



THESE

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 Secteur de recherche : Chimie organique, minérale, industrielle

> Présentée par : Guillaume Compain

Cyclisation et hydrofluoration de composés azotés insaturés en milieu superacide

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

Soutenue le 09 novembre 2012 devant le jury

<u>Jury :</u>

Président	Gwilherm Evano	Professeur à l'Université libre de Bruxelles		
Rapporteur	Thierry Brigaud	Professeur à l'Université de Cergy Pontoise		
Rapporteur Xavier Pannecoucke Professeur à l'INSA de Rouen		Professeur à l'INSA de Rouen		
Membre	embre Sébastien Thibaudeau Maître de conférences à l'Université de Poitiers			
Membre	Agnès Mingot	Maître de conférences à l'Université de Poitiers		
Membre Jacques Fahy		Directeur de Division chimie médicinale à l'Institut de recherche Pierre Fabre,		
		Castres		

Pour citer cette thèse :

Guillaume Compain. *Cyclisation et hydrofluoration de composés azotés insaturés en milieu superacide* [En ligne]. Thèse Chimie organique, minérale, industrielle . Poitiers : Université de Poitiers, 2012. Disponible sur Internet http://theses.univ-poitiers.fr





THESE

Pour l'obtention du Grade de DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ 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 : Guillaume COMPAIN

CYCLISATION ET HYDROFLUORATION DE COMPOSES AZOTES INSATURES EN MILIEU SUPERACIDE

Directeurs de thèse : Sébastien Thibaudeau, Maître de Conférences (HDR), Université de Poitiers Agnès Martin-Mingot, Maître de Conférences, Université de Poitiers

Soutenue le 9 novembre 2012 devant la commission d'examen

JURY

Pr Thierry Brigaud,	Professeur à l'Université de Cergy Pontoise	Rapporteur
Pr Xavier Pannecoucke,	Professeur à l'INSA de Rouen	Rapporteur
Dr Jacques Fahy,	Directeur de Division Chimie Médicinale à l'Institut de Recherche Pierre Fabre, Castres	Examinateur
Pr Gwilherm Evano,	Professeur à l'Université libre de Bruxelles	Examinateur
Dr Sébastien Thibaudeau,	Maître de Conférences à l'Université de Poitiers	Examinateur
Dr Agnès Martin-Mingot,	Maître de Conférences à l'Université de Poitiers	Examinateur

En préambule de ce mémoire, je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué à la réalisation et l'aboutissement de ce travail :

J'exprime tout d'abord ma profonde gratitude à Sébastien Thibaudeau et à Agnès Mingot, tous les deux Maîtres de conférences à l'Université de Poitiers, pour avoir dirigé ces travaux, toujours avec enthousiasme et disponibilité. Je les remercie également non seulement pour la confiance qu'ils m'ont témoignée, mais aussi et surtout pour leurs encouragements et leur soutien tout au long de ces trois années ainsi que pour leur implication dans mon insertion professionnelle. Je leur suis extrêmement reconnaissant pour tout cela, j'ai beaucoup appris à leurs côtés.

J'adresse également mes sincères remerciements aux membres du jury de thèse :

Monsieur Xavier Pannecouke, Professeur de l'Université de Rouen, et Monsieur Thierry Brigaud, Professeur de l'Université de Cergy Pontoise, qui ont accepté d'être les rapporteurs de ce manuscrit et pour l'intérêt qu'ils ont porté à mon travail.

Monsieur Gwilherm Evano, Professeur de l'Université Libre de Bruxelles, pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de thèse et avec qui j'ai eu un très grand plaisir de travailler. Je le remercie également pour le soutien qu'il m'a apporté.

Monsieur Jacques Fahy, Directeur de la division de chimie médicinale des laboratoires Pierre-Fabres, pour avoir accepté de juger ces travaux.

Je remercie toutes les personnes qui ont collaboré aux différents projets :

Monsieur Christian Bachmann et Monsieur Gilles Frapper, tous deux Maîtres de Conférences à l'Université de Poitiers, qui m'ont formé et m'ont donné des conseils avisés sur la modélisation moléculaire et avec qui j'ai eu un réel plaisir de travailler.

Kévin Jouvin, doctorant de Monsieur Gwilherm Evano, pour son implication conséquente dans les travaux présentés dans la deuxième partie de ce manuscrit.

Monsieur Claudiu T. Supuran, Professeur à l'Université de Florence, grâce à qui les propriétés inhibitrices d'anhydrases carboniques des composés décrits dans ce manuscrit ont pu être évaluées.

Je souhaite remercier Monsieur Yves Blériot, Professeur de l'Université de Poitiers et responsable de l'équipe « synthèse organique », pour son soutien et ses conseils.

J'adresse également de chaleureux remerciements à Hélène Carreyre pour son aide et son soutien, ainsi que pour sa gentillesse.

Je tiens à remercier très sincèrement Sébastien Papot, pour m'avoir encouragé à poursuivre mes études et à réaliser cette thèse.

J'adresse mes remerciements à l'ensemble des personnes du laboratoire qui m'ont soutenu durant ces trois ans et avec qui j'ai passé de très bons moments. Je n'oublierai pas leur sympathie et leur amitié.

Enfin, je remercie mes parents et ma sœur qui m'ont toujours encouragé et soutenu tout au long de mes études et qui ont contribué à cet aboutissement.

ABREVIATIONS

AcOEt : acétate d'éthyle
ACN : acétonitrile
All : allyle
Alk : alkyle
Bn : benzyle
Boc : <i>tert</i> -butyloxycarbonyle
CCM : chromatographie sur couche mince
CHELPG : CHarges from ELectrostatic Potentials using a Grid based method
CL : chromatographie liquide
COSY : Correlation Spectroscopy
D : debye
d : doublet
DEPT : Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DFT : Density Functionnal Theory (théorie de la fonctionnel de la densité)
DMAP : 4,4-diméthylaminopyridine
DMSO : diméthylsulfoxyde
DMF : diméthylformamide
EP : éther de pétrole
éq : équivalent
Et : éthyle
EWG : Electron Withdrawing Group (groupement électroattracteur)
h : heure
HMBC : Heteronuclear Multiple Bond Correlation
HSQC : Heteronuclear Single Quantum Coherence
IC ₅₀ : concentration d'inhibition à 50%
Me : méthyle
MeOH : méthanol
min : minute
Pf : point de fusion
Ph : phényle
PNBSA : Acide paranitrobenzènesulfonique

ppm : partie par million q : quadruplet quant. : quantitatif Rf: Rapport frontal RMN : Résonnance Magnétique Nucléaire s : singulet SM : spectrométrie de masse SMHR : spectrométrie de masse haute résolution t : triplet TA : température ambiante TBME : *tert*-butylméthyléther TFA : acide trifluoroacétique $Tf_2NH: trifluorom \acute{e} than esulf on imide$ THF : tétrahydrofurane TMS : triméthylsilyle Ts : tosyle UV : ultra-violet ZPE : énergie du point zéro

SOMMAIRE

INTRODUC	TION GENERALE	.1
GENERALI	TES	.4
A. Les mil	lieux superacides	. 5
A. 1. Aci	dité des milieux superacides	. 6
A. 2. Str	ucture et propriétés de HF anhydre et du mélange HF/SbF ₅	. 7
A. 2. 1.	HF anhydre	7
A. 2. 2.	Mélange HF/SbF ₅	8
A. 3. Car	bocations en milieux superacides	.9
A. 3. 1.	Définitions	9
A. 3. 2.	Réactions protolytiques	11
A. 3. 3.	Réarrangements	13
A. 4. Sup	perélectrophiles	14
A. 4. 1.	Définition	14
A. 4. 2.	Différentes classes de superélectrophiles	15
A. 4. 3.	Superélectrophiles issus de dérivés azotés	16
A. 4. 3	2. 1. Réaction de type Friedel-Crafts	16
A. 4. 3	2. 2. Réaction de fluoration	17
A.5. Effe	ets induits par la répulsion entre les charges	18
A. 5. 1.	Sites de protonation privilégiés	18
A. 5. 2.	Sites de fonctionnalisation privilégiés	19
A. 5. 3.	Effet sur la migration de charge	20
A. 5. 4.	Effet sur une charge délocalisée	20
A. 5. 5.	Inhibition de la polymérisation	21
A. 5. 6.	Influence de la distance entre les charges sur la réactivité	22
B. Le fluo	r	23
B. 1. Pro	priétés physico-chimiques du fluor	24
B. 1. 1.	Electronégativité et taille de l'atome de fluor	24
B. 1. 2.	Energie de liaison	24
B. 2. Pro	priétés du fluor sur la réactivité des composés organiques	25

B. 2. 1. Effets du fluor sur les carbocations	25
B. 2. 2. Effets du fluor sur les carbanions	26
B. 2. 3. Effets du fluor sur les radicaux	26
B. 2. 4. Le fluor utilisé comme groupement partant	27
B. 3. Propriétés des composés organofluorés	27
B. 3. 1. Lipophilie	27
B. 3. 2. pKa et solubilité	28
B. 3. 3. Liaisons hydrogène	29
B. 3. 4. Effets conformationnels	29
B. 3. 4. 1. Effet gauche	30
B. 3. 4. 2. Interactions dipôle-dipôle	30
B. 3. 4. 3. Interactions charge-dipôle	31
B. 4. Fluor et composés azotés en chimie médicinale	31
B. 4. 1. Conception de mimes de liaisons peptidiques	31
B. 4. 2. Intérêt du fluor dans les composés azotés	33
B. 4. 2. 1. Amélioration de la biodisponibilité	33
B. 4. 2. 2. Amélioration de la stabilité métabolique	34
B. 4. 2. 2. a. Racémisation in vivo	34
B. 4. 2. 2. b. Métabolisme oxydatif	35
RESULTATS ET DISCUSSION	.37
CHAPITRE I	.38
Etude de la réactivité des anilines N-allyliques	38
A. Réaction anti-Markovnikov d'anilines N-allyliques	39
A. 1. Régiosélectivité des réactions d'addition sur les doubles liaisons	39
A. 2. Réactions de type anti-Markovnikov en milieu acide	40
A. 3. Objet de l'étude	42
A. 4. Réactivité des anilines <i>N</i> -allyliques	43
A. 4. 1. Validation de l'approche et mise au point des conditions opératoires	43
A. 4. 2. Influence des groupements portés par l'aromatique	45
A. 4. 2. 1. Réaction d'hydrofluoration	45
A. 4. 2. 2. Réaction de cyclisation	47
A. 4. 3. Influence de la modification structurale de la partie hétéroallylique	49
A. 4. 4. Détermination des structures	50

A. 4	. 5. Bilan	. 54
A. 5.	Etude mécanistique	. 55
A. 5	. 1. Modélisation des intermédiaires réactionnels	. 55
А.	5. 1. 1. Etude de la N-allylaniline	. 56
А.	5. 1. 2. Etude de la N-allyl-4-nitroaniline	. 58
А.	5. 1. 3. Conclusion	. 60
A. 5	. 2. Etude des sites de protonation par RMN <i>in situ</i>	. 61
A. 5	. 3. Réaction avec des substrats deutérés	. 67
A. 5	. 4. Dication superélectrophile : arracheur d'hydrures	. 69
A. 5	. 5. Conclusion de l'étude mécanistique	. 72
A. 6.	Bilan	. 75
B. Int	érêt de l'étude	.77
B. 1.	Synthèse du 1,5-diazaoctahydroanthracène	. 80
B . 1.	1. Rétrosynthèse	. 80
B . 1.	. 2. Synthèse des composés hétérocycliques et fluorés	. 81
B . 1.	. 3. Détermination des structures	. 83
В. 2.	Synthèse de la 4-nitrojulolidine	. 86
B. 2.	1. Rétrosynthèse	. 86
B. 2.	. 2. Synthèse	. 87
B. 2.	. 3. Détermination des structures	. 87
В. З.	Bilan	. 88
C. Co	nclusion et perspectives	. 89
CHAPITI	RE II	90
Hydrofluo mimes pot	ration stéréosélective d'ynamides pour la synthèse d'α-fluoroènamides : entiels de fonctions urées	. 90
A. Flu	ooroléfines : mimes d'amides	. 91
A. 1.	Similitudes stériques et électroniques	. 91
A. 2.	Liaisons hydrogènes	. 92
A. 3.	Bioisostère	. 93
A. 4.	Contrôle conformationnel	. 94
B. Ver	rs la conception de nouveaux mimes rigides d'urées	. 95
B. 1.	Fonction urée en chimie médicinale	. 95
В. 2.	Propriétés conformationnelles des fonctions urées	. 97
В. З.	Bioisostères d'urée décrits dans la littérature	. 98

B.	3.1.	Substitution de l'oxygène	98
B.	3.2.	Transposition de l'azote	100
В.	. 3. 3.	Substitution de l'urée par des hétérocycles aromatiques : bioisostère rigides	es 100
B. 4.	Syr	nthèse des fluoroènamines précédemment décrites dans la littératu	re 103
С. І	Les yna	amides : substrats clés pour la synthèse ènamides	113
C. 1.	Pro	priétés	113
C. 2.	Réa	activité des ynamides en milieu acide	114
C.	. 2. 1.	Hydroarylation	114
C.	. 2. 2.	Hydrothiolation	116
C.	. 2. 3.	Hydrohalogénation	116
D. F	Résulta	ats	117
D. 1.	. Syr	nthèse des ynamides	117
D. 2.	. Val	idation de l'approche et mise au point des conditions opératoires	118
D. 3.	. Infl	luence de la fonction azotée	119
D. 4.	. Hy	drofluoration des ynesulfonamides	121
D.	. 4. 1.	Influence du substituant porté par l'azote	121
D.	. 4. 2.	Influence du substituant porté par la triple liaison	122
D. 5.	. Dé	termination des structures	124
D. 6.	. Mé	canisme et discussion	127
D. 7.	. Inv	ersion de la stéréosélectivité	130
D. 8.	. Sta	bilité des α-fluoroènamides	132
E. (Conclu	sion	135
F. F	Perspe	ctives	136
CONCL	LUSI	ON GENERALE	138
PARTI	E EX	PERIMENTALE	141
A. (Dutils	et méthodes	142
A. 1.	Sui	vi des réactions et purifications	142
A. 2.	Ou	tils analytiques utilisés pour la caractérisation des composés synthé	tisés
			142
A. 3.	. Ma	nipulation de HF et de SbF $_5$ et réaction en milieu superacide	142
B. (Chapit	re I	143
B. 1.	Réa	action anti-Markovnikov d'anilines N-allyliques	143

B. 1. 1. Synthèse des produits
B. 1. 1. 1. Préparation des substrats de départ143
B. 1. 1. 2. Réaction d'hydrofluoration144
B. 1. 1. 3. Réaction de cyclisation160
B. 1. 2. Modélisation des intermédiaires réactionnels
B. 1. 2. 1. Détails des calculs
B. 1. 2. 2. N-allylaniline
B. 1. 2. 2. a. Calculs réalisés dans le but d'évaluer le site de première protonation 175
B. 1. 2. 2. b. Calculs réalisés dans le but d'évaluer le site de deuxième protonation 179
B. 1. 2. 3. 4-nitro-N-allylaniline
B. 1. 2. 3. a. Calculs réalisés dans le but d'évaluer le site de première protonation 183
B. 1. 2. 3. b. Calculs réalisés dans le but d'évaluer le site de deuxième protonation 185
B. 1. 2. 3. c. Calculs réalisés dans le but d'évaluer le site de troisième protonation 187
B. 1. 2. 3. d. Intermédiaires de Wheland
B. 1. 3. RMN <i>in situ</i> et modélisation des espèces cationiques observées
B. 1. 3. 1. Procédure en milieu superacide et déplacements chimiques expérimentaux
B. 1. 3. 2. Prédiction des déplacements chimiques RMN par modélisation 193
B. 1. 3. 2. a. Méthodes de calcul
B. 1. 3. 2. b. Déplacements chimiques calculés des intermédiaires cationiques observés
B. 1. 3. 2. c. Coordonnées cartésiennes des intermédiaires postulés 195
B. 1. 4. Réaction avec des substrats deutérés197
B. 1. 5. Réaction avec le cyclohexane perdeutéré
B. 2. Synthèse de composés hétérocycliques201
B. 2. 1. Synthèse des composés 32 , 33 et 34
B. 2. 2. Réaction avec la <i>N</i> , <i>N</i> -diallyl-4-nitrobenzènamine
B. 2. 3. Synthèse de la 4-nitrojulolidine 22
C. Chapitre II : Synthèse des α-fluoroènamides
BIBLIOGRAPHIE

INTRODUCTION GENERALE

Elément essentiel chez les êtres vivants, végétaux et animaux, **l'atome d'azote** joue un rôle fondamental dans les processus biologiques. **L'atome de fluor** est quant à lui, quasiment inexistant dans les composés organiques naturels. Pour autant, grâce à ces propriétés uniques, cet élément est devenu incontournable dans le domaine pharmaceutique comme en témoigne le nombre de composés fluorés présents sur le marché.

La synthèse de structures azotées comprenant un ou plusieurs atomes de fluor est de ce fait un domaine de recherche en plein essor.

L'utilisation des **milieux superacides**, dans lesquels les substances organiques ont une réactivité très particulière, et notamment les composés azotés, permet d'accéder à des produits de haute valeur ajoutée en très peu d'étapes. Les recherches dans ce domaine offrent des perspectives très prometteuses dans le domaine pharmaceutique, comme l'illustre le développement de la vinflunine (Javlor[®]), anticancéreux issu de la fluoration de la Navelbine[®] (Alcaloïde de *Vinca*) en milieu superacide, qui reçut l'autorisation de mise sur le marché en 2009.

Les travaux présentés ici visaient à étudier la réactivité de composés azotés insaturés en milieux superacides, en vue d'accéder à des structures nouvelles, à fort potentiel biologique et difficilement accessibles en milieu classique. Dans ces milieux, ont été plus particulièrement étudiées des réactions de fluoration et de cyclisation intramoléculaire de type Friedel-Crafts de dérivés azotés insaturés. L'objet de cette étude a été également de comprendre les mécanismes réactionnels impliqués dans ces transformations, et donc de prédire la réactivité de ces composés dans ces milieux.

Dans la première partie seront décrites quelques généralités concernant les milieux superacides et leur chimie, ainsi que les propriétés du fluor et son intérêt en chimie médicinale.

Les résultats obtenus sur la réactivité de dérivés azotés insaturés en milieu superacide seront présentés dans la deuxième partie.

Dans un premier temps, les résultats obtenus sur l'étude de la réactivité des anilines *N*allyliques dans HF/SbF₅, permettant d'accéder à des tétrahydroquinolines et anilines fluorées seront présentés. Dans le but d'élucider les mécanismes réactionnels engagés dans ces réactions, une étude théorique, des expériences de RMN *in situ*, ainsi que des réactions avec des substrats marqués ont été effectués. La méthodologie développée dans cette étude a ensuite été appliquée à la synthèse de composés azotés hétérocycliques et fluorés.

D'autre part, le développement d'une nouvelle réaction d'hydrofluoration d'ynamides dans l'acide fluorhydrique anhydre sera présenté. Cette réaction permet d'accéder à des α -fluoroènamides originales. Par analogie avec les fluorooléfines connues pour mimer les fonctions amides, ces motifs fluorés sont potentiellement de nouveaux mimes rigides de la fonction urée et offrent de nombreuses perspectives d'applications en chimie médicinale.

GENERALITES

A. Les milieux superacides

C'est en 1927 que pour la première fois le terme « superacide » apparaît dans la littérature dans un article publié par Conant et Hall.¹ Ce n'est pourtant que dans les années 1960 que ce terme est réutilisé par le professeur George A. Olah. Par la suite, Gillespie a proposé une définition arbitraire du terme "superacide", qualifiant ainsi un milieu dont l'acidité est plus grande que celle de l'acide sulfurique à 100%.²

Les réactions de Friedel-Crafts généralement catalysées par des acides de Lewis ou de Brønsted ont alors vu alors leur panel d'applications s'élargir considérablement avec l'utilisation de ces milieux.³ En effet, alors que l'association d'acide de Brønsted et d'acide de Lewis classiquement utilisés permettait d'obtenir des acidités 10^3 à 10^6 fois plus acide que celle de l'acide sulfurique à 100 %, le développement des superacides a permis l'obtention de milieux 10^7 à 10^{12} fois plus acide.

Ces milieux de très forte acidité ont très largement été utilisés pour étudier les systèmes cationiques comme les carbocations, qui peuvent posséder dans ces milieux une longue durée de vie. Ils ont ainsi pu être observés notamment par spectroscopie de résonance magnétique nucléaire.⁴ La contribution très importante de George A. Olah dans ce domaine lui a valu le prix Nobel de chimie en 1994.⁵

De plus, l'extrême acidité de ces milieux permet de former des intermédiaires très réactifs par polyprotonation. Ces espèces polycationiques appelées superélectrophiles⁶ ont permis de développer de nombreuses réactions avec des nucléophiles très faibles n'ayant pas d'équivalent en milieu classique.

Il existe différents types de superacides : ils peuvent être solides, liquides, des acides de Brønsted, des acides de Lewis ou encore l'association de plusieurs d'entre eux.⁷ L'acidité de ces différents milieux peut varier énormément et les propriétés qui en découlent en dépendent fortement. C'est pourquoi ces milieux sont classés par leur degré d'acidité, en utilisant une échelle adaptée détaillée ci-après.

¹ N. F. Hall, J. B. Conant, J. Am. Chem. Soc., 1927, 49, 3047-3070.

² R. J. Gillespie, T. E. Peel, E. A. Robinson, J. Am. Chem. Soc., 1971, **54**, 2721-2739.

³ J. P. Hwang, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *Tetrahedron*, 2000, **56**, 7199-7203.

⁴ G. K. S. Prakash, P. v. R. Schleyer, *Stable Carbocation Chemistry*, 1997, John Wiley and Sons ; New York

⁵ G. A. Olah, *A life of magic chemistry*, *Autobiographical reflections of a Nobel prize winner*, 2001, John Wiley and Sons, In. ; New York.

⁶G. A. Olah, D. A. Klumpp, *Superelectrophiles and their chemistry*, 2008, John Wiley and Sons ; New York

⁷ G. A. Olah, K. S. Prakash, A. Molnar, J. Sommer, *Superacid chemistry*, 2009, 2nd Edition John Wiley and Sons ; New York

A. 1. Acidité des milieux superacides

Contrairement aux milieux aqueux, l'acidité des milieux superacides ne peut pas être déterminée par la concentration en ions H_3O^+ et nécessite l'utilisation de bases faibles (B). C'est pourquoi, afin de classer les différents milieux superacides par leur degré d'acidité, la fonction d'acidité de Hammet H_0 définie par l'équation (1), qui décrit le degré d'ionisation de la base faible dans le milieu, est utilisée.⁷

$$H_0 = pK_{BH^+} - \log \frac{[BH^+]}{[B]}$$
 (1)

Le ratio d'ionisation peut être mesuré expérimentalement notamment par spectroscopie UV-visible en utilisant entre autres, des dérivés d'anilines comme indicateurs. Les milieux sont appelés "superacides" lorsque leur valeur de H_0 est inférieure à -12, valeur du H_0 de l'acide sulfurique à 100%. L'acide triflique (CF₃SO₃H), l'acide fluorosulfurique ou encore l'acide fluorhydrique sont des acides de Brønsted parmi les plus acides et possèdent respectivement une valeur de H_0 de -14,1, -15,1 et -15,1.

Afin d'augmenter l'acidité de ces milieux, ils peuvent être associés avec des acides de Lewis. En effet, l'ionisation de l'acide de Brønsted est rendue possible par complexation du contre ion par l'acide de Lewis, ce qui permet d'accroître très fortement l'acidité. Ainsi, de très larges gammes d'acidité peuvent être obtenues, avec des mélanges pouvant atteindre 10^9 fois l'acidité de l'acide de Brønsted seul. La Figure 1 représente les gammes d'acidité exprimées en valeur de H_0 pour différents mélanges d'acide de Brønsted et d'acide de Lewis.⁷ Au laboratoire, les superacides les plus couramment utilisés sont l'acide fluorhydrique anhydre et le mélange HF/SbF₅. Les études développées dans les travaux présentés ici sont réalisées essentiellement dans ces deux milieux.



Figure 1

Gammes d'acidité pour différents superacides. Les barres pleines sont obtenues par mesures expérimentales grâce à des indicateurs et celles en pointillés sont des valeurs estimées par mesures cinétiques. Entre parenthèses est indiqué le pourcentage molaire de l'acide de Lewis.

A. 2. Structure et propriétés de HF anhydre et du mélange HF/SbF5

A. 2. 1. HF anhydre

L'acide fluorhydrique anhydre possède une valeur de H_0 de -15,1 et est environ 1000 fois plus acide que l'acide sulfurique pur. L'acide fluorhydrique anhydre est constitué de polymères de molécules de HF liées entre elles par de fortes liaisons hydrogène formant ainsi les chaines HF coudés avec des interactions inter-chaines importantes et quelques ramifications (8%). Ces polymères sont formés en moyenne de 7 molécules de HF (Figure 2).⁸ Le caractère nucléophile des ions fluorure est par conséquent assez faible.

⁸ S. E. McLain, C. J. Benmore, J. E. Siewenie, J. Urquidi, J. F. C. Turner, Angew. Chem., Int. Ed., 2004, 43, 1952-1955.



A. 2. 2. Mélange HF/SbF₅

Le mélange HF/SbF₅ est le plus puissant superacide liquide connu à ce jour, et il est également celui qui possède la plus large gamme d'acidité. En effet, la valeur de H_0 de ce mélange peut varier d'environ -15 à -23 (et plus) en fonction de la proportion des deux acides.

Dans ce mélange, des complexes anioniques d'antimoine sont formés et conduisent à l'ionisation du HF. A faible concentration de SbF₅, les complexes SbF₆⁻ et les espèces $H_3F_2^+$ sont prédominantes. A plus forte concentration, des polymères Sb₂F₁₁⁻, Sb₃F₁₆⁻, etc., sont formés et les espèces $H_3F_2^+$ sont progressivement remplacées par des ions H_2F^+ (Figure 3).^{7,9,10} Par conséquent, plus la proportion de SbF₅ augmente, plus l'acidité augmente.

Les complexes d'antimoine sont très stables grâce à la très forte délocalisation électronique et confèrent aux ions fluorure un caractère nucléophile très faible, qui décroit lorsque la proportion de SbF_5 augmente. Ces contre ions ont donc un effet stabilisant sur les intermédiaires réactionnels cationiques.

⁹ J.-C. Culmann, M. Fauconet, R. Jost, J. Sommer, New J. Chem., 1999, 23, 863-867.

¹⁰ P. M. Esteves, A. Ramírez-Solís, C. J. A. Mota, J. Am. Chem. Soc., 2002, **124**, 2672-2677.



Par ailleurs, dans ce mélange de très forte acidité, tous les composés organiques peuvent se comporter comme des bases et peuvent être protonés. Ce mélange possède également un puissant pouvoir oxydant, qui permet par exemple la formation de carbocations sur des alcanes par protolyse. Les notions de carbocation, protolyse et d'isomérisation seront donc abordées dans la partie suivante.

A. 3. Carbocations en milieux superacides

A. 3. 1. Définitions

Dans la chimie des carbocations, on distingue deux familles, les ions carbéniums et les ions carbonium (Figure 4).^{7,11}

Les ions carbénium, dit « classiques », d'hybridation sp^2 , sont des ions trivalents de géométrie plane trigonale, s'ils ne présentent pas de contraintes stériques ou structurales. Le carbone central possédant six électrons de valence est donc très déficient en électrons.

¹¹ G. A. Olah, J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 808.

Les ions carbonium sont dits « non classiques » puisque ce sont des ions hypercoordinés. Le carbone peut être lié à cinq atomes, voire plus. La formation de ce type de complexe fait intervenir le concept de σ -basicité défini par Olah.¹² La liaison σ se comporte alors comme une base et peut partager ses électrons avec un électrophile pour former un intermédiaire à trois centres et deux électrons. L'ensemble formé est par conséquent déficitaire en électron.





Bien que la distinction entre les ions trivalents et penta(ou plus)valents soit très utile pour définir les carbocations, elle est néanmoins limitative car elle ne représente que les extrêmes d'un continuum de charges délocalisées. Ces délocalisations peuvent s'effectuer *via* des groupements possédant des doublets non liants, des liaisons π et également des liaisons σ (stabilisation par hyperconjugaison). L'hyperconjugaison qui résulte du recouvrement de l'orbitale *p* vacante du carbocation avec l'orbitale σ de la liaison C-H ou C-C adjacente peut s'accompagner d'une légère réorganisation géométrique pouvant former un système partiellement ponté, voire un système ponté symétrique (Figure 5).¹³



Figure 5

¹² G. A. Olah, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1973, **12**, 173-212.

¹³ G. A. Olah, J. Org. Chem., 2001, 66, 5943-5957.

Par exemple, Dopfer et ses collaborateurs ont mis en évidence par spectroscopie infrarouge la formation de la structure pontée symétrique du cation éthyle (Figure 6).¹⁴



La formation de carbocations faisant intervenir un hydrogène ponté (μ -hydrido ponté) peut permettre également la formation de systèmes cycliques⁴ (Figure 7).¹⁵



Figure 7

A. 3. 2. Réactions protolytiques

Dans le milieu superacide peuvent s'effectuer des réactions protolytiques. Ces réactions entre un électrophile et le substrat peuvent conduire à la coupure de la liaison C-H ou C-C. L'électrophile (E⁺) peut être un proton (H⁺) du milieu, un acide de Lewis (M) ou encore un cation activé (R'^+) (Figure 8).⁷



 ¹⁴ H.-S. Andrei, N. Solcà, O. Dopfer, *Angew. Chem., Int. Ed.*, 2008, **47**, 395-397.
 ¹⁵ F. Sun, T. S. Sorensen, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, **115**, 77-81.

Par exemple, dans un mélange DF/SbF₅, le propane peut conduire à la formation de produits deutérés suite à un échange H/D, ou à l'ionisation de l'alcane par arrachement d'hydrure ou par coupure de la liaison C-C (Figure 9).¹⁶



Le tétrachlorure de carbone (CCl₄) ou le chloroforme (CHCl₃) peuvent être utilisés pour faciliter l'arrachement d'hydrure. Dans le milieu, le CCl₄ ou le CHCl₃ se transforment en chlorocarbocation très électrophile permettant d'augmenter la cinétique de la réaction et également d'améliorer sa sélectivité.¹⁷ Par exemple, dans le cas du propane, 1% de conversion est obtenu dans HF/SbF₅ sans CCl₄ avec 40% de coupure C-H et 60% de coupure C-C. En revanche, en présence de CCl₄, 50% de conversion et 100% de coupure C-H sont obtenus dans les mêmes conditions (Tableau 1).

Tableau 1						
HF/S 20 mol9 -30°0	$5bF_5$ $6 SbF_5$ + C	+ /* CH	14			
	Ratio	molaire	Conversion			
	Coupure	Coupure	(%)			
	C-H	C-C				
sans CCl ₄	40	60	1			
CCl ₄ (CCl ₄ / SbF ₅ : 0,08 mol%)	100	0	50			

¹⁶ A. Goeppert, J. Sommer, New J. Chem., 2002, 26, 1335-1339.

¹⁷ J.-C. Culmann, M. Simon, J. Sommer, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1990, 1098-1100.

Un alcane possédant des hydrogènes riches en électrons peut alors être utilisé comme donneur d'hydrure et ainsi réduire des espèces cationiques très électrophiles. Comme l'illustre la Figure 10, le stéroïde est réduit dans HF/SbF₅ en présence de cyclohexane. La formation d'un intermédiaire tricationique très électrophile (intermédiaire superélectrophile) dans HF/SbF₅ permet d'arracher un deutérium du cyclohexane perdeutéré.¹⁸



Figure 10

A. 3. 3. Réarrangements

Une fois le carbocation formé, l'intermédiaire peut parfois s'isomériser pour conduire à une espèce plus stable. Ces isomérisations peuvent s'effectuer *via* des réarrangements de type Wagner-Meerwein, impliquant la migration d'un hydrure ou bien d'un groupement alkyle, ou encore par l'intermédiaire d'un cyclopropane protoné (Figure 11).^{19,20,21,22}



Figure 11

¹⁸ R. Jacquesy, C. Narbonne, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1979, 765-766.

¹⁹ G. A. Olah, J. Lukas, J. Am. Chem. Soc., 1967, **89**, 4739.

²⁰ G. A. Olah, J. Lukas, J. Am. Chem. Soc., 1968, **90**, 933.

²¹ M. Saunders, J. Rosenfeld, J. Am. Chem. Soc., 1969, 91, 7756.

²² G. E. Walker, O. Kronja, M. Saunders, J. Org. Chem., 2004, **69**, 3598-3601.

A. 4. Superélectrophiles

A. 4. 1. Définition

La réactivité d'électrophiles monocationiques peut être amplifiée en formant des charges supplémentaires sur la molécule. Ces espèces polycationiques très déficitaires en électrons peuvent alors réagir avec des nucléophiles très faibles comme les ions fluorure ou des aromatiques peu nucléophiles. Ces espèces sont appelées des "superélectrophiles".⁶

C'est la très forte réactivité de dications *vicinaux* ou *geminaux* qui a conduit Olah, dans les années 1970, à introduire le concept d'activation superélectrophile. Par exemple, la réaction de l'acide acétique avec l'isobutane dans HF/SbF₅ ou HF/BF₃ conduisait au transfert d'hydrure entre le cation acétyle généré *in situ* et l'isobutane. Un sel d'acétyle n'est en revanche pas capable d'arracher l'hydrure de l'alcane dans des solvants aprotiques. Afin d'expliquer la forte réactivité de ces composés dans les milieux superacides, Olah a donc proposé la formation d'un dication, appelé superélectrophile, capable de réagir avec un nucléophile très faible comme la liaison C-H de l'hydrocarbure (Figure 12).²³



Figure 12

La formation d'espèces très pauvres en électrons de ce type nécessite par conséquent l'utilisation de milieux d'extrême acidité. Les superélectrophiles peuvent donc être obtenus dans les milieux superacides, par polyprotonation et/ou polycomplexation avec un acide de Lewis. Mais on peut également les obtenir sous forme de sel, comme le Selectfluor[®] qui possède deux charges positives sur la même molécule. De plus, la réactivité de ces espèces dépend fortement de la distance entre les charges. Ce critère est donc utilisé pour classer les superélectrophiles. Les différentes classes de superélectrophiles seront détaillées dans la partie suivante.

²³ G. A. Olah, A. Germain, H. C. Lin, D. A. Forsyth, J. Am. Chem. Soc., 1975, 97, 2928-2929.

A. 4. 2. Différentes classes de superélectrophiles

Les espèces superélectrophiles sont classées en deux grandes catégories : les superélectrophiles *gitoniques* (charges proches) et les superélectrophiles *distoniques* (charges éloignées). Les superélectrophiles *gitoniques* possèdent deux charges positives situées sur le même atome (superélectrophiles *geminaux*), ou sur deux atomes différents, qui peuvent être liés directement l'un à l'autre (superélectrophiles *vicinaux*) ou séparés par un autre atome (1,3-dications). Les superélectrophiles *distoniques* possèdent deux charges portées par des atomes différents séparés quant à eux par au moins deux autres atomes (Tableau 2).

Tableau 2							
Super	Superélectrophiles gitoniques Superélectrophiles distoniques						
germinaux	vicinaux	1,3-dications					
$ \begin{bmatrix} H \\ H \\ H \\ H \\ H \\ H \end{bmatrix}^{2+} $	H_+ C_+ H (25)		(27)				
$ \begin{bmatrix} H \\ H \\ H \\ H \end{bmatrix}^{2+} $	H,+,H + H (24,29)	H, + O H, O H O H (30)	$H-N^{+}_{H}$ $H-N^{+}_{(31)}$ $H-N^{+}_{F}$ H^{+}_{F} $H^{+}_{$				
$ \begin{bmatrix} H \\ I \\ H \\ H \\ H \\ H \\ (32,33) \end{bmatrix}^{2+} $	O=N=O (34,35)	+ + NH ₃ (36)	H N (37)				
(): Références associées							

- ²⁴ G. A. Olah, G. K. Surya Prakash, G. Rasul, J. Org. Chem., 2001, 66, 2907-2910.
- ²⁵ Y. Sato, M. Yato, T. Ohwada, S. Saito, K. Shudo, J. Am. Chem. Soc., 1995, **117**, 3037-3043.
- ²⁶ G. A. Olah, V. P. Reddy, G. Rasul, G. K. Surya Prakash, J. Am. Chem. Soc., 1999, **121**, 9994-9998.

- ²⁸ V. P. Reddy, E. Sinn, G. A. Olah, G. K. Surya Prakash, G. Rasul, J. Phys. Chem. A, 2004, **108**, 4036-4039.
- ²⁹ G. A. Olah, G. Rasul, C. York, G. K. S. Prakash, J. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 11211-11214.
- ³⁰ G. A. Olah, N. Hartz, G. Rasul, A. Burrichter, G. K. S. Prakash, J. Am. Chem. Soc., 1995, 117, 6421-6427.
- ³¹ D. A. Klumpp, P. S. Beauchamp, G. V. Sanchez Jr., S. Aguirre, S. de Leon, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 5821-5823.
- ³² G. A. Olah, A. Burrichter, G. Rasul, G. K. S. Prakash, J. Am. Chem. Soc., 1997, **119**, 4594-4598.
- ³³ G. Rasul, G. K. Surya Prakash, G. A. Olah, J. Am. Chem. Soc., 1997, 119, 12984-12985.
- ³⁴ G. A. Olah, G. Rasul, R. Aniszfeld, G. K. S. Prakash, J. Am. Chem. Soc., 1992, 114, 5608-5609.
- ³⁵ T. Weiske, W. Koch, H. Schwarz, J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 6312-6316.
- ³⁶ D. A. Klumpp, S. L. Aguirre, G. V. Sanchez, S. J. de Leon, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 2781-2784.
- ³⁷ D. A. Klumpp, M. Garza, G. V. Sanchez, S. Lau, S. de Leon, J. Org. Chem., 2000, 65, 8997-9000.

²⁷ G. A. Olah, J. L. Grant, R. J. Spear, J. M. Bollinger, A. Serianz, G. Sipos, J. Am. Chem. Soc., 1976, 98, 2501-2507.

Nous nous intéresserons par la suite plus particulièrement aux superélectrophiles provenant de dérivés azotés engagés dans des réactions de type Friedels-Crafts et dans des réactions de fluoration.

A. 4. 3. Superélectrophiles issus de dérivés azotés

A. 4. 3. 1. Réaction de type Friedel-Crafts

Parmi les superélectrophiles, les dications de types ammoniun-carbénium ont été largement étudiés pour réaliser des réactions de Friedel-Crafts par voie intermoléculaire ou intramoléculaire. Les superélectrophiles générés *in situ* sont capables d'être piégés par des aromatiques non activés, voir désactivés par des groupements électroattracteurs.

Klumpp et ses collaborateurs ont étudié tout particulièrement ce type de réaction en utilisant l'acide triflique. Par exemple, l'intermédiaire superélectrophile ammonium-carbénium représenté sur la Figure 13, généré après polyprotonation et déshydratation du β -aminoalcool, peut être piégé par du benzène.³⁶





L'arylation de pipéridines a également été effectuée avec des aromatiques désactivés grâce à un intermédiaire dicationique plus électrophile encore, car non stabilisé par un groupement phényle. Néanmoins, aucune réaction n'est observée lorsque l'aromatique est trop désactivé, comme l'illustre l'absence de réaction avec le nitrobenzène (Figure 14).³¹



Figure 14

Ce type de réaction d'arylation a été étendu avec succès à de nombreux dérivés d'amines et de systèmes hétéroaromatiques dont quelques exemples sont reportés sur la Figure 15.³⁸



Par ailleurs, des réactions de Friedel-Crafts intramoléculaires ont pu être développées au laboratoire dans HF/SbF_5 à partir de sulfonamides aromatiques *N*-allyliques, grâce à la formation d'un intermédiaire dicationique superélectrophile de type ammonium-carbénium (Figure 16).³⁹



A. 4. 3. 2. Réaction de fluoration

Les milieux superacides contenant des ions fluorure tel que le mélange HF/SbF₅, peuvent également être utilisés pour réaliser des réactions de fluoration. Malgré la très faible nucléophilie des ions fluorure dans ces milieux, la très grande réactivité des superélectrophiles rend possible ce type de réaction.

³⁸ Y. Zhang, A. McElrea, G. V. Sanchez, D. Do, A. Gomez, S. L. Aguirre, R. Rendy, D. A. Klumpp, J. Org. Chem., 2003, 68, 5119-5122.

³⁹ F. Liu, A. Martin-Mingot, M.-P. Jouannetaud, F. Zunino, S. Thibaudeau, Org. Lett., 2010, **12**, 868-871.

Le mélange HF/SbF₅ a notamment été utilisé au laboratoire pour effectuer l'hydrofluoration d'amines *N*-allyliques conduisant à la synthèse de nombreuses β -fluoroamines (Figure 17).⁴⁰



En utilisant des amines diallyliques, la synthèse de pipéridines fluorées a pu être réalisée en une seule étape *via* une réaction tandem cyclisation/fluoration, faisant intervenir deux intermédiaires superélectrophiles (Figure 18).⁴¹



A. 5. Effets induits par la répulsion entre les charges

Grâce à la nature polycationique des superélectrophiles, la réactivité de ces espèces est fortement influencée par les interactions Coulombiennes. Ces répulsions électrostatiques sont déterminantes sur la régiosélectivité des réactions, le réarrangement des intermédiaires réactionnels, ou encore sur la formation de produits secondaires.⁴²

A. 5. 1. Sites de protonation privilégiés

Les sites de protonation sont guidés par les répulsions électrostatiques créées par les charges déjà présentes et la charge formée après protonation. Par exemple, lors de la réaction du cyclopropane lié à une fonction carboxylique conduisant majoritairement à la formation

⁴⁰ S. Thibaudeau, A. Martin-Mingot, M.-P. Jouannetaud, O. Karam, F. Zunino, *Chem. Commun.*, 2007, 3198-3200.

⁴¹ E. Vardelle, D. Gamba-Sanchez, A. Martin-Mingot, M.-P. Jouannetaud, S. Thibaudeau, J. Marrot, *Chem. Commun.*, 2008, 1473-1475.

⁴² D. A. Klumpp, *Chem. Eur. J.*, 2008, **14**, 2004-2015.

d'un cycle à cinq chainons par voie intramoléculaire, l'ouverture du cyclopropane conduit à l'intermédiaire qui possède les charges les plus espacées (Figure 19).⁴³



Figure 19

A. 5. 2. Sites de fonctionnalisation privilégiés

Comme vu précédemment, l'oxydation de liaisons C-H d'alcanes peut avoir lieu en milieu superacide HF/SbF₅, en présence de CCl₄. Néanmoins celle-ci peut parfois s'effectuer sur plusieurs sites. Si en revanche une fonction protonée est présente, celle-ci guide la régiosélective de la réaction. C'est le cas par exemple du *N*-hexylacétamide qui réagit dans HF/SbF₅ en présence de CCl₄, pour conduire à la formation du carbocation situé sur la position la plus éloignée de la fonction amide protonée.⁴⁴ Ceci permet après réarrangement et fluoration, d'obtenir un seul produit de fluoration (Figure 20).



⁴³ R. Rendy, Y. Zhang, A. McElrea, A. Gomez, D. A. Klumpp, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 2340-2347.

⁴⁴ A. Martin, M.-P. Jouannetaud, J.-C. Jacquesy, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 2967-2970.

A. 5. 3. Effet sur la migration de charge

Guidée par l'éloignement des charges, la migration d'un carbocation peut également avoir lieu, lorsque la structure le permet. Après migration, l'intermédiaire dicationique peut alors être piégé par un nucléophile. Ce phénomène permet d'obtenir d'excellentes régiosélectivités. Par exemple, la réaction de l'énone bicyclique représentée sur la Figure 21 dans le mélange HF/SbF₅ conduit au dication dont les charges sont éloignées au maximum l'une de l'autre. Le superélectrophile résultant de cette transformation réagit ensuite avec le monoxyde de carbone, puis avec le benzène ce qui permet d'obtenir la cétone avec 66% de rendement.⁴⁵



Figure 21

A. 5. 4. Effet sur une charge délocalisée

Lorsque la charge est délocalisée, la présence d'une autre charge peut influencer également la régiosélectivité de la réaction.

Klumpp et ses collaborateurs ont reporté par exemple l'utilisation d'intermédiaires tricationiques superélectrophiles pour réaliser des réactions d'arylation ou de fluoration, ayant une régiosélectivité différente (Figure 22). Cette différence de régiosélectivité observée peut s'expliquer dans un premier temps par des effets stériques. En effet, l'attaque du benzène sur le carbone central conduirait à la formation d'un tétraarylméthane plus contraint que le fluoroarène correspondant. Cette différence de régiosélectivité peut s'expliquer également par le fait que la formation de l'intermédiaire de Wheland **I** résultant de l'attaque du benzène,

⁴⁵ J.-C. Jacquesy, M.-P. Jouannetaud, A. Martin, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1997, **134**, 425-438.

permet d'obtenir des charges plus espacées, alors que dans le cas de la réaction de fluoration, les ions fluorure neutralisent la charge (intermédiaire \mathbf{II}).⁴⁶



Figure 22

A. 5. 5. Inhibition de la polymérisation

L'activation superélectrophile permet d'éviter en général des réactions de polymérisation. Par exemple, alors que le 1,3-diphénylprop-1-ène I conduit dans CF₃SO₃H à la polymérisation du composé de départ, le sel de pyridinium insaturé II conduit en présence de benzène au produit d'arylation avec un bon rendement (Figure 23). En effet, grâce à la répulsion électrostatique, le dication superélectrophile ne réagit pas avec l'oléfine d'une autre molécule du fait de la présence de l'ion pyridinium. La formation d'espèces polycationiques présente donc l'intérêt d'éviter la polymérisation des substrats.⁴⁷



⁴⁶ R. R. Naredla, C. Zheng, S. O. Nilsson Lill, D. A. Klumpp, J. Am. Chem. Soc., 2011, **133**, 13169-13175.

⁴⁷ Y. Zhang, D. A. Klumpp, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 6841-6844.

A. 5. 6. Influence de la distance entre les charges sur la réactivité

La réactivité des espèces di(poly)cationiques est fortement dépendante de la distance entre les charges. En effet, plus les charges sont proches l'une de l'autre, plus l'espèce est électrophile. Par exemple, dans le cas de la sulfonamide aromatique *N*-insaturée, la diminution de rendement observée avec le substrat homoallylique peut s'expliquer par la diminution du caractère électrophile du dication intermédiaire (Figure 24).⁴⁰



Figure 24

L'activation superélectrophile en milieu superacide permet d'activer des sites non réactifs en milieu classique et permet de réaliser des réactions régiosélectives et contrôlées. La réactivité unique des composés azotés dans ces milieux, et leur importance en chimie médicinale en font des cibles de choix pour les recherches dans ce domaine. En outre, grâce à ces propriétés, le fluor tient désormais une place majeure en chimie médicinale. Pour autant, la mise au point de réactions de fluoration sélectives et performantes de composés fluorés reste un défi important. L'utilisation de ces milieux s'avère donc un moyen efficace d'accéder facilement et de manière sélective à des composés fluorés. Les propriétés du fluor et son intérêt dans le domaine pharmaceutique seront développés dans la partie suivante.

B. Le fluor

Suite à la découverte du fluor en 1886 par Henry Moissan, récompensé par le prix Nobel de chimie en 1906, le fluor a longtemps été étudié par les chimistes minéralistes. Ce n'est qu'à partir des années 1950 que la chimie organique du fluor s'est développée.

Grâce aux propriétés uniques du fluor (électronégativité, rayon atomique, énergie de liaison, etc.) et son influence sur les propriétés chimiques des molécules organiques (solubilité, effets conformationnels, stabilité, etc.), son utilisation dans le domaine pharmaceutique s'est considérablement développée. Aujourd'hui, entre 20 et 25 % des médicaments contiennent un ou plusieurs atomes de fluor, alors que celui-ci est quasiment absent des molécules naturelles. Un des premiers exemples marquants de l'utilisation du fluor dans le domaine pharmaceutique est le 5-fluorouracile utilisé comme agent anticancéreux synthétisé pour la première fois en 1957. Son rôle consiste à bloquer le processus enzymatique de synthèse de la thymidine provoquant ainsi la mort programmée de la cellule. On peut mentionner également l'utilisation du fluor radioactif 18 en imagerie médicale PET (Positron Emission Tomography) comme outil de diagnostic. Le radiomarqueur le plus couramment utilisé est le 2-déoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose avec des applications en oncologie, neurologie et cardiologie (Figure 25).⁴⁸



Figure 25

Le fluor est surtout utilisé dans les médicaments afin d'améliorer leurs propriétés biologiques comme la biodisponibilité, la stabilité métabolique ou encore l'affinité enzymatique. Dans la suite de cette partie, nous nous intéresserons plus particulièrement aux propriétés du fluor et à son intérêt en chimie médicinale.

⁴⁸ S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.*, 2008, **37**, 320-330.

B. 1. Propriétés physico-chimiques du fluor

B. 1. 1. Electronégativité et taille de l'atome de fluor

L'électronégativité du fluor, d'une valeur de 4 selon Pauling, est la plus élevée de tous les éléments du tableau périodique. Cette propriété lui confère un pouvoir inductif attracteur très important au sein des composés organiques (Tableau 3).

Tableau 3						
Atome Electronégativité Rayon de van der Longueur d						
Х	selon Pauling	Waals $(\text{\AA})^{49}$	CH ₃ -X			
Н	2,1	1,20	1,09			
<u>F</u>	<u>4,0</u>	<u>1,47</u>	<u>1,39</u>			
Cl	3,0	1,75	1,77			
Br	2,8	1,85	1,93			
С	2,5	1,70	1,54			
0	3,5	1,52	1,43			

Le rayon de van der Waals du fluor est proche de ceux de l'hydrogène et de l'oxygène. Il en est de même pour la longueur de la liaison carbone-fluor avec les liaisons carbonehydrogène et carbone-oxygène. La substitution de l'atome d'hydrogène ou d'oxygène par le fluor est donc souvent utilisée en chimie médicinale sans que les paramètres stériques de la molécule ne soient fortement modifiés (Figure 26).

$$\stackrel{O}{\overset{}_{c}} \equiv \stackrel{F}{\overset{}_{c}} \equiv \stackrel{H}{\overset{}_{c}}$$

Figure 26

B. 1. 2. Energie de liaison

La liaison C-F est la plus forte liaison qui existe entre le carbone et un autre atome. Si on compare les énergies de dissociation, celle de la liaison carbone-fluor est nettement supérieure à celles de la liaison entre le carbone et un autre halogène, la liaison carbonecarbone ou encore carbone-oxygène (Tableau 4). De plus, l'augmentation du nombre d'atomes de fluor porté par un atome de carbone renforce les liaisons C-F contrairement aux

⁴⁹ A. Bondi, J. Phys. Chem., 1964, **68**, 441-451.

autres halogènes, comme en témoigne l'énergie de dissociation de la liaison C-F qui croît lorsque le nombre d'atomes de fluor augmente.⁵⁰

Energies de dissociation							
	D° (C-X) (kcal.mol ⁻¹)						
Х	Н	F	Cl	Br	CH_3	CF ₃	OCH ₃
CH ₃ -X		108,3	82,9	69,6	88,8	101,2	83,2
CH_2X_2		119,5	81,0	64			
CHX ₃		127,5	77,7	62			
CX_4	104,3	130,5	72,9	56,2			
CF ₃ -X	106,7	130,5	87,1	70,6	101,2	98,7	

Tableau 4 nergies de dissociation

B. 2. Propriétés du fluor sur la réactivité des composés organiques

B. 2. 1. Effets du fluor sur les carbocations

Le fluor possède un effet stabilisant sur les carbocations lorsque qu'il est directement lié au carbone portant la charge. En effet, malgré son effet inductif attracteur déstabilisant, l'effet mésomère donneur stabilise le carbocation. La compétition entre ces deux facteurs explique d'ailleurs l'ordre de stabilité des cations méthyles en phase gazeuse. La stabilisation par un groupement alkyle reste néanmoins plus importante que par le fluor (Figure 27).⁵⁰



Stabilisation du carbocation par effet mésomère donneur du fluor

$$^{+}CH_{3} < ^{+}CF_{3} < ^{+}CH_{2}F < ^{+}CF_{2}H \approx ^{+}CH_{2}CH_{3} << ^{+}CF_{2}CH_{3} \approx ^{+}CHFCH_{3}$$

Figure 27

Ordre de stabilité des carbocations méthyles et éthyles fluorés en phase gazeuse

En revanche, l'effet du fluor déstabilise fortement un carbocation situé sur le carbone voisin, car dans ce cas, seul l'effet inductif attracteur du fluor intervient.

⁵⁰ J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Chimie bioorganique et médicinale du fluor*, 2005, EDP Sciences/CNRS Editions, Paris.
B. 2. 2. Effets du fluor sur les carbanions

Dans le cas des carbanions, la présence d'un atome de fluor sur le carbone chargé négativement induit un effet stabilisant beaucoup moins important que les autres halogènes malgré son effet électroattracteur supérieur. En effet, la répulsion due aux paires d'électrons non liantes du fluor provoque un effet déstabilisant. Par conséquent, l'acidité du fluoroforme est inférieure à celle du chloroforme, elle-même inférieure à celle du bromoforme :

$$CHF_3$$
 (pKa = 30,5) < $CHCl_3$ (pKa = 24,4) < $CHBr_3$ (pKa = 22,7)

En revanche, la présence d'atomes de fluor sur le carbone adjacent d'un carbanion stabilise fortement celui-ci grâce à la fois à l'effet inductif attracteur et à la stabilisation par hyperconjugaison (Figure 28).⁵⁰



Figure 28

B. 2. 3. Effets du fluor sur les radicaux

L'effet inductif attracteur du fluor déstabilise les radicaux. Néanmoins, le fluor peut grâce à son effet mésomère donneur, stabiliser le radical situé au pied de celui-ci comme le montre les énergies de dissociation pour la formation des radicaux \cdot CH₂F et \cdot CHF₂ comparées à celle du radical \cdot CH₃. En revanche, l'effet inductif attracteur déstabilisant l'emporte lorsque le radical possède trois atomes de fluor. La présence de fluor sur le carbone adjacent déstabilise également le radical comme le montre la différence d'énergie de dissociation entre l'éthyle et le trifluoroéthyle (Tableau 5).⁵¹

Tableau 5						
Radicaux	•CH ₃	•CH ₂ F	•CHF ₂	•CF ₃	• CH_2CH_3	• CH_2CF_3
Energie de dissociation de la liaison C-H (kcal.mol ⁻¹)	104,8 ± 0,2	101,2 ± 2	103,2 ± 2	106,7 ± 1	101,1 ± 1	106,7 ± 1

⁵¹ W. R. Dolbier, *Chem. Rev.*, 1996, **96**, 1557-1584.

B. 2. 4. Le fluor utilisé comme groupement partant

Le fluor est un très mauvais groupement partant, en particulier pour les réactions de types $S_N 2$, comparé aux autres halogènes, comme en témoigne les vitesses relatives de la réaction de substitution d'un halogène par le méthanolate reportées dans le Tableau 6.

	Tableau 6
×××××	MeONa OMe
	MeOH
Halogènes	Vitesses de réaction
	relative
F	1
Cl	71
Br	3500
Ι	4500

De plus, l'élimination du fluor en milieu basique par une réaction de type E1 pose souvent problème en synthèse organique (Figure 29).



En revanche, le fluor se révèle être un bon groupement partant pour les réactions de substitutions nucléophiles aromatiques. En effet, le fluor stabilise l'intermédiaire anionique grâce à son pouvoir inductif attracteur, avant d'être éliminé irréversiblement.⁵²

B. 3. Propriétés des composés organofluorés

B. 3. 1. Lipophilie

La lipophilie est un paramètre important pour un principe actif puisqu'il détermine sa capacité à se disperser dans l'organisme. Elle contrôle de nombreux processus biologiques

⁵² D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.*, 2008, **37**, 308-319.

tels que l'absorption ou le passage des barrières biologiques. Ce paramètre est donc essentiel en chimie médicinale.

Afin de comparer la lipophilie entre les molécules, on utilise le logarithme du coefficient de partage P d'un composé entre l'eau et l'octanol. Plus ce coefficient est élevé, plus la substance est considérée comme lipophile. Comme le montre les résultats reportés dans le Tableau 7, le log P d'un composé fluoré avec son analogue non fluoré est plus important dans le cas de composés aromatiques. Il l'est également lorsque le fluor se situe en position α de doublet π .⁵³ A l'inverse, il se révèle plus faible dans le cas des composés aliphatiques. Donc, si l'introduction d'atomes de fluor sur des aromatiques ou en α de doublet π permet d'augmenter la lipophilie, elle tend en revanche à diminuer celle des composés aliphatiques. De plus, elle rend ces derniers également plus hydrophobes et peut même, dans le cas de molécules hautement fluorées, les rendre insolubles dans les solvants organiques et dans l'eau. Le composé fluoré forme alors une troisième phase.

Tableau 7

	$\log P_{(X=F)}$ - $\log P_{(X=H)}$
C ₆ H ₅ X	0,14
$C_6H_5CX_3$	0,32
CX ₃ -CO-CX ₃	1,70
CH ₃ -(CH ₂) ₃ -CH ₂ X	-0,78
CH ₃ CHX ₂	-1,06

B. 3. 2. pKa et solubilité

La forte électronégativité du fluor engendre des modifications importantes des pKa des fonctions voisines. C'est le cas notamment des fonctions acides (Tableau 8),⁵³ hydroxyles ou encore d'ammoniums (Tableau 9).⁵⁴ Plus particulièrement, la diminution du pKa d'ammoniums peut être utile pour limiter la protonation d'une amine d'un principe actif dans le milieu physiologique.

Tableau	18
Acide carboxylique	рКа
CH ₃ COOH	4,76
CF ₃ COOH	0,52

⁵³ B. E. Smart, J. Fluorine Chem., 2001, **109**, 3-11.

⁵⁴ M. Morgenthaler, E. Schweizer, A. Hoffmann-Röder, F. Benini, R. E. Martin, G. Jaeschke, B. Wagner, H. Fischer, S. Bendels, D. Zimmerli, J. Schneider, F. Diederich, M. Kansy, K. Müller, *ChemMedChem*, 2007, 2, 1100-1115.

Tableau 9				
Amines	рКа			
	10,7			
H ₃ N _↓ CH ₂ F	9,0			
	7,3			
	5,7			

B. 3. 3. Liaisons hydrogène

La très forte polarisation de la liaison C-F et la présence de trois paires d'électrons non liantes suggèrent que le fluor est un bon accepteur de liaison hydrogène. Pourtant, celui-ci ne forme que de faibles liaisons hydrogènes. Celles-ci sont caractérisées notamment par la distance entre l'hydrogène et l'hétéroatome, généralement inférieure à 2,3 Å. La plupart des liaisons hydrogène rapportées dans la littérature concernent les interactions intramoléculaires. C'est le cas par exemple du composé I qui possède une très courte distance C-F[…]H-N de 1,86 Å (Figure 30).⁵⁵



Par ailleurs, lorsque le fluor se situe à proximité d'une fonction donneur d'hydrogène, son puissant effet inductif attracteur accroît l'acidité du proton augmentant ainsi l'aptitude de la fonction à former une liaison hydrogène. Ce même effet diminue néanmoins la capacité des fonctions possédant des doublets libres, à former des liaisons hydrogène.

B. 3. 4. Effets conformationnels

La présence d'un atome de fluor peut modifier les conformations préférentielles au sein d'une molécule. Ainsi, différentes propriétés propres au fluor peuvent être impliquées dans ces effets conformationnels.

⁵⁵ J. A. K. Howard, V. J. Hoy, D. O'Hagan, G. T. Smith, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 12613-12622.

B. 3. 4. 1. Effet gauche

L'effet *gauche* est particulièrement bien illustré dans le cas du 1,2-difluoroéthane. En effet, la conformation *gauche* est plus stable que la conformation *anti* ($\Delta E=1,0$ kcal.mol⁻¹) qui est pourtant a priori favorisée d'un point vue stérique (Figure 31).⁵² Cet effet s'explique par le recouvrement de l'orbitale antiliante de la liaison C-F de faible énergie avec l'orbitale liante de la liaison C-H adjacente. C'est donc une stabilisation par hyperconjugaison qui favorise la conformation *gauche*.



rigure 51

B. 3. 4. 2. Interactions dipôle-dipôle

La forte polarisation de la liaison C-F induit un moment dipolaire très important au sein d'une molécule fluorée. Ainsi, le dipôle créé par la liaison C^{δ^+} - F^{δ^-} peut jouer un rôle déterminant dans la conformation d'une molécule. Par exemple, dans le cas d'un composé possédant une fonction amide adjacente, la conformation *trans* est très fortement favorisée par rapport à la conformation *cis* avec une différence d'énergie de 7,5 kcal.mol⁻¹. Cette conformation préférentielle s'explique par la compensation stabilisante du moment dipolaire de la fonction amide avec celui de la liaison C-F (Figure 32).⁵⁶



Energies relatives des conformères du fluoroacétamide

⁵⁶ J. W. Banks, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, D. O'Hagan, H. S. Rzepa, S. Martin-Santamaria, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1999, 2409-2411.

B. 3. 4. 3. Interactions charge-dipôle

Des interactions électrostatiques peuvent également avoir lieu entre une charge formelle et le dipôle formé par la liaison C^{δ^+} - F^{δ^-} . Lankin, Snyder *et al.* ont montré que la conformation axiale du fluor est largement favorisée dans le cas de la 3-fluoropipéridine protonée malgré une gêne stérique plus importante. La conformation axiale est en effet la seule espèce observée par RMN.⁵⁷ De plus, une différence d'énergie de 5,4 kcal.mol⁻¹ a été calculée entre les deux conformères (Figure 33).⁵⁸



Figure 33

Ces effets conformationnels induits par la présence de fluor sont notamment exploités en organocatalyse pour la mise au point de méthodologies de synthèse stéréosélectives.⁵⁹

B. 4. Fluor et composés azotés en chimie médicinale

Dans cette partie, nous nous limiterons à l'utilisation du fluor pour la conception de mimes de fonctions biologiques ainsi qu'à l'intérêt du fluor dans les composés azotés illustrés avec quelques exemples.

B. 4. 1. Conception de mimes de liaisons peptidiques

Remplacer une fonction biologique par un mime approprié peut permettre d'améliorer les propriétés biologiques d'un principe actif comme l'activité, la stabilité ou la biodisponibilité. Ce concept a été particulièrement développé en chimie du fluor pour concevoir des mimes non hydrolysables de liaison peptique.⁶⁰ En effet, alors que les peptides

⁵⁷ D. C. Lankin, N. S. Chandrakumar, S. N. Rao, D. P. Spangler, J. P. Snyder, J. Am. Chem. Soc., 1993, **115**, 3356-3357.

⁵⁸ A. Sun, D. C. Lankin, K. Hardcastle, J. P. Snyder, *Chem. Eur. J.*, 2005, **11**, 1579-1591.

⁵⁹ L. E. Zimmer, C. Sparr, R. Gilmour, Angew. Chem. Int. Ed., 2011, **50**, 11860-11871.

⁶⁰ I. Ojima, *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, 2009, Edition John Wiley and Sons; New York, 257-290.

sont des agents attractifs pour sonder la structure et la fonction des récepteurs de principe actif, ils ont un potentiel très limité en tant qu'agent thérapeutique. Ils sont en effet facilement dégradés par les enzymes hydrolytiques comme les peptidases. Par conséquent, les peptides présentent souvent une faible biodisponibilité et une courte durée de vie dans le milieu physiologique.

La substitution de la fonction amide par un mime non hydrolysable peut permettre d'augmenter la stabilité *in vivo* d'un peptide. Elle peut permettre également d'améliorer l'affinité d'une molécule avec sa cible biologique ou encore d'augmenter sa lipophilie.

De nombreux mimes fluorés ont été synthétisés en utilisant par exemple des groupements *gem*-difluorométhylènes, trifluorométhylamines, trifluorométhyloléfines ou encore fluorooléfines (Figure 34).



Figure 34

Le remplacement de la liaison peptidique par une fonction alcène peut être envisagé et permet d'obtenir un composé de taille similaire, mais la distribution de charge n'est pas représentative du peptide original à cause du caractère apolaire de la double liaison. En effet, les moments dipolaires des alcènes sont quasiment nuls alors que celui de la fonction amide atteint 3,6 D. Par conséquent, l'utilisation du fluor, du fait à sa forte électronégativité, permet d'obtenir des mimes de fonction amide plus fidèles d'un point de vue électronique comme l'illustrent les moments dipolaires des fluorooléfines et des trifluorométhyloléfines (Figure 35),⁶¹ même si tous les mimes fluorés décrit précédemment ne présentent pas forcément des paramètres stériques très proches de la fonction amide.

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



Figure 35

De plus, le remplacement de liaison peptidique par un bioisostère peut permettre le contrôle conformationnel de la liaison. C'est le cas en particulier des fluorooléfines et des trifluorométhyloléfines dans lesquels la double liaison bloque la rotation.

B. 4. 2. Intérêt du fluor dans les composés azotés

B. 4. 2. 1. Amélioration de la biodisponibilité

L'introduction de fluor sur un principe actif possédant une fonction amine permet de diminuer son pKa et peut permettre d'améliorer ainsi sa biodisponibilité (Tableau 10). En effet, la diminution du pKa rend la protonation de l'amine plus difficile dans le milieu physiologique, et permet au principe actif de traverser plus facilement les membranes lipidiques. Ainsi, la biodisponibilité d'une pipéridinyl indole, synthétisée dans le but de traiter les migraines, a pu être améliorée grâce à l'introduction d'un atome de fluor.⁶²

Tableau 10

Amines	рКа	
	9,7	Biodisponibilité très faible
	8,7	Biodisponibilité moyenne
	6,7	Perte d'activité biologique

⁶² M. B. van Niel, I. Collins, M. S. Beer, H. B. Broughton, S. K. F. Cheng, S. C. Goodacre, A. Heald, K. L. Locker, A. M. MacLeod, D. Morrison, C. R. Moyes, D. O'Connor, A. Pike, M. Rowley, M. G. N. Russell, B. Sohal, J. A. Stanton, S. Thomas, H. Verrier, A. P. Watt, J. L. Castro, *J. Med. Chem.*, 1999, **42**, 2087-2104.

B. 4. 2. 2. Amélioration de la stabilité métabolique

Après l'administration d'un médicament, l'organisme va chercher à éliminer le principe actif. Le composé peut être éliminé tel quel, mais la plupart du temps, il est métabolisé par l'organisme. Ce phénomène, induit par le milieu physiologique ou par l'action enzymatique, limite alors l'action du médicament et peut même entrainer des effets secondaires dans le cas où les métabolites formés s'avèrent toxiques.

L'introduction d'atomes de fluor sur un composé peut permettre, grâce à ces propriétés, de limiter le métabolisme sans modifier fortement les propriétés du principe actif.

B. 4. 2. 2. a. Racémisation in vivo

Le thalidomide, médicament mis sur le marché en 1956, utilisé comme sédatif hypnotique pour le traitement des nausées matinales chez les femmes enceintes, est l'un des plus grands désastres médicaux du $20^{\text{ème}}$ siècle. Des effets secondaires tératogènes provoquaient des malformations congénitales chez les bébés dont la mère avait pris le traitement. Suite à cela, le médicament a été retiré du marché en 1962.

Le thalidomide, qui possède un hydrogène acide au niveau du centre asymétrique, s'épimèrise très facilement dans les conditions physiologiques (Figure 36). Il a été suggéré que l'énantiomère R possédait les propriétés hypnotiques et sédatives alors que l'énantiomère S provoquait les effets tératogènes. Cette racémisation rendait alors le médicament inutilisable.⁶³



Figure 36 Epimérisation du thalidomide dans l'organisme

La substitution de l'hydrogène acide par un atome de fluor est un moyen d'éviter la racémisation *in vivo* sans modifier fortement les paramètres stériques de la molécule (Figure

⁶³ T. Eriksson, S. Bjöurkman, B. Roth, Å. Fyge, P. Höuglund, *Chirality*, 1995, 7, 44-52.

37). Cette transformation a ainsi permis d'ouvrir un nouveau champ d'utilisation du thalidomide, permettant d'exploiter les effets bénéfiques sans les effets tératogènes. Le (3*S*)-fluorothalidomide a d'ailleurs présenté de meilleures propriétés d'inhibition du facteur α de nécrose tumorale que l'énantiomère *R* correspondant, bien qu'il n'est pas été commercialisé.⁶⁴



Figure 37

B. 4. 2. 2. b. Métabolisme oxydatif

La plus importante famille d'enzymes responsable du métabolisme oxydatif est la famille des cytochromes P450. La faible stabilité métabolique des composés bioactifs induite par ce groupe d'enzymes est souvent un frein dans le développement du médicament. Néanmoins, l'introduction du fluor sur les sites d'oxydation spécifiques de la molécule permet de prévenir le composé de l'oxydation enzymatique.

Cette approche a notamment été utilisée avec succès lors du développement de l'ézétimibe, prescrit pour le traitement de l'hypercholestérolémie (Figure 38). En effet, la première génération du principe actif (SCH 48461) subissait de nombreuses transformations métaboliques chez le rat. Le fluor, grâce à son introduction sur les cycles aromatiques, permettait d'éviter leur oxydation par les cytochromes P450. L'effet inductif attracteur du fluor désactive les cycles aromatiques, les rendant résistants à l'oxydation enzymatique. Le composé de seconde génération était devenu 400 fois plus puissant grâce à l'amélioration de sa stabilité métabolique, ce qui permettait d'administrer une dose beaucoup plus faible au patient.⁶⁵

⁶⁴ Y. Takeuchi, T. Shiragami, K. Kimura, E. Suzuki, N. Shibata, Org. Lett., 1999, 1, 1571-1573.

⁶⁵ J. W. Clader, J. Med. Chem., 2004, 47, 1-9.



L'importance des substances azotées en chimie médicinale ainsi que l'intérêt du fluor sur leurs propriétés biologiques, nous ont conduits à étudier la réactivité de composés azotés insaturés en milieu superacide HF/SbF₅.

RESULTATS ET DISCUSSION

CHAPITRE I

Etude de la réactivité des anilines N-allyliques

L'hydrofluoration d'amines *N*-allyliques en milieu superacide HF/SbF₅ a précédemment été effectuée au laboratoire. Le dication superélectrophile intermédiaire formé dans le milieu peut être piégé par les ions fluorure conduisant après hydrolyse, à la formation de nombreuses β -fluoroamines, produits d'addition de type Markovnikov (Figure 39).⁴⁰ Au cours de cette étude, la formation des composés γ -fluorés est également observée mais uniquement à l'état de trace dans le brut réactionnel. La formation d'un tel produit est particulièrement inattendue puisqu'elle correspond à une addition d'orientation anti-Markovnikov. L'objet de cette étude porte donc sur le processus impliqué dans cette réaction.

 $\begin{array}{c} R \\ R' \xrightarrow{N} & 1 \end{array} \xrightarrow{HF/SbF_5} & R' \xrightarrow{R} F \\ R' \xrightarrow{N} & 1 \end{array} \xrightarrow{HF/SbF_5} & R' \xrightarrow{R} F \\ R' \xrightarrow{N} & R' \xrightarrow{N} \\ traces \end{array}$

Figure 39

A. Réaction anti-Markovnikov d'anilines *N*-allyliques

A. 1. Régiosélectivité des réactions d'addition sur les doubles liaisons

La fonctionnalisation régiosélective d'alcène ou d'alcyne est d'une importance majeure en synthèse organique. Vladimir Markovnikov, pionnier dans ce domaine, publia la règle portant son nom en 1870, stipulant que lors de l'addition d'un composé de type E-Nu sur un hydrocarbure insaturé non symétrique, le nucléophile se fixe majoritairement sur le carbone possédant le moins d'hydrogène (Figure 40).⁶⁶ Dans la première étape du processus, l'insaturation réagit avec l'électrophile pour former le carbocation intermédiaire. Cette étape détermine la régiosélectivité de la réaction. Celle-ci est gouvernée par l'énergie d'activation relative de formation des carbocations ainsi que l'énergie relative des intermédiaires carbocationiques.



⁶⁶ V. V. Markovnikov, Ann. Chem. Pharm., 1870, 153, 228.

La formation du produit d'addition anti-Markovnikov est donc rarement observée. Pour autant, lorsque la réaction n'implique pas la formation d'un carbocation, de nombreuses réactions favorisant le produit d'addition anti-Markovnikov sont possibles. C'est le cas par exemple des réactions radicalaires, des additions de Michael ou encore des réactions utilisant des métaux de transitions (Rh, Pd, ...).⁶⁷

Comme nous l'avons vu dans la première partie, la formation de système polycationique en milieu superacide influence fortement la régiosélectivité des réactions du fait de la répulsion entre les charges. Néanmoins, peu de réactions anti-Markovnikov ont été reportées en milieu acide ou superacide.

A. 2. Réactions de type anti-Markovnikov en milieu acide

Klumpp et ses collaborateurs ont reporté l'arylation anti-Markovnikov de vinyles pyrimidines et de vinyles pyrazines en présence d'acide triflique. D'après les auteurs, l'addition conjuguée s'explique par une très faible densité électronique sur le carbone terminal du groupement oléfinique, induit par les charges portées par les azotes protonés. Néanmoins, le mécanisme n'est pas clairement élucidé. Les auteurs suggèrent une protonation de l'aromatique conduisant par mésomérie à un carbocation primaire délocalisé. Une addition électrophile d'ordre 3 (AdE3) est également envisagée. L'hypothèse de la protonation de la double liaison conduisant à la formation d'un carbocation primaire non conjugué est quant à elle écartée. En revanche, lorsque les charges sont plus éloignées du groupement vinylique, le produit d'addition de type Markovnikov, provenant de l'espèce tricationique supélectrophile **I**, est obtenu (Figure 41).^{68,69} La proximité des charges joue donc un rôle essentiel sur la régiosélectivité de la réaction.

⁶⁷ M. Beller, J. Seayad, A. Tillack, H. Jiao, Angew. Chem. Int. Ed., 2004, 43, 3368-3398.

⁶⁸ Y. Zhang, J. Briski, Y. Zhang, Rendy, D. A. Klumpp, Org. Lett., 2005, 7, 2505-2508.

⁶⁹ Y. Zhang, M. R. Sheets, E. K. Raja, K. N. Boblak, D. A. Klumpp, J. Am. Chem. Soc., 2011, 133, 8467-8469.





Récemment, l'addition anti-Markovnikov de thiophénols sur des insaturations a été réalisée en utilisant un liquide ionique acide, le sulfate d'hydrogène *N*-méthyl-2-pyrrolidone ([NMP]⁺HSO₄⁻).⁷⁰ Après avoir réalisé avec succès l'*ortho*-alkylation de phénols *via* une réaction de Friedel-Crafts, les auteurs ont observé l'addition anti-Markovnikov de dérivés vinyliques sur le soufre au lieu de l'*ortho*-alkylation attendue. La réaction fonctionne avec des systèmes conjugués comme le styrène ou la 4-vinylpyridine, mais également avec des systèmes non conjugués comme le 1-octène (Figure 42).



Figure 42

⁷⁰ Z. S. Qureshi, K. M. Deshmukh, K. P. Dhake, B. M. Bhanage, *RSC Advances*, 2011, **1**, 1106-1112.

A. 3. Objet de l'étude

Au cours de l'étude d'hydrofluoration d'amines allyliques en milieu superacide HF/SbF₅ conduisant très majoritairement à la formation des β -fluoroamines, la formation inattendue des composés γ -fluorés est également observée mais uniquement à l'état de traces dans le brut réactionnel. Pour autant, ce type de composé a récemment été isolé et caractérisé dans le cas de la *N*-acétylpipérazine (Figure 43, composé **1c**).



Figure 43

• Détermination de la structure du composé 1c :

En RMN ¹H, on observe un doublet de triplet d'intensité 2 à 4,45 ppm possédant une constante de couplage avec le fluor caractéristique de 47,2 Hz, correspondant aux deux hydrogènes de méthylène terminal portant le fluor. On retrouve également un doublet de multiplet d'intensité 2 à 1,82 ppm avec une constante de couplage ${}^{3}J_{\text{H-F}}$ de 25,5 Hz, qui correspond au CH₂ en β de l'azote. En RMN 13 C, le carbone portant le fluor se situe à 82,2 ppm sous forme de doublet caractéristique d'un couplage carbone-fluor ${}^{1}J_{\text{C-F}}$ de 164 Hz. Enfin le spectre de masse haute résolution confirme la formule brute du composé (C₉H₁₇N₂OF [M+H]⁺ : m/z 189,1404 ; m/z théorique 189,14032).

La formation d'un tel produit est particulièrement inattendue puisqu'elle correspond à une addition d'orientation anti-Markovnikov. Ainsi, après polyprotonation dans HF/SbF₅, on peut considérer l'implication des différents intermédiaires superélectrophiles décrits sur la Figure 44. L'intermédiaire **A** pourrait conduire à la formation de composé β -fluoré suivant la règle de Markovnikov, l'intermédiaire **C** pourrait être le précurseur du produit γ -fluoré d'addition anti-Markovnikov. Toutefois, on peut également envisager l'implication d'un carbocation ponté **B** (μ -hydrido ponté), tel que décrit précédemment dans le cas du cation éthyle (Figure 6, page 11),¹⁴ intermédiaire qui pourrait être le précurseur des deux produits.



Afin de mieux comprendre le processus de formation des composés fluorés d'addition anti-Markovnikov, les produits β - et γ -fluorés ont été mis en réaction dans le milieu HF/SbF₅ dans différentes conditions. Dans tous les cas, le mélange des composés **1a**, **1b** et **1c** est obtenu. Les produits fluorés sont donc en équilibre thermodynamique dans le milieu. De ce fait, il n'est pas possible d'obtenir sélectivement le produit d'addition anti-Markovnikov avec cette réaction.

C'est la raison pour laquelle il a été envisagé de piéger l'intermédiaire précurseur du produit γ -fluoré avec un groupement aromatique *via* une réaction intramoléculaire irréversible de type Friedel-Crafts en partant d'anilines *N*-allyliques (Figure 45).



Figure 45

A. 4. Réactivité des anilines N-allyliques

A. 4. 1. Validation de l'approche et mise au point des conditions opératoires

Dans un premier temps, la *N*-allylaniline **2a** a été testée comme substrat modèle. Celle-ci est obtenue en faisant réagir l'aniline avec le bromure d'allyle dans le DMF, en présence de carbonate de potassium.

La réaction dans HF/SbF5 a été effectuée avec le mode opératoire suivant :

A un mélange de HF/SbF_5 contenu dans un réacteur en Téflon[®], maintenu à la température désirée est ajouté lentement le substrat. Après le temps de réaction nécessaire, le mélange réactionnel est hydrolysé dans un erlenmeyer contenant un mélange d'eau, de glace et de carbonate de sodium. Puis la solution est extraite avec le solvant approprié.

Les résultats obtenus pour la *N*-allylaniline **2a** sont reportés dans le Tableau 11. A basse acidité, c'est-à-dire lorsque le pourcentage en SbF₅ est faible (3,8 mol% SbF₅), et à -50°C, les produits de fluoration sont obtenus (Entrée 1). Le composé β -fluoré **2b** est formé avec 50% de rendement accompagné du produit γ -fluoré **2c** dans des proportions très faibles. Néanmoins, on observe la formation de l'indoline **2d** et de la tétrahydroquinoline **2e**. Les conditions opératoires ont ensuite été modifiées. En augmentant la température du mélange réactionnel, la formation des produits de cyclisation est favorisée aux dépens de celle des produits de fluoration (Entrée 2). De plus, un effet similaire est observé lorsque l'acidité augmente (Entrées 3 et 4). Finalement, la formation exclusive des produits cycliques est obtenue à 0°C en utilisant un mélange HF/SbF₅ avec un pourcentage molaire de SbF₅ de 21,6 (Entrée 5). Dans tous les cas, le composé de départ reste présent dans le brut réactionnel (<10%).

ĺ	N HF, H 2a	/SbF ₅	F F	N H 2c	2d	N 2e
Entráo	Acidité	Température	Produits* :	% RMN ¹ H	(Rendements)	
Lintee	(mol% SbF ₅)	(°C)	2b	2c	2d	2e
1	3,8	-50	86 (50%)	Traces	1	3
2	3,8	-20	23	Traces	28	45
3	12,1	-20	3	/	43	46
4	21,6	-20	3	/	51 (36%)	33 (25%)
5	21,6	0	/	/	57 (39%)	36 (22%)

Tableau 11

* Le composé de départ est obtenu dans chaque cas (<10%).

En utilisant les conditions opératoires optimisées, l'influence des groupements portés par l'aromatique sur le cours de la réaction a ensuite été étudiée.

Note : par la suite, les anilines ne possédant pas de groupement ou portant des groupements électrodonneurs sur le cycle aromatique seront nommées « anilines activées » et celles possédant des groupements électroattracteurs seront nommées « anilines désactivées ».

A. 4. 2. Influence des groupements portés par l'aromatique

A. 4. 2. 1. Réaction d'hydrofluoration

Au préalable, nous avons souhaité vérifier que dans des conditions favorisant la fluoration (Tableau 11, Entrée 1), l'obtention du produit γ -fluoré restait minoritaire. Les résultats obtenus sont reportés dans le Tableau 12.

La formation du composé β -fluoré a lieu quelle que soit la nature des groupements portés par le cycle aromatique, électrodonneur ou électroattracteur. Le composé γ -fluoré n'est observé qu'à l'état de traces et n'a pu être isolé que dans le cas de la *N*-allyl-4-nitroaniline **10a**. La modification de la basicité de l'azote n'influence finalement que très peu le résultat de la réaction. La réaction d'hydrofluoration permet donc d'accéder directement à des β fluoroanilines variées.

			R c			
Entrée	Substrate *			<i>\</i>	Produits (Re	ndements)
	Substrats	R ₁	R_2	R ₂		
1	2a	Н	Н	Н	2b (50%)	P H P C (trace) **
2	3a	Ме	Н	Н	3b (82%)	3c (traces) **
3	4 a	CF ₃	Н	Н	F_3C H H F F F F	F_3C H H H H H H H H H H
4	5a	NHAc	Н	Н		
5	6a	ОМе	Н	Н	5b (87%) MeO H F 6b (85%)	5c (traces) ** MeO N H F 6c (traces) **
6	7a	N(Me) ₂	Н	Н	→ (52%) → (52%)	
7	8a	COOEt	Н	Н	B (52%) EtOOC	EtOOC Btooc Bc (traces) **
8	9a	SO ₂ NH ₂	Н	Н		
9	10a	NO ₂	Н	Н	90 (66%) O ₂ N H H F 10b (95%)	9c (traces) ** O_2N H F 10c (traces)
10	11a	Н	NO_2	Н	$(79\%)^{***}$ $O_2N \xrightarrow{N}_{H} F$ 11b (97%)	$(6\%)^{***}$ O ₂ N $\overset{N}{\underset{H}{\overset{N}{\underset{N}{\underset{N}{\underset{H}{\overset{N}{\underset{N}{\underset{H}{\overset{N}{\underset{H}{\overset{N}{\underset{N}{\atopN}{\underset{N}}{\underset{N}}{\underset{N}{\underset{N}}{\underset{N}{N$
11	12a	NO ₂	Н	Me	O ₂ N N H F 12b (95%)	O_2N H 12c (traces) **
12	13a***	NO ₂	Н	NO ₂	$O_2 N \qquad \qquad$	$\begin{array}{c} O_2 N \\ H \\$

Tableau 12

*3,8 mol % SbF₅, -50°C, 10 minutes ; **non isolé ; ***12,5 mol % SbF₅, 0°C, 10 minutes

A. 4. 2. 2. Réaction de cyclisation

La série d'anilines possédant divers groupements électrodonneurs et électroattracteurs⁷¹ sur le cycle aromatique a ensuite été testée dans les conditions favorisant la réaction de cyclisation (Tableau 11, Entrée 5). Les résultats obtenus sont reportés dans le Tableau 13.

En partant d'un substrat possédant un groupement méthyle électrodonneur dont la constante de Hammet σ_p est de -0,17,⁷¹ l'indoline **3d** et la tétrahydroquinoline **3e** sont obtenues. On peut noter que la proportion de l'indoline **3d** formée est plus importante dans ce cas qu'en partant de l'aniline **2a**, qui ne possède pas de groupement électrodonneur sur le cycle aromatique. L'augmentation de la densité électronique sur le cycle aromatique semble donc favoriser la formation de l'indoline.

En revanche, lorsque la densité électronique diminue sur le cycle aromatique par l'introduction d'un groupement trifluorométhyle (σ_p = 0,54),⁷¹ la tétrahydroquinoline **4e** devient le produit majoritaire. Les faibles rendements obtenus s'expliquent par une faible stabilité des produits **4d** et **4e** sur la silice lors de l'étape de purification. Une réactivité similaire est observée avec les groupements amido et méthoxy (Entrées 4 et 5). Dans ces conditions d'acidité, les fonctions amide et éther sont facilement protonées.⁷² Par conséquent, elles peuvent jouer le rôle de groupements fortement électroattracteurs. Néanmoins, les réactions avec les anilines possédant un substituant diméthylamine ou ester d'éthyle, conduisent à un mélange complexe de produits.

Avec des groupements encore plus électroattracteurs comme la sulfonamide et le nitro qui possèdent des constantes de Hammet σ_p de 0,60 et 0,78 respectivement,⁷¹ bien que ces valeurs ne tiennent pas compte de la protonation potentielle de ces fonctions en milieu superacide, la réaction devient entièrement régiosélective. En effet, la tétrahydroquinoline est l'unique produit de cyclisation observé (Entrées 8, 9, 10 et 11), et ce même en présence d'un substituant méthyle électrodonneur. On peut noter qu'avec ces groupements, très électroattracteurs, le temps de réaction est beaucoup plus important qu'avec les substrats précédents.

⁷¹ C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, *Chem. Rev.*, 1991, **91**, 165-195.

⁷² G. A. Olah, K. K. Laali, Q. Wang, G. K. S. Prakash, *Onium ions*, 1998, p 280-281 pour les amides et p 101-102 pour les ethers.

			$R_{1 \setminus }$			
Entrée	Substra	ts *	R_2 R_3	N H	Temps de réaction	Produits (Rendements)
		R ₁	R_2	R_3		
1	2a	Н	Н	Н	10 min	$\begin{array}{c} \overbrace{\begin{matrix} \\ \\ \end{matrix}}_{H} \\ 2\mathbf{d} (39\%) \\ \end{array} \begin{array}{c} \overbrace{\begin{matrix} \\ \end{matrix}}_{H} \\ 2\mathbf{e} (22\%) \end{array}$
2	3 a	Me	Н	Н	10 min	$\begin{array}{c} \\ \\ M\\ 3d (46\%) \end{array} \qquad \begin{array}{c} \\ 3e (14\%) \end{array}$
3	4 a	CF ₃	Н	Н	10 min	$F_{3}C \xrightarrow{H} F_{3}C \xrightarrow{H} F_{3$
4	5a	NHAc	Н	Н	10 min	$ \begin{array}{c} \begin{array}{c} H \\ 0 \end{array} \\ 5d (17\%) \end{array} \\ \begin{array}{c} H \\ 0 \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} H \\ 0 \end{array} \\ \begin{array}{c} H \\ 0 \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \begin{array}{c} H \\ 0 \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \end{array} $ \\ \end{array} \\ \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \\ \end{array} \\ \end{array} \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \end{array} \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \\ \end{array} \\ \\ \\ \\
5	6a	OMe	Н	Н	30 min	$\begin{array}{c} \text{MeO} \\ \text{MeO} \\ \text{MeO} \\ \text{MeO} \\ \text{H} \\ \text{fd} (\text{traces}) ** \\ \text{fe} (32\%) \end{array}$
6	7a	N(Me) ₂	Н	Н	10 min	Milanas samulare
7	0		TT	TT	10	Melange complexe
1	ða	CODEt	Н	Н	10 min	Mélange complexe
8	9a	SO ₂ NH ₂	Н	Н	1 h	$\begin{array}{c} H_2 N_{5} \\ 0 \\ 9 \\ e (92\%) \end{array}$
9	10a	NO ₂	Н	Н	24 h	O_2N 10e (85%)
10	11a	Н	NO ₂	Н	24 h	O_2N N_H O_2N N_H $N_$
11	12a	NO ₂	Н	Me	8 h	12e (84%)
12	1 3 a	NO ₂	Н	NO ₂	1 h	O_2N NO_2 NH_2 13' (quant.)
13	14a	NO_2	Н	OMe	10 min	^{O₂N, O, N, N,}

Tableau 13

* HF/SbF5 (21,6 mol % SbF5), 0°C ; ** non isolé

Avec le substrat **11a**, possédant un groupement nitro en position méta, la cyclisation s'effectue majoritairement en position *para* du nitro conduisant avec 66% de rendement au produit **11e**.

Cependant, lorsque l'aromatique est substitué par deux groupements nitro (Entrée 12), aucune cyclisation n'est observée. Dans ce cas, le produit déallylé **13'** est l'unique composé obtenu. Avec un substituant méthoxy en position *ortho*, la réaction conduit à la formation de la benzomorpholine **14'**.

Afin de vérifier que les composés cycliques ne sont pas en équilibre dans le milieu, les produits **3d** et **3e** ont été réintroduits dans HF/SbF_5 (Figure 46). Après une heure, aucune réaction n'a lieu, ce qui confirme cette hypothèse.



Figure 46

L'influence de la nature de la partie hétéroallylique a ensuite été étudiée dans le but d'évaluer son influence sur la réaction.

A. 4. 3. Influence de la modification structurale de la partie hétéroallylique

Lorsque l'azote est substitué par un groupement acétyle, la réaction conduit quantitativement à la formation de l'ester **15'**. Dans des conditions d'acidité et de température plus élevées (21,6 mol% SbF₅, 0°C, 30 minutes), le produit **15'** se forme également, mais accompagné de nombreux coproduits. En revanche, aucune cyclisation sur le cycle aromatique n'est observée (Figure 47).



Figure 47

Lorsque l'azote est remplacé par un oxygène la réaction ne conduit pas à la formation des produits cycliques attendus. Le 1-(allyloxy)benzène **16** ainsi que le 1-(allyloxy)-4nitrobenzène **17** conduisent à un mélange complexe dans les conditions de cyclisation. A plus basse acidité et plus basse température, le produit de déalkylation **17**' est obtenu en partant du substrat **17** (Tableau 14).

Tableau 14						
			10 minutes da	ns HF/SbF5		
Entré		-	Acidité (%mol	Température		
e		Substrats	SbF ₅)	(°C)	Résultats	
1	17		21,6	0	Mélange complexe	
2	16		3,8	-50	Mélange complexe	
3		O ₂ N	21,6	0	Mélange complexe	
4	17	¹ / ₀ //	3,8	-50	17' ^{O₂N OH}	

Ces expériences montrent le rôle crucial de la fonction amine sur la réactivité en milieu superacide.

A. 4. 4. Détermination des structures

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

- Anilines β -fluorées 2b-13b :

Toutes les anilines β -fluorées présentent des caractéristiques spectroscopiques similaires confirmant la présence d'un atome de fluor :

En RMN ¹H, on observe :

- ✤ Un doublet dédoublé d'intensité 3 situé entre 1,23 et 1,44 ppm possédant des constantes de couplage ³J_{H-F}, comprises entre 23,6-23,8 Hz, caractéristiques de la présence d'un fluor en α d'un méthyle, et ³J_{H-H} de 6,3 Hz.
- Un multiplet d'intensité 2 situé entre 3,23 et 3,38 ppm correspondant au méthylène en α de l'azote.

Un doublet de multiplet d'intensité 1 situé 4,78 et 4,91 ppm avec une constante de couplage comprise entre 49,1-49,5 Hz caractéristique d'un hydrogène géminé avec un atome de fluor.

En RMN ¹³C, on observe la présence de trois doublets caractéristiques de la présence d'un fluor sur la chaine propyle qui correspondent :

- Au CH₃ terminal situé entre 18,4 et 18,9 ppm avec une constante de couplage ${}^{2}J_{C-F}$ de 22 Hz.
- Au CH₂ en position α de l'azote situé entre 48,4 et 50,6 ppm avec une constante de couplage ²J_{C-F} de 21-22 Hz.
- Au CHF en position β de l'azote situé entre 89,1 et 90,5 ppm avec une constante de couplage ${}^{1}J_{C-F}$ comprise entre 161 et 172 Hz.

En RMN ¹⁹F découplé proton, on observe un singulet situé entre -179,2 et -180,0 ppm.

Enfin, les spectres de masse haute résolution des composés sont en accord avec les masses théoriques calculées.

- Indolines 2d, 3d, 4d et 5d :

Toutes les indolines obtenues présentent des caractéristiques spectroscopiques similaires confirmant la formation d'un cycle à cinq chaînons :

En RMN ¹H, on observe :

- Un doublet d'intensité 3 situé entre 1,29 et 1,36 ppm avec une constante de couplage ${}^{3}J_{\text{H-H}}$ de 8,6 Hz correspondant au méthyle.
- ✤ Deux triplets ayant chacun une intensité de 1 situé entre 3,02 et 3,20 ppm pour le premier et entre 3,61 et 3,78 ppm pour le deuxième, avec des constantes de couplage ${}^{3}J_{\text{H-H}}$ comprises entre 8,5 et 8,8 Hz, correspondant au méthylène en position α de l'azote.
- Un multiplet d'intensité 1 entre 3,30 et 3,39 ppm correspondant à l'hydrogène au pied du méthyle.
- Quatre protons aromatiques pour le produit 2d et trois protons aromatiques pour les produits 3d, 4d et 5d.

En RMN ¹³C, on observe :

- ♦ Le carbone du méthyle situé entre 18,6 et 18,9 ppm.
- ✤ Le carbone au pied du méthyle situé entre 36,3 et 38,2 ppm.
- Le carbone du méthylène en position α de l'azote situé entre 55,5 et 56,4 ppm.

- Quatre carbones aromatiques tertiaires pour le produit 2d et trois carbones aromatiques tertiaires pour les produits 3d, 4d et 5d.
- Deux carbones aromatiques quaternaires pour le produit 2d et trois carbones aromatiques quaternaires pour les produits 3d, 4d et 5d.

En spectrométrie de masse, on observe la présence du pic moléculaire correspondant à la masse moléculaire attendue pour chacun des produits.

Les analyses obtenues avec le composé **2d** sont en accord avec celles décrites dans la littérature.⁷³

Pour les produits **3d**, **4d** et **5d**, les spectres de masse haute résolution sont en accord avec les formules brutes de chaque structure.

- Tétrahydroquinolines 2e, 3e, 4e, 5e, 6e, 9e, 10e, 11e, 11e' et 12e :

Toutes les tétrahydroquinolines obtenues présentent des caractéristiques spectroscopiques similaires confirmant la formation d'un cycle à six chaînons :

En RMN ¹H, on observe :

- Un multiplet d'intensité 2 entre 1,84 et 1,97 ppm correspondant au méthylène en position β de l'azote.
- Un multiplet d'intensité 2 entre 2,66 et 2,93 ppm correspondant au méthylène en position y de l'azote.
- Un multiplet d'intensité 2 entre 3,26 et 3,48 ppm correspondant au méthylène en position α de l'azote.
- Quatre protons aromatiques pour le produit 2e, trois protons aromatiques pour les produits 3e, 4e, 5e, 6e, 9e, 10e, 11e et 11e', et deux protons aromatiques pour le produit 12e.

En RMN ¹³C, on observe :

- Le carbone du méthylène en position β de l'azote situé entre 20,9 et 23,5 ppm.
- Le carbone du méthylène en position γ de l'azote situé entre 24,2 et 28,2 ppm.
- Le carbone du méthylène en position α de l'azote situé entre 41,2 et 42,8 ppm.
- Quatre carbones aromatiques tertiaires pour le produit 2e, trois carbones aromatiques tertiaires pour les produits 3e, 4e, 5e, 6e, 9e, 10e, 11e et 11e' et deux carbones aromatiques tertiaires pour le produit 12e.

⁷³ V. Gotor-Fernández, P. Fernández-Torres, V. Gotor, *Tetrahedron Asymmetry*, 2006, **17**, 2558-2564

Deux carbones aromatiques quaternaires pour le produit 2e, trois carbones aromatiques quaternaires pour les produits 3e, 4e, 5e, 6e, 9e, 10e, 11e et 11e' et quatre carbones aromatiques quaternaires pour le produit 12e.

En spectrométrie de masse, on observe la présence du pic moléculaire correspondant à la masse moléculaire attendue pour chacun des produits.

Les analyses obtenues avec les composés 2e,⁷⁴ 3e,⁷⁵ 5e,⁷⁶ 6e,⁷⁷ 10e,⁷⁸ 11e⁷⁸ et 11e^{,78} sont en accord avec celles décrites dans la littérature.

Pour les produits **4e**, **9e** et **12e**, le spectre de masse haute résolution est en accord avec la formule brute de chaque structure.

- Benzomorpholine 14':

En RMN ¹H, on observe :

- Un doublet d'intensité 3 situé à 1,40 ppm avec une constante de couplage ${}^{3}J_{\text{H-H}}$ de 6,32 Hz correspondant au méthyle.
- ✤ Deux doublets de doublets d'intensité 1, situés à 3,21 et 3,48 ppm avec des constantes de couplage respectives ²J_{H-H} de 12,0 Hz et ³J_{H-H} de 8,2 Hz pour le premier, et ²J_{H-H} de 12,0 Hz et ³J_{H-H} de 2,5 Hz pour le second, correspondant au méthylène en position *α* de l'atome d'azote.
- Un multiplet d'intensité 1, situé à 4,21 ppm correspondant à l'hydrogène porté par le carbone situé au pied du méthyle.

En RMN ¹³C, on observe :

- Un carbone à 18,4 ppm correspondant au méthyle.
- Un carbone à 46,3 ppm, négatif en DEPT 135, correspondant au méthylène en position α de l'atome d'azote.
- Un carbone tertiaire à 69,8 ppm caractéristique d'un carbone lié un atome d'oxygène, correspondant au carbone en position de β l'azote.

On peut noter l'absence de signal correspondant au méthyle porté par l'oxygène sur le composé de départ.

En spectrométrie de masse, on observe la présence du pic moléculaire à m/z 195 [M+H]⁺.

⁷⁴ F. Nador, Y. Moglie, C. Vitale, M. Yus, F. Alonso, G. Radivoy, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 4318-4325.

⁷⁵ G. Lunn, E. B. Sansone, J. Org. Chem., 1986, **51**, 513-517.

⁷⁶ K. A. Skupinska, E. J. McEachern, R. T. Skerlj, G. J. Bridger, J. Org. Chem., 2002, **67**, 7890-7893.

⁷⁷ M. Ortiz-Marciales, L. D. Rivera, M. De Jesús, S. Espinosa, J. A. Benjamin, O. E. Casanova, I. G. Figueroa, S. Rodríguez, W. Correa, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 10132-10134.

⁷⁸ A. Cordeiro, J. Shaw, J. O'Brien, F. Blanco, I. Rozas, *Eur. J. Org. Chem.*, 2011, 1504-1513.

- Composé 15' :

En RMN ¹H, on observe :

- Un doublet d'intensité 3 situé à 1,30 ppm avec une constante de couplage de 6,4 Hz, correspondant au méthyle en position γ de l'azote.
- Un singulet d'intensité 3 situé à 2,02 ppm caractéristique d'un méthyle en position α d'un carbonyle.
- Un multiplet d'intensité 2 centré à 3,34 ppm correspondant au méthylène en position α de l'azote.
- Un multiplet d'intensité 1 centré à 5,12 ppm caractéristique d'un atome d'hydrogène en position α d'un atome d'oxygène.

En RMN ¹³C, on observe :

- Deux carbones situés 17,9 et 21,3 ppm correspondant respectivement aux méthyles en position γ de l'azote et en position α du carbonyle.
- Un carbone situé à 48,2 ppm, négatif en DEPT 135, correspondant au méthylène en position α de l'azote.
- Un carbone tertiaire situé à 69,4 ppm correspondant carbone en position β de l'azote caractéristique d'un carbone lié à un atome d'oxygène
- Un carbone quaternaire situé à 171,1 ppm caractéristique d'un carbone de carbonyle.

En HMBC, on observe un couplage entre le carbone du carbonyle et l'hydrogène en position β de l'azote confirmant leur proximité.

En spectrométrie de masse, on observe le pic moléculaire à m/z 239 [M+H]⁺. De plus, la spectrométrie de masse haute résolution confirme la formule brute du composé.

A. 4. 5. Bilan

Tout d'abord, en conditions de fluoration, dans tous les cas le produit β -fluoré est obtenu majoritairement. En revanche, en conditions de cyclisation, on observe une très grande différence de réactivité entre les anilines activées et désactivées. En effet, alors que dans le cas des anilines portant des groupements activants ou faiblement désactivants, l'indoline et la tétrahydroquinoline se forment, avec des substrats possédant des groupements fortement désactivants, seule la formation de la tétrahydroquinoline est observée. Cependant, lorsque l'aromatique est trop désactivé, la cyclisation n'a pas lieu. De plus, la présence d'un groupement méthoxy en position *ortho*, empêche à la formation de la tétrahydroquinoline au profit de celle de la benzomorpholine. Enfin, il a été également montré que la présence de la fonction amine (et donc probablement de sa protonation) joue un rôle primordial dans ces réactions.

Afin de mieux comprendre les mécanismes impliqués dans ces réactions de cyclisation, une étude mécanistique a été effectuée.

Pour ce faire, la modélisation d'intermédiaires réactionnels, des expériences de RMN *in situ* ainsi que des réactions avec des substrats et des réactifs deutérés ont été réalisées.

A. 5. Etude mécanistique

A. 5. 1. Modélisation des intermédiaires réactionnels

Dans un premier temps, la modélisation des intermédiaires réactionnels cationiques a été réalisée dans le but d'évaluer les sites de protonation préferentiels en utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).⁷⁹

Cette étude a été effectuée avec l'équipe de chimie théorique de Poitiers (Christian Bachmann et Gilles Frapper).

L'optimisation des géométries a été effectuée en phase gazeuse avec la méthode M06-2X/cc-pVDZ,^{80,81} utilisée précédemment pour la modélisation d'intermédiaires cationiques.⁴⁶ Un calcul de fréquence de vibration a été réalisé pour chaque intermédiaire afin de vérifier que les structures optimisées se situent bien à des minima énergétiques, en confirmant l'absence de fréquence imaginaire. La discussion sur la stabilité relative des intermédiaires cationiques est basée sur la comparaison des enthalpies libres de Gibbs' (G), obtenues lors du calcul d'optimisation de la géométrie. Dans le cadre de cette étude, la comparaison des énergies des intermédiaires réactionnels (minima d'énergie) à la place de celles des états de transition est permise par le postulat de Hammond.⁸² En effet, les réactions qui correspondent à la formation de ces intermédiaires sont supposées nettement endothermiques et par conséquent, les états de transition doivent être proches en structure et en énergie de ces intermédiaires réactionnels. Les calculs ont été réalisés avec le programme Gaussian09.⁸³

⁷⁹ T. Ziegler, *Chem. Rev.*, 1991, **91**, 651-667.

⁸⁰ Y. Zhao, D. Truhlar, Theor. Chem. Acc. Theor. Comput. Model Theor. Chim. Acta, 2008, **120**, 215-241.

⁸¹ J. T. H. Dunning, J. Chem. Phys., 1989, **90**, 1007-1023.

⁸² G. S. Hammond, J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 334-338.

⁸³ Gaussian 09, Revision A.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M.

Etant donnée la nette différence de réactivité entre les anilines activées et les anilines désactivées, la *N*-allylaniline et la *N*-allyl-4-nitroaniline ont été choisies comme substrats modèles.

L'objet de cette étude est de prédire les sites de protonation préférentiels des deux structures modèles. Pour ce faire, les énergies des composés protonés sur différents sites, ont été comparées.

La proportion relative de deux intermédiaires peut être obtenue en utilisant l'équation d'Eyring. A titre d'exemple, lorsque l'écart d'énergie entre deux espèces est de 1,4 kcal.mol⁻¹, la proportion de l'intermédiaire le plus stable est dix fois plus importante que celle de l'autre intermédiaire à 298 K. Dans ce cas, les deux espèces peuvent être présentes dans le milieu réactionnel. En revanche, lorsque l'écart d'énergie est supérieur à 4 kcal.mol⁻¹, ce rapport est de un pour mille. On peut alors ne considérer que la présence d'une seule des deux espèces (Figure 48).

Figure 48	
$\Delta G = 4,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$	$\frac{A}{B} \approx 0,001$
$\Delta G = 2,7 \text{ kcal.mol}^{-1}$	$\frac{A}{B} \approx 0,01$
$\Delta G = 1,4 \text{ kcal.mol}^{-1}$	$\frac{A}{B} \approx 0,1$

A. 5. 1. 1. Etude de la *N*-allylaniline

Les calculs prédisent que la première protonation dans le cas de la *N*-allylaniline a lieu sur l'azote (Figure 49). En effet, l'espèce de plus basse en énergie est la structure **2A**. Les structures **2B** et **2C** issues de la protonation de la double liaison conduisent à une isomérisation ou une fragmentation. D'autre part, la protonation de l'aromatique est nettement défavorisée ($\Delta G > 6$ kcal.mol⁻¹).

Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009.



Représentation des espèces monocationiques et enthalpies relatives ΔG en kcal.mol⁻¹

Par ailleurs, d'après les calculs, si la molécule subit une seconde protonation, celle-ci devrait avoir lieu sur le cycle aromatique (Figure 50). En effet, la protonation de la double liaison est très défavorisée avec un écart d'énergie de plus de 7,7 kcal.mol⁻¹ avec l'espèce **2M** la plus stable. En outre, une très faible différence d'énergie est obtenue entre les structures **2K**, **2L** et **2M** issues respectivement de la protonation en position *ortho, méta* et *para* de l'azote. Néanmoins, la protonation en position *ipso* est défavorisée.



Figure 50

Représentation des espèces dicationiques et enthalpies relatives ΔG en kcal.mol⁻¹

Ces résultats ne peuvent donc pas soutenir l'hypothèse selon laquelle la formation des produits de cyclisation provient de la protonation de la double liaison dans le cas des anilines activées. La voie impliquant un dication superélectrophile tel que **2L** de type ammoniumarénium semble être favorisée (Figure 51).



Figure 51 Structure optimisée du dication 2L

Toutefois, un résultat intéressant ressort de ces calculs. L'optimisation de la géométrie du carbocation primaire conduit à la formation d'une structure pontée **2I** très proche en énergie de la structure du carbocation secondaire **2H**.

A. 5. 1. 2. Etude de la N-allyl-4-nitroaniline

Dans le cas de la *N*-allyl-4-nitroaniline, la première protonation aurait lieu sur l'oxygène du groupement nitro (structure **10A**). En effet, une différence d'énergie de 5,7 kcal.mol⁻¹ est observée avec l'espèce **10B** protonée sur l'azote (Figure 52).



Représentation des espèces monocationiques et enthalpies relatives ΔG en kcal.mol⁻¹

D'après les calculs, la deuxième protonation s'effectuerait sur l'azote (Figure 53). Effectivement, une protonation supplémentaire sur le groupement nitro est très défavorisée ($\Delta G = 10,1 \text{ kcal.mol}^{-1}$, structure **10D**).





Représentation des espèces dicationiques et enthalpies relatives ΔG en kcal.mol⁻¹

Contrairement aux résultats théoriques obtenus avec la *N*-allylaniline, la troisième protonation s'effectuerait plus favorablement sur la double liaison (Figure 54). En effet, la protonation de l'aromatique est beaucoup moins favorisée. Un écart d'énergie de plus de 40 kcal.mol⁻¹ est obtenue pour les structures **10G** et **10I** avec l'espèce **10E** la plus stable. De plus, la fragmentation des structures **10H** et **10J** est observée. Par conséquent, d'après les calculs, avec le groupement nitro sur l'aromatique, la formation de la tétrahydroquinoline ne peut pas provenir de la protonation du cycle benzénique.

Le carbocation secondaire **10E** est la structure la plus stable obtenue. Mais, un second point d'énergie stationnaire **10F** a été trouvé à seulement 1,0 kcal.mol⁻¹ d'écart avec **10E**. La structure optimisée implique la formation d'un carbocation ponté. On peut noter que ce type de carbocation était également obtenu avec la *N*-allylaniline, également très proche en énergie du carbocation secondaire.



Figure 54

Représentation des espèces tricationiques et enthalpies relatives ΔG en kcal.mol⁻¹

La structure pontée, entièrement symétrique, possède une distance entre l'hydrogène et chacun des deux carbones de 1,33 Å et une distance de 1,39 Å entre les deux carbones (Figure 55).



Figure 55 Structure optimisée du trication 10F (distances en Angström)

Par conséquent, on peut supposer que la formation exclusive de la tétrahydroquinoline observée expérimentalement, peut être attribuée à la stabilité relative des intermédiaires de Wheland résultant de la cyclisation des intermédiaires **10E** et **10F**. Les résultats obtenus par modélisation sont en effet en accord avec cette hypothèse. Dans ce cas, les cycles à cinq chaînons **10L** et **10M** ont une énergie libre de Gibbs supérieur de 4 kcal.mol⁻¹ avec celle de l'intermédiaire de Wheland **10K** à six chaînons, ce qui peut expliquer la régiosélectivité observée expérimentalement (Figure 56).



Figure 56

Représentation des intermédiaires de Wheland et enthalpies relatives ΔG en kcal.mol⁻¹

A. 5. 1. 3. Conclusion

L'étude théorique réalisée suggère l'implication de deux mécanismes réactionnels différents dans le cas des cyclisations d'anilines *N*-allyliques (Figure 57). En effet, lorsque l'aniline n'est pas désactivée, la protonation du noyau aromatique est plus favorable que la protonation de la double liaison (après une première protonation de l'azote). La formation des produits de cyclisation pourrait donc provenir d'un intermédiaire de type ammonium-arénium, piégé ensuite par la double liaison.

En revanche, lorsque l'aniline est désactivée, c'est la protonation de la double liaison qui semble favorisée (après celle du groupement nitro et de l'azote). Dans ce cas, la formation de la tétrahydroquinoline proviendrait d'un processus anti-Markovnikov.



Figure 57

Afin de confirmer ces résultats théoriques, des expériences de RMN *in situ* à basse température ont été réalisées.

A. 5. 2. Etude des sites de protonation par RMN in situ

L'analyse RMN des *N*-méthylanilines **18**, **19** et **20** introduites dans le mélange HF/SbF₅ a été réalisée dans le but d'observer les sites de protonation (Figure 58).



Les composés sont dissouts dans un mélange HF/SbF_5 (21,6 mol% SbF_5), le mélange réactionnel est introduit dans un tube en Téflon® lui-même introduit dans un tube RMN classique en verre et la température lors de l'acquisition des spectres RMN est de -20° C. L'acétone D6, introduite entre les deux tubes, est utilisée comme référence externe.

Tout d'abord, aucun spectre RMN exploitable n'a pu être obtenu avec le substrat **18**. Pour autant, les spectres RMN obtenus avec le composé **19** dans HF/SbF₅, sont en accord avec la formation du dication ammonium-arénium **19'** (Figure 59 et Figure 60).


Figure 59

Spectre RMN ¹H de l'intermédiaire 19' (*Acétone-D6, **HF/SbF₅)



Figure 60 Spectre RMN ¹³C de l'intermédiaire 19' (*Acétone-D6)

En RMN ¹H, on observe :

- un signal d'intensité 2 à 3,48 ppm correspondant au CH₂ caractéristique de la protonation de l'aromatique.
- ✤ un signal d'intensité 2 à 6,18 ppm correspondant au NH₂, confirmant la protonation de l'azote.
- un signal d'intensité 1 à 6,39 ppm correspondant à l'hydrogène du cycle aromatique.

En RMN 13 C, on observe :

- ✤ un signal à 55,3 ppm, négatif en DEPT 135, correspondant au CH₂ (C₄).
- un signal correspondant au carbone situé au pied du méthyle en position *para* de l'ammonium à 206,8 ppm possédant un déblindage très important caractéristique d'un carbone portant une charge cationique.

Cette interprétation des spectres est en accord avec les expériences de RMN effectuées par Olah et ses collaborateurs reportées précédemment dans la littérature.⁸⁴

Compte tenu de ce résultat, postuler la formation d'un dication ammonium-arénium dans le cas du composé **18** semble raisonnable. Dans ces conditions, l'espèce diprotonée est probablement en équilibre avec la forme monoprotonée. L'équilibre rapide entre les deux formes rend ainsi l'analyse RMN difficile.

En revanche, dans le cas du substrat **20** possédant un groupement nitro, la protonation de l'aromatique n'est pas observée. En effet, les spectres obtenus sont en accord avec la formation du dication **20'** (Figure 61 et Figure 62).

⁸⁴ G. A. Olah, K. Dunne, D. P. Kelly, Y. K. Mo, J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 7438-7447.





Spectre RMN ¹H de l'intermédiaire 20' (*Acétone-D6, **HF/SbF₅)



Figure 62

Spectre RMN ¹³C de l'intermédiaire 20' (*Acétone-D6)

En RMN ¹H, on observe :

- ✤ un signal d'intensité 3 situé à 1,94 ppm sous la forme d'un triplet avec une constante de couplage ³J_{H-H} de 5,5 Hz, témoignant de la protonation de l'azote, correspondant au CH₃ lié à l'azote.
- un signal d'intensité 2 à 6,33 ppm correspondant aux deux hydrogènes portés par l'azote.
- deux signaux d'intensité respective 2 à 6,48 ppm et 7,36 sous forme de doublet avec une constante de couplage identique de 9,1 Hz, correspondant aux hydrogènes aromatiques.
- Un signal situé à 14,80 ppm d'intensité 1 correspondant à l'hydrogène porté par le groupement nitro.

En RMN ¹³C, on observe :

- un signal à 39,3 ppm correspondant au carbone du méthyle lié à l'azote.
- deux signaux à 125,2 et 130,3 ppm, positifs en DEPT 135, correspondant aux carbones portant les hydrogènes du cycle aromatique.
- deux signaux 142,8 et 146,1 ppm correspondant aux carbones quaternaires du cycle aromatique.

Afin de confirmer les espèces postulées, la prédiction des déplacements chimiques RMN du carbone a été effectuée en utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité (DFT).⁷⁹

L'ensemble des calculs a été effectué avec le programme Gaussian03.⁸⁵ Les calculs d'optimisation de géométrie ont été effectués en phase gazeuse avec la méthode B3LYP/ccpVDZ.^{81,86,87,88} Un calcul de fréquence a été réalisé pour chaque intermédiaire afin de confirmer l'absence de fréquence imaginaire, dans le but de vérifier que les structures

⁸⁶ Becke's three parameters hybrid method using the LYP correlation functional of Lee and al.

⁸⁵ Gaussian 03, Révision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N. Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

⁸⁷ A. D. Becke, *J. Chem. Phys.*, 1993, **98**, 5648-5652.

⁸⁸ C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, *Phys. Rev. B*, 1988, **37**, 785-789.

optimisées se situent bien à des minima énergétiques. Les déplacements chimiques ont été calculés à partir des structures optimisées avec la méthode GIAO (Gauche Including Atomic Orbital)^{89,90} en utilisant la méthode de calcul B3LYP/cc-pVTZ,⁸¹ utilisée précédemment au laboratoire pour le calcul de déplacements chimiques RMN de composés cationiques.⁹¹ Les valeurs de déplacements chimiques données sont relatives au TMS et sont corrigées en utilisant l'expression suivante :

$$\delta_{\rm corr} = 0,9706 \ \delta_{\rm calc} - 0,89$$

Cette équation a été déduite d'études comparatives entre les valeurs théoriques et les valeurs expérimentales de structures cationiques connues.⁹²

Les résultats obtenus sont reportés dans les Tableaux 15 et 16. Les déplacements chimiques calculés pour les dications 16' et 17' sont en accord avec les résultats expérimentaux.



Tableau 15



Tableau 16

Déplacements chimiques du 13 C (δ ppm)

Déplacements chimiques du ¹³ C (δ ppm)					
	Calculés par DFT	Observés par RMN			
C ₁ ,	41,6	37,0			
C_2	134,3	134,7			
C ₃	181,3	182,9			
C_4	137,4	137,1			
C ₅	220,5	206,8			
C_6	54,5	55,3			
C_7	185,9	183,7			
$C_{2'}$	23,0	21,3			
C_{3} ,	31,9	25,0			
C_{4}	21,0	18,6			

	Calculés par DFT	Observés par RMN
C ₁	46,3	39,3
C_2	149,8	146,1
C ₃	127,1	125,2
C_4	136,2	130,1
C_5	144,1	142,8
C_6	137,1	130,1
C ₇	127,6	125,2

⁸⁹ R. Ditchfield, *Mol. Phys.*, 1974, **27**, 789-807.
 ⁹⁰ K. Wolinski, J. F. Hinton, P. Pulay, *J. Am. Chem. Soc.*, 1990, **112**, 8251-8260.

⁹¹ F.Liu, A. Martin-Mingot, M.-P. Jouannetaud, C. Bachmann, G. Frapper, F. Zunino, S. Thibaudeau, J. Org. Chem., 2011, 76, 1460-1463.

⁹² V. Vrcek, O. Kronja, H.-U. Siehl, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1999, 1317-1322.

Ces résultats montrent que la formation dans HF/SbF₅ d'un intermédiaire ammoniumarénium peut être postulée dans le cas des substrats activés. Cet intermédiaire peut donc être précurseur des produits de cyclisation. En revanche, dans le cas des substrats désactivés, la protonation de l'aromatique n'est pas observée. Seule la protonation des fonctions nitro et amine est constatée. Ces résultats sont donc en accord avec la modélisation des intermédiaires réactionnels décrite dans la partie précédente. Néanmoins, les études de RMN *in situ* n'ont pas pu être réalisées avec des anilines *N*-allyliques. C'est pourquoi, des réactions avec des substrats marqués au deutérium ont été effectuées sur des systèmes *N*-allyliques.

A. 5. 3. Réaction avec des substrats deutérés

La réactivité des substrats marqués au deutérium 2a' et 10a' a été testée dans HF/SbF₅ dans des conditions propices aux réactions de cyclisation (Figure 63 et Figure 64). Ces substrats sont obtenus en faisant réagir la 2,3,4,5,6-pentadeutérioaniline ou la 4-nitro-2,3,5,6tétradeutérioaniline avec le bromure d'allyle en présence de carbonate potassium dans le DMF.

Après réaction en milieu superacide, le substrat **2a'** conduit à la formation des produits **2d** et **2e** avec un échange total des deutériums sur le cycle aromatique. Ceci implique un échange D/H induit par un processus de protonation/élimination et confirme la protonation de l'aromatique dans le cas des anilines activées (Figure 63).



A l'inverse, aucun échange de deutérium n'est observé en partant du substrat **10a'**. En effet, seule la formation de la tétrahydroquinoline trideutérée **10e'** est obtenue. Cette expérience confirme que la formation du cycle à six chaînons ne peut pas provenir d'une protonation de l'aromatique dans le cas de la nitroaniline (Figure 64).



Figure 64

• Détermination des structures :

- Composé 2d' et 2e' :

Les caractéristiques spectroscopiques de ces composés sont décrites dans la partie précédente. Dans le cas de cette réaction implicant des réactifs perdeutérés, la présence de quatre protons aromatiques est observée par RMN ¹H des produits obtenus confirmant l'échange proton-deutérium dans le milieu réactionnel.

- Composé 10e' :

En RMN ¹H, on observe :

- Un multiplet d'intensité 2 situé à 1,91 ppm correspondant au méthylène en position β de l'azote.
- Un multiplet d'intensité 2 situé à 2,80 ppm correspondant au méthylène en position γ de l'azote.
- Un multiplet d'intensité 2 situé à 3,41 ppm correspondant au méthylène en position α de l'azote.

En revanche, aucun signal d'hydrogène aromatique n'apparait.

En RMN ¹³C, on observe :

- Le carbone du méthylène en position β de l'azote situé à 21,4 ppm.
- Le carbone du méthylène en position γ de l'azote situé à 27,5 ppm.
- Le carbone du méthylène en position α de l'azote situé à 42,0 ppm.
- Trois singulets de carbones aromatiques quaternaires situés à 120,3, 137,0 et 152,3.
- Trois triplets de carbones quaternaires caractéristiques de la présence de deutérium sur le cycle aromatique situés à 112,5, 124,4 et 125,9 ppm avec des constantes de couplage ¹J_{C-D} de 24-25 Hz.

Enfin, le spectre de masse haute résolution obtenu est en accord avec la formule brute du composé.

Ces expériences ne permettent pas néanmoins de mettre en évidence l'implication d'un intermédiaire polycationique superélectrophile dans le processus d'addition anti-Markovnikov. Dans le but de piéger cette intermédiaire hypothétique, nous avons envisagé de l'utiliser comme arracheur d'hydrure en milieu superacide.

A. 5. 4. Dication superélectrophile : arracheur d'hydrures

Si la formation d'un intermédiaire tricationique ponté a lieu en superacide, comme le prédisent les calculs DFT dans le cas de la *N*-allyl-4-nitroaniline, alors cette espèce superélectrophile doit être capable d'agir comme un arracheur d'hydrure pour réaliser en présence de cyclohexane un processus d'hydrogénation ionique.

Olah et ses collaborateurs ont pu par exemple, réaliser l'hydrogénation de l'hydroxyquinoline en milieu acide en présence de cyclohexane (Figure 65). Le dication superélectrophile intermédiaire, formé après diprotonation du composé, est capable d'arracher l'hydrure du cyclohexane, ce qui conduit à la réduction de l'hydroxyquinoline *via* un processus faisant intervenir un ion carbonium.⁹³





Dans la présente étude, lorsque la *N*-allyl-4-nitroaniline est introduite dans un mélange HF/SbF₅ en présence de cyclohexane perdeutéré, la réaction conduit à la réduction souhaitée de la double liaison. De plus, la formation des composés β - et γ -deutérés **10g** et **10h** attendue est observée (Figure 66). Le composé **10f** sans deutérium est également obtenu.



⁹³ K. Y. Koltunov, G. K. S. Prakash, G. Rasul, G. A. Olah, J. Org. Chem., 2002, 67, 4330-4336.

RESULTATS ET DISCUSSION : CHAPITRE I

Les trois produits possédant la même polarité, n'ont pu être séparés. La présence de deutérium sur les composés est toutefois confirmée par RMN ¹³C ainsi que par spectrométrie de masse. De plus, en RMN du proton, les valeurs de l'intégration des signaux correspondant aux hydrogènes portés par les carbones en position β et γ de l'azote inférieures à 2 et 3 respectivement, ont permis de confirmer la présence de deutérium et déterminer le ratio entre les trois produits (**10f/10g/10h** : 64/31/5).

Sur les Figures 67 et 68 sont présentés des agrandissements des spectres RMN du carbone et de la DEPT 135.

En RMN du carbone, les signaux des carbones liés à un deutérium sortent sous forme de triplets. On observe la présence de deux groupes de trois signaux, entre 11 et 12 ppm, correspondant aux carbones en position γ de l'azote, et aux environs de 22 ppm, correspondant aux carbones en position β . Ceci montre la coexistence de trois composés.

Entre 11 et 12 ppm, deux grands singulets, correspondant à des CH_3 , ainsi qu'un petit triplet sont visibles. Bien que le troisième pic du triplet soit confondu avec le singulet voisin, la présence en DEPT 135 d'un signal négatif, confirme l'existence d'un CH_2D .

De plus, entre 21 et 23 ppm, trois signaux sont clairement distincts. Un triplet centré à 22,1 ppm, positif en DEPT 135, correspond à un CHD. Par ailleurs, deux singulets légèrement plus déblindés, négatifs en DEPT 135, correspondent à des CH₂.

Ces observations permettent de confirmer la présence des trois produits **10f**, **10g** et **10h**.



Figure 67

Agrandissement du spectre ¹³C du mélange des produits 10f, 10g et 10h



Figure 68

Agrandissement du spectre DEPT 135 du mélange des produits 10f, 10g et 10h

La formation du composé **10f** sans deutérium sur la chaine propyle vient probablement d'un échange D/H sur le cyclohexane après σ -protonation de celui-ci, conduisant à la formation d'un cyclohexane possédant des hydrogènes potentiellement réactifs vis-à-vis des espèces polycationiques présentes en solution.

L'intermédiaire ammonium-carbénium ponté **10B**, précurseur des composés respectivement β -deutéré et γ -deutéré peut alors être postulé, compte-tenu des résultats théoriques précédents. Toutefois, le composé β -deutéré peut également provenir de l'intermédiaire **10A**.



Figure 69

A. 5. 5. Conclusion de l'étude mécanistique

Suite à cette étude, les observations expérimentales et la modélisation suggèrent que suivant la substitution du cycle aromatique, deux chemins réactionnels sont possibles (Figure 70 et Figure 71). Après protonation de l'azote (et des groupements éventuels sur l'aromatique), les superélectrophiles de type I ou VIII peuvent être formées dépendant de la substitution du cycle aromatique.

- Lorsque les aromatiques sont activés par un groupement R électrodonneur, la formation du dication ammonium-arénium I est favorisée, et peut donc conduire à la formation des produits cycliques. L'indoline pourrait alors provenir d'un réarrangement de l'intermédiaire cyclique II à six chaînons *via* un cyclopropane protoné V, même si le mécanisme faisant intervenir la protonation de la double liaison ne peut pas être exclu (Figure 70).
- Dans le cas des systèmes désactivés par un groupement R électroattracteur, la formation d'un superélectrophile de type VIII, contenant un carbocation avec un hydrogène ponté peut être postulé. Ce dernier conduirait à la formation de l'intermédiaire cyclique IX, précurseur de la tétrahydroquinoline. Dans ce cas, ce produit provient donc d'un

processus d'addition anti-Markovnikov. La formation de traces d'indoline dans certain substrats désactivés peut s'expliquer par le piégeage de l'intermédiaire **XI** (Figure 71).

La formation d'un intermédiaire polycationique capable d'induire la formation du produit d'addition anti-Markovnikov peut s'expliquer par la forte répulsion électrostatique entre les deux charges. L'activation superélectrophile est, comme nous l'avons vu dans la première partie, souvent responsable de l'éloignement des charges et détermine la régiosélectivité de la réaction. Nous montrons ici, que cette répulsion peut induire l'addition anti-Markovnikov régiosélective dans le cas d'amines *N*-allyliques.







Figure 71

En plus des produits indolines et tétrahydroquinolines, les produits 14' et 15' et ceux issus de la déallylation 13' et 17' ont été formés. La formation de ces produits peut s'expliquer de la façon suivante.

• Formation de la benzomorpholine 14'

Grâce à l'étude mécanistique précédemment effectuée, la formation de la benzomorpholine **14'** peut s'expliquer par le mécanisme décrit sur la Figure 72. Après protonation du groupement nitro, puis de l'azote, la double liaison serait protonée conduisant à la formation d'un carbocation secondaire piégé intramoléculairement par l'oxygène de la fonction méthoxy. L'oxonium formé serait ensuite déméthylé à l'hydrolyse conduisant à la formation de la benzomorpholine **14'**.



i igui e i

• Formation de l'ester 15'

De même, l'obtention de l'ester **15'** peut être expliquée par le mécanisme représenté sur la Figure 73. Après protonation du groupement nitro, le carbocation secondaire pourrait être formé par protonation de la double liaison et serait piégé par l'oxygène de l'amide sous forme neutre. Ceci conduirait à la formation d'un ion oxazolidinium précédemment observé au laboratoire⁹⁴ et postulé par Klumpp et ses collaborateurs.⁹⁵ Celui-ci conduirait à la formation de l'ester **15'** après ouverture du cycle à l'hydrolyse.

⁹⁴ F. Liu, Thèse, Université de Poitiers, 2010.

⁹⁵ D. A. Klumpp, R. Rendy, A. McElrea, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 7959–7961.



Figure 7.

• Déallylation des substrats 13 et 17

Dans le cas de la *N*-allyl-2,4-dinitroaniline **13** et du *O*-allyl-4-nitrophénol **17**, le produit de déallylation est observé. Il est probable que la protonation de l'hétéroatome, respectivement de l'azote et de l'oxygène, ne soit pas un centre de protonation privilégié, du fait de leur très faible basicité. La double liaison pourrait donc être protonée, sans que l'hétéroatome ne le soit également. Dans ce cas, le carbocation secondaire **I** serait formé et conduirait respectivement à l'ion iminium et à l'ion oxonium **II**. Puis, l'aniline et le phénol correspondants seraient ensuite formés à l'hydrolyse (Figure 74).



A. 6. Bilan

L'étude de la réactivité d'anilines *N*-allylique a été réalisée en milieu HF/SbF₅. Dans les conditions de fluoration, les β -fluoroamines correspondantes sont obtenues avec de bons rendements, quelque soient la nature du groupement porté par le cycle aromatique. Dans les conditions de cyclisation, l'addition intramoléculaire d'orientation anti-Markovnikov dans le cas d'anilines désactivées, conduit sélectivement aux tétrahydroquinolines correspondantes. Afin d'étudier le processus de formation sélectif de ces composés, et de comprendre la différence de réactivité observée entre les anilines activées et les anilines désactivées, une étude mécanistique a été réalisée. Tout d'abord, la modélisation des intermédiaires réactionnels suggère que la protonation de l'aromatique est favorisée lorsque celui-ci n'est pas désactivé. En revanche, lorsque l'aromatique est fortement désactivé, c'est la protonation de la double liaison qui est privilégiée. De plus, les calculs montrent que la formation d'un trication superélectrophile contenant un hydrogène ponté symétrique correspond à une structure d'équilibre et peut être considéré comme un intermédiaire réactionnel. La formation régiosélective du cycle à six chaînons peut être alors expliquée par la différence d'énergie des intermédiaires de Wheland. En effet, les énergies des intermédiaires de Wheland à cinq chaînons calculées sont nettement supérieures à celles obtenues avec le cycle à six chaînons.

Ces calculs sont appuyés par des expériences de RMN *in situ* à basse température qui ont montré la formation d'un dication ammonium-arénium dans le cas de systèmes activés. De plus, seule la protonation de l'azote et du groupement nitro ont pu être observés dans le cas de la dinitroaniline.

Par ailleurs, les réactions avec des substrats marqués au deutérium ont confirmé la protonation de l'aromatique dans le cas de l'aniline sans groupement désactivant sur l'aromatique. Avec des systèmes désactivés, aucun échange de deutérium n'a en revanche été observé, ce qui exclut l'hypothèse de la protonation de l'aromatique dans ce cas.

Enfin, la formation d'un dication superélectrophile impliqué dans un processus d'addition anti-Markovnikov a pu être confirmée grâce à une réaction protolytique conduisant à la formation d'un composé *y*-deutéré.

Afin de montrer le potentiel synthétique de cette nouvelle réaction, la synthèse de systèmes hétérocycliques azotés originaux difficilement accessibles par des méthodes existantes, a été envisagée.

B. Intérêt de l'étude

Cette nouvelle réaction de cyclisation intramoléculaire permet d'accéder à des tétrahydroquinolines désactivées à partir de simples anilines *N*-allyliques faciles d'accès.

Or, les tétrahydroquinolines sont des motifs structuraux présents dans de nombreux composés naturels et de nombreux produits à activités biologiques. Ces structures possèdent souvent des groupements électroattracteurs comme des groupements halogénés, carbonylés, sulfonamides ou encore nitro (Figure 75a et 75b).⁹⁶ Malgré l'existence de nombreuses voies de synthèse des tétrahydroquinolines, peu de méthodes permettent d'accéder à des systèmes électroniquement appauvris en un minimum d'étapes. Cette nouvelle méthode de synthèse de tétrahydroquinolines désactivées est de ce fait un nouvel outil pour accéder à ces composés.



Figure 75a

⁹⁶ V. Sridharan, P. A. Suryavanshi, J. C. Menéndez, *Chem. Rev.*, 2011, **111**, 7157-7259.

⁹⁷ J.-P. Liou, Z.-Y. Wu, C.-C. Kuo, C.-Y. Chang, P.-Y. Lu, C.-M. Chen, H.-P. Hsieh, J.-Y. Chang, J. Med. Chem., 2008, **51**, 4351-4355.

⁹⁸ F. D. Suvire, M. Sortino, V. V. Kouznetsov, L. Y. Vargas M, S. A. Zacchino, U. M. Cruz, R. D. Enriz, *Bioorg. Med. Chem.*, 2006, **14**, 1851-1862.

⁹⁹ J. M. Urbina, J. C. G. Cortés, A. Palma, S. N. López, S. A. Zacchino, R. D. Enriz, J. C. Ribas, V. V. Kouznetzov, *Bioorg. Med. Chem.*, 2000, 8, 691-698.

¹⁰⁰ L. Y. Vargas M, M. V. Castelli, V. V. Kouznetsov, J. M. Urbina G, S. N. López, M. Sortino, R. D. Enriz, J. C. Ribas, S. Zacchino, *Bioorg. Med. Chem.*, 2003, **11**, 1531-1550.

¹⁰¹ D. K. Hutchinson, Curr. Top. Med. Chem. , 2003, **3**, 1021.

¹⁰² M. Pal, *Tetrahedron*, 2009, **65**, 433-447.

¹⁰³ J. A. Sikorski, J. Med. Chem., 2005, **49**, 1-22.



Figure 75b

Par ailleurs, ayant mis point une nouvelle voie de synthèse de tétrahydroquinoline désactivés, nous nous sommes intéressés aux méthodes existantes permettant d'accéder à des structures plus élaborées. Parmi les structures complexes possédant le motif tétrahydroquinoline, les julolidines et ses dérivés sont largement utilisés, avec de nombreuses applications tels que sondes fluorescentes, cellules photoconductrices, antidépresseurs (Figure 76).^{113,114,115}

¹⁰⁵ W.-G. Kim, J.-P. Kim, I.-D. Yoo, J. Antibiot., 1996, 49, 26.

¹⁰⁴ W.-G. Kim, J.-P. Kim, C.-J. Kim, K.-H. Lee, I.-D. Yoo, J. Antibiot., 1996, 49, 20.

¹⁰⁶ S. Omura, A. Nakagawa, H. Hashimoto, R. Oiwa, Y. Iwai, A. Hirano, N. Shibukawa, Y. Kojima, J. Antibiot., 1980, 33, 1395.

¹⁰⁷ A. Nakagawa, Y. Iwai, H. Hashimoto, N. Miyazaki, R. Oiwa, Takahashi, A. Y.; Hirano, N. Shibukawa, Y. Kojima, S. Omura, *J. Antibiot.*, 1981, **34**, 1408.

¹⁰⁸ R. Faghih, M. Gopalakrishnan, C. A. Briggs, J. Med. Chem., 2008, **51**, 701-712.

¹⁰⁹ V. K. Gore, V. V. Ma, R. Yin, J. Ligutti, D. Immke, E. M. Doherty, M. H. Norman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, **20**, 3573-3578.

¹¹⁰ M. Thevis, M. Kohler, W. Schänzer, Drug Discov. Today, 2008, 13, 59-66.

¹¹¹ C. Ramesh, T. K. Nayak, R. Burai, M. K. Dennis, H. J. Hathaway, L. A. Sklar, E. R. Prossnitz, J. B. Arterburn, J. Med. Chem., 2010, 53, 1004-1014.

¹¹² T. K. Nayak, M. K. Dennis, C. Ramesh, R. Burai, R. W. Atcher, L. A. Sklar, J. P. Norenberg, H. J. Hathaway, J. B. Arterburn, E. R. Prossnitz, ACS Chem. Biol., 2010, 5, 681-690.

¹¹³ J. Legros, B. Crousse, M. Ourévitch, D. Bonnet-Delpon, *Synlett*, 2006, **2006**, 1899-1902.

¹¹⁴ A. Ghoshal, A. R. Sarkar, R. Senthil kumaran, S. Hegde, G. Manickam, J. Jayashankaran, *Tetrahedron Lett.*, 2012, **53**, 1748-1752.

¹¹⁵ H. Wang, Z. Lu, S. J. Lord, K. A. Willets, J. A. Bertke, S. D. Bunge, W. E. Moernerb, R. J. Twieg, *Tetrahedron*, **63**, 2007, 103-114.



Bien que ces structures tricycliques présentent de nombreux intérêts, la synthèse des analogues désactivés (R = NO2, CF3, SO2NH2, ...) n'est que très peu décrite. A notre connaissance, un seul article décrit la synthèse directe de nitrojulolidine, après réaction de nitration (Figure 77).¹¹⁶ La réaction est néanmoins peu régiosélective.





Un autre exemple de synthèse de composés polycycliques azotés de ce type est décrit sur la Figure 78. Le composé pentacyclique azoté peut être obtenu à partir de la 4-aminoaniline en présence de 1-bromo-3-chloropropane à reflux (>140°C) pendant 48 heures avec un rendement de 32%.¹¹⁷ Néanmoins, cette méthode reste spécifique.



Figure 78

Afin de montrer le potentiel synthétique de cette méthode, nous avons donc envisagé d'effectuer la synthèse des composés tricycliques azotés représentés sur la Figure 79.

 ¹¹⁶ P. Zhang, M. Cedilote, T. P. Cleary, M. E. Pierce, *Tetrahedron Lett.*, 2007, 48, 8659-8664.
 ¹¹⁷ A. M. M. Rawashdeh, C. Sotiriou-Leventis, X. Gao, N. Leventis, *Chem. Commun.*, 2001, 1742-1743.





1,5-diazaoctahydroanthracène

Figure 79 Structures ciblées

B. 1. Synthèse du 1,5-diazaoctahydroanthracène

B. 1. 1. Rétrosynthèse

Afin d'accéder à au 1,5-diazaoctahydroanthracène, la rétrosynthèse décrite sur la Figure 80, comprenant deux étapes en milieu superacide a été envisagée. Afin d'étendre le potentiel de la voie synthétique proposé, et basé sur la sélectivité possible entre les réactions de cyclisation et d'hydrofluoration (Tableau 11, page 44), le composé tricyclique ainsi que la tétrahydroquinoline fluorée pourraient être formés par réaction de la 6-allylamine-1,2,3,4-tétrahydroquinoline dans HF/SbF₅. Le précurseur pourrait être obtenu à partir de la 6-nitro-1,2,3,4-tétrahydroquinoline, elle-même synthétisée par cyclisation intramoléculaire de la *N*-allyl-6-nitroaniline dans HF/SbF₅.



Schéma rétrosynthétique

B. 1. 2. Synthèse des composés hétérocycliques et fluorés

Afin d'obtenir la *N*-allyl-4-nitroaniline, la 4-nitroaniline est traitée par le bromure d'allyle en présence de K_2CO_3 dans le DMF. La réaction conduit au produit de monoallylation **10a** souhaité, mais avec un faible rendement de 39% (Figure 81).



Figure 81

C'est pourquoi, il a été envisagé d'obtenir ce composé via une séquence protection/allylation/déprotection de l'azote en utilisant le tert-butoxycarbonyle comme groupement protecteur (Figure 82). Dans un premier temps, la 4-nitroaniline est traitée par du di-tert-butyl dicarbonate en présence d'hydrure de sodium dans le DMF ce qui conduit à la formation du composé 25 avec un rendement de 83%. L'allylation du composé obtenu en présence de bromure d'allyle et d'hydrure de sodium dans le DMF conduit à la formation du produit 26 avec 98% de rendement. Puis, l'amine est déprotégée quantitativement en présence d'acide trifluoroacétique. La N-allyl-4-nitroaniline 10a est donc obtenue avec un rendement global de 93% sur les trois étapes. La tétrahydroquinoline 10e est ensuite obtenue en faisant réagir le composé **10a** dans HF/SbF₅, en utilisant la méthodologie développée précédemment. Puis, l'amide 27 est formé avec 91% de rendement après acétylation du composé 10e. La formation de la fonction amide est nécessaire pour que la cyclisation ultérieure puisse se réaliser. En effet, toute tentative de cyclisation avec la N-allyl-benzène-1,3-diamine 7a s'est avérée infructueuse dans HF/SbF₅ (Tableau 13, page 48). Le groupement nitro est réduit avec du chlorure stanneux conduisant à l'amine 28 avec 79% de rendement. L'amine est ensuite protégée par un groupement tert-butylcarbamate (formation du produit 29). L'allylation en présence de bromure d'allyle et d'hydrure de sodium permet d'obtenir le produit 30 avec 95% de rendement. La déprotection du groupement tert-butylcarbamate s'effectue ensuite par action de l'acide trifluoroacétique, ce qui mène au composé clef **31** avec 90% de rendement.



Figure 82

Pour la dernière étape de la synthèse, le produit **31** réagit dans HF/SbF₅, en utilisant deux conditions réactionnelles différentes mises au point précédemment. A basse acidité (3,8 mol% SbF₅) et à basse température (-50°C), le produit fluoré **32** est obtenu avec 84% de rendement (Figure 83). Puis, dans les conditions de plus forte acidité et de plus haute température, les produits de cyclisation **33** et **34** sont formés avec respectivement 36% et 21% de rendement. On peut constater que la réaction de cyclisation s'effectue avec une faible régiosélectivité, ce qui explique les faibles rendements obtenus. De plus, le cycle à cinq chaînons est probablement également formé mais dans des proportions très faibles et n'a pas pu être isolé.





Le produit **32** est donc synthétisé en dix étapes avec un rendement global de 33%. Les composés tricycliques **33** et **34** sont obtenus également en dix étapes avec des rendements globaux respectifs de 14% et 8%.

B. 1. 3. Détermination des structures

Composé 32 :

En RMN ¹H, on observe :

- ✤ Un doublet dédoublé d'intensité 3 situé à 1,39 ppm avec des constantes de couplage ³J_{H-F} de 23,8 Hz, caractéristique de la présence d'un fluor en position α, et ³J_{H-H} de 6,2 Hz, correspondant au méthyle en position γ de l'azote.
- Un multiplet d'intensité 2 situé à 3,25 ppm correspondant au méthylène en position α de l'azote.
- ✤ Un doublet de multiplet d'intensité 1 situé à 4,86 ppm avec une constante de couplage ³J_{H-F} de 49,4 Hz, caractéristique d'un hydrogène géminé avec un fluor, correspondant à l'hydrogène en position β de l'azote.
- ✤ Trois protons aromatiques.

On observe également trois multiplets caractéristiques de la présence du cycle à six chaînons situés à 1,89, 2,59 et 3,75 ppm.

En RMN ¹³C, on observe la présence de trois doublets caractéristiques de la présence d'un fluor sur la chaine propyle qui correspondent :

- Au CH₃ terminal situé à 18,7 ppm avec une constante de couplage ${}^{2}J_{C-F}$ de 22 Hz.
- Au CH₂ en position α de l'azote situé à 49,6 ppm avec une constante de couplage ${}^{2}J_{C-F}$ de 21 Hz.
- Au CHF en position β de l'azote situé à 89,4 ppm avec une constante de couplage ${}^{1}J_{C-F}$ de 166 Hz, caractéristique d'un couplage carbone-fluor.

On observe également la présence de trois singulets situés à 24,1, 27,1 et 41,5 ppm, négatifs en DEPT 135, correspondant aux carbones des méthylènes du cycle.

Enfin, on observe la présence de trois carbones aromatiques tertiaires et de trois carbones aromatiques quaternaires.

En RMN ¹⁹F découplé proton, on observe un singulet à -179,8 ppm.

En spectrométrie de masse, la présence du pic moléculaire m/z 251 [M+H]⁺ est observée.

Enfin, le spectre de masse haute résolution du composé est en accord avec la masse théorique calculée.

Composé 33 :

En RMN ¹H, on observe :

- Trois signaux d'intensité 2 couplant entre eux en COSY, dont un multiplet situé à 1,95 ppm, et deux triplets situés à 2,74 et 3,30 ppm.
- Trois multiplets d'intensité 2 couplant entre eux en COSY, situés à 1,89, 2,25 et 3,73 ppm.
- Un singulet d'intensité 3 situé à 2,19 ppm, caractéristique de la présence d'un groupement acétyle, correspondant au méthyle situé en α position du carbonyle.

♦ Deux singulets à 6,33 et 6,67 ppm correspondant aux protons d'aromatiques.

En RMN ¹³C, on observe :

- Trois signaux, négatifs en DEPT 135, situés à 22,1, 26,8 et 42,2 ppm correspondant aux méthylènes du cycle à six chaînons ne possédant pas l'acétyle.
- Trois signaux, négatifs en DEPT 135, situés à 23,1, 26,8 et 42,6 ppm, correspondant aux méthylènes du cycle à six chaînons possédant l'acétyle.
- Un carbone possédant un déplacement chimique de 170,2 ppm caractéristique d'un carbonyle d'amide.

En spectrométrie de masse, la présence du pic moléculaire m/z 231 [M+H]⁺ est observée.

Enfin, le spectre de masse haute résolution du composé est en accord avec la masse théorique calculée.

Composé 34 :

En RMN ¹H, on observe :

- Trois signaux d'intensité 2, couplant entre eux en COSY, dont un multiplet situé à 2,20 ppm, et deux triplets situés à 2,62 et 3,27 ppm.
- Trois multiplets d'intensité 2, couplant entre eux en COSY, situés à 1,92, 2,56 et 3,76 ppm.
- Un singulet d'intensité 3 situé à 2,17 ppm, caractéristique de la présence d'un groupement acétyle, correspondant au méthyle situé en α position du carbonyle.
- Deux protons d'aromatiques, dont un doublet dédoublé possédant une constante de ${}^{3}J_{\text{H-H}}$ couplage de 7,7 Hz, confirmant que les deux hydrogènes se situent sur des carbones voisins. L'autre signal est observé sous forme d'un singulet large.

En RMN ¹³C, on observe :

- Trois signaux, négatifs en DEPT 135, situés à 22,1, 23,7 et 41,6 ppm correspondant aux méthylènes du cycle à six chaînons ne possédant pas l'acétyle.
- Trois signaux, négatifs en DEPT 135, situés à 23,6, 23,9 et 42,1 ppm, correspondant aux méthylènes du cycle à six chaînons possédant l'acétyle.
- Un carbone possédant un déplacement chimique de 170,0 ppm caractéristique d'un carbonyle de fonction amide.

En spectrométrie de masse, la présence du pic moléculaire m/z 231 [M+H]⁺ est observée. Enfin, le spectre de masse haute résolution du composé est en accord avec la masse théorique calculée.

B. 2. Synthèse de la 4-nitrojulolidine

B. 2. 1. Rétrosynthèse

Afin d'effectuer la synthèse de la 4-nitrojulolidine, deux voies de rétrosynthèse pouvaient être envisagées (voie A et B, Figure 84).



Figure 84

Cependant, la tentative de double cyclisation directe de la N,N-diallyl-4-nitroaniline (voie A) en milieu superacide HF/SbF₅ s'est avérée infructueuse (Figure 85). En effet, les produits fluorés proviennent d'une réaction de cyclisation/fluoration de systèmes N,N-diallyliques précédemment étudiée au laboratoire.^{41,118}



Figure 85

Afin d'accéder à la 4-nitrojulolidine 22, la voie rétrosynthétique **B** a été envisagée. Le produit ciblé pourrait être obtenu après cyclisation de la 4-nitrotétrahydroquinoline 10e, obtenue par cyclisation en milieu superacide du composé 10a, issu de la 4-nitroaniline commerciale.

¹¹⁸ E. Vardelle, A. Martin-Mingot, M.-P. Jouannetaud, C. Bachmann, J. Marrot, S. Thibaudeau, J. Org. Chem., 2009, **74**, 6025-6034.

B. 2. 2. Synthèse

En utilisant la voie réactionnelle décrite précédemment, la 6-nitrotétrahydroquinoline **10e** est obtenue avec un rendement global de 69 % (Figure 82). L'allylation du composé **10e** en présence d'hydrure de sodium et de bromure d'allyle dans le DMF permet d'obtenir le composé *N*-allylique **35** avec un rendement de 82% (Figure 86). Après réaction en milieu superacide HF/SbF₅ (21,6 mol% SbF₅), la julolidine nitré **22** souhaitée est obtenue avec 78% de rendement. Ce composé est donc obtenu en six étapes avec un rendement global de 51%.



Figure 86

B. 2. 3. Détermination des structures

- Composé 22 :

En RMN ¹H, on observe :

- ✤ Un signal un triplet détriplet d'intensité 4 situé à 1,95 ppm possèdant des constantes de couplages ³J_{H-H} de 6,1 Hz correspondant aux méthylènes en position β de l'azote.
- ↔ Un signal un triplet d'intensité 4 situé à 2,74 ppm possèdant des constantes de couplages ${}^{3}J_{\text{H-H}}$ de 6,3 Hz correspondant aux méthylènes en position γ de l'azote.
- ✤ Un signal un triplet d'intensité 4 situé à 3,31 ppm possèdant des constantes de couplages ³J_{H-H} de 6,0 Hz correspondant aux méthylènes en position α de l'azote.
- Un singulet situé à 7,69 ppm d'intensité 2 correspondant aux deux protons d'aromatiques.

En RMN ¹³C, on observe :

Trois signaux, négatifs en DEPT 135, situés à 21,1, 27,8 et 50,2 ppm correspondant aux méthylènes des deux cycles à six chaînons.

• Un signal situé à 123,7 ppm correspondant aux deux carbones tertiaires d'aromatiques. En spectrométrie de masse, la présence du pic moléculaire m/z 219 [M+H]⁺ est observée. Enfin, le spectre de masse haute résolution du composé est en accord avec la masse théorique calculée.

B. 3. Bilan

Dans cette partie, la synthèse multi-étapes de nouveaux motifs hétérocycliques azotés tricycliques a été réalisée. La synthèse de la 1,5-diazaoctahydroanthracène, de la tétrahydroquinoline fluorée ainsi que de la julolidine nitrée a pu être effectuée. Ces synthèses reposent sur l'utilisation de la réaction de cyclisation anti-Markovnikov en milieu superacide de systèmes *N*-allyliques aromatiques développée précédemment, et montre le potentiel synthétique de cette réaction.

La synthèse de nouveaux inhibiteurs d'anhydrases carboniques pourra être effectuée dans l'avenir. En effet, ces enzymes présentent chez l'homme sous seize isoformes, possèdent un atome de zinc qui peut être complexé par des fonctions sulfonamides. Le rôle de ces enzymes est de réguler le pH. Celles-ci sont impliquées dans de nombreuses pathologies, comme les glaucomes, l'obésité, l'ostéoporose ou encore les cancers.^{119,120} Grâce à cette étude, il serait possible d'accéder à des systèmes contraints modulables présentant potentiellement une sélectivité d'inhibition (Figure 87).





Figure 87

¹¹⁹ V. Alterio, A. Di Fiore, K. D'Ambrosio, C. Supuran, *Chem. Rev.*, 2012, **112**, 4421-4468.

¹²⁰ D. Neri, C. Supuran, *Nature Rev. Drug Discov.*, 2011, **10**, 767-777.

C. Conclusion et perspectives

Ce premier chapitre a été consacré à l'étude de la réactivité d'amines *N*-allyliques dans HF/SbF₅.

D'après l'étude mécanistique réalisée dans la première partie, un processus d'addition anti-Markovnikov serait impliqué dans la cyclisation intramoléculaire d'anilines désactivées *N*-allyliques. La forte répulsion électrostatique entre les charges permettrait la formation d'un intermédiaire polycationique superélectrophile induisant l'addition du nucléophile sur le carbone terminal. Cette étude a permis de mettre au point une méthode de synthèse efficace de tétrahydroquinolines désactivées *via* une réaction de Friedel-Crafts.

En utilisant des conditions opératoires différentes, la synthèse d'anilines β -fluorées a pu être réalisée. La réaction d'hydrofluoration mise en jeu, s'est avérée compatible avec des groupements électrodonneurs mais aussi avec des substituants fortement électroattracteurs sur le cycle aromatique.

Cette méthodologie de synthèse a été ensuite appliquée à la synthèse de nouveaux composés hétérocycliques à potentiel biologique. De plus, la synthèse de ces composés, comprenant deux étapes en milieux superacide, montre le potentiel des méthodologies développées.

Dans l'avenir, une nouvelle approche multi-étapes similaire devrait permettre d'accéder à de nouveaux inhibiteurs d'enzymes. On pourra également envisager de développer de nouvelles réactions anti-Markovnikov en milieu superacide grâce à l'activation superélectrophile, ou encore, utiliser les dications formés avec les systèmes *N*-allyliques pour réaliser des réactions de fonctionnalisations C_{sp3} -H *via* un processus d'hydrogénation ionique.

CHAPITRE II

Hydrofluoration stéréosélective d'ynamides pour la synthèse d'α-fluoroènamides : mimes potentiels de fonctions urées Dans ce deuxième chapitre seront exposés les résultats obtenus sur l'hydrofluoration d'ynamides permettant d'accéder à des α -fluoroènamides. Ces nouveaux motifs fluorés sont de potentiels mimes de fonctions urées (Figure 88).



Comme nous l'avons vu dans la première partie, l'utilisation de l'atome de fluor pour la conception de mimes de fonctions biologiques est une approche prometteuse en chimie médicinale. En effet, du fait de sa très forte électronégativité et de sa petite taille, le fluor est un élément de choix pour mimer des fonctions polarisées contenant des hétéroatomes.

Plus particulièrement, les fluorooléfines sont très utilisées pour mimer les fonctions amides (Figure 89). Ces motifs ont en effet des caractéristiques stériques et électroniques comparables à celles des liaisons peptidiques et la substitution des fonctions amides par des motifs fluorooléfiniques présente de multiples intérêts en chimie médicinale. Forts de ces caractéristiques, nous pouvons donc supposer que les fluoroènamines peuvent mimer les fonctions urées. Les propriétés mimétiques et bioisostériques des fluorooléfines seront donc brièvement décrites dans la partie suivante.



A. Fluooroléfines : mimes d'amides

A. 1. Similitudes stériques et électroniques

Des études théoriques réalisées par Urban et ses collaborateurs ont pu montrer les similitudes géométriques et électroniques entre les fluorooléfines et les fonctions amides. Les distances interatomiques et charges atomiques calculées au niveau MP2/6-311++G(2d,p) sont décrites sur la Figure 90 pour la *N*-méthylacétamide et le 2-fluorobut-2-ène. Bien que de légères différences soient observées entre les deux, les dimensions globales sont sensiblement

similaires. On peut noter que les distances C-N (1,361 Å pour l'amide *trans* et 1,366 Å et pour l'amide *cis*) sont vraiment très proches de celles obtenues pour la liaison C=C du fluoroalcène (1,332 Å dans les deux cas). Les charges atomiques de chaque atome, calculées avec la méthode CHELPG (CHarges from ELectrostatic Potentials using a Grid based method), révèlent une polarisation légèrement plus faible de la liaison C_{sp2}-F par rapport à celle de la liaison C=O.¹²¹



Figure 90

Distances interatomiques et charges atomiques CHELPG calculées au niveau MP2/6-311++G(2d,p)

A. 2. Liaisons hydrogènes

Les capacités respectives à former des liaisons hydrogènes de la fonction amide et du fluooroalcène ont également été étudiées par modélisation. L'étude menée par Urban a notamment révélé que les interactions entre l'eau et l'amide, et l'eau et le fluooroalcène induisent des structures relativement similaires. Néanmoins, la distance H••••F dans le cas du fluooroalcène est légèrement plus grande que la liaison H••••O dans le cas de la fonction amide. De plus, même si une interaction a lieu d'après les calculs, l'énergie de la liaison hydrogène-fluor est beaucoup plus faible que celle de la liaison hydrogène-oxygène de la fonction amide (Figure 91).¹²¹

¹²¹ J. J. Urban, B. G. Tillman, W. A. Cronin, J. Phys. Chem. A, 2006, **110**, 11120-11129.



Figure 91

Distances des liaisons hydrogènes H•••O et H•••F et énergies de liaison calculées au niveau MP2/6-311++G(2d,2p) pour les complexes amide-eau et fluooroalcène-eau

A. 3. Bioisostère

Allmendinger, pionnier dans le domaine, fut l'un des premiers à substituer une fonction amide dans un peptide par un motif fluorooléfinique et à comparer l'affinité enzymatique du peptide avec son analogue fluoré. En utilisant un récepteur spécifique de la substance P, l'analogue fluoré possédant la configuration *S* naturelle de la phénylalanine, est quasiment aussi actif que la substance P (Tableau 17).¹²² Cette étude a permis de montrer les propriétés bioisostériques des fluorooléfines.



¹²² T. Allmendinger, E. Felder, E. Hungarbühler, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 7301-7304.

A. 4. Contrôle conformationnel

La conformation *cis* ou *trans* adoptée majoritairement par une liaison amide est fortement dépendante du solvant et des substituants portés par l'azote et le carbone. Néanmoins, la conformation adoptée par une fonction amide d'un peptide à l'intérieur d'une cible biologique, peut être complètement différente à l'extérieur de celle-ci. Les bioisostères rigides comme les fluoroalcènes peuvent alors être utilisées comme outils pour connaître la conformation d'une liaison peptidique au sein d'une cible biologique (Figure 92).



Figure 92

PEPT1 est une protéine membranaire qui possède douze domaines transmembranaires et sert de "médiateur" pour l'absorption intestinale de di- ou tripeptides, et également de drogues possédant des structures proches de peptides de petites tailles. L'étude de la relation structure-activité de composés avec PEPT1 peut donc permettre de développer des composés biologiquement actifs avec une bonne biodisponibilité par voie orale. Par exemple, Fujii et ses collaborateurs ont réalisé la synthèse de bioisostères du dipeptide représenté sur la Figure 93, en utilisant le motif fluorooléfinique avec les géométries Z et E, et ont comparé leur affinité avec le transporteur PEPT1. Alors que le bioisostère de configuration Z possède une bonne affinité avec le transporteur par rapport à celle obtenue avec le peptide d'origine, l'affinité de l'isomère E est quant à elle dix fois plus faible. Ces résultats suggèrent donc que le transporteur PEPT1 reconnait principalement la conformation *trans* du peptide plutôt que la conformation *cis*.¹²³

¹²³ A. Niida, K. Tomita, M. Mizumoto, H. Tanigaki, T. Terada, S. Oishi, A. Otaka, K.-i. Inui, N. Fujii, Org. Lett., 2006, 8, 613-616.



B. Vers la conception de nouveaux mimes rigides d'urées

En se basant sur les études des propriétés mimétiques des fluorooléfines vis-à-vis des fonctions amides décrites précédemment, on peut supposer que les fluoroènamines sont potentiellement de bons mimes rigides d'urées (Figure 94).



Figure 94

B. 1. Fonction urée en chimie médicinale

La fonction urée est très présente en chimie médicinale. On retrouve cette fonction chimique dans de nombreux composés à activité biologique avec un champ d'application thérapeutique très vaste : anticancéreux,^{124,125,126,127,128,129} antidouleurs,¹³⁰ antidiabétiques, anti-inflammatoires,¹³¹ anti-infectieux¹³² ou encore anticonvulsants.¹³³ De plus, les substituants portés par les atomes d'azote sont très variés : aromatiques, alkyles, carbonyles, hétéroaromatiques ou encore sulfonyles (Figure 95).

¹²⁴ H.-Q. Li, P.-C. Lv, T. Yan, H.-L. Zhu, Anti-Cancer Agents Med. Chem., 2009, 9, 471-480.

¹²⁵ A. A. M. Abdel-Aziz, A. S. El-Azab, H. I. El-Subbagh, A. M. Al-Obaid, A. M. Alanazi, M. A. Al-Omar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, **22**, 2008-2014.

¹²⁶ F. Pacchiano, F. Carta, P. C. McDonald, Y. Lou, D. Vullo, A. Scozzafava, S. Dedhar, C. T. Supuran, *J. Med. Chem.*, 2011, **54**, 1896-1902.

¹²⁷ C. Campas, J. Bolos, R. Castaner, *Drugs Future*, 2009, **34**, 793.

 ¹²⁸ T. Honma, T. Yoshizumi, N. Hashimoto, K. Hayashi, N. Kawanishi, K. Fukasawa, T. Takaki, C. Ikeura, M. Ikuta, I. Suzuki-Takahashi, T. Hayama, S. Nishimura, H. Morishima, *J. Med. Chem.*, 2001, 44, 4628-4640.
 ¹²⁹ L. Su, H. Fang, K. Yang, Y. Xu, W. Xu, *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, 19, 900-906.

 ¹³⁰ M. J. Meyers, S. A. Long, M. J. Pelc, J. L. Wang, S. J. Bowen, B. A. Schweitzer, M. V. Wilcox, J. McDonald, S. E. Smith, S. Foltin, J. Rumsey, Y.-S. Yang, M. C. Walker, S. Kamtekar, D. Beidler, A. Thorarensen,

<sup>Bioorg. Med. Chem. Lett., 2011, 21, 6545-6553.
¹³¹ J. Regan, S. Breitfelder, P. Cirillo, T. Gilmore, A. G. Graham, E. Hickey, B. Klaus, J. Madwed, M. Moriak, N. Moss, C. Pargellis, S. Pav, A. Proto, A. Swinamer, L. Tong, C. Torcellini, J. Med. Chem., 2002, 45, 2994-3008.</sup>

¹³² Sanjay Batra, Z. Tusi, S. Madappaa, Anti-Infect. Agents Med. Chem., 2006, **5**, 135-160.

¹³³ J. A. Shimshoni, M. Bialer, B. Wlodarczyk, R. H. Finnell, B. Yagen, J. Med. Chem., 2007, **50**, 6419-6427.

Du fait de la présence très importante de la fonction urée en chimie médicinale, la conception de mimes pouvant permettre d'améliorer les propriétés biologiques d'un principe actif est d'autant plus intéressante. Toutefois, l'utilisation de motifs mimétiques nécessite de prendre en compte les conformations adoptées par les fonctions mimées.

antitumoral¹²⁸ Pyrazolurées (BIRB 796) Anti-inflammatoires¹³¹ C Ó ò CI Sulofenur (LY 186641) antitumoral¹³⁴ Azaspirononane Propriétés analgésiques¹²⁸ U O anticonvulsant¹³³ Tivozanib antitumoral (Phase II)¹²⁷ SO₂NH₂ O_2N Glimepiride (AMARYL[®]) Diarylurée propriétés antimétastasiques¹²⁶ antidiabétique (Type II) OH НŃ ΟН CI Chloropropamide (DIABINESE[®]) Dérivé de L-lysine antitumoral¹²⁹ antidiabétique (Type II)

Figure 95

¹³⁴ J. J. Howbert, C. S. Grossman, T. A. Crowell, B. J. Rieder, R. W. Harper, K. E. Kramer, E. V. Tao, J. Aikins, G. A. Poore, *J. Med. Chem.*, 1990, **33**, 2393-2407.

B. 2. Propriétés conformationnelles des fonctions urées

Dans les urées, les liaisons C-N possèdent un caractère partiel de double liaison ce qui rigidifie leurs conformations (Figure 96). C'est pourquoi la double liaison C=C est particulièrement appropriée pour mimer la rigidité et la longueur de la liaison C-N.



Par conséquent, la conformation adoptée par les urées est un paramètre important pour déterminer la géométrie de la double liaison du mime fluoré le plus fidèle. Plusieurs études théoriques ont montré que les conformations adoptées préférentiellement par les fonctions urées dépendent fortement des substituants portés par celles-ci. Par exemple, comme le montre l'étude menée par l'équipe de Hay, lorsque les urées possèdent des groupements alkyles comme un méthyle ou un *tert*-butyle, la conformation *cis* est favorisée (Figure 97). En revanche, dans le cas d'un substituant phényle, la conformation *trans* serait privilégiée d'après les calculs réalisés au niveau MP2 et ne serait que très faiblement défavorisée lorsqu'ils sont réalisés au niveau B3LYP. Dans ce cas, un écart de seulement 0,16 kcal.mol⁻¹ avec la conformation *cis* est obtenu.¹³⁵

	H N H C	D N H	H N H tra	O H N H H R trans		
Р				MDO		
ĸ	B3LTP	IVIP2	DOLIP	IVIP2		
Me	0,00	0,00	0,93	1,25		
<i>Tert</i> -Bu	0,00	0,00	2,41	2,61		
Ph	0,00	0,94	0,16	0,00		

Figure 97

Energies relatives en kcal.mol⁻¹ calculées avec B3LYP/ DZVP2 et MP2/aug-cc-pVDZ

¹³⁵ V. S. Bryantsev, T. K. Firman, B. P. Hay, J. Phys. Chem. A, 2005, **109**, 832-842.
Lorsque l'urée est N,N' disubstituée avec des groupements phényles, la conformation *cis-trans* est favorisée vis-à-vis de la conformation *cis-cis*, ou de la conformation *trans-trans* très défavorable (Figure 98).¹³⁶



Figure 98

Energies relatives en kJ.mol⁻¹ calculées avec B3LYP/6-31G+G*

Néanmoins, lorsqu'une molécule biologiquement active atteint sa cible biologique, les conformations adoptées peuvent être influencées par les interactions avec l'environnement du site biologique. Dans ce cas, ces conformations doivent être prises en compte pour la conception d'un bioisostère.

B. 3. Bioisostères d'urée décrits dans la littérature

Plusieurs groupes de recherche se sont intéressés à substituer la fonction urée d'une molécule à activité biologique par un motif capable de mimer cette fonction dans le but d'améliorer ses propriétés *in vivo*. Quelques exemples de substitution sont décrits dans cette partie.

B. 3. 1. Substitution de l'oxygène

Högberg et son équipe ont modifié l'urée suivante, active pour l'inhibition de transcriptase inverse, en remplaçant la fonction urée par des bioisostères comme la guanidine, dans le but d'améliorer les propriétés biologiques. Cependant, l'activité inhibitrice s'est révélée beaucoup plus faible (Figure 99).¹³⁷

¹³⁶ R. Emery, N. A. Macleod, L. C. Snoek, J. P. Simons, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2004, 6, 2816-2820.

¹³⁷ M. Högberg, P. Engelhardt, L. Vrang, H. Zhang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2000, **10**, 265-268.



Figure 99

Poindexter et ses collaborateurs ont souhaité optimiser les paramètres pharmacologiques de l'antagoniste BMS-193885 du récepteur Y_1 du neuropeptide Y (Figure 100). En effet, bien qu'ayant une très bonne affinité pour ce récepteur (Ki = 3,3 nM), ce composé a néanmoins une biodisponibilité par voie orale quasiment négligeable chez le rat. Cette faible biodisponibilité n'est pas expliquée par la faible stabilité du composé *in vivo*, mais par sa faible perméabilité aux cellules Caco-2.



Afin d'améliorer cette perméabilité, des modifications structurales ont donc été envisagées. D'après les études de relation structure-activité, les parties dihydropyridine et arylpipéridine ont un rôle essentiel pour l'affinité de la molécule avec sa cible. C'est pourquoi, la substitution de la fonction urée par de nombreux motifs potentiellement mimétiques a été privilégiée (Figure 101). Seule la substitution de la fonction urée par la cyanoguanidine a permis d'obtenir une affinité comparable à celle du BMS-193885. Ce motif peut donc être considéré comme un bioisostère. Cependant, l'amélioration de la perméabilité des cellules caco-2 s'est révélée assez faible : Pc = 43 nm/s contre 19 nm/s pour BMS-193885.¹³⁸

¹³⁸ G. S. Poindexter, M. A. Bruce, J. G. Breitenbucher, M. A. Higgins, S. Y. Sit, J. L. Romine, S. W. Martin, S. A. Ward, R. T. McGovern, W. Clarke, J. Russell, I. Antal-Zimanyi, *Bioorg. Med. Chem.*, 2004, **12**, 507-521.



Affinités Ki en nM, pour le récepteur du Neuropeptide Y

B. 3. 2. Transposition de l'azote

Roark et ses collaborateurs ont observé que la transposition de l'azote et du carbone sur l'urée disubstituée suivante (Figure 102), conduisait à un composé ayant des propriétés inhibitrices pratiquement équivalentes contre l'Acyle CoA : Cholesterol AcylTransferase (ACAT).¹³⁹



B. 3. 3. Substitution de l'urée par des hétérocycles aromatiques : bioisostères rigides

Wilde *et al.* ont étudié les propriétés de nombreux hétéroaromatiques comme mime de fonction urée présente dans le DuP 128, inhibiteur de cholestérol acétyltransférase (ACAT). Leurs études ont révélé que les benzymidazoles et les benzoxazoles permettaient d'obtenir des affinités d'inhibition comparables voire supérieures à celle de la molécule de référence et

¹³⁹ W. Howard Roark, J. Padia, G. L. Bolton, C. John Blankley, A. D. Essenburg, R. L. Stanfield, R. F. Bousley, B. R. Krause, B. D. Roth, *Bioorg. Med. Chem.*, 1995, **3**, 29-39.

pouvaient donc être considérés comme des bioisostères d'urées (Figure 103).¹⁴⁰ Néanmoins, la modification structurale est relativement importante ce qui limite l'application de ce type de bioisostère.



En 2005, Chorev et ses collaborateurs ont décrit la synthèse des 4H-[1,2,4]-triazol-3yl-amines disubstituées et ont suggéré que ces motifs pouvaient mimer les urées.¹⁴¹ Pour appuyer leur propos, les auteurs se basent sur les propriétés mimétiques des triazoles vis-à-vis des liaisons peptidiques (Figure 104).^{142,143,144,145}



Figure 104

Plus récemment, Brown et ses collaborateurs ont pu observer des propriétés biologiques similaires entre ces deux motifs. En effet, des affinités très proches pour le récepteur à l'oxytocine (OT) ont été observées entre le composé possédant un motif azétidine urée et celui possédant un motif azétidine triazole (Figure 105). De plus, la sélectivité est identique dans les deux cas comme le montrent les faibles affinités obtenues pour ces deux composés avec le récepteur de vasopressine (V_{1A}), proche du récepteur à l'OT.¹⁴⁶

¹⁴⁰ R. G. Wilde, J. D. Klaczkiewicz, J. T. Billheimer, R. R. Wexler, P. J. Gillies, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1995, 5, 177-180.

¹⁴¹ A. Natarajan, Y. Guo, H. Arthanari, G. Wagner, J. A. Halperin, M. Chorev, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 6362-6368.

¹⁴² G. A. Patani, E. J. LaVoie, *Chem. Rev.*, 1996, **96**, 3147-3176.

¹⁴³ S. Borg, R. C. Vollinga, M. Labarre, K. Payza, L. Terenius, K. Luthman, J. Med. Chem., 1999, 42, 4331-4342.

¹⁴⁴ Y. Hitotsuyanagi, S. Motegi, H. Fukaya, K. Takeya, J. Org. Chem., 2002, **67**, 3266-3271.

¹⁴⁵ Y. Hitotsuyanagi, S. Motegi, T. Hasuda, K. Takeya, *Org. Lett.*, 2004, **6**, 1111-1114.

¹⁴⁶ A. Brown, D. Ellis, O. Wallace, M. Ralph, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, **20**, 1851-1853.



La substitution de la partie pipérazine-urée par une tétrahydro-pyrimidoazépine sur le JNJ-17203212 a été effectuée dans le but d'améliorer ses propriétés *in vivo*. Ce composé possédait déjà une bonne activité comme antagoniste des TRPV1 (*Transient Receptor Potential Vanilloid Subtype 1*) impliqués dans les troubles neuro-inflammatoires. Mais grâce à l'utilisation de ce motif bioisostèrique, le pouvoir antagoniste du composé a ainsi pu être amélioré. Cette étude a ensuite permis, après optimisation structurale, de trouver un composé ayant une IC₅₀ de 6 nM, très inférieure à celle de la molécule de référence (Figure 106).¹⁴⁷



Figure 106 IC₅₀ pour le récepteur au TRPV1

Afin d'améliorer la solubilité dans l'eau d'un puissant inhibiteur de kinase Aurora contenant une fonction urée, la substitution de celle-ci par un 2-aminobenzimidazole s'est

¹⁴⁷ N. A. Hawryluk, J. E. Merit, A. D. Lebsack, B. J. Branstetter, M. D. Hack, N. Swanson, H. Ao, M. P. Maher, A. Bhattacharya, Q. Wang, J. M. Freedman, B. P. Scott, A. D. Wickenden, S. R. Chaplan, J. G. Breitenbucher, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **20**, 2010, 7137-7141.

révélée particulièrement bénéfique. Cependant, l'affinité enzymatique s'est avérée quant à elle beaucoup plus faible que celle du composé contenant l'urée (Figure 107).¹⁴⁸



La substitution de la fonction urée par un mime a donc été réalisée par plusieurs groupes dans le but d'améliorer les propriétés d'un composé biologiquement actif, comme la biodisponibilité, la solubilité ou encore l'affinité enzymatique. Néanmoins, la modification structurale est souvent assez importante et l'amélioration attendue n'est pas toujours obtenue. C'est pourquoi la synthèse de nouveaux mimes comme les fluoroènamines potentiellement plus fidèles, peut permettre d'ouvrir de nombreuses perspectives de phamacomodulations en chimie médicinale.

B. 4. Synthèse des fluoroènamines précédemment décrites dans la littérature

Il existe de nombreuses méthodes pour la synthèse de motifs fluoroazotés dans lesquels la double liaison est incluse dans un cycle hétéroaromatique, rendant ainsi ces composés très stables. Nous nous intéresserons plus particulièrement dans cette partie à la synthèse d'ènamines fluorées dont la double liaison n'est pas engagée dans un cycle aromatique.

Une des méthodes utilisée pour la synthèse d' α -fluoroènamines consiste à faire réagir une amine sur un alcène fluoré parfois généré *in situ* portant un groupement électroattracteur (Figure 108). Le mécanisme souvent proposé est initié par l'attaque nucléophile de l'amine

¹⁴⁸ M. Zhong, M. Bui, W. Shen, S. Baskaran, D. A. Allen, R. A. Elling, W. M. Flanagan, A. D. Fung, E. J. Hanan, S. O. Harris, S. A. Heumann, U. Hoch, S. N. Ivy, J. W. Jacobs, S. Lam, H. Lee, R. S. McDowell, J. D. Oslob, H. E. Purkey, M. J. Romanowski, J. A. Silverman, B. T. Tangonan, P. Taverna, W. Yang, J. C. Yoburn, C. H. Yu, K. M. Zimmerman, T. O'Brien, W. Lew, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, **19**, 5158-5161.

sur le carbone difluoré, conduisant à la formation d'un carbanion intermédiaire stabilisé par le groupement électroattracteur. Puis, l'élimination de l'ion fluorure permet d'obtenir l' α -fluoroènamines.



Takaoka et ces collaborateurs furent l'une des premières équipes à effectuer ce type de transformation. En faisant réagir le perfluoropropène avec des amines, ils accédèrent au mélange du composé saturé **I** et de la fluoroènamine **II** (Figure 109 et Tableau 18). Ils observèrent uniquement la formation de l'alcène de géométrie *E*. En effet, l'isomère *E* est probablement issu de la *trans* élimination de l'ion fluroure du conformère **IIa**, alors que l'isomère *Z* serait quant à lui issu du conformère **IIb**. Du fait de la répulsion électrostatique entre les doublets non liants des atomes de fluor et celui de l'atome d'azote, le conformère **IIa** serait alors favorisé, ce qui permet d'expliquer la formation majoritaire de l'isomère *E*.¹⁴⁹



¹⁴⁹ A. Takaoka, H. Iwakiri, N. Ishikawa, Bull. Chem. Soc. Jpn., 1979, **52**, 3377-3380.

	Tableau 18	
	Ratio I/II	Rendements
R_2N	$(RMN^{19}F)$	produit isolé (%)
Et ₂ NH	3/1	72
<i>n</i> -Bu ₂ NH	2/1	78
Pipéridine	(II uniquement)	80

Une réaction du même type a pu être effectuée par England et Piecara à partir de perfluoropropène en présence de dipropylamine dans l'éther diéthylique (Figure 110). Cependant, la réaction conduit également au mélange de l'énamine fluorée et du 1,1,2,3,3,3-hexafluoro-*N*,*N*-dipropylpropan-1-amine.¹⁵⁰



La synthèse d'ènamines fluorées a également pû être réalisée à partir de perfluorobutène dans le THF en présence d'amine (Figure 111 et Figure 112). Dans ce cas, l'ènamine n'est pas formée en mélange avec l'alcane, contrairement aux cas précédemment. Les auteurs précisent que les perfluoralcènes utilisés sont susceptibles de s'isomériser. Ainsi, la réaction s'effectuerait sur l'alcène le moins substitué. Cependant, très peu d'exemples sont reportés et la géométrie des doubles liaisons n'est pas précisée. L'étude montre également que lorsque les ènamines fluorées sont mises en présence d'acide sulfurique concentré, l'hydrolyse du composé est observée ce qui conduit à la formation de l'amide correspondant.¹⁵¹

¹⁵⁰ T. Ono, Y. Inoue, C. Fukaya, Y. Arakawa, Y. Naito, K. Yokoyama, *J. Fluorine Chem.*, 1985, **27**, 333-346.

¹⁵¹ D. C. England, J. C. Piecara, J. Fluoroine Chem., 1981, **17**, 265-288.



Figure 112

La formation d'ènamines fluorées a également été observée lors de la synthèse d'amine fluorée I (Tableau 19). La formation du produit II est obtenue lorsque le perhalofluoroalcane est traité par des amines secondaires déprotonées en présence de d'hydrure de sodium. Cependant, les produits formés sont très sensibles à l'hydrolyse et les faibles rendements obtenus s'expliquent par la dégradation des produits lors du traitement final de la réaction.¹⁵²

¹⁵² X. Li, H. Jiang, *Tetrahedron Lett.*, 1987, **28**, 3699-3702.



Tableau 19

*% RMN ¹⁹F et rendement en produit isolé entre parenthèses

La synthèse d'ènamines fluorées a également pu être effectuée à partir du 2-chloro-1,1,1-trifluoroéthane dissout dans le DMSO en présence d'amines hétérocycliques et d'hydroxyde de potassium (Tableau 20).¹⁵³



*Seul l'isomère *E* est obtenu

Hanamoto et ses collaborateurs ont reporté la synthèse des (*Z*)- α -fluoroènamines en faisant réagir le (2,2,2-trifluoroéthyl)triphénylphosphonium avec diverses amines (Tableau 21).¹⁵⁴ En utilisant cette méthode, quelques α -fluoroènamines possédant un ion phosphonium ont pu être synthétisées avec de bons rendements.

¹⁵³ K. Wu, Q.-Y. Chen, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 4077-4084

¹⁵⁴ T. Hanamoto, N. Morita, K. Shindo, Eur. J. Org. Chem., 2003, 4279-4285.

	Iubicuu 21
$\stackrel{F}{\overset{F}{\underset{H}{\overset{F}{\underset{H}{\overset{+}{\underset{H}{\overset{+}{\underset{H}{\overset{+}{\underset{H}{\overset{+}{\underset{H}{\overset{+}{\underset{H}{\overset{+}{\underset{H}{\overset{+}{\underset{H}{\overset{+}{\underset{H}{\overset{+}{\underset{H}{\underset{H}{\overset{+}{\underset{H}{\underset{H}{\overset{+}{\underset{H}{\underset{H}{\overset{+}{\underset{H}{\atopH}{\underset{H}{\underset{H}{\atopH}}{\underset{H}{\underset{H}{\atopH}}{\underset{H}}{\underset{H}}{\underset{H}}{\underset{H}}{\underset{H}}{\underset{H}}{\underset{H}}{\underset{H}}{\underset{H}}{\underset{H}}{\underset{H}}{\underset{H}}{\underset{H}}{\underset{H}}{\underset{H}}}{}}}}}}}}$	$\xrightarrow{R_2NH}_{CHCl_2CHCl_2} R_2N \xrightarrow{F}_{Z} \stackrel{+}{\xrightarrow{PPh_3} \cdot \overline{OTf}}_{Z}$
R ₂ NH	Rendements
NH	90 %
HNO	77 %
∕_N∕_ H	88 %
NH	-
N. H.	93 %
	70 %

Tableau 21

La stéréosélectivité de la réaction peut s'expliquer par la formation d'un intermédiaire présentant une conformation privilégiée. En effet, le groupement phosphonium en position *trans* par rapport au groupement amine serait favorisé, ce qui permet la formation de l'isomère Z après élimination d'une molécule de HF (Figure 113).



Figure 113

Cependant, les fluoroènamines formées sont très sensibles à l'hydrolyse en milieu acide. En effet, après plusieurs heures à température ambiante dans le chloroforme deutéré, l'amide se forme après élimination du fluor. L'acidité du chloroforme ainsi que la présence résiduelle d'eau est, selon les auteurs, responsable de cette dégradation.

Lors de la réaction du pentafluoropropène avec diverses amines, Koroniak *et al.* ont obtenu les ènamines fluorées I en mélange avec l' α -difluoroamine II initialement souhaitée

(Tableau 22).¹⁵⁵ Néanmoins l'ènamine fluorée n'est obtenue majoritairement que dans deux cas. De même que dans l'étude d'Hanamoto, l'ènamine fluorée est peu stable et s'hydrolyse très facilement avec l'humidité de l'air.



En utilisant le même type de réaction, la même équipe a pu obtenir des ènamines fluorées de bases azotées telles que l'uracile, la thymine, le 5-fluorouracile, la cytosine, l'adénine et la guanine avec de bons rendements (Tableau 23). Ces composés sont beaucoup plus stables que les ènamines fluorées précédentes. Néanmoins, cette méthode ne permet pas d'obtenir des stéréosélectivités satisfaisantes et le mélange des isomères Z et E est obtenu dans chaque cas.¹⁵⁶



¹⁵⁵ H. Koroniak, J. Walkowiak, K. Grys, A. Rajchel, A. Alty, R. Du Boisson, *J. Fluorine Chem.*, 2006, **127**, 1245-1251.

¹⁵⁶ H. Wójtowicz-Rajchel, H. Koroniak, A. Katrusiak, *Eur. J. Org. Chem.*, 2008, 368-376.

RESULTATS ET DISCUSSION : CHAPITRE II						
Ratio Z/E	52:48	55:45	45 : 55	50:50	66 : 34	55:45
X=H						
Rendement	82%	75%	86%	67%	52%	59%
Ratio Z/E	62:38	60:40	62:38	65:35	60:40	68:32

Une autre méthode consiste à perfluorer un aminoester par voie électrochimique dans un premier temps, former le carboxylate de potassium et enfin former l'énamine fluorée par pyrolyse (Figure 114). De bons rendements sont obtenus pour l'étape de pyrolyse et sont reportés dans le Tableau 24. Cependant, cette méthode ne permet d'accéder qu'à des composés perfluorés.¹⁵⁷



Figure 114

Tableau 24

Réaction de pyrolyse

$R_{\rm f}$	F_3C N— F_3C	FN-	OFN-	FN-	F ₃ C-N FN-	FN-
Rendement GLC	98%	84%	94%	97%	86%	88%

La synthèse de fluoroènamines a pu être réalisée également grâce à une réaction de cycloaddition 1,3-dipolaire d'imines insaturées en présence de difluorocarbène.¹⁵⁸ Cette réaction conduit à la formation de l'ènamine fluorée ainsi qu'au produit résultant de l'hydrolyse (Tableau 25). Avec un groupement phényle sur l'azote, le produit fluoré est obtenu avec un très faible rendement. Dans le cas d'un groupement méthyle, le produit n'est pas isolé à cause de sa faible stabilité. Le composé fluoré est obtenu avec un rendement acceptable uniquement avec un groupement *tert*-butyle.

¹⁵⁷ T. Abe, E. Hayashi, Chem. Lett., 1988, 1887-1890.

¹⁵⁸ M. S. Novikov, A. F. Khlebnikov, O. V. Besedina, R. R. Kostikov, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 533-535.

	Tableau 25	
N R CO2Et	H N CO ₂ Et	+ H CO ₂ Et
R	Reno	dements
Ph	50 %	17 %
Me	55 %	0 %
<i>t</i> -Bu	13 %	57 %

En revanche, en partant d'un substrat possédant un groupement alcyne, le cycle pyrrolique fluoré s'avère plus stable du fait de son caractère aromatique. Ainsi, de meilleurs rendements sont obtenus (Figure 115).



Figure 115

En faisant réagir une 2-aminoaniline avec la bis(1-trifluorométhyl-2,2,2trifluoroéthoxy)-triphénylphosphorane, le composé bistrifluorométhylé peut être obtenu dans un premier temps. Puis, en présence de triéthylamine, l'ènamine fluorée peut être formée avec 73% de rendement (Figure 116).¹⁵⁹

¹⁵⁹ T. Kubota , K. Yamamoto, T. Tanaka, Chem. Lett., 1983, 167-168.



Finalement, très peu de méthode permettant d'accéder aux ènamines fluorées mettent en jeu des réactions de fluoration. On peut néanmoins citer la synthèse du 1,2-diamino-1,2difluoroéthènes, obtenu avec 64% de rendement par substitution d'atomes de chlores sur le 1,2-diamino-1,2-dichloroéthènes en présence de fluorure de potassium et de 18-crown-6 (Figure 117).¹⁶⁰



Très peu d'exemples de méthodes générales permettant d'accéder à une grande variété d'ènamines fluorées sont reportés dans la littérature. De plus, la plupart des méthodes décrites ne proposent pas de réaction de fluoration pour la synthèse de ce type de composés. Les produits formés sont souvent très sensibles à l'hydrolyse. Plusieurs études montrent d'ailleurs l'efficacité de ces composés comme agents de fluoration pour substituer des groupements hydroxyles^{153,161,162} (Figure 118).¹⁶³ Par conséquent, la synthèse de tels motifs nécessite la stabilisation de la double liaison par des groupements appropriés.



Figure 118

¹⁶⁰ H. Böhme, P. Sutoyo, *Tetrahedron Lett.*, 1981, **22**, 1671-1674.

¹⁶¹J. Walkowiaka, M. Tomas-Szwaczyka, G. Haufe, H. Koroniak, 2012, **143**, 189-197.

¹⁶² R. Norlin, L. Juhlin, P. Lind, L. Trongen, *Synthesis*, 2005, **11**, 1765-1770.

¹⁶³ F. Munyemana, A.-M. Frisque-Hesbain, A. Devos, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 3077-3080.

C. Les ynamides : substrats clés pour la synthèse ènamides

Les ynamides ont connu un essor considérable ces dix dernières années, notamment grâce au développement de méthodes de synthèse performantes et générales. Ces composés disposant d'un juste équilibre entre stabilité et réactivité, permettent d'accéder à de nouvelles transformations remarquablement efficaces avec d'excellentes sélectivités. Plus particulièrement, ces synthons permettent d'accéder à des ènamides avec très souvent une très bonne régio- et stéréosélectivité. La réactivité de ces composés dans les milieux acides sera donc brièvement décrite. Mais, tout d'abord, quelques propriétés générales des ynamides seront exposées.

C.1. Propriétés

Les premières synthèses d'ynamines (1-amino-alcyne ou *N*-alcynyl-amine) sont apparues dans les années 1960. Cependant, du fait de leur très grande sensibilité à l'hydrolyse (Figure 119) et leur très grande réactivité vis-à-vis des électrophiles, leur utilisation en synthèse s'est peu développée.



Diminuer la densité électronique de l'ynamine en introduisant un groupement électroattracteur sur l'azote ou sur la triple liaison permet donc d'augmenter fortement leur stabilité facilitant ainsi leur manipulation et leur application en synthèse (Figure 120).



Figure 120

Grâce au caractère électrodonneur de l'azote, la triple liaison est fortement polarisée. Les ynamides peuvent donc être régiosélectivement activées par un électrophile en position β de l'azote ce qui permet ainsi l'addition d'un nucléophile sur le carbone en position α (Figure 121).



Figure 121 Réactivité générale des ynamides

De nombreuses réactions régiosélectives ont pu être développées incluant par exemple des réactions catalysées par des métaux de transition (Pd, Au, Cu, Rh, Ru, ...), de cycloadditions de type Diels-Alder, radicalaires, de réductions, d'oxydations ou encore des réarrangements.164,165

C. 2. Réactivité des ynamides en milieu acide

C. 2. 1. Hydroarylation

Hsung et ses collaborateurs ont reporté l'hydroarylation intramoléculaire de nombreuses ynamides en milieu acide. Des ènamides α -arylés peuvent être obtenus avec de bons rendements et d'excellentes stéréosélectivités grâce à une réaction de Pictet-Spengler (Figure 122).¹⁶⁶



¹⁶⁴ G. Evano, A. Coste, K. Jouvin, Angew. Chem. Int. E&H2010, 49, 2840-2059.
 ¹⁶⁵ K. A. DeKorver, H. Li, A. G. Lohse, R. Hayashi, Z. LIA, Y. Zhang, R. F. Hsung, Chem. Rev., 110, 5064-5106.
 ¹⁶⁶ Y. Zhang, R. P. Hsung, X. Zhang, J. Huang, B. W. Sharet, A: Davis 501% Lett., 2005, 7, 1047-1050.

⁵ exemples

Figure 122

Cependant, la méthode est peu générale puisqu'il faut adapter les conditions (nature de l'acide, température, solvant) en fonction des substrats. De plus, la stéréosélectivité Z n'est pas systématique (Figure 123).





L'hydroarylation intermoléculaire d'ynamides a également pu être réalisée avec des systèmes hétérocycliques en présence d'acide de Brønsted. Après avoir testé différents π -acides, incluant des sels de platine et de palladium, conduisant à des mélanges complexes de produits, l'auteur s'est orienté vers l'utilisation d'acides de Brønsted. Le couplage d'ynamides avec des systèmes hétéroaromatiques comme des indoles, pyrroles ou furanes a pu été réalisé permettant d'accéder à des ènamides α -arylés avec de bons rendements et de très bonnes régio- et stéréosélectivités (Figure 124).^{167,168}



Figure 124

¹⁶⁷ Y. Zhang, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 6483-6486.

¹⁶⁸ Y. Zhang, *Tetrahedron*, 2006, **62**, 3917-3927.

Afin d'expliquer la stéréosélectivité observée, l'auteur propose la formation d'un ion cétèniminium intermédiaire, qui serait ensuite piégé par l'hétéroaromatique du côté le moins encombré (Figure 125).



Figure 125 Attaque d'un nucléophile sur l'ion cétèniminium

C. 2. 2. Hydrothiolation

En utilisant l'acide diphényldithiophosphinique, il est possible de réaliser l'hydrothiolation régio- et stéréosélective d'ynamide (Figure 126). Seul l'isomère E est formé durant cette transformation. De plus, l'acidité est essentielle pour le succès de la réaction. En effet, l'hydrothiolation n'est pas observée lorsque les ynamides sont mis en présence de benzènethiol ou de 1-dodécanethiol.^{169,170}

Figure 126

C. 2. 3. Hydrohalogénation

Hsung et ses collaborateurs ont reporté la synthèse stéréosélective d' α -halogénoènamides à partir d'ynamides en présence d'acide de Lewis (Figure 127). L'hydrohalogénation des ynamides s'effectue avec l'espèce HX formée après réaction entre l'eau et l'halogénure de magnésium. Par ailleurs, les auteurs suggèrent que la très bonne stéréosélectivité de la réaction provient d'une addition *syn* de HX sur la triple liaison.¹⁷¹

¹⁶⁹ H. Yasui, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Chem. Lett.*, 2008, **37**, 40-41.

¹⁷⁰ S. Kanemura, A. Kondoh, H. Yasui, H. Yorimitsu, K. Oshima, Bull. Chem. Soc. Jpn., 2008, 81, 506-514.

¹⁷¹ J. A. Mulder, K. C. M. Kurtz, R. P. Hsung, H. Coverdale, M. O. Frederick, L. Shen, C. A. Zificsak, Org. Lett., 2003, 5, 1547-1550.



Bien que cette méthode soit efficace pour introduire le chlore, le brome ou l'iode, elle n'a cependant pas été utilisée pour réaliser l'hydrofluoration d'ynamides.

Réaliser l'hydrofluoration d'ynamide dans le but d'accéder à des α -fluoroènamides nécessite donc l'utilisation d'un acide anhydre suffisamment fort pour permettre la formation de l'ion cétèniminium et la fluoration de celui-ci sans formation d'amide ou autres produits secondaires. C'est pourquoi, l'utilisation d'un milieu superacide contenant HF a été envisagée pour réaliser cette réaction.

D. Résultats

D. 1. Synthèse des ynamides

Les ynamides ont été obtenus en utilisant plusieurs méthodes développées par le groupe d'Evano. Les synthèses des ynamides utilisées dans cette étude ont été réalisées par K. Jouvin, membre de ce groupe de recherche.

Le couplage au cuivre entre les vinyles dibromés et des composés azotés nucléophiles permet d'obtenir de nombreux substrats avec des groupements variés (Figure 128).¹⁷²



Les ynamides ont également été obtenus en faisant réagir des acétylures de cuivre avec des amines en présence d'oxygène atmosphérique comme agent d'oxydation (Figure 129).¹⁷³

¹⁷² A. Coste, G. Karthikeyan, F. Couty, G. Evano, Angew. Chem. Int. Ed., 2009, **48**, 4381-4385.

¹⁷³ K. Jouvin, J. Heimburger, G. Evano, *Chem. Sci.*, 2012, **3**, 756-760.



Enfin, en faisant réagir des alkynyltrifluoroborates de potassium avec des amines en présence de cuivre et de 1,2-diméthylimidazole, divers ynamides peuvent être synthétisés (Figure 130).¹⁷⁴



Figure 130

D. 2. Validation de l'approche et mise au point des conditions opératoires

Afin de montrer la validité de notre démarche, l'ynamide 36a a été choisi comme substrat modèle (Tableau 26). Dans un premier temps, ce substrat a été testé dans le mélange HF/SbF₅ (12,1 mol% SbF₅) à -50°C. L'α-fluoroènamide souhaité est bien formé, mais accompagné d'une quantité très importante de produits secondaires. Afin d'améliorer les conditions de réaction, les influences du pourcentage molaire de SbF5 et de la température ont été étudiées. Lorsque l'acidité (définie en pourcentage molaire de SbF₅) et la température diminuent, la formation de coproduits décroît en faveur de celle du produit souhaité (Entrées 2-4). Néanmoins, on peut noter que l'amide 36c, probablement formé lors de l'hydrolyse, est obtenu dans des proportions importantes. De plus, le ratio molaire des produits **36b** et **36c** n'évolue pas de façon significative lorsque le pourcentage molaire de SbF₅ est de 1,9 (Entrée 4 vis-à-vis de l'entrée 3). Afin d'augmenter la nucléophilie des ions fluorure, un mélange HF/Pyridine a donc été ajouté en fin de réaction (Entrée 5). Ceci permet d'obtenir le produit 36b avec 71% de rendement. La réaction d'hydrofluoration effectuée dans l'acide fluorhydrique anhydre, s'est avérée également efficace et l'(E)- α -fluoroènamide est obtenu avec 96% de rendement à -50°C (Entrée 6). Ces conditions ont donc été utilisées pour la suite de l'étude.

¹⁷⁴ K. Jouvin, F. Couty, G. Evano, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 3272-3275.

	∑ – = – N Bn 36a		Ts, N-Bn + H F 36b	Ts N-Bn O 36c
Entrée ^a	HF/SbF5	Température	Ratio molaire	Rendements 36b
	(%mol SbF ₅)	(°C)	(36b/36c)	(%)
1	12,1	-50	/	/ b
2	3,8	-50	/	/ b
3	3,8	-78	57/43	29
4	1,9	-78	59/41	ND
5 ^c	3,8	-78	96/4	71
6	0	-50	95/5	96

Tableau 26Mise au point des conditions opératoires

^aTemps de réaction : 5 minutes ; ^bSeules des traces du produit **36b** sont détectables par RMN ¹H ; ^cHF/Pyridine (70/30, m/m) est ajouté dans le mélange réactionnel en fin de réaction ; ^dFormation de produits secondaires

D. 3. Influence de la fonction azotée

L'influence de la fonction azotée a ensuite été étudiée (Tableau 27). Lorsque l'ynelactame **37a** et l'ynecarbamate **38a** sont testés dans les conditions optimales mises au point précédemment, les α -fluoroènamides correspondants sont obtenus respectivement avec 37% et 42% de rendement (Entrée 2 et 5). Ces faibles rendements s'expliquent par la formation des amides **37c** et **38c**. Les ynamides **37a** et **38a** ont donc un comportement relativement différent du substrat **36a**, avec lequel la proportion d'amide formé est très faible dans les mêmes conditions opératoires (Entrée 1). On peut alors supposer à ce stade que la réaction de fluoration n'est pas terminée. Malheureusement, aucune modification du ratio entre les deux produits n'est observée lorsque le temps de réaction est augmenté (Entrées 3, 6 et 7). De plus, lorsque les produits fluorés sont introduits de nouveau dans le milieu réactionnel, la formation d'amide est observée, ce qui confirme qu'un équilibre

thermodynamique a lieu en solution dans le cas de ces substrats. En revanche, lorsqu'un mélange HF/Pyridine est ajouté en fin de réaction, de bons rendements sont obtenus (Entrées 4 et 8). On peut constater que les (*E*)- α -fluoroènamides **36b**, **37b** et **38b** sont formés avec une bonne régio- et stéréosélectivité. Néanmoins, en partant de l'ynamide **39a**, aucune réaction n'a lieu à -50°C (Entrée 9) et un mélange complexe de produits est obtenu à -20°C (Entrée 10). Ce type d'ynamide n'est donc pas compatible avec la réaction d'hydrofluoration.

Entre	ée Substrats	Temps (minutes)		Pro Rende	duits ements		Rat mola b/c <i>E</i>	tio hire ^c / Z(b)
1 ^a	⟨_)-=-N ^{,Ts} Bn 36a	5	H F 36b	96%	Ts N.Bn 36c	ND	>95/5	99/1
2 ^a	0	5		37%		28%	48/52	
3 ^a	<hr/>	60		ND		ND	54/46	
4 ^d	37 a	5	37 b	65%	37c	9%	12/88	98/2
5 ^a	0	5		42%		19%	37/63	
6 ^a		10	N N	ND		ND	37/63	
7^{a}	29-	60	H F	ND	380 380	ND	40/60	
8 ^d	308	5	380	73%	300	7%	13/87	98/2
9 ^a		5		Pas de	réaction			
10 ^b	39a	5	М	lélange	complexe			

Tableau 27

^aHF anhydre, -50°C ; ^bHF anhydre, -20°C ; ^cDéterminé avec la RMN ¹H du brut réactionnel ; ^d1) HF anhydre, -78°C, 2) HF/Pyridine (70/30, m/m) est ajouté dans le mélange réactionnel après le temps indiqué

Les ynesulfonamides s'avèrent donc des substrats de choix pour la réaction. C'est pourquoi, la suite de l'étude a été consacrée plus particulièrement à l'hydrofluoration de ce type d'ynamide.

D. 4. Hydrofluoration des ynesulfonamides

Afin d'établir le potentiel et les limites de la réaction sur les ynesulfonamides, l'influence des substituants portés par l'azote et la triple liaison a été étudiée.

D. 4. 1. Influence du substituant porté par l'azote

Les résultats obtenus avec divers substituants sur l'azote sont reportés dans le Tableau 28. La formation des fluoroènamides **40b**, **41b** et **42b** avec une excellente stéréosélectivité et de bons rendements confirme la compatibilité de la réaction avec des groupements alkyles (Tableau 28). De même, la présence d'un groupement allyle dans le cas de l'ynamide **43a** ne gêne pas la réaction d'hydrofluoration. En revanche, avec le substrat **44a** possédant un groupement homobenzyle sur l'azote, la réaction de cyclisation intramoléculaire est favorisée aux dépens de la réaction d'hydrofluoration.

Entrée		Substrats	Produits (Rendeme	nts)	Ratio E/Z
1	40a		H F	40b (53%)	92/8
2**	41a	NN	Ph N- H F	41b (50%)	99/1
3	42a	Ts N	Ph H F	42b (57%)	99/1
4	43a	∑N_s	Ts H F	43b (77%)	99/1
5	44a	Ts N Ph	Ts H	44b (89%)	***

Tableau 28Réaction des ynamides dans HF anhydre*

*-78°C ; **-50°C ; *** un seul isomère est visible en RMN ¹H du brut réactionnel

D. 4. 2. Influence du substituant porté par la triple liaison

L'influence des substituants portés par la triple liaison a ensuite été étudiée. Tout d'abord, les ynamides portant divers groupements aromatiques ont été testés (Tableau 29). La réaction est compatible avec des aromatiques désactivés (Entrées 1 et 2), des aromatiques portant un groupement alkyle (Entrée 3) et également avec un substituant naphtalène (Entrée 4).

Avec un substituant méthoxy en position ortho sur l'aromatique, la formation de l'ènamide fluoré **49b** est particulièrement remarquable. En effet, le piégeage de l'ion cétèniminium par le groupement méthoxy par voie intramoléculaire, devrait conduire exclusivement à la formation de l'amide **49c** ou du benzofurane **49d**, observé précédemment par Hsung et ces collaborateurs.¹⁷⁵ Or, dans ce cas, le piégeage intramoléculaire n'est pas favorisé et le produit fluoré est obtenu avec 42% de rendement.

Dans tous les cas, la réaction s'effectue toujours avec une très bonne stéréosélectivité *E*. En revanche, un mélange complexe de produits est obtenu en partant du substrat **50a** doté d'une fonction nitrile sur l'aromatique ou en partant de systèmes hétéroaromatiques (Entrées 7 et 8).

¹⁷⁵ J. Oppenheimer, W. L. Johnson, M. R. Tracey, R. P. Hsung, P.-Y. Yao, R. Liu, K. Zhao, Org. Lett., 2007, 9, 2361-2364.

Entrée		Substrats	Produits (Rendements)	Ratio E/Z
1	45a	F	F Ts N−Bn H F 45b (97%)	99/1
2*	4 6a	CI	CI Ts H F H F	99/1
3	47a	├───N ^{Ts} Bn	Тs N-Bn H F	99/1
4*	48 a	N. Bn	Ts _{N-Bn} 48b (55%)	99/1
5*	49a	√Ts N ^{Ts}	MeO H F OMe Ts	98/2
5	τγu	OMe Bn	$ \begin{array}{c} $	
6*	50a	NC-V-Ts Bn	mélange complexe	
7*	51 a	[N Bn	mélange complexe	
8*	52a	S Bn	mélange complexe	

Tableau 29Réaction des ynamides dans HF anhydre à -50°C ou -78°C (*)

Les ynamides possédant des substituants alkyles ou alkényles sur la triple liaison ont ensuite été étudiés. Plus sensibles à l'hydrolyse et à l'acidité que les substrats précédents, ils conduisent également à la formation d' α -fluoroènamides avec une stéréosélectivité moindre (Tableau 30, Entrées 1-3).

Entrée		Substrats	Produits (Ren	dements)	Ratio E/Z
1	53a	∖Ń Bn	Ts N-Bn H F	53b (52%)	93/7
2	54a	6Ts N Bn	∖) 6 H F	54b (44%)	93/7
3	55a	Ts N Bn	Ts N-Bn H F	55b (35%)	77/23

Tableau 30Réaction des ynamides dans HF anhydre à -78°C

D. 5. Détermination des structures

- α-fluoroènamides 36b-38b, 40b-43b, 45b-49b et 53b-55b :

Tous les α -fluoroènamides majoritaires obtenus présentent des caractéristiques spectroscopiques similaires confirmant la présence d'un atome de fluor porté par une double liaison de configuration *E*.

En RMN ¹H, on observe :

✤ Un doublet d'intensité 1, correspondant à l'hydrogène porté par le carbone de la double liaison en position β de l'azote situé entre 5,13 et 6,45 ppm, avec une constante de couplage ³J_{H-F} comprise entre 5,1 et 9,6 Hz, caractéristique de la géométrie *E* de la double liaison.

En RMN ¹³C, on observe :

- Le carbone tertiaire de la double liaison en position β de l'azote situé entre 103,0 et 113,0 ppm, avec une constante de couplage ${}^{2}J_{C-F}$ comprise entre 32 et 43 Hz.
- ✤ Le carbone quaternaire de la double liaison en position α de l'azote portant le fluor situé entre 146,8 et 149,7 ppm, avec une constante de couplage ¹J_{C-F} comprise entre 262 et 275 Hz.

En RMN ¹⁹F découplée proton, on observe un singulet situé entre -99,15 et -85,58 ppm.

En spectrométrie de masse, on observe la présence du pic moléculaire correspondant à la masse moléculaire attendue pour chacun des produits.

Le spectre de masse haute résolution est en accord avec la formule brute de chaque structure.

Dans le cas du composé **45b** la structure et la stéréochimie ont été confirmées par diffraction des rayons X (Figure 131).



Figure 131 Structure RX du composé 45b

- Amides 36c-38c et 49c :

Tous ces composés présentent des caractéristiques spectroscopiques similaires.

En RMN ¹H, on observe :

• Un singulet d'intensité 2 entre 3,85 et 4,22 ppm correspondant au méthylène en position α du carbonyle.

En RMN ¹³C, on observe :

- Le carbone secondaire du méthylène en position α du carbonyle situé entre 38,5 et 43,0 ppm.
- Le carbone quaternaire du carbonyle de la fonction amide situé entre 171,4 et 172,0 ppm.

En spectrométrie de masse, on observe la présence du pic moléculaire correspondant à la masse moléculaire attendue pour chacun des produits.

Le spectre de masse haute résolution est en accord avec les formules brutes de chaque structure.

- Composé 44b :

En RMN ¹H, on observe :

• Un large signal d'intensité 2 centré à 2,65 ppm correspondant au méthylène en position β de l'azote.

• Un large signal d'intensité 2 centré à 3,97 ppm correspondant au méthylène en position α de l'azote.

En RMN ¹³C, on observe :

132).

- un signal à 26,3 ppm, négatif en DEPT 135, correspondant au méthylène en position β de l'azote.
- un signal à 45,9 ppm, négatif en DEPT 135, correspondant au méthylène en position α de l'azote.

En spectrométrie de masse, la masse moléculaire du composé m/z 376 [M+H]⁺ est observée, et la spectrométrie de masse haute résolution est en accord avec le formule brut du composé. De plus, sa structure et sa stéréochimie sont confirmées par diffraction des rayons X (Figure



Figure 132 Structure RX du composé 44b

- Benzofurane 49d :

En RMN ¹H, on observe un singulet d'intensité 1 à 6,55 ppm correspondant au proton en position β de l'azote. De plus, le groupement méthyle du méthoxy est absent.

En RMN ¹³C, on observe :

• Le carbone tertiaire en position β de l'azote situé à 103,1 ppm.

• Le carbone quaternaire en position α de l'azote situé à 149,2 ppm.

En spectrométrie de masse, on observe la présence du pic moléculaire correspondant à m/z 378 [M+H]⁺.

Le spectre de masse haute résolution est en accord avec la formule brute du produit.

De plus, les analyses obtenues sont en accord avec celles reportées dans la littérature.¹⁷⁶

¹⁷⁶ K. Dooleweerdt, T. Ruhland, T. Skrydstrup, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 221-224.

D. 6. Mécanisme et discussion

La formation des ènamides fluorés peut être expliquée par le mécanisme décrit sur la Figure 133. La protonation de l'ynamide conduit dans un premier temps à la formation de l'ion cétèniminium intermédiaire qui peut ensuite être piégé par les ions fluorure du milieu.



La stéréosélectivité de la réaction observée peut donc s'expliquer par un contrôle cinétique. En effet, lorsque l'ion cétèniminium se forme, le groupement phényle se retrouve dans le même plan que les orbitales π de la liaison C-N (en rouge) comme illustré sur la Figure 134. Ces orbitales sont ensuite piégées par les ions fluorure solvatés du milieu. On peut donc supposer que le groupement phényle provoque un encombrement stérique favorisant l'attaque des ions fluorure du côté de l'hydrogène beaucoup moins encombrant, ce qui explique l'excellente stéréosélectivité observée.



Toutefois, lorsque les groupements aromatiques sont remplacés par des groupements alkyles ou styryles, l'encombrement stérique décroît, ce qui peut expliquer la diminution de la stéréosélectivité observée (Figure 135).



Figure 135

L'addition concertée d'une molécule de HF sur la triple liaison pourrait également être envisagée, cependant cette hypothèse n'explique pas la diminution de la stéréosélectivité, ni les cyclisations observées dans le cas des substrats **44a** et **49a**.

Avec l'ynelactame **37a** et l'ynecarbamate **38a**, la formation de l'amide est observée. Celle-ci peut être due à un équilibre thermodynamique entre le produit fluoré et l'ion cétèniminium conduisant après hydrolyse à l'amide, ou bien dû à l'hydrolyse acide de l'ynamide moins réactive. Lorsqu'un mélange HF/Pyridine est ajouté en fin de réaction, la nucléophilie des ions fluorure augmente modifiant ainsi cet équilibre thermodynamique et permet d'augmenter la formation des produits fluorés.

Dans le cas du substrat **44a**, la présence d'un groupement homobenzyle sur l'azote conduit à la formation du produit cyclique **44b**. Le mécanisme de formation de ce composé est décrit sur la Figure 136. L'ion cétèniminium intermédiaire serait piégé par l'aromatique formant ainsi un cycle à six chaînons, qui conduirait à la formation du composé **44b** après réaromatisation. Un seul isomère est observé par RMN et la stéréochimie est confirmée par anlalyse aux rayons X. L'attaque du groupement aromatique s'effectue donc également du côté le moins encombré.



Figure 136

Dans le cas du substrat **49a** comportant un groupement méthoxy, la formation importante d'amide **49c** et la présence de benzofurane **49d** suggèrent le mécanisme décrit sur la Figure 137. Après protonation de l'ynamide conduisant à la formation de l'ion cétèniminium, celui-ci pourrait être piégé soit par un ion fluorure, soit par le groupement méthoxy. Dans le premier cas, la réaction conduirait à la formation de l'ènamide fluoré **49b**. Dans le second cas, la réaction intramoléculaire conduirait quant à elle à la formation de l'ion oxonium intermédiaire, probablement stable dans le milieu, qui serait alors le précurseur des produits **49c** et **49d**. En effet, ces produits seraient formés à l'hydrolyse par action de l'eau sur l'ion oxonium, soit par ouverture du cycle conduisant à l'amide **49c**, soit par déméthylation permettant l'obtention du benzofurane **49d**.



Figure 137

Par ailleurs, une déméthylation du même type a déjà été observée par Hsung et ses collaborateurs en utilisant un catalyseur de Wilkinson en présence AgBF₄.¹⁷⁵ Les auteurs précisent notamment que la présence d'eau est nécessaire pour promouvoir la déméthylation (Figure 138).



Figure 138

D. 7. Inversion de la stéréosélectivité

Dans la très grande majorité des cas, la réaction d'hydrofluoration sur les ynamides conduit majoritairement à l' α -fluoroènamide de configuration *E*. Cependant, cette stéréosélectivité est inversée dans le cas de l'ynamide substitué par un groupement 2-pyridinyle (Figure 139). En effet, dans ce cas, l'isomère *Z* est obtenu avec 54% de rendement.



Les produits fluorés isolés ont été à nouveau soumis à l'acide fluorhydrique anhydre, afin de mettre en évidence un équilibre thermodynamique potentiel entre ces deux composés. Or, dans les conditions utilisées, ces produits sont stables. Par conséquent, la formation de ces produits fluorés semble être sous contrôle cinétique. On peut donc supposer que dans ces conditions d'acidité, la pyridine est facilement protonée, ce qui conduit à la formation d'un dication superélectrophile représenté sur la Figure 140. Des interactions électrostatiques peuvent donc avoir lieu entre l'ion pyridinium et les chaines HF, favorisant l'attaque des ions fluorure par la face supérieure de l'ion cétèniminium et permettant la formation de l'isomère Z.



Figure 140

Afin de confirmer cette hypothèse, la réactivité de l'isomère contenant le substituant 3pyridinyle **57a** a également été testée (Figure 141). La stéréosélectivité observée est alors à nouveau en faveur de la formation de l'isomère E, obtenu avec 79% de rendement, ce qui confirme l'hypothèse proposée.





• Détermination des structures

- *α*-fluoroènamides 56b*E* et 57b*E* :

Ces composés présentent des caractéristiques spectroscopiques similaires aux α -fluoroènamides décrits précédemment.

En RMN ¹H, on observe :

✤ Un doublet d'intensité 1, correspondent à l'hydrogène porté par le carbone de la double liaison en position β de l'azote situé à 6,30-6,31 ppm, avec une constante de couplage ³J_{H-F} de 8,3-8,4 Hz, caractéristique de la géométrie *E* de la double liaison.

En RMN ¹³C, on observe :

- Le carbone tertiaire de la double liaison en position β de l'azote situé à 109,5 et 112,1 ppm, avec une constante de couplage ${}^{2}J_{C-F}$ de 43-44 Hz.
- ✤ Le carbone quaternaire de la double liaison en position α de l'azote portant le fluor situé entre 148,9 et 150,7 ppm, avec une constante de couplage ¹J_{C-F} comprise entre 274 et 275 Hz.

En RMN ¹⁹F découplée proton, on observe un singulet situé à -78,64 ppm pour le composé **56b***E* et à -87,08 ppm pour le composé **57b***E*.

En spectrométrie de masse, on observe la présence du pic moléculaire correspondant à m/z 383 [M+H]⁺.

Le spectre de masse haute résolution est en accord avec la formule brute du composé.

- Composés 56bZ et 57bZ :

Ces deux produits présentent des caractéristiques spectroscopiques similaires caractéristiques de la présence d'un atome de fluor sur une double liaison de géométrie *Z*.

En RMN ¹H, on observe :

• Un doublet d'intensité 1 entre correspondant à l'hydrogène porté par le carbone de la double liaison en position β de l'azote entre 5,82 et 5,87 ppm, avec une constante de

couplage ${}^{3}J_{\text{H-F}}$ comprise entre 29,9 et 30,3 Hz, caractéristique de la géométrie Z de la double liaison.

En RMN ¹³C, on observe :

- ✤ Le carbone tertiaire de la double liaison en position β de l'azote situé entre 107,6 et 111,6 ppm, avec une constante de couplage ${}^{2}J_{C-F}$ de 20-22 Hz.
- ★ Le carbone quaternaire de la double liaison en position α de l'azote portant le fluor situé entre 150,7 ppm, avec une constante de couplage ${}^{1}J_{C-F}$ de 282-285 Hz.

En RMN ¹⁹F découplée proton, on observe un singulet situé entre -84,70 ppm pour le composé **56bZ** et -87,09 ppm pour le composé **57bZ**.

En spectrométrie de masse, on observe la présence du pic moléculaire à m/z 383 [M+H]⁺.

Le spectre de masse haute résolution est en accord avec la formule brute des composés.

Enfin la structure et la stéréochimie ont été confirmées par diffraction des rayons X du composé **56bZ** (Figure 142).



Figure 142 Structure RX du composé 56bZ

D. 8. Stabilité des α -fluoroènamides

Afin d'utiliser ces motifs comme mimes fluorés potentiels de *N*-sulfonylurées, l'étude de leurs stabilités est nécessaire. De plus, ces nouveaux composés peuvent être utilisés en synthèse organique, leur stabilité dans les solvants organiques devait être étudiée.

Une étude préliminaire de stabilité a donc été réalisée (Tableau 31). Dans les milieux aqueux, neutre, acide ou basique, les composés testés, peu solubles, sont stables. Dans le méthanol, l'ènamide est également stable. Par contre, après vingt-quatre heures dans le chloroforme (partiellement acide), les substrats solubles, conduisent à la formation de l'ènamide Z et de l'amide.

Tableau 31				
Entrée	Substrats	R N-Bn H F R	Milieu*	Résultats
1	45b	F	H ₂ O	Peu soluble, stable
2	45b	F	NaOH _{aq} (2M)	Peu soluble, stable
3	45b	F	HCl _{aq} (2M)	Peu soluble, stable
4	45b	F	МеОН	Soluble, stable
5	36b		CHCl ₃	Soluble Ts, Ts, Ts, Ts, Ts, $H \rightarrow H \rightarrow H \rightarrow F$ H F Ph F O 89** 10** 1**
6	53b	<u> </u>	CHCl ₃	Soluble Ts, N-Bn H, N-Bn Ts, N-Bn H, F, J-F, O 24** $37**$ $39**$

. . -1

* température ambiante, 24 heures ; ** % RMN ¹H

Afin d'expliquer la formation de l'isomère Z et de l'amide, le mécanisme décrit sur la Figure 143 peut être proposé. L'acidité du chloroforme semble suffisante pour protoner la double liaison de l'ènamide, conduisant avec ou sans équilibre à la formation de l'ion iminium. Celui-ci peut ensuite induire la formation de l'isomère Z par élimination réversible d'un proton. L'iminium peut être également piégé par l'eau résiduelle du chloroforme conduisant de manière irréversible à la formation de l'amide.


En résumé, les α -fluoroènamides sont stables en présence d'eau, de méthanol et en milieu basique. Cependant, ils sont plus ou moins sensibles à l'acidité selon leur structure. La présence d'un groupement aromatique sur la double liaison stabilise fortement l'ènamide. L'étude de l'isomérisation des (*E*)- α -fluoroènamides sera à étudier dans l'avenir puisqu'elle pourrait permettre d'accéder de façon sélective aux (*Z*)- α -fluoroènamides.

E. Conclusion

Ces travaux ont permis de développer une méthode générale et efficace pour la synthèse d'(E)- α -fluoroènamides grâce à une réaction hautement régio- et stéréosélective d'ynamide dans l'acide fluorhydrique anhydre. Aucune méthode de synthèse efficace et générale n'avait été précédemment reportée pour ce type de composé.

Cette étude a permis de montrer que la réaction est compatible avec des ynesulfonamides, des ynelactames et des ynecarbamates. En revanche, cette réaction n'a pu être testée avec les yneaccessibles.

De plus, l'influence de la substitution de l'azote et de la triple liaison a été étudiée et a permis de montrer la généralité de la méthode. La stéréosélectivité de la réaction s'est avérée contrôlée par le groupement porté par l'alcyne.

En utilisant les interactions électrostatiques pyridinium - ions fluorure, la stéréosélectivité de la réaction peut être inversée en faveur de l'isomère Z.

La généralité de la réaction et la disponibilité des précurseurs permet d'accéder aisément à des α -fluoroènamides qui sont potentiellement des mimes rigides d'urée. Ces nouveaux motifs fluorés peuvent avoir de multiples applications en chimie médicinale comme l'étude de l'affinité enzyme-substrat, la conception d'inhibiteur d'enzyme, l'amélioration de la biodisponibilité, l'activité biologique ou de la solubilité d'un principe actif, ou encore, l'étude conformationnelle des urées au sein d'une cible biologique.

F. Perspectives

Dans l'avenir, l'étude des propriétés mimétique des α -fluoroènamides vis-à-vis de la fonction urée (Figure 144) pourra être effectuée d'une part par étude théorique. En effet, en s'appuyant sur les études d'Urban,¹²¹ les paramètres géométriques ainsi que la répartition électronique pourront être comparés.



Par ailleurs, l'étude des propriétés bioisostériques de ces motifs pourra être effectuée par étude comparative d'inhibition d'enzyme. En effet, certaines urées sont connues pour inhiber les anhydrases carboniques (Figure 145).¹⁷⁷¹⁷⁸¹⁷⁹¹⁸⁰ C'est pourquoi, il est envisagé de comparer l'affinité enzymatique des fluoroènamides synthétisés avec celles des urées correspondantes.



Figure 145

De plus, il serait également intéressant de trouver une méthode permettant d'isomériser la double liaison des α -fluoroènamides afin d'obtenir les isomères Z correspondants.

On peut également envisager d'utiliser ces motifs originaux comme synthon dans le but d'accéder par exemple à des α -fluoroamides après réduction de l'insaturation, ou encore à des α -difluoroamides *via* une réaction d'hydrofluoration.

¹⁷⁷ F. Pacchiano, F. Carta, P. C. McDonald, Y. Lou, D. Vullo, A. Scozzafava, S. Dedhar, C. T. Supuran, *J. Med. Chem.*, 2011, **54**, 1896-1902.

¹⁷⁸ F. Pacchiano, M. Aggarwal, B. S. Avvaru, A. H. Robbins, A. Scozzafava, R. McKenna, C. T. Supuran, *Chem. Commun.*, 2010, 46, 8371-8373.

¹⁷⁹ F. Carta, V. Garaj, A. Maresca, J. Wagner, B. S. Avvaru, A. H. Robbins, A. Scozzafava, R. McKenna, C. T. Supuran, *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, **19**, 3105-3119.

¹⁸⁰ A. Scozzafava, C. T. Supuran, *J. Enzyme Inhib.*, 1999, **14**, 343-363.

Enfin, comme il a été montré précédemment, les α -fluoroamines peuvent servir d'agent de fluoration permettant la substitution de groupement hydroxyle. C'est pourquoi, utilisation de ces nouveaux composés comme réactif de fluoration pourrait permettre d'offrir un nouvel outil pour l'élaboration de méthodologies dédiées à des réactions de fluoration.

CONCLUSION GENERALE

Ces travaux avaient pour objet l'étude de la réactivité de dérivés azotés insaturés en milieu superacide dans le but de développer de nouvelles réactions permettant d'accéder à des composés azotés cycliques et/ou fluorés originaux.

La première partie de ces travaux a été consacrée à l'étude de la réactivité des anilines N-allyliques dans HF/SbF₅. La cyclisation intramoléculaire de Friedel-Crafts impliquant un processus d'addition anti-Markovnikov avec des aromatiques fortement désactivés a été mise en évidence. Grâce à cette réaction, la synthèse régiosélective de tétrahydroquinolines désactivées a pu être effectuée. Afin de mettre en évidence la formation d'un intermédiaire dicationique superélectrophile impliqué dans cette transformation, une étude mécanistique a été réalisée et plusieurs conclusions ont pu être tirées.

- L'étude théorique utilisant la théorie de la fonctionnelle de la densité pour réaliser la modélisation des intermédiaires (poly)cationiques a suggéré la formation d'un intermédiaire ammonium-carbénium possédant un hydrogène ponté.
- La RMN *in situ* de la *N*-méthyl-4-nitroaniline a permis de mettre en évidence la protonation de la fonction amine et du groupement nitro.
- L'étude de la réactivité de substrats deutérés a permis de montrer l'absence de la protonation de l'aromatique dans le cas des systèmes fortement désactivés.
- Une réaction de réduction *via* un processus protolytique en utilisant du cyclohexane perdeutéré a permis de montrer l'existence d'une espèce superélectrophile de type ammonim-carbénium impliquée dans un processus anti-Markovnikov.

Il a également été montré qu'en modifiant les conditions opératoires, la synthèse de composés β -fluorés peut être réalisée sélectivement. Les réactions de cyclisation et d'hydrofluoration des *N*-allylanilines ont ensuite été appliquées à la synthèse de nouveaux composés hétérocycliques azotés et/ou fluorés. De plus, cette étude, permettant d'accéder à des composés à potentiel biologique, montre l'intérêt des méthodologies développées en milieu superacide pour la synthèse multi-étapes.

Dans la deuxième partie, l'hydrofluoration régio- et stéréosélective d'ynamides en milieu superacide permettant d'accéder à des (E)- α -fluoroènamides qui sont de potentiels mimes d'urées, a été réalisée. Cette réaction s'est avérée compatible avec des ynesulfonamides, des ynelactames et également des ynecarbamates et supporte la présence de nombreux groupements (aromatiques, alkyles, alkényles, halogènes, ...). De plus, l'étude de l'influence de la substitution de l'azote et de la triple liaison a permis de montrer le rôle

essentiel du groupement porté par la triple liaison sur la stéréosélectivité. Les meilleures stéréosélectivités ont été obtenues avec des groupements aromatiques. L'encombrement induit par ce groupement lors de la formation de l'ion cétèniminium intermédiaire, guide l'attaque des ions fluorure et favorise ainsi la formation de l'isomère *E*. Par conséquent, lorsque le groupement est moins encombrant, la stéréosélectivité obtenue est plus faible. Enfin, la stéréosélectivité de la réaction a pu être inversée en faveur de l'isomère *Z* probablement grâce aux interactions électrostatiques de type ammonium - ions fluorure.

Les propriétés mimétiques des α -fluoroènamides pourront être étudiées dans l'avenir à la fois par des calculs théoriques et par des études biologiques. Ces nouveaux composés offrent de nombreuses perspectives d'application en chimie médicinale.

PARTIE EXPERIMENTALE

A. Outils et méthodes

A. 1. Suivi des réactions et purifications

A l'exception des réactions en milieu superacide, l'avancement des réactions est suivi par chromatographie sur couche mince (Alugram® Sil G/UV₂₅₄ ; Macherey-Nagel).

La séparation des bruts réactionnels est effectuée sur colonne chromatographique de gel de silice (Kiesselgel 60, granulométrie 0,015 - 0,0045 mm ; Macherey-Nagel) ou sur plaque préparative de silice sur verre (Sil G-100 UV₂₅₄ ; Macherey-Nagel) ou encore avec un système automatisé (CombiFlash Rf). Les rendements font références aux produits isolés.

A. 2. Outils analytiques utilisés pour la caractérisation des composés synthétisés

Les expériences RMN ¹H, ¹³C et ¹⁹F sont enregistrées avec un appareil Bruker Advance DPX à respectivement 400 MHz, 100 MHz et 376 MHz en utilisant le CDCl₃, CD₃COCD₃, ou CD₃OD 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 basse résolution sont réalisées sur un appareil CL-SM quadripôle 3100 Mass Detector Water.

Les analyses de spectrométrie de masse haute résolution sont réalisées par le Centre régional de mesures physiques de l'Université de Renne 1 ou à l'Institut Lavoisier de Versailles de l'Université de Versailles St Quentin avec un spectromètre Waters Xevo Qtof.

Les purifications sont suivies par CCM qui sont révélées avec une lampe UV ou avec de l'acide phosphomolibdique.

Les points de fusion sont mesurés avec un appareil Büchi melting point B-545 en utilisant des tubes capillaires et ne sont pas corrigés.

A. 3. Manipulation de HF et de SbF₅ et réaction en milieu superacide

L'acide fluorhydrique et le pentafluorure d'antimoine étant des réactifs très toxique, 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 flacon en Teflon® et stocké dans un bain d'acétone maintenu à -20°C. Le volume souhaité de HF est mesuré avec une éprouvette en plastique et celui de SbF₅ est mesuré avec une éprouvette en verre.

Les mélanges HF/SbF_5 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 avec une seringue si le produit est une huile, ou bien avec un pilulier dans le cas d'un solide.

Le pourcentage molaire de SbF₅ est calculé à partir du rapport volumique de HF et de SbF₅. Par exemple, 1 mL de SbF₅ (13,8.10⁻³ mol) ajouté à 7 mL de HF anhydre (0,35 mol) permet d'obtenir une solution contenant 3,8 mol% de SbF₅.

B. Chapitre I

B. 1. Réaction anti-Markovnikov d'anilines N-allyliques

- B. 1. 1. Synthèse des produits
- B. 1. 1. 1. Préparation des substrats de départ

Les substrats suivants sont préparés par allylation de la pipérazine, des anilines, et des phénoles correspondants avec du bromure d'allyle.





B. 1. 1. 2. Réaction d'hydrofluoration

• Mode opératoire général :

A 4 mL d'une solution HF/SbF_5 : 7/1 (3,8 mol% SbF_5) à -50°C sous agitation, est ajoutée 1 mmol de la *N*-allylaniline correspondante. La solution est maintenue à -50°C pendant 10 minutes. Puis, le mélange réactionnel est hydrolysé sur un mélange d'eau, de glace et de carbonate de sodium. Lorsque le pH de la solution est basique, celle-ci est extraite trois fois avec le solvant approprié (dichlorométhane ou acétate d'éthyle). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et le solvant est évaporé sous pression réduite. Les produits sont isolés par flash chromatographie.

Formation des composés 1b et 1c:

Ces composés sont obtenus à partir de la 1-(4-allylpipérazin-1-yl)éthanone **1a** (165 mg, 1 mmol) en suivant le mode opératoire général. Le brut réactionnel est ensuite purifié en utilisant le mélange $CH_2Cl_2/(7,5\%)$ d'ammoniaque dans le méthanol, pourcentage massique) : 98/2 comme éluant. Le composé **1b** (114 mg) élue en premier suivi du mélange du composé **1c** et du composé de départ. Une seconde purification sur plaques préparatives permet d'isoler le composé **1c** (8mg, 4%).

Composé 1b : 1-(4-(2-fluoropropyl)pipérazin-1-yl)éthanone



Aspect : Huile jaune clair **Rf :** 0,33 (Eluant : CH₂Cl₂ 96%, MeOH 4%) C₉H₁₇FN₂O

 $M = 188,24 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**300 MHz, CDCl₃, ppm**) δ : 1,34 (dd, CH₃, ³ $J_{\text{H-F}} = 23,7$ Hz, ³ $J_{\text{H-H}} = 6,4$ Hz, **H**₃,"), 2,09 (s, CH₃, **H**₂), 2,53 (m, 6H, **H**₃, **H**₅, et **H**₁"), 3,48 (t, 2H, ³ $J_{\text{H-F}} = 5,1$ Hz, **H**₂," et **H**₆"), 3,64 (m, 2H, **H**₂"b et **H**₆"b), 4,87 (dm, CH, ² $J_{\text{H-F}} = 49,6$ Hz, **H**₂").

RMN ¹³**C** (**75 MHz, CDCl₃, ppm**) δ : 19,3 (d, CH₃, ²*J*_{C-F} = 22 Hz, C₃"), 21,3 (CH₃, C₂), 41,4 (CH₂, C₂, ou C₆), 46,2 (CH₂, C₂, ou C₆), 53,3 (CH₂, C₃, ou C₅), 53,7 (CH₂, C₃, ou C₅), 63,5 (d, CH₂, ²*J*_{C-F} = 20 Hz, C₁"), 88,9 (d, CH, ¹*J*_{C-F} = 167 Hz, C₂"), 168,9 (CO, C₁).

RMN {¹**H**}¹⁹**F** (**282 MHz, CDCl₃, ppm**) δ : -174,3.

SM (ESI, ACN) : *m*/*z* 189 [M+H]⁺.

SMHR (ESI, MeOH) : *m*/*z* 168,1263 (*m*/*z* calculée : 168,12626) [M+H]⁺.

Décrit dans : S. Thibaudeau, A. Martin-Mingot, M.-P. Jouannetaud, O. Karam, F. Zunino, *Chem. Commun.*, 2007, **30**, 3198-3200.

Composé 1c : 1-(4-(3-fluoropropyl)pipérazin-1-yl)éthanone



Aspect : Huile jaune clair **Rf :** 0,36 (Eluant : CH₂Cl₂ 94%, MeOH (7,5% NH₃, pourcentage massique) 6%)

 $C_9H_{17}FN_2O$

 $M = 188,24 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,82 (dm, CH₂, ${}^{3}J_{\text{H-F}} = 25,5$ Hz, **H**₂^{,,}), 2,02 (s, CH₃, **H**₂), 2,34 (t, 2H, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 5,2$ Hz, **H**₃[,], **H**₅[,]), 2,38 (t, 2H, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 5,2$ Hz, **H**₃[,], **H**₅[,]), 2,43 (t, CH₂, J=7,4 Hz, **H**₁^{,,}), 3,40 (t, 2H, J=5,1 Hz, **H**₂[,], **H**₆[,]), 3,55 (t, 2H, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 5,2$ Hz, **H**₂[,], **H**₆[,]), 4,45 (dt, CH₂, ${}^{2}J_{\text{H-F}} = 47,2$ Hz, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 5,9$ Hz, **H**₃^{,,}).

RMN ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 21,3 (s, CH₃, C₂), 27,8 (d, CH₂, ²*J*_{C-F} = 20 Hz, C₂^{,,}), 41,4 (CH₂, C₂, ou C₃, ou C₅, ou C₆), 46,2 (CH₂, C₂, ou C₃, ou C₅, ou C₆), 52,7 (CH₂, C₂, ou C₃, ou C₅, ou C₆), 53,3 (CH₂, C₂, ou C₃, ou C₅, ou C₆), 54,1 (d, CH₂, ³*J*_{C-F} = 5 Hz, C₁^{,,}), 82,2 (d, CH₂, ¹*J*_{C-F} = 164 Hz, C₃^{,,}), 168,9 (CO, C₁).

RMN {¹**H**}¹⁹**F** (**CDCl**₃, **376 MHz**, **ppm**) *δ* : -220,31.

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 189 [M+H]⁺.

SMHR (ESI, MeOH) : *m*/*z* 189,1404 (*m*/*z* calculée : 189,14032) [M+H]⁺.

Composé 2b : N-(2-fluoropropyl)aniline



Ce composé est obtenu à partir du substrat **1b** (133 mg, 1 mmol) en suivant le mode opératoire général. Le brut réactionnel est ensuite purifié en utilisant le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 99/1 comme éluant, ce qui permet d'obtenir le composé **2b** (76 mg,

50%).

Aspect : huile marron

Rf : 0,78 (Eluant : AcOEt 10%, EP 90%)

C₉H₁₂FN

 $M = 153,20 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,42 (dd, CH₃, ${}^{3}J_{\text{H-F}} = 23,8$ Hz, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 6,3$ Hz, $\mathbf{H}_{3'}$), 3,28 (m, CH₂, $\mathbf{H}_{1'}$), 3,98 (large s, NH),4,89 (dm, CH, ${}^{2}J_{\text{H-F}} = 49,4$ Hz, $\mathbf{H}_{2'}$), 6,64 (dd, 2CH, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz, ${}^{4}J_{\text{H-H}} = 0,9$ Hz, \mathbf{H}_{2} , \mathbf{H}_{6}), 6,74 (dd, CH, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 7,3$ Hz, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 7,3$ Hz, \mathbf{H}_{4}), 7,19 (dd, 2CH, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 8,4$ Hz, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 7,4$ Hz, \mathbf{H}_{3} , \mathbf{H}_{5}).

RMN ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 18,8 (d, CH₃, ²*J*_{C-F} = 22 Hz, C_{3'}), 49,6 (d, CH₂, ²*J*_{C-F} = 21 Hz, C_{1'}), 89,6 (d, CH, ¹*J*_{C-F} = 167 Hz, C_{2'}), 113,1 (2CH, C₂, C₆), 118,1 (1CH, C₄), 129,4 (2CH, C₅, C₃), 147,9 (C₁).

RMN $\{^{1}H\}^{19}F$ (**CDCl**₃, 376 MHz, ppm) δ : -180,0.

SM (**IES+, ACN**) : m/z 154 [M+H]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 176,0852 (calculée : *m*/*z* 176,08515) [M+Na]⁺.

Composé 3b : N-(2-fluoropropyl)-4-méthylaniline



Ce composé est obtenu à partir du substrat **3a** (147 mg, 1 mmol) en suivant le mode opératoire général. Le brut réactionnel est ensuite purifié en utilisant le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 99/1 comme éluant, ce qui permet d'obtenir le composé **3b** (137

mg, 82%).

Aspect : Huile marron

Rf: 0,89 (Eluant : AcOEt 8%, EP 92%),

 $C_{10}H_{14}FN$

 $M = 167,22 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,43 (dd, CH₃, ${}^{3}J_{\text{H-F}} = 23,8$ Hz, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 6,3$ Hz, $\mathbf{H}_{3'}$), 2,27 (s, CH₃), 3,29 (m, CH₂, $\mathbf{H}_{1'}$), 3,68 (large s, NH), 4,90 (dm, CHF, ${}^{2}J_{\text{H-F}} = 49,5$ Hz, $\mathbf{H}_{2'}$), 6,59 (d, 2CH, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 8,4$ Hz, \mathbf{H}_{2} et \mathbf{H}_{6}), 7,03 (d, 2CH, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz, \mathbf{H}_{3} et \mathbf{H}_{5}).

RMN¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 18,8 (d, CH₃, ${}^{2}J_{C-F} = 22$ Hz, C₃·), 20,5 (CH₃), 50,0 (d, CH₂, ${}^{2}J_{C-F} = 21$ Hz, C₁·), 89,6 (d, CHF, ${}^{1}J_{C-F} = 167$ Hz, C₂·), 113,4 (2CH, C₂ et C₆), 127,3 (C₄), 129,9 (2CH, C₃ et C₅), 145,6 (C₁).

RMN $\{^{1}H\}^{19}$ **F** (**CDCl**₃, **376 MHz**, **ppm**) δ : -179,9.

SM (IES+, ACN) : m/z 168 [M+H]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 190,1008 (*m*/*z* calculée : 190,1008) [M+Na]⁺.

Composé 4b : N-(2-fluoropropyl)-4-(trifluorométhyl)aniline



Ce composé est obtenu à partir du substrat **4a** (196 mg, 1 mmol) en suivant le mode opératoire général. Le brut réactionnel est ensuite purifié en utilisant le mélange pentane / acétate d'éthyle : 95/5 comme éluant, ce qui permet d'obtenir le

composé 4b (196 mg, 92%).

Aspect : Huile jaune clair

Rf : 0,39 (Eluant : EP 90%, AcOEt 10%)

 $C_{10}H_{11}F_4N$

 $M = 221,19 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,43 (dd, CH₃, ${}^{3}J_{\text{H-F}} = 23,8$ Hz, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 6,3$ Hz, $\mathbf{H}_{3'}$), 3,34 (m, CH₂, $\mathbf{H}_{1'}$), 4,31 (large s, NH), 4,88 (dm, CHF, ${}^{2}J_{\text{H-F}} = 49,3$ Hz, $\mathbf{H}_{2'}$), 6,63 (d, 2CH, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz, \mathbf{H}_{2} et \mathbf{H}_{6}), 7,42 (d, 2CH, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 8,4$ Hz, \mathbf{H}_{3} et \mathbf{H}_{5}).

RMN ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 18,7 (d, CH₃, ²*J*_{C-F} = 22 Hz, C_{3'}), 48,9 (d, CH₂, ²*J*_{C-F} = 21 Hz, C_{1'}), 89,4 (d, CHF, ¹*J*_{C-F} = 168 Hz, C_{2'}), 112,2 (2CH, C₂ et C₆), 119,5 (q, ²*J*_{C-F} = 33 Hz, C₄), 125,1 (q, ¹*J*_{C-F} = 270 Hz, CF₃), 126,8 (q, 2CH, ³*J*_{C-F} = 4 Hz, C₃ et C₅), 150,4 (C₁).

RMN {¹**H**}¹⁹**F** (**CDCl**₃, **376 MHz**, **ppm**) *δ* : -179,92 (CF), -61,07 (CF₃).

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 202 [M-HF+H]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m/z* 222,0907 (*m/z* calculée : 222,09059) [M+H]⁺.

Composé 5b : N-(4-(2-fluoropropylamino)phényl)acétamide



Ce composé est obtenu à partir du substrat **5a** (189 mg, 1 mmol) en suivant le mode opératoire général. Le brut réactionnel est ensuite purifié en utilisant le mélange pentane / acétate d'éthyle : 95/5 comme éluant, ce qui permet d'obtenir

le composé 5b (183 mg, 87%).

Aspect : Solide orange

Pf : 90-93°C

Rf : 0,36 (Eluant : EP 70%, AcOEt 30%)

 $C_{11}H_{15}FN_2O$

 $M = 210,25 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**MeOD**, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,34 (dd, CH₃, ³*J*_{H-F} = 23,6 Hz, ³*J*_{H-H} = 6,3 Hz, **H**₃·), 2,06 (s, CH₃), 3,22 (m, CH₂, **H**₁·), 4,78 (dm, CHF, ²*J*_{H-H} = 49,4 Hz, **H**₂·), 6,61 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 8,9 Hz, **H**₂ et **H**₆), 7,25 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 8,9 Hz, **H**₃ et **H**₅).

RMN¹³**C** (**MeOD**, 100 MHz, ppm) δ : 18,9 (d, CH₃, ${}^{2}J_{C-F} = 22$ Hz, C₃·), 23,5 (CH₃), 50,6 (d, CH₂, ${}^{2}J_{C-F} = 22$ Hz, C₁·), 90,5 (d, CHF, ${}^{1}J_{C-F} = 167$ Hz, C₂·), 114,0 (2CH, C₃ et C₅), 123,3 (2CH, C₂ et C₆), 129,7 (C₁), 147,0 (C₄), 171,2 (CO).

RMN {¹**H**}¹⁹**F** (MeOD, 376 MHz, ppm) δ : -179,52.

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 233 [M+Na]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 233,1065 (*m*/*z* calculée : 233,10661) [M+Na]⁺.

Composé 6b : N-(2-fluoropropyl)-4-méthoxyaniline



Ce composé est obtenu à partir du substrat **6a** (165 mg, 1 mmol) en suivant le mode opératoire général. Le brut réactionnel est ensuite purifié en utilisant le mélange pentane / acétate d'éthyle : 99/1 jusqu'à 96/4 comme éluant, ce qui

permet d'obtenir le composé 6b (158 mg, 85%).

Aspect : Solide marron

Pf : 34-35°C

Rf : 0,56 (Eluant : AcOEt 10%, Pentane 90%)

 $C_{10}H_{14}FNO \\$

 $M = 183,22 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,42 (dd, CH₃, ³*J*_{H-F} = 23,8 Hz, ³*J*_{H-H} = 6,3 Hz, **H**₃·), 3,75 (m, NH), 3,25 (m, CH₂, **H**₁·), 4,89 (dm, 1H, ²*J*_{H-F} = 49,5 Hz, **H**₂·), 3,77 (s, CH₃, OMe), 6,63 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 9,0 Hz, **H**₂ et **H**₆), 6,82 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 9,0 Hz, **H**₃ et **H**₅).

RMN ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 18,7 (d, CH₃, ²*J*_{C-F} = 22 Hz, C₃·), 50,6 (d, CH₂, ²*J*_{C-F} = 21 Hz, C₁·), 55,8 (CH₃, OMe), 89,6 (d, CHF, ¹*J*_{C-F} = 166 Hz, C₂·), 114,6 (2CH, C₂ et C₆), 115,0 (2CH, C₃ et C₅), 142,0 (C₁), 152,5 (C₄).

RMN {¹**H**}¹⁹**F** (**CDCl**₃, **376 MHz**, **ppm**) δ : -179,9.

SM (**IES+, ACN**) : m/z 184 [M+H]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 206,0957 (*m*/*z* calculée : 206,09571) [M+Na]⁺.

Composé 7b : N^1 -(2-fluoropropyl)- N^4 , N^4 -diméthylbenzène-1,4-diamine



Ce composé est obtenu à partir du substrat **7a** (165 mg, 0,66 mmol) en suivant le mode opératoire général (avec 2,7 mL du du mélange HF/SbF₅). Le brut réactionnel est ensuite purifié en utilisant le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle comme

éluant en commençant avec un ratio de 99/1 jusqu'à 85/15, ce qui permet d'obtenir le composé **7b** (79 mg, 52%).

Aspect : Huile noir

Rf: 0,31 (Eluant : EP 85%, AcOEt 15%)

 $C_{11}H_{17}FN_2 \\$

 $M = 196,26 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,41 (dd, CH₃, ³*J*_{H-F} = 23,8 Hz, ³*J*_{H-H} = 6,3 Hz, **H**₃·), 2,85 (m, 2CH₃, N(CH₃)₂), 3,23 (m, CH₂, **H**₁·), 3,56 (large s, NH), 4,89 (dm, CHF, ²*J*_{H-F} = 49,5 Hz, **H**₂·), 6,65 (m, 2CH_{ar}), 6,76 (m, 2CH_{ar}).

RMN ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 18, 8 (d, CH₃, ²*J*_{C-F} = 22 Hz), 42,3 (large s, 2CH₃), 50,8 (large s, CH₂), 89,7 (large d, CH, ¹*J*_{C-F} = 161 Hz), 114,9 (CH_{ar}), 116,0 (CH_{ar}), 140,4 (large s, C^{IV}_{ar}), 144,2 (C^{IV}_{ar}).

RMN $\{^{1}H\}^{19}F$ (CDCl₃, 376 MHz, ppm) δ : -179,88.

SM (**IES+, ACN**) : m/z 197 [M+H]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 197,1452 (*m*/*z* calculée : 197,1454) [M+H]⁺.

Composé 8b : 4-(2-fluoropropylamino)benzoate d'éthyle



Ce composé est obtenu à partir du substrat **8a** (205 mg, 1 mmol) en suivant le mode opératoire général. Le brut réactionnel est ensuite purifié en utilisant le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 95/5 comme éluant, ce qui permet d'obtenir le composé **8b** (194 mg, 87%).

Aspect : Solide rose

Pf : 76-77°C

Rf: 0,53 (Eluant : AcOEt 20%, EP 80%)

 $C_{12}H_{16}FNO_2 \\$

 $M = 225,26 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,22 (t, CH₃, ³*J*_{H-H} = 7,1 Hz, **H**₂), 1,23 (dd, CH₃, ³*J*_{H-F} = 23,7 Hz, ³*J*_{H-H} = 6,3 Hz, **H**₃,), 3,28 (m, CH₂, **H**₁,), 4,29 (q, CH₂, ³*J*_{H-H} = 7,1 Hz, **H**₁), 4,65 (large s, NH), 4,81 (dm, CHF, ²*J*_{H-F} = 49,3 Hz, **H**₂,), 6,55 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 8,8 Hz, **H**₃, et **H**₅), 7,86 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 8,8 Hz, **H**₂, et **H**₆).

RMN ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 14,3 (CH₃, **C**₂), 18,4 (d, CH₃, ²*J*_{C-F} = 22 Hz, **C**₃,), 48,4 (d, CH₂, ²*J*_{C-F} = 22 Hz, **C**₁,), 60,1 (CH₂, **C**₁), 89,1 (d, CHF, ¹*J*_{C-F} = 168 Hz, **C**₂,), 111,5 (2CH, **C**₃, et **C**₅), 118,8 (**C**₁), 131,4 (2CH, **C**₂, et **C**₆), 151,6 (**C**₄), 166,8 (CO).

RMN {¹**H**}¹⁹**F** (**CDCl**₃, **376 MHz**, **ppm**) δ : -179,9.

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 227 [M+H+1]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 248,1064 (*m*/*z* calculée : 248,10628) [M+Na]⁺.

Composé 9b : 4-(2-fluoropropylamino)benzènesulfonamide



Ce composé est obtenu à partir du substrat **9a** (296 mg, 1,39 mmol) en suivant le mode opératoire général. Le brut réactionnel est ensuite purifié en utilisant le mélange pentane / acétate d'éthyle : 60/40 comme éluant, ce qui permet d'obtenir le composé **9b** (216 mg, 66%).

Aspect : Solide blanc

Pf: 110°C

Rf : 0,44 (Eluant : EP 50%, AcOEt 50%)

 $C_9H_{13}FN_2O_2S$

 $M = 232,28 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**MeOD**, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,40 (dd, CH₃, ³*J*_{H-F} = 23,6 Hz, ³*J*_{H-H} = 6,3 Hz, **H**₃·), 3,37 (m, CH₂, **H**₁·), 4,85 (dm, CHF, ²*J*_{H-F} = 49,1 Hz, **H**₂·), 6,73 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 8,9 Hz, **H**₃ et **H**₅), 7,67 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 8,9 Hz, **H**₂ et **H**₆).

RMN ¹³**C** (**MeOD**, 100 MHz, ppm) δ : 18,8 (d, CH₃, ²*J*_{C-F} = 22 Hz, C₃,), 49,2 (d, CH₂, ²*J*_{C-F} = 22 Hz, C₁,), 90,4 (d, CHF, ¹*J*_{C-F} = 168 Hz, C₂,), 112,4 (s, 2CH, C₃ et C₅), 128,9 (s, 2CH, C₂ et C₆), 130,8 (C₁), 153,3 (C₄).

RMN {¹**H**}¹⁹**F** (MeOD, 376 MHz, ppm) δ : -179,18.

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 255 [M+Na]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 255,0578 (*m*/*z* calculée : 255,05795) [M+Na]⁺.

Composé 10b : N-(2-fluoropropyl)-4-nitroaniline



Ce composé est obtenu à partir du substrat **10a** (178 mg, 1 mmol) en suivant le mode opératoire général. Le brut réactionnel est ensuite purifié en utilisant le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 80/20 comme éluant, ce qui permet

d'obtenir le composé 10b (188 mg, 95%).

Aspect : Solide jaune

Pf : 62-63°C

Rf : 0,27 (Eluant : AcOEt 12%, EP 88%)

 $C_9H_{11}FN_2O_2 \\$

 $M = 198,19 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,40 (dd, CH₃, ³*J*_{H-F} = 23,8 Hz, ³*J*_{H-H} = 6,3 Hz, **H**_{3'}), 3,38 (m, CH₂, **H**_{1'}), 4,86 (dm, CHF, ²*J*_{H-F} = 49,2 Hz, **H**_{2'}), 5,06 (large s, NH), 6,55 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 9,2 Hz, **H**₂ et **H**₆), 8,03 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 9,2 Hz, **H**₃ et **H**₅).

RMN ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 18,4 (d, CH₃, ²*J*_{C-F} = 22 Hz, C₃·), 48,4 (d, CH₂, ²*J*_{C-F} = 21 Hz, C₁·), 89,2 (d, CHF, ¹*J*_{C-F} = 168 Hz, C₂·), 111,3 (2CH, C₂ et C₆), 126,4 (2CH, C₃ et C₅), 138,0 (C₄), 153,4 (C₁).

RMN $\{^{1}H\}^{19}F$ (**CDCl**₃, **376 MHz**, **ppm**) δ : -179,19.

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 199 [M+H]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH/CH₂Cl₂: 90/10) : *m/z* 221,0704 (*m/z* calculée : 221,07023) [M+Na]⁺, 199,0889 (*m/z* calculée : 199,08828) [M+H]⁺.

Composé 10c : N-(3-fluoropropyl)-4-nitroaniline



A une solution HF/SbF₅ : 2/1 (12,5 mol% SbF₅) à 0°C sous agitation, est ajouté 173 mg de la *N*-allylaniline **10a** (0,97 mmol). La solution est maintenue à 0°C pendant 10 minutes. Puis, le mélange réactionnel est hydrolysé sur un

mélange d'eau, de glace et de carbonate de sodium. Lorsque la solution atteint un pH basique, elle est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut réactionnel est ensuite purifié en utilisant le mélange pentane / acétate d'éthyle : 75/25 comme éluant, ce qui permet d'obtenir le composé **10b** (151 mg, 79%) et le composé **10c** (11 mg, 6%).

Rd : 6%

Aspect : Solide jaune.

Pf : 42-43 °C.

Rf : 0,35 (Eluant : AcOEt 25%, EP 75%).

 $C_9H_{11}FN_2O_2 \\$

 $M = 198,19 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 2,05 (dm, CH₂, ${}^{3}J_{\text{H-F}} = 28,3$ Hz, **H**₂·), 3,42 (dt, CH₂, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 6,6$ Hz, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 5,8$ Hz, **H**₁·), 4,61 (dt, CH₂, ${}^{2}J_{\text{H-F}} = 41,7$ Hz, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 5,4$ Hz, **H**₃·), 4,65 (large s, NH), 6,55 (d, 2CH, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 9,2$ Hz, **H**₂ et **H**₆), 8,09 (d, 2CH, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 9,2$ Hz, **H**₃ et **H**₅).

RMN ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 30,0 (d, CH₂, ²*J*_{C-F} = 20 Hz, **C**₂,), 40,4 (d, CH₂, ³*J*_{C-F} = 4 Hz, **C**₁,), 82,2 (d, CH₂F, ¹*J*_{C-F} = 173 Hz, **C**₃,), 111,2 (2CH, **C**₂ et **C**₆), 126,6 (2CH, **C**₃ et **C**₅), 138,4 (**C**₄), 153,2 (**C**₁).

RMN¹⁹**F** (**CDCl**₃, **376 MHz**, **ppm**) δ : -219,9.

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 199 [M+H]⁺.

MHR (ESI, CH₃OH) : *m/z* 221,0703 (*m/z* calculée : 221,07023) [M+Na]⁺.

Composé 11b : N-(2-fluoropropyl)-3-nitroaniline



Ce composé est obtenu à partir du substrat **11a** (178 mg, 1 mmol) en suivant le mode opératoire général. Le brut réactionnel est ensuite purifié en utilisant le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 80/20 comme éluant, ce qui permet

d'obtenir le composé 11b (192 mg, 97%).

Aspect : Solide orange

Pf : 59-61°C

Rf : 0,38 (Eluant : Pentane 90%, AcOEt 10%)

 $C_9H_{11}FN_2O_2 \\$

 $M = 198,19 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,44 (dd, CH₃, ³*J*_{H-F} = 23,8 Hz, ³*J*_{H-H} = 6,3 Hz, **H**_{3'}), 3,36 (m, CH₂, **H**_{1'}), 4,42 (large s, NH), 4,90 (dm, CHF, ²*J*_{H-F} = 49,4 Hz, **H**_{2'}), 6,91 (ddd, CH, ³*J*_{H-H} = 8,2 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 2,4 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 0,7 Hz, **H**₆), 7,28 (dd, CH, ³*J*_{H-H} = 8,1 Hz, ³*J*_{H-H} = 8,1 Hz, **H**₅), 7,40 (t, CH, *J* = 2,3 Hz, **H**₂), 7,53 (ddd, CH, ³*J*_{H-H} = 8,1 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 2,1 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 0,8 Hz, **H**₄).

RMN ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 18,6 (d, CH₃, ²*J*_{C-F} = 22 Hz, C₃·), 49,0 (d, CH₂, ²*J*_{C-F} = 21 Hz, C₁·), 89,3 (d, CHF, ¹*J*_{C-F} = 168 Hz, C₂·), 106,4 (C₂), 112,4 (CH, C₄), 119,3 (CH, C₆), 129,9 (CH, C₅), 148,7 (C₁), 149,4 (C₃).

RMN {¹**H**}¹⁹**F** (MeOD, 376 MHz, ppm) δ : -179,24.

SM (IES+, ACN) : m/z 199 [M+H]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 221,0701 (*m*/*z* calculée : 221,07023) [M+Na]⁺.

Composé 12b : N-(2-fluoropropyl)-2-méthyl-4-nitroaniline



Ce composé est obtenu à partir du substrat **12a** (96 mg, 0,5 mmol) en suivant le mode opératoire général (avec 2 mL du du mélange HF/SbF₅). Le brut réactionnel est ensuite purifié en utilisant le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 80/20

comme éluant, ce qui permet d'obtenir le composé 12b (101 mg, 95%).

Aspect : Solide orange

Pf : 75-76°C

Rf : 0,43 (Eluant : EP 80%, AcOEt 20%)

 $C_{10}H_{13}FN_2O_2 \\$

 $M = 212,22 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,43 (dd, CH₃, ³*J*_{H-F} = 23,8 Hz, ³*J*_{H-H} = 6,3 Hz, **H**_{3'}), 2,17 (s, CH₃), 3,43 (m, CH₂, **H**_{1'}), 4,64 (large s, NH), 4,91 (dm, CHF, ²*J*_{H-F} = 49,4 Hz, **H**_{2'}), 6,52 (d, CH, ³*J*_{H-H} = 9,0 Hz, **H**₆), 7,93 (dd, CH, ⁴*J*_{H-F} = 2,6 Hz, ⁴*J*_{H-F} = 0,7 Hz, **H**₃), 8,00 (dd, CH, ³*J*_{H-F} = 9,0 Hz, ⁴*J*_{H-F} = 2,7 Hz, **H**₅).

RMN ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 17,2 (CH₃), 18,6 (d, CH₃, ²*J*_{C-F} = 22 Hz, C₃·), 48,7(d, CH₂, ²*J*_{C-F} = 21 Hz, C₁·), 89,1 (d, CHF, ¹*J*_{C-F} = 168 Hz, C₂·), 107,9 (CH, C₆), 121,62 (C₂), 124,5 (CH, C₃ ou C₅), 126,10 (CH, C₃ ou C₅), 137,8 (C₄), 151,4 (C₁).

RMN $\{^{1}H\}^{19}$ **F** (**CDCl**₃, **376 MHz**, **ppm**) δ : -179,75.

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 235 [M+Na]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m/z* 235,0858 (*m/z* calculée : 235,08588) [M+Na]⁺, *m/z* 213,1040 (*m/z* calculée : 213,10393) [M+Na]⁺.

Formation des composés 13b et 13c :

A une solution HF/SbF₅ : 7/1 (12,5 mol% SbF₅) à 0°C sous agitation, sont ajoutés 223 mg de la *N*-allylaniline **13a** (1 mmol). La solution est maintenue à 0°C pendant 10 minutes. Puis, le mélange réactionnel est hydrolysé sur un mélange d'eau, de glace et de carbonate de sodium. Lorsque la solution atteint un pH basique, elle est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut réactionnel est ensuite purifié en utilisant le mélange pentane / acétate d'éthyle : 75/25 comme éluant, ce qui permet d'obtenir le mélange des composés **13b** et **13c** (117 mg, 48%).

Composé 13b (β) :

Composé 13c (γ) :





Aspect : Solide jaune

Rf : 0,64 (Eluant : EP 70%, AcOEt 30%)

 $C_9H_{10}FN_3O_4$

 $M = 243,19 \text{ g.mol}^{-1}$

Le composé **13c** étant minoritaire dans le mélange, seules quelques signaux sont visibles en RMN 1 H et en RMN 19 F.

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,50 (dd, CH₃, ³*J*_{H-F} = 23,6 Hz, ³*J*_{H-H} = 6,3 Hz, **C**_{3' β}), 2,18 (dm, CH₂, ³*J*_{H-F} = 27,9 Hz, **C**_{2' γ}), 3,63 (m, CH₂, **C**_{1' β}), 4,65 (dt, CH₂F, ²*J*_{H-F} = 47,0 Hz, ³*J*_{H-H} = 5,4 Hz, **C**_{3' γ}), 4,99 (dm, CHF, ²*J*_{H-F} = 48,9 Hz, **C**_{2' β}), 6,98 (d, CH, ³*J*_{H-H} = 9,5 Hz, **C**_{6 β}), 8,28 (ddd, CH, ³*J*_{H-H} = 9,5 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 2,7 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 0,5 Hz, **C**_{5 β}), 8,80 (large s, NH_{β}), 9,14 (d, CH, ³*J*_{H-H} = 0,5 Hz, **C**_{3 β}).

RMN¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 18,6 (d, CH₃, ${}^{2}J_{C-F} = 22$ Hz, $C_{3'\beta}$), 48,6 (d, CH₂, ${}^{2}J_{C-F} = 21$ Hz, $C_{1'\beta}$), 88,6 (d, CHF, ${}^{1}J_{C-F} = 172$ Hz, $C_{2'\beta}$), 114,1 (d, CH, ${}^{5}J_{C-F} = 2$ Hz, $C_{6\beta}$), 124,4 (CH, $C_{3\beta}$), 130,5 (CH, $C_{5\beta}$), 131,0 ($C_{2\beta}$), 136,7 ($C_{4\beta}$), 148,5 ($C_{1\beta}$).

RMN {¹**H**}¹⁹**F** (**CDCl**₃, **376 MHz**, **ppm**) δ : -178,80 (F_{β}), -220,58 (F_{γ}).

SM (IES-, ACN) : *m*/*z* 242 [M-H]⁻.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m/z* 266,0555 (*m/z* calculée : 266,0553) [M+Na]⁺.



B. 1. 1. 3. Réaction de cyclisation

• Mode opératoire général :

A 4 mL d'une solution HF/SbF_5 : 1/1 (21,6 mol% SbF_5) à 0°C sous agitation, est ajoutée 1 mmol de la *N*-allylaniline correspondante. La solution est maintenue à 0°C pendant le temps de réaction nécessaire. Puis, le mélange réactionnel est hydrolysé sur un mélange d'eau, de glace et de carbonate de sodium. Lorsque la solution atteint un pH basique, elle est extraite trois fois avec le solvant approprié (dichlorométhane ou acétate d'éthyle). Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et le solvant est évaporé sous pression réduite.

Formation des composés 2d et 2e :

Ces composés sont obtenus à partir du substrat **2a** (126 mg, 0,95 mmol) en suivant le mode opératoire général (temps de reaction : 10 minutes). Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie avec le mélange pentane / acétate d'éthyle : 99/1 comme éluant. Le composé **2d** (49 mg, 39%) élue en premier, suivi du composé **2e** (28 mg, 22%).

Composé 2d : 3-méthylindoline



RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,34 (d, CH₃, ³*J*_{H-H} = 6,8 Hz), 3,12 (t, 1H, ³*J*_{H-H} = 8,6 Hz, **H**₂), 3,38 (m, CH, **H**₃), 3,51 (large s, NH, **H**₁), 3,71 (t, 1H, ³*J*_{H-H} = 8,6 Hz, **H**₂), 6,66 (d, CH, ³*J*_{H-H} = 7,8 Hz, **H**₇), 6,75 (ddd, CH, ³*J*_{H-H} = 7,4 Hz, ³*J*_{H-H} = 7,4 Hz, ³*J*_{H-H} = 1,0 Hz, **H**₅), 7,04 (ddm, CH, ³*J*_{H-H} = 7,7 Hz, ³*J*_{H-H} = 7,7 Hz, **H**₆), 7,10 (d, CH, ³*J*_{H-H} = 7,3 Hz, **H**₄).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 18,7 (CH₃), 36,8 (CH, C₃), 55,6 (CH₂, C₂), 109,6 (CH, C₇), 118,8 (CH, C₅), 123,5 (CH, C₄), 128,2 (CH, C₆), 134,5 (C₉), 151,3 (C₈).

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 134 [M+Na]⁺.

Décrit dans : V. Gotor-Fernández, P. Fernández-Torres, V. Gotor, *Tetrahedron Asymmetry*, 2006, **17**, 2558-2564.

Composé 2e : 1,2,3,4-tétrahydroquinoline



RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,96 (m, CH₂, **H**₃), 2,78 (t, CH₂, ³*J*_{H-H} = 6,4 Hz, **H**₄), 3,31 (t, CH₂, ³*J*_{H-H} = 5,4 Hz, **H**₂), 3,56 (large s, NH, **H**₁), 6,49 (d, CH, ³*J*_{H-H} = 7,9 Hz, **H**₈), 6,63, (ddd, CH, ³*J*_{H-H} = 7,4 Hz, ³*J*_{H-H} = 7,4 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 1,1 Hz, **H**₆), 6,98 (m, 2CH, **H**₅, **H**₇). **RMN** ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 22,3 (CH₂, **C**₃), 27,1 (CH₂, **C**₄), 42,1 (CH₂, **C**₂), 114,35 (CH, **C**₈), 117,1 (CH, **C**₆), 121,6 (**C**₁₀), 126,8 (CH, **C**₇), 129,6 (CH, **C**₅), 144,8 (**C**₉). **SM** (**IES+**, **ACN**) : *m*/*z* 134 [M+H]⁺.

Décrit dans : F. Nador, Y. Moglie, C. Vitale, M. Yus, F. Alonso, G. Radivoy, *Tetrahedron*, 2010, **66**, 4318-4325.

Formation des composés 3d et 3e :

Ces composés sont obtenus à partir du substrat **3a** (137 mg, 0,93 mmol) en suivant le mode opératoire général (temps de reaction : 10 minutes). Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie avec le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 98/2 comme éluant. Le composé **3d** (63 mg, 46%) élue en premier, suivi du composé **3e** (19 mg, 14%).

Composé 3d : 3,5-diméthylindoline

 $\begin{array}{cccc} 1'' & \textbf{Aspect : Huile marron} \\ 1'' & \textbf{4} & \textbf{9} \\ \textbf{5} & \textbf{6} & \textbf{7} & \textbf{N} \\ \textbf{7} & \textbf{1} & \textbf{M} = 147,22 \ g.mol^{-1} \end{array}$

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,36 (d, CH₃, ³*J*_{H-H} = 6,8 Hz, **H**₁[,]), 2,33 (s, CH₃, **H**₁[,]), 3,13 (t, CH, ³*J*_{H-H} = 8,6 Hz, **H**₃), 3,38 (m, 1H, **H**₂), 3,55 (s, NH, **H**₁), 3,72 (t, 1H, ³*J*_{H-H} = 8,6 Hz, **H**₂), 6,61 (d, CH, ³*J*_{H-H} = 7,8 Hz, **H**₇), 6,89 (d, CH, ³*J*_{H-H} = 7,8 Hz, **H**₆), 6,97 (s, CH, **H**₄). **RMN** ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 18,6 (CH₃, **C**₁[,]), 20,9 (CH₃, **C**₁[,]), 36,8 (CH, **C**₃), 55,8 (CH₂, **C**₂), 109,6 (CH, **C**₇), 124,2 (CH, **C**₆), 127,7 (CH, **C**₄), 128,2 (**C**₅), 134,8 (**C**₉), 148,9 (**C**₈).

SM (**IES+, ACN**) : m/z 148 [M+H]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 148,1126 (*m*/*z* calculée : 148,11262) [M+H]⁺.

Composé 3e : 6-méthyl-1,2,3,4-tétrahydroquinoline

5 10
8 N
8 N
1 M = 147,22 g.mol⁻¹
5 Aspect : Huile marron
Rf : 0,75 (Eluant : AcOEt 8%, EP 92%),

$$C_{10}H_{13}N$$

M = 147,22 g.mol⁻¹

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,97 (m, CH₂, **H**₃), 2,25 (s, CH₃, **H**₁[,]), 2,78 (t, CH₂, ³*J*_{H-H} = 6,3 Hz, **H**₄), 3,31 (m, CH₂, **H**₂), 3,59 (m, NH, **H**₁), 6,45 (d, CH, ³*J*_{H-H} = 8,6 Hz, **H**₈), 6,83 (m, 2CH, **H**₅, **H**₇).

RMN ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) *δ* : 20,5 (CH₃, C₁), 22,5 (CH₂, C₃), 27,0 (CH₂, C₄), 42,3 (CH₂, C₂), 114,6 (CH, C₈), 121,7 (C₁₀), 126,3 (C₆), 127,3 (CH, C₇), 130,2 (CH, C₅), 142,5 (C₉).

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 148 [M+H]⁺.

Décrit dans : G. Lunn, E. B. Sansone, J. Org. Chem., 1986, 51, 513-517.

Formation des composés 4d et 4e :

Ces composés sont obtenus à partir du substrat **4a** (212 mg, 1,05 mmol) en suivant le mode opératoire général (temps de reaction : 30 minutes). Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie avec le mélange pentane / dichlorométhane : 92/8 comme éluant. Le composé **4d** (11 mg, 5%) élue en premier, suivi du composé **4e** (82 mg, 39%).

Composé 4d : 3-méthyl-5-(trifluorométhyl)indoline



Aspect : Huile marron **Rf :** 0,38 (Eluant : 90%, Pentane AcOEt 10%) $C_{10}H_{10}F_{3}N$ $M = 201,19 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,34 (d, CH₃, ³*J*_{H-H} = 6,8 Hz), 3,20 (t, 1H, ³*J*_{H-H} = 8,5 Hz, **H**₂), 3,39 (m, CH, **H**₃), 3,78 (t, 1H, ³*J*_{H-H} = 8,8 Hz, **H**₂), 3,95 (large s, NH, **H**₁), 6,60 (d, CH, ³*J*_{H-H} = 8,7 Hz, **H**₇), 7,27 (m, 2CH, **H**₄, **H**₆).

RMN ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 18,9 (CH₃), 36,3 (CH, C₃), 55,5 (CH₂, C₂), 108,1 (CH, C₇), 120,3 (q, ²*J*_{C-F} = 32 Hz, C₅), 120,6 (q, 2CH, ³*J*_{C-F} = 4 Hz, C₄ ou C₆), 125,3 (q, ¹*J*_{C-F} = 271 Hz, **CF**₃), 125,4 (q, 2CH, ³*J*_{C-F} = 4 Hz, **C**₄ ou C₆), 134,5 (C₉), 154,2 (C₈).

RMN {¹**H**}¹⁹**F** (**CDCl**₃, **376 MHz**, **ppm**) δ : -60,67 (CF₃).

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 202 [M+H]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 202,0846 (*m*/*z* calculée : 202,08436) [M+H]⁺.

Composé 4e : 6-(trifluorométhyl)-1,2,3,4-tétrahydroquinoline



RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,94 (m, CH₂, **H**₃), 2,78 (t, CH₂, ³*J*_{H-H} = 6,3 Hz, **H**₄), 3,34 (t, CH₂, ³*J*_{H-H} = 5,4 Hz, **H**₂), 4,15 (large s, NH, **H**₁), 6,44 (d, CH, ³*J*_{H-H} = 9,0 Hz, **H**₈), 7,19 (m, 2CH, **H**₇, **H**₅).

RMN¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 21,5 (CH₂, C₃), 27,1 (CH₂, C₄), 41,8 (CH₂, C₂), 113,1 (CH, C₈), 118,1 (q, ²*J*_{C-F} = 32 Hz, C₆), 120,7 (C₁₀), 124,1 (q, CH, ³*J*_{C-F} = 4 Hz, C₇), 125,3 (q, ¹*J*_{C-F} = 270 Hz, **CF**₃), 126,6 (q, CH, ³*J*_{C-F} = 4 Hz, C₅), 147,5 (C₉).

RMN {¹**H**}¹⁹**F** (**CDCl**₃, **376 MHz**, **ppm**) δ : -60,80 (CF₃).

SM (IES+, ACN) : m/z 202 [M+H]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m/z* 202,0846 (*m/z* calculée : 202,08436) [M+H]⁺.

Formation des composés 5d et 5e :

Ces composés sont obtenus à partir du substrat **5a** (189 mg, 1 mmol) en suivant le mode opératoire général (temps de réaction : 10 minutes). Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie avec le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 50/50 comme éluant. Le composé **5d** (33 mg, 17%) élue en premier, suivi du composé **5e** (135 mg, 72%).

Composé 5d : N-(3-méthylindolin-5-yl)acétamide



Aspect : Huile visqueuse rouge **Rf** : 0,26 (Eluant : EP 50%, AcOEt 50%) $C_{11}H_{14}N_2O$ $M = 190,24 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CD**₃**OD**, 400 **MHz**, **ppm**) δ : 1,29 (d, CH₃, ³*J*_{H-H} = 6,8 Hz, **H**₁,), 2,08 (s, CH₃, **H**₂), 3,02 (t, 1H, ³*J*_{H-H} = 8,7 Hz, **H**₂), 3,30 (m, CH, **H**₃), 3,61 (t, 1H, J=8,7 Hz, **H**₂), 6,62 (d, CH, ³*J*_{H-H} = 8,3 Hz, **H**₇), 7,08 (ddd, CH, ³*J*_{H-H} = 8,3 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 2,1 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 0,7 Hz, **H**₆), 7,27 (dd, CH, ⁴*J*_{H-H} = 1,7 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 1,1 Hz, **H**₄).

RMN ¹³**C** (**CD**₃**OD**, 100 MHz, ppm) *δ* : 18,9 (CH₃, C₁,), 23,5 (CH₃, C₂), 38,2 (CH, C₃), 56,4 (CH₂, C₂), 111,3 (CH, C₇), 118,0 (CH, C₄), 121,4 (CH, C₆), 131,9 (C₅), 136,8 (C₉), 149,4 (C₈), 171,3 (C₁).

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 213 [M+Na]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 191,1183 (*m*/*z* calculée : 191,11844) [M+H]⁺.

Composé 5e : N-(1,2,3,4-tétrahydroquinolin-6-yl)acétamide

Aspect : Solide beige
Aspect : Solide beige

$$Rf: 0,32 (Eluant : EP 50\%, AcOEt 50\%)$$

 $O_{7'}$
 B'
 B'

RMN ¹**H** (**CD**₃**OD**, 400 MHz, ppm) δ : 1,84 (m, CH₂, **H**₃,), 2,04 (s, CH₃, **H**₂), 2,66 (t, CH₂, ³*J*_{H-H} = 6,4 Hz, **H**₄,), 3,16 (m, CH₂, **H**₂,), 6,43 (d, CH, ³*J*_{H-H} = 8,4 Hz, **H**₈), 7,01 (dd, CH, ³*J*_{H-H} = 8,5 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 2,2 Hz, **H**₇), 7,03 (m, CH, **H**₅).

RMN ¹³**C** (**CD**₃**OD**, 100 MHz, ppm) *δ* : 23,2 (CH₂, C₃), 23,5 (CH₃, C₃), 28,0 (CH₂, C₄), 42,8 (CH₂, C₂), 115,7 (CH, C₈), 121,0 (CH, C₇), 122,9 (C₁₀), 123,3 (CH, C₅), 129,4 (C₆), 143,5 (C₉), 171,1 (C₂).

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 213 [M+Na]⁺.

Décrit dans : K. A. Skupinska, E. J. McEachern, R. T. Skerlj, G. J. Bridger, J. Org. Chem., 2002, 67, 7890-7893.

Composé 6e : 6-méthoxy-1,2,3,4-tétrahydroquinoline



Ce composé est obtenu à partir du substrat **6a** (165 mg, 1 mmol) en suivant le mode opératoire général (temps de réaction : 30 minutes). Le brut reactionnel est purifié en utilisant le mélange pentane / acétate d'éthyle : 98/1 comme éluant, ce qui permet d'obtenir le

composé **6e** (52 mg, 32%).

Aspect : Solide marron

Pf : 35-38°C

Rf : 0,32 (Eluant : AcOEt 10%, EP 90%)

 $C_{10}H_{13}NO \\$

 $M = 163,22 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,94 (m, CH₂, **H**₃), 2,77 (t, CH₂, ³*J*_{H-H} = 6,5 Hz, **H**₄), 3,26 (t, CH₂, ³*J*_{H-H} = 5,4 Hz, **H**₂), 3,56 (large s,NH, **H**₁), 3,74 (s, CH₃, **OMe**), 6,46 (d, CH, ³*J*_{H-H} = 8,5 Hz, **H**₈), 6,58 (d, CH, ⁴*J*_{H-H} = 2,7 Hz, **H**₅), 6,62 (dd, CH, ³*J*_{H-H} = 8,5 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 2,9 Hz, **H**₇),

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 22,5 (CH₂, C₃), 27,2 (CH₂, C₄), 42,4 (CH₂, C₂), 55,9 (CH₃, OMe), 112,9 (CH, C₇), 114,9 (CH, C₅), 115,6 (CH, C₈), 122,9 (C₁₀), 138,9 (C₉), 151,9 (C₆),

SM (IES+, ACN) : m/z 164 [M+H]⁺.

Décrit dans : M. Ortiz-Marciales, L. D. Rivera, M. De Jesús, S. Espinosa, J. A. Benjamin, O. E. Casanova, I. G. Figueroa, S. Rodríguez et W. Correa, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 10132-10134.

Composé 9e : 1,2,3,4-tétrahydroquinolin-6-sulfonamide



Ce composé est obtenu à partir du substrat **9a** (107 mg, 0,5 mmol) en suivant le mode opératoire général (2 mL du mélange HF/SbF₅, temps de réaction : 30 minutes). Le brut reactionnel est purifié en utilisant le mélange éther de petrole / acétate d'éthyle : 25/75 comme éluant, ce qui permet d'obtenir le composé **9e** (98 mg,

92%).

Aspect : Solide blanc

Pf : 141-143°C

Rf : 0,43 (Eluant : EP 60%, AcOEt 40%)

 $C_9H_{12}N_2O_2S$

 $M = 212,27 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CD**₃**OD**, 400 MHz, ppm) δ : 1,88 (m, CH₂, **H**₃), 2,74 (t, CH₂, ³*J*_{H-H} = 6,3 Hz, **H**₄), 3,30 (m, CH₂, **H**₂), 6,47 (d, CH, ³*J*_{H-H} = 9,1 Hz, **H**₈), 7,39 (m, 2CH, **H**₅, **H**₇).

RMN ¹³**C** (**CD**₃**OD**, 100 MHz, ppm) *δ* : 22,3 (CH₂, C₃), 28,2 (CH₂, C₄), 42,2 (CH₂, C₂), 113,4 (CH, C₈), 121,0 (C₁₀), 126,5 (CH, C₇), 128,5 (CH, C₅), 129,5 (C₆), 150,2 (C₉).

SM (IES+-, ACN) : m/z 235 [M+Na]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 235,0516 (*m*/*z* calculée : 235,05172) [M+H]⁺.

Composé 10e : 6-nitro-1,2,3,4-tétrahydroquinoline



Ce composé est obtenu à partir du substrat **10a** (360 mg, 2 mmol) en suivant le mode opératoire général (8 mL du mélange HF/SbF₅, temps de réaction : 24 heures). Le brut reactionnel est purifié en utilisant le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 85/15 comme

éluant, ce qui permet d'obtenir le composé 10e (288 mg, 85%).

Aspect : Solide jaune

Pf : 160-162°C

Rf : 0,33 (Eluant : AcOEt 12%, EP 88%)

 $C_{9}H_{10}N_{2}O_{2} \\$

 $M = 178,19 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,95 (m, CH₂, **H**₃), 2,79 (t, CH₂, ³*J*_{H-H} = 6,3 Hz, **H**₄), 3,41 (m, CH₂, **H**₂), 4,72 (large s, NH, **H**₁), 6,36 (d, CH, ³*J*_{H-H} = 9,5 Hz, **H**₈), 7,88 (m, 2CH, **H**₇, **H**₅),

RMN ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) *δ* : 20,9 (CH₂, C₃), 27,0 (CH₂, C₄), 41,9 (CH₂, C₂), 112,3 (CH, C₈), 120,0 (C₁₀), 124,4 (CH, C₇), 126,1 (CH, C₅), 137,4 (C₆), 150,5 (C₉),

SM (IES+, ACN) : m/z 179 [M+H]⁺.

Décrit dans : A. Cordeiro, J. Shaw, J. O'Brien, F. Blanco et I. Rozas, Eur. J. Org. Chem., 2011, 8, 1504-1513.
Formation des composés 11e et 11e':

Ces composés sont obtenus à partir du substrat **11a** (178 mg, 1 mmol) en suivant le mode opératoire général (temps de réaction : 24 heures). Le brut reactionnel est purifié en utilisant le mélange pentane / dichlorométhane comme éluant avec un ratio allant de 70/30 à 60/40. Le composé **11e** (116 mg, 66%) élue en premier, suivi du composé **11e'** (20 mg, 10%).

Composé 11e : 7-nitro-1,2,3,4-tétrahydroquinoline



 $M = 178,19 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,93 (m, CH₂, **H**₃), 2,79 (t, CH₂, ³*J*_{H-H} = 6,4 Hz, **H**₄), 3,33 (t, CH₂, ³*J*_{H-H} = 5,6 Hz, **H**₂), 4,21 (large s, NH, 1), 7,00 (d, CH, ³*J*_{H-H} = 8,2 Hz, **H**₅), 7,25 (d, CH, ³*J*_{H-H} = 2,3 Hz, **H**₈), 7,37 (dd, CH, ³*J*_{H-H} = 8,2 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 2,3 Hz, **H**₆).

RMN¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) *δ* : 21,1 (CH₂, C₃), 27,3 (CH₂, C₄), 41,6 (CH₂, C₂), 107,8 (CH, C₈), 111,3 (CH, C₆), 128,4 (C₁₀), 129,8 (CH, C₅), 145,3 (C₉), 147,3 (C₇). **SM** (**IES+**, **ACN**) : *m*/*z* 179 [M+H]⁺.

Décrit dans : A. Cordeiro, J. Shaw, J. O'Brien, F. Blanco et I. Rozas, Eur. J. Org. Chem., 2011, 8, 1504-1513.

Composé 11e': 5-nitro-1,2,3,4-tétrahydroquinoline



RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,92 (m, CH₂, **H**₃), 2,93 (t, CH₂, ³*J*_{H-H} = 6,5 Hz, **H**₄), 3,32 (t, CH₂, ³*J*_{H-H} = 5,6 Hz, **H**₂), 6,66 (dd, CH, ³*J*_{H-H} = 8,0 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 1,1 Hz, **H**₈), 7,03 (dd, CH, ³*J*_{H-H} = 8,0 Hz, ³*J*_{H-H} = 8,0 Hz, **H**₇), 7,13 (dd, CH, ³*J*_{H-H} = 8,0 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 1,2 Hz, **H**₆). **RMN** ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 21,2 (CH₂, **C**₃), 24,1 (CH₂, **C**₄), 41,2 (CH₂, **C**₂), 112,7 (CH, **C**₆), 115,5 (**C**₆), 118,3 (CH, **C**₈), 126,8 (CH, **C**₇), 146,0 (**C**₉), 150,7 (**C**₅). **SM** (**IES+**, **ACN**) : *m*/*z* 179 [M+H]⁺.

Décrit dans : A. Cordeiro, J. Shaw, J. O'Brien, F. Blanco, I. Rozas, Eur. J. Org. Chem., 2011, 8, 1504-1513.

Composé 12e : 8-méthyl-6-nitro-1,2,3,4-tétrahydroquinoline



Ce composé est obtenu à partir du substrat **12a** (96 mg, 0,5 mmol) en suivant le mode opératoire général (2 mL du mélange HF/SbF₅, temps de réaction : 8 heures). Le brut reactionnel est purifié en utilisant le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 83/17 comme éluant, ce

qui permet d'obtenir le composé 12e (81 mg, 84%).

Aspect : Solide orange

Pf: 143-145°C

Rf : 0,55 (Eluant : EP 60%, AcOEt 40%)

 $C_{10}H_{12}N_{2}O_{2} \\$

 $M = 192,2 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,95 (m, CH₂, **H**₃), 2,11 (s, CH₃, **H**₁·), 2,81 (t, CH₂, ³*J*_{H-H} = 6,3 Hz, **H**₄), 3,48 (m, CH₂, **H**₂), 4,53 (large s, NH, **H**₁), 7,78 (d, CH, ⁴*J*_{H-H} = 2,1 Hz, **H**₅), 7,81 (d, CH, ⁴*J*_{H-H} = 2,1 Hz, **H**₇).

RMN ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) *δ* : 17,1 (CH₃, C_{1'}), 21,0 (CH₂, C₃), 27,3 (CH₂, C₄), 42,2 (CH₂, C₂), 119,4 (C₁₀ or C₈), 119,6 (C₁₀ or C₈), 124,1 (CH, C₅), 124,6 (CH, C₇), 136,6 (C₆), 148,7 (C₉).

SM (**IES+, ACN**) : m/z 193 [M+H]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 215,0799 (*m*/*z* calculée : 215,07965) [M+H]⁺.

Composé 13': 2,4-dinitrobenzènamine



Ce composé est formé à partir du substrat **13a** en suivant le mode opératoire général. Les données spectroscopiques sont identiques au produit commercial.

Composé 14': 3,4-dihydro-2-méthyl-7-nitro-2H-1,4-benzoxazine



Ce composé est obtenu à partir du substrat **14a** (208 mg, 1 mmol) en suivant le mode opératoire général (temps de réaction : 10 minutes). Le brut reactionnel est purifié en utilisant le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 70/30 comme éluant, ce qui

permet d'obtenir le composé 14' (154 mg, 79%).

Aspect : Solide orange

Pf : 121-123°C

Rf: 0,37 (Eluant : EP 70%, AcOEt 30%)

 $C_9H_{10}N_2O_3$

 $M = 194,18 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,40 (d, CH₃, ³*J*_{H-H} = 6,3 Hz, **H**₁,), 3,21 (dd, 1H, ²*J*_{H-H} = 12,0 Hz, ³*J*_{H-H} = 8,2 Hz, **H**₂), 3,48 (dd, 1H, ²*J*_{H-H} = 12,0 Hz, ³*J*_{H-H} = 2,5 Hz, **H**₂), 4,21 (dqd, CH, ³*J*_{H-H} = 8,2 Hz, ³*J*_{H-H} = 6,3 Hz, ³*J*_{H-H} = 2,5 Hz, **H**₃), 6,56 (d, CH, ³*J*_{H-H} = 8,8 Hz, **H**₈), 7,68 (d, CH, ⁴*J*_{H-H} = 2,5 Hz, **H**₅), 7,73 (dd, CH, ³*J*_{H-H} = 8,8 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 2,5 Hz, **H**₇).

RMN ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) *δ* : 18,4 (CH₃, **C**₁·), 46,3 (CH₂, **C**₂), 69,8 (CH, **C**₃), 112,9 (CH, **C**₈ ou **C**₅), 113,1 (CH, **C**₈ ou **C**₅), 118,9 (CH, **C**₇), 139,0 (**C**₆ ou **C**₉ ou **C**₁₀), 139,5 (**C**₆ ou **C**₉ ou **C**₁₀), 142,4 (**C**₆ ou **C**₉ ou **C**₁₀).

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 195 [M+H]⁺.

Décrit dans : R. I. Higuchi, K. L. Arienti, F. J. López, N. S. Mani, D. E. Mais, T. R. Caferro, Y. Oliver Long, T. K. Jones, J. P. Edwards, L. Zhi, W. T. Schrader, A. Negro-Vilar, K. B. Marschke, *J. Med. Chem.*, 2007, **50**, 2486–2496.

Composé 15' : N-(2-hydroxypropyl)-N-(4-nitrophényl)acétamide



A 4 mL d'une solution HF/SbF_5 : 7/1 (3,8 mol% SbF_5) à -50°C sous agitation, est ajouté 1 mmol de la *N*-allylaniline **15** (220 mg). La solution est maintenue à -50°C pendant 10 minutes. Puis, le mélange réactionnel est hydrolysé sur un mélange d'eau, de glace et de carbonate de sodium. Lorsque le pH de la solution est basique, celle-ci est extraite trois fois

avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le composé **14'** est obtenu pur sans purification (235 mg, 99%).

Aspect : Solide orange

Pf : 96-98°C

Rf : 0,38 (Eluant : EP 70%, AcOEt 30%)

 $C_{11}H_{14}N_2O_4$

 $M = 238,24 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,30 (d, CH₃, ³*J*_{H-H} = 6,4 Hz, **H**₃,), 2,02 (s, CH₂, **H**₂), 3,31 (dd, 1H, ²*J*_{H-H} = 13,8 Hz, ³*J*_{H-H} = 4,5 Hz, **H**₁,), 3,36 (dd, 1H, ²*J*_{H-H} = 13,8 Hz, ³*J*_{H-H} = 7,1 Hz, **H**₁,), 5,11 (m, CH, **H**₂), 6,56 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 9,2 Hz, **H**₂, et **H**₆,), 8,04 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 9,3 Hz, **H**₃, et **H**₅,).

RMN¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) *δ* : 17,9 (CH₃, C_{3'}), 21,3 (CH₂, C₂), 48,2 (CH₂, C_{1'}), 69,4 (CH, C_{2'}), 111,2 (2CH, C_{2''} et C_{6''}), 126,4 (2CH, C_{3''} et C_{5''}), 138,1 (C_{4''}), 153,3 (C_{1''}), 171,1 (CO, C₁).

SM (IES+, ACN) : m/z 239 [M+H]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 261,0851 (*m*/*z* calculée : 261,08513) [M+Na]⁺.

B. 1. 2. Modélisation des intermédiaires réactionnels

B. 1. 2. 1. Détails des calculs

Toutes les structures ont été optimisées en phase gazeuse par DFT⁷⁹ en utilisant la méthode M06-2X/cc-pVDZ.^{80,81} Pour ce type de structure, l'analyse Hessian a été calculée afin d'obtenir les fréquences de vibration et caractériser la nature du point stationnaire (miminum local). Les fréquences ont été utilisées pour déterminer l'énergie du point zero (ZPE) et la correction thermodynamique à 298,15 K. Les énergies sont calculées en phase gazeuse. Les calcules ont été réalisés avec le programme Gaussian 09.⁸³

Les énergies électroniques données dans chaque cas ne sont pas coorigées ZPE et les enthalpies libres de Gibbs sont calculées à 298,15 K.

B. 1. 2. 2. N-allylaniline

B. 1. 2. 2. a. Calculs réalisés dans le but d'évaluer le site de première protonation

\sim			
С	3,19934400	0,19463400	-0,31796900
С	2,63784400	-1,07870800	-0,22560300
С	1,29497700	-1,22797600	0,11492300
С	0,54773500	-0,08266100	0,35979900
С	1,08183900	1,19681300	0,27202400
С	2,42633700	1,32837100	-0,06984100
Ν	-0,88357500	-0,22860900	0,68261600
С	-1,80182200	-0,26854600	-0,53096700
С	-3,22675000	-0,40567200	-0,09753800
С	-4,11088100	0,58287300	-0,22983200
Η	4,25113900	0,30397300	-0,58222800
Η	3,24542500	-1,96300900	-0,41634700
Η	0,84975800	-2,22234600	0,19392900
Η	0,47125900	2,08003600	0,47306900
Η	2,86856900	2,32186800	-0,13909200
Η	-1,18863700	0,54477100	1,28972300
Η	-1,02737000	-1,08267500	1,23902400
Η	-1,44591600	-1,11231800	-1,13783600
Н	-1,61430100	0,66568000	-1,07578500
Н	-3,53369300	-1,37055600	0,31906100

Structure 2A :

Н	-5,14921300	0,45576600	0,07990800			
Н	-3,83372400	1,54430500	-0,67171500			
Energie électronique = $-404,5197061$ a.u.						
Enthalpie libre de Gibbs = $-404,361948$ a.u.						

Structure 2D :





	п		
Ν	-0,87632500	0,41107800	-0,04204300
С	0,41762300	0,20246100	-0,01214300
С	0,96515600	-1,13904800	-0,00677100
С	-1,94532200	-0,60568200	-0,07829200
С	-3,24684600	0,04598300	-0,44467000
С	-4,26806100	0,14318700	0,40391300
С	2,30160900	-1,31265300	0,01949100
С	3,26443900	-0,18634400	0,04240900
С	2,64442500	1,16090900	0,04516100
С	1,31221600	1,34405700	0,02166600
Н	-1,19847900	1,37809200	-0,00657900
Н	0,29444700	-1,99627000	-0,01079500
Н	-2,01188600	-1,08524300	0,91024000
Н	-1,66496500	-1,36471900	-0,82286500
Н	-3,32942000	0,43613600	-1,46374700
Η	-5,20641300	0,61222700	0,10456400
Н	-4,20681500	-0,25498200	1,42035400
Н	2,70894700	-2,32617300	0,02798400
Н	3,95714000	-0,27610700	-0,81629000
Н	3,93356300	-0,29096000	0,91778700
Η	3,30821300	2,02755000	0,06605900
Н	0,87850800	2,34568500	0,02300700
Energie é	lectronique = -40	4,5079387 a.u	

Enthalpie libre de Gibbs = -404,352371 a.u.

Structure 2E :

	<i></i>		
Ν	0,91689000	-0,18638800	0,89593000
С	-0,50540400	-0,14920200	0,73398200
С	-1,23861900	-1,27506700	0,12125600
С	1,62774000	-0,14558800	-0,39981100
С	3,09443400	-0,37970500	-0,20442500

С	4,02785300	0,53411100	-0,45916200		
С	-2,46495300	-1,08697800	-0,46452700		
С	-2,97070600	0,22348100	-0,59069200		
С	-2,28114100	1,35553000	-0,12164700		
С	-1,05679600	1,18827400	0,48063600		
Н	1,20079100	-1,00931900	1,42817200		
Н	-0,97574600	-0,23688300	1,77271500		
Н	-0,80826000	-2,27573900	0,22256100		
Н	1,46613400	0,84854700	-0,84584600		
Н	1,21681100	-0,89975300	-1,10341500		
Н	3,38744900	-1,37201200	0,15662600		
Н	5,08703100	0,31680000	-0,31592700		
Н	3,76508800	1,52869300	-0,82903900		
Н	-3,03352000	-1,92921100	-0,85889400		
Н	-3,93975200	0,36439300	-1,07638000		
Н	-2,70719300	2,34932700	-0,25558600		
Н	-0,47151400	2,03073700	0,85982700		
Energie électronique = -404 4341927 a u					

Energie électronique = -404,4341927 a.u. Enthalpie libre de Gibbs = -404,281130 a.u.

Structure 2F :

\sim		<u> </u>	8 des
		ંબ્લ	
H	N H	~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~~	
С	-3,24102500	0,36593500	0,07278400
С	-2,30959800	1,37070000	0,01340900
С	-0,94004900	1,05997100	-0,03213900
С	-0,41801100	-0,26917000	-0,04800900
С	-1,36160700	-1,29101000	0,03334200
С	-2,79394300	-1,02117700	0,08994500
Ν	0,91165600	-0,50722800	-0,14159700
С	1,93594100	0,53479300	-0,12574300
С	3,28044700	-0,07157000	-0,40411600
С	4,28686300	-0,04128400	0,46620200
Н	-4,31049600	0,57833000	0,11239400
Н	-2,61144800	2,41769700	0,01097100
Н	-0,23420800	1,89304800	-0,05366500
Н	-1,03761500	-2,33485800	0,04907600
Н	-3,29844800	-1,57242100	-0,73738600
Н	-3,24297000	-1,54440700	0,96422300
Н	1,23300500	-1,45325500	0,03192200
Н	1,94999600	1,06175200	0,84513100
Н	1,69607600	1,27096900	-0,91179600
Н	3,40424000	-0,54356200	-1,38378700
Н	5,25624000	-0,47953900	0,22492900
Н	4,17993700	0,43371200	1,44511900
Energie éle	ectronique = -40	4.4587295 a.u	

Enthalpie libre de Gibbs = -404,306069 a.u.

Structure 2G :

	<i>//</i>	—	8
н н		• •	
Ν	0,85759900	-0,40894200	-0,06144000
С	-0,43142000	-0,17509400	-0,01747800
С	-0,95837100	1,15308500	-0,00552400
С	1,93248300	0,60279500	-0,10220600
С	3,23720400	-0,05810900	-0,43784200
С	4,24714600	-0,13907200	0,42589000
С	-2,31067400	1,33398000	0,02474600
С	-3,26439400	0,24733800	0,04762800
С	-2,82144000	-1,02181200	0,05120600
С	-1,36629000	-1,34701800	0,02629900
Н	1,17265900	-1,37841200	-0,03227800
Н	-0,28899900	2,01074500	-0,01058000
Н	1,98502200	1,10198200	0,87741400
Н	1,66247100	1,34798400	-0,86495800
Н	3,33431700	-0,46687300	-1,44834600
Н	5,18933200	-0,61373300	0,14833700
Н	4,17266600	0,27952400	1,43322000
Н	-2,69481800	2,35637500	0,03537900
Н	-4,32881300	0,47597700	0,06681400
Н	-3,51355300	-1,86497000	0,07576000
Н	-1,12186400	-1,96135200	0,91233500
Н	-1,15708000	-2,00121800	-0,83933500
Energie élec	tronique = -40	4,5011433 a.u	

Enthalpie libre de Gibbs = -404,345664 a.u.

B. 1. 2. 2. b. Calculs réalisés dans le but d'évaluer le site de deuxième protonation

Structure 2H :

+	. /		
У́́́Ń́́Н́Н	+	6.0	
С	-3,21331500	0,00017000	-0,54493600
С	-2,57261500	-1,21334700	-0,28932500
С	-1,27463000	-1,22717800	0,22166700
С	-0,66940200	-0,00011800	0,46246300
С	-1,27455100	1,22707800	0,22216500
С	-2,57253200	1,21354200	-0,28883900
Ν	0,73973700	-0,00026300	0,97795000
С	1,73014100	0,00007700	-0,14034000
С	3,15609200	-0,00057700	0,19652100
С	4,17921600	0,00033100	-0,79454600
Η	-4,23041500	0,00028500	-0,93806900
Η	-3,08448100	-2,15746900	-0,47605000
Η	-0,77852000	-2,17643100	0,44125300
Η	-0,77837800	2,17620700	0,44214900
Η	-3,08433000	2,15777400	-0,47519300
Η	0,86200200	0,82513500	1,58688700
Η	0,86200600	-0,82600400	1,58641900
Η	1,51918800	-0,87031700	-0,79887200
Η	1,51954900	0,87112500	-0,79808600
Η	3,47272000	-0,00160300	1,25289300
Н	3,86430200	0,00083200	-1,84299000
Н	4,87275500	0,84465300	-0,54700700
Н	4,87502800	-0,84221500	-0,54797000
Energie élec	tronique = -40	4,6502857 a.u	
Enthelmia lil	ma da Cibba -	101 107170	

Enthalpie libre de Gibbs = -404,487179 a.u.

Structure 2I :

	, N H H	, , , , , , , , , , , , , , , , , , ,		
С		2,67515900	0,73273700	0,15324800
С		2,12160400	0,55910300	-1,11574700
С		0,94766100	-0,18032200	-1,27286200
С		0,36581400	-0,72593800	-0,13185800
С		0,89624500	-0,57489100	1,14746700
С		2,06915900	0,16796000	1,27891200
Ν		-0,89570300	-1,50396500	-0,28672300
С		-2,10306500	-0,77339500	0,22337600

С	-2,21582600	0,60091600	-0,37384100	
С	-2,66129300	1,70488700	0,34019800	
Н	3,60010100	1,29987600	0,26557600	
Н	2,61064800	0,98238800	-1,99358400	
Н	0,53507000	-0,35177300	-2,27154700	
Н	0,44416100	-1,04952500	2,02264300	
Н	2,52006700	0,28817800	2,26429100	
Н	-1,01313000	-1,76554600	-1,27898700	
Н	-0,81822400	-2,40467300	0,21636900	
Н	-3,01761400	-1,32565400	-0,05900500	
Н	-2,04482500	-0,73930700	1,31938400	
Н	-1,99831500	0,74093400	-1,44224900	
Н	-1,38908700	1,49875400	0,23999900	
Н	-2,90115200	1,63102100	1,40819900	
Н	-2,83052500	2,65674300	-0,17738000	
Energie électronique = -404,6537165 a.u.				
Enthalpie libre de Gibbs = $-404,486737$ a.u.				

Structure 2J :

\sim		3-0-0	
H H H H	<i>//</i>		
С	-2,94170800	0,24846000	-0,64431500
С	-2,24687300	1,38382700	-0,15436700
С	-1,05828300	1,21125100	0,49509700
С	-0,58180800	-0,15518500	0,82001600
С	-1,27929900	-1,28649800	0,16204700
С	-2,46414700	-1,07686500	-0,48406400
Ν	0,90359900	-0,29565100	0,86506300
С	1,61205300	-0,17551400	-0,50147900
С	3,07509200	-0,40318900	-0,32016600
С	3,96477200	0,58707900	-0,43039300
Η	-3,88242100	0,40393500	-1,18357100
Η	-2,65071000	2,38357000	-0,32273100
Η	-0,49765600	2,07268600	0,87565800
Η	-0,95827700	-0,26217900	1,87684100
Η	-0,88382100	-2,30034700	0,29116200
Η	-3,02806200	-1,91332800	-0,90075500
Η	1,31929100	0,40645000	1,49973400
Η	1,16055300	-1,20506800	1,28392900
Η	1,38382400	0,83488000	-0,86904300
Η	1,12851600	-0,92793800	-1,14314500
Η	3,40404800	-1,43144300	-0,13899200
Η	3,66730200	1,61473700	-0,66003500
Η	5,03342500	0,39340800	-0,31875100
Energie élec	tronique = -40	4 6480132 a u	

Energie electronique = -404,6480132 a.u. Enthalpie libre de Gibbs = -404,480076 a.u. Structure 2K :

		S 2	9
\sim			
		-9 9-	- (
		9-6 0	
н́ н _{́ н} ́ н		<u>ه</u>	
С	-3,25077100	0,13989600	-0,33907800
С	-2,51023900	1,27695000	-0,10793700
С	-1,09148100	1,21614700	0,27309700
С	-0,50858200	-0,13459200	0,36618100
С	-1,24327100	-1,25324900	0,13585400
С	-2,62124600	-1,10575400	-0,21294300
Ν	0,91222500	-0,24578900	0,67935300
С	1,86497500	-0,29384900	-0,57081900
С	3,27335700	-0,40539100	-0,09866400
С	4,13501400	0,60886600	-0,21392200
Н	-4,30549400	0,19771500	-0,61132900
Н	-2,96501200	2,26910700	-0,18969700
Н	-0,50930600	1,87533600	-0,40796900
Н	-0,99585900	1,74901900	1,24905300
Н	-0,81976300	-2,25743600	0,21521100
Н	-3,20330800	-2,01661300	-0,38701500
Н	1,23608800	0,53579300	1,27215200
Н	1,08980500	-1,09891200	1,23469600
Н	1,66942800	0,63595000	-1,12148900
Н	1,51299500	-1,15952300	-1,14877300
Н	3,59691800	-1,37292100	0,29751700
Н	3,84707400	1,57009600	-0,65076200
Н	5,17431700	0,49876700	0,10231300

Energie électronique = -404,6609107 a.u. Enthalpie libre de Gibbs = -404,494517 a.u.

Structure 2L :

H H (' +) H N H H	~//		
С	-3,22190600	-0,04017000	-0,32917700
С	-2,55514300	1,23937800	-0,11943100
С	-1,13483800	1,22257700	0,23640100
С	-0,48741300	0,02847200	0,36456500
С	-1,18168900	-1,19301200	0,15038300
С	-2,53578300	-1,23326800	-0,19240900
Ν	0,94068900	-0,02754200	0,69426000
С	1,88628600	-0,35026200	-0,49621400
С	3,29313800	-0,40566700	-0,00360900
С	4,18899600	0,53099400	-0,32416800

Η	-4,28393300	-0,03490200	-0,59355700	
Η	-3,12903400	1,83658400	0,63229200	
Η	-2,72338000	1,90043200	-1,00499900	
Η	-0,62979200	2,18055400	0,39770100	
Η	-0,64662200	-2,14303200	0,26523400	
Η	-3,03048600	-2,19367700	-0,34197000	
Η	1,25770600	0,86626600	1,10223900	
Η	1,11134100	-0,72524700	1,43734800	
Η	1,71628900	0,45057500	-1,22786500	
Η	1,52299400	-1,30651400	-0,89986400	
Η	3,58329100	-1,27556800	0,59374700	
Η	3,93446400	1,38550600	-0,95813800	
Η	5,22244200	0,45756700	0,01996300	
Energie électronique = $-404,6640739$ a.u.				

Enthalpie libre de Gibbs = -404,497318 a.u.

Structure 2M :

		Q	2	
				\mathbf{P}
H \				-
H				-))- -0
+		-	ų –	Ő
H	`н	\sim	Ű	
С	-3,18473400	0,17723100	-0,31879600	
С	-2,35878500	1,35213800	-0,06270800	
С	-1,03134200	1,22314100	0,27780100	
С	-0,49906000	-0,07451600	0,37630300	
С	-1,22582900	-1,25351400	0,13316500	
С	-2,55405200	-1,13346000	-0,20735500	
Ν	0,91326700	-0,20536000	0,70609300	
С	1,85749600	-0,28788100	-0,55797400	
С	3,26704200	-0,41088800	-0,09553500	
С	4,13925100	0,59146800	-0,23549600	
Н	-4,10252800	0,21179900	0,32111900	
Н	-3,69646500	0,27505100	-1,30875700	
Н	-2,81442900	2,34349800	-0,14116500	
Н	-0,41640700	2,10305700	0,47913300	
Н	-0,75777800	-2,23599100	0,22588300	
Н	-3,15818900	-2,02608000	-0,39473900	
Н	1,24307000	0,59009000	1,27639200	
Н	1,08101000	-1,05052300	1,27622200	
Н	1,66102100	0,63676000	-1,11681400	
Н	1,48748900	-1,15890600	-1,11674400	
Н	3,58214400	-1,37608700	0,31283500	
Н	3,85738600	1,54980400	-0,68243900	
Н	5,18088300	0,47273000	0,06999300	
Energie élec	tronique = -40	4,6652175 a.u	•	

Enthalpie libre de Gibbs = -404,499420 a.u.

B. 1. 2. 3. 4-nitro-N-allylaniline

B. 1. 2. 3. a. Calculs réalisés dans le but d'évaluer le site de première protonation

Structure 10A :

H~C			
	H H	•	
С	-2,00057000	0,04712500	0,01032700
С	-1,18971600	-1,12101700	-0,01691000
С	0,16779000	-0,99333700	-0,03544800
С	0,77465000	0,30823300	-0,02982000
С	-0,06836800	1,47307600	0,00776000
С	-1,42142200	1,34894300	0,02484300
Ν	-3,36153300	-0,04009500	0,02883700
Ν	2,09115300	0,45705500	-0,05559700
С	3,08720400	-0,62150500	-0,09330100
С	4,43924300	-0,05424300	-0,41394700
С	5,45792200	-0,08174600	0,44237000
0	-4,13786600	0,87284300	0,05466700
0	-3,85193000	-1,29504700	0,01541300
Η	-1,65354400	-2,10622400	-0,01794500
Η	0,79035000	-1,88539500	-0,04257700
Η	0,39268000	2,46149900	0,01748800
Η	-2,07151300	2,22302900	0,04834200
Η	2,46263100	1,40235300	0,00193400
Η	3,10337100	-1,13903500	0,87932100
Η	2,78062300	-1,34217100	-0,86706800
Η	4,56110100	0,38290500	-1,40991900
Η	5,35610700	-0,52592900	1,43616600
Η	6,43280600	0,32675200	0,17255200
Η	-4,82399100	-1,17203500	0,03314500
Ener	ergie électronique = -608	8,9664109 a.u	

Enthalpie libre de Gibbs = -608,810039 a.u.

Structure 10B :



С	-0,06830700	-1,33743600	0,26683500	
С	-1,43678600	-1,23807000	0,03173000	
Ν	-3,47836900	0,12920200	-0,22496300	
Ν	2,10777100	-0,26777300	0,69693100	
С	2,93118800	-0,22965900	-0,58780300	
С	4,38932600	-0,30759200	-0,26637600	
С	5,21146700	0,72723400	-0,44093600	
0	-4,07182400	-0,90789900	-0,39656000	
0	-3,94345500	1,24325900	-0,23399000	
Η	-1,81383900	2,15025200	0,22877000	
Η	0,66101400	1,99308300	0,66002600	
Η	0,41531300	-2,31643500	0,28177900	
Η	-2,05787100	-2,11592400	-0,14186800	
Η	2,43112400	0,49745300	1,30563300	
Η	2,32856100	-1,13301400	1,20955900	
Η	2,56875300	-1,07390300	-1,19037300	
Η	2,65891900	0,70936100	-1,08707200	
Η	4,77291500	-1,26591700	0,09766300	
Η	6,27610300	0,64504600	-0,21733600	
Н	4,85453500	1,68344700	-0,83389700	
Energie électronique = -608,9577039 a.u.				

Enthalpie libre de Gibbs = -608,800925 a.u.

B. 1. 2. 3. b. Calculs réalisés dans le but d'évaluer le site de deuxième prote	onation
---	---------

Structur				
0 H _{\0} ⁺ N		-	5.	-2
	ΎΝ, Ύ Η΄Η	- 2		
С	1,96613900	0,01276600	0,02927900	
С	1,36004000	1,27244600	0,04964300	
С	-0,00710800	1,32897300	0,28426400	
С	-0,70646700	0,13903500	0,49135100	
С	-0,09035500	-1,11139000	0,46337800	
С	1,27808900	-1,18713300	0,23077700	
Ν	3,38985100	-0,01028200	-0,21156900	
Ν	-2,15495800	0,20471500	0,70538900	
0	4,04273900	0,94464500	-0,40226900	
0	3,91645500	-1,21137600	-0,20275700	
С	-2,99804700	0,25423600	-0,59559800	
С	-4,44750400	0,30676500	-0,24438900	
С	-5,26382400	-0,72539800	-0,46667000	
Н	1,94021000	2,18295600	-0,10857600	
Н	-0,50841700	2,29863900	0,31294700	
Н	-0,65645900	-2,03013800	0,62926000	
Н	1,78603400	-2,15116900	0,21085300	
Н	-2,39506300	1,03012100	1,27611500	
Н	-2,48194500	-0,60513800	1,25467600	
Н	4,88606100	-1,11453600	-0,37632500	
Н	-2,72565800	-0,65083600	-1,15427700	
Η	-2,63873300	1,14359600	-1,13219700	
Н	-4,83335100	1,24644400	0,16280600	
Н	-6,32766600	-0,65964500	-0,23153100	
Н	-4,90859000	-1,65928000	-0,91248600	
Energie é	Electronique = -60	9,1679007 a.u		

Structure 10C :

Enthalpie libre de Gibbs = -608,999354 a.u.

Structure 10D :



Ν	2.13060100	0.47063500	-0.45626400
С	3,23788800	-0,50838500	-0,56803700
C	4,11771500	-0,36814000	0,64549300
С	5,36294000	0,10320300	0,56755500
0	-3,78219400	-1,31494200	0,28681700
0	-4,03042500	0,93840900	0,13469200
Н	-1,97965400	2,22300500	0,10933900
Н	0,46307600	2,46205600	-0,13948400
Н	0,86247100	-1,93043300	-0,38151000
Н	-1,56129600	-2,15608500	-0,12362500
Н	2,46408400	1,44156600	-0,42677400
Н	3,78193900	-0,24496500	-1,48702500
Н	2,81552300	-1,51180500	-0,68418400
Н	3,69346000	-0,69808200	1,59788100
Н	5,99312800	0,16046000	1,45687600
Н	5,80496900	0,42267200	-0,38064100
Н	-4,51395900	-1,37354000	-0,37074900
Н	-4,60736100	0,86245000	0,93008000
Energie élec	tronique = -60	9.150412 a.u.	

Energie électronique = -609,150412 a.u. Enthalpie libre de Gibbs = -608,983310 a.u. B. 1. 2. 3. c. Calculs réalisés dans le but d'évaluer le site de troisième protonation

Structure 10E :

0 +N H∼O			S+	æ
C	н н 2 04989000	0.03002500	0.00672700	
C	1,39286200	1,25350700	-0.12630300	
Č	0.03038100	1.23290400	-0.41758100	
Č	-0.59707900	-0.00309200	-0.55953600	
Č	0.06279700	-1.22152900	-0.41978600	
Č	1.42747200	-1.21074500	-0.12875700	
N	3,48731400	0.09430800	0.28494100	
N	-2,05490800	-0,02013300	-0,92145600	
С	-2,98844200	-0,01002600	0,26643200	
С	-4,44028800	-0,01485000	-0,02788500	
С	-5,42079900	-0,00650400	0,99143500	
0	4,05500500	-1,07438200	0,38707500	
0	4,07606800	1,09650100	0,40274700	
Н	1,92473000	2,20209700	-0,02186100	
Н	-0,49623600	2,18153500	-0,55001000	
Η	-0,43944500	-2,18297600	-0,55369200	
Η	1,97594600	-2,14870000	-0,02844800	
Η	-2,24031800	0,79257500	-1,53591600	
Η	-2,22860900	-0,85221600	-1,51283200	
Η	-2,75608400	-0,88326100	0,90950000	
Η	-2,75958000	0,87704900	0,89168000	
Η	-4,79277600	-0,02446700	-1,07409600	
Η	-6,14718300	-0,83514500	0,75617100	
Η	-5,09497700	0,00244500	2,03673800	
Η	-6,14522400	0,82000400	0,74198000	
Η	5,02356400	-0,94325000	0,56933000	
Energie	électronique = -60	9,2074133 a.u		
Enthalpi	e libre de Gibbs =	-609,033146 a	ı.u.	

Structure 10F :



С	1,42368600	-1,20996900	-0,07106400	
Ν	3,48677300	0,11199400	0,25686600	
Ν	-2,07002600	-0,05773000	-0,86159000	
С	-2,97773600	-0,05212700	0,35129000	
С	-4,45013100	-0,23300900	0,03972100	
С	-5,45897800	0,16085400	0,91363200	
0	4,05719800	-1,05161300	0,39796300	
0	4,07717300	1,11783900	0,32764800	
Η	1,91992100	2,20389900	-0,12110200	
Η	-0,50971000	2,15858700	-0,61369000	
Η	-0,44881100	-2,19959000	-0,42498400	
Η	1,97410600	-2,14229700	0,06402200	
Н	-2,27578000	0,74574700	-1,47989200	
Η	-2,24412900	-0,89696700	-1,44207100	
Η	-2,68356200	-0,91601000	0,97251300	
Η	-2,76968000	0,86174700	0,92614700	
Η	-5,11393000	0,90066500	-0,13561800	
Η	-4,75376700	-0,83317400	-0,83209800	
Η	-5,24539500	0,74883200	1,81716400	
Η	-6,50110600	-0,11591300	0,69795200	
Η	5,02756900	-0,91197500	0,56191000	
Energie électronique = -609,2086191 a.u.				

Enthalpie libre de Gibbs = -609,031475 a.u.

Structure 10G :

0 + ⁺ N H~O	H H H	ł	
С	1,88831200	0,03744600	0,06141100
С	1,22137500	1,22657300	0,39026800
С	-0,10462000	1,12774200	0,76863800
С	-0,72770200	-0,19556400	0,94252400
С	0,01276300	-1,36933500	0,45056500
С	1,34078600	-1,25207100	0,07427900
Ν	3,32398100	0,20594000	-0,35359200
Ν	-2,21128000	-0,25721000	0,83351400
С	-2,77918000	-0,10963600	-0,63190100
С	-4,24419200	-0,33308000	-0,60357100
С	-5,12022900	0,67322800	-0,78709100
0	3,90653300	-0,91470500	-0,63488800
0	3,83471300	1,25091900	-0,41073200
Η	1,71687500	2,20127800	0,33014000
Η	-0,65959200	2,03330600	1,04448900
Η	-0,47268000	-0,32458800	2,05479000
Η	-0,45298500	-2,36281100	0,48595600
Η	1,91633800	-2,13439300	-0,21869900
Η	-2,66062400	0,46841700	1,42156500

Η	-2,56412200	-1,15164100	1,21977900	
Η	-2,49893300	0,90545700	-0,94876800	
Η	-2,22570800	-0,86928700	-1,20833800	
Η	-4,59976300	-1,36371000	-0,50199200	
Н	-4,80135100	1,70805300	-0,94945600	
Н	-6,19561100	0,47678400	-0,80840200	
Н	4,85540400	-0,74950900	-0,90628700	
Energie électronique = -609,1236311 a.u.				

Enthalpie libre de Gibbs = -608,947936 a.u.

Structure 10I :

0 + 11	н_н		مغر کا می
H~0, N			
	Γ, + N	- 🗝 🏟	-••
	Н́Н	©.	•
С	-2,00502000	-0,08643600	0,02990000
С	-1,27086800	-1,21337800	0,22153300
С	0,13874300	-1,06083800	0,44166000
С	0,76825500	0,19042100	0,46215000
С	0,00290400	1,33276700	0,24736400
С	-1,43884500	1,26623900	0,02715400
Ν	-3,46230500	-0,26315600	-0,17894500
Ν	2,20910900	0,27957200	0,65411900
С	3,11261000	0,11884600	-0,67360700
С	4,53285000	0,31549600	-0,29945800
С	5,39992200	-0,70584900	-0,28185600
0	-4,08649800	0,87063900	-0,29541700
0	-3,97510900	-1,30752700	-0,23111700
Η	-1,71281600	-2,21635500	0,22386300
Η	0,71920600	-1,97776600	0,60992900
Η	0,45445700	2,33442100	0,24643500
Η	-1,68311800	1,83378200	-0,90884500
Η	-1,93740100	1,93868900	0,77494300
Η	2,54908600	-0,43173800	1,32532400
Η	2,47305700	1,18353300	1,08315600
Η	2,88420000	-0,89334600	-1,03661200
Η	2,70667800	0,88287400	-1,35205700
Η	4,87258000	1,34039700	-0,11927900
Η	5,10354600	-1,73343600	-0,51553100
Н	6,45673300	-0,53427500	-0,06217700
Н	-5,06428600	0,70979000	-0,43213000
Energie	eélectronique = -60	9,1418241 a.u	•

Enthalpie libre de Gibbs = -608,967351 a.u.

B. 1. 2. 3. d. Intermédiaires de Wheland

Structure 10K :

0		0 1	
H∽O +N H∽O			
	н́`н	6 8	
С	-1,51529200	0,14534000	-0,05915300
С	-0,66304600	-0,83497500	-0,52035800
С	0,75999700	-0,55364500	-0,58241500
С	1,16229900	0,81312800	-0,28430600
С	0,29618900	1,76857800	0,19318100
С	-1,06907500	1,43219300	0,30022400
Ν	-2,96756000	-0,10512000	0,05008400
Ν	2,59040100	1,09670900	-0,43955400
0	-3,72010100	0,70299700	0,42276200
С	1,53614000	-1,55845100	0,54972400
С	3,49920600	-0,14467200	-0,24798300
С	2,91359000	-0,97915400	0,87257300
0	-3,30694300	-1,30453700	-0,31184200
Н	-1,02079400	-1,82844400	-0,81735400
Н	1,20443900	-0,95405600	-1,51300400
Н	0,61610200	2,77750400	0,47207300
Н	-1,78137500	2.18458200	0.66365200
Н	2,76394600	1,49704700	-1,38575400
Н	2,87770000	1,84439000	0,21928500
Н	0.89213700	-1,61424600	1,43546500
Н	1,56661200	-2,52964100	0.03847500
Н	3,53681500	-0.66150800	-1.21711200
Н	4,49936700	0.24922600	-0.02296900
Н	2.87680500	-0.38939500	1.80156600
H	3,60106100	-1.82100300	1.06296100
H	-4.29639000	-1.41330700	-0.22727600
Energie	e électronique = -60	9.1845476 a.u	
Entholy	ia libra da Cibba	<u>600 001140</u>	

Enthalpie libre de Gibbs = -609,001149 a.u.

Structure 10L :

Structure			
0 +N H-O	H CH ₃		Ro
С	-1.44840600	0.16811400	-0.07681400
С	-0.52499500	-0.77577800	-0.47430600
С	0.86732800	-0.35392600	-0.60424100
С	1.17257800	1.00397600	-0.15672800
С	0.24364200	1.92916800	0.23868300

С	-1.10316600	1.49684400	0.25902200	
Ν	-2.88603400	-0.17654100	0.01309600	
Ν	2.62768800	1.16779900	-0.08930800	
0	-3.69526500	0.58596500	0.36123300	
С	2.13513500	-1.21151400	-0.16446200	
С	3.24107800	-0.19372000	-0.48673100	
С	2.06486700	-1.62957800	1.29987000	
0	-3.13744300	-1.40161600	-0.33150000	
Н	-0.81081500	-1.79447600	-0.76568400	
Η	0.96607700	-0.34750100	-1.73475600	
Н	0.48937700	2.94592200	0.56175900	
Н	-1.88665400	2.20460500	0.56367500	
Н	2.97231200	1.94584300	-0.68842000	
Н	2.90703300	1.43099500	0.87708300	
Η	2.23972300	-2.08339000	-0.82486000	
Η	3.47526100	-0.13079900	-1.55810200	
Н	4.16567300	-0.33934500	0.08695200	
Н	1.23949600	-2.33299100	1.47585400	
Η	2.99271000	-2.15942300	1.56384700	
Н	1.94958300	-0.77413400	1.98590200	
Н	-4.11805400	-1.58041200	-0.25338000	
Energie électronique = -609.1730642 a.u.				

Enthalpie libre de Gibbs = -608.992177 a.u.

Structure 10M :

			50
		~••	0 0 0
0 II	н CH ₃		
+N H~0		-	I I P
	(, + , +) N	0	
	Ϋ́́Η		6
С	1,48634000	-0,15065200	0,04354200
С	0,47504300	0,77135600	0,21402100
С	-0,88948900	0,27303400	0,33819300
С	-1,07089600	-1,16323400	0,15316000
С	-0,05693500	-2,06676300	-0,02034100
С	1,25613000	-1,54124900	-0,05190300
Ν	2,89908400	0,28484600	-0,03894600
Ν	-2,50250200	-1,45784500	0,01625200
0	3,78148200	-0,46414200	-0,17285400
С	-2,15407500	0,91066800	-0,43687900
С	-3,22755900	-0,09720000	-0,00605600
С	-2,47252300	2,34666000	-0,06540000
0	3,04165700	1,57114400	0,05326400
Н	0,66845900	1,84540500	0,32556700
Н	-1,15620700	0,54339100	1,40040800
Н	-0,21169600	-3,14043300	-0,16776800
Η	2,10297800	-2,22880800	-0,18395400

Н	-2,67390300	-1,98678000	-0,86218100
Н	-2,85416800	-2,07898800	0,77414500
Н	-1,94346300	0,81718200	-1,51388500
Н	-4,08158700	-0,16439300	-0,69231300
Н	-3,58679600	0,09026000	1,01603300
Н	-1,67494100	3,03160300	-0,38374000
Н	-3,37848900	2,65546300	-0,61056600
Н	-2,65850700	2,46752500	1,01195300
Н	4,01092500	1,80783300	-0,00814800
Energie électronique = -609,1751448 a.u.			

Enthalpie libre de Gibbs = -608,994135 a.u.

B. 1. 3. RMN in situ et modélisation des espèces cationiques observées

B. 1. 3. 1. Procédure en milieu superacide et déplacements chimiques expérimentaux

A un mélange HF/SbF₅ (SbF₅ mol% = 21,6) sous agitation magnétique maintenu à -20°C est ajouté le composé azoté dans un réacteur en Téflon[®]. Puis, une partie du mélange est prélevée avec une pipette en plastique et est introduit dans un tube RMN en Téflon[®]. Les expériences de RMN ¹H, ¹³C et de DEPT135 sont ensuite réalisées à -20°C en utilisant l'acétone D6 comme référence externe.

Les substrats 19 et 20 conduisent respectivement aux intermédiaires dicationiques 19' et 20'.

Intermédiate dicationique 19' :



RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,29 (s, CH₃, H₂, ou H₃, ou H₄,), 1,36 (s, CH₃, H₂, ou H₃, ou H₄,), 1,46 (s, CH₃, H₂, ou H₃, ou H₄,), 1,85 (large s, CH₃, H₁), 3,48 (s, CH₂, H₆), 6,18 (large s, 2H, H₁), 6,38 (s, CH, H₄).

RMN¹³**C (CDCl₃, 100 MHz, ppm)** *δ* : 18,6 (CH₃), 21,3 (CH₃), 25,0 (CH₃), 37,0 (CH₃), 55,3 (CH₂, C₆), 134,7 (C^{IV}), 137,1 (CH), 182,9 (C^{IV}), 183,7 (C^{IV}), 206,8 (C₅).

Intermédiate dicationique 20' :



RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,94 (t, CH₃, ³*J*_{H-H} = 5,5 Hz, **H**₁'), 6,33 (m, 2H, **H**₁), 6,48 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 9,1 Hz, **H**₃, **H**₇), 7,36 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 9,1 Hz, **H**₄, **H**₆), 14,80 (large s, **OH**). **RMN** ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 39,3 (CH₃, C₁'), 125,2 (2CH, C₃, C₇), 130,1 (2CH, C₄, C₆), 142,8 (C₅), 146,1 (C₂). B. 1. 3. 2. Prédiction des déplacements chimiques RMN par modélisationB. 1. 3. 2. a. Méthodes de calcul

Les structures ont été optimisées en utilisant la méthode B3LYP/cc-pVDZ^{86,87,88,89} de la théorie de la fonctionnelle de la densité.

Les déplacements chimiques ont été calculés avec la methode GIAO (Gauche Including Atomic Orbital)^{89,90} en utilisant la méthode B3LYP/cc-pVTZ.⁸¹ Tous les calculs ont été réalisés avec le programme Gaussian 03.⁸⁵ L'analyse Hessian a été calculée afin d'obtenir les fréquences de vibration et caractériser la nature du point stationnaire (miminum local).

Les valeurs de déplacements chimiques données sont relatives au TMS et sont corrigées en utilisant l'expression suivante :

$$\delta_{\rm corr} = 0,9706 \ \delta_{\rm calc} - 0,89 \tag{1}$$

Cette équation a été déduite d'études comparatives entre les valeurs théoriques et les valeurs expérimentales de structures cationiques connues.⁹²

B. 1. 3. 2. b. Déplacements chimiques calculés des intermédiaires cationiques observés

Intermédiaire dicationique 19' :



	Déplacements chimiques (δ ppm)		
	Calculés Observés		
C_{1}	41,6	37,0	
C_2	134,3	134,7	
C ₃	181,3	182,9	
C_4	137,4	137,1	
C_5	220,5	206,8	
C_6	54,5	55,3	
C_7	185,9	183,7	
C_{2} ,	23,0	21,3	
C_{3}	31,9	25,0	
C_{4}	21,0	18,6	

 $H \underbrace{\bigcirc}_{O} \underbrace{\bigcirc}_{C_{5}} C_{4} \underbrace{\bigcirc}_{C_{3}} \\ 0 \\ C_{6} \\ C_{7} \\ C_{7} \\ C_{1} \\ C_{$

	Déplacements chimiques (δ ppm)			
	Calculés	és Observés		
C_{1}	46,3	39,3		
C_2	149,8	146,1		
C_3	127,1	125,2		
C_4	136,2	130,1		
C_5	144,1	142,8		
C_6	137,1	130,1		
C_7	127,6	125,2		

B. 1. 3. 2. c. Coordonnées cartésiennes des intermédiaires postulés

Intermédiaire dicationique 19' :



N	-2,20509500	-0,06476100	-0,39417600
С	-0,72862400	0,00103700	-0,22052000
С	-0,01242600	-1,24711900	-0,13230900
С	1,37994900	-1,23830300	0,04479700
С	2,10256800	-0,05403700	0,12044100
С	1,37187200	1,23416200	0,04083700
С	-0,10657100	1,22281100	-0,15801800
С	-3,02899500	-0,00842600	0,88544900
С	3,58001100	-0,03934000	0,25057900
С	-0,72625300	-2,55794500	-0,25822100
С	-0,77827200	2,55590000	-0,26591100
Η	-2,50594500	0,70145300	-1,01371200
Η	-2,44924400	-0,92540700	-0,90530800
Η	1,90107200	-2,19515000	0,11077100
Η	1,84692000	1,87672700	-0,73003900
Η	1,59274700	1,80837500	0,96802100
Η	-4,08839300	-0,09651000	0,60995400
Η	-2,83513800	0,95100300	1,37880800
Η	-2,72638400	-0,83963600	1,53288800
Η	3,95256600	0,86041900	0,76171200
Η	3,95992200	-0,94516800	0,74401700
Η	4,01689900	-0,02619600	-0,77021300
Η	-1,55299300	-2,65623300	0,46611400
Η	-0,04494600	-3,40323800	-0,10237900
Η	-1,15340800	-2,67288300	-1,27400100
Η	-1,85940000	2,52221100	-0,45477100
Η	-0,31250600	3,15029800	-1,07024300
Н	-0,62564900	3,13082100	0,66485600

Intermédiaire dicationique 20' :



Ν	-3,06961800	-0,02331600	-0,45350500
С	-1,59481400	-0,00298600	-0,31473800
С	-0,90930700	-1,22043600	-0,24751000
С	0,47699700	-1,21201300	-0,10692600
С	1,12423500	0,03351700	-0,03611100
С	0,43998800	1,25972300	-0,09921900
С	-0,94453900	1,23380900	-0,23999100
С	-3,84137000	-0,03116800	0,86515900
Ν	2,55641200	0,09977900	0,10184300
0	3,18047600	1,10546400	0,16851400
0	3,15032600	-1,08990100	0,15083800
Н	-3,37252300	0,79040900	-1,01135400
Н	-3,35069600	-0,84656000	-1,00867800
Н	-1,43223200	-2,17770600	-0,30920900
Н	1,03098500	-2,14928000	-0,05905600
Н	0,97755700	2,20765800	-0,04453300
Н	-1,49364000	2,17670500	-0,29595300
Н	-4,91223600	-0,04554400	0,62308300
Н	-3,57794400	0,87701200	1,42066900
Н	-3,55419800	-0,93018600	1,42376800
Н	4,12381400	-0,92493600	0,24409800

B. 1. 4. Réaction avec des substrats deutérés

Composé 2a': N-allyl-2,3,4,5,6-pentadeutériolaniline



A une solution de 982 mg (10 mmol) de 2,3,4,5,6pentadeutériolaniline et de 1,727 g de carbonate de potassium (12,5 mmol) dissout avec 20 mL de DMF sont ajoutés goutte à goutte 0,87 mL de bromure d'allyle (10 mmol). Le mélange réactionnel est agité à température ambiante pendant 6 heures. Puis, celui-ci est

hydrolysé avec 20 mL d'eau et extrait trois fois avec 40 mL d'un mélange acétate d'éthyle / toluène : 2/1. Les phases organiques sont réunies et séchées avec du sulfate de magnésium anhydre. Le solvant est ensuite concentré sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie en utilisant le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 98/2 comme éluant, ce qui permet d'obtenir le composé **2a'** (555 mg, 41%).

Aspect : Huile orange

Rf : 0,67 (Eluant : EP 90%, AcOEt 10%)

 $C_9H_6D_5N$

 $M = 138,22 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 3,79 (d, CH₂, ³*J*_{H-H} = 5,4 Hz, **H**₁,), 3,79 (large s, NH, **H**₁), 5,18 (dd, 1H, ³*J*_{H-H} = 10,3 Hz, ²*J*_{H-H} = 1,4 Hz, **H**₃,), 5,30 (dd, 1H, ³*J*_{H-H} = 17,2 Hz, ²*J*_{H-H} = 1,5 Hz, **H**₃,), 5,98 (ddd, CH, ³*J*_{H-H} = 17,5 Hz, ³*J*_{H-H} = 10,3 Hz, ³*J*_{H-H} = 5,4 Hz, **H**₂.)

RMN ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 46,6 (CH₂, **C**₁·), 112,7 (t, 2CD, ²*J*_{C-D} = 24 Hz, **C**₂, **C**₆), 116,2 (CH₂, **C**₃·), 117,1 (t, CD, ²*J*_{C-D} = 25 Hz, **C**₄), 128,8 (t, 2CD, ²*J*_{C-D} = 24 Hz, **C**₃, **C**₅), 135,6 (CH, **C**₂·), 148,1 (**C**₁).

SM (**IES+, ACN**) : m/z 139 [M+H]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 139,1284 (*m*/*z* calculée : 139,12836) [M+H]⁺.

Composé 10a': N-allyl-2,3,5,6-tétradeutério-4-nitroaniline



A une solution de 300 mg (2,11 mmol) de 2,3,5,6-tétradeuterio-4-nitroaniline et de 583 g de carbonate de potassium (4,22 mmol) dissout avec 10 mL de DMF est ajouté goutte à goutte 184 μ L de bromure d'allyle (2,13 mmol). Le mélange réactionnel est chauffé à 80°C sous agitation magnétique

pendant quatre jours. Puis, celui-ci est hydrolysé avec 20 mL d'eau et extrait trois fois avec 25 mL d'un mélange acétate d'éthyle / toluène : 2/1. Les phases organiques sont réunies et séchées avec du sulfate de magnésium anhydre. Le solvant est ensuite concentré sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie en utilisant le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 94/4 comme éluant, ce qui permet d'obtenir le composé **10a'** (51 mg, 13%).

Aspect : Solide jaune

Pf : 66-68°C

Rf: 0,34 (Eluant : EP 85%, AcOEt 15%)

 $C_9H_6D_4N_2O_2$

 $M = 182,21 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 3,87 (dt, CH₂, ³*J*_{H-H} = 5,2 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 1,6 Hz, **H**₁·), 4,80 (large s, NH), 5,22 (ddd, 1H, ³*J*_{H-H} = 10,3 Hz, ³*J*_{H-H} = 2,8 Hz, ²*J*_{H-H} = 1,4 Hz, **H**₃·), 5,28 (ddd, 2H, ³*J*_{H-H} = 17,2 Hz, ³*J*_{H-H} = 3,0 Hz, ³*J*_{H-H} = 1,7 Hz, **H**₃·), 5,90 (ddt, CH, ³*J*_{H-H} = 17,1 Hz, ³*J*_{H-H} = 10,4 Hz, ³*J*_{H-H} = 5,2 Hz, **H**₂·).

RMN ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 45,9 (CH₂, **C**₁,), 111,0 (t, 2CD, ²*J*_{C-D} = 25 Hz, **C**₂, **C**₆), 117,4 (CH₂, **C**₃,), 126,1 (t, 2CD, ²*J*_{C-D} = 25 Hz, **C**₃, **C**₅), 133,5 (CH, **C**₂,), 138,0 (**C**₄), 153,2 (**C**₁).

SM (IES+, ACN) : m/z 183 [M+H]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : m/z 205,0890 (m/z calculée : 205,08910) [M+Na]⁺.

Composé 10e': 5,7,8-trideutério-6-nitro-1,2,3,4-tétrahydroquinoline



1 mL d'un mélange HF/SbF₅ (SbF₅ mol% = 21,6) est additionné dans un réacteur contenant 43 mg du composé **10a'** à 0°C. Le mélange réactionnel est maintenu à cette température pendant 24 heures sous agitation. Puis, celui-ci est hydrolysé sur un mélange d'eau, de glace et de carbonate de sodium. Une fois que la solution atteint un pH

basique, celle-ci est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies et séchées avec du sulfate de magnésium anhydre, et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut réactionnel est ensuite purifié sur plaques préparatives en utilisant le mélange éther de pétrole / dichlorométhane : 85/15 comme éluant, ce qui permet d'obtenir le composé **10e'** (11 mg).

Aspect : Solide jaune

Rf : 0,21 (Eluant : EP 85%, AcOEt 15%)

Pf: 153-155°C

 $C_9H_7D_3N_2O_2$

 $M = 181,21 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CD**₃**COCD**₃, 400 MHz, ppm) *δ* : 1,91 (m, CH₂, H₃), 2,80 (t, CH₂, J=6,3 Hz, H₄), 3,41 (m, CH₂, H₂), 6,53 (large s, NH, H₁).

RMN ¹³**C** (**CD**₃**COCD**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 21,4 (CH₂, **C**₃), 27,5 (CH₂, **C**₄), 42,0 (CH₂, **C**₂), 112,5 (t, CD, ²*J*_{C-D} = 25 Hz, **C**₈), 120,3 (**C**₁₀), 124,4 (t, CD, ²*J*_{C-D} = 25 Hz, **C**₇), 125,9 (t, CD, ²*J*_{C-D} = 24 Hz, **C**₅), 137,0 (**C**6), 152,3 (**C**₉).

SM (IES+, ACN) : m/z 182 [M+H]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 204,0826 (*m*/*z* calculée : 204,08283) [M+Na]⁺.

B. 1. 5. Réaction avec le cyclohexane perdeutéré

Réaction du substrat 10a dans HF/SbF5 en présence de C6D12 :



A 8 mL d'un mélange HF/SbF₅ (SbF₅ mol% = 21,6) maintenu à 0°C, sont ajoutés 4 mL de cyclohexane perdeuteré (37 mmol), suivis de 356 mg du *N*-allyl-4-nitroaniline **10a** (2 mmol). La solution est maintenue à cette température pendant 10 minutes sous agitation magnétique. Le mélange réactionnel est ensuite hydrolysé avec en mélange d'eau, de glace et de carbonate de sodium. Une fois que la solution atteint un pH basique, celle-ci est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies et séchées avec du sulfate de magnésium. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie en utilisant le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 93/7 comme éluant, ce qui permet d'obtenir 23 mg du mélange des produits **10f**, **10g** et **10h**.

Composé 10f :	Composé 10g et 10h
$C_9H_{12}N_2O_2$	$C_9H_{11}DN_2O_2$
$M = 180,20 \text{ g.mol}^{-1}$	$M = 181,21 \text{ g.mol}^{-1}$

Aspect : Solide jaune

Rf : 0,35 (Eluant : EP 90%, AcOEt 10%)

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) *δ* : 1,01 (t, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 7,4$ Hz, **H**₃·), 1,68 (m, **H**₂·), 3,18 (t, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 7,1$ Hz, **H**₁·), 6,53 (d, 2CH, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 9,2$ Hz, **H**₂, **H**₆), 8,07 (d, 2CH, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 9,2$ Hz, **H**₃, **H**₅). **RMN** ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) *δ* : 11,2 (t, CH₂D, ${}^{2}J_{\text{C-D}} = 19$ Hz, **C**₃·(**10h**)), 11,5 (CH₃, **C**₃·(**10f** ou **10g**)), 11,6 (CH₃, **C**₃·(**10f** ou **10g**)), 22,1 (t, CHD, ${}^{2}J_{\text{C-D}} = 19$ Hz, **C**₂·(**10g**)), 22,4 (CH₂, **C**₂·(**10f**)), 45,3 (CH₂), 45,4 (CH₂), 111,2 (2CH, **C**₂, **C**₆), 126,6 (2CH, **C**₃, **C**₅), 138,0 (**C**₄), 153,4 (**C**₁).

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 181 [M+H]⁺, 182 [M+H]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m/z* 181,0978 (*m/z* calculée : 181,09770) [M+H]⁺ et *m/z* 182,1039 (*m/z* calculée : 182,10398) [M+H]⁺.

B. 2. Synthèse de composés hétérocycliques

B. 2. 1. Synthèse des composés 32, 33 et 34

Composé 25 : tert-butyl 4-nitrophénylcarbamate



420 mg d'hydrure de sodium (17,5 mmol) sont ajoutés lentement dans une solution de 690 mg de 4-nitroaniline (5 mmol) dissouts avec 25 mL de DMF. Puis, 1,430 mg de di*tert*-butyldicarbonate (10 mmol) ainsi que 25 mL de DMF

sont ajoutés. Apès 3 heures, 20 mL d'éthanol sont ajoutés. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut est repris dans l'eau et extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies et séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et le solvant est évaporé. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie en utilisant le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 86/14 comme éluant, ce qui permet d'obtenir le composé **25** (1,126 g, 95%).

Aspect : Solide jaune pâle

Pf : 109-112°C

Rf : 0,72 (Eluant : EP 94%, AcOEt 6%)

 $C_{11}H_{14}N_2O_4$

 $M = 238,24 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, 400 MHz, ppm) δ : 1,52 (3CH₃, Boc), 6,94 (large s, NH), 7,52 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 9,2 Hz, C₂), 8,17 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 9,2 Hz, C₃).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 28,3 (3CH₃, Boc), 82,1 (Boc), 117,6 (2CH, C₂), 125,3 (2CH, C₃), 142,8 (C₁), 144,7 (C₄), 152,0 (CO).

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 261 [M+Na]⁺.

Décrit dans : R. Varala, S. Nuvula, S. R. Adapa, J. Org. Chem., 2006, 71, 8283-8286.

Composé 26 : allyl-4-nitrophénylcarbamate de tert-butyle



24 mg d'hydrure de sodium (1 mmol) sont additionnés lentement dans une solution de 76 mg du composé **25** (0,34 mmol) dissouts avec 3 mL de DMF. Après 1 heure sous agitation magnétique, 70 μ L de bromure d'allyle (0,85 mmol)

sont ajouté à 0°C. Apès 2 jours, 20 mL d'éthanol sont ajoutés. Le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut est repris dans l'eau et extrait trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies et séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et le solvant est évaporé, ce qui permet d'obtenir le composé **26** (92mg, 98%).

Aspect : Solide orange

Pf : 59-62°**C**

Rf : 0,56 (Eluant : EP 90%, AcOEt 10%)

 $C_{14}H_{18}N_2O_4$

 $M = 278,30 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,48 (s, 3CH₃, **Boc**), 4,31 (dt, CH₂, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 5,1$ Hz, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 1,6$ Hz, **H**₁, 5,19 (m, CH₂, **H**₃), 5,92 (ddt, CH, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 17,1$ Hz, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 10,3$ Hz, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 5,1$ Hz, **H**₂), 7,45 (d, 2CH, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 9,2$ Hz, **H**₂), 8,16 (d, 2CH, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 9,2$ Hz, **H**₃).

RMN ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) *δ* : 28,3 (3CH₃, **Boc**), 52,5 (CH₂, **C**₁·), 82,1 (**Boc**), 116,9 (CH₂, **H**₃·), 124,2 (2CH_{ar}), 125,0 (2CH_ar), 133,7 (CH, **H**₂·), 144,4 (**C**₁ ou **C**₄), 149,0 (**C**₁ ou **C**₄), 153,6 (**CO**).

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 301 [M+Na]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 301,1159 (*m*/*z* calculée : 301,1164) [M+Na]⁺.

Composé 10a : N-allyl-4-nitrobenzènamine



42 mg du composé **26** (0,15 mmol) sont dissouts avec 3,5 mL de dichlorométhane. Puis, 1 mL d'acide trifluoroacétique est ajouté. Après une heure sous agitation magnétique à température ambiante, le mélange réactionnel est hydrolysé

avec un mélange d'eau et de carbonate de sodium. La solution est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le composé **10a** est obtenu sans purification (26 mg, quant.).

Aspect : Solide jaune

Pf : 63-65°C

Rf : 0,48 (Eluant : EP 80%, AcOEt 20%)

 $C_9H_{10}N_2O_2$

 $M = 178,19 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 3,88 (td, CH₂, ³*J*_{H-H} = 5,3 Hz, ³*J*_{H-H} = 1,6 Hz, **H**₁·), 5,25 (ddd, 1H, ³*J*_{H-H} = 10,3 Hz, ²*J*_{H-H} = 2,7 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 1,4 Hz, **H**₃·), 5,29 (ddd, 1H, ³*J*_{H-H} = 17,2 Hz, ²*J*_{H-H} = 2,9 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 1,7 Hz, **H**₃·), 5,92 (ddt, CH, ³*J*_{H-H} = 17,2 Hz, ³*J*_{H-H} = 10,4 Hz, ³*J*_{H-H} = 5,3 Hz, **H**₂·), 6,60 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 9,1 Hz, **H**₂ et **H**₆), 8,09 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 9,2 Hz, **H**₃ et **H**₅).

RMN ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) *δ* : 46,1 (CH₂, C₁·), 111,7 (2CH, C₂ et C₆), 117,7 (CH₂, C₃·), 126,5 (2CH, C₃ et C₅), 133,3 (CH, C₂·), 138,6 (C₄), 153,0 (C₁).

SM (**IES+, ACN**) : m/z 179 [M+H]⁺.

Décrit dans : Yinsong Tao, Bo Wang, Baomin Wang, Lihong Qu et Jingping Qu, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 2726-2729.

Le composé 10e est obtenu en suivant le mode opératoire décrit précédemment.

Composé 27 : 1-(1,2,3,4-tétrahydro-6-nitroquinolin)éthanone



175 mg d'hydrure de sodium (60% dans de l'huile, 3,38 mmol) sont introduits doucement dans une solution de 600 mg du composé **10e** (3,38 mmol) dissouts dans 70 mL de dichlorométhane sous atmosphère d'azote. Après 30 minutes, 310 μ L de chlorure d'acétyle

(1,3 éq, 4,38 mmol) sont ajoutés. Le mélange réactionnel sous agitation magnétique est ensuite chauffé à 30°C. Après deux jours à la même température, le mélange réactionnel est hydrolysé avec une solution saturée de chlorure d'ammonium. La solution est extraite trois fois avec du dichlorométhane. Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie en utilisant le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 70/30 comme éluant, ce qui permet d'obtenir le composé **27** (678 mg, 91%).

Aspect : Solide jaune

Pf : 66-68°C

Rf : 0,22 (Eluant : EP 70%, AcOEt 30%)

 $C_{11}H_{12}N_2O_3\\$

 $M = 220,22 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 2,02 (m, CH₂, **H**₃), 2,31 (s, CH₃), 2,85 (dd, CH₂, ³*J*_{H-H} = 6,6 Hz, ³*J*_{H-H} = 6,6 Hz, **H**₄), 3,80 (t, CH₂, ³*J*_{H-H} = 6,3 Hz, **H**₂), 7,64 (d, CH, ³*J*_{H-H} = 6,9 Hz, **H**₈), 8,04 (m, 2CH, **H**₅ et **H**₇).

RMN ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) *δ* : 23,5 (CH₂, **H**₃), 23,9 (CH₃), 27,5 (CH₂, **H**₄), 45,1 (CH₂, **H**₂), 121,8 (CH, **C**₇), 124,1 (CH, **C**₅), 124,8 (CH, **C**₈), 132,5 (**C**₁₀), 143,9 (**C**₆ ou **C**₉), 144,6 (**C**₆ ou **C**₉), 170,4 (CO).

SM (**IES+, ACN**) : m/z 221 [M+H]⁺.

Décrit dans : Cordeiro A., Shaw J., O'Brien J., Blanco F., Rozas I., Eur. J. Org. Chem., 2011, 8, 1504-1513.

Composé 28 : 1-(6-amino-1,2,3,4-tétrahydroquinolin)éthanone



656 mg du composé **27** (2,98 mmol) ainsi que 3,36 g de chlorure stanneux (5 éq, 14,9 mmol) sont dissouts avec 86 mL d'éthanol. Le mélange réactionnel est chauffé à 70°C sous atmosphère d'azote et sous agitation magnétique. Après 22 heures, le mélange réactionnel

est refroidi à température ambiante. Puis, 170 mL d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium à 5% est ajouté. La solution est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie avec une combi-flash en utilisant l'éluant dichlorométhane / méthanol : 97/3, ce qui permet d'obtenir le composé **28** (450 mg, 79%).

Aspect : Huile jaune

Rf: 0,41 (Eluant : CH₂Cl₂ 97%, MeOH 3%)

 $C_{11}H_{14}N_2O$

 $M = 190,24 \text{ g.mol}^{-1}$

On observe deux signaux pour l'hydrogène n°8 en RMN ¹H, caractéristique de la présence de deux conformères.

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,88 (m, CH₂, **H**₃), 2,14 (large s, CH₃), 2,56 (large s, CH₂, **H**₄), 3,64 (large s, NH₂), 3,74 (large s, CH₂, **H**₂), 6,48 (m, 2CH, **H**₅ et **H**₇), 6,83 (d, CH, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 7,1$ Hz, 85% **H**₈), 7,59 (large s, CH, 15% **H**₈).

RMN ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) *δ* : 22,9 (CH₃), 24,1 (CH₂, C₃), 26,9 (CH₂, C₄), 42,5 (CH₂, C₂), 112,7 (CH, C₇), 114,4 (CH, C₅), 125,5 (CH, C₈), 130,8 (C₈ ou C₁₀), 135,2 (C₈ ou C₁₀), 144,2 (C₆), 170,2 (CO).

SM (**IES+, ACN**) : m/z 191 [M+H]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 213,1004 (*m*/*z* calculée : 213,10038) [M+Na]⁺.
Composé 29 : 1-acétyl-1,2,3,4-tétrahydroquinolin-6-ylcarbamate de tert-butyle



250 mg du composé **28** (1,32 mmol), 288 mg de *tert*butyldicarbamate ainsi que 16 mg de DMAP sont dissouts avec 6 mL de THF. Après trois jours à température ambiante, le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut réactionnel est ensuite purifié par flash chromatographie en utilisant le mélange

dichlorométhane / MeOH / NH₃ : 98,5/1,5, ce qui permet d'obetnir le composé 29 (283 mg, 74%).

Aspect : Solide beige.

Pf : 126-129°C

Rf: 0,40 (Eluant : CH₂Cl₂ 97%, MeOH 3%)

 $C_{16}H_{22}N_2O_3$

 $M = 290,36 \text{ g.mol}^{-1}$

On observe un dédoublement des signaux pour les carbones n°5 et 7 ainsi que les carbones de carbonyle du groupement *tert*-butylcarbamate et du groupement acétyle en RMN 13 C, caractéristique de la présence de deux conformères. De plus, certains signaux sortent sous forme de singulet large.

RMN ¹H (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ: 1,49 (s, 3CH₃, Boc), 1,90 (m, CH₂, H₃), 2,18 (s, CH₃, Ac), 2,66 (m, CH₂, H₄), 3,74 (m, CH₂, H₂), 6,79 (large s, CH, NH), 6,97 (large s, CH, H₈), 7,08 (large s, CH, H₇), 7,31 (large s, CH, H₅).

RMN ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) *δ* : 23,1 (CH₃, **Ac**), 24,0 (CH₂, **C**₃), 27,1 (CH₂, **C**₄), 28,4 (3CH₃, **Boc**), 42,7 (CH₂, **C**₂), 80,6 (C^{IV}, **Boc**), 116,3, 116,4 (CH, **C**₇), 118,3, 118,4 (CH, **C**₅), 125,0, (CH, **C**₈), 134,5 (large s, C^{IV}), 135,8 (large s, C^{IV}), 152,9, 153,0 (CO, **Boc**), 170,2 (CO, **Ac**).

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 313 [M+Na]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 313,1528 (*m*/*z* calculée : 313,15281) [M+Na]⁺.

Composé 30 : 1-acétyl-1,2,3,4-tétrahydroquinolin-6-ylallylcarbamate de tert-butyl



15 mg d'hydrure de sodium (60% dans de l'huile, 0,368 mmol) sont introduits lentement dans une solution de 89 mg du composé **29** (1,2 éq, 0,307 mmol) dissouts dans 4 mL de THF. Puis, 40 μ L de bromure d'allyle (1,5 éq, 0,461 mmol) sont ajoutés. Le mélange réactionnel sous agitation magnétique est ensuite chauffé à 40°C pendant 24 heures. Celui-ci est hydrolysé avec une solution

aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. La solution est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie en utilisant le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 60/40 comme éluant, ce qui permet d'obtenir le composé **30** (96 mg, 95%).

Aspect : Huile jaune

Rf: 0,40 (Eluant : CH₂Cl₂ 98%, MeOH 2%)

 $C_{19}H_{26}N_{2}O_{3} \\$

 $M = 330,42 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,44 (3CH₃, **Boc**), 1,92 (m, CH₂, **H**₃), 2,20 (s, CH₃, **Ac**), 2,68 (t, CH₂, ³*J*_{H-H} = 5,7 Hz, **H**₄), 3,75 (t, CH₂, ³*J*_{H-H} = 5,7 Hz, **H**₂), 4,17 (d, CH₂, ³*J*_{H-H} = 5,1 Hz, **H**₁), 5,13 (s, 1H, ³*J*_{H-H} = 9,3 Hz, **H**₃), 5,14 (d, 1H, ³*J*_{H-H} = 18,1 Hz, **H**₃), 5,89 (ddt, CH, ³*J*_{H-H} = 15,9 Hz, ³*J*_{H-H} = 10,6 Hz, ³*J*_{H-H} = 5,4 Hz, **H**₂), 7,03 (large s, 3CH, **H**₅, **H**₇ et **H**₈). **RMN** ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 23,3 (CH₃, **Ac**), 23,9 (CH₂, **H**₃), 27,1 (CH₂, **H**₄), 28,4

(3CH₃, **Boc**), 42,9 (large s, CH₂, **H**₂), 53,0 (CH₂, **H**₁), 80,6 (C^{IV}, **Boc**), 116,4 (CH₂, **H**₃), 123,9 (CH_{ar}), 124,7 (CH_{ar}), 126,1 (s CH_{ar}), 133,7 (large s, C_{ar}), 134,4 (CH₂, **H**₂), 136,8 (large s, C_{ar}), 139,8 (large s, C_{ar}), 154,6 (CO, **Boc**), 170,1 (CO, **Ac**).

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 353 [M+Na]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 369,1588 (*m*/*z* calculée : 369,15805) [M+Na]⁺.

Composé 31 : 1-(6-(allylamino)-1,2,3,4-tétrahydroquinolin-yl)éthanone



4 mL d'acide trifluoroacétique sont introduits dans une solution de 184 mg du composé **30** (0,558 mmol) dissouts avec 4 mL de dichlorométhane. Après une heure sous agitation magnétique et à température ambiante, le mélange réactionnel est hydrolysé avec un mélange d'eau et de carbonate de

sodium. Le solution est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie en utilisant le mélange dichlorométhane / méthanol : 98,5/1,5 comme éluant, ce qui permet d'obtenir le composé **31** (115 mg, 90%).

Aspect : Huile orange

Rf: 0,41 (Eluant : CH₂Cl₂ 97%, MeOH 3%)

 $C_{14}H_{18}N_2O$

 $M = 230,31 \text{ g.mol}^{-1}$

On observe deux signaux pour l'hydrogène n°8 en RMN ¹H, caractéristiques de la présence de deux conformères.

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,88 (m, CH₂, **H**₃), 2,15 (s, CH₃, **Ac**), 2,58 (m, CH₂, **H**₄), 3,74 (d, CH₂, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 5,1$ Hz, **H**₁, et CH₂, **H**₂), 3,86 (large s, **NH**), 5,15 (d, 1H, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 10,2$ Hz, **H**₃, 5,26 (d, 1H, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 17,2$ Hz, **H**₃, 5,93 (ddt, 1H, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 16,7$ Hz, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 10,4$ Hz, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 5,3$ Hz, **H**₂, 6,40 (s, CH, **H**₅), 6,43 (dd, CH, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz, ${}^{4}J_{\text{H-H}} = 2,6$ Hz, **H**₇), 6,86 (d, CH, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 7,5$ Hz, 0,89 H, **H**₈), 7,63 (s, CH, 0,11 H, **H**₈).

RMN ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) *δ* : 23,0 (CH₃, **Ac**), 24,2 (CH₂, **C**₃), 27,2 (CH₂, **C**₄), 42,5 (CH₂, **C**₂), 46,9 (CH₂, **C**₁), 110,8 (CH, **C**₇), 112,3 (CH, **C**₅), 116,6 (CH₂, **C**₃), 125,5 (CH, **C**₈), 130,2 (**C**₁₀), 135,3 (CH, **C**₂), 145,8 (**C**₆), 170,2 (**CO**).

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 231 [M+H]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 253,1316 (*m*/*z* calculée : 253,12168) [M+Na]⁺.

Composé 32 : 1-(6-(2-fluoropropylamino)-1,2,3,4-tétrahydroquinolin-yl)éthanone



A 4 mL d'une solution HF/SbF₅ (3,8 mol% SbF₅) à -50°C sous agitation magnétique, est ajouté 58 mg du composé **31** (0,252 mmol). La solution est maintenue à -50°C pendant 10 minutes. Puis, le mélange réactionnel est hydrolysé sur un mélange d'eau, de glace et de carbonate de sodium. Lorsque le

pH de la solution est basique, celle-ci est extraite trois fois de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie en utilisant le mélange dichlorométhane / méthanol : 98,5/1,5 comme éluant, ce qui permet d'obtenir le composé **31** (53 mg, 84%).

Aspect : Huile orange

Rf: 0,30 (Eluant : CH₂Cl₂ 98%, Méthanol 2%)

 $C_{14}H_{19}FN_2O$

 $M = 250,31 \text{ g.mol}^{-1}$

On observe deux signaux pour l'hydrogène n°8 en RMN ¹H, caractéristiques de la présence de deux conformères.

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,39 (dd, CH₃, ³*J*_{H-F} = 23,8 Hz, ³*J*_{H-H} = 6,2 Hz, **H**_{3'}), 1,89 (m, CH₂, **H**₃), 2,15 (s, CH₃, **Ac**), 2,59 (m, CH₂, **H**₄), 3,25 (m, CH₂, **H**_{2'}), 3,74 (m, CH₂, **H**₂), 4,02 (large s, **NH**), 4,86 (dm, CH, ²*J*_{H-F} = 49,4 Hz, **H**_{2'}), 6,41 (large s, CH, **H**₅), 6,44 (dd, CH, ³*J*_{H-H} = 8,6 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 2,5 Hz, **H**₇), 6,87 (d, CH, ³*J*_{H-H} = 5,9 Hz, 0,85 H, **H**₈), 7,66 (s, CH, 0,15 H, **H**₈).

RMN ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 18,7 (d, CH₃, ${}^{3}J_{C-F} = 22$ Hz, **C**₃, 22,9 (CH₃, **Ac**), 24,1 (CH₂, **C**₃), 27,1 (CH₂, **C**₄), 42,5 (CH₂, **C**₂), 49,6 (d, CH₂, ${}^{3}J_{C-F} = 21$ Hz, **C**₁, 89,4 (d, CHF, ${}^{3}J_{C-F} = 167$ Hz, **C**₁, 110,7 (CH, **C**₇), 112,2 (CH, **C**₅), 125,5 (CH, **C**₈), 130,4 (**C**₉), 135,2 (**C**₁₀), 145,6 (**C**₆), 170,1 (CO, **Ac**).

RMN {¹**H**}¹⁹**F** (**CDCl**₃, **376 MHz**, **ppm**) δ : -179,79

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 273 [M+Na]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m/z* 251,1562 (*m/z* calculée : 251,15597) [M+H]⁺.

Formation des composés 33 et 34 :

A 4 mL d'une solution HF/SbF₅ (21,6 mol% SbF₅) à -50°C sous agitation magnétique, est ajouté 59 mg du composé **31** (0,256 mmol). La solution est ensuite maintenue à 0°C pendant 10 minutes. Puis, le mélange réactionnel est hydrolysé sur un mélange d'eau, de glace et de carbonate de sodium. Lorsque le pH de la solution est basique, celle-ci est extraite trois fois de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie en utilisant le mélange dichlorométhane / méthanol : 99/1 comme éluant, ce qui permet d'obtenir le composé **33** (21 mg, 36%) et le composé **34** (12 mg, 21%).

Composé 33 : N-aétamide-1,5-diaza-octahydroanthracène



Aspect : Huile claire **Rf** : 0,20 (Eluant : CH₂Cl₂ 98,5%, Méthanol 1,5%) $C_{14}H_{18}N_2O$ $M = 230,31 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,89 (m, CH₂, **H**₃), 1,95 (m, CH₂, **H**₃), 2,19 (s, CH₃, **Ac**), 2,55 (large s, CH₂, **H**₄), 2,74 (t, CH₂, ³*J*_{H-H} = 6,3 Hz, **H**₄), 3,30 (t, CH₂, ³*J*_{H-H} = 5,4 Hz, **H**₂), 3,73 (large s, CH₂, **H**₂), 6,33 (s, CH, **H**₅), 6,67 (large s, CH₂, **H**₈). **RMN** ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 22,3 (CH₂, **C**₃), 23,0 (CH₃, **Ac**), 24,2 (CH₂, **C**₃), 26,7 (CH₂, **C**₄), 26,9 (CH₂, **C**₄), 42,1 (CH₂, **C**₂), 42,6 (CH₂, **C**₂), 113,4 (CH, **C**₅), 119,5 (**C**₇), 125,6 (CH, **C**₈), 129,9 (**C**₉), 132,9 (**C**₁₀), 142,4 (**C**₆), 170,2 (CO). **SM** (**IES+**, **ACN**) : m/z 231 [M+H]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 253,1315 (*m*/*z* calculée : 253,13168) [M+Na]⁺.

```
Composé 34 : 1-(1,2,3,4,9,10-héxahydro-4,7-phénanthrolin-7(8H)-yl)éthanone
```



Aspect : Huile claire **Rf** : 0,18 (Eluant : CH₂Cl₂ 98,5%, Méthanol 1,5%) $C_{14}H_{18}N_2O$ $M = 230,31 \text{ g.mol}^{-1}$ **RMN** ¹**H** (CDCl₃, 400 MHz, ppm) δ : 1,93 (m, CH₂, H₉), 2,00 (m,

CH₂, **H**₂), 2,17 (s, CH₃, **Ac**), 2,56 (t, CH₂, ${}^{3}J_{H-H} = 6,7$ Hz, **H**₁₀), 2,62 (t, CH₂, ${}^{3}J_{H-H} = 6,1$ Hz, **H**₁), 3,27 (t, CH₂, ${}^{3}J_{H-H} = 4,6$ Hz, **H**₃), 3,76 (large s, CH₂, **H**₈), 6,43 (d, CH, ${}^{3}J_{H-H} = 7,7$ Hz, **H**₅), 6,74 (s, CH, **H**₆).

RMN¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) *δ* : 22,1 (CH₂, **C**₂), 23,1 (CH₃, **Ac**), 23,6 (CH₂, **C**₁₀), 23,7 (CH₂, **C**₁), 23,9 (CH₂, **C**₉), 41,6 (CH₂, **C**₃), 42,1 (CH₂, **C**₈), 113,1 (CH, **C**₅), 120,6 (**C**₁₁), 123,4 (CH, **C**₆), 127,5 (CH, **C**₆), 131,3 (**C**₁₄), 142,5 (**C**₁₂), 170,2 (**CO**).

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 231 [M+H]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 253,1318 (*m*/*z* calculée : 253,13168) [M+Na]⁺.

B. 2. 2. Réaction avec la N,N-diallyl-4-nitrobenzènamine

Formation des composés 24' et 24'' :

107 mg sont additionnés lentement dans 3 mL d'un mélange HF/SbF₅ (12,5 mol% SbF₅) à 0°C. Après 10 minutes sous agitation magnétique à la même température, le mélange réactionnel est hydrolysé avec un mélange d'eau, de glace et de carbonate de sodium. La solution est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies et séchées avec du sulfate de magnésium. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie en utilisant le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 94/6 comme éluant. Le composé 24' élue en premier (32 mg, 27%), suivit du composé 24" (24 mg, 21%).

Composé 24': 4-fluoro-4-méthyl-1-(4-nitrophényl)pipéridine



21,4 Hz), 1,73 (m, 2H, H₃ et H₅), 1,95 (d, 2H, ${}^{3}J_{H-H} = 32,3$ Hz, H₃ et H₅), 3,34 (dt, 2H, ${}^{3}J_{H-H}$ = 13,3 Hz, ${}^{3}J_{H-H}$ = 2,9 Hz, H₂ et H₆), 3,76 (d, 2H, ${}^{3}J_{H-H}$ = 13,5 Hz, H₂ et H₆), 6,82 (d, 2CH, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 9,5 \text{ Hz}, \text{H}_{2}, \text{ et } \text{H}_{6}$, 8,09 (d, 2CH, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 9,5 \text{ Hz}, \text{H}_{3}, \text{ et } \text{H}_{5}$).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 27,1 (d, CH₃, ²J_{C-F} = 24 Hz), 35,7 (d, CH₂, ²J_{C-F} = 22 Hz, C₃ et C₅), 43,8 (d, CH₂, ${}^{3}J_{C-F} = 2$ Hz, C₂ et C₆), 92,1 (d, ${}^{1}J_{C-F} = 169$ Hz, C₄), 112,7 (2CH, $C_{2'}$ et $C_{6'}$), 126,3 (2CH, $C_{3'}$ et $C_{5'}$), 138,1 ($C_{4'}$), 154,39 ($C_{1'}$).

RMN $\{^{1}H\}^{19}F$ (CDCl₃, 376 MHz, ppm) δ : -152,86.

SM (IES+, ACN) : m/z 261 [M+Na]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : m/z 261,1013 (m/z calculée : 261,10153) [M+Na]⁺.

Composé 24": 3-fluoro-3-méthyl-1-(4-nitrophényl)pipéridine



 $O_2 N \xrightarrow{4'} D_1 \xrightarrow{5'} G' \xrightarrow{6'} S_1 \xrightarrow{6} S_2 \xrightarrow{7} F \xrightarrow{6'} S_2 \xrightarrow{7} F \xrightarrow{6'} S_2 \xrightarrow{7} F \xrightarrow{7} F$ 21,0 Hz), 1,67 (m, 2H, H₅ et H₄), 1,94 (m, H₅), 2,04 (m, H₄),

3,07 (ddd, 1H, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 12,2$ Hz, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 2,8$ Hz, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 1,3$ Hz, **H**₆), 3,11 (dd, 1H, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 29,2$ Hz, ${}^{3}J_{H-H} = 13,9$ Hz, H₂), 3,84 (m, 2H, H₂ et H₆), 6,81 (d, 2CH, ${}^{3}J_{H-H} = 9,5$ Hz, H₂, et H₆), 8,09 (d, 2CH, ${}^{3}J_{H-H} = 9,5$ Hz, H₃, et H₅).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 21,1 (d, CH₂, ²J_{C-F} = 3 Hz, C₅), 24,9 (d, CH₃, ²J_{C-F} = 24 Hz), 35,0 (d, CH₂, ${}^{2}J_{C-F} = 23$ Hz, C₄), 47,0 (CH₂, C₆), 56,1 (d, CH₂, ${}^{2}J_{C-F} = 24$ Hz, C₂), 92,0 (d, ${}^{1}J_{C-F} = 173$ Hz, C₃), 112,7 (2CH, C₃, et C₅), 126,2 (2CH, C₂, et C₆), 138,0 (C₄), 155,0 (**C**₁·).

RMN $\{^{1}H\}^{19}F$ (**CDCl**₃, **376 MHz**, **ppm**) δ : -150,70.

SM (IES+, ACN) : m/z 239 [M+H]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : m/z 261,1016 (m/z calculée : 261,10153) [M+Na]⁺.

B. 2. 3. Synthèse de la 4-nitrojulolidine 22

Composé 35 : 1-allyl-1,2,3,4-tétrahydro-6-nitroquinoline



12 mg d'hydrure de sodium sont introduits dans un mélange de 59 mg du composé 10e dissouts avec 3 mL de DMF à 0°C. Après 15 minutes, 70 μL de bromure d'allyle son ajoutés. Après trois jours,
20 mL d'éthanol sont ajoutés. Le solvant est ensuite évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris dans de l'eau et la solution est

extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies et séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et le solvant est évaporé. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie en utilisant le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 92/8 comme éluant, ce qui permet d'obtenir le composé **35** (59 mg, 82 %).

Aspect : Solide orange

Pf : 47-48°C

Rf: 0,38 (Eluant : EP 90%, AcOEt 10%)

 $C_{12}H_{14}N_{2}O_{2} \\$

 $M = 218,25 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,97 (m, CH₂, **H**₃), 2,78 (t, CH₂, J = 6,0 Hz, **H**₄), 3,40 (m, CH₂, **H**₂), 3,96 (m, CH₂, J = 1,7 Hz, J = 4,5 Hz, **H**₁·), 5,13 (d, 1H, J = 17,1 Hz, **H**₃·), 5,20 (d, 1H, J = 10,4 Hz, **H**₃·), 5,80 (m, CH, **H**₂·), 6,42 (dm, CH, J = 9,2 Hz, **H**₈), 7,83 (s, CH, **H**₅), 7,91 (dm, 1H, J = 9,2 Hz, **H**₇).

RMN ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) *δ* : 21,5 (CH₂, C₃), 28,0 (CH₂, C₄), 49,6 (CH₂, C₂), 53,7 (CH₂, C₁[,]), 109,3 (CH, C₈), 116,7 (CH₂, C₃[,]), 121,5 (C₁₀), 124,7, 125,0 (2CH, C₅ et C₇), 131,3 (CH, C₂[,]), 136,5 (C₆), 150,6 (C₉).

SM (IES+, ACN) : m/z 219 $[M+H]^+$.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 219,1131 (*m*/*z* calculée : 219,1134) [M+H]⁺.

Composé 22 : 9-nitrojulolidine



A 1 mL d'une solution HF/SbF_5 (21,6 mol% SbF_5) à 0°C sous agitation magnétique, est ajouté 60 mg du composé **35** (0,275 mmol). La solution est ensuite maintenue à 0°C pendant 24 heures. Puis, le mélange réactionnel est hydrolysé sur un mélange d'eau, de glace et de carbonate de sodium. Lorsque le pH de la solution est basique,

celle-ci est extraite trois fois de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium anhydre et le solvant est évaporé sous pression réduite. Le brut réactionnel est purifié par flash chromatographie en utilisant le mélange dichlorométhane / méthanol : 90/10 comme éluant, ce qui permet d'obtenir le composé **22** (47 mg, 78%).

Aspect : Solide orange

Pf : 141-143°C

Rf : 0,31 (Eluant : EP 90%, AcOEt 10%)

 $C_{12}H_{14}N_2O_2$

 $M = 218,25 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,95 (tt, 2CH₂, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 6,1$ Hz, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 6,1$ Hz, **H**₂ et **H**₆), 2,74 (t, 2CH₂, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 6,3$ Hz, **H**₁ et **H**₇), 3,31 (t, 2CH₂, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 6,0$ Hz, **H**₃ et **H**₅), 7,69 (s, 2CH, **H**₈ et **H**₁₀).

RMN ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 21,1 (2CH₂, C₂ et C₆), 27,8 (2CH₂, C₁ et C₇), 50,2 (2CH₂, C₃ et C₅), 120,0 (C₁₁ et C₁₃), 123,7 (2CH, C₈ et C₁₀), 135,3 (C₉), 148,1 (C₁₂). **SM** (**IES+**, **ACN**) : m/z 219 [M+H]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m/z* 219,1132 (*m/z* calculée : 219,1134) [M+H]⁺.

C. Chapitre II : Synthèse des α-fluoroènamides

• Procédures optimisées en milieu superacide

Mode opératoire général A :

A une solution de 6 mL d'acide fluorhydrique anhydre maintenue à -50°C ou -78°C, est ajouté lentement l'ynamide. Le mélange réactionnel est maintenu à la même température sous agitation magnétique pendant 5 minutes, puis est hydrolysé sur un mélange d'eau, de glace et carbonate de sodium. La solution est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle. Les phases organiques sont ensuite séchées avec du sulphate de magnésium anhydre et le solvant est évaporé sous pression réduite. Les produits sont ensuite isolés par flash chromatographie sur gel de silice.

Mode opératoire général B :

A 1 mL d'une solution d'acide fluorhydrique anhydre maintenue à -50°C, est ajouté lentement l'ynamide. Après une minute à cette température sous agitation magnétique, 6 mL d'un mélange HF/Pyridine (70/30, m/m) est ajouté. Le mélange est ensuite maintenu à -20°C pendant 5 minutes, puis est hydrolysé sur un mélange d'eau, de glace et de carbonate de sodium. La solution est extraite trois fois avec de l'acétate d'éthyle, puis les phases organiques sont réunies, séchées avec du sulfate de magnésium et le solvant est évaporé sous pression réduite. Les poduits sont purifiés par flash chromatographie.

Formation du composé 36b et composé 36c :

Composé 36b :

(E)-N-benzyl-1-fluoro-2-phényl-N-tosyléthènamine



Ce composé est obtenu à partir de l'ynamide **36a** (101 mg, 0,279 mmol) en suivant le mode opératoire général A à -50°C. Le brut réactionnel est purifié en utilisant le mélange pentane / acétate d'éthyle : 97/3 comme éluant, ce qui permet d'obtenir le composé **36b**

(107 mg, 96%).

Aspect : Solide blanc

Pf : 70-72°C

Rf : 0,5 (Eluant : EP 90%, AcOEt 10%)

 $C_{22}H_{20}FNO_2S$

 $M = 381,46 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 2,48 (s, CH₃, **H**_(Ts)), 4,40 (s, CH₂, **H**_(Bn)), 6,17 (d, CH, ³*J*_{H-F} = 8,7 Hz, **H**₂), 7,08 (m, 2CH, **H**_(Bn)), 7,16 (m, 3CH, **H**_(Bn)), 7,27 (m, 3H, **H**₄, et **H**₃, ou **H**₂, 7,34 (m, 4CH, **H**_(Ts) et **H**₂, ou **H**₃, 7,84 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 8,1 Hz, **H**_(Ts)).

RMN ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 21,8 (CH₃, **C**_(Ts)), 52,2 (CH₂, **C**_(Bn)), 111,5 (d, CH, ²*J*_{C-F} = 42 Hz, **C**₂), 128,0 (CH), 128,4 (9CH_{arom}), 129,5 (2CH_{arom}), 129,9 (2CH_{arom}), 131,2 (d, ³*J*_{C-F} = 8 Hz, **C**₁), 133,7 (**C**_{ipso(Bn)}), 136,0 (**C**_{ispo(Ts)}), 144,6 (**C**_{para(Ts)}), 147,0 (d, CF, ¹*J*_{C-F} = 273 Hz, **C**₁).

RMN {¹**H**}¹⁹**F** (**CDCl**₃, **376 MHz**, **ppm**) *δ* : -87,13.

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 404 [M+Na]⁺, 384 [M-HF+Na]⁺.

SMHR (**ESI, CH₃OH**) : *m*/*z* 404,1098 (*m*/*z* calculée : 404,10965) [M+Na]⁺.

Composé 36c : N-benzyl-2-phényl-N-tosylacétamide



Ce composé est le produit secondaire obtenu lors de l'optimisation des conditions opératoires (Tableau 26). Celui-ci est isolé par flash chromatographie en utilisant le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 85/15.

Aspect : Solide blanc

Pf : 70-72°C

Rf : 0,24 (Eluant : EP 90%, AcOEt 10%)

 $C_{22}H_{21}NO_3S$

 $M = 379,47 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 2,43 (s, CH₃, **H**_(Ts)), 3,87 (s, CH₂, **H**₂), 5,08 (s, CH₂, **H**_(Bn)), 6,99 (dd, 2CH, ³*J*_{H-H} = 7,0 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 2,5 Hz, **H**₂,), 7,25 (m, 5CH, **H**_(Ts), **H**₃, et **H**₄), 7,33 (m, 5CH, **H**_(Bn)), 7,65 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 8,4 Hz, **H**_(Ts)).

RMN ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) *δ* : 21,8 (CH₃, **C**_(Ts)), 43,0 (CH₂, **C**₂), 49,8 (CH₂, **C**_(Bn)), 127,3, 127,9, 127,9, 128,1, 128,7, 128,8, 129,4, 129,8, (CH_{arom}), 133,3, 136,7, 136,7, (C_{arom}), 145,1 (**C**_{para(Ts)}), 171,4 (**C**₁).

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 402 [M+Na]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 402,1136 (*m*/*z* calculée : 402,11398) [M+Na]⁺.

Formation du composé 37b :

1-((E)-1-fluoro-2-phénylvinyl)pyrrolidin-2-one



Ce composé est obtenu à partir de l'ynamide **37a** (49 mg, 0,265 mmol) en suivant le mode opératoire général B. Le brut réactionnel est purifié sur plaques préparatives en utilisant le mélange l'éther de pétrole / dichlorométhane : 10/90 comme éluant, ce qui permet

d'obtenir le composé **37b** (35 mg, 65%).

Aspect : Solide blanc

Pf : 29-31°C

Rf : 0,28 (Eluant : EP 80%, AcOEt 20%)

 $C_{12}H_{12}FNO$

 $M = 205,23 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CD**₃**COCD**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 2,20 (m, CH₂, **H**₄), 2,40 (t, CH₂, ³*J*_{H-H} = 8,3 Hz, **H**₃), 3,68 (dt, CH₂, ³*J*_{H-H} = 7,0 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 2,2 Hz, **H**₅), 6,26 (d, CH, ³*J*_{H-F} = 9,1 Hz, **H**₂[,]), 7,23 (m, CH, **H**₄^{,,}), 7,30 (m, 4CH, **H**₂^{,,} et **H**₃^{,,}).

RMN ¹³**C** (**CD**₃**COCD**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 19,8 (CH₂, **C**₄), 31,1 (CH₂, **C**₃), 47,3 (d, CH₂, ⁴*J*_{C-F} = 3 Hz, **C**₅), 106,5 (d, 2CH, ²*J*_{C-F} = 40 Hz, **C**₂·), 128,2 (2CH, **C**₃··), 128,5 (d, 2CH, ⁴*J*_{C-F} = 4 Hz, **C**₂··), 129,4 (CH, **C**₄·), 133,1 (d, ³*J*_{C-F} = 9 Hz, **C**₁··), 148,5 (d, CF, ¹*J*_{C-F} = 262 Hz, **C**₁··), 174,8 (d, CO, ⁴*J*_{C-F} = 4 Hz, **C**₂).

RMN {¹**H**}¹⁹**F** (**CD**₃**COCD**₃, **376 MHz**, **ppm**) δ : -90,19.

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 206 [M+H]⁺.

SMHR (**ESI, CH₃OH**) : *m*/*z* 206,0983 (*m*/*z* calculée : 206,0981) [M+H]⁺.

Composé 37c : 1-(2-phénylacétyl)pyrrolidin-2-one



Ce composé est le produit secondaire obtenu lors de la réaction du substrtat **37a** en suivant le mode opératoire opératoires A ou B (voir Tableau 27). Celui-ci est isolé par flash chromatographie en utilisant le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 70/30.

Aspect: Solide blanc Pf : 58-59°C. Rf : 0,24 (Eluant : EP 90%, AcOEt 10%) C₁₂H₁₃NO₂

 $M = 203,24 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CD**₃**COCD**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 2,03 (m, CH₂, **H**₄), 2,59 (t, CH₂, ³*J*_{H-H} = 8,1 Hz, **H**₃), 3,76 (t, CH₂, ³*J*_{H-H} = 7,2 Hz, **H**₅), 4,22 (s, CH₂, **H**₂·), 7,26 (m, 5CH, **H**₂·· et **H**₃·· et **H**₄··). **RMN** ¹³**C** (**CD**₃**COCD**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 17,7 (CH₂, **C**₄), 34,0 (CH₂, **C**₃), 43,0 (CH₂, **C**₂·), 46,3 (CH₂, **C**₅), 127,4 (CH, **C**₄··), 129,0 (CH, **C**₂·· ou **C**₃··), 130,6 (CH, **C**₂·· ou **C**₃··), 136,0 (**C**₁··), 172,0 (CO, **C**₁· ou **C**₂), 176,1 (CO, **C**₁· ou **C**₂). **SM** (**IES+**, **ACN**) : m/z 204 [M+H]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 226,0845 (*m*/*z* calculée : 226,08440) [M+Na]⁺.

Formation du composé 38b : 3-((*E*)-1-fluoro-2-phénylvinyl)oxazolidin-2-one



Ce composé est obtenu à partir de l'ynamide **38a** (93 mg, 0,534 mmol) en suivant le mode opératoire général B. Le brut réactionnel est purifié sur plaques préparatives en utilisant le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 85/15 comme éluant, ce qui permet

d'obtenir le composé 38b (75 mg, 73%).

Aspect : Solide blanc

Pf : 57-59°C

Rf : 0,5 (Eluant : EP 70%, AcOEt 30%)

 $C_{11}H_{10}FNO_2 \\$

 $M = 207,20 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CD**₃**COCD**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 3,97 (ddd, CH₂, ³*J*_{H-H} = 9,4 Hz, ³*J*_{H-H} = 7,2 Hz, ⁴*J*_{H-F} = 2,7 Hz, **H**₄), 4,57 (dd, CH_{arom}, ³*J*_{H-H} = 8,6 Hz, ³*J*_{H-H} = 7,2 Hz, **H**₅), 6,34 (d, CH, ³*J*_{H-F} = 8,6 Hz, **H**₂), 7,27 (t, CH, ³*J*_{H-H} = 6,9 Hz, **H**₄"), 7,37 (m, 4CH, **H**₂" et **H**₃").

RMN ¹³**C** (**CD**₃**COCD**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 44,7 (d, CH₂, ³*J*_{C-F} = 2 Hz, **C**₄), 64,1 (CH₂, **C**₅), 107,5 (d, CH, ²*J*_{H-H} = 40 Hz, **C**₂), 128,5 (2CH, **C**₃), 128,8 (d, 2CH, ⁴*J*_{H-H} = 4 Hz, **C**₂), 129,5 (CH, **C**₄), 132,6 (d, ³*J*_{H-H} = 8 Hz, **C**₁), 147,5 (d, CF, ¹*J*_{H-H} = 263 Hz, **C**₁), 155,5 (d, CO, *J* = 3 Hz, **C**₂).

RMN 1 **H** 19 **F** (**CD**₃**COCD**₃, **376 MHz**, **ppm**) δ : -92,38.

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 208 [M+H]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 208,0779 (*m*/*z* calculée : 208,0774) [M+H]⁺.

Composé 38c : 3-(2-phénylacétyl)oxazolidin-2-one



Ce composé est le produit secondaire obtenu lors de la réaction du substrtat **38a** en suivant le mode opératoire A ou B (voir Tableau 27). Celui-ci est isolé par flash chromatographie en utilisant le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 70/30.

Aspect: Solide blanc Pf : 67-68°C. Rf : 0,21 (Eluant : EP 80%, AcOEt 20%) $C_{11}H_{11}NO_3$ M = 205,21 g.mol⁻¹ RMN ¹H (CD₃COCD₃, 400 MHz, ppm) δ : 4,01 (t, CH₂, ³J_{H-H} = 7,8 Hz, H₅), 4,24 (s, CH₂, H_{2'}), 4,44 (t, CH₂, ³J_{H-H} = 7,8 Hz, H₄), 7,25 (m, CH, H_{4"}), 7,30 (m, 4CH, H_{2"} et H_{3"}). RMN ¹³C (CD₃COCD₃, 100 MHz, ppm) δ : 41,4 (CH₂, C_{2"}), 43,5 (CH₂, C₄), 63,1 (CH₂, C₅), 127,5 (CH, C_{4"}), 129,0 (CH, C_{2"} et C_{3"}), 130,6 (CH, C_{2"} et C_{3"}), 135,6 (C_{1"}), 154,7 (C₂), 171,4 (C_{1"}).

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 228 [M+Na]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 228,0641 (*m*/*z* calculée : 228,06311) [M+Na]⁺.

Formation des composés 40bE et 40bZ :

Ces composés sont obtenus à partir de l'ynamide **40a** (108 mg, 0,228 mmol) en suivant le mode opératoire général A à -78°C. Le brut réactionnel est purifié en utilisant le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 99,5/0,5 comme éluant, ce qui permet d'obtenir le mélange des composés **40b***E* et **40b***Z* (59 mg, 53%) avec un ratio RMN E/Z : 92/8.

Composé 40bZ :

Composé 40bE :

N-benzyl-N-((E)-1-fluoro-2-(phényl)vinyl)-

2,4,6-triisopropylbenzènesulfonamide

N-benzyl-*N*-((*Z*)-1-fluoro-2-(phényl)vinyl)-2,4,6-triisopropylbenzènesulfonamide





Aspect : Solide blanc

Rf : 0,40 (Eluant : EP 99%, AcOEt 1%)

 $C_{30}H_{36}FNO_2S$

 $M = 493,68 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CD**₃**COCD**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,21 (d, 6CH₃, ³*J*_{H-H} = 6,8 Hz, **H**_{(iPr)Z}), 1,26 (d, 6CH₃, ³*J*_{H-H} = 6,8 Hz, **H**_{(iPr)E}), 2,98 (m, CH, **H**_{para(iPr)E} et CH, **H**_{para (iPr)Z}), 4,20 (m, 2CH, **H**_{meta(iPr)4'E} et 2CH, **H**_{meta(iPr)4'Z}), 4,68 (s, CH₂, **H**_{(Bn)E}), 4,82 (s, CH₂, **H**_{(Bn)Z}), 5,58 (d, CH, ³*J*_{H-F} = 30,3 Hz, **H**_{1'Z}), 6,29 (d, CH, ³*J*_{H-F} = 10,1 Hz, **H**_{1'E}), 7,16-7,35 (m, 10CH_E et 10CH_Z), 7,36 (s, 2CH, **H**_{3Z}), 7,37 (s, 2CH, **H**_{3E}).

RMN ¹³C (CD₃COCD₃, 100 MHz, ppm) δ : 23,8 (2CH₃, C_{para(iPr)E}), 24,6 (2CH₃, C_{para(iPr)Z}), 25,02 (4CH₃, C_{meta(iPr)Z}), 25,2 (4CH₃, C_{meta(iPr)E}), 30,6 (CH, C_{para(iPr)Z}), 31,18 (CH, C_{para(iPr)E}), 34,8 (2CH, C_{meta(iPr)E}), 35,0 (2CH, C_{meta(iPr)Z}), 51,1 (CH₂, C_{(Bn)Z}), 51,7 (CH₂, C_{(Bn)E}), 111,4 (d, CH, ²*J*_{C-F} = 21 Hz, C_{2'Z}), 112,3 (d, CH, ²*J*_{C-F} = 43 Hz, C_{2'E}), 125,1 (2CH, C_{3Z}), 125,3 (2CH, C_{3E}), 128,7 (d, 2CH, ⁴*J*_{C-F} = 2 Hz, C_{2''E}), 128,9 (2CH, C_{3''E} ou C_{(Bn)E}), 129,1 (CH, C_{4''E} ou C_{(Bn)E}), 129,2 (CH, C_{4''E} ou C_{(Bn)E}), 129,2 (2CH, C_{3''E} ou C_{(Bn)E}), 129,3 (CH_{arom}, C_Z), 129,4 (CH_{arom}, C_Z), 129,5 (CH_{arom}, C_Z), 129,9 (CH_{arom}, C_Z), 130,4 (2CH, C_{(Bn)E} ou C_{(Bn)E}), 132,0 (d, ³*J*_{C-F} = 8 Hz, C_{1''E}), 132,2 (C_{1Z}), 132,8 (d, ³*J*_{C-F} = 7 Hz, C_{1''Z}), 133,8 (C_{1E}), 135,4 (C_{ipso(Bn)E}), 136,2 (C_{ipso(Bn)Z}), 147,5 (d, CF, ¹*J*_{C-F} = 270 Hz, C_{1'E}), 150,2 (d, CF, ¹*J*_{C-F} = 276 Hz, C_{1'Z}), 152,3 (C_{2E}), 152,6 (C_{2Z}), 154,8 (C_{4E}), 155,1 (C_{4Z}).

RMN {¹**H**}¹⁹**F** (**CD**₃**COCD**₃, **376 MHz**, **ppm**) δ : -89,22 (d, F_Z , ${}^3J_{\text{H-F}} = 29,9$ Hz), -83,86 (d, F_E , ${}^3J_{\text{H-F}} = 10,0$ Hz).

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 516 [M+Na]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 494,2527 (*m*/*z* calculée : 494,25235) [M+H]⁺.

Composé 41b : N-((E)-1-fluoro-2-phénylvinyl)-N-tosylpropan-1-amine



Ce composé est obtenu à partir de l'ynamide **41a** (98 mg, 0,313 mmol) en suivant le mode opératoire général A à -78°C. Le brut réactionnel est purifié en utilisant le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 95/5 comme éluant, ce qui permet d'obtenir le composé **41b** (52 mg, 50%).

Aspect : Huile jaune clair

Rf: 0,56 (Eluant : EP 90%, AcOEt 10%)

 $C_{18}H_{20}FNO_2S$

 $M = 333,42 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CD**₃**COCD**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 0,76 (t, CH₃, ³*J*_{H-H} = 7,4 Hz, **H**₃), 1,48 (tq, CH₂, ³*J*_{H-H} = 7,6 Hz, ³*J*_{H-H} = 7,4 Hz, **H**₂), 2,45 (s, CH₃, **H**_(**Ts**)), 3,27 (td, CH₂, ³*J*_{H-H} = 7,6 Hz, ⁴*J*_{H-F} = 1,7 Hz, **H**₁), 6,44 (d, CH, ³*J*_{H-F} = 8,9 Hz, **H**₂), 7,30 (m, CH, **H**₄), 7,36 (m, 2CH, **H**₃), 7,46 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 8,6 Hz, **H**_(**Ts**)), 7,64 (m, 2CH, **H**₂), 7,83 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 8,0 Hz, **H**_(**Ts**)).

RMN ¹³**C** (**CD**₃**COCD**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 11,4 (CH₃, **C**₃), 21,5 (CH₃, **C**_(**Ts**)), 21,9 (CH₂, **C**₂), 50,9 (CH₂, **C**₁), 111,8 (d, CH, ²*J*_{C-F} = 43 Hz, **C**₂), 128,9 (3CH, **C**_(**Ts**) et **C**₄), 129,3 (2CH, **C**₃), 129,3 (d, 2CH, ⁴*J*_{C-F} = 4 Hz, **C**₂), 130,7 (2CH, **C**_(**Ts**)), 132,5 (d, ³*J*_{C-F} = 8 Hz, **C**₁), 137,0 (**C**_{**ipso(Ts**)}), 145,5 (**C**_{**para(Ts**)}), 148,4 (d, CF, ¹*J*_{C-F} = 273 Hz, **C**₁).

RMN $\{^{1}H\}^{19}$ **F** (**CD**₃**COCD**₃, **376 MHz**, **ppm**) δ : -86,35.

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 356 [M+Na]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 356,1092 (*m*/*z* calculée : 356,10965) [M+Na]⁺.

Composé 42b : N-((E)-1-fluoro-2-phénylvinyl)-N-tosylcyclopropanamine



Ce composé est obtenu à partir de l'ynamide **42a** (101 mg, 0,325 mmol) en suivant le mode opératoire général A à -78°C. Le brut réactionnel est purifié en utilisant le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 95/5 comme éluant, ce qui permet d'obtenir le composé **42b**

(61 mg, 57%). Aspect : Solide blanc Pf : 95-98°C Rf : 0,5 (Eluant : EP 90%, AcOEt 10%)

 $C_{18}H_{18}FNO_2S$

 $M = 331,40 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CD**₃**COCD**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 0,29-1,21 (m, 4H, H₂), 2,46 (s, CH₃, H_(Ts)), 2,51 (m, CH, H₁), 6,37 (d, CH, ³*J*_{H-F} = 8,7 Hz, H₂·), 7,29 (m, 1H, H₄··), 7,35 (m, 2CH, H₃··), 7,48 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 8,6 Hz, **H**_(Ts)), 7,55 (m, 2CH, H₂··), 7,86 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 8,0 Hz, **H**_(Ts)).

RMN ¹³**C** (**CD**₃**COCD**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 4,8-10,4 (m, 2CH₂, **C**₂), 21,5 (CH₃, **C**_(Ts)), 30,9 (CH, **C**₁), 110,6 (d, CH, ²*J*_{C-F} = 42 Hz, **C**_{2'}), 128,8 (CH, **C**_{4''}), 129,0 (d, 2CH, ⁴*J*_{C-F} = 4 Hz, **C**_{2''}), 129,3 (2CH, **C**_{3''}), 129,3 (2CH, **C**_(Ts)), 130,6 (2CH, **C**_(Ts)), 132,7 (d, ³*J*_{C-F} = 8 Hz, **C**_{1''}), 136,2 (**C**_{ipso(Ts)}), 145,8 (**C**_{para(Ts)}), 149,7 (d, CF, ¹*J*_{C-F} = 275 Hz, **C**_{1'}).

RMN $\{^{1}H\}^{19}$ **F** (**CD**₃**COCD**₃, **376 MHz**, **ppm**) δ : -87,32.

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 354 [M+Na]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 354,0939 (*m*/*z* calculée : 354,09400) [M+Na]⁺.

Composé 43b : N-((E)-1-fluoro-2-phénylvinyl)-N-tosylprop-2-èn-1-amine



Ce composé est obtenu à partir de l'ynamide **43a** (100 mg, 0,321 mmol) en suivant le mode opératoire général A à -50°C. Le brut réactionnel est purifié en utilisant le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 97/3 comme éluant, ce qui permet d'obtenir le composé **43b** (82 mg, 77%).

Aspect : Solide blanc

Pf : 52-53°C

Rf : 0,36 (Eluant : EP 90%, AcOEt 10%)

 $C_{18}H_{18}FNO_2S$

 $M = 331,40 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 2,44 (s, CH₃, **H**_(**Ts**)), 3,91 (d, CH₂, ³*J*_{H-H} = 6,9 Hz, **H**₁), 5,08 (dd, 1H, ³*J*_{H-H} = 10,1 Hz, ²*J*_{H-H} = 2,2 Hz, **H**₃), 5,12 (dd, 1H, ³*J*_{H-H} = 16,6 Hz, ²*J*_{H-H} = 2,3 Hz, **H**₃), 5,63 (tdd, CH, ³*J*_{H-H} = 17,0 Hz, ³*J*_{H-H} = 10,1 Hz, ³*J*_{H-H} = 6,7 Hz, **H**₂), 6,29 (d, CH, ³*J*_{H-F} = 8,5 Hz, **H**₂), 7,26-7,36 (m, 5CH, **H**₃", **H**₄", **H**_(**Ts**)), 7,55 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 7,1 Hz, **H**₂"), 7,81 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 7,9 Hz, **H**_(**Ts**)).

RMN ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 21,7 (CH₃, **C**_(Ts)), 51,4 (d, CH₂, ${}^{3}J_{C-F} = 2$ Hz, **C**₁), 111,3 (d, CH, ${}^{2}J_{C-F} = 42$ Hz, **C**₂), 120,6 (CH₂, **C**₃), 128,2 (2CH_{arom}, **C**₃, ou **C**_(Ts)), 128,3 (2CH_{arom}, **C**₃, ou **C**_(Ts)), 128,5 (d, 2CH, ${}^{4}J_{C-F} = 4$ Hz, **C**₂,), 128,7 (CH, **C**₄,), 129,8 (2CH, **C**_(Ts)), 130,8 (CH, **C**₂), 131,4 (d, ${}^{3}J_{C-F} = 8$ Hz, **C**₁,), 135,9 (**C**_{ipso(Ts)}), 144,6 (**C**_{para(Ts)}), 147,2 (d, CF, ${}^{1}J_{C-F} = 275$ Hz, **C**₁).

RMN {¹**H**}¹⁹**F** (**CDCl**₃, **376 MHz**, **ppm**) δ : -85,58.

SM (**IES+, ACN**) : *m*/*z* 312 [M-HF+H]⁺, 354 [M+Na]⁺, 334 [M-HF+Na]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m/z* 354,0934 (*m/z* calculée : 354,0940) [M+Na]⁺.

Composé 44b : (Z)-1-benzylidène-1,2,3,4-tétrahydro-2-tosylisoquinoline



Ce composé est obtenu à partir de l'ynamide **44a** (73 mg, 0,194 mmol) en suivant le mode opératoire général A à -50°C. Le brut réactionnel est purifié en utilisant le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 93/7, comme éluant, ce qui permet d'obtenir le composé **44b** (65 mg, 89%).

Aspect : Solide blanc Pf : 123-127°C

Rf : 0,31 (Eluant : EP 70%, AcOEt 30%)

 $C_{23}H_{21}NO_2S \\$

 $M = 375,48 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CD**₃**COCD**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 2,25 (s, CH₃, **H**_(Ts)), 2,65 (large s, CH₂, **H**₄), 3,97 (large s, CH₂, **H**₂), 6,80 (dd, CH, ³*J*_{H-H} = 7,6 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 0,7 Hz, **H**₅), 7,02 (dd, 2CH, ³*J*_{H-H} = 8,5 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 0,6 Hz, **H**_(Ts)), 7,09 (ddd, CH, ³*J*_{H-H} = 7,5 Hz, ³*J*_{H-H} = 7,5 Hz, ³*J*_{H-H} = 1,3 Hz, **H**₆), 7,17 (s, CH, **H**₁,), 7,18 (dd, CH, ³*J*_{H-H} = 7,6 Hz, ³*J*_{H-H} = 7,6 Hz, **H**₇), 7,24 (dd, CH, ³*J*_{H-H} = 7,3 Hz, ³*J*_{H-H} = 7,3 Hz, **H**₅), 7,31 (m, 2CH, **H**₃), 7,43 (d, CH, ³*J*_{H-H} = 8,5 Hz, **H**_(Ts)), 7,79 (d, CH, ³*J*_{H-H} = 7,1 Hz, **H**₈), 7,74 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 7,9 Hz, **H**₃).

RMN ¹³**C** (**CD**₃**COCD**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 21,3 (CH₃, **C**_(Ts)), 26,3 (CH₂, **C**₄), 45,9 (CH₂, **C**₃), 125,0 (CH, **C**₈), 127,1 (CH_{ar}), 127,5 (CH_{ar}), 128,4 (CH_{ar}), 128,5 (2CH_{ar}), 128,8 (2CH_{ar}), 129,7 (2CH, **C**_(Ts)), 129,9 (CH, **C**₅), 130,5 (2CH, **C**₃), 134,4 (C_{ar}), 134,4 (C_{ar}), 134,5 (C_{ar}), 136,8 (C_{ar}), 138,2 (C_{ar}), 144,1 (**C**_{ipso(Ts)}).

SM (**IES+, ACN**) : m/z 376 [M+H]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 376,1369 (*m*/*z* calculée : 376,1371) [M+H]⁺.

Composé 45b : (E)-N-benzyl-1-fluoro-2-(4-fluorophényl)-N-tosyléthènamine



Ce composé est obtenu à partir de l'ynamide **45a** (102 mg, 0,269 mmol) en suivant le mode opératoire général A à -50°C. Le brut réactionnel est purifié en utilisant le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 97/3 comme éluant, ce qui permet d'obtenir le composé **45b** (105 mg, 97%).

Aspect : Solide blanc

Pf: 107-109°C

Rf : 0,64 (Eluant : EP 90%, AcOEt 10%)

 $C_{22}H_{19}F_2NO_2S \\$

 $M = 399,45 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 2,46 (s, CH₃, **H**_(**Ts**)), 4,38 (s, CH₂, **H**_(**Bn**)), 6,13 (d, CH, ³*J*_{H-F} = 8,6 Hz, **H**₂), 6,92 (dd, 2CH, ³*J*_{H-H} = 8,8 Hz, ³*J*_{H-F} = 8,8 Hz, **H**₃,), 7,15 (m, 5CH, **H**_(**Bn**)), 7,28 (dd, 2CH, ³*J*_{H-H} = 8,6 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 5,4 Hz, **H**₂,), 7,34 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 8,0 Hz, **H**_(**Ts**)), 7,84 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 7,9 Hz, **H**_(**Ts**)).

RMN ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 21,7 (CH₃, **C**_(**Ts**)), 52,1 (CH₂, **C**_(**Bn**)), 110,9 (d, CH, ${}^{2}J_{C-F} = 42$ Hz, **C**₂), 115,3 (d, 2CH, ${}^{2}J_{C-F} = 22$ Hz, **C**₃·), 127,2 (dd, ${}^{3}J_{C-F} = 8$ Hz, ${}^{4}J_{C-F} = 3$ Hz, **C**₁·), 128,2-128,5 (5CH, **C**_(**Bn**) et **C**_(**Ts**)), 129,5 (2CH, **C**_(**Bn**)), 129,9 (2CH, **C**_(**Ts**)), 130,1 (dd, 2CH, ${}^{3}J_{C-F} = 8$ Hz, ${}^{4}J_{C-F} = 4$ Hz, **C**₂·), 133,5 (**C**_{ipso(**Bn**)}), 135,7 (**C**_{ipso(**Ts**)}), 144,7 (**C**_{para(**Ts**)}), 146,8 (d, CF, ${}^{1}J_{C-F} = 274$ Hz, **C**₁), 162,4 (d, CF, ${}^{1}J_{C-F} = 248$ Hz, **C**₄·).

RMN {¹**H**}¹⁹**F** (**CDCl**₃, **376 MHz**, **ppm**) *δ* : -113,51 (ArF), -89,09 (CH=CF).

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 422 [M+Na]⁺.

SMHR (**ESI, CH₃OH**) : *m*/*z* 400,1179 (*m*/*z* calculée : 400,1183) [M+H]⁺.

Analyse par diffraction des rayons X : CCDC 868336

Composé 46b : (E)-N-benzyl-2-(4-chlorophényl)-1-fluoro-N-tosyléthènamine



Ce composé est obtenu à partir de l'ynamide **46a** (105 mg, 0,265 mmol) en suivant le mode opératoire général A à -78°C. Le brut réactionnel est purifié en utilisant le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 99/1 comme éluant, ce qui permet d'obtenir le composé **46b** (71 mg, 65%).

Aspect : Solide blanc

Pf : 127-130°C.

Rf : 0,35 (Eluant : EP 95%, AcOEt 5%)

 $C_{22}H_{19}ClFNO_2S$

 $M = 415,91 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CD**₃**COCD**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 2,47 (s, CH₃, **H**_(**Ts**)), 4,47 (s, CH₂, **H**_(**Bn**)), 6,27 (d, CH, ³J_{H-F} = 8,8 Hz, **H**₂), 7,19 (m, 5CH, **H**_(**Bn**)), 7,25 (d, 2CH, ³J_{H-H} = 8,5 Hz, **H**₃), 7,36 (d, 2CH, ³J_{H-H} = 8,6 Hz, **H**₂), 7,48 (d, 2CH, ³J_{H-H} = 8,2 Hz, **H**_(**Ts**)), 7,86 (d, 2CH, ³J_{H-H} = 8,2 Hz, **H**_(**Ts**)).

RMN ¹³**C** (**CD**₃**COCD**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 21,5 (CH₃, **C**_(Ts)), 52,7 (CH₂, **C**_(Bn)), 111,2 (d, CH, ²*J*_{C-F} = 42 Hz, **C**₂), 129,0 (CH_{arom}), 129,0 (CH_{arom}), 129,2 (CH_{arom}), 130,4 (2CH, **C**_(Bn)), 130,7 (d, 2CH, ⁴*J*_{C-F} = 4 Hz, **C**₂), 130,8 (2CH, **C**_(Ts)), 131,2 (d, ³*J*_{C-F} = 9 Hz, **C**₁), 133,9 (C_{arom}), 134,8 (C_{arom}), 136,8 (C_{arom}), 145,8 (**C**_{para(Ts)}), 148,3 (CF, ¹*J*_{C-F} = 274 Hz, **C**₁).

RMN {¹**H**}¹⁹**F** (**CD**₃**COCD**₃, **376 MHz**, **ppm**) δ : -87,64.

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 438 [M+Na]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 416,0890 (*m*/*z* calculée : 416,0887) [M+H]⁺.

Composé 47b : (E)-N-benzyl-1-fluoro-2-(4-isopropylphényl)-N-tosyléthènamine



Ce composé est obtenu à partir de l'ynamide **47a** (100 mg, 0,248 mmol) en suivant le mode opératoire général A à -50°C. Le brut réactionnel est purifié en utilisant le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 96/4 comme éluant, ce qui permet d'obtenir le composé **47b** (72 mg, 69%).

Aspect : Solide blanc

Pf : 77-80°C

Rf : 0,48 (Eluant : EP 92%, AcOEt 8%)

 $C_{25}H_{26}FNO_2S$

 $M = 423,54 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CD**₃**COCD**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 1,23 (d, 2CH₃, ³*J*_{H-H} = 6,9 Hz, **H**_(**iPr**)), 2,47 (s, CH₃, **H**_(**Ts**)), 2,88 (m, CH, **H**_(**iPr**)), 4,46 (s, CH₂, **H**_(**Bn**)), 6,22 (d, CH, ³*J*_{H-F} = 9,1 Hz, **H**₂), 7,16 (m, 7CH, **H**_(**Bn**) et **H**₂), 7,32 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 8,2 Hz, **H**₃), 7,46 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 8,6 Hz, **H**_(**Ts**)), 7,86 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 8,1 Hz, **H**_(**Ts**)).

RMN ¹³**C** (**CD**₃**COCD**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 21,5 (CH₃, **C**_(**Ts**)), 24,2 (2CH₃, **C**_(**iPr**)), 34,5 (CH, **C**_(**iPr**)), 52,7 (CH₂, **C**_(**Bn**)), 111,8 (d, CH, ²*J*_{C-F} = 42 Hz, **C**₂), 127,0 (CH_{arom}), 129,0 (CH_{arom}), 129,0 (CH_{arom}), 129,0 (CH_{arom}), 129,2 (CH_{arom}), 129,7 (d, ³*J*_{C-F} = 8 Hz, **C**₁), 130,2 (CH_{arom}), 130,7 (2CH, **C**_(**Ts**)), 135,0 (**C**_{**ipso(Bn**)}), 137,1 (**C**_(**Ts**)), 145,6 (**C**_(**Ts**)), 147,6 (d, CF, ¹*J*_{C-F} = 272 Hz, **C**₁), 149,5 (**C**₄).

RMN $\{^{1}H\}^{19}$ **F** (**CD**₃**COCD**₃, **376 MHz**, **ppm**) δ : -88,47.

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 446 [M+Na]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 446,1267 (*m*/*z* calculée : 446,12660) [M+Na]⁺.

Composé 48b : (E)-N-benzyl-1-fluoro-2-(naphthalèn-3-yl)-N-tosyléthènamine



Ce composé est obtenu à partir de l'ynamide **48a** (107 mg, 0,260 mmol) en suivant le mode opératoire général A à -78°C. Le brut réactionnel est purifié en utilisant le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 96/4 comme éluant, ce qui permet d'obtenir le composé **48b** (62 mg, 55%).

Aspect : Solide blanc

Pf : 65-67°C

Rf : 0,36 (Eluant : EP 94%, AcOEt 6%)

 $C_{26}H_{22}FNO_2S$

 $M = 431,52 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN¹**H** (**CD**₃**COCD**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 2,42 (s, CH₃, **H**_(**Ts**)), 4,54 (s, CH₂, **H**_(**Bn**)), 6,44 (d, CH₃, ${}^{3}J_{\text{H-F}} = 9,0$ Hz, **H**₂), 7,17 (m, 3CH, **H**_(**Bn**)), 7,23 (m, 2CH, **H**_(**Bn**)), 7,42 (d, 2CH, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 8,5$ Hz, **H**_(**Ts**)), 7,48 (m, 2CH, **H**₄, et **H**₅, 7,59 (dd, CH, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 8,6$ Hz, ${}^{4}J_{\text{H-H}} = 1,8$ Hz, **H**₈, $h_{7,74}$ (m, 3CH, **H**₂, et **H**₇, et **H**₃, ou **H**₆, 7,83 (m, CH, **H**₃, ou **H**₆, 7,87 (d, 2CH, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 8,3$ Hz, **H**_(**Ts**)).

RMN ¹³**C** (**CD**₃**COCD**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 21,5 (CH₃, **C**_(Ts)), 52,7 (CH₂, **C**_(Bn)), 112,0 (d, CH, **C**₂, ²*J*_{C-F} = 43 Hz), 126,5 (d, CH, **C**₈, ⁴*J*_{C-F} = 3 Hz), 127,0 (CH, **C**₄, ou **C**₅), 127,1 (CH, **C**₄, ou **C**₅), 128,3 (CH_{arom}), 128,4 (CH_{arom}), 128,6 (d, CH, **C**₂, ⁴*J*_{C-F} = 5 Hz), 128,8 (CH_{arom}), 128,9 (2CH, **C**_(Ts) ou **C**_(Bn)), 129,1 (CH_{arom}), 129,1 (2CH, **C**_(Ts) ou **C**_(Bn)), 129,9 (d, **C**₁, ³*J*_{C-F} = 9 Hz), 130,4 (2CH, **C**_(Bn)), 130,7 (2CH, **C**_(Ts)), 133,8 (**C**₉, ou **C**₁₀), 134,1 (**C**₉, ou **C**₁₀), 135,1 (**C**_{ipso(Bn)}), 137,0 (**C**_{ipso(Ts)}), 145,7 (**C**_{para(Ts)}), 148,3 (d, CF, ¹*J*_{C-F} = 273 Hz, **C**₁).

RMN $\{^{1}H\}^{19}$ **F** (**CD**₃**COCD**₃, **376 MHz**, **ppm**) δ : -86,93.

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 454 [M+Na]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 432,1430 (*m*/*z* calculée : 432,1434) [M+H]⁺.

Formation des composés 49b, 49c et 49d :

Ces produits sont obtenus à partir de l'ynamide **49a** (109 mg, 0,279 mmol) en suivant le mode opératoire général A à -78°C. Le brut réactionnel est purifié en utilisant le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 94/6 comme éluant. Le composé **49d** élue en premier (2 mg, 2%), suivi du composé **49b** (48mg, 42%) et du composé **49c** (33 mg, 33%).

Composé 49b : (E)-N-benzyl-1-fluoro-2-(2-méthoxyphényl)-N-tosyléthènamine



RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 2,45 (s, CH₃, **H**_(**Ts**)), 3,69 (s, CH₃, **OMe**), 4,34 (s, CH₂, **H**_(**Bn**)), 6,45 (d, CH, ³J_{H-F} = 8,9 Hz, **H**₂), 6,72 (d, CH, ³J_{H-H} = 8,3 Hz, **H**₃), 6,89 (t, CH, ³J_{H-H} = 7,2 Hz, **H**₅), 7,01 (m, 2CH, **H**_(**Bn**)), 7,09 (t, 2CH, ³J_{H-H} = 7,3 Hz, **H**_(**Bn**)), 7,15 (m, CH, **H**_(**Bn**)), 7,20 (m, CH, **H**₄), 7,30 (d, 2CH, ³J_{H-H} = 8,0 Hz, **H**_(**Ts**)), 7,61 (dd, CH, ³J_{H-H} = 7,7 Hz, ⁴J_{H-H} = 1,5 Hz, **H**₆), 7,81 (d, 2CH, ³J_{H-H} = 8,0 Hz, **H**_(**Ts**)).

RMN ¹³C (CDCl₃, 100 MHz, ppm) δ : 21,8 (CH₃, C_(Ts)), 52,3 (CH₂, C_(Bn)), 55,4 (CH₃, OMe), 106,0 (d, CH, ²*J*_{C-F} = 43 Hz, C₂), 110,2 (CH, C₃·), 120,1 (d, ³*J*_{C-F} = 8 Hz, C₁·), 120,6 (CH, C₅·), 128,1 (CH, C_(Bn)), 128,2 (2CH, C_(Bn) ou C_(Ts)), 128,3 (2CH, C_(Bn) ou C_(Ts)), 128,8 (CH, C₆·), 129,2 (CH, C₄·), 129,4 (2CH, C_(Bn)), 129,8 (2CH, C_(Ts)), 133,8 (C_{ipso(Bn})), 136,1 (C_{ipso(Ts)}), 144,4 (C_{para(Ts)}), 147,1 (d, CF, ¹*J*_{C-F} = 271 Hz, C₁), 156,8 (d, ⁴*J*_{C-F} = 4 Hz, C₂·).

RMN $\{^{1}H\}^{19}$ **F** (**CDCl**₃, **376 MHz**, **ppm**) δ : -86,47.

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 434 [M+Na]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 434,1204 (*m*/*z* calculée : 434,12021) [M+Na]⁺.

Composé 49c : N-benzyl-2-(2-méthoxyphényl)-N-tosylacétamide



 $M = 409,50 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CDCl**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 2,43 (s, CH₃, **H**_(**Ts**)), 3,56 (s, CH₃, **OMe**), 3,85 (s, CH₂, **H**₂), 5,15 (s, CH₂, **H**_(**Bn**)), 6,78 (d, CH, ³J_{H-H} = 8,2 Hz, **H**_{3'}), 6,85 (ddd, CH, ³J_{H-H} = 7,4 Hz, ³J_{H-H} = 7,4 Hz, ⁴J_{H-H} = 1,0 Hz, **H**_{5'}), 6,98 (dd, CH, ³J_{H-H} = 7,4 Hz, ⁴J_{H-H} = 1,6 Hz, **H**_{6'}), 7,22 (ddd, CH, ³J_{H-H} = 8,1 Hz, ³J_{H-H} = 8,1 Hz, ⁴J_{H-H} = 1,7 Hz, **H**_{4'}), 7,27 (d, 2CH, ³J_{H-H} = 8,0 Hz, **H**_(**Ts**)), 7,33 (m, 3CH, **H**_(**Bn**)), 7,41 (m, 2CH, **H**_(**Bn**)), 7,69 (d, 2CH, ³J_{H-H} = 8,4Hz, **H**_(**Ts**)).

RMN ¹³**C** (**CDCl**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 21,7 (CH₃, **C**_(Ts)), 38,5 (CH₂, **C**₂), 49,7 (CH₂, **C**_(Bn)), 55,1 (CH₃, **OMe**), 110,4 (CH, **C**_{3'}), 120,6 (CH, **C**_{5'}), 122,9 (**C**_{1'}), 127,8 (CH, **C**_(Bn)), 128,1 (2CH_{arom}), 128,2 (2CH_{arom}), 128,7 (2CH_{arom}), 128,8 (CH, **C**_{4'}), 129,6 (CH, **C**_(Ts)), 131,0 (CH, **C**_{6'}), 136,9 (**C**_{ipso(Bn)} ou **C**_{ipso(Ts)}), 137,0 (**C**_{ipso(Bn)} ou **C**_{ipso(Ts)}), 144,7 (**C**_{para(Ts)}), 157,1 (**C**_{2'}), 171,7 (CO, **C**₁).

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 432 [M+Na]⁺.

SMHR (**ESI, CH₃OH**) : *m*/*z* 410,1428 (*m*/*z* calculée : 410,1426) [M+H]⁺.

Composé 49d : N-benzyl-N-tosylbenzofuran-2-amine



 $M = 377,46 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CD**₃**COCD**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 2,46 (s, CH₃, **H**_(**Ts**)), 4,87 (s, CH₂, **H**_(**Bn**)), 6,55 (d, CH, ⁴*J*_{H-H} = 0,9 Hz, **H**₃), 7,17-7,30 (m, 5CH_{arom}), 7,35 (m, 3CH_{arom}), 7,45 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 8,6 Hz, **H**_(**Ts**)), 7,52 (ddd, CH, ³*J*_{H-H} = 7,6 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 1,4 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 0,7 Hz, **H**₄), 7,75 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 8,4 Hz, **H**_(**Ts**)).

RMN ¹³**C** (**CD**₃**COCD**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ :: 21,5 (CH₃, C_(Ts)), 54,1 (CH₂, C_(Bn)), 103,1 (CH, C₃), 111,7 (CH, C₇), 122,0 (CH, C₄), 124,0 (CH, C₅ ou C₆), 125,5 (CH, C₅ ou C₆), 128,6 (2CH, C_(Ts)), 128,7 (CH, C_(Bn)), 128,8 (C₉), 129,2 (2CH, C_(Bn)), 129,3 (2CH, C_(Bn)), 130,8 (2CH, C_(Ts)), 136,8 (C_{ipso(Bn)} ou C_{ipso(Ts)}), 136,9 (C_{ipso(Bn)} ou C_{ipso(Ts)}), 145,4 (C_{para(Ts)}), 149,2 (C₂), 153,1 (C₈).

SM (**IES+, ACN**) : m/z 378 [M+H]⁺.

Décrit dans : Karin Dooleweerdt, Thomas Ruhland et Troels Skrydstrup, *Org. Lett.*, 2009, **11**, 1, 221-224.

Composé 53b : (E)-N-benzyl-1-fluoro-N-tosylbut-1-èn-1-amine

Ce composé est obtenu à partir de l'ynamide **53a** (108 mg, 0,345 mmol) en suivant le mode opératoire général A à -78°C. Le brut réactionnel est purifié en utilisant le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 98/2 comme éluant. Une deuxième purification sur plaques préparatives en

utilisant le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 96/4 comme éluant permet d'isoler le composé **53b** (60 mg, 52%).

Aspect : Solide blanc

Pf : 74-75°C

Rf : 0,51 (Eluant : EP 94%, AcOEt 6%)

 $C_{18}H_{20}FNO_2S$

 $M = 333,42 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CD**₃**COCD**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 0,61 (td, CH₃, ³*J*_{H-H} = 7,5 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 0,9 Hz, **H**₄), 1,78 (dqd, CH₂, ³*J*_{H-H} = 7,6 Hz, ³*J*_{H-H} = 7,6 Hz, ⁴*J*_{H-F} = 1,7 Hz, **H**₃), 2,47 (s, CH₃, **H**_(**Ts**)), 4,40 (s, CH₂, **H**_(**Bn**)), 5,13 (dd, CH, ³*J*_{H-H} = 7,7 Hz, ³*J*_{H-F} = 7,7 Hz, **H**₂), 7,34 (m, 5CH, **H**_(**Bn**)), 7,48 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 8,0 Hz, **H**_(**Ts**)), 7,84 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 8,3 Hz, **H**_(**Ts**)).

RMN ¹³**C** (**CD**₃**COCD**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 13,4 (d, CH₃, ⁴*J*_{C-F} = 3 Hz, **C**₄), 20,1 (d, CH₂, ³*J*_{C-F} = 4 Hz, **C**₃), 21,5 (CH₃, **C**_(Ts)), 52,0 (CH₂, **C**_(Bn)), 113,6 (d, CH₂, ²*J*_{C-F} = 32 Hz, **C**₂), 128,6 (2CH, **C**_(Ts)), 129,0 (CH, **C**_(Bn)), 129,3 (2CH, **C**_(Bn)), 130,1 (2CH, **C**_(Bn)), 130,8 (2CH, **C**_(Ts)), 135,9 (**C**_{ipso(Bn)}), 137,4 (**C**_{ipso(Ts)}), 145,3 (**C**_{para(Ts)}), 146,9 (d, CF, ¹*J*_{C-F} = 267 Hz, **C**₁). **RMN** {¹**H**}¹⁹**F** (**CD**₃**COCD**₃, **376 MHz**, **ppm**) δ : -99,15.

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 356 [M+Na]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 356,1097 (*m*/*z* calculée : 356,1096) [M+Na]⁺.

Composé 54b : (E)-N-benzyl-1-fluoro-N-tosyldéc-1-èn-1-amine



Ce composé est obtenu à partir de l'ynamide **54a** (106 mg, 0,267 mmol) en suivant le mode opératoire général A à -78°C. Le brut réactionnel est purifié en utilisant le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 98/2 comme éluant, ce qui permet d'obtenir le composé **54b** (49 mg,

44%).

Aspect : Solide blanc

Pf : 40-42°C

Rf : 0,52 (Eluant : EP 95%, AcOEt 5%)

 $C_{24}H_{32}FNO_2S$

 $M = 417,58 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CD**₃**COCD**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 0,89 (t, CH₃, ³*J*_{H-H} = 7,1 Hz, **H**₁₀), 0,92 (m, CH₂), 1,05 (m, CH₂), 1,11-1,36 (m, 4CH₂), 1,76 (dtd, CH₂, ³*J*_{H-H} = 7,9 Hz, ³*J*_{H-H} = 7,9 Hz, ⁴*J*_{H-F} = 1,7 Hz, **H**₃), 2,47 (s, CH₃, **H**_(Ts)), 4,41 (s, CH₂, **H**_(Bn)), 5,16 (dd, CH, ³*J*_{H-H} = 7,7 Hz, ³*J*_{H-F} = 7,7 Hz, **H**₂), 7,34 (m, 5H, **H**_(Bn)), 7,48 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 8,5 Hz, **H**_(Ts)), 7,84 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 8,2 Hz, **H**_(Ts)).

RMN ¹³**C** (**CD**₃**COCD**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 14,4 (CH₃, **C**₁₀^{,,)}, 21,50 (CH₃, **C**_(Ts)), 23,3 (2CH₂), 26,8 (d, 2CH₂, J = 3 Hz), 29,51 (d, 2CH₂, J = 2 Hz), 30,0 (2CH₂), 30,1 (2CH₂), 32,6 (2CH₂), 52,0 (CH₂, **C**_(Bn)), 112,3 (d, CH₂, ${}^{2}J_{C-F} = 32$ Hz, **C**₂), 128,6 (2CH, **C**_(Ts)), 129,0 (CH, **C**_(Bn)), 129,3 (2CH, **C**_(Bn)), 130,2 (2CH, **C**_(Bn)), 130,8 (2CH, **C**_(Ts)), 135,9 (**C**_{ipso(Bn)}), 137,4 (**C**_{ipso(Ts)}), 145,3 (**C**_{para(Ts)}), 147,1 (d, CF, ${}^{1}J_{C-F} = 267$ Hz, **C**₁).

RMN $\{^{1}H\}^{19}$ **F** (**CD**₃**COCD**₃, **376 MHz**, **ppm**) δ : -98,44.

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 418 [M+H]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 440,2031 (*m*/*z* calculée : 440,2035) [M+Na]⁺.

Formation des composés 55bE et 55bZ :

Ces composés sont obtenus à partir de l'ynamide **55a** (100 mg, 0,258 mmol) en suivant le mode opératoire général A à -78°C. Le brut réactionnel contenant un ratio molaire 77/23 des composés **55b***E* et **55b***Z* est purifié en utilisant le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 95/5 comme éluant, ce qui permet d'obtenir le mélange des composés **55b***E* et **55b***Z* (37 mg, 35%).

Composé 55bE :

(1E,3E)-N-benzyl-1-fluoro-4-phényl-N-

tosylbuta-1,3-dièn-1-amine



Composé 55bZ :

(1Z,3E)-N-benzyl-1-fluoro-4-phényl-Ntosylbuta- 1,3-dièn-1-amine



Aspect : Solide blanc

Rf : 0,38 (Eluant : EP 92%, AcOEt 8%)

 $C_{24}H_{22}FNO_2S\\$

 $M = 407,5 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CD**₃**COCD**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 2,41 (s, CH₃, **H**_{(Ts)E}), 2,48 (s, CH₃, **H**_{(Ts)Z}), 4,59 (s, CH₂, **H**_{(Bn)Z}), 4,60 (s, CH₂, **H**_{(Bn)E}), 5,64 (ddd, CH, ${}^{3}J_{\text{H-F}} = 27,2 \text{ Hz}$, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 10,9 \text{ Hz}$, ${}^{4}J_{\text{H-H}} = 0,5 \text{ Hz}$, **H**_{2Z}), 6,04 (ddd, CH, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 10,8 \text{ Hz}$, ${}^{3}J_{\text{H-F}} = 5,1 \text{ Hz}$, ${}^{4}J_{\text{H-H}} = 0,5 \text{ Hz}$, **H**_{2E}), 6,32 (ddd, CH, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 15,8 \text{ Hz}$, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 10,8 \text{ Hz}$, ${}^{3}J_{\text{H-F}} = 1,1 \text{ Hz}$, **H**_{3E}), 6,50 (d, CH, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 15,8 \text{ Hz}$, **H**_{4E}), 6,62 (d, CH, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 15,9 \text{ Hz}$, **H**_{4Z}), 6,83 (ddd, CH, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 15,9 \text{ Hz}$, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 10,9 \text{ Hz}$, ${}^{3}J_{\text{H-F}} = 1,0 \text{ Hz}$, **H**_{3Z}), 7,20-7,53 (m, 12CH_{aromE} et 12CH_{aromZ}), 7,85 (d, 2CH, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 8,4 \text{ Hz}$, **H**_{(Ts)Z}), 7,88 (d, 2CH, ${}^{3}J_{\text{H-H}} = 8,3 \text{ Hz}$, **H**_{(Ts)Z}).

RMN ¹³C (CD₃COCD₃, 100 MHz, ppm) δ : 21,5 (CH₃, C_{(Ts)E}), 21,5 (CH₃, C_{(Ts)Z}), 52,6 (CH₂, C_{(Bn)Z}), 53,04 (CH₂, C_{(Bn)E}), 111,4 (d, CH, ²*J*_{C-F} = 25 Hz, C_{2Z}), 113,0 (d, CH, ²*J*_{C-F} = 40 Hz, C_{2E}), 120,3 (d, CH, ³*J*_{C-F} = 1 Hz, C_{3Z}), 122,2 (d, CH, ³*J*_{C-F} = 4 Hz, C_{3E}), 127,2 (2CH, C_{2'E}), 127,4 (2CH, C_{2'Z}), 128,6 (CH_{arom}), 128,7 (CH_{arom}), 128,9 (CH_{arom}), 129,0 (CH_{arom}), 129,1 (CH_{arom}), 129,3 (CH_{arom}), 129,4 (CH_{arom}), 129,4 (CH_{arom}), 129,5 (CH_{arom}), 129,5 (CH_{arom}), 130,1 (CH_{arom}), 130,9 (2CH, C_{(Ts)Z}), 130,9 (2CH, C_{(Ts)E}), 134,4 (d, CH, ⁴*J*_{C-F} = 11 Hz, C_{4E}), 134,8 (d, CH, ⁴*J*_{C-F} = 4 Hz, C_{4Z}), 135,9 (C_{ipso(Bn)E}), 136,2 (C_{ipso(Bn)Z}), 136,9 (C_{ispo(Ts)Z}), 137,3 (C_{ipso(Ts)E}), 137,6 (C_{1'Z}), 137,8 (C_{1'E}), 145,5 (C_{para(Ts)Z}), 145,7 (C_{para(Ts)E}), 147,7 (d, CF, ¹*J*_{C-F} = 280 Hz, C_{1Z}), 149,1 (d, CF, ¹*J*_{C-F} = 276 Hz, C_{1E}).

RMN {¹**H**}¹⁹**F** (**CD**₃**COCD**₃, **376 MHz**, **ppm**) δ : -94,53 (d, F_Z, ³ J_{HF} = 27,3 Hz), -92,84 (d, F_E, ³ J_{HF} = 4,8 Hz).

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 430 [M+Na]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 408,1436 (*m*/*z* calculée : 408,1428) [M+H]⁺.

Formation des composés 56bE et 56bZ :

Ces composés sont obtenus à partir de l'ynamide **56a** (105 mg, 0,290 mmol) en suivant le mode opératoire général A à -50°C. Le brut réactionnel est purifié en utilisant le mélange éther de pétrole / acétate d'éthyle : 80/20 comme éluant. Le composé élue **56bZ** (59 mg, 54%) en premier, suivi du composé **56bE** (29 mg, 26%).

Composé 56bE : (E)-N-benzyl-1-fluoro-2-(pyridin-2-yl)-N-tosyléthènamine



 $M = 382,45 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CD**₃**COCD**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ :: 2,44 (s, CH₃, **H**_(Ts)), 4,67 (d, CH₂, ⁴*J*_{H-H} = 1,9 Hz, **H**_(Bn)), 6,30 (d, CH, ³*J*_{H-F} = 8,4 Hz, **H**₂), 7,15 (ddd, CH, ³*J*_{H-H} = 7,4 Hz, ³*J*_{H-H} = 4,8 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 0,9 Hz, **H**₄·), 7,23 (m, 5CH, **H**_(Bn)), 7,40 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 8,5 Hz, **H**_(Ts)), 7,53 (d, CH, ³*J*_{H-H} = 8,0 Hz, **H**₆·), 7,64 (ddd, CH, ³*J*_{H-H} = 7,8 Hz, ³*J*_{H-H} = 7,8 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 1,8 Hz, **H**₅·), 7,83 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 8,3 Hz, **H**_(Ts)), 8,34 (dm, CH, ³*J*_{H-H} = 4,8 Hz, **H**₃·).

RMN ¹³**C** (**CD**₃**COCD**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 21,5 (CH₃, **C**_(Ts)), 53,5 (CH₂, **C**_(Bn)), 112,1 (d, CH, ²*J*_{C-F} = 43 Hz, **C**₂), 123,0 (CH, **C**₄·), 124,0 (d, CH, ⁴*J*_{C-F} = 4 Hz, **C**₆·), 128,9 (CH), 129,0 (CH), 129,1 (CH), 130,1 (2CH, **C**_(Bn)), 130,6 (2CH, **C**_(Ts)), 135,6 (**C**_{ipso(Bn)}), 136,8 (CH, **C**_(Bn)), 137,4 (**C**_{ipso(Ts)}), 145,4 (**C**_{para(Ts)}), 150,0 (CH, **C**₃·), 150,7 (d, CF, ¹*J*_{C-F} = 274 Hz, **C**₁), 152,1 (d, ³*J*_{C-F} = 12 Hz, **C**₁·).

RMN {¹**H**}¹⁹**F** (**CD**₃**COCD**₃, **376 MHz**, **ppm**) δ : -78,64.

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 383 [M+H]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 383,1233 (*m*/*z* calculée : 383,1230) [M+H]⁺.

Composé 56bE : (Z)-N-benzyl-1-fluoro-2-(pyridin-2-yl)-N-tosyléthènamine



RMN ¹**H** (**CD**₃**COCD**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ 2,47 (s, CH₃, **H**_(Ts)), 4,69 (s, CH₂, **H**_(Bn)), 5,87 (d, CH, ³J_{H-F} = 29,9 Hz, **H**₂), 7,20 (dd, CH, ³J_{H-H} = 7,5 Hz, ³J_{H-H} = 4,8 Hz, **H**₄), 7,28 (m, CH, **H**_(Bn)), 7,34 (m, 2CH, **H**_(Bn)), 7,39 (m, 2CH, **H**_(Bn)), 7,50 (d, 2CH, ³J_{H-H} = 8,5 Hz, **H**_(Ts)), 7,54 (d, CH, ³J_{H-H} = 8,0 Hz, **H**₆), 7,71 (ddd, CH, ³J_{H-H} = 7,8 Hz, ³J_{H-H} = 7,8 Hz, ⁴J_{H-H} = 1,8 Hz, **H**₅), 7,88 (d, 2CH, ³J_{H-H} = 8,4 Hz, **H**_(Ts)), 8,50 (dm, CH, ³J_{H-H} = 4,8 Hz, **H**₃).

RMN ¹³**C** (**CD**₃**COCD**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 21,5 (CH₃, **C**_(Ts)), 52,9 (CH₂, **C**_(Bn)), 111,6 (d, CH, ²J_{C-F} = 20 Hz, **C**₂), 123,3 (CH, **C**₄·), 124,3 (d, CH, ⁴J_{C-F} = 13 Hz, **C**₆·), 128,6 (2CH, **C**_(Ts)), 128,9 (CH, **C**_(Bn)), 129,4 (2CH, **C**_(Bn)), 129,5 (2CH, **C**_(Bn)), 130,9 (2CH, **C**_(Ts)), 136,1 (**C**_{ipso(Bn)}), 136,7 (**C**_{ipso(Ts)}), 137,2 (CH, **C**₅·), 145,7 (**C**_{para(Ts)}), 149,8 (d, CF, ¹J_{C-F} = 285 Hz, **C**₁), 150,4 (CH, **C**₃·), 152,5 (d, ³J_{C-F} = 8 Hz, **C**₁·).

RMN {¹**H**}¹⁹**F** (**CD**₃**COCD**₃, **376 MHz**, **ppm**) δ : -84,70.

SM (IES+, ACN) : m/z 383 [M+H]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m*/*z* 383,1232 (*m*/*z* calculée : 383,1230) [M+H]⁺.
Formation des composés 57bE et 57bZ :

Ces composés sont obtenus à partir de l'ynamide **57a** (101 mg, 0,279 mmol) en suivant le mode opératoire général A à -50°C. Le brut réactionnel est purifié sur plaques préparatives en utilisant le mélange éther de pétrole / dichlorométhane / méthanol : 50/48/2 comme éluant. Le composé **57bZ** (8 mg, 7%) élue en premier, suivi du composé **57bE** (81 mg, 79%).

Composé 57bE : (E)-N-benzyl-1-fluoro-2-(pyridin-3-yl)-N-tosyléthènamine

 $M = 382,45 \text{ g.mol}^{-1}$

RMN ¹**H** (**CD**₃**COCD**₃, 400 MHz, ppm) δ : 2,47 (s, CH₃, **H**_(Ts)), 4,48 (s, CH₂, **H**_(Bn)), 6,31 (d, CH, ³J_{H-F} = 8,3 Hz, **H**₂), 7,18 (m, 6CH, **H**_(Bn) et **H**_{5'}), 7,49 (d, 2CH, ³J_{H-H} = 8,6 Hz, **H**_(Ts)), 7,79 (ddd, CH, ³J_{H-H} = 8,0 Hz, ⁴J_{H-H} = 1,7 Hz, ⁴J_{H-H} = 0,5 Hz, **H**_{6'}), 7,88 (d, 2CH, ³J_{H-H} = 8,0 Hz, **H**₂, H_z, **H**_(Ts)), 8,40 (dd, CH, ³J_{H-H} = 4,8 Hz, ⁴J_{H-H} = 1,6 Hz, **H**_{4'}), 8,48 (d, CH, ⁴J_{H-H} = 2,1 Hz, **H**_{2'}).

RMN ¹³**C** (**CD**₃**COCD**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 21,5 (CH₃, **C**_(Ts)), 52,7 (CH₂, **C**_(Bn)), 109,5 (d, CH, ²*J*_{C-F} = 44 Hz, **C**₂), 123,8 (CH, **C**_{5'}), 128,4 (d, ³*J*_{C-F} = 8 Hz **C**_{1'}), 129,0 (2CH, **C**_(Ts) ou **C**_(Bn)), 129,1 (2CH, **C**_(Ts) ou **C**_(Bn)), 129,2 (CH, **C**_(Bn)), 130,4 (2CH, **C**_(Bn)), 130,9 (2CH, **C**_(Ts)), 134,6 (**C**_{ipso(Bn)}), 135,2 (d, CH, ⁴*J*_{C-F} = 3 Hz, **C**_{6'}), 136,6 (**C**_{ipso(Ts)}), 145,9 (**C**_{para(Ts)}), 148,9 (d, CF, ¹*J*_{C-F} = 276 Hz, **C**₁), 149,6 (CH, **C**_{4'}), 150,4 (d, CH, ⁴*J*_{C-F} = 4 Hz, **C**_{2'}).

RMN {¹**H**}¹⁹**F** (**CD**₃**COCD**₃, **376 MHz**, **ppm**) δ : -87,08.

SM (IES+, ACN) : *m*/*z* 383 [M+H]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m/z* 383,1229 (*m/z* calculée : 383,12295) [M+H]⁺.

Composé 57bZ : (Z)-N-benzyl-1-fluoro-2-(pyridin-3-yl)-N-tosyléthènamine



RMN ¹**H** (**CD**₃**COCD**₃, **400 MHz**, **ppm**) δ : 2,49 (s, CH₃, **H**_(Ts)), 4,64 (d, CH₂, ³*J*_{H-H} = 0,8 Hz, **H**_(Bn)), 5,82 (d, CH, ³*J*_{H-F} = 30,3 Hz, **H**₂), 7,33 (m, 6CH, **H**_(Bn) et **H**_{5'}), 7,52 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 8,6 Hz, **H**_(Ts)), 7,77 (dd, CH, ³*J*_{H-H} = 8,0 Hz, ³*J*_{H-H} = 1,8 Hz, **H**_{6'}), 7,88 (d, 2CH, ³*J*_{H-H} = 8,3 Hz, **H**_(Ts)), 8,44 (dd, CH, ³*J*_{H-H} = 4,8 Hz, ⁴*J*_{H-H} = 1,5 Hz, **H**_{4'}), 8,52 (d, CH, ⁴*J*_{H-H} = 2,0 Hz, **H**_{2'}).

RMN ¹³**C** (**CD**₃**COCD**₃, **100 MHz**, **ppm**) δ : 21,5 (CH₃, **C**_(Ts)), 52,9 (CH₂, **C**_(Bn)), 107,6 (d, CH, ²*J*_{C-F} = 22 Hz, **C**₂), 124,4 (CH, **C**₅), 128,7 (2CH, **C**_(Ts)), 129,0 (CH, **C**_(Bn)), 129,1 (d, ³*J*_{C-F} = 5 Hz, **C**₁), 129,4 (2CH, **C**_(Bn)), 129,6 (2CH, **C**_(Bn)), 131,0 (CH, **C**_(Ts)), 135,9 (d, CH, ⁴*J*_{C-F} = 9 Hz, **C**₆), 136,1 (**C**_{ipso(Bn)}), 136,7 (**C**_{ipso(Ts)}), 145,7 (**C**_{para(Ts)}), 149,1 (d, CF, ¹*J*_{C-F} = 282 Hz, **C**₁), 149,7 (CH, **C**₄), 150,5 (d, CH, ⁴*J*_{C-F} = 7 Hz, **C**₂).

SM (IES+, ACN) : m/z 383 [M+H]⁺.

SMHR (ESI, CH₃OH) : *m/z* 383,1229 (*m/z* calculée : 383,12295) [M+H]⁺.

Analyse par diffraction des rayons X : CCDC 868335

BIBLIOGRAPHIE

- 1. N. F. Hall, J. B. Conant, J. Am. Chem. Soc., 1927, 49, 3047-3070.
- 2. R. J. Gillespie, T. E. Peel, E. A. Robinson, J. Am. Chem. Soc., 1971, 54, 2721-2739.
- 3. J. P. Hwang, G. K. Surya Prakash, G. A. Olah, *Tetrahedron*, 2000, **56**, 7199-7203.
- 4. G. K. S. Prakash, P. v. R. Schleyer, *Stable Carbocation Chemistry*, 1997, John Wiley and Sons ; New York
- 5. G. A. Olah, *A life of magic chemistry*, *Autobiographical reflections of a Nobel prize winner*, 2001, John Wiley and Sons, In. ; New York.
- 6. G. A. Olah and D. A. Klumpp, *Superelectrophiles and their chemistry*, 2008, John Wiley and Sons ; New York
- 7. George A. Olah, K. S. Prakash, A. Molnar, Jean Sommer, *Superacid chemistry*, 2009, 2nd Edition John Wiley and Sons ; New York
- 8. S. E. McLain, C. J. Benmore, J. E. Siewenie, J. Urquidi, J. F. C. Turner, *Angew. Chem.*, *Int. Ed.*, 2004, **43**, 1952-1955.
- 9. J.-C. Culmann, M. Fauconet, R. Jost, J. Sommer, New J. Chem., 1999, 23, 863-867.
- 10. P. M. Esteves, A. Ramírez-Solís, C. J. A. Mota, *J. Am. Chem. Soc.*, 2002, **124**, 2672-2677.
- 11. G. A. Olah, J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 808.
- 12. G. A. Olah, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1973, 12, 173-212.
- 13. G. A. Olah, J. Org. Chem., 2001, 66, 5943-5957.
- 14. H.-S. Andrei, N. Solcà, O. Dopfer, Angew. Chem., Int. Ed., 2008, 47, 395-397.
- 15. F. Sun, T. S. Sorensen, J. Am. Chem. Soc., 1993, **115**, 77-81.
- 16. A. Goeppert, J. Sommer, New J. Chem., 2002, 26, 1335-1339.
- 17. J.-C. Culmann, M. Simon, J. Sommer, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1990, 1098-1100.
- 18. R. Jacquesy, C. Narbonne, J. Chem. Soc., Chem. Commun., 1979, 765-766.
- 19. G. A. Olah, J. Lukas, J. Am. Chem. Soc., 1967, 89, 4739.
- 20. G. A. Olah, J. Lukas, J. Am. Chem. Soc., 1968, 90, 933
- 21. M. Saunders, J. Rosenfeld, J. Am. Chem. Soc., 1969, 91, 7756
- 22. G. E. Walker, O. Kronja, M. Saunders, J. Org. Chem., 2004, 69, 3598-3601.
- 23. G. A. Olah, A. Germain, H. C. Lin, D. A. Forsyth, J. Am. Chem. Soc., 1975, 97, 2928-2929.
- 24. G. A. Olah, G. K. Surya Prakash, G. Rasul, J. Org. Chem., 2001, 66, 2907-2910.
- 25. Y. Sato, M. Yato, T. Ohwada, S. Saito, K. Shudo, J. Am. Chem. Soc., 1995, **117**, 3037-3043.
- 26. G. A. Olah, V. P. Reddy, G. Rasul, G. K. Surya Prakash, J. Am. Chem. Soc., 1999, **121**, 9994-9998.
- 27. G. A. Olah, J. L. Grant, R. J. Spear, J. M. Bollinger, A. Serianz, G. Sipos, *J. Am. Chem. Soc.*, 1976, **98**, 2501-2507.
- 28. V. P. Reddy, E. Sinn, G. A. Olah, G. K. Surya Prakash, G. Rasul, *J. Phys. Chem. A*, 2004, **108**, 4036-4039.
- 29. G. A. Olah, G. Rasul, C. York, G. K. S. Prakash, J. Am. Chem. Soc., 1995, **117**, 11211-11214.
- 30. G. A. Olah, N. Hartz, G. Rasul, A. Burrichter, G. K. S. Prakash, J. Am. Chem. Soc., 1995, **117**, 6421-6427.
- 31. D. A. Klumpp, P. S. Beauchamp, G. V. Sanchez Jr., S. Aguirre, S. de Leon, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 5821-5823.
- 32. G. A. Olah, A. Burrichter, G. Rasul, G. K. S. Prakash, J. Am. Chem. Soc., 1997, **119**, 4594-4598.
- 33. G. Rasul, G. K. Surya Prakash, G. A. Olah, J. Am. Chem. Soc., 1997, **119**, 12984-12985.

- 34. G. A. Olah, G. Rasul, R. Aniszfeld, G. K. S. Prakash, J. Am. Chem. Soc., 1992, **114**, 5608-5609.
- 35. T. Weiske, W. Koch, H. Schwarz, J. Am. Chem. Soc., 1993, 115, 6312-6316.
- 36. D. A. Klumpp, S. L. Aguirre, G. V. Sanchez, S. J. de Leon, *Org. Lett.*, 2001, **3**, 2781-2784.
- 37. D. A. Klumpp, M. Garza, G. V. Sanchez, S. Lau, S. de Leon, *J. Org. Chem.*, 2000, **65**, 8997-9000.
- 38. Y. Zhang, A. McElrea, G. V. Sanchez, D. Do, A. Gomez, S. L. Aguirre, Rendy, D. A. Klumpp, *J. Org. Chem.*, 2003, **68**, 5119-5122.
- 39. F. Liu, A. Martin-Mingot, M.-P. Jouannetaud, F. Zunino, S. Thibaudeau, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 868-871.
- 40. S. Thibaudeau, A. Martin-Mingot, M.-P. Jouannetaud, O. Karam, F. Zunino, *Chem. Commun.*, 2007, 3198-3200.
- 41. E. Vardelle, D. Gamba-Sanchez, A. Martin-Mingot, M.-P. Jouannetaud, S. Thibaudeau, J. Marrot, *Chem. Commun.*, 2008, 1473-1475.
- 42. D. A. Klumpp, Chem. Eur. J., 2008, 14, 2004-2015.
- 43. Rendy, Y. Zhang, A. McElrea, A. Gomez, D. A. Klumpp, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 2340-2347.
- 44. A. s. Martin, M.-P. Jouannetaud, J.-C. Jacquesy, *Tetrahedron Lett.*, 1996, **37**, 2967-2970.
- 45. J.-C. Jacquesy, M.-P. Jouannetaud, A. Martin, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 1997, **134**, 425-438.
- 46. R. R. Naredla, C. Zheng, S. O. Nilsson Lill, D. A. Klumpp, *J. Am. Chem. Soc.*, 2011, **133**, 13169-13175.
- 47. Y. Zhang, D. A. Klumpp, *Tetrahedron Lett.*, 2002, **43**, 6841-6844.
- 48. S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.*, 2008, **37**, 320-330.
- 49. A. Bondi, J. Phys. Chem., 1964, 68, 441-451.
- 50. J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Chimie bioorganique et médicinale du fluor*, 2005, EDP Sciences/CNRS Editions, Paris.
- 51. W. R. Dolbier, Chem. Rev., 1996, 96, 1557-1584.
- 52. D. O'Hagan, Chem. Soc. Rev., 2008, 37, 308-319.
- 53. B. E. Smart, J. Fluorine Chem., 2001, 109, 3-11.
- M. Morgenthaler, E. Schweizer, A. Hoffmann-Röder, F. Benini, R. E. Martin, G. Jaeschke, B. Wagner, H. Fischer, S. Bendels, D. Zimmerli, J. Schneider, F. Diederich, M. Kansy, K. Müller, *ChemMedChem*, 2007, 2, 1100-1115.
- 55. J. A. K. Howard, V. J. Hoy, D. O'Hagan, G. T. Smith, *Tetrahedron*, 1996, **52**, 12613-12622.
- 56. J. W. Banks, A. S. Batsanov, J. A. K. Howard, D. O'Hagan, H. S. Rzepa, S. Martin-Santamaria, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1999, 2409-2411.
- 57. D. C. Lankin, N. S. Chandrakumar, S. N. Rao, D. P. Spangler, J. P. Snyder, *J. Am. Chem. Soc.*, 1993, **115**, 3356-3357.
- 58. A. Sun, D. C. Lankin, K. Hardcastle, J. P. Snyder, *Chem. Eur. J.*, 2005, **11**, 1579-1591.
- 59. L. E. Zimmer, C. Sparr, R. Gilmour, Angew. Chem. Int. Ed., 2011, 50, 11860-11871.
- 60. I. Ojima, *Fluorine in Medicinal Chemistry and Chemical Biology*, 2009, Edition John Wiley and Sons ; New York, 257-290.
- 61. P. Wipf, T. C. Henninger, S. J. Geib, J. Org. Chem., 1998, 63, 6088-6089.
- 62. M. B. van Niel, I. Collins, M. S. Beer, H. B. Broughton, S. K. F. Cheng, S. C. Goodacre, A. Heald, K. L. Locker, A. M. MacLeod, D. Morrison, C. R. Moyes, D.

O'Connor, A. Pike, M. Rowley, M. G. N. Russell, B. Sohal, J. A. Stanton, S. Thomas, H. Verrier, A. P. Watt, J. L. Castro, J. Med. Chem., 1999, 42, 2087-2104. T. Eriksson, S. Bjöurkman, B. Roth, Å. Fyge, P. Höuglund, *Chirality*, 1995, 7, 44-52. Y. Takeuchi, T. Shiragami, K. Kimura, E. Suzuki, N. Shibata, Org. Lett., 1999, 1, 1571-1573. J. W. Clader, J. Med. Chem., 2004, 47, 1-9. V. V. Markovnikov, Ann. Chem. Pharm., 1870, 153, 228. M. Beller, J. Seavad, A. Tillack, H. Jiao, Angew. Chem. Int. Ed., 2004, 43, 3368-3398. Y. Zhang, J. Briski, Y. Zhang, Rendy, D. A. Klumpp, Org. Lett., 2005, 7, 2505-2508. Y. Zhang, M. R. Sheets, E. K. Raja, K. N. Boblak, D. A. Klumpp, J. Am. Chem. Soc., 2011, 133, 8467-8469. Z. S. Qureshi, K. M. Deshmukh, K. P. Dhake, B. M. Bhanage, RSC Advances, 2011, 1, 1106-1112. C. Hansch, A. Leo, R. W. Taft, Chem. Rev., 1991, 91, 165-195. G. A. Olah, K. K. Laali, Q. Wang, G. K. S. Prakash, Onium ions, 1998, p 280-281 pour les amides et p 101-102 pour les éther s. V. Gotor-Fernández, P. Fernández-Torres, V. Gotor, Tetrahedron Asymmetry, 2006, 17.2558-2564 F. Nador, Y. Moglie, C. Vitale, M. Yus, F. Alonso, G. Radivoy, Tetrahedron, 2010, 66, 4318-4325. G. Lunn, E. B. Sansone, J. Org. Chem., 1986, 51, 513-517. K. A. Skupinska, E. J. McEachern, R. T. Skerlj, G. J. Bridger, J. Org. Chem., 2002, **67**, 7890-7893. M. Ortiz-Marciales, L. D. Rivera, M. De Jesús, S. Espinosa, J. A. Benjamin, O. E. Casanova, I. G. Figueroa, S. Rodríguez, W. Correa, J. Org. Chem., 2005, 70, 10132-10134. A. Cordeiro, J. Shaw, J. O'Brien, F. Blanco, Rozas, Eur. J. Org. Chem., 2011, 1504-1513. T. Ziegler, Chem. Rev., 1991, 91, 651-667. Y. Zhao, D. Truhlar, Theor. Chem. Acc. Theor. Comput. Model Theor. Chim. Acta, 2008, 120, 215-241. J. T. H. Dunning, J. Chem. Phys., 1989, 90, 1007-1023. G. S. Hammond, J. Am. Chem. Soc., 1955, 77, 334-338. Gaussian 09, Revision A.02, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A.

63.

64.

65.

66.

67.

68. 69.

70.

71.

72.

73.

74.

75.

76.

77.

78.

79.

80.

81.

82. 83.

- Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2009
- 84. G. A. Olah, K. Dunne, D. P. Kelly, Y. K. Mo, *J. Am. Chem. Soc.*, 1972, **94**, 7438-7447.
- 85. Gaussian 03, Révision D.01, M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, J. A. Montgomery, Jr., T. Vreven, K. N.

Kudin, J. C. Burant, J. M. Millam, S. S. Iyengar, J. Tomasi, V. Barone, B. Mennucci, M. Cossi, G. Scalmani, N. Rega, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, M. Klene, X. Li, J. E. Knox, H. P. Hratchian, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, P. Y. Ayala, K. Morokuma, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, V. G. Zakrzewski, S. Dapprich, A. D. Daniels, M. C. Strain, O. Farkas, D. K. Malick, A. D. Rabuck, K. Raghavachari, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, Q. Cui, A. G. Baboul, S. Clifford, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, G. Liu, A. Liashenko, P. Piskorz, I. Komaromi, R. L. Martin, D. J. Fox, T. Keith, M. A. Al-Laham, C. Y. Peng, A. Nanayakkara, M. Challacombe, P. M. W. Gill, B. Johnson, W. Chen, M. W. Wong, C. Gonzalez, J. A. Pople, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2004.

- 86. Becke's three parameters hybrid method using the LYP correlation functional of Lee and al.
- 87. A. D. Becke, J. Chem. Phys., 1993, 98, 5648-5652.
- 88. C. Lee, W. Yang, R. G. Parr, Phys. Rev. B, 1988, 37, 785-789.
- 89. R. Ditchfield, Mol. Phys., 1974, 27, 789-807.
- 90. K. Wolinski, J. F. Hinton, P. Pulay, J. Am. Chem. Soc., 1990, 112, 8251-8260.
- 91. F.Liu, A. Martin-Mingot, M.-P. Jouannetaud, C. Bachmann, G. Frapper, F. Zunino, S. Thibaudeau, *J. Org. Chem.*, 2011, **76**, 1460-1463.
- 92. V. Vrcek, O. Kronja, H.-U. Siehl, J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, 1999, 1317-1322.
- 93. K. Y. Koltunov, G. K. S. Prakash, G. Rasul, G. A. Olah, *J. Org. Chem.*, 2002, **67**, 4330-4336.
- 94. F. Liu, Thèse, Université de Poitiers, 2010.
- 95. D. A. Klumpp, R. Rendy, A. McElrea, *Tetrahedron Lett.*, 2004, **45**, 7959–7961.
- 96. V. Sridharan, P. A. Suryavanshi, J. C. Menéndez, Chem. Rev., 2011, 111, 7157-7259.
- 97. J.-P. Liou, Z.-Y. Wu, C.-C. Kuo, C.-Y. Chang, P.-Y. Lu, C.-M. Chen, H.-P. Hsieh, J.-Y. Chang, *J. Med. Chem.*, 2008, **51**, 4351-4355.
- 98. F. D. Suvire, M. Sortino, V. V. Kouznetsov, L. Y. Vargas M, S. A. Zacchino, U. M. Cruz, R. D. Enriz, *Bioorg. Med. Chem.*, 2006, **14**, 1851-1862.
- 99. J. M. Urbina, J. C. G. Cortés, A. Palma, S. N. López, S. A. Zacchino, R. D. Enriz, J. C. Ribas, V. V. Kouznetzov, *Bioorg. Med. Chem.*, 2000, 8, 691-698.
- L. Y. Vargas M, M. V. Castelli, V. V. Kouznetsov, J. M. Urbina G, S. N. López, M. Sortino, R. D. Enriz, J. C. Ribas, S. Zacchino, *Bioorg. Med. Chem.*, 2003, 11, 1531-1550.
- 101. D. K. Hutchinson, Curr. Top. Med. Chem. , 2003, 3, 1021.
- 102. M. Pal, Tetrahedron, 2009, 65, 433-447.
- 103. J. A. Sikorski, J. Med. Chem., 2005, 49, 1-22.
- 104. W.-G. Kim, J.-P. Kim, C.-J. Kim, K.-H. Lee, I.-D. Yoo, J. Antibiot., 1996, 49, 20.
- 105. W.-G. Kim, J.-P. Kim, I.-D. Yoo, J. Antibiot., 1996, 49, 26.
- 106. S. Omura, A. Nakagawa, H. Hashimoto, R. Oiwa, Y. Iwai, A. Hirano, N. Shibukawa, Y. Kojima, *J. Antibiot.*, 1980, **33**, 1395.
- 107. A. Nakagawa, Y. Iwai, H. Hashimoto, N. Miyazaki, R. Oiwa, Takahashi, A. Y.; Hirano, N. Shibukawa, Y. Kojima, S. Omura, *J. Antibiot.*, 1981, **34**, 1408.
- 108. R. Faghih, M. Gopalakrishnan, C. A. Briggs, J. Med. Chem., 2008, 51, 701-712.
- 109. V. K. Gore, V. V. Ma, R. Yin, J. Ligutti, D. Immke, E. M. Doherty, M. H. Norman, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, **20**, 3573-3578.
- 110. M. Thevis, M. Kohler, W. Schänzer, Drug Discov. Today, 2008, 13, 59-66.
- 111. C. Ramesh, T. K. Nayak, R. Burai, M. K. Dennis, H. J. Hathaway, L. A. Sklar, E. R. Prossnitz, J. B. Arterburn, *J. Med. Chem.*, 2010, **53**, 1004-1014.

- 112. T. K. Nayak, M. K. Dennis, C. Ramesh, R. Burai, R. W. Atcher, L. A. Sklar, J. P. Norenberg, H. J. Hathaway, J. B. Arterburn, E. R. Prossnitz, ACS Chem. Biol., 2010, 5, 681-690.
- 113. J. Legros, B. Crousse, M. Ourévitch, D. Bonnet-Delpon, *Synlett*, 2006, **2006**, 1899-1902.
- 114. A. Ghoshal, A. R. Sarkar, R. Senthil kumaran, S. Hegde, G. Manickam, J. Jayashankaran, *Tetrahedron Lett.*, 2012, **53**, 1748-1752.
- 115. H. Wang, Z. Lu, S. J. Lord, K. A. Willets, J. A. Bertke, S. D. Bunge, W. E. Moernerb, R. J. Twieg, *Tetrahedron*, 63, 2007, 103-114.
- 116. P. Zhang, M. Cedilote, T. P. Cleary, M. E. Pierce, *Tetrahedron Lett.*, 2007, **48**, 8659-8664.
- 117. A. M. M. Rawashdeh, C. Sotiriou-Leventis, X. Gao, N. Leventis, *Chem. Commun.*, 2001, 1742-1743.
- 118. E. Vardelle, Agnès Martin-Mingot, M.-P. Jouannetaud, C. Bachmann, Jêrome Marrot, Sébastien Thibaudeau, *J. Org. Chem.*, 2009, **74**, 6025-6034.
- 119. V. Alterio, A. Di Fiore, K. D'Ambrosio, C. Supuran, *Chem. Rev.*, 2012, **112**, 4421-4468.
- 120. D. Neri, C. Supuran, Nature Rev. Drug Discov., 2011, 10, 767-777.
- 121. J. J. Urban, B. G. Tillman, W. A. Cronin, J. Phys. Chem. A, 2006, 110, 11120-11129.
- 122. T. Allmendinger, E. Felder, E. Hungarbühler, *Tetrahedron Lett.*, 1990, **31**, 7301-7304.
- 123. A. Niida, K. Tomita, M. Mizumoto, H. Tanigaki, T. Terada, S. Oishi, A. Otaka, K.-i. Inui, N. Fujii, *Org. Lett.*, 2006, **8**, 613-616.
- 124. H.-Q. Li, P.-C. Lv, T. Yan, H.-L. Zhu, Anti-Cancer Agents Med. Chem., 2009, 9, 471-480.
- 125. A. A. M. Abdel-Aziz, A. S. El-Azab, H. I. El-Subbagh, A. M. Al-Obaid, A. M. Alanazi, M. A. Al-Omar, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2012, **22**, 2008-2014.
- 126. F. Pacchiano, F. Carta, P. C. McDonald, Y. Lou, D. Vullo, A. Scozzafava, S. Dedhar, C. T. Supuran, *J. Med. Chem.*, 2011, **54**, 1896-1902.
- 127. C. Campas, J. Bolos, R. Castaner, Drugs Future, 2009, 34, 793.
- 128. T. Honma, T. Yoshizumi, N. Hashimoto, K. Hayashi, N. Kawanishi, K. Fukasawa, T. Takaki, C. Ikeura, M. Ikuta, I. Suzuki-Takahashi, T. Hayama, S. Nishimura, H. Morishima, *J. Med. Chem.*, 2001, **44**, 4628-4640.
- 129. L. Su, H. Fang, K. Yang, Y. Xu, W. Xu, Bioorg. Med. Chem., 2011, 19, 900-906.
- M. J. Meyers, S. A. Long, M. J. Pelc, J. L. Wang, S. J. Bowen, B. A. Schweitzer, M. V. Wilcox, J. McDonald, S. E. Smith, S. Foltin, J. Rumsey, Y.-S. Yang, M. C. Walker, S. Kamtekar, D. Beidler, A. Thorarensen, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2011, 21, 6545-6553.
- J. Regan, S. Breitfelder, P. Cirillo, T. Gilmore, A. G. Graham, E. Hickey, B. Klaus, J. Madwed, M. Moriak, N. Moss, C. Pargellis, S. Pav, A. Proto, A. Swinamer, L. Tong, C. Torcellini, *J. Med. Chem.*, 2002, 45, 2994-3008.
- 132. Sanjay Batra, Z. Tusi, S. Madappaa, Anti-Infect. Agents Med. Chem., 2006, 5, 135-160.
- 133. J. A. Shimshoni, M. Bialer, B. Wlodarczyk, R. H. Finnell, B. Yagen, *J. Med. Chem.*, 2007, **50**, 6419-6427.
- 134. J. J. Howbert, C. S. Grossman, T. A. Crowell, B. J. Rieder, R. W. Harper, K. E. Kramer, E. V. Tao, J. Aikins, G. A. Poore, *J. Med. Chem.*, 1990, **33**, 2393-2407.
- 135. V. S. Bryantsev, T. K. Firman, B. P. Hay, J. Phys. Chem. A, 2005, 109, 832-842.
- R. Emery, N. A. Macleod, L. C. Snoek, J. P. Simons, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, 2004, 6, 2816-2820.

- 137. M. Högberg, P. Engelhardt, L. Vrang, H. Zhang, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2000, **10**, 265-268.
- 138. G. S. Poindexter, M. A. Bruce, J. G. Breitenbucher, M. A. Higgins, S. Y. Sit, J. L. Romine, S. W. Martin, S. A. Ward, R. T. McGovern, W. Clarke, J. Russell, I. Antal-Zimanyi, *Bioorg. Med. Chem.*, 2004, **12**, 507-521.
- W. Howard Roark, J. Padia, G. L. Bolton, C. John Blankley, A. D. Essenburg, R. L. Stanfield, R. F. Bousley, B. R. Krause, B. D. Roth, *Bioorg. Med. Chem.*, 1995, 3, 29-39.
- 140. R. G. Wilde, J. D. Klaczkiewicz, J. T. Billheimer, R. R. Wexler, P. J. Gillies, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 1995, **5**, 177-180.
- 141. A. Natarajan, Y. Guo, H. Arthanari, G. Wagner, J. A. Halperin, M. Chorev, *J. Org. Chem.*, 2005, **70**, 6362-6368.
- 142. G. A. Patani, E. J. LaVoie, Chem. Rev., 1996, 96, 3147-3176.
- 143. S. Borg, R. C. Vollinga, M. Labarre, K. Payza, L. Terenius, K. Luthman, *J. Med. Chem.*, 1999, **42**, 4331-4342.
- 144. Y. Hitotsuyanagi, S. Motegi, H. Fukaya, K. Takeya, J. Org. Chem., 2002, 67, 3266-3271.
- 145. Y. Hitotsuyanagi, S. Motegi, T. Hasuda, K. Takeya, Org. Lett., 2004, 6, 1111-1114.
- A. Brown, D. Ellis, O. Wallace, M. Ralph, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, 20, 1851-1853.
- 147. N. A. Hawryluk, J. E. Merit, A. D. Lebsack, B. J. Branstetter, M. D. Hack, N. Swanson, H. Ao, M. P. Maher, A. Bhattacharya, Q. Wang, J. M. Freedman, B. P. Scott, A. D. Wickenden, S. R. Chaplan, J. G. Breitenbucher, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2010, 20, 7137-7141.
- 148. M. Zhong, M. Bui, W. Shen, S. Baskaran, D. A. Allen, R. A. Elling, W. M. Flanagan, A. D. Fung, E. J. Hanan, S. O. Harris, S. A. Heumann, U. Hoch, S. N. Ivy, J. W. Jacobs, S. Lam, H. Lee, R. S. McDowell, J. D. Oslob, H. E. Purkey, M. J. Romanowski, J. A. Silverman, B. T. Tangonan, P. Taverna, W. Yang, J. C. Yoburn, C. H. Yu, K. M. Zimmerman, T. O'Brien, W. Lew, *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 2009, **19**, 5158-5161.
- 149. A. Takaoka, H. Iwakiri, N. Ishikawa, Bull. Chem. Soc. Jpn., 1979, 52, 3377-3380.
- 150. T. Ono, Y. Inoue, C. Fukaya, Y. Arakawa, Y. Naito, K. Yokoyama, *J. Fluorine Chem.*, 1985, **27**, 333-346.
- 151. D. C. England, J. C. Piecara, J. Fluoroine Chem., 1981, 17, 265-288.
- 152. X. Li, H. Jiang, Tetrahedron Lett., 1987, 28, 3699-3702.
- 153. K. Wu, Q.-Y. Chen, *Tetrahedron*, 2002, **58**, 4077-4084
- 154. T. Hanamoto, N. Morita, K. Shindo, Eur. J. Org. Chem., 2003, 4279-4285.
- 155. H. Koroniak, J. Walkowiak, K. Grys, A. Rajchel, A. Alty, R. Du Boisson, J. Fluorine Chem., 2006, **127**, 1245-1251.
- 156. H. Wójtowicz-Rajchel, H. Koroniak, A. Katrusiak, Eur. J. Org. Chem., 2008, 368-376.
- 157. T. Abe, E. Hayashi, Chem. Lett., 1988, 1887-1890.
- 158. M. S. Novikov, A. F. Khlebnikov, O. V. Besedina, R. R. Kostikov, *Tetrahedron Lett.*, 2001, **42**, 533-535.
- 159. T. Kubota, K. Yamamoto, T. Tanaka, Chem. Lett., 1983, 167-168.
- 160. H. Böhme, P. Sutoyo, *Tetrahedron Lett.*, 1981, 22, 1671-1674.
- 161. R. Norlin, L. Juhlin, P. Lind, L. Trongen, *Synthesis*, 2005, **11**, 1765-1770.
- 162. J. Walkowiak, M. Tomas-Szwaczyka, G. Haufe, H. Koroniak, 2012, 143, 189-197.
- 163. F. Munyemana, A.-M. Frisque-Hesbain, A. Devos, L. Ghosez, *Tetrahedron Lett.*, 1989, **30**, 3077-3080.
- 164. G. Evano, A. Coste, K. Jouvin, Angew. Chem. Int. Ed., 2010, 49, 2840-2859.

- 165. K. A. DeKorver, H. Li, A. G. Lohse, R. Hayashi, Z. Lu, Y. Zhang, R. P. Hsung, *Chem. Rev.*, **110**, 5064-5106.
- Y. Zhang, R. P. Hsung, X. Zhang, J. Huang, B. W. Slafer, A. Davis, *Org. Lett.*, 2005, 7, 1047-1050.
- 167. Y. Zhang, *Tetrahedron Lett.*, 2005, **46**, 6483-6486.
- 168. Y. Zhang, Tetrahedron, 2006, 62, 3917-3927.
- 169. H. Yasui, H. Yorimitsu, K. Oshima, Chem. Lett., 2008, 37, 40-41.
- 170. S. Kanemura, A. Kondoh, H. Yasui, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 2008, **81**, 506-514.
- 171. J. A. Mulder, K. C. M. Kurtz, R. P. Hsung, H. Coverdale, M. O. Frederick, L. Shen, C. A. Zificsak, Org. Lett., 2003, 5, 1547-1550.
- 172. A. Coste, G. Karthikeyan, F. Couty, G. Evano, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 2009, **48**, 4381-4385.
- 173. K. Jouvin, J. Heimburger, G. Evano, Chem. Sci., 2012, 3, 756-760.
- 174. K. Jouvin, F. Couty, G. Evano, Org. Lett., 2010, 12, 3272-3275.
- 175. J. Oppenheimer, W. L. Johnson, M. R. Tracey, R. P. Hsung, P.-Y. Yao, R. Liu, K. Zhao, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 2361-2364.
- 176. K. Dooleweerdt, T. Ruhland, T. Skrydstrup, Org. Lett., 2009, 11, 221-224.
- 177. F. Pacchiano, F. Carta, P. C. McDonald, Y. Lou, D. Vullo, A. Scozzafava, S. Dedhar, C. T. Supuran, *J. Med. Chem.*, 2011, **54**, 1896-1902.
- 178. F. Pacchiano, M. Aggarwal, B. S. Avvaru, A. H. Robbins, A. Scozzafava, R. McKenna, C. T. Supuran, *Chem. Commun.*, 2010, **46**, 8371-8373.
- 179. F. Carta, V. Garaj, A. Maresca, J. Wagner, B. S. Avvaru, A. H. Robbins, A. Scozzafava, R. McKenna, C. T. Supuran, *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, **19**, 3105-3119.
- 180. A. Scozzafava, C. T. Supuran, J. Enzyme Inhib., 1999, 14, 343-363.

Résumé

Du fait de l'extrême acidité des milieux superacides, le comportement des composés organiques y est particulièrement singulier. Ces milieux permettent d'accéder par polyprotonation à des intermédiaires superélectrophiles polycationiques, capables d'être piégés par des nucléophiles faibles, comme les ions fluorures solvatés du milieu ou des aromatiques désactivés. L'activation superélectrophile permet en outre d'accéder à une régiosélectivité unique en rendant certains sites réactifs, insensibles dans les milieux acides plus classiques.

Dans la première partie de ce travail est étudiée une réaction d'addition anti-Markovnikov sur des anilines *N*-allyliques dans le mélange HF/SbF₅. Une étude mécanistique a été réalisée incluant la modélisation d'intermédiaires réactionnels, des expériences de RMN *in situ* ainsi que des réactions avec des substrats marqués. Grâce à cette étude, une nouvelle réaction de type Friedel-Crafts permettant d'accéder à des tétrahydroquinolines désactivées a été mise au point. De plus, en modifiant les conditions opératoires, la synthèse d'anilines β fluorées a également pu être réalisée. Ces réactions ont ensuite été appliquées à la synthèse de nouveaux composés hétérocycliques.

La deuxième partie est consacrée au développement d'une nouvelle réaction d'hydrofluoration d'ynamides en utilisant l'acide fluorhydrique anhydre. Cette méthodologie permet d'accéder à des (E)- α -fluoroènamides orginales avec une excellente régio- et stéréo-sélectivité. Par analogie avec les fluorooléfines qui sont connues pour mimer les fonctions amides, ces composés sont potentiellement de nouveaux bioisostères rigides d'urées avec des applications en chimie médicinale.

Mots clés : Superacide, Superélectrophile, anti-Markovnikov, Friedel-Crafts, Fluoration, bioisostères d'urées, composés hétérocycliques, composés azotés fluorés.

Abstract

Thanks to the extrem acidity of superacid media, the behavior of organic compound in these conditions is especially original. These media provide access by polyprotonation to superelectrophilic polycationic intermediates able to be trapped by very weak nucleophiles such as solvated fluoride ions or deactivated aromatic. In addition, the superelectrophic activation allowed to access to a unique regioselectivity, making some classically unreactive sites very reactive in these conditions.

In the first part of this work, an anti-Markovnikov addition of *N*-allyl anilines in the HF/SbF₅ mixture is studied. A mechanistic study was performed including the modeling of reaction intermediates, *in situ* NMR experiments and reactions with labeled substrates. Through this study, a new Friedel-Crafts type reaction was perform and applied to deactivated tetrahydroquinoline synthesis. In addition, the synthesis of β -fluorinated anilines could also be performed. These reactions were then applied to the synthesis of new heterocyclic compounds.

The second part deals with the development of a new hydrofluorination reaction of ynamides using anhydrous fluorhydric acid. This methodology allowed the synthesis of original (*E*)- α -fluoroenamides with an excellent regio- and stereo-selectivity. By analogy with fluoroolefins which are known to be mimics of amides, these compounds are potentially new rigid bioisosters of ureas with further potent applications in medicinal chemistry.

Key words : Superacid, Superelectrophile, anti-Markovnikov, Friedel-Crafts, Fluorination, bioisosters of ureas, heterocyclic compounds, nitrogen fluorinated contaning compounds.