

I. C. Superélectrophiles azotés

Les superélectrophiles azotés sont dans la majorité des cas de type ammonium-carbénium et iminium-carbénium. Ces intermédiaires interviennent principalement dans des réactions de type Friedel-Crafts inter- ou intra-moléculaires.

Le groupe de Klumpp a particulièrement étudié ces réactions de Friedel-Crafts inter- et intra-moléculaires en milieu acide triflique.¹¹⁴ Des réactions d'hydroxyalkylation sur des pyridines, thiazoles, quinolines et pyrazines substitués par un acétyle ont été rapportées. Les substrats conduisent à des intermédiaires dicationiques de type ammonium-carboxonium dans le milieu superacide, permettant leur condensation avec des aromatiques désactivés (Schéma 5).^{115, 116}

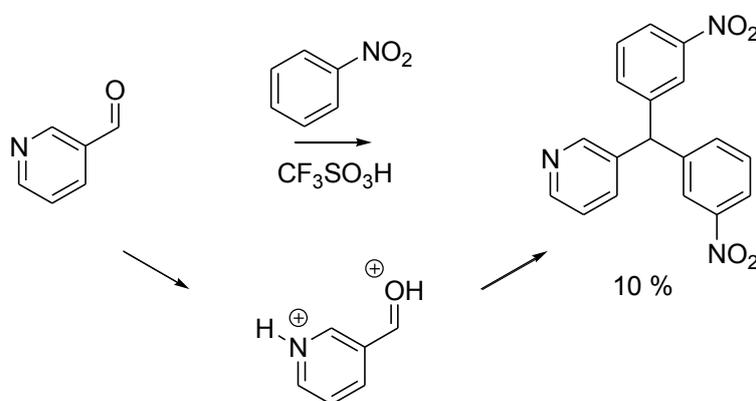


Schéma 5 : Réaction de Friedel-Crafts intermoléculaire en milieu acide triflique

Des réactions de Friedel-Crafts intramoléculaires dans l'acide triflique sont également décrites par le groupe de Klumpp, *via* l'utilisation d'intermédiaires de type ammonium-carbénium (Schéma 6).¹¹⁷

¹¹⁴ Naredla R. R., Klumpp D. A., *Chem. Rev.*, **2013**, *113* (9), 6905 - 6948.

¹¹⁵ Klumpp D. A., Lau S., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64* (20), 7309 - 7311.

¹¹⁶ Klumpp D. A., Garza M., Sanchez G. V. Jr., Lau S., De Leon S., *J. Org. Chem.*, **2000**, *65* (26), 8997 - 9000.

¹¹⁷ Sheets M. R., Li A., Bower E. A., Weigel A. R., Abbott M. P., Gallo R. M., Mitton A. A., Klumpp D. A., *J. Org. Chem.*, **2009**, *74* (6), 2502 - 2507.

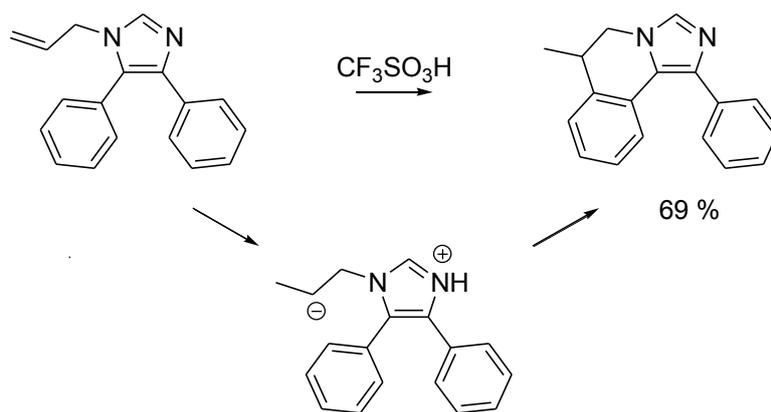


Schéma 6 : Réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire dans l'acide triflique

Au laboratoire, le devenir d'amides, de cétones, d'imides et de nitriles en milieu superacide HF / SbF₅ a été étudié. Après activation d'une liaison C-H, la formation d'intermédiaires superélectrophiles distoniques ammonium-nitrilium en présence de CCl₄ a été démontrée par RMN *in situ*. Cette réactivité conduit après hydrolyse à la formation de chaînes aliphatiques fluorées (Schéma 7).¹¹⁸

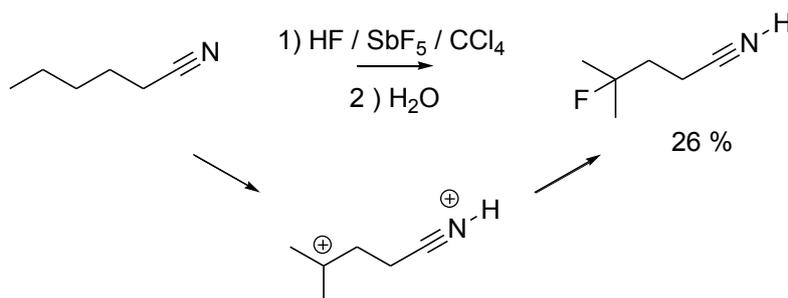


Schéma 7 : Réactivité des nitriles en milieu superacide HF / SbF₅ en présence de CCl₄

De même, une étude récente a permis de confirmer le mécanisme réactionnel envisagé pour expliquer la formation de la vinflunine en milieu superacide. Dans ce cas, le passage par un intermédiaire superélectrophile de type ammonium- α -chloronium est postulé. Ce principe actif découvert au laboratoire est actuellement prescrit dans le traitement de cancers de la vessie, et commercialisé par Pierre Fabre sous le nom de Javlor[®] (Schéma 8).^{119, 120}

¹¹⁸ Martin-Mingot A., Compain G., Liu F., Jouannetaud M.-P., Bachmann C., Frapper G., Thibaudeau S., *J. Fluorine Chem.*, **2012**, 134, 56 - 62.

¹¹⁹ Fahy J., Duflos A., Ribet J.-P., Jacquesy J.-C., Berrier C., Jouannetaud M.-P., Zunino F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119 (36), 8576 - 8577.

¹²⁰ Giovanelli E., Leroux S., Moisan L., Carreyre H., Thuéry P., Buisson D.-A., Meddour A., Coustard J.-M., Thibaudeau S., Rousseau B., Nicolas M., Hellier P., Doris E., *Org. Lett.*, **2011**, 13 (15), 4116 - 4119.

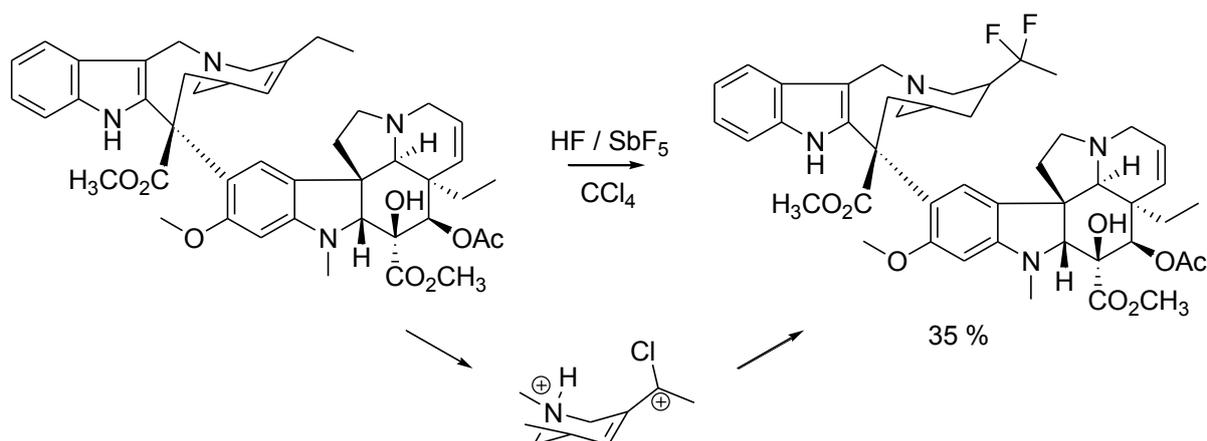


Schéma 8 : Synthèse de la vinflunine en milieu superacide HF / SbF₅ en présence de CCl₄

Plus récemment au laboratoire, l'étude de la réactivité de composés azotés insaturés en milieu superacide HF / SbF₅ a mis en évidence la nécessité d'un intermédiaire réactionnel de type ammonium-carbénium pour effectuer des réactions d'hydrofluoration d'amines insaturées. En effet, la protonation de l'azote des amines insaturées en milieu acide faible désactive la double liaison, empêchant la fluoration. L'utilisation d'un milieu superacide tel que HF / SbF₅ permet une double protonation du substrat, par protonation de l'azote puis de l'insaturation, générant un intermédiaire polyprotoné superélectrophile extrêmement réactif. Cet intermédiaire peut facilement être piégé par les ions fluorures du milieu, et ce, malgré leur très faible caractère nucléophile, conduisant au produit fluoré correspondant (Schéma 9).

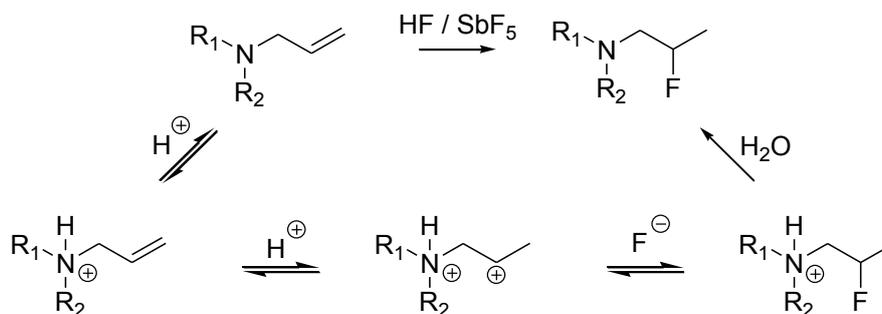


Schéma 9 : Hydrofluoration de composés azotés insaturés en milieu superacide HF / SbF₅

Cette méthode de synthèse faisant intervenir le superélectrophile ammonium-carbénium a permis le développement d'une réaction de cyclisation-fluoruration d'amines insaturées en milieu superacide HF / SbF₅ (Schéma 10).^{121, 122}

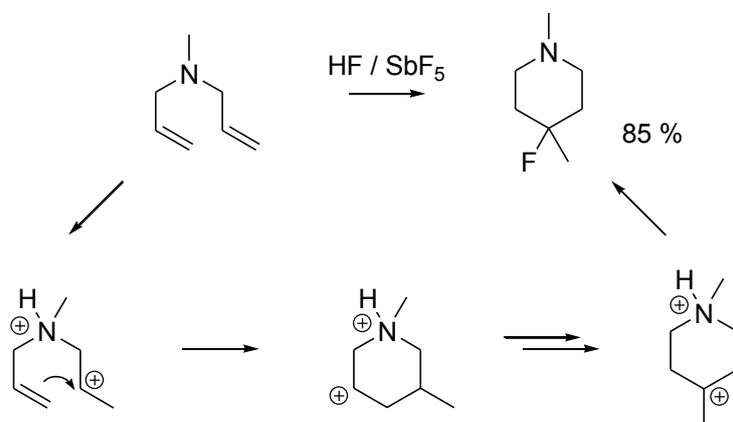


Schéma 10 : Cyclisation / fluoruration de *N*-diènes en milieu superacide HF / SbF₅

II. Résultats précédents sur les composés azotés aromatiques

Les dérivés azotés fluorés sont très importants en chimie médicinale, mais il est souvent difficile d'accéder rapidement à ce type de structures. La littérature rapporte peu d'exemples de fluorations directes faisant intervenir des composés azotés, et en dehors des travaux effectués au laboratoire,¹²³ aucune méthode d'hydrofluoration directe de composés azotés insaturés n'a été décrite. Dans ce contexte, la recherche de nouvelles méthodes de fluoruration directe de composés azotés aromatiques est nécessaire.

Ainsi, une réactivité particulière a été observée sur des composés de type benzènesulfonamides insaturés en milieu superacide HF / SbF₅. Tandis que le *N*-allyl-4-nitrobenzènesulfonamide conduit au produit fluoré en β de l'azote, le *N*-allyl-4-méthylbenzènesulfonamide donne dans les mêmes conditions le sultame issu de la réaction de Friedel-Crafts intramoléculaire (Schéma 11).¹²⁴

¹²¹ Vardelle E., Gamba-Sanchez D., Martin-Mingot A., Jouannetaud M.-P., Thibaudeau S., Marrot J., *Chem. Commun.*, **2008**, (18), 1473 - 1475.

¹²² Vardelle A., Martin-Mingot A., Jouannetaud M.-P., Bachmann C., Marrot J., Thibaudeau S., *J. Org. Chem.*, **2009**, 74 (16), 6025 - 6034.

¹²³ Liu F., Martin-Mingot A., Jouannetaud M.-P., Karam O., Thibaudeau S., *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7 (22), 4789 - 4797.

¹²⁴ Thibaudeau S., Martin-Mingot A., Jouannetaud M.-P., Karam O., Zunino F., *Chem. Commun.*, **2007**, (30), 3198 - 3200.

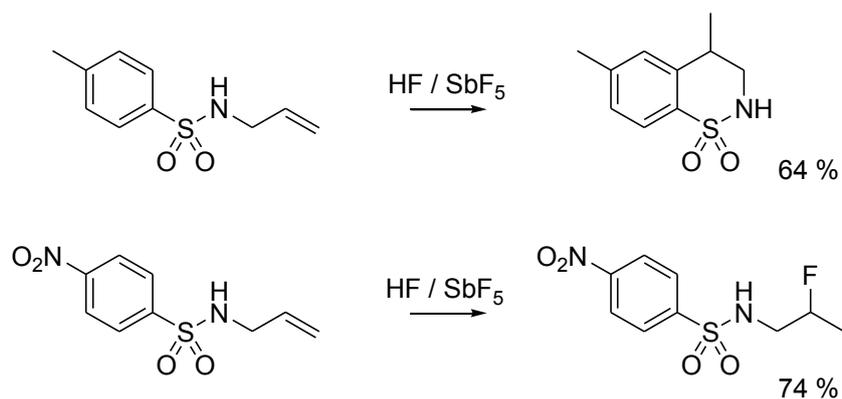


Schéma 11 : Réactivité de benzènesulfonamides en milieu superacide HF / SbF₅

Ces résultats particuliers ont conduit à l'étude de la réactivité de benzènesulfonamides et d'anilines en milieu superacide HF / SbF₅.

II. A. Résultats précédents sur les sulfonamides

La mise au point de la réaction d'hydrofluoration d'amines insaturées en milieu superacide HF / SbF₅, la compétition entre les réactions d'hydrofluoration et de Friedel-Crafts intramoléculaire de *N*-allylbenzènesulfonamides a été étudiée. Une étude préliminaire a permis de déterminer les conditions réactionnelles permettant d'accéder sélectivement aux benzènesulfonamides fluorés en β de l'azote et aux sultames aromatiques. Ainsi, les conditions de forte acidité (Conditions A : HF / SbF₅, mol% SbF₅ = 13,6 ; -20 °C) conduisent aux réactions de Friedel-Crafts intramoléculaires, tandis que les conditions de faible acidité (Conditions B : HF / SbF₅, mol% SbF₅ = 3,8 ; -20 °C) permettent l'hydrofluoration sélective des benzènesulfonamides insaturés (Schéma 12).¹²⁵

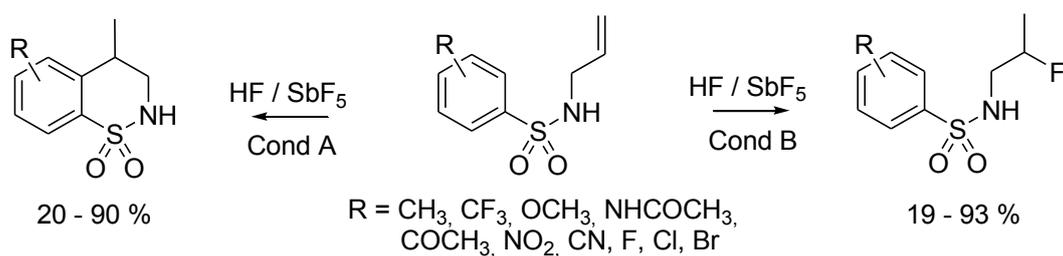


Schéma 12 : Réactivité des benzènesulfonamides insaturés en milieu superacide HF / SbF₅

La grande stabilité des structures obtenues autorise leur utilisation en tant que synthons. Ainsi, sur le 4-bromobenzènesulfonamide fluoré en β de l'azote et sur le benzènesultame (R = 4-bromo), une réaction de couplage de type Ullmann catalysée par

¹²⁵ Liu F., Martin-Mingot A., Jouannetaud M.-P., Zunino F., Thibaudeau S., *Org. Lett.*, **2010**, 12 (4), 868 - 871.

l'iodure de cuivre a permis la substitution de l'halogène par une amine. Cette stratégie a permis l'obtention d'une nouvelle série de sulfanilamides fluorés en β de l'azote et de sulfanilamides cycliques bioactifs (Schéma 13).^{126, 127}

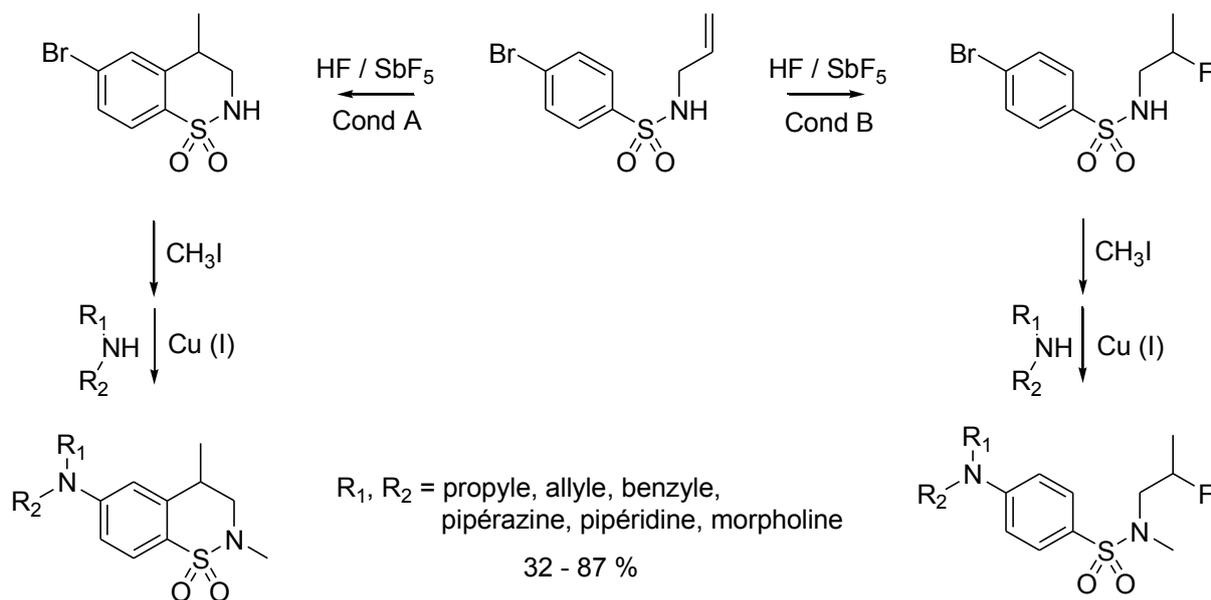


Schéma 13 : Utilisation des benzènesulfonamides fluorés en β de l'azote et des sultames aromatiques

II. B. Résultats précédents sur les anilines

De façon analogue à l'étude sur l'hydrofluoration et la cyclisation de benzènesulfonamides insaturés, la réactivité d'anilines insaturées en milieu superacide HF / SbF₅ a été étudiée. La mise au point des conditions opératoires a montré des similitudes de réactivité entre ces deux types de structures. Ainsi, les conditions de très forte acidité (Conditions A' : HF / SbF₅, mol% SbF₅ = 21,6 ; 0 °C) conduisent aux réactions de Friedel-Crafts intramoléculaires, tandis que les conditions de faible acidité (Conditions B' : HF / SbF₅, mol% SbF₅ = 3,8 ; -50 °C) permettent l'hydrofluoration sélective des anilines insaturées (Schéma 14).^{128, 129}

¹²⁶ Liu F., Musadji N. Y., Lecornué F., Jouannetaud M.-P., Thibaudeau S., *Tetrahedron*, **2010**, 66 (35), 7112 - 7118.

¹²⁷ Liu F., Martin-Mingot A., Lecornué F., Jouannetaud M.-P., Maresca A., Thibaudeau S., Supuran C. T., *J. Enzym. Inhib. Med. Ch.*, **2012**, 27 (6), 886 - 891.

¹²⁸ Compain G., Bonneau C., Martin-Mingot A., Thibaudeau S., *J. Org. Chem.*, **2013**, 78 (9), 4463 - 4472.

¹²⁹ Compain G., Martin-Mingot A., Frapper G., Bachmann C., Jouannetaud M.-P., Thibaudeau S., *Chem. Commun.*, **2012**, 48 (47), 5877 - 5879.

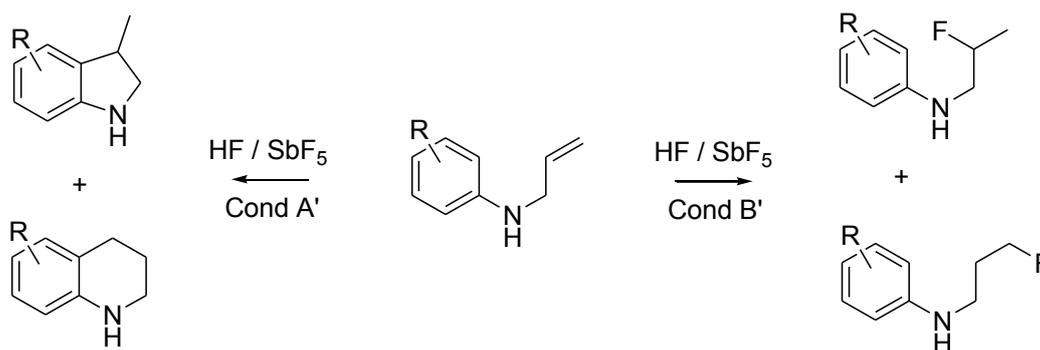


Schéma 14 : Réactivité des anilines insaturées en milieu superacide HF / SbF₅

L'activation superélectrophile en milieu superacide est un outil efficace pour activer les sites non réactifs en milieux « classiques », et permet de réaliser des réactions régiosélectives. La réactivité particulière des composés azotés aromatiques insaturés observée dans ces milieux a conduit à l'étude du devenir de *N*-arylbenzènesulfonamides insaturés en milieu HF / SbF₅.

III. Projet sur les *N*-arylbenzènesulfonamides insaturés

III. A. Objet de l'étude

Les précédentes études effectuées au laboratoire ont montré qu'il était possible de réaliser de façon sélective l'hydrofluoration ou la cyclisation de benzènesulfonamides insaturés et d'anilines insaturées grâce à l'utilisation du milieu superacide HF / SbF₅.

L'optimisation des conditions opératoires a permis de déterminer une acidité optimale pour chacune de ces réactions. Ainsi, les conditions de faible acidité (HF / SbF₅, 3,8 mol% SbF₅) permettent d'accéder efficacement aux benzènesulfonamides et aux anilines fluorés en β de l'azote. En revanche, les conditions de plus forte acidité (HF / SbF₅, 13,6 mol% SbF₅ pour les benzènesulfonamides et 21,6 mol% SbF₅ pour les anilines) donnent lieu à des réactions de type Friedel-Crafts intramoléculaire qui aboutissent à des sultames aromatiques et à des tétrahydroquinolines ou des indolines.

Dans le but d'approfondir cette étude sur le devenir de composés aromatiques azotés insaturés en milieu superacide HF / SbF₅, la réactivité de *N*-arylbenzènesulfonamides insaturés a été examinée. Avec ce type de structure, en plus de l'hydrofluoration toujours possible, une compétition entre cyclisation sur le benzènesulfonamide ou sur l'aniline est envisagée (Schéma 15).

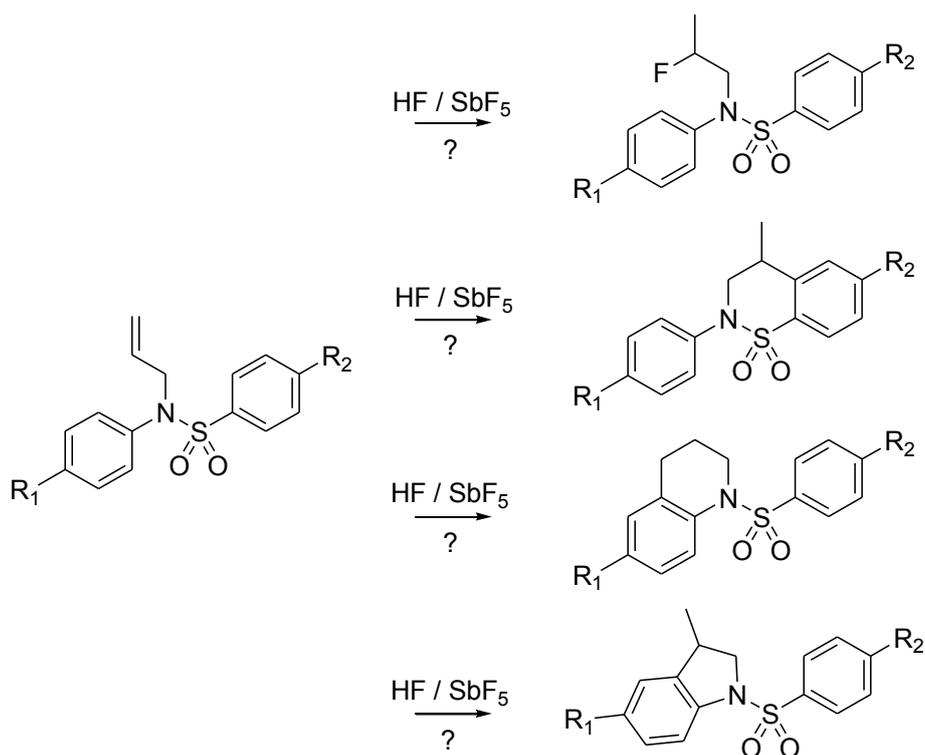


Schéma 15 : Réactivité envisagée des *N*-allyl-*N*-arylsulfonamides en milieu superacide HF / SbF₅

Cette étude vise à trouver les conditions opératoires optimales pour obtenir sélectivement chaque structure, tout en déterminant leur mécanisme de formation respectif.

Les composés de type *N*-arylsulfonamide sont des composés largement utilisés en chimie médicinale,^{130, 131, 132, 133} et développer de nouvelles méthodes sélectives de synthèse de sultames aromatiques ou de benzènesulfonamides fluorés est nécessaire dans ce contexte.

La cyclisation intramoléculaire en milieu superacide de *N*-arylsulfonamides insaturés devrait permettre d'accéder à des *N*-arylsultames aromatiques.

Par souci de concision, les synthèses connues de sultames^{134, 135} ne sont pas décrites dans ce manuscrit.

¹³⁰ Capasso C., Supuran C. T., *J. Enzym. Inhib. Med. Ch.*, **2014**, 29 (3), 379 - 387.

¹³¹ Shah S. S. A., Rivera G., Ashfaq M., *Mini-Rev. Med. Chem.*, **2013**, 13 (1), 70 - 86.

¹³² Winum J.-Y., Scozzafava A., Montero J.-L., Supuran C. T., *Med. Res. Rev.*, **2006**, 26 (6), 767 - 792.

¹³³ Kalidhar U., Kaur A., *Res. J. Pharm. Bio. Chem. Sci.*, **2011**, 2 (4), 1116 - 1135.

¹³⁴ Majumdar K. C., Mondal S., *Chem. Rev.*, **2011**, 111 (12), 7749 - 7773.

¹³⁵ Rassadin V. A., Groshera D. S., Tomashevskii A. A., Sokolov V. V., *Chem. Heterocyc. Comp.*, **2013**, 49 (1), 39 - 65.

Avant d'étudier le devenir de ces *N*-arylbenzènesulfonamides insaturés en milieu superacide HF / SbF₅, il convient de synthétiser ces structures. La stratégie de synthèse utilisée est présentée dans la partie suivante.

III. B. Préparation des *N*-allyl-*N*-arylbenzènesulfonamides

Les *N*-arylbenzènesulfonamides ont été largement utilisés en tant qu'agents thérapeutiques dans de nombreux domaines d'applications. La synthèse de tels composés a été largement décrite dans la littérature.^{136, 137, 138, 139}

Dans le but d'obtenir les *N*-allyl-*N*-arylbenzènesulfonamides, substrats d'étude du projet, une voie de synthèse en deux étapes a été appliquée (Schéma 16).

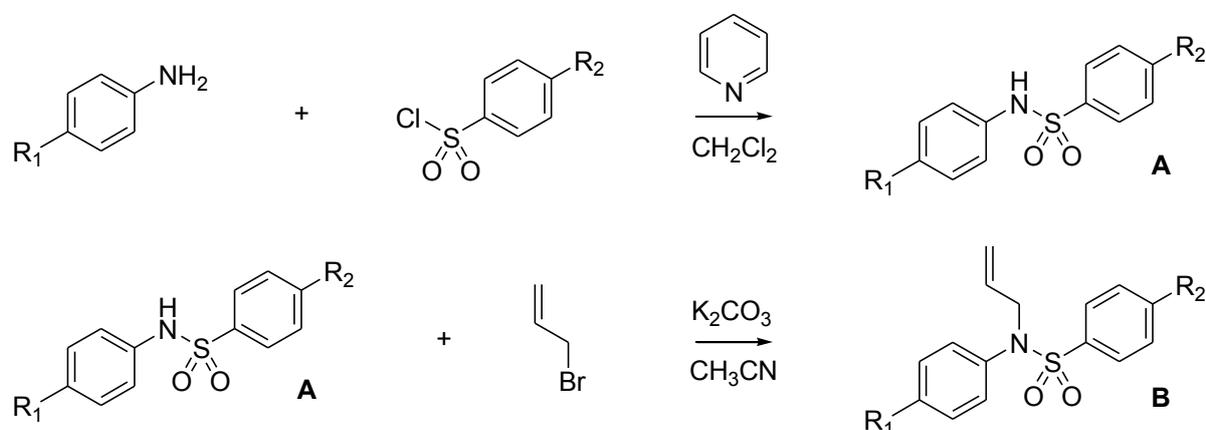


Schéma 16 : Stratégie de synthèse proposée pour les *N*-arylbenzènesulfonamides

Dans un premier temps, l'aniline *para*-substituée réagit avec le chlorure de benzènesulfonyl *para*-substitué, dans le dichlorométhane en présence de pyridine.¹³⁶ Le *N*-arylbenzènesulfonamide de type **A** obtenu est mis en réaction avec le bromure d'allyle dans l'acétonitrile en présence de carbonate de potassium.^{140, 141} Cette seconde étape permet l'accès aux *N*-allyl-*N*-arylbenzènesulfonamides de type **B** souhaités. Cette voie de synthèse optimisée a permis d'obtenir un grand nombre de *N*-allyl-*N*-arylbenzènesulfonamides *para*-substitués sur les deux aromatiques avec des substituants variés (Figure 50).

¹³⁶ Fuwa H., Hiromoto K., Takahashi Y., Yokoshima S., Kan T., Fukuyama T., Iwatsubo T., Tomita T., Natsugari H., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, 16 (16), 4184 - 4189.

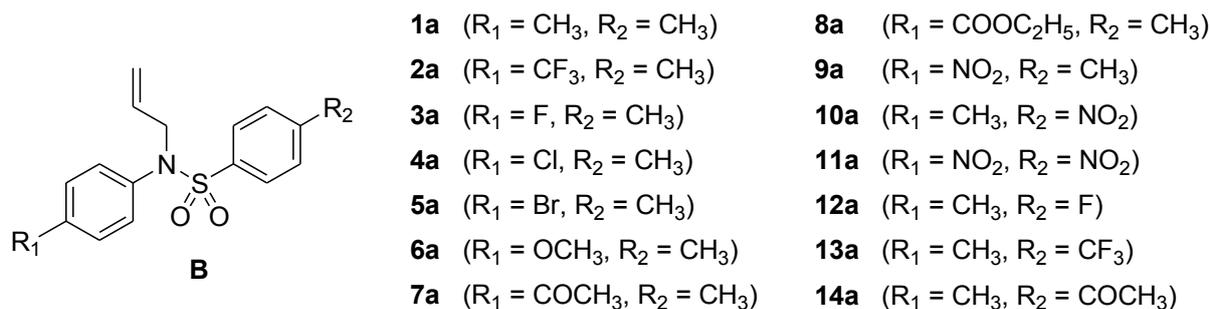
¹³⁷ Chantarasriwong O., Jang D. O., Chavasiri A., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, 47 (42), 7489 - 7492.

¹³⁸ Bahrami K., Khodaei M. M., Soheilzad M., *J. Org. Chem.*, **2009**, 74 (24), 9287 - 9291.

¹³⁹ Deng W., Liu L., Zhang C., Liu M., Guo Q.-X., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, 46 (43), 7295 - 7298.

¹⁴⁰ Arisawa M., Terada Y., Takahashi K., Nakayama M., Nishida A., *J. Org. Chem.*, **2006**, 71 (11), 4255 - 4261.

¹⁴¹ Poloukhine A., Rassadin V., Kuzmin A., Popik V. V., *J. Org. Chem.*, **2010**, 75 (17), 5953 - 5962.

Figure 50 : *N*-allyl-*N*-benzènesulfonamides *para*-substitués synthétisés

Dans le but d'évaluer les limites de la cyclisation intramoléculaire et de l'hydrofluoration, d'autres structures ont été synthétisées. L'impact des modifications sur la partie aniline a été évalué grâce à des groupements indane (**15a**), fluorène (**16a**) et anthracène (**17a**). L'influence de l'encombrement stérique sur la partie benzènesulfonamide a été testée avec des groupements mésyle (**18a**) et 2,4,6-triisopropylbenzènesulfonamide (**19a**). Enfin, l'importance de la distance entre les charges lors de la formation du superélectrophile ammonium-carbénium a été évaluée avec la synthèse d'un analogue homoallylique (**20a**).

Les composés obtenus ont ensuite été utilisés pour étudier la cyclisation intramoléculaire et l'hydrofluoration des *N*-arylbzènesulfonamides insaturés en milieu superacide HF / SbF₅.

III. C. Résultats obtenus pour la cyclisation

III. C. 1. Mise au point des conditions opératoires

Dans un premier temps, le *N*-allyl-4-méthyl-*N*-(4-nitrophényl)benzènesulfonamide **9a** a été utilisé en tant que substrat-test.

Pour effectuer la réaction en milieu superacide, le mélange HF / SbF₅ a été préparé directement dans un réacteur en Téflon[®]. La température stabilisée, le *N*-allyl-4-méthyl-*N*-(4-nitrophényl)benzènesulfonamide **9a** est additionné. Le mélange est agité le temps nécessaire, puis le contenu du réacteur est hydrolysé sur un mélange eau / glace / carbonate de sodium. La solution résultante est extraite au dichlorométhane.

Diverses conditions d'acidité, de température et de temps de réaction analogues à celles permettant la cyclisation des anilines insaturées et des benzènesulfonamides insaturés ont été testées. Pour chaque essai d'optimisation des conditions opératoires, un mélange complexe est obtenu. Tous les produits isolés présentent la particularité d'être détosylés. Ainsi, avec une acidité de 21,6 mol% en SbF_5 , 10 minutes à 0 °C, 62 % de 6-nitro-1,2,3,4-tétrahydroquinoline **9b** et 8 % de *N*-(2-fluoropropyl)-4-nitroaniline **9c** ont pu être isolées (Schéma 17).

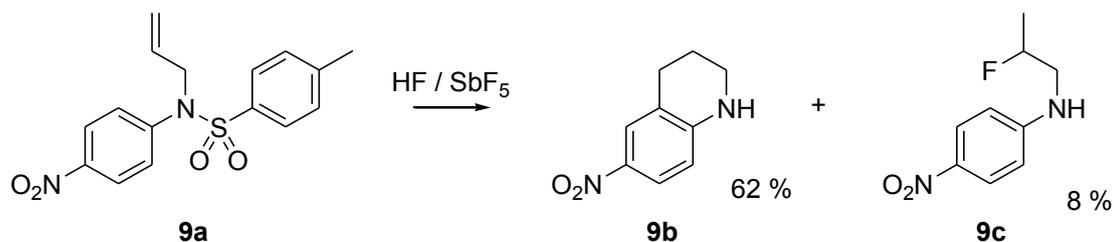


Schéma 17 : Devenir du composé **9a** en milieu superacide HF / SbF_5

Pour expliquer la détosylation observée, une diprotonation du groupement nitro en conditions de forte acidité en milieu superacide HF / SbF_5 peut être supposée. Après stabilisation par conjugaison, la formation d'un intermédiaire iminium-nitronium peut être postulée, intermédiaire qui après réaction avec les ions fluorures du milieu peut subir une réaction de désulfonylation (Schéma 18).

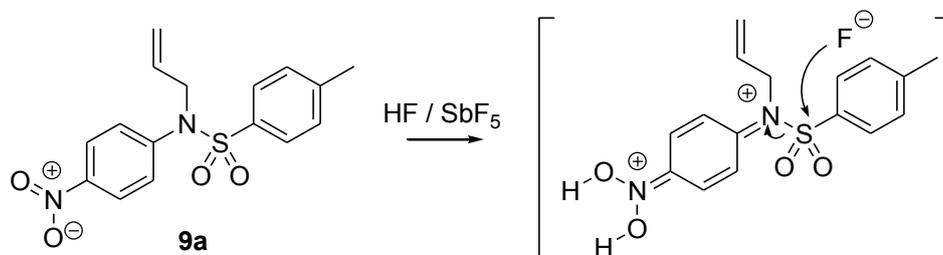


Schéma 18 : Devenir supposé du composé **9a** en milieu superacide HF / SbF_5

La formation des composés **9b** et **9c** a été auparavant décrite et optimisée au laboratoire à partir de la *N*-allyl-4-nitroaniline, avec moins de dégradation et de meilleurs rendements (85 % en **9b** et 95 % en **9c**).¹²⁸

Le composé **9a** étant un cas particulier dû à la double protonation du nitro, et afin d'éviter la coupure observée, d'autres substrats ne comprenant pas de groupements diprotonables ont été testés en milieu superacide HF / SbF₅. Le remplacement du nitro par un méthyle (**1a**), un trifluorométhyle (**2a**), et un fluor (**3a**) (Figure 51) devrait permettre d'éviter la dégradation observée précédemment.

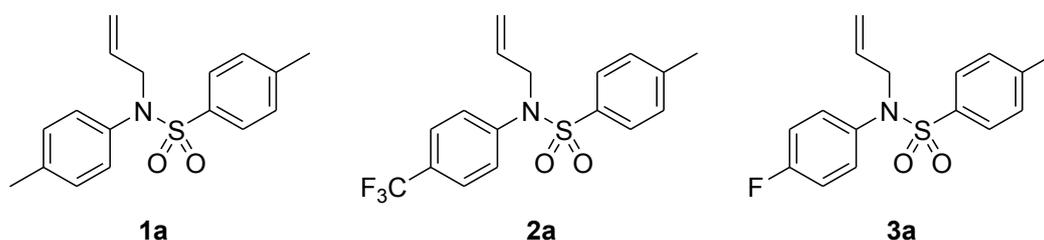


Figure 51 : Structures testées pour la cyclisation en milieu superacide HF / SbF₅

Pour ces structures, pour chacune des conditions de température, de temps de réaction et d'acidité testées, aucune cyclisation n'a été observée, et un mélange de nombreux produits de dégradation non caractérisés est récupéré. La déallylation partielle de ces substrats a été observée. Il s'agit du seul produit identifiable et isolable.

Tandis que la cyclisation de benzènesulfonamides insaturés en milieu superacide HF / SbF₅ a pu être développée,¹²⁵ la cyclisation de *N*-arylbzènesulfonamides insaturés dans ce même milieu n'a pas été observée, ni pour la formation de sultames, ni pour l'obtention de 1,2,3,4-tétrahydroquinolines ou d'indolines. L'effet surprenant du substituant aryle sur l'azote laisse envisager un comportement totalement différent entre le sulfonamide libre et le sulfonamide arylé en milieu superacide.

Afin de comprendre les raisons de cette non cyclisation, une étude mécanistique par RMN *in situ* à basse température a été effectuée.

III. C. 2. Etude mécanistique

L'analyse RMN *in situ* à basse température du mélange réactionnel a été réalisée afin d'observer la protonation des substrats. Cette étude devrait permettre de comprendre les paramètres empêchant la cyclisation de *N*-arylbenzènesulfonamides insaturés en milieu superacide HF / SbF₅.¹⁴²

Le *N*-allyl-4-méthyl-*N*-(4-chlorophényl)benzènesulfonamide **4a** a été utilisé comme substrat modèle. Ce substrat est ajouté au mélange HF / SbF₅ (21,6 mol% SbF₅) refroidi à -20 °C, puis le milieu réactionnel est introduit dans un tube RMN Téflon[®], lui-même introduit dans un tube standard en verre. Entre les deux tubes, l'acétone D6 est introduite en tant que référence externe. L'acquisition à basse température (-40 °C) d'expériences RMN ¹H, ¹³C et DEPT 135 de ce mélange réactionnel a permis de comprendre le devenir des *N*-arylbenzènesulfonamides insaturés en condition de forte acidité.

Aucune information exploitable n'a pu être obtenue à partir de la RMN du proton *in situ*. En revanche, les spectres RMN ¹³C (Figure 52) et DEPT 135 du composé **4a** semblent cohérents avec la formation d'un ion iminium **4a'** (Schéma 19).

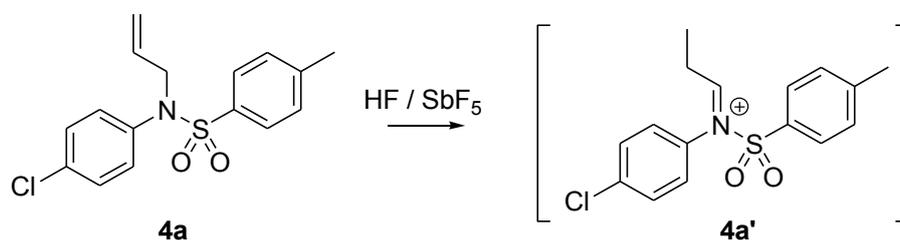


Schéma 19 : Réactivité du composé **4a** en milieu superacide HF / SbF₅ observé par RMN *in situ*

¹⁴² Métayer B., Martin-Mingot A., Vullo D., Supuran C. T., Thibaudeau S., *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11* (43), 7540 - 7549.

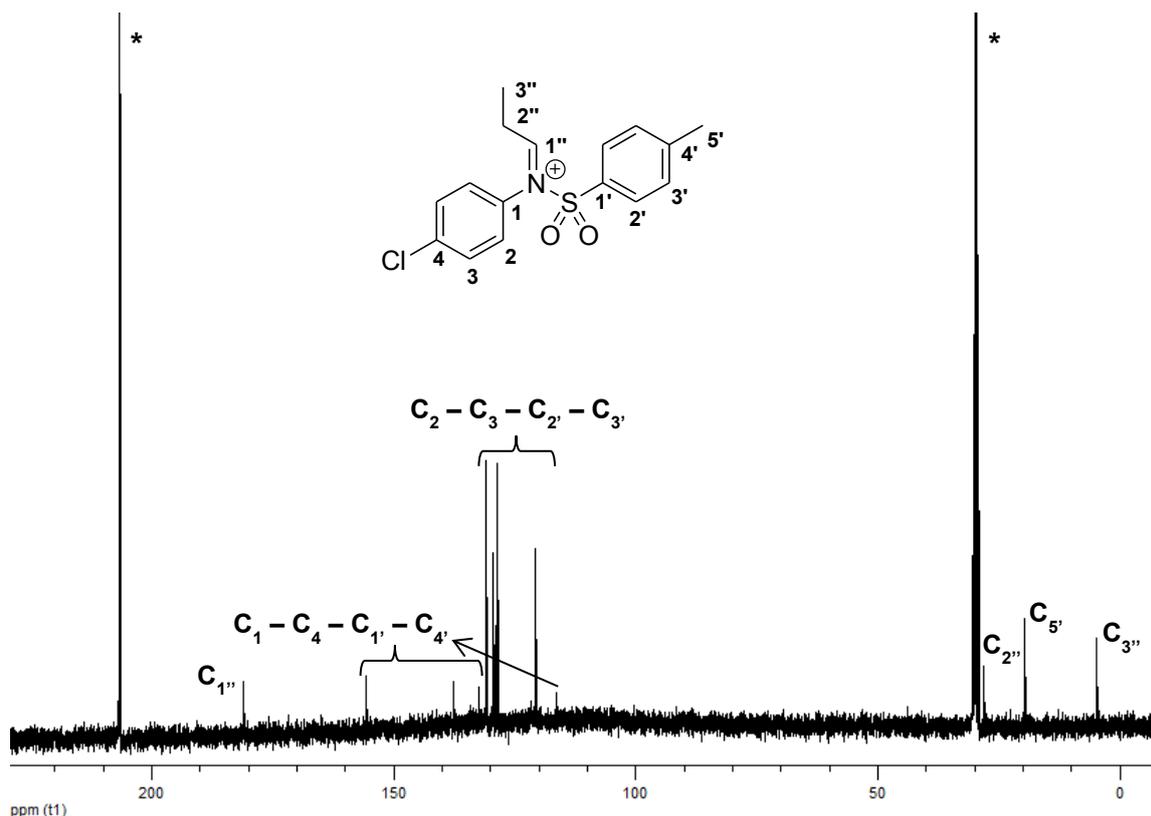


Figure 52 : Spectre RMN ^{13}C *in situ* à $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ du composé 4a (*Acétone D6)

En RMN ^{13}C , on observe :

- un signal à 181,0 ppm, correspondant à un CH en DEPT 135, confirmant la présence d'un atome de carbone sp_2 d'iminium ($\text{C}_{1''}$) ;
- huit signaux situés entre 155,6 ppm et 116,4 ppm, dont quatre positifs et quatre non visibles en DEPT 135, correspondant à quatre C-H et quatre carbones quaternaires aromatiques, confirmant que les deux cycles aromatiques ne sont pas protonés ;
- un signal à 28,0 ppm, correspondant à un CH_2 en DEPT 135, prouvant la protonation et l'isomérisation de la chaîne allylique ;
- un signal à 19,8 ppm, correspondant à un CH_3 en DEPT 135, caractéristique du méthyle du tosylé ;
- un signal à 4,8 ppm, correspondant à un CH_3 en DEPT 135, pouvant être attribué au méthyle de la chaîne aliphatique.

Ces données RMN ont permis d'envisager un mécanisme afin expliquer les difficultés rencontrées pour accéder aux produits cycliques (Schéma 20).

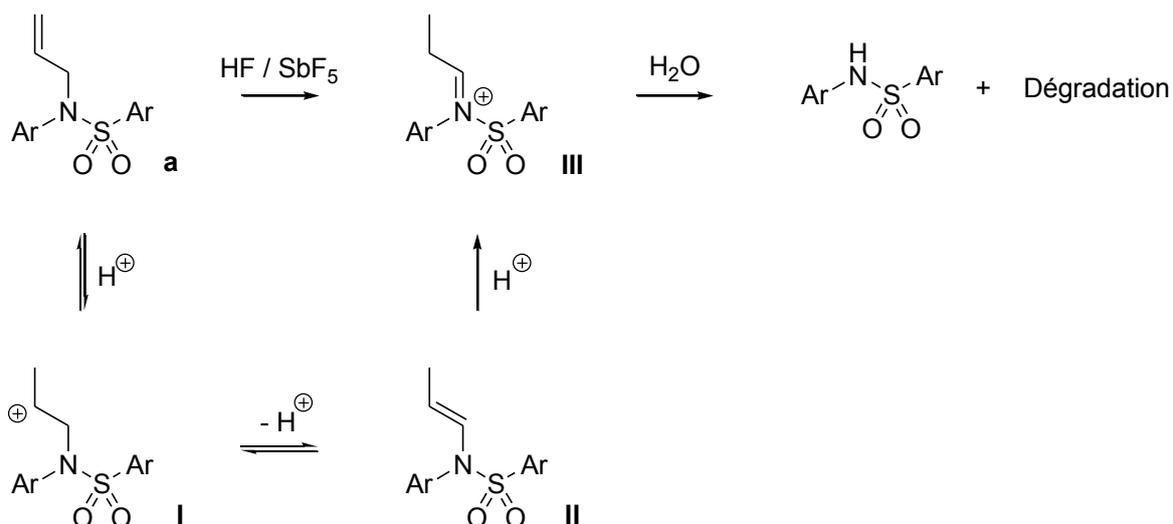


Schéma 20 : Mécanisme envisagé pour le devenir des benzènesulfonamides insaturés

Dans le cas de benzènesulfonamides insaturés non *N*-arylés, une première protonation de l'azote, puis une seconde protonation de l'insaturation conduisent à la formation d'un superélectrophile ammonium-carbénium, intermédiaire suffisamment réactif pour être piégé par le cycle aromatique.¹²⁵

A partir du *N*-allyl-*N*-arylsulfonamide insaturé **a**, les effets électroniques induits par la présence de l'aryle et du sulfonyle, diminuant la basicité de l'amine, orientent la première protonation sur l'insaturation (**I**). L'équilibre entre les formes protonée (**I**) et non protonée (**II**) conduit par isomérisation à la formation de l'intermédiaire iminium (**III**) plus stable. Cet iminium mène à la formation de sous-produits de dégradation, dont le produit déallylé, lors de l'hydrolyse.

La formation d'un intermédiaire iminium (**III**) empêche toute activation supplémentaire et ne permet donc pas d'accéder aux produits visés par activation superélectrophile en milieu superacide.

Afin d'obtenir les sultames arylés, une autre stratégie de synthèse a été développée.

III. C. 3. Méthode alternative pour la synthèse des *N*-arylsultames

Afin d'obtenir les *N*-arylsultames aromatiques, une méthode de synthèse alternative en trois étapes a été proposée (Schéma 21).

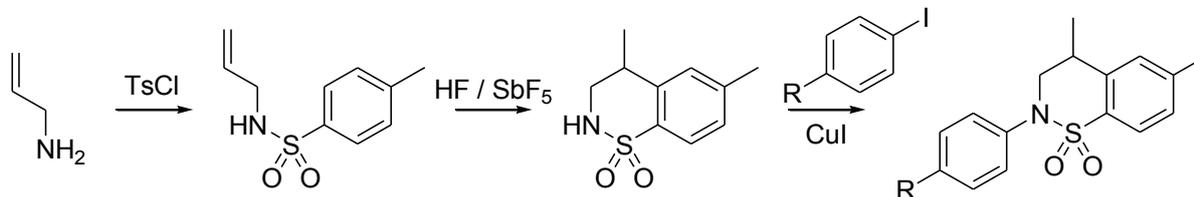


Schéma 21 : Stratégie de synthèse alternative proposée pour l'obtention des *N*-arylsultames

La réaction de l'allylamine sur le chlorure de tosylate dans le dichlorométhane en présence de pyridine donne le *N*-allyl-4-méthylbenzènesulfonamide. Suivant la procédure générale de synthèse des sultames précédemment développée au laboratoire,¹²⁵ le composé obtenu est soumis aux conditions superacides, permettant d'obtenir le 4,6-diméthyl-3,4-dihydro-2*H*-1,2-benzothiazine-1,1-dioxyde. Une réaction de couplage catalysée au cuivre (I) permet d'accéder aux *N*-arylsultames.¹³⁹ Les *N*-arylsultames aromatiques **21**, **22** et **23** souhaités peuvent ainsi être obtenus (Figure 53).

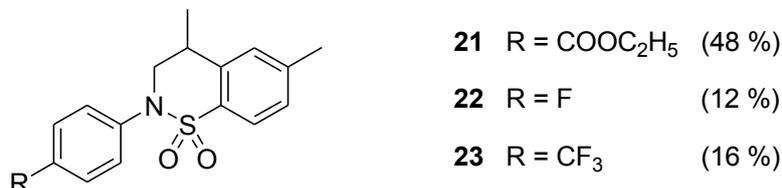


Figure 53 : Composés obtenus avec la stratégie de synthèse alternative

Cette méthode n'a pas été optimisée malgré les faibles rendements observés. Ces exemples prouvent la validité de la méthode, et une quantité suffisante de substrat a pu être obtenue pour effectuer des tests biologiques.

Les structures des produits formés ont été déterminées par RMN ¹H, ¹³C, ¹⁹F (découplé ¹H), DEPT 135, 2 dimensions ¹H - ¹H, 2 dimensions ¹H - ¹³C et spectrométrie de masse haute résolution (SMHR).

En RMN ¹H, on observe :

- deux doublets, chacun d'intensité 2, situés entre 8,01 et 7,04 ppm, possédant des constantes de couplage ³J_{H-H} comprises entre 8,2 et 8,6 Hz, correspondant aux protons aromatiques de l'aniline ;

- un singulet et deux doublets, chacun d'intensité 1, situé entre 7,18 et 7,17 ppm pour le singulet et entre 7,76 et 7,74 ppm et entre 7,24 et 7,20 ppm pour les doublets, possédant des constantes de couplage $^3J_{\text{H-H}}$ comprises entre 8,0 et 8,1 Hz, correspondant aux trois protons aromatiques du benzènesulfonamide ;
- deux doublets dédoublés, chacun d'intensité 1, situés entre 4,18 et 3,83 Hz, possédant des constantes de couplage $^2J_{\text{H-H}}$ comprises entre 13,6 et 13,9 Hz et $^3J_{\text{H-H}}$ entre 5,3 et 8,1 Hz, correspondant au CH_2 alkyle en α de l'azote ;
- un multiplet d'intensité 1, situé entre 3,40 et 3,29 ppm, correspondant au CH alkyle en β de l'azote ;
- un singulet d'intensité 3, situé entre 2,43 et 2,41 ppm, correspondant au CH_3 benzylique sur le benzènesulfonamide ;
- un doublet d'intensité 3, situé entre 1,44 et 1,42 ppm, possédant une constante de couplage $^3J_{\text{H-H}}$ comprise entre 6,9 et 7,0 Hz, correspondant au CH_3 alkyle en γ de l'azote.

En RMN ^{13}C , on observe :

- dix signaux situés entre 161,9 et 116,3 ppm, dont cinq concordant avec un CH et cinq non visibles en DEPT 135, correspondant aux cinq CH et cinq carbones quaternaires aromatiques. Dû à la présence des groupements fluorés, certains de ces signaux sont dédoublés dans le produit **22** et déquadruplés dans le produit **23** ;
- un signal situé entre 57,1 et 56,4 ppm, coïncidant avec un CH_2 en DEPT 135, correspondant au CH_2 alkyle en α de l'azote ;
- un signal situé entre 31,9 et 31,7 ppm, concordant avec un CH en DEPT 135, correspondant au CH alkyle en β de l'azote ;
- un signal situé entre 21,8 et 21,7 ppm, coïncidant avec un CH_3 en DEPT 135, correspondant au CH_3 benzylique sur le benzènesulfonamide ;
- un signal situé entre 19,6 et 19,5 ppm, concordant avec un CH_3 en DEPT 135, correspondant au CH_3 alkyle en γ de l'azote.

Les spectres de masse haute résolution des structures sont en accord avec les masses exactes calculées.

III. D. Résultats pour l'hydrofluoration

L'hydrofluoration de benzènesulfonamides insaturés et d'anilines insaturées en milieu superacide HF / SbF₅ a été effectuée précédemment au laboratoire. L'étude de l'hydrofluoration de *N*-arylbenzènesulfonamides insaturés permettra de mieux appréhender cette réaction et d'étendre son potentiel d'application.

III. D. 1. Mise au point des conditions opératoires

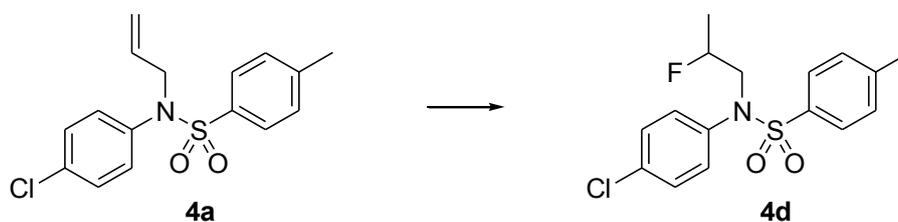
Dans un premier temps, le *N*-allyl-4-méthyl-*N*-(4-fluorophényl)benzènesulfonamide **3a** a été testé en tant que substrat modèle.

Lors de la réaction en milieu superacide, le mélange HF / SbF₅ a été préparé et stabilisé à la température souhaitée dans un réacteur en Téflon[®], puis le composé **4a** est ajouté au mélange superacide. Ce dernier est agité le temps nécessaire, avant que le contenu de réacteur soit hydrolysé sur un mélange eau / glace / carbonate de sodium, puis extrait au dichlorométhane.

L'utilisation d'acidités plus fortes (12,1 et 21,6 mol% SbF₅) a montré une déallylation partielle et une dégradation de ce substrat lors des essais de cyclisation intramoléculaire. Le milieu superacide HF anhydre s'est montré inopérant pour réaliser cette réaction, l'acidité de ce milieu étant probablement trop faible pour former le superélectrophile ammonium-carbénium. Seul un milieu d'acidité intermédiaire (3,8 mol% SbF₅) a permis d'obtenir le produit fluoré en β de l'azote désiré.

Afin d'optimiser les conditions opératoires de cette réaction d'hydrofluoration, le composé **4a** a été testé avec dans un mélange HF / SbF₅ (3,8 mol% SbF₅) en faisant varier la température et le temps de réaction. Les observations sont reportées dans le tableau suivant (Tableau 11).

Tableau 11 : Mise au point des conditions opératoires d'hydrofluoration



Entrée	Température (°C)	Temps (min)	Produit β -fluoré : % RMN ^1H (<i>Rendement</i>)	Observations
1	-20	10	< 5 % ^a	Forte déallylation
2	-50	10	48 ^a	Forte déallylation
3	-65	0,5	49 ^b	
4	-65	10	48 ^b (48)	
5	-65	60	45 ^b	
6	-78	10	< 5 % ^b	Milieu figé

^a Le composé déallylé est également obtenu. ^b Le composé de départ est également obtenu.

Les résultats obtenus mettent en évidence l'existence d'une plage de température nécessaire pour réaliser la réaction d'hydrofluoration. Pour une température de -20 °C, une forte déallylation du substrat **4a** est observée (Entrée 1). La limite de déallylation pour ce composé est de -50 °C, température pour laquelle un mélange de substrat de départ, de composé déallylé et de produit β -fluoré est observé (Entrée 2). Néanmoins une température de -78 °C ne permet pas non plus d'obtenir le produit β -fluoré, le mélange étant alors figé à cette température (Entrée 6). La température optimale de travail choisie est donc -65 °C.

L'optimisation du temps de réaction montre que ce dernier n'a aucune influence sur le taux de conversion du substrat (Entrées 3 à 5). La dissolution du composé dans le milieu superacide HF / SbF₅ étant lente, un temps de réaction de 10 minutes est choisi comme condition optimale (Entrée 4).

L'optimisation de ces conditions opératoires n'a pas permis d'augmenter le taux de conversion en *N*-arylsulfonamide β -fluoré. La condition HF / SbF₅ (3,8 mol% SbF₅), -65 °C, 10 minutes est donc conservée pour étendre la réaction à d'autres *N*-arylsulfonamides insaturés différemment substitués.

III. D. 2. Généralisation de la réaction

Les conditions de la réaction d'hydrofluoration (HF / SbF₅, 3,8 mol% SbF₅, -65 °C, 10 min) permettent d'accéder directement à des *N*-arylbenzènesulfonamides *para*-substitués β -fluorés variés. Les résultats obtenus sont reportés ci-dessous (Tableau 12).¹⁴³

Tableau 12 : Résultats obtenus lors de l'hydrofluoration des *N*-allyl-*N*-arylbenzènesulfonamides insaturés

Entrée	Substrat	R ₁	R ₂	Produit	Rendement (%)
1	1a	CH ₃	CH ₃	1d	33 ^a
2	2a	CF ₃	CH ₃	2d	97
3	3a	F	CH ₃	3d	97
4	4a	Cl	CH ₃	4d	48 ^a
5	5a	Br	CH ₃	5d	11 ^a
6	6a	OCH ₃	CH ₃	6d	96
7	7a	COCH ₃	CH ₃	7d	89
8	8a	COOC ₂ H ₅	CH ₃	8d	84
9	9a	NO ₂	CH ₃	/ ^b	/
10	10a	CH ₃	NO ₂	10d	33 ^a
11	11a	NO ₂	NO ₂	/ ^b	/
12	12a	CH ₃	F	12d	43 ^a
13	13a	CH ₃	CF ₃	13d	48 ^a
14	14a	CH ₃	COCH ₃	14d	30 ^a

^a Produit de départ restant quel que soit le temps de réaction. ^b Détosylation et dégradation totale du substrat, pas de produits fluorés détectés.

¹⁴³ Métayer B., Mingot A., Vullo D., Supuran C. T., Thibaudeau S., *Chem. Commun.*, **2013**, 49 (54), 6015 - 6017.

La formation du produit β -fluoré est observée quelle que soit la substitution en *para* de l'aniline (Entrées 1 à 8) ou du benzènesulfonamide (Entrées 10 et 12 à 14), excepté pour les *para*-nitroanilines qui conduisent aux produits détosylés correspondants dans le milieu (Entrées 9 et 11).

Il est difficile de généraliser l'influence des groupements sur la réaction d'hydrofluoration. Ces résultats tendent à montrer que la substitution en *para* du benzènesulfonamide a une influence négligeable sur la réactivité. En revanche, le groupement en *para* de l'aniline modifie fortement le taux de conversion du substrat. Pour des groupements activants, la conversion est faible, alors que la présence de groupements désactivants semble favoriser la réaction. La protonation éventuelle de l'aromatique de l'aniline, en compétition avec la protonation de l'azote, pourrait donc expliquer cette différence de réactivité.

Afin de tester les limites de cette réaction, d'autres substrats ont été testés dans les conditions d'hydrofluoration. Sur la partie aniline, l'impact de la densité électronique a été évalué grâce à des groupements indane, fluorène et anthracène. L'influence de l'encombrement stérique sur la partie benzènesulfonamide a été testée avec des groupements mésyle et 2,4,6-triisopropylbenzènesulfonamide. Enfin, l'importance de la distance entre les charges lors de la formation du superélectrophile ammonium-carbénium a été évaluée avec la synthèse d'un analogue homoallyle (Tableau 13).

Tableau 13 : Résultats obtenus lors de l'hydrofluoruration de sulfonamides insaturés

$\text{R}'''\text{-N(SO}_2\text{R}'')\text{-C}_6\text{H}_3(\text{R}')\text{-CH=CH}_2$
 $\xrightarrow[-65\text{ }^\circ\text{C, 10 min}]{\text{HF / SbF}_5, 3.8\text{ mol\% SbF}_5}$

Entrée	Substrat	Structure	Produit (Rendement)
1	15a		^a
2	16a		^a
3	17a		^b
4	18a		^c
5	19a		^c
6	20a		^c

^a Substrat de départ majoritaire, faible dégradation, traces de β -fluoré. ^b Substrat de départ majoritaire, faible dégradation, pas de fluoration détectée. ^c Forte dégradation, pas de fluoration détectée.

L'hydrofluoration n'est pas réalisable avec ces substrats. Cette réaction est fortement dépendante des effets électroniques sur l'aniline, facteur influençant directement le pKa, et par conséquent la formation du superélectrophile ammonium-carbénium (Entrées 1 à 3). L'encombrement stérique sur la partie sulfonyle est aussi déterminant (Entrées 4 et 5). Enfin, la réactivité du substrat **20a** montre la nécessité d'un superélectrophile gitonique 1,3-ammonium-carbénium (Entrée 6).

III. D. 3. Identification des structures

Les structures des produits formés ont été déterminées par RMN ^1H , ^{13}C , ^{19}F (découplé ^1H), DEPT 135, 2 dimensions $^1\text{H} - ^1\text{H}$, 2 dimensions $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ et spectrométrie de masse haute résolution. Toutes les structures hydrofluorées synthétisées présentent des analyses similaires.

En RMN ^1H , on observe :

- quatre doublets, chacun d'intensité 2, situés entre 8,23 et 6,79 ppm, possédant des constantes de couplage $^3\text{J}_{\text{H-H}}$ comprises entre 7,9 et 9,0 Hz, correspondant aux protons aromatiques de l'aniline *para*-substituée et du benzènesulfonamide *para*-substitué ;
- un doublet de multiplet d'intensité 1, situé entre 4,87 et 4,53 ppm, possédant une constante de couplage $^2\text{J}_{\text{H-F}}$ comprise entre 48,5 et 48,8 Hz, correspondant au CH alkyle en β de l'azote, et donc géminé au fluor ;
- un triplet dédoublé d'intensité 1, situé entre 3,83 et 3,68 ppm, possédant des constantes de couplage $^2\text{J}_{\text{H-H}}$ et $^3\text{J}_{\text{H-F}}$ comprises entre 14,0 et 14,6 Hz et une constante de couplage $^3\text{J}_{\text{H-H}}$ comprise entre 6,7 et 7,4 Hz, correspondant à un proton du CH_2 alkyle en α de l'azote, et donc en α du fluor ;
- un doublet dédoublé dédoublé d'intensité 1, situé entre 3,74 et 3,54 ppm, possédant une constante de couplage $^3\text{J}_{\text{H-F}}$ comprise entre 22,4 et 25,4 Hz, une constante de couplage $^2\text{J}_{\text{H-H}}$ comprise entre 14,2 et 14,5 Hz et une constante de couplage $^3\text{J}_{\text{H-H}}$ comprise entre 3,8 et 4,6 Hz, correspondant à un proton du CH_2 alkyle en α de l'azote, et donc en α du fluor ;

- un doublet dédoublé d'intensité 3, situé entre 1,35 et 1,27 ppm, possédant une constante de couplage $^3J_{\text{H-F}}$ comprise entre 23,6 et 23,7 Hz et une constante de couplage $^3J_{\text{H-H}}$ de 6,3 Hz, correspondant au CH_3 alkyle en γ de l'azote, et donc en α du fluor.

En RMN ^{19}F découplé ^1H , on observe un singulet situé entre -177,52 et -178,31 ppm.

En RMN ^{13}C , on observe :

- huit signaux situés entre 165,3 et 114,2 ppm, dont quatre concordant avec un CH et quatre non visibles en DEPT 135, correspondant à quatre C-H et quatre carbones quaternaires aromatiques. Dû à la présence des groupements fluorés sur l'aromatique, certains de ces signaux sont dédoublés dans les produits **3d** et **12d** et déquaduplés dans les produits **2d** et **13d** ;
- un doublet situé entre 88,9 et 88,1 ppm, coïncidant avec un CH en DEPT 135, possédant une constante de couplage $^1J_{\text{C-F}}$ comprise entre 170,4 et 171,4 Hz, correspondant au CH alkyle en β de l'azote, et donc géminé au fluor ;
- un doublet situé entre 56,3 et 55,5 ppm, concordant avec un CH_2 en DEPT 135, possédant une constante de couplage $^2J_{\text{C-F}}$ comprise entre 24,0 et 25,1 Hz, correspondant au CH_2 alkyle en α de l'azote, et donc en α du fluor ;
- un doublet situé entre 18,6 et 16,3 ppm, coïncidant avec un CH_3 en DEPT 135, possédant une constante de couplage $^2J_{\text{C-F}}$ comprise entre 21,7 et 21,9 Hz, correspondant au CH_3 alkyle en γ de l'azote, et donc en α du fluor.

Les spectres de masse haute résolution des structures sont en accord avec les masses exactes calculées.

III. D. 4. Mécanisme de l'hydrofluoration

L'hydrofluoration des *N*-arylbenzènesulfonamides insaturés optimisée et étendue à divers substrats, le mécanisme suivant a été proposé (Schéma 22).¹⁴²

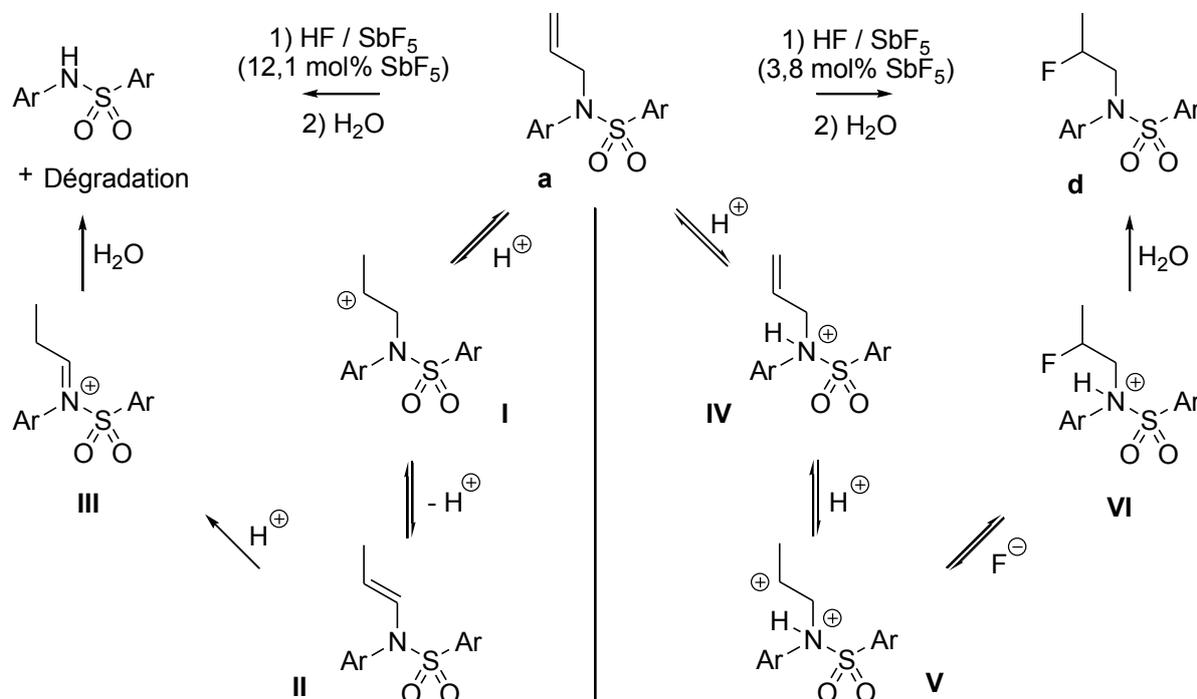


Schéma 22 : Mécanisme d'hydrofluoration des en milieu superacide HF / SbF₅

Placés en milieu superacide HF / SbF₅, les *N*-allyl-*N*-arylbenzènesulfonamides **a** subissent une première protonation sur l'azote, formant l'intermédiaire **IV**. Une seconde protonation intervient ensuite au niveau de l'insaturation, formant ainsi le superélectrophile ammonium-carbénium **V**. La faible proportion en SbF₅ du milieu superacide (3,8 mol% SbF₅) permet aux ions fluorures d'être suffisamment nucléophiles pour piéger le superélectrophile **V**, conduisant à la formation de l'intermédiaire **VI** précurseur du produit β-fluoré **d**, lui-même obtenu après hydrolyse du milieu réactionnel.

Dans ces conditions de plus faible acidité, la formation d'un intermédiaire iminium conduisant à la déallylation du composé n'est donc pas observée.

Le groupe de Klumpp a particulièrement étudié le piégeage de superélectrophiles de type ammonium-carbénium par le benzène.^{144, 145} Etant plus nucléophile que les ions fluorures

¹⁴⁴ Klumpp D. A., Aguirre S. L., Sanchez Jr. G. V., De Leon S. J., *Org. Lett.*, **2001**, 3 (17), 2781 - 2784.

¹⁴⁵ Klumpp D. A., Beauchamp P. S., Sanchez Jr. G. V., Aguirre S., De Leon S., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42 (34), 5821 - 5823.

du milieu, le benzène devrait avoir la capacité de piéger totalement le superélectrophile ammonium-carbénium **II** si celui-ci existe dans le milieu (Schéma 23).

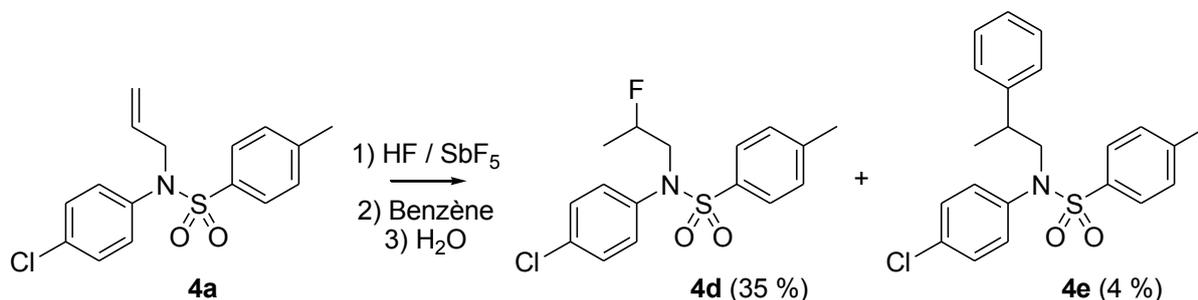


Schéma 23 : Neutralisation de la réaction d'hydrofluoruration par du benzène

Le résultat de cette réaction montre la formation de seulement 4 % de produit piégé par du benzène **4e**, le reste étant le produit fluoré en β de l'azote **4d** (35 %) et le substrat de départ **4a** (48 %). Les proportions produit fluoré en β de l'azote / substrat de départ n'ont donc pas été modifiées par la présence de benzène. Il semble donc que dans les conditions opératoires utilisées, un équilibre existe entre les formes protonées, ne permettant pas d'augmenter la formation du produit fluoré.

L'ensemble des structures allylées, fluorées et cycliques obtenues contiennent le motif sulfonamide, et peuvent donc être des inhibiteurs potentiels d'anhydrases carboniques. Les composés ont donc été testés. Les résultats des tests sont présentés dans la partie suivante après une brève présentation sur les inhibiteurs d'anhydrases carboniques.

IV. Tests biologiques

IV. A. Les anhydrases carboniques¹⁴⁶

IV. A. 1. Définition

Les anhydrases carboniques (CA) sont des métalloprotéines, c'est-à-dire qu'elles catalysent les réactions enzymatiques qui leur sont associées à l'aide d'un cofacteur métallique. Présentes chez la plupart des êtres vivants et dans tous les tissus de l'organisme, il en existe cinq classes (α , β , γ , δ et ζ) pouvant contenir différents métaux (Zn, Fe, Co, Ca) à l'état d'oxydation +II au niveau de leur site actif.¹⁴⁷

¹⁴⁶ Alterio V., Di Fiore A., D'Ambrosio K., Supuran C. T., De Simone G., *Chem. Rev.*, **2012**, 112 (8), 4421 - 4468.

¹⁴⁷ Supuran C. T., *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2008**, 7 (2), 168 - 181.

Ces enzymes catalysent en deux étapes l'hydratation réversible du dioxyde de carbone en ion bicarbonate selon la réaction suivante (Schéma 24),

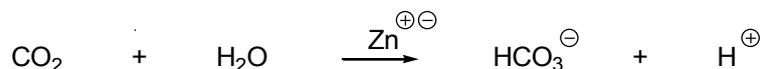


Schéma 24 : Réaction catalysée par les anhydrases carboniques

Cette enzyme permet donc la régulation du pH physiologique, agissant sur la balance acide-base de l'organisme.

Les anhydrases carboniques humaines (hCA) sont toutes de classe α et catalysent cette réaction en présence d'un atome de zinc. Quinze isoformes ont été identifiées, qui diffèrent entre autres par leur composition moléculaire, leur conformation et leur localisation dans les tissus. Parmi ces isoformes, douze sont actives et trois n'ont pas d'activité métabolique.¹⁴⁶

Le rôle de ces enzymes est primordial dans de nombreux processus physiologiques, et leur surexpression est souvent associée à certaines pathologies. C'est pour cette raison que les anhydrases carboniques sont devenues une cible biologique intéressante pour la conception d'inhibiteurs avec des applications biomédicales.

Les isoformes hCA IX et hCA XII sont surexprimées dans certains cancers, et sont de ce fait connues pour être des cibles potentielles dans le traitement du cancer. En revanche, l'inhibition de hCA II, isoforme active et présente dans la plupart des tissus, est souvent la cause principale des effets secondaires observés lors des thérapies ciblant ces enzymes. Il en va de même pour l'isoforme hCA I, présente dans le sang et dans le tube digestif.¹⁴⁸

La conception d'inhibiteurs sélectifs des isoformes hCA IX et hCA XII est donc un outil thérapeutique intéressant dans le traitement de cancers.

IV. A. 2. Inhibiteurs d'anhydrases carboniques

Certaines isoformes des anhydrases carboniques sont surexprimées dans un grand nombre de pathologies telles que les cancers, les glaucomes, l'ostéoporose, les œdèmes, l'épilepsie et l'obésité. C'est pourquoi des inhibiteurs d'hCA ont été utilisés en tant qu'agents thérapeutiques diurétiques, antiépileptiques et anti-vertigineux, et que d'autres sont en développement en tant qu'agents anti-obésité et anticancéreux.¹⁴⁷

¹⁴⁸ Supuran C. T., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20 (12), 3467 - 3474.

Plusieurs fonctions chimiques se sont avérées efficaces dans l'inhibition de l'activité des hCA. Ainsi, plusieurs composés contenant des fonctions urée, sulfonamide, thiol sulfamate ou sulfamide se révèlent être de bons inhibiteurs par chélation du zinc. D'autres, possédant des fonctions phénol, polyamine, coumarine, lacosamide ou fullerène, bloquent l'activité à l'entrée du site enzymatique.^{146, 148, 149, 150}

Cette inhibition de l'activité enzymatique provoque une forte élimination des bicarbonates et une alcalinisation des milieux physiologiques.

Depuis la découverte de leur potentiel biologique dans les années 1940,¹⁵¹ les sulfonamides sont les inhibiteurs les plus couramment décrits dans la littérature, et en particulier les sulfonamides aromatiques primaires et secondaires. La chélation de l'atome de zinc par la forme déprotonée du sulfonamide désactive le site actif, inhibant ainsi l'activité catalytique de l'enzyme.¹⁵²

Remarque : par souci de concision, la description des composés bioactifs de structures diverses inhibiteurs d'hCA n'est pas développée dans ce manuscrit.

IV. B. Résultats des tests biologiques

Les composés synthétisés lors de l'étude de la réactivité de *N*-allyl-*N*-arylbenzènesulfonamides en milieu superacide HF / SbF₅ ont été testés pour l'inhibition de certaines isoformes des anhydrases carboniques, notamment hCA IX et hCA XII surexprimées dans certains types de cancers.

Les tests d'inhibition des substrats allylés **a**, des structures fluorées en β de l'azote **d** et des sultames aromatiques (Figure 54) sont présentés dans le tableau suivant (

Tableau 14).^{142, 143}

¹⁴⁹ Supuran C. T., *Curr. Pharm. Design*, **2010**, 16 (29), 3233 - 3245.

¹⁵⁰ Supuran C. T., *Mol. Divers.*, **2011**, 15 (2), 305 - 316.

¹⁵¹ Keilin D., Mann T., *Biochem. J.*, **1940**, 34 (8), 1163 - 1176.

¹⁵² Ghiasi M., Kamalinahad S., Arabieh M., Zahedi M., *Comput. Theor. Chem.*, **2012**, 992, 59 - 69.

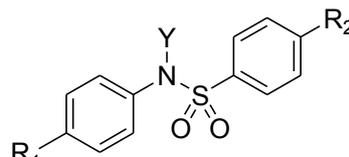
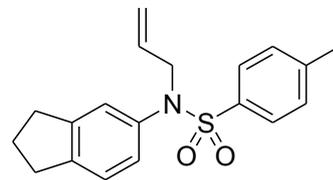
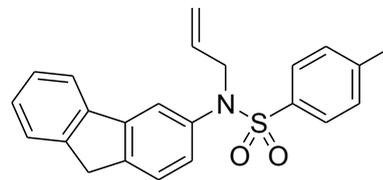
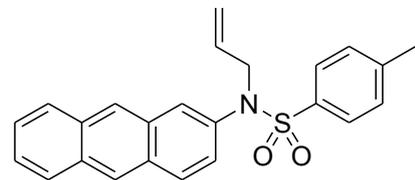
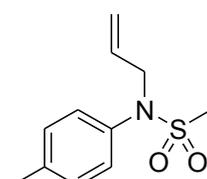
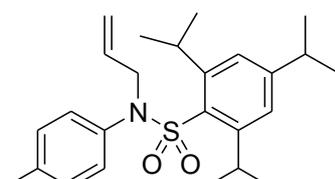
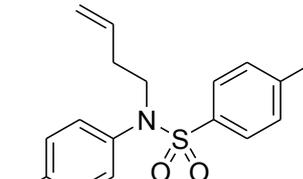
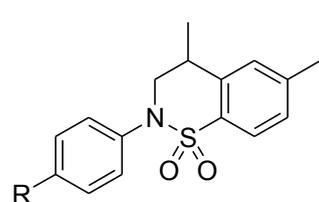
	R ₁	R ₂	Y = Allyle	Y = 2-fluoropropyle
	CH ₃	CH ₃	1a	1d
	CF ₃	CH ₃	2a	2d
	F	CH ₃	3a	3d
	Cl	CH ₃	4a	4d
	Br	CH ₃	5a	5d
	OCH ₃	CH ₃	6a	6d
	COCH ₃	CH ₃	7a	7d
	COOC ₂ H ₅	CH ₃	8a	-
	CH ₃	NO ₂	10a	10d
	NO ₂	NO ₂	11a	-
	CH ₃	F	12a	12d
	CH ₃	CF ₃	13a	13d
	CH ₃	COCH ₃	14a	14d
				
15a				
				
16a				
				
17a				
				
18a				
				
19a				
				
20a				
				
	R			
	COOC ₂ H ₅		21	
	F		22	
	CF ₃		23	

Figure 54 : Composés testés pour l'inhibition des anhydrases carboniques

Tableau 14 : Résultats des tests d'inhibition des hCA par les *N*-arylbenzènesulfonamides

Entrée	Composés	Isoformes hCA - K _i (nM) ^a				Sélectivité ^b			
		I	II	IX	XII	I / IX	I / XII	II / IX	II / XII
1	1a	75,1	/ ^c	70,1	17,7	1,1	4,2	/ ^d	/ ^d
2	2a	58,7	366	86,9	83,6	0,7	0,7	4,2	4,4
3	3a	238	/ ^c	8,31	82,5	28	2,8	/ ^d	/ ^d
4	4a	81,7	/ ^c	71,9	195,6	1,1	0,42	/ ^d	/ ^d
5	5a	33,2	/ ^c	34,4	837	0,9	0,04	/ ^d	/ ^d
6	6a	72,5	/ ^c	49,6	96,4	1,5	0,7	/ ^d	/ ^d
7	7a	81,7	/ ^c	33,3	60,7	2,4	1,3	/ ^d	/ ^d
8	9a	9,20	/ ^c	95,3	52,0	0,1	0,18	/ ^d	/ ^d
9	10a	83,9	975	73,3	1327	1,1	0,06	13,3	0,7
10	12a	154	/ ^c	76,5	2768	2,0	0,06	/ ^d	/ ^d
11	13a	98	/ ^c	61,1	3241	1,6	0,03	/ ^d	/ ^d
12	14a	76,1	/ ^c	42,7	2569	1,8	0,03	/ ^d	/ ^d
13	15a	378	/ ^c	145	450	2,6	0,8	/ ^d	/ ^d
14	16a	431	/ ^c	218	683	2,0	0,6	/ ^d	/ ^d
15	17a	615	/ ^c	371	5420	1,7	0,1	/ ^d	/ ^d
6	18a	123	/ ^c	85,2	3247	1,4	0,04	/ ^d	/ ^d
17	19a	/ ^c	/ ^c	451	/ ^c	/ ^d	/ ^d	/ ^d	/ ^d
18	20a	47,6	/ ^c	49,5	2458	0,9	0,02	/ ^d	/ ^d
19	1d	73,1	/ ^c	9,3	33,6	7,8	2,2	/ ^d	/ ^d
20	2d	9,3	/ ^c	81,2	80,4	0,1	0,1	/ ^d	/ ^d
21	3d	9,8	/ ^c	86,1	3511	0,1	0,003	/ ^d	/ ^d
22	4d	77,3	/ ^c	9,1	100,0	8,5	0,8	/ ^d	/ ^d
23	5d	7,5	/ ^c	8,5	71,6	0,9	0,1	/ ^d	/ ^d
24	6d	78,6	/ ^c	33,3	60,7	2,4	1,3	/ ^d	/ ^d
25	7d	89,1	/ ^c	9,6	83,8	9,3	1,1	/ ^d	/ ^d
26	10d	3,8	/ ^c	4,2	75,9	0,9	0,05	/ ^d	/ ^d
27	12d	55,1	/ ^c	35,8	1463	1,5	0,04	/ ^d	/ ^d
28	13d	68,3	/ ^c	24,9	1239	2,7	0,05	/ ^d	/ ^d
29	14d	87,6	/ ^c	70,6	1356	1,2	0,06	/ ^d	/ ^d
30	21	/ ^c	/ ^c	/ ^c	/ ^c	/ ^d	/ ^d	/ ^d	/ ^d
31	22	/ ^c	/ ^c	/ ^c	/ ^c	/ ^d	/ ^d	/ ^d	/ ^d
32	23	/ ^c	/ ^c	/ ^c	/ ^c	/ ^d	/ ^d	/ ^d	/ ^d

^a Concentration d'inhibition avec une marge d'erreur de + / - 5 % pour trois essais différents. ^b Ratio de sélectivité entre les isoformes. ^c Pas d'activité. ^d Indéterminé (> 1000).

Les données d'inhibition montrent une sélectivité des composés synthétisés pour hCA IX et une inhibition nulle (ou très faible pour **2a** et **10a**) de hCA II. Cette sélectivité n'avait jamais été observée auparavant pour des composés de type benzènesulfonamide. Toutes les structures de type *N*-arylbzènesulfonamide allylé ou fluoré en β de l'azote inhibent l'isoforme hCA IX au niveau nanomolaire (K_i de 4,2 à 451 nM) (Entrées 1 à 29), ce qui en fait de nouveaux composés à fort potentiel thérapeutique.

La substitution de la position *para* de l'aniline par un halogène augmente la sélectivité de hCA IX par rapport à hCA XII (Entrées 3 à 5 et 21 à 23). La substitution par un fluor en *para* de l'aniline sur le dérivé allylé **3a** augmente la sélectivité pour les isoformes associées aux tumeurs (Entrée 3), tandis que pour le dérivé fluoré en β de l'azote **3d**, l'inhibition de hCA XII est diminuée (Entrée 21). Comme dans le cas d'autres dérivés halogénés décrits,¹⁵³ il est difficile d'expliquer l'effet des halogènes sur l'inhibition. Sur certaines structures, la fluoration de la chaîne allylique augmente la sélectivité pour hCA IX (Entrées 19, 22 et 24 à 25), tandis que la substitution par un homoallyle **20a** la diminue (Entrée 18). Cependant, l'effet du fluor observé ne peut être attribué à une modification de l'interaction de la molécule avec l'ion Zn^{2+} , les benzènesulfonamides tertiaires ne pouvant interagir avec l'ion métallique. Dans ce cas, une modification de la conformation induite par la présence de l'atome de fluor sur ces molécules azotées bioactives est envisagée, *via* un effet « gauche » du fluor et des interactions électrostatiques. En revanche, le composé **3d** dans lequel l'aniline est substituée en *para* par un fluor (Entrée 21) est un bon inhibiteur sélectif de hCA I. L'effet de la substitution sur l'aromatique est donc très important pour cette classe d'inhibiteurs, comme le prouvent les diminutions d'activité observées sur les structures **15a** à **17a**.

Le substrat **19a** de type 2,4,6-triisopropylbenzènesulfonamide est totalement sélectif de hCA IX au niveau nanomolaire (Entrée 17), montrant le fort impact de la conformation et de la substitution de l'aromatique sur l'inhibition, les groupements isopropyles bloquant la conformation et modifiant la balance hydrophile / lipophile.

Dans le cas des structures cycliques de type sultames aromatiques **21** à **23**, dont les conformations sont bloquées, aucune activité vis-à-vis des anhydrases carboniques n'est observée (Entrée 30 à 32). Ces résultats démontrent l'importance de la conformation des *N*-arylbzènesulfonamides lors de l'inhibition.

¹⁵³ Ilies M. A., Vullo D., Pastorek J., Scozzafava A., Ilies M., Caproiu M. T., Pastorekova S., Supuran C. T., *J. Med. Chem.*, **2003**, 46 (11), 2187 - 2196.

Ces benzènesulfonamides tertiaires ne peuvent pas agir par chélation de l'atome de zinc, comme ce qui avait précédemment été décrit avec les sulfonamides primaires et secondaires.^{127, 154} Les résultats obtenus corrélerent donc avec un nouveau mode d'inhibition des anhydrases carboniques, similaire à ce qui a précédemment été observé avec des thiocoumarines.¹⁵⁵

V. Conclusion

Dans ce chapitre, la réactivité de *N*-arylbzènesulfonamides insaturés en milieu superacide HF / SbF₅ a été étudié.

La cyclisation directe de *N*-arylbzènesulfonamides insaturés en milieu superacide HF / SbF₅ n'a pas pu être développée. L'étude mécanistique par RMN *in situ* à basse température montre la formation d'un intermédiaire iminium empêchant la cyclisation intramoléculaire de type Friedel-Crafts. Une stratégie alternative combinant cyclisation intramoléculaire en milieu superacide HF / SbF₅ et couplage au cuivre (I) a permis l'obtention de trois structures de type *N*-arylsultames aromatiques.

Dans un second temps, l'hydrofluoration directe de *N*-allyl-*N*-arylbzènesulfonamides en milieu superacide HF / SbF₅ à plus faible acidité a pu être développée et optimisée. Cette méthode a été étendue à de nombreux substrats, bien qu'elle soit limitée aux structures allylées et *para*-substituées sur les aromatiques. Le mécanisme de cette réaction a été étudié, permettant de mieux appréhender le système superacide fluorant HF / SbF₅ et de montrer son potentiel pour l'hydrofluoration de composés azotés insaturés.

Les substrats synthétisés et les composés obtenus lors de cette étude ont été testés pour l'inhibition des anhydrases carboniques. Une sélectivité pour l'isoforme hCA IX a été démontrée, mettant en évidence un nouveau mode d'inhibition des anhydrases carboniques par des sulfonamides tertiaires.

¹⁵⁴ Compain G., Martin-Mingot A., Maresca A., Thibaudeau S., Supuran C. T., *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**, 21 (6), 1555 - 1563.

¹⁵⁵ Maresca A., Tempereni C., Vu H., Pham N. B., Poulsen S.-A., Scozzafava A., Quinn R. Q., Supuran C. T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, 131 (8), 3057 - 3062.

Chapitre II

**Activation d'ynamides en conditions acide et superacide :
hydrofluoration et polycyclisation**

I. Etat de l'art

Comme précédemment décrit dans l'introduction (**I. D.**), le fluor est un excellent candidat dans la conception de mimes de fonctions chimiques, et ses propriétés physico-chimiques en font un élément de choix pour mimer des fonctions polarisées.

Parmi les mimes de fonctions décrits, les fluoroalcènes sont considérés comme des bioisostères d'amides (Figure 55).

Par analogie, les fluoroénamides sont potentiellement des mimes rigides de la fonction urée (Figure 56).



Figure 55 : Fluoroéthylène bioisostère d'amides

Figure 56 : α -fluoroénamides isostères d'urées ?

Du fait de ses propriétés conformationnelles uniques,¹⁵⁶ la fonction urée est largement utilisée en chimie médicinale, et se retrouve donc dans de nombreux composés bioactifs. Les urées aux substituants variés possèdent des propriétés notamment anticancéreuses,^{157, 158, 159, 160, 161} et également antidiabétiques,¹⁶² antimalariques,^{163, 164} anti-inflammatoires,¹⁶⁵ antiépileptiques,¹⁶⁶ anti-infectieuses, et antalgiques.

¹⁵⁶ Volz N., Clayden J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50 (51), 12148 - 12155.

¹⁵⁷ Li H.-Q., Lv P.-C., Yan T., Zhu H.-L., *Anti-Cancer Agent Me.*, **2009**, 9 (4), 471 - 480 (et références citées).

¹⁵⁸ Abdel-Aziz A. A.-M., El-Azab A. S., El-Subbagh H. I., Al-Obaid A. M., Alanazi A. M., Al-Omar M. A., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, 22 (5), 2008 - 2014.

¹⁵⁹ Campas C., Bolos J., Castaner R., *Drug Future*, **2009**, 34 (10), 793 - 796.

¹⁶⁰ Scozzafava A., Mastrolorenzo A., Supuran C. T., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, 10 (16), 1887 - 1891.

¹⁶¹ Honma T., Yoshizumi T., Hashimoto N., Hayashi K., Kawanishi N., Fukasawa K., Takaki T., Ikeura C., Ikuta M., Suzuki-Takahashi I., Hayama T., Nishimaru S., Morishima H., *J. Med. Chem.*, **2001**, 44 (26), 4628 - 4640.

¹⁶² Liu K. K.-C., Sakya S. M., O'Donnell C. J., Flick A. C., Ding H. X., *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, 20 (3), 1155 - 1174.

¹⁶³ Zhang y., Anderson M., Weisman J. L., Lu M., Choy C. J., Boyd V. A., Price J., Sigal M., Clark J., Connely M., Zhu F., Guiguemde W. A., Jeffries C., Yang L., Lemoff A., Liou A. P., Webb T. R., DeRisi J. L., Guy R. K., *ACS Med. Chem. Lett.*, **2010**, 1 (9), 460 - 465.

¹⁶⁴ Cui H., Carrero-Lérida J., Silva A. P. G., Whittingham J. L., Brannigan J. A., Ruiz-Pérez L. M., Read K. D., Wilson K. S., Gonzalez-Pacanowska D., Gilbert I. H., *J. Med. Chem.*, **2012**, 55 (24), 10948 - 10957.

¹⁶⁵ Morisseau C., Goodrow M. H., Dowdy D., Zheng J., Greene J. F., Sanborn J. R., Hammock B. D., *P. Natl. Acad. Sci. USA*, **1999**, 96 (16), 8849 - 8854.

¹⁶⁶ Shimshoni J. A., Bialer M., Włodarczyk B., Finnell R. H., Yagen B., *J. Med. Chem.*, **2007**, 50 (25), 6419 - 6427.

La forte utilisation de cette fonction en chimie médicinale rend la conception de bioisostères rigides d'autant plus intéressante. En effet, les conformations des principes actifs *in vivo* peuvent être influencées par des interactions au niveau du site actif, et le développement de bioisostères rigides dans lesquels la conformation est contrôlée peut donc permettre d'améliorer l'activité biologique.

Des isostères d'urées sont décrits dans la littérature.^{40, 165} Parmi ces mimes, les triazoles^{167, 168} et les aminopyridines¹⁶⁹ sont les seules structures évaluées en tant que bioisostères d'urées lors d'études de relation structure-activité (Figure 57).

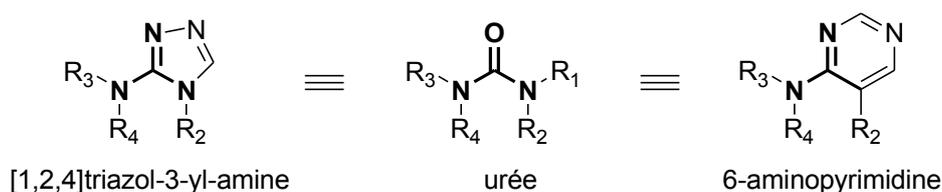


Figure 57 : Bioisostères d'urées décrits

En revanche, aucun bioisostère fluoré d'urée n'a été rapporté.

Dans ce chapitre, une méthode permettant d'accéder à des α -fluoroénamides par hydrofluoration d'ynamides a été développée. Le mimétisme potentiel de ces structures vis-à-vis des urées a ensuite été évalué par des calculs de modélisation moléculaire (Schéma 25).

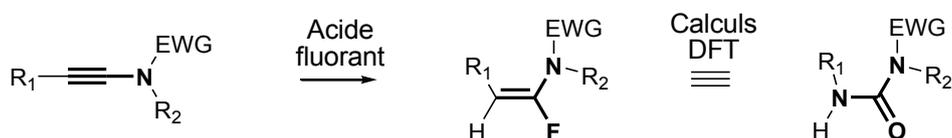


Schéma 25 : Projet sur les α -fluoroénamides

¹⁶⁷ Natarajan A., Guo Y., Arthanari H., Wagner G., Halperin J. A., Chorev M., *J. Org. Chem.*, **2005**, 70 (16), 6362 - 6368.

¹⁶⁸ Brown A., Ellis D., Wallace O., Ralph M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20 (6), 1851 - 1853.

¹⁶⁹ Hawryluk N. A., Merit J. E., Lebsack A. D., Branstetter B. J., Hack M. D., Swanson N., Ao H., Maher M. P., Bhattacharya A., Wang Q., Freedman J. M., Scott B. P., Wickenden A. D., Chaplan S. R., Breitenbucher J. G., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, 20 (23), 7137 - 7141.

II. Hydrofluoration des ynamides

Bien que la littérature rapporte de nombreuses stratégies pour accéder aux α -fluoroalcènes,^{170, 171, 172, 173, 174, 175} peu de méthodes pour accéder aux α -fluoroénamides ont été décrites. Ces synthèses d' α -fluoroénamides non aromatiques sont présentées dans la partie suivante.

II. A. Synthèses d' α -fluoroénamides

L'attaque nucléophile de composés azotés sur le 2,2,2-trifluoro-1-chloroéthane suivie d'une élimination permet d'obtenir sélectivement des (*E*)- α -fluoroénamides. Cette stratégie est cependant limitée à un groupement chlore sur l'alcène, et le nucléophile azoté doit nécessairement être un composé cyclique conjugué de type imidazole, indole, benzothiazole ou carbazole (Schéma 26).¹⁷⁶

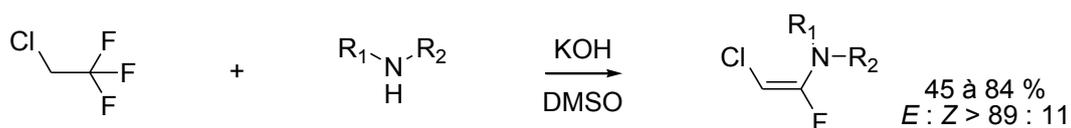


Schéma 26 : Synthèse stéréosélective d'(*E*)- α -fluoroénamides par substitution nucléophile

Une réaction similaire utilisant l'attaque nucléophile d'amines sur le triflate de (2,2,2-trifluoroéthyl)triphénylphosphonium permet d'obtenir une série de triflates de (*Z*)-(2-fluoro-2-aminovinyl)triphénylphosphoniums. Cette réaction stéréospécifique est applicable avec des amines aliphatiques et aromatiques. L'encombrement stérique entre le phosphonium et le nucléophile azoté expliquent la stéréospécificité de cette réaction (Schéma 27).¹⁷⁷

¹⁷⁰ Landelle G., Bergeron M., Turcotte-Savard M.-O., Paquin J.-F., *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, 40 (5), 2867 - 2908.

¹⁷¹ Yanai H., Taguchi T., *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, (30), 5939 - 5954.

¹⁷² Prakash G. K. S., Shakhmin A., Zibinsky M., Ledneczki I., Chacko S., Olah G. A., *J. Fluorine Chem.*, **2010**, 131 (11), 1192 - 1197.

¹⁷³ Mykhaylychenko S. S., Pikun N. V., Shermolovich Y. G., *Tetrahedron Lett.*, **2011**, 52 (37), 4788 - 4791.

¹⁷⁴ Greedy B., Gouverneur V., *Chem. Commun.*, **2001**, (3), 233 - 234.

¹⁷⁵ Albert P., Cousseau J., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1985**, (14), 961 - 962.

¹⁷⁶ Wu K., Chen Q.-Y., *Tetrahedron*, **2002**, 58 (20), 4077 - 4084.

¹⁷⁷ Hanamoto T., Morita N., Shindo K., *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, (21), 4279 - 4285.

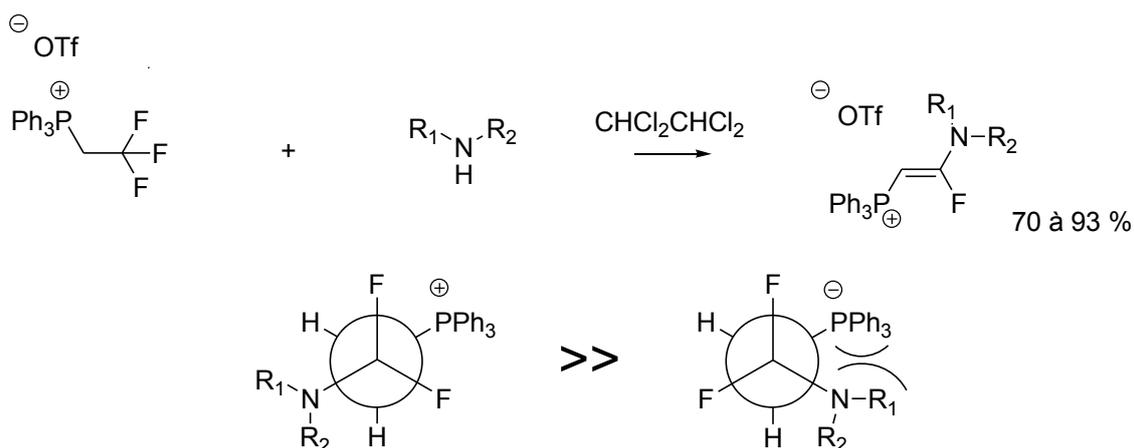


Schéma 27 : Synthèse stéréospécifique de triflates de (Z)-(2-fluoro-2-aminovinyl)triphénylphosphoniums

L'addition d'amides secondaires sur des pentafluoropropènes a permis la synthèse d' α -fluoro- β -(trifluorométhyl)énamides (Schéma 28).^{178, 179} Cette famille de composés, et en particulier l'adduit 1,1,3,3,3-pentafluoropropène-diéthylamine (PFPDEA) s'est avéré être un excellent agent de fluoration des alcools primaires^{180, 181} et d'halofluoration des alcènes.¹⁸²

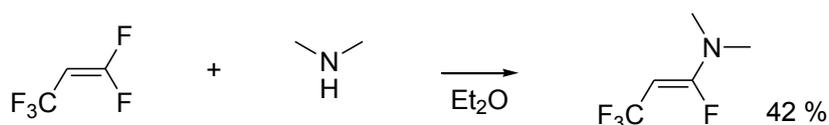


Schéma 28 : Synthèse d' α -fluoro- β -(trifluorométhyl)énamides

Cette réaction de type addition-élimination hautement régiosélective a également été développée avec des bases nucléiques, telles que l'uracile, le 5-fluorouracile, la thymine, la cytosine, l'adénine, ou bien encore la guanine. Dans ce cas, la présence d'une base forte est nécessaire pour l'obtention des α,β -difluoro- β -(trifluorométhyl)énamides et des α -fluoro- β -(trifluorométhyl)énamides (Schéma 29).¹⁸³

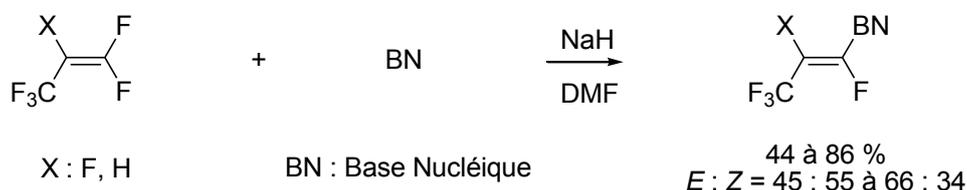


Schéma 29 : Synthèse d' α -fluoro- β -(trifluorométhyl)énamides

¹⁷⁸ Haszeldine R. N., McAllister J. R., Tipping A. E., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1975**, (20), 2015 - 2019.

¹⁷⁹ Takaora A., Iwakiri H., Ishikawa N., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1979**, 52 (11), 3377 - 3380.

¹⁸⁰ Koroniak H., Walkowiak J., Grys K., Rajchel A., Alty A., Du Boisson R., *J. Fluorine Chem.*, **2006**, 127 (9), 1245 - 1251.

¹⁸¹ Walkowiak J., Tomas-Szwaczyk M., Haufe G., Koroniak H., *J. Fluorine Chem.*, **2012**, 143, 189 - 197.

¹⁸² Walkowiak J., Marciniak B., Koroniak H., *J. Fluorine Chem.*, **2012**, 143, 287 - 291.

¹⁸³ Wojtowicz-Rajchel H., Koroniak H., Katrusiak A., *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, (2), 368 - 376.

L'ensemble de ces méthodes présentent l'inconvénient d'être limitées par la substitution sur l'insaturation. La littérature rapporte donc peu d'exemples de méthodes générales permettant d'accéder aux (*E*)- α -fluoroénamides. Afin d'obtenir une grande diversité de ces structures, mimes potentiels d'urées, l'hydrofluoration des ynamides en milieu acide fluorant ou superacide a été envisagée.

II. B. Synthèse et réactivité des ynamides

Dû à leur faible stabilité en présence d'eau, les ynamines sont longtemps restées peu utilisées en synthèse. La diminution de la densité électronique sur l'azote a récemment permis à la chimie des ynamides d'être développée grâce à des méthodes de synthèse efficaces et sélectives. Le juste équilibre trouvé entre stabilité et réactivité a permis d'utiliser les ynamides en synthèse et de développer de nouvelles réactions originales.

II. B. 1. Synthèse des ynamides

La synthèse des ynamides a été développée en collaboration avec le groupe de G. Evano, et les synthèses ont été effectuées par K. Jouvin, membre de cette équipe de recherche. Ces synthèses d'ynamides sont succinctement présentées dans cette partie.¹⁸⁴

Le couplage au cuivre (I) d'un alcène *gem*-dibromé avec un composé azoté nucléophile désactivé permet d'obtenir un grand nombre d'ynamides avec des substituants variés (Schéma 30).^{185, 186, 187}

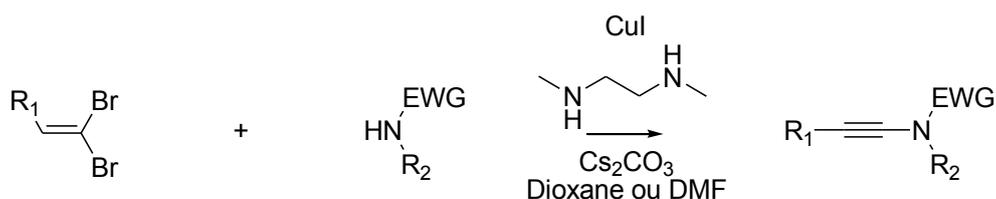


Schéma 30 : Synthèse d'ynamides par couplage au cuivre (I)

Cette stratégie efficace pour la synthèse des ynesulfonamides nécessite la synthèse préalable des alcènes *gem*-dibromés *via* une réaction de Corey-Fuchs à partir d'aldéhydes.¹⁸⁸

¹⁸⁴ DeKorver K. A., Li H., Lohse A. G., Hayashi R., Lu Z., Zhang Y., Hsung R. P., *Chem. Rev.*, **2010**, 110 (49), 5064 - 5106.

¹⁸⁵ Coste A., Karthikeyan G., Couty F., Evano G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, 48 (24), 4381 - 4385.

¹⁸⁶ Jouvin K., Coste A., Bayle A., Legrand F., Karthikeyan G., Tadiparthi K., Evano G., *Organometallics*, **2012**, 31 (22), 7933 - 7947.

¹⁸⁷ Evano G., Coste A., Couty F., Willumstad T., *Org. Synth.*, **2010**, 87, 231 - 244.

¹⁸⁸ Corey E. J., Fuchs P. L., *Tetrahedron Lett.*, **1972**, 13 (36), 3769 - 3772.

Une autre méthode de synthèse des ynamides, préconisée notamment pour la synthèse des yncarbamates, consiste à faire réagir des acétylures de cuivre avec des amines en présence d'oxygène comme oxydant (Schéma 31).^{189, 190}

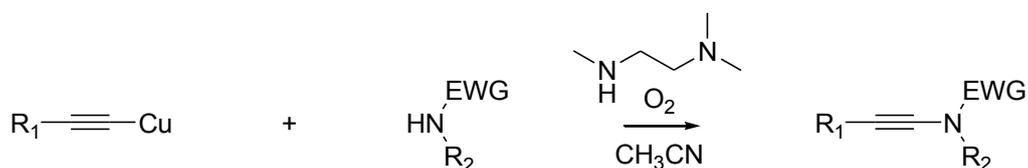


Schéma 31 : Synthèse d'ynamides à partir d'alcynures de cuivre

Enfin, la réaction d'alkynyltrifluoroborates de potassium avec des amines en présence de cuivre permet d'accéder efficacement aux ynamides de types ynesuccinimides et ynephtalimides (Schéma 32).¹⁹¹

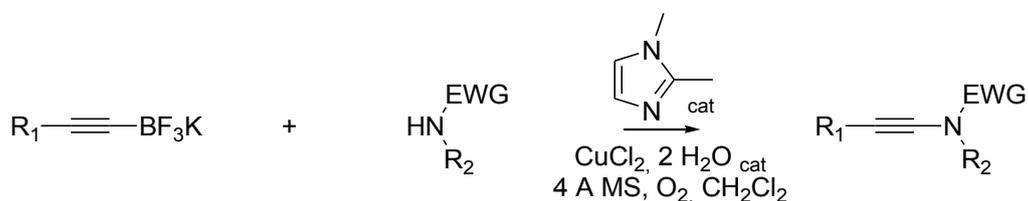


Schéma 32 : Synthèse d'ynamides à partir d'alkynyltrifluoroborates de potassium

II. B. 2. Réactivité des ynamides

Les premières synthèses d'ynamines ont été décrites dans les années 1960. Dû à leur forte réactivité et à leur sensibilité à l'hydrolyse (Schéma 33), l'utilisation de ces structures en synthèse organique est longtemps restée peu développée.

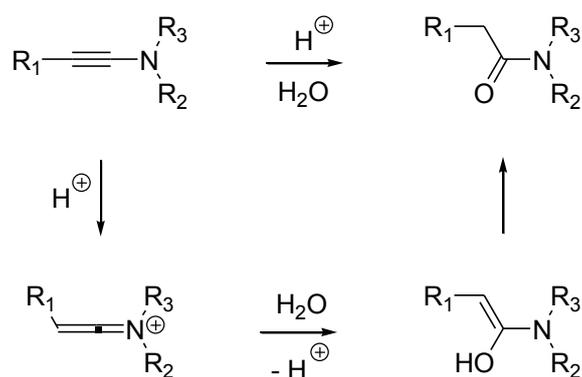


Schéma 33 : Hydrolyse des ynamines en milieu acide aqueux

¹⁸⁹ Jouvin K., Heimburger J., Evano G., *Chem. Sci.*, **2012**, 3 (3), 756 - 760.

¹⁹⁰ Theunissen C., Lecomte M., Jouvin K., Laouiti A., Guissart C., Heimburger J., Loire E., Evano G., *Synthesis*, **2014**, 46 (9), 1157 - 1166.

¹⁹¹ Jouvin J., Couty F., Evano G., *Org. Lett.*, **2010**, 12 (14), 3272 - 3275.

La diminution de la densité électronique des ynamines permet d'augmenter la stabilité de ces structures, autorisant ainsi leur utilisation en synthèse organique. Cette stabilisation est rendue possible par la présence d'un groupement électroattracteur soit sur la triple liaison, soit sur l'azote. Ces structures stabilisées de types ynamides, yncarbamates et ynesulfonamides sont ainsi regroupées sous le terme générique d' « ynamides ». (Figure 58).

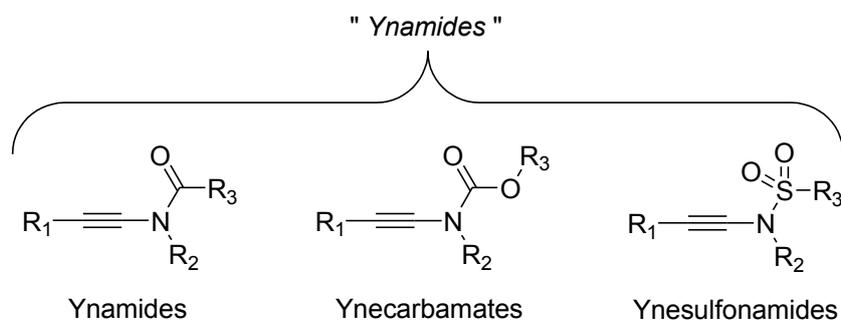


Figure 58 : Ynamides

La forte polarisation de l'insaturation due au caractère électrodonneur de l'azote (Figure 59) permet d'identifier un site électrophile en α de l'azote et un site nucléophile en β de l'azote.

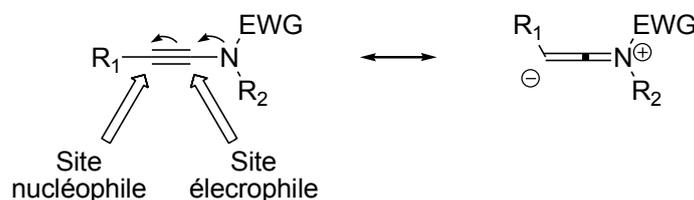


Figure 59 : Réactivité des ynamides

Ces propriétés ont permis le développement de nombreuses réactions à partir d'ynamides, telles que des réactions catalysées par des métaux (Pd, Cu, ...), de métathèse, de cycloaddition, radicalaires, de réarrangement, et de nombreuses autres transformations.^{187, 192.}

193

Par souci de concision, seuls des exemples d'hydrohalogénéation d'ynamides seront décrits dans la partie suivante.

¹⁹² Evano G., Coste A., Jouvin K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, 49 (16), 2840 - 2859.

¹⁹³ Zifcsak C. A., Mulder J. A., Hsung R. P., Rameshkumar C., Wei L.-L., *Tetrahedron*, **2001**, 57 (36), 7575 - 7606.

II. B. 3. Synthèses d' α -haloénamides à partir d'ynamides

La littérature rapporte un très grand nombre de stratégies pour obtenir des α -haloénamides.^{194, 195, 196} Dans cette partie, seules les synthèses d' α -haloénamides à partir d'ynamides sont décrites.

Le groupe de Hsung est parvenu à synthétiser stéréosélectivement des (*E*)- α -haloénamides grâce à l'hydrohalogénéation d'ynamides. Appliquée à la synthèse de chloro-, bromo- et iodoénamides, cette méthode n'a pas été décrite pour l'obtention de fluoroénamides (Schéma 34).¹⁹⁷

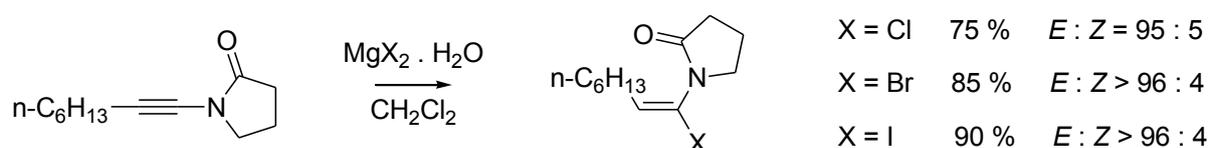


Schéma 34 : Synthèse stéréosélective d'(*E*)- α -haloénamides par hydrohalogénéation d'ynamides

L'utilisation d'halotriméthylsilanes a permis l'élaboration d'une synthèse stéréospécifique des (*E*)- α -haloénamides par hydrohalogénéation d'ynamides, par génération d'halogénure d'hydrogène. Cette méthode permettant d'obtenir des bromo- et iodoénamides à grande échelle n'a cependant pas été décrite avec des systèmes fluorés (Schéma 35).^{198, 199, 200}

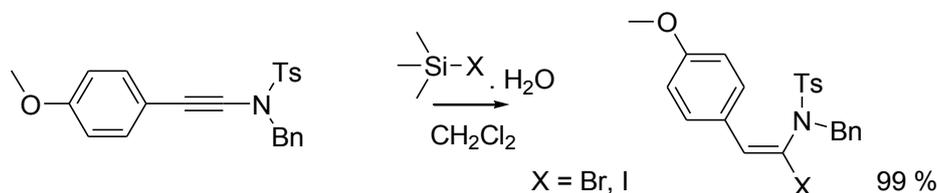


Schéma 35 : Synthèse stéréospécifique d'(*E*)- α -haloénamides par hydrohalogénéation d'ynamides

¹⁹⁴ Sadiq A., Sewald N., *Org. Lett.*, **2013**, 15 (11), 2720 - 2722.

¹⁹⁵ Kelleher S., Quesne P.-Y., Evans P., *Beilstein J. Org. Chem.*, **2009**, 5 (69).

¹⁹⁶ Petrov A. R., Daniliuc C. G., Jones P. G., Tamm M., *Chem. Eur. J.*, **2010**, 19 (39), 11804 - 11808.

¹⁹⁷ Mulder A. M., Kurtz K. C. M., Hsung R. P., Coverdale H., Frederick M. O., Shen L., Zifcick C. A., *Org. Lett.*, **2003**, 5 (9), 1547 - 1550.

¹⁹⁸ Sato A. H., Ohashi K., Iwasawa T., *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54 (10), 1309 - 1311.

¹⁹⁹ Sato A. H., Ohashi K., Ito K., Iwasawa t., *Tetrahedron Lett.*, **2013**, 54 (22), 2878 - 2881.

²⁰⁰ Kerr D. J., Miletic M., Chaplin J. H., White J. M., Flynn B. L., *Org. Lett.*, **2012**, 14 (7), 1732 - 1735.

Les α -iodoénamides peuvent être obtenus *via* l'hydrostannylation d'ynamides catalysée par un complexe de molybdène. Cette stratégie régio- et stéréo-sélective permet d'obtenir des synthons utilisables dans des réactions de couplages croisés, donnant accès à des énamides α -substitués variés (Schéma 36).²⁰¹

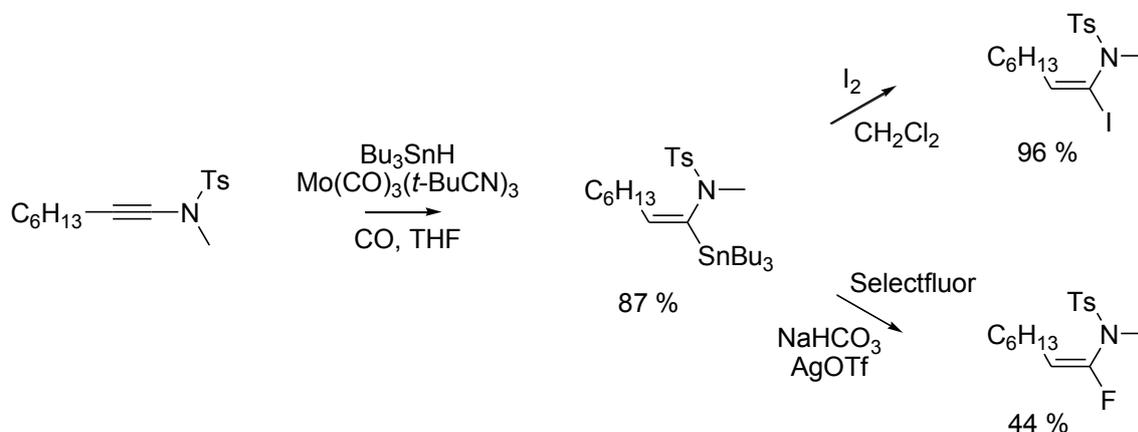


Schéma 36 : Synthèse stéréosélective d'(E)- α -haloénamides *via* hydrostannylation d'ynamides

Cette méthode est la seule qui a permis l'obtention d'un composé α -fluoroénamide à partir d'ynamide.

Une stratégie de synthèse a donc été établie. L'hydrofluoration des ynamides en milieu superacide ou acide fluorant devrait permettre d'accéder aux α -fluoroénamides correspondants (Schéma 37).

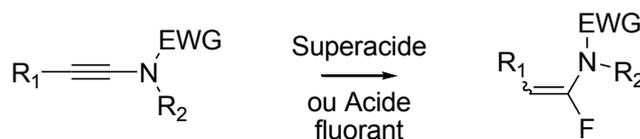


Schéma 37 : Projet d'hydrofluoration des ynamides en milieu superacide ou acide fluorant

²⁰¹ Maity P., Klos M. R., Kazmaier U., *Org. Lett.*, **2013**, 15 (24), 6246 - 6249.

II. C. Résultats pour l'hydrofluoration des ynamides

II. C. 1. Résultats précédents sur l'hydrofluoration des ynamides²⁰²

L'hydrofluoration des ynamides pour obtenir des α -fluoroénamides a donc été envisagée au laboratoire. Une première étude visant à développer cette réaction en milieu superacide fluorant a été effectuée. L'utilisation du milieu acide fluorhydrique anhydre s'est également avérée efficace pour cette synthèse

Cette réaction d'hydrofluoration en milieu superacide a été appliquée à un large éventail d'ynamides avec des substituants variés, permettant d'accéder régio- et stéréosélectivement aux (*E*)- α -fluoroénamides correspondants.

En revanche, cette méthode est difficilement applicable aux structures chirales et aux substrats sensibles à l'acidité, et ces conditions ne permettent pas d'accéder aux (*Z*)- α -fluoroénamides. De plus, les difficultés liées à la sécurité lors de l'utilisation de l'acide fluorhydrique anhydre peuvent être considérées comme une limite pour accéder à cette réaction. Afin de pallier à ces difficultés, il a été envisagé de réaliser la réaction d'hydrofluoration des ynamides en milieu acide fluorant.

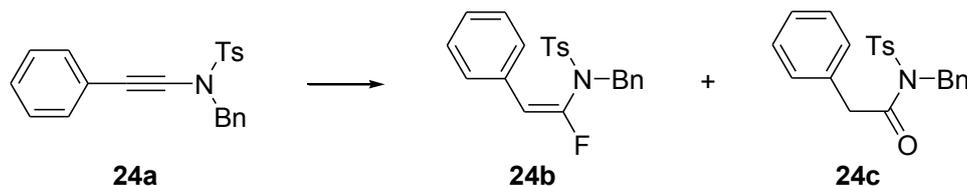
II. C. 2. Mise au point des conditions opératoires

Les résultats présentés dans cette partie ont été obtenus en collaboration avec le groupe de Gwilherm EVANO de Bruxelles. La synthèse des ynamides a été effectuée par Kévin JOUVIN, membre de ce groupe.

Afin de contourner les limitations rencontrées lors de l'hydrofluoration des ynamides en milieu acide fluorhydrique anhydre, et de développer une méthode générale et accessible, l'utilisation de milieux fluorants « conventionnels » a été testée. La recherche de conditions opératoires est présentée dans le tableau suivant (Tableau 15).

²⁰² Compain G., Jouvin K., Martin-Mingot A., Evano M., Marrot J., Thibaudeau S., *Chem. Commun.*, **2012**, 48 (42), 5196 - 5198.

Tableau 15 : Optimisation des conditions d'hydrofluoration des ynamides en milieu acide fluorant



Entrée	Conditions ^a	Température (°C)	Temps (min)	Produits ^b (Rendement) ^c (%)		
				24a	24b	24c
1	BF ₃ / OEt ₂	-10	15	0	5	95 ^d
2	BF ₃ / OEt ₂	+20	15	0	7	93 ^d
3	CF ₃ SO ₃ H / Bu ₄ NF	-50	15	37	0	63
4	HF / Et ₃ N ^e	-10	15	> 95	0	0
5	HF / Et ₃ N ^e	+20	15	> 95	0	0
6	HF / pyridine ^f	-78	5	95	5	0
7	HF / pyridine ^f	-50	5	78	22	0
8	HF / pyridine ^f	-20	5700	4	84	12
9	HF / pyridine ^f	+20	5	5	65	30
10	HF / pyridine ^g	+20	5	100	0	0
11	HF / pyridine ^f	-10	15	0	98 (86)	2

^a Milieu réactionnel. ^b Ratio déterminé par analyse du RMN ¹H du brut réactionnel. ^c Rendement après purification par flash chromatographie. ^d Formation de sous-produits non identifiés ^e 75 : 25, mol : mol. ^f 70 : 30, m : m. ^g 50 : 50, m, m.

Le milieu BF₃ / OEt₂ a d'abord été testé. A basse température, le produit fluoré **24b** désiré est observé seulement à l'état de traces dans le brut réactionnel, l'amide **24c** résultant de l'hydrolyse de l'intermédiaire cétèniminium étant majoritaire (Entrée 1). L'augmentation de la température ne modifie pas la réactivité de substrat **24a** dans ce milieu (Entrée 2).

Dans le but d'évaluer si l'utilisation d'un milieu superacide est nécessaire pour activer cette réaction, le milieu CF₃SO₃H / Bu₄NF a été testé. Aucune fluoration n'a pu être observée dans ce milieu, et un mélange de composés a été récupéré (Entrée 3).

Cette réaction a ensuite été testée en présence des mélanges HF / base. L'utilisation du milieu HF / Et₃N (75 : 25, mol : mol), n'a pas permis de réaliser cette réaction d'hydrofluoration. Ce réactif s'est révélé n'être pas suffisamment acide pour activer le substrat ynamide **24a** et former l'intermédiaire céténiminium (Entrées 4 et 5).

Le milieu HF / pyridine (70 : 30, m : m), dont l'acidité est supérieure à celle du milieu HF / Et₃N (75 : 25, mol : mol), a ensuite été évalué. Alors qu'aucune réaction n'est observée à -78 °C (Entrée 6), 22 % de l'(*E*)- α -fluoroénamide **24b** désiré est observé après 5 minutes à -50 °C (Entrée 7). En augmentant encore la température jusqu'à -20 °C, 95 heures ont été nécessaires pour convertir la totalité de l'ynamide **24a**, et la formation de l'amide **24c** n'a pas pu être évitée (Entrée 8). La formation de cet amide peut venir de l'hydrolyse partielle du substrat **24a** de départ lorsque le temps de réaction est trop long. Afin d'y remédier, une température plus élevée, pouvant favoriser une conversion plus rapide, a été testée. A +20 °C, l'ynamide **24a** est totalement converti après 5 minutes, mais une forte proportion d'amide **24c** est obtenu (Entrée 9), provenant probablement de l'hydrolyse de l'intermédiaire réactionnel non piégé par les ions fluorures du milieu. La proportion de pyridine a donc été augmentée, ce qui devrait accroître la nucléophilie des ions fluorures.⁹⁴ Avec un mélange HF / pyridine (50 : 50, m : m), aucune réaction ne s'est produite (Entrée 10), confirmant la nécessité d'un milieu suffisamment acide pour activer l'hydrofluoration des ynamides.

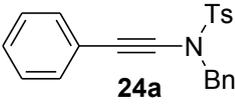
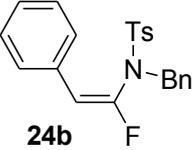
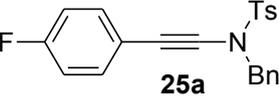
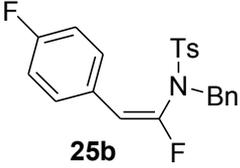
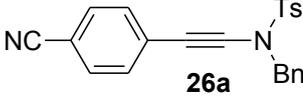
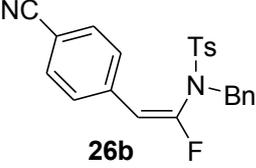
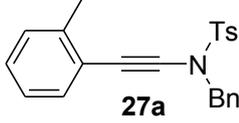
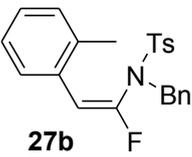
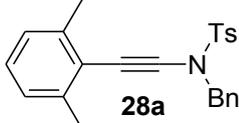
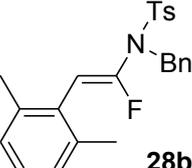
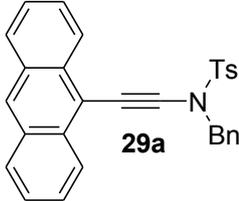
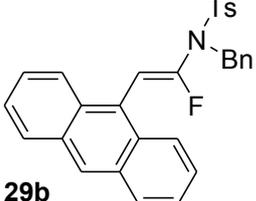
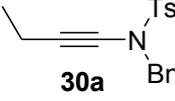
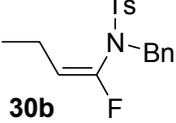
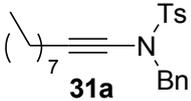
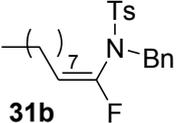
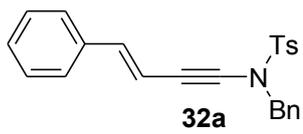
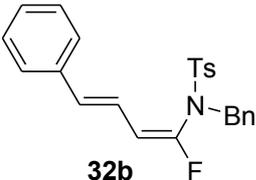
Finalement, cette réaction s'est avérée efficace dans le milieu HF / pyridine (70 : 30, m : m). Après 15 minutes à -10 °C, l'ynamide **24a** a été totalement converti en (*E*)- α -fluoroénamide **24b** avec un rendement isolé de 86 % (Entrée 11). Ces conditions ont été utilisées pour la suite de l'étude.

II. C. 3. Généralisation de la réaction

Les conditions opératoires optimisées ont été étendues à un grand nombre d'ynamides avec des substituants variés. Les résultats de l'hydrofluoration des ynamides dans le milieu HF / pyridine (70 : 30 / m : m) (Conditions A) sont reportés dans le tableau suivant et comparés aux résultats précédemment obtenus dans le milieu HF anhydre (*Conditions B*).

Dans un premier temps, l'influence de la substitution sur la triple liaison a été explorée (Tableau 16).

Tableau 16 : Hydrofluoration des ynesulfonamides : influence de la substitution sur la triple liaison

Entrée	Substrat	Conditions ^a	Produit	Rdts ^b (%)	<i>E</i> : <i>Z</i> ^c
1	 24a	A B	 24b	86 96	98 : 2 99 : 1
2	 25a	A B	 25b	85 97	98 : 2 99 : 1
3	 26a	A B	 26b	28 / ^d	99 : 1 /
4	 27a	A B	 27b	82 / ^e	96 : 4 /
5	 28a	A ^f B	 28b	63 / ^g	3 : 97 /
6	 29a	A ^h B	 29b	10 / ⁱ	1 : 99 /
7	 30a	A ^f B	 30b	42 52	91 : 9 93 : 7
8	 31a	A B	 31b	46 44	97 : 3 93 : 7
9	 32a	A ^f B	 32b	46 35	80 : 20 77 : 23

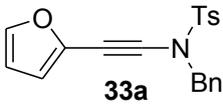
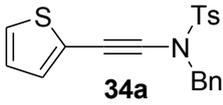
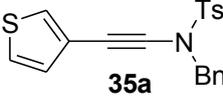
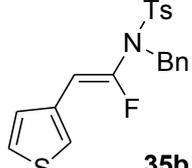
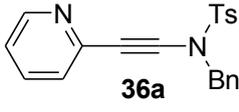
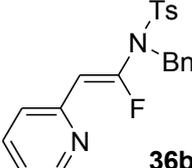
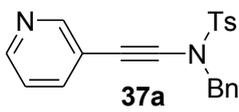
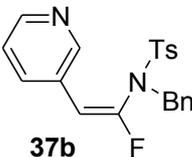
^a Conditions A : HF / pyridine (70 : 30, m : m), -10 °C, 15 minutes. Conditions B : HF anhydre, -50 °C, 5 minutes. ^b Rendements en α -fluoroénamide après purification par flash chromatographie. ^c Ratios des isomères *E* / *Z* déterminés par analyse du spectre RMN ¹H du brut. ^d Brut complexe. ^e Non testé. ^f 60 minutes. ^g Polycyclisation intramoléculaire. ^h +20 °C, 60 minutes. ⁱ Pas de réaction.

Tout d'abord, des ynamides tosylés et benzylés sur l'azote et portant divers groupements aromatiques sur la triple liaison ont été testés. Cette réaction est compatible avec un aromatique non substitué **24a** (Entrée 1) ou désactivé **25a** (Entrée 2) avec des rendements similaires dans HF et dans HF / pyridine. Les faibles rendements observés avec le groupement nitrile en *para* de l'aromatique **26a** peuvent s'expliquer par la protonation partielle de ce dernier (Entrée 3). Cette réaction s'effectue avec une très bonne stéréosélectivité *E*. Tandis que l'aromatique *ortho*-mono-méthylé **27a** conduit de façon stéréosélective à l'isomère *E* (Entrée 4), l'aromatique *ortho*-diméthylé **28a** conduit de façon stéréosélective à l'isomère *Z* (Entrée 5). Ce substrat conduit à la formation d'un composé polycyclique en milieu HF ; résultats qui sont développés dans la dernière partie de ce manuscrit. Une stéréosélectivité *Z* similaire est également observée lorsque l'ynamide est substitué par un groupement naphthalène **29a** (Entrée 6).

Les ynamides possédant un groupement alkyle **30a** et **31a** (Entrées 7 et 8) ou styryle **32a** (Entrée 9) sur la triple liaison conduisent également à la formation d' α -fluoroénamides avec des rendements similaires dans les deux milieux réactionnels utilisés. Cependant, la stéréosélectivité observée pour l'isomère *E* est moindre.

Dans un second temps, des systèmes hétéroaromatiques sur la triple liaison ont été étudiés (Tableau 17).

Tableau 17 : Hydrofluoration des ynamides : influence des systèmes hétéroaromatiques

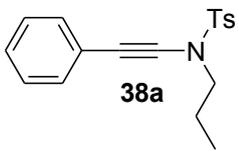
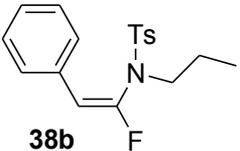
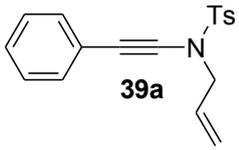
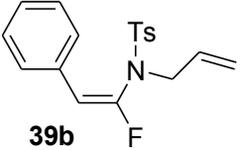
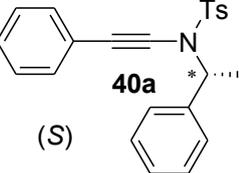
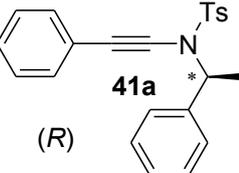
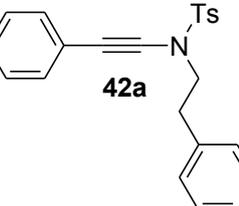
Entrée	Substrat	Conditions ^a	Produit	Rdts ^b (%)	<i>E</i> : <i>Z</i> ^c
1	 33a	A	/	/ ^d	/
		B		/ ^d	/
2	 34a	A ^e	 34b	53	41 : 59
		B		/ ^d	/
3	 35a	A ^e	 35b	34	33 : 67
		B		/ ^f	/
4	 36a	A	 36b	84 ^g	18 : 82
		B		80 ^g	32 : 68
5	 37a	A	 37b	79	90 : 10
		B		86 ^g	92 : 8

^a Conditions A : HF / pyridine (70 : 30, m : m), -10 °C, 15 minutes. Conditions B : HF anhydre, -50 °C, 5 minutes. ^b Rendements en α -fluoroénamide après purification par flash chromatographie. ^c Ratios des isomères *E* / *Z* déterminés par analyse du spectre RMN ¹H du brut. ^d Brut complexe. ^e 60 minutes. ^f Non testé. ^g Isomères *E* et *Z* séparés.

L'hydrofluoration d'ynamides substitués par un hétéroaromatique aboutit à une stéréosélectivité particulière. Tandis que l'hydrofluoration avec un substituant 2-furane **33a** n'a pas été observée (Entrée 1), l'hydrofluoration avec les substituants 2-thiofurane **34a** et 3-thiofurane **35a** conduit à un mélange de (*E*)- et (*Z*)- α -fluoroénamides (Entrées 2 et 3). Alors que l'ynamide substitué par un motif 2-pyridine **36a** permet d'accéder majoritairement au stéréoisomère *Z*, l'ynamide substitué par un groupement 3-pyridine **37a** favorise la formation de l'isomère *E* (Entrées 4 et 5).

L'impact de la substitution de l'azote sur la réaction a ensuite été évalué (Tableau 18).

Tableau 18 : Hydrofluoration des ynamides : influence du substituant porté par l'azote

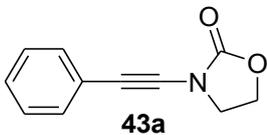
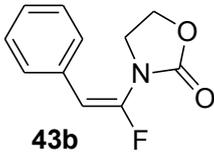
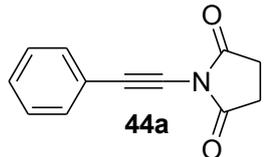
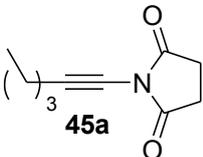
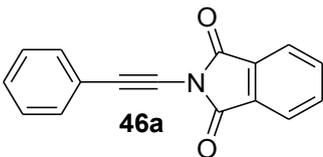
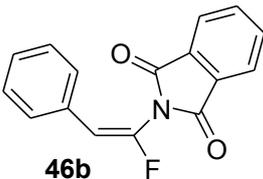
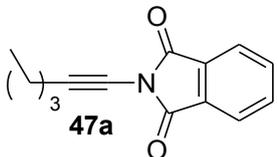
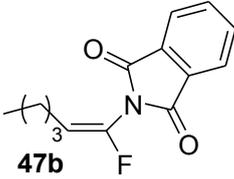
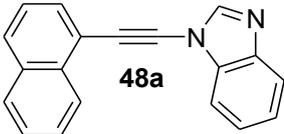
Entrée	Substrat	Conditions ^a	Produit	Rdts ^b (%)	<i>E</i> : <i>Z</i> ^c
1	 38a	A	 38b	22	99 : 1
		B		50	99 : 1
2	 39a	A	 39b	81	99 : 1
		B		77	99 : 1
3	 40a (S)	A	/	/ ^d	/
		B		/ ^d	/
4	 41a (R)	A	/	/ ^d	/
		B		/ ^d	/
5	 42a	A	/	/ ^d	/
		B		/ ^e	/

^a Conditions A : HF / pyridine (70 : 30, m : m), -10 °C, 15 minutes. Conditions B : HF anhydre, -50 °C, 5 minutes. ^b Rendements en α -fluoroénamide après purification par flash chromatographie. ^c Ratios des isomères *E* / *Z* déterminés par analyse du spectre RMN ¹H du brut. ^d Brut complexe. ^e Cyclisation intramoléculaire.

La formation des α -fluoroénamides à partir des ynamides avec les groupements propyle **38a** et allyle **39a** est obtenue avec une très bonne stéréosélectivité, montrant la compatibilité de ces substituants avec la réaction d'hydrofluoration (Entrées 1 et 2). En revanche, les structures comportant un centre chiral **40a** et **41a** ne permettent pas l'hydrofluoration (Entrée 3 et 4), tout comme le dérivé homobenzyle **42a** (Entrée 5).

Afin d'élargir encore le champ d'application de cette réaction, de la réactivité de diverses ynamides a été effectué (Tableau 19).

Tableau 19 : Hydrofluoration des ynamides : carbamates, succinimides, phtalimides et benzimidazoles

Entrée	Substrat	Conditions ^a	Produit	Rdts ^b (%)	<i>E</i> : <i>Z</i> ^c
1	 43a	A B	 43b	89 73 ^d	99 : 1 98 : 2
2	 44a	A B	/	/ ^e /f	/ /
3	 45a	A B	/	/ ^e /f	/ /
4	 46a	A ^g B	 46b	30 /f	93 : 7 /
5	 47a	A ^g B	 47b	99 /f	66 : 34 /
6	 48a	A B	/	/ ^e /e	/ /

^a Conditions A : HF / pyridine (70 : 30, m : m), -10 °C, 15 minutes. Conditions B : HF anhydre, -50 °C, 5 minutes. ^b Rendements en α -fluoroénamide après purification par flash chromatographie. ^c Ratios des isomères *E* / *Z* déterminés par analyse du spectre RMN ¹H du brut. ^d Addition de HF / pyridine au milieu réactionnel. ^e Pas de réaction. ^f Non testé. ^g 60 minutes.

L'hydrofluoration de l'ynecarbamate **43a** dans les conditions optimales conduit stéréosélectivement à l'(*E*)- α -fluoroénamide correspondant avec un bon rendement (Entrée 1). Tandis qu'aucune réaction n'est observée à partir des succinimides **44a** et **45a** (Entrées 2 et 3), les phtalimides **46a** et **47a** conduisent aux α -fluoroénamides correspondant avec une stéréosélectivité moindre (Entrées 4 et 5). En revanche, le benzimidazole **48a** plus sensible à l'hydrolyse s'avère incompatible avec l'hydrofluoration (Entrée 6).

Finalement, l'hydrofluoration des ynamides en milieu HF / pyridine conduit à la formation des α -fluoroénamides correspondants avec des rendements similaires à ceux observés lors de l'étude précédente dans HF. La capacité d'accéder aux mêmes composés avec un réactif plus « classique » renforce l'intérêt de cette nouvelle méthode. De plus, certaines structures non accessibles avec le milieu HF le sont avec HF / pyridine, renforçant le potentiel de cette stratégie.

II. C. 4. Identification des structures

Les structures des α -fluoroénamides de stéréochimie *E* et *Z* formés ont été déterminées par RMN ^1H , ^{13}C , ^{19}F (découplé ^1H), DEPT 135, 2 dimensions $^1\text{H} - ^1\text{H}$, 2 dimensions $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$ et spectrométrie de masse haute résolution. Toutes les structures hydrofluorées synthétisées présentent des caractéristiques similaires, confirmant la présence d'un atome de fluor sur une double liaison.

En RMN ^1H , on observe :

- pour les α -fluoroénamides de configuration *E* : un doublet (dédoublé dans **32b** et détriplé dans **30b**, **31b** et **47b**) d'intensité 1, situé entre 6,73 et 5,45 ppm, possédant une constante de couplage $^3J_{\text{H-F}}$ comprise entre 5,1 et 9,6 Hz, correspondant à l'hydrogène en β de l'azote, et caractéristique de la géométrie *E* de la double liaison fluorée ;
- pour les α -fluoroénamides de configuration *Z* : un doublet (dédoublé dans **32b** et détriplé dans **47b**) d'intensité 1, situé entre 5,93 et 5,57 ppm, possédant une constante de couplage $^3J_{\text{H-F}}$ comprise entre 16 et 32 Hz, correspondant à l'hydrogène en β de l'azote, et caractéristique de la géométrie *Z* de la double liaison fluorée.

En RMN ^{19}F découplé ^1H , on observe un singulet situé entre -85,58 et -99,15 ppm.

En RMN ^{13}C , on observe :

- un doublet situé entre 113,0 et 103,0 ppm, coïncidant avec un CH en DEPT 135, possédant une constante de couplage $^2J_{\text{C-F}}$ comprise entre 23 et 43 Hz, correspondant au carbone de la double liaison en β de l'azote ;

- un doublet situé entre 149,7 et 139,5 ppm, non visible en DEPT 135, possédant une constante de couplage $^1J_{C-F}$ comprise entre 260 et 275 Hz, correspondant au carbone portant le fluor en α de l'azote.

Les spectres de masse haute résolution des structures sont en accord avec les masses exactes calculées.

II. C. 5. Etude mécanistique et stéréosélectivité

L'hydrofluoration des ynamides en milieu HF / pyridine (70 : 30, m : m) a donc été optimisée et généralisée à divers substrats, permettant la synthèse d' α -fluoroénamides variés. Le mécanisme de cette réaction est présenté ci-dessous (Schéma 38).

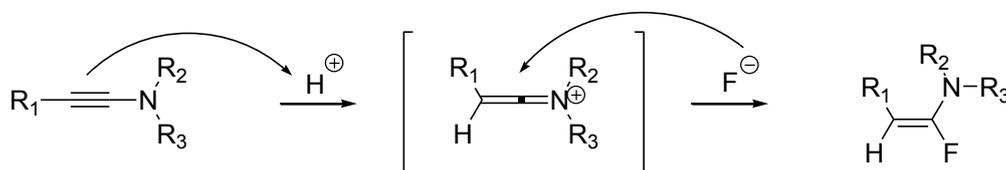


Schéma 38 : Mécanisme générale de l'hydrofluoration des ynamides

La protonation de l'ynamide en milieu acide conduit à la formation d'un intermédiaire céténiminium qui est ensuite piégé par les ions fluorure du milieu.

La stéréosélectivité observée est fortement dépendante du substrat utilisé. L'hypothèse est faite que ces résultats proviennent d'un contrôle thermodynamique de la réaction. Afin de vérifier cette hypothèse, les α -fluoroénamides **36b** et **47b**, *E* et *Z*, ont été soumis au milieu réactionnel HF / pyridine. Un contrôle thermodynamique devrait permettre de retrouver la stéréosélectivité observée lors de la réaction. En effet, l'équilibre entre les deux stéréoisomères **b-E** et **b-Z** en milieu acide est envisageable *via* la formation d'un intermédiaire fluoroiminium **I** (Schéma 39).

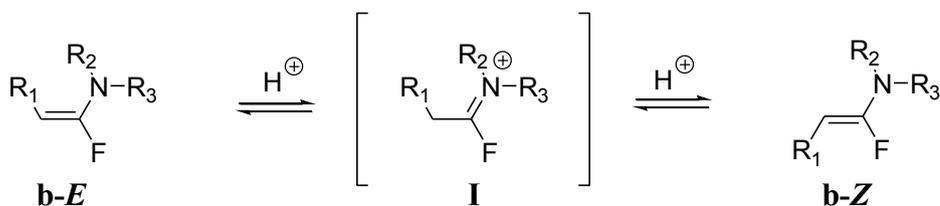
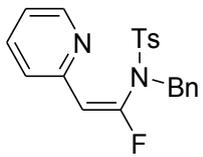
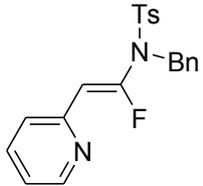
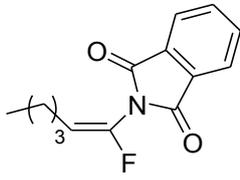
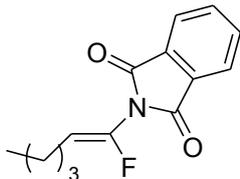
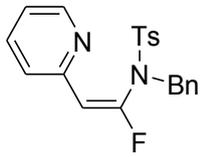
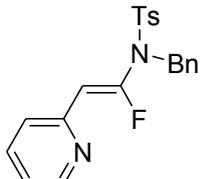
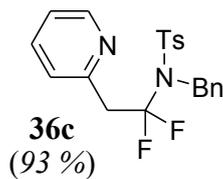


Schéma 39 : Equilibre envisagé dans le cas d'un contrôle thermodynamique de l'hydrofluoration

Les résultats de ces tests d'équilibre sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 20).

Tableau 20 : Etude des équilibres des α -fluoroénamides

Entrée	Substrat	Conditions	Produit
1	36b-E 	HF / pyridine ^a	/ ^b
2	36b-Z 	HF / pyridine ^a	/ ^b
3	47b-E 	HF / pyridine ^c	/ ^b
4	47b-Z 	HF / pyridine ^c	/ ^b
5	36b-E 	HF / pyridine ^d	/ ^b
6	36b-Z 	HF / pyridine ^d	 36c (93 %)

^a Conditions d'hydrofluoration dans HF / pyridine (70 : 30, m : m) : -20 °C, 15 min. ^b Pas de réaction. ^c HF / pyridine (70 : 30, m : m) : -10 °C, 60 min. ^d HF / pyridine (70 : 30, m : m) : +20 °C, 15 min.

Les stéréoisomères **36b-E** et **-Z** ont été isolés puis remis dans les conditions d'hydrofluoration. Aucune réaction d'isomérisation n'est observée, les deux stéréoisomères ne sont pas en équilibre dans le milieu réactionnel. Une expérience similaire a été réalisée avec les stéréoisomères **47b-E** et **-Z**. Comme dans le cas de la 2-pyridine, aucune réaction n'est observée. Dans l'hypothèse que les équilibres supposés soient très lents, les α -

fluoroénamides 2-pyridinyle **36b-E -Z** ont été placés à température plus élevées afin d'accélérer l'isomérisation supposée. A plus haute température, l'isomère *E* est toujours stable. L'isomère *Z* conduit à la formation du composé α,α -difluoroamide correspondant avec un rendement de 93 %. La formation d'un intermédiaire fluoroiminium très réactif explique cette seconde hydrofluoruration observée. Peu de méthodes de synthèses d' α,α -difluoroamines ont été décrites dans la littérature, et ces structures peuvent être utilisées en tant que synthons,²⁰³ et en tant qu'agent de fluoruration,^{204, 205} montrant l'intérêt potentiel du composé **36c** synthétisé.

Ces résultats des tests d'équilibres montrent que la stéréosélectivité observée lors de l'hydrofluoruration des ynamides dans le milieu HF / pyridine ne peut pas être expliquée par un contrôle thermodynamique, mais par un contrôle cinétique.

Cette réaction conduit, pour la plupart des substrats testés, à l'isomère *E*. Dans le cas des ynamides substitués par un groupement phényle, la formation de l'intermédiaire céténiminium de type **I**, induit une gêne stérique au niveau de la face supérieure. Le piégeage de l'intermédiaire par les ions fluorure du milieu se fait favorablement sur la face la moins encombrée, et donc du même côté que l'hydrogène, conduisant à la formation de l'isomère *E* (Figure 60).

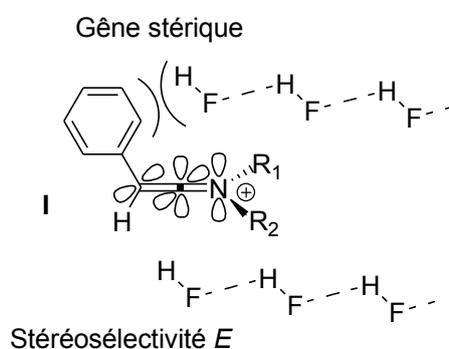


Figure 60 : Stéréosélectivité *E* induite par un groupement phényle sur la triple liaison

²⁰³ Fukuhara T., Hasegawa C., Hara S., *Synthesis*, **2007**, (10), 1528 - 1534.

²⁰⁴ Yoneda A., Fukuhara T., Hara S., *Chem. Commun.*, **2005**, (28), 3589 - 3590.

²⁰⁵ Furaya T., Fukuhara T., Hara S., *J. Fluorine Chem.*, **2005**, 126 (5), 721 - 725.

Lorsque le groupement phényle est remplacé par un groupement alkyle ou styryle, la stéréosélectivité observée est moindre car la gêne stérique sur le céténiminium **II** est plus faible (Figure 61).

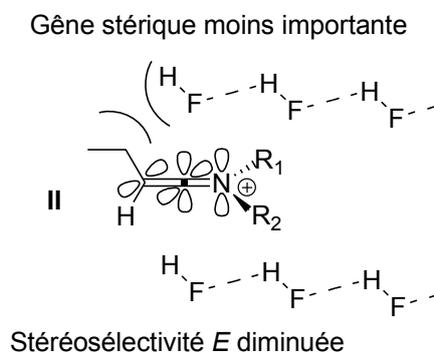


Figure 61 : Stéréosélectivité induite par un groupement alkyle ou styryle sur la triple liaison

Dans le cas de l'*ortho*-diméthylphényle (substrat **28a**), la stéréosélectivité *Z* observée peut être expliquée par la formation de l'intermédiaire **IV**. La stabilisation de l'intermédiaire céténiminium par la participation d'un hydrogène du méthyle par hyperconjugaison induisant une déformation peut être supposée. L'ouverture de l'angle sur la face opposée à l'hydrogène favorise le piégeage par les ions fluorure du milieu, conduisant à la formation de l'isomère *Z* (Figure 62).

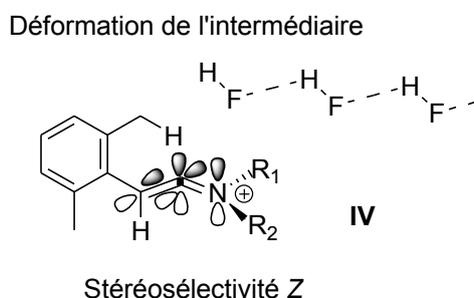


Figure 62 : Cas de l'*ortho*-diméthylphényle

Une stabilisation analogue de l'ion céténiminium par les hydrogènes du groupement anthracyle pourrait également être postulée.

La stéréosélectivité est également inversée dans le cas de l'ynamide **36a** substitué par un 2-pyridinyle sur la triple liaison. Un effet similaire est également observé avec les thiofuranyles.

Afin d'expliquer ce résultat, la protonation de la pyridine dans le milieu réactionnel acide, de façon analogue à la structure du mélange HF / pyridine, peut être supposée. Ainsi, les interactions électrostatiques entre l'ion 2-pyridinium et le milieu réactionnel favorisent le piégeage du céténiminium **IV** par les ions fluorure par la face supérieure, conduisant majoritairement à la formation de l'isomère *Z* (Figure 63). En revanche, l'éloignement de l'ion pyridinium dans le cas de l'ynamide **37a** ne favorise pas l'approche des ions fluorure, et une stéréosélectivité *E* est observée.

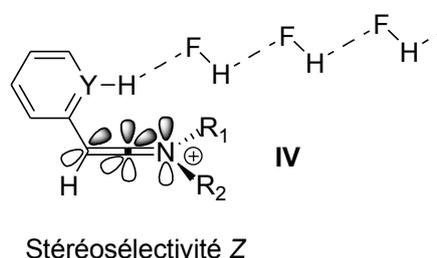


Figure 63 : Stéréosélectivité *Z* induite par un hétérocycle sur la triple liaison

III. Validation structurale de l'isostérisme

Une synthèse efficace d' α -fluoroénamides ayant été développée, le caractère mimétique de ce type de structure vis-à-vis des urées a été évalué. Pour cela, des calculs au niveau théorique ont été effectués. Les travaux présentés dans cette partie ont été réalisés avec la collaboration de Christian Bachmann de l'Institut de Chimie des milieux et des Matériaux de Poitiers de l'Université de Poitiers.

Des urées comprenant divers substituants représentatifs (urée simple **A1**, méthyle **A2**, *tert*-butyle **A3** et phényle **A4**) ont été choisies pour cette étude (Figure 64).

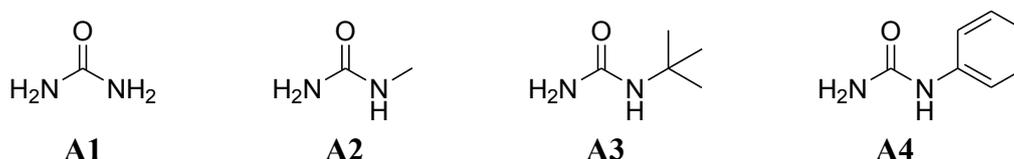


Figure 64 : Urées sélectionnées pour l'étude de l'isostérisme

III. A. Techniques et méthodes

Les modélisations et les études conformationnelles de ces urées ont été auparavant rapportées.^{206, 207, 208, 209} La comparaison des résultats obtenus avec les données de la littérature permet de confirmer la validité des calculs effectués.

L'étude de l'isostérisme a été effectuée à l'aide du logiciel Gaussian 09.²¹⁰ Plusieurs méthodes, incluant B3LYP et MP2, ainsi que plusieurs bases de calculs, tel que cc-pVDZ, AUG-cc-pVDZ, cc-pVTZ et AUG-cc-pVTZ ont été testées. Les bases triple zéta (VTZ) se sont avérées trop contraignantes au niveau du temps de calcul et de la capacité du matériel informatique. Les bases prenant en compte les orbitales diffuses (AUG) se sont avérées inadaptées à la modélisation des charges. Finalement, les calculs ont été effectués avec les méthodes MP2 / cc-pVDZ et B3LYP / cc-pVDZ pour la détermination des paramètres géométriques (longueurs des liaisons, angles des liaisons), des barrières de rotations, de la distribution électronique et des enthalpies libres de solvation avec l'eau. L'ensemble de ces modélisations ont été effectuées dans le vide en phase gaz. Pour chaque optimisation de géométrie, un calcul de fréquences de vibration a permis de vérifier si les structures obtenues étaient bien un état stationnaire ou un état de transition.

²⁰⁶ Bryantsev V. S., Firman T. K., Hay B. P., *J. Phys. Chem. A*, **2005**, *109* (5), 832 - 842.

²⁰⁷ Emery R., Macleod N. A., Snoek L. C., Simons J. P., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2004**, *6* (10), 2816 - 2820.

²⁰⁸ Clayden J., Lemiège L., Pickworth M., Jones L., *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6* (16), 2908 - 2913.

²⁰⁹ Clayden J., Hennecke U., Vincent M. A., Hillier I. A., Helliwell M., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2010**, *12* (45), 15056 - 15064.

²¹⁰ *Gaussian 09, Revision A.02*, Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G. A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H. P., Izmaylov A. F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J. L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J. A. Jr., Peralta J. E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J. J., Brothers E., Kudin K. N., Staroverov V. N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J. C., Iyengar S. S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J. M., Klene M., Knox J. E., Cross J. B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Martin R. L., Morokuma K., Zakrzewski V. G., Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J. J., Dapprich S., Daniels A. D., Farkas O., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cioslowski J., Fox D. J., Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.

III. B. Résultats obtenus

Dans le but d'évaluer la capacité des α -fluoroénamines à mimer une urée, l'urée simple **A1** et l' α -fluoroénamine simple **B1** ont été modélisées. Les différentes structures stables **A1-C₂** et **A1-C_S** pour l'urée et **B1a** et **B1b** pour l' α -fluoroénamine ont été optimisées, ainsi que les états de transition correspondant à la rotation du NH₂ **A1_{TS1}** et **A1_{TS2}** pour l'urée et **B1_{TS1}** et **B1_{TS2}** pour l' α -fluoroénamide (Figure 65).

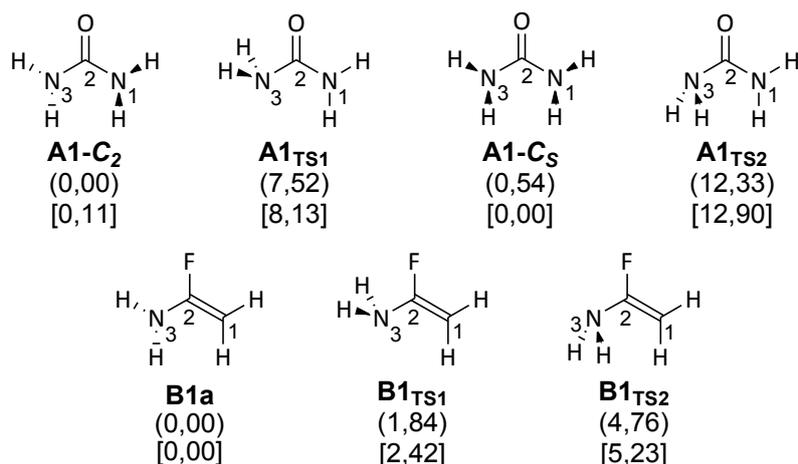


Figure 65 : Structures optimisées des urées simples et des α -fluoroénamides simples

Sur la figure ci-dessus (Figure 65) sont indiquées les énergies relatives ponctuelles (en kcal.mol⁻¹) des conformères stables et des états de transition au niveau (MP2 / cc-pVDZ) et [B3LYP / cc-pVDZ].

Les calculs analogues ont été effectués sur les urées substituées **A2-4** ainsi que sur les isostères potentiels **B2-4**. Les mêmes paramètres que pour les urées simples **A1** et α -fluoroénamines simples **B1** ont été déterminés puis comparés (conformations, charges et enthalpies libres de solvation).

Après optimisation des structures, les paramètres géométriques (longueurs des liaisons et angles des liaisons), les charges et les enthalpies libres de solvation par l'eau ont été calculés. Les paramètres qui semblent les plus pertinents sont reportés dans le tableau ci-dessous (Tableau 21).

Tableau 21 : Paramètres sélectionnés de géométries, de charges et de solvation pour les conformères stables des urées et des α -fluoroénamines en MP2

Structures	Paramètres géométriques					Charges (NBO)						ΔG_s (kcal.mol ⁻¹)
	Distances			Angles de liaisons		O	C ₂	N ₁	N ₃	H ₁	H ₃	
	N ₁ -C ₂	C ₂ =O	N ₃ -C ₂	N ₁ -C ₂ =O	N ₃ -C ₂ =O							
Dans A	N ₁ -C ₂	C ₂ =O	N ₃ -C ₂	N ₁ -C ₂ =O	N ₃ -C ₂ =O	O	C ₂	N ₁	N ₃	H ₁	H ₃	
Dans B	C ₁ =C ₂	C ₂ -F	N ₃ -C ₂	C ₁ =C ₂ -F	N ₃ -C ₂ -F	F	C ₂	C ₁	N ₃	H ₁	H ₃	
Dans B'	N ₁ -C ₂	C ₂ -F	C ₃ =C ₂	N ₁ -C ₂ -F	C ₃ =C ₂ -F	F	C ₂	N ₁	C ₃	H ₁	H ₃	
A1-C₂	1,394	1,230	1,394	123,3	123,3	-0,76	+1,06	-0,94	-0,94	+0,39	+0,39	-10,01
A1-C₅	1,390	1,231	1,389	122,6	122,6	-0,76	+1,06	-0,93	-0,93	+0,38	+0,38	-11,96
B1a	1,347	1,366	1,392	120,1	109,7	-0,42	+0,75	-0,63	-0,91	+0,21	+0,39	-3,27
A2_{cis}	1,386	1,232	1,400	123,3	123,0	-0,76	+1,06	-0,80	-0,94	+0,39	+0,39	-9,31
B2_{cis}	1,348	1,369	1,398	120,6	109,6	-0,42	+0,73	-0,40	-0,91	+0,21	+0,39	-3,02
B'2_{cis}	1,388	1,368	1,349	110,8	119,5	-0,42	+0,74	-0,77	-0,62	+0,39	+0,21	-2,46
A2_{trans}	1,384	1,234	1,395	122,8	122,6	-0,77	+1,07	-0,79	-0,94	+0,41	+0,39	-9,67
B2_{trans}	1,347	1,369	1,397	120,3	110,0	-0,42	+0,74	-0,41	-0,91	+0,22	+0,39	-3,18
B'2_{trans}	1,381	1,368	1,350	110,1	120,0	-0,42	+0,75	-0,77	-0,64	+0,39	+0,21	-2,42
A3_{cis}	1,384	1,234	1,404	124,7	122,2	-0,77	+1,07	-0,82	-0,94	+0,39	+0,39	-7,97
B3_{cis}	1,351	1,368	1,399	122,7	108,9	-0,42	+0,74	-0,41	-0,90	+0,21	+0,39	-2,43
B'3_{cis}	1,389	1,370	1,349	111,7	118,9	-0,42	+0,74	-0,79	-0,61	+0,39	+0,21	-2,56
A3_{trans}	1,394	1,235	1,396	122,0	122,1	-0,76	+1,07	-0,82	-0,95	+0,40	+0,39	-7,94
B3_{trans}	1,351	1,371	1,393	119,4	109,2	-0,42	+0,76	-0,43	-0,92	+0,23	+0,39	-3,46
B'3_{trans}	1,381	1,375	1,351	108,4	117,9	-0,42	+0,74	-0,79	-0,61	+0,39	+0,21	-1,31
A4_{cis}	1,390	1,230	1,401	125,0	122,8	-0,76	+1,07	-0,77	-0,93	+0,41	+0,39	-8,46
B4_{cis}	1,357	1,364	1,391	121,9	109,6	-0,42	+0,77	-0,42	-0,90	+0,22	+0,39	-4,03
B'4_{cis}	1,388	1,368	1,347	111,6	119,7	-0,41	+0,73	-0,76	-0,58	+0,41	+0,21	-2,00
A4_{trans}	1,396	1,233	1,388	121,1	123,1	-0,76	+1,07	+0,78	-0,94	+0,42	+0,40	-7,80
B4_{trans}	1,356	1,366	1,388	119,3	110,2	-0,41	+0,78	-0,44	-0,92	+0,24	+0,40	-3,93
B'4_{trans}	1,391	1,368	1,347	109,1	120,2	-0,42	+0,75	-0,76	-0,62	+0,41	+0,22	-2,82

III. C. Discussion du caractère isostère

III. C. 1. Discussion sur les urées et les α -fluoroénamines non substituées

Dans un premier temps, les urées et α -fluoroénamines simples **A1** et **B1** ont été comparées.

Deux structures stables et deux états de transition ont été identifiés pour l'urée simple **A1**, conformément à ce qui a été décrit dans la littérature.^{206, 207, 208, 209} Pour les structures stables correspondant aux minima d'énergies, les groupements NH₂ prennent une forme pyramidale en s'orientant soit vers les faces opposées, correspondant à un axe de symétrie C₂ (**A1-C₂**), soit en s'orientant du même côté, correspondant à un plan de symétrie C_s (**A1-C_s**). Les états de transition **A1_{TS1}** et **A1_{TS2}** correspondent à la rotation des groupements NH₂ pyramidaux autour de l'axe C₂-N₃. Cette rotation demande une énergie relative de +7,52 kcal.mol⁻¹ (en MP2) en passant par l'état de transition **A1_{TS1}**. La rupture de la conjugaison lors de la rotation du groupement NH₂ explique cette barrière énergétique relativement élevée, qui déstabilise alors l'état de transition. Le second état de transition d'une valeur d'énergie relative de +12,33 kcal.mol⁻¹ (en MP2) ne peut être considéré comme une barrière de rotation. Les calculs DFT avec la méthode B3LYP conduisent à des résultats similaires.

Un travail similaire sur les α -fluoroénamines a mis en évidence l'existence de deux structures stables et de deux états de transition. Les deux minimums **B1a** et **B1b** sont symétriques et possèdent des paramètres identiques. Dans cette structure, le groupement NH₂ est également pyramidal. La rotation de ce substituant autour de la liaison C₂-N₃ conduit aux états de transition **B1_{TS1}** avec une différence d'énergie relative par rapport à l'état stable de +1,84 kcal.mol⁻¹ (en MP2), et à l'état de transition **B1_{TS2}** avec une différence d'énergie de +4,76 kcal.mol⁻¹ (en MP2), ne pouvant donc pas être considérée comme une barrière de rotation.

La rotation du groupement NH₂ sur l'urée simple **A1** et sur l' α -fluoroénamine **B1** présente donc un profil énergétique similaire, bien que l'effet soit moins marqué dans le cas de l' α -fluoroénamine dû à l'absence de conjugaison. La participation de la paire libre de l'azote à la stabilisation de l'état de transition par interaction avec l'orbitale antiliante σ^* du fluor pourrait également être envisagée.

Les paramètres géométriques calculés pour les conformères d'urée simple **A1-C₂** et **A1-C₅** sont aussi en accord avec ce qui a été rapporté dans la littérature. Les charges des atomes ont également été déterminées avec les méthodes de Mulliken et NBO. Bien que les valeurs obtenues avec la méthode Mulliken soient plus faibles que celles obtenues avec la méthode NBO, ces paramètres varient dans le même sens. Une méthode de solvation implicite a permis de calculer les enthalpies libres de solvation des urées et des α -fluoroénamines par l'eau, puis de les comparer.

Les caractéristiques stériques de l'urée simple et de son isostère potentiel ont été déterminées, puis comparées. Afin de simplifier les données, des paramètres ont été sélectionnés provenant des calculs avec la méthode MP2 uniquement (les valeurs obtenues avec la méthode B3LYP sont de même ordre de grandeur). Ainsi, les paramètres géométriques et les charges des urées **A1-C₂** et **A1-C₅** ont été comparés à ceux de l' α -fluoroénamine **B1a** (Figure 66).

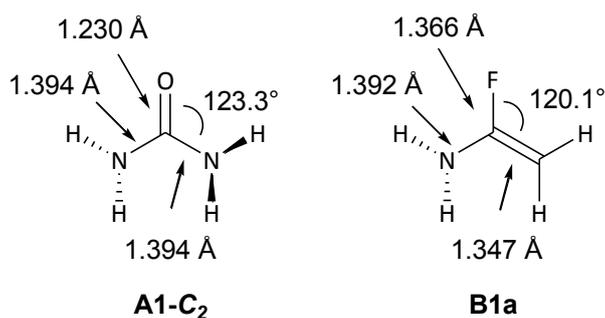


Figure 66 : Comparaison des paramètres géométriques de l'urée A1-C₂ et de l' α -fluoroénamine B1a

Les résultats des calculs montrent que la liaison C-F (1,366 Å) est plus longue que la liaison C=O (1,230 Å), et que la liaison C₁=C₂ (1,347 Å) est plus courte que la liaison N₁-C₂ (1,394 Å). En revanche, les longueurs de liaisons C₂-N₃ de l'urée et de l' α -fluoroénamine sont très proches (1,394 Å et 1,392 Å).

L'angle C₁-C₂-F (120,1 °) est très proche de l'angle N₁-C₂=O (123,3 °). En revanche, l'angle N₃-C₂-F (109,7 °) est inférieur à l'angle N₃-C₂=O (123,3 °).

Les urées étant considérées comme des donneurs bidentés de liaisons hydrogène,²¹¹ la capacité de ces isostères potentiels à créer des liaisons hydrogène a été évaluée par comparaison des distributions électroniques. L'ensemble des charges de l'urée présentent une plus grande variation que celles de l' α -fluoroénamine. En revanche, ces différences de

²¹¹ Doyle A. G., Jacobsen E. N., *Chem. Rev.*, **2007**, 107 (12), 5713 - 5743.

charges varient dans le même sens. Par exemple, les charges NBO sont de -0,42 pour le fluor et de -0,63 pour le carbone C₁ sur l' α -fluoroénamine **B1**, tandis qu'elles présentent des valeurs de -0,76 pour l'oxygène et de -0,94 pour l'azote correspondant sur l'urée **A1**. Il en va de même pour le carbone C₂ qui présente des valeurs positives sur les deux structures de +1,06 pour l'urée **A1** et de +0,75 pour l' α -fluoroénamine **B1**. Il est également intéressant de noter que la substitution du N-C=O de l'urée par le C=C-F de l' α -fluoroénamine a peu d'influence sur la charge négative du second atome d'azote N₃ (-0,94 sur **A1** et -0,91 sur **B1**). La charge de l'hydrogène vinylique de +0,21 sur l' α -fluoroénamine est très proche de la charge de l'hydrogène de +0,39 sur l'urée. La valeur de la charge de H₃ sur l'azote est quant à elle identique pour l' α -fluoroénamine (+0,39) et pour l'urée (+0,39). Ces résultats semblent donc indiquer une distribution électronique analogue entre l'urée et la fluoroénamine non substituée. La capacité des fluoroénamines à interagir *via* des liaisons hydrogène peut donc être envisagée.

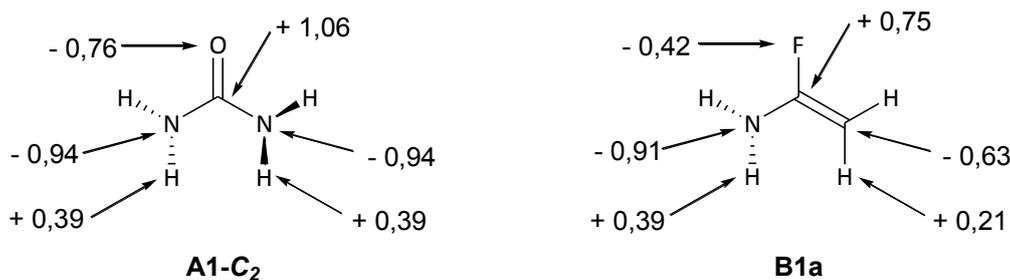


Figure 67 : Comparaison des charges NBO de l'urée **A1-C₂** et de l' α -fluoroénamine **B1a**

Afin d'approfondir l'évaluation de la capacité des α -fluoroénamines à être des donneurs et des accepteurs de liaisons hydrogène, les enthalpies libres de solvation par l'eau ont été calculées. Pour l' α -fluoroénamide **B1** comme pour l'urée **A1**, cette valeur est négative (-3,27 kcal.mol⁻¹ pour **B1a**, -10,10 kcal.mol⁻¹ pour **A1-C₂** et -11,96 kcal.mol⁻¹ pour **A1-C₅**), ce qui confirme les fortes interactions électrostatiques entre les urées et les molécules d'eau et une aptitude similaire des α -fluoroénamines, bien que plus faible.

Suite à cette première évaluation de l'isostérisme des α -fluoroénamides vis-à-vis des urées, l'étude a été approfondie avec l'incorporation de substituants méthyle sur **A2**, *tert*-butyle sur **A3** et phényle sur **A4**. Une procédure identique a été appliquée, permettant de déterminer les paramètres conformationnels, de charges et d'enthalpies libres de solvation par l'eau et de comparer avec les fluoroénamides correspondants.

III. C. 2. Discussion sur les urées et les α -fluoroénamines substituées

Pour plus de clarté, seuls les calculs MP2 sont reportés et présentés dans le tableau de résultats (Tableau 21). Pour chacune des structures, deux minimums d'énergies ont été identifiés, ainsi que plusieurs états de transitions correspondant aux rotations des substituants. Conformément à ce qui est reporté dans la littérature,^{206, 207, 208, 209} les urées substituées sont stables lorsque le groupement pointe dans la direction du carbonyle, noté **Ai_{cis}**, et lorsque le substituant pointe dans la direction opposée au carbonyle, noté **Ai_{trans}**. Pour les α -fluoroénamines substituées, deux familles d'isostères potentiels ont été identifiées : celle où les groupements sont positionnés sur l'azote, notée **Bi**, et celle où les groupements sont situés sur le carbone oléfinique, notée **B'i**. Dans tous les cas, les structures stables analogues à celles obtenues pour les urées ont été identifiées : celles où le groupement pointe dans la direction du fluor, notées **Bi_{cis}** et **B'i_{cis}**, et celles où le substituant pointe dans la direction opposée au fluor, notées **Bi_{trans}** et **B'i_{trans}** (Figure 68).

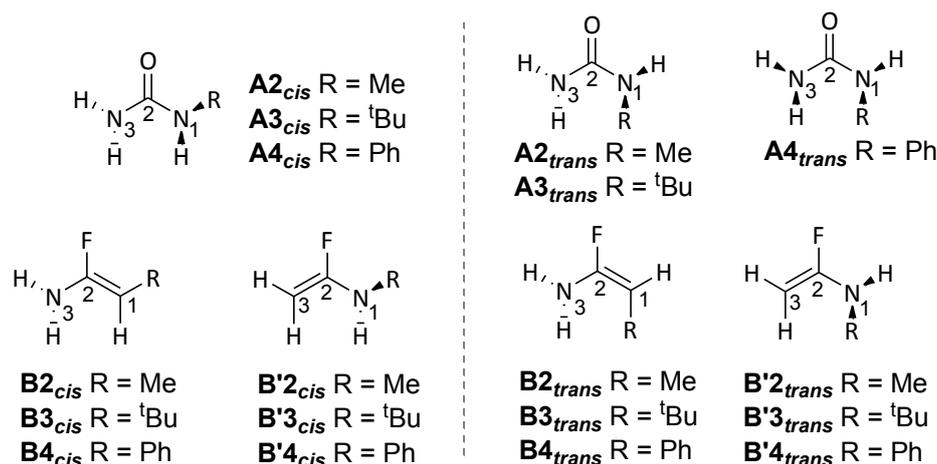


Figure 68 : Structures stationnaires optimisées des urées et α -fluoroénamines substituées

Afin de se focaliser sur un dérivé significatif, les résultats des énergies de rotation sont présentés avec la méthode MP2 pour l'urée substituée par un *tert*-butyle **A3** et l' α -fluoroénamine correspondant **B'3**. Le dérivé d'urée **A3_{cis}** s'est révélé être plus stable de 2,93 kcal.mol⁻¹ par rapport à son conformère **A3_{trans}**. Ce résultat est en accord avec ce qui est décrit dans la littérature. Deux états de transition **A'3_{TS1}** **A'3_{TS2}** ont également été identifiés, correspondant à la rotation du *tert*-butyle autour de la liaison N₁-C₂, avec une barrière d'énergie de + 5,30 kcal.mol⁻¹. Pour le dérivé α -fluoroénamine, deux états stationnaires **B'3_{cis}** et **B'3_{trans}** présentant des paramètres similaires ont été identifiés. De façon analogue à ce qui a été observé pour l'urée, deux états de transition **B'3_{TS1}** et **B'3_{TS2}** ont également été identifiés,

correspondant à la rotation du groupement *tert*-butyle autour de la liaison N₁-C₂, avec une barrière d'énergie de +1,32 kcal.mol⁻¹ (Figure 69). La rotation autour de la liaison N₁-C₂ a donc également un impact sur la stabilité de la molécule, bien que ce dernier soit moindre. Cela est dû à l'absence de conjugaison dans le cas du fluoroénamine. De plus, la longueur de la liaison C-F étant plus élevée que celle de la liaison C=O et l'atome de fluor étant plus petit, les interactions stériques sont moindres dans le cas de l' α -fluoroénamine.

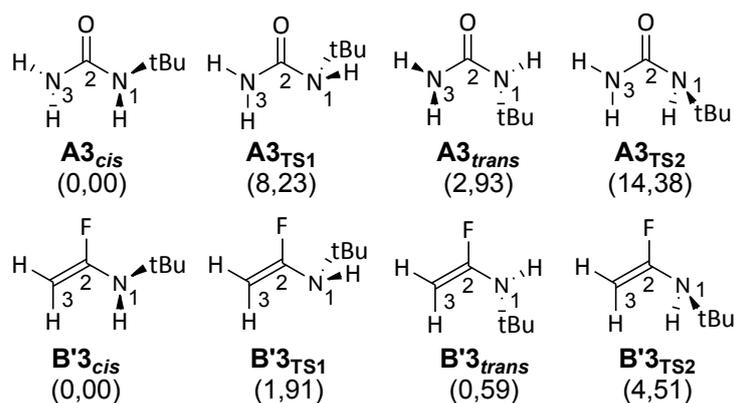


Figure 69 : Rotation des urées et α -fluoroénamines *tert*-butyle (Energies relatives en kcal.mol⁻¹)

Les paramètres géométriques des états stables des urées sont reportés dans le tableau précédent (Tableau 21) et comparés à ceux calculés pour les isostères potentiels.

Les résultats montrent pour les géométries calculées que la liaison C=C de l' α -fluoroénamide est plus courte que la liaison C-N correspondante de l'urée, et que la liaison C-F est plus longue que la liaison C=O. Aucun effet du substituant n'est observé.

De façon analogue à ce qui a été observé précédemment, les angles C=C-F et N-C=O sont très proches de 120 °C pour tous les couples α -fluoroénamide / urée comparés. En revanche, l'angle N-C-F s'est révélé plus petit que l'angle N-C=O, et ce quel que soit le substituant considéré.

Les distributions de charges des urées et des α -fluoroénamines ont ensuite été comparées. De façon analogue à ce qui a été observé pour les structures non substituées, une variation de charges plus importante sur les urées que sur les α -fluoroénamines a été observée bien que ces valeurs tendent dans la même direction. De même, les charges positives localisées sur les atomes d'hydrogène révèlent la capacité potentielle des α -fluoroénamines à être des donneurs de liaisons hydrogène (Figure 70).

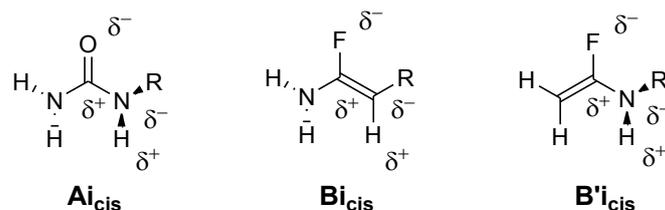


Figure 70 : Polarisation des urées Ai_{cis} et des α -fluoroénamides Bi_{cis} et $B'i_{cis}$

Afin d'approfondir cet aspect, les enthalpies libres de solvation par l'eau des urées et des α -fluoroénamines ont été calculées et comparées. Les valeurs obtenues sont fortement négatives dans le cas des urées, confirmant la capacité de ces dernières à interagir avec des molécules fortement polarisées. L'impact des substituants sur la solvation est fortement prononcé. En prenant **A1-C₅** comme référence, la capacité à solvater des molécules d'eau décroît selon l'ordre $H > Me > Ph > t-Bu$, avec une variation d'énergie par rapport à la référence allant de 2,65 à 3,99 kcal.mol⁻¹ pour les urées *cis* Ai_{cis} et de 2,65 à 4,16 kcal.mol⁻¹ pour les urées *trans* Ai_{trans} . Cette diminution est probablement due à l'accroissement de l'hydrophobicité de la molécule avec l'addition d'un groupement lipophile et à la perte d'un hydrogène libre pour faire des liaisons hydrogène. Des observations similaires peuvent être faites avec les enthalpies libres de solvation des α -fluoroénamines. Pour les isomères **B'i**, la présence des substituants diminue la capacité de solvation de 0,71 à 1,27 kcal.mol⁻¹ pour les α -fluoroénamines *cis*, et de 0,45 à 1,96 kcal.mol⁻¹ pour les α -fluoroénamines *trans*. Un cas particulier a été observé pour **B4_{cis}** : tandis que pour les autres structures *cis* et *trans* l'introduction d'un substituant diminue la capacité de solvation, la substitution de l'isomère *cis* par un phényle favorise l'hydratation. Ce résultat est probablement lié à la délocalisation des électrons π de l'aromatique. Plus généralement, les isomères **Bi** interagissent plus facilement avec l'eau que les structures **B'i**. Ces énergies de solvation sont plus faibles dans le cas des α -fluoroénamines que dans le cas des urées, confirmant la plus faible capacité de ces structures à chélater des molécules d'eau.

En conclusion, les α -fluoroénamines semblent être stériquement similaires aux urées. Les calculs de charges effectués avec les méthodes NBO et Mulliken, ainsi que les calculs d'énergies libres de solvation montrent que les α -fluoroénamines ont la capacité de mimer une urée, avec une séparation des charges plus faible. Les déficiences électroniques sur les hydrogènes montrent également l'isostérisme de ces structures.

Finalement, la question d'utiliser les α -fluoroénamines en tant que bioisostères d'urées peut être posée. Un grand nombre de paramètres influencent la capacité d'une fonction à être un bioisostère, et l'idéal reste d'effectuer des tests biologiques en comparant les activités biologiques des composés bioactifs contenant des α -fluoroénamines et des urées. Dans la recherche continue de nouvelles structures actives, ce travail ouvre la voie à une évaluation poussée dans ce domaine.

IV. Polycyclisation des ynamides

L'étude portant sur l'hydrofluoration d'ynamides en milieu superacide HF anhydre²⁰² a donc permis l'obtention des α -fluoroénamines correspondants de manière efficace avec la majorité des substrats testés. Cependant un résultat particulier a été obtenu à partir de l'ynamide *ortho*-diméthylé sur la triple liaison, composé **28a**. Tandis que la réaction en milieu HF / pyridine conduit à l' α -fluoroénamide **28b** correspondant, la réaction en milieu HF anhydre permet d'obtenir le composé tétracyclique **28d** sous forme d'un seul diastéréoisomère avec un rendement de 79 % (Schéma 40).

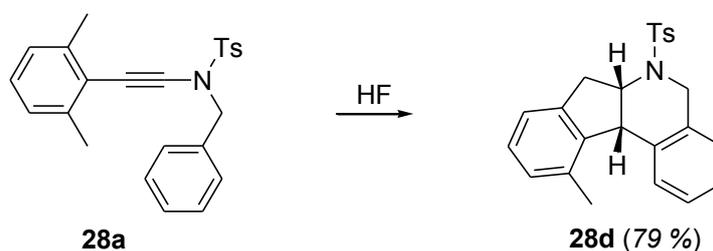


Schéma 40 : Réactivité de l'ynamide **28a** en milieu HF anhydre

Dès lors, le projet de généraliser cette réaction a été envisagé, de nombreux composés polycycliques azotés naturels similaires ayant été rapportés dans la littérature, dont un certain nombre présentent une activité biologique.

IV. A. Etat de l'art

IV. A. 1. Composés polycycliques naturels et bioactifs

Les structures organiques les plus complexes sont incontestablement produites par les organismes naturels. La biosynthèse de composés polycycliques de la famille des stéroïdes et des alcaloïdes a largement été rapportée dans la littérature. Ces composés présentent souvent des activités biologiques intéressantes.

A titre d'exemple, parmi les alcaloïdes naturels, les haouamines A (Figure 71) et B sont des polycycles azotés naturels issus d'un organisme marin (*Aplidium haouarianum*). Ces structures ont montré des propriétés cytotoxiques élevées sélectives de lignées cellulaires tumorales de poumon humain, avec un IC_{50} de $0,1 \mu\text{g.mL}^{-1}$.²¹²

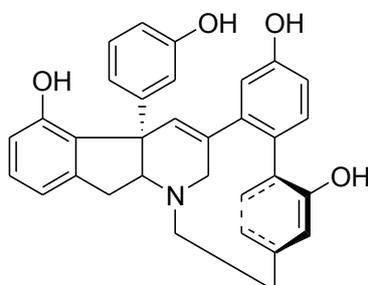


Figure 71 : Haouamine A

IV. A. 2. Réactions en cascade

Parmi les réactions innovantes développées en synthèse organique, les réactions en cascade permettent d'accéder en une seule étape à des structures polycycliques présentes dans certains composés naturels bioactifs.

Ces réactions font intervenir des nucléophiles, des électrophiles et des radicaux. Les réactions faisant intervenir des électrophiles sont principalement catalysées par des acides et font intervenir majoritairement des carbocations et des ions iminium.

Par exemple, la synthèse de stéroïdes à partir de polyterpènes fait intervenir plusieurs cyclisations successives. C'est notamment le cas pour la synthèse, catalysée par l'acide acétique, de l'hopène, un stéroïde présent dans les membranes de plusieurs bactéries (Schéma 41).²¹³

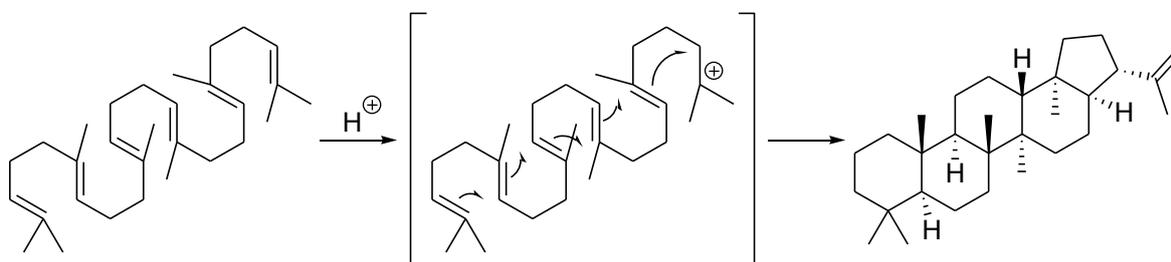


Schéma 41 : Synthèse de l'hopène

²¹² Garrido L., Zubia E., Ortega M. J., Salva J., *J. Org. Chem.*, **2003**, 68 (2), 293 - 299.

²¹³ Yoder R. A., Johnston J. N., *Chem. Rev.*, **2005**, 105 (12), 4235 - 4807.

De façon analogue aux réactions faisant intervenir des carbocations, la catalyse acide peut permettre la formation d'intermédiaires iminiums, qui conduisent à l'élaboration de composés polycycliques après piégeage intramoléculaire (Schéma 42).²¹⁴

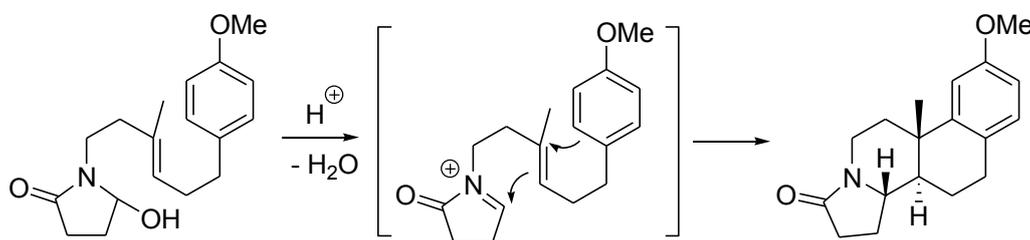


Schéma 42 : Polycyclisations *via* des intermédiaires iminiums

En revanche, aucune réaction en cascade catalysée par un acide et faisant intervenir un intermédiaire céténiminium n'a été décrite auparavant.

IV. B. Résultats obtenus pour la polycyclisation des ynamides

IV. B. 1. Mise au point des conditions opératoires²¹⁵

Les résultats présentés dans cette partie ont été obtenus en collaboration avec le groupe de Gwilherm Evano de Bruxelles. Certaines synthèses ont été effectuées par Cédric Theunissen et Nicolas Henry, membres de ce groupe.

Afin de généraliser cette réaction de polycyclisation, les conditions opératoires ont tout d'abord été optimisées. Dans le but de s'affranchir de l'emploi de l'acide fluorhydrique anhydre, dont l'utilisation nécessite des conditions de sécurité particulières, différents acides ont été testés pour catalyser la réaction de polycyclisation. Les résultats obtenus sont présentés sur la figure suivante (Figure 72).

²¹⁴ Knowles R., Lin S., Jacobsen E. N., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132* (14), 5030 - 5032.

²¹⁵ Theunissen C., Métayer B., Henry N., Compain G., Marrot J., Martin-Mingot A., Thibaudeau S., Evano G., *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136* (36), 12528 - 12531.

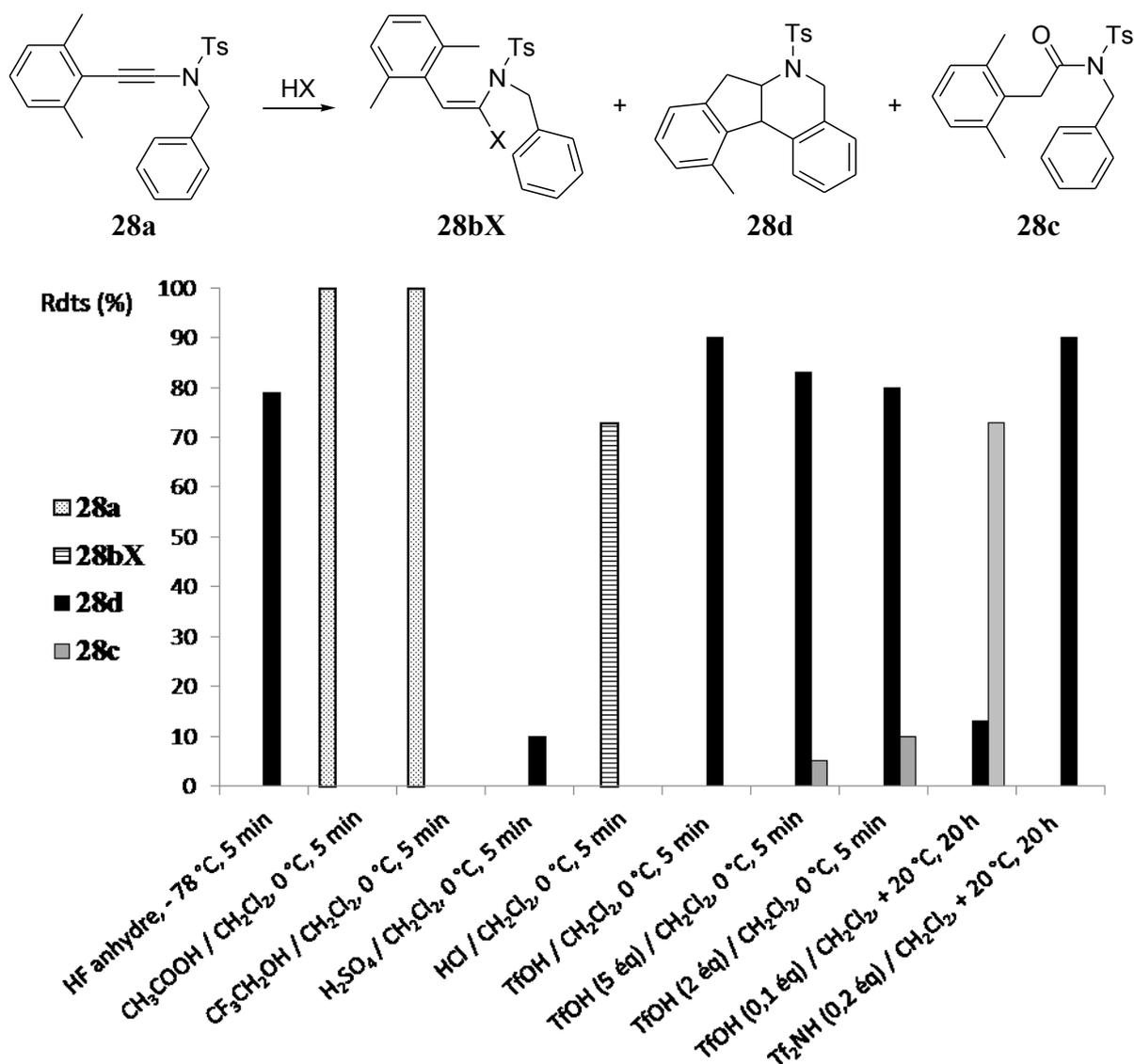


Figure 72 : Optimisation des conditions opératoires pour la polycyclisation des ynamides

Sur ce graphique, le premier essai représente le témoin HF anhydre. Dans ces conditions, le composé polycyclique **28d** est obtenu avec un rendement de 79 %. Afin d'éviter l'utilisation du HF anhydre, des acides protiques faibles ont été testés. Aucune réaction n'a été observée en présence d'acide acétique ou de trifluoroéthanol avec l'ynamide **28a**. En présence d'acide sulfurique, le produit polycyclique **28d** est formé seulement à l'état de traces, et une forte dégradation de l'ynamide est observée. L'utilisation d'acide chlorhydrique ne permet d'accéder qu'à l' α -chloroénamide **28bCl** correspondant. Ces résultats montrent la nécessité d'utiliser un milieu superacide pour catalyser la polycyclisation des ynamides.

L'acide trifluorométhanesulfonique (acide triflique)^{216, 217} en large excès permet d'accéder efficacement au produit polycyclique **28d** avec un rendement de 90 %, comparable avec celui obtenu en utilisant HF anhydre. Lorsque le nombre d'équivalents d'acide triflique diminue, la formation du produit d'hydrolyse **28c** est observée.

Afin d'expliquer la formation de ce sous-produit amide, une étude par RMN basse température *in situ* a été effectuée. L'ynamide **49a** en présence d'acide triflique (5 éq) dans le dichlorométhane deutéré a été utilisé pour cette étude. L'acquisition à basse température (-20 °C) d'expériences RMN ¹H, ¹⁹F, ¹³C, DEPT 135 et 2 dimensions ¹H - ¹³C de ce mélange réactionnel a permis de comprendre le devenir des ynamides pour de faibles proportions d'acide triflique. Les intermédiaires **49a'-E** et **49a'-Z** correspondant au deux isomères du céténiminium piégé par un contre-ion triflate ont été observés grâce à ces expériences (Schéma 43).

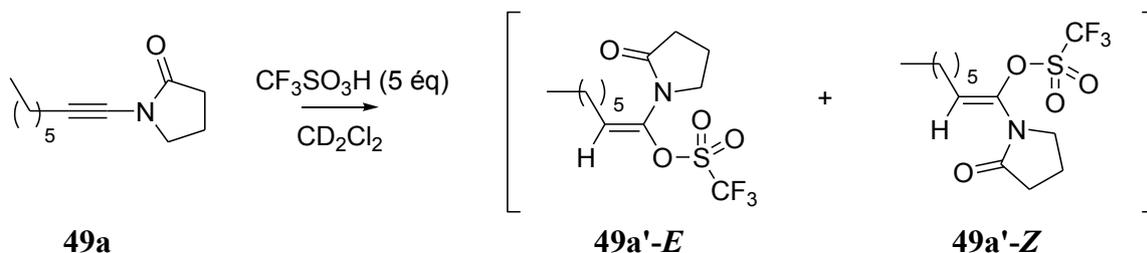


Schéma 43 : Etude du devenir de l'ynamide **49a** par RMN basse température *in situ*

²¹⁶ « Trifluoromethanesulfonic acid », *Encyclopedia of Reagents for organic synthesis*, Subramanian L. R., Garcia Martinez A., Hanack M., Eds John Wiley and Sons, **2006**.

²¹⁷ Howells R. D., Mc Cown J. D., *Chem. Rev.*, **1977**, 77 (1), 69 - 92.

- En RMN du proton, deux triplets à 6,05 et 5,90 ppm apparaissent avec une constante de couplage $^3J_{H-H}$ de 7,8 Hz, correspondant aux alcènes des deux isomères *E* et *Z* (Figure 73).
- En RMN du fluor découplé proton, deux signaux à -72,35 et -73,74 ppm apparaissent, correspondant au groupement CF_3 du triflate sur l'acène des isomères *E* et *Z* (Figure 74).
- En RMN du carbone, quatre signaux apparaissent à 129,5, 129,3, 128,0 et 127,7 ppm, dont deux positifs et deux non visibles en DEPT 135, correspondant aux deux carbones d'alcènes des deux isomères *E* et *Z*. Le carbone du triflate piégeant le céténiminium est difficilement observable (Figure 75).

Les spectres RMN 1H , ^{19}F et ^{13}C sont présentés ci-dessous.

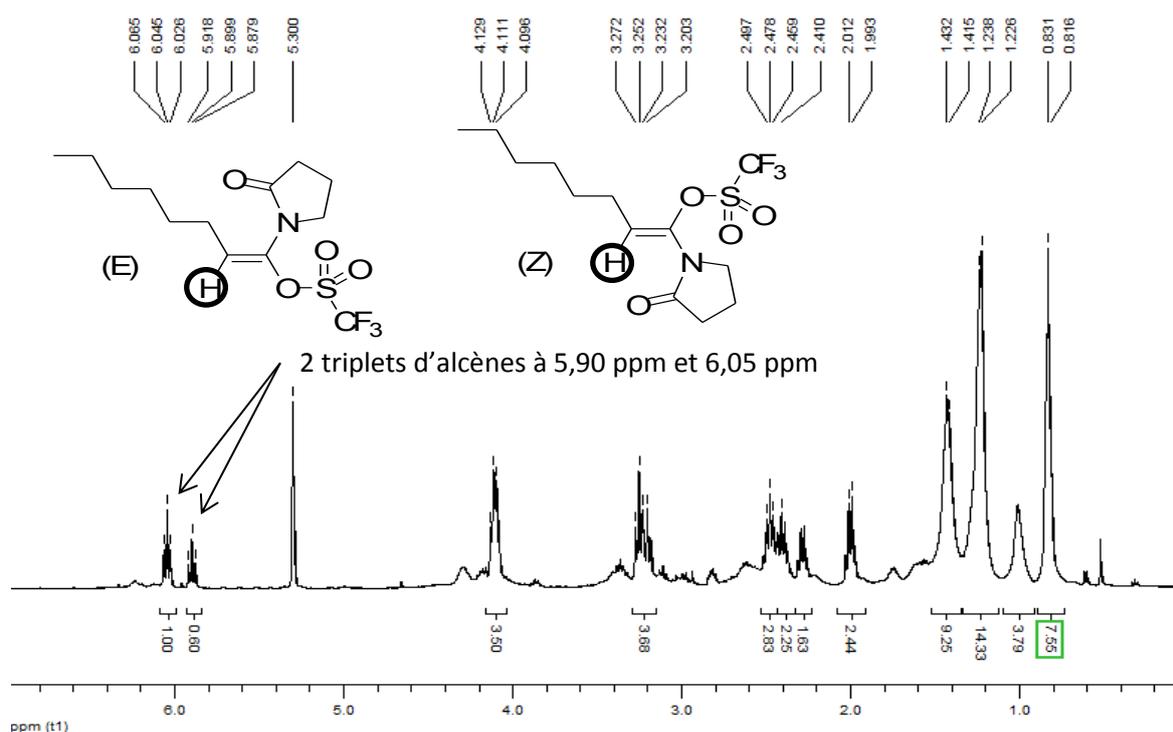


Figure 73 : RMN 1H à basse température *in situ* du composé 49a

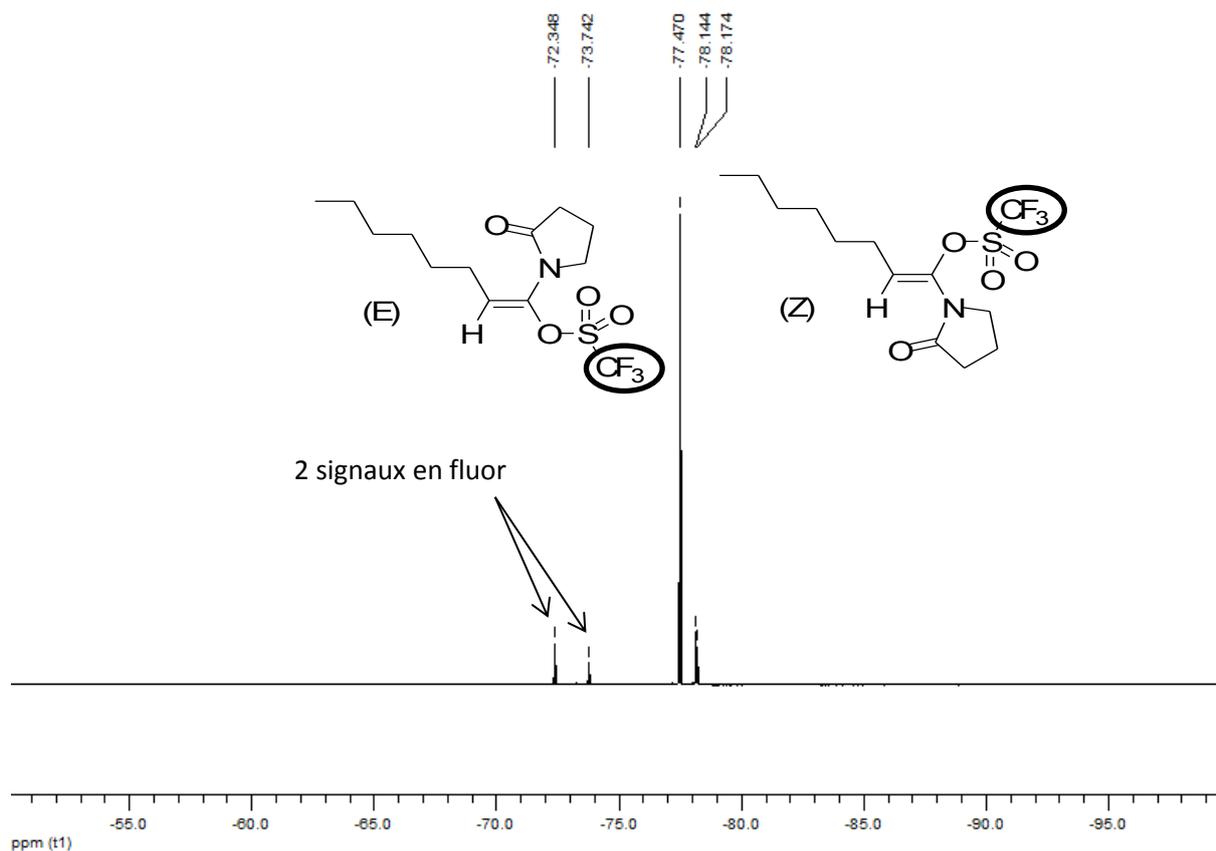


Figure 74 : RMN ^{19}F à basse température *in situ* du composé 49a

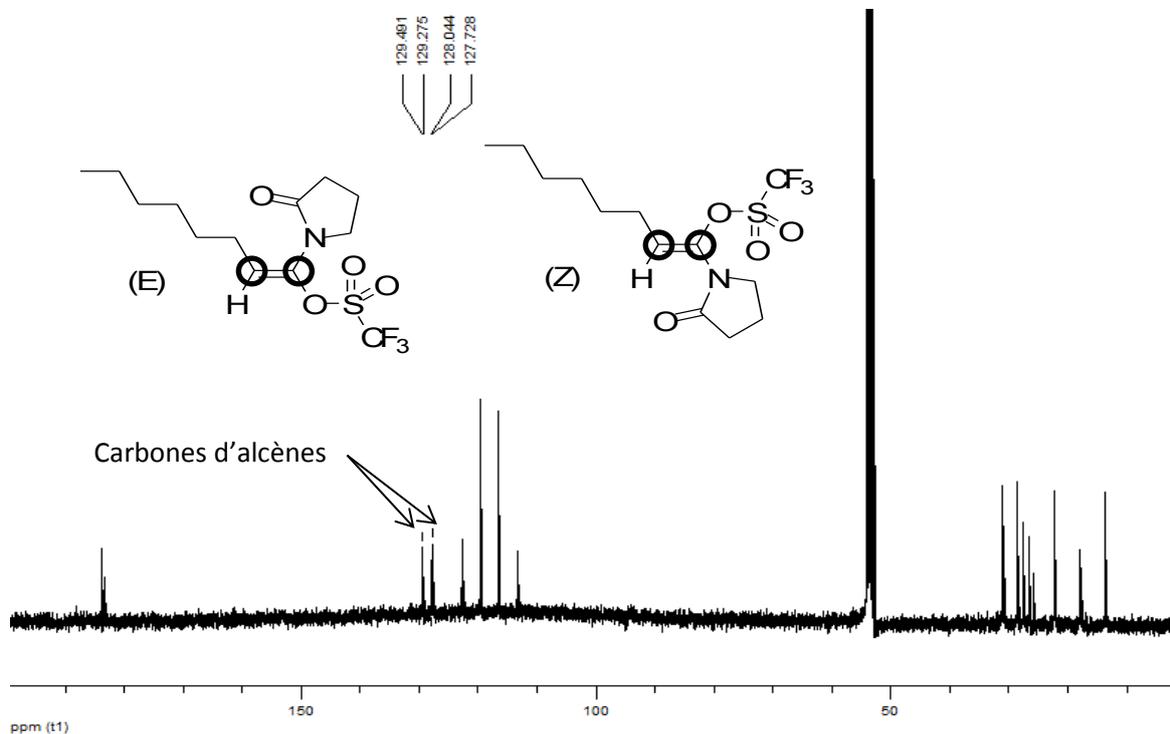


Figure 75 : RMN ^{13}C à basse température *in situ* du composé 49a

L'ensemble des informations recueillies permettent de confirmer le piégeage *in situ* de l'intermédiaire céténiminium par les contre-ions triflates du milieu. Cet intermédiaire conduit à la formation de l'amide lors de l'hydrolyse.²¹⁸

Afin d'éviter le piégeage partiel du céténiminium, il est donc nécessaire d'utiliser un superacide dont le contre-ion est moins nucléophile, tel que le bistriflimide.²¹⁹ L'utilisation de 0,2 équivalents d'acide *bis*-trifluorométhanesulfonimide permet la polycyclisation de l'ynamide **28a** avec un rendement de 90 %.

Des essais d'optimisation avec des complexes métalliques à base d'or ou de cuivre n'ont pas permis d'obtenir le composé cyclisé **28d** désiré, et seulement un mélange de produit d'hydrolyse **28e** et une forte dégradation est observée.

Les deux conditions suivantes ont donc été retenues pour développer la réaction de polycyclisation des ynamides :

- condition A : acide triflique (40 éq) / dichlorométhane, 0 °C, 5 minutes ;
- condition B : bistriflimide (0,2 éq) / dichlorométhane, +20 °C, 20 heures.

Cette réaction a ensuite été appliquée à divers ynamides.

IV. B. 2. Développement de la réaction de polycyclisation

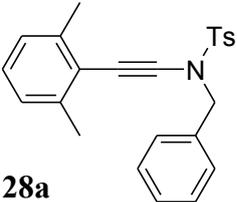
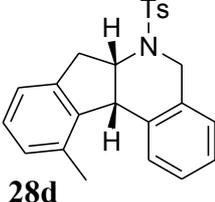
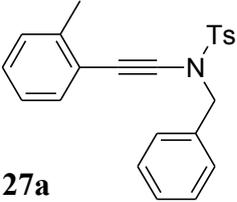
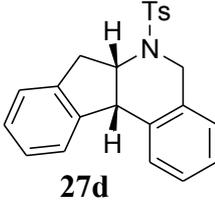
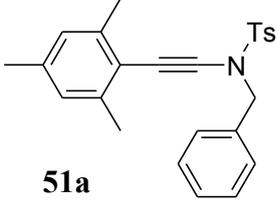
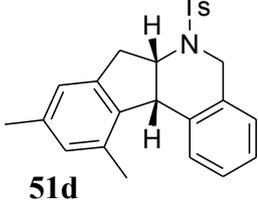
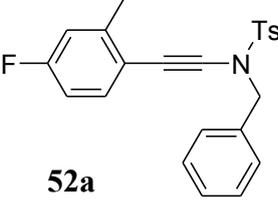
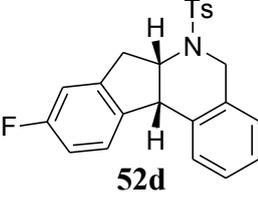
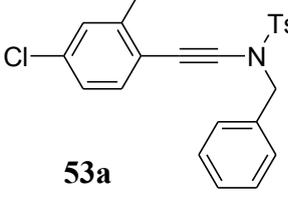
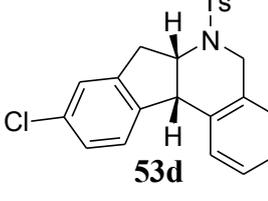
Les conditions opératoires optimales déterminées, la réaction de polycyclisation a été testée sur différents substrats.

Tout d'abord, l'influence de la substitution sur l'aromatique lié à la triple liaison a été évaluée. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 22).

²¹⁸ Ghosh N., Nayak S., Sahoo A. K., *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19* (29), 9428 - 9433.

²¹⁹ Antoniotti S., Dalla V., Dunach E., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49* (43), 7860 - 7888.

Tableau 22 : Polycyclisation des ynamides : Influence de la substitution sur la triple liaison

Entrée	Substrat	Conditions ^a	Produit	Rdt ^b (%)
1	 28a	A	 28d	90
		B		90
2	 27a	A	 27d	76
		B		26
3	 51a	A	 51d	54
		B		49
4	 52a	A	 52d	87
		B		^c
5	 53a	A	 53d	51
		B		^c

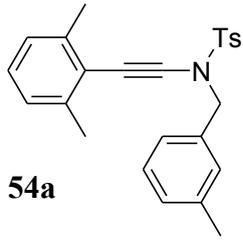
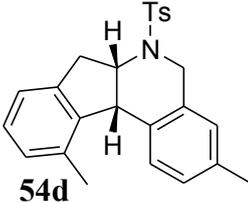
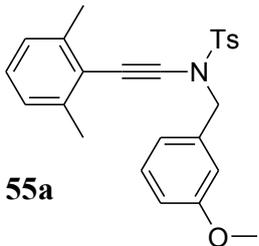
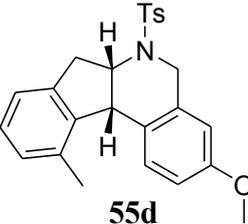
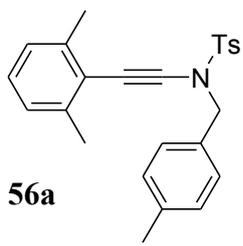
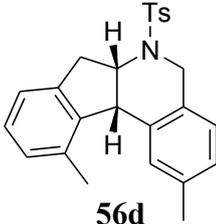
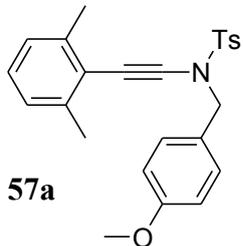
^a Conditions A : CF₃SO₃H (40 éq) / dichlorométhane, 0 °C, 5 minutes. Conditions B : (CF₃SO₂)₂NH (0,2 éq) / dichlorométhane, +20 °C, 20 heures. ^b Rendements en produit polycyclisé après purification par flash chromatographie. ^c Traces de produit polycyclique détectées dans le brut réactionnel.

Dans tous les cas la cyclisation a lieu en utilisant les conditions A. La polycyclisation s'est montrée totalement diastéréosélective : seuls les isomères *cis* au niveau de la jonction de cycle ont été formés. La première étape a été de vérifier si la présence des deux groupements méthyle en *ortho* était nécessaire. La formation du composé *ortho*-monométhylé **27d** prouve que cette réaction est possible avec un seul méthyle sur l'aromatique (Entrée 2). Cette réaction peut également être appliquée à des substrats dont l'aromatique porte des groupements

activants (Entrée 3) et désactivants (Entrées 4 et 5). On peut cependant noter une plus faible réactivité des substrats **52a** et **53a**, nécessitant l'utilisation des conditions A.

La substitution du motif benzylique a un impact plus important sur la réaction. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 23).

Tableau 23 : Polycyclisation des ynamides : influence de la substitution du motif benzylique

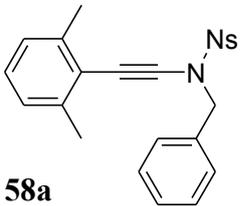
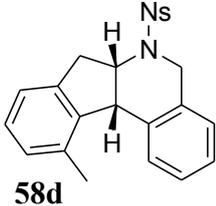
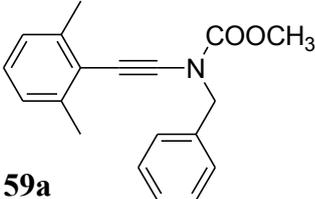
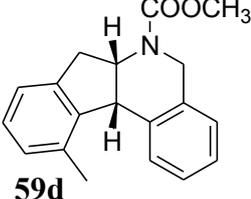
Entrée	Substrat	Conditions ^a	Produit	Rdts ^b (%)
1	 54a	A	 54d	63
		B		64
2	 55a	A	 55d	80
		B		95
3	 56a	A	 56d	75
		B		74
4	 57a	A	/	/
		B	/	/

^a Conditions A : CF₃SO₃H (40 éq) / dichlorométhane, 0 °C, 5 minutes. Conditions B : (CF₃SO₂)₂NH (0,2 éq) / dichlorométhane, +20 °C, 20 heures. ^b Rendements en produit polycyclisé après purification par flash chromatographie.

La substitution du groupement benzyle a un impact important sur la cyclisation. La réaction est favorisée lorsque le benzyle porte un groupement activant en position *mé*ta du benzyle (Entrées 1 et 2). En revanche, tandis que la substitution par un méthyle en position *para* permet d'obtenir le polycycle **56d** avec de bons rendements (Entrée 3), la substitution par un méthoxy en position *para* s'est avérée inopérante (Entrée 4).

L'influence de la fonction sur l'atome d'azote a également été évaluée. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 24).

Tableau 24 : Polycyclisation des ynamides : influence de la fonction azotée

Entrée	Substrat	Conditions ^a	Produit	Rdts ^b (%)
1	 58a	A	 58d	95
		B		64
2	 59a	A	 59d	64
		B		/

^a Conditions A : CF₃SO₃H (40 éq) / dichlorométhane, 0 °C, 5 minutes. Conditions B : (CF₃SO₂)₂NH (0,2 éq) / dichlorométhane, +20 °C, 20 heures. ^b Rendements en produit polycyclisé après purification par flash chromatographie.

Comme le montrent les résultats obtenus, la réaction de polycyclisation a également lieu avec des substrats portant un groupement nosyle et avec les yncarbamates (Entrées 1 et 2).

L'influence d'un centre chiral sur la réaction a été évaluée. Pour cela, le comportement d'ynamides de type 4-phényloxazolidinones énantiopures **60a** et α -méthylbenzylamines énantiopures **61a** a été examiné. Les résultats obtenus sont présentés sur la figure suivante (Schéma 44).

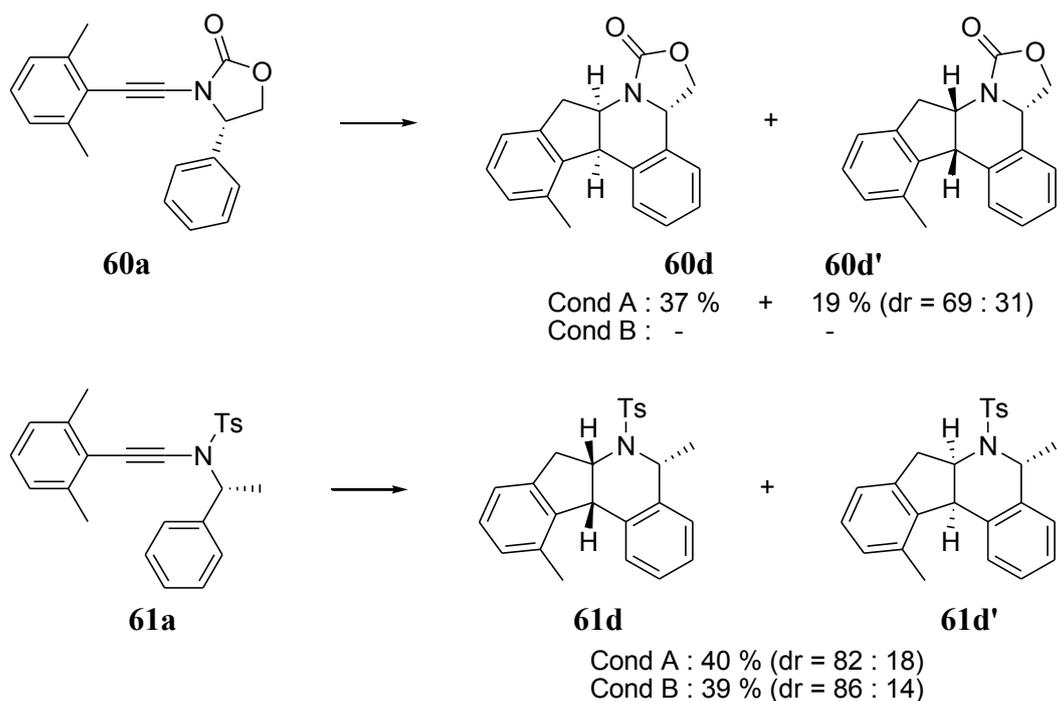
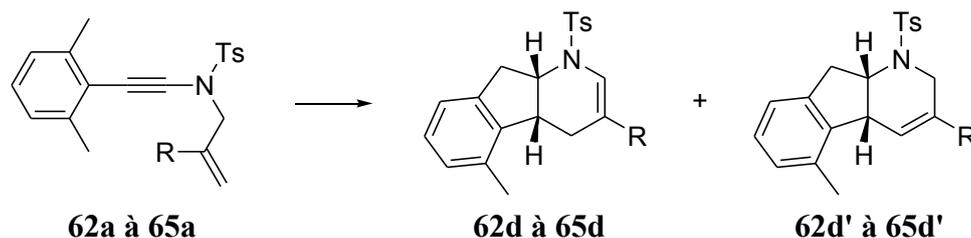


Schéma 44 : Polycyclisation des ynamides : influence d'un centre chiral

Les diastéréoisomères **60d** / **60d'** dans un rapport de 69 : 31 et les diastéréoisomères **61d** / **61d'** dans un rapport de 86 : 14 ont été formés après réactions des substrats **60a** et **61a**. La stéréochimie des carbones chiraux a été déterminée grâce à l'analyse aux rayons X du composé **60d**. Pour le composé **61d**, des expériences de RMN NOE ont été réalisées, mettant en évidence pour le diastéréoisomère **61d'** une corrélation entre l'hydrogène en jonction de cycle en β de l'azote les hydrogènes du méthyle en α de l'azote. Bien que la diastéréosélectivité observée soit modérée, cette méthode présente l'intérêt de pouvoir obtenir des structures tétra- et penta-cycliques à trois centres stéréogènes contrôlés en une seule étape.

L'extension de cette réaction à des composés *N*-allyliques a ensuite été envisagée. Cette réaction devrait permettre d'accéder à des composés possédant le motif indénotétrahydropyridine présent dans la haouamine A.²¹² Les résultats obtenus sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 25).

Tableau 25 : Polycyclisation des ynamides : extension aux composés allyliques



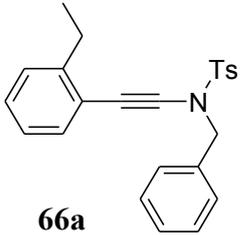
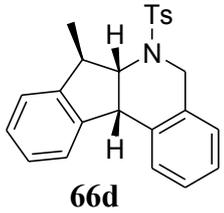
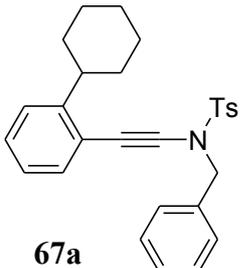
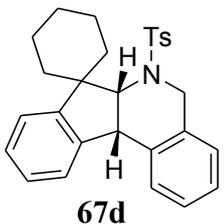
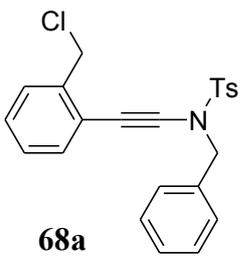
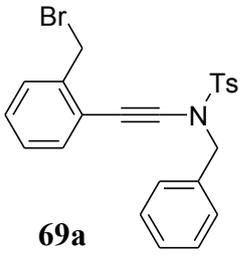
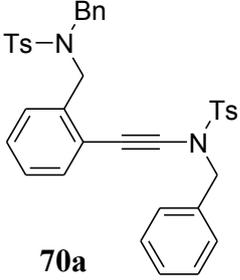
Entrée	Substrat	R	Conditions ^a	Produits d	Rdts ^b (%)	Produits d'	Rdts ^b (%)
1	62a	H	A	62d	/	62d'	/
			B		/		/
2	63a	CH ₃	A	63d	33	63d'	8
			B		30		17
3	64a	Cl	A	64d	27	64d'	20
			B		30		30
4	65a	Br	A	65d	9	65d'	19
			B		4		24

^a Conditions A : CF₃SO₃H (40 éq) / dichlorométhane, 0 °C, 5 minutes. Conditions B : (CF₃SO₂)₂NH (0,2 éq) / dichlorométhane, +20 °C, 20 heures. ^b Rendements en produit polycyclisé après purification par flash chromatographie.

Pour effectuer la polycyclisation des ynamides portant un groupement allyle, la présence d'un groupement stabilisant est nécessaire (Entrée 1). La présence de substituants méthyle (**63a**), chlore (**64a**) et brome (**65a**) permet ainsi l'obtention des structures tricycliques désirées avec des rendements modérés (Entrées 2 à 4). Dans tous les cas, un mélange des composés insaturés de type **d** et **d'** est obtenu.

Afin d'évaluer la capacité d'effectuer cette réaction avec des composés possédant différents groupements alkyles, la réactivité de différents substrats a été évaluée. Les résultats sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 26).

Tableau 26 : Polycyclisation des ynamides : substitution par des groupements alkyles

Entrée	Substrat	Conditions ^a	Produit	Rdts ^b (%)
1	 66a	A	 66d	74
		B		64
2	 67a	A ^c	 67d	31
		B ^c		43
3	 68a	A	/	/
		B		/
4	 69a	A	/	/
		B		/
5	 70a	A	/	/
		B		/

^a Conditions A : CF₃SO₃H (40 éq) / dichlorométhane, 0 °C, 5 minutes. Conditions B : (CF₃SO₂)₂NH (0,2 éq) / dichlorométhane, +20 °C, 20 heures. ^b Rendements en produit polycyclisé après purification par flash chromatographie. ^c -50 °C.

Les ynamides dans lesquels le substituant méthyle a été remplacé par des groupements éthyle (**66a**) et cyclohexyle (**67a**) ont permis la réaction de polycyclisation (Entrées 1 et 2). Il

est intéressant de noter la diastéréosélectivité totale du composé **66d**, confirmée par une analyse aux rayons X, permettant d'obtenir un composé à trois centres stéréogènes contigus. De plus, le cyclohexyle permet la synthèse d'une structure de type spiranique (**67d**) en une seule étape. En revanche, les ynamides dans lesquels le substituant méthyle a été remplacé un chlorométhyle (**68a**), un bromométhyle (**69a**) ou un méthylsulfonamide (**70a**) n'ont pas pu être précurseurs de composés polycycliques (Entrées 3 à 5).

IV. B. 3. Identification des structures

Les structures des composés polycycliques formés ont été déterminées par RMN ^1H , ^{13}C , DEPT 135, 2 dimensions $^1\text{H} - ^1\text{H}$, 2 dimensions $^1\text{H} - ^{13}\text{C}$, spectrométrie de masse haute résolution et spectrométrie infrarouge. Les stéréochimies des composés **60d** et **60d'** ont été déterminées grâce à des expériences de RMN longue distance NOE. Les structures **28d**, **59d**, **59d'** et **65d** ont été caractérisées par analyse aux rayons X. Toutes les structures polycycliques synthétisées présentent des caractéristiques similaires.

En RMN ^1H , on observe :

- un doublet détripilé (doublet dédoublé dans le cas de **65d** et doublet dans le cas de **66d**) d'intensité 1, situé entre 4,94 et 4,30 ppm, possédant des constantes de couplage $^3J_{\text{H-H}}$ comprises entre 7,2 et 10,8 Hz, correspondant à l'hydrogène en jonction de cycle en α de l'azote ;
- deux doublets (excepté pour les composés **59d** et **d'**, **60d** et **d'** et **62d** à **64d**) chacun d'intensité 1, situés entre 4,84 et 3,79 ppm, possédant des constantes de couplage $^2J_{\text{H-H}}$ comprises entre 15,7 et 17,4 Hz, correspondant au CH_2 en α de l'azote, caractéristique d'une structure contrainte cyclique ;
- un doublet d'intensité 1, situé entre 4,28 et 2,84 ppm, possédant une constante de couplage $^3J_{\text{H-H}}$ de 8,0 Hz, correspondant à l'hydrogène en jonction de cycle en β de l'azote ;
- deux doublets dédoublés (un doublet dans **65d** et pas de signal dans **66d**), chacun d'intensité 1, situés entre 3,43 et 2,75 ppm, possédant des constantes de couplage $^2J_{\text{H-H}}$ comprise entre 15,2 et 16,7 Hz et $^3J_{\text{H-H}}$ comprise entre 6,5 et 10,4 Hz, correspondant au CH_2 en position benzylique, caractéristique d'un système cyclique contraint.

En RMN ^{13}C , on observe :

- un signal situé entre 64,3 et 54,5 ppm, concordant avec un CH en DEPT 135, correspondant au CH en jonction de cycle en α de l'azote ;
- un signal situé entre 46,4 et 37,2 ppm, concordant avec un CH en DEPT 135, correspondant au CH en jonction de cycle en β de l'azote ;
- un signal situé entre 44,8 et 44,3 ppm, concordant avec un CH_2 en DEPT 135, correspondant au CH_2 benzylique en α de l'azote ;
- un signal situé entre 42,0 et 31,6 ppm, concordant avec un CH_2 en DEPT 135, correspondant au CH_2 benzylique en β de l'azote.

Les spectres de masse haute résolution des structures sont en accord avec les masses exactes calculées.

IV. B. 4. Détermination du mécanisme

L'efficacité de cette réaction de polycyclisation démontrée, le mécanisme a été étudié. Pour évaluer la protonation des ynamides en milieu superacide, des acides marqués au deutérium ont été utilisés. Les réactions réalisées dans cette partie ont été réalisées à Bruxelles par Cédric Theunissen. Les résultats de ces expériences sont exposés sur la figure suivante (Schéma 45).

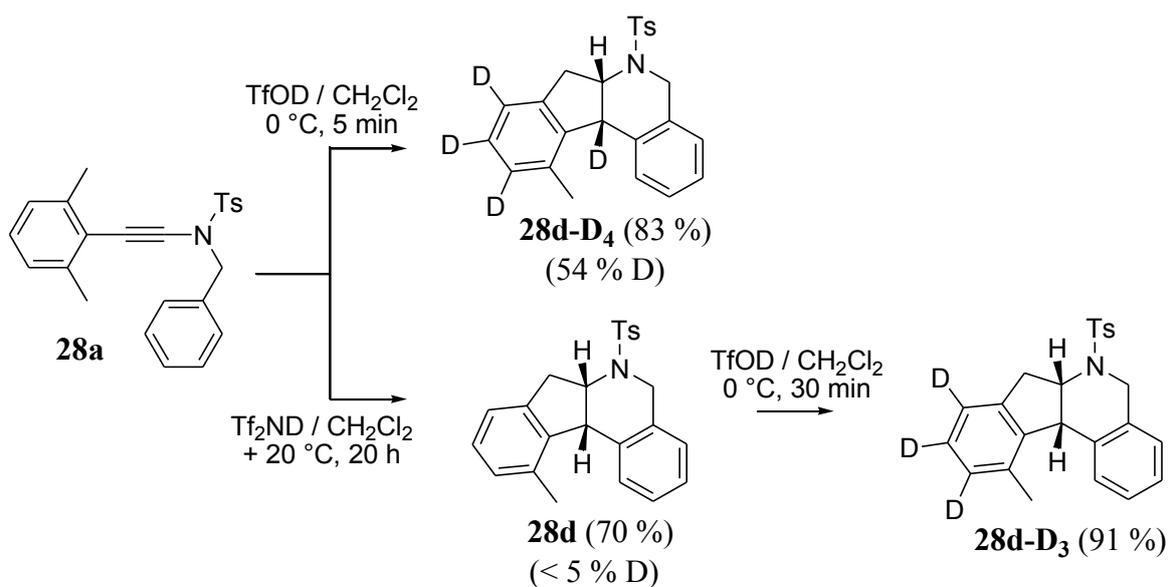


Schéma 45 : Etude mécanistique : utilisation d'acides marqués

Lorsque l'ynamide **28a** est traité par de l'acide triflique deutéré en excès, le polycycle **28d-D₄** est obtenu. Ce composé est totalement deutéré sur l'aromatique et à 54 % en jonction de cycle en β de l'azote. Le traitement du produit cyclique **28d** par de l'acide triflique deutéré en excès permet d'obtenir le composé totalement deutéré sur l'aromatique, mais pas en jonction de cycle **28d-D₃**. Ce résultat prouve que la deutération de l'aromatique intervient indépendamment de la réaction de cyclisation. L'utilisation d'un équivalent de bistriflimide deutéré ne permet pas la deutération du produit cyclique **28d** obtenu, montrant un fort effet cinétique isotopique lors de la première protonation de l'ynamide.²²⁰

Afin d'étudier l'activation de la liaison C-H en position benzylique, l'ynamide marqué CD₃ **27a-CD₃** a été testé en présence d'acide triflique (Schéma 46).

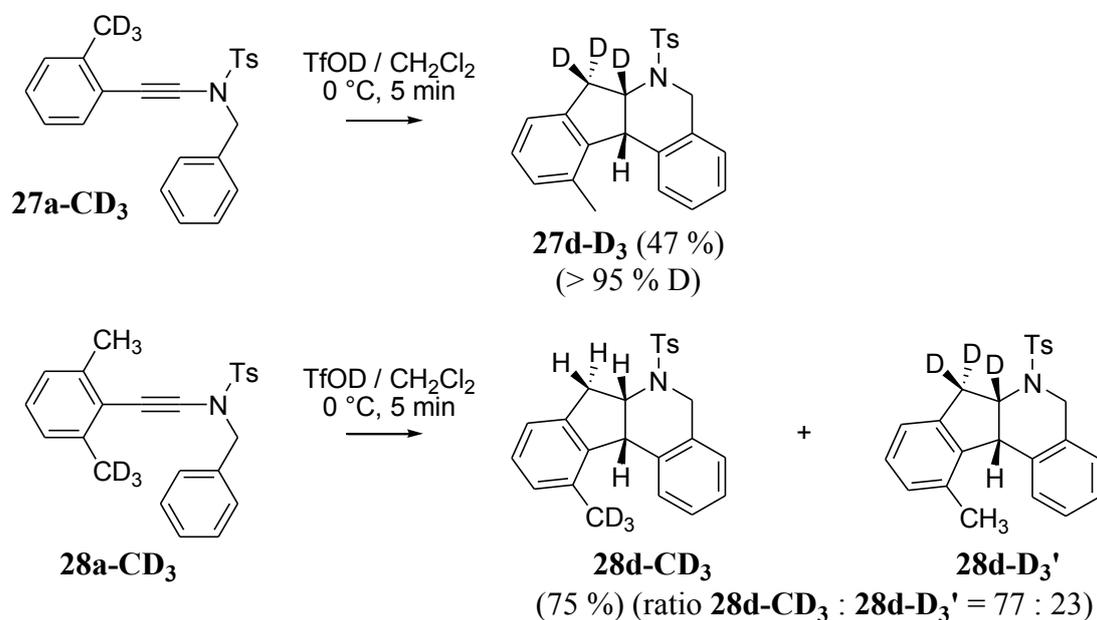


Schéma 46 : Etude mécanistique : utilisation d'ynamides marqués

La cyclisation de l'ynamide **27a-CD₃** aboutit à la structure polycyclique totalement deutérée en jonction de cycle en α de l'azote et en position benzylique **27d-D₃**. Il y a donc eu transfert d'un deutérium pendant la polycyclisation. L'ynamide possédant à la fois un méthyle et un méthyle marqué CD₃ **28a-CD₃** a ensuite été testé. Un mélange des composés deutéré CD₃ **28d-CD₃** et deutéré en jonction de cycle en α de l'azote et en position benzylique **28d-D₃'** a été obtenu avec un ratio de 77 : 23, montrant un effet isotopique lors du transfert d'hydrure intramoléculaire.

²²⁰ Simmons E. M., Hartwig J. F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51 (13), 3066 - 3072.

A partir de ces résultats utilisant des acides et des substrats marqués, le mécanisme de la polycyclisation a été établi (Schéma 47).

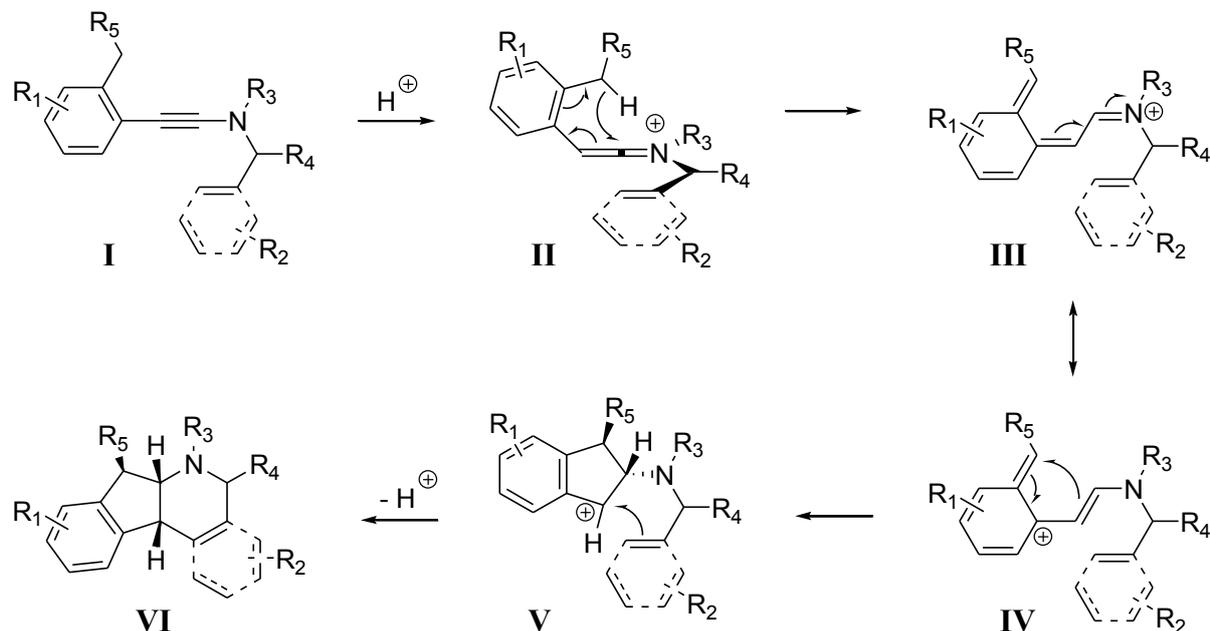


Schéma 47 : Mécanisme établi pour la polycyclisation des ynamides

Cette réaction cationique est initiée en milieu superacide par la protonation de l'ynamide **I**, conduisant à la formation d'un intermédiaire céténiminium **II** très réactif. Une transposition d'hydrogène [1,5]-sigmatropique peut ensuite être postulée, permettant d'accéder à un ion iminium conjugué **III**. Cet intermédiaire est en équilibre avec la forme cationique **IV** dans le milieu. Un premier cycle est formé lors d'une électrocyclisation conrotatoire à quatre électrons π , permettant d'obtenir l'intermédiaire cationique **V**. Le piégeage du carbocation benzylique formé par l'aromatique (ou l'alcène selon le cas) permet d'accéder après hydrolyse du milieu réactionnel au polycycle **VI**.

IV. B. 5. Application à la réaction de polycyclisation-fluoration

L'étude mécanistique de la réaction de polycyclisation des ynamides en milieu superacide a permis d'envisager une réaction de polycyclisation-fluoration.

Une réaction de monocyclisation-fluoration permettant la synthèse de structures analogue a récemment été rapportée (Schéma 48).²²¹

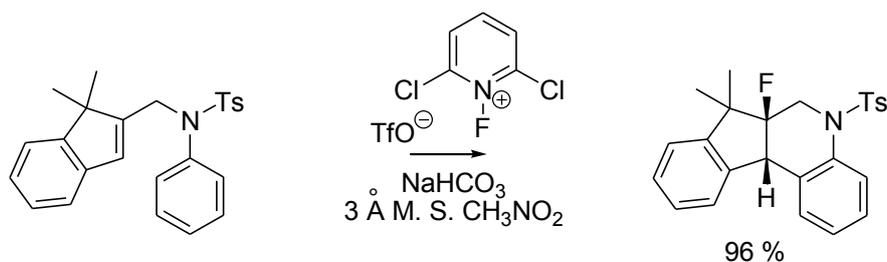


Schéma 48 : Réaction de cyclisation-fluoration décrite

Ainsi les ynamides 2-chloroallyle (**64a**) et 2-bromoallyle (**65a**) ont été testés dans les conditions de cyclisation avec l'acide fluorhydrique. Les résultats obtenus avec l'ynamide **64a** sont présentés sur la figure ci-dessous (Schéma 49).

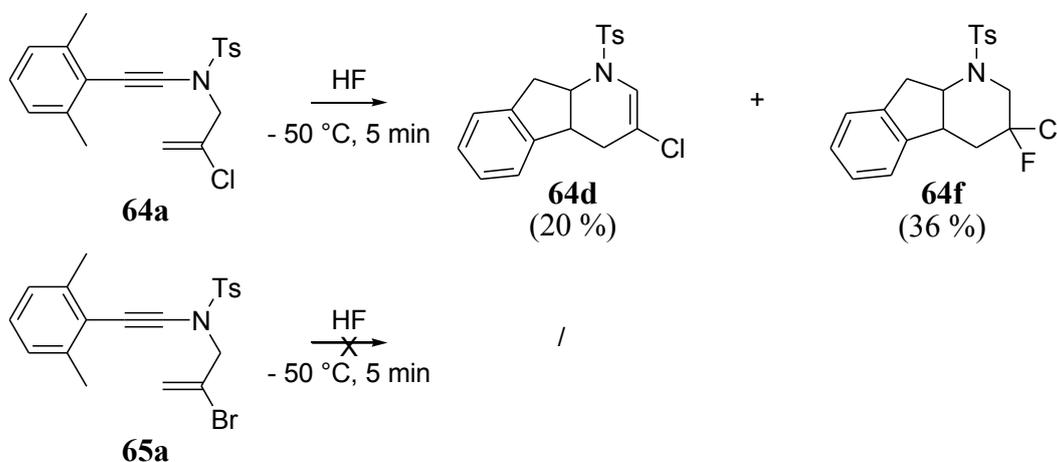


Schéma 49 : Réaction de polycyclisation-fluoration appliquée aux ynamides haloallylés

En milieu superacide HF anhydre, l'ynamide **64a** conduit au composé polycyclisé **64d** avec un rendement de 20 %, ainsi qu'à un produit polycyclisé-fluoré **64e** avec un rendement de 36 %. En revanche, la réaction de cyclisation-fluoration avec l'ynamide 2-bromoallyle **65a** en milieu HF anhydre a conduit à un mélange complexe de produits non fluorés.

²²¹ Wolstenhulme J. R., Rosenqvist J., Lozano O., Ilupeju J., Wurzn, Engle K. M., Pidgeon G. W., Moore P. R., Sandford G., Gouverneur V., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52 (37), 9796 - 9800.

Afin d'expliquer la formation du composé polycyclisé-fluoré **64e**, le mécanisme suivant a été proposé (Schéma 50).

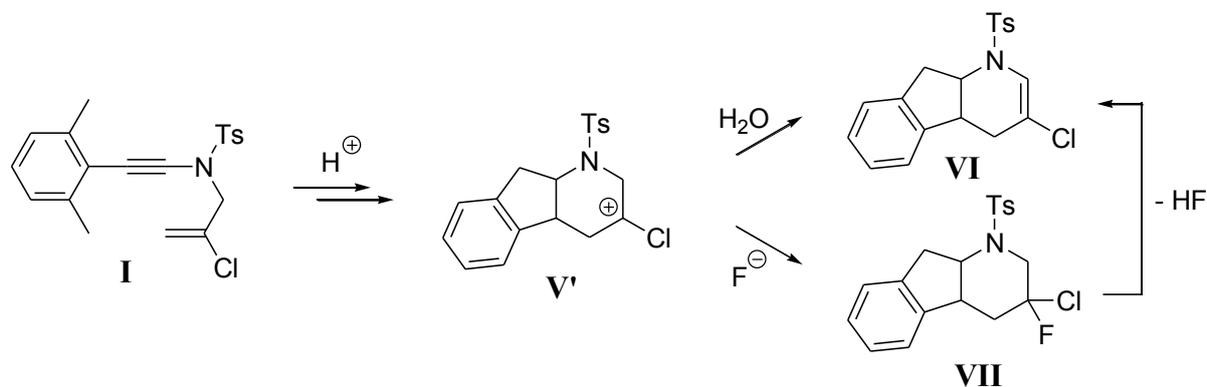


Schéma 50 : Mécanisme de la réaction de polycyclisation-fluoruration

De façon analogue au mécanisme de polycyclisation établi dans la partie précédente, l'ynamide de type **I** conduit en milieu superacide à la formation de l'espèce cationique tricyclique **V'**. Si les contre-ions du milieu réactionnel ne sont pas suffisamment nucléophiles pour piéger cet intermédiaire, comme les ions triflate et bistriflimidate, le produit de type **VI** sera obtenu après élimination lors de l'hydrolyse du mélange réactionnel. En revanche, des ions suffisamment nucléophiles, tels que les ions fluorures du milieu, peuvent piéger cet intermédiaire, conduisant à la formation du produit de type **VII**. On peut également noter qu'après élimination, le composé **VII** peut être considéré comme précurseur du composé **VI**.

V. Conclusion

Dans ce chapitre, une nouvelle méthode de synthèse d'*(E)*- α -fluoroénamides par hydrofluoration d'ynamides en milieu acide fluorant HF / pyridine a été optimisée et développée. Cette réaction régio- et stéréo-sélective s'est révélée compatible avec des ynesulfonamides, des ynecarbammates et des ynephtalimides avec des substituants variés, permettant de généraliser cette méthode.

Par analogie avec les fluoroalcènes utilisés en tant que bioisostères de liaisons peptidiques, les α -fluoroénamides synthétisés sont potentiellement des isostères rigides de la fonction urée, et peuvent par conséquent avoir des applications en chimie médicinale. Une étude utilisant la modélisation moléculaire a permis de mettre en évidence certaines similitudes structurales, conformationnelles et électroniques entre les α -fluoroénamides et les urées.

Enfin, un résultat particulier issu d'une étude précédente sur le devenir d'ynamides en milieu HF anhydre a amené au développement d'une réaction de polycyclisation d'ynamides en milieu superacide. La mise au point des conditions opératoires et la généralisation de la réaction a permis d'obtenir un grand nombre de polycycles azotés à plusieurs centres stéréogènes. Une étude utilisant des superacides et des substrats marqués a mis en évidence le mécanisme de cette polycyclisation, faisant intervenir un intermédiaire cétèniminium suivi d'un transfert d'hydrure intramoléculaire.

Conclusion générale

Les travaux décrits dans ce manuscrit visaient à étudier la réactivité de composés azotés insaturés en milieu superacide et acide fluorant.

Dans le premier chapitre, le devenir de *N*-arylbenzènesulfonamides insaturés en milieu superacide HF / SbF₅ a été étudié.

La cyclisation directe de *N*-arylbenzènesulfonamides insaturés en milieu superacide HF / SbF₅ n'a pas pu être développée. L'étude mécanistique par RMN *in situ* à basse température montre que dans les conditions utilisées, la formation d'un intermédiaire iminium empêche la cyclisation intramoléculaire de type Friedel-Crafts. Une stratégie alternative combinant cyclisation intramoléculaire en milieu superacide HF / SbF₅ et couplage au cuivre (I) a permis l'obtention de trois structures de type *N*-arylsultames aromatiques.

L'hydrofluoration directe de *N*-allyl-*N*-arylbenzènesulfonamides en milieu superacide HF / SbF₅ à plus faible acidité a pu ensuite être optimisée puis développée. Cette méthode, bien que limitée aux structures allylées et *para*-substituées sur les aromatiques, a été étendue à de nombreux substrats. Le mécanisme de cette réaction a été étudié, permettant de mieux appréhender le système superacide fluorant HF / SbF₅ et de montrer son potentiel pour l'hydrofluoration de composés azotés insaturés.

Les substrats synthétisés et les composés obtenus lors de cette étude ont été testés pour l'inhibition des anhydrases carboniques. Une sélectivité pour l'isoforme hCA IX a été démontrée, mettant en évidence un nouveau mode d'inhibition des anhydrases carboniques par des sulfonamides tertiaires.

Dans le second chapitre, une nouvelle méthode de synthèse d'(*E*)- α -fluoroénamides a été optimisée et développée par hydrofluoration d'ynamides en milieu acide fluorant HF / pyridine. Cette méthode régio- et stéréo-sélective a été généralisée à des ynésulfonamides, des ynecarbamates et des ynephtalimides avec des substituants variés. Les stéréosélectivités observées dépendantes des substrats ont pu être expliquées.

Par analogie avec les fluoroalcènes utilisés en tant que bioisostères de liaisons peptidiques, les α -fluoroénamides synthétisés sont potentiellement des isostères rigides de la fonction urée, et peuvent par conséquent avoir des applications en chimie médicinale. Une étude utilisant la modélisation moléculaire a permis de mettre en évidence des similitudes structurales, conformationnelles et électroniques entre les α -fluoroénamides et les urées.

Enfin, un résultat particulier issu d'une étude précédente sur le devenir d'ynamides en milieu HF anhydre a amené au développement d'une réaction de polycyclisation d'ynamides en milieu superacide. La mise au point des conditions opératoires et la généralisation de la réaction a permis d'obtenir un grand nombre de polycycles azotés à plusieurs centres stéréogènes. Une étude utilisant des superacides et des substrats marqués a mis en évidence le mécanisme de cette polycyclisation, faisant intervenir un intermédiaire cétèniminium suivi d'un transfert d'hydrure intramoléculaire.

Partie expérimentale

I. Outils et méthodes

I. A. Suivi des réactions et purifications

Hormis les réactions en milieu superacide ou acide fluorant, l'avancement des réactions est suivi par chromatographie sur couche mince (Alugram® Sil G/UV₂₅₄; Macherey-Nagel).

La séparation des composés à partir des bruts réactionnels est effectuée par colonne flash chromatographie sur gel de silice (Kieselgel 60, granulométrie 0,015 – 0,045 mm; Macherey-Nagel). Les rendements se réfèrent aux produits isolés.

I. B. Caractérisation des composés obtenus

Les purifications sont suivies par chromatographie sur couche mince et révélées avec une lampe UV à 254 nm.

Les expériences RMN ¹H, ¹⁹F et ¹³C sont enregistrées avec un appareil Bruker Advance DPX à respectivement 400 MHz, 376 MHz et 100 MHz, en utilisant le CDCl₃ comme solvant de référence. Des expériences COSY ¹H-¹H et HSQC ¹H-¹³C sont également réalisées afin de confirmer l'attribution des pics.

Les analyses de spectrométrie de masse haute résolution sont réalisées par le Centre Régional de Mesures Physiques de l'Ouest de l'Université de Rennes 1 avec un spectromètre Waters Q-Tof 2, ou à l'Institut Lavoisier de Versailles de l'Université de Versailles St Quentin avec un spectromètre Waters Xevo Q-Tof, ou à l'Institut de Chimie Organique et Analytique de l'Université d'Orléans avec un spectromètre Bruker MaXis Q-Tof et un spectromètre Maldi / Tof, ou à l'Institut de Chimie des Milieux et des Matériaux de Poitiers de l'Université de Poitiers avec un spectromètre Agilent Technologies GC-Q-Tof.

Les points de fusion sont mesurés avec un appareil Büchi melting point B-545 en utilisant des tubes capillaires et ne sont pas corrigés.

Les spectres infrarouges sont enregistrés avec un appareil Agilent Technologies Cary 630 FTIR.

I. C. Manipulation des superacides à base d'acide fluorhydrique

L'acide fluorhydrique et le pentafluorure d'antimoine étant des réactifs très toxiques, ils doivent être manipulés par des chimistes expérimentés avec tous les dispositifs de sécurité nécessaires en place. Un tablier et des gants spécifiques ainsi qu'un masque de protection doivent être portés lorsque ces produits sont manipulés.

L'acide fluorhydrique est condensé dans un réacteur en Teflon[®] et stocké dans un bain d'acétone ou un congélateur maintenu à -20°C. Le volume souhaité d'acide fluorhydrique est mesuré avec une éprouvette en plastique et celui de SbF₅ est mesuré avec une éprouvette en verre.

Les mélanges HF / SbF₅ sont préparés dans des flacons en Teflon[®]. La solution est maintenue à la température souhaitée avec un bain d'acétone refroidi à l'azote liquide ou un bain de glace. Le produit est ensuite introduit dans le mélange.

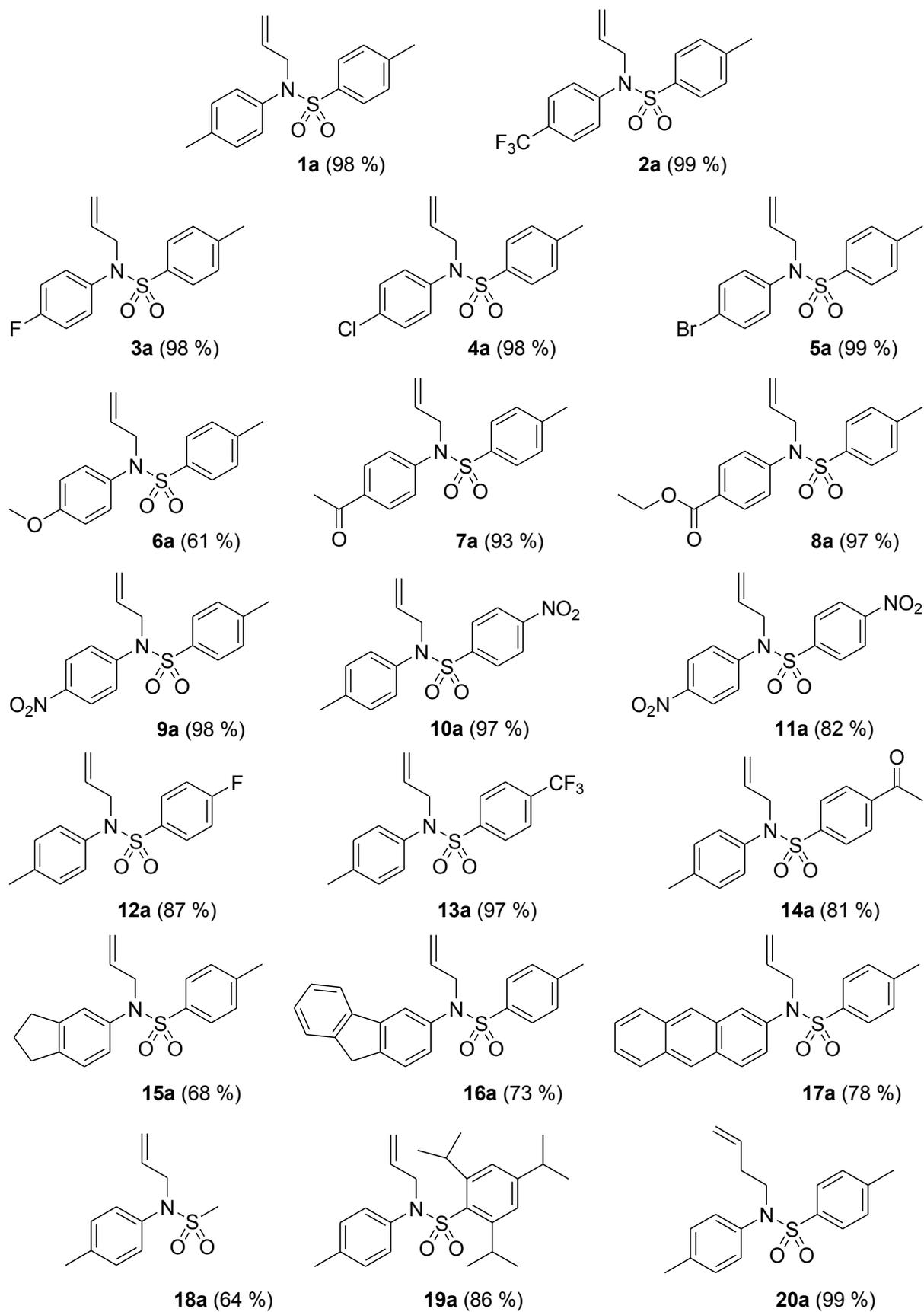
Le pourcentage molaire en SbF₅ est calculé à partir du rapport volumique de HF et de SbF₅.

II. Chapitre I

II. A. Synthèse des produits

II. A. 1. Préparation des substrats de départ

Les substrats suivants sont préparés par sulfonylation des anilines correspondantes avec les chlorures de sulfonyle correspondants (**Procédure A**), puis par allylation avec du bromure d'allyle ou d'homoallyle (**Procédure B**).



Procédure A : Procédure optimisée pour la *N*-sulfonylation des anilines

Dans un ballon refroidi à 0 °C, le dérivé d'aniline (1 éq), le chlorure de sulfonyle (1,2 éq) et le dichlorométhane (40 mL) sont introduits. Le mélange est agité sous atmosphère d'azote. La pyridine (3 éq) est ajoutée goutte à goutte. Le mélange est ensuite agité magnétiquement à 40 °C pendant 48 heures. Le mélange réactionnel est alors neutralisé avec une solution aqueuse de carbonate de sodium saturée (100 mL), et extrait au dichlorométhane (X 3). Les phases organiques sont lavées à l'acide chlorhydrique 2M (X 4), puis séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous vide.

Procédure B : Procédure optimisée pour la *N*-allylation des *N*-arylbenzènesulfonamides

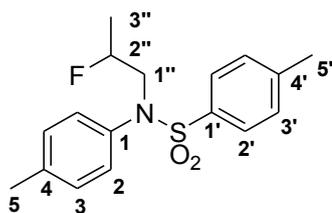
Dans un ballon, à température ambiante, le dérivé de *N*-arylbenzènesulfonamide (1 éq), l'acétonitrile (60 mL) et le carbonate de potassium (10 éq) sont introduits. Le bromure d'allyle (3 éq) est ajouté goutte à goutte. Le mélange est agité magnétiquement sous atmosphère d'azote à 80 °C pendant 16 heures. Le mélange réactionnel est alors concentré sous vide, puis lavé à l'eau (X 1). Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Les produits sont isolés par colonne flash chromatographie sur du gel de silice.

II. A. 2. Hydrofluoration des *N*-allyl-*N*-arylbenzènesulfonamides

Les *N*-arylbenzènesulfonamides fluorés en β de l'azote sont préparés suivant la procédure générale d'hydrofluoration en milieu superacide HF / SbF₅ (**Procédure C**).

Procédure C : Procédure optimisée en milieu superacide

A un mélange d'acide fluorhydrique anhydre et de pentafluorure d'antimoine (8 mL, 3,8 mol% en SbF₅) maintenu à -65 °C dans un réacteur en Téflon[®], le dérivé de *N*-allyl-*N*-arylbenzènesulfonamide est ajouté. Le mélange est agité magnétiquement à la même température pendant 10 minutes. Le mélange réactionnel est ensuite neutralisé avec une solution aqueuse glacée de carbonate de sodium saturée, puis extrait au dichlorométhane (X 3). Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Les produits sont isolés par colonne flash chromatographie sur du gel de silice.

Composé **1d** :***N*-(2-fluoropropyl)-*N*-(4-méthylphényl)-4-méthylbenzènesulfonamide**

Ce composé a été obtenu à partir du *N*-allyl-4-méthyl-*N*-(4-méthylphényl)benzènesulfonamide **1a** (150 mg, 0,498 mmol) suivant la **procédure** générale C. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 92 / 8, de manière à obtenir le composé **1d** (52 mg, 33 %).

Aspect : Solide blanc.

Pf : 62,9 - 63,7 °C.

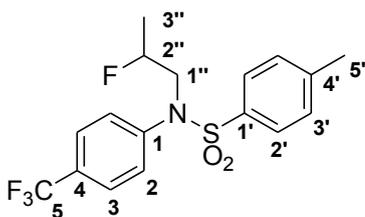
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 7,48 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz, **H_{2'}**), 7,24 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz, **H_{3'}**), 7,10 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz, **H₃**), 6,94 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz, **H₂**), 4,81 - 4,60 (dm, 1 H, *J* = 48,5 Hz, **H_{2''}**), 3,75 (td, 1 H, *J* = 14,1 Hz, *J* = 6,9 Hz, **H_{1''}**), 3,60 (ddd, 1 H, *J* = 22,4 Hz, *J* = 14,2 Hz, *J* = 4,6 Hz, **H_{1''}**), 2,42 (s, 3 H, **H_{5'}**), 2,33 (s, 3 H, **H₅**), 1,34 (dd, 3 H, *J* = 23,7 Hz, *J* = 6,3 Hz, **H_{3''}**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 143,5 (**C_{1'}** ou **C_{4'}**), 138,1 (**C₁** ou **C₄**), 137,1 (**C₁** ou **C₄**), 135,4 (**C_{1'}** ou **C_{4'}**), 129,7 (CH, **C₃**), 129,4 (CH, **C_{3'}**), 128,7 (CH, **C₂**), 127,7 (CH, **C_{2'}**), 88,6 (d, CH, *J* = 170,4 Hz, **C_{2''}**), 55,9 (d, CH₂, *J* = 25,1 Hz, **C_{1''}**), 21,5 (CH₃, **C₅** ou **C_{5'}**), 21,1 (CH₃, **C₅** ou **C_{5'}**), 18,5 (d, CH₃, *J* = 21,7 Hz, **C_{3''}**).

RMN ¹⁹F {1H} (CDCl₃, 376 MHz, ppm) δ : - 178,19 (**F_{2''}**).

SMHR (MALDI / TOF, ES⁺, CH₃CN) : *m* / *z* calculé pour C₁₇H₂₀FNO₂S [M + Na]⁺ : 344,1096, *m* / *z* trouvé : 344,1095.

Composé 2d :



N-(2-fluoropropyl)-4-méthyl-N-(4-trifluorométhylphényl)benzènesulfonamide

Ce composé a été obtenu à partir du N-allyl-4-méthyl-N-(4-trifluorométhylphényl)benzènesulfonamide **2a** (91 mg, 0,256 mmol) suivant la **procédure générale C**. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 92 / 8, de manière à obtenir le composé **2d** (93 mg, 97 %).

Aspect : Solide blanc.

Pf : 89,4 - 90,0 °C.

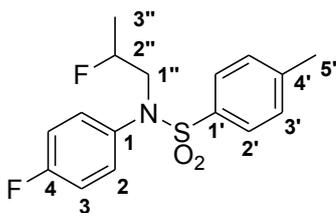
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 7,57 (d, 2 H, *J* = 8,4 Hz, **H₃**), 7,46 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz, **H₂**), 7,27 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz, **H_{3'}**), 7,22 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz, **H_{2'}**), 4,87 - 4,66 (dm, 1 H, *J* = 48,6 Hz, **H_{2''}**), 3,80 - 3,64 (m, 2 H, **H_{1''}**), 2,43 (s, 3 H, **H₅**), 1,35 (dd, 3 H, *J* = 23,6 Hz, *J* = 6,3 Hz, **H_{3''}**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 144,1 (**C₁** ou **C_{1'}** ou **C_{4'}**), 143,3 (**C₁** ou **C_{1'}** ou **C_{4'}**), 134,9 (**C_{1'}** ou **C_{4'}**), 129,9 (q, *J* = 32,9 Hz, **C₄**), 129,6 (CH, **C_{3'}**), 129,1 (CH, **C₂**), 127,5 (CH, **C_{2'}**), 126,2 (q, CH, *J* = 3,7 Hz, **C₃**), 123,7 (q, *J* = 272,2 Hz, **C₅**), 88,9 (d, CH, *J* = 171,0 Hz, **C_{2''}**), 55,7 (d, CH₂, *J* = 24,0 Hz, **C_{1''}**), 21,5 (CH₃, **C_{5'}**), 18,3 (d, CH₃, *J* = 21,9 Hz, **C_{3''}**).

RMN ¹⁹F {1H} (CDCl₃, 376 MHz, ppm) δ : - 62,55 (**F₅**), - 177,68 (**F_{2''}**).

SMHR (MALDI / TOF, ES⁺, CH₃CN) : m / z calculé pour C₁₇H₁₇F₄NO₂S [M + H]⁺ : 376,0994, m / z trouvé : 376,0997.

Composé 3d :

***N*-(4-fluorophényl)-*N*-(2-fluoropropyl)-4-méthylbenzènesulfonamide**

Ce composé a été obtenu à partir du *N*-allyl-*N*-(4-fluorophényl)-4-méthylbenzènesulfonamide **3a** (191 mg, 0,625 mmol) suivant la **procédure** générale **C**. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant acétate d'éthyle, de manière à obtenir le composé **3d** (185 mg, 97 %).

Aspect : Solide marron.

Pf : 88,9 - 90,3 °C.

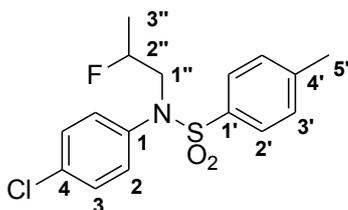
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 7,47 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz, **H₂'**), 7,26 (d, 2 H, *J* = 7,9 Hz, **H₃'**), 6,96 - 7,06 (m, 4 H, **H₂'** et **H₃'**), 4,84 - 4,63 (dm, 1 H, *J* = 48,6 Hz, **H₂''**), 3,72 (td, 1 H, *J* = 14,4 Hz, *J* = 7,0 Hz, **H₁''**), 3,63 (ddd, 1 H, *J* = 23,4 Hz, *J* = 14,4 Hz, *J* = 4,2 Hz, **H₁''**), 2,43 (s, 3 H, **H₅'**), 1,35 (dd, 3 H, *J* = 23,7 Hz, *J* = 6,3 Hz, **H₃''**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 161,8 (d, *J* = 248,5 Hz, **C₄**), 143,7 (**C₁'** ou **C₄'**), 135,7 (d, *J* = 3,1 Hz, **C₁**), 135,0 (**C₁'** ou **C₄'**), 130,8 (d, CH, *J* = 8,8 Hz, **C₂**), 129,5 (CH, **C₃'**), 127,6 (CH, **C₂'**), 115,9 (d, CH, *J* = 22,7 Hz, **C₃**), 88,6 (d, CH, *J* = 170,8 Hz, **C₂''**), 56,0 (d, CH₂, *J* = 24,2 Hz, **C₁''**), 21,4 (CH₃, **C₅'**), 18,3 (d, CH₃, *J* = 21,8 Hz, **C₃''**).

RMN ¹⁹F {1H} (CDCl₃, 376 MHz, ppm) δ : - 112,77 (**F₄**), - 178,03 (**F₂''**).

SMHR (MALDI / TOF, ES⁺, CH₃CN) : *m* / *z* calculé pour C₁₆H₁₇F₂NO₂S [M + H]⁺ : 326,1026, *m* / *z* trouvé : 326,1024.

Composé 4d :



N-(4-chlorophényl)-*N*-(2-fluoropropyl)-4-méthylbenzènesulfonamide

Ce composé a été obtenu à partir du *N*-allyl-*N*-(4-chlorophényl)-4-méthylbenzènesulfonamide **4a** (103 mg, 0,320 mmol) suivant la **procédure** générale **C**. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 92 / 8, de manière à obtenir le composé **4d** (53 mg, 48 %).

Aspect : Huile visqueuse incolore.

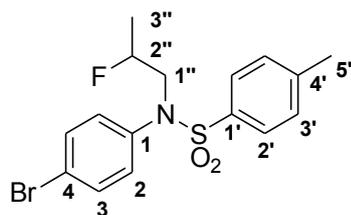
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 7,46 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz, **H₂'**), 7,28 - 7,24 (m, 4 H, **H₃** et **H₃'**), 7,01 (d, 2 H, *J* = 8,8 Hz, **H₂**), 4,84 - 4,63 (dm, 1 H, *J* = 48,6 Hz, **H₂'**), 3,72 (td, 1 H, *J* = 14,5 Hz, *J* = 6,9 Hz, **H₁'**), 3,63 (ddd, 1 H, *J* = 23,3 Hz, *J* = 14,4 Hz, *J* = 4,2 Hz, **H₁'**), 2,43 (s, 3 H, **H₅'**), 1,34 (dd, 3 H, *J* = 23,7 Hz, *J* = 6,3 Hz, **H₃'**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 143,8 (**C₁'** ou **C₄'**), 138,4 (**C₁** ou **C₄**), 135,0 (**C₁'** ou **C₄'**), 133,9 (**C₁** ou **C₄**), 130,2 (CH, **C₂**), 129,5 (CH, **C₃** ou **C₃'**), 129,3 (CH, **C₃** ou **C₃'**), 127,6 (CH, **C₂'**), 88,8 (d, CH, *J* = 170,9 Hz, **C₂'**), 55,9 (d, CH₂, *J* = 24,3 Hz, **C₁'**), 21,5 (CH₃, **C₅'**), 18,4 (d, CH₃, *J* = 21,9 Hz, **C₃'**).

RMN ¹⁹F {1H} (CDCl₃, 376 MHz, ppm) δ : - 177,86 (**F₂'**).

SMHR (MALDI / TOF, ES⁺, CH₃CN) : m / z calculé pour C₁₆H₁₇ClFNO₂S [M + Na]⁺ : 364,0550, m / z trouvé : 364,0553.

Composé 5d :

***N*-(4-bromophényl)-*N*-(2-fluoropropyl)-4-méthylbenzènesulfonamide**

Ce composé a été obtenu à partir du *N*-allyl-*N*-(4-bromophényl)-4-méthylbenzènesulfonamide **5a** (90 mg, 0,256 mmol) suivant la **procédure** générale **C**. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 92 / 8, de manière à obtenir le composé **5d** (10 mg, 11 %).

Aspect : Huile visqueuse incolore.

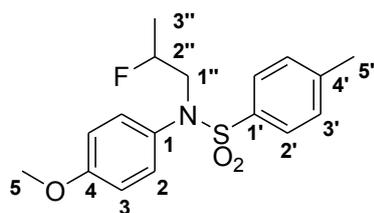
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 7,46 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz, **H₂'**), 7,43 (d, 2 H, *J* = 8,8 Hz, **H₃**), 7,26 (d, 2 H, *J* = 7,9 Hz, **H₃'**), 6,94 (d, 2 H, *J* = 8,8 Hz, **H₂**), 4,84 - 4,63 (dm, 1 H, *J* = 48,7 Hz, **H₂''**), 3,71 (td, 1 H, *J* = 14,5 Hz, *J* = 6,9 Hz, **H₁''**), 3,63 (ddd, 1 H, *J* = 23,1 Hz, *J* = 14,4 Hz, *J* = 4,2 Hz, **H₁''**), 2,42 (s, 3 H, **H₅'**), 1,34 (dd, 3 H, *J* = 23,7 Hz, *J* = 6,3 Hz, **H₃''**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 143,9 (**C₁'** ou **C₄'**), 139,0 (**C₁**), 135,0 (**C₁'** ou **C₄'**), 132,3 (CH, **C₃**), 130,5 (CH, **C₂**), 129,6 (CH, **C₃'**), 127,6 (CH, **C₂'**), 122,0 (**C₄**), 88,8 (d, CH, *J* = 170,8 Hz, **C₂''**), 55,8 (d, CH₂, *J* = 24,3 Hz, **C₁''**), 21,5 (CH₃, **C₅'**), 18,4 (d, CH₃, *J* = 21,7 Hz, **C₃''**).

RMN ¹⁹F {1H} (CDCl₃, 376 MHz, ppm) δ : - 177,81 (**F₂''**).

SMHR (MALDI / TOF, ES⁺, CH₃CN) : m / z calculé pour C₁₆H₁₇BrFNO₂S [M + H]⁺ : 386,0226, m / z trouvé : 386,0225.

Composé 6d :



N-(2-fluoropropyl)-*N*-(4-méthoxyphényl)-4-méthylbenzènesulfonamide

Ce composé a été obtenu à partir du *N*-allyl-*N*-(4-méthoxyphényl)-4-méthylbenzènesulfonamide **6a** (124 mg, 0,391 mmol) suivant la **procédure** générale **C**. Le brut réactionnel a été filtré sur gel de silice avec l'éluant acétate d'éthyle, de manière à obtenir le composé **6d** (127 mg, 96 %).

Aspect : Huile visqueuse incolore.

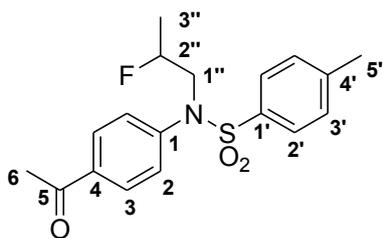
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 7,47 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz, **H₂'**), 7,23 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz, **H₃'**), 6,95 (d, 2 H, *J* = 9,0 Hz, **H₂**), 6,79 (d, 2 H, *J* = 9,0 Hz, **H₃**), 4,79 - 4,59 (dm, 1 H, *J* = 48,6 Hz, **H₂'**), 3,76 (s, 3 H, **H₅**), 3,73 (td, 1 H, *J* = 14,1 Hz, *J* = 7,1 Hz, **H₁'**), 3,57 (ddd, 1 H, *J* = 23,2 Hz, *J* = 14,2 Hz, *J* = 4,4 Hz, **H₁'**), 2,40 (s, 3 H, **H₅'**), 1,32 (dd, 3 H, *J* = 23,7 Hz, *J* = 6,3 Hz, **H₃'**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 159,0 (C₄), 143,4 (C_{1'} ou C_{4'}), 135,3 (C_{1'} ou C_{4'}), 132,1 (C₁), 130,1 (CH, C₂), 129,3 (CH, C_{3'}), 127,6 (CH, C_{2'}), 114,2 (CH, C₃), 88,4 (d, CH, *J* = 170,5 Hz, C_{2''}), 56,1 (d, CH₂, *J* = 24,9 Hz, C_{1''}), 55,3 (CH₃, C₅), 21,4 (CH₃, C_{5'}), 18,3 (d, CH₃, *J* = 21,9 Hz, C_{3''}).

RMN ¹⁹F {1H} (CDCl₃, 376 MHz, ppm) δ : - 178,28 (F_{2''}).

MSHR (MALDI / TOF, ES⁺, CH₃CN) : m / z calculé pour C₁₇H₂₀FNO₃S [M + Na]⁺ : 360,1046, m / z trouvé : 360,1042.

Composé 7d :

***N*-(4-acétylphényl)-*N*-(2-fluoropropyl)-4-méthylbenzènesulfonamide**

Ce composé a été obtenu à partir du *N*-(4-acétylphényl)-*N*-allyl-4-méthylbenzènesulfonamide **7a** (110 mg, 0,334 mmol) suivant la **procédure** générale **C**. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 80 / 20, de manière à obtenir le composé **7d** (104 mg, 89 %).

Aspect : Solide blanc.

Pf : 92,9 - 94,3 °C.

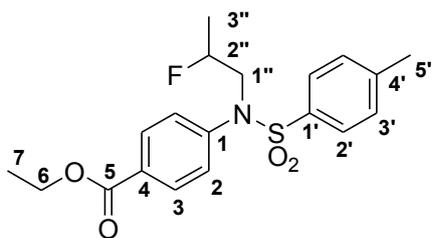
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 7,89 (d, 2 H, *J* = 8,7 Hz, **H₃**), 7,43 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz, **H₂**), 7,24 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz, **H_{3'}**), 7,19 (d, 2 H, *J* = 9,0 Hz, **H_{2'}**), 4,85 - 4,65 (dm, 1 H, *J* = 48,5 Hz, **H_{2''}**), 3,76 (td, 1 H, *J* = 14,6 Hz, *J* = 6,7 Hz, **H_{1''}**), 3,69 (ddd, 1 H, *J* = 22,8 Hz, *J* = 14,5 Hz, *J* = 4,2 Hz, **H_{1''}**), 2,58 (s, 3 H, **H₆**), 2,41 (s, 3 H, **H_{5'}**), 1,34 (dd, 3 H, *J* = 23,7 Hz, *J* = 6,3 Hz, **H_{3''}**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 197,1 (**C₅**), 144,3 (**C_{ar}**), 143,0 (**C_{ar}**), 136,1 (**C_{ar}**), 134,9 (**C_{ar}**), 129,6 (CH, **C_{3'}**), 129,2 (CH, **C₃**), 128,6 (CH, **C₂**), 127,5 (CH, **C_{2'}**), 88,9 (d, CH, *J* = 171,0 Hz, **C_{2''}**), 55,5 (d, CH₂, *J* = 24,3 Hz, **C_{1''}**), 26,6 (CH₃, **C₆**), 21,5 (CH₃, **C_{5'}**), 18,4 (d, CH₃, *J* = 21,9 Hz, **C_{3''}**).

RMN ¹⁹F {1H} (CDCl₃, 376 MHz, ppm) δ : - 177,52 (**F_{2''}**).

SMHR (MALDI / TOF, ES⁺, CH₃CN) : *m* / *z* calculé pour C₁₈H₂₀FNO₃S [M + H]⁺ : 350,1226, *m* / *z* trouvé : 350,1230.

Composé 8d :



N-(4-(éthoxycarbonyl)phényl)-*N*-(2-fluoropropyl)-4-méthylbenzènesulfonamide

Ce composé a été obtenu à partir du *N*-(4-(éthoxycarbonyl)phényl)-*N*-allyl-4-méthylbenzènesulfonamide **8a** (136 mg, 0,378 mmol) suivant la **procédure** générale **C**. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 80 / 20, de manière à obtenir le composé **8d** (119 mg, 84 %).

Aspect : Solide blanc.

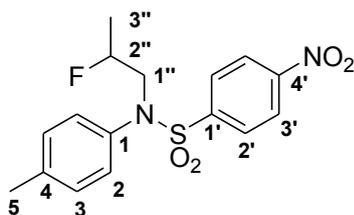
Pf : 92,3 - 93,1 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 7,99 (d, 2 H, *J* = 8,7 Hz, **H₃**), 7,44 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz, **H₂**), 7,25 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz, **H_{3'}**), 7,16 (d, 2 H, *J* = 8,7 Hz, **H_{2'}**), 4,86 - 4,65 (dm, 1 H, *J* = 48,5 Hz, **H_{2''}**), 4,37 (q, 2 H, *J* = 7,1 Hz, **H₆**), 3,77 (td, 1 H, *J* = 14,5 Hz, *J* = 6,7 Hz, **H_{1''}**), 3,69 (ddd, 1 H, *J* = 22,4 Hz, *J* = 14,4 Hz, *J* = 4,3 Hz, **H_{1''}**), 2,42 (s, 3 H, **H_{5'}**), 1,39 (t, 3 H, *J* = 7,1 Hz, **H₇**), 1,35 (dd, 3 H, *J* = 23,5 Hz, *J* = 6,3 Hz, **H_{3''}**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 166,0 (**C₅**), 144,3 (**C_{ar}**), 144,1 (**C_{ar}**), 135,2 (**C_{ar}**), 130,6 (CH, **C₃**), 130,0 (**C_{ar}**), 129,8 (CH, **C_{3'}**), 128,6 (CH, **C₂**), 127,8 (CH, **C_{2'}**), 89,0 (d, CH, *J* = 171,0 Hz, **C_{2''}**), 61,4 (CH₂, **C₆**), 55,8 (d, CH₂, *J* = 24,8 Hz, **C_{1''}**), , 21,7 (CH₃, **C_{5'}**), 18,6 (d, CH₃, *J* = 21,9 Hz, **C_{3''}**), 14,5 (CH₃, **C₇**).

RMN ¹⁹F {1H} (CDCl₃, 376 MHz, ppm) δ : - 177,59 (**F_{2''}**).

SMHR (MALDI / TOF, ES⁺, CH₃CN) : *m* / *z* calculé pour C₁₉H₂₂FNO₄S [M + Na]⁺ : 402,1151, *m* / *z* trouvé : 402,1150.

Composé 10d :***N*-(2-fluoropropyl)-*N*-(4-méthylphényl)-4-nitrobenzènesulfonamide**

Ce composé a été obtenu à partir du *N*-allyl-*N*-(4-méthylphényl)-4-nitrobenzènesulfonamide **10a** (133 mg, 0,400 mmol) suivant la **procédure** générale C. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 90 / 10, de manière à obtenir le composé **10d** (47 mg, 33 %).

Aspect : Huile visqueuse jaune.

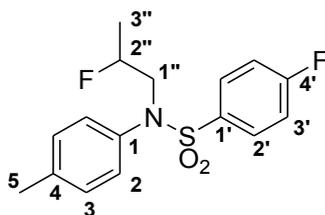
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 8,23 (d, 2 H, $J = 9,0$ Hz, **H₃'**), 7,72 (d, 2 H, $J = 9,0$ Hz, **H₂'**), 7,07 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz, **H₂** ou **H₃**) 6,87 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz, **H₂** ou **H₃**), 4,73 - 4,53 (dm, 1 H, $J = 48,8$ Hz, **H₂'**), 3,82 (td, 1 H, $J = 14,4$ Hz, $J = 6,7$ Hz, **H₁'**), 3,54 (ddd, 1 H, $J = 25,4$ Hz, $J = 14,4$ Hz, $J = 3,8$ Hz, **H₁'**), 2,28 (s, 3 H, **H₅**), 1,27 (dd, 3 H, $J = 23,6$ Hz, $J = 6,3$ Hz, **H₃'**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 150,0 (**C₁** ou **C₄**), 144,4 (**C₁'** ou **C₄'**), 139,0 (**C₁** ou **C₄**), 135,9 (**C₁'** ou **C₄'**), 130,2 (CH, **C₂** ou **C₃**), 128,9 (CH, **C₂** ou **C₃** ou **C₂'**), 128,8 (CH, **C₂** ou **C₃** ou **C₂'**), 124,0 (CH, **C₃'**), 88,1 (d, CH, $J = 171,4$ Hz, **C₂'**), 56,3 (d, CH₂, $J = 24,2$ Hz, **C₁'**), 21,1 (CH₃, **C₅**), 18,3 (d, CH₃, $J = 21,8$ Hz, **C₃'**).

RMN ¹⁹F {1H} (CDCl₃, 376 MHz, ppm) δ : - 178,28 (**F₂'**).

SMHR (MALDI / TOF, ES⁺, CH₃CN) : m / z calculé pour C₁₆H₁₇FN₂O₄S [M + H]⁺ : 353,0971, m / z trouvé : 353,0977.

Composé 12d :



4-fluoro-*N*-(2-fluoropropyl)-*N*-(4-méthylphényl)benzènesulfonamide

Ce composé a été obtenu à partir du *N*-allyl-4-fluoro-*N*-(4-méthylphényl)benzènesulfonamide **12a** (80 mg, 0,26 mmol) suivant la **procédure générale C**. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 94 / 6, de manière à obtenir le composé **12d** (37 mg, 43 %).

Aspect : Solide jaune pâle.

Pf : 100,7 - 101,2 °C.

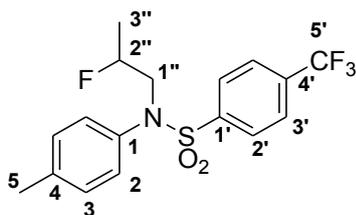
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 7,64 - 7,58 (m, 2 H, **H₂'**), 7,16 - 7,10 (m, 4 H, **H₃** et **H₃'**), 6,93 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz, **H₂**), 4,81 - 4,60 (dm, 1 H, *J* = 48,6 Hz, **H₂'**), 3,79 (td, 1 H, *J* = 14,0 Hz, *J* = 7,2 Hz, **H₁'**), 3,60 (ddd, 1 H, *J* = 23,4 Hz, *J* = 14,3 Hz, *J* = 4,3 Hz, **H₁'**), 2,34 (s, 3 H, **H₅**), 1,34 (dd, 3 H, *J* = 23,7 Hz, *J* = 6,3 Hz, **H₃'**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 165,3 (d, *J* = 254,8 Hz, C, **C₄'**), 138,6 (**C_{ar}**), 136,9 (**C_{ar}**), 134,7 (d, *J* = 3,3 Hz, C, **C₁'**), 130,5 (d, *J* = 9,4 Hz, CH, **C₂'**), 130,1 (CH, **C₃**), 128,9 (CH, **C₂**), 116,1 (d, *J* = 22,5 Hz, CH, **C₃'**), 88,6 (d, *J* = 170,8 Hz, CH, **C₂'**), 56,2 (d, *J* = 24,9 Hz, CH₂, **C₁'**), 21,2 (CH₃, **C₅**), 18,6 (d, *J* = 21,7 Hz, CH₃, **C₃'**).

RMN ¹⁹F {1H} (CDCl₃, 376 MHz, ppm) δ : - 105,15 (**F₅'**), - 178,24 (**F₄'**).

SMHR (MALDI / TOF, ES⁺, CH₃CN) : m / z calculé pour C₁₆H₁₇NO₂F₂S [M + Na]⁺ : 348,0846, m / z trouvé : 348,0844.

Composé 13d :

4-trifluorométhyl-*N*-(2-fluoropropyl)-*N*-(4-méthylphényl)benzènesulfonamide

Ce composé a été obtenu à partir du *N*-allyl-4-trifluorométhyl-*N*-(4-méthylphényl)benzènesulfonamide **13a** (86 mg, 0,242 mmol) suivant la **procédure** générale C. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 94 / 6, de manière à obtenir le composé **13d** (41 mg, 48 %).

Aspect : Solide jaune pâle.

Pf : 102,5 - 103,6 °C.

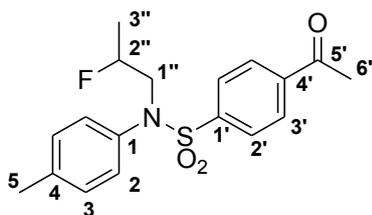
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 7,76 - 7,70 (m, 4 H, **H_{2'}** et **H_{3'}**), 7,13 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz, **H₃**), 6,94 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz, **H₂**), 4,71 (dm, 1 H, *J* = 48,7 Hz, **H_{2''}**), 3,83 (td, 1 H, *J* = 14,0 Hz, *J* = 7,4 Hz, **H_{1''}**), 3,61 (ddd, 1 H, *J* = 24,3 Hz, *J* = 14,3 Hz, *J* = 4,1 Hz, **H_{1''}**), 2,35 (s, 3 H, **H₅**), 1,34 (dd, 3 H, *J* = 23,6 Hz, *J* = 6,3 Hz, **H_{3''}**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 142,3 (**C_{ar}**), 138,9 (**C_{ar}**), 136,5 (**C_{ar}**), 134,5 (q, *J* = 33,0 Hz, C, **C_{4'}**), 130,2 (CH, **C₃**), 128,9 (CH, **C₂**), 128,3 (CH, **C_{2'}**), 126,1 (q, *J* = 3,6 Hz, CH, **C_{3'}**), 123,4 (q, *J* = 272,9 Hz, **C_{5'}**), 88,4 (d, *J* = 171,1 Hz, CH, **C_{2''}**), 56,3 (d, *J* = 24,5 Hz, CH₂, **C_{1''}**), 21,2 (CH₃, **C₅**), 18,5 (d, *J* = 21,8 Hz, CH₃, **C_{3''}**).

RMN ¹⁹F {1H} (CDCl₃, 376 MHz, ppm) δ : - 63,04 (**F_{6'}**), - 178,29 (**F_{4''}**).

SMHR (MALDI / TOF, ES⁺, CH₃CN) : *m* / *z* calculé pour C₁₇H₁₇NO₂F₄S [M + Na]⁺ : 398,0814, *m* / *z* trouvé : 398,0811.

Compound 14d :



4-acétyl-*N*-(2-fluoropropyl)-*N*-(4-méthylphényl)benzènesulfonamide

Ce composé a été obtenu à partir du 4-acétyl-*N*-allyl-*N*-(4-méthylphényl)benzènesulfonamide **14a** (107 mg, 0,33 mmol) suivant la **procédure** générale **C**. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 88 / 12, de manière à obtenir le composé **14d** (34 mg, 30 %).

Aspect : Solide jaune pâle.

Pf : 131,9 - 132,6 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 8,01 (d, 2 H, *J* = 8,7 Hz, **H_{3'}**), 7,69 (d, 2 H, *J* = 8,6 Hz, **H_{2'}**), 7,11 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz, **H₃**), 6,92 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz, **H₂**), 4,70 (dm, 1 H, *J* = 48,7 Hz, **H_{2''}**), 3,81 (dt, 1 H, *J* = 14,1 Hz, *J* = 7,3 Hz, **H_{1''}**), 3,61 (ddd, 1 H, *J* = 24,0 Hz, *J* = 14,3 Hz, *J* = 4,1 Hz, **H_{1''}**), 2,64 (s, 3 H, **H_{6'}**), 2,33 (s, 3 H, **H₅**), 1,33 (dd, 3 H, *J* = 23,6 Hz, *J* = 6,3 Hz, **H_{3''}**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 197,0 (**C_{5'}**), 142,6 (**C_{ar}**), 140,1 (**C_{ar}**), 138,7 (**C_{ar}**), 136,5 (**C_{ar}**), 130,1 (CH, **C₃**), 128,9 (CH, **C₂** ou **C_{3'}**), 128,7 (CH, **C₂** ou **C_{3'}**), 128,1 (CH, **C_{2'}**), 88,5 (d, *J* = 171,1 Hz, CH, **C_{2''}**), 56,3 (d, *J* = 24,7 Hz, CH₂, **C_{1''}**), 27,0 (CH₃, **C_{6'}**), 21,2 (CH₃, **C₅**), 18,51 (d, *J* = 21,8 Hz, CH₃, **C_{3''}**).

RMN ¹⁹F {1H} (CDCl₃, 376 MHz, ppm) δ : - 178,31 Hz (**F_{2''}**).

SMHR (MALDI / TOF, ES⁺, CH₃CN) : *m* / *z* calculé pour C₁₈H₂₀NO₃FS [M + Na]⁺ : 372,1046, *m* / *z* trouvé : 372,1046.

II. A. 3. Synthèse des *N*-arylsultames

Les *N*-arylsultames sont préparés en trois étapes, d'abord par sulfonylation de l'allylamine avec les chlorures de sulfonyle correspondants (**Procédure A**), puis par cyclisation intramoléculaire de type Friedel-Crafts en milieu superacide HF / SbF₅ (**Procédure D**), et enfin par arylation du sulfonamide catalysée au cuivre (I) (**Procédure E**).

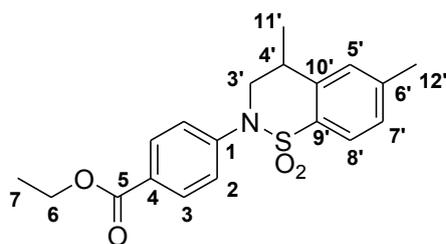
Procédure D : Procédure optimisée pour la cyclisation en milieu superacide

A un mélange d'acide fluorhydrique anhydre et de pentafluorure d'antimoine (6 mL, 12,2 mol% en SbF₅) maintenu à -20 °C dans un réacteur en Téflon[®], le dérivé de *N*-allylbenzènesulfonamide est ajouté. Le mélange est agité magnétiquement à la même température pendant 10 minutes. Le mélange réactionnel est ensuite neutralisé avec une solution aqueuse glacée de carbonate de sodium saturée, puis extrait au dichlorométhane (X 3). Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Les produits sont isolés par colonne flash chromatographie sur du gel de silice.

Procédure E : Procédure pour l'arylation des sulfonamides catalysée par le cuivre (I)

Dans un tube scellé sont ajoutés le sultame (1 éq), le dérivé d'iodure d'aryle (1,5 éq), l'iodure de cuivre (I) (0,05 éq) et le carbonate de césium (2 éq). Le tube est mis sous l'azote, puis le DMF (0,5 mL) est ajouté. Le mélange réactionnel est agité à 130 °C pendant 24 heures. Le mélange résultant est refroidi à température ambiante. Le résidu est filtré à travers 3 cm de Célite[®] avec du dichlorométhane, séché sur sulfate de magnésium anhydre, filtré et évaporé sous vide. Les produits sont isolés par colonne flash chromatographie sur du gel de silice.

Composé 21 :



4-(4,6-diméthyl-1,1-dioxydo-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazin-2-yl)benzoate d'éthyle

Ce composé a été obtenu à partir de l'allylamine (57,1 mg, 1 mmol) suivant les **procédures** générales **A**, puis **D**, puis **E**. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 80 / 20 après la **procédure D**, puis avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 85 / 15 après la **procédure E**, de manière à obtenir le composé **21** (178 mg, 50 % pour les 3 étapes).

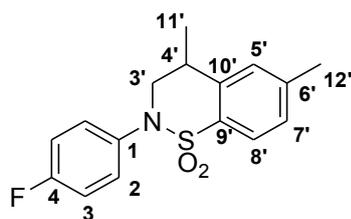
Aspect : Solide blanc.

Pf : 157,8 - 159,1 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 8,01 (d, 2 H, $J = 8,6$ Hz, **H₃**), 7,74 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz, **H₈**), 7,36 (d, 2 H, $J = 8,7$ Hz, **H₂**), 7,20 (d_{large} , 1 H, $J = 8,1$ Hz, **H₇**), 7,17 (s_{large} , 1 H, **H₅**), 4,35 (q, 2 H, $J = 7,1$ Hz, **H₆**), 4,17 (dd, 1 H, $J = 13,9$ Hz, $J = 5,5$ Hz, **H₃**), 3,94 (dd, 1 H, $J = 13,9$ Hz, $J = 8,1$ Hz, **H₃**), 3,35 ($\text{sext}_{\text{large}}$, 1 H, $J = 7,0$ Hz, **H₄**), 2,41 (s, 3 H, **H₁₂**), 1,42 (d, 3 H, $J = 7,0$ Hz, **H₁₁**), 1,37 (t, 3 H, $J = 7,1$ Hz, **H₇**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 165,9 (**C₅**), 144,7 (**C_{ar}**), 143,4 (**C_{ar}**), 139,9 (**C_{ar}**), 134,5 (**C_{ar}**), 130,7 (CH, **C₃**), 128,8 (**C_{ar}** ou CH, **C₅**), 128,8 (**C_{ar}** ou CH, **C₅**), 128,3 (CH, **C₇**), 125,9 (CH, **C₂**), 124,1 (CH, **C₈**), 61,2 (CH₂, **C₆**), 56,4 (CH₂, **C₃**), 31,7 (CH, **C₄**), 21,7 (CH₃, **C₁₂**), 19,5 (CH₃, **C₁₁**), 14,4 (CH₃, **C₇**).

SMHR (MALDI / TOF, ES⁺, CH₃CN) : m / z calculé pour C₁₉H₂₁NO₄S [M + H]⁺ : 360,1270, m / z trouvé : 360,1276.

Composé 22 :**2-(4-fluorophényl)-4,6-diméthyl-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazine-1,1-dioxyde**

Ce composé a été obtenu à partir de l'allylamine (18,9 mg, 0,33 mmol) suivant les **procédures** générales **A**, puis **D**, puis **E**. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 80 / 20 après la **procédure D**, puis avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 85 / 15 après la **procédure E**, de manière à obtenir le composé **22** (13 mg, 13 % pour les 3 étapes).

Aspect : Huile visqueuse incolore.

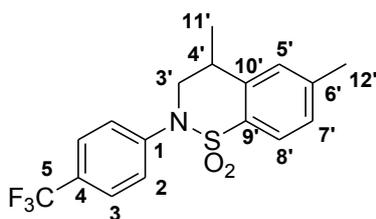
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 7,76 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz, **H_{8'}**), 7,30 - 7,26 (m, 2 H, **H_{2'}**), 7,22 (d_{large}, 1 H, $J = 8,1$ Hz, **H_{7'}**), 7,18 (s_{large}, 1 H, **H_{5'}**), 7,04 (t, 2 H, $J = 8,5$ Hz, **H_{3'}**), 4,11 (dd, 1 H, $J = 13,7$ Hz, $J = 5,3$ Hz, **H_{3'}**), 3,83 (dd, 1 H, $J = 13,6$ Hz, $J = 7,9$ Hz, **H_{3'}**), 3,33 (sext_{large}, 1 H, $J = 6,7$ Hz, **H_{4'}**), 2,43 (s, 3 H, **H_{12'}**), 1,43 (d, 3 H, $J = 6,9$ Hz, **H_{11'}**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 161,9 (d, $J = 247,5$ Hz, **C₄**), 143,2 (**C_{ar}**), 140,0 (**C_{ar}**), 136,4 (d, $J = 3,0$ Hz, **C₁**), 134,7 (**C_{ar}**), 129,3 (d, $J = 8,6$ Hz, CH, **C₂**), 128,9 (CH, **C_{5'}**), 128,3 (CH, **C_{7'}**), 124,2 (CH, **C_{8'}**), 116,3 (d, $J = 22,7$ Hz, CH, **C₃**), 57,1 (CH₂, **C_{3'}**), 31,9 (CH₃, **C_{4'}**), 21,8 (CH₃, **C_{12'}**), 19,5 (CH₃, **C_{11'}**).

RMN ¹⁹F {1H} (CDCl₃, 376 MHz, ppm) δ : - 113,78 (**F₄**).

SMHR (TOF, ES⁺, CH₃CN) : m / z calculé pour C₁₆H₁₆NO₂FS [M + Na]⁺ : 328,0784, m / z trouvé : 328,0784.

Composé 23 :



4,6-diméthyl-2-[4-(trifluorométhyl)phényl]-3,4-dihydro-2H-1,2-benzothiazin-1,1-dioxyde

Ce composé a été obtenu à partir de l'allylamine (19,2 mg, 0,34 mmol) suivant les **procédures** générales **A**, puis **D**, puis **E**. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 80 / 20 après la **procédure D**, puis avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 85 / 15 après la **procédure E**, de manière à obtenir le composé **23** (20 mg, 17 % pour les 3 étapes).

Aspect : Huile visqueuse incolore.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 7,76 (d, 1 H, *J* = 8,0 Hz, **H_{8'}**), 7,61 (d, 2 H, *J* = 8,2 Hz, **H₃**), 7,42 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz, **H₂**), 7,23 (d_{large}, 1 H, *J* = 8,0 Hz, **H_{7'}**), 7,18 (s_{large}, 1 H, **H_{5'}**), 4,18 (dd, 1 H, *J* = 13,8 Hz, *J* = 5,3 Hz, **H_{3'}**), 3,94 (dd, 1 H, *J* = 13,8 Hz, *J* = 8,0 Hz, **H_{3'}**), 3,40 - 3,29 (m, 1 H, **H_{4'}**), 2,43 (s, 3 H, **H_{12'}**), 1,44 (d, 3 H, *J* = 6,9 Hz, **H_{11'}**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 143,9 (**C₁**), 143,5 (**C_{ar}**), 139,9 (**C_{ar}**), 134,5 (**C_{ar}**), 129,2 (q, *J* = 32,9 Hz, C, **C₄**), 128,9 (CH, **C_{5'}**), 128,4 (CH, **C_{7'}**), 126,7 (CH, **C₂**), 126,5 (CH, **C₃**), 124,2 (CH, **C_{8'}**), 123,9 (q, *J* = 272,0 Hz, C, **C₅**), 56,6 (CH₂, **C_{3'}**), 31,8 (CH, **C_{4'}**), 21,8 (CH₃, **C_{12'}**), 19,6 (CH₃, **C_{11'}**).

RMN ¹⁹F {1H} (CDCl₃, 376 MHz, ppm) δ : - 62,52 (**F₅**).

SMHR (MALDI / TOF, ES⁺, CH₃CN) : m / z calculé pour C₁₇H₁₆NO₂F₃S [M + Na]⁺ : 378,0752, m / z trouvé : 378,0753.

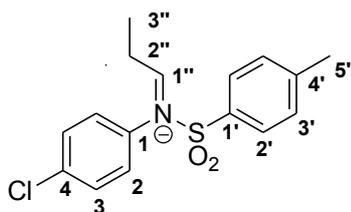
II. B. Etude mécanistique

II. B. 1. RMN *in situ* à basse température

Procédure F : Procédure en milieu superacide de RMN *in situ* à basse température

A un mélange d'acide fluorhydrique anhydre et de pentafluorure d'antimoine (4 mL, 21,6 mol% en SbF_5) maintenu à $-20\text{ }^\circ\text{C}$ dans un réacteur en Téflon[®], le *N*-allyl-*N*-(4-chlorophényl)-4-méthylbenzènesulfonamide **4a** est ajouté. Le mélange résultant est directement introduit dans un tube RMN en Téflon[®], lui-même introduit dans un tube RMN standard en verre dans lequel du $\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$ est introduit entre les deux tubes en tant que référence externe. L'intermédiaire **4a'** est observé par des expériences de spectrométrie RMN ^1H , ^{13}C et DEPT 135 du mélange réactionnel.

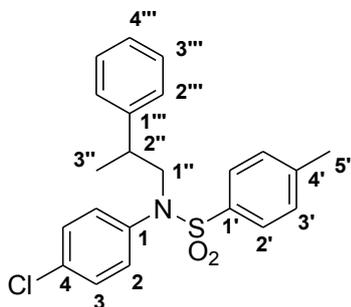
Intermédiaire 4a' :



RMN ^{13}C ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$, 100 MHz, ppm) δ : 181,0 (CH, $\text{C}_{1''}$), 155,6 (C_{ar}), 137,6 (C_{ar}), 132,4 (C_{ar}), 131,0 (CH, C_{ar}), 129,6 (CH, C_{ar}), 128,8 (CH, C_{ar}), 120,8 (CH, C_{ar}), 116,5 (C_{ar}), 28,0 (CH_2 , $\text{C}_{2''}$), 19,8 (CH_3 , $\text{C}_{5'}$), 4,8 (CH_3 , $\text{C}_{3''}$).

II. B. 2. Piégeage de l'intermédiaire

Composé 4e :



N-(4-chlorophényl)-*N*-(2-phénylpropyl)-4-méthylbenzènesulfonamide

Ce composé a été obtenu à partir du *N*-allyl-*N*-(4-chlorophényl)-4-méthylbenzènesulfonamide **4e** (89 mg, 0,277 mmol) suivant la **procédure** générale C, en ajoutant du benzène (3 mL) au cours de l'expérience. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 94 / 6, de manière à obtenir le composé **4e** (4 mg, 4 %).

Aspect : Huile incolore.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 7,38 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz, **H_{ar}**), 7,26 - 7,18 (m, 7 H, **H_{ar}**), 7,08 (d, 2 H, $J = 8,5$ Hz, **H_{ar}**), 6,88 (d, 2 H, $J = 8,8$ Hz, **H_{ar}**), 3,70 (dd, 1 H, $J = 13,1$ Hz, $J = 8,9$ Hz, **H_{1''}**), 3,54 (dd, 1 H, $J = 13,1$ Hz, $J = 6,6$ Hz, **H_{1''}**), 2,74 (m, 1 H, **H_{2''}**), 2,40 (s, 3 H, **H_{5'}**), 1,29 (d, 3 H, $J = 6,9$ Hz, **H_{3''}**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 143,7 (**C_{ar}**), 143,6 (**C_{ar}**), 138,0 (**C_{ar}**), 134,9 (**C_{ar}**), 133,8 (**C_{ar}**), 130,1 (CH, **C_{ar}**), 129,6 (CH, **C_{ar}**), 129,3 (CH, **C_{ar}**), 128,7 (CH, **C_{ar}**), 127,8 (CH, **C_{ar}**), 127,5 (CH, **C_{ar}**), 126,9 (CH, **C_{ar}**), 57,3 (CH₂, **C_{1''}**), 38,7 (CH, **C_{2''}**), 21,7 (CH₃, **C_{5'}**), 19,1 (CH₃, **C_{3''}**).

III. Chapitre II

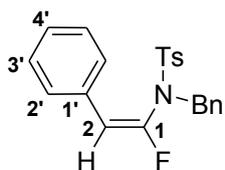
III. A. Hydrofluoration des ynamides

Les α -fluoroénamides sont obtenus par hydrofluoration des ynamides correspondants en milieu HF / pyridine.

Procédure G : Procédure optimisée en milieu HF / pyridine.

A un mélange d'acide fluorhydrique anhydre et de pyridine (70 : 30, m : m) maintenu à la température nécessaire dans un réacteur en Téflon[®], le dérivé d'ynamide est ajouté. Le mélange est agité magnétiquement à la même température pendant le temps nécessaire. Le mélange réactionnel est ensuite neutralisé avec une solution aqueuse glacée de carbonate de sodium saturée, puis extrait au dichlorométhane (X 3). Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Les produits sont isolés par colonne flash chromatographie sur du gel de silice.

Composé 24b :



(*E*)-*N*-benzyl-1-fluoro-2-phényl-*N*-tosyléthénamine

Ce composé a été obtenu à partir de l'ynamide **24a** (80 mg, 0,221 mmol) suivant la **procédure** générale **G**, 15 min à -10 °C. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 97 / 3, de manière à obtenir le composé **24b** (73 mg, 86 %).

Aspect : Solide blanc.

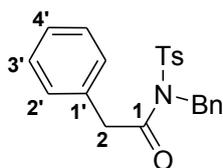
Pf : 70 - 72 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 7,84 (d, 2 H, *J* = 8,1 Hz, **H_{Ts}**), 7,34 (m, 4 H, **H_{Ts}** et **H_{2'}** ou **H_{3'}**), 7,27 (m, 3 H, **H_{4'}** et **H_{3'}** ou **H_{2'}**), 7,16 (m, 3 H, **H_{Bn}**), 7,08 (m, 2 H, **H_{Bn}**), 6,17 (d, 1 H, *J* = 8,7 Hz, **H₂**), 4,40 (s, 2 H, **H_{Bn}**), 2,48 (s, 3 H, **H_{Ts}**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 147,0 (d, *J* = 273 Hz, **C₁**), 144,6 (**C_{ar}**), 136,0 (**C_{ar}**), 133,7 (**C_{ar}**), 131,2 (d, *J* = 8 Hz, **C_{1'}**), 129,9 (2 CH, **C_{ar}**), 129,5 (2 CH, **C_{ar}**), 128,4 (9 CH, **C_{ar}**), 128,0 (CH, **C_{ar}**), 111,5 (d, CH, *J* = 42 Hz, **C₂**), 52,2 (CH₂, **C_{Bn}**), 21,8 (CH₃, **C_{Ts}**).

RMN ¹⁹F {1H} (CDCl₃, 376 MHz, ppm) δ : - 87,13 (**F₁**).

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m* / *z* calculé pour C₂₂H₂₀NO₂FS [M + Na]⁺ : 404,1097, *m* / *z* trouvé : 404,1098.

Composé 24c :**N-benzyl-2-phényl-N-tosylacétamide**

Ce composé est le produit secondaire obtenu lors de l'optimisation des conditions opératoires (Tableau 15). Il a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 95 / 5.

Aspect : Solide blanc.

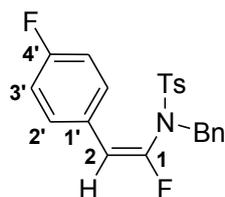
Pf : 70 - 72 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 7,65 (d, 2 H, *J* = 8,4 Hz, **H_{Ts}**), 7,33 (m, 5 H, **H_{Bn}**), 7,25 (m, 5 H, **H_{Ts}** et **H_{3'}** et **H_{4'}**), 6,99 (dd, 2 H, *J* = 7,0 Hz, *J* = 2,5 Hz, **H_{2'}**), 5,08 (s, 2 H, **H_{Bn}**), 3,87 (s, 2 H, **H₂**), 2,43 (s, 3 H, **H_{Ts}**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 171,4 (**C₁**), 145,1 (**C_{ar}**), 136,7 (**C_{ar}**), 136,7 (**C_{ar}**), 133,3 (**C_{ar}**), 129,8 (CH, **C_{ar}**), 129,4 (CH, **C_{ar}**), 128,8 (CH, **C_{ar}**), 128,7 (CH, **C_{ar}**), 128,1 (CH, **C_{ar}**), 127,9 (CH, **C_{ar}**), 127,9 (CH, **C_{ar}**), 127,3 (CH, **C_{ar}**), 49,8 (CH₂, **C_{Bn}**), 43,0 (CH₂, **C₂**), 21,8 (CH₃, **C_{Ts}**).

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m / z* calculé pour C₂₂H₂₁NO₃S [M + Na]⁺ : 402,1140, *m / z* trouvé : 402,1136.

Composé 25b :



(E)-N-benzyl-1-fluoro-2-(4-fluoro)phényl-N-tosyléthénamine

Ce composé a été obtenu à partir de l'ynamide **25a** (70 mg, 0,184 mmol) suivant la **procédure** générale **G**, 15 min à -10 °C. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 97 / 3, de manière à obtenir le composé **25b** (63 mg, 85 %).

Aspect : Solide blanc.

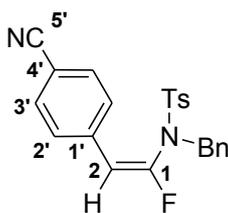
Pf : 107 - 109 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 7,84 (d, 2 H, *J* = 7,9 Hz, **H_{Ts}**), 7,34 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz, **H_{Ts}**), 7,28 (dd, 2 H, *J* = 8,6 Hz, *J* = 5,4 Hz, **H_{2'}**), 7,15 (m, 5 H, **H_{Bn}**), 6,92 (dd, 2 H, *J* = 8,8 Hz, *J* = 8,8 Hz, **H_{3'}**), 6,13 (d, 1 H, *J* = 8,6 Hz, **H₂**), 4,38 (s, 2 H, **H_{Bn}**), 2,46 (s, 3 H, **H_{Ts}**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 162,4 (d, *J* = 248 Hz, **C_{4'}**), 146,8 (d, *J* = 274 Hz, **C₁**), 144,7 (**C_{ar}**), 135,7 (**C_{ar}**), 133,5 (**C_{ar}**), 130,1 (dd, CH, *J* = 8 Hz, *J* = 4 Hz, **C_{2'}**), 129,9 (CH, **C_{ar}**), 129,5 (CH, **C_{ar}**), 128,4 (5 CH, **C_{ar}**), 127,2 (dd, *J* = 8 Hz, *J* = 3 Hz, **C_{1'}**), 115,3 (d, CH, *J* = 22 Hz, **C_{3'}**), 110,9 (d, CH, *J* = 42 Hz, **C₂**), 52,1 (CH₂, **C_{Bn}**), 21,7 (CH₃, **C_{Ts}**).

RMN ¹⁹F {1H} (CDCl₃, 376 MHz, ppm) δ : - 113,51 (**F_{4'}**), - 89,09 (**F₁**).

SMHR (ESI, CH₃OH) : m / z calculé pour C₂₂H₁₉NO₂F₂S [M + H]⁺ : 400,1183, m / z trouvé : 400,1179.

Composé 26b :**(E)-N-benzyl-1-fluoro-2-(4-cyano)phényl-N-tosyléthénamine**

Ce composé a été obtenu à partir de l'ynamide **26a** (96 mg, 0,248 mmol) suivant la **procédure** générale **G**, 30 min à 0 °C. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 90 / 10, de manière à obtenir le composé **26b** (28 mg, 28 %).

Aspect : Solide visqueux jaune pâle.

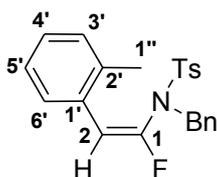
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 7,82 (d, 2 H, *J* = 7,9 Hz, **H_{Ts}**), 7,48 (d, 2 H, *J* = 8,4 Hz, **H_{2'}** ou **H_{3'}**), 7,36 (m, 4 H, **H_{Ts}** et **H_{2'}** ou **H_{3'}**), 7,15 (m, 5 H, **H_{Bn}**), 6,15 (d, 1 H, *J* = 8,0 Hz, **H₂**), 4,36 (s, 2 H, **H_{Bn}**), 2,48 (s, 3 H, **H_{Ts}**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 148,6 (d, *J* = 279 Hz, **C₁**), 145,1 (**C_{ar}**), 136,3 (d, *J* = 9 Hz, **C_{1'}**), 135,4 (**C_{ar}**), 133,1 (**C_{ar}**), 132,0 (CH, **C_{ar}**), 130,1 (CH, **C_{ar}**), 129,7 (CH, **C_{ar}**), 128,9 (d, CH, *J* = 4 Hz, **C_{2'}**), 128,7 (CH, **C_{ar}**), 128,6 (CH, **C_{ar}**), 128,4 (CH, **C_{3'}**), 118,9 (**C_{5'}**), 111,3 (**C_{4'}**), 110,9 (d, CH, *J* = 43 Hz, **C₂**), 52,2 (CH₂, **C_{Bn}**), 21,8 (CH₃, **C_{Ts}**).

RMN ¹⁹F {1H} (CDCl₃, 376 MHz, ppm) δ : - 84,82 (**F₁**).

SMHR (ESI, CH₃OH) : m / z calculé pour C₂₃H₁₉N₂O₂FS [M + H]⁺ : 407,1230, m / z trouvé : 407,1227.

Composé 27b :



(E)-N-benzyl-1-fluoro-2-(2-méthyl)phényl-N-tosyléthénamine

Ce composé a été obtenu à partir de l'ynamide **27a** (100 mg, 0,266 mmol) suivant la **procédure générale G**, 10 min à -10 °C. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 95 / 5, de manière à obtenir le composé **27b** (86 mg, 82 %).

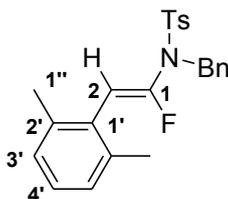
Aspect : Solide visqueux blanc.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 7,80 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz, **H_{Ts}**), 7,42 (m, 1 H, **H_{ar}**), 7,32 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz, **H_{Ts}**), 7,15 (m, 5 H, **H_{Bn}**), 7,03 (m, 1 H, **H_{ar}**), 6,90 (m, 2 H, **H_{ar}**), 6,21 (d, 1 H, *J* = 8,3 Hz, **H₂**), 4,28 (s, 2 H, **H_{Bn}**), 2,46 (s, 3 H, **H_{Ts}**), 1,93 (s, 3 H, **H_{1''}**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 147,4 (d, *J* = 272 Hz, **C₁**), 144,5 (**C_{ar}**), 136,6 (d, *J* = 4 Hz, **C_{2'}**), 135,9 (**C_{ar}**), 133,7 (**C_{ar}**), 130,2 (d, *J* = 8 Hz, **C_{1'}**), 129,8 (CH, **C_{ar}**), 129,6 (CH, **C_{ar}**), 129,2 (CH, **C_{ar}**), 128,5 (CH, **C_{ar}**), 128,4 (2 CH, **C_{ar}**), 128,3 (CH, **C_{ar}**), 128,2 (CH, **C_{ar}**), 126,0 (CH, **C_{ar}**), 109,2 (d, CH, *J* = 40 Hz, **C₂**), 52,1 (CH₂, **C_{Bn}**), 21,8 (CH₃, **C_{Ts}**), 19,9 (CH₃, **C_{1''}**).

RMN ¹⁹F {1H} (CDCl₃, 376 MHz, ppm) δ : - 86,69 (**F₁**).

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m / z* calculé pour C₂₃H₂₂NO₂FS [M + H]⁺ : 396,1428, *m / z* trouvé : 396,1428.

Composé 28b :**(Z)-N-benzyl-1-fluoro-2-(2,6-diméthyl)phényl-N-tosyléthénamine**

Ce composé a été obtenu à partir de l'ynamide **28a** (80 mg, 0,226 mmol) suivant la **procédure générale G**, 2 h à 0 °C. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 95 / 5, de manière à obtenir le composé **28b** (53 mg, 63 %).

Aspect : Solide visqueux blanc.

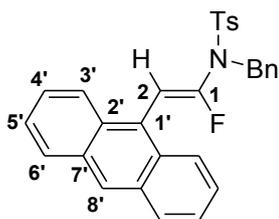
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 7,83 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz, **H_{Ts}**), 7,34 (m, 7 H, **H_{ar}**) 7,04 (t, 1 H, $J = 7,5$ Hz, **H_{4'}**), 6,94 (d, 2 H, $J = 7,5$ Hz, **H_{3'}**), 5,70 (d, 1 H, $J = 30,5$ Hz, **H₂**), 4,52 (s, 2 H, **H_{Bn}**), 2,46 (s, 3 H, **H_{Ts}**), 1,97 (s, 6 H, **H_{1''}**).

RMN ¹³C (C₃D₆O, 100 MHz, ppm) δ : 146,7 (d, $J = 276$ Hz, **C₁**), 145,5 (**C_{ar}**), 137,5 (**C_{2'}**), 137,0 (**C_{ar}**), 136,0 (**C_{ar}**), 131,0 (d, $J = 3$ Hz, **C_{1'}**), 130,9 (CH, **C_{ar}**), 129,9 (CH, **C_{ar}**), 129,5 (CH, **C_{ar}**), 129,0 (CH, **C_{ar}**), 128,7 (CH, **C_{ar}**), 128,5 (CH, **C_{ar}**), 128,0 (CH, **C_{ar}**), 109,9 (d, CH, $J = 29$ Hz, **C₂**), 52,5 (CH₂, **C_{Bn}**), 21,5 (CH₃, **C_{Ts}**), 20,2 (CH₃, **C_{1''}**).

RMN ¹⁹F {1H} (CDCl₃, 376 MHz, ppm) δ : - 93,34 (**F₁**).

SMHR (ESI, CH₃OH) : m / z calculé pour C₂₄H₂₄NO₂FS [M + H]⁺ : 410,1590, m / z trouvé : 410,1587.

Composé 29b :



(Z)-N-benzyl-1-fluoro-2-(9-anthracyl)-N-tosyléthénamine

Ce composé a été obtenu à partir de l'ynamide **29a** (81 mg, 0,176 mmol) suivant la **procédure** générale **G**, 1 h à +20 °C. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 92 / 8, de manière à obtenir le composé **29b** (9 mg, 10 %).

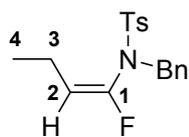
Aspect : Solide visqueux blanc.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 8,37 (s, 1 H, **H_{8'}**), 7,92 (d, 2 H, *J* = 8,5 Hz, **H_{ar}**), 7,90 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz, **H_{ar}**), 7,58 (d_{large}, 2 H, *J* = 8,6 Hz, **H_{ar}**), 7,50 (m, 5 H, **H_{ar}**), 7,42 (tm, 2 H, *J* = 7,2 Hz, **H_{ar}**), 7,34 (tm, 4 H, *J* = 8,1 Hz, **H_{ar}**), 6,48 (d, 1 H, *J* = 29,2 Hz), 4,61 (s, 2 H, **H_{Bn}**), 2,42 (s, 3 H, **H_{Ts}**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 146,7 (d, *J* = 280 Hz, **C₁**), 144,6 (**C_{ar}**), 135,8 (**C_{ar}**), 134,5 (**C_{ar}**), 131,3 (2 **C_{ar}**), 130,1 (CH, **C_{ar}**), 129,9 (CH, **C_{ar}**), 129,8 (2 **C_{ar}**), 129,1 (CH, **C_{ar}**), 128,7 (CH, **C_{ar}**), 128,6 (CH, **C_{ar}**), 128,0 (CH, **C_{ar}**), 127,4 (CH, **C_{ar}**), 126,0 (CH, **C_{ar}**), 125,9 (CH, **C_{ar}**), 125,3 (CH, **C_{ar}**), 108,5 (d, *J* = 28 Hz, **C₂**), 51,6 (CH₂, **C_{Bn}**), 21,8 (CH₃, **C_{Ts}**).

RMN ¹⁹F {1H} (CDCl₃, 376 MHz, ppm) δ : - 92,23 (**F₁**).

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m/z* calculé pour C₃₀H₂₄NO₂FS [M + H]⁺ : 482,1590, *m/z* trouvé : 482,1589.

Composé 30b :**(E)-N-benzyl-1-fluoro-N-tosylbut-1-èn-1-amine**

Ce composé a été obtenu à partir de l'ynamide **30a** (84 mg, 0,267 mmol) suivant la **procédure** générale **G**, 15 min à -10 °C. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 92 / 8, de manière à obtenir le composé **30b** (37 mg, 42 %).

Aspect : Solide blanc.

Pf : 74 - 75 °C.

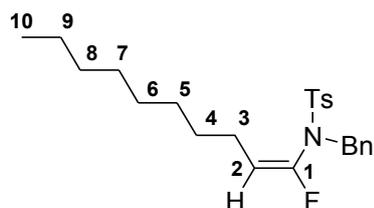
RMN ¹H (C₃D₆O, 400 MHz, ppm) δ : 7,84 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz, **H_{Ts}**), 7,48 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz, **H_{Ts}**), 7,34 (m, 5 H, **H_{Bn}**), 5,13 (dd, 1 H, *J* = 7,7 Hz, *J* = 7,7 Hz, **H₂**), 4,40 (s, 2 H, **H_{Bn}**), 2,47 (s, 3 H, **H_{Ts}**), 1,78 (dq, 2 H, *J* = 7,6 Hz, *J* = 7,6 Hz, *J* = 1,7 Hz, **H₃**), 0,61 (td, 3 H, *J* = 7,5 Hz, *J* = 0,9 Hz, **H₄**).

RMN ¹³C (C₃D₆O, 100 MHz, ppm) δ : 146,9 (d, *J* = 267 Hz, **C₁**), 145,3 (**C_{Ts}**), 137,4 (**C_{Ts}**), 135,9 (**C_{Bn}**), 130,8 (CH, **C_{Ts}**), 130,1 (CH, **C_{Bn}**), 129,3 (CH, **C_{Bn}**), 129,0 (CH, **C_{Bn}**), 128,6 (CH, **C_{Ts}**), 113,6 (d, CH₂, *J* = 32 Hz, **C₂**), 52,0 (CH₂, **C_{Bn}**), 21,5 (CH₃, **C_{Ts}**), 20,1 (d, CH₂, *J* = 4 Hz, **C₃**), 13,4 (d, CH₃, *J* = 3 Hz, **C₄**).

RMN ¹⁹F {1H} (C₃D₆O, 376 MHz, ppm) δ : - 99,15 (**F₁**).

SMHR (ESI, CH₃OH) : m / z calculé pour C₁₈H₂₀NO₂FS [M + Na]⁺ : 356,1096, m / z trouvé : 356,1097.

Composé 31b :



(E)-N-benzyl-1-fluoro-N-tosyldec-1-èn-1-amine

Ce composé a été obtenu à partir de l'ynamide **31a** (52 mg, 0,130 mmol) suivant la **procédure générale G**, 15 min à -10 °C. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 96 / 4, de manière à obtenir le composé **31b** (25 mg, 46 %).

Aspect : Solide blanc.

Pf : 40 - 42 °C

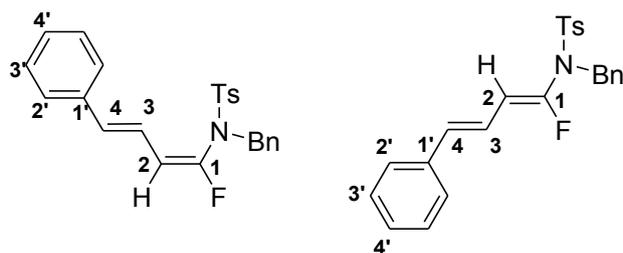
RMN ¹H (C₃D₆O, 400 MHz, ppm) δ : 7,84 (d, 2 H, *J* = 8,2 Hz, **H_{Ts}**), 7,48 (d, 2 H, *J* = 8,5 Hz, **H_{Ts}**), 7,34 (m, 5 H, **H_{Bn}**), 5,16 (dd, 1 H, *J* = 7,7 Hz, *J* = 7,7 Hz, **H₂**), 4,41 (s, 2 H, **H_{Bn}**), 2,47 (s, 3 H, **H_{Ts}**), 1,76 (dtd, 2 H, *J* = 7,9 Hz, *J* = 7,9 Hz, *J* = 1,7 Hz, **H₃**), 1,11 - 1,36 (m, 8 H), 1,05 (m, 2 H), 0,92 (m, 2 H), 0,89 (t, 3 H, *J* = 7,1 Hz, **H₁₀**).

RMN ¹³C (C₃D₆O, 100 MHz, ppm) δ : 147,1 (d, *J* = 267 Hz, **C₁**), 145,3 (**C_{Ts}**), 137,4 (**C_{Ts}**), 135,9 (**C_{Bn}**), 130,8 (CH, **C_{Ts}**), 130,2 (CH, **C_{Bn}**), 129,3 (CH, **C_{Bn}**), 129,0 (CH, **C_{Bn}**), 128,6 (CH, **C_{Ts}**), 112,3 (d, CH, *J* = 32 Hz, **C₂**), 52,0 (CH₂, **C_{Bn}**), 32,6 (CH₂), 30,1 (CH₂), 30,0 (CH₂), 29,5 (d, CH₂, *J* = 2 Hz), 26,8 (d, CH₂, *J* = 3 Hz), 23,3 (2 CH₂), 21,5 (CH₃, **C_{Ts}**), 14,4 (CH₃, **C₁₀**).

RMN ¹⁹F {1H} (C₃D₆O, 376 MHz, ppm) δ : - 98,44 (**F₁**).

SMHR (ESI, CH₃OH) : m / z calculé pour C₂₄H₃₂NO₂FS [M + Na]⁺ : 440,2035, m / z trouvé : 440,2031.

Composé 32b :

**(3E)-N-benzyl-1-fluoro-4-phényl-N-diène-1-amine**

Ce composé a été obtenu à partir de l'ynamide **32a** (33 mg, 0,085 mmol) suivant la **procédure** générale G, 2 h à 0 °C. Le mélange a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 95 / 5, de manière à obtenir le composé **32b** (16 mg, 46 %).

Aspect : Solide blanc.

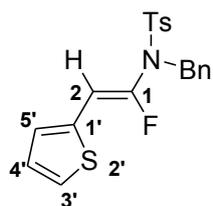
RMN ¹H (C₃D₆O, 400 MHz, ppm) δ : 7,88 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz, **H_{Ts-Z}**), 7,85 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz, **H_{Ts-Z}**), 7,20 - 7,53 (m, 12 **H_{ar-E}** et 12 **H_{ar-Z}**), 6,83 (ddd, 1 H, $J = 15,9$ Hz, $J = 10,9$ Hz, $J = 1,0$ Hz, **H_{3-Z}**), 6,62 (d, 1 H, $J = 15,9$ Hz, **H_{4Z}**), 6,50 (d, 1 H, $J = 15,8$ Hz, **H_{4-E}**), 6,32 (ddd, 1 H, $J = 15,8$ Hz, $J = 10,8$ Hz, $J = 1,1$ Hz, **H_{3-E}**), 6,04 (ddd, 1 H, $J = 10,8$ Hz, $J = 5,1$ Hz, $J = 0,5$ Hz, **H_{2-E}**), 5,64 (ddd, 1 H, $J = 27,2$ Hz, $J = 10,9$ Hz, $J = 0,5$ Hz, **H_{2-Z}**), 4,60 (s, 2 H, **H_{Bn-E}**), 4,59 (s, 2 H, **H_{Bn-Z}**), 2,48 (s, 3 H, **H_{Ts-Z}**), 2,41 (s, 3 H, **H_{Ts-E}**).

RMN ¹³C (C₃D₆O, 100 MHz, ppm) δ : 149,1 (d, $J = 276$ Hz, **C_{1-E}**), 147,7 (d, $J = 280$ Hz, **C_{1-Z}**), 145,7 (**C_{Ts-E}**), 145,5 (**C_{Ts-Z}**), 137,8 (**C_{1'-E}**), 137,6 (**C_{1'-Z}**), 137,3 (**C_{Ts-E}**), 136,9 (**C_{Ts-Z}**), 136,2 (**C_{Bn-Z}**), 135,9 (**C_{Bn-E}**), 134,8 (d, CH, $J = 4$ Hz, **C_{4-Z}**), 134,4 (d, CH, $J = 11$ Hz, **C_{4-E}**), 130,9 (CH, **C_{Ts-E}**), 130,9 (CH, **C_{Ts-Z}**), 130,1 (CH, **C_{ar}**), 129,5 (CH, **C_{ar}**), 129,5 (CH, **C_{ar}**), 129,4 (CH, **C_{ar}**), 129,4 (CH, **C_{ar}**), 129,3 (CH, **C_{ar}**), 129,1 (CH, **C_{ar}**), 129,0 (CH, **C_{ar}**), 128,9 (CH, **C_{ar}**), 128,7 (CH, **C_{ar}**), 128,6 (CH, **C_{ar}**), 127,4 (CH, **C_{2'-Z}**), 127,2 (CH, **C_{2'-E}**), 122,2 (d, CH, $J = 4$ Hz, **C_{3-E}**), 120,3 (d, CH, $J = 1$ Hz, **C_{3-Z}**), 113,0 (d, CH, $J = 40$ Hz, **C_{2-E}**), 111,4 (d, CH, $J = 25$ Hz, **C_{2-Z}**), 53,0 (CH₂, **C_{Bn-E}**), 52,6 (CH₂, **C_{Bn-Z}**), 21,5 (CH₃, **C_{Ts-Z}**), 21,5 (CH₃, **C_{Ts-E}**).

RMN ¹⁹F {¹H} (C₃D₆O, 376 MHz, ppm) δ : - 94,53 (d, $J = 27,3$ Hz, **F_{1-Z}**), - 92,84 (d, $J = 4,8$ Hz, **F_{1-E}**).

SMHR (ESI, CH₃OH) : m / z calculé pour C₂₄H₂₂NO₂FS [M + H]⁺ : 408,1428, m / z trouvé : 408,1436.

Composé 34b :



(Z)-N-benzyl-1-fluoro-2-(2-thiofurane)-N-tosyléthénamine

Ce composé a été obtenu à partir de l'ynamide **34a** (100,4 mg, 0,274 mmol) suivant la **procédure** générale **G**, 1 h à -20 °C. Le mélange a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / diéthylamine 95 / 5, de manière à obtenir les composés **34b** (55,9 mg, 53 %). Seul l'isomère majoritaire **Z** est décrit.

Aspect : Huile incolore.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 7,77 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz, **H_{Ts}**), 7,36 - 7,26 (m, 8 H, **H_{ar}**), 7,01 (d_{large}, 1 H, *J* = 3,5 Hz, **H_{ar}**), 6,98 - 6,94 (m, 1 H, **H_{ar}**), 5,96 (d, 1 H, *J* = 29,4 Hz, **H₂**), 4,54 (s, 2 H, **H_{Bn}**), 2,46 (s, 3 H, **H_{Ts}**).

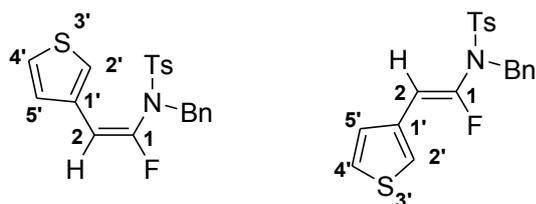
Pour l'isomère *E* : entre autres : 6,38 (d, 1 H, *J* = 6,2 Hz, **H₂**).

RMN ¹⁹F {¹H} (CDCl₃, 376 MHz, ppm) δ : - 91,37 (**F₁**).

Pour l'isomère *E* : entre autres : - 93,15 (**F₁**).

SMHR (Q-TOF, ES⁺, CH₃OH) : m / z calculé pour C₂₀H₁₈FNO₂S₂ [M + H]⁺ : 388,0841, m / z trouvé : 388,0847.

Composé 35b :

***N*-benzyl-1-fluoro-2-(3-thiofurane)-*N*-tosyléthénamine**

Ce composé a été obtenu à partir de l'ynamide **35a** (83,7 mg, 0,228 mmol) suivant la **procédure** générale **G**, 1 h à 0 °C. Le mélange a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 90 / 10, de manière à obtenir le composé **35b** (29,8 mg, 34 %) sous forme d'un mélange d'isomères *E* et *Z*.

Aspect : Huile incolore.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 7,84 (d, 0,56 H, *J* = 8,1 Hz, **H_{Ts-E}**), 7,78 (d, 1,44 H, *J* = 8,3 Hz, **H_{Ts-Z}**), 7,34 (d, 2 H, *J* = 8,1 Hz, **H_{Ts-E}** et **H_{Ts-Z}**), 7,32 - 7,11 (m, 8 H, **H_{ar}**), 6,20 (d, 0,28 H, *J* = 7,6 Hz, **H_{2-E}**), 5,74 (d, 0,72 H, *J* = 30,0 Hz, **H_{2-Z}**), 4,53 (s, 1,44 H, **H_{Bn-Z}**), 4,39 (s, 0,56 H, **H_{Bn-E}**), 2,46 (s, 3 H, **H_{Ts-E}** et **H_{Ts-Z}**).

RMN ¹³C (C₃D₆O, 100 MHz, ppm) δ : 144,3 (**C_{ar}**), 144,2 (**C_{ar}**), 136,9 (**C_{ar}**), 136,7 (**C_{ar}**), 134,7 (**C_{ar}**), 133,5 (**C_{ar}**), 132,7 (d, *J* = 7 Hz, **C_{1'-Z}**), 131,8 (d, *J* = 8 Hz, **C_{1'-E}**), 130,1 (CH, **C_{ar}**), 129,8 (CH, **C_{ar}**), 129,7 (CH, **C_{ar}**), 129,4 (CH, **C_{ar}**), 128,8 (CH, **C_{ar}**), 128,6 (CH, **C_{ar}**), 128,5 (CH, **C_{ar}**), 128,4 (CH, **C_{ar}**), 128,3 (CH, **C_{ar}**), 128,2 (CH, **C_{ar}**), 128,1 (CH, **C_{ar}**), 127,9 (CH, **C_{ar}**), 127,9 (CH, **C_{ar}**), 127,7 (CH, **C_{ar}**), 127,2 (CH, **C_{ar}**), 125,4 (CH, **C_{ar}**), 125,3 (CH, **C_{ar}**), 124,9 (CH, **C_{ar}**), 124,5 (CH, **C_{ar}**), 106,9 (d, CH, *J* = 43 Hz, **C_{2-E}**), 105,5 (d, CH, *J* = 24 Hz, **C_{2-Z}**), 52,0 (CH₂, **C_{Bn-E}**), 51,7 (CH₂, **C_{Bn-Z}**), 21,6 (CH₃, **C_{Ts-E}** et **C_{Ts-Z}**).

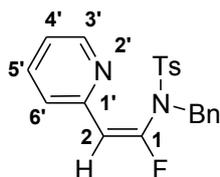
RMN ¹⁹F {¹H} (CDCl₃, 376 MHz, ppm) δ : - 92,69 (**F_{1-E}**), - 92,78 (**F_{1-Z}**).

SMHR (Q-TOF, ES⁺, CH₃OH) : *m/z* calculé pour C₂₀H₁₈FNO₂S₂ [M + H]⁺ : 388,0841, *m/z* trouvé : 388,0847.

Composé 36b :

Ces composés ont été obtenus à partir de l'ynamide **36a** (103 mg, 0,285 mmol) suivant la **procédure** générale **G**, 20 min à -20 °C. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 85 / 15, de manière à obtenir les composés **36b-E** (17 mg, 16 %) et **36b-Z** (74 mg, 68 %).

Composé 36b-E :



(E)-N-benzyl-1-fluoro-2-(pyridin-2-yl)-N-tosyléthénamine

Aspect : Solide beige.

Pf : 73 - 76 °C.

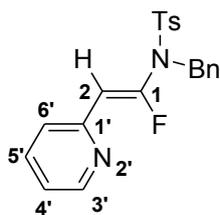
RMN ¹H (C₃D₆O, 400 MHz, ppm) δ : 8,34 (dm, 1 H, $J = 4,8$ Hz, **H_{3'}**), 7,83 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz, **H_{Ts}**), 7,64 (ddd, 1 H, $J = 7,8$ Hz, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,8$ Hz, **H_{5'}**), 7,53 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz, **H_{6'}**), 7,40 (d, 2 H, $J = 8,5$ Hz, **H_{Ts}**), 7,23 (m, 5 H, **H_{Bn}**), 7,15 (ddd, 1 H, $J = 7,4$ Hz, $J = 4,8$ Hz, $J = 0,9$ Hz, **H_{4'}**), 6,30 (d, 1 H, $J = 8,4$ Hz, **H₂**), 4,67 (d, 2 H, $J = 1,9$ Hz, **H_{Bn}**), 2,44 (s, 3 H, **H_{Ts}**).

RMN ¹³C (C₃D₆O, 100 MHz, ppm) δ : 152,1 (d, $J = 12$ Hz, **C_{1'}**), 150,7 (d, $J = 274$ Hz, **C₁**), 150,0 (CH, **C_{3'}**), 145,4 (**C_{Ts}**), 137,4 (**C_{Ts}**), 136,8 (CH, **C_{Bn}**), 135,6 (**C_{Bn}**), 130,6 (CH, **C_{Ts}**), 130,1 (CH, **C_{Bn}**), 129,1 (CH), 129,0 (CH), 128,9 (CH), 124,0 (d, CH, $J = 4$ Hz, **C_{6'}**), 123,0 (CH, **C_{4'}**), 112,1 (d, CH, $J = 43$ Hz, **C₂**), 53,5 (CH₂, **C_{Bn}**), 21,5 (CH₃, **C_{Ts}**).

RMN ¹⁹F {¹H} (C₃D₆O, 376 MHz, ppm) δ : - 78,64 (**F₁**).

SMHR (ESI, CH₃OH) : m / z calculé pour C₂₁H₁₉N₂O₂FS [M + H]⁺ : 383,1230, m / z trouvé : 383,1233.

Composé 36b-Z :

**(Z)-N-benzyl-1-fluoro-2-(pyridin-2-yl)-N-tosyléthénamine**

Aspect : Solide marron.

Pf : 118 - 121 °C.

RMN ¹H (C₃D₆O, 400 MHz, ppm) δ : 8,50 (dm, 1 H, $J = 4,8$ Hz, **H_{3'}**), 7,88 (d, 2 H, $J = 8,4$ Hz, **H_{Ts}**), 7,71 (ddd, 1 H, $J = 7,8$ Hz, $J = 7,8$ Hz, $J = 1,8$ Hz, **H_{5'}**), 7,54 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz, **H_{6'}**), 7,50 (d, 2 H, $J = 8,5$ Hz, **H_{Ts}**), 7,39 (m, 2 H, **H_{Bn}**), 7,34 (m, 2 H, **H_{Bn}**), 7,28 (m, CH, **H_{Bn}**), 7,20 (dd, 1 H, $J = 7,5$ Hz, $J = 4,8$ Hz, **H_{4'}**), 5,87 (d, 1 H, $J = 29,9$ Hz, **H₂**), 4,69 (s, 2 H, **H_{Bn}**), 2,47 (s, 3 H, **H_{Ts}**).

RMN ¹³C (C₃D₆O, 100 MHz, ppm) δ : 152,5 (d, $J = 8$ Hz, **C_{1'}**), 150,4 (CH, **C_{3'}**), 149,8 (d, $J = 285$ Hz, **C₁**), 145,7 (**C_{Ts}**), 137,2 (CH, **C_{5'}**), 136,7 (**C_{Ts}**), 136,1 (**C_{Bn}**), 130,9 (CH, **C_{Ts}**), 129,5 (CH, **C_{Bn}**), 129,4 (CH, **C_{Bn}**), 128,9 (CH, **C_{Bn}**), 128,6 (CH, **C_{Ts}**), 124,3 (d, CH, $J = 13$ Hz, **C_{6'}**), 123,3 (CH, **C_{4'}**), 111,6 (d, CH, $J = 20$ Hz, **C₂**), 52,9 (CH₂, **C_{Bn}**), 21,5 (CH₃, **C_{Ts}**).

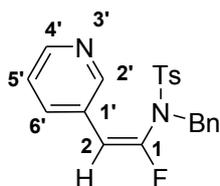
RMN ¹⁹F {¹H} (C₃D₆O, 376 MHz, ppm) δ : - 84,70 (**F₁**).

SMHR (ESI, CH₃OH) : m / z calculé pour C₂₁H₁₉N₂O₂FS [M + H]⁺ : 383,1230, m / z trouvé : 383,1232.

Composé 37b :

Ces composés ont été obtenus à partir de l'ynamide **37a** (108 mg, 0,298 mmol) suivant la **procédure générale G**, 20 min à -20 °C. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 85 / 15, de manière à obtenir le composé **37b** (90 mg, 79 %).

Composé 37b-E :



(E)-N-benzyl-1-fluoro-2-(pyridin-3-yl)-N-tosyléthamine

Aspect : Solide marron clair.

Pf : 89 - 92 °C.

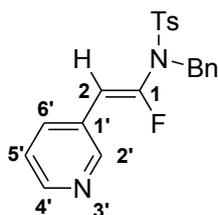
RMN ¹H (C₃D₆O, 400 MHz, ppm) δ : 8,48 (d, 1 H, *J* = 2,1 Hz, **H_{2'}**), 8,40 (dd, 1 H, *J* = 4,8 Hz, *J* = 1,6 Hz, **H_{4'}**), 7,88 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz, **H_{Ts}**), 7,79 (ddd, 1 H, *J* = 8,0 Hz, *J* = 1,7 Hz, *J* = 0,5 Hz, **H_{6'}**), 7,49 (d, 2 H, *J* = 8,6 Hz, **H_{Ts}**), 7,18 (m, 6 H, **H_{Bn}** et **H_{5'}**), 6,31 (d, 1 H, *J* = 8,3 Hz, **H₂**), 4,48 (s, 2 H, **H_{Bn}**), 2,47 (s, 3 H, **H_{Ts}**).

RMN ¹³C (C₃D₆O, 100 MHz, ppm) δ : 150,4 (d, CH, *J* = 4 Hz, **C_{2'}**), 149,6 (CH, **C_{4'}**), 148,9 (d, *J* = 276 Hz, **C₁**), 145,9 (**C_{Ts}**), 136,6 (**C_{Ts}**), 135,2 (d, CH, *J* = 3 Hz, **C_{6'}**), 134,6 (**C_{Bn}**), 130,9 (CH, **C_{Ts}**), 130,4 (CH, **C_{Bn}**), 129,2 (CH, **C_{Bn}**), 129,1 (CH, **C_{ar}**), 129,0 (CH, **C_{ar}**), 128,4 (d, *J* = 8 Hz, **C_{1'}**), 123,8 (CH, **C_{5'}**), 109,5 (d, CH, *J* = 44 Hz, **C₂**), 52,7 (CH₂, **C_{Bn}**), 21,5 (CH₃, **C_{Ts}**).

RMN ¹⁹F {¹H} (C₃D₆O, 376 MHz, ppm) δ : - 87,08 (**F₁**).

SMHR (ESI, CH₃OH) : m / z calculé pour C₂₁H₁₉N₂O₂FS [M + H]⁺ : 383,1230, m / z trouvé : 383,1229.

Composé 37b-Z :

**(Z)-N-benzyl-1-fluoro-2-(pyridin-3-yl)-N-tosyléthénamine**

Aspect : Solide blanc.

Pf : 135 - 137 °C.

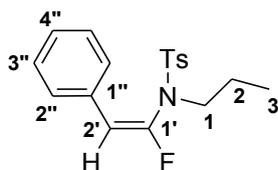
RMN ¹H (C₃D₆O, 400 MHz, ppm) δ : 8,52 (d, 1 H, *J* = 2,0 Hz, **H_{2'}**), 8,44 (dd, 1 H, *J* = 4,8 Hz, *J* = 1,5 Hz, **H_{4'}**), 7,88 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz, **H_{Ts}**), 7,77 (dd, 1 H, *J* = 8,0 Hz, *J* = 1,8 Hz, **H_{6'}**), 7,52 (d, 2 H, *J* = 8,6 Hz, **H_{Ts}**), 7,33 (m, 6 H, **H_{Bn}** et **H_{5'}**), 5,82 (d, 1 H, *J* = 30,3 Hz, **H₂**), 4,64 (d, 2 H, *J* = 0,8 Hz, **H_{Bn}**), 2,49 (s, 3 H, **H_{Ts}**).

RMN ¹³C (C₃D₆O, 100 MHz, ppm) δ : 150,5 (d, CH, *J* = 7 Hz, **C_{2'}**), 149,7 (CH, **C_{4'}**), 149,1 (d, *J* = 282 Hz, **C₁**), 145,7 (**C_{Ts}**), 136,7 (**C_{Ts}**), 136,1 (**C_{Bn}**), 135,9 (d, CH, *J* = 9 Hz, **C_{6'}**), 131,0 (CH, **C_{Ts}**), 129,6 (CH, **C_{Bn}**), 129,4 (CH, **C_{Bn}**), 129,1 (d, *J* = 5 Hz, **C_{1'}**), 129,0 (CH, **C_{Bn}**), 128,7 (2CH, **C_{Ts}**), 124,4 (CH, **C_{5'}**), 107,6 (d, CH, *J* = 22 Hz, **C₂**), 52,9 (CH₂, **C_{Bn}**), 21,5 (CH₃, **C_{Ts}**).

RMN ¹⁹F {¹H} (C₃D₆O, 376 MHz, ppm) δ : - 87,08 (**F₁**).

SMHR (ESI, CH₃OH) : m / z calculé pour C₂₁H₁₉N₂O₂FS [M + H]⁺ : 383,1230, m / z trouvé : 383,1229.

Composé 38b :



N-((*E*)-1-fluoro-2-phénylvinyl)-*N*-tosylpropan-1-amine

Ce composé a été obtenu à partir de l'ynamide **38a** (105 mg, 0,336 mmol) suivant la **procédure** générale **G**, 1 h à -10 °C. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 96 / 4, de manière à obtenir le composé **38b** (25 mg, 22 %).

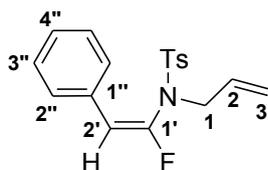
Aspect : Huile jaune clair.

RMN ¹H (C₃D₆O, 400 MHz, ppm) δ : 7,83 (d, 2 H, $J = 8,0$ Hz, **H_{Ts}**), 7,64 (m, 2 H, **H_{2''}**), 7,46 (d, 2 H, $J = 8,6$ Hz, **H_{Ts}**), 7,36 (m, 2 H, **H_{3''}**), 7,30 (m, 1 H, **H_{4''}**), 6,44 (d, 1 H, $J = 8,9$ Hz, **H_{2'}**), 3,27 (td, 2 H, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,7$ Hz, **H₁**), 2,45 (s, 3 H, **H_{Ts}**), 1,48 (tq, 2 H, $J = 7,6$ Hz, $J = 7,4$ Hz, **H₂**), 0,76 (t, 3 H, $J = 7,4$ Hz, **H₃**).

RMN ¹³C (C₃D₆O, 100 MHz, ppm) δ : 148,4 (d, $J = 273$ Hz, **C_{1'}**), 145,5 (**C_{Ts}**), 137,0 (**C_{Ts}**), 132,5 (d, $J = 8$ Hz, **C_{1''}**), 130,7 (CH, **C_{Ts}**), 129,3 (d, CH, $J = 4$ Hz, **C_{2''}**), 129,3 (CH, **C_{3''}**), 128,9 (3 CH, **C_{Ts}** et **C_{4''}**), 111,8 (d, CH, $J = 43$ Hz, **C_{2'}**), 50,9 (CH₂, **C₁**), 21,9 (CH₂, **C₂**), 21,5 (CH₃, **C_{Ts}**), 11,4 (CH₃, **C₃**).

RMN ¹⁹F {¹H} (C₃D₆O, 376 MHz, ppm) δ : - 86,35 (**F₁**).

SMHR (ESI, CH₃OH) : m / z calculé pour C₁₈H₂₀NO₂FS [M + Na]⁺ : 356,1097, m / z trouvé : 356,1092.

Composé 39b :***N*-((*E*)-1-fluoro-2-phénylvinyl)-*N*-tosylprop-2-èn-1-amine**

Ce composé a été obtenu à partir de l'ynamide **39a** (80 mg, 0,257 mmol) suivant la **procédure** générale **G**, 5 min à -10 °C. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 95 / 5, de manière à obtenir le composé **39b** (69 mg, 81 %).

Aspect : Solide blanc.

Pf : 52 - 53 °C.

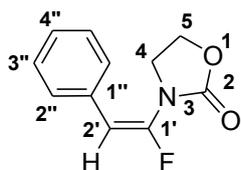
RMN ¹H (C₃D₆O, 400 MHz, ppm) δ : 7,81 (d, 2 H, *J* = 7,9 Hz, **H_{Ts}**), 7,55 (d, 2 H, *J* = 7,1 Hz, **H_{2''}**), 7,26 - 7,36 (m, 5 H, **H_{3''}** et **H_{4''}** et **H_{Ts}**), 6,29 (d, 1 H, *J* = 8,5 Hz, **H_{2'}**), 5,63 (tdd, 1 H, *J* = 17,0 Hz, *J* = 10,1 Hz, *J* = 6,7 Hz, **H₂**), 5,12 (dd, 1 H, *J* = 16,6 Hz, *J* = 2,3 Hz, **H₃**), 5,08 (dd, 1 H, *J* = 10,1 Hz, *J* = 2,2 Hz, **H₃**), 3,91 (d, 2 H, *J* = 6,9 Hz, **H₁**), 2,44 (s, 3 H, **H_{Ts}**).

RMN ¹³C (C₃D₆O, 100 MHz, ppm) δ : 147,2 (d, *J* = 275 Hz, **C_{1'}**), 144,6 (**C_{Ts}**), 135,9 (**C_{Ts}**), 131,4 (d, *J* = 8 Hz, **C_{1''}**), 130,8 (CH, **C₂**), 129,8 (CH, **C_{Ts}**), 128,7 (CH, **C_{4''}**), 128,5 (d, 2CH, *J* = 4 Hz, **C_{2''}**), 128,3 (CH, **C_{3''}** ou **C_{Ts}**), 128,2 (CH, **C_{3''}** ou **C_{Ts}**), 120,6 (CH₂, **C₃**), 111,3 (d, CH, *J* = 42 Hz, **C_{2'}**), 51,4 (d, CH₂, *J* = 2 Hz, **C₁**), 21,7 (CH₃, **C_{Ts}**).

RMN ¹⁹F {¹H} (C₃D₆O, 376 MHz, ppm) δ : - 85,58 (**F₁**).

SMHR (ESI, CH₃OH) : m / z calculé pour C₁₈H₁₈NO₂FS [M + Na]⁺ : 354,0940, m / z trouvé : 354,0934.

Composé 43b :



3-((*E*)-1-fluoro-2-phénylvinyl)oxazolidin-2-one

Ce composé a été obtenu à partir de l'ynamide **43a** (100 mg, 0,534 mmol) suivant la **procédure** générale **G**, 5 min à -20 °C. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 80 / 20, de manière à obtenir le composé **43b** (99 mg, 89 %).

Aspect : Solide blanc.

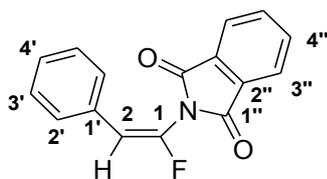
Pf : 57 - 59 °C.

RMN ¹H (C₃D₆O, 400 MHz, ppm) δ : 7,37 (m, 4 H, **H**_{2''} et **H**_{3''}), 7,27 (t, 1 H, $J = 6,9$ Hz, **H**_{4''}), 6,34 (d, 1 H, $J = 8,6$ Hz, **H**_{2'}), 4,57 (dd, 1 H, $J = 8,6$ Hz, $J = 7,2$ Hz, **H**₅), 3,97 (ddd, 2 H, $J = 9,4$ Hz, $J = 7,2$ Hz, $J = 2,7$ Hz, **H**₄).

RMN ¹³C (C₃D₆O, 100 MHz, ppm) δ : 155,5 (d, $J = 3$ Hz, **C**₂), 147,5 (d, $J = 263$ Hz, **C**₁), 132,6 (d, $J = 8$ Hz, **C**_{1''}), 129,5 (CH, **C**_{4''}), 128,8 (d, CH, $J = 4$ Hz, **C**_{2''}), 128,5 (CH, **C**_{3''}), 107,5 (d, CH, $J = 40$ Hz, **C**_{2'}), 64,1 (CH₂, **C**₅), 44,7 (d, CH₂, $J = 2$ Hz, **C**₄).

RMN ¹⁹F {¹H} (C₃D₆O, 376 MHz, ppm) δ : - 92,38 (**F**₁).

SMHR (ESI, CH₃OH) : m / z calculé pour C₁₁H₁₀NO₂F [M + H]⁺ : 208,0774, m / z trouvé : 208,0779.

Composé 46b :**2-((E)-1-fluoro-2-phénylvinyloisoindoline-1,3-dione**

Ce composé a été obtenu à partir de l'ynamide **46a** (22,2 mg, 0,090 mmol) suivant la **procédure** générale **G**, 1 h à -10 °C. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 80 / 20, de manière à obtenir le composé **46b** (7,2 mg, 30 %).

Aspect : Solide blanc.

RMN ¹H (C₃D₆O, 400 MHz, ppm) δ : 7,96 - 7,93 (m, 2 H, **H_{3''}**), 7,84 - 7,81 (m, 2 H, **H_{4''}**), 7,24 - 7,16 (m, 5 H, **H_{ar}**), 7,73 (d, 1 H, *J* = 8,1 Hz, **H₂**).

RMN ¹³C (C₃D₆O, 100 MHz, ppm) δ : 165,3 (**C_{1''}**), 165,2 (**C_{1''}**), 140,6 (d, *J* = 265 Hz, **C₁**), 135,2 (CH, **C_{ar}**), 131,6 (**C_{ar}**), 131,1 (d, *J* = 7 Hz, **C_{1'}**), 128,9 (CH, **C_{ar}**), 128,3 (CH, **C_{4'}**), 127,7 (d, CH, *J* = 4 Hz, **C_{2'}**), 124,7 (CH, **C_{ar}**), 112,3 (d, CH, *J* = 34,0 Hz, **C₂**).

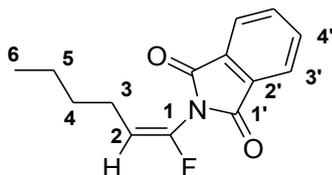
RMN ¹⁹F {¹H} (C₃D₆O, 376 MHz, ppm) δ : - 87,61 (**F₁**).

SMHR (Q-TOF, ES⁺, CH₃OH) : m / z calculé pour C₁₆H₁₀FNO₂ [M + H]⁺ : 268,0774, m / z trouvé : 268,0768.

Composé 47b :

Ces composés ont été obtenus à partir de l'ynamide **47a** (33,8 mg, 0,149 mmol) suivant la **procédure** générale **G**, 1 h à -10 °C. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 92 / 8, de manière à obtenir les composés **47b-E** (24,3 mg, 66 %) et **47b-Z** (12,4 mg, 34 %).

Composé 47b-E :



2-((E)-1-fluorohéx-1-ènyl)isoindoline-1,3-dione

Aspect : Solide blanc.

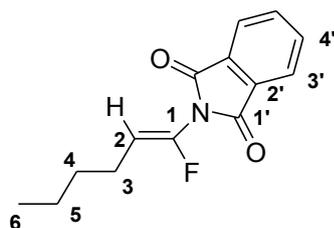
RMN ¹H (C₃D₆O, 400 MHz, ppm) δ : 7,97 - 7,94 (m, 2 H, **H_{3''}**), 7,84 - 7,80 (m, 2 H, **H_{4''}**), 5,62 (d, 1 H, $J = 7,9$ Hz, **H₂**), 1,90 (qd, 2 H, $J = 7,6$ Hz, $J = 1,9$ Hz, **H₃**), 1,43 - 1,35 (m, 2 H, **H₄**), 1,32 - 1,24 (m, 2 H, **H₅**), 0,84 (t, 3 H, $J = 7,2$ Hz, **H₆**).

RMN ¹³C (C₃D₆O, 100 MHz, ppm) δ : 165,5 (**C_{1''}**), 165,4 (**C_{1'''}**), 139,9 (d, $J = 260$ Hz, **C₁**), 135,1 (CH, **C_{4'}**), 131,7 (**C_{2'}**), 124,5 (CH, **C_{3'}**), 110,9 (d, CH, $J = 26$ Hz, **C₂**), 31,2 (CH₂, **C₄**), 25,3 (d, CH₂, $J = 3$ Hz, **C₃**), 22,3 (CH₂, **C₅**), 13,9 (CH₃, **C₆**).

RMN ¹⁹F {¹H} (C₃D₆O, 376 MHz, ppm) δ : - 93,67 (**F₁**).

SMHR (Q-TOF, ES⁺, CH₃OH) : m / z calculé pour C₁₄H₁₄FNO₂ [M + H]⁺ : 248,1087, m / z trouvé : 248,1087.

Composé 47b-Z :



2-((Z)-1-fluorohéx-1-ènyl)isoindoline-1,3-dione

Aspect : Solide blanc.

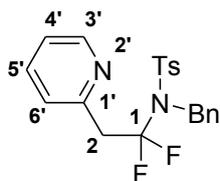
RMN ^1H ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$, 400 MHz, ppm) δ : 7,95 - 7,92 (m, 2 H, $\text{H}_{3''}$), 7,82 - 7,78 (m, 2 H, $\text{H}_{4''}$), 5,01 (dt, 1 H, $J = 28,9$ Hz, $J = 7,7$ Hz, H_2), 2,31 (qd, 2 H, $J = 7,3$ Hz, $J = 2,4$ Hz, H_3), 1,53 - 1,37 (m, 4 H, H_4 et H_5), 0,94 (t, 3 H, $J = 7,2$ Hz, H_6).

RMN ^{13}C ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$, 100 MHz, ppm) δ : 165,8 ($\text{C}_{1''}$), 165,8 ($\text{C}_{1'''}$), 139,5 (d, $J = 263$ Hz, C_1), 135,0 (CH, $\text{C}_{4'}$), 131,6 ($\text{C}_{2'}$), 124,3 (CH, $\text{C}_{3'}$), 111,2 (d, CH, $J = 23$ Hz, C_2), 31,1 (CH_2 , C_4), 24,1 (CH_2 , C_3), 22,3 (CH_2 , C_5), 13,9 (CH_3 , C_6).

RMN ^{19}F $\{^1\text{H}\}$ ($\text{C}_3\text{D}_6\text{O}$, 376 MHz, ppm) δ : - 98,60 (F_1).

SMHR (Q-TOF, ES^+ , CH_3OH) : m / z calculé pour $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{FNO}_2$ $[\text{M} + \text{H}]^+$: 248,1087, m / z trouvé : 248,1089.

Compound 36c :



N-benzyl-1,1-difluoro-2-(pyridin-2-yl)-*N*-tosylethanamine

Ce composé a été obtenu à partir du fluoroénamide **36b-Z** (7,5 mg, 0,020 mmol) suivant la **procédure** générale **G**, 15 min à +20 °C. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 80 / 20, de manière à obtenir le composé **36c** (7,3 mg, 93 %).

Aspect : Solide visqueux blanc.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 8.50 (d, 1 H, *J* = 4.1 Hz, **H_{3'}**), 7.64 - 7.58 (m, 3 H, **H_{ar}**), 7.33 (d, 1 H, *J* = 7.7 Hz, **H_{ar}**), 7.23 - 7.15 (m, 8 H, **H_{ar}**), 4.51 (s, 2 H, **H_{Bn}**) 3.85 (t, 2 H, *J* = 15.3 Hz, **H₂**), 2.40 (s, 3 H, **H_{Ts}**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 152.4 (t, *J* = 3 Hz, **C_{1'}**), 149.4 (CH, **C_{ar}**), 144.0, (**C_{ar}**), 137.5 (**C_{ar}**), 137.5 (**C_{ar}**), 136.4 (CH, **C_{ar}**), 129.5 (CH, **C_{ar}**), 128.3 (CH, **C_{ar}**), 128.0 (CH, **C_{ar}**), 127.7 (CH, **C_{ar}**), 127.5 (CH, **C_{ar}**), 125.4 (CH, **C_{ar}**), 122.5 (CH, **C_{ar}**), 49.5 (CH₂, **C_{Bn}**), 46.5 (t, CH₂, *J* = 30 Hz, **C₂**), 21.5 (CH₃, **C_{Ts}**). Du à la faible stabilité du composé **36c**, l'acquisition longue durée de la RMN du carbone n'a pas pu être effectuée, et le carbone du groupement CF₂ n'apparaissent pas.

RMN ¹⁹F {¹H} (CDCl₃, 376 MHz, ppm) δ : - 71,41 (**F₁**).

SMHR (Q-TOF, ESI, CH₃CN) : *m / z* calculé pour C₂₁H₂₀F₂N₂O₂S [M + H]⁺ : 403,1286, *m / z* trouvé : 403,1286.

III. B. Validation structurale de l'isostérisme

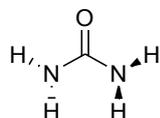
III. B. 1. Détail des calculs

Les calculs ont été réalisés à l'aide du programme Gaussian 09. Les modélisations ont été effectuées dans le vide en phase gaz. Les calculs ont été effectués avec les méthodes MP2 / cc-pVDZ et B3LYP / cc-pVDZ pour la détermination des paramètres géométriques (longueurs des liaisons, angles des liaisons), des barrières de rotations, de la distribution électronique et des enthalpies libres de solvation avec l'eau. Pour chaque optimisation de géométrie, un calcul des fréquences de vibration a permis de vérifier si les structures obtenues étaient bien un état stationnaire ou un état de transition. Ces fréquences ont été utilisées pour déterminer l'énergie au point zéro (ZPE).

Seuls les états stationnaires sont présentés dans cette partie.

III. B. 2. Structures non substituées

A1-C₂

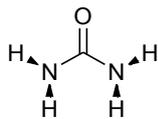


MP2 / cc-pVDZ

```
C -0,00005017    0,0027779779 -0,0250020906
O -0,0001820579  0,0009035138  1,2046159743
N  1,1647148982 -0,0511935832 -0,7897031513
N -1,1646926877  0,0590435796 -0,7897868135
H  1,9761616227 -0,3156803843 -0,24159498
H  1,0978411854 -0,5241966355 -1,6845408857
H -1,9761729935  0,3219572128 -0,2409591868
H -1,0976197972  0,5350396998 -1,6830288665
Energie au point zéro = -224,651679
```

B3LYP / cc-pVDZ

```
C -0,0001878785  0,0023579104 -0,0246573452
O -0,0004798126 -0,0002279537  1,1986817142
N  1,162760643  -0,074692015  -0,7762849019
N -1,1627786489  0,0828191145 -0,7765248217
H  1,9786445347 -0,3287810267 -0,2360384654
H  1,116139303  -0,4828623897 -1,7003130198
H -1,9786310643  0,335881554  -0,2357382082
H -1,1154670764  0,4941561871 -1,699124952
Energie au point zéro = -225,248912
```

A1-C_s**MP2 / cc-pVDZ**

```

C -0,0003709099  0,1241405343 -0,0194800929
O -0,000737265   0,0611669869  1,2099614186
N  1,1687346451  0,1056372202 -0,7695235946
N -1,1696112058  0,1103444303 -0,7701822217
H  2,0040734049  0,3014304662 -0,2320394825
H  1,1624433612  0,4541651953 -1,7195560577
H -2,0032333974  0,3108357291 -0,2315743092
H -1,1612986332  0,4661867068 -1,7176056599
Energie au point zéro = -224,650821

```

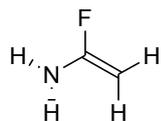
B3LYP / cc-pVDZ

```

C -0,0004007811  0,1396660959 -0,0196139106
O -0,0009156753  0,050588738   1,2023834439
N  1,1657137612  0,1565206029 -0,7586298187
N -1,1664302232  0,1587619868 -0,7597052878
H  2,0164998143  0,272198007   -0,2293866134
H  1,1809158978  0,4295468364 -1,7294571112
H -2,0156129973  0,2805731617 -0,2289954916
H -1,1797697964  0,4460518404 -1,7265952106
Energie au point zéro = -225,249081

```

B1a



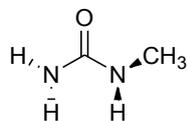
MP2 / cc-pVDZ

```
C -0,0058315025 -0,0228188825 -0,1417857599
F  0,0783038751  0,1123699037  1,2147397447
N  1,2633832611 -0,2319773837 -0,6723410971
C -1,2078461774 -0,0131520418 -0,7487842447
H  1,9705027554  0,3592527227 -0,2413887388
H  1,2853168168 -0,1623001487 -1,6857585213
H -2,1146953037  0,0465276214 -0,151056024
H -1,2691337247 -0,0879017911 -1,8336253589
Energie au point zéro = -232,555966
```

B3LYP / cc-pVDZ

```
C -0,0097796834 -0,0165723175 -0,1472259928
F  0,07712368    0,1233142204  1,2038932354
N  1,2537041442 -0,210730172  -0,677915864
C -1,2049153097 -0,0160510413 -0,7450452449
H  1,9808233877  0,3340611263 -0,2275581622
H  1,2944357879 -0,1594108091 -1,6880260333
H -2,1120215955  0,0398421143 -0,1515243819
H -1,2793704112 -0,0944531212 -1,8265975562
Energie au point zéro = -233,164736
```

III. B. 3. Structures méthylées

A2_{cis}

MP2 / cc-pVDZ

```

C -0,0099409039  0,1783600401 -0,0605516023
O  0,0392742686  0,4583936      1,138633684
N  1,1301427824 -0,0876492258 -0,828895474
N -1,1936480759  0,1130463711 -0,7787387126
H  1,9452237776 -0,250150814   -0,2461700089
H  1,0176032987 -0,7808007564 -1,5620311285
H -1,1052363344  0,2981560881 -1,772159028
C -2,4064480756  0,6117413168 -0,1319442818
H -2,3643471569  1,6963397232  0,0612128615
H -2,53311874    0,0955016371  0,8277238235
H -3,2647342612  0,3847160217 -0,7785649254
Energie au point zéro = -263,799939

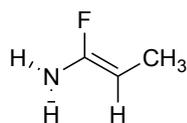
```

B3LYP / cc-pVDZ

```

C -0,005942186   0,1590848012 -0,0460626122
O  0,0448189308  0,3784567873  1,1588926736
N  1,132404355   -0,1068876661 -0,8047028837
N -1,180748089   0,1705494098 -0,767657723
H  1,944159135   -0,3066079401 -0,2352461893
H  1,0340216471 -0,7082022175 -1,6127671718
H -1,1009386408  0,2986560158 -1,7669015086
C -2,4125124239  0,628280213   -0,1395427927
H -2,4477932933  1,7235057065 -0,0275689688
H -2,4882653949  0,1812393285  0,8567152395
H -3,2644334606  0,2995795635 -0,7466428555
Energie au point zéro = -264,528906

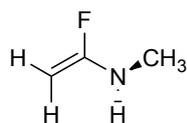
```

B2_{cis}*MP2 / cc-pVDZ*

```
C  0,0567757925 -0,1210531029 -0,0705729886
F  0,1505738098 -0,2940078295  1,2846441873
N  1,3377163278 -0,017250676  -0,6196316665
C -1,1472021163  0,0006934499 -0,6652166033
H  1,9574360816 -0,7575361941 -0,2940354718
H  1,3169563571  0,0124354746 -1,6358646946
H -1,1413908814  0,0891452793 -1,7554223396
C -2,458217596  0,0539750739  0,0737488655
H -2,9865195318  1,0014137955 -0,12345924
H -2,2995882144 -0,0295869797  1,158080817
H -3,1248122089 -0,7664862995 -0,2386262751
Energie au point zéro = -271,715862
```

B3LYP / cc-pVDZ

```
C  0,0554453272 -0,1253656967 -0,0727481619
F  0,1594712604 -0,3029468355  1,276805818
N  1,327377768  -0,0283045004 -0,6283097932
C -1,1428937667 -0,0008588077 -0,653242679
H  1,9727370767 -0,7336778284 -0,2851108683
H  1,3202592431  0,0092796418 -1,6407118191
H -1,1481817316  0,0917296187 -1,7408082538
C -2,4565593408  0,0540288264  0,0735048419
H -2,9851225334  0,9991002465 -0,1283965338
H -2,3164284417 -0,0296571136  1,1578063627
H -3,1243770413 -0,7615855596 -0,2451443234
Energie au point zéro = -272,455094
```

B'2_{cis}*MP2 / cc-pVDZ*

```

C  0,0918766562  0,3467109663 -0,0608676077
F  0,1212278327  0,538827002   1,2933479216
N  1,3388687107  0,591099527   -0,6196114187
C -1,0723476554  0,0266648032 -0,6621058765
H  1,2952717275  0,4817671794 -1,6303224853
C  2,4797317586 -0,1222656167 -0,0202076652
H -1,089981757  -0,1846524185 -1,7307061156
H -1,9967710921  0,0143690704 -0,087851552
H  2,3756050618 -1,220856894   -0,0804522754
H  2,5699608593  0,171154719   1,0327144811
H  3,3939643728  0,1854396704 -0,5452928162
Energie au point zéro = -271,702481

```

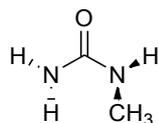
B3LYP / cc-pVDZ

```

C  0,0774641923  0,3131912001 -0,0682827478
F  0,1148365011  0,4773414847  1,2845629918
N  1,3251072955  0,5170328605 -0,6232249367
C -1,090830023   0,0546271644 -0,6682386753
H  1,2975607195  0,4383105804 -1,6324737406
C  2,4977602526 -0,1153857879 -0,0114066875
H -1,1289941553 -0,1384172286 -1,7373662914
H -2,0151660972  0,0696614554 -0,0987138157
H  2,4610121018 -1,2179390292 -0,0493948387
H  2,5759830032  0,198799315   1,034201069
H  3,3926726847  0,2310359935 -0,541017737
Energie au point zéro = -272,442809

```

A2_{trans}

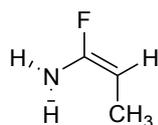


MP2 / cc-pVDZ

```
C -0,0237394609 -0,0041885142 -0,0133346379
O  0,019616969  -0,0934590936  1,2167152068
N  1,1206016116 -0,0436374149 -0,8101809851
N -1,2060403063  0,172811568  -0,7097107387
H  1,9223965921 -0,4085478468 -0,307836645
H  1,029075342  -0,3884370044 -1,7592096031
H -1,9744513236  0,401986249  -0,0896988025
C -1,2636708227  0,676874033  -2,0779962141
H -0,9039081497 -0,0801706069 -2,7937854278
H -0,6768763703  1,6011199858 -2,2115015993
H -2,3129816112  0,8833026471 -2,3263089973
Energie au point zéro = -263,798007
```

B3LYP / cc-pVDZ

```
C -0,0202858764 -0,007483182  -0,0096515133
O  0,0017301513 -0,1546896362  1,2094361437
N  1,1314483472 -0,0577143866 -0,7808406902
N -1,1836586063  0,249549696  -0,6976171365
H  1,9299181514 -0,4338232677 -0,2895007536
H  1,0760561943 -0,2833319402 -1,7640758758
H -1,9758727198  0,3942369344 -0,0891779887
C -1,2747346449  0,6706709519 -2,0851320084
H -0,966724897  -0,1316571069 -2,7747504549
H -0,6672719436  1,5661101517 -2,2910187449
H -2,3205816862  0,9057857879 -2,3105194213
Energie au point zéro = -264,527590
```

B2_{trans}*MP2 / cc-pVDZ*

```

C  0,0840479686 -0,0485735639 -0,0965033557
F  0,1477641917 -0,062883103  1,2711525707
N  1,3709495984  0,0265771229 -0,6348625744
C -1,1099832889 -0,0349274237 -0,7203913594
H  2,0646855015 -0,3745617791 -0,0088418432
H  1,4407217894 -0,3818984163 -1,562588291
H -1,9969583846 -0,0574398308 -0,0851713964
C -1,247967064  0,0097625294 -2,2215741303
H -1,4560245292 -0,9844977702 -2,653421702
H -0,3387819509  0,4067050977 -2,7022642882
H -2,0765428756  0,6734791286 -2,5135114568
Energie au point zéro = -271,715660

```

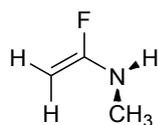
B3LYP / cc-pVDZ

```

C  0,079645849 -0,0704269386 -0,0793032569
F  0,1059176482 -0,1949407023  1,2797455901
N  1,3596862093  0,1873626229 -0,5485091842
C -1,0878968661 -0,1403377586 -0,7279073302
H  2,082826615 -0,3502225363 -0,0820883499
H  1,4480369391  0,1575515107 -1,5565784112
H -1,9804515865 -0,2350155171 -0,110661967
C -1,2449905317 -0,057892453  -2,2212297649
H -2,0118675546 -0,763902826  -2,5713951972
H -0,314736743 -0,3065771105 -2,754736909
H -1,5542590226  0,9461437003 -2,5553130461
Energie au point zéro = -272,454852

```

B'2_{trans}



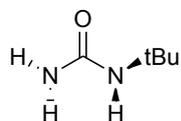
MP2 / cc-pVDZ

```
C  0,0302820812  0,0364935405 -0,1282136145
F  0,1663887811 -0,0362496854  1,230990876
N  1,2235763831 -0,2890731392 -0,7430155059
C -1,1677213461  0,3431665187 -0,6706605423
H  2,0271867831  0,031217621  -0,2088286443
C  1,3095961465 -0,0716227802 -2,1839824585
H -1,2784404273  0,4376250913 -1,7485351222
H -2,0292042975  0,4751106702 -0,0194954047
H  1,0755690449  0,9695058571 -2,4742033733
H  0,6042574755 -0,7458707986 -2,6920906366
H  2,3257327142 -0,3220448868 -2,5149434004
Energie au point zéro = -271,705595
```

B3LYP / cc-pVDZ

```
C  0,0180864111  0,0468266225 -0,1329524479
F  0,1726219    -0,0355570532  1,2193884733
N  1,2070694162 -0,2466106442 -0,7562876653
C -1,1828466759  0,3380178533 -0,6504990037
H  2,0202548853 -0,0062486222 -0,2036469637
C  1,3256872594 -0,0650338214 -2,1933525376
H -1,3188050789  0,4411591693 -1,7222536045
H -2,0385942946  0,455033847  0,0066919541
H  1,1138702481  0,9702111939 -2,5136384948
H  0,6264750673 -0,7375880428 -2,7084825385
H  2,3434042008 -0,3319524936 -2,497944998
Energie au point zéro = -272,445685
```

III. B. 4. Structures ter-butylées

A3_{cis}

MP2 / cc-pVDZ

```

C  0,0440060152  0,3977963977 -0,2195316787
O  0,3067886948  1,2265745523  0,6557459709
N  1,0431730963 -0,2187469862 -0,989145997
N -1,2343240689 -0,0075556385 -0,5629136686
H  1,961751173  -0,0819002721 -0,5787387568
H  0,8668838977 -1,1829758786 -1,2542301868
H -1,3144965016 -0,3863739179 -1,5027592359
C -2,4481441906  0,6800794716 -0,0668639076
C -2,4342485819  2,1704923078 -0,4442029378
C -2,5551344417  0,5028801248  1,4543481338
C -3,6304018657 -0,0202423941 -0,7486783541
H -2,3688086568  2,2874521994 -1,5386313336
H -1,5768973411  2,6773243473  0,019946474
H -3,3629737251  2,6540626743 -0,09943428
H -1,7122175812  0,98824957  1,9637700631
H -2,5608734547 -0,5681633581  1,7116841697
H -3,4956871146  0,9542725934  1,8099974178
H -3,647288283  -1,0925114806 -0,4950567795
H -3,57166113  0,0842030119 -1,8461181617
H -4,5768672946  0,4333026301 -0,4166130921
Energie au point zéro = -381,292030

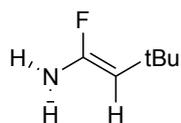
```

B3LYP / cc-pVDZ

```

C  0,059322873  0,395978345 -0,2217640962
O  0,3379508924  1,2286309246  0,6359520072
N  1,0530674994 -0,252318448 -0,9597178097
N -1,2208653443  0,0296472802 -0,5682156191
H  1,9744563895 -0,1220793524 -0,5631112343
H  0,8706148192 -1,1960348947 -1,2767871756
H -1,3153153443 -0,4442710709 -1,4562649388
C -2,4507723872  0,6934398032 -0,0698529424
C -2,4554493143  2,1878379403 -0,4425905884
C -2,5600813404  0,5128472505  1,4533553832
C -3,6217395706 -0,022031816 -0,7602373876
H -2,3897699684  2,3145984072 -1,5322959531
H -1,6090202614  2,7046704648  0,0218179422
H -3,3864770152  2,6597668491 -0,0991283788
H -1,7189464272  0,9924371241  1,9633067324
H -2,5689823611 -0,5538818951  1,7143406403
H -3,4948131682  0,9643090926  1,8131700122
H -3,630727488  -1,0926962344 -0,5130587277
H -3,5657373741  0,084645141 -1,8541814714
H -4,5741364629  0,4127250436 -0,4321625355
Energie au point zéro = -382,400823

```

B3_{cis}*MP2 / cc-pVDZ*

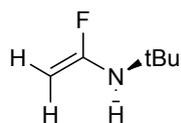
C	0,1224098148	-0,0546243502	-0,0829631666
F	0,252356537	-0,2378182451	1,2660226896
N	1,3603820614	-0,282879515	-0,6934903644
C	-1,0295897569	0,3557461102	-0,6565808392
H	1,7957583308	-1,1451424968	-0,3689971874
H	1,2985259913	-0,2700287292	-1,7082779363
H	-0,9894322309	0,3970840471	-1,7524679787
C	-2,3387515212	0,79982343	-0,0348866727
C	-2,6326921925	2,232738944	-0,5261035064
C	-2,3352034771	0,7938096622	1,5020526711
C	-3,4537949298	-0,1390037569	-0,5390981423
H	-2,6513009196	2,2757524874	-1,6282323417
H	-1,8597544083	2,9318205585	-0,1676192667
H	-3,6138477694	2,5738205879	-0,1531115923
H	-1,5531745919	1,4556582161	1,904362891
H	-2,1697407471	-0,2175206369	1,9021391395
H	-3,313270472	1,1536879501	1,8630365316
H	-3,2789874018	-1,1699889116	-0,1911158983
H	-3,4914659844	-0,1496505872	-1,6415137835
H	-4,4372905281	0,1949351901	-0,1655813874

Energie au point zéro = -389,200457

B3LYP / cc-pVDZ

C	0,1167358298	-0,0803930556	-0,0872670578
F	0,2348089148	-0,3308092549	1,2483031547
N	1,3500891921	-0,3036037578	-0,6974073395
C	-1,014066844	0,3709973384	-0,6423802907
H	1,7973501801	-1,1647614813	-0,3970744615
H	1,3186132676	-0,2324904472	-1,7073125748
H	-0,9676886017	0,4606821722	-1,7310335985
C	-2,3358460327	0,8055503044	-0,0301752221
C	-2,6424305238	2,2356536015	-0,5326825633
C	-2,3416711302	0,810904321	1,5091038236
C	-3,4417511624	-0,1492478933	-0,5360731368
H	-2,6579932619	2,2754304494	-1,6314430017
H	-1,8828097687	2,9456992707	-0,1784346431
H	-3,6243485304	2,5715021405	-0,168481183
H	-1,5643515873	1,4721021422	1,9125908818
H	-2,1804799166	-0,1922663818	1,9211096791
H	-3,3153159473	1,1733569161	1,8678584293
H	-3,2628287118	-1,1742555758	-0,1842539088
H	-3,4761825007	-0,1689186327	-1,6348192946
H	-4,4286970609	0,1730877783	-0,1725538332

Energie au point zéro = -390,318847

B'3_{cis}*MP2 / cc-pVDZ*

C	0,0551659462	0,1089505409	-0,0696915245
F	-0,1296426307	0,0875633786	1,2876625552
N	1,2467408339	0,7326250794	-0,4149104255
C	-0,9143621074	-0,3840989305	-0,8683719819
H	1,2866785711	0,8232460754	-1,4301467968
C	2,5362002904	0,1918216169	0,1224953856
H	-1,8664323205	-0,69618002	-0,4425940222
H	-0,7548597614	-0,4361254541	-1,9446892648
C	2,5390865859	-1,3434943191	0,1154462205
C	2,7695364198	0,7295930846	1,5409687072
C	3,6279894398	0,7292259882	-0,8098839017
H	2,367647343	-1,7297045889	-0,9028440423
H	1,7510962494	-1,742492849	0,7732167111
H	3,5098729359	-1,722729574	0,473806279
H	2,0163112092	0,3485496608	2,2433548923
H	2,7217818204	1,8292550461	1,5394469967
H	3,7662466278	0,4172608953	1,8936354288
H	3,5980756439	1,8301847421	-0,8416851189
H	3,4982614098	0,3411865953	-1,8349739077
H	4,6204388515	0,4160857452	-0,4509582226

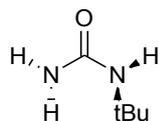
Energie au point zéro = -389,195594

B3LYP / cc-pVDZ

C	0,0308260883	0,0831669479	-0,0860229467
F	-0,1387724389	0,0074664686	1,2672258998
N	1,2405761908	0,6558530686	-0,420970495
C	-0,9688079854	-0,3149854089	-0,8829547501
H	1,2824773179	0,8205963939	-1,4198444939
C	2,5461805533	0,1671553174	0,126208953
H	-1,9313323827	-0,5885533424	-0,4610590706
H	-0,838967167	-0,3345283973	-1,9617988529
C	2,6038694547	-1,3699116851	0,138226375
C	2,7633979824	0,7301053617	1,5407805804
C	3,6216272112	0,7289740831	-0,8151328722
H	2,4526959571	-1,7771988437	-0,8708336242
H	1,8334272913	-1,7912567702	0,7962217938
H	3,582302687	-1,7108578892	0,5030179371
H	2,0236103542	0,3393018558	2,246770357
H	2,6851543318	1,8246317944	1,5313003521
H	3,7639897685	0,4536222485	1,9009526613
H	3,5643028043	1,8250196469	-0,8613682114
H	3,5077802677	0,3290528751	-1,8337543147
H	4,6214950717	0,4530689878	-0,4576813104

Energie au point zéro = -390,314977

A3_{trans}

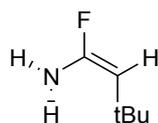


MP2 / cc-pVDZ

```
C 0,0054773608 -0,0140354182 -0,0345575446
O 0,1100780808 0,1901057045 1,1787485584
N 1,0644825617 -0,5100718763 -0,797489003
N -1,1798921364 0,2312072925 -0,725866613
H 1,8025543633 -0,8672491496 -0,1981584032
H 0,8099011748 -1,1454393982 -1,5451914187
H -1,8257525435 0,6763424226 -0,0754286882
C -1,2886523426 0,7836094352 -2,1021265905
C -0,9284036089 -0,2658315195 -3,1673958404
C -0,4157252843 2,0380616494 -2,2680122283
C -2,7710543695 1,1499903556 -2,2660362094
H -1,4162419418 -1,2272703739 -2,9418635547
H 0,1583360508 -0,4134185212 -3,2543879641
H -1,2809072342 0,0796514435 -4,1524764526
H 0,6446292229 1,796141822 -2,1004922438
H -0,7178225999 2,8137630064 -1,5460174966
H -0,5243987842 2,4474252279 -3,2860725621
H -3,0767537903 1,8891427665 -1,5064884194
H -3,4044894507 0,254620648 -2,1610491684
H -2,9442184346 1,5914744374 -3,2594333097
Energie au point zéro = -381,287364
```

B3LYP / cc-pVDZ

```
C -0,0182826612 -0,0620645908 -0,0026530872
O -0,0150388115 -0,0260637663 1,2260089934
N 1,1143340444 -0,4255256053 -0,7184294344
N -1,1514407699 0,2627383991 -0,7258245304
H 1,8243041058 -0,8339205012 -0,1252595407
H 0,992597465 -0,886407241 -1,6087101203
H -1,8662669896 0,5841150928 -0,0850293918
C -1,2858947928 0,7881480484 -2,1095358028
C -0,9675788757 -0,2940657333 -3,1598926254
C -0,3997418175 2,0294702305 -2,324790886
C -2,7675942967 1,1771507451 -2,2497260702
H -1,4857008761 -1,2311442768 -2,9210289231
H 0,1083533975 -0,4941772635 -3,2489170644
H -1,2997214475 0,0422777347 -4,1512154262
H 0,65994576 1,7900498177 -2,1772368293
H -0,6728911066 2,8241856345 -1,6180161295
H -0,5266940532 2,4172635325 -3,3452431664
H -3,0462115126 1,9365238541 -1,5051234546
H -3,4175171008 0,3019407949 -2,114113965
H -2,9578133671 1,5977250484 -3,2450576979
Energie au point zéro = -382,396278
```

B3_{trans}*MP2 / cc-pVDZ*

```

C  0,074000754  -0,129371825  -0,0286557454
F  0,0566040407 -0,5353053119   1,2807535153
N  1,3788565232 -0,1965800247  -0,512773097
C -1,067044428   0,3150706138  -0,5994536383
H  1,8978007674 -0,9671421476  -0,0973680466
H  1,4313105109 -0,2207354768  -1,5265383965
H -1,9386842019  0,3300668592   0,0603975005
C -1,2182089709  0,7997349437  -2,0346988411
C -0,9412808458 -0,3342239258  -3,0432650111
C -0,2923971699  1,9995711339  -2,321362879
C -2,6762830298  1,2582073722  -2,2186284338
H -1,6186045889 -1,1839556234  -2,8622541142
H  0,0923420402 -0,7134588075  -2,9770485025
H -1,0949985568  0,0239439127  -4,0758113385
H  0,7719891215  1,7440101506  -2,1966786104
H -0,5154209853  2,8278889033  -1,6300525281
H -0,4376668799  2,3573298698  -3,3553352111
H -2,9177146556  2,0756177066  -1,5191816989
H -3,3741316722  0,425379713   -2,0303426892
H -2,84076432    1,6221719186  -3,2464973863
Energie au point zéro = -389,201097

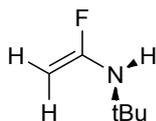
```

B3LYP / cc-pVDZ

```

C  0,0774371729 -0,1351460167  -0,0268180376
F  0,0334917659 -0,5206921517   1,2847381211
N  1,3802592884 -0,2538850734  -0,48900986
C -1,0393714281  0,3266416596  -0,6029726117
H  1,8969336354 -1,0005976372  -0,0383894825
H  1,4730856767 -0,2763817379  -1,4959616945
H -1,9039383944  0,3709212044   0,0581942217
C -1,2162609696  0,8072937774  -2,0414228093
C -0,9385676555 -0,3253540864  -3,0553040285
C -0,3046698879  2,017885621   -2,3437959201
C -2,6839219961  1,2503950479  -2,2079915066
H -1,5919902582 -1,1867878989  -2,8642734929
H  0,1002224475 -0,683400083   -3,0131357637
H -1,118467944   0,023666249   -4,0826701666
H  0,7606543134  1,7724308081  -2,2395520137
H -0,5188411473  2,8444202673  -1,6533365557
H -0,4669349342  2,3764571626  -3,3710284959
H -2,9292113958  2,0636808761  -1,5106349162
H -3,3717450414  0,4157446691  -2,0118042333
H -2,8684597948  1,6109272972  -3,2296259062
Energie au point zéro = -390,318772

```

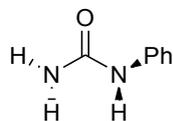
B'3_{trans}*MP2 / cc-pVDZ*

```
C 0,0186923764 0,1269929571 -0,1005161977
F 0,3385675554 -0,0166359382 1,2290931633
N 1,0601689638 -0,374454158 -0,8566512229
C -1,1904939193 0,6463256548 -0,4073494937
H 1,9338942829 -0,328167269 -0,3360119608
C 1,21954991 -0,1438962336 -2,3090451308
H -1,8658792241 0,8955111203 0,4086812306
H -1,5015119741 0,8041209747 -1,4348273176
C 1,1923072249 1,3523665197 -2,6656570836
C 0,1422153976 -0,9225309064 -3,0791386063
C 2,5954507117 -0,7254833538 -2,6619264622
H 1,9951077116 1,8849288585 -2,1303373638
H 0,2347095974 1,8195645379 -2,3964254988
H 1,3499040932 1,4833587506 -3,7485256984
H -0,8708754221 -0,5565819749 -2,8646039415
H 0,1862312296 -1,9891864572 -2,8110403397
H 0,3192149945 -0,8207512265 -4,1618941226
H 2,6414901153 -1,7939866024 -2,398420818
H 3,3960515296 -0,1923294401 -2,1210060619
H 2,7850694111 -0,6184431003 -3,7409023345
Energie au point zéro = -389,194661
```

B3LYP / cc-pVDZ

```
C 0,0067508644 0,1257520479 -0,0899820558
F 0,3353823347 -0,0664242245 1,2269824115
N 1,0483419608 -0,3246271018 -0,8626407926
C -1,1977093591 0,6461773058 -0,3643465696
H 1,9069188338 -0,3973855916 -0,3327950937
C 1,2234686797 -0,1317750521 -2,3194594122
H -1,8714338337 0,8667670654 0,4573936121
H -1,5232149936 0,8438599607 -1,3779446508
C 1,199325633 1,360698235 -2,7034604564
C 0,147286318 -0,9183225895 -3,0884758487
C 2,6040723677 -0,7221315087 -2,6481458863
H 1,9897427134 1,9072106351 -2,1715737978
H 0,2401904755 1,8295425389 -2,4570993786
H 1,3679220914 1,4761951286 -3,7827587305
H -0,8626223497 -0,5486521315 -2,8818561112
H 0,1827006601 -1,9802508107 -2,8146776412
H 0,3240405443 -0,8297609128 -4,1687067091
H 2,6501112073 -1,7843092642 -2,3727476474
H 3,401532248 -0,1870900112 -2,1115541287
H 2,8070581695 -0,6347510058 -3,7226563737
Energie au point zéro = -390,314859
```

III. B. 5. Structures phénylées

A4_{cis}

MP2 / cc-pVDZ

```

C  0,0979594767  0,3399598859 -0,1360233237
O  0,4160146427  0,9717343694  0,8700753952
N  1,0372535277 -0,2836703952 -0,9679853807
N -1,2012655555  0,1934547841 -0,6070347771
H  1,9496801901 -0,3322280521 -0,5254937197
H  0,7533824971 -1,1604011717 -1,3940961591
H -1,2882946127 -0,1192357948 -1,5682783567
C -2,367907979  0,7742687756 -0,056453879
C -3,5012387574  0,8693837834 -0,8945994608
C -4,7080836866  1,3924121324 -0,4039956996
C -4,7965418167  1,8333948886  0,9295504761
C -3,6653183079  1,7381938508  1,7598937954
C -2,4515874015  1,2086910357  1,2843787424
H -3,4353045261  0,5315937637 -1,9352375668
H -5,5753211675  1,4584642175 -1,0673915262
H -5,7333395669  2,245760764  1,3141610774
H -3,720876361  2,0765068037  2,7988270899
H -1,578686776  1,1433684309  1,932456608
Energie au point zéro = -454,932659

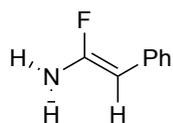
```

B3LYP / cc-pVDZ

```

C  0,0965379981  0,2594741817 -0,0783175514
O  0,398559113  0,6806810485  1,0299179847
N  1,0390176332 -0,3055939452 -0,934026032
N -1,1685720405  0,3305325659 -0,6342596712
H  1,9186550271 -0,5009998288 -0,4753740148
H  0,7452542837 -1,0103422304 -1,5976335195
H -1,2478586774  0,0616307858 -1,6049216204
C -2,3543153739  0,8391435963 -0,0631889606
C -3,5035402942  0,8435743791 -0,8743053933
C -4,7176332502  1,3201001719 -0,3812987851
C -4,8070760587  1,7991567895  0,9296040613
C -3,6635557551  1,7932764042  1,7329798496
C -2,438287134  1,3206105181  1,2539040431
H -3,4441713804  0,4704674692 -1,8992479158
H -5,5965705902  1,3157955737 -1,0267571304
H -5,7548337687  2,1721807525  1,3174122236
H -3,7175204052  2,1655400921  2,7567652026
H -1,5535655071  1,3264237476  1,8815005646
Energie au point zéro = -456,237826

```

B4_{cis}*MP2 / cc-pVDZ*

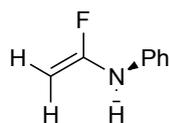
C	0,1666281669	0,1644205966	-0,1523160376
F	0,4614354716	0,5137227704	1,132381031
N	1,3320844345	-0,2076164681	-0,8144335876
C	-1,0890144723	0,2711467798	-0,6547299661
H	1,9324352344	-0,8080049895	-0,2521903907
H	1,160392024	-0,6055958001	-1,7335562277
H	-1,1984580601	-0,090088683	-1,6822989092
C	-2,2946765148	0,8220090647	-0,0212943622
C	-3,494380554	0,8090087382	-0,778330176
C	-4,6954869941	1,3152382359	-0,2558580888
C	-4,7283983157	1,8504513003	1,0453162157
C	-3,5459073017	1,8710098308	1,8088921931
C	-2,3423521653	1,3639424719	1,2891445272
H	-3,4790152868	0,3962958259	-1,7930293939
H	-5,6045632512	1,291629627	-0,8645289087
H	-5,6608263123	2,2463216023	1,4580646453
H	-3,5579150449	2,2851575908	2,8218197384
H	-1,442707701	1,392603578	1,904701033

Energie au point zéro = -462,850287

B3LYP / cc-pVDZ

C	0,1619694049	0,1696947236	-0,1568795286
F	0,4736685629	0,530360976	1,1153280189
N	1,311528846	-0,2210236051	-0,8225329227
C	-1,0895124308	0,2742307747	-0,6422125237
H	1,9577898522	-0,7588407152	-0,2545308621
H	1,1501020625	-0,6380549766	-1,7305709286
H	-1,2091680676	-0,0912037075	-1,66330974
C	-2,2962445902	0,8233038076	-0,0177623531
C	-3,4896871687	0,8176036715	-0,7725315763
C	-4,6837811885	1,3191781587	-0,2543688595
C	-4,7225920273	1,8446719308	1,0408021909
C	-3,5497997931	1,8586420304	1,8036152532
C	-2,3531395616	1,356911497	1,2891968426
H	-3,475501172	0,4119669121	-1,7857089921
H	-5,5872751204	1,2995671797	-0,8653038481
H	-5,6531777014	2,2380074043	1,4506476178
H	-3,5653086051	2,2658026796	2,8156478397
H	-1,4605979449	1,3808333303	1,9082277066

Energie au point zéro = -464,164654

B'4_{cis}*MP2 / cc-pVDZ*

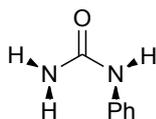
C	0,1106129721	0,5161622607	-0,1487714623
F	0,059164861	1,4678609535	0,8323702516
N	1,3556182667	0,4792939542	-0,760771673
C	-0,9959969201	-0,1892040916	-0,4538520458
H	1,3332883145	0,0741541045	-1,6916183267
C	2,5400621267	0,2059800145	-0,0202934625
H	-1,9500339721	0,0650997323	0,0052156568
H	-0,936224736	-0,998358317	-1,1804582841
C	3,7787008121	0,2748544324	-0,6914308344
C	4,9704696915	0,0048811313	0,0011339119
C	4,9398478112	-0,307339652	1,3737586932
C	3,7027023567	-0,363355035	2,0412061919
C	2,5017663098	-0,1172589489	1,3515870117
H	3,8024727941	0,5438970176	-1,7526752722
H	5,9250528413	0,0542748426	-0,5309350806
H	5,8688052873	-0,5052331807	1,915379008
H	3,6656345406	-0,6095738087	3,1064497059
H	1,5445989443	-0,1800625358	1,8749021971

Energie au point zéro = -462,837383

B3LYP / cc-pVDZ

C	0,0600485664	0,4361632261	-0,1233288401
F	-0,0152660823	1,2455906403	0,9715218908
N	1,3331116836	0,3947614059	-0,6563664572
C	-1,0487488862	-0,1440272372	-0,5915063214
H	1,3654968061	0,2066326482	-1,6480018056
C	2,5323031606	0,1671991163	0,0512138198
H	-2,0185375478	0,1061236743	-0,1711722071
H	-0,992164976	-0,8525938363	-1,4133575054
C	3,7412100227	0,2212907152	-0,6639155668
C	4,9551527254	-0,0037662838	-0,0151904514
C	4,987126614	-0,2730936734	1,3572490349
C	3,7839709107	-0,3230829812	2,0669679208
C	2,5601062282	-0,1109189868	1,4272303973
H	3,7269168749	0,4457520274	-1,7320854071
H	5,8826663512	0,0391208488	-0,5872415107
H	5,9363083618	-0,4420195212	1,8651277002
H	3,7911259515	-0,5363005976	3,1365128266
H	1,635715537	-0,1607583114	1,997538669

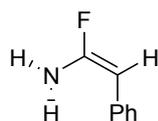
Energie au point zéro = -464,153203

A4_{trans}*MP2 / cc-pVDZ*

```
C -0,0569541134 -0,1047454868 -0,0279283677
O -0,1180826129 -0,4858917646 1,1425154797
N 1,0363292378 -0,3449794749 -0,847980703
N -1,0791461595 0,6611269824 -0,5912877205
H 1,6362677094 -1,0765709387 -0,4835982309
H 0,8857381042 -0,359427139 -1,8516055608
H -1,9209948653 0,6348776612 -0,0240512971
C -1,2160733957 1,0145199657 -1,9586795901
C -2,3881102934 0,6596255092 -2,6611917976
C -2,5490179781 1,0407089032 -4,0047780954
C -1,5307007359 1,7514154428 -4,667551606
C -0,3611317143 2,1031881855 -3,9677492964
C -0,208470492 1,7572937695 -2,6131183828
H -3,1673557327 0,085002651 -2,1502252815
H -3,464063198 0,766426204 -4,5377992896
H -1,651165859 2,0358709929 -5,716489363
H 0,4260650765 2,6742221146 -4,4686677526
H 0,6769351431 2,0689884938 -2,0525664799
Energie au point zéro = -454,933863
```

B3LYP / cc-pVDZ

```
C -0,0389444786 -0,0924619012 -0,0081765111
O -0,1465525348 -0,3924990102 1,1759284245
N 1,1289414144 -0,2819747632 -0,7185609623
N -1,1058175566 0,485426008 -0,6860044024
H 1,7900093626 -0,8793571022 -0,2421883306
H 1,0915517742 -0,3704689612 -1,7253140503
H -1,9530569752 0,447473602 -0,1348875078
C -1,2256205032 0,9202440097 -2,0244244418
C -2,4410822955 0,7003529623 -2,6965592872
C -2,6186960687 1,1526294269 -4,0044436057
C -1,5833311097 1,8158389524 -4,6717148903
C -0,3763756998 2,0406531509 -4,0041127816
C -0,1963498802 1,612766369 -2,6854914964
H -3,2453803981 0,1669840819 -2,1878377439
H -3,569328173 0,9746868019 -4,5082345707
H -1,7195218352 2,1605681386 -5,6965003317
H 0,4313661085 2,5764479051 -4,5038634582
H 0,7282569698 1,8443424011 -2,1603673875
Energie au point zéro = -456,237340
```

B4_{trans}*MP2 / cc-pVDZ*

```

C  0,0479427055 -0,0758112011 -0,0333789012
F  0,0294049295 -0,5170037766  1,2590224321
N  1,3209436257 -0,2143622054 -0,5695396302
C -1,0834815813  0,4385017545 -0,5756275784
H  1,815518291  -1,0096915874 -0,1710759636
H  1,3202199538 -0,2355857689 -1,5883555449
H -1,9707971476  0,4321659736  0,0613441619
C -1,1864997326  0,9226608966 -1,9617446685
C -2,3990166174  0,7411117334 -2,6731288349
C -2,5324526376  1,1821368821 -3,9998535589
C -1,4549468265  1,816133316  -4,6493191947
C -0,2523063775  2,0233025933 -3,9495114516
C -0,1214661245  1,5916118446 -2,6164776599
H -3,2375500544  0,2416943141 -2,1763764124
H -3,4771552148  1,0281088716 -4,5302781124
H -1,5571205231  2,1561128755 -5,6839409943
H  0,5811646834  2,5409275845 -4,4342897304
H  0,7964163068  1,8196379715 -2,0652216927
Energie au point zéro = -462,852538

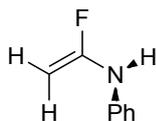
```

B3LYP / cc-pVDZ

```

C  0,0478476428 -0,0884079163 -0,0265980608
F -0,0612729644 -0,5463987703  1,2514533753
N  1,3666032069 -0,1331604632 -0,4313884272
C -1,064826248  0,3381552241 -0,6539103491
H  1,9193978701 -0,8116783306  0,0792167692
H  1,5020122027 -0,183480859  -1,4347393017
H -1,984896026  0,2320506258 -0,0810793335
C -1,1715334156  0,8675537594 -2,0162598351
C -2,4183024605  0,794229789  -2,6759869183
C -2,5832363201  1,2769109433 -3,9733916468
C -1,506392297  1,8555186863 -4,6556102561
C -0,2704471947  1,958510184  -4,0114933955
C -0,1032189663  1,4771754513 -2,7100055507
H -3,2659411557  0,3442281066 -2,156991098
H -3,55832701  1,2012820974 -4,4565531844
H -1,633489455  2,2328608669 -5,6704367372
H  0,570818301  2,4318286106 -4,5196997364
H  0,854021948  1,6344740665 -2,2142796487
Energie au point zéro = -464,165228

```

B'4_{trans}*MP2 / cc-pVDZ*

C	0,0326513295	0,0049007036	-0,1175259562
F	0,1551219458	-0,4115841495	1,1793029742
N	1,0184354188	-0,6059367415	-0,8859937591
C	-0,956239824	0,850775069	-0,4666536349
H	1,906963607	-0,672336416	-0,3940062997
C	1,123926178	-0,3415446102	-2,2775612732
H	-1,6867216172	1,1502252548	0,282219428
H	-1,0211170942	1,2220315139	-1,4872128821
C	2,3317695566	0,1449842354	-2,8171643382
C	2,456071394	0,340075576	-4,2048987997
C	1,3677926294	0,0795902155	-5,0569352274
C	0,1595584821	-0,3993972321	-4,5133432885
C	0,0372911972	-0,6241894959	-3,1322132521
H	3,1719103266	0,3670977433	-2,1506387333
H	3,3998751021	0,7107570878	-4,6153271672
H	1,4605819949	0,2425410675	-6,1341990085
H	-0,6873596142	-0,6184223369	-5,1701957468
H	-0,8882223913	-1,0234946107	-2,7088492218

Energie au point zéro = -462,838686

B3LYP / cc-pVDZ

C	-0,0023201769	0,0259318377	-0,0892509699
F	0,3084868261	-0,4325633326	1,1604984602
N	1,0755917882	-0,2052941553	-0,9154239278
C	-1,1978105882	0,5870890974	-0,2967983115
H	1,95539151	-0,2852676822	-0,4236827626
C	1,1527236702	-0,1252422001	-2,3154828392
H	-1,9169173232	0,6125586767	0,5158447012
H	-1,4547636636	1,0318722608	-1,2511796935
C	2,4179941713	0,0815729452	-2,895598766
C	2,5642915536	0,1171337296	-4,2815567512
C	1,4535533317	-0,0434975651	-5,1168726762
C	0,1975826898	-0,2524836154	-4,5407204557
C	0,0380077559	-0,2974276379	-3,1533464837
H	3,2894669502	0,2157371563	-2,2520625647
H	3,5539586811	0,2782682794	-4,7102924592
H	1,5666339151	-0,0079617816	-6,2000414189
H	-0,6768632083	-0,3919533097	-5,1773668602
H	-0,9427192618	-0,4923998293	-2,7278624076

Energie au point zéro = -464,153958

III. C. Polycyclisation des ynamides

III. C. 1. Polycyclisation

Les structures polycycliques sont obtenues à partir des ynamides correspondants en milieu superacide.

Seuls les produits synthétisés à Poitiers sont décrits dans cette partie.

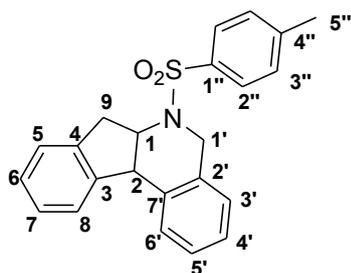
Procédure H : Procédure optimisée en milieu acide trifluorométhanesulfonique.

Dans un ballon refroidi à 0 °C, le dérivé d'ynamide (1 éq) et du dichlorométhane distillé (1 mL) sont introduits. Le mélange est agité sous atmosphère d'argon. L'acide trifluorométhanesulfonique (40 éq) est ajouté goutte à goutte. Le mélange réactionnel marron foncé obtenu est alors agité pendant 5 minutes, toujours à 0 °C, puis versé dans une solution aqueuse de NaOH 1M et de glace. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (X 3), puis les phases organiques sont lavées successivement à l'eau, à la saumure, séchées sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Les produits sont isolés par colonne flash chromatographie sur du gel de silice.

Procédure I : Procédure optimisée catalysée par l'acide *bis*-trifluorométhane-sulfonimide.

Dans un ballon refroidi à 0 °C contenant un mélange d'acide *bis*-trifluorométhanesulfonimide (0,2 éq) et de dichlorométhane distillé (200 µL), le dérivé d'ynamide (1 éq) et du dichlorométhane distillé (800 µL) sont ajoutés avec une canule. Le mélange est progressivement réchauffé à température ambiante, agité pendant 20 heures, puis hydrolysé avec une solution aqueuse de NaOH 1M. La phase aqueuse est extraite au dichlorométhane (X 3), et les phases organiques sont lavées successivement à l'eau, à la saumure, séchées sur du sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Les produits sont isolés par colonne flash chromatographie sur du gel de silice.

Composé 27d :



6,6a,7,11b-tétrahydro-6-tosyl-5H-indéno[2,1-c]isoquinoline

Ce composé a été obtenu à partir du *N*-benzyl-2-(2-méthylphényl)-*N*-tosyléthynamine **27a** (116 mg, 0,309 mmol) suivant la **procédure** générale **H**. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 90 / 10, de manière à obtenir le composé **27d** (88 mg, 76 %).

Ce composé a aussi été obtenu à partir du *N*-benzyl-2-(2-méthylphényl)-*N*-tosyléthynamine **27a** (100 mg, 0,267 mmol) suivant la **procédure** générale **I**. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 90 / 10, de manière à obtenir le composé **27d** (26 mg, 26 %).

Aspect : Solide jaune pâle.

Pf : 143,0 - 144,3 °C.

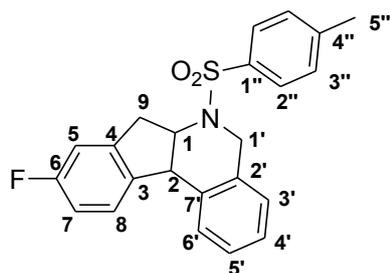
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 7,57 (d, 2 H, *J* = 8,2 Hz, **H_{2''}**), 7,20 - 7,08 (m, 9 H, **H_{ar}**), 7,02 (d_{large}, 1 H, *J* = 7,1 Hz, **H_{ar}**), 4,93 (dt, 1 H, *J* = 7,6 Hz, *J* = 7,2 Hz, **H₁**), 4,66 (d, 1 H, *J* = 15,9 Hz, **H_{1'}**), 4,28 (d, 1 H, *J* = 8,0 Hz, **H₂**), 4,11 (d, 1 H, *J* = 15,9 Hz, **H_{1'}**), 3,21 (dd, 1 H, *J* = 16,4 Hz, *J* = 7,7 Hz, **H₉**), 3,11 (dd, 1 H, *J* = 16,4 Hz, *J* = 6,6 Hz, **H₉**), 2,36 (s, 3 H, **H_{5''}**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 143,2 (**C_{ar}**), 142,9 (**C_{ar}**), 140,8 (**C_{ar}**), 136,4 (**C_{ar}**), 135,5 (**C_{ar}**), 132,6 (**C_{ar}**), 129,5 (CH, **C_{ar}**), 128,5 (CH, **C_{ar}**), 127,5 (CH, **C_{ar}**), 127,4 (CH, **C_{ar}**), 127,4 (CH, **C_{ar}**), 127,1 (CH, **C_{ar}**), 126,5 (CH, **C_{ar}**), 126,5 (CH, **C_{ar}**), 125,0 (CH, **C_{ar}**), 124,8 (CH, **C_{ar}**), 57,2 (CH, **C₁**), 46,4 (CH, **C₂**), 44,8 (CH₂, **C_{1'}**), 36,7 (CH₂, **C₉**), 21,6 (CH₃, **C_{5''}**).

SMHR (MALDI / TOF, ES⁺, CH₃CN) : *m* / *z* calculé pour C₂₃H₂₁NO₂S [M + H]⁺ : 376,1366, *m* / *z* trouvé : 376,1371.

IR (ATR) λ_{max} (cm⁻¹) : 3022, 2903, 1595, 1454, 1383, 1156, 1088, 1046, 906, 749, 709, 663.

Composé 52d :

**9-fluoro-6,6a,7,11b-tétrahydro-6-tosyl-5H-indéno[2,1-c]isoquinoline**

Ce composé a été obtenu à partir du *N*-benzyl-2-(4-fluoro-2-méthylphényl)-*N*-tosyléthynamine **52a** (100 mg, 0,254 mmol) suivant la **procédure** générale **H**. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 90 / 10, de manière à obtenir le composé **52d** (87 mg, 87 %).

Aspect : Solide blanc.

Pf : 107,3 - 108,6 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 7,56 (d, 2 H, *J* = 8,2 Hz, **H_{2''}**), 7,16 - 7,07 (m, 6 H, **H_{ar}**), 7,02 (d_{large}, 1 H, *J* = 7,1 Hz, **H_{ar}**), 6,87 (dd_{large}, 1 H, *J* = 8,7 Hz, *J* = 2,4 Hz, **H₅**), 6,82 (td_{large}, 1 H, *J* = 8,7 Hz, *J* = 2,5 Hz, **H₇**), 4,94 (dtd, 1 H, *J* = 7,8 Hz, *J* = 7,8 Hz, *J* = 1,0 Hz, **H₁**), 4,66 (d, 1 H, *J* = 15,7 Hz, **H_{1'}**), 4,25 (d, 1 H, *J* = 8,0 Hz, **H₂**), 4,10 (d, 1 H, *J* = 16,0 Hz, **H_{1'}**), 3,19 (dd, 1 H, *J* = 16,7 Hz, *J* = 7,7 Hz, **H₉**), 3,09 (dd, 1 H, *J* = 16,7 Hz, *J* = 6,5 Hz, **H₉**), 2,36 (s, 3 H, **H_{5''}**).

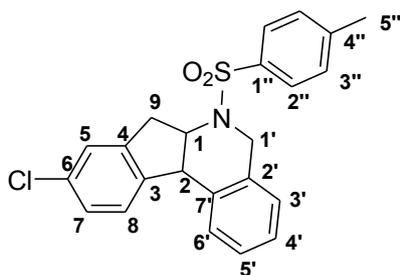
RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 162,6 (d, *J* = 245,1 Hz, **C₆**), 143,4 (**C_{ar}**), 142,9 (d, *J* = 8,4 Hz, **C₄**), 138,4 (d, *J* = 2,4 Hz, **C₃**), 136,4 (**C_{ar}**), 135,3 (**C_{ar}**), 132,6 (**C_{ar}**), 129,6 (CH, **C_{ar}**), 128,4 (CH, **C_{ar}**), 127,6 (CH, **C_{ar}**), 127,3 (CH, **C_{ar}**), 126,6 (CH, **C_{ar}**), 126,6 (CH, **C_{ar}**), 126,1 (d, CH, *J* = 8,8 Hz, **C₈**), 114,1 (d, CH, *J* = 22,5 Hz, **C₇**), 111,9 (d, CH, *J* = 22,2 Hz, **C₅**), 57,5 (CH, **C₁**), 45,7 (CH, **C₂**), 44,7 (CH₂, **C_{1'}**), 36,9 (CH₂, **C₉**), 21,6 (CH₃, **C_{5''}**).

RMN ¹⁹F {1H} (CDCl₃, 376 MHz, ppm) δ : - 115,32 (**F₆**).

SMHR (MALDI / TOF, ES⁺, CH₃CN) : *m* / *z* calculé pour C₂₃H₂₀FNO₂S [M + H]⁺ : 394,1272, *m* / *z* trouvé : 394,1276.

IR (ATR) λ_{max} (cm⁻¹) : 2915, 1596, 1483, 1325, 1245, 1157, 1084, 1038, 976, 883, 851, 814, 751, 694.

Composé 53d :



9-chloro-6,6a,7,11b-tétrahydro-6-tosyl-5H-indéno[2,1-c]isoquinoline

Ce composé a été obtenu à partir du *N*-benzyl-2-(4-chloro-2-méthylphényl)-*N*-tosyléthynamine **53a** (100 mg, 0,244 mmol) suivant la **procédure** générale **H**. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 90 / 10, de manière à obtenir le composé **53d** (51 mg, 51 %).

Aspect : Solide blanc.

Pf : 140,1 - 141,3 °C

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 7,55 (d, 2 H, $J = 8,3$ Hz, **H_{2''}**), 7,16 - 7,01 (m, 9 H, **H_{ar}**), 4,93 (dtd, 1 H, $J = 7,7$ Hz, $J = 7,7$ Hz, $J = 1,0$ Hz, **H₁**), 4,66 (d, 1 H, $J = 15,8$ Hz, **H_{1'}**), 4,25 (d, 1 H, $J = 8,0$ Hz, **H₂**), 4,08 (d, 1 H, $J = 16,0$ Hz, **H_{1'}**), 3,18 (dd, 1 H, $J = 16,7$ Hz, $J = 7,7$ Hz, **H₉**), 3,08 (dd, 1 H, $J = 16,7$ Hz, $J = 6,5$ Hz, **H₉**), 2,36 (s, 3 H, **H_{5''}**).

¹³C NMR (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 143,2 (**C_{ar}**), 142,6 (**C_{ar}**), 141,2 (**C_{ar}**), 136,2 (**C_{ar}**), 134,8 (**C_{ar}**), 133,2 (**C_{ar}**), 132,5 (**C_{ar}**), 129,4 (CH, **C_{ar}**), 128,2 (CH, **C_{ar}**), 127,5 (CH, **C_{ar}**), 127,2 (CH, **C_{ar}**), 127,2 (CH, **C_{ar}**), 126,6 (CH, **C_{ar}**), 126,5 (CH, **C_{ar}**), 125,9 (CH, **C_{ar}**), 124,9 (CH, **C_{ar}**), 57,2 (CH, **C₁**), 45,8 (CH, **C₂**), 44,6 (CH₂, **C_{1'}**), 36,6 (CH₂, **C₉**), 21,4 (CH₃, **C_{5''}**).

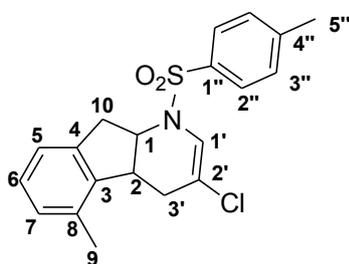
SMHR (MALDI / TOF, ES⁺, CH₃CN) : m / z calculé pour C₂₃H₂₀ClNO₂S [M + H]⁺ : 410,0976, m / z trouvé : 410,0981.

IR (ATR) λ_{\max} (cm⁻¹) : 2918, 1704, 1595, 1452, 1327, 1158, 1109, 1040, 975, 894, 874, 812, 746.

Composé 64d et 64d' :

Ces composés ont été obtenus à partir du *N*-(2-chloroallyl)-2-(2,6-diméthylphényl)-*N*-tosyléthynamine **64a** (106,2 mg, 0,284 mmol) suivant la **procédure générale H**. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 95 / 5, de manière à obtenir les composés **64d** (28,3 mg, 27 %) et **64d'** (21,3 mg, 20 %).

Ces composés ont aussi été obtenu à partir du *N*-(2-chloroallyl)-2-(2,6-diméthylphényl)-*N*-tosyléthynamine **64a** (105,0 mg, 0,281 mmol) suivant la **procédure générale I**. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 95 / 5, de manière à obtenir les composés **64d** (31,8 mg, 30 %) et **64d'** (32,0 mg, 30 %).

Composé 64d :**3-chloro-4,4a,9,9a-tétrahydro-5-méthyl-1-tosyl-1H-indéno[2,1-b]pyridine**

Aspect : Solide blanc.

Pf : 143,4 - 144,4 °C.

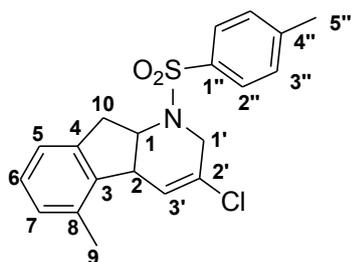
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 7,72 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz, **H_{2''}**), 7,34 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz, **H_{3''}**), 7,13 - 7,04 (m, 3 H, **H_{ar}** et **H_{1'}**), 6,98 (d, 1 H, *J* = 7,3 Hz, **H_{ar}**), 4,30 (dt, 1 H, *J* = 10,8 Hz, *J* = 7,2 Hz, **H₁**), 3,22 (dd, 1 H, *J* = 15,2 Hz, *J* = 7,4 Hz, **H₁₀**), 2,89 - 2,78 (m, 2 H, **H₁₀** et **H₂**), 2,52 (dd, 1 H, *J* = 17,6 Hz, *J* = 6,9 Hz, **H_{3'}**), 2,45 (s, 3 H, **H_{5''}**), 2,22 (s, 3 H, **H₉**), 2,03 (ddd, 1 H, *J* = 17,6 Hz, *J* = 10,2 Hz, *J* = 2,5 Hz, **H_{3'}**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 144,3 (**C_{ar}**), 143,0 (**C_{ar}**), 138,2 (**C_{ar}**), 135,5 (**C_{ar}**), 132,9 (**C_{ar}**), 130,1 (CH, **C_{3''}**), 128,3 (CH, **C_{ar}** ou **C_{alcène}**), 127,7 (CH, **C_{ar}** ou **C_{alcène}**), 127,2 (CH, **C_{2''}**), 122,9 (CH, **C_{ar}** ou **C_{alcène}**), 121,3 (CH, **C_{ar}** ou **C_{alcène}**), 113,7 (**C_{2'}**), 55,4 (CH, **C₁**), 37,3 (CH, **C₂**), 37,2 (CH₂, **C₁₀**), 31,4 (CH₂, **C_{3'}**), 21,7 (CH₃, **C_{5''}**), 18,6 (CH₃, **C₉**).

SMHR (MALDI / TOF, ES⁺, CH₃CN) : *m* / *z* calculé pour C₂₀H₂₀ClNO₂S [M + H]⁺ : 374,0976, *m* / *z* trouvé : 374,0979.

IR (ATR) λ_{max} (cm⁻¹) : 2922, 1665, 1595, 1442, 1356, 1235, 1161, 1092, 1001, 813, 773, 704.

Composé 64d' :



3-chloro-2,4a,9,9a-tétrahydro-5-méthyl-1-tosyl-1H-indéno[2,1-b]pyridine

Aspect : Solide blanc.

Pf : 183,1 - 184,4 °C.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 7,77 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz, **H**_{2''}), 7,35 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz, **H**_{3''}), 7,08 (t, 1 H, *J* = 7,5 Hz, **H**₆), 6,97 (t_{large}, 2 H, *J* = 7,9 Hz, **H**₅ et **H**₇), 5,74 - 5,72 (m, 1 H, **H**_{3'}), 4,85 (dt, 1 H, *J* = 10,3 Hz, *J* = 7,8 Hz, **H**₁), 4,33 (ddd, 1 H, *J* = 17,3 Hz, *J* = 1,5 Hz, *J* = 1,5 Hz, **H**_{1'}), 3,79 (dt, 1 H, *J* = 17,4 Hz, *J* = 2,4 Hz, **H**_{1'}), 3,76 - 3,71 (m, 1 H, **H**₂), 2,90 (dd, 1 H, *J* = 15,4 Hz, *J* = 10,4 Hz, **H**₁₀), 2,75 (dd, 1 H, *J* = 15,5 Hz, *J* = 8,2 Hz, **H**₁₀), 2,47 (s, 3 H, **H**_{5''}), 2,25 (s, 3 H, **H**₉).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 144,0 (C_{ar}), 139,3 (C_{ar}), 139,2 (C_{ar}), 136,5 (C_{ar}), 133,7 (C_{ar}), 130,0 (CH, C_{3''}), 128,6 (CH, C_{ar}), 128,0 (CH, C_{ar}), 127,4 (CH, C_{2''}), 126,6 (C_{2'}), 123,2 (CH, C_{3'}), 122,7 (CH, C_{ar}), 54,5 (CH, C₁), 44,5 (CH₂, C_{1'}), 43,3 (CH, C₂), 31,6 (CH₂, C₁₀), 21,7 (CH₃, C_{5''}), 18,4 (CH₃, C₉).

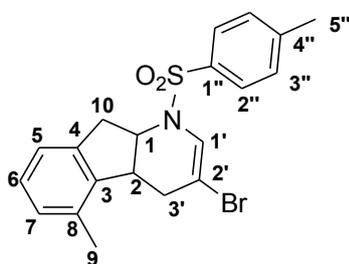
SMHR (MALDI / TOF, ES⁺, CH₃CN) : m / z calculé pour C₂₀H₂₀ClNO₂S [M + H]⁺ : 374,0976, m / z trouvé : 374,0980.

IR (ATR) λ_{max} (cm⁻¹) : 2895, 1664, 1597, 1453, 1341, 1162, 1092, 917, 879, 814, 770, 705.

Composé 65d et 65d' :

Ces composés ont été obtenus à partir du *N*-(2-bromoallyl)-2-(2,6-diméthylphényl)-*N*-tosyléthynamine **65a** (53,7 mg, 0,128 mmol) suivant la **procédure générale H**. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 96 / 4, de manière à obtenir les composés **65d** (4,8 mg, 9 %) et **65d'** (10,3 mg, 19 %).

Ces composés ont aussi été obtenus à partir du *N*-(2-bromoallyl)-2-(2,6-diméthylphényl)-*N*-tosyléthynamine **65a** (50,9 mg, 0,122 mmol) suivant la **procédure générale I**. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 96 / 4, de manière à obtenir les composés **65d** (2,2 mg, 4 %) et **65d'** (12,1 mg, 24 %).

Composé 65d :**3-bromo-4,4a,9,9a-tétrahydro-5-méthyl-1-tosyl-1H-indéno[2,1-b]pyridine**

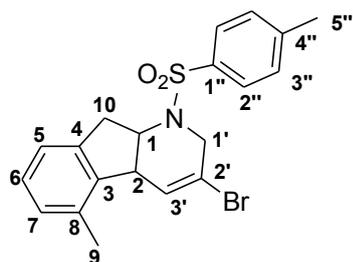
Aspect : Solide blanc.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 7,71 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz, **H_{2''}**), 7,34 (d, 2 H, *J* = 8,5 Hz, **H_{3''}**), 7,31 (d, 1 H, *J* = 2,5 Hz, **H_{1'}**), 7,09 (t, 1 H, *J* = 7,4 Hz, **H₆**), 7,05 (d_{large}, 1 H, *J* = 7,2 Hz, **H₅** ou **H₇**), 6,97 (d_{large}, 1 H, *J* = 7,3 Hz, **H₅** ou **H₇**), 4,30 (dt, 1 H, *J* = 10,8 Hz, *J* = 7,1 Hz, **H₁**), 3,21 (dd, 1 H, *J* = 15,2 Hz, *J* = 7,3 Hz, **H₁₀**), 2,90 - 2,79 (m, 2 H, **H₁₀** et **H₂**), 2,62 (dd, 1 H, *J* = 17,6 Hz, *J* = 6,8 Hz, **H_{3'}**), 2,45 (s, 3 H, **H_{5''}**), 2,21 (s, 3 H, **H₉**), 2,11 (ddd, 1 H, *J* = 17,6 Hz, *J* = 10,2 Hz, *J* = 2,6 Hz, **H_{3'}**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 144,3 (**C_{ar}**), 143,0 (**C_{ar}**), 138,3 (**C_{ar}**), 135,5 (**C_{ar}**), 132,9 (**C_{ar}**), 130,2 (CH, **C_{3''}**), 128,3 (CH, **C_{ar}**), 127,7 (CH, **C_{ar}**), 127,2 (CH, **C_{2''}**), 123,7 (CH, **C_{1'}**), 123,0 (CH, **C_{ar}**), 101,4 (**C_{2'}**), 55,2 (CH, **C₁**), 37,9 (CH, **C₂**), 37,3 (CH₂, **C₁₀**), 33,1 (CH₂, **C_{3'}**), 21,8 (CH₃, **C_{5''}**), 18,6 (CH₃, **C₉**).

SMHR (ESI, CH₂Cl₂) : m / z calculé pour C₂₀H₂₀BrNO₂S [M]⁺ : 417,0398, m / z trouvé : 417.0401.

Composé 65d' :



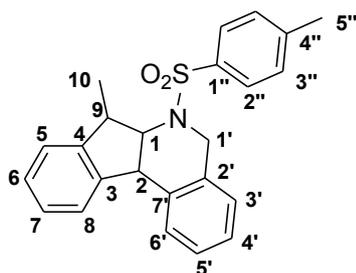
3-bromo-2,4a,9,9a-tétrahydro-5-méthyl-1-tosyl-1H-indéno[2,1-b]pyridine

Aspect : Solide blanc.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 7,76 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz, **H_{2''}**), 7,35 (d, 2 H, *J* = 7,9 Hz, **H_{3''}**), 7,09 (t, 1 H, *J* = 7,5 Hz, **H₆**), 6,97 (t_{large}, 2 H, *J* = 7,5 Hz, **H₅** et **H₇**), 5,95 - 5,93 (m, 1 H, **H_{3'}**), 4,86 (dt, 1 H, *J* = 10,3 Hz, *J* = 7,8 Hz, **H₁**), 4,43 (ddd, 1 H, *J* = 17,6 Hz, *J* = 1,5 Hz, *J* = 1,5 Hz, **H_{1'}**), 3,84 (dt, 1 H, *J* = 17,6 Hz, *J* = 2,5 Hz, **H_{1'}**), 3,73 - 3,68 (m, 1 H, **H₂**), 2,90 (dd, 1 H, *J* = 15,4 Hz, *J* = 10,4 Hz, **H₁₀**), 2,74 (dd, 1 H, *J* = 15,5 Hz, *J* = 8,2 Hz, **H₁₀**), 2,47 (s, 3 H, **H_{5''}**), 2,24 (s, 3 H, **H₉**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 144,1 (**C_{ar}**), 139,4 (**C_{ar}**), 139,0 (**C_{ar}**), 136,5 (**C_{ar}**), 133,7 (**C_{ar}**), 130,0 (CH, **C_{3''}**), 128,6 (CH, **C₅** ou **C₇**), 128,0 (CH, **C₆**), 127,4 (CH, **C_{2''}**), 127,1 (**C_{3'}**), 123,2 (CH, **C_{3'}**), 122,7 (CH, **C₅** ou **C₇**), 116,2 (**C_{2'}**), 54,3 (CH, **C₁**), 46,2 (CH₂, **C_{1'}**), 44,5 (CH, **C₂**), 31,7 (CH₂, **C₁₀**), 21,8 (CH₃, **C_{5''}**), 18,5 (CH₃, **C₉**).

SMHR (ESI, CH₂Cl₂) : m / z calculé pour C₂₀H₂₀BrNO₂S [M]⁺ : 417,0398, m / z trouvé : 417.0402.

Composé 66d:**6,6a,7,11b-tétrahydro-7-méthyl-6-tosyl-5H-indéno[2,1-c]isoquinoline**

Ce composé a été obtenu à partir du *N*-benzyl-2-(2-éthylphényl)-*N*-tosyléthynamine **66a** (100 mg, 0,257 mmol) suivant la procédure générale **H**. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 90 / 10, de manière à obtenir le composé **66d** (74 mg, 74 %).

Ce composé a aussi été obtenu à partir du *N*-benzyl-2-(2-éthylphényl)-*N*-tosyléthynamine **66a** (106 mg, 0,272 mmol) suivant la **procédure** générale **I**. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 90 / 10, de manière à obtenir le composé **66d** (68 mg, 64 %).

Aspect : Solide jaune pâle.

Pf : 137,3 - 138,8 °C

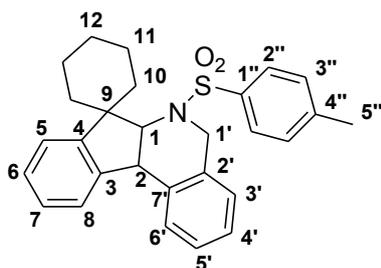
RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 7,53 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz, **H_{2''}**), 7,24 - 7,14 (m, 5 H, **H_{ar}**), 7,11 - 7,05 (m, 4 H, **H_{ar}**), 7,01 - 6,98 (m, 1 H, **H_{ar}**), 4,84 (d, 1 H, *J* = 17,1 Hz, **H_{1'}**), 4,47 (td, 1 H, *J* = 7,7 Hz, *J* = 1,0 Hz, **H_{1'}**), 4,30 (d, 1 H, *J* = 17,2 Hz, **H_{1'}**), 4,07 (d, 1 H, *J* = 8,0 Hz, **H₂**), 3,43 (p, 1 H, *J* = 7,0 Hz, **H₉**), 2,32 (s, 3 H, **H_{5''}**), 1,44 (d, 3 H, *J* = 6,9 Hz, **H₁₀**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 145,1 (**C_{ar}**), 143,1 (**C_{ar}**), 142,5 (**C_{ar}**), 137,2 (**C_{ar}**), 135,2 (**C_{ar}**), 131,7 (**C_{ar}**), 129,4 (CH, **C_{ar}**), 128,7 (CH, **C_{ar}**), 127,7 (CH, **C_{ar}**), 127,4 (CH, **C_{ar}**), 127,2 (CH, **C_{ar}**), 127,2 (CH, **C_{ar}**), 126,4 (CH, **C_{ar}**), 126,3 (CH, **C_{ar}**), 125,0 (CH, **C_{ar}**), 123,8 (CH, **C_{ar}**), 64,3 (CH, **C₁**), 44,3 (CH₂, **C_{1'}**), 43,2 (CH, **C₂**), 42,0 (CH, **C₉**), 21,5 (CH₃, **C_{5''}**), 17,7 (CH₃, **C₁₀**).

SMHR (MALDI / TOF, ES⁺, CH₃CN) : m/z calculé pour C₂₄H₂₃NO₂S [M + H]⁺ : 390,1522, m / z trouvé : 390,1527.

IR (ATR) λ_{max} (cm⁻¹) : 2959, 2923, 1596, 1477, 1455, 1328, 1155, 1085, 1030, 955, 895, 846, 801, 751, 712.

Composé 67d:



6,6a,7,11b-tétrahydro-7-spiro[4,5]-6-tosyl-5H-indéno[2,1-c]isoquinoline

Ce composé a été obtenu à partir du *N*-benzyl-2-(2-cyclohexylphényl)-*N*-tosyléthynamine **67a** (104,4 mg, 0,235 mmol) suivant la procédure générale **H** à -50 °C. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 95 / 5, de manière à obtenir le composé **67d** (32,5 mg, 31 %).

Ce composé a aussi été obtenu à partir du *N*-benzyl-2-(2-cyclohexylphényl)-*N*-tosyléthynamine **67a** (94,7 mg, 0,213 mmol) suivant la procédure générale **I** à -50 °C. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 95 / 5, de manière à obtenir le composé **67d** (41 mg, 43 %).

Aspect : Solide visqueux blanc.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 7,30 (d_{large}, 1 H, *J* = 7,6 Hz, **H_{ar}**), 7,22 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz, **H_{2''}** ou **H_{3''}**), 7,15 (t_{large}, 1 H, *J* = 7,5 Hz, **H_{ar}**), 7,04 (t_{large}, 1 H, *J* = 7,2 Hz, **H_{ar}**), 6,99 (td, 1 H, *J* = 7,4 Hz, *J* = 1,1 Hz, **H_{ar}**), 6,95 - 6,88 (m, 2 H, **H_{ar}**), 6,84 (d, 2 H, *J* = 7,9 Hz, **H_{2''}** ou **H_{3''}**), 6,73 (d_{large}, 1 H, *J* = 7,3 Hz, **H_{ar}**), 6,50 (d_{large}, 1 H, *J* = 7,6 Hz, **H_{ar}**), 4,86 (dd, 1 H, *J* = 8,0 Hz, *J* = 1,6 Hz, **H₁**), 4,45 (dd, 1 H, *J* = 16,2 Hz, *J* = 1,6 Hz, **H_{1'}**), 4,38 (d, 1 H, *J* = 8,0 Hz, **H₂**), 3,48 (d, 1 H, *J* = 16,2 Hz, **H_{1'}**), 2,37 - 2,28 (m, 1 H, **H₁₀** ou **H₁₁** ou **H₁₂**), 2,26 (s, 3 H, **H_{5''}**), 2,17 - 2,10 (m, 1 H, **H₁₀** ou **H₁₁** ou **H₁₂**), 2,04 - 1,96 (m, 1 H, **H₁₀** ou **H₁₁** ou **H₁₂**), 1,87 - 1,79 (m, 3 H, **H₁₀** ou **H₁₁** ou **H₁₂**), 1,73 - 1,68 (m, 2 H, **H₁₀** ou **H₁₁** ou **H₁₂**), 1,53 - 1,42 (m, 2 H, **H₁₀** ou **H₁₁** ou **H₁₂**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 151,5 (**C_{ar}**), 142,3 (**C_{ar}**), 141,6 (**C_{ar}**), 137,7 (**C_{ar}**), 136,6 (**C_{ar}**), 134,1 (**C_{ar}**), 128,9 (CH, **C_{2''}** ou **C_{3''}**), 128,1 (CH, **C_{ar}**), 127,4 (CH, **C_{2''}** ou **C_{3''}**), 127,3 (CH, **C_{ar}**), 127,2 (2 CH, **C_{ar}**), 127,1 (CH, **C_{ar}**), 126,1 (CH, **C_{ar}**), 124,9 (CH, **C_{ar}**), 122,5 (CH, **C_{ar}**), 66,6 (CH, **C₁**), 51,4 (**C₉**), 46,6 (CH₂, **C_{1'}**), 45,2 (CH, **C₂**), 40,3 (CH₂, **C₁₀** ou **C₁₁** ou **C₁₂**), 32,2 (CH₂, **C₁₀** ou **C₁₁** ou **C₁₂**), 25,9 (CH₂, **C₁₀** ou **C₁₁** ou **C₁₂**), 23,0 (CH₂, **C₁₀** ou **C₁₁** ou **C₁₂**), 22,2 (CH₂, **C₁₀** ou **C₁₁** ou **C₁₂**), 21,4 (CH₃, **C_{5''}**).

SMHR (MALDI / TOF, ES⁺, CH₃CN) : m/z calculé pour C₂₈H₂₉NO₂S [M + H]⁺ : 444,1992, m / z trouvé : 444,1995.

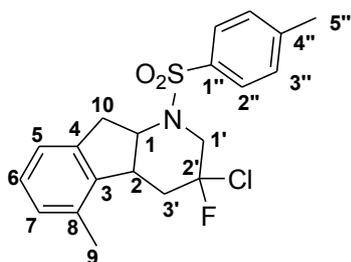
III. C. 2. Polycyclisation fluoration

La structure polycyclique fluorée est obtenue à partir de l'ynamide correspondant en milieu superacide HF anhydre.

Procédure J : Procédure en milieu HF anhydre

A un volume de 3 mL d'acide fluorhydrique anhydre maintenu à -50 °C dans un réacteur en Téflon[®], le dérivé d'ynamide est ajouté. Le mélange est agité magnétiquement à la même température pendant 5 minutes. Le mélange réactionnel est ensuite neutralisé avec une solution aqueuse glacée de carbonate de sodium saturée, puis extrait au dichlorométhane (X 3). Les phases organiques sont séchées sur sulfate de magnésium anhydre, filtrées et évaporées sous vide. Les produits sont isolés par colonne flash chromatographie sur du gel de silice.

Composé 64e :



3-chloro-3-fluoro-2,3,4,4a,9,9a-héxahydro-5-méthyl-1-tosyl-1H-indéno[2,1-b]pyridine

Ce composé a été obtenu à partir du *N*-(2-chloroallyl)-2-(2,6-diméthylphényl)-*N*-tosyléthynamine **64a** (148,1 mg, 0,396 mmol) suivant la **procédure générale J**. Le brut réactionnel a été purifié sur gel de silice avec l'éluant éther de pétrole / acétate d'éthyle 96 / 4, de manière à obtenir le composé **64e** (55,6 mg, 36 %).

Aspect : Solide visqueux incolore.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 7,75 (d, 2 H, *J* = 8,3 Hz, **H_{2''}**), 7,32 (d, 2 H, *J* = 8,0 Hz, **H_{3''}**), 7,09 (t, 1 H, *J* = 7,5 Hz, **H₆**), 7,03 (d_{large}, 1 H, *J* = 7,3 Hz, **H₅** ou **H₇**), 6,97 (d_{large}, 1 H, *J* = 7,5 Hz, **H₅** ou **H₇**), 4,53 - 4,44 (m, 2 H, **H₁** et **H_{1'}**), 3,44 (dd, 1 H, *J* = 30,8 Hz, *J* = 14,5 Hz, **H_{1'}**), 3,28 (p, 1 H, *J* = 6,4 Hz, **H₂**), 3,01 (dd_{large}, 1 H, *J* = 15,4 Hz, *J* = 10,9 Hz, **H₁₀**), 2,89 (dd, 1 H, *J* = *J* = 15,4 Hz, *J* = 7,8 Hz, **H₁₀**), 2,77 - 2,68 (m, 1 H, **H_{3'}**), 2,45 (s, 3 H, **H_{5''}**), 2,23 (s, 3 H, **H₉**), 1,76 (ddd, 1 H, *J* = 37,2 Hz, *J* = 14,5 Hz, *J* = 12,4 Hz, **H_{3'}**)

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 143,9 (**C_{ar}**), 141,7 (**C_{ar}**), 139,1 (**C_{ar}**), 137,0 (**C_{ar}**), 133,4 (**C_{ar}**), 129,9 (CH, **C_{3''}**), 128,5 (CH, **C₅** ou **C₇**), 127,8 (CH, **C₆**), 127,5 (CH, **C_{2''}**), 123,0 (CH, **C₅** ou **C₇**), 107,3 (d, *J* = 250,1 Hz, **C_{2'}**), 54,9 (CH, **C₁**), 50,0 (d, CH₂, *J* = 23,9 Hz, **C_{1'}**), 39,8 (d, CH₂, *J* = 22,6 Hz, **C_{3'}**), 39,0 (CH, **C₂**), 31,5 (CH₂, **C₁₀**), 21,7 (CH₃, **C_{5''}**), 18,5 (CH₃, **C₉**).

RMN ¹⁹F {1H} (CDCl₃, 376 MHz, ppm) δ : - 115,83 (**F_{2'}**).

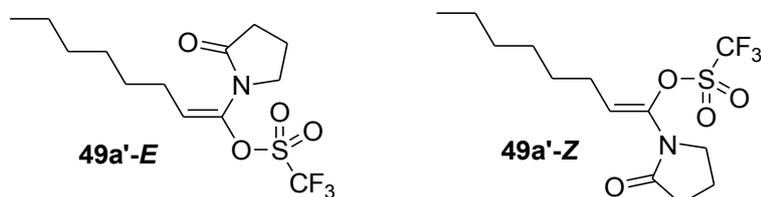
SMHR (Q-TOF, ES⁺, CH₃CN) : m / z calculé pour C₂₀H₂₁ClFNO₂S [M + Na]⁺ : 416,0863, m / z trouvé : 416,0858.

III. C. 3. RMN *in situ* à basse température

Procédure K : Procédure en milieu superacide de RMN *in situ* à basse température

A un mélange d'acide trifluorométhanesulfonique (5 éq) dans le CD₂Cl₂ maintenu à -20 °C dans un réacteur en Téflon[®], le 1-(oct-1-ynyl)pyrrolidin-2-one **49a** est ajouté. Le mélange résultant est directement introduit dans un tube RMN en Téflon[®], lui-même introduit dans un tube RMN standard en verre dans lequel du CD₂Cl₂ est introduit entre les deux tubes en tant que référence externe. L'intermédiaire **49a'** est observé par des expériences de spectrométrie RMN ¹H, ¹⁹F, ¹³C et DEPT 135 du mélange réactionnel.

Intermédiaire 49a' :



RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 7, 6,05 (t, CH, *J* = 7,9 Hz, **H_{alcène}**), 5,90 (t, CH, *J* = 7,8 Hz, **H_{alcène}**), 4,13 – 4,07 (m, CH₂, **H_{lactame}**), 3,25 (t, CH₂, *J* = 8,1 Hz, **H_{lactame}**), 3,20 (t, CH₂, *J* = 8,1 Hz, **H_{lactame}**), 2,48 (p, CH₂, *J* = 7,7 Hz, **H_{lactame}**), 2,41 (p, CH₂, *J* = 7,7 Hz, **H_{lactame}**), 2,29 (q, CH₂, *J* = 7,6 Hz, **H_{alkyle}**), 2,01 (q, CH₂, *J* = 7,6 Hz, **H_{alkyle}**), 1,48 – 1,37 (m, CH₂, **H_{alkyle}**), 1,30 - 1,18 (m, CH₂, **H_{alkyle}**), 1,05 - 0,95 (m, CH₂, **H_{alkyle}**), 0,87 - 0,79 (m, CH₃, **H_{alkyle}**).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 183,9 (C=O), 183,2 (C=O), 129,5 (CH, **C_{alcène}**), 129,2 (**C_{alcène}**), 128,0 (**C_{alcène}**), 127,7 (CH, **C_{alcène}**), 118,1 (q, *J* = 327,2 Hz, **CF₃**), 28,5 (CH₂), 27,4 (CH₂), 26,5 (CH₂), 25,8 (CH₂), 22,3 (CH₂), 22,3 (CH₂), 17,9 (CH₂), 17,6 (CH₂), 13,6 (CH₃), 13,6 (CH₃).

RMN ¹⁹F {1H} (CDCl₃, 376 MHz, ppm) δ : - 72,35 (**CF₃**), - 73,74 (**CF₃**).

Bibliographie

1. *Chimie Bioorganique et Médicinale du Fluor*, Begué J.-P., Bonnet-Delpon D., CNRS Edition, Paris, **2005**, 1 - 25.
2. Moissan H., *C. R. Acad. Sc.*, **1886**, 103, 202.
3. Heidelberger C., Chaudhuri N. K., Danneberg P., Mooren D., Griesbach L., Duschinsky R., Schnitzer R. J., Pleven E., Scheiner J., *Nature*, **1957**, 179 (4561), 663 - 666.
4. Bégué J.-P., Bonnet-Delpon D., *L'Actualité Chimique*, **2006**, 301-302, 83 - 87.
5. Hunter L., *Beilstein J. Org. Chem.*, **2010**, 6 (38).
6. *Chemistry of Organic Fluorine Compounds II*, Hudlicky M., Pavlath A. E., American Chemical Society, Washington D. C., **1995**, 977 - 1020.
7. Smart B. E., *J. Fluorine Chem.*, **2001**, 109 (1), 3 - 11.
8. Biffinger J. C., Kim H. W., DiMagno S. G., *ChemBioChem*, **2004**, 5 (5), 622 - 627.
9. Sangster J., *J. Phys. Chem. Ref. Data.*, **1989**, 18 (3), 1111 - 1127.
10. Freed B. K., Biesecker J., Middleton W. J., *J. Fluorine Chem.*, **1990**, 48 (1), 63 - 75.
11. *Organofluorine Chemistry : Principles and Commercial Applications*, Bank R. E., Smart B. E., Tatlow J. C., Eds Plenum Press, New York, **1994**, 57 - 88.
12. Howard J. A. K., Hoy V. J., O'Hagan D., Smith G. T., *Tetrahedron*, **1996**, 52 (38), 12613 - 12622.
13. Schneider H. J., *Chem. Sci.*, **2012**, 3 (5), 1381 - 1394.
14. Parsch J., Engels J. W., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124 (20), 5664 - 5672.
15. Morgenthaler M., Scheizer E., Hoffmann-Röder A., Benini F., Martin R. E., Jaeschke G., Wagner B., Fischer H., Bendels S., Zimmerli D., Schneider J., Diederich F., Kansy M., Müller K., *ChemMedChem*, **2007**, 2 (8), 1100 - 1115.
16. Zimmer L. E., Sparr C., Gilmour R., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, 50 (50), 11860 - 11871.
17. O'Hagan D., *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37 (2), 308 - 319.
18. Briggs C. R. S., Allen M. J., O'Hagan D., Tozer D. J., Slawin A. M. Z., Goeta A. E., Howard J. A. K., *Org. Biomol. Chem.*, **2004**, 2 (5), 732 - 740.
19. Sum A. M., Lankin D. C., Hardcastle K., Snyder J. P., *Chem. Eur. J.*, **2005**, 11 (5), 1579 - 1591.
20. Carroll T. X., Thomas T. D., Bergersen H., Borve K. J., Saethre L. J., *J. Org. Chem.*, **2006**, 71 (5), 1961 - 1968.
21. Blint R. J., McMahon T. B., Beauchamp J. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96 (5), 1269 - 1278.
22. Williamson A. D., LeBreton P. R., Beauchamp J. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1976**, 98 (10), 2705 - 2709.
23. Olah G. A., Prakash G. K. S., Krishnamurthy V. V., *J. Org. Chem.*, **1983**, 48 (25), 5116 - 5117.

24. Farnham W. B., *Chem. Rev.*, **1996**, *96* (5), 1633 - 1640.
25. Dolbier W. R. Jr., *Chem. Rev.*, **1996**, *96* (5), 1557 - 1584.
26. Wedepohl K. H., *Geochim. Cosmochim. Ac.*, **1995**, *59* (7), 1217 - 1232.
27. Smith J. V., *Nature*, **1981**, *289*, 762 - 765.
28. O'Hagan, Harper D. B., *J. Fluorine Chem.*, **1999**, *100*, 127 - 133.
29. Morton G. O., Lancaster J. E., Van Lear G. E., Fulmor W., Meyer W. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, *91* (6), 1535 - 1537.
30. Sanada M., Miyano T., Iwadare S., Williamson J. M., Arison B. H., Smith J. L., Douglas A. W., Liesch J. M., Inamine E., *J. Antibiot.*, **1986**, *39* (2), 259 - 265.
31. Ritter S. K., *Chem. Eng. News*, **2012**, *90* (9), 10 - 17.
32. Wang J., Rosello M. S., Acena J. L., Del Pozo C; Sorochinsky A. E., Fustero S., Sholoshonok V. A., Liu H., *Chem. Rev.*, **2014**, *114*, 2432 - 2506.
33. Ebner K., Singewald N., *Amino Acids*, **2006**, *31*, 251 - 272.
34. Jiang J., Bunda J. L., Doss G. A., Chicchi G. G., Kurtz M. M., Tsao K.-L. C., Tong X., Zheng S., Uthagrove A., Samuel K., Tschirret-Guth R., Kumar S., Wheeldon A., Carlson E. J., Hargreaves R., Burns D., Hamill T., Ryan C., Krause S. M., Eng W.S., DeVita R. J., Mills S. G., *J. Med. Chem.*, **2009**, *52* (9), 3039 - 3046.
35. Jacobs R. T., Bernstein P. R., Cronk L. A., Vacek E. P., Newcomb L. F., Abarony D., Buckner C. K., Kusner E. J., *J. Med. Chem.*, **1994**, *37* (9), 1282 - 1297.
36. Böhm, H.-J., Banner D., Bendels S., Kansy M., Kuhn B., Müller K., Obst-Sander U., Stahl M., *ChemBioChem*, **2004**, *5* (5), 637 - 643.
37. Barker A. J., Gibson K. H., Grundy W., Godfrey A. A., Barlow J. J., Healy M. P., Woodburn J. R., Ashton S. E., Curry B. J., Scarlett L., Henthorn L., Richards L., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2001**, *11* (14), 1911 - 1914.
38. Yun C.-H., Boggon T. J., Li Y., Woo M. S., Greulich H., Meyerson M., Eck M. J., *Cancer Cell*, **2007**, *11* (3), 217 - 227.
39. Ballard P., Bradbury R. H., Harris C. S., Hennequin L. F. A., Hickinson M., Kettle J. G., Kendrew J., Klinowska T., Ogilvie D. J., Pearson S. E., Williams E. J., Wilson I., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16* (18), 4908 - 4912.
40. Patani G. A., LaVoie E. J., *Chem. Rev.*, **1996**, *96* (8), 3147 - 3176.
41. Meanwell N. A., *J. Med. Chem.*, **2011**, *54* (8), 2529 - 2591.
42. D'Hulst C., Atack J. R., Kooy R. F., *Drug Discov. Today*, **2009**, *14* (17 / 18), 866 - 875.
43. Zhang W., Koehler K. F., Harris B., Skolnick P., Cook J. M., *J. Med. Chem.*, **1994**, *37* (6), 745 - 757.

44. Diana G. D., Rudewicz P., Pevear D. C., Nitz T. J., Aldous S. C., Aldous D. J., Robinson D. T., Draper T., Dukto F. J., Aldi C., Gendron G., Oglesby R. C., Volkots D. L., Reuman M., Bailey T. R., Czerniak R., Block T., Roland R., Oppermann J., *J. Med. Chem.*, **1995**, 38 (8), 1355 - 1371.
45. Schweizer E., Hoffmann-Röder A., Schärer K., Olsen J. A., Fäh C., Seiler P., Obst-Sander U., Wagner B., Kansy M., Diederich F., *ChemMedChem*, **2006**, 1 (6), 611 - 621.
46. Cho S. Y., Kim M. K., Mok H., Choo H., Chong Y., *J. Agric. Food Chem.*, **2012**, 60 (26), 6499 - 6506.
47. Tae H. S., Hines J., Schneekloth A. R., Crews C. M., *Org. Lett.*, **2010**, 12 (19), 4308 - 4311.
48. Yoon D.-H., Ji M.-K., Ha H.-J., Park J., Kang P., Lee W. K., *Bull. Korean Chem. Soc.*, **2013**, 34 (6), 1899 - 1902.
49. Fournié-Zaluski M.-C., Coric P., Turcaud S., Rousselet N., Gonzalez W., Barbe B., Pham I., Jullian N., Michel J.-B., Roques B. P., *J. Med. Chem.*, **1994**, 37 (8), 1070 - 1083.
50. Dubowchik G. M., Vrudhula V. M., Dasgupta B., Ditta J., Chen T., Sheriff S., Sipman K., Witmer M., Tredup J., Vyas D. M., Verdoorn T. A., Bolloni S., Vinitzky A., *Org. Lett.*, **2001**, 3 (25), 3987 - 3990.
51. Leriche C., He X., Chang C.-W. T., Liu H.-W., *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, 125 (21), 6348 - 6349.
52. *Lactoprotéines et lactopeptides : Propriétés biologiques*, Jouan P., INRA, Paris, **2002**, 127.
53. Choudhary A., Raines R. T., *ChemBioChem*, **2011**, 12 (12), 1801 - 1807.
54. Kaltenbronn J. S., Hudspeth J. P., Lunney E. A., Michniewicz B. M., Nicolaidis E. D., Repine J. T., Roark W. H., Stier M. A., Tinney F. J., Woo P. K. W., Essenburg A. D., *J. Med. Chem.*, **1990**, 33 (2), 838 - 845.
55. Fincham C. I., Higginbottom M., Hill D. R., Horwell D. C., O'Toole J. C., Ratcliffe G. S., Rees D. C., Roberts E., *J. Med. Chem.*, **1992**, 35 (8), 1472 - 1484.
56. *Fluorine in medicinal chemistry and chemical biology*, Ojima I., Edition John Wiley and Sons, New York, **2009**, 257 - 290.
57. Berts W., Luthman K., *Tetrahedron*, **1999**, 55 (48), 13819 - 13830.
58. Molteni M., Bellicci M. C., Bigotti S., Mazzini S., Volonterio A., Zanda M., *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7 (11), 2286 - 2296.
59. Volonterio A., Bellosta S., Bravo P., Canavesi M., Corradi E., Meille S. V., Monetti M., Moussier N., Zanda M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2002**, 3, 428 - 438.

60. Black W. C., Bayly C. I., Davis D. E., Desmarais S., Falguyret J.-P., Léger S., Li C. S., Massé F., McKay D. J., Palmer J. T., Percival M. D., Robichaud J., Tsou N., Zamboni R., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2005**, *15* (21), 4741 - 4744.
61. Wipf P., Henninger T. C., Geib S. J., *J. Org. Chem.*, **1998**, *63* (18), 6088 - 6089.
62. Xiao J., Weisblum B., Wipf P., *J. Am. Chem. Soc.*, **2005**, *127* (16), 5742 - 5743.
63. Dalvit C., Ko S. Y., Vulpetti A., *J. Fluorine Chem.*, **2013**, *152*, 129 - 135.
64. Abraham R. J., Ellison S. L. R., Schonholzer P., Thomas W. A., *Tetrahedron*, **1986**, *42* (7), 2101 - 2110.
65. *Biomedical frontiers of fluorine chemistry*, Ojima I., McCarthy J. R., Welch J. T., American Chemical Society, Washington D. C., **1996**, 129 - 156.
66. Urban J. J., Tillman B. G., Cronin W. A., *J. Phys. Chem. A*, **2006**, *110* (38), 11120 - 11129.
67. McKinney B. E., Urban J. J., *J. Phys. Chem. A*, **2010**, *114* (2), 1123 - 1133.
68. Allmendinger T., Felder E., Hungerbühler E., *Tetrahedron Lett.*, **1990**, *31* (50), 7301 - 7304.
69. Osada S., Sano S., Ueyama M., Chuman Y., Kodama H., Sakaguchi K., *Bioorg. Med. Chem.*, **2010**, *18* (2), 605 - 611.
70. Edmondson S. D., Wei L., Xu J., Shang J., Xu S., Pang J., Chaudhary A., Dean D. C., He H., Leiting B., Lyons K. A., Patel R. A., Patel S. B., Scapin G., Wu J. K., Beconi M. G., Thornberry N. A., Weber A. E., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2008**, *18* (7), 2409 - 2413.
71. Couve-Bonnaire S., Cahard D., Pannecoucke X., *Org. Biomol. Chem.*, **2007**, *5* (8), 1151 - 1157.
72. Hall N. F., Conant J. B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1927**, *49* (12), 3047 - 3061.
73. *Nobel Lectures, Chemistry 1991-1995*, Olah G. A., Ed Bo G. Malmström, World Scientific Publishing Co., Singapore, **1997**, 149 - 176.
74. Gillespie R. J., Peel T. E., Robinson E. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, *93* (20), 5083 - 5087.
75. Olah G. A., Prakash G. K. S., Sommer J., *Science*, **1979**, *206* (4414), 13 - 20.
76. *Superelectrophiles and their chemistry*, Olah G. A., Klumpp D. A., Edition John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, **2008**, 1 - 16.
77. *Superacid chemistry, Second edition*, Olah G. A., Prakash G. K. S., Molnar A., Sommer J., Edition John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, **2009**, 1 - 10.
78. Hammett L. P., Deyrup A. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1932**, *54* (7), 2721 - 2739.
79. Hilt G., Pünner F., Möbius J., Naseri V., Bohn M. A., *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, *30*, 5962 - 5966.

80. Christe K. O., Dixon D. A., McLemore D., Wilson W. W., Sheelby J. A., Boatz J. A., *J. Fluorine Chem.*, **2000**, *101* (2), 151 - 153.
81. Gillespie R. J., Liang J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110* (18), 6053 - 6057.
82. McLain S. E., Benmore C. J., Siewenie J. E., Urquidi J., Turner Dr. J. F. C., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, *43* (15), 1952 - 1955.
83. Perlth E., Friedrich J., Von Domaros M., Kirchner B., *ChemPhysChem*, **2011**, *12* (17), 3474 - 3482.
84. Culmann J.-C., Fauconet M., Jost R., Sommer J., *New J. Chem.*, **1999**, *23* (8), 863 - 867.
85. Esteves P. M., Ramirez-Solis A., Mota C. J. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124* (11), 2672 - 2677.
86. Mootz D., Bartmann K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1988**, *27* (3), 391 - 392.
87. Olah G. A., Nojima M., Kerekes I., *Synthesis*, **1973**, *12*, 779 - 780.
88. Olah G. A., Welch J. T., Vankar Y. D., Nojima M., Kerekes I., Olah J. A., *J. Org. Chem.*, **1979**, *44* (22), 3872 - 3881.
89. Wiechert D., Mootz D., Franz R., Siegemund G., *Chem. Eur. J.*, **1998**, *4* (6), 1043 - 1047.
90. Haufe G., Alvernhe G., Anker D., Laurent A., Saluzzo C., *Tetrahedron Lett.*, **1988**, *29* (19), 2311 - 2314.
91. Alvernhe G., Laurent A., Haufe G., *Synthesis*, **1987**, *6*, 562 - 564.
92. Bucsi I., Török B., Marco A. I., Rasul G., Prakash G. K. S., Olah G. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124* (26), 7728 - 7736.
93. Yoneda N., *J. Fluorine Chem.*, **2000**, *105* (2), 205 - 207.
94. Dahbi A., Hamman S., Béguin C. G., *J. Chem. Res. (S.)*, **1989**, *1*, 128 - 129.
95. Lopez J. C., Bernel-Albert P., Uriel C., Gomez A. M., *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, *30*, 5037 - 5041.
96. Olah G. A., Li X.-Y., *Synlett*, **1990**, *5*, 267 - 269.
97. Török B., Bucsi I., Prakash G. K. S., Olah G. A., *Chem. Commun.*, **2002**, *23*, 2882 - 2883.
98. Olah G. A., Germain A., Lin H. C., Forsyth D. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, *97* (10), 2928 - 2929.
99. Lammertsma K., Olah G. A., Barzaghi M., Simonetta M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, *104* (24), 6851 - 6852.
100. Lammertsma K., Barzaghi M., Olah G. A., Pople J. A., Schleyer P. V. R., Simonetta M., *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, *105* (16), 5258 - 5263.
101. Olah G. A., Prakash G. K. S., Rasul G., *J. Org. Chem.*, **2001**, *66* (9), 2907 - 2910.

102. Rasul G., Olah G. A., Prakash G. K. S., *P. Natl. Acad. Sci. USA*, **2004**, *101* (30), 10868 - 10871.
103. Olah G. A., Shamma T., Burrichter A., Rasul G., Prakash G. K. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119* (14), 3407 - 3408.
104. Olah G. A., Shamma T., Burrichter A., Rasul G., Prakash G. K. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119* (52), 12923 - 12928.
105. Olah G. A., Burrichter A., Rasul G., Prakash G. K. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119* (20), 4594 - 4598.
106. Olah G. A., Prakash G. K. S., Rasul G., *J. Org. Chem.*, **2002**, *67* (24), 8547 - 8551.
107. Li A., Kindelin J., Klumpp D. A., *Org. Lett.*, **2006**, *8* (6), 1233 - 1236.
108. Banks R. E., Mohialdin-Khaffaf S. N., Lal g. S., Sharif I., Syvret R. G., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1992**, *8*, 595 - 596.
109. Olah G. A., Prakash G. K. S., Barzaghi M., Lammertsma K., Schleyer P. von R., Pople J. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, *108* (5), 1032 - 1035.
110. Olah G. A., Burrichter A., Rasul G., Gnann R., Christe K. O., Prakash G. K. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119* (34), 8035 - 8042.
111. Suzuki T., Ohwada T., Shudo K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119* (29), 6774 - 6780.
112. Olah G. A., Hartz N., Rasul G., Burrichter A., Prakash G. K. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117* (24), 2421 - 2427.
113. Olah G. A., Bausch J., Rasul G., George H., Prakash G. K. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **1993**, *115* (18), 8060 - 8065.
114. Naredla R. R., Klumpp D. A., *Chem. Rev.*, **2013**, *113* (9), 6905 - 6948.
115. Klumpp D. A., Lau S., *J. Org. Chem.*, **1999**, *64* (20), 7309 - 7311.
116. Klumpp D. A., Garza M., Sanchez G. V. Jr., Lau S., De Leon S., *J. Org. Chem.*, **2000**, *65* (26), 8997 - 9000.
117. Sheets M. R., Li A., Bower E. A., Weigel A. R., Abbott M. P., Gallo R. M., Mitton A. A., Klumpp D. A., *J. Org. Chem.*, **2009**, *74* (6), 2502 - 2507.
118. Martin-Mingot A., Compain G., Liu F., Jouannetaud M.-P., Bachmann C., Frapper G., Thibaudeau S., *J. Fluorine Chem.*, **2012**, *134*, 56 - 62.
119. Fahy J., Duflos A., Ribet J.-P., Jacquesy J.-C., Berrier C., Jouannetaud M.-P., Zunino F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119* (36), 8576 - 8577.
120. Giovanelli E., Leroux S., Moisan L., Carreyre H., Thuéry P., Buisson D.-A., Meddour A., Coustard J.-M., Thibaudeau S., Rousseau B., Nicolas M., Hellier P., Doris E., *Org. Lett.*, **2011**, *13* (15), 4116 - 4119.
121. Vardelle E., Gamba-Sanchez D., Martin-Mingot A., Jouannetaud M.-P., Thibaudeau S., Marrot J., *Chem. Commun.*, **2008**, *18*, 1473 - 1475.

122. Vardelle A., Martin-Mingot A., Jouannetaud M.-P., Bachmann C., Marrot J., Thibaudeau S., *J. Org. Chem.*, **2009**, *74* (16), 6025 - 6034.
123. Liu F., Martin-Mingot A., Jouannetaud M.-P., Karam O., Thibaudeau S., *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7* (22), 4789 - 4797.
124. Thibaudeau S., Martin-Mingot A., Jouannetaud M.-P., Karam O., Zunino F., *Chem. Commun.*, **2007**, *30*, 3198 - 3200.
125. Liu F., Martin-Mingot A., Jouannetaud M.-P., Zunino F., Thibaudeau S., *Org. Lett.*, **2010**, *12* (4), 868 - 871.
126. Liu F., Musadji N. Y., Lecornué F., Jouannetaud M.-P., Thibaudeau S., *Tetrahedron*, **2010**, *66* (35), 7112 - 7118.
127. Liu F., Martin-Mingot A., Lecornué F., Jouannetaud M.-P., Maresca A., Thibaudeau S., Supuran C. T., *J. Enzym. Inhib. Med. Ch.*, **2012**, *27* (6), 886 - 891.
128. Compain G., Bonneau C., Martin-Mingot A., Thibaudeau S., *J. Org. Chem.*, **2013**, *78* (9), 4463 - 4472.
129. Compain G., Martin-Mingot A., Frapper G., Bachmann C., Jouannetaud M.-P., Thibaudeau S., *Chem. Commun.*, **2012**, *48* (47), 5877 - 5879.
130. Capasso C., Supuran C. T., *J. Enzym. Inhib. Med. Ch.*, **2014**, *29* (3), 379 - 387.
131. Shah S. S. A., Rivera G., Ashfaq M., *Mini-Rev. Med. Chem.*, **2013**, *13* (1), 70 - 86.
132. Winum J.-Y., Scozzafava A., Montero J.-L., Supuran C. T., *Med. Res. Rev.*, **2006**, *26* (6), 767 - 792.
133. Kalidhar U., Kaur A., *Res. J. Pharm. Bio. Chem. Sci.*, **2011**, *2* (4), 1116 - 1135.
134. Majumdar K. C., Mondal S., *Chem. Rev.*, **2011**, *111* (12), 7749 - 7773.
135. Rassadin V. A., Groshera D. S., Tomashevskii A. A., Sokolov V. V., *Chem. Heterocyc. Comp.*, **2013**, *49* (1), 39 - 65.
136. Fuwa H., Hiromoto K., Takahashi Y., Yokoshima S., Kan T., Fukuyama T., Iwatsubo T., Tomita T., Natsugari H., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2006**, *16* (16), 4184 - 4189.
137. Chantarasriwong O., Jang D. O., Chavasiri A., *Tetrahedron Lett.*, **2006**, *47* (42), 7489 - 7492.
138. Bahrami K., Khodaei M. M., Soheilizad M., *J. Org. Chem.*, **2009**, *74* (24), 9287 - 9291.
139. Deng W., Liu L., Zhang C., Liu M., Guo Q.-X., *Tetrahedron Lett.*, **2005**, *46* (43), 7295 - 7298.
140. Arisawa M., Terada Y., Takahashi K., Nakayama M., Nishida A., *J. Org. Chem.*, **2006**, *71* (11), 4255 - 4261.
141. Poloukhtine A., Rassadin V., Kuzmin A., Popik V. V., *J. Org. Chem.*, **2010**, *75* (17), 5953 - 5962.

142. Métayer B., Martin-Mingot A., Vullo D., Supuran C. T., Thibaudeau S., *Org. Biomol. Chem.*, **2013**, *11* (43), 7540 - 7549.
143. Métayer B., Mingot A., Vullo D., Supuran C. T., Thibaudeau S., *Chem. Commun.*, **2013**, *49* (54), 6015 - 6017.
144. Klumpp D. A., Aguirre S. L., Sanchez Jr. G. V., De Leon S. J., *Org. Lett.*, **2001**, *3* (17), 2781 - 2784.
145. Klumpp D. A., Beauchamp P. S., Sanchez Jr. G. V., Aguirre S., De Leon S., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, *42* (34), 5821 - 5823.
146. Alterio V., Di Fiore A., D'Ambrosio K., Supuran C. T., De Simone G., *Chem. Rev.*, **2012**, *112* (8), 4421 - 4468.
147. Supuran C. T., *Nat. Rev. Drug Discov.*, **2008**, *7* (2), 168 - 181.
148. Supuran C. T., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20* (12), 3467 - 3474.
149. Supuran C. T., *Curr. Pharm. Design*, **2010**, *16* (29), 3233 - 3245.
150. Supuran C. T., *Mol. Divers.*, **2011**, *15* (2), 305 - 316.
151. Keilin D., Mann T., *Biochem. J.*, **1940**, *34* (8), 1163 - 1176.
152. Ghiasi M., Kamalinahad S., Arabieh M., Zahedi M., *Comput. Theor. Chem.*, **2012**, *992*, 59 - 69.
153. Ilies M. A., Vullo D., Pastorek J., Scozzafava A., Ilies M., Caproiu M. T., Pastorekova S., Supuran C. T., *J. Med. Chem.*, **2003**, *46* (11), 2187 - 2196.
154. Compain G., Martin-Mingot A., Maresca A., Thibaudeau S., Supuran C. T., *Bioorg. Med. Chem.*, **2013**, *21* (6), 1555 - 1563.
155. Maresca A., Tempereni C., Vu H., Pham N. B., Poulsen S.-A., Scozzafava A., Quinn R. Q., Supuran C. T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131* (8), 3057 - 3062.
156. Volz N., Clayden J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2011**, *50* (51), 12148 - 12155.
157. Li H.-Q., Lv P.-C., Yan T., Zhu H.-L., *Anti-Cancer Agent Me.*, **2009**, *9* (4), 471 - 480 (et références citées).
158. Abdel-Aziz A. A.-M., El-Azab A. S., El-Subbagh H. I., Al-Obaid A. M., Alanazi A. M., Al-Omar M. A., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2012**, *22* (5), 2008 - 2014.
159. Campas C., Bolos J., Castaner R., *Drug Future*, **2009**, *34* (10), 793 - 796.
160. Scozzafava A., Mastrolorenzo A., Supuran C. T., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2000**, *10* (16), 1887 - 1891.
161. Honma T., Yoshizumi T., Hashimoto N., Hayashi K., Kawanishi N., Fukasawa K., Takaki T., Ikeura C., Ikuta M., Suzuki-Takahashi I., Hayama T., Nishimaru S., Morishima H., *J. Med. Chem.*, **2001**, *44* (26), 4628 - 4640.
162. Liu K. K.-C., Sakya S. M., O'Donnell C. J., Flick A. C., Ding H. X., *Bioorg. Med. Chem.*, **2012**, *20* (3), 1155 - 1174.

163. Zhang y., Anderson M., Weisman J. L., Lu M., Choy C. J., Boyd V. A., Price J., Sigal M., Clark J., Connely M., Zhu F., Guiguemde W. A., Jeffries C., Yang L., Lemoff A., Liou A. P., Webb T. R., DeRisi J. L., Guy R. K., *ACS Med. Chem. Lett.*, **2010**, *1* (9), 460 - 465.
164. Cui H., Carrero-Lérida J., Silva A. P. G., Whittingham J. L., Brannigan J. A., Ruiz-Pérez L. M., Read K. D., Wilson K. S., Gonzalez-Pacanowska D., Gilbert I. H., *J. Med. Chem.*, **2012**, *55* (24), 10948 - 10957.
165. Morisseau C., Goodrow M. H., dowdy D., Zheng j;, Greene J. F., Sanborn J. R., Hammock B. D., *P. Natl. Acad. Sci. USA*, **1999**, *96* (16), 8849 - 8854.
166. Shimshoni J. A., Bialer M., Wlodarczyk B., Finnell R. H., Yagen B., *J. Med. Chem.*, **2007**, *50* (25), 6419 - 6427.
167. Natarajan A., Guo Y., Arthanari H., Wagner G., Halperin J. A., Chorev M., *J. Org. Chem.*, **2005**, *70* (16), 6362 - 6368.
168. Brown A., Ellis D., Wallace O., Ralph M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20* (6), 1851 - 1853.
169. Hawryluk N. A., Merit J. E., Lebsack A. D., Branstetter B. J., Hack M. D., Swanson N., Ao H., Maher M. P., Bhattacharya A., Wang Q., Freedman J. M., Scott B. P., Wickenden A. D., Chaplan S. R., Breitenbucher J. G., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **2010**, *20* (23), 7137 - 7141.
170. Landelle G., Bergeron M., Turcotte-Savard M.-O., Paquin J.-F., *Chem. Soc. Rev.*, **2011**, *40* (5), 2867 - 2908.
171. Yanai H., Taguchi T., *Eur. J. Org. Chem.*, **2011**, *30*, 5939 - 5954.
172. Prakash G. K. S., Shakhmin A., Zibinsky M., Ledneczki I., Chacko S., Olah G. A., *J. Fluorine Chem.*, **2010**, *131* (11), 1192 - 1197.
173. Mykhaylychenko S. S., Pikun N. V., Shermolovich Y. G., *Tetrahedron Lett.*, **2011**, *52* (37), 4788 - 4791.
174. Greedy B., Gouverneur V., *Chem. Commun.*, **2001**, *3*, 233 - 234.
175. Albert P., Cousseau J., *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, **1985**, *14*, 961 - 962.
176. Wu K., Chen Q.-Y., *Tetrahedron*, **2002**, *58* (20), 4077 - 4084.
177. Hanamoto T., Morita N., Shindo K., *Eur. J. Org. Chem.*, **2003**, *21*, 4279 - 4285.
178. Haszeldine R. N., McAllister J. R., Tipping A. E., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1975**, *20*, 2015 - 2019.
179. Takaora A., Iwakiri H., Ishikawa N., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1979**, *52* (11), 3377 - 3380.
180. Koroniak H., Walkowiak J., Grys K., Rajchel A., Alty A., Du Boisson R., *J. Fluorine Chem.*, **2006**, *127* (9), 1245 - 1251.

181. Walkowiak J., Tomas-Szwaczyk M., Haufe G., Koroniak H., *J. Fluorine Chem.*, **2012**, *143*, 189 - 197.
182. Walkowiak J., Marciniak B., Koroniak H., *J. Fluorine Chem.*, **2012**, *143*, 287 - 291.
183. Wojtowicz-Rajchel H., Koroniak H., Katrusiak A., *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, *2*, 368 - 376.
184. DeKorver K. A., Li H., Lohse A. G., Hayashi R., Lu Z., Zhang Y., Hsung R. P., *Chem. Rev.*, **2010**, *110* (49), 5064 - 5106.
185. Coste A., Karthikeyan G., Couty F., Evano G., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2009**, *48* (24), 4381 - 4385.
186. Jouvin K., Coste A., Bayle A., Legrand F., Karthikeyan G., Tadiparthi K., Evano G., *Organometallics*, **2012**, *31* (22), 7933 - 7947.
187. Evano G., Coste A., Couty F., Willumstad T., *Org. Synth.*, **2010**, *87*, 231 - 244.
188. Corey E. J., Fuchs P. L., *Tetrahedron Lett.*, **1972**, *13* (36), 3769 - 3772.
189. Jouvin K., Heimbürger J., Evano G., *Chem. Sci.*, **2012**, *3* (3), 756 - 760.
190. Theunissen C., Lecomte M., Jouvin K., Laouiti A., Guissart C., Heimbürger J., Loire E., Evano G., *Synthesis*, **2014**, *46* (9), 1157 - 1166.
191. Jouvin J., Couty F., Evano G., *Org. Lett.*, **2010**, *12* (14), 3272 - 3275.
192. Evano G., Coste A., Jouvin K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49* (16), 2840 - 2859.
193. Zificksak C. A., Mulder J. A., Hsung R. P., Rameshkumar C., Wei L.-L., *Tetrahedron*, **2001**, *57* (36), 7575 - 7606.
194. Sadiq A., Sewald N., *Org. Lett.*, **2013**, *15* (11), 2720 - 2722.
195. Kelleher S., Quesne P.-Y., Evans P., *Beilstein J. Org. Chem.*, **2009**, *5* (69).
196. Petrov A. R., Daniliuc C. G., Jones P. G., Tamm M., *Chem. Eur. J.*, **2010**, *19* (39), 11804 - 11808.
197. Mulder A. M., Kurtz K. C. M., Hsung R. P., Coverdale H., Frederick M. O., Shen L., Zificksak C. A., *Org. Lett.*, **2003**, *5* (9), 1547 - 1550.
198. Sato A. H., Ohashi K., Iwasawa T., *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54* (10), 1309 - 1311.
199. Sato A. H., Ohashi K., Ito K., Iwasawa t., *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54* (22), 2878 - 2881.
200. Kerr D. J., Miletic M., Chaplin J. H., White J. M., Flynn B. L., *Org. Lett.*, **2012**, *14* (7), 1732 - 1735.
201. Maity P., Klos M. R., Kazmaier U., *Org. Lett.*, **2013**, *15* (24), 6246 - 6249.
202. Compain G., Jouvin K., Martin-Mingot A., Evano M., Marrot J., Thibaudeau S., *Chem. Commun.*, **2012**, *48* (42), 5196 - 5198.
203. Fukuhara T., hasegawa C., Hara S., *Synthesis*, **2007**, *10*, 1528 - 1534.
204. Yoneda A., Fukuhara T., Hara S., *Chem. Commun.*, **2005**, *28*, 3589 - 3590.

205. Furaya T., Fukuhara T., Hara S., *J. Fluorine Chem.*, **2005**, *126* (5), 721 - 725.
206. Bryantsev V. S., Firman T. K., Hay B. P., *J. Phys. Chem. A*, **2005**, *109* (5), 832 - 842.
207. Emery R., Macleod N. A., Snoek L. C., Simons J. P., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2004**, *6* (10), 2816 - 2820.
208. Clayden J., Lemiège L., Pickworth M., Jones L., *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6* (16), 2908 - 2913.
209. Clayden J., Hennecke U., Vincent M. A., Hillier I. A., Helliwell M., *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2010**, *12* (45), 15056 - 15064.
210. *Gaussian 09, Revision A.02*, Frisch M. J., Trucks G. W., Schlegel H. B., Scuseria G. E., Robb M. A., Cheeseman J. R., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., Petersson G. A., Nakatsuji H., Caricato M., Li X., Hratchian H. P., Izmaylov A. F., Bloino J., Zheng G., Sonnenberg J. L., Hada M., Ehara M., Toyota K., Fukuda R., Hasegawa J., Ishida M., Nakajima T., Honda Y., Kitao O., Nakai H., Vreven T., Montgomery J. A. Jr., Peralta J. E., Ogliaro F., Bearpark M., Heyd J. J., Brothers E., Kudin K. N., Staroverov V. N., Kobayashi R., Normand J., Raghavachari K., Rendell A., Burant J. C., Iyengar S. S., Tomasi J., Cossi M., Rega N., Millam J. M., Klene M., Knox J. E., Cross J. B., Bakken V., Adamo C., Jaramillo J., Gomperts R., Stratmann R. E., Yazyev O., Austin A. J., Cammi R., Pomelli C., Ochterski J. W., Martin R. L., Morokuma K., Zakrzewski V. G., Voth G. A., Salvador P., Dannenberg J. J., Dapprich S., Daniels A. D., Farkas O., Foresman J. B., Ortiz J. V., Cioslowski J., Fox D. J., Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2009**.
211. Doyle A. G., Jacobsen E. N., *Chem. Rev.*, **2007**, *107* (12), 5713 - 5743.
212. Garrido L., Zubia E., Ortega M. J., Salva J., *J. Org. Chem.*, **2003**, *68* (2), 293 - 299.
213. Yoder R. A., Johnston J. N., *Chem. Rev.*, **2005**, *105* (12), 4235 - 4807.
214. Knowles R., Lin S., Jacobsen E. N., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, *132* (14), 5030 - 5032.
215. Theunissen C., Métayer B., Henry N., Compain G., Marrot J., Martin-Mingot A., Thibaudeau S., Evano G., *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136* (36), 12528 - 12531.
216. « Trifluoromethanesulfonic acid », *Encyclopedia of Reagents for organic synthesis*, Subramanian L. R., Garcia Martinez A., Hanack M., Eds John Wiley and Sons, **2006**.
217. Howells R. D., Mc Cown J. D., *Chem. Rev.*, **1977**, *77* (1), 69 - 92.
218. Ghosh N., Nayak S., Sahoo A. K., *Chem. Eur. J.*, **2013**, *19* (29), 9428 - 9433.
219. Antoniotti S., Dalla V., Dunach E., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2010**, *49* (43), 7860 - 7888.
220. Simmons E. M., Hartwig J. F., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51* (13), 3066 - 3072.
221. Wolstenhulme J. R., Rosenqvist J., Lozano O., Ilupeju J., Wurzn, Engle K. M., Pidgeon G. W., Moore P. R., Sandford G., Gouverneur V., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52* (37), 9796 - 9800.

Résumé

Le fluor est devenu un élément incontournable en chimie médicinale. Les propriétés physico-chimiques induites par l'incorporation de cet atome dans les composés organiques en font un outil efficace dans la conception de mimes de fonctions chimiques. Les difficultés pour accéder aux composés azotés fluorés permettent d'envisager l'utilisation des milieux superacides et acides fluorants comme alternative de synthèse.

Dans la première partie, la réactivité de *N*-allyl-*N*-arylbenzènesulfonamides en milieu superacide HF / SbF₅ a été étudiée. La non observation de la cyclisation de type Friedel-Craft intramoléculaire initialement envisagée pour ces composés a été expliquée grâce à une étude mécanistique utilisant la RMN basse température *in situ*. En modifiant les conditions opératoires, la synthèse de *N*-arylbenzènesulfonamides β -fluorés a pu être développée. Les structures obtenues ont été testées pour l'inhibition des anhydrases carboniques.

Dans la seconde partie, une nouvelle réaction d'hydrofluoruration d'ynamides dans le milieu HF / pyridine a été développée. Cette stratégie a permis d'obtenir régio- et stéréosélectivement des (*E*)- α -fluoroénamides originaux. Par analogie avec les fluoroalcènes décrits en tant que mimes d'amides, les α -fluoroénamides sont potentiellement des isostères de la fonction urée. Le biomimétisme de ces structures est discuté grâce aux résultats d'études structurales réalisées par modélisation moléculaire. La réactivité surprenante de structures *ortho*-substituées en milieu superacide a permis le développement d'une réaction de polycyclisation intramoléculaire d'ynamides, cette nouvelle méthode permettant d'accéder en une étape à des polycycles azotés à haute valeur ajoutée.

Mots clés :

Fluor, composés azotés fluorés, superacide, activation superélectrophile, bioisostères d'urées, polycyclisation.

Abstract

During the last decades, fluorine became an essential element in medicinal chemistry. The original physical and chemical properties induced by the incorporation of this atom in organic compounds led to the development of fluorinated compounds as bioisosters in medicinal chemistry. Difficulties to access to fluorinated nitrogen containing compounds by "classical methods" led to the use of superacid as an alternative for their synthesis.

In the first part of this work, the reactivity of unsaturated *N*-arylbzenesulfonamides in superacidic media HF / SbF₅ was studied. Intramolecular cyclisation of Friedel-Craft type expected for these compounds was studied and explored through a mechanistic study based on *in situ* low temperature NMR experiments. By modifying the operating conditions, the synthesis of β -fluorinated *N*-arylbzenesulfonamide compounds was developed. The synthesized structures were then tested for carbonic anhydrase inhibition.

In a second part, a new hydrofluorination reaction of ynamides was developed, using fluorhydric acid / pyridine media. This strategy allowed to access regio- and stereoselectively to original (*E*)- α -fluoroenamides. By analogy with the described fluoroalkenes as peptid bond isosters, α -fluoroenamides could potentially be considered as urea bioisosters. The bioisosterism of these structures was discussed and evaluated by using molecular modelling. The surprising reactivity of *ortho*-substitued structures in superacid media allowed the development of an intramolecular polycyclisation reaction, offering a one step route to complex nitrogen containing molecular polycyclic motif.

Keywords:

Fluorine, fluorinated nitrogen containing compounds, superacid, superelectrophilic activation, urea bioisosters, polycyclization.