

THÈSE

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

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

Présentée par :
Naïma Mokhtari

Fonctionnalisation de liaisons Csp³-H en milieu superacide

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

Soutenue le 11 décembre 2015 devant le jury

Jury :

Président	Yves Blériot	Professeur, IC2MP, Université de Poitiers
Rapporteur	Thierry Lequeux	Professeur, ENSICAEN, Caen
Rapporteur	Fabienne Grellepois	Maître de conférences, Université de Reims
Membre	Sébastien Thibaudeau	Professeur, IC2MP, Université de Poitiers
Membre	Agnès Martin-Mingot	Maître de conférences, IC2MP, Université de Poitiers
Membre	Julien Pytkowicz	Maître de conférences, Université de Cergy-Pontoise

Pour citer cette thèse :

Naïma Mokhtari. *Fonctionnalisation de liaisons Csp³-H en milieu superacide* [En ligne]. Thèse Chimie organique, minérale et industrielle. Poitiers : Université de Poitiers, 2015. Disponible sur Internet
<<http://theses.univ-poitiers.fr>>



**THESE POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE L'UNIVERSITE DE POITIERS**

Ecole doctorale : Sciences pour l'environnement – Gay Lussac

Discipline : Chimie Organique, Minérale et Industrielle

Présentée par

Naïma MOKHTARI

Soutenance prévue le 11 décembre 2015

FONCTIONNALISATION DE LIAISONS Csp^3 -H EN MILIEU SUPERACIDE.

Directeurs de thèse : Dr. Agnès MINGOT et Pr. Sébastien THIBAudeau.

MEMBRES DU JURY

Rapporteurs

Dr Fabienne GRELLEPOIS

Maître de Conférences (HDR), Université de Reims

Pr Thierry LEQUEUX

Professeur, ENSICAEN, Caen

Examineurs

Dr Julien PYTKOWICZ

Maître de conférences (HDR), Université de Cergy
Pontoise

Pr Yves BLERIOT

Professeur, Université de Poitiers

Pr Sébastien THIBAudeau

Professeur, Université de Poitiers

Dr Agnès MINGOT

Maître de conférences, Université de Poitiers

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont contribué à l'élaboration et à la finalisation de ce travail.

Ces travaux de thèse ont été réalisés à l'institut de Chimie des Milieux et Matériaux de Poitiers, sous la direction de Madame Agnès MINGOT, Maître de Conférences et Monsieur Sébastien THIBAUDEAU, Professeur de l'Université de Poitiers.

Mes plus sincèrement remerciements vont à Monsieur Sébastien THIBAUDEAU et Madame Agnès MINGOT qui m'ont accueilli au sein de leur groupe Superacide.

Je tiens à leur exprimer toute ma reconnaissance :

- Pour avoir soutenu et autorisé ce travail,
- Pour l'avoir supervisé, enrichi et corrigé de par vos expériences,
- Pour la pertinence de vos remarques et réflexions à l'issue de ce travail,
- Pour votre aide et votre soutien,
- Pour votre disponibilité et votre patience.

Ce fut un réel plaisir de travailler à vos côtés sur ce « challenging » projet et de m'avoir fait confiance en me le proposant.

Je vous prie de bien vouloir trouver ici le témoignage de mon respect et de ma sincère gratitude. Sans votre aide, je ne serai jamais parvenu à de tels résultats.

Avec tous mes remerciements également aux membres du jury qui ont accepté de juger ce travail, à savoir :

- Monsieur Thierry LEQUEUX, Professeur de l'ENSICAEN à Caen,
- Madame Fabienne GRELLEPOIS, Maître de Conférences à l'Université Reims Champagne-Ardenne,
- Monsieur Julien PYTKOWICZ, Maître de Conférences à l'Université de Cergy-Pontoise,
- Monsieur Yves BLERIOT, Professeur de l'Université de Poitiers,

Je tiens à remercier le Professeur Jérôme MARROT de l'Université de Versailles (St-Quentin-En-Yvelines) pour avoir réalisé les analyses DRX.

Mes remerciements s'adressent également à :

- Tous les membres permanents et non permanents de l'équipe Synthèse Organique de l'institut IC2MP, notamment Hélène CARREYRE.
- Faudil, Brigitte, Phillippe, Isabelle, Bruno et Mr Yves BLEROT avec lesquels j'ai pu partager d'agréables moments durant les séances de TP.
- Jérôme GUILLARD, Mr Sébastien PAPOT, l'école Doctorale Gay-Lussac, je tiens à vous remercier pour m'avoir aidé à la recherche de sponsor pour la Seco. Je tiens également à remercier tous les membres du bureau de la SECO52 pour cette merveilleuse semaine passée à Morzine.
- Madame Joëlle LADURANTY pour sa gentillesse et son professionnalisme.
- Patrick et Jaufret (Mrs bricoleurs) pour leur disponibilité, leur aide et bien-entendu Lilian pour sa bonne humeur communicative.
- Madryssa, Marielle, Samuel, Yaovi, Mr Student, Juliette, Latifa, merci pour ces moments de complicité passés en votre compagnie, merci pour tous ces échanges et discussions.
- Jagadesh, Barbara, Marcelina, Longin, Aurelien, Alexandra, Ugo, Alexander, Samba simplement merci.

Je tiens également à remercier Erika et Jean-Luc pour m'avoir donné le gout de la chimie.

- Mes BBfs, Sophie, Floriane, Marie et Paul merci pour votre amitié à toute épreuve. Mes retours dans le Nord n'en étaient que plus heureux.

Je tiens également remercier la région Poitou-Charrentes pour le financement de cette thèse.

Abréviations

ACN	Acétonitrile
AQN	Anthraquinone
BP MED	<i>N,N</i> -bis(phenylmethylene)-1,2-ethanediamine
CCM	Chromatographie sur couche mince
Conv.	Conversion
D	Debye
DABCO	1,4-Diazabicyclo[2.2.2]octane
DCM	Dichlorométhane
DRX	Diffraction des rayons X
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMF	Diméthylformamide
EP	Ether de pétrole
E _{C-H}	Energie de dissociation des liaisons C-H
Eq	Equivalent
ex	Exemple
γ	Gamma
H ₀	Valeur d'Hammet
h	Heure
HLB	Balance lipophile-hydrophile
HOMO	Highest Occupied Molecular Orbital
- I	Inductif attracteur
IC ₅₀	Concentration d'un composé inhibant 50 % de l'effet observé
IR	Infra-rouge
J-C	Jésus-Christ
LA	Acide de Lewis
LUMO	Lowest Unoccupied Molecular Orbital
+M	Effet mésonneur donneur
Mp	Melting point
Min	Minutes
MLCT	Triplet metal-to-ligand charge transfer
μ	Moment dipolaire

NBS	N-bromo-succinimide
NFSI	<i>N</i> -(phenyl-sulfonyl)benzènesulfonamide
NHPI	<i>N</i> -hydroxyphthalimide
PET	Positron Emission Tomography
PINO	Radical <i>N</i> -oxyl de phtalimide
Rdt	Rendement
R _f	Rapport frontal
RMC	Reverse Monte Carlo
RMN	Résonance Magnétique Nucléaire
SE	Superélectrophiles
SET	Single electron transfert
TBAF	Fluorure de tétra- <i>n</i> -butylammonium
TCB	1,2,4,5-tétracyanobenzène
TMS	Triméthylsilane
Téb	Point d'ébullition
UV	Ultra-violet

Sommaire

Table des matières

Sommaire	7
Introduction.....	13
Généralités	16
.I Propriétés de l'atome de fluor et des composés fluorés	18
.I.1 Propriétés physico-chimiques de l'atome de fluor	21
.I.1.1 Propriétés du fluor.....	21
.I.1.2 Effet du fluor sur les propriétés des molécules organiques.....	23
.I.1.2.1 Point d'ébullition.....	23
.I.1.2.2 Acidité, basicité	24
.I.1.2.3 Lipophilie.....	24
.I.1.2.4 Liaison Hydrogène	25
.I.1.2.5 Aspects conformationnels des molécules fluorées	27
.I.1.2.6 Effet du fluor sur la stabilité d'intermédiaires réactionnels	30
.I.1.3 Le fluor dans les composés organiques naturels.....	32
.I.1.4 Intérêt du fluor et des composés fluorés en chimie médicinale.....	33
.I.1.4.1 Stabilité métabolique.....	33
.I.1.4.2 Effet du fluor sur la biodisponibilité.....	34
.II Formation de liaisons Csp ³ -F <i>via</i> l'activation de liaisons Csp ³ -H	35
.II.1 Activation <i>via</i> un intermédiaire radicalaire ou un intermédiaire de complexe métallique.....	38
.II.1.1 Décarboxylation (méthode indirecte).....	38
.II.1.2 Fluoration de liaisons Csp ³ -H par catalyse par des métaux de transition	42
.II.1.2.1 Utilisation de catalyseurs de Palladium	43
.II.1.2.2 Utilisation de catalyseurs d'Argent	46
.II.1.2.3 Utilisation de catalyseurs de Fer	46
.II.1.2.4 Utilisation de catalyseurs de Manganèse	47
.II.1.2.5 Utilisation de catalyseurs de Cuivre	48
.II.1.3 Photocatalyse	49
.II.1.4 Activation/fluoration de liaisons Csp ³ -H sans catalyseur à base de métaux de transition et sans activation photochimique.....	54

.II.2	Activation <i>via</i> la formation d'intermédiaires cationiques	56
.III	Les milieux superacides.....	60
.III.1	De l'acide au superacide.....	60
.III.1.1	Notion d'acidité des milieux superacides.....	61
.III.1.1.1	Fonction d'acidité de Hammett (acides de Brönsted)	61
.III.1.1.2	Types de superacides	63
.III.1.2	Acide fluorhydrique	64
.III.1.3	Mélange HF/SbF ₅	64
.III.2	Carbocations	66
.III.3	Activation Superélectrophile.....	70
.III.3.1	Superélectrophiles	70
.III.3.2	Utilisation de superélectrophiles en milieu superacide HF/SbF ₅	71
	Résultats et Discussions	74
.I	Activation superélectrophile et fluoration de liaisons Csp ³ -H aliphatique	76
.I.1	Objectifs.....	76
.I.2	Résultats préliminaires.....	76
.I.1	Mise au point des conditions opératoires	80
.I.2	Etude mécanistique	82
.I.3	Développement de la méthode	89
.I.3.1	Etude de l'influence de la nature du dication ammonium-carbénium généré	89
.I.3.2	Impact de la variation de la fonction azotée sur la réaction	92
.I.3.3	Etude de la réactivité des composés amides et imides	95
.I.4	Sélectivité	96
.I.5	Application de la méthode à des composés élaborés.....	98
.I.6	Activation électrophile et fluoration de liaisons Csp ³ -H par l'utilisation de superélectrophiles ammonium-carbénium	101
.I.7	Activation/fonctionnalisation de liaisons Csp ³ -H en milieu superacide.....	107
.II	Fluoruration de liaisons Csp ³ -H géminé à des halogènes	108
.II.1.1	Mise au point des conditions opératoires	108
.II.1.2	Mécanisme	111
.II.1.3	Evaluation de l'activation/fluoruration sur des substrats fluorés et chlorés	112
.II.2	Evaluation de l'activation/fluoruration d'un motif difluorométhylène	114
.II.2.1	Etude mécanistique	115
	Conclusion générale.....	119
	Partie expérimentale	123

.I General Informations	125
.I.1 General experimental details	125
.II Starting material.....	126
.III General procedure for functionalization Csp ³ -H of aliphatic amines	166
Bibliographie	212

Introduction

Introduction

Au cours de ces dernières décennies, l'utilisation de composés fluorés organiques en chimie médicinale et agrochimie n'a cessé d'augmenter. En effet, les propriétés singulières du fluor et des composés fluorés influencent fortement les propriétés physico-chimiques des molécules avec des conséquences sur des paramètres essentiels au développement de molécules bioactives. Par conséquent, le développement de nouvelles méthodes de fluoration est en plein essor, notamment *via* la fluoration directe de liaisons Csp^3-H , méthode permettant d'accéder rapidement à des molécules fluorées à partir de substrats non ou peu fonctionnalisés.

Au sein du laboratoire, l'utilisation des milieux superacide est mis à profit pour développer de nouvelles méthodes en synthèse organique, permettant d'accéder à de nouveaux composés bioactifs. En particulier, une grande variété de composés fluorés azotés à activité biologique ont été récemment synthétisés *via* de nouvelles réactions appliquées à des composés insaturés azotés.

Compte-tenu des difficultés rencontrées en synthèse organique pour fluorer des liaisons Csp^3-H non activées de dérivés azotés et de l'importance des composés azotés fluorés en chimie médicinale, cette étude vise à développer une méthode de fluoration directe de liaisons Csp^3-H de dérivés azotés par activation superélectrophile en milieu superacide.

Après une partie bibliographique portant sur les composés fluorés et les méthodes existantes pour activer et fluorer des liaisons Csp^3-H , des résultats préliminaires obtenus au laboratoire sur l'activation électrophile de ce type de liaisons seront décrits.

Ensuite, l'ensemble des résultats obtenus dans le cadre de ce travail sera présenté, en distinguant les résultats obtenus sur les dérivés azotés aliphatiques et les résultats obtenus à partir de dérivés azotés halogénés.

Généralités

Etude bibliographique

.I Propriétés de l'atome de fluor et des composés fluorés

Le fluor représente 0.078% de la masse de la croûte terrestre. Les principales sources de fluor naturel sont des minéraux, tels que le fluorure de calcium (CaF_2), les fluorapatites ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$) et les cryolithes (AlNa_3F_6). Le fluorure de calcium, minéral fluoré le plus abondant, est principalement utilisé pour la production de l'acide fluorhydrique par réaction à haute température avec l'acide sulfurique (Schéma 1).¹

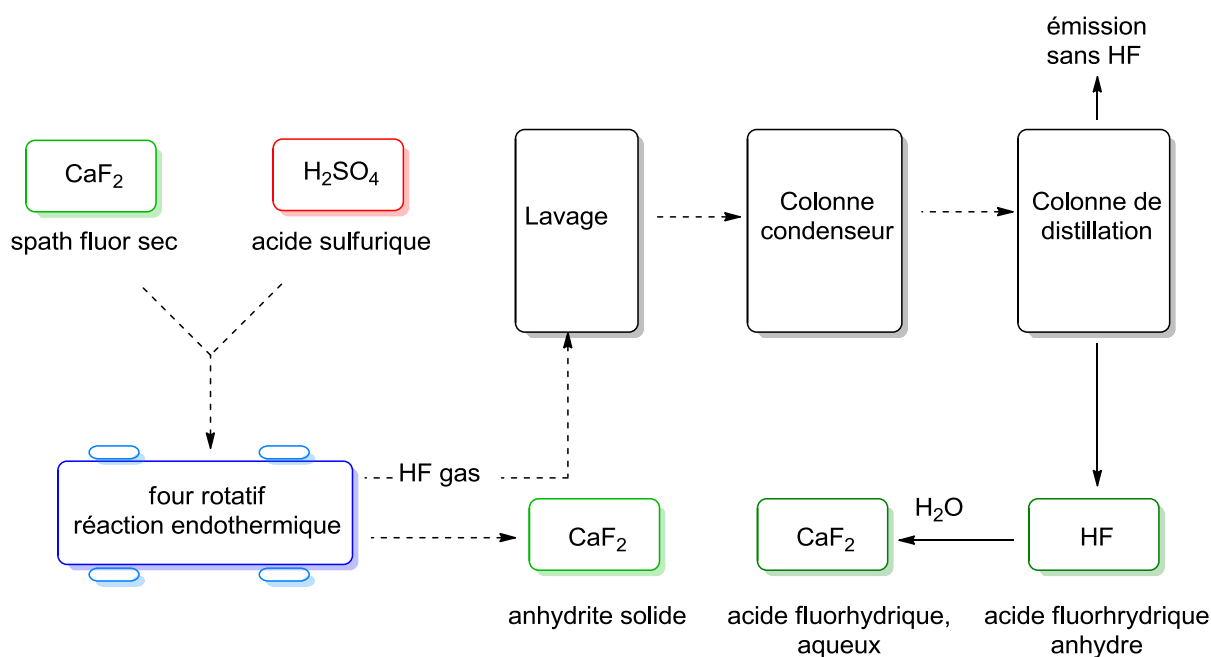


Schéma 1 Processus de fabrication de l'acide fluorhydrique

L'acide fluorhydrique est un précurseur dans la synthèse de nombreux composés fluorés, pour des applications très variées (Figure 1).

¹ a) L'étymologie du mot fluor a des origines latines « fluere » signifiant « écoulement » en référence aux matières fondantes en métallurgie. b) Ouertatani L., Dumont A., *L'actualité chimique*, mars 2007, 306, 1-9.

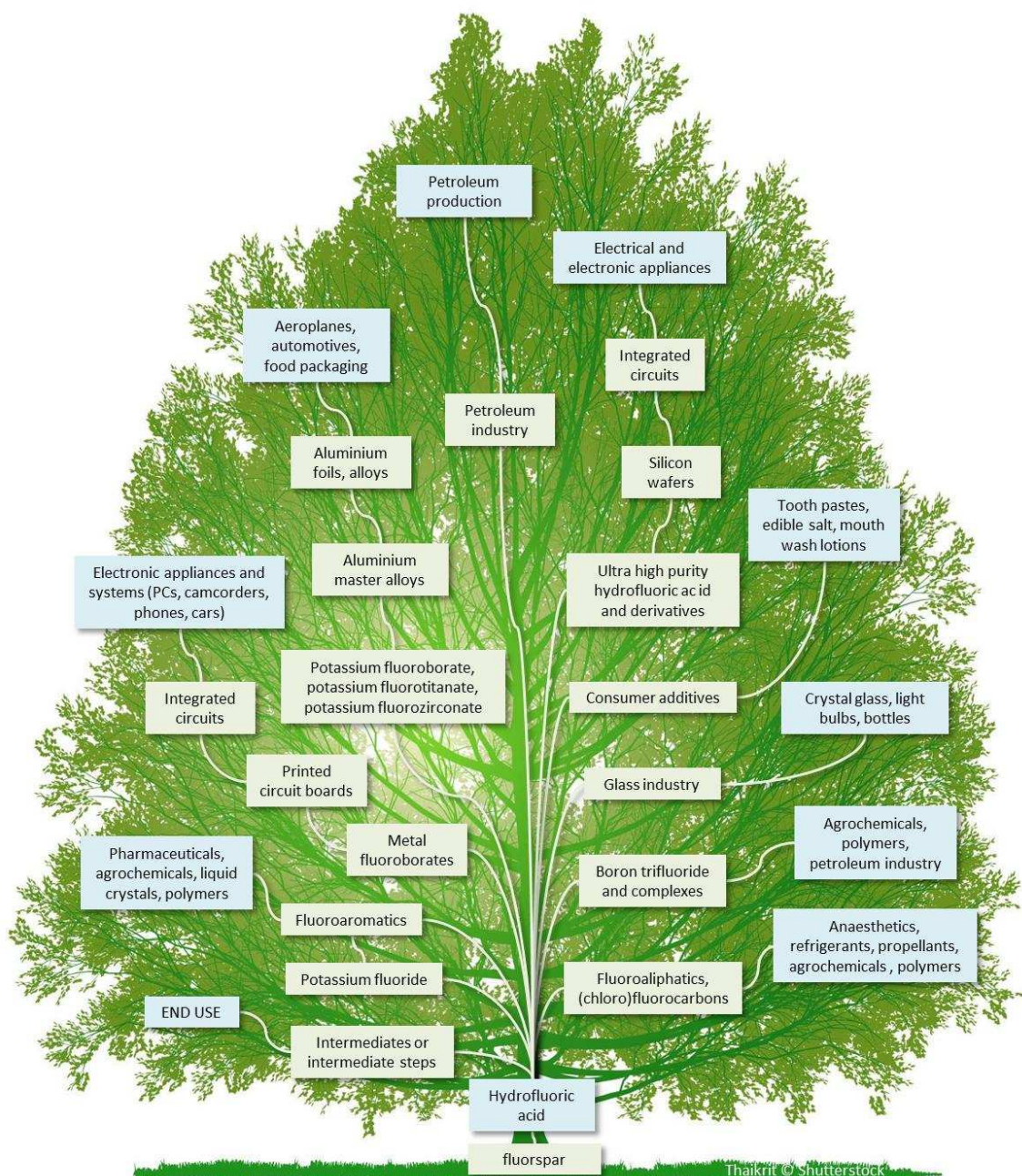


Figure 1 Arbre des applications industrielles du fluor²

L'intérêt suscité par le fluor n'est pas récent. Ainsi, dès le début du XVI^{ème} Agricola utilise le terme « *spathfluor* » pour désigner un minéral fluoré utilisé comme fondant dans le traitement des métaux du verre.

² <http://www.eurofluor.org/hf-applications/> (by ahlerssheinel.com)-20.08.2015

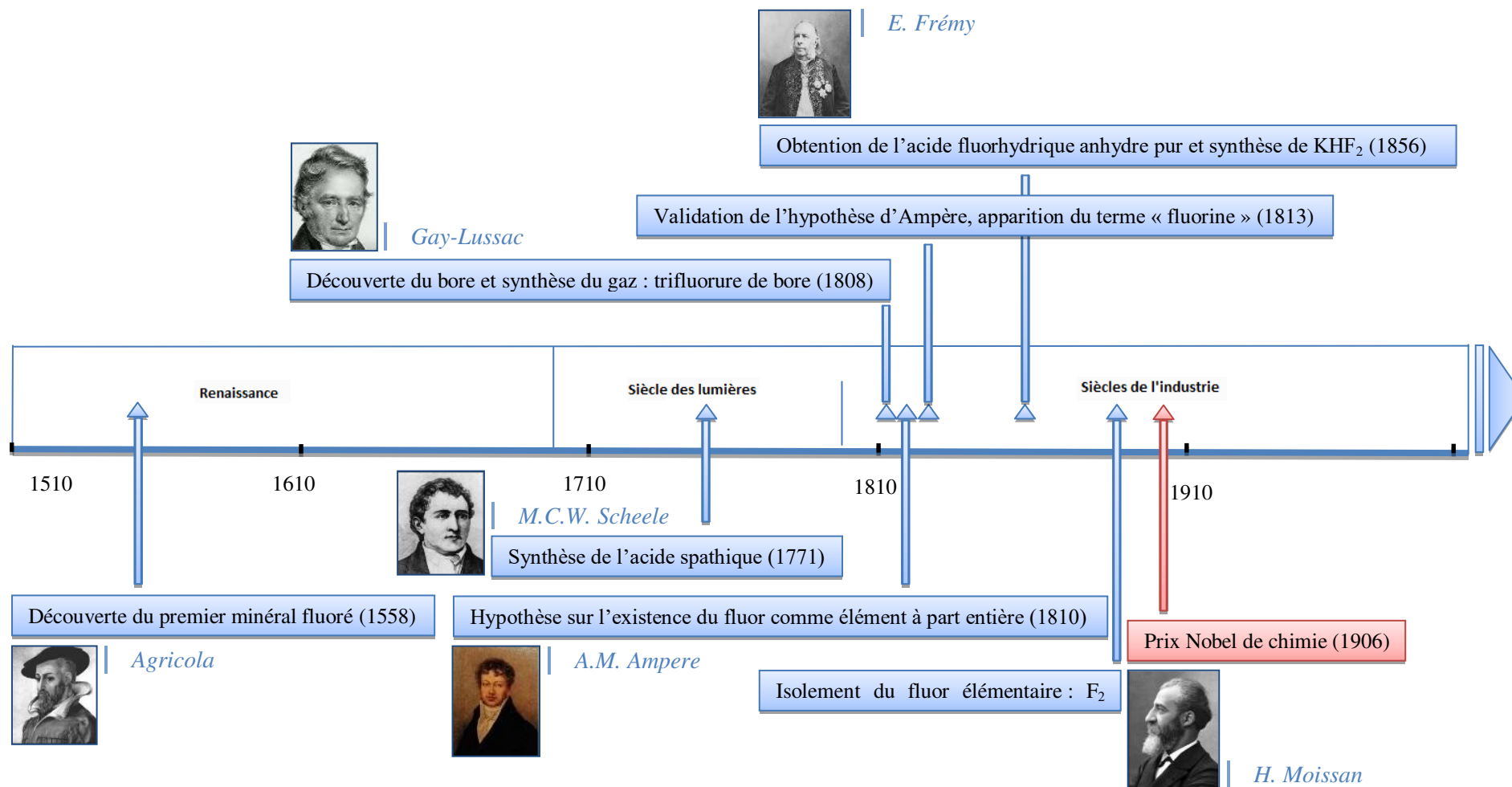


Schéma 2 Frise historique relatant la découverte du fluor et des composés fluorés

Ce sont les chercheurs Gay-Lussac et Thenard qui furent parmi les premiers à tenter de synthétiser l'acide fluorhydrique pur (Schéma 2). En 1809, ils obtiennent cet acide de manière concentrée, sans pour autant qu'il soit totalement dépourvu d'eau. C'est E. Frémy qui fut le premier à obtenir de l'acide fluorhydrique anhydre, en 1856, par électrolyse à très haute température du fluorure de calcium. Il échoua cependant à obtenir du fluor libre. En 1869, avant même la détermination de cet élément chimique, D. Mendeleïev prit l'initiative de l'inscrire dans le tableau périodique. En 1886, H. Moissan³ isola pour la première fois le fluor élémentaire F_2 par électrolyse à basse température de l'acide fluorhydrique en présence de fluorure d'acide de potassium (« sel de Frémy » : KHF_2). Par cette découverte, il devient le premier français à obtenir le Prix Nobel de chimie. Dès lors, une nouvelle thématique de recherche s'est développée autour de cet halogène, en raison des propriétés uniques de l'atome de fluor.

.1.1 Propriétés physico-chimiques de l'atome de fluor

A la suite de la découverte du fluor élémentaire par H. Moissan, l'impact des composés fluorés en recherche académique et en industrie n'a cessé de croître. Longtemps utilisé pour des procédés en chimie inorganique, les chimistes organiciens se sont très vite approprié cet élément, en raison de ces propriétés physico-chimiques exceptionnelles.⁴

Actuellement, les molécules fluorées représentent environ 20 % des composés pharmaceutiques et entre 30 à 40 % des composés utilisés en agrochimie.⁵

.1.1.1 Propriétés du fluor

L'intérêt d'introduire un (des) atome(s) de fluor dans une molécule réside dans le fait qu'il modifie les propriétés physiques et chimiques de celle-ci. La substitution d'un atome d'hydrogène par un atome de fluor modifie peu les paramètres stériques de la molécule. En effet, comme l'illustre le tableau 1, le rayon de Van der Waals de l'atome de fluor (1,47 Å) est petit et il est compris entre celui de l'atome d'hydrogène (1,2 Å) et celui de l'atome d'oxygène (1,52 Å). De la même façon, la valeur de la longueur de la liaison carbone-fluor

³ a) Moissan H., *C. R. Acad. Sc.*, **1886**, 103, 202. b) Viel C., *L'actualité chimique*, **octobre – novembre 2006**, 301-302, 8-14.

⁴ *Chimie Bioorganique et Médicinale du Fluor*, Begué J.-P., Bonnet-Delpon D., *CNRS Edition, Paris*, **2005**, 1-25.

⁵ a) Purser D., Moore P. R., Gouverneur V., *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 320 - 330. b) Thayer A. M., *Chem. Eng. News*, **2006**, 84 (33), 15-35.

(1,40 Å) est intermédiaire entre la valeur de la longueur de la liaison carbone-hydrogène (C-H : 1,09 Å) et celle de la liaison carbone-oxygène (C-O : 1,43 Å).

Atome X	Rayon de Van der Waals (Å)	Électronégativité de Pauling (χ_p)	Potentiel d'ionisation (kcal/mol)	Longueur de liaison C-X (Å)
H	1,2	2,2	313,6	1,09
F	1,47	3,98	401,8	1,40
Cl	1,75	3,16	299,0	1,77
Br	1,85	2,96	272,4	1,97
C	1,70	2,55	240,5	1,54
N	1,55	3,04	335,1	1,47
O	1,52	3,44	314,0	1,43

Tableau 1 Paramètres atomiques du fluor et de différents atomes⁶

En revanche, la liaison C-F (401,8 kcal/mol) est une liaison beaucoup plus forte que la liaison C-H (313,6 kcal/mol) et la liaison C-O (314,0 kcal/mol), ce qui confère une grande stabilité aux composés fluorés.⁷

Par ailleurs, l'atome de fluor est l'élément chimique le plus électronégatif du tableau périodique et est faiblement polarisable, conférant à l'atome de fluor un caractère inductif attracteur et également mésomère donneur (Schéma 3).

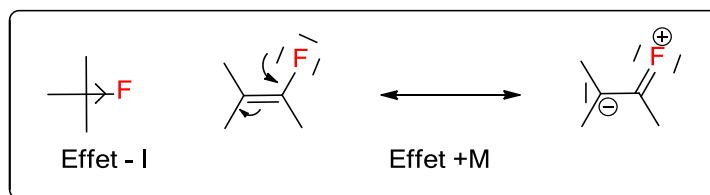


Schéma 3 Effets électroniques dus à la présence d'un atome de fluor

⁶ Kotz J. C.; Treichel P. M., *Chimie générale*. Editions De Boeck Supérieur: **2006**.

⁷ a) *Chemistry of Organic Fluorine Compounds II*, Hudlicky M., Pavlath A. E., American Chemical Society, Washington D. C., **1995**, 977-1020. b) Hunter L., *Beilstein J. Org. Chem.*, **2010**, 6 (38), 1-14.

.I.1.2 Effet du fluor sur les propriétés des molécules organiques

Les propriétés particulières du fluor évoquées précédemment ont des conséquences significatives sur les propriétés des molécules fluorées. Ainsi, l'introduction d'un ou plusieurs atomes de fluor provoque des changements au niveau des propriétés physico-chimiques qui peuvent être mis à profit en chimie et biologie.

.I.1.2.1 Point d'ébullition

Le point d'ébullition des composés perfluorés aliphatiques est inférieur à celui de leurs analogues hydrocarbonés.

Cette caractéristique fait de ces molécules, des espèces volatiles, alors que dans le cas des composés chlorés ou bromés analogues, la température d'ébullition croît avec le nombre d'atomes d'halogènes (Tableau 2).⁸

Produits	Point d'ébullition (°C)
n-C ₆ H ₁₄	57
n-C ₆ F ₁₄	69
CH ₃ -CO ₂ H	118
CF ₃ -CO ₂ H	78
CCl ₄	98,2
CF ₄	-128

Tableau 2 Point d'ébullition de composés organiques (halogénés)

Cette caractéristique est utilisée dans la synthèse d'anesthésiants *via* l'utilisation de gaz fluorés volatils comme le Sévoflurane[®] (Figure 2).

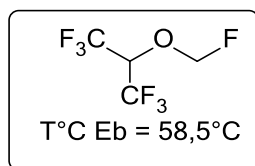


Figure 2 Sévoflurane[®], agent anesthésique volatil

⁸ *Organofluorine Chemistry : Characteristics of C-F Systems*; Banks R. E., Smart B. E., Tatlow J. C., Eds.; Springer US: **1994**, 57-88.

.I.1.2.2 Acidité, basicité⁹

Les groupements fluoroalkyles sont très électroattracteurs. Leur présence induit une augmentation de l'acidité des fonctions voisines, telles que les fonctions acides carboxyliques et alcools (Tableau 3).⁵

Produits	pKa
CH ₃ -CO ₂ H	4,76
CH ₂ F-CO ₂ H	2,6
CF ₂ H-CO ₂ H	1,3
CF ₃ -CO ₂ H	0,5
(CH ₃) ₃ -C-OH	10,0
(CF ₃) ₃ -C-OH	5,5

Tableau 3 Valeurs de pKa de composés fluorés

Les effets électroniques de l'atome de fluor entraînent également une diminution de la basicité des fonctions voisines (Tableau 4), dans le cas par exemple de fonctions amines.

Produits	pKa
CH ₃ -CH ₂ NH ₃ ⁺	10,7
CH ₂ F-CH ₂ NH ₃ ⁺	9,0
CF ₃ -CH ₂ NH ₃ ⁺	5,7
C ₆ H ₅ NH ₃ ⁺	4,30
C ₆ F ₅ NH ₃ ⁺	0,36

Tableau 4 Valeurs de pKa d'ions ammonium fluorés

.I.1.2.3 Lipophilie

La lipophilie et l'hydrophilie d'une molécule sont des notions importantes, dans la mesure où, la balance lipophilie-hydrophilie régule l'adsorption d'une molécule dans l'organisme. De la sorte, une molécule suffisamment hydrophile pourra être absorbée, puis véhiculée dans le sang et une molécule suffisamment lipophile pourra franchir les barrières cellulaires de l'organisme. Les composés aromatiques fluorés sont considérés comme des molécules lipophiles et ce caractère croît avec l'augmentation du nombre d'atomes de fluor présents dans la molécule. *A contrario*, la présence d'un ou plusieurs atomes de fluors sur des composés saturés aliphatiques peut diminuer la lipophile de ces derniers. L'observation d'une troisième phase, nommée « *phase fluorée* » est possible, lorsque les molécules sont hautement fluorées.

⁹ Morgenthaler M., Scheizer E., Hoffmann-Röder A., Benini F., Martin R. E., Jaeschke G., Wagner B., Fischer H., Bendels S., Zimmerli D., Schneider J., Diederich F., Kansy M., Müller K., *Chem. Med. Chem.*, **2007**, 2 (8), 1100-1115.

Le paramètre utilisé pour classer cette balance lipophile-hydrophile est le logarithme du coefficient de partage P d'une substance entre l'octanol et l'eau. Plus le log de P est important et plus la molécule est lipophile (Tableau 5).

Produits	Log P
CH ₄	1,09
CH ₃ F	0,51
CH ₃ -CH ₃	1,81
CH ₃ -CF ₃	0,75
CH ₂ =CH ₂	1,13
CH ₂ =CF ₂	1,24
CF ₂ =CF ₂	2,00

Tableau 5 Coefficient de partage (log P)

Dans le cas des composés aromatiques un autre paramètre est utilisé. Le coefficient de Hansch Leo noté π est défini pour les composés ayant des substituants sur le noyau aromatique comme étant la différence entre le log P d'un benzène substitué et le log P du benzène, plus π est grand plus la lipophilie du substrat est grande. L'augmentation du nombre d'atomes de fluor sur les substituants des composés aromatiques augmente la lipophilie de ces derniers. Les valeurs du coefficient de Hansch Leo pour quelques composés organiques sont présentées dans le tableau. Cet effet du fluor sur la lipophilie de composés aromatiques est également important dans le cas de substituants de type éthers, thioéthers ou alkyles sulfones.^{3, 10}

Substituants	π (Log P(C ₆ H ₅ X)-log(C ₆ H ₆))
C ₆ H ₅ -OH	-0,67
C ₆ H ₅ -F	0,14
C ₆ H ₅ -CH ₃	0,56
C ₆ H ₅ -CF ₃	0,88
C ₆ H ₅ -OCH ₃	-0,02
C ₆ H ₅ -OCF ₃	1,04
C ₆ H ₅ -SCH ₃	0,41
C ₆ H ₅ -SCF ₃	1,44
C ₆ H ₅ -SO ₂ CH ₃	-1,63
C ₆ H ₅ -SO ₂ CF ₃	0,55

Tableau 6 Coefficient de Hansch Leo (π) de différents composés aromatiques fluorés

.I.1.2.4 Liaison Hydrogène

La forte électronégativité de l'atome de fluor et la présence de paires d'électrons non liantes suggèrent que les composés fluorés pourraient être de bons accepteurs de liaisons hydrogènes. Cette hypothèse a été pendant longtemps sujet à controverse.

¹⁰ Smart B. E., *J. Fluorine Chem.*, **2001**, 109 (1), 3-11.

L'interaction fluor-hydrogène nécessite une distance inter-atomique F...H de 2,5 Å environ et un angle X-H...F de 130°, X-H étant considéré comme le système donneur de liaison hydrogène.¹¹

La démonstration de l'existence d'une telle interaction est souvent indirecte *via* des calculs théoriques ou par cristallographie¹². Le groupe de Sneider a ainsi étudié ce type de liaisons hydrogènes, par modélisation moléculaire sur des systèmes organofluorés-eau/HF, et a pu mettre en évidence des liaisons hydrogènes faibles (Figure 3).¹³

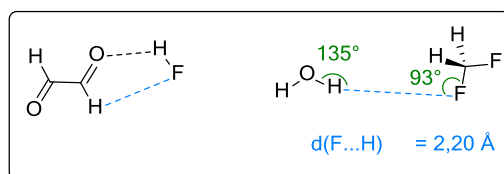


Figure 3 Liaisons hydrogène-fluor intermoléculaire

Récemment, le groupe de Lectka par l'utilisation de molécules ayant une structure de type cage a pu montrer la création d'une forte liaison F...H par analyse aux rayons X de cristaux, par analyse spectroscopique infra-rouge et par analyse par résonance magnétique nucléaire du proton et du fluor. Ces données expérimentales ont ensuite été confirmées par calculs théoriques. Cette interaction est rendue possible par la structure rigide de la molécule et est en particulier caractérisée par un déblindage du signal RMN du proton impliqué dans la liaison (*Ha in*) dont le déplacement est de 3,16 ppm contre 1,30 ppm pour le proton, (*Hb out*) valeur de déplacement chimique standard d'un hydrogène de méthylène. La distance intermoléculaire de la liaison a pu être calculée et est de 1,94 Å (Figure 4).¹⁴

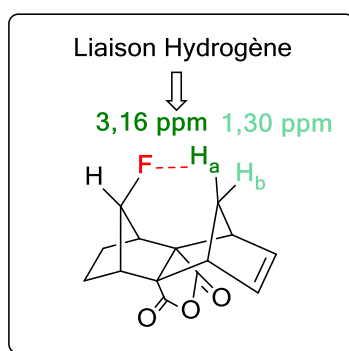


Figure 4 Interaction C-F...H-C

¹¹ Howard J. A. K., Hoy V. J., O'Hagan D., Smith G. T., *Tetrahedron*, **1996**, 52 (38), 12613 - 12622.

¹² Dunitz J. D., Taylor R., *Chem. Eur. J.*, **1997**, 1 (3), 89 - 98 b) Carosati E., Sciabola S., Cruciani G., *J. Med. Chem.*, **2004**, 47 (21), 5114-5125.

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

¹⁴ Struble M. D.; Strull J.; Patel K.; Siegler, M. A.; Lectka T., *J. Org. Chem.*, **2014**, 79 (1), 1-6.

.I.1.2.5 Aspects conformationnels des molécules fluorées

La présence d'un ou plusieurs atomes de fluor au sein d'une molécule peut avoir des répercussions sur la conformation d'une molécule. Ainsi certaines conformations se retrouvent privilégiées par rapport à d'autres, en raison des caractéristiques du fluor.

- **Effet *gauche* du fluor**

Par hyperconjugaison, un atome de fluor permet de stabiliser une conformation, a priori défavorisée par des facteurs purement stérique au sein d'une molécule. Cette interaction résulte de l'interaction entre une orbitale antiliante $\sigma^*_{\text{C-F}}$ de la liaison C-F de faible énergie et une orbitale liante $\sigma_{\text{C-H}}$ de la liaison C-H adjacente. Cet effet gauche a été ainsi contacté pour la molécule 1,2-difluoroéthane, la conformation *gauche* est privilégiée par rapport à la conformation *anti* ($\Delta E = 0,7 \text{ kcal/mol}$) (Schéma 4).¹⁵

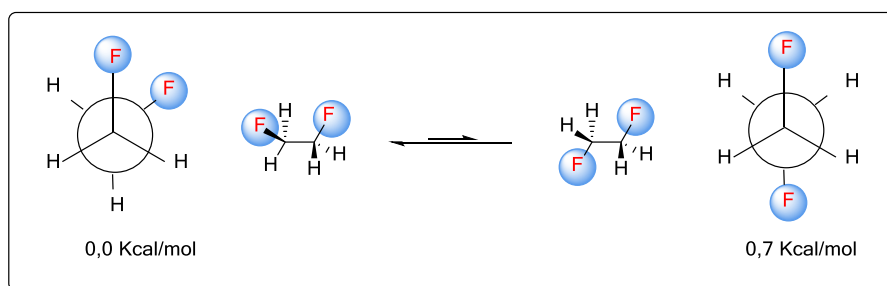


Schéma 4 Conformations du 1,2-difluoroéthane

Cet effet *gauche* du fluor peut également intervenir au sein de molécules contenant un hétéroatome tel que le *N*- β -fluoroéthylamide.¹⁶

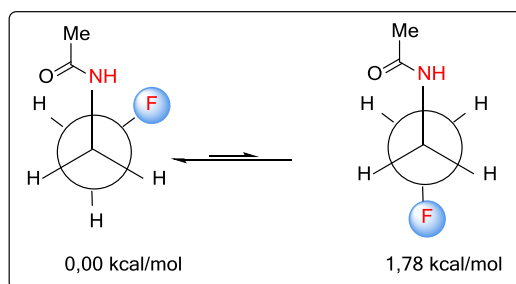


Schéma 5 Conformations de la *N*- β -fluoroéthylamide

¹⁵ O'Hagan D., Chem. Soc. Rev., **2008**, 37 (2), 308-319.

¹⁶ O'Hagan D.; Bilton C.; Howard J. A. K.; Knight L.; Tozer D. J., J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2, **2000**, 4, 605-607.

La conformation privilégiée entre la liaison C-F et la liaison C-N(CO) est la conformation *gauche* avec une différence d'énergie de 1,78 Kcal/mol par rapport à la conformation *anti* (Figure 8).

- **Interaction dipôle-dipôle**

D'autre part, la forte électronégativité de l'atome de fluor engendre un fort caractère ionique de liaison C-F. De ce fait, un moment dipolaire (μ) est observable pour les molécules fluorées. Une molécule difluorée comme le difluorométhane a un moment dipolaire (1,97 Debye (D) plus élevé que son analogue monofluoré, à savoir le fluorométhane qui possède un moment dipolaire de 1,85 D. Cela engendre des interactions dipôle-dipôle et un effet sur la conformation des molécules fluorées.

A titre d'exemple, pour un composé de type α -fluoroamide, la conformation *anti* est ainsi favorisée par rapport à la conformation *syn*, avec une différence d'énergie entre les conformères *syn* et *anti* de 7,5 kcal/mol. Cette stabilité conformationnelle induite par les interactions dipôle-dipôle est également présente dans le cas des esters, cétones et aldéhydes (Schéma 6).

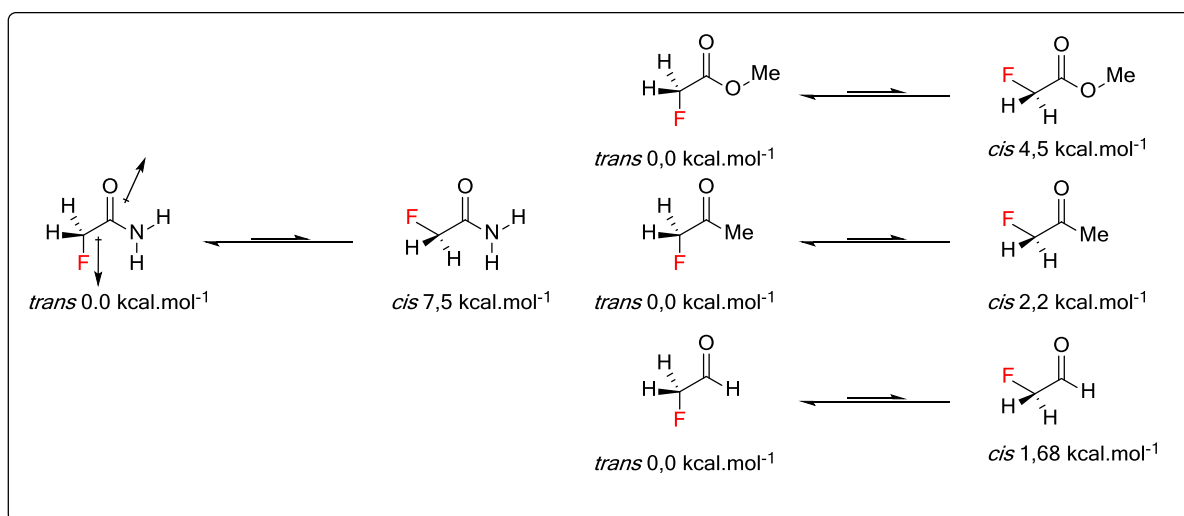


Schéma 6 Interactions dipôle-dipôle au sein de composés fluorés

Un autre type d'interaction pouvant influencer la conformation de composés fluorés est l'interaction charge-dipôle.

- **Interaction charge-dipôle¹⁷**

¹⁷ Sun A.; Lankin D. C.; Hardcastle K.; Snyder J. P., *Chem. Eur. J.*, **2005**, 11 (5), 1579-1591.

Il existe non seulement des interactions électrostatiques de type dipôle-dipôle, mais également des interactions de type charge-dipôle. Elle est définie par une interaction entre le moment dipolaire d'une liaison C-F et une charge dite « *formelle* » située sur un carbone voisin de cette liaison. Il a été montré par le groupe de Lankin et Snyder qu'une telle interaction permet d'expliquer la conformation privilégiée adoptée par la 3-fluoropipéridine fluorée (Schéma 7). Dans cet exemple, le conformère *axial* est plus stable que le conformère *équatorial*, avec une différence d'énergie de 5,4 kcal/mol.

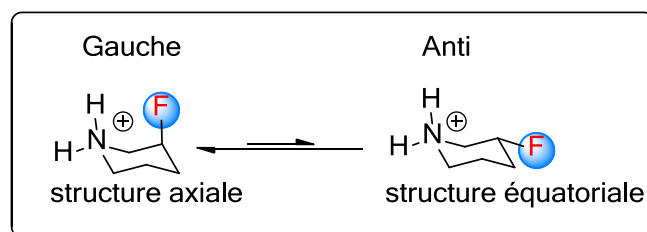


Schéma 7 Equilibre conformationnel de l'ion ammonium de la 3-fluoropipéridine

Par diffraction des rayons X et par calculs théoriques O'Hagan et Tozer ont montré, l'influence de cette interaction électrostatique sur la stabilité préférentielle du conformère gauche sur de dérivés cationiques de fluoroéthylpyridinium. La forme neutre de la *N*-(2-fluoroéthyl)pyridine, générée virtuellement par addition d'un électron à la forme pyridinium, présente une différence d'énergie *anti-gauche* de seulement +0,05 kcal/mol, contre 3,7 kcal/mol pour la forme ammonium correspondante. La charge positive sur l'azote permet de stabiliser la structure *gauche*, l'effet charge-dipôle étant prépondérant dans ce cas-là. En effet, les auteurs soulignent que pour le composé neutre, il n'y a pas véritablement de formes privilégiées.¹⁸

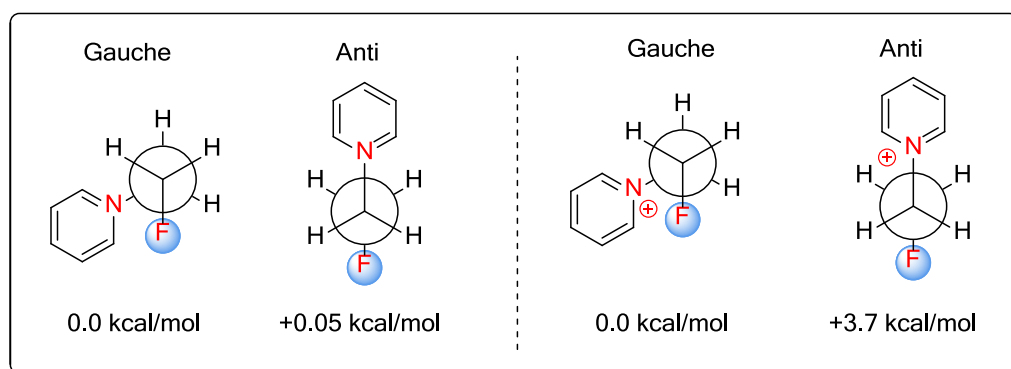


Schéma 8 Comparaison des conformations privilégiées de pyridines fluorées et des ions pyridinium correspondants

¹⁸ Gooseman N. E. J., O'Hagan D., Peach M. J. G., Slawin A. M. Z., Tozer D. J., Young R. J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46 (31), 5904-5908.

.I.1.2.6 Effet du fluor sur la stabilité d'intermédiaires réactionnels

- **Carbocations⁴**

L'influence de l'atome de fluor porté par le carbone chargé est telle que l'atome de fluor stabilise le carbocation par effet mésomère donneur (+M), et ce malgré les effets inductifs attracteurs (-I) déstabilisants. Cependant, la stabilisation résultant de la présence d'un atome de fluor est moins importante que celle due à la présence d'un groupement alkyle (Schéma 9). Dans le cas de cations β fluorés, celui-ci est fortement déstabilisé par l'effet inductif attracteur fort du fluor.

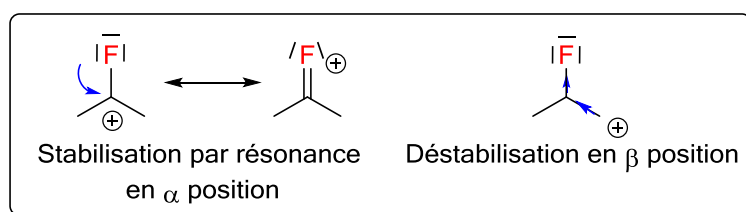


Schéma 9 Influence du fluor sur la stabilité des carbocations

- **Carbanions**

Dans le cas des carbanions, la présence d'un atome de fluor sur le carbone portant la charge négative déstabilise cette espèce. En effet, en raison de l'interaction entre l'orbitale p du carbanion et les doublets non liants du fluor, une répulsion des charges déstabilise le carbanion *gem*-fluoré (Schéma 10).¹⁹

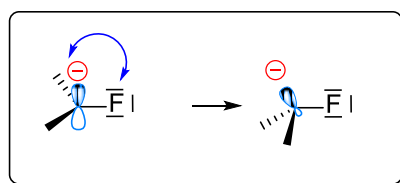


Schéma 10 Effet du fluor sur un carbanion *gem*-fluoré : déstabilisation par répulsion p-n

En revanche, sous l'effet inductif attracteur de l'atome de fluor, la formation d'un carbanion en position β du fluor est possible, les anions générés peuvent cependant facilement conduire à une β -élimination.

¹⁹ Farnham W. B., *Chem. Rev.*, **1996**, 96 (5), 1633-1640.

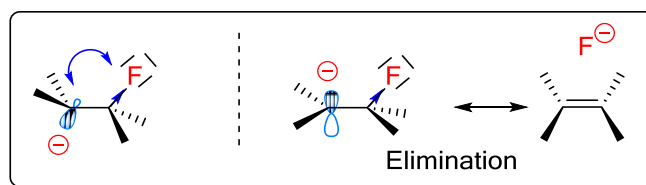


Schéma 11 Stabilisation d'un carbanion β -fluoré et processus d'élimination

Les carbanions *gem*-fluorés peuvent subir un processus d' α -élimination en carbènes, alors que les carbanions β -fluorés subissent facilement des réactions de β -élimination.

Les effets électroniques du fluor pour un groupement trifluométhyle est sensiblement différent. La présence d'une charge positive en α d'un tel groupement est déstabilisant en raison de l'effet électro-attracteur du fluor, en revanche une charge négative par effet inductif et par hyperconjugaison négative est stabilisé.²⁰

- **Radicaux**²¹

La stabilité d'un radical α -fluoré est régie à la fois par l'effet mésomère donneur stabilisant et par l'effet inductif attracteur déstabilisant du fluor. L'énergie de dissociation des liaisons C-H (E_{C-H}) permettant la formation des radicaux $\cdot\text{CH}_2\text{F}$, $\cdot\text{CHF}_2$ et $\cdot\text{CF}_3$ comparée à celle permettant la formation du radical $\cdot\text{CH}_3$ confirme cet effet. Ainsi, le phénomène de stabilisation par effet mésomère donneur pour le radical $\cdot\text{CF}_3$ ne permet pas de compenser, l'effet inductif attracteur des trois atomes de fluor qui prédomine. Par ailleurs, le nombre d'atomes de fluor liés au carbone portant le radical influence la structure adoptée par ces derniers. En effet, un radical méthyle est plan, alors que les radicaux $\cdot\text{CHF}_2$ et $\cdot\text{CF}_3$ ont une structure pyramidale.

Concernant les radicaux β -fluorés, ils sont déstabilisés par les effets inductifs (Tableau 7).

Radicaux	$\cdot\text{CH}_3$	$\cdot\text{CH}_2\text{F}$	$\cdot\text{CHF}_2$	$\cdot\text{CF}_3$	$\cdot\text{CH}_2\text{CH}_3$	$\cdot\text{CH}_2\text{CF}_3$
E_{C-H} (kcal/mol)	104,8	101,2	103,2	106,7	97,7	102,0

Tableau 7 Energie de dissociation de la liaison C-H de dérivés fluorés permettant la formation de radicaux fluorés

²⁰ Dixon D.A., Fukunaga T., Smart B.E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 4027-4031.

²¹ Dolbier W. R. Jr., *Chem. Rev.*, **1996**, 96 (5), 1557-1584.

1.1.3 Le fluor dans les composés organiques naturels

Le fluor est le treizième élément chimique le plus abondant sur Terre et le premier parmi les halogènes et paradoxalement, il est le moins abondant au sein des métabolites des plantes, des champignons et des micro-organismes. Le premier composé organofluoré naturel, le fluoroacétate, fut isolé par Marais en 1943 à partir d'une plante originaire d'Afrique du Sud : le *Dichapetalum cymosum*.²² Des composés azotés fluorés ont également été isolés, tels que l'acide-aminé 4-fluorothréonine, chez la bactérie *Streptomyces cattleya* (Figure 5).²³

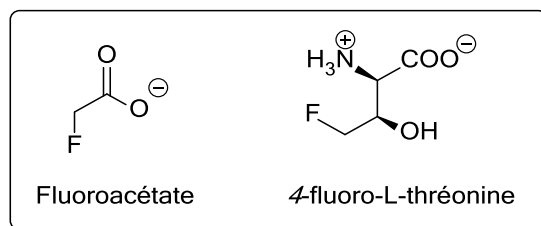


Figure 5 Exemple de deux composés organiques fluorés naturels

Si la biosynthèse du fluoroacétate est connue, en règle générale le mécanisme biochimique de fluoration des composés fluorés naturels n'est pas totalement élucidé.

La fluorinase est pour l'instant l'unique enzyme associée à la synthèse de métabolites secondaires fluorés.²⁴ Cet enzyme a été récemment découverte par D. O'Hagan et ses collaborateurs et isolée de *Streptomyces cattleya*. En présence d'ions fluorure, cette enzyme permet la transformation de la S-adénosyl méthionine en 5'-fluoro-5'deoxyadénosine (5'-FDA), précurseur de l'acide fluoroacétique (Schéma 12).

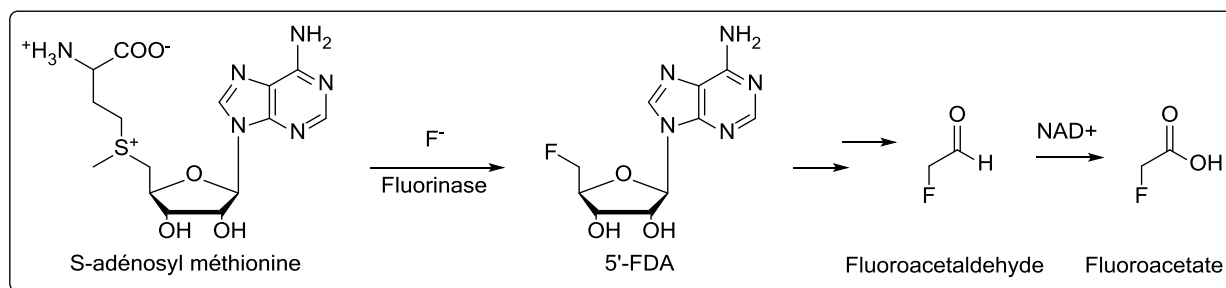


Schéma 12 Biosynthèse de l'acide fluoroacétique

²² a) Marais J. S. C., *Onderstepoort J. Vet. Sci. Anim. Ind.*, **1943**, 18, 203-206. b) Marais J. S. C., *Onderstepoort J. Vet. Sci. Anim. Ind.*, **1944**, 20, 67-43. c) O'Hagan D., Harper D. B., *J. Fluorine Chem.*, **1999**, 100, 127-133.

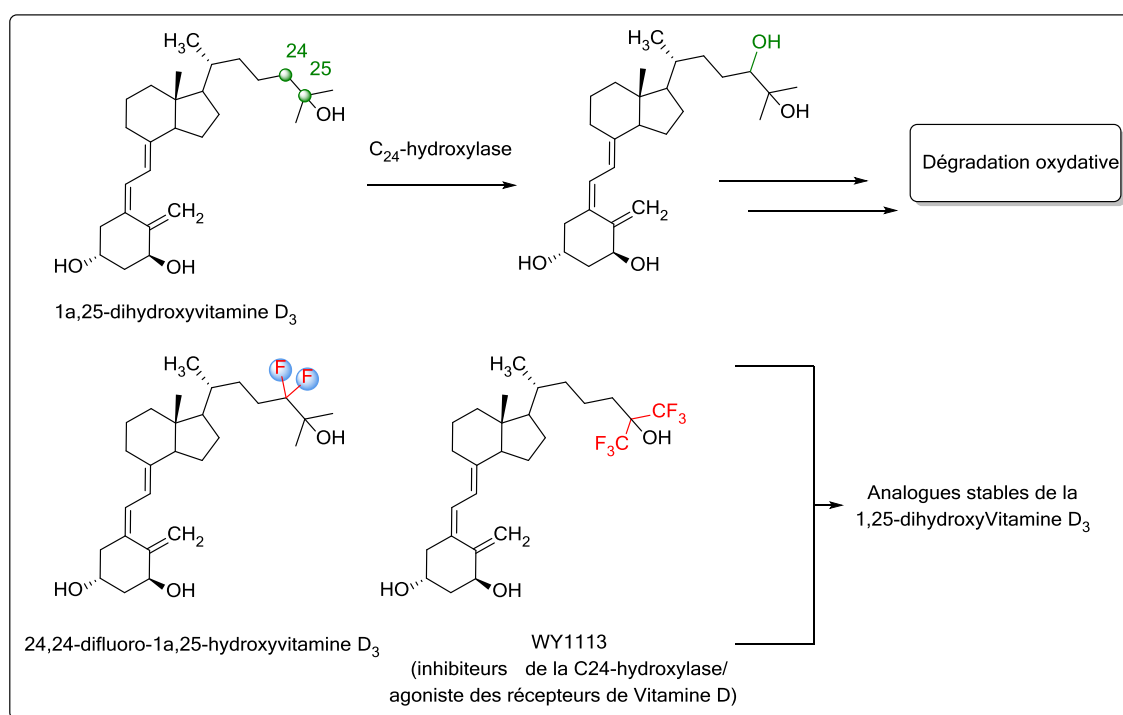
²³ a) Sanada M., Miyano T., Iwadare S., Williamson J. M., Arison B. H., Smith J. L., Douglas A. W., Liesch J. M., Inamine E., *J. Antibiot.*, **1986**, 39 (2), 259-265. b) Morton G. O., Lancaster J. E., Van Lear G. E., Fulmor W., Meyer W. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91 (6), 1535-1537. c) Harsanyi A.; Sandford G., *Green Chem.*, **2015**, 17 (4), 2081-2086.

²⁴ a) O'Hagan D., Schaffrath C., Cobb S.L., Ghamilton J.T.G, Murphy C.D., *Nature*, **2002**, 416, 279-279. b) Dong C.J., Huang F.L., Deng H., Schaffrath C., Spencer J.B., O'Hagan D., Naismith J. H., *Nature*, **2004**, 427, 561.

.I.1.4 Intérêt du fluor et des composés fluorés en chimie médicale

.I.1.4.1 Stabilité métabolique²⁵

La liaison C-F est une liaison plus forte que la liaison C-H. De ce fait, elle peut jouer un rôle important dans la conception de molécules bioactives en « bloquant » les positions métaboliques.²⁶ A titre d'exemple, la 1,25-dihydroxyvitamine D₃ [1, 25 (OH)₂D₃] est un analogue de la vitamine D qui intervient dans la régulation de la balance calcium/phosphate. Récepteur de la vitamine D, elle a été utilisée pour le traitement de désordre cellulaire hyperprolifératif. Cependant la coupure de la chaîne latérale initié par l'hydroxylation en position C24 par l'enzyme mitochondriale, la vitamine D-24 hydrolase, est observé. Afin d'éviter cette dégradation des analogues ont été synthétisés. Ainsi dans la 24,24-difluoro-1a,25-hydroxyvitamine D₃ (WY113) la substitution des deux hydrogènes en position C24 par deux atomes fluor stabilise la molécule (Schéma 13).



²⁵ a) Eelen G., Verlinden L., Bouillon R., De Clercq P., Muñoz A., Verstuyf A., *J. Steroid Biochem.*, **2010**, 121 (1 - 2), 417-419. b) Miyamoto Y., Shinki T., Yamamoto K., Ohya Y., Iwasaki H., Hosotani R., Kasama T., Takayama H., Yamada S., Suda T., *J. Biol. Chem.*, **1997**, 272 (22), 14115-14119.

²⁶ Niel van M. B., Collins I., Beer M. S., Broughton H. B., Cheng S. K. F., Goodacre S. C., Heald A., Locker K. L., MacLeod A. M., Morrison D., Moyes C. R., O'Connor D., Pike A., Rowley M., Russell M. G. N., Sohal B., Stanton J. A., Thomas S., Verrier H., Watt A. P., Castro J. L., *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 2087-2104.

Schéma 13 Exemple de stabilité métabolique induite par la présence d'atomes de fluor

Les études réalisées sur WY1113 ont montré une diminution au niveau des problèmes d'hypercalcémie auparavant observés avec [1,25(OH)₂D₃]. Ainsi, par son action antiproliférative et pro-différenciative sur les cellules cancéreuses du côlon chez l'homme, cette molécule difluorée est en cours d'étude clinique pour lutter contre le cancer du côlon et le maintien du cytosquelette des cellules.²⁷

.I.1.4.2 Effet du fluor sur la biodisponibilité

Le fluor, en plus de pouvoir « bloquer » des positions métabolisables, peut permettre d'influencer la biodisponibilité d'un principe actif. A titre d'exemple, on peut citer les travaux réalisés par Sehon et ses collaborateurs²⁸ dans le cadre de la recherche de nouveaux composés anti-hypertenseurs. L'impact de la substitution de certaines positions du motif dihydropyrimidine d'inhibiteurs de kinase a été montré. L'incorporation d'un atome de fluor en position C-6 du motif pyrimidine ne modifie pas l'IC₅₀ par rapport à son analogue non fluoré, mais augmente fortement sa biodisponibilité au sein de l'organisme. En effet, en l'absence de fluor en position C-6 la biodisponibilité est de 7 % contre 49 % pour le principe actif fluoré (Figure 6). Le 6-fluoroindazole-ROCK 1 est employé dans le traitement des maladies cardiovasculaire, contre l'hypertension artérielle, grâce à son action inhibitrice sur les protéines Rho Kinase.²⁹

²⁷ LoGrasso P. V., Feng Y., *Curr Top Med Chem.*, **2009**, 9, 704-723.

²⁸ Sehon C. A., Wang G. Z., Viet A. Q., Goodman K. B., Dowdell S. E., Elkins P. A., Semus S. F., Evans C., Jolivet L. J., Kirkpatrick R. B., Dul E., Khandekar S. S., Yi T., Wright L. L., Smith G. K., Behm D. J., Bentley R., Doe C. P., Hu E.; Lee D., *J. Med. Chem.*, **2008**, 51 (21), 6631-6634.

²⁹ Rho est une protéine jouant un rôle dans la transmission des signaux intracellulaires/prolifération et différenciation cellulaire/organisation du cytosquelette d'actine.

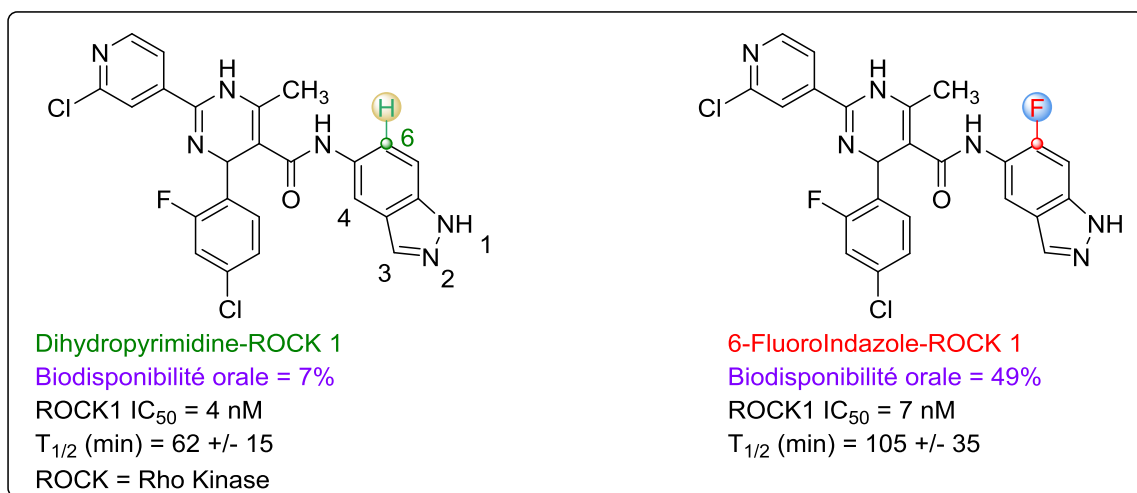


Figure 6 Dihydropyrimidine-ROCK 1 et 6-fluoroindazole-ROCK 1/inhibiteurs de kinases Rho

.II Formation de liaisons Csp³-F *via* l'activation de liaisons Csp³-H

A l'heure actuelle les industriels et les chercheurs sont toujours en quête de nouveaux agents et de méthodes de fluoration. Il existe de nombreuses méthodes de fluoration, électrophiles, nucléophiles ou encore radicalaires. La majorité des réactifs fluorants ont pour origine l'acide fluorhydrique. Le schéma 14 illustre sommairement les agents de fluoration classiquement utilisés lors de réactions de fluoration électrophiles ou nucléophiles. Les réactions radicalaires nécessitent que le substrat soit au préalable transformé *in situ* en radical puis fluoré.

Dans le cadre de cette étude, seules les méthodes permettant de réaliser la fluoration directe de liaisons Csp³-H ou Csp³-C seront présentées.³⁰

³⁰ Qui G., Wu J., *Org. Chem. Front.*, **2015**, 2, 169-178.

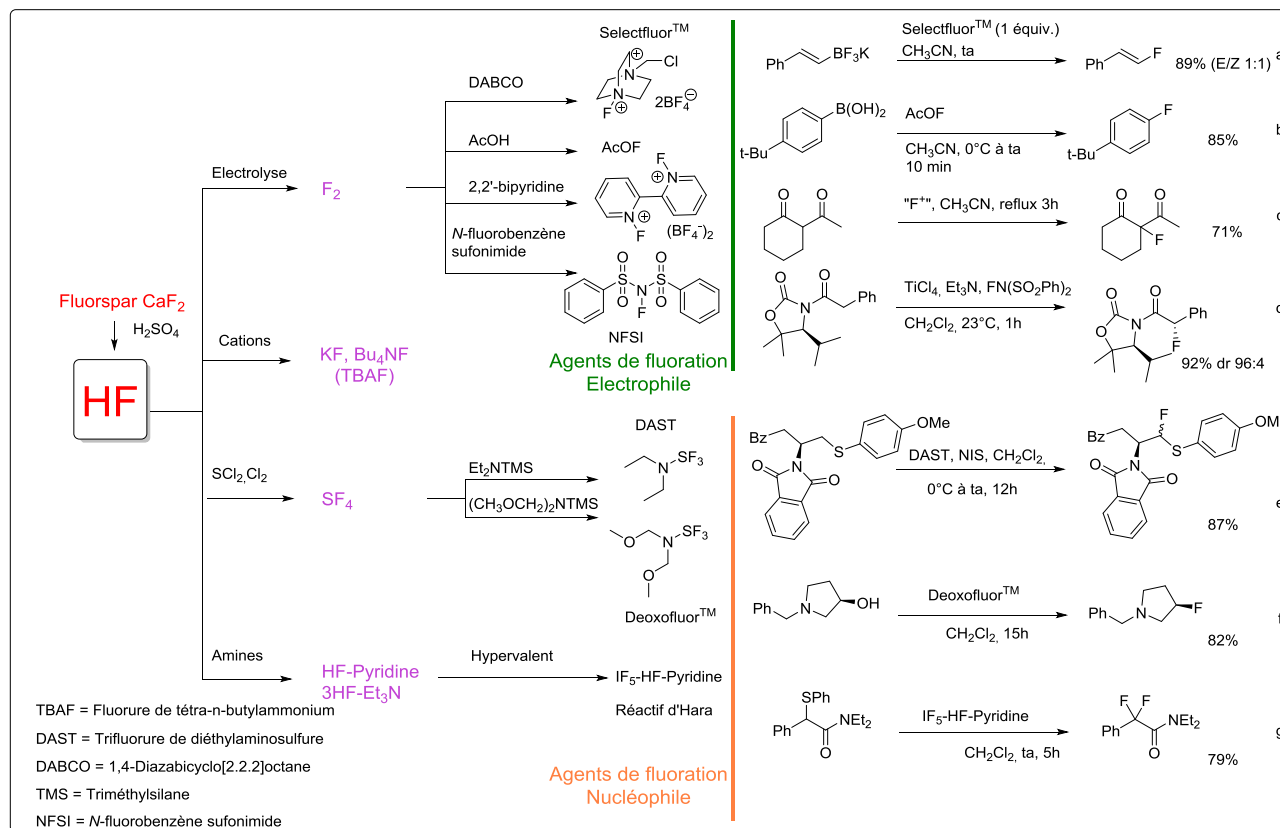


Schéma 14³¹ Source de fluor et agent de fluoration²³

³¹ a) N. A. Petasis, A. K. Yudin, I. A. Zavialov, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *Synlett* **1997**, 606-608. b) Inna Vints, Julia Gatenyo, and Shlomo Rozen, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 11794-11797. c) Adachi K., Ohira Y., Tomizawa G., Ishihara S., Oishi S., *J. Fluorine Chem.*, **2003**, 120, 173-183. d) Alvarado J., Herrmann A. T., Zakarian A., *J. Org. Chem.*, 2014, 79, 13, 6206-6220. e) Chen H., Hu Z., Zhang J., Liang G., Xu B., *Tetrahedron*, **2015**, 71, 2089-2094. f) Singh R. P., Shreeve J. M., *J. Fluorine Chem.*, **2002**, 116, 23-26. g) Hara S., Monoi M., Umemura R., Fuse C., *Tetrahedron*, **2012**, 68, 10145-10150.

La nature et les transformations enzymatiques sont souvent source d'inspiration. Les enzymes cytochromes P450 sont capables d'activer sélectivement des liaisons Csp^3-H de molécules simples pour accéder à des molécules plus complexes, en dépit du caractère inerte de la liaison Csp^3-H . Afin de mimer ces systèmes, de nombreuses méthodes d'activation de liaisons Csp^3-H ont été mises au point.³² Appliquer ces méthodes à la fluoration directe de liaisons Csp^3-H est un des challenges actuels en chimie du fluor.³³

Les challenges de la fluoration de liaisons Csp^3-H résident d'une part, dans le caractère inerte de cette liaison et d'autre part, dans la sélectivité du site d'activation, sélectivité qui peut être partiellement contrôlée par la présence de groupes fonctionnels ou encore à l'aide de ligands spécifiques (Schéma 15).

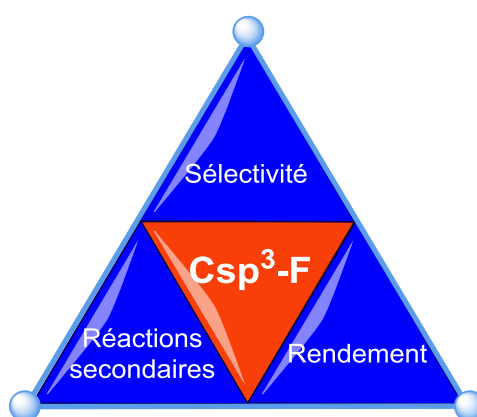


Schéma 15 Difficultés associées à la fluoration de liaisons Csp^3-H

Il est nécessaire de classer, en premier lieu les différents types de réactions de fluoration de liaisons Csp^3-H .

Ces réactions peuvent être classées en fonction de leur mode d'activation, à savoir :

- Activation *via* des métaux de transitions
 - Position enrichie en électron
 - Position β de fonction
- Photocatalyse
- Activation électrophile et superélectrophile

³² a) Crabtree R. H., *Chem. Rev.*, **1985**, 85, 245. b) *C-H Transformation: Application in Organic Synthesis*; Dyker G., Wiley-VCH: Weinheim, **2005**. c) Li C.-J., *Acc. Chem. Res.*, **2009**, 42, 335. d) Pan S. C., *Beilstein J. Org. Chem.*, **2012**, 8, 1374–1384. e) Li H., Li B.-J., Shi Z.-J., *Catal. Sci. Technol.*, **2011**, 1, 191-206. f) Jazsar R., Hitec J., Renaudat A., Sofack-Kreutzer J., Baudoin O., *Chem.-Eur. J.*, **2010**, 16, 2654.

³³ a) Lin A., Huehls C. B., Yang J., *Org. Chem. Front.*, **2014**, 1, 434-438. b) Sibi M. P., Landais Y., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3570-3572.

.II.1 Activation *via* un intermédiaire radicalaire ou un intermédiaire de complexe métallique

.II.1.1 *Décarboxylation (méthode indirecte)*

Bien que la fluorodécarboxylation n'entre pas dans les réactions de fonctionnalisation de liaisons Csp^3-H (fonctionnalisation de liaisons C-C), le fort potentiel démontré par ces méthodes nous amène à la décrire dans cette introduction bibliographique.

Grakauskas³⁴ décrit pour la première fois, en 1969, une réaction de décarboxylation/fluoration, en présence de fluor élémentaire F_2 en milieu aqueux. Ainsi, des sels d'acide carboxylique, tel que le sodium méthyl adipate conduit à la formation du 5-fluoropentanoate de méthyle, avec 14% de rendement (Schéma 16).

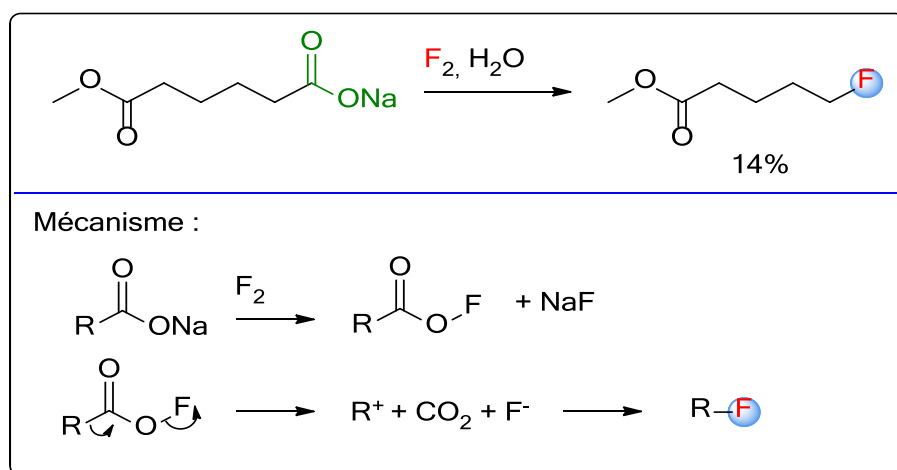


Schéma 16 Fluorodécarboxylation dans l'eau en présence de F_2

Le mécanisme proposé par les auteurs est de type ionique basé sur la formation intermédiaire d'hypofluorite d'acyle qui après décarboxylation conduit à la fluoration du cation généré. Cependant, un mécanisme radicalaire selon une réaction de type Hunsdiecker peut également être envisagé. Patrick³⁵ et ses collaborateurs décrivent en effet une méthode de fluorodécarboxylation *via* un processus radicalaire sur des acides carboxyliques tertiaires dans le cas de radicaux stabilisés. Cette méthode nécessite du difluorure de Xenon (XeF_2) pour fluorer *in situ* en position benzylique ou tertiaire le radical formé à partir d'acide carboxylique

³⁴ Grakauskas V., *J. Org. Chem.*, **1969**, 34 (8), 2446-2450.

³⁵ a) Patrick T. B., Johri K. K., White D. H., *J. Org. Chem.*, **1983**, 48 (22), 4158-4159. b) Patrick T. B., Johri K. K., White D. H., Bertrand W. S., Mokhtar R.; Kilbourn M. R., Welch M. J., *Can. J. Chem.*, **1986**, 64 (1), 138-141. c) Patrick T. B., Khazaeli S., Nadji S., Hering-Smith K.; Reif D., *J. Org. Chem.*, **1993**, 58 (3), 705-708.

(Schéma 17). On peut noter, que la perte de chiralité en position benzylique est en accord avec le mécanisme radicalaire proposé.

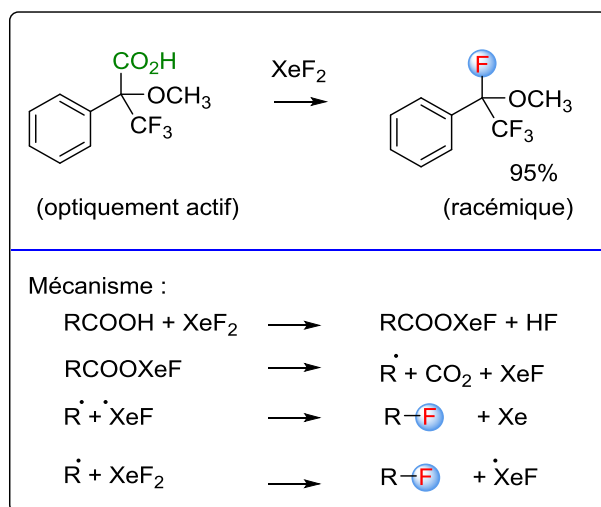


Schéma 17 Fluorodécarboxylation avec du difluorure de Xénon

Afin de pallier à la toxicité des agents fluorants F_2 ou XeF_2 et surtout à leur manque de tolérance pour une grande variété de groupes fonctionnels, Li³⁶ et ses collaborateurs ont développé une méthode catalytique de décarboxylation en utilisant du nitrate d'argent AgNO_3 en présence de Selectfluor® pour accéder directement aux composés fluorés, à partir d'acides carboxyliques.

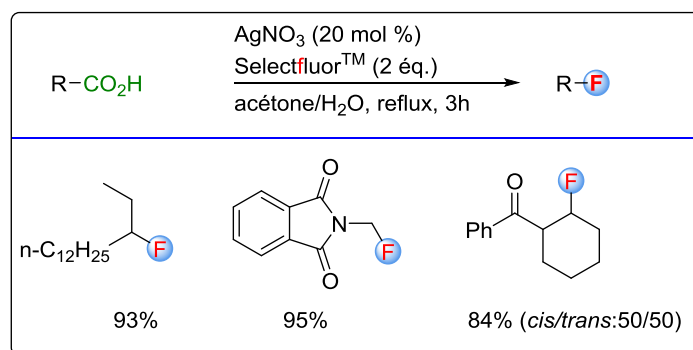


Schéma 18 Fluorodécarboxylation d'acides carboxyliques catalysée par du nitrate d'argent

Se basant sur des études cinétiques et spectroscopiques, les auteurs proposent un mécanisme radicalaire cationique. Après formation de carboxylate d'argent, celui-ci est oxydé en Ag(II) par le Selectfluor®.

³⁶ Yin F., Wang Z., Li Z., Li C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134 (25), 10401-10404.

Une décarboxylation conduit ensuite à la formation du radical et l'argent est régénéré au degré d'oxydation I. Le radical généré permet la rupture de la liaison N-F du Selectfluor® pour former le composé fluoré et le radical cation du Selectfluor®.

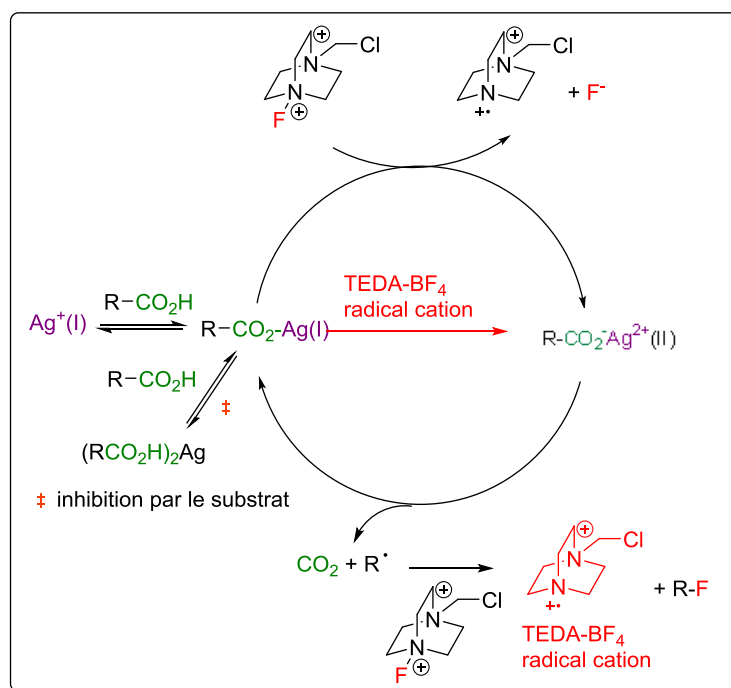


Schéma 19 Mécanisme de fluoration catalysé au nitrate d'argent

Cette méthode est applicable à une grande variété de groupes fonctionnels avec une bonne sélectivité et d'excellents rendements.

Sammis³⁷ et Paquin ont également développé une méthode de fluorodécarboxylation de dérivés d'acides (α fluorés) conduisant à la formation de (di)fluoroéthers en utilisant de la soude et le Selectfluor® (Schéma 20). Cette réaction est initiée par photoexcitation des substrats carboxylates. Ensuite un transfert monoélectronique (SET) entre cet intermédiaire excité et le Selectfluor® conduit au cation radical. Celui-ci subit alors une décarboxylation pour donner l'un des intermédiaires **B**. Suivant l'intermédiaire généré, l'étape de fluoration en présence de Selectfluor® est ensuite radicalaire ou ionique.

³⁷ Leung J. C. T., Chatalova-Sazepin C.; West J. G.; Rueda-Becerril M.; Paquin J.-F.; Sammis G. M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51 (43), 10804-10807.

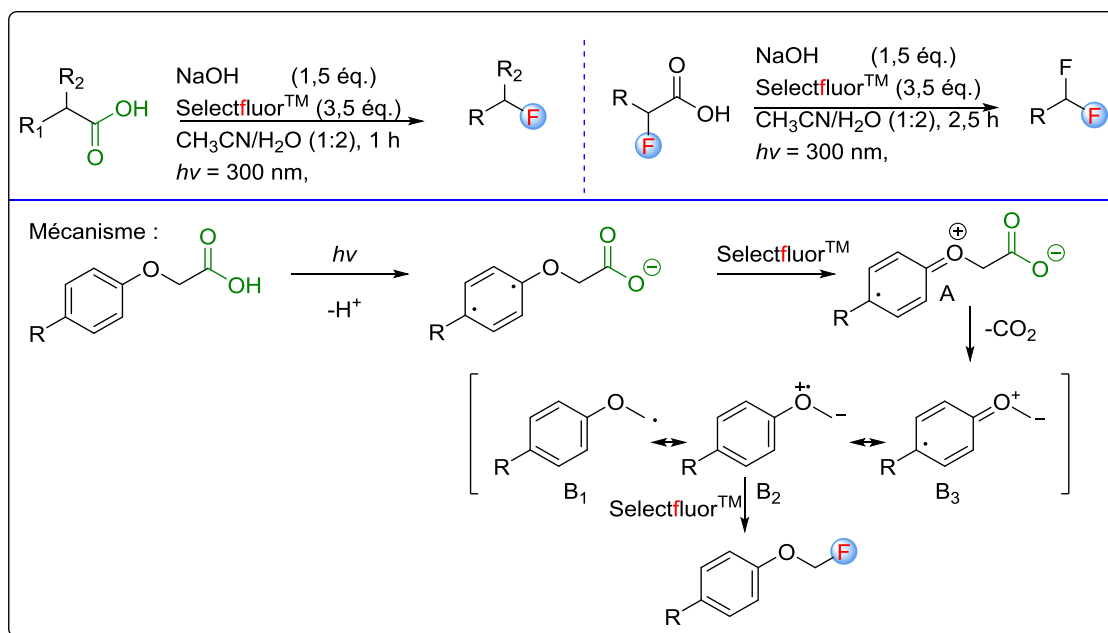


Schéma 20 Mécanisme général de photo-fluorodécarboxylation de dérivés d'acides carboxyliques

Gouverneur³⁸ a ensuite étendu cette méthode aux acides carboxyliques benzyliques difluorés et l'a appliquée à la synthèse de composés trifluorométhylés marqués par du fluor 18 (¹⁸F) (Schéma 21).

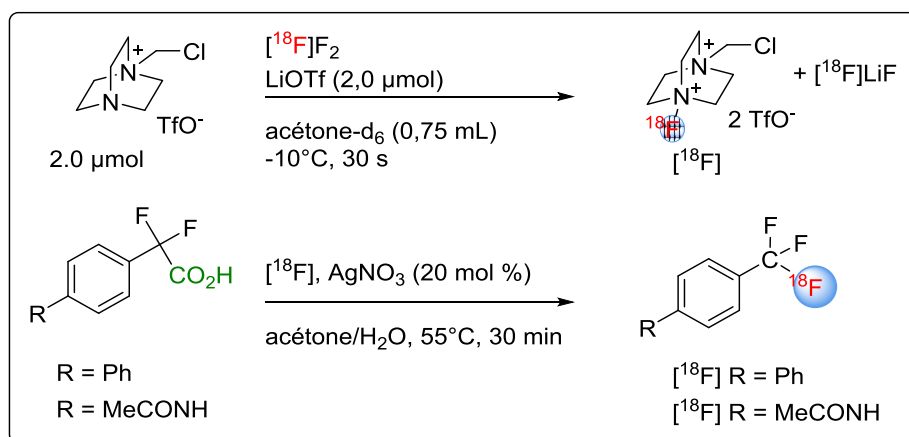


Schéma 21 Synthèse de composés trifluorométhylés marqués

Récemment, Paquin et Sammis ont également reporté le premier exemple de formation de liaisons $\text{Csp}^3\text{-F}$ après réaction de fluorodécarboxylation impliquant un processus photoredox

³⁸ Mizuta S., Stenhagen I. S. R., O'Duill M., Wolstenhulme J., Kirjavainen A. K., Forsback S. J., Tredwell M., Sandford G., Moore P. R., Huiban M., Luthra S. K., Passchier J., Solin O., Gouverneur V., *Org. Lett.*, **2013**, 15 (11), 2648-2651.

catalytique avec un catalyseur de ruthénium $\text{Ru}(\text{bpy})_3(\text{PF}_6)_2$ en présence Selectfluor® (Schéma 22).³⁹

Le photocatalyseur est oxydé par le Selectfluor® *via* un processus dit SET (Single Electron Transfert) par irradiation par lumière visible émettant à 500 Watts.

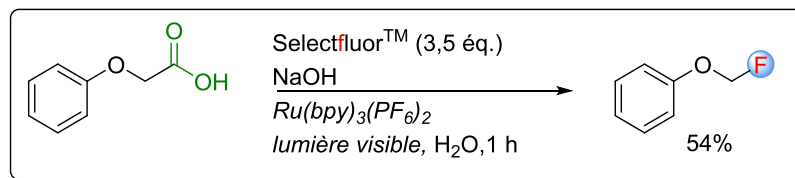


Schéma 22 Réaction photoredox de fluoration catalysée par un catalyseur à base de Ruthénium

Utilisant un catalyseur à base d'Iridium, MacMillan a récemment montré que la fluorodécarboxylation par catalyse photoredox pouvait être appliquée à une multitude d'acides carboxyliques aliphatiques y compris azotés (Schéma 23).⁴⁰

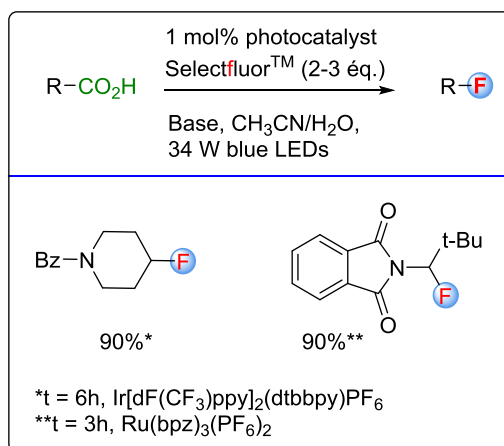


Schéma 23 Fluorodécarboxylation d'acides carboxyliques aliphatiques azotés *via* une réaction photoredox

.II.1.2 Fluoration de liaisons $\text{Csp}^3\text{-H}$ par catalyse par des métaux de transition

L'utilisation des métaux de transition comme catalyseurs dans les réactions de formation de liaison $\text{Csp}^3\text{-F}$ a connu un essor considérable au cours des dix dernières années. Divers métaux sont employés et l'utilisation de certains d'entre eux sera décrite ci-après.

³⁹ Rueda-Becerril M., Chatalova Sazepin C., Leung J. C. T., Okbinoglu T., Kennepohl P., Paquin, J.-F., Sammis G. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134 (9), 4026-4029.

⁴⁰ Ventre S., Petronijevic F. R., MacMillan D. W. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137 (17), 5654–5657.

.II.1.2.1 Utilisation de catalyseurs de Palladium

- Premières études

Le groupe de Sanford⁴¹ est l'un des pionniers dans le domaine de l'activation de liaisons Csp^3-H utilisant du palladium comme catalyseur pour la fluoration de ces liaisons. Ainsi, il développa une méthode catalytique pour former des liaisons Csp^3-H en position benzylique employant du palladium acétate ($Pd(OAc)_2$), avec du tétrafluoroborate de *N*-fluoro-2,4,6-triméthylpyridinium, comme source de fluor électrophile à chaud et sous microonde (Schéma 24).⁴²

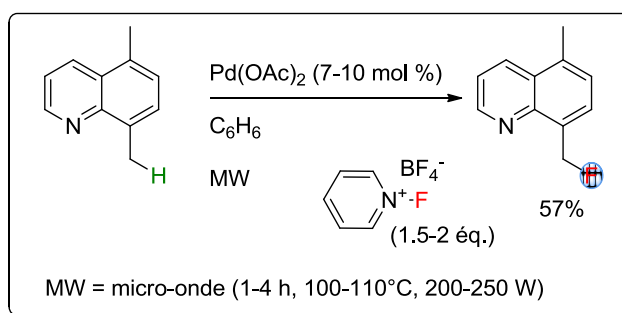


Schéma 24 Fluoration de liaisons Csp^3-H catalysé par des catalyseurs de Palladium

Les études suivantes ont permis de confirmer le passage par un complexe fluoré de palladium IV extrêmement réactif qui, après élimination réductrice permet la formation de la liaison Csp^3-F (Schéma 25). A noter que des complexes de palladium IV analogues ont été également exploités pour l'activation de liaisons Csp^2-H .⁴³

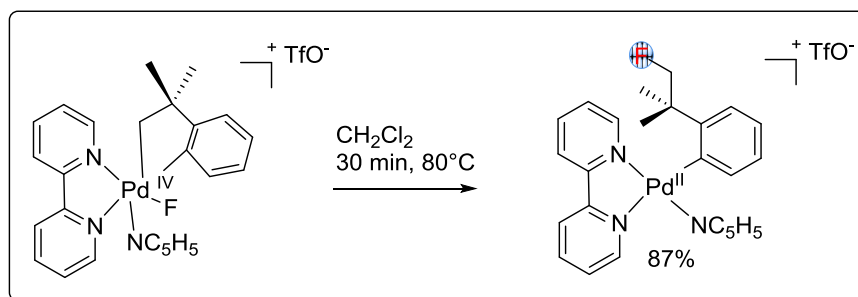


Schéma 25 Elimination réductrice et formation de la liaison C-F

⁴¹ Racowski J. M., Gary J. B., Sanford M. S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51 (14), 3414-3417.

⁴² Hull K. L., Anani W. Q., Sanford M. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128 (22), 7134-7135.

⁴³ a) Furuya T., Benitez D., Tkatchouk E., Strom A. E., Tang P., Goddard III W. A., Ritter T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132 (11), 3793-3807. b) Neumann C.N., Tobias Ritter T., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54, 3216-3221.

- β -fluoruration directe de liaisons Csp^3-H d'alkyles

La régiosélectivité de l'activation/fluoruration catalysée par des complexes de Pd peut être contrôlée à l'aide de groupements directeurs situés en position β de la liaison C-H « à activer » (Schéma 26).

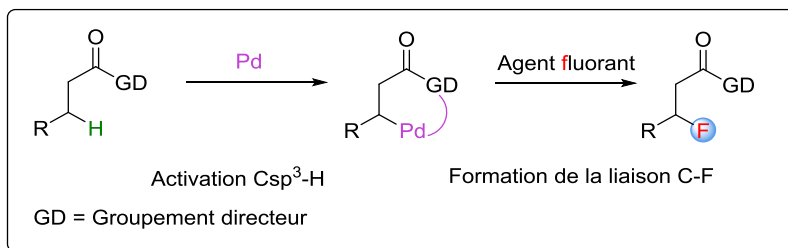


Schéma 26 Principe général de la β -fluoruration directe de liaisons Csp^3-H

Récemment, la combinaison de ligands de type quinoline et d'un groupement directeur de type amide a permis d'effectuer régiosélectivement la fluoruration de liaisons C-H de dérivés d'acides aminés.⁴⁴ Cette réaction est également en faveur d'une orientation anti des liaisons C-N et C-F.

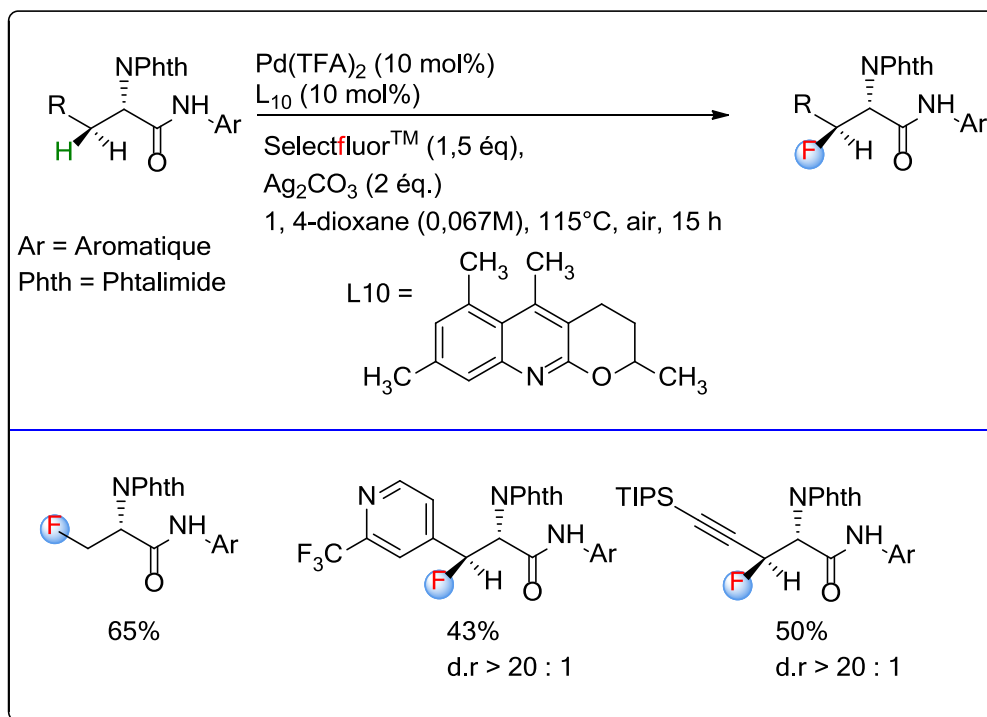


Schéma 27 Synthèse de dérivés β -fluorés d'acides aminés

⁴⁴ Zhu R-Y., Tanaka K., Li G. C., He J., Fu H-Y., Li S-H., Yu J. Q, *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137 (22), 7067-7070.

Dans le même temps, utilisant un auxiliaire 2-(pyridine-2-yl)-isopropylamine, les acides aminés sont dérivatisés en amides par Shi⁴⁵. L'utilisation de tels substrats permet de façon analogue d'orienter la régiosélectivité de la réaction. En effet cet auxiliaire bidentate favorise la formation d'un palladacycle intermédiaire **A**, et donc oriente la régiosélectivité de l'activation de la liaison C-H en position β de l'atome d'azote de l'acide aminé. Après fluoruration par le Selectfluor®, un intermédiaire cationique **B** pentacoordiné Pd(IV)-fluor est formé. Cet intermédiaire fortement déstabilisé par gêne stérique est très réactif et favorise l'élimination réductrice et la formation de la liaison carbone-fluor (Schéma 28).

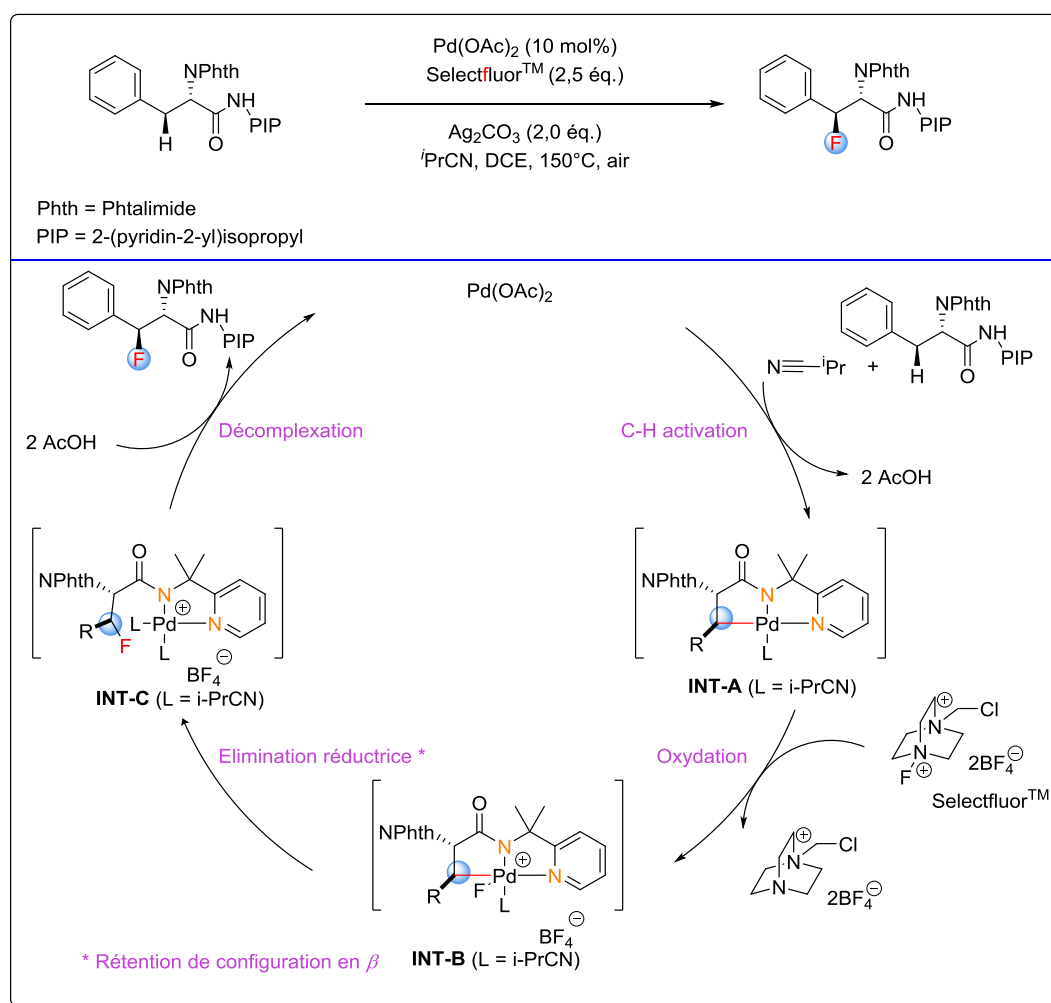


Schéma 28 Fluoruration de liaisons Csp^3 -H catalysée par des complexes de palladium

De façon analogue aux travaux cités précédemment, il est intéressant de noter la forte diastéréosélectivité de la réaction. Celle-ci est due à la formation du complexe de palladium II (**Int-A**), où les groupements alkyles et azotés s'orientent de façon antipériplanaire de façon à

⁴⁵ Zhang Q., Yin X-S., Chen K., Zhang S-Q., Shi B-F., *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137, 8219-8226.

diminuer les contraintes stériques. Une telle réaction a été exploitée de façon concomitante par le groupe de Ge avec le même succès.⁴⁶

.II.1.2.2 Utilisation de catalyseurs d'Argent

En 2014, Tang⁴⁷ et ses collègues mettent au point une méthode d'activation oxydative en position benzylique Csp^3 -H catalysée par l'argent permettant la synthèse d'arènes difluorométhylés. L'argent II généré active alors la liaison Csp^3 -H benzylique et permet la formation d'un radical qui est ensuite piégé par le Selectfluor[®].

Ils utilisent pour cela, le nitrate d'argent en présence de Selectfluor[®]. Le persulfate de sodium (NaS_2O_8) est utilisé comme oxydant de l'argent I en argent II, pour la synthèse de composés difluorés suivant un mécanisme radicalaire. Un grand nombre variété de substrats est compatible avec cette méthode, les rendements allant de 42% à 93% (Schéma 29).

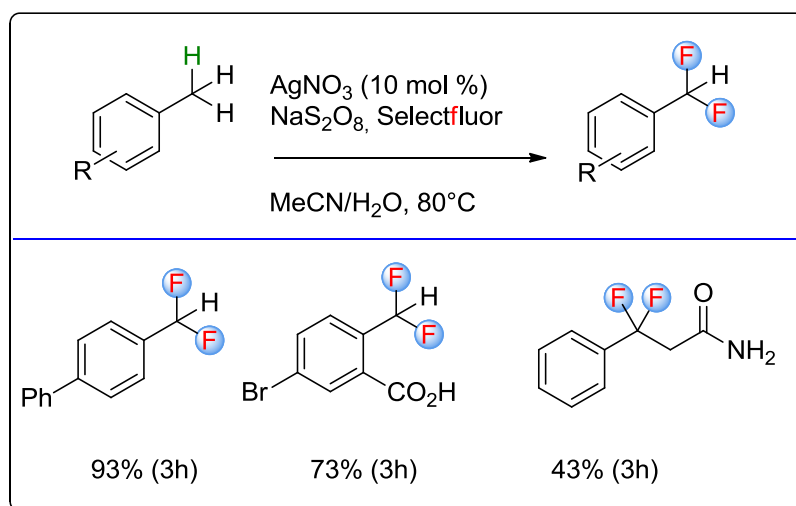


Schéma 29 Fluoration de liaisons Csp^3 -H catalysée par l'argent

.II.1.2.3 Utilisation de catalyseurs de Fer

Lectka⁴⁸ et ses collaborateurs obtiennent quant à eux une large variété de produits fluorés en position benzylique après activation de liaisons Csp^3 -H par un complexe de fer ferreux $[Fe(II)]$ et de Selectfluor[®] (Schéma 30). Les auteurs notent cependant la gêne représentée par la présence d'atome d'azote au sein du substrat de départ. En raison de la

⁴⁶ Miao J., Yang K., Kurek M., Ge H., *Org. Lett.*, **2015**, 17 (15), 3738-3741.

⁴⁷ Xu P., Guo S., Wang L., Tang P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, 53 (23), 5955-5958.

⁴⁸ Bloom S., Pitts C. R., Woltornist R., Griswold A., Holl M. G., Lectka T., *Org. Lett.*, **2013**, 15 (7), 1722-1724.

compétition avec la réaction de *N*-fluoration, les composés azotés ne sont pas compatibles avec cette méthode.

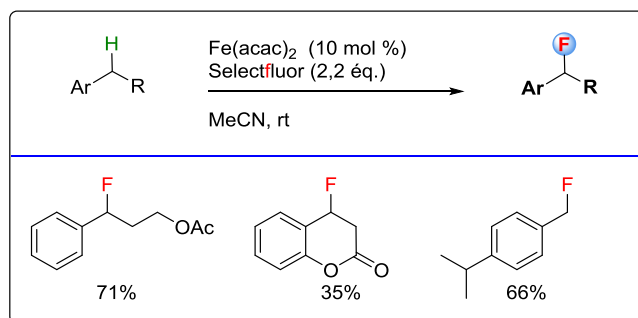


Schéma 30 Fluoration de liaisons Csp^3 -H catalysée par des catalyseurs de fer

.II.1.2.4 Utilisation de catalyseurs de Manganèse

Groves met à jour une nouvelle voie de synthèse permettant l'activation/fluoration de positions benzyliques en utilisant des complexes de porphyrine de manganèse. Une large gamme de composés naturels et de synthèse est compatible avec cette méthode permettant la formation directe des analogues fluorés.⁴⁹

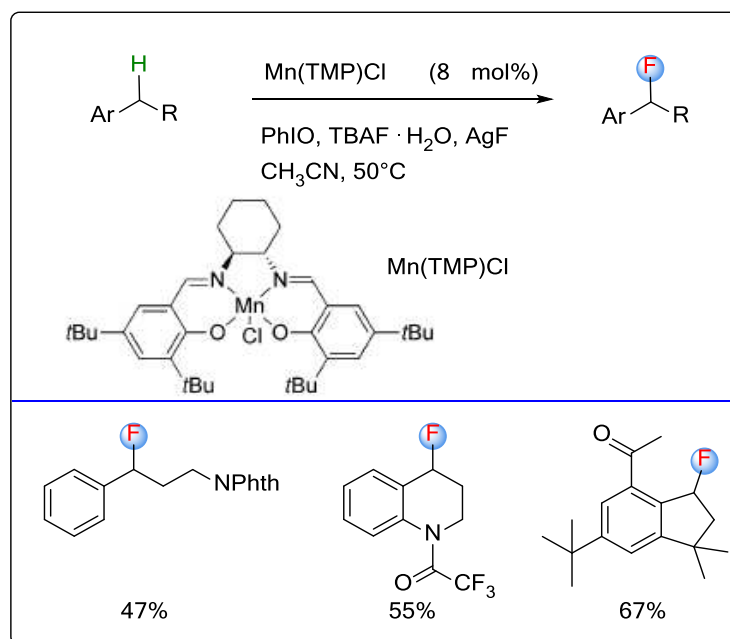


Schéma 31 Fluoration de liaisons Csp^3 -H en position benzylique catalysée par des catalyseurs de porphyrine de manganèse

⁴⁹ a) Liu W.; Huang X.; Cheng M.-J.; Nielsen R. J.; Goddard W. A.; Groves J. T., *Science*, **2012**, 337 (6100), 1322-1325. b) Lu W., Groves J. T., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 6024-6027.

La fluoration des liaisons Csp^3-H est rendue possible en utilisant un complexe de porphyrine de manganèse encombré, $AgF/TBAF \cdot 3H_2O$ comme source d'ions fluorure et de l'oxydant $PhIO$ qui initie l'oxydation de Mn^{III} en l'intermédiaire Mn^V (Schéma 31).

L'abstraction de l'hydrogène en position benzylique engendre la formation d'un intermédiaire radicalaire qui est piégé avec le fluor de l'espèce « $Mn^{IV} (TMP)-F_2$ » dont l'existence a été prouvée par analyse DRX des cristaux correspondants (Schéma 32).

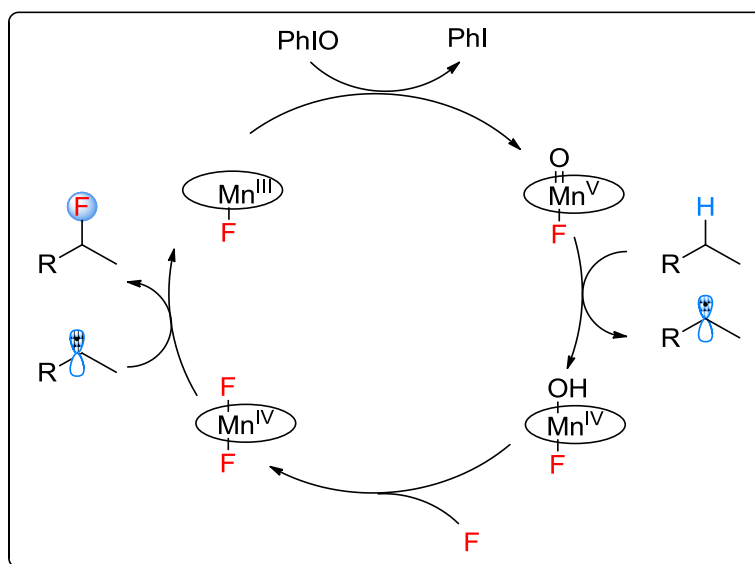


Schéma 32 Mécanisme réactionnel de fluoration radicalaire proposé par Groves

Cette méthode a ensuite été exploitée pour générer directement les composés fluorés marqués avec du fluor 18, ouvrant la voie à de nombreuses perspectives.⁵⁰

.II.1.2.5 Utilisation de catalyseurs de Cuivre

Le groupe de Lectka a également étudié la fluoration par activation de liaisons Csp^3-H via l'utilisation d'un système catalytique à multiples composants pour atteindre une grande sélectivité de fluoration que ce soit en série benzylique, allylique ou encore aliphatique.

Ce système est constitué d'un complexe de cuivre formé par la *N,N*-bis(phénylméthylène)-1,2-éthanediamine (BPMED), l'iodure de cuivre (CuI) et la *N*-hydroxyphthalimide (NHPI).

⁵⁰ Huang X., Liu W., Ren H., Neelamegam R., Hooker J. M., Groves J. T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136 (19), 6842-6845.

Les auteurs suggèrent qu'un mécanisme de type radicalaire est à l'origine des excellents rendements obtenus sur les alcanes et les dérivés allyliques et des rendements plus modestes observés avec les composés benzyliques.⁵¹

Le NHPI joue le rôle de co-catalyseur qui, par une réaction redox en présence de KI, mène à un radical de *N*-oxyl phtalimide qui initie la réaction de fluoruration. L'additif (KB(C₆F₅)₄) favorise la réaction en augmentant la solubilité du Selectfluor[®] (Schéma 33).

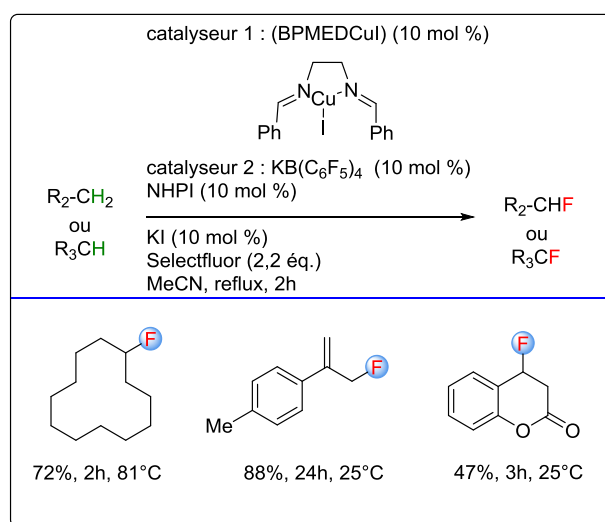


Schéma 33 Fluoruration radicalaire de liaison C-H alkyles

Récemment, le groupe de Lectka a étudié de façon approfondie cette réaction afin de proposer un mécanisme réactionnel. Cette activation/fluoruration de liaisons C^{sp}³-H reposerait sur un mécanisme radicalaire initié par un transfert monoélectronique du complexe de cuivre I au Selectfluor[®].⁵²

.II.1.3 Photocatalyse

Une autre alternative est une approche photocatalysée utilisant un photocatalyseur organique ou inorganique et un donneur de fluor. C'est ainsi que Mallouk⁵³ et ses collègues par une réaction photochimique à l'aide de TiO₂/AgF parviennent à fluorer une position tertiaire (Schéma 34).

⁵¹ Bloom S., Pitts C. R., Miller D. C., Haselton N., Holl M. G., Urheim E., Lectka T., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51 (42), 10580-10583.

⁵² Pitts C. R., Bloom S., Woltornist R., Auvenshine D. J., Ryzhkov L. R., Siegler M. A., Lectka T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, 136 (27), 9780-9791.

⁵³ Wang C. M.; Mallouk T. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112 (5), 2016-2018.

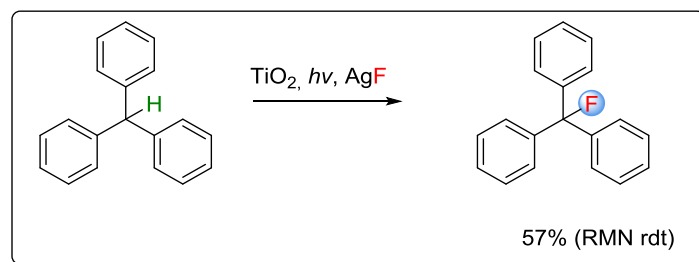


Schéma 34 Fluoration photocatalysée en présence d'oxydes de titane

Le dioxyde de titane est un oxydant semi-conducteur qui favorise le transfert monoélectronique conduisant aux produits désirés (Schéma 35).

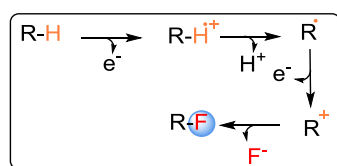


Schéma 35 Réaction redox impliquée lors du processus de fluoration

La réaction de photooxydation se produit à la surface et la réaction de fluoration implique l'attaque d'un ion fluorure sur le radical cation ou sur le carbocation formé.

Chen⁵⁴ a quant à lui développé une nouvelle réaction de formation de liaisons $\text{Csp}^3\text{-F}$ en position benzylique avec d'excellents rendements par voie photo-catalytique par utilisation de lumière visible.

Les aromatiques déficients en électrons tout comme ceux enrichis en électrons par des groupements respectivement électroattracteurs et électrodonneurs sont tolérés par cette méthode et l'éventail des produits synthétisés est très important (Schéma 36).

⁵⁴ Xia J.-B.; Zhu C.; Chen C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, 135 (46), 17494-17500.

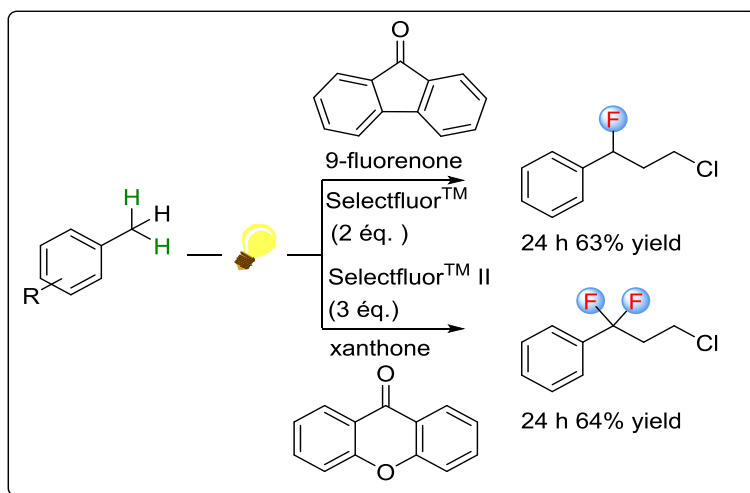


Schéma 36 Fluoruration directe photocatalysée par l'utilisation de diarylcétones

Les photo-catalyseurs, dans ce cas les diarylcétones, réagissent avec les substrats pour arracher sélectivement un ou des hydrogène(s) en position benzylique. Ces intermédiaires réagissent avec le Selectfluor[®] pour conduire aux composés monofluorés et également pour la première fois à des composés difluorés (Schéma 37).

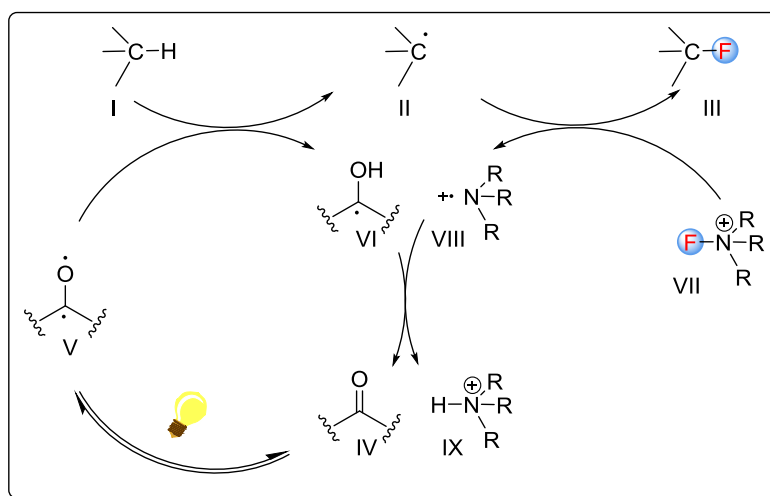


Schéma 37 Mécanisme de photo-fluoruration en position benzylique de liaisons Csp³-H

Britton⁵⁵ a développé l'activation de liaisons non activées Csp³-H avec un système de polyoxométalates, comme photo-catalyseurs. Il s'agit d'un sel de tétrabutylammonium tungstate TBADT en présence de NFSI utilisé, comme agent de transfert d'atome de fluor, sous irradiation de deux lampes à 15 Watt d'une lumière noire (Schéma 38). Le processus se

⁵⁵ Halperin, S. D.; Fan, H.; Chang, S.; Martin, R. E.; Britton, R., *Angew. Chem.*, **2014**, 126 (18), 4778-4781.

fait selon un mécanisme radicalaire. Cette méthode, au champ d'application extrêmement large, est applicable à des produits naturels et des dérivés d'acides-aminés.

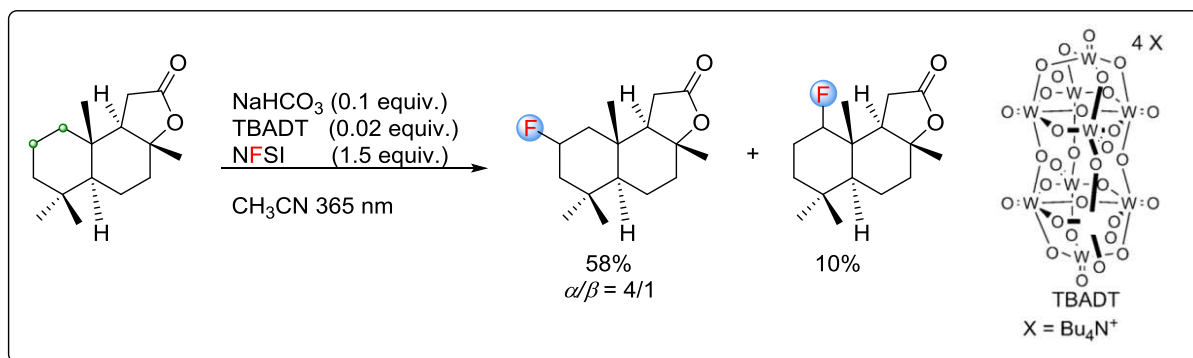


Schéma 38 Activation/fluoruration de liaisons Csp³-H

Lectka a également proposé un système qui utilise une lumière ultra-violette et un photosensibilisateur le 1,2,4,5-tétracyanobenzène (TCB), pour fluorer des liaisons aliphatiques non activées (Schéma 39).⁵⁶

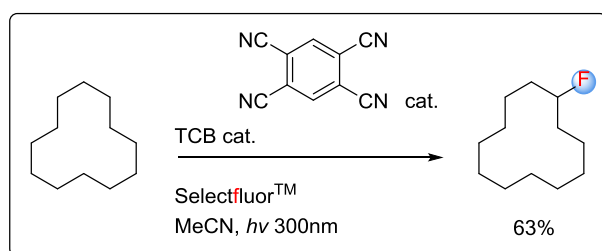


Schéma 39 Méthode directe de photo-fluoruration développée par Lectka

Kappe⁵⁷ et ses collègues ont quant à eux développé une méthode originale en flux continu permettant d'obtenir des produits organo-fluorés en position benzylique en présence de xanthone, utilisée comme photocatalyseurs, à la lumière noire en seulement 30 minutes. Ainsi, différentes familles de composés sont obtenues avec d'excellents rendements (Schéma 40).

⁵⁶ Bloom S, McCann M., Lectka T., *Org. Lett.*, **2014**, 16 (24), 6338-6341.

⁵⁷ Cantillo D., de Frutos O., Rincón J. A., Mateos C., Kappe C. O., *J. Org. Chem.*, **2014**, 79 (17), 8486-8490.

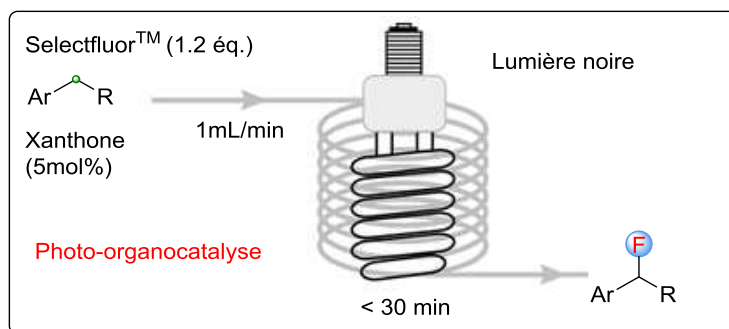


Schéma 40 Fluoration en flux continu en position benzylique

Tan⁵⁸ a également mis au point une nouvelle réaction de fluoration de composés aliphatiques *via* une espèce *N*-radical cationique provenant de l'oxydation de Selectfluor[®], catalysée par le photo-catalyseur anthraquinone (AQN) (Schéma 41).

Une série de substrats diversement fonctionnalisés ont été testés. Ils réagissent d'autant mieux que la liaison à activer se trouve éloignée des groupements électroattracteurs. Les substrats aliphatiques carbonylés comme les esters, les acides carboxyliques et les cétones permettant d'accéder à des composés monofluorés analogues. Cependant les aldéhydes ne sont pas tolérés pour cette méthode.

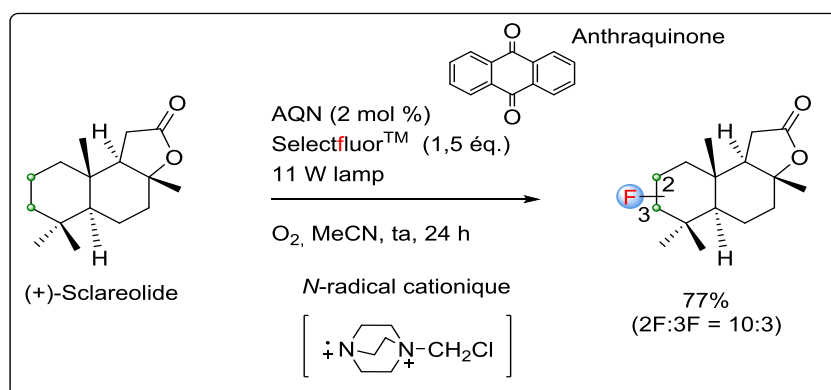


Schéma 41 Fluoration de composés aliphatiques photocatalysée par l'anthraquinone

⁵⁸ Kee C. W.; Chin K. F.; Wong M. W.; Tan C.-H., *Chem. Commun.*, **2014**, 50 (60), 8211-8214.

II.1.4 Activation/fluoration de liaisons Csp^3-H sans catalyseur à base de métaux de transition et sans activation photochimique

En 1990, le groupe de Zupan⁵⁹ a réalisé l'activation/fluoration de positions benzyliques par le fluoroxysulfate de césium $CsSO_4F$ dans l'acétonitrile et ce, avec d'excellents rendements. Dans certains cas, les auteurs remarquent une inhibition de la fluoration de la chaîne alkyle au profit d'une fluoration de l'aromatique ou même une polymérisation.

Substrats	Solvant	Produits		
		Chaîne Aromatique	Rdt (%)	
$R_1 = R_2 = H$	CH_3CN	90	10	68
$R_1 = H, R_2 = CH_3$	CH_3CN	100	traces	73
$R_1 = R_2 = CH_3$	CH_3CN	100	traces	70
Rdt = rendement	CH_3CN/O_2	traces	100	12

Tableau 8 Activation/fluoration de liaisons Csp^3-H en présence de fluoroxysulfate de césium

Bien que non démontrée, la formation d'intermédiaires radicalaires pour expliquer la réaction de fluoration en position benzylique est fortement présagée par les auteurs (Schéma 42). Le caractère fortement oxydant de $CsSO_4F$ laisse envisager le passage par un cation radical après un transfert monoélectronique suivi d'un arrachement de proton permettant de générer le cation en position benzylique.

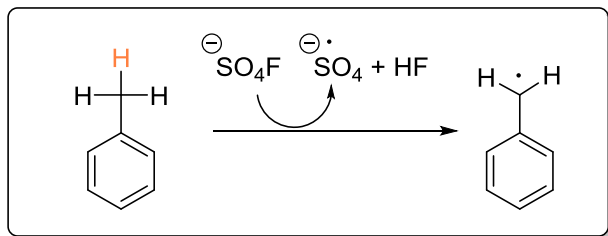


Schéma 42 Réactivité d'activation/fluoration de liaisons Csp^3-H en présence de fluoroxysulfate de césium

⁵⁹ Stavber S., Zupan M., *J. Org. Chem.*, **1991**, 56 (26), 7347-7350.

Après une étude approfondie du mécanisme réactionnel, en particulier en présence d'inhibiteurs de radicaux, les auteurs proposent que la fluoration en position benzylique soit dépendante de la formation d'un radical.

En revanche, la fluoration du cycle aromatique semble faire intervenir deux mécanismes compétitifs, l'un par voie radicalaire et l'autre par formation d'un ion arénium après fluoration.

Récemment, le groupe d'Inoue a développé une réaction de fluoration radicalaire catalysée par un radical *N*-oxyle généré *in situ* à partir de l'oxydation de la *N,N*-hydroxypyromellitimide (NDHPI) en présence de Selectfluor[®] (Schéma 43).

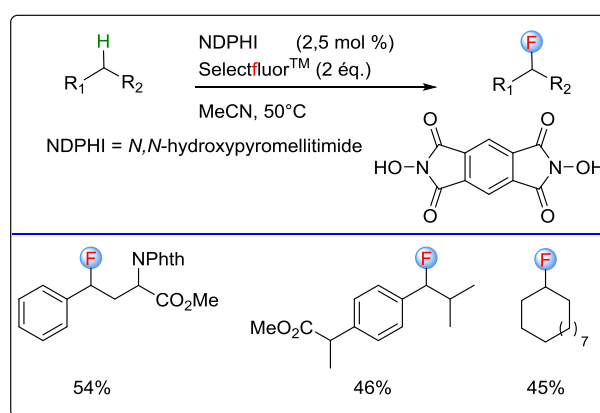


Schéma 43 Réaction de fluoration radicalaire catalysée par un radical *N*-oxyl

Le mécanisme proposé consiste en l'abstraction d'un proton sur la position Csp^3 -H la plus riche en électrons par le radical *N*-oxyl généré *in situ*. L'ion radical formé est piégé par le Selectfluor[®] permettant l'accès à une diversité de produits fluorés (Schéma 44).⁶⁰

⁶⁰ Amaoka Y., Nagatomo M., Inoue, *Org. Lett.*, **2013**, 15 (9), 2160-2163.

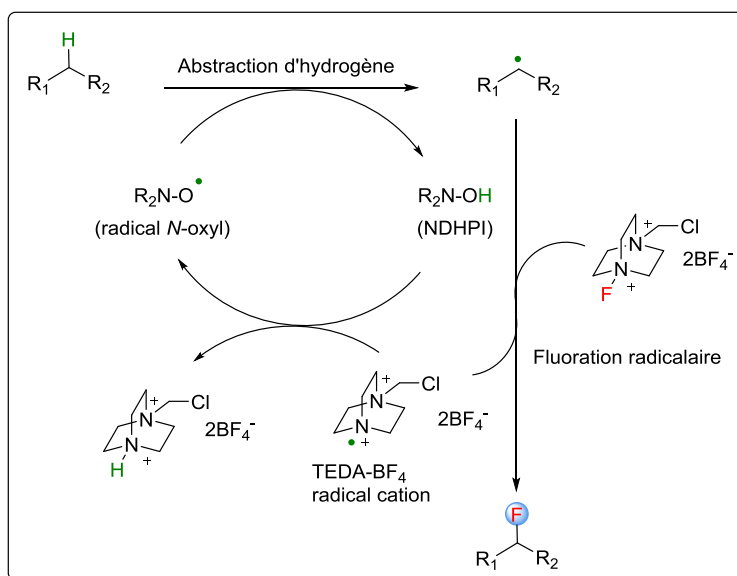


Schéma 44 Mécanisme de fluoration radicalaire décrit par Inoue

.II.2 Activation *via* la formation d'intermédiaires cationiques

• Une méthode de fluoration anionique en position benzylique a été décrite par Fuchigami⁶¹, en utilisant un système électrolytique avec des électrodes en platine, dans l'acétonitrile et avec du $\text{Et}_4\text{N}^+\text{F}^- \cdot 4\text{HF}$ à température ambiante (Schéma 45).

$\text{X-C}_6\text{H}_4\text{-CH(R}_1\text{)(R}_2\text{)-H} \xrightarrow[\text{Et}_4\text{N}^+\text{F}^- \cdot 4\text{HF/MeCN}]{-2\text{e}^-, -\text{H}^+, \text{F}^-} \text{X-C}_6\text{H}_4\text{-CH(R}_1\text{)(R}_2\text{)-F} + \text{X-C}_6\text{H}_4\text{-CH(R}_1\text{)(R}_2\text{)-NHCOCH}_3$		
Substrats :	Produits :	
	23	48
	49	19
	62	0
	16	NI
	0	NI
NI : non indiqué		

Schéma 45 Fluoration anionique en position benzylique

⁶¹ Tajima T., Ishii H., Fuchigami T., *Electrochem. Commun.*, **2002**, 4 (7), 589-592.

La sélectivité de fluoration est étudiée en comparant les résultats obtenus avec le toluène, l'éthylbenzène et des dérivés de cumènes et simultanément la réaction d'acétamidation (réaction de Ritter) peut avoir lieu. Plus l'intermédiaire cationique formé est stable et plus le rendement en produit fluoré est élevé, réagissant ainsi plus facilement avec les ions fluorures.

Les substituants sur l'aromatique ont un impact sur la réaction. Ainsi, si la présence d'un groupement électroattracteur (NO_2) entraîne comme attendu une diminution du rendement en produit fluoré au profit du produit d'acétamidation, aucun produit n'est observé avec un substrat portant un groupement fortement donneur tel que OH. Ceci peut s'expliquer par le potentiel d'ionisation plus faible pour la fonction phénol (1.68 eV) que pour l'ionisation de l'isopropyl 2.27 eV. On forme préférentiellement l'intermédiaire RO^+ qui empêche la réaction de fluoration de se produire.

En 1977, le groupe de Feiring⁶² a montré qu'une liaison $\text{Csp}^3\text{-H}$ primaire benzylique de dérivés de toluène peut être activée en présence d'un oxydant PbO_2 ou NiO_2 dans HF anhydre pour accéder directement aux produits mono ou difluorés. La sélectivité de la réaction pour les composés monofluorés est d'autant plus marquée lorsque que le toluène est substitué par un groupement électroattracteur comme un groupement nitro. En effet, par réaction du 4-nitrotoluène avec PbO_2/HF à 25°C pendant 4 h, 84% du produit monofluoré et 11% difluoré sont obtenus. En revanche avec le toluène aucun produit fluoré n'est isolé (Schéma 46a). Le mécanisme proposé par les auteurs implique la formation initiale d'un cation radical sur le noyau aromatique. La perte successive d'un proton et d'un électron conduit à un intermédiaire réactionnel cationique qui est piégé par les ions fluorure pour conduire aux produits observés (Schéma 46b).

⁶² Feiring A. E., *J. Fluorine Chem.*, **1977**, 10 (5), 375-386.

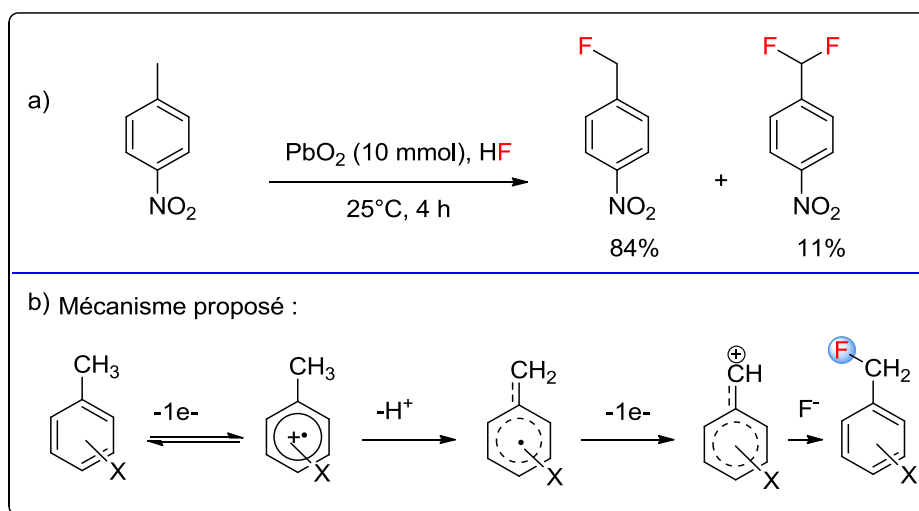


Schéma 46 Activation/fluoruration en présence de PbO_2/HF

- Rozen⁶³ et ses collaborateurs ont fortement contribué à la compréhension de la fluoruration par activation électrophile de liaisons $\text{Csp}^3\text{-H}$ non activées. Du fluor élémentaire (F_2) ou des composés « fluoroxy » tels que CF_3OF ou CF_3COOF sont utilisés pour réaliser la fluoruration de ces liaisons (Schéma 47).

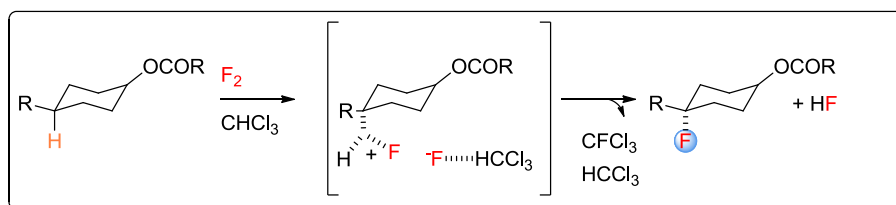


Schéma 47 Activation électrophile/fluoruration

Le mécanisme est présenté comme un arrachement d'hydrure : l'insertion d'un ion F^+ dans la liaison $\text{Csp}^3\text{-H}$ conduit à la formation d'un ion carbonium qui par perte d' HF génère l'ion carbénium correspondant. Celui-ci est ensuite piégé par les ions fluorure.

- Les études menées par R. Chambers et G. Sandford ont montré que par l'utilisation de F_2 dans l'acétonitrile ou d'agent de fluoruration de type N-F comme le Selectfluor®, des fluorations directes de liaisons $\text{Csp}^3\text{-H}$ de chaînes alkyles ont lieu.⁶⁴

D'autre part, les modifications des divers paramètres de la réaction ont pu montrer un impact fort :

⁶³ a) Rozen S., *Acc. Chem. Res.*, **1988**, 21 (8), 307-312. b) Rozen S., Gal C., *J. Fluorine Chem.*, **1980**, 16 (6), 557-558. c) Rozen S., Gal C., *J. Org. Chem.*, **1987**, 52 (13), 2769-2779. d) Rozen S., Gal C., *J. Fluorine Chem.*, **1985**, 27 (2), 143-148. e) Gal C., Rozen S., *Tetrahedron Lett.*, **1985**, 26 (23), 2793-2796.

⁶⁴ Chambers R. D., Nakano T., Parsons M., Sandford G., Batsanov A. S., Howard J. A. K., *J. Fluorine Chem.*, **2008**, 129, 811-816.

- de la nature de l'agent de fluoration. Si le système F_2-N_2 permet de favoriser la fluoration de positions tertiaires, seules les positions secondaires sont fluorées dans le cas de l'utilisation du Selectfluor®. Les auteurs expliquent cette différence par l'encombrement stérique du Selectfluor®.
- de la nature du solvant dans le cas de la réaction avec F_2-N_2 (Tableau 9).

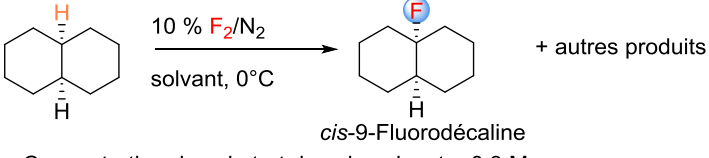
			
Concentration de substrat dans le solvant = 0,3 M			
Solvant	F_2 -substrat	Rdt %	Conv. (%)*
CH_3CN	5 : 1	57	99
CH_3CN -p-nitrobenzene (13:1)		66	85
$HCOOH$	1 : 1	0	2*
CF_3CH_2OH		0	61*
CH_2Cl_2	1 : 10	<1	11
CH_3NO_2		33	97
Rdt = rendement			
Conv. = conversion *déterminé par GC-MS			

Tableau 9 Influence de la nature du solvant sur la réaction de fluoration

Cette méthode a ensuite été exploitée pour fluorer des composés carbonylés (Tableau 10).⁶⁵

⁶⁵ a) Chambers R. D., Parsons M., Sandford G., Bowden R., *Chem. Commun.*, **2000**, (11), 959-960. b) Chambers R. D., Kenwright A. M., Parsons M., Sandford G., Moilliet J. S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans.1.*, **2002**, (19), 2190-2197.

$\text{R-H} \xrightarrow{\text{A ou B}} \text{R-F}$ A: 10% F₂ sous N₂ (v/v), CH₃CN, 0°C B: Selectfluor™, CH₃CN, reflux 3,5-16 h		
Substrats	Conditions A ou B (conv. %)	Produit(s) (Rdt %)
	A 54 (68)	
	B 23 (81)	
	A (41)	3 produits majoritaires
	B (28)	plus de 7 produits

Tableau 10 Activation électrophile/fluoration de liaisons Csp³-H de composés aliphatiques

Cette méthode permet d'effectuer l'activité électrophile/fluoration de liaisons Csp³-H mais souffre d'un problème de sélectivité.

Dans ce contexte, l'objectif de ces travaux visait à utiliser le potentiel de la chimie en milieu superacide pour proposer une alternative aux méthodes décrites précédemment.

.III Les milieux superacides⁶⁶

.III.1 De l'acide au superacide

C'est en 1927 que le terme « superacide » a été utilisé pour la première fois, par Conant et Hall, lors d'une étude électrochimique visant à évaluer l'activité des ions hydrogène en solution dans un mélange non aqueux d'acides. L'addition d'acide sulfurique ou d'acide

⁶⁶ Olah G. A., Prakash K. S., Molnar A., Sommer J., *Superacid chemistry*, **2009**, 2nd Edition John Wiley and Sons, New York.

perchlorique dans l'acide acétique glacial leur a permis de protoner des bases très faibles formant ainsi des sels à partir d'amides ou cétones.

G. Olah dans les années soixante développa ensuite l'utilisation des milieux superacides en vue d'étudier des ions déficients en électrons, tels que des carbocations. Il identifia ainsi le premier complexe stable d'ion alkyle dans le pentafluorure d'antimoine.

Gillespie proposa une définition arbitraire pour les superacides de Brønsted : « *tout milieu plus acide que l'acide sulfurique à 100% est considéré comme superacide* ». Cette définition est complétée avec une caractéristique supplémentaire apportée par G. Olah pour les acides de Lewis à savoir : « *tout milieu plus acide que le chlorure d'aluminium ($AlCl_3$) est un superacide* »⁶⁷.

G. Olah étudia les carbocations et observa par RMN, par le biais de l'utilisation de ces milieux extrêmement acides. Ces travaux lui ont valu le Prix Nobel de chimie en 1994.

.III.1.1 Notion d'acidité des milieux superacides

.III.1.1.1 Fonction d'acidité de Hammett (acides de Brønsted)

L'acidité de ces milieux est définie par la fonction d'acidité de Hammett (H_0). Elle décrit le degré de protonation de bases organiques faibles en milieu acide, de type aniline ou benzoyle, tel que le *p*-nitroaniline, *N*-Phényl-4-(phényldiazényl)aniline, 2,4-dichloroaniline ou encore le (2*Z*)-1,3-diphényl-2-propén-1-one,⁶⁸ utilisées comme indicateurs noté B. Le H_0 d'un superacide est déterminé par l'équation suivante (Équation 1).

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

Équation 1 Fonction d'acidité Hammett

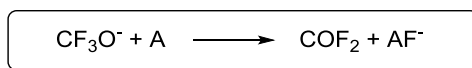
Le ratio entre la forme acide (BH^+) et la base libre (B) peut être déterminé par diverses techniques spectrophotométrique, RMN, électrochimique, cinétique et également par calculs théoriques pour les acides de Brønsted. L'acide sulfurique ($H_0 = -12$) est la référence utilisée

⁶⁷ Sachant qu' $AlCl_3$ a été choisi arbitrairement.

⁶⁸ Högfeldt E., Bigeleisen J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82 (1), 15-20.

pour les superacides de Brønsted. Tout système possédant un H_0 inférieur à -12 est un superacide.

L'établissement d'une échelle d'acidité pour les acides de Lewis est plus difficile. Il a été montré qu'il était possible par calculs théoriques d'établir une telle échelle. Cette étude est basée sur le calcul de l'affinité des ions fluorure avec les acides de Lewis en utilisant COF_2 comme référence (Equation 2).



Équation 2

Le paramètre pF^- est ainsi utilisé pour les classer. Il est défini comme étant le ratio des affinités des ions fluorure en kcal/mol divisé par 10 (Equation 3).

$$\text{pF}^- = \frac{\text{F}^- \text{ affinité (kcal/mol)}}{10}$$

Équation 3

Ainsi, une échelle a été proposée et en partie reportée sur la figure ci-dessous (Figure 7).⁶⁹

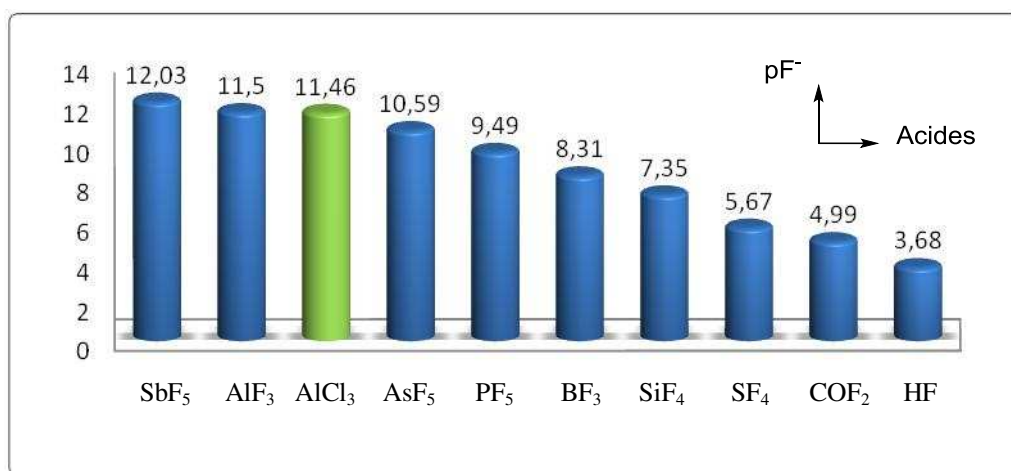


Figure 7 Valeurs d'affinité pour les ions fluorure de différents acides de Lewis

⁶⁹ Christe K. O., Dixon D. A., McLemore D., Wilson W. W., Sheehy J. A., Boatz J. A., *J. Fluorine Chem.*, **2000**, 101 (2), 151-153.

.III.1.1.2 Types de superacides

Il existe différents types de superacides, les superacides dits primaires subdivisés en deux catégories à savoir : les superacides de Brønsted (HClO_4 , $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$, FSO_3H , HF ...) (Tableau 11) et les superacides de Lewis (SbF_5 , AsF_5 , PF_5 , TaF_5 , NbF_5 , BF_3 ...).

	HClO_4	$\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$	FSO_3H	HF
$-H_0$	~13,0	14,1	15,1	15,1

Tableau 11 Valeurs de Hammett d'acides de Brønsted

L'association d'un acide de Brønsted avec un acide de Lewis permet d'obtenir une gamme d'acidité plus élevée. Ce type de système est appelé acide binaire. L'un des plus connus est l'acide magique $\text{HSO}_3\text{F-SbF}_5$, qui porte son nom suite à la découverte d'un post-doctorant d'Olah. Il constata qu'une bougie peut être dissoute dans cet acide instantanément. L'analyse de la solution a été faite par RMN et de façon inattendue des cations de *tert*-butyles ont été observés en grande quantité, suite à l'isomérisation des alcanes issus de la bougie⁷⁰.

Les acides binaires Brønsted–Lewis sont répertoriés en trois classes, à savoir l'association :

- d'un acide oxygéné de Brønsted avec un acide de Lewis (exemple $\text{HSO}_3\text{F-SbF}_5$...)
- de HF avec un acide de Lewis fluorant (exemple : HF-SbF_5)
- d'acide de type Friedel-Crafts (exemple : HCl-AlCl_3)

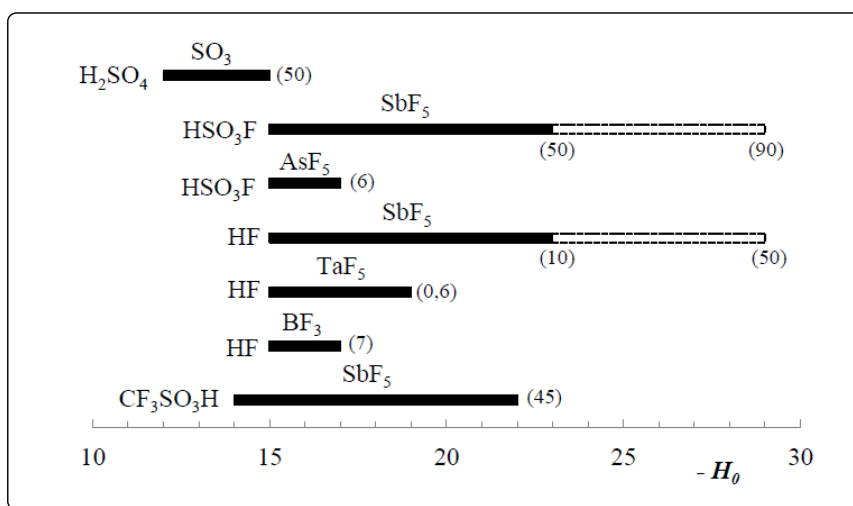


Figure 8 Echelle d'acidité de quelques types de superacides binaires

⁷⁰ La fabuleuse histoire des bâtisseurs de la chimie moderne., Depovere P., De Boeck Supérieur: 2008.

La figure ci-dessus témoigne du large éventail d'acidité permis par la combinaison de telles espèces, les valeurs entre parenthèses correspondent au pourcentage molaire d'acide de Lewis, en trait plein est indiqué la valeur expérimentale et en pointillé est indiqué la valeur cinétique estimée.

L'existence de système ternaire est également possible comme le mélange HSO_3F - HF - SbF_5 .

La dernière des catégories est représentée par les superacides de types solides, comme par exemple, les zéolites ou de résines qui ne seront pas développés dans ce manuscrit.

.III.1.2 **Acide fluorhydrique**⁷¹

L'acide fluorhydrique anhydre (HF) de couleur translucide et fumant, est caractérisé par une valeur de H_0 de -15, sous sa forme liquide. Son point d'ébullition est seulement de 20°C, rendant sa manipulation relativement difficile.

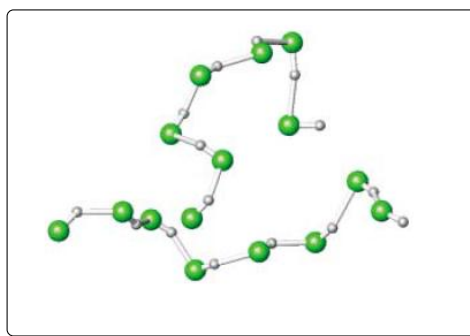


Figure 9 Structure 3D de HF anhydre

Les informations apportées par l'étude menée par le groupe de Turner dans son étude de la structure de HF par des calculs théoriques (Figure 4) soulignent que les molécules de HF sont reliées entre elles par des liaisons hydrogènes fortes et adoptent une structure polymérique, dans laquelle les chaînes d'HF sont coudées et présentent 8% de ramification⁷².

.III.1.3 **Mélange HF/SbF₅**

Le milieu HF/SbF_5 est le milieu superacide liquide le plus fort connu à ce jour. La détermination de sa valeur H_0 a été réalisée pour la première fois par Gillespie⁷³. L'acidité de

⁷¹ McLain S. E., Benmore C. J., Siewenie J. E., Urquidi J., Turner J. F. C., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43 (15), 1952-1955.

⁷² Une chaîne d'HF est constituée de 7 unités de molécule d'HF

⁷³ a) Gillespie R. J.; Moss K. C., *J. Chem. Soc. A: Inorganic, Physical, Theoretical.*, **1966**, (0), 1170-1175. b) Gillespie R. J., Peel T. E., Robinson E. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93 (20), 5083-5087.

ce mélange peut être modulé par la variation de la concentration en SbF_5 . Masherpa⁷⁴ et ses collaborateurs ont étudié la composition de ce mélange par spectrométrie infra-rouge (IR). Ils démontrent qu'à faible concentration de SbF_5 , l'espèce H_3F_2^+ est majoritaire et qu'à forte concentration de SbF_5 , l'espèce H_2F^+ prédomine (Figure 10).

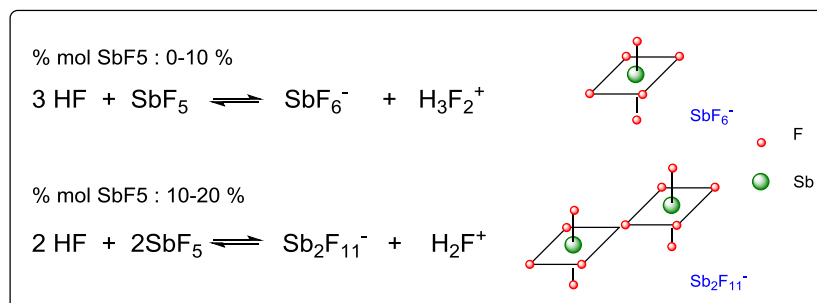


Figure 10 Espèces présentes dans le milieu HF/SbF_5 en fonction de la concentration en SbF_5

Sommer et ses collaborateurs reprirent l'étude de ce système, de manière à identifier la composition anionique exacte de cette combinaison binaire d'acides. Ils furent les premiers à quantifier les complexes anioniques d'antimoine par RMN du fluor et par RMN du proton⁷⁵. En conclusion, à faible concentration de SbF_5 , le complexe SbF_6^- est majoritaire et à plus forte concentration, les espèces $\text{Sb}_2\text{F}_{11}^-$, $\text{Sb}_3\text{F}_{16}^-$... sont prédominantes (Figure 11).⁷⁶

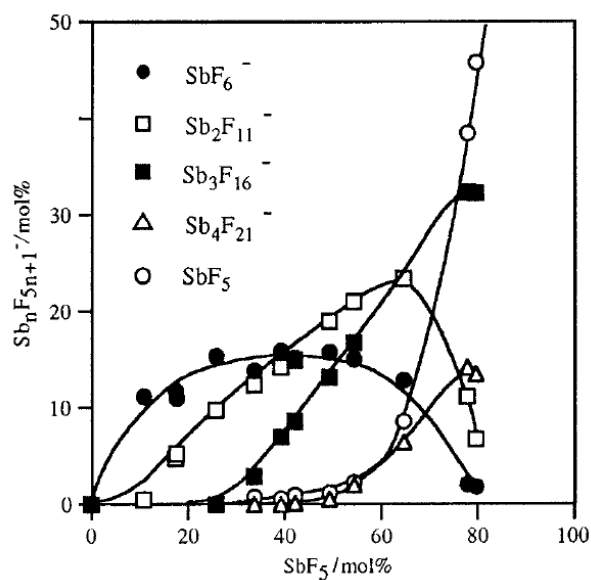


Figure 11 Composition anionique du mélange HF/SbF_5

⁷⁴ Bonnet B., Masherpa G., *Inorg. Chem.*, **1980**, 19, 785.

⁷⁵ Culmann J.-C., Fauconet M., Jost R., Sommer, J., *New J. Chem.*, **1999**, 23 (8), 863-867.

⁷⁶ Mootz D., Bartmann K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1988**, 27 (3), 391-392.

Au sein de ces espèces, les atomes d'antimoine se trouvent être d'excellents accepteurs d'ions fluorure et adoptent une structure octaédrique. D'ailleurs, ces complexes d'antimoine sont extrêmement stables grâce à la forte délocalisation électronique de la charge négative (Figure 12).⁷⁷

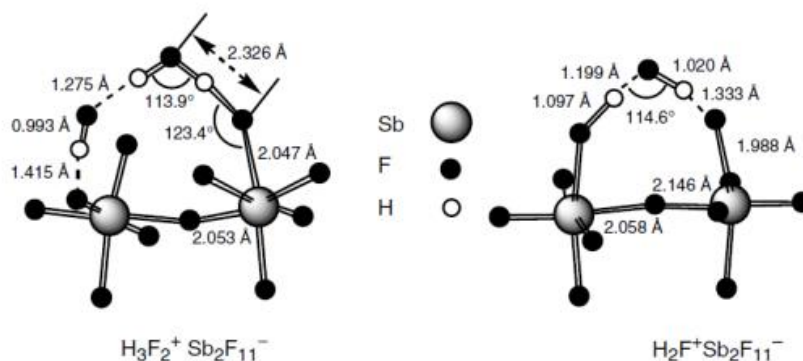


Figure 12 Paramètres géométriques par calculs DFT des complexes $\text{H}_3\text{F}_2^+ \text{Sb}_2\text{F}_{11}^-$ et $\text{H}_2\text{F}^+ \text{Sb}_2\text{F}_{11}^-$

Compte tenu de ces considérations, l'addition de SbF_5 à HF permet d'accroître l'acidité de ces milieux, une gamme d'acidité de -15 à -23 (H_0) étant alors possible, et induit une diminution de la nucléophilie des ions fluorure présents dans le milieu.

.III.2 Carbocations

L'observation de carbocations réalisée par Olah a été rendu possible grâce à l'utilisation de superacides en particulier de milieux superacides binaires non nucléophiles, tels que l'acide magique ($\text{HSO}_3\text{F}/\text{SbF}_5$) ou encore HF/SbF_5 . Lors de ses études, Olah préconisait de travailler à basse température pour éviter toutes réactions secondaires (dimérisation, dégradation...).

Les carbocations sont subdivisées en deux catégories : les ions carbénium et les ions carbonium (Figure 13).

⁷⁷ Esteves P. M., Ramírez-Solís A., Mota C. J. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124 (11), 2672-2677.

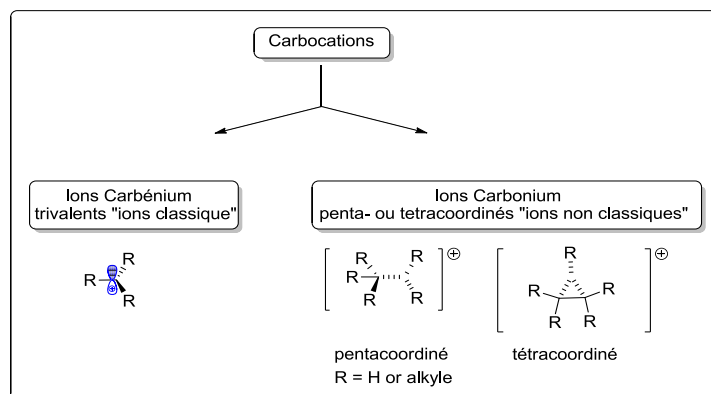


Figure 13 Classification des carbocations ⁷⁸

Les ions carbénium sont qualifiés d'ions « classiques ». Le carbone central est hybridé sp^2 et adopte une géométrie plane lorsqu'il n'est pas soumis à un encombrement stérique ou structural. Le carbone portant la charge est caractérisé par une déficience en électrons. L'environnement des carbocations influe sur leur stabilité, *via* notamment des processus de délocalisations de charges et induit une restructuration possible de la molécule menant à des cations pontés symétriques ou dissymétriques (Figure 14).

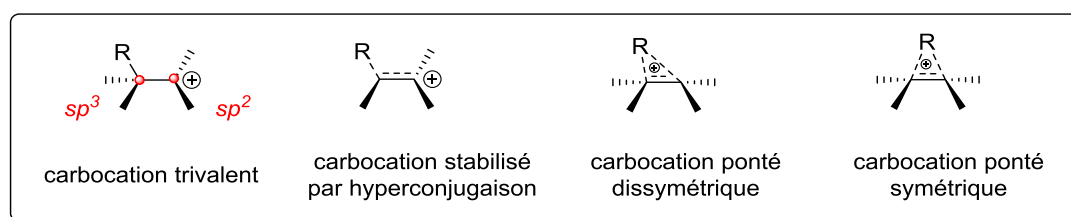


Figure 14 Structure spatiale des ions carbénium

- J.D. Roberts identifia pour la première fois, les ions carbonium ou « carbocations non classiques » comme des ions hypercoordinés (*ayant 8 électrons de valence*). Leur formation peut s'expliquer par le concept de σ -basicité de Olah.

La σ -basicité est définie par la capacité de la liaison σ à partager ces électrons avec un électrophile. Il y a alors formation d'un intermédiaire à trois centres et deux électrons.

Les ions carbonium à 3 centres-2 électrons sont bien plus variés que dans les deux exemples reportés au schéma 9. La nature de ces ions carbonium dépend principalement de la

⁷⁸ a) Olah G. A., Klumpp D. A., *Acc. Chem. Res.*, **2004**, 37 (4), 211-220. b) Olah G. A., Klumpp D. A., *Superelectrophiles and their chemistry.*, John Wiley & Sons, New York, NY, USA, **2008**. c) Olah G. A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1973**, 12 (3), 173-212.

façon dont ils sont générés à partir de deux ou trois atomes et un hydrogène. Ils peuvent être classifiés selon trois catégories (Schéma 48) :

- Absence d'une liaison supplémentaire entre les trois atomes concernés (deux atomes et un hydrogène) (1)
- Deux atomes sont liés par une liaison simple à 2 centres-2 électrons (2)
- Deux atomes sont liés par une liaison double à 2 centres-4 électrons (3)

La formation de tels ions carbonium, évoluant en ions carbénium peut en outre être réalisée par insertion dans une liaison C-H d'un électrophile activé par le milieu superacide.

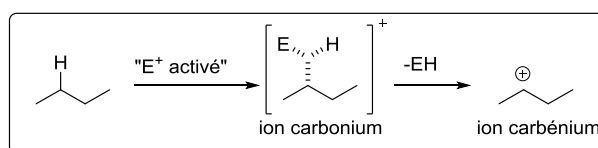


Schéma 48 Réaction d'activation électrophile sur un composé aliphatique

Ces électrophiles activés sont communément nommés superélectrophiles.

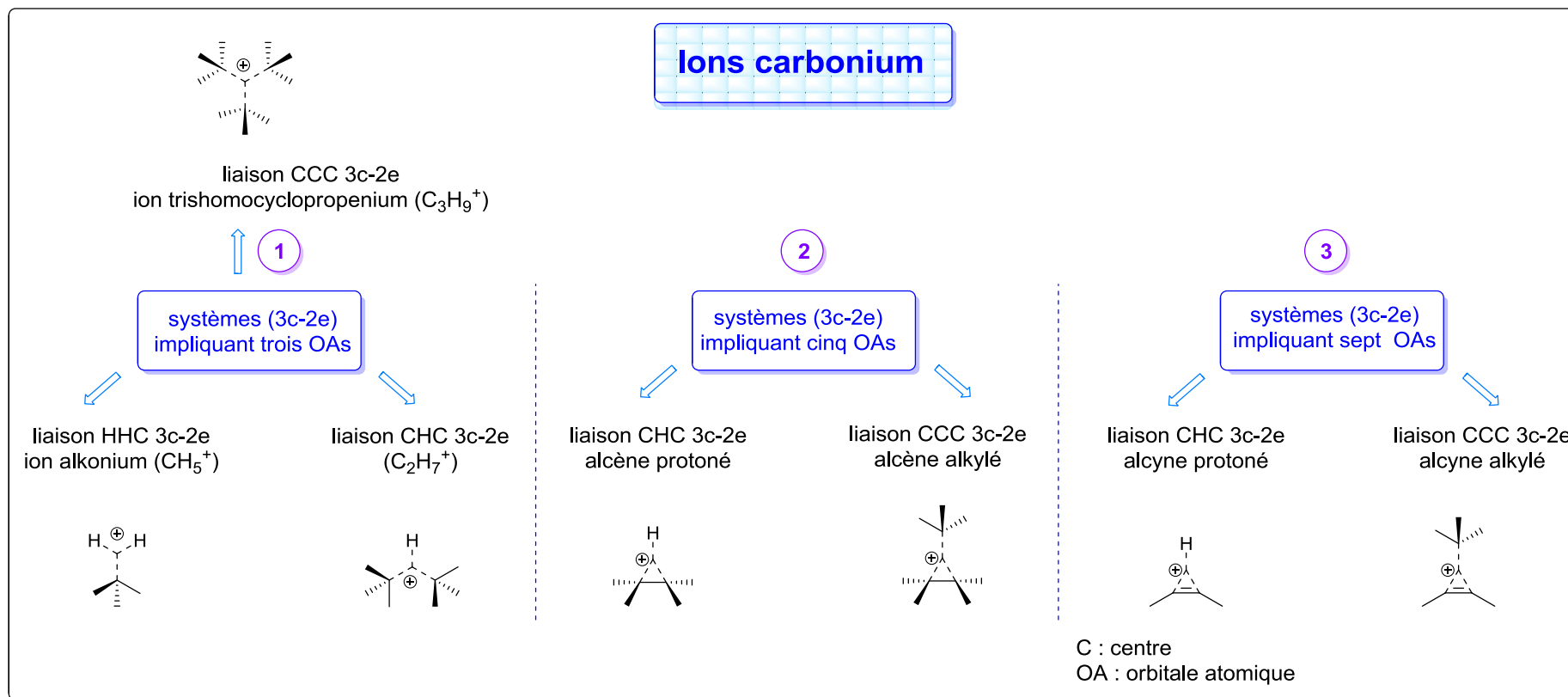


Figure 15⁷⁹ Classification des ions carbonium

⁷⁹ Olah G. A., *Hypercarbon chemistry*, J. Wiley & Sons: Hoboken, 2011.

.III.3 Activation Supérélectrophile

.III.3.1 *Supérélectrophiles*

Ingold définit le concept d'électrophilie et de nucléophilie. Un électrophile est une espèce déficiente en électrons (accepteur d'électrons). Un nucléophile fait référence à une espèce riche en électrons (donneur d'électrons).

En milieu superacide, la formation d'une charge supplémentaire sur une espèce électrophile monocationique conduit à une espèce extrêmement réactive nommée « superélectrophile ».

De façon générale, les superélectrophiles sont des espèces électrophiles activées par un acide de Lewis ou de Brønsted qui peuvent être piégés par un nucléophile faible comme l'ion fluorure présent dans le milieu HF/SbF₅ sous forme de complexe d'antimoine.

La formation d'une espèce superélectrophile en milieu superacide résulte soit d'une protonation supplémentaire par le milieu (*protosolvation*) ou d'une complexation avec l'acide de Lewis (Schéma 49).

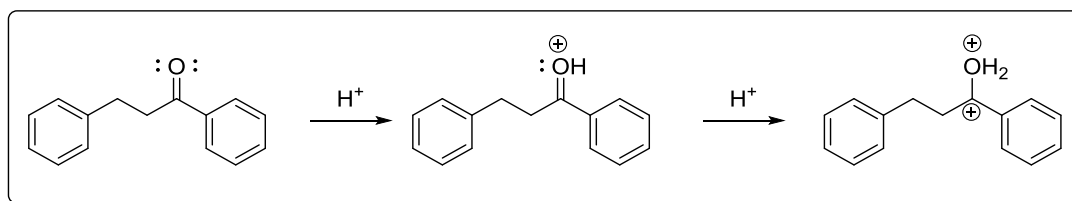


Schéma 49 Formation d'un superélectrophile en milieu superacide

Les superélectrophiles peuvent être classées en deux catégories (Tableau 12):

- les superélectrophiles « *distoniques* » (ayant des charges éloignées)
- les superélectrophiles « *gitoniques* » (ayant des charges proches).

Les superélectrophiles *distoniques* possèdent des charges portées par des atomes différents distants entre eux d'au moins deux atomes.

Les superélectrophiles *gitoniques* sont divisés en trois classes :

- les superélectrophiles *géminaux* : un même carbone porte les deux charges
- les superélectrophiles *vicinaux* : deux atomes différents sont chargés et ces atomes sont reliés directement entre eux

- les superélectrophiles *1,3-dications* : les charges positives sont séparées par un atome.

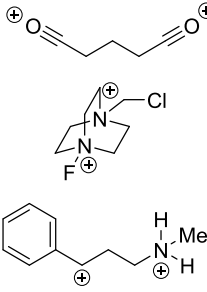
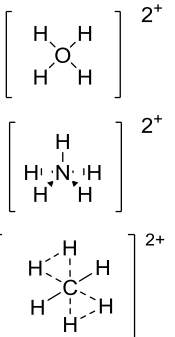
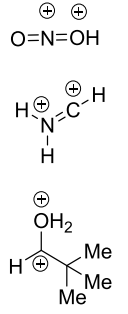
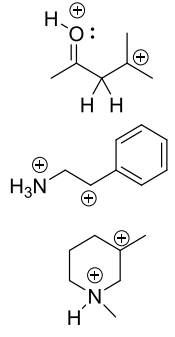
Superélectrophiles <i>distoniques</i>	Superélectrophiles <i>gitoniques</i>		
	<i>géminaux</i>	<i>vicinaux</i>	<i>1,3-dications</i>
			

Tableau 12 Exemples de superélectrophiles⁵⁶

.III.3.2 Utilisation de superélectrophiles en milieu superacide *HF/SbF₅*

Parmi ces superélectrophiles, l'espèce « *CCl₃⁺ activé* » générée à partir de CCl₄ en milieu superacide a été précédemment utilisé au laboratoire pour réaliser l'activation électrophile de liaisons Csp³-H (Schéma 50).^{80 81}

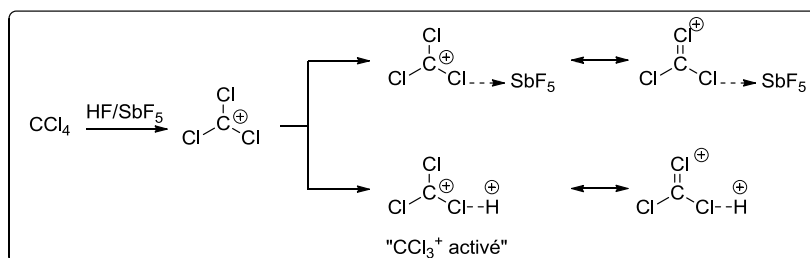


Schéma 50 Formation du superélectrophile « CCl₃⁺ » activé

Ce superélectrophile « *CCl₃⁺ activé* » soit par complexation ou soit par protonation s'insère dans la liaison C-H formant ainsi un ion carbonium qui conduit après perte de chloroforme à un ion carbénium.

⁸⁰ Martin A., Jouannetaud M-P., Jacquesy J-C., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37 (17), 2967-2970.

⁸¹ a) Olah G.A., Heiliger L., Prakash S. G. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 8020-8021. b) Olah G.A., Rasul G., Heiliger L., Prakash S. G. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 8580-358.

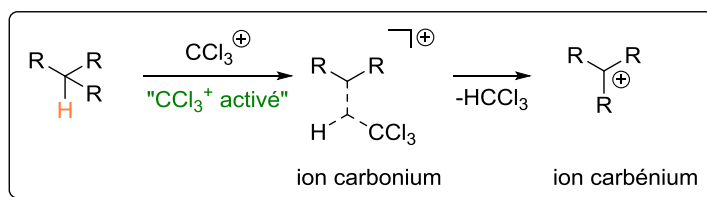


Schéma 51 Formation d'ion carbénium par activation superélectrophile

L'un des premiers exemple d'activation de liaisons Csp³-H par activation superélectrophile est la synthèse de la Vinflunine à partir de la Vinorelbine.^{82 83}

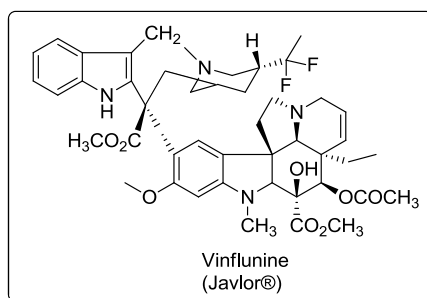


Figure 16 Structure chimique de la Vinflunine

Lors de la formation de ce composé, un intermédiaire chloré est obtenu après hydrochloration de la partie piperidine insaturée. Afin de générer le composé difluoré, une étape d'activation de liaison C-H doit avoir lieu pour générer l'ion α-chloronium. Après fluoruration et échange chlore-fluor le composé difluoré est ainsi obtenu.

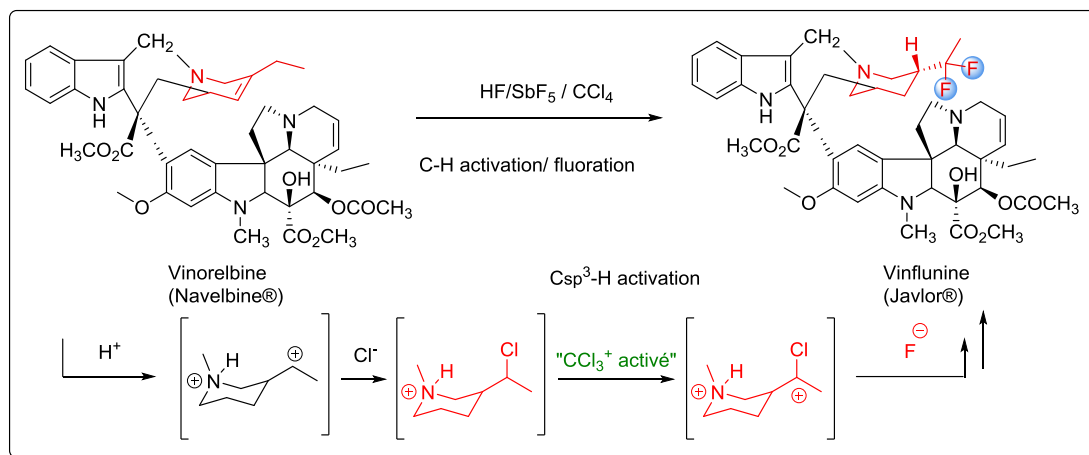


Schéma 52 Synthèse de la Vinflunine^{84 85}

⁸² Thibaudeau S., Martin-Mingot A., Jouannetaud M.-P., Jacquesy J.-C., *Tetrahedron*, **2002**, 58, 6643-6649.

⁸³ Olah G. A., White A. M., O'Brien D. H., *Chem. Rev.*, **1970**, 70 (5), 561-591.

⁸⁴ Martin-Mingot A., Compain G., Liu F., Jouannetaud M.-P., Bachmann C., Frapper G., Thibaudeau S., *J. Fluorine Chem.*, **2012**, 134, 56-62.

Fort de ces résultats antérieurs, l'objectif de cette étude visait à effectuer l'activation/fluoration de dérivés azotés en milieu superacide.

⁸⁵ Fahy J., Duflos A., Ribet J.-P., Jacquesy J.-C., Berrier C., Jouannetaud M.-P., Zunino F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, 119 (36), 8576-8577.

Résultats et Discussions

Résultats et discussion

.I Activation superélectrophile et fluoration de liaisons Csp³-H aliphatique

.I.1 Objectifs

L'objectif de ce projet consistait dans un premier temps à réaliser la fluoration de liaisons Csp³-H en milieu superacide HF/SbF₅. Ce travail repose sur un mode d'activation de type superélectrophile en présence de tétrachlorométhane, afin de générer un cation qui pourra être piégé par des nucléophiles faibles, les ions « *fluorure* » présents dans le milieu superacide.

Dans un second temps, le projet s'est focalisé sur la recherche de nouveaux nucléophiles faibles afin d'obtenir une grande diversité de produits en utilisant une même méthodologie. Parallèlement, à cette étude afin de s'affranchir des problèmes liés à l'utilisation de tétrachlorométhane, le projet s'est axé sur la recherche de nouveaux superélectrophiles en tant qu'arracheur d'hydrure.

D'une façon générale, la synthèse des substrats de départ n'a pas été traitée dans cette partie, néanmoins la description de leur synthèse est détaillée dans la partie expérimentale.

.I.2 Résultats préliminaires

La mise en évidence de réactifs électrophiles « arracheurs » d'hydrure en milieu superacide pour générer des carbocations a été réalisée par Sommer⁸⁶. Comme indiqué précédemment l'électrophile est dans un premier temps « *activé* » dans le milieu soit par une protonation ou soit par une complexation avec l'acide de Lewis pour conduire à un superélectrophile. Celui-ci va alors s'insérer dans une liaison C-H pour former un ion carbonium intermédiaire, qui conduit ensuite à l'ion carbénium souhaité.⁸⁷

⁸⁶ a) Sommer J., Bukala, J. *Acc. Chem. Res.*, **1993**, 26, 370-376. b) Bukala J., Culmann J.C; Sommer J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 481-483. c) Delavarenne S., Simon M, Fauconnet M., Sommer J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 383-384.

⁸⁷ Olah G.A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1993**, 32, 767-922.

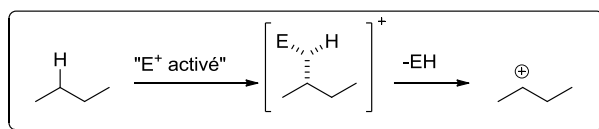


Schéma 53 Réaction d'activation électrophile sur un composé aliphatique

Au laboratoire, grâce au système HF/SbF₅/CCl₄ la fluoruration de liaisons Csp³-H a pu être réalisée sur des chaînes alkyles possédant une fonction amide, cétone ou imine.⁸⁴

1) HF/SbF ₅ (mol% SbF ₅ = 13,6/CCl ₄ (1,2 éq.)) 2) A: H ₂ O B: HF/pyridine t = 5 min à -30°C			
R-CH ₂ -CH ₂ -X + R-CH ₂ -CH ₂ -OH + R-CH ₂ -CH ₂ -F			
Substrats	Conditions	Produits	
	A ou B	 80%	 0%
		 14%	 24%
R=C ₆ H ₁₂	A	14%	24%
	B	0%	67%
	A	 31%	 26%
	B		76%

Schéma 54 Fonctionnalisation de dérivés aliphatiques en milieu dans HF/SbF₅/CCl₄

Dans ce milieu les fonctions sont protonées (formation de **A**). La liaison la plus riche en électron (*la plus éloignée de la fonction protonée*) est la plus réactive et réagit avec le superélectrophile pour former l'ion carbonium précurseur de l'ion carbénium **B** (Schéma 55).

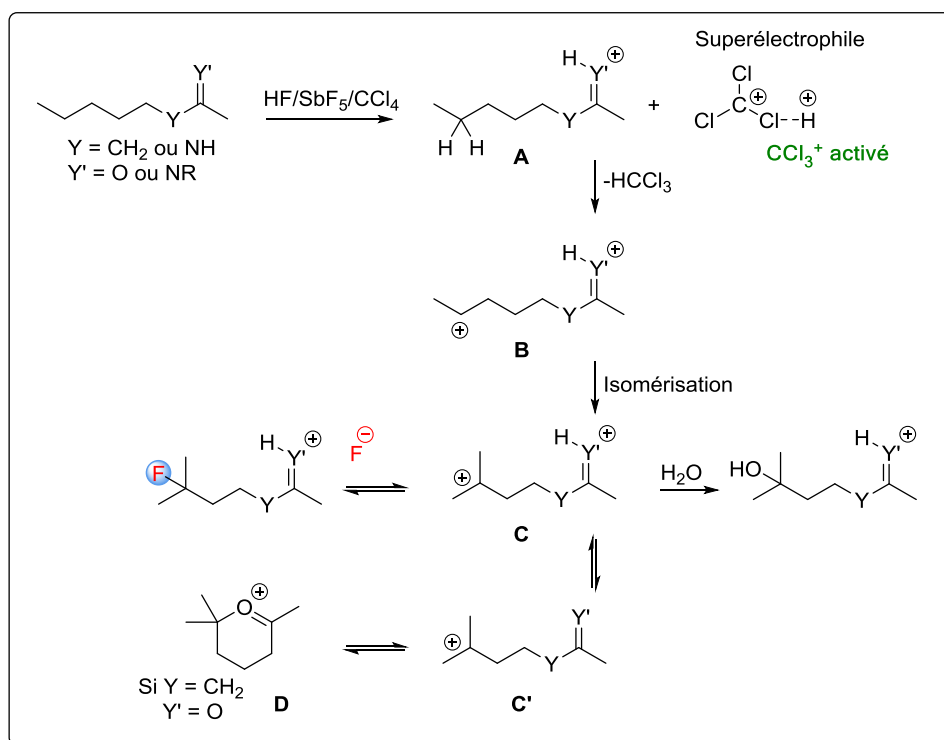


Schéma 55 Etude de intermédiaires cationiques en milieu superacide en présence de CCl₄

Le carbocation secondaire formé va s'isomériser en un ion tertiaire **C** plus stable puis va être piégé de façon réversible dans le milieu par les ions fluorure sous forme complexée. Afin de favoriser la réaction de fluoration, le réactif d'Olah (HF/pyridine 70/30, v:v) peut-être ajouté au milieu réactionnel avant l'hydrolyse. L'addition de ce réactif permet dans le cas des amides et des imines d'accéder sélectivement aux composés fluorés. Dans le cas de la cétone, même après ajout du mélange HF/Pyridine, le piégeage de l'intermédiaire réactionnel cationique **C** par les ions fluorure n'a pas lieu.⁸⁸

⁸⁸ a) O Olah G.A., Kreinbuehe P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 4756-4759. b) Olah G.A., Cahin M., O'Brien D.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89, 3568-3590.

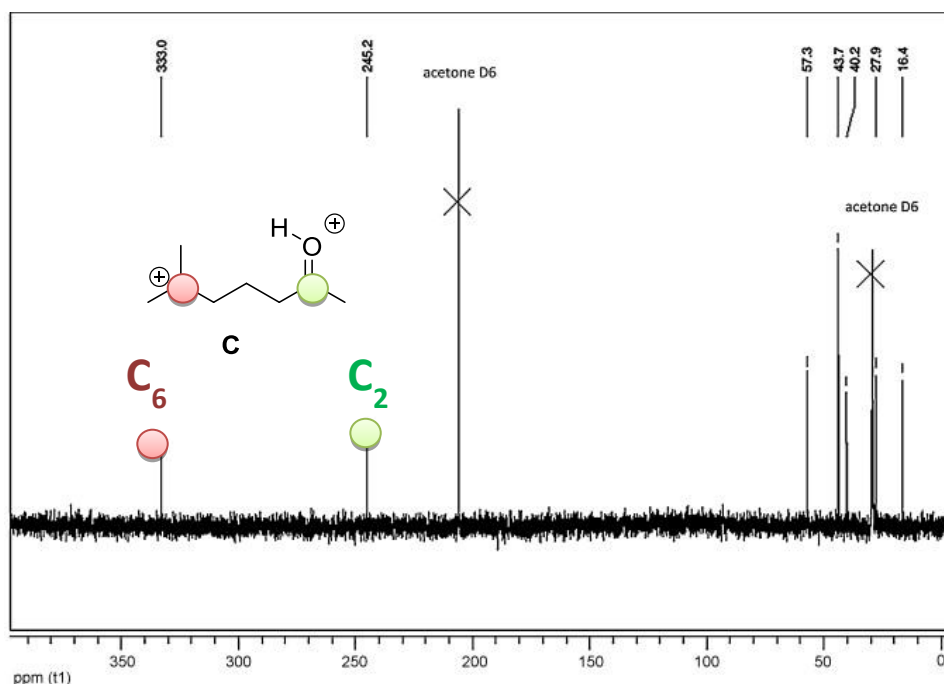


Figure 17 Spectre RMN ^{13}C *in situ* du dication A dans HF/SbF_5 , en présence de CCl_4 et d'une cétone à -20°C (CD_3COCD_3 est utilisé comme étalon externe)

La présence de cet intermédiaire **C** dans le milieu réactionnel a pu être mise en évidence par une étude RMN *in situ* du milieu réactionnel par Agnès Mingot. Le spectre obtenu en RMN ^{13}C (Figure 12) présente notamment un signal à 245,2 ppm caractéristique d'une fonction carbonyle protonée et un signal très déblindé à 333,0 ppm correspondant au carbone du carbocation tertiaire. Le fait que cet ion **C**, présent dans le milieu ne réagisse pas après ajout de $\text{HF}/\text{Pyridine}$ peut être expliqué par un équilibre entre ce superélectrophile **C** et l'ion **C'**. La formation d'un ion oxocarbenium cyclique **D** en équilibre rapide avec la forme ouverte **C'** est postulée. Cet ion n'est pas assez électrophile pour être piégé par les ions fluorure du milieu et conduit aux alcools correspondants après hydrolyse.

Bien que permettant d'activer et fonctionnaliser des systèmes aliphatiques, les conditions opératoires utilisées précédemment ne permettaient pas de fonctionnaliser des positions plus proches de fonctions. Dans le cas des dérivés azotés basiques, aucune activation électrophile de liaisons $\text{Csp}^3\text{-H}$ de groupement méthylènes n'a pu être réalisée.

Fort de ces travaux, notre hypothèse fut la suivante : l'énergie nécessaire à l'activation électrophile d'une liaison $\text{Csp}^3\text{-H}$ tertiaire possédant probablement un caractère de σ basicité plus élevé, doit être moindre que celle nécessaire à l'activation de liaisons C-H de

groupements méthylènes. Dans le même temps, l'ion carbénium tertiaire généré, plus stable que l'ion secondaire visé dans les études précédentes devrait favoriser cette réaction.

Par ailleurs, le caractère fortement électrophile de l'éventuel dication ammonium-carbénium formé devrait permettre son piégeage par des nucléophiles faibles, tels que les ions fluorure sous forme complexée $\text{Sb}_n\text{F}_{5n+1}^-$ du milieu HF/SbF_5 .

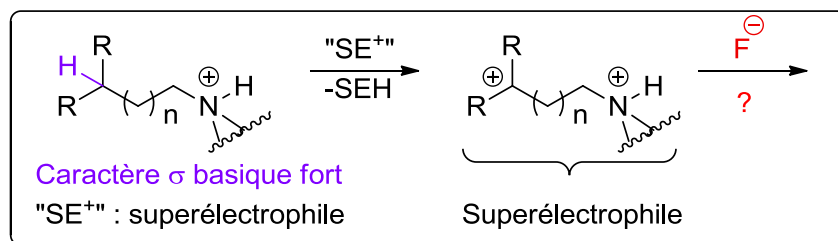
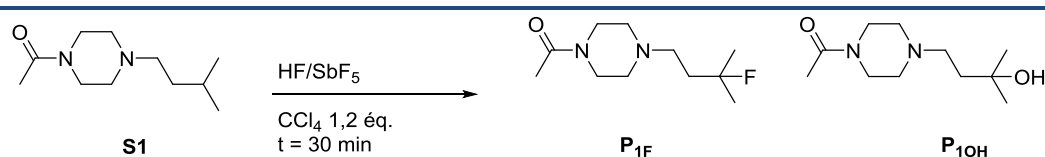


Schéma 56 Hypothèse de départ

.1.1 Mise au point des conditions opératoires

Dans un premier temps la recherche des conditions optimales pour activer des liaisons $\text{Csp}^3\text{-H}$ à partir de substrats azotés ayant des chaînes aliphatiques a été menée. La *N*-acétyl pipérazine **S1** a été choisie comme substrat modèle.

Les conditions de réactions ont été optimisées en faisant varier la composition, dont l'acidité, du mélange HF/SbF_5 et la température, le temps de réaction étant fixé à 30 min (Tableau 13).



Entrée	mol SbF ₅	%	T°C	Rendement (%) ^a		Ratio P _{1F} /P _{1OH} ^b
1.	3,1		-20°C	/ ^c		/ ^c
2.	12,1		-20°C	(34%)	(3%)	11/1 ^{d, e}
3.	12,1		-40°C	(25%)		1/0 ^{d, e}
4.	21,6		-20°C	55% (62%) + autres produits	18% (13%)	5/1 ^d
5.	21,6		0°C	(61%) + autres produits	(24%)	5/2
6.	21,6		-40°C	(77%)	(16%)	5/1 ^d
7.	21,6		-20°C sans CCl ₄	/ ^c		/ ^c
8.	21,6		-40°C sans CCl ₄	/ ^c		/ ^c
9.	21,6		-20°C, HF/Pyridine ^f 3mL	58%	0%	1/0 ^g
10.	21,6		-40°C, HF/Pyridine ^f 3mL	69% (96%)	(0%)	1/0 ^d

[a] Rendement [b] Ratio déterminé par analyse RMN ¹H du brut réactionnel [c] Pas de réaction [d] Produit départ restant [e] Conversion 25% [f] Ajout de HF/Pyridine (70/30 v : v) après 30 minutes de réaction et agitation pendant 2 heures [g] Autres produits fluorés

Tableau 13 Optimisation des conditions opératoires

A basse acidité (3,1 mol% SbF₅) aucune réaction n'est observée (Entrée 1). Dans ce cas, on peut supposer que l'activation du CCl₄ pour conduire au superélectrophile n'a pas lieu. A plus forte acidité (12,1 mol% SbF₅) à -20°C, les produits hydroxylés **P_{1OH}** et fluorés **P_{1F}** résultant du piégeage du cation tertiaire formé par réaction avec le superélectrophile formé sont obtenus; la réaction n'est pas totale. Il faut noter qu'en baissant la température à -40°C seul le composé fluoré **P_{1F}** est obtenu, mais la réaction est peu avancée (entrée 3). Lorsque l'acidité est augmentée jusqu'à 21,6% mol SbF₅, quelque soit la température de réaction, le produit fluoré est majoritaire (entrées 4, 5, 6). D'autre part en l'absence de CCl₄ (entrée 7 et 8), dans ces conditions de réaction, aucune réaction n'a lieu. Le milieu superacide ne permet pas, même dans des conditions de forte acidité, l'ionisation de la liaison Csp³-H. Dans les conditions optimales (entrée 9), 21,6% mol SbF₅, -40°C et après 30 minutes de réaction,

l'addition du réactif fluorant HF/pyridine permet d'obtenir de façon quasi quantitative le produit fluoré, seuls 4% de produit de départ sont détectés dans le brut réactionnel.

1.2 Etude mécanistique

- Mécanisme proposé :

Le mécanisme proposé pour cette réaction est le suivant :

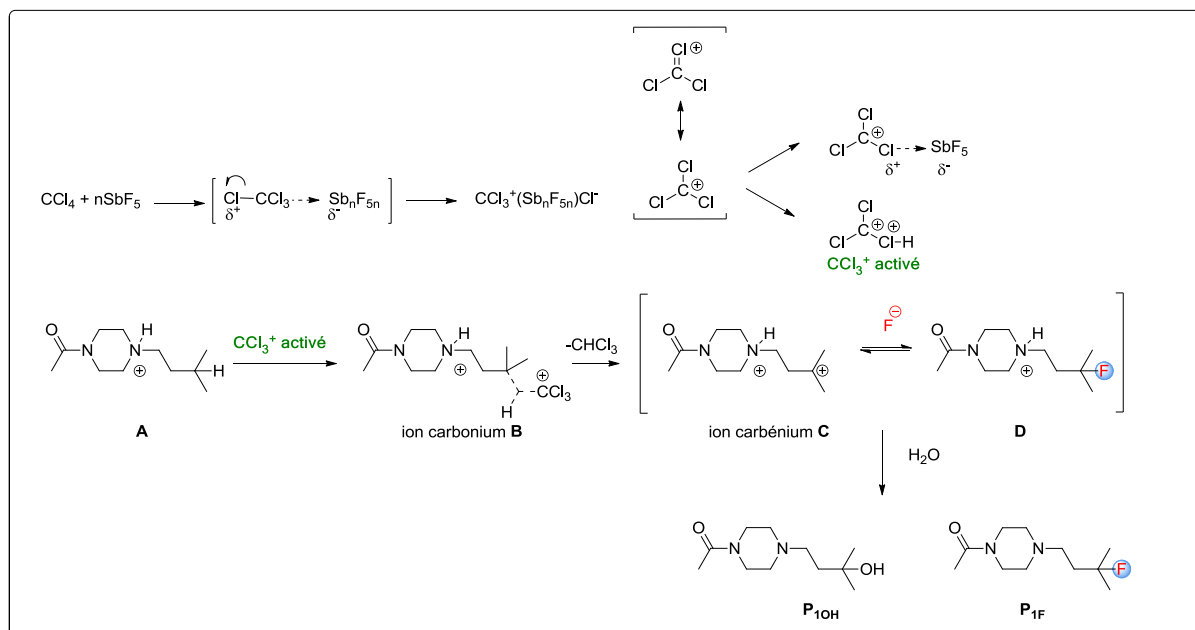


Schéma 57 Mécanisme de la réaction d'activation superélectrophile de liaisons $\text{Csp}^3\text{-H}$ non activées en milieu superacide par des cations chlorométhyles

Dans le milieu réactionnel, le tétrachlorure de carbone CCl_4 conduit à la formation de CCl_3^+ et Cl^- . L'ion CCl_3^+ peut alors être activé par protonation ou complexation par le SbF_5 pour former le superélectrophile « CCl_3^+ activé ». Celui-ci va s'insérer dans une liaison C-H riche en électrons. Dans le cas du substrat modèle étudié, après protonation, l'ion ammonium **A** doit être l'espèce majoritaire présente dans le milieu. La liaison σ la plus basique permettant la formation d'un ion carbonium **B** est la liaison $\text{Csp}^3\text{-H}$ du motif isopropyle, car la plus éloignée de l'ion ammonium et enrichie en électrons sous l'effet des deux méthyles voisins. L'ion carbénium tertiaire **C**, obtenu après perte de CHCl_3 par l'ion carbonium **B** initialement formé, peut alors être piégé par les ions fluorure (formation de **D**). Après hydrolyse du mélange réactionnel les produits **P_{1F}** et **P_{1OH}** sont ainsi obtenus.

Compte-tenu des résultats obtenus, il semble que le précurseur **D** du produit fluoré **P_{1F}** soit en équilibre dans les conditions $\text{HF/SbF}_5/\text{CCl}_4$, et l'on peut supposer qu'un tel équilibre

existe également en conditions HF/SbF₅/CCl₄//HF/pyridine. Afin de vérifier cette hypothèse, le produit **P1_F** été soumis à réaction dans ces conditions (Schéma 58).

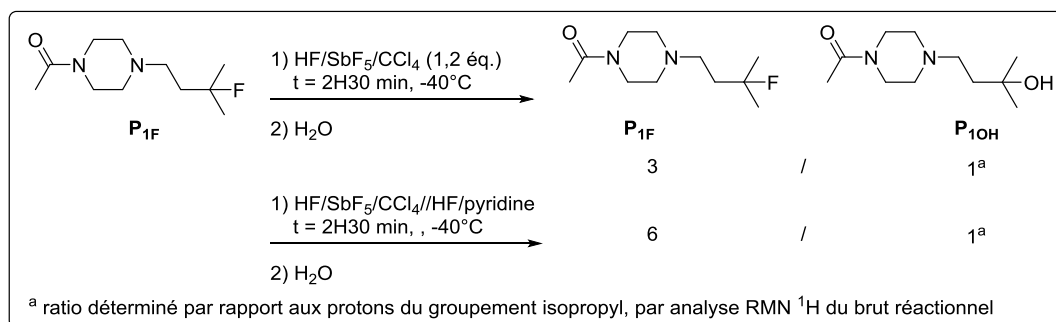


Schéma 58 Etude du devenir du produit P1_F en milieu superacide

Les résultats obtenus confirment que le produit fluoré est bien en équilibre avec le carbocation, et ce même dans le milieu enrichi en ions fluorure par addition de HF/pyridine. Il est cependant important de noter que la stabilité de ce produit est plus grande dans ces dernières conditions, certainement dû à une diminution de l'acidité par effet tampon du mélange HF/pyridine.

- Etude RMN *in situ* à basse température

Dans le but de confirmer la présence des divers ions postulés, une étude de RMN *in situ* a été réalisée. Dans un premier temps, le comportement de CCl₄ dans le milieu HF/SbF₅ (21.6 mol% SbF₅) a été étudié par RMN *in situ* à -40°C (Schéma 59).

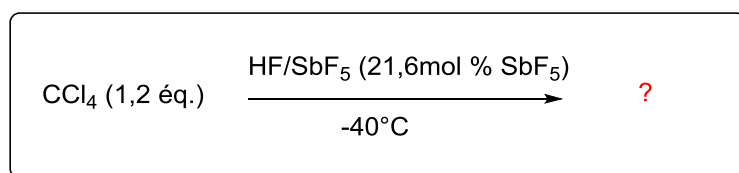


Schéma 59 Réactivité du tétrachlorométhane en milieu superacide

Pour cela, le mélange de 1 mL HF/SbF₅ (21,6 mol% SbF₅) et de 64 µL de CCl₄ (mélange permettant de reproduire les conditions de réaction), maintenu à -40°C est introduit dans un tube Teflon®. Celui-ci est placé dans un tube RMN classique contenant 0,5 mL d'acétone-d₆, utilisé comme référence externe.

Les spectres RMN ¹H, ¹³C, DEPT-135 ont été réalisés à -40°C. La RMN du proton indique la présence de deux types de protons. Par analogie avec les travaux de Sommer⁷⁰ et Gillespie⁶⁸, les espèces H₂F⁺ et H₃F₂⁺ peuvent être postulées (Figure 18). Aucune autre espèce n'est détectée dans le spectre RMN ¹H.

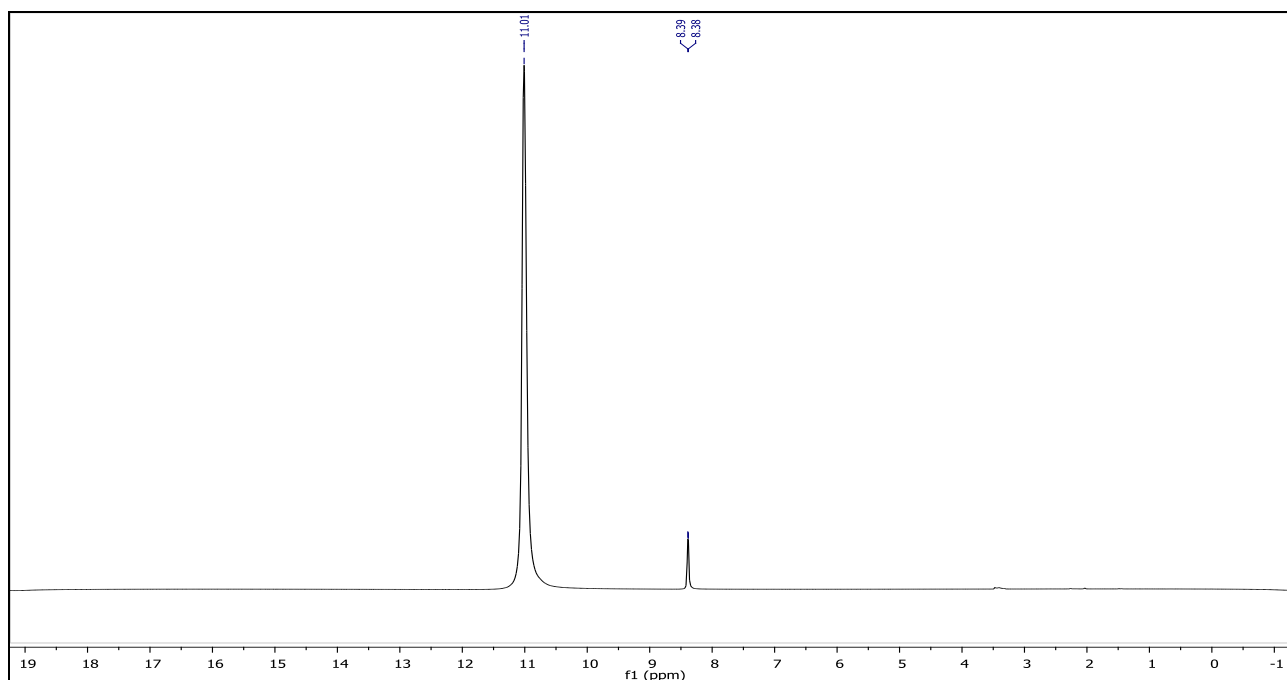


Figure 18 Spectre RMN¹H *in situ* de CCl₄ dans HF/SbF₅, à -40°C

(CD₃COCD₃ est utilisé comme étalon externe)

L'analyse RMN ¹³C du milieu réactionnel révèle la présence de deux espèces (Figure 14).

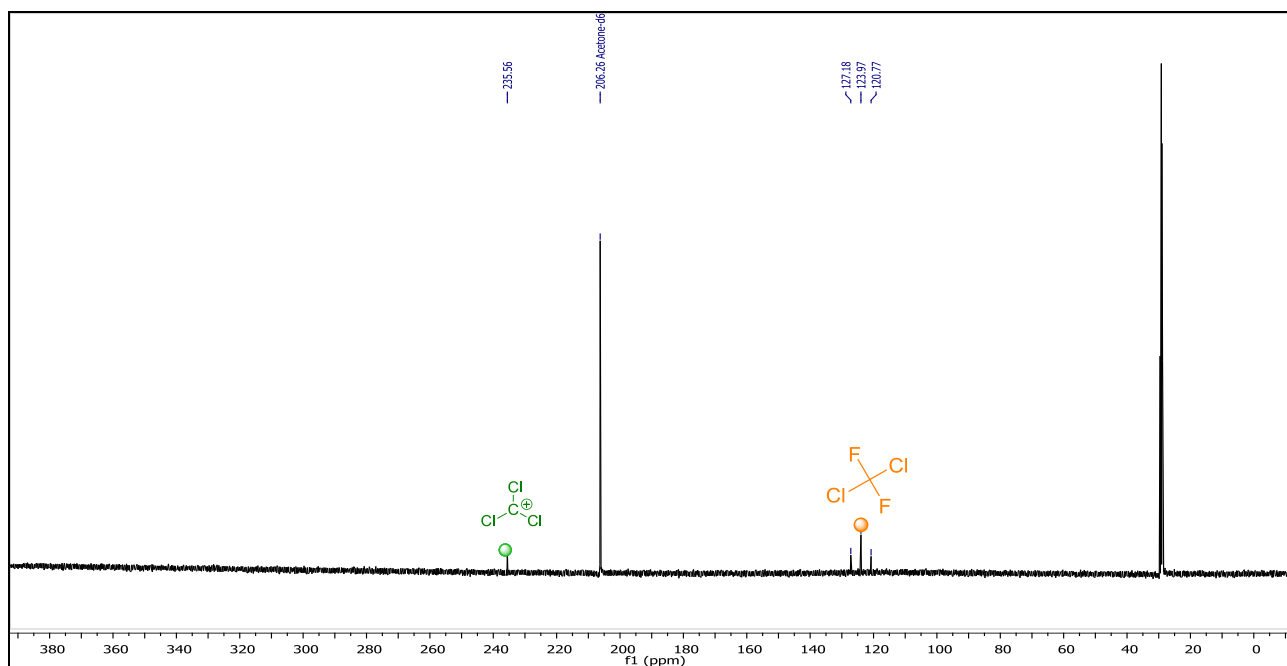
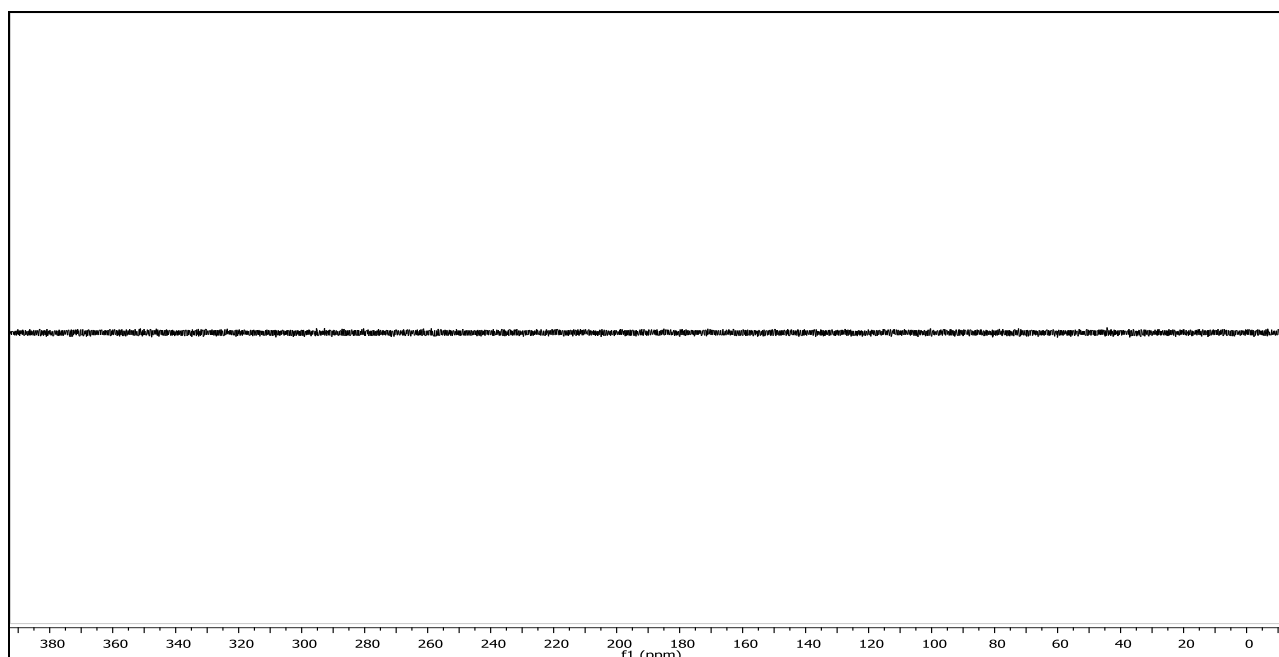


Figure 19 Spectre RMN¹³C *in situ* de CCl₄ dans HF/SbF₅, à -40°C

(CD₃COCD₃ est utilisé comme étalon externe)

Le signal observé à 235,5 ppm dans le spectre RMN ^{13}C est en accord avec la formation de l'ion CCl_3^+ . Le déplacement chimique de CCl_3H_2^+ a été estimé à 214.8 ppm par calcul de modélisation moléculaire par Prakash et Olah.⁸⁹ Cependant la durée de vie de cette dernière espèce doit-être très courte et il n'est par conséquent pas possible de l'observer en RMN. Le signal sous forme de triplet observé à 123,9 ppm avec une constante de couplage de 322 Hz correspondrait au dichlorodifluorométhane issu d'un échange chlore-fluor. On peut également noter l'absence de signaux après analyse DEPT-135, confirmant l'hypothèse formulée (Figure 20).



**Figure 20 Spectre DEPT-135 *in situ* de CCl_4 dans HF/SbF_5 , à -40°C
(CD_3COCD_3 est utilisé comme étalon externe)**

- Identification de l'espèce générée après activation par le système $\text{HF/SbF}_5/\text{CCl}_4$

Dans un second temps, le substrat modèle S_1 a été soumis aux conditions $\text{HF/SbF}_5/\text{CCl}_4$ décrites précédemment à -40°C , afin d'identifier les éventuels intermédiaires cationiques générés dans ces conditions. Malgré de nombreuses tentatives et la variation des conditions opératoires, les spectres RMN ^1H obtenus étaient inexploitable (voir exemple Figure 21).

⁸⁹ Olah G. A., Rasul G., Yudin A. K., Burrichter A., Prakash G. K. S., Chistyakov A. L., Stankevich I. V., Akhrem I. S., Gambaryan N. P., Vol'pin M. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118 (6), 1446-1451.

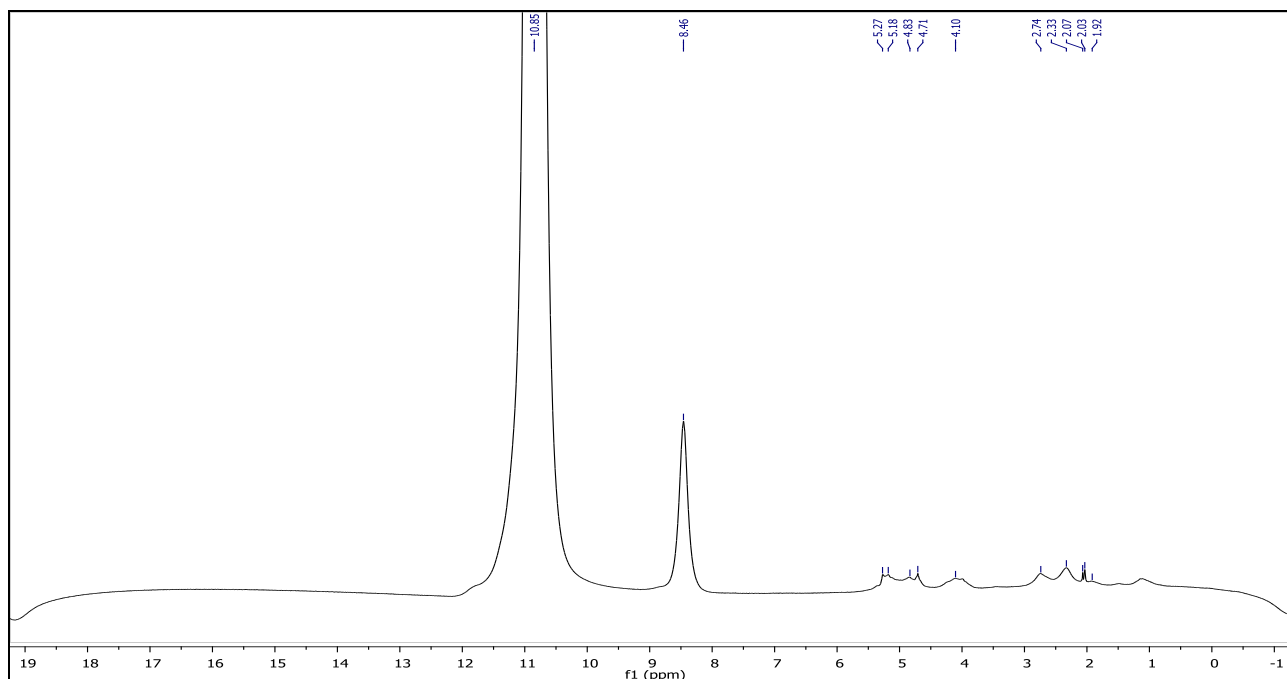


Figure 21 Spectre RMN¹H *in situ* dans HF/SbF₅, en présence de CCl₄ et de la *N*-Acétylpipérazine *N*-isopentyl **S1** à -40°C (CD₃COCD₃ est utilisé comme étalon externe)

Le motif *N*-acétylpipérazine peut être polyprotoné en milieu superacide et exister sous différentes formes observables dans les conditions d'analyse, ce qui complique énormément l'étude. Pour cette raison, l'étude mécanistique s'est tournée vers l'évaluation de la réactivité de l'isopentylamine **S2** (Schéma 60). Pour cela le mélange de 1 mL HF/SbF₅ (21,6 mol% SbF₅), de 200 µL d'isopentylamine et de 167 µL de CCl₄, maintenu à -40°C est introduit dans un tube Teflon®. Celui-ci est placé dans un tube RMN classique contenant 0,5 mL d'acétone-*d*₆, utilisé comme référence externe.

Bien que la résolution du spectre RMN ¹H ne soit pas parfaite (Figure 16), il est tout de même possible de noter la présence du signal du groupe NH₃⁺ à 4.59 ppm. Les protons H-2 et H-4, sont observés sous forme d'un multiplet à 2,40 ppm. Enfin, le groupement CH₂ en position 1 est observé à 3,01 ppm.

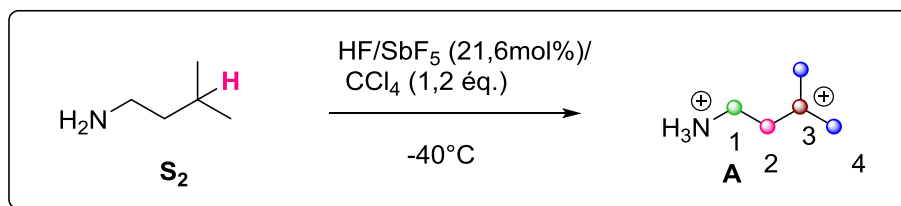


Schéma 60 Activation superélectrophile *via* l'espèce CCl₃⁺ « activée »

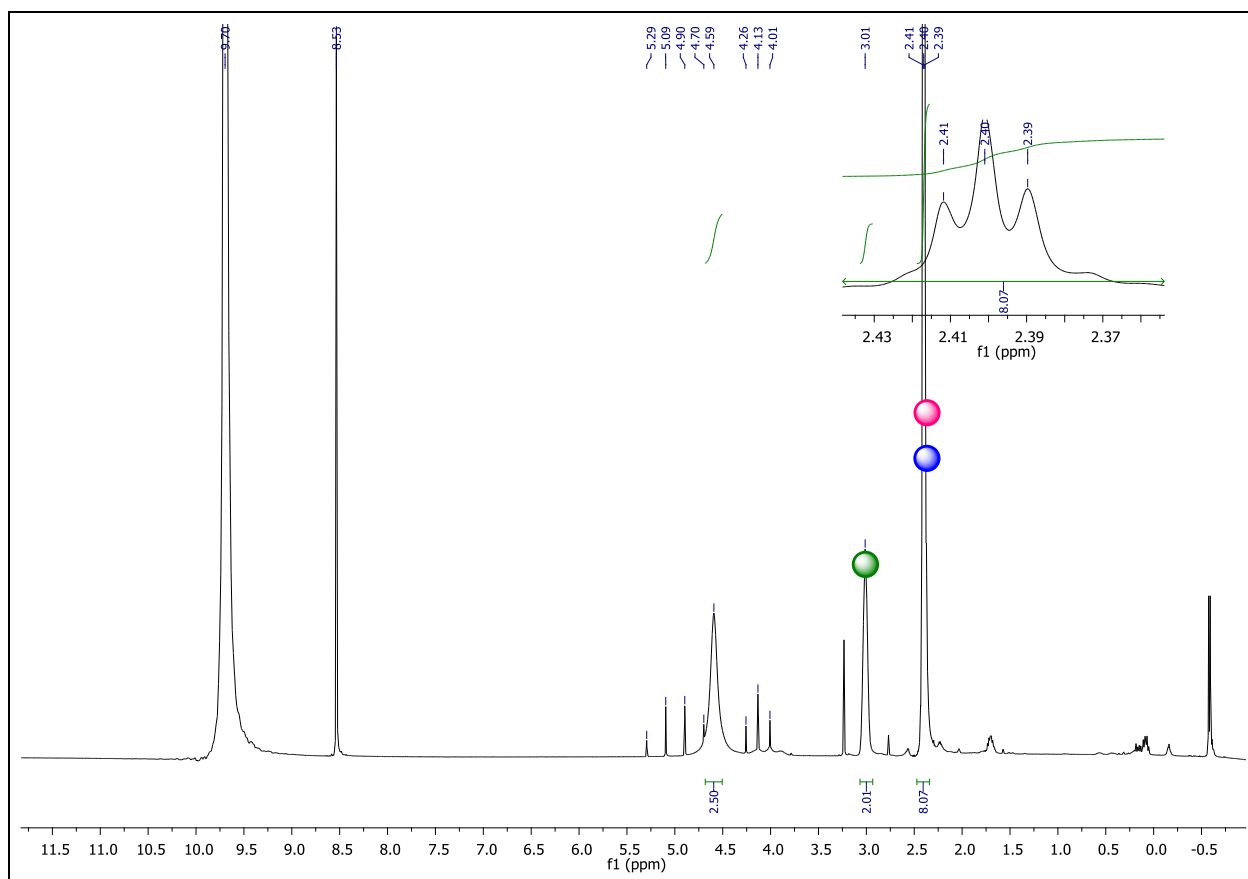


Figure 22 Spectre RMN ^1H *in situ* du dication A obtenu après réaction de l'isopentylamine dans HF/SbF_5 , en présence de CCl_4 à -40°C (CD_3COCD_3 est utilisé comme étalon externe)

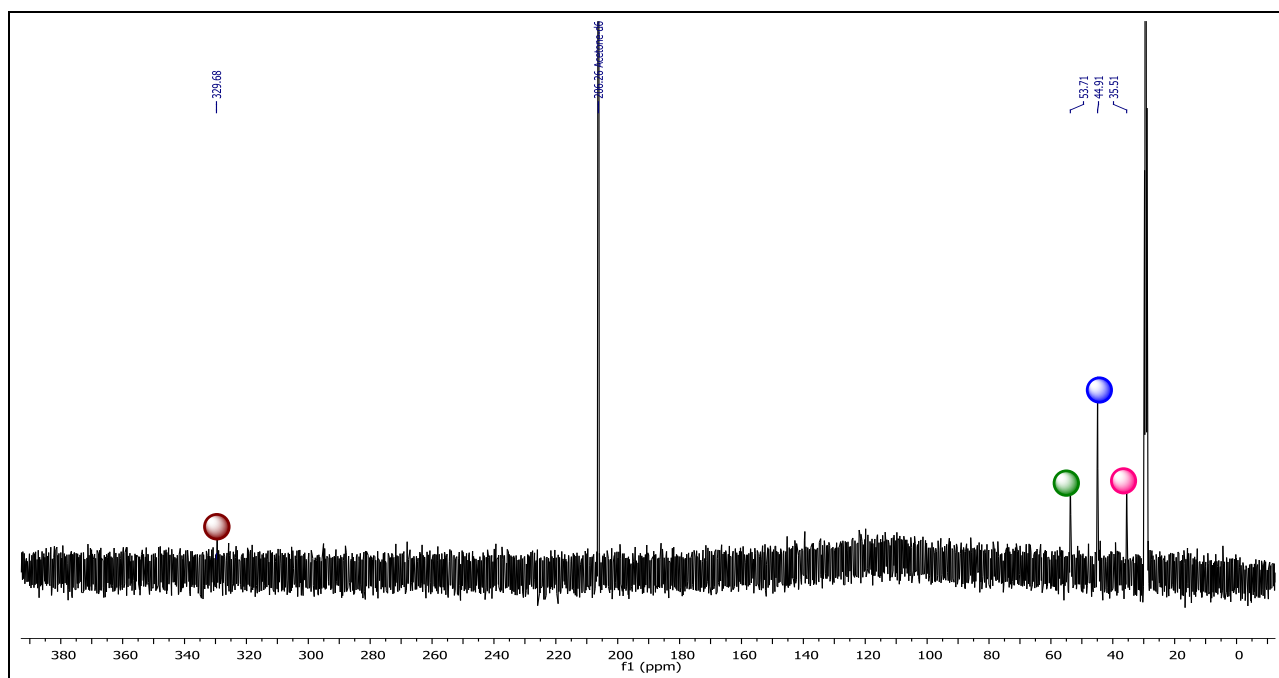


Figure 23 Spectre RMN ^{13}C *in situ* du dication A obtenu après réaction de l'isopentylamine dans HF/SbF_5 , en présence de CCl_4 à -40°C (CD_3COCD_3 est utilisé comme étalon externe)

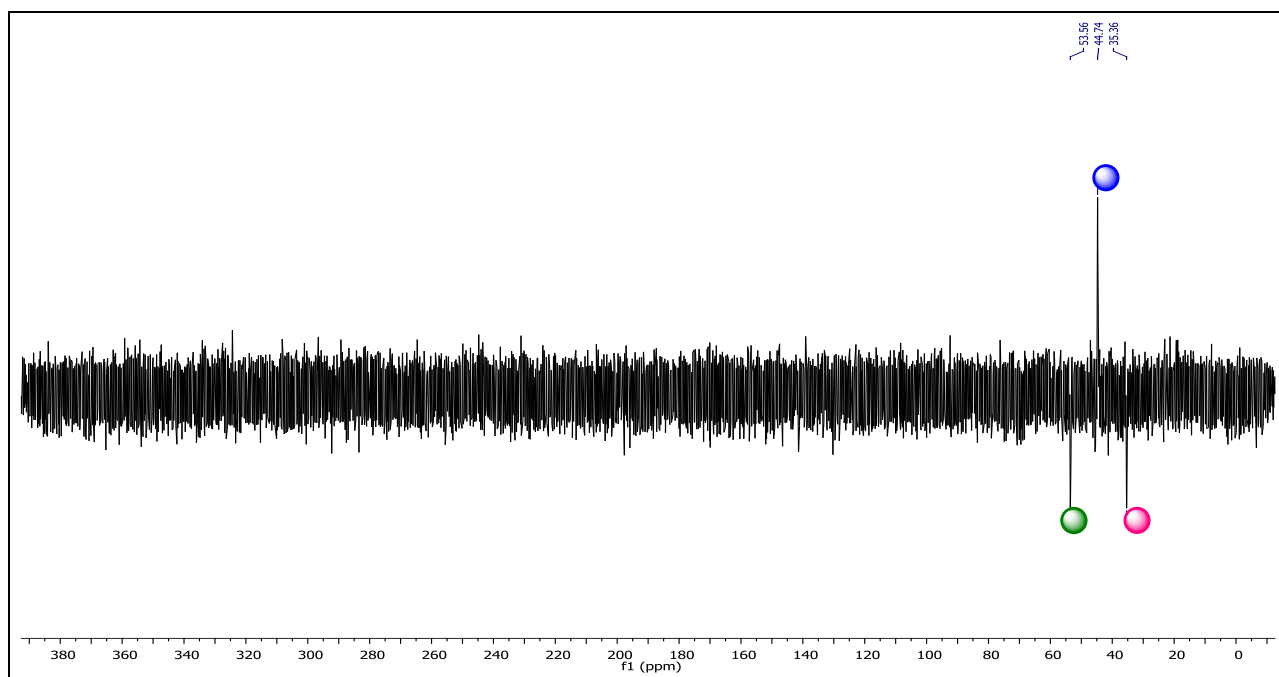


Figure 24 Spectre RMN DEPT-135 *in situ* du dication A obtenu après réaction de l'isopentylamine dans HF/SbF₅, en présence de CCl₄ à -40°C (CD₃COCD₃ est utilisé comme étalon externe)

En RMN ¹³C et DEPT-135 les signaux à 35,3 ppm, 44,7 ppm et 53,5 ppm sont en accord avec la structure de la chaîne alkyle proposée. Le signal très déblindé à 329,4 ppm est caractéristique de la présence d'un carbocation tertiaire.

L'ensemble de ces résultats, obtenus par analyse RMN *in situ* est en accord avec le mécanisme proposé. Après activation électrophile *via* un arrachement d'hydrure par l'espèce « CCl₃⁺ activée » formé *in situ* dans le milieu superacide, un dication ammonium-carbonium est formé. Le caractère superélectrophile de ce dernier permet son piégeage par les ions « fluorure » du milieu.

- Expériences de deutération

Afin de confirmer le caractère cationique et évaluer la réactivité de l'intermédiaire réactionnel généré, précurseur du produit de fluoration de liaisons Csp³-H, une expérience de deutération a été réalisée. En effet, il est connu qu'un superélectrophile peut être deutéré après réaction en présence de cyclohexane-*d*₁₂.⁹⁰ Si l'intermédiaire généré est cationique, celui-ci devrait jouer le rôle d'électrophile et activer une liaison C-D du cyclohexane-*d*₁₂. Un transfert

⁹⁰ a) Lafitte C., Jouannetaud M-P., Jacquesy J-C., Fahy J., Duflos A. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, 39, 8281-8282. b) Compain G., Martin-Mingot A., Frapper G., Bachmann C., Jouannetaud M-P., Thibaudeau S., *Chem. Comm.*, **2012**, 48, 5877-5879.

formel de deutérium du cyclohexane vers le dication devrait donc avoir lieu. Le substrat modèle **S1** a donc été soumis aux conditions superacides HF/SbF₅/CCl₄. Après 10 minutes de réaction à -20°C, le cyclohexane-d₁₂ est ajouté et l'agitation est maintenue à 0°C pendant 15 minutes. Après hydrolyse et purification du brut réactionnel, le produit **P1_D** est obtenu de façon quantitative (Schéma 61)

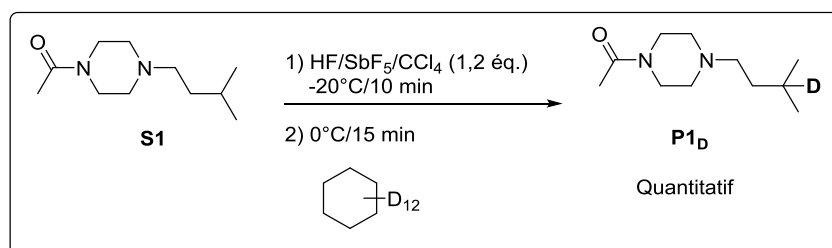


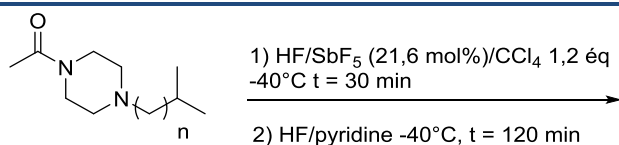
Schéma 61 Réaction de deutération sur le substrat S1

Ce résultat confirme le caractère cationique de l'intermédiaire généré et donc, l'activation superélectrophile de la liaison Csp³-H du dérivé azoté aliphatique **S1**.

.1.3 Développement de la méthode

.1.3.1 *Etude de l'influence de la nature du dication ammonium-carbénium généré*

Afin d'étudier le potentiel de cette réaction de fonctionnalisation directe de liaisons Csp³-H en milieu superacide, l'impact de la distance entre la fonction amine protonée et la position « activable » a été étudié. Pour cela une série de composés pour lesquels la longueur et la substitution (secondaire ou tertiaire) de la chaîne alkyle ont été modifiées, ont été étudiés dans les conditions optimisées HF/SbF₅ (21,6 mol% SbF₅), CCl₄ 1.2 équivalents, à -40°C pendant 30 minutes puis ajout de HF/pyridine (70/30, v : v) à -40°C, l'ensemble étant alors laissé sous agitation pendant 2 heures (Tableau 14).



Entrée	Substrats	Temps de réaction	Produits (%) ^[a]
1.		30 min 48 h	Pas de réaction (même après 48 h de réaction)
2.		30 min	Pas de réaction
3.		30 min	Pas de réaction
4.		30 min	 P1_F 69% P1_{OH} 0%
5.		30 min 24 h	Pas de réaction P6_{CF3} 15% +... mélange complexe
6.		24 h	Pas de réaction (même après 24 h de réaction)
7.		30 min	 P8_F 82% P8_{OH} 7%
8.		30 min	Brut complexe
9.		30 min	 P1_F 59% P1_{OH} 11%
10.		30 min	 P11_F 63% P11_{OH} 24%
[a] Rendement			

Tableau 14 Réactivités de dérivés azotés aliphatiques

Tout d'abord, la distance entre la fonction amine et le groupement isopropyle a été diminuée. Dans ce cas (substrat **S3**), aucune réaction n'est observée. De même, l'activation de liaisons Csp^3 -H de groupements méthylènes n'est pas observée dans le cas des substrats **S4** et **S5**. Afin d'évaluer la capacité d'activer les liaisons Csp^3 -H benzyliques, la réactivité du substrat **S6** a été testée. Dans les conditions réactionnelles décrites précédemment, ce substrat ne réagit pas. Après 24 heures de réaction, celui-ci subit une réaction de trifluorométhylation électrophile (formation du produit **P6_{CF3}**)⁹¹ et une multitude de produits secondaires est formé. Bien que la position benzylique soit localisée en position γ de l'amine, aucune fluoration de cette position n'est observée. La formation des produits secondaires formés pouvant s'expliquer par des réactions induites par la protonation du noyau aromatique, la réactivité du substrat **S7**, dont le noyau aromatique est désactivé a été testée. Ce substrat est inerte dans les conditions réactionnelles et ce, même après 24 heures de réaction.

En revanche, l'augmentation de la distance entre la fonction azotée et le groupement isopropyle permet d'obtenir le produit fluoré **P8_F** avec un rendement de 82% et le produit hydroxylé **P8_{OH}** (7%). Il est intéressant de noter que lorsque la liaison tertiaire Csp^3 -H est localisée en position δ de l'azote (**S8**), celle-ci peut être activée, permettant la fluoration de ces composés. L'activation d'une position analogue dans un système cyclique telle que la pipéridine **S9** a bien lieu, mais conduit à un mélange complexe de produits. Dans ce cas, l'isomérisation non contrôlée du système cyclique peut expliquer ce résultat.

On peut également noter que l'activation d'une liaison Csp^3 -H localisée en position δ de l'azote est également possible, dans le cas de groupements méthylènes. En effet, les produits **P1_F** et **P1_{OH}** sont obtenus respectivement avec des rendements de 59% et 11% à partir du substrat **S10**, après activation/isomérisation et fonctionnalisation.

Une telle réaction d'activation/fluoruration est également possible en position ω de l'amine, comme le montre la formation des produits **P11_F** et **P11_{OH}** à partir du substrat **S11**.

Compte tenu des résultats, il semble qu'une distance minimale soit nécessaire pour que la réaction est lieu :

- si les positions tertiaires sont au moins en position γ de la fonction amine protonée alors la réaction a lieu (entrées 4, 7, 10). Pour des chaînes plus courtes (entrée 1), le substrat de départ demeure inchangé.

⁹¹ Debarge S., Violeau B., Bendaoud N., Jouannetaud M.-P., Jacquesy J.-C. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, 44, 1747.

- Pour les positions secondaires, la distance minimale entre la fonction et la position activable doit être augmentée d'un carbone (en position δ), pour que les produits fluorés et hydroxylés tertiaires soient formés (entrées 2, 3 et 9).

Ces produits résultent de la formation d'un carbocation par insertion de « CCl_3^+ activée » sur la position la plus riche en électron. Dans le cas de la formation initiale d'un carbocation secondaire, celui-ci s'isomérise en carbocation tertiaire plus stable.

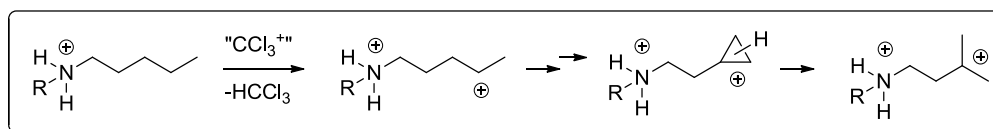


Schéma 62 Isomérisation de dications ammonium-carbénium

D'autre part, lorsque la distance entre les deux charges (portées par la fonction et le carbocation) augmentent, la formation de produit hydroxylé augmente au détriment de la formation du produit fluoré. En effet, les charges étant plus éloignées, le caractère superélectrophile du dication formé est moindre et sa réaction avec les ions « *fluorure* » du milieu, de nature peu nucléophiles, est plus difficile.

.1.3.2 Impact de la variation de la fonction azotée sur la réaction

L'impact de la nature de la fonction azotée, sur le cours de la réaction a ensuite été évalué. Tous les substrats ont été soumis aux conditions superacide optimisées.

Dans ces conditions réactionnelles identiques à celle utilisées précédemment, l'amine **S2** conduit après réaction au produit hydroxylé **P2OH** avec un rendement de 11%. La grande volatilité de l'amine hydroxylée **P2OH** peut expliquer le faible rendement obtenu après purification. Bien qu'aucune trace de dérivé fluoré n'ait été observée dans le brut réactionnel par analyse RMN 1H , la volatilité de l'analogue hydroxylé et le faible rendement obtenu nous a conduit à émettre l'hypothèse de la perte du produit fluoré **P2Fa**, dû à sa trop grande volatilité. Après réaction dans les mêmes conditions, une acétylation du brut réactionnel en présence d'un excès d'anhydride acétique a permis d'obtenir 62 % du composé fluoré désiré **P2Fb**. De façon surprenante, la formation du produit acétylé issue du produit **P2OH** n'a pas été observée.

$\xrightarrow[\text{2) HF/pyridine } -40^{\circ}\text{C } t = 2\text{H}]{\text{1) HF/SbF}_5 \text{ (21,6 mol\%)/CCl}_4 \text{ 1,2 \u00e9q } -40^{\circ}\text{C } t = 30 \text{ min}}$		
Substrats	Produits (%) ^[a]	Ratio ^b P _F /P _{OH}
 S1	 P1_F 69% P1_{OH} 0%	1/0
 S2	 P2_{Fa} 0% P2_{OH} 11% ^b	0/1 ^c
	 P2_{Fb} 62% ^d	1/0
 S12	 P12_F 46% P12_{OH} 0%	1/0
 S13	 P13_F 54% P13_{OH} 11%	5/1
 S14	 P14_F 55% P14_{OH} 13%	2/1
 S15	Brut complexe	
 S16	 P16_F t = 2 H 79 % ^e t = 4H brut complexe	
[a] Rendement [b] Seul produit d\u00e9tect\u00e9 par RMN ¹H du brut r\u00e9actionnel [c] Absence de produit fluor\u00e9 [d] Produit obtenu apr\u00e8s acylation du brut r\u00e9actionnel en phase aqueuse en pr\u00e9sence d'anhydride ac\u00e9tique en exc\u00e8s [e] 2H de r\u00e9action avec 3 \u00e9quivalents de CCl₄		

Tableau 15 Evaluation de l'influence de la fonction azot\u00e9e sur le cours de la r\u00e9action

La réactivité observée dans le cas de l'amine aromatique **S12** (formation exclusive du composé fluoré) confirme le potentiel de la méthode. En revanche, 11 % de produit hydroxylé **P13_{OH}** sont formés en plus du produit fluoré majoritaire **P13_F** lors de la réaction de l'amine secondaire **S13**. Dans le cas de la sulfonamide, l'analyse du brut réactionnel confirme l'impact de la fonction (protonée) sur le cours de la réaction. En effet, l'augmentation de la proportion de produits hydroxylés semble indiquer que le caractère électrophile du dication **B** généré dans ce cas est moindre que dans le cas des amines (dication **A**), bien que la fonction sulfonamide soit *N*-protonée en milieu acide (Schéma 63).⁹² Afin d'expliquer cette différence, une stabilisation partielle de l'ion **B** sous forme **C** peut être évoquée.

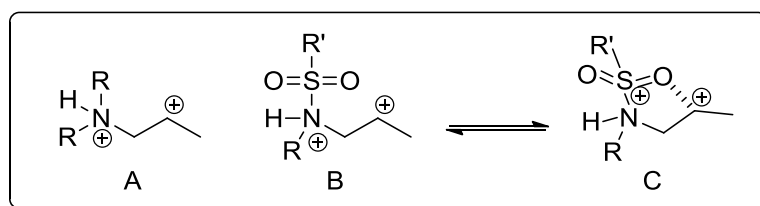


Schéma 63 Dications ammonium-carbénium générés en milieu HF/SbF₅/CCl₄

Afin d'évaluer la capacité d'effectuer une double activation, le substrat **S16** a été soumis aux conditions opératoires en augmentant le nombre d'équivalent de CCl₄ (3 équivalents). L'analyse RMN ¹H du brut réactionnel révèle la présence d'un grand nombre de produits.

Un deuxième substrat a été ensuite testé pour évaluer la capacité à fluorer simultanément plusieurs positions au sein d'un même substrat. Après 2 heures de réaction, en présence de trois équivalents de CCl₄ le produit **P16_F** est obtenu avec un rendement de 79%. Lorsque le temps de réaction est augmenté, une multitude de produits non identifiés est formée. Il semble donc qu'une double activation des substrats soit difficile, et ce certainement dû à un manque de stabilité du produit fluoré dans des conditions plus « poussées ».

L'évaluation de l'impact de la fonction azotée sur le cours de la réaction a permis de mettre en évidence le potentiel de la méthode. En effet, cette réaction est compatible avec les amines primaires, secondaires et tertiaires et avec les amines et sulfonamides aromatiques ou aliphatiques.

Ces résultats montrent également que la fonction azotée (protonée) peut fortement impacter le caractère superélectrophile du dication généré et donc le ratio des produits fluorés/hydroxylés.

⁹² Menger F.M., Mandell L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, 89 (17), 4424-4426.

1.3.3 Etude de la réactivité des composés amides et imides

Compte-tenu de la *O*-protonation des amides en milieu acide,⁹³ il était également intéressant d'évaluer l'impact des fonctions amide et imide sur le cours de la réaction (Tableau 16).

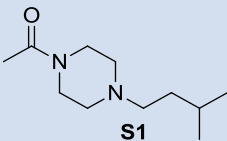
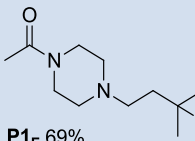
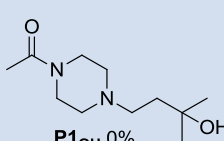
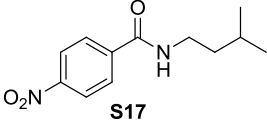
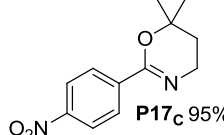
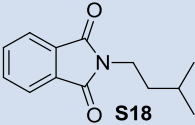
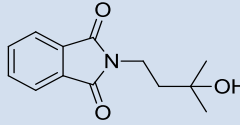
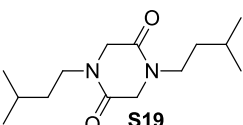
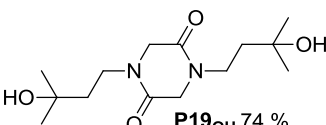
$ \begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{---} \text{C} \text{---} \\ \\ \text{n} \end{array} \xrightarrow[2) \text{ HF/pyridine } -40^\circ\text{C } t = 2\text{H}]{1) \text{ HF/SbF}_5 (21,6 \text{ mol\%})/\text{CCl}_4 1,2 \text{ éq} \\ -40^\circ\text{C } t = 30 \text{ min}} $	
Substrats	Produits (%) ^[a]
 S1	 P1_F 69%  P1_{OH} 0%
 S17	 P17_C 95%
 S18	 P18_{OH} 92%
 S19	 P19_{OH} 74 %
[a] Rendement [b] 3 équivalents de CCl ₄	

Tableau 16 Evaluation de la réactivité d'amides et d'imides

Contrairement à ce qui était observé dans le cas des amines, tel que pour le substrat **S1** considéré comme notre substrat modèle de réaction, aucun produit fluoré n'est formé. L'amide **S17** conduit à la formation du produit **P17_C** avec un rendement de 95% et le phthalimide **S18** conduit à la formation du produit hydroxylé **P18_{OH}** avec un rendement de 92%.

Il est également intéressant de noter que contrairement à ce qui fut observé dans le cas des amines, la dicétopipérazine **S19** peut être doublement fonctionnalisé après réaction en présence de trois équivalents de CCl₄. Dans ces conditions, le produit **P19_{OH}** dihydroxylé est obtenu avec un rendement de 74%.

⁹³ Sudmeier J. L., Schwartz K. E., *Chem. Commun.*, **1968**, (24), 1646-1648.

Afin d'expliquer la différence de réactivité entre les amines et les amides, le mécanisme suivant peut être proposé (Schéma 64). Après protonation (formation de **A**) et activation, le dication **B** peut être généré. Un équilibre rapide entre les formes amides ou imides protonées **B** et non protonées **C** peut être postulé.⁹⁴ La stabilisation du dication par la fonction amide ou imide sous forme neutre conduirait à la formation d'un ion **D**, stable en condition superacide. Ce monocation, non superélectrophile, ne peut être piégé par les ions « *fluorure* » du milieu, et conduit après hydrolyse aux produits hydroxylés correspondants.

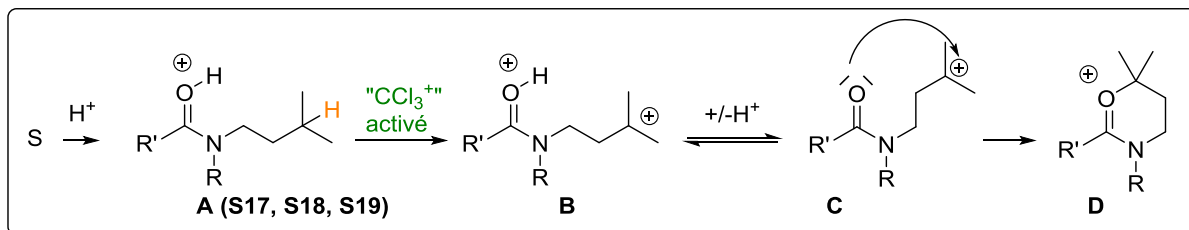


Schéma 64 Mécanisme réactionnel en milieu superacide d'une amide

La formation de la dihydrooxazine **P17** et la non fluoration des composés **S18** et **S19**, confortent cette hypothèse. Cette stabilisation permet d'ailleurs, d'effectuer une double activation dans le cas du substrat **S19**, avec la formation d'un produit dihydroxylé avec un rendement de 74%.

.1.4 Sélectivité

Afin d'évaluer le potentiel de cette méthode et en particulier la capacité d'utiliser l'activation/fluoration en milieu superacide pour fonctionnaliser des substrats élaborés, la sélectivité de la réaction devait être explorée.

⁹⁴ a) Cox R. A., Druet L. M., Klausner A. E., Modro T. A., Wan P., Yates K., *Can. J. Chem.*, **1981**, 59, 1568-1573. b) Perrin C. L., Lollo C. P., Johnston E. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106, 2749-2753.

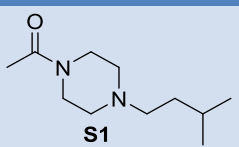
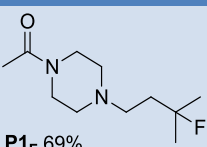
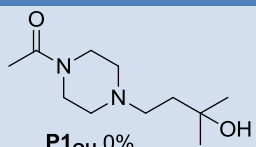
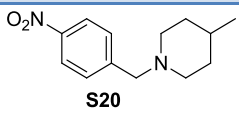
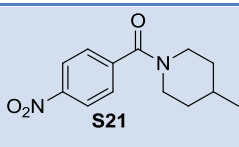
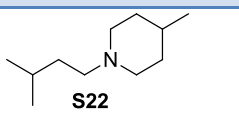
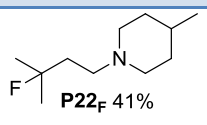
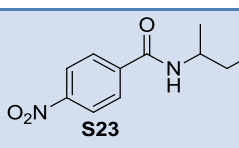
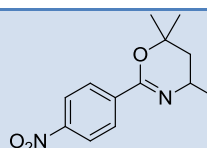
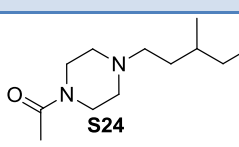
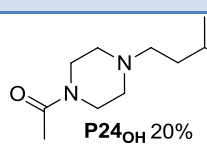
$ \begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{---} \text{C} \text{---} \\ \\ \text{n} \end{array} \xrightarrow[2) \text{ HF/pyridine } -40^\circ\text{C } t = 2\text{H}]{1) \text{ HF/SbF}_5 (21,6 \text{ mol\%})/\text{CCl}_4 1,2 \text{ \u00e9q} \\ -40^\circ\text{C } t = 30 \text{ min}} $	
Substrats	Produits (%) ^[a]
 S1	 P1_F 69%  P1_{OH} 0%
 S20	b
 S21	c
 S22	 P22_F 41%
 S23	 P23_c 92%
 S24	 P24_{OH} 20% d
[a] Rendement [b] Pas de r\u00e9action [c] Brut complexe [d] Produits secondaires form\u00e9s	

Tableau 17 Evaluation de la s\u00e9lectivit\u00e9

Tout d'abord, compte-tenu de l'importance et l'abondance du motif pip\u00e9ridine en chimie m\u00e9dicinale, la capacit\u00e9 d'activer des liaisons C-H en position 4 d'un motif pip\u00e9ridine a \u00e9t\u00e9 \u00e9valu\u00e9. La non r\u00e9activit\u00e9 de l'amine **S20** indique que ce type d'activation est impossible. En revanche, quelque soient les conditions op\u00e9ratoires utilis\u00e9es, l'analogue amide ne conduit qu'\u00e0 un m\u00e9lange complexe de produits. Cette non r\u00e9activit\u00e9 du motif cyclique compar\u00e9e \u00e0 la r\u00e9activit\u00e9 du motif lin\u00e9aire, laisse envisager la possibilit\u00e9 d'activer s\u00e9lectivement les cha\u00eenes aliphatiques de syst\u00e8mes lin\u00e9aires. En effet, apr\u00e8s r\u00e9action en milieu superacide, le substrat

S22 conduit exclusivement et sélectivement à la formation du produit **P22_F**. Après purification 41% de produit **P22_F** sont obtenus.

Sans surprise, la liaison C-H en position γ de l'azote de l'amide **S23** est sélectivement activée permettant la formation de la dihydrooxazine **P23_C**. Le substrat **S24** après réaction conduit quant à lui au produit **P24_{OH}** avec un rendement de 20%, la complexité du brut réactionnel confirmant la non-sélectivité de la réaction dans ce cas.

.1.5 Application de la méthode à des composés élaborés

Fort des résultats obtenus précédemment à partir de dérivés azotés l'étude de la réactivité d'acides aminés synthétisés à partir de la L-Leucine a été effectuée. Face à l'absence de réactivité de la L-Leucine méthyl ester, l'acétylation de l'amine a été effectuée pour éloigner le site de protonation de la fonction. Le substrat **S28** a été testé et aucune évolution n'a été constatée. Une double protonation de la fonction ester et de la fonction amide pouvant probablement fortement désactivé le substrat, nous avons envisagé de défavoriser cette polyprotonation. Le substrat cyclique **S3** a donc été synthétisé et soumis aux conditions superacides. Malheureusement, le substrat s'est avéré non réactif dans les conditions réactionnelles (Tableau 18).

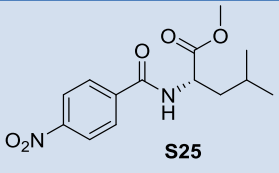
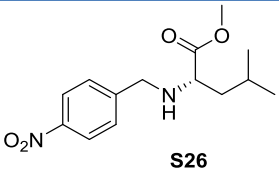
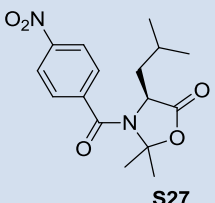
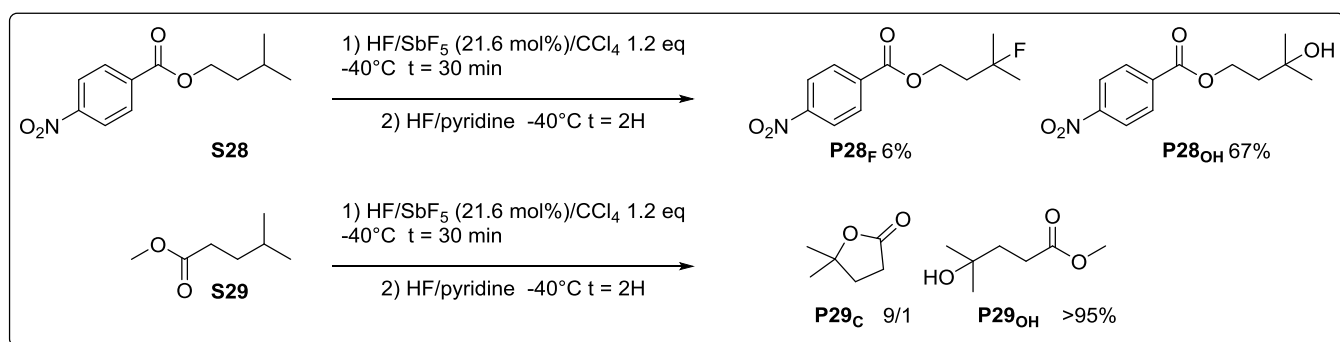
$ \begin{array}{c} \text{R} \\ \\ \text{---} \text{C} \text{---} \\ \\ \text{n} \end{array} \xrightarrow[2) \text{ HF/pyridine } -40^\circ\text{C } t = 2\text{H}]{1) \text{ HF/SbF}_5 (21,6 \text{ mol\%})/\text{CCl}_4 1,2 \text{ \u00e9q} \quad -40^\circ\text{C } t = 30 \text{ min}} $	
Substrats	Produits (%)
 S25	Pas de r\u00e9action
 S26	Pas de r\u00e9action
 S27	Pas de r\u00e9action

Tableau 18 Application de la m\u00e9thode \u00e0 des d\u00e9riv\u00e9s d'acides amin\u00e9s

Afin de compl\u00e9ter cette \u00e9tude et \u00e9valuer la capacit\u00e9 d'utiliser cette r\u00e9action pour fluorer des compos\u00e9s naturels, la r\u00e9activit\u00e9 d'esters analogues a \u00e9t\u00e9 \u00e9valu\u00e9e dans les conditions optimales de r\u00e9action.



Sch\u00e9ma 65 R\u00e9activit\u00e9 d'esters

Le substrat **S28** conduit \u00e0 la formation du produit fluor\u00e9 **P28_F** (6%) et \u00e0 la formation majoritaire du produit hydroxyl\u00e9 **P28_{OH}** (67%). A nouveau, le faible rendement en produit fluor\u00e9 peut s'expliquer par la participation intramol\u00e9culaire du carbonyle de la fonction ester

sous forme neutre à la stabilisation de l'ion généré. De façon analogue l'ester **S29** conduit de façon quantitative à un mélange de lactone **P29_C** et d'alcools **P29_{OH}**.

En dépit de la non fluoration du cation généré, cette méthode permet l'activation sélective de la liaison Csp^3-H , sélectivité renforcée par la formation d'un ion carboxonium cyclique stable **A** de façon intramoléculaire. Par la suite, il a été envisagé d'exploiter cette stabilisation intramoléculaire afin d'activer régiosélectivement les substrats. Afin de vérifier cette hypothèse le substrat **S30** a été soumis aux conditions superacides décrites précédemment. Après réaction, le produit **P30_{OHa}** est régiosélectivement formé avec un rendement de 48%, accompagné du produit **P30_{OHb}**. Contrairement à ce qui a été observé lors de précédentes études où l'activation avait systématiquement lieu sur la position la plus éloignée du groupement fonctionnel, dans ce cas la stabilisation du cation généré sous forme d'ion carboxonium cyclique **A** oriente le cours de la réaction (Schéma 66).

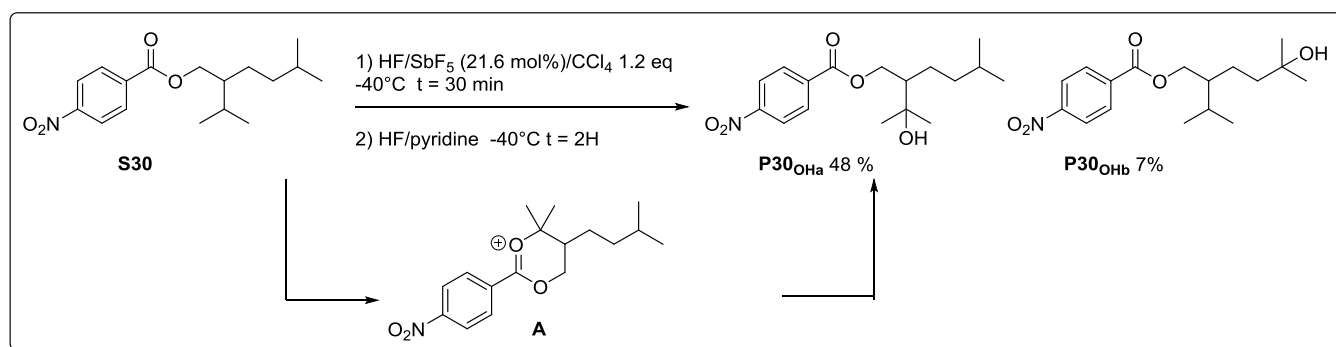


Schéma 66 Etude de la sélectivité sur le substrat **S30**

Fort de cette régiosélectivité, contrôlée par la stabilisation de l'intermédiaire cationique généré, cette méthode a été envisagée pour fonctionnaliser sélectivement le dérivé naturel **S31**. Malheureusement, quelque soient les conditions opératoires utilisées, aucune réaction n'a été observée.

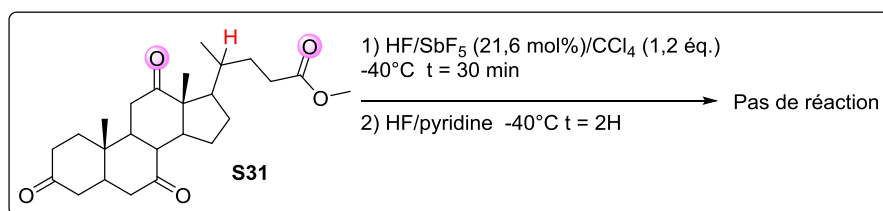


Schéma 67 Application de la méthode au dérivé **S31**

1.6 Activation électrophile et fluoration de liaisons Csp^3-H par l'utilisation de superélectrophiles ammonium-carbénium

Dans le cadre de la thèse d'Emilie Vardelle effectuée au laboratoire, la réactivité du dérivé **A** a été évalué en conditions superacides HF/SbF_5 . Le composé **A** conduit à la formation du composé **B** avec un rendement de 15%.⁹⁵ Afin d'expliquer ce résultat, un mécanisme réactionnel est proposé et fait intervenir la formation d'un dication ammonium-carbénium **C**. Cet ion joue le rôle de superélectrophile de façon intramoléculaire et permet l'activation d'une liaison Csp^3-H . Ce résultat confirme que les dications ammonium-carbénium peuvent jouer le rôle d'arracheur d'hydrure après insertion dans une liaison Csp^3-H de façon intramoléculaire.

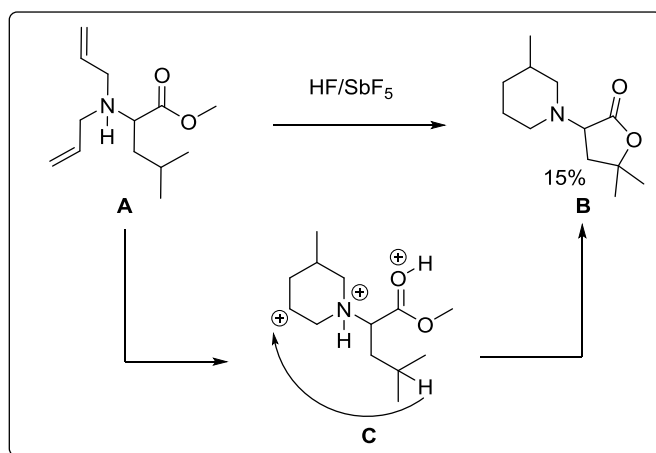


Schéma 68 Activation superélectrophile *via* un dication ammonium-carbénium

Considérant ces résultats préliminaires, l'utilisation de dications ammonium-carbénium comme superélectrophiles permettant d'activer des liaisons Csp^3-H de façon intra et intermoléculaire a été envisagée. Le caractère superélectrophile de ces dications ammoniums-carboniums étant certainement dépendant de la distance entre l'ion ammonium et l'ion carbénium, cette approche pourrait permettre de moduler les sites de réaction en fonction des superélectrophiles utilisés.

Il a été donc envisagé d'utiliser l'allylamine comme source de superélectrophile ammonium-carbénium afin d'activer les liaisons Csp^3-H . La réactivité du substrat **S1** modèle en milieu HF/SbF_5 en présence de trois équivalents d'allylamine a été évaluée. Après 30 minutes de réaction à $-20^\circ C$, 41% de produit fluoré **P1_F** et 8% de produit hydroxylé **P1_{OH}** sont formés, mais 51% de substrat de départ n'a pas réagi. Après réaction en présence de cinq

⁹⁵ Vardelle A., Martin-Mingot A., Jouannetaud M.-P., Bachmann C., Marrot J., Thibaudeau S., *J. Org. Chem.*, **2009**, 74 (16), 6025-6034.

équivalents (additionné en plusieurs fois), 94% de produit fluoré **P1_F** a été obtenu après purification. Ces résultats, comparés aux résultats obtenus après réaction du substrat **S1** en présence de tétrachlorométhane CCl₄ semble indiquer une moindre réactivité du dication ammonium-carbénium **A** par rapport au superélectrophile « CCl₃⁺ activé » **B** (Schéma 69).

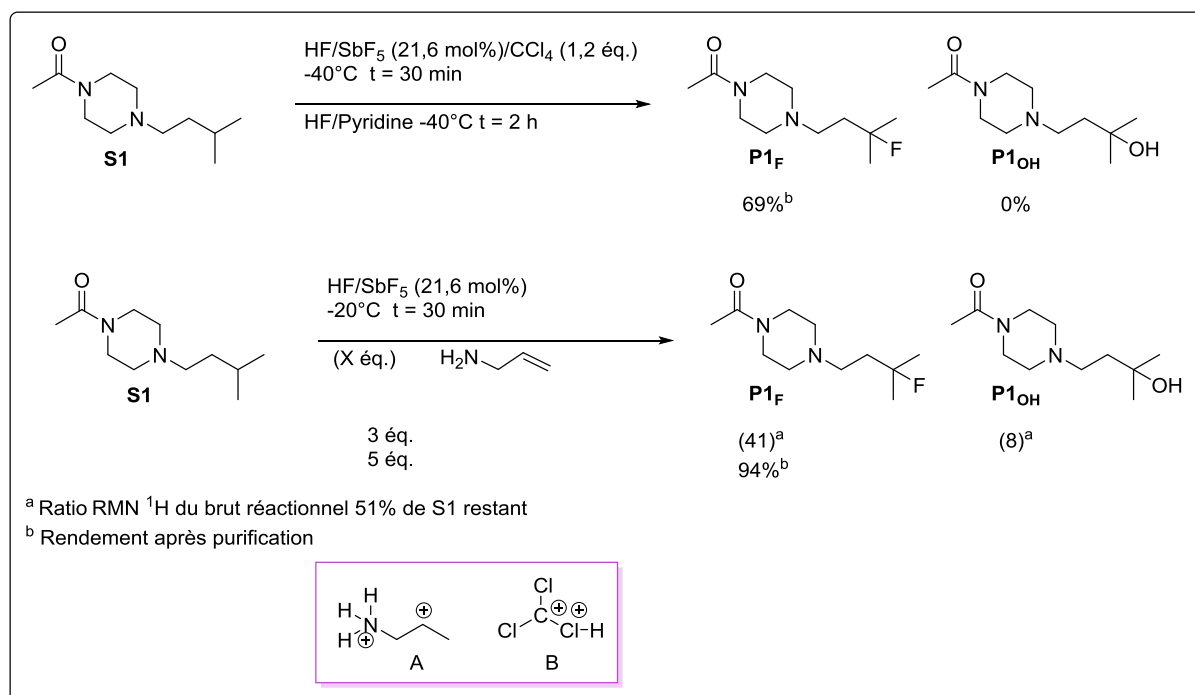


Schéma 69 Etude de la réactivité d'amine par activation superélectrophile *via* un dication ammonium-carbonium comparée à la réactivité du superélectrophile CCl₃⁺ « activé »

L'utilisation de ce superélectrophile de façon intramoléculaire a également été évaluée en testant la réactivité du substrat **S32** dans HF/SbF₅ (Schéma 70).

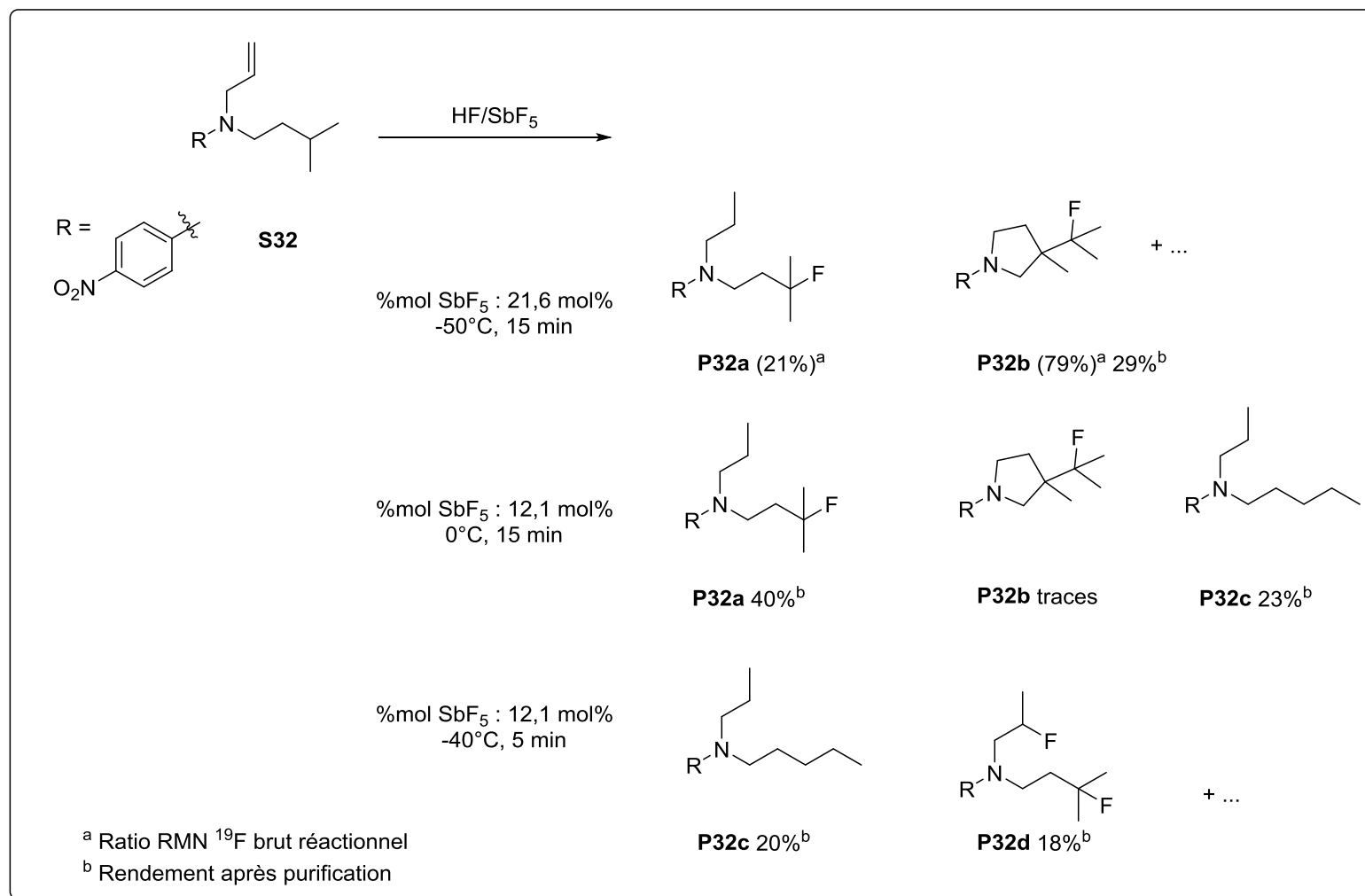


Schéma 70

Après 15 minutes à -50°C en milieu superacide (HF/SbF_5 % mol SbF_5 : 21,6 mol%), le substrat **S32** conduit à la formation majoritaire des produits fluorés **P32a** et **P32b**, confirmant que l'activation de la liaison $\text{Csp}^3\text{-H}$ de l'isopropyle a bien lieu. Dans le cas de la formation du produit **P32b**, le cation initialement formé doit dans ces conditions s'isomériser pour conduire au précurseur du composé obtenu.

En effet, en diminuant l'acidité du milieu, le produit issu de l'activation/fluoration de la liaison $\text{Csp}^3\text{-H}$ de l'isopropyle par le dication ammonium-carbénium, généré à partir du motif allylamine, est obtenu avec un rendement de 40% après purification. Dans ce cas, le produit **P32b** est uniquement observé à l'état de traces. En revanche, on note également la présence du produit **P32c** réduit et réarrangé qui semble indiquer que des réactions d'activation intermoléculaire puissent également avoir lieu. L'activation intermoléculaire est en effet confirmé après avoir isolé 18% de produit difluoré **P32d** après réaction du substrat à -40°C .

Un mécanisme réactionnel peut donc être proposé (Schéma 71).

Après protonation, l'ion ammonium **A** peut-être généré. Une protonation de la double liaison permet de générer un dication superélectrophile **B**. Ce dication peut alors activer la liaison Csp^3-H de l'isopropyle après insertion électrophile et généré l'ion **D**. Cet ion **D** peut s'isomériser en un ion de type cyclopropane protoné **E** qui peut lui-même jouer le rôle du superélectrophile de façon intermoléculaire et conduire au précurseur réduit **F** du produit **P32c**. La fluoration du même intermédiaire réactionnel **D** conduit au précurseur **F** du produit fluoré **P32a**. L'ion **B** peut également être fluoré (formation de **H**), et subir une activation intermoléculaire pour donner l'ion **I** précurseur du produit fluoré **P32d**. La formation du produit **P32b** (produit racémique) peut quant à elle s'expliquer par le passage par un ion **K**, obtenu par activation intermoléculaire. L'attaque nucléophile de cet ion **K** de façon intramoléculaire peut conduire après stabilisation/migration d'hydrure à l'ion **L** éventuellement sous la forme d'un ion cyclopropane protoné **L'**. Après isomérisation, l'ion **M** plus stable (moindre répulsion de charges) est formé et peut être fluoré pour donner l'ion **N** précurseur du produit **P32b**.

La structure du produit **P32b** a été confirmée par analyse DRX des cristaux formés ⁹⁶ (Figure 25).

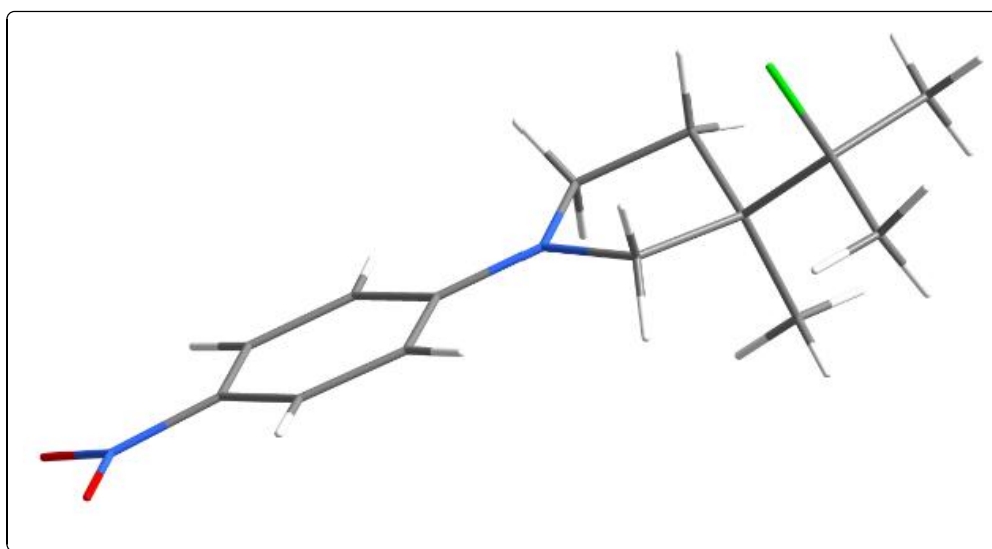


Figure 25 Structure cristallographique du produit P32b

⁹⁶ L'analyse DRX a été réalisé par le Pr J. Marrot de l'Université de Versailles (St-Quentin-En-Yvelines).

L'ensemble des résultats portant sur l'utilisation de superélectrophiles ammonium-carbénium confirme un réel potentiel de cette approche qui pourra être exploitée dans l'avenir.

1.7 Activation/fonctionnalisation de liaisons Csp^3 -H en milieu superacide

Ayant montré la capacité d'effectuer l'hydroxylation et la fluoration de liaisons Csp^3 -H de dérivés azotés, la fonctionnalisation en piégeant les cations formés par d'autres nucléophiles a été testée (Schéma 72). La réactivité du substrat modèle **S1** a été testée en milieu superacide HF/SbF₅ en présence de CCl₄ et après activation à -20°C pendant dix minutes, divers nucléophiles ont été employés. En présence de benzène (en excès), l'arylation de la liaison Csp^3 -H est réalisée avec un rendement de 72%. Le caractère superélectrophile du dication ammonium-carbénium généré après activation de la liaison Csp^3 -H permet également son piégeage par des nucléophiles plus faibles, tel que du trifluorométhylbenzène. En effet, après réaction en milieu superacide et piégeage par du trifluorométhylbenzène les produits **P34_N** sont obtenus avec un rendement global de 81%.⁹⁷ Une réaction de Ritter intermoléculaire permet également d'obtenir l'amide **P35_N** avec un rendement de 81% et d'obtenir l'amide **P36_N** avec un rendement de 25%. Dans ce dernier cas, la formation de produits secondaires, probablement issu de l'activation de la position isopropyle terminale permet d'expliquer le faible rendement. En revanche, l'addition supplémentaire de CCl₄ après piégeage par le 2-méthylpentanenitrile n'a jamais permis d'augmenter la sélectivité de la réaction en faveur de ces produits.

⁹⁷ Mélange de produits ortho, méta et para trifluorométhylés

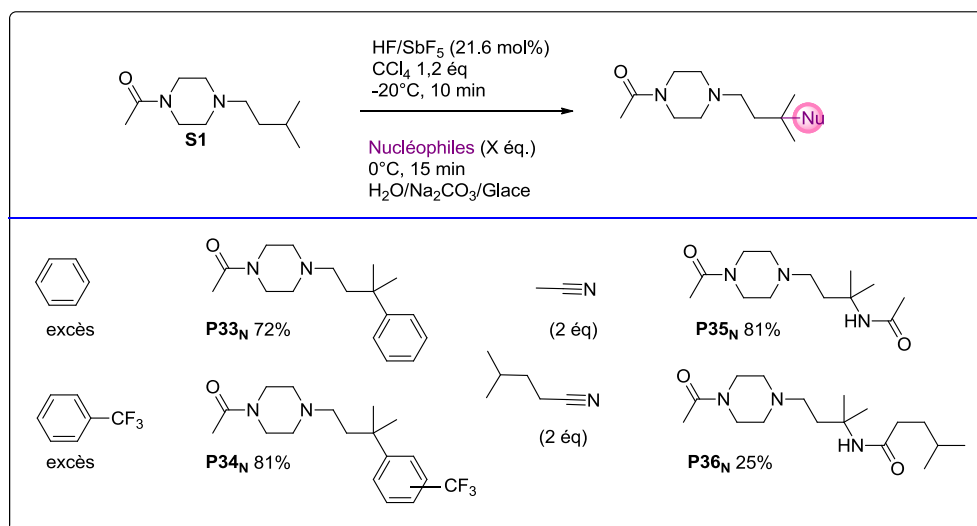


Schéma 72 Activation/fonctionnalisation d'amines aliphatiques

La capacité d'activer des liaisons Csp^3-H de dérivés azotés, permettant la synthèse des analogues fonctionnalisés (fluorés) a été montrée. En particulier, l'activation de liaisons C-H de motif isopropyle est favorisée par le caractère σ - basique de la liaison et par la stabilité du carbocation tertiaire généré. La suite de ces travaux s'est orientée sur l'étude de la réactivité de dérivés halogénés.

.II Fluoration de liaisons Csp^3-H géminé à des halogènes

Fort du résultat obtenu lors de la synthèse de la Vinflunine, la fonctionnalisation régiosélective de liaison Csp^3-H géminé à un atome d'halogène en utilisant le système $HF/SbF_5/CCl_4$ pouvait être envisagée. Une telle méthode devrait permettre de transformer directement des composés monohalogénés azotés en composés difluorés azotés (Schéma 73).

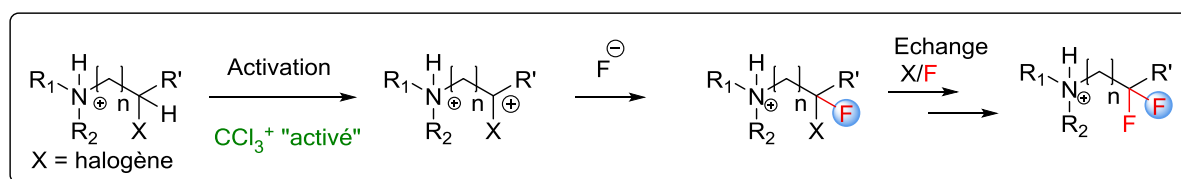


Schéma 73 Réaction d'activation/fluoration de dérivés azotés halogénés

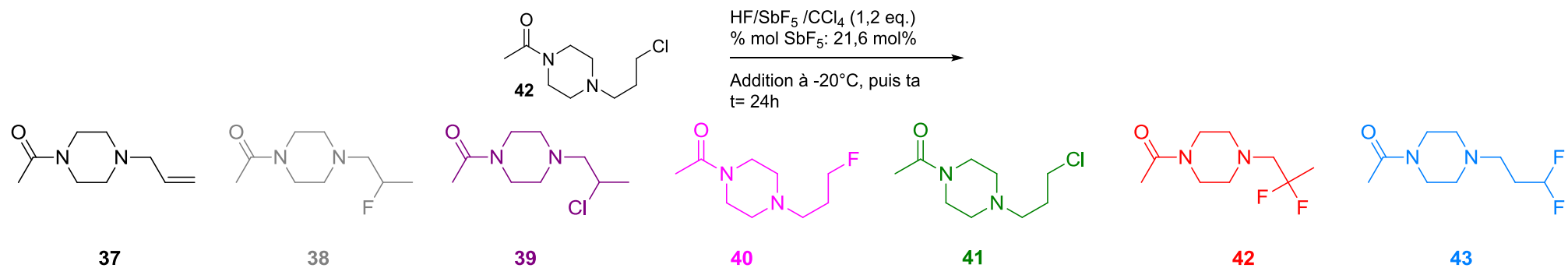
.II.1.1 Mise au point des conditions opératoires

Le substrat **41** a été choisi comme substrat modèle afin d'évaluer la capacité à effectuer l'activation de liaisons Csp^3-H au pied de l'halogène. Tout d'abord la réaction a été testée en absence de CCl_4 à basse acidité (Tableau 19, entrées 1 et 2) et dans ces conditions, à $-20^\circ C$ ou $20^\circ C$, aucun produit difluoré n'est obtenu. En revanche, la formation du produit β -chloré **39** non désiré est observée. Ce produit provient certainement de l'élimination/addition

de HCl à partir du substrat **41**. A plus forte acidité, en présence de CCl₄ la formation de l'alcène **37** est observée, confirmant le processus d'élimination de HCl. Comme le montre la formation des produits monofluorés **38** et **40** après réaction à 0°C et 20°C (entrées 4 et 5), l'élimination conduit à l'alcène correspondant qui après hydrofluoration génère les composés β et γ fluorés.⁹⁸

Après réaction en présence de CCl₄ (1,2 éq.) dans HF/SbF₅ (% mol SbF₅ : 21,6 mol%) à 20°C, les produits monohalogénés générés conduisent progressivement à la formation du produit γ -gemdifluoré **43** et de son analogue β -gemdifluoré **42** (Tableau 22, entrées 5-8). Après 24 heures de réaction, seuls les produits β -gemdifluorés **42** et γ -gemdifluoré **43** sont observés dans le brut réactionnel.

⁹⁸ Thibaudeau S., Martin-Mingot A., Jouannetaud M-P., Karam O., Zunino F., *Chem. Commun.*, **2007**, 3198-3200.



Entrée	CCl ₄ X éq	SbF ₅ ^a	T°C	Temps (h)	38	39	40	41	42	43	44
1.	0	3.8	-20	24	/ ^c	/ ^c	11	/ ^c	89	/ ^c	/ ^c
2.	0	3.8	20	24	/ ^c	/ ^c	25	/ ^c	75	/ ^c	/ ^c
3.	1.2	21.6	-20	0.5	100	/ ^c	/ ^c	/ ^c	/ ^c	/ ^c	/ ^c
4.	1.2	21.6	0	0.5	1	8	18	1	70	1	1
5.	1.2	21.6	20	1	13	18	30	2	33	/ ^c	4
6.	1.2	21.6	20	3	7	7	15	/ ^c	21	20	30
7.	1.2	21.6	20	6	4	3	/ ^c	/ ^c	17	21	55
8.	1.2	21.6	20	24						24	76
[c] Produit départ restant											

Tableau 19 Evaluation de la réactivité du substrat 45 en conditions superacides

.II.1.2 Mécanisme

Un mécanisme permettant d'expliquer la formation des produits peut être proposé (Schéma 74).

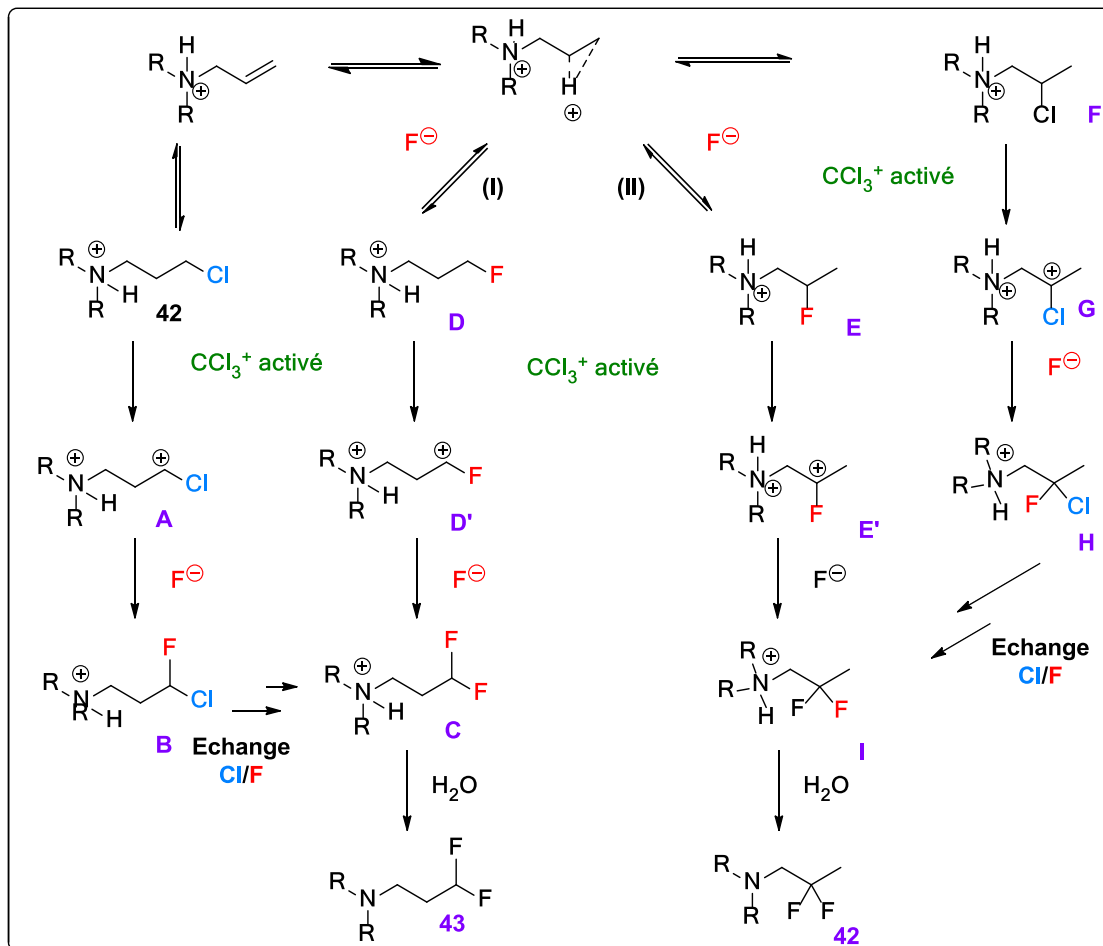


Schéma 74 Mécanisme réactionnel proposé pour la formation des produits 43 et 44

Après N-protonation et activation par « CCl_3^+ activé » de la liaison C-H en α du chlore (la plus riche en électron) le dication ammonium-carbénium **A** est formé. Après fluoration et échange chlore-fluor, l'ion **C** précurseur du produit **43** est obtenu. Après élimination, l'ammonium initialement formé peut également conduire de façon réversible à la formation de l'alcène correspondant. Celui-ci après réaction d'hydrofluoration conduit de façon réversible (équilibres **I** et **II**) aux ions ammonium fluorés **D** et **E**, qui après activation par insertion du « CCl_3^+ activé » sur la liaison C-H en α de l'atome de fluor, conduisent aux ions α -fluoronium **D'** et **E'**, précurseurs de dérivés difluorés **43** et **42** respectivement.

L'alcène formé peut également subir une réaction (réversible) d'hydrochloration pour former l'ion ammonium chloré **F**. Après activation de la liaison C-H la plus riche en électron dans l'ion **F**, fluoration et échange chlore-fluor l'ion **I**, précurseur du produit **42** est obtenu.

Le mécanisme réactionnel proposé est basé sur la stabilité des produits difluorés formés. En effet, les produits **42** et **43** soumis aux conditions opératoires restent stables. La formation majoritaire des produits γ -fluorés peut donc s'expliquer par une activation superélectrophile plus favorable en position γ , qu'en position β de l'ion ammonium. Les équilibres (**I**) et (**II**) sont donc déplacés vers la formation de l'ion **D** qui conduit à l'ion α -fluoronium **D'** plus stable que l'ion **E'**.

La réaction d'activation superélectrophile développée ci-dessus est en compétition avec la réaction d'élimination. L'ajout de CCl_4 et l'optimisation des conditions de réaction ont permis d'augmenter la sélectivité en faveur de la formation du composé γ -difluoré après réaction de l'amine γ -chlorée **41**.

Le passage par un intermédiaire de type alcène durant la réaction a été observé. La réactivité du substrat **44**, stable dans les conditions réactionnelles et ce, même après 24 heures de réaction à température ambiante confirme le passage par des alcènes dans la réaction de fluoration. En effet, lorsque l'élimination est bloquée par la présence de deux méthyles, la réaction n'a pas lieu. On peut cependant noter dans le spectre RMN ^1H du brut réactionnel, des traces de nombreux autres produits formés de façon très minoritaire.

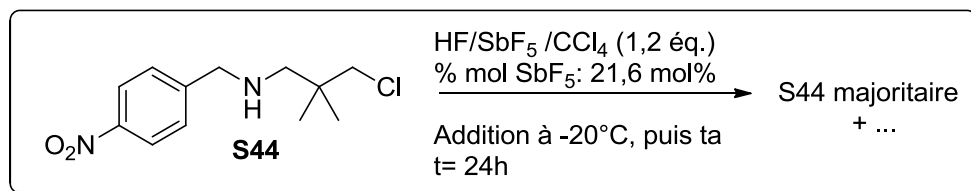


Schéma 75 Evaluation du processus d'élimination

Dans tous les cas, bien que la réaction d'élimination soit évidente, l'obtention des dérivés difluorés provient nécessairement de l'activation d'une liaison $\text{Csp}^3\text{-H}$ géminé à un atome d'halogène.

.II.1.3 *Evaluation de l'activation/fluoration sur des substrats fluorés et chlorés*

Bien que la réaction du dérivé chloré modèle, montre une compétition entre l'élimination et l'activation au pied de l'halogène, cette compétition étant obligatoirement

influencée par l'énergie nécessaire aux deux processus, la réactivité de différents substrats halogénés a été testée.

$\text{R}-\text{N}(\text{R})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{X}$
 $\xrightarrow[\text{Addition à } -20^\circ\text{C, puis ta t= 24h}]{\text{HF/SbF}_5/\text{CCl}_4 (1,2 \text{ éq.})}$
 $\text{R}-\text{N}(\text{R})-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{F}_2$

% mol SbF₅: 21,6 mol%

Entrée	Substrats	Produits (%) ^[a]
1.		 43 56%
2.		 43 77%
3.		 46 84 %
4.		 42 63 %
5.		 42 70 %
6.		 48 > 95%
7.		 50 > 95%

[a] Rendement

Tableau 20 Activation/fluoration de dérivés azotés halogénés

Dans les conditions décrites précédemment les amines γ -fluoré et γ -chloré **40** et **41** conduisent respectivement à l'analogue difluoré **43** correspondant avec des rendements respectifs de 56% et 77%. A noter que la réaction est également compatible avec des amines aromatiques, l'aniline γ -chloré **45** conduisant au produit difluoré désiré **46** avec un rendement de 84%. Dans des conditions identiques, les substrats β -fluoré et β -chloré **38** et **39** conduisent

au produit β -gemdifluoré **42** souhaité avec de bons rendements. Il est intéressant de noter que dans ces conditions l'activation de la liaison Csp^3-H au pied de l'halogène est favorable.

En revanche, la participation éventuelle de la fonction carbonyle à la stabilisation du cation généré après élimination/protonation empêche toute réaction d'activation dans ce cas. Le substrat **47** conduit à la formation de la phthalimide hydroxylée **48** de façon quantitative. De même, l'amide chloré **49** conduit à la formation exclusive de l'oxazoline **50**.

II.2 Evaluation de l'activation/fluoration d'un motif difluorométhylène

• Résultats obtenus

L'activation/fluoration de liaisons Csp^3-H géminées à des atomes d'halogène ayant permis d'accéder aux analogues difluorés azotés, notre étude s'est ensuite portée sur l'activation/fluoration de composés difluorométhylés en présence de CCl_4 .

Le produit γ -difluoré **43** (stable dans les conditions précédentes) a été soumis aux conditions superacides HF/SbF_5 (21,6 mol% SbF_5) en présence de CCl_4 (3 équivalents) et après 72 heures de réaction le composé β -chloré- γ -difluoré **51** est obtenu avec un rendement de 45% (Schéma 76).

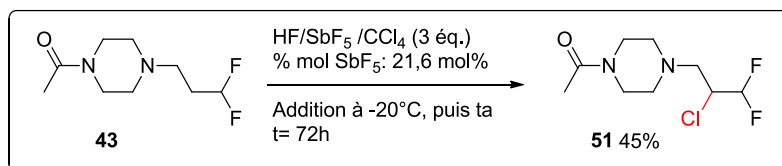


Schéma 76 Chloration d'amines difluorées en milieu superacide

Le mécanisme à l'origine de la formation de ce produit a été étudié et deux hypothèses peuvent être proposées (Schéma 77).

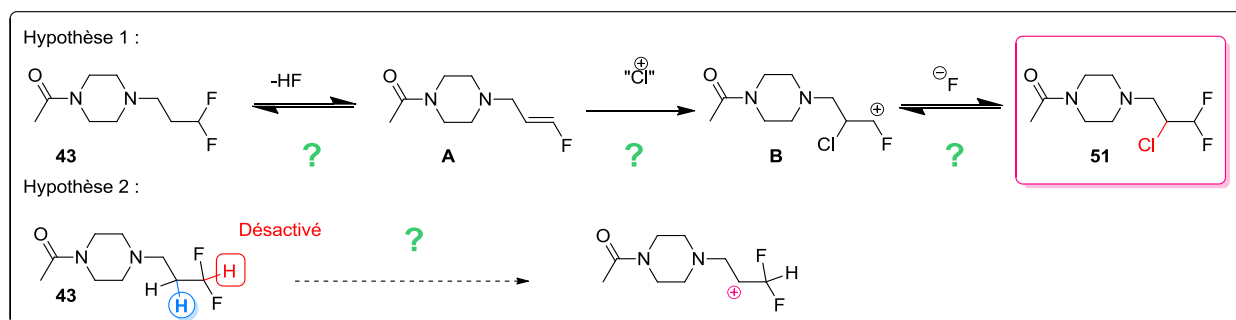


Schéma 77 Hypothèses mécanistiques pour expliquer la réaction de chloration

La première hypothèse repose sur la formation d'un intermédiaire fluorovynilique **A** après élimination d'une molécule de HF. Une chloration électrophile de cet intermédiaire en présence de CCl₄ permettrait de générer l'ion α fluoronium **B** précurseur du produit β chloré γ gemdifluoré **51**.

Une autre hypothèse serait basée sur l'activation de la liaison Csp³-H situé en position β de l'amine. Cette seconde hypothèse est peu plausible. En effet, les deux atomes de fluor désactivant fortement cette liaison diminuant sa σ basicité et son éventuelle réaction avec un électrophile, dans une position où en l'absence d'atomes de fluor à proximité aucune réaction d'activation n'avait lieu.

.II.2.1 Etude mécanistique

Notre étude mécanistique s'est donc portée sur la première hypothèse. Tout d'abord, la formation éventuelle d'un composé fluorovynilique après un temps de réaction prolongé du composé γ gem difluoré **43** a été évaluée.

Le composé difluoré a été remis dans le milieu et la formation de l'alcène fluoré **52** a été observée par analyse RMN ¹H du brut réactionnel.

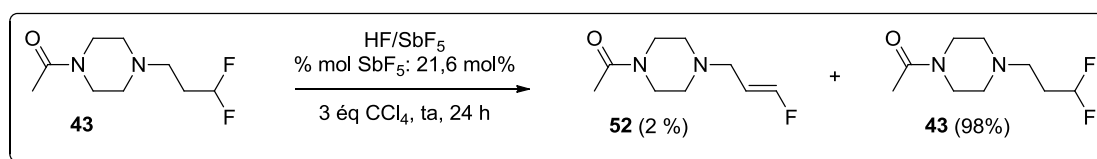


Schéma 78 Formation du composé fluorovynilique 50

L'équilibre entre ces espèces halovinyliques et les composés difluorés a également été démontré (Schéma 79 et 80). En effet, après réaction en milieu superacide, les substrats fluorovinyliques et chlorovinyliques **52** et **53** conduisent à la formation des analogues difluorés.

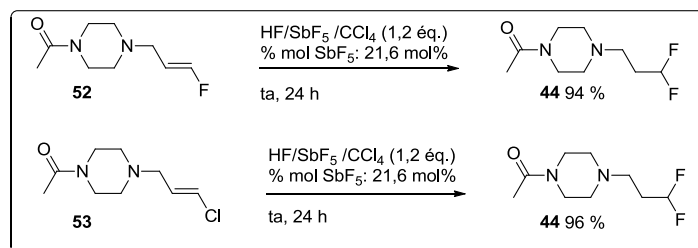


Schéma 79 Evaluation des équilibres réactionnels

Le passage par un composé fluorovinyle a également été confirmé par la réaction du substrat **53** dans les conditions réactionnelles décrites précédemment. Après réaction, celui-ci conduit au produit β chloré γ gemdifluoré **51** avec un rendement de 20%.

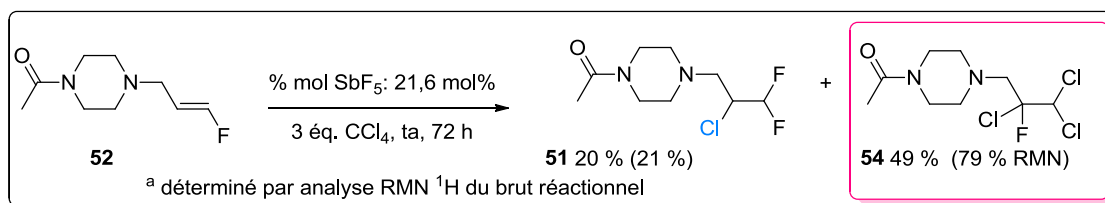


Schéma 80 Réactivité du composé fluorooléfinique 53

Dans le même temps un produit polyhalogéné **54** est également formé avec un rendement de 49%, confirmant que l'espèce CCl_3^+ généré dans le milieu est source d'ion chlorenium Cl^+ et du dichlorocarbène correspondant (Schéma 81), dans des conditions de forte acidité, de temps de réaction long et de température « élevée ».⁹⁹

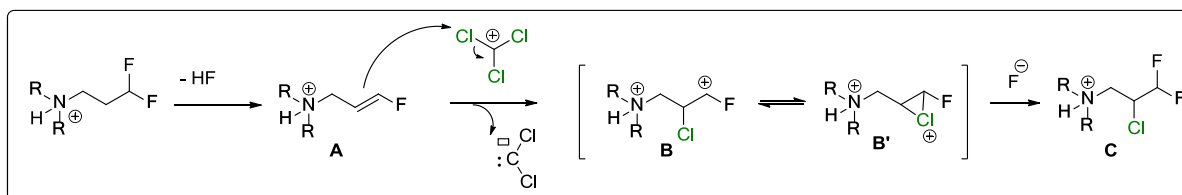


Schéma 81

Après élimination de HF, l'ion ammonium issu du substrat **43** permet de former l'ion **A**. Celui-ci réagit avec CCl_3^+ pour générer un ion α -fluoronium **B** (qui peut être en équilibre avec l'ion chloronium cyclique **B'**). Celui-ci subit alors une réaction de fluoration pour conduire à l'ion **C** précurseur du produit **51**, la fluoration ayant lieu régiosélectivement en position terminale du système. A haute température, forte acidité et après un très long temps de réaction le produit β -chloré- γ -gemdifluoré **51** s'isomérise donc pour conduire à des dérivés polyhalogénés après un mécanisme complexe parmi lesquels le produit **54** a pu être isolé avec un rendement de 49%. Bien que ce produit polyhalofluoré azoté soit intéressant, les conditions réactionnelles utilisées et la complexité du processus conduisant à sa formation, ainsi que la non sélectivité de cette réaction ne permettent pas d'envisager d'utiliser cette stratégie pour accéder à de nouveaux synthons azotés fluorés halogénés.

Par ailleurs, compte-tenu de la formation sélective de composé γ -gemdifluoré à partir d'une amine allylique en présence de CCl_4 dans HF/SbF_5 , et de la formation du produit β

⁹⁹ a) Olah G. A., Prakash K. S., Molnar A., Sommer J., *Superacid chemistry*, **2009**, 2nd Edition John Wiley and Sons ; New York , 657 b) Jouannetaud M. -P., Jacquesy J. -C., Karam O., Coustard J. -M., Ferron B., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1994**, 131, 284.

chloro γ -gemdifluoré à partir du substrat difluoré, un tel produit devrait pouvoir être directement généré à partir de l'allylamine.

Le substrat modèle **37** a donc été soumis en milieu superacide HF/SbF₅ (% mol SbF₅ : 21,6 mol%) en présence de CCl₄, à température ambiante (Schéma 82). Après 72 heures de réaction le produit **56** est obtenu avec un rendement de 60%.

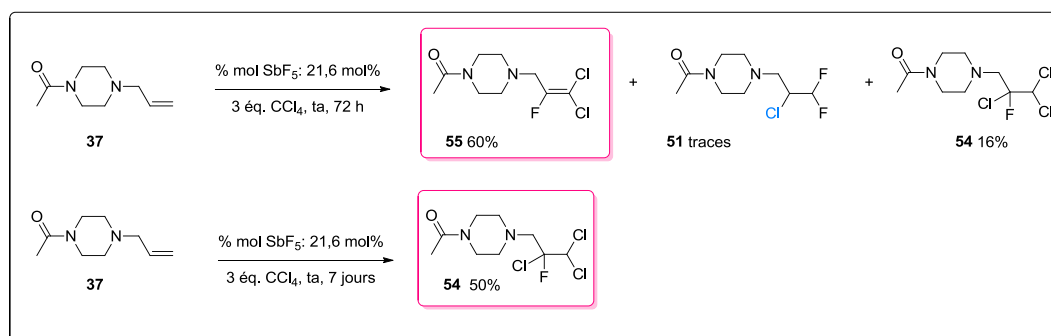


Schéma 82 Formation de dérivés polyhalogénés à partir d'amines insaturées

Ce produit est accompagné de la formation du produit **51** à l'état de traces (détectable par RMN ¹H du brut réactionnel) et du produit **55**. Après 7 jours de réaction, seul le produit **54** est obtenu avec un rendement de 50%, confirmant que les produits **51** et **55** sont précurseurs du produit **54** en conditions superacides.

Cependant, il a été montré que les composés gem-difluorés conduisent au composé β chloré γ gemdifluoré, ce processus peut être donc considéré comme une chloration formelle d'une liaison Csp³-H en position α d'un motif difluorométhylène (Schéma 83).



Schéma 83 Réaction de chloration d'un dérivé azoté difluoré

Un tel processus innovant, permettant de fonctionnaliser des positions Csp³-H de dérivés azotés en position α d'un groupement difluorométhylène pourrait être exploité dans l'avenir.

Conclusion générale

Conclusion générale

Ces travaux avaient pour ambition d'étudier la fonctionnalisation de liaisons Csp^3 -H de composés azotés en milieu superacide.

Une première étude a permis d'accéder sélectivement aux produits fluorés suite à la formation de liaisons Csp^3 -F *via* l'utilisation de superélectrophiles activés générés dans le milieu superacide. Ces espèces activent ainsi la liaison Csp^3 -H et permettent la formation d'un carbocation piégé par des ions « *fluorure* » présents dans le milieu superacide HF/SbF₅. Dans le cas de dérivés amides et esters, la stabilisation du cation de façon intramoléculaire par la fonction carbonyle conduit à la formation exclusive des analogues hydroxylés après hydrolyse. Ceci a ensuite été mis à profit pour fonctionnaliser régiosélectivement un ester aliphatique. Afin d'approfondir cette étude de fonctionnalisation de liaisons Csp^3 -H, la recherche de nucléophiles a permis de mettre en lumière des réactions d'arylation, d'amidation, de deutération et d'hydroxylation. Une courte étude a montré également qu'il était possible d'utiliser des dications de type ammonium-carbénium comme potentiel arracheur d'hydrures de façon inter et intramoléculaire. Cette étude devra être poursuivie dans l'avenir.

Une partie du projet a permis de montrer que les ions carbénium générés pouvaient être stabilisés par des halogènes et permettre d'accéder sélectivement à des composés azotés difluorés à partir de simples amines halogénées. Par le biais de cette réaction d'activation superélectrophile, la chloration formelle de liaisons Csp^3 -H en position α de groupements difluorométhylènes a été montrée.

Les perspectives de ce travail sont de continuer la recherche de nouveaux systèmes superélectrophiles permettant de moduler la sélectivité de l'activation/fluoration en milieu superacide et d'étudier les réactions de C-H halogénéation.

Partie expérimentale

.I General Informations

.I.1 General experimental details

The authors draw the reader's attention to the dangerous features of superacidic chemistry. Handling of hydrogen fluoride and antimony pentafluoride must be done by experienced chemists with all the necessary safety arrangements in place.

Reactions performed in superacid were carried out in a sealed Teflon® flask with a magnetic stirrer. No further precautions have to be taken to prevent mixture from moisture (test reaction worked out in anhydrous conditions leads to the same results as expected).

Yields refer to isolated pure products.

All ^1H NMR, ^{13}C NMR, and ^{19}F NMR respectively at were recorded on a 400 MHz, 100 MHz and 376 MHz on Bruker Advance DPX spectrometer, using a convenient deuterated solvent (reported in the characterization charts) and the residual peak as internal standard TMS in the case of CDCl_3 for ^1H NMR and C_6F_6 as external standard for ^{19}F NMR.

All melting points were uncorrected and were determined in a capillary tube with a device Büchi melting point B-545.

Mass Spectra (MS) were performed with the method of *electronic impact*. And High-resolution mass-spectra were obtained on a Waters Xevo Qtof spectrometer.

Column chromatography purifications were conducted on silica gel (15-40 μm). TLC was carried out on aluminium sheets precoated with silica gel (Merk); the spots were visualized under UV light ($\lambda=254\text{ nm}$).

Data are presented as follows: chemical shift, integration, multiplicity (s = singlet, d = doublet, t = triplet, q = quartet, quint. = quintuplet, sex = sextuplet, m = multiplet), and coupling constant (J/Hz).

Yields refer to isolated pure products.

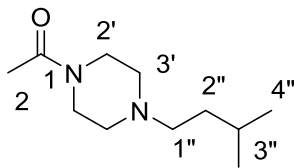
.II Starting material

General procedure for N-Alkylation

Procedure E :

The corresponding amine was dissolved in THF or DMF under nitrogen atmosphere at 0°C and then a solution of freshly washed sodium hydride (1.2 eq or 1.5 eq from a 60% oil dispersion, washed with pentane, 3 X 5 mL) was added. After, 30 min at 0°C, the corresponding bromide was added *via* syringe during 30 min at 0°C, then the mixture was stirred at rt during the required time. The progress of the reaction was monitored by TLC. And after alkylation, the reaction was quenched by ethanol at 0°C. The mixture reaction was concentrated, then water and methylene chloride or ethyl acetate were added. The aqueous phase was separated and extracted with additional portions of solvent. The combined organics were dried with MgSO₄, filtered, and concentrated to give the corresponding product. In some case, purification was not necessary and when purification was need the product was obtained after purification by flash chromatography.

Compound S1 : 1-(4-isopentylpiperazin-1-yl)ethanone



Chemical Formula: C₁₁H₂₂N₂O

Molecular Weight: 198,31000

This compound was obtained after reaction of *N*-acetylpiperazine (1.2g, 9.5 mmol, 1 eq) with NaH (0.57g, 14.2 mmol, 1.5 eq) and 1-bromo-3-methylbutane (1.7 mL, 14.25 mmol, 1.5 eq) in 25 mL of anhydrous DMF, following the general procedure **E** at 0°C, during 30 min, then 24 hours at room temperature. The crude reaction mixture was quenched by ethanol and evaporated under vacuo. Then, after extraction with dichloromethane, the combined organic phases were dried and evaporated under vacuo without purification, thereby obtaining compound **S1** (1.4g, 78%). Yellow liquid. (commercial source).

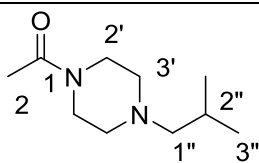
CAS: 1344015-19-5.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 0.87 (6H, d, *J* = 6.6 Hz, H-4''), 1.32-1.38 (2H, m, H-2''), 1.51-1.61 (1H, m, H-3''), 2.05 (3H, s, H-2), 2.30-2.41 (6H, m, H-1'', H-3'), 3.43 (2H, t, *J* = 4.9 Hz, H-2'), 3.59 (2H, t, *J* = 4.9 Hz, H-2').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 21.3 (CH₃, C-2), 22.7 (CH₂, C-4''), 26.6 (CH₂, C-3''), 35.8 (CH₂, C-2''), 41.5 (CH₂, C-2'), 46.4 (CH₂, C-2'), 52.9 (CH₂, C-3'), 53.5 (CH₂, C-3'), 56.9 (CH₂, C-1''), 168.9 (C, C=O).

R_f(DCM/ EtOH 95/5) = 0.5.

Compound S3 : 1-(4-isobutylpiperazin-1-yl)ethanone



Chemical Formula: C₁₀H₂₀N₂O

Molecular Weight: 184,28300

This compound was obtained after reaction of *N*-acetylpiperazine (1.3 g, 10.3 mmol, 1 eq) with NaH (0.62 g, 15.5 mmol, 1.5 eq) and 1-bromo-2-methylpropane (1.7 mL, 15.5 mmol, 1.5 eq) in 25 mL of anhydrous DMF, following the general procedure **E** at 0°C, during 30 min, then 24 hours at room temperature. Then, after extraction with dichloromethane, the combined organic phases were dried and evaporated under vacuo. The crude reaction mixture was purified over silica gel with methylene chloride/ethanol (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **S3** (0.92 g, 48 %). Yellow oil. (commercial source).

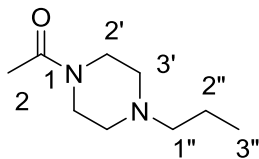
CAS: 1225844-63-2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 0.87 (6H, d, *J* = 6.5 Hz, H-3''), 1.75 (1H, m, H-2''), 2.05-2.07 (2H, m, H-1''), 2.06 (3H, s, H-2'), 2.32 (2H, t, *J* = 5.1 Hz, H-3'), 2.35 (2H, t, *J* = 5.1 Hz, H-3'), 3.43 (2H, t, *J* = 5.0 Hz, H-2'), 3.58 (2H, t, *J* = 5.0 Hz, H-2').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 20.9 (2CH₃, C-3''), 21.4 (CH₃, C-4''), 25.4 (CH, C-2''), 41.5 (CH₂, C-2'), 46.4 (CH₂, C-2'), 53.1 (CH₂, C-3'), 53.7 (CH₂, C-3'), 66.7 (CH₂, C-1''), 168.9 (C, C=O).

R_f(DCM/ EtOH 95/5) = 0.4.

Compound S4 : 1-(4-propylpiperazin-1-yl)ethanone



Chemical Formula: C₉H₁₈N₂O

Molecular Weight: 170,25600

This compound was obtained after reaction of *N*-acetylpiperazine (1 g, 8 mmol, 1 eq) with NaH (0.5 g, 12 mmol, 1.5 eq) and 1-bromopropane (1.7 mL, 12 mmol, 1.5 eq) in 25 mL of anhydrous DMF, following the general procedure **E** at 0°C, during 30 min, then 24 hours at room temperature. Then, after extraction with dichloromethane, the combined organic phases were dried and evaporated under vacuo without purification, thereby obtaining compound **S4** (1.1 g, 81%). Yellow liquid. (commercial source).

CAS: 91086-21-4.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 0.73 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, H-3''), 1.34 (2H, sex, *J* = 7.4 Hz, H-2''), 1.91 (3H, s, H-2), 2.12-2.16 (2H, m, H-1''), 2.21 (2H, t, *J* = 5.8 Hz, H-3'), 2.25 (2H, t, *J* = 5.1 Hz, H-3'), 3.30 (2H, t, *J* = 5.1 Hz, H-2'), 3.44 (2H, t, *J* = 5.1 Hz, H-2').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 11.6 (2CH₃, C-3''), 19.6 (CH₂, C-2''), 21.0 (CH₃, C-2), 41.1 (CH₂, C-2'), 46.0 (CH₂, C-2'), 52.2 (CH₂, C-3'), 53.0 (CH₂, C-3'), 60.1 (CH₂, C-1''), 168.5 (C, C=O).

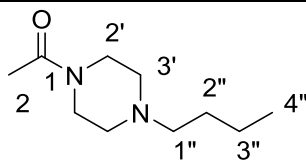
HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺: calc for C₉H₁₉N₂O: 171.1492, found for 171.1491.

m/z [M+Na]⁺: calc for C₉H₁₈N₂NaO: 193.1311, found for 193.1210.

m/z [M+Na]⁺: calc for C₁₈H₃₆N₄NaO₂: 363.2730, found for 363.2742.

Rf(DCM/ EtOH 94/6) = 0.2

Compound S5 : 1-(4-butylpiperazin-1-yl)ethanone



Chemical Formula: C₁₀H₂₀N₂O

Molecular Weight: 184,28300

This compound was obtained after reaction of *N*-acetylpiperazine (1.06 g, 8.26 mmol, 1 eq) with NaH (826 mg, 10.5 mmol, 2.5 eq) and *n*-butyl bromide (0.97 mL, 9.08 mmol, 1.1 eq) in 25 mL of anhydrous DMF, following the general procedure **E** at 0°C, during 30 min, then 24 hours at room temperature. Then, after extraction with dichloromethane, the combined organic phases were dried and evaporated under vacuo without purification, thereby obtaining compound **S5** (1.2 g, 81%). Yellow oil. (commercial source).

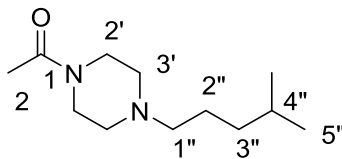
CAS: 91346-53-1

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 0.90 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, H-4''), 1.26-1.35 (2H, m, H-3''), 1.41-1.49 (2H, m, H-2''), 2.06 (3H, s, H-2), 2.30-2.41 (6H, m, H-1'', H-3'), 3.44 (2H, t, *J* = 5.0 Hz, H-2'), 3.60 (2H, t, *J* = 5.0 Hz, H-2').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 14.1 (CH₃, C-4''), 20.7 (CH₂, C-3''), 21.4 (CH₂, C-2), 29.0 (CH₂, C-2''), 41.5 (CH₂, C-2'), 46.4 (CH₂, C-2'), 52.9 (CH₂, C-3'), 53.4 (CH₂, C-3'), 58.4 (CH₂, C-1''), 168.9 (C, C=O).

R_f(DCM/ EtOH 94/6) = 0.5.

Compound S8 : 1-(4-(4-methylpentyl)piperazin-1-yl)ethanone



Chemical Formula: C₁₂H₂₄N₂O

Molecular Weight: 212,33700

This compound was obtained after reaction of *N*-acetylpiperazine (0.9 g, 7 mmol, 1 eq) with NaH (420 mg, 10.5 mmol, 1.5 eq) and 1-bromo-4-methylpentane (1.2 mL, 8.4 mmol, 1.2 eq) in 25 mL of anhydrous DMF, following the general procedure **E** at 0°C, during 30 min, then 24 hours at room temperature. Then, after extraction with dichloromethane, the combined organic phases were dried and evaporated under vacuo. The crude reaction mixture was purified over silica gel with methylene chloride/ethanol (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **S8** (1.2 g, 81 %). Yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 0.87 (6H, d, *J* = 6.5 Hz, H-5''), 1.13-1.19 (2H, m, H-3''), 1.44-1.55 (3H, m, H-2'' and H-4''), 2.07 (3H, s, H-2), 2.29-2.33 (2H, m, H-1''), 2.37-2.42 (4H, m, H-3'), 3.46 (2H, t, *J* = 5.0 Hz, H-2'), 3.61 (2H, t, *J* = 4.9 Hz, H-2').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 21.4 (CH₃, C-2), 22.7 (2CH₃, C-5''), 24.7 (CH₂, C-2''), 28.0 (CH, C-4''), 36.8 (CH₂, C-3''), 41.5 (CH₂, C-2'), 46.4 (CH₂, C-2'), 52.9 (CH₂, C-3'), 53.5 (CH₂, C-3'), 59.0 (CH₂, C-1''), 169.0 (C, C-1).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺: calc for C₁₂H₂₅N₂O: 213.1961, found for 213.1960

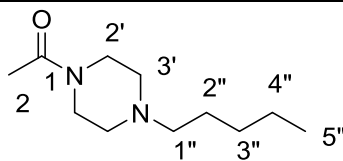
m/z [M+Na]⁺: calc for C₁₂H₂₄N₂NaO: 235.1781, found for 235.1783

m/z [2M+H]⁺: calc for C₂₄H₄₉N₄O₂: 425.3850, found for 425.3853

m/z [2M+Na]⁺: calc for C₂₄H₄₈N₄NaO₂: 447.3669, found for 447.3674.

R_f(DCM/ EtOH 94/6) = 0.3.

Compound S10 : 1-(4-pentylpiperazin-1-yl)ethanone



Chemical Formula: C₁₁H₂₂N₂O

Molecular Weight: 198,31000

This compound was obtained after reaction of *N*-acetylpiperazine (1.0g, 8 mmol, 1 eq) with NaH (427 mg, 12 mmol, 1.5 eq) and 1-bromopentane (1.4 mL, 12 mmol, 1.5 eq) in 25 mL of anhydrous DMF, following the general procedure **E** at 0°C, during 30 min, then 24 hours at room temperature. Then, after extraction with dichloromethane, the combined organic phases were dried and evaporated under vacuo. The crude reaction mixture was purified over silica gel with methylene chloride/ ethanol (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **S10** (1.3 g, 82 %). Orange oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 0.59 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, H-5''), 0.97-1.03 (4H, m, H-2'' and H-3''), 1.15-1.22 (2H, m, H-2''), 1.77 (3H, s, H-2), 2.01-2.05 (2H, m, H-1''), 2.08 (2H, t, *J* = 5.1 Hz, H-3'), 2.12 (2H, t, *J* = 5.0 Hz, H-3'), 3.17 (2H, t, *J* = 5.1 Hz, H-2'), 3.30 (2H, t, *J* = 5.0 Hz, H-2').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 13.5 (CH₃, C-5''), 20.7 (CH₃, C-2), 22.0 (CH₂, C-2''), 25.9 (CH₂, C-3''), 29.1 (CH₂, C-4''), 40.8 (CH₂, C-2'), 45.7 (CH₂, C-2'), 52.3 (CH₂, C-3'), 53.8 (CH₂, C-3'), 58.0 (CH₂, C-1''), 168.1 (C, C-1).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺: calc for C₁₁H₂₃N₂O: 199.1805, found for 199.1800

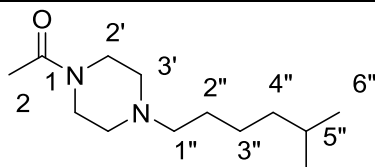
m/z [M+Na]⁺: calc for C₁₁H₂₂N₂NaO: 221.1624, found for 221.1622

m/z [2M+H]⁺: calc for C₂₂H₄₅N₄O₂: 397.3537, found for 397.3535

m/z [2M+Na]⁺: calc for C₂₂H₄₄N₄NaO₂: 419.3356, found for 419.3360.

R_f(DCM/ EtOH 96/4) = 0.8.

Compound S11 : 1-(4-(5-methylhexyl)piperazin-1-yl)ethanone

Chemical Formula: C₁₃H₂₆N₂O

Molecular Weight: 226,35834

This compound was obtained after reaction of *N*-acetylpiperazine (1 g, 8 mmol, 1 eq) with NaH (470 mg, 12 mmol, 1.5 eq) and 1-bromo-5-methylhexane (1.51 mL, 9 mmol, 1.2 eq) in 25 mL of anhydrous DMF, following the general procedure **E** at 0°C, during 30 min, then 24 hours at room temperature. Then, after extraction with dichloromethane, the combined organic phases were dried and evaporated under vacuo without purification, thereby obtaining compound **S11** (1.3 g, 71%). Orange oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 0.85 (6H, d, *J* = 6.6 Hz, H-6''), 1.13-1.19 (2H, m, H-4''), 1.24-1.31 (2H, m, H-3''), 1.41-1.54 (3H, m, H-2'' and H-5''), 2.07 (3H, s, H-2), 2.30-2.34 (6H, m, H-1''), 2.36-2.42 (4H, m, H-3'), 3.45 (2H, t, *J* = 5.5 Hz, H-2'), 3.61 (2H, t, *J* = 4.3 Hz, H-2').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 21.4 (CH₃, C-2), 22.7 (CH₃, C-6''), 25.4 (CH₂, C-3''), 27.1 (CH₂, C-2''), 28.0 (CH, C-5''), 38.9 (CH₂, C-4''), 41.5 (CH₂, C-2'), 46.4 (CH₂, C-2'), 52.9 (CH₂, C-3'), 53.5 (CH₂, C-3'), 58.8 (CH₂, C-1'), 169.0 (C, C-1).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺: calc for C₁₃H₂₇N₂O: 227.2118, found for 227.2108

m/z [M+Na]⁺: calc for C₁₃H₂₆N₂NaO: 249.1937, found for 249.1929

m/z [2M+H]⁺: calc for C₂₆H₅₃N₄O₂: 453.4163, found for 453.4146

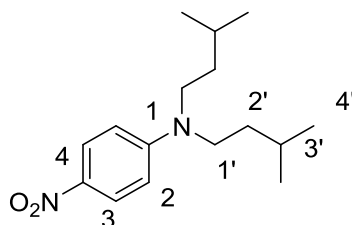
m/z [2M+Na]⁺: calc for C₂₆H₅₂N₄NaO₂: 475.3982, found for 475.3968.

R_f(DCM/ EtOH 95/5) = 0.5.

Compound S15 : N,N-diisopentyl-4-nitroaniline
Compound S12 : N-isopentyl-4-nitroaniline

This compound was obtained after reaction of 4-nitroaniline (1g, 7.2 mmol, 1 eq) with NaH (433 mg, 10.86 mmol, 1.5 eq) and 1-bromo-3-methylbutane (1.3 mL, 10.86 mmol, 1.5 eq) in 25 mL of anhydrous DMF, following the general procedure **E** at 0°C, during 30 min, then 24 hours at room temperature. Then, after extraction with dichloromethane, the combined organic phases were dried and evaporated under vacuo. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EP/AcOEt (95/5) as the eluent, thereby obtaining compound **S15** (0.2 g, 10 %) as a yellow solid, and then the compound **S12** (0.93 g, 62 %) as a yellow solid.

Compound S15 : N,N-diisopentyl-4-nitroaniline



Chemical Formula: C₁₆H₂₆N₂O₂
Molecular Weight: 278,39600

Melting point: 42.8-43.3°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 0.97 (12H, d, *J* = 6.5 Hz, H-4'), 1.46-1.51 (4H, m, H-2'), 1.58-1.66 (2H, m, H-3'), 3.32-3.36 (4H, m, H-1'), 6.50 (2H, d, *J* = 9.5 Hz, H-2), 8.07 (2H, d, *J* = 9.5 Hz, H-3).

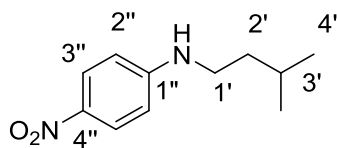
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 22.6 (4CH₃, C-4'), 26.3 (CH, C-3'), 35.7 (CH₂, C-2'), 49.6 (CH₂, C-1'), 109.9 (CH, C-2), 126.6 (CH, C-3), 136.1 (C, C-4), 152.5 (C, C-1).

R_f(EP/AcOEt 7/3) = 0.7.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺: calc for C₁₆H₂₇N₂O₂: 279.2067, found for 279.2067.

m/z [M+Na]⁺: calc for C₁₆H₂₆N₂NaO₂: 301.1886, found for 301.1888.

Compound S12 : N-isopentyl-4-nitroaniline



Chemical Formula: C₁₁H₁₆N₂O₂

Molecular Weight: 208,25694

Mp: 67.0-67.6°C

(commercial source)

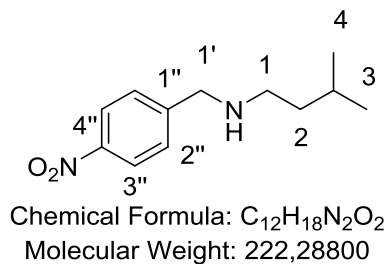
CAS: 1036473-16-1

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 0.96 (6H, d, *J* = 6.6 Hz, H-4'), 1.54 (2H, q, *J* = 1.8 Hz, H-2'), 1.71 (1H, m, H-3'), 3.19-3.23 (2H, m, H-1'), 4.48 (1H, s, NH), 6.50 (2H, d, *J* = 9.2 Hz, H-2''), 8.07 (2H, d, *J* = 9.2 Hz, H-3'').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 22.6 (2CH₃, C-4'), 26.0 (CH, C-3'), 38.1 (CH₂, C-2'), 41.7 (CH₂, C-1'), 111.0 (CH, C-2), 126.6 (CH, C-3), 137.8 (C, C-4), 153.5 (C, C-1).

R_f(EP/AcOEt 7/3) = 0.5.

Compound S13 : 3-methyl-N-(4-nitrobenzyl)butan-1-amine



The 1-bromo-3-methylbutane (1.3 g, 15 mmol, 3 eq) was added to a solution of potassium carbonate (7.1 g, 52 mmol, 10 eq) and corresponding amine (1.3 g, 5 mmol) in acetonitrile under nitrogen. The reaction mixture was stirred for 24 hours at reflux of acetonitrile. The solvent was evaporated and 10 mL of water was added to the reaction mixture and the crude product is separated off by extraction with methylene chloride. The combined organic extracts were dried with MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude reaction mixture was purified over silica gel with methylene chloride/ethanol (99/1) as the eluent, thereby obtaining compound **S13** (0.3 g, 36%). Orange oil.

CAS: 931991-94-5.

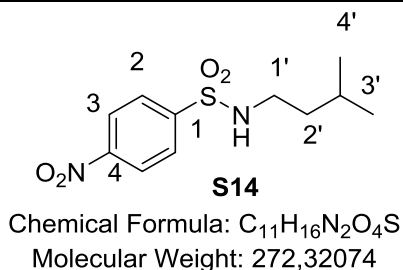
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 0.87 (6H, d, *J* = 6.6 Hz, H-4), 1.36-1.42 (2H, m, H-2), 1.56-1.67 (1H, m, H-3), 2.61 (2H, t, *J* = 7.3 Hz, H-1), 3.88 (2H, s, H-1'), 7.48 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H-2''), 8.16 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, H-3'').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 22.7 (2CH₃, C-4), 26.2 (CH, C-3), 39.3 (CH₂, C-2), 47.8 (CH₂, C-1), 53.4 (CH₂, C-1'), 123.7 (CH, C-3'), 128.7 (CH, C-2'), 147.1 (C, C-1'' or C-4''), 148.5 (C, C-1'' or C-4'').

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺: calc for C₁₂H₁₉N₂O₂: 223.1441, found for 223.1447.

R_f(DCM/EtOH 96/4) = 0.7.

Compound S14 : N-isopentyl-4-nitrobenzenesulfonamide



This compound was obtained after reaction of 4-nitrobenzenesulfonamide (1 g, 4.9 mmol) with NaH (0.3 g, 7.4 mmol, 1.5 eq) and 1-bromo-3-methylbutane (0.9 mL, 7.4 mmol, 1.5 eq) in 25 mL of anhydrous DMF, following the general procedure **E** at 0°C, during 30 min, then 24 hours at room temperature. Then, after extraction with dichloromethane, the combined organic phases were dried and evaporated under vacuo. The crude reaction mixture was purified over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (95/5) as the eluent, thereby obtaining compound **S14** (0.55 g, 56 %). Yellow solid.

Mp: 89.8-91.3°C

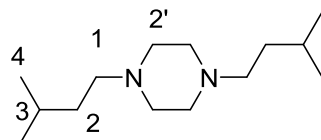
CAS: 17875-25-1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 0.81 (6H, d, *J* = 6.6 Hz, H-4'), 1.34 (2H, q, *J* = 6.9 Hz, H-2'), 1.56 (1H, m, *J* = 6.7 Hz, H-3'), 2.96-3.01 (2H, m, H-1'), 5.11 (1H, t, *J* = 5.9 Hz, NH), 8.06 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, H-3), 8.35 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, H-2).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 22.2 (2CH₃, C-4'), 25.4 (CH, C-3'), 38.4 (CH₂, C-2'), 41.7 (CH₂, C-1'), 124.4 (CH, C-2), 128.3 (CH, C-3), 145.9 (C, C-1 or C-4), 150.0 (C, C-1 or C-4).

R_f(EP/AcOEt 7/3) = 0.7.

Compound S16 : 1,4-diisopentylpiperazine



Chemical Formula: C₁₄H₃₀N₂

Molecular Weight: 226,40140

The 1-bromo-3-methylbutane (5 mL, 42 mmol, 2.4 eq) was added to a solution of potassium carbonate (32 g, 139 mmol, 8 eq) and piperazine (1.5 g, 17 mmol, 1 eq) in acetonitrile under nitrogen. The reaction mixture was stirred for 48 hours at room temperature. The solvent was evaporated and 10 mL of water was added to the reaction mixture and the crude product is separated off by extraction with methylene chloride. The combined organic extracts were dried with MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude reaction mixture was purified over silica gel with methylene chloride/ethanol (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **S16** (1.7 g, 44%). White oil.

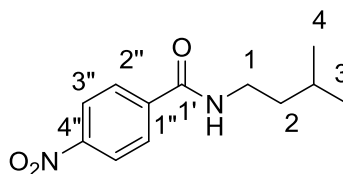
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 0.77 (12H, d, *J* = 6.5 Hz, H-4), 1.22-1.28 (4H, m, H-2), 1.37-1.47 (2H, m, H-3), 2.20-2.24 (4H, m, H-1), 2.38 (8H, s, H-2').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 22.8 (6CH₃, C-4), 26.8 (CH, C-3), 36.0 (2CH₂, C-2), 53.4 (4CH₂, C-2'), 57.1 (2CH₂, C-1).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺: calc for C₁₄H₃₁N₂: 227.2480, found for 227.2482.

R_f(DCM/EtOH 96/4) = 0.6.

Compound S17 : N-isopentyl-4-nitrobenzamide

Chemical Formula: C₁₂H₁₆N₂O₃

Molecular Weight: 236,26704

The 4-nitrobenzoylchloride (1.2 g, 6.46 mmol) was suspended in methylene chloride followed by the addition of a solution 3-methylbutan-1-amine (1.12 mL, 9.69 mmol, 1.5 eq) dissolved in methylene chloride in presence of triethylamine (1.3 mL, 9.69 mmol, 1.5 eq), under nitrogen atmosphere at 0°C. The reaction was conducted at room temperature for 24 h. 10 mL of water was added to the reaction mixture and the crude product is separated off by extraction with dichloromethane, and the organic layer dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude reaction was separated by silica gel column chromatography with petroleum ether/ethyl acetate (9/1) as the eluent, thereby obtaining compound **S17** (1.1 g, 78 %). Yellow solid.

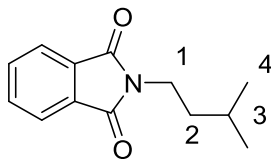
CAS: 328015-15-2.**Melting point:** 82.0 – 82.5°C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 0.95 (6H, d, *J* = 6.6 Hz, H-4), 1.50-1.55 (2H, m, H-2), 1.63-1.71 (1H, m, H-3), 3.46-3.52 (2H, m, H-1), 6.21 (1H, s, NH), 7.91 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, H-2''), 8.27 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, H-3'').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 22.5 (2CH₃, C-4), 26.1 (CH, C-3), 38.5 (CH₂, C-2), 38.8 (CH₂, C-1), 123.9 (CH, C-2''), 128.1 (CH, C-3''), 140.5 (C, C-1'' or C-4''), 149.6 (C, C-1'' or C-4''), 165.5 (C, C-1').

R_f(EP/AcOEt 7/3) = 0.7.

Compound S18 : 2-isopentylisoindoline-1,3-dione



Chemical Formula: C₁₃H₁₅NO₂

Molecular Weight: 217,26370

This compound was obtained after reaction of phthalimide (1.5 g, 10 mmol, 1 eq) with cesium carbonate (6.6 g, 20 mmol, 2 eq) and 1-bromo-3-methylbutane (1.4 mL, 2 mmol, 1.2 eq) in DMF at room temperature for 4 days. The solvent was evaporated and 10 mL of water was added to the reaction mixture and the crude product is separated off by extraction with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried with MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EP/AcOEt (9/1) as the eluent, thereby obtaining compound **S18** (1.87g, 86%). White oil.

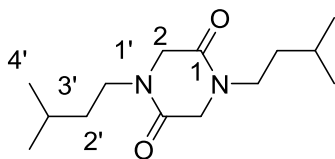
CAS: 41764-14-1

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 0.94 (6H, d, *J* = 6.3 Hz, H-4), 1.54 (2H, q, *J* = 1.8 Hz, H-2'), 1.71 (1H, m, H-3'), 3.19-3.23 (2H, m, H-1'), 4.48 (1H, s, NH), 6.50 (2H, d, *J* = 9.2 Hz, H-2''), 8.07 (2H, d, *J* = 9.2 Hz, H-3'').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 22.6 (2CH₃, C-4), 26.4 (CH, C-3), 36.8 (CH₂, C-1), 38.0 (CH₂, C-2), 123.6 (CHAr, CAr), 133.1 (C), 134.9 (CHAr, CAr), 168.7 (C), 206.0 (C, CO).

R_f(EP/AcOEt 7/3) = 0.6.

Compound S19 : 1,4-diisopentylpiperazine-2,5-dione



Chemical Formula: C₁₄H₂₆N₂O₂
Molecular Weight: 254,36844

This compound was obtained after reaction of 2,5-piperazinedione (1.4 g, 12.2 mmol, 1 eq) with 0.74g NaH (740 mg, 18.4 mmol, 1.5 eq) and 1-bromo-3-methylbutane (4.4 mL, 36.8 mmol, 3 eq), following the general procedure C at 0°C, during 30 min, then 24 hours at room temperature. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EP/AcOEt (95/5) as the eluent, thereby obtaining compound **S19** (0.7 g, 22%). White solid.

Mp: 99.8-100.6°C

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 0.91 (12H, d, *J* = 6.5 Hz, H-4'), 1.41 (4H, q, *J* = 7.0 Hz, H-2'), 1.52-1.59 (2H, m, H-3'), 3.38 (4H, t, *J* = 7.7 Hz, H-1'), 3.92 (4H, s, H-2).

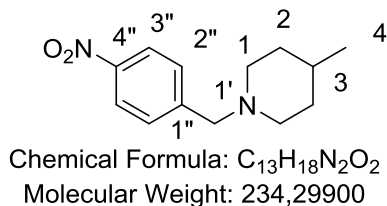
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 22.5 (4CH₃, C-4'), 26.0 (2CH, C-3'), 35.4 (2CH₂, C-2'), 44.4 (2CH₂, C-1'), 49.9 (2CH₂, C-2), 163.4 (C, C=O).

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calc for C₁₄H₂₆N₂NaO₂: 277.1886, found for 277.1893.

m/z [2M+Na]⁺ calc for C₂₈H₅₂N₄NaO₄: 531.3888, found for 531.3881.

R_f(EP/AcOEt 7/3) = 0.1.

Compound S20 : 4-methyl-1-(4-nitrobenzyl)piperidine



This compound was obtained after reaction of 4-nitrobenzyl bromide (1g, 5.4 mmol, 1 eq) was dissolved in acetonitrile, excessive amine (12 mL, 107.8 mmol, 20 eq) was added. The reaction was conducted at room temperature for 24 h. The solvent was evaporated and 10 mL of water was added to the reaction mixture and the crude product is separated off by extraction with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried with MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude reaction mixture was purified over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (95/5) as the eluent, thereby obtaining compound **S20** (910 mg, 72 %). Yellow solid.

Mp: 52-53 °C

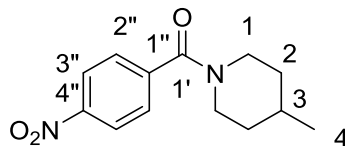
CAS: 415959-10-3.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 0.90 (3H, d, *J* = 6.3 Hz, H-4), 1.17-1.27 (2H, m, H-2), 1.29-1.40 (1H, m, H-3), 1.56-1.60 (2H, m, H-2), 1.93-2.00 (2H, m, H-1), 2.74-2.79 (2H, m, H-1), 3.53 (2H, s, H-1'), 7.48 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H-2''), 8.13 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, H-3'').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 21.9 (CH₃, C-4), 30.7 (CH, C-3), 34.4 (CH₂, C-2), 54.1 (CH₂, C-1), 62.6 (CH₂, C-1'), 123.4 (CH, C-3''), 129.5 (CH, C-2''), 147.1 (C, C-1'' or C-4''), 147.2 (C, C-1'' or C-4'').

R_f(EP/AcOEt 7/3) = 0.4

Compound S21 : (4-methylpiperidin-1-yl)(4-nitrophenyl)methanone



Chemical Formula: C₁₃H₁₆N₂O₃

Molecular Weight: 248,27774

The 4-nitrobenzoylchloride (1 g, 5.4 mmol, 1 eq) was suspended in DMF followed by the addition of a solution 4-methylpiperidine (0.7 mL, 8.26 mmol, 1.5 eq) dissolved in methylene chloride in presence of triethylamine (3 mL, 21.3 mmol, 4 eq) under nitrogen atmosphere at 0°C. The reaction was conducted at room temperature for 72 h. The solvent was removed. The resulting mixture was extracted with dichloromethane, and the organic layer dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude reaction was separated by silica gel column chromatography with 100% methylene chloride as the eluent, thereby obtaining compound **S21** (605 mg, 45 %). Yellow solid.

Mp: 97.8-98.2°C

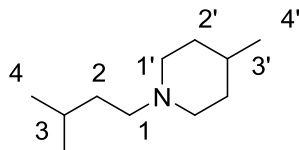
CAS: 313960-87-1.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 0.95 (3H, d, *J* = 6.4 Hz, H-4), 1.02-1.25 (2H, m, H-2), 1.57-1.78 (3H, m, H-3 and H-2), 2.77 (1H, t, *J* = 11.9 Hz, H-1), 3.00 (1H, t, *J* = 12.2 Hz, H-1), 3.52 (1H, d, *J* = 13.0 Hz, H-1), 4.63 (1H, d, *J* = 12.7 Hz, H-1), 7.53 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H-2''), 8.79 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, H-23'').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 21.6 (CH₃, C-4), 31.0 (CH, C-3), 33.7 (CH₂, C-2), 34.6 (CH₂, C-2), 42.6 (CH₂, C-1), 48.0 (CH₂, C-1), 123.8 (CH, C-3''), 127.8 (CH, C-2''), 142.7 (C, C-1''), 148.2 (C, C-4''), 167.9 (C, CO).

R_f(DCM/EtOH 96/4) = 0.6

Compound S22 : 1-isopentyl-4-methylpiperidine



Chemical Formula: C₁₁H₂₃N

Molecular Weight: 169,31200

The 1-bromo-3-methylbutane (2.2 mL, 18 mmol, 1.2 eq) was added to a solution of potassium carbonate (4.2 mL, 30 mmol, 2 eq) and N-acetylpiperazine (1.8 mL, 15 mmol, 1 eq) in ethanol under nitrogen. The reaction mixture was stirred for 5 hours at reflux of ethanol. The solvent was evaporated and 10 mL of water was added to the reaction mixture and the crude product is separated off by extraction with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried with MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude reaction mixture was purified over silica gel with methylene chloride/ethanol (99/1) as the eluent, thereby obtaining compound **S22** (1 g, 40%). Brown oil.

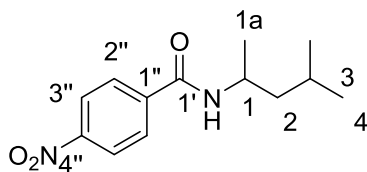
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 0.84 (9H, d, *J* = 4.6 Hz, H-4), 0.88 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H-4'), 1.16-1.38 (5H, m, H-2, H-2', H-3'), 1.48-1.60 (3H, m, H-3, H-2'), 1.80-1.86 (2H, m, H-1'), 2.24-2.28 (2H, m, H-1), 2.28-2.88 (2H, m, H-1').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 22.0 (CH₃, C-4'), 22.8 (2CH₃, C-4), 27.0 (CH, C-3), 31.0 (CH, C-3'), 34.5 (CH₂, C-2'), 36.2 (CH₂, C-2), 54.2 (CH₂, C-1), 57.6 (CH₂, C-1).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺: calc for C₁₁H₂₄N: 170.1903, found for 170.1897.

R_f(EP/AcOEt 9/1) = 0.4.

Compound S23 : N-(4-methylpentan-2-yl)-4-nitrobenzamide



Chemical Formula: C₁₃H₁₈N₂O₃

Molecular Weight: 250,29800

To a solution of 4-nitrobenzoic acid (1 g, 4.6 mmol, 1 eq) in methylene chloride were added 1,3-dimethylbutylamine (0.8 mL, 5.98 mmol, 1.5 eq), DCC (0.8 g, 3.99 mmol, 1 eq), and DMAP (0.4 mg, 3.0 mmol, 0.75 eq) under nitrogen atmosphere at 0°C. The reaction mixture was stirred for 24 hours at room temperature. The reaction mixture was filtered and evaporated. 10 mL of water was added to the reaction mixture and the crude product is separated off by extraction with methylene chloride. The combined organic extracts were dried with MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude reaction was separated by silica gel column chromatography with petroleum ether/ethyl acetate (8/2) as the eluent, thereby obtaining compound **S23** (738 mg, 98%). Yellow solid.

Mp: 128.6-129.3°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 0.93 (3H, d, *J* = 5.2 Hz, H-4), 0.95 (3H, d, *J* = 5.1 Hz, H-4), 1.24 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, H-1a), 1.32-1.39 (1H, m, H-2), 1.45-1.52 (1H, m, H-2), 1.62-1.72 (1H, m, H-3), 4.23-4.33 (1H, m, H-1), 5.99 (1H, d, *J* = 7.9 Hz, NH), 7.90 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, H-2''), 8.26 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, H-3'').

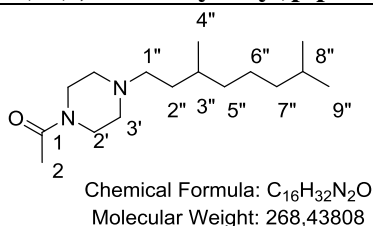
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 21.5 (CH₃, C-1a), 22.6 (CH₃, C-4), 22.8 (CH₃, C-4), 22.8 (CH₂, C-2), 25.3 (CH, C-3), 44.6 (CH, C-1), 46.4 (CH₂, C-2), 123.9 (CH, C-3''), 128.1 (CH, C-2''), 140.7 (C, C-1''), 149.5 (C, C-4''), 164.8 (C, C-1').

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺: calc for C₁₃H₁₈N₂NaO₃: 273.1210, found for 273.1218.

m/z [2M+Na]⁺: calc for C₂₆H₃₆N₄NaO₆: 523.2527, found for 523.2538.

R_f(EP/AcOEt 7/3) = 0.7.

Compound S24 : 1-(4-(3,7-dimethyloctyl)piperazin-1-yl)ethanone



This compound was obtained after reaction of *N*-acetylpiperazine (1.4 g, 12.2 mmol, 1 eq) with NaH (0.74g, 15 mmol, 1.5 eq) and 1-bromo-3,7-dimethyloctane (3.17 mL, 15 mmol, 1.5 eq), following the general procedure C at 0°C, during 30 min, then 24 hours at rt. The crude reaction mixture was purified over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (95/5) as the eluent, thereby obtaining compound **S24** (2.02 g, 75%). White solid.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 0.65 (9H, m, H-9'' and H-4''), 0.89-1.4 (10H, m, H-7'', H-5'', H-6'', H-2'', H-3'', H-8''), 2.12-2.24 (6H, m, H-1'', H-3'), 3.26 (2H, t, *J* = 5.1 Hz, H-2'), 3.40 (2H, t, *J* = 5.0 Hz, H-2').

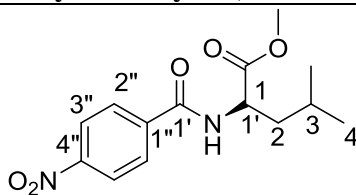
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 22.4 (CH₃, C-4''), 22.4 and 22.5 (2CH₃, C-9''), 24.2, 27.5, 30.9, 33.4, 36.9, 38.8, 41.0 (CH₂, C-2'), 45.9 (CH₂, C-2''), 52.5 (CH₂, C-3' or C-1''), 53.0 (CH₂, C-3' or C-1''), 56.2 (CH₂, C-3'), 168 (C, C-1).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺: calc for C₁₆H₃₃N₂O: 269.2587, found for 269.2587.

m/z [M+Na]⁺: calc for C₁₆H₃₂N₂NaO: 291.2407, found for 291.2407.

R_f(DCM/EtOH 9/1) = 0.5.

Compound S25 : (S)-methyl 4-methyl-2-(4-nitrobenzamido)pentanoate



Chemical Formula: C₁₄H₁₈N₂O₅

Molecular Weight: 294,30312

The acyl chloride (1.02g, 11.85 mmol, 1 eq) was suspended in dichloromethane followed by the addition of triethylamine (1.8 mL, 12.6 mmol, 2.5 eq) and this solution was added drop by drop at 0°C to a solution L-leucine hydrochloride (1.5g, 8.26 mmol, 1.5 eq) dissolved in DCM in presence of triethylamine (1.8 mL, 12.6 mmol, 2.5eq). The reaction was conducted at room temperature for 24 h. The solvent was removed. The resulting mixture was extracted with dichloromethane, and the organic layer dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude reaction was separated by silica gel column chromatography with petroleum ether/ethyl acetate (9/1) as the eluent, thereby obtaining compound **S25** (678 mg, 42 %). White solid.

Mp: 105.1-105.6°C.

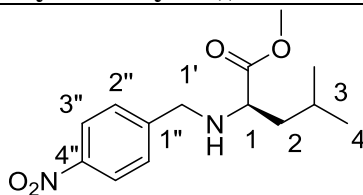
CAS : 34576-15-3.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 0.96 (6H, t, *J* = 5.5 Hz, H-4), 1.64-1.77 (3H, m, H-2, H-3), 3.77 (3H, s, OMe), 4.79-4.86 (1H, m, H-1), 6.90 (1H, d, *J* = 8.9 Hz, NH), 7.90 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, H-2''), 8.22 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, H-3'').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 22.0 (CH₃, C-4), 22.9 (CH₃, C-4), 25.1 (CH, C-3), 41.6 (CH₂, C-2), 51.5 (CH, C-1), 52.7 (CH₃, OCH₃), 123.8 (CH, C-3''), 128.4 (CH, C-2''), 139.4 (C, C-1''), 149.7 (C, C-4''), 165.2 (C, CO), 173.7 (C, CO).

R_f (EP/AcoEt 7/3) = 0.8.

Compound S26 : (S)-methyl 4-methyl-2-((4-nitrobenzyl)amino)pentanoate



Chemical Formula: C₁₄H₂₀N₂O₄

Molecular Weight: 280,31960

The 1-(bromomethyl)-4-nitrobenzene (2.1 g, 9.9 mmol, 1.2 eq) was added to a solution of potassium carbonate (3.4 g, 24 mmol, 3 eq) and L-leucine hydrochloride (1.5g, 8.26 mmol, 1 eq) in DMF under nitrogen. The reaction mixture was stirred for 24 hours at room temperature. The solvent was evaporated and 10 mL of water was added to the reaction mixture and the crude product is separated off by extraction with ethyl acetate. The combined organic extracts were dried with MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude reaction mixture was purified by recrystallization with ethyl acetate/pentane as solvent, thereby obtaining compound **S26** (1.8 g, 67%). Yellow solid.

Mp: 42.4-43.2°C.

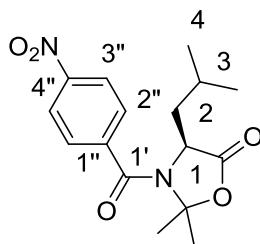
CAS: 431935-21-6.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 0.85 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, H-4), 0.91 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H-4), 1.48 (3H, t, *J* = 7.2 Hz, H-2, NH), 1.75-1.87 (2H, m, H-3, NH), 3.25 (1H, t, *J* = 7.2 Hz, H-1), 3.67 (1H, d, *J* = 14.2 Hz, H-1'), 3.73 (3H, s, OMe), 3.94 (1H, d, *J* = 14.2 Hz, H-1'), 7.51 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H-2'), 8.17 (2H, d, *J* = 8.1 Hz, H-3').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 22.1 (CH₃, C-4), 22.9 (CH₃, C-4), 24.9 (CH, C-3), 42.9 (CH₂, C-2), 51.4 (CH₂, C-1'), 51.9 (CH₃, OCH₃), 59.4 (CH, C-1), 123.7 (CH, C-2'), 128.8 (CH, C-3'), 147.2 (C, C-1'' or C-4''), 147.8 (C, C-1'' or C-4''), 176.3 (C, CO).

R_f (EP/AcoEt 7/3) = 0.8.

Compound S27 : (S)-4-isobutyl-2,2-dimethyl-3-(4-nitrobenzoyl)oxazolidin-5-one



Chemical Formula: C₁₆H₂₀N₂O₅
Molecular Weight: 320,34500

To a solution of amino acid (L-Leucine) (1.8 g, 14.38 mmol, 1 eq) and oven activated 4Å molecular sieves in extra-dry actone was added boron trifluoride etherate (0.1 mL, 0.8 mmol) at 0°C under argon atmosphere. The reaction mixture was stirred for 5 minutes at 0°C and 15 hours at room temperature. Then, 4-nitrobenzoyl chloride (2.6 g, 14.38 mmol, 1 eq) was added to the reaction mixture. After 2 hours, the crude product is filtered and separated off by extraction with methylene chloride. The combined organic extracts were dried with MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude reaction was separated by silica gel column chromatography with petroleum ether/ethyl acetate (9/1) as the eluent, thereby obtaining compound (1.3 g, 28%). Yellow solid.¹⁰⁰

Mp : 145-146°C.

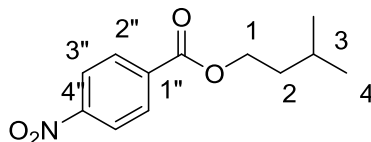
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 0.44 (3H, d, *J* = 5.5 Hz, H-4), 0.71 (3H, d, *J* = 6.6 Hz, H-4), 1.14 (1H, m, H-2), 1.58-1.65 (1H, m, H-2), 1.73-1.78 (1H, m, H-3), 1.91 (6H, s, 2CH₃), 4.36 (1H, d, *J* = 9.4 Hz, H-1), 7.65 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, H-2''), 8.33 (2H, d, *J* = 8.8 Hz, H-3'').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 20.5 (CH₃, C-cycle), 23.3 (CH₃, C-cycle), 23.8 (CH, C-3), 43.4 (CH₂, C-2), 56.0 (CH, C-1), 98.0 (C, Ccycle-(CH₃)₂), 124.3 (CH, C-3''), 127.9 (CH, C-2''), 141.8 (C, C-1''), 141.8 (C, C-4''), 166.0 (C, CO), 170.1 (C, CO-cycle).

Rf(EP/AcOEt 8/2) = 0.7.

¹⁰⁰ Branca M., Pena S., Guillot R., Gori D., Alezra V., Kouklovsky C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131* (30), 10711-10718.

Compound S28 : isopentyl 4-nitrobenzoate



Chemical Formula: C₁₂H₁₅NO₄

Molecular Weight: 237,25180

To a solution of 3-methylbutanol (1.5 g, 17 mmol, 5.2 eq) in pyridine (40 mL) were added 4-nitrobenzoyl chloride (3.6 g, 19.55 mmol, 5.98 eq) and DMAP (0.4 mg, 3.27 mmol, 1 eq) under nitrogen at 0°C. The reaction mixture was stirred for 24 hours at room temperature. The reaction mixture was evaporated. 10 mL of water was added to the reaction mixture and the crude product is separated off by extraction with methylene chloride. The combined organic extracts were dried with MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude reaction was separated by silica gel column chromatography with petroleum ether/ethyl acetate (99/1) as the eluent, thereby obtaining compound **S28** (1.8 g, 44%). Yellow oil (solid at 0°C).

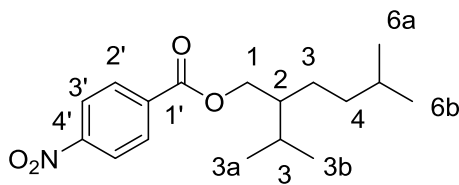
CAS: 38120-06-8.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 0.96 (6H, d, *J* = 6.6 Hz, H-4), 1.67 (2H, q, *J* = 6.6 Hz, H-2), 1.75-1.85 (1H, m, H-3), 4.38 (2H, t, *J* = 6.7 Hz, H-1), 8.21 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, H-2''), 8.31 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, H-3'').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 22.7 (2CH₃, C-4), 22.88 (CH, C-3), 37.9 (CH₂, C-2), 64.9 (CH₂, C-1), 124.3 (CH, C-4''), 131.4 (CH, C-3''), 136.6 (C, C-4''), 151.3 (C, C-4''), 165.0 (C, CO).

R_f(EP/AcOEt 8/2) = 0.6.

Compound S30 : 2-isopropyl-5-methylhexyl 4-nitrobenzoate



Chemical Formula: C₁₇H₂₅NO₄
Molecular Weight: 307,38470

To a solution of corresponding alcohol (0.7 g, 4.6 mmol, 1 eq) in methylene chloride were added 4-nitrobenzoyl chloride (1g, 5.4 mmol, 1.16 eq), DCC (0.7 g, 3.5 mmol, 1 eq), and DMAP (0.4 g, 3.5 mmol, 0.75 eq) under nitrogen at 0°C. The reaction mixture was stirred for 24 hours at room temperature. The reaction mixture was filtered and evaporated. 10 mL of water was added to the reaction mixture and the crude product is separated off by extraction with methylene chloride. The combined organic extracts were dried with MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude reaction was separated by silica gel column chromatography with petroleum ether/ethyl acetate (8/2) as the eluent, thereby obtaining compound **S30** (1.1 g, 78%). Yellow oil.

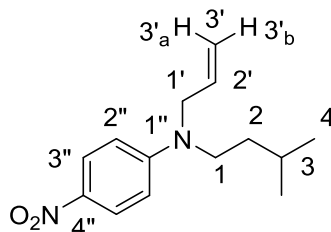
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 0.88 (6H, dd, *J* = 6.8 Hz, *J* = 3.2 Hz, H-6ab or H-3ab), 0.95 (6H, dd, *J* = 6.6 Hz, *J* = 3.7 Hz, H-6ab or H-3ab), 1.21-1.90 (7H, m, H-2, H-3, H-4, H-5, H-6), 4.28-4.37 (2H, m, H-1), 8.19 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, H-2'), 8.28 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, H-3').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 19.6 (CH₃, C-3ab or C-6ab), 19.7 (CH₃, C-3ab or C-6ab), 22.5 (CH₃, C-3ab or C-6ab), 22.8 (CH₃, C-3ab or C-6ab), 26.1 (CH₂, C-4 or C-5), 28.4 (CH, C-3 or C-6), 28.8 (CH, C-3 or C-6), 36.9 (CH₂, C-4 or C-5), 43.6 (CH, C-2), 67.1 (CH₂, C-1), 123.7 (CH₂, C-3'), 130.7 (CH, C-2'), 136.0 (C, C-1'), 150.6 (C, C-4'), 164.9 (C, C=O).

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺: calc for C₁₇H₂₅NNaO₄: 330,3797, found for 330.1686 and others pics are observed.

R_f(EP/AcOEt 7/3) = 0.7.

Compound S32 : N-allyl-N-isopentyl-4-nitroaniline



Chemical Formula: C₁₄H₂₀N₂O₂

Molecular Weight: 248,32600

The allyl bromide (1.8 mL, 21 mmol, 4 eq) was added to a solution of potassium carbonate (7.3 g, 53 mmol, 10 eq) and *N*-isopentyl-4-nitroaniline **S12** (1.1 g, 5 mmol, 1 eq) in acetonitrile under nitrogen. The reaction mixture was stirred for 5 days at reflux of acetonitrile. The solvent was evaporated and 10 mL of water was added to the reaction mixture and the crude product is separated off by extraction with methylene chloride. The combined organic extracts were dried with MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude reaction was separated by silica gel column chromatography with petroleum ether/ethyl acetate (8/2) as the eluent, thereby obtaining compound **S32** (587.7 mg, 47%). Brown oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 0.97 (6H, d, *J* = 6.5 Hz, H-4), 1.49-1.55 (2H, m, H-2), 1.60-1.67 (1H, m, H-3), 3.36-3.40 (2H, m, H-1), 3.98-3.40 (2H, m, H-1), 3.98-4.00 (2H, m, H-1'), 5.11 (1H, dq, *J* = 1.8 Hz, *J* = 17.1 Hz, H-3'a), 5.20 (1H, dq, *J* = 1.6 Hz, *J* = 10.3 Hz, H-3'), 5.80 (1H, ddt, *J* = 17.1 Hz, *J* = 10.3 Hz, *J* = 4.6 Hz, H-2'), 6.55 (2H, d, *J* = 9.4 Hz, H-2''), 8.08 (2H, d, *J* = 9.5 Hz, H-3'').

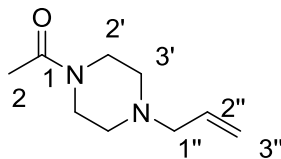
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 22.6 (2CH₃, C-4), 26.3 (CH, C-3), 35.7 (CH₂, C-2), 49.7 (CH₂, C-1), 53.2 (CH₂, C-1'), 110.3 (CH, C-2''), 116.9 (CH₂, C-3'), 126.3 (CH, C-3''), 132.0 (CH, C-2''), 136.8 (C, C-4''), 152.9 (C, C-1'').

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺: calc for C₁₄H₂₁N₂O₂: 249.1598, found for 249.1593.

m/z [M+Na]⁺: calc for C₁₄H₂₁N₂NaO₂: 271.1417, found for 271.1417.

R_f(EP/AcOEt 8/2) = 0.4.

Compound S37 : 1-(4-allylpiperazin-1-yl)ethanone



Chemical Formula: C₉H₁₆N₂O

Molecular Weight: 168,24000

The allyl bromide (2 mL, 13.68 mmol, 1.5 eq) was added to a solution of potassium carbonate (6.4 g, 27.96 mmol, 3 eq) and *N*-acetylpiperazine (2 g, 9.12 mmol, 1 eq) in methylene chloride under nitrogen. The reaction mixture was stirred for 24 hour. 10 mL of water was added to the reaction mixture and the crude product is separated off by extraction with methylene chloride. The combined organic extracts were dried with MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude reaction was separated by silica gel column chromatography with DCM/EtOH (97/3) as the eluent, thereby obtaining compound **S37** (1.8 g, 65%). Yellow oil.

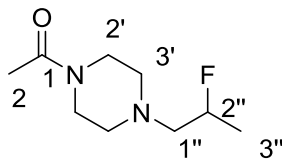
CAS : 727721-54-2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.97 (3H, s, H-2), 2.29 (2H, t, *J* = 5.1 Hz, H-3'), 2.33 (2H, t, *J* = 5.1 Hz, H-3'), 2.90 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, *J* = 1.1 Hz, H-1''), 3.36 (2H, t, *J* = 5.2 Hz, H-2'), 3.51 (2H, t, *J* = 5.1 Hz, H-2'), 5.05-5.12 (2H, m, H-3''), 5.73 (1H, ddt, *J* = 23.6 Hz, *J* = 13.1 Hz, *J* = 6.5 Hz, H-2').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 21.4 (CH₃, C-2), 41.2 (CH₂, C-2'), 46.1 (CH₂, C-2'), 52.5 (CH₂, C-3'), 52.9 (CH₂, C-3'), 61.4 (CH₂, C-1''), 118.3 (CH₂, C-3''), 134.3 (CH, C-2''), 168.7 (C, C-1).

R_f (DCM/MeOH 96/4) = 0.3.

Compound S38 : 1-(4-(2-fluoropropyl)piperazin-1-yl)ethanone



Chemical Formula: C₉H₁₇FN₂O

Molecular Weight: 188,24640

To a mixture of HF/SbF₅ (8 mL, 3.1 mol% SbF₅) maintained at -20°C in a Teflon® flask, was added the substrate **S37** 1-(4-allylpiperazin-1-yl)ethanone (188 mg, 1 mmol, 1 eq). The reaction mixture was magnetically stirred at the same temperature for 10 min at -20°C. The reaction mixture was then neutralized with water/ice (100 mL) and sodium carbonate (25 g). The resulting mixture was extracted with dichloromethane, and the organic layer dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude reaction was separated by silica gel column chromatography with methylene chloride/methanol (97/3) as the eluent, thereby obtaining compound **S38** (134 mg, 64%). Orange oil. ¹⁰¹

CAS: 950692-79-2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.33 (3H, dd, *J* = 23.6 Hz, *J* = 6.0 Hz, H-3''), 2.08 (3H, s, H-2), 2.53 (6H, m, H-3', H-2'), 3.48 (2H, t, *J* = 5.0 Hz, H-1''), 3.61-3.65 (2H, m, H-2'), 4.76-4.96 (1H, dm, *J* = 52.4 Hz H-2'').

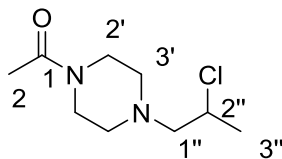
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 19.3 (CH₃, d, *J* = 22 Hz, C-3''), 21.3 (CH₃, C-2), 41.4 (CH₂, C-2' or C-3'), 46.2 (CH₂, C-2' or C-3'), 53.3 (CH₂, C-3' or C-2'), 53.7 (CH₂, C-3' or C-2'), 63.5 (CH₂, d, *J* = 20 Hz, C-1''), 88.9 (CH, d, *J* = 167 Hz, C-2''), 168.9 (C, CO).

¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, CDCl₃, ppm): -173.7.

R_f(DCM/MeOH 94/6) = 0.4.

¹⁰¹ Liu F., Martin-Mingot A., Jouannetaud M-P., Karam O., Thibaudeau S., *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, 7, 4789-4797.

Compound S39 : 1-(4-(2-chloropropyl)piperazin-1-yl)ethanone



Chemical Formula: C₉H₁₇ClN₂O

Molecular Weight: 204,69800

To a mixture of HF/SbF₅ (4 mL, 21.6 mol% SbF₅) maintained at -20°C in a Teflon® flask, was successively added the substrate **S38** 1-(4-(2-fluoropropyl)piperazin-1-yl)ethanone (60.4 mg, 0.3 mmol, 1.2 eq) and the carbon tetrachloride (37 µL, 0.4 mmol, 1.2 eq). The reaction mixture was magnetically stirred at the same temperature for 30 min, then at room temperature for 1 hour. The reaction mixture was then neutralized with water/ice (100 mL) and sodium carbonate (25 g). The reaction mixture was then neutralized with water/ice (100 mL) and sodium carbonate (25 g). The resulting mixture was extracted with dichloromethane, and the organic layer dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude reaction was separated by silica gel column chromatography with methylene chloride/ethanol (97/3) as the eluent, thereby obtaining compound **S39** (37 mg, 56%). Orange oil.¹⁰²

CAS: 1134672-02-8.

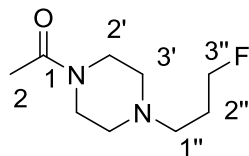
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.51 (3H, d, *J* = 6.5 Hz, H-3''), 2.07 (3H, s, H-2), 2.47-2.51 (5H, m, H-1'' and H-3'), 2.67 (1H, dd, *J* = 13.1 Hz, *J* = 7.1 Hz, H-1''), 3.46 (2H, t, *J* = 4.6 Hz, H-2'), 3.62 (2H, m, H-2'), 4.05-4.10 (1H, m, H-2'').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 21.4 (CH₃, C-2), 23.4 (CH₃, C-3''), 41.4 (CH₂, C-2'), 46.3 (CH₂, C-2'), 53.1 (CH₂, C-3'), 54.4 (CH₂, C-2''), 66.3 (CH₂, C-1''), 169.0 (C, CO).

R_f(DCM/MeOH 94/6) = 0.4.

¹⁰² Zunino F., Liu F., Berrier C., Martin-Mingot A., Thibaudeau S., Jouannetaud M-P., Jacquesy J-C., Bachmann C., *J. of Fluorine Chem.*, **2008**, 129, 775-780.

Compound 40 : 1-(4-(3-fluoropropyl)piperazin-1-yl)ethanone



Chemical Formula: C₉H₁₇FN₂O

Molecular Weight: 188,24640

The *N*-acetylpiperazine (1.2 g, 7.68 mmol, 1.2 eq) was dissolved in anhydrous DMF (20 ml) in presence of trimethylamine (1.8 mL, 12.8 mmol, 2 eq) under nitrogen at rt. A solution of 3-fluoropropyl methanesulfonate (1g, 6.4 mmol, 1 eq) in DMF was added drop by drop and the mixture was stirred for 24 hours at rt. The mixture was concentrated in vacuo. The resulting mixture was extracted with dichloromethane, and the organic layer dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude reaction was separated by silica gel column chromatography with methylene chloride/ethanol (95/5) as the eluent, thereby obtaining compound **S40** (1.4 g, 87%). Yellow oil.

CAS : 1380442-06-7.

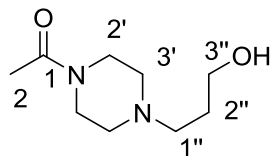
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.82-1.92 (2H, m, H-2''), 2.07 (3H, s, H-2), 2.39-2.48 (6H, m, H-1'', H-3'), 3.45 (2H, t, *J* = 5.0 Hz, H-2'), 3.60 (2H, t, *J* = 5.00 Hz, H-2'), 4.45 (1H, t, *J* = 5.8 Hz, H-3''), 4.56 (1H, t, *J* = 4.5 Hz, H-3').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 21.2 (CH₃, C-2), 25.2 (CH₂, d, *J* = 19 Hz, C-2'), 41.3 (CH₂, C-2'), 46.2 (CH₂, C-2'), 52.6 (CH₂, C-3'), 53.2 (CH₂, C-3'), 54.0 (CH₂, d, *J* = 5 Hz, C-1''), 82.2 (CH₂, d, *J* = 164 Hz, C-3'').

¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, CDCl₃, ppm): -220.3.

R_f (DCM/MeOH 94/6) = 0.5.

Precursor of Compound S41 : 1-(4-(3-hydroxypropyl)piperazin-1-yl)ethanone



Chemical Formula: C₉H₁₈N₂O₂
Molecular Weight: 186,25500

The N-Acetylpiperazine (1.24 g, 9.7 mmol, 1 eq) was dissolved in anhydrous THF (20 ml) under nitrogen at room temperature. The 3-bromopropan-1-ol (0.7 μ L, 7.7 mmol, 0.8 eq) was added drop by drop and the mixture was stirred for 40 min at rt, and then at reflux of THF for 24 hours. The mixture was concentrated in vacuo. The resulting mixture was extracted with dichloromethane, and the organic layer dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude reaction was separated by silica gel column chromatography with methylene chloride/ethanol (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **precursor of S41** (1.4 g, 80%). Yellow oil.

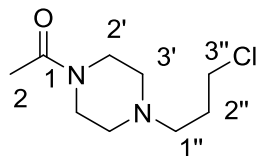
CAS: 145943-75-5

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.68-1.74 (2H, m, H-2''), 2.05 (3H, s, H-2), 2.46 (4H, dt, $J = 13.2$ Hz, $J = 5.1$ Hz, H-3'), 2.58 (2H, t, $J = 5.9$ Hz, H-1''), 3.43 (2H, t, $J = 4.9$ Hz, H-2'), 3.58 (2H, t, $J = 4.7$ Hz, H-2'), 3.76 (2H, t, $J = 5.3$ Hz, H-3''), 4.58 (1H, s, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 21.3 (CH₃, C-2), 27.3 (CH₂, C-2''), 41.4 (CH₂, C-2'), 46.2 (CH₂, C-2'), 53.0 (CH₂, C-3'), 53.4 (CH₂, $J = 11$ Hz, C-3'), 58.4 (CH₂, C-1''), 64.1 (CH₂, C-3''), 169.0 (C, C-1).

R_f(DCM/MeOH 96/4) = 0.2.

Compound S41 : 1-(4-(3-chloropropyl)piperazin-1-yl)ethanone



Chemical Formula: C₉H₁₇ClN₂O

Molecular Weight: 204,69708

The precursor **S41** (1.12 g, 6 mmol, 1 eq) was dissolved in dichloromethane (6 ml) and cooled to 0°C. The thionyl chloride (0.8 μ L, 12 mmol, 2 eq) was added drop by drop and the mixture was stirred for 10 min at 0°C, and then at room temperature for 24 hours. The mixture was concentrated in vacuo, and the residue was co-evaporated with CH₂Cl₂ (5 x 20 mL) to remove excess thionyl chloride. The resulting mixture was extracted with dichloromethane, and the organic layer dried over anhydrous MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude reaction was triturated in a solution of diethyl ether (3 times), thereby obtaining compound **S41** (1.04 g, 85%). Brown oil.

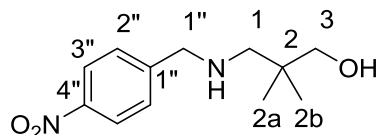
CAS : 156446-01-4.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.94 (2H, quint, *J* = 6.5 Hz, H-2''), 2.08 (3H, s, H-2), 2.39 (2H, t, *J* = 5.1 Hz, H-3'), 2.43 (2H, t, *J* = 5.1 Hz, H-3'), 2.50 (2H, t, *J* = 6.9 Hz, H-1''), 3.45 (2H, t, *J* = 5.0 Hz, H-2'), 3.59-3.69 (4H, m, H-2', H-3').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 21.4 (CH₃, C-2), 29.8 (CH₂, C-2''), 41.5 (CH₂, C-2' or C-3''), 43.1 (CH₂, C-2' or C-3''), 46.3 (CH₂, C-2'), 52.8 (CH₂, C-3'), 53.5 (CH₂, C-3'), 55.2 (CH₂, C-1'').

R_f(DCM/MeOH 96/4) = 0.4.

Precursor of Compound S44 : 2,2-dimethyl-3-((4-nitrobenzyl)amino)propan-1-ol



Chemical Formula: C₁₂H₁₈N₂O₃

Molecular Weight: 238,28700

The 4-nitrobenzyl bromide (1 g, 4.6 mmol, 1 eq) was added to a solution of potassium carbonate (1.3 g, 9.2 mmol, 2 eq) and 3-amino-2,2-dimethyl-1-propanol (0.5 mL, 4.6 mmol, 1 eq) in methylene chloride under nitrogen. The reaction mixture was stirred for 24 hours. The solvent was evaporated and 10 mL of water was added to the reaction mixture and the crude product is separated off by extraction with methylene chloride. The combined organic extracts were dried with MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude reaction was separated by silica gel column chromatography with petroleum ether/ethyl acetate (8/2) as the eluent, thereby obtaining compound **precursor of S44** (649 mg, 60%).

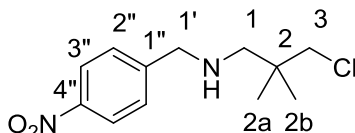
CAS : 1511 756-81-2.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 0.87 (6H, s, H-2), 2.54 (2H, s, H-1), 3.23 (1H, sl, OH), 3.40 (2H, s, H-3), 3.82 (2H, s, H-1'), 7.42 (2H, d, *J* = 8.69 Hz, H-2''), 8.09 (2H, d, *J* = 8.0 Hz, H-3'').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 22.9 (2CH₃, C-2a, C-2b), 35.2 (C, C-2), 53.7 (CH₂, C-1'), 60.5 (CH₂, C-1), 73.5 (CH₂, C-3), 123.6 (2CH, C-3''), 128.6 (2CH, C-2''), 147.0 (C, C-1'' or C-4''), 147.3 (C, C-1'' or C-4'').

R_f(EP/AcOEt 8/2) = 0.9.

Compound S44 : 3-chloro-2,2-dimethyl-N-(4-nitrobenzyl)propan-1-amine



Chemical Formula: $C_{12}H_{17}ClN_2O_2$

Molecular Weight: 256,72858

The precursor **S44** (0.5 g, 2.27 mmol, 1 eq) was dissolved in dichloromethane (6 ml) and cooled to 0°C. The thionyl chloride (0.8 μ L, 11.4 mmol, 5 eq) was added drop by drop and the mixture was stirred for 10 min at 0°C, and then at room temperature for 24 hours. The mixture was concentrated in vacuo, and the residue was co-evaporated with CH_2Cl_2 (5 x 15 mL) to remove excess thionyl chloride. The resulting mixture was extracted with dichloromethane, and the organic layer dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated in vacuo. The crude reaction was separated by silica gel column chromatography with methylene chloride/ethanol (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **S44** (280 mg, 40%). Yellow solid.

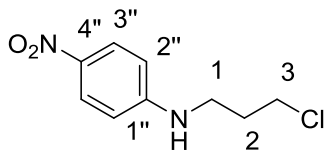
Mp : 163-164°C.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, ppm): 0.24 (6H, s, H-2ab), 1.72 (2H, s, H-1), 2.18 (2H, s, H-3), 3.10 (2H, s, H-1'), 6.52 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, H-2''), 7.07 (2H, d, $J = 8.7$ Hz, H-3'').

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, ppm): 3.5 (2 CH_3 , C-2ab), 16.2 (C, C-2), 32.7 (CH_2 , C-1'), 38.8 (CH_2 , C-1), 52.6 (CH_2 , C-3), 105.9 (CH, C-3''), 113.1 (CH, C-2''), 120.1 (C, C-1'' or C-4''), 130.8 (C, C-1'' or C-4'').

$R_f(DCM/MeOH\ 94/6) = 0.4$.

Compound S45 : N-(3-chloropropyl)-4-nitroaniline



Chemical Formula: $C_9H_{11}ClN_2O_2$

Molecular Weight: 214,64900

The tert-butyl (3-chloropropyl)(4-nitrophenyl)carbamate (0.8 g, 2.7 mmol) was dissolved in dichloromethane (6 mL) and cooled to 0°C. The trifluoroacetic acid (6 mL) was added drop by drop and the mixture was stirred for 10 min at 0°C, and then at room temperature for 2 hours.

Saturated sodium bicarbonate was added slowly at 0°C until pH 8 and was extracted with dichloromethane. The solvent was evaporated and the crude product is separated off by extraction with methylene chloride. The combined organic extracts were dried with $MgSO_4$, filtered and concentrated in vacuo. The crude reaction was separated by silica gel column chromatography with petroleum ether/ethyl acetate (9/1) as the eluent, thereby obtaining compound **S45** (1.8 g, 92%). White solid.

Mp : 55-57°C.

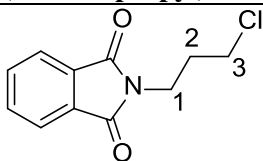
CAS: 42251-84-3

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, ppm): 2.11 (2H, quint, $J = 6.5$ Hz, H-2), 3.45 (2H, t, $J = 6.4$ Hz, H-1), 3.66 (2H, t, $J = 6.1$ Hz, H-3), 4.71 (1H, s, NH), 6.55 (2H, d, $J = 7.9$ Hz, H-2'), 8.07 (2H, d, $J = 9.2$ Hz, H-3').

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, ppm): 31.4 (CH_2 , C-2), 40.5 (CH_2 , C-1), 42.3 (CH_2 , C-3), 111.2 (CH_2 , C-2'), 126.5 (CH, C-3'), 138.1 (C, C-1'), (C, C-4').

Rf(EP/AcOEt 8/2) = 0.3.

Compound S47 : 2-(3-chloropropyl)isoindoline-1,3-dione



Chemical Formula: C₁₁H₁₀ClNO₂

Molecular Weight: 223,65560

The 1-bromo-3-chloropropane (1.4 mL, 10.46 mmol, 1.2 eq) was added to a solution of potassium carbonate (3 g, 21.8 mmol, 2.5 eq) and phthalimide (1.3 g, 8.72 mmol, 1 eq) in acetone under nitrogen. The reaction mixture was stirred for 1 hour at room temperature, then at reflux of acetone for 24 hours. The solvent was evaporated and 10 mL of water was added to the reaction mixture and the crude product is separated off by extraction with methylene chloride. The combined organic extracts were dried with MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude reaction mixture was purified by recrystallization with methanol as solvent, thereby obtaining compound **S47** (1.8 g, 92%). White solid.

Mp: 66.6 – 66.9°C

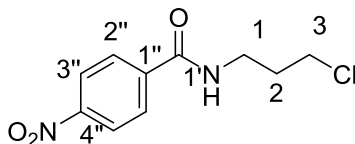
CAS: 42251-84-3

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 2.16 (2H, quint, *J* = 6.6 Hz, H-2), 3.57 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, H-3), 3.84 (2H, t, *J* = 6.8 Hz, H-1), 7.70-7.72 (2H, m, H-Ar), 7.83-7.85 (2H, m, H-Ar).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 31.5 (CH₂, C-2), 35.7 (CH₂, C-1), 42.1 (CH₂, C-3), 123.4 (CH, CAr), 132.1 (C, CAr), 134.1 (CH, CAr), 168.3 (C, CO).

R_f(EP/AcOEt 8/2) = 0.4.

Compound S49 : N-(3-chloropropyl)-4-nitrobenzamide



Chemical Formula: $C_{10}H_{11}ClN_2O_3$

Molecular Weight: 242,65900

The acyl chloride (2.2 g, 11.85 mmol, 1 eq) was suspended in dichloromethane followed by the addition of triethylamine (4.9 mL, 17.5 mmol, 1.5 eq) at 0°C and this solution was added drop by drop at 0°C to a solution of corresponding amine (2.4 g, 19 mmol, 1.6 eq) dissolved in DCM in presence of triethylamine (4.9 mL, 7.5 mmol, 1.5 eq). The reaction was conducted at room temperature for 24 h. The solvent was removed. The resulting mixture was extracted with dichloromethane, and the organic layer dried over anhydrous $MgSO_4$, filtered and concentrated in vacuo. The crude reaction was separated by silica gel column chromatography with petroleum ether/ethyl acetate (9/1) as the eluent, thereby obtaining compound **S49** (2.2 g, 76 %). Yellow solid.

CAS: 179258-63-0.

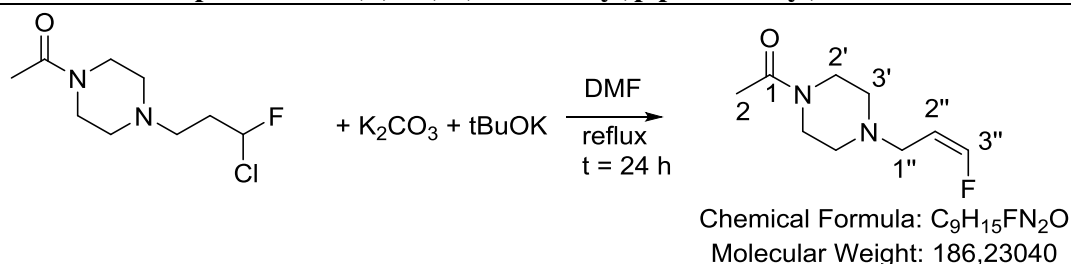
Mp : 98-99°C.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, ppm): 2.08 (2H, q, $J = 6.3$ Hz, H-2), 3.64-3.69 (4H, m, H-1 and H-3), 6.51 (1H, s, NH), 7.93 (2H, d, $J = 8.9$ Hz, H-2''), 8.28 (2H, d, $J = 8.9$ Hz, H-2'').

^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, ppm): 31.8 (CH_2 , C-2), 38.2 (CH_2 , C-1 or C-3), 42.8 (CH_2 , C-1 or C-3), 124.0 (CH, C-3''), 128.2 (CH, C-2''), 140.0 (C, C-1''), 149.8 (C, C-4''), 165.8 (C, C-1').

R_f (DCM/MeOH) = 0.2.

Compound S52 : (E)-1-(4-(3-fluoroallyl)piperazin-1-yl)ethanone



The 1-(4-(3-chloro-3-fluoropropyl)piperazin-1-yl)ethan-1-one (0.4 g, 1.97 mmol, 1 eq) was added to a solution of potassium carbonate (0.8 g, 5.9 mmol, 3 eq) in DMF under nitrogen. The reaction mixture was stirred for 10 min at room temperature, and then potassium tert-butoxide (1.1 g, 9.85 mmol, 5 eq) was added. The reaction mixture was stirred for 1 hour at rt, then at reflux of DMF for 24 hours. The solvent was evaporated and 10 mL of water was added to the reaction mixture and the crude product is separated off by extraction with methylene chloride. The combined organic extracts were dried with MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo. The crude reaction mixture was purified over silica gel with DCM/EtOH (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **S52** ((Z) 93 mg, 26 %) (Z/E : 358.5 mg, 97%). Orange oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 2.08 (3H, s, H-2), 2.33-2.39 (4H, m, H-3'), 2.85 (2H, dq, *J* = 7.7 Hz, *J* = 1.3 Hz, H-1''), 3.41 (2H, t, *J* = 5.0 Hz, H-2'), 3.56 (2H, t, *J* = 4.8 Hz, H-2'), 5.37 (1H, ddt, *J* = 28.7 Hz, *J* = 11.1 Hz, *J* = 7.7 Hz, H-2''), 6.66 (1H, ddt, *J* = 84.0 Hz, *J* = 11.1 Hz, *J* = 1.1 Hz, H-3'').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 21.3 (CH₃, C-2), 41.3 (CH₂, C-2'), 46.2 (CH₂, C-2'), 52.3 (CH₂, C-3'), 52.7 (CH₂, C-3'), 53.4 (CH₂, *J* = 11 Hz C-1''), 107.8 (CH, *J* = 10 Hz, C-2''), 151.2 (CH, *J* = 259 Hz, C-3''), 168.9 (C, C-1).

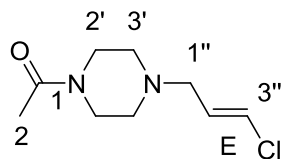
¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, CDCl₃, ppm): -124.9.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc for C₉H₁₆FN₂O: 187.1241, found for 187.1247.

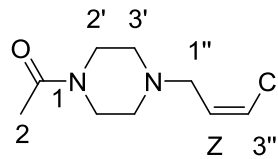
m/z [M+Na]⁺ calc for C₉H₁₆FN₂NaO: 209.1061, found for 209.1061.

R_f (DCM/MeOH) = 0.2.

Compound S53 : (Z and E)-1-(4-(3-chloroallyl)piperazin-1-yl)ethanone



Chemical Formula: C₉H₁₅ClN₂O
Molecular Weight: 202,68120



Chemical Formula: C₉H₁₅ClN₂O
Molecular Weight: 202,68200

The 1,3-chloroprop-2-ene (2.2 mL, 23 mmol, 1 eq) was added to a solution of *N*-acetylpiperazine (3 g, 23 mmol, 1 eq) and potassium carbonate (3.3 g, 23 mmol, 1 eq) and 0.2 mmol of KI in acetonitrile. The reaction mixture was stirred for 24 hours at room temperature. 10 mL of water was added to the reaction mixture and the crude product is separated off by extraction with methylene chloride. The combined organic extracts were dried with MgSO₄, filtered and concentrated in vacuo to give the desired product **S53** without purification with 96% of yield. Yellow oil.¹⁰³

CAS : 1265340-58-6

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 2.06 (3H, d, *J* = 1.5 Hz, H-2), 2.37-2.47 (4H, m, H-3'), 2.99 (1H, dd, *J* = 1.3 Hz, *J* = 7.0 Hz, H_E-1''), 3.21 (1H, *J* = 1.6 Hz, *J* = 6.6 Hz, H-1_Z''), 3.43-3.46 (2H, m, H-2'), 3.58-3.61 (2H, m, H-2'), 5.85 (0.5 H, m, H-2_Z''), 5.93 (0.5 H, m, H-2_E''), 5.97-5.82 (1H, m, H-2''), 6.13 (0.5 H, dt, *J* = 1.3 Hz, *J* = 13.3 Hz, H-3_E''), 6.19 (0.5 H, dt, *J* = 1.6 Hz, *J* = 7.2 Hz, H-3_Z'').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 21.4 (CH₃, C-3''), 41.3 (CH₂, C-2'), 41.4 (CH₂, C-2'), 46.2 (CH₂, C-2'), 46.3 (CH₂, C-2'), 52.5 (CH₂, C-3'), 52.7 (CH₂, C-3'), 52.9 (CH₂, C-3'), 53.0 (CH₂, C-3'), 54.4 (CH₂, C_Z-1''), 58.2 (CH₂, C_E-1''), 121.0 (CH₂, C_E-3''), 121.3 (CH₂, C_Z-3''), 127.7 (CH₂, C_Z-2''), 129.8 (CH₂, C_E-2''), 169.0 (C, C0).

R_f (DCM/MeOH 94/6) = 0.5.

¹⁰³ Liu F., Martin-Mingot A., Jouannetaud M-P., Bachmann C., Frapper G., Zunino F., Thibaudeau S., *J. Org. Chem.*, **2011**, 76 (5), 1460-1463.

.III General procedure for functionalization Csp³-H of aliphatic amines

Procedure A:

To a mixture of HF/SbF₅ (21.6 mol% SbF₅) maintained at the required temperature in a Teflon® flask, was successively added the substrate and the carbon tetrachloride (CCl₄, 1.2 equiv.). The reaction mixture was magnetically stirred at the same temperature for 30 min. A mixture of hydrofluoric acid and pyridine (3 mL, 70/30 w/w) was then added. The mixture was magnetically stirred at the same temperature for 2 hours. The reaction mixture was then neutralized with water/ice (100 mL) and sodium carbonate (25 g) and then extracted with dichloromethane (X3). The combined organic phases were dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. The products were isolated by column chromatography over silica gel.

Procedure B:

To a mixture of HF/SbF₅ (21.6 mol% SbF₅) maintained at -20°C in a Teflon® flask, was added the substrate. The reaction mixture was magnetically stirred at the required temperature during the required time. The reaction mixture was then neutralized with water/ice (100 mL) and sodium carbonate (25 g) and then extracted with methylene chloride (X3). The combined organic phases were dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. The products were isolated by column chromatography over silica gel.

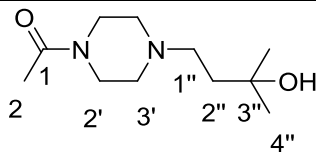
Procedure C:

To a mixture of HF/SbF₅ (21.6 mol% SbF₅) maintained at -20°C in a Teflon® flask, was successively added the substrate and the carbon tetrachloride (CCl₄, 1.2 equiv.). The reaction mixture was magnetically stirred at the same temperature for 10 min, then the nucleophile compound was added and the reaction mixture was magnetically stirred at 0°C during 15 min. The reaction mixture was then neutralized with water/ice (100 mL) and sodium carbonate (25 g) and then extracted with methylene chloride (X3). The combined organic phases were dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. The products were isolated by column chromatography over silica gel.

Procedure D:

To a mixture of HF/SbF₅ (21.6 mol% SbF₅) maintained at -20°C in a Teflon® flask, was successively added the substrate and the carbon tetrachloride (CCl₄, 1.2 equiv.). The reaction mixture was magnetically stirred at the same temperature for 30 min, then at room temperature for 24 hours. The reaction mixture was then neutralized with water/ice (100 mL) and sodium carbonate (25 g) and then extracted with methylene chloride (X3). The combined organic phases were dried (MgSO₄), filtered and concentrated in vacuo. The products were isolated by column chromatography over silica gel.

Compound P1_{OH} : 1-(4-(3-hydroxy-3-methylbutyl)piperazin-1-yl)ethan-1-one

Chemical Formula: C₁₁H₂₂N₂O₂

Molecular Weight: 214,30900

This compounds was obtained after reaction of substrate **S10** (150 mg, 0.75 mmol), following the general procedure A at -40°C, for 2 h 30. The crude reaction mixture was purified over silica gel with methylene chloride/methanol (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **P1_{OH}** (17.6 mg, 11 %). Orange oil.

(commercial available)

CAS : 1539433-96-9.

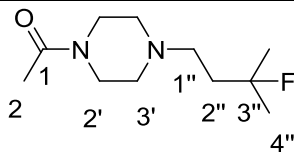
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.19 (6H, s, H-4''), 1.61 (2H, m, , H-2''), 2.04 (3H, s, H-3), 2.47 (4H, dt, *J* = 12.5 Hz, *J* = 5.0 Hz, H-3'), 2.62 (2H, m, H-1''), 3.42 (2H, t, *J* = 4.9 Hz, H-2'), 3.58 (m, H-2'), 5.62 (1H, sl, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 21.3 (CH₃, C-2), 29.5 (2CH₃, C-3''), 36.6 (CH₂, C-2''), 41.1 (CH₂, C-2'), 46.1 (CH₂, C-2'), 52.8 (2CH₂, C-3'), 53.1 (CH₂, C-3'), 54.8 (CH₂, C-1''), 168.9 (C, C-1).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc for C₁₁H₂₃N₂O₂: 215.1754, found for 215.1754.

R_f(DCM/ NH₃ in MeOH (7.5 % M) 94/6) = 0.3.

Compound P1_F : 1-(4-(3-fluoro-3-methylbutyl)piperazin-1-yl)ethan-1-one



Chemical Formula: C₁₁H₂₁FN₂O

Molecular Weight: 216,30040

This compound was obtained after reaction of substrate **S1** (160 mg, 0.8 mmol), following the general procedure **A** at -40°C, during 2H30. The crude reaction mixture was purified over silica gel with methylene chloride/methanol (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **P1_F** (60 mg, 69 %). Orange oil.

Unknown

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.35 (6H, d, *J* = 21.47 Hz, H-4''), 1.81 (2H, dm, *J* = 19.2 Hz, H-2''), 2.07 (3H, s, H-2), 2.43 (4H, m, H-3'), 2.47 (2H, m, H-1''), 3.45 (2H, t, *J* = 5.1 Hz, H-2'), 3.61 (2H, t, *J* = 4.9 Hz, H-2').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 21.4 (CH₃, C-2), 26.9 (2CH₃, d, *J* = 23 Hz, C-4''), 38.2 (CH₂, d, *J* = 22 Hz, C-2''), 41.3 (CH₂, C-2'), 46.2 (CH₂, C-2'), 52.8 (CH₂, C-3'), 53.4 (CH₂, C-3'), 53.2 (CH₂, d, *J* = 6 Hz, C-1''), 94.9 (C, d, *J* = 164 Hz, C3''), 169.0 (C, C-1).

¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, CDCl₃, ppm): -138.3.

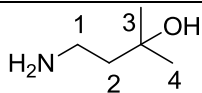
HRMS (ESI): *m/z* [M-F]⁺ calc for C₁₁H₂₁N₂O: 197.1648, found for 197.1652.

m/z [M+H]⁺ calc for C₁₁H₂₂FN₂O: 217.1710, found for 217.1715.

m/z [M+Na]⁺ calc for C₁₁H₂₂FN₂NaO: 239.1530, found for 239.1533.

Rf(DCM/ NH₃ in MeOH (7.5 % M) 94/6) = 0.6.

Compound P_{2OH} : 4-amino-2-methylbutan-2-ol



Chemical Formula: C₅H₁₃NO

Molecular Weight: 103,16282

This compound was obtained after reaction of substrate isomylamine **S2** (commercial product) **S2** (120 mg, 1.4 mmol), following the general procedure **A** at -40°C, during 2H30. The crude reaction mixture was purified over silica gel with dichloromethane/methanol (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **P_{2OH}** (16.2 mg, 11 %). Orange oil.

Known¹⁰⁴

CAS : 26734-08-7.

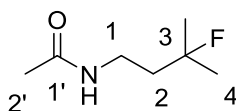
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.31 (2CH₃, s, H-4), 1.80 (CH₂, t, *J* = 6.4 Hz, H-2), 3.33 (CH₂, tt, *J* = 2.2 Hz, *J* = 6.4 Hz, H-1), 6.15 (1H, s, OH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 27.3 (2CH₃, C-4), 32.3 (CH₂, C-2), 37.5 (CH₂, C-1), 78.0 (C, C-3).

R_f (DCM/EtOH 9/1) = 0.2.

¹⁰⁴ Li S., Zeng D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46 (25), 4751-4753.

Compound P2_{Fb} : N-(3-fluoro-3-methylbutyl)acetamide



Chemical Formula: C₇H₁₄FNO

Molecular Weight: 147,19340

This compound was obtained after reaction of substrate isomylamine **S2** (150 mg, 1.7 mmol), following the general procedure **A** at -40°C, during 2H30. The acetylation of crude reaction mixture after purification over silica gel with methylene chloride/methanol (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **P2_{Fb}** (155 mg, 62 %). Yellow oil.¹⁰⁵

CAS : 26734-08-7.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.37 (6H, d, *J* = 21.7 Hz, H-4), 1.80 (2H, dt, *J* = 21.7 Hz, *J* = 6.9 Hz, H-3), 1.94 (3H, s, H-1'), 3.39 (2H, m, H-1), 5.88 (1H, s, NH).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 23.4 (CH₃, C-2'), 26.8 (CH₃, d, *J* = 24 Hz, C-4), 35.4 (CH₂, d, *J* = 3 Hz, C-1), 40.0 (CH₂, d, *J* = 21 Hz, C-2), 96.0 (C, d, *J* = 162 Hz, C-3), 170.0 (C, C-1').

¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, CDCl₃, ppm): - 138.0.

HRMS (ESI): m/z [M+Na]⁺ calc for C₇H₁₄FNNaO₃: 170.095, found for 170.0955.

m/z [2M+Na]⁺ calc for C₁₄H₂₈F₂N₂NaO₂: 317.2011, found for 317.2016.

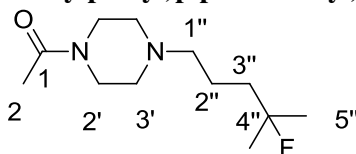
R_f (DCM/EtOH 96/4) = 0.5.

¹⁰⁵ Martin A., Jouannetaud M-P., Jacquesy J-C., *Tetrahedron*, **1996**, 37 (17), 2967-2970.

Compound P8_F : 1-(4-(4-fluoro-4-methylpentyl)piperazin-1-yl)ethan-1-one
Compound P8_{OH} : 1-(4-(4-hydroxy-4-methylpentyl)piperazin-1-yl)ethan-1-one

These compounds were obtained after reaction of substrate **S8** (65 mg, 0.3 mmol), following the general procedure **A** at -40°C, during 2H30. The crude reaction mixture was purified over silica gel with methylene chloride/methanol (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **P8_F** (70 mg, 82 %) as an orange oil, and then the compound **P8_{OH}** (5 mg, 7%) as an orange oil.

Compound P8_F : 1-(4-(4-fluoro-4-methylpentyl)piperazin-1-yl)ethan-1-one



Chemical Formula: C₁₂H₂₃FN₂O
Molecular Weight: 230,32222

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.29 (6H, d, *J* = 21.3 Hz, H-5''), 1.54-1.62 (6H, m, H-2'', H-3''), 2.04 (3H, s, H-2), 2.35 (m, H-1'', H-3'), 3.42 (2H, t, *J* = 5.0 Hz, H-2'), 3.57 (2H, t, *J* = 4.5 Hz, H-2').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 21.3 (CH₂, d, *J* = 4 Hz, C-2''), 21.3 (CH₃, C-2), 26.7 (CH₃, *J* = 25 Hz, C-5''), 39.0 (CH₂, d, *J* = 23 Hz, C-3''), 41.4 (CH₂, C-2'), 46.3 (CH₂, C-2'), 52.8 (CH₂, C-3'), 53.3 (CH₂, C-3'), 58.5 (CH₂, C-1''), 95.4 (C, d, *J* = 173 Hz, C-4''), 168.7 (C, C-1).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc for C₁₂H₂₄FN₂O : 231.1867, found for 231.1869.

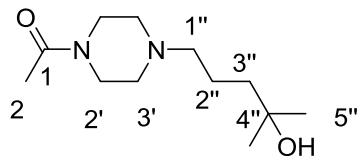
m/z [M+Na]⁺ calc for C₁₂H₂₃FN₂NaO : 251.1730, found for 251.1733.

m/z [2M+Na]⁺ calc for C₂₄H₄₆FN₄NaO₂ : 483.3481, found for 483.3497.

¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, CDCl₃, ppm): -138.2.

R_f(DCM/EtOH 9/1) = 0.7.

Compound P8_{OH} : 1-(4-(4-hydroxy-4-methylpentyl)piperazin-1-yl)ethan-1-one



Chemical Formula: C₁₂H₂₄N₂O₂

Molecular Weight: 228,33600

¹H NMR (300 MHz, (CD₃)₂CO, ppm): 1.40 (6H, s, H-5''), 1.46-1.50 (2H, m, H-3''), 1.58-1.66 (2H, m, H-2''), 2.00 (3H, s, H-2), 2.38 (2H, t, *J* = 6.8 Hz, H-1''), 2.40 (2H, t, *J* = 5.4 Hz, H-3'), 2.48 (2H, t, *J* = 5.3 Hz, H-3'), 3.11 (1H, sl, OH), 3.50 (4H, m, H-3').

¹³C NMR (75 MHz, (CD₃)₂CO, ppm): 20.4 (CH₃, C-2), 21.2 (CH₂, C-2''), 29.1 (CH₃, C-5''), 40.7 (CH₂, C-2'), 41.6 (CH₂, C-3''), 45.6 (CH₂, C-2'), 52.6 (CH₂, C-3'), 53.1 (CH₂, C-3'), 58.7 (CH₂, C-1''), 69.7 (C, C-4''), 168.7 (C, C-1).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc for C₁₂H₂₅N₂O₂ : 229.1911, found for 229.1911.

m/z [M+ Na]⁺ calc for C₁₁H₂₄N₂NaO₂ : 251.1730, found for 251.1733.

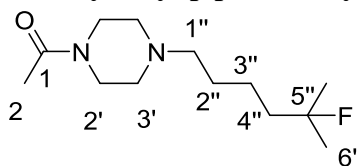
m/z [2M+Na]⁺ calc for C₂₄H₄₈N₄NaO₄ : 479.3568, found for 479.3582.

R_f(DCM/EtOH 9/1) = 0.3.

Compound P11_F : 1-(4-(5-fluoro-5-methylhexyl)piperazin-1-yl)ethan-1-one
Compound P11_{OH} : 1-(4-(5-hydroxy-5-methylhexyl)piperazin-1-yl)ethan-1-one

These compounds were obtained after reaction of substrate **S11** (120mg, 0.8 mmol), following the general procedure **A** at -40°C, during 2H30. The crude reaction mixture was purified over silica gel with methylene chloride/methanol (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **P11_F** (101 mg, 63 %) as an orange oil, and then the compound **P11_{OH}** (37.7 mg, 24 %) as an orange solid.

Compound P11_F : 1-(4-(5-fluoro-5-methylhexyl)piperazin-1-yl)ethan-1-one



Chemical Formula: C₁₃H₂₅FN₂O
Molecular Weight: 244,35440

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.28 (6H, d, *J* = 21.0 Hz, H-6''), 1.32-1.38 (2H, m, H-3''), 1.42-1.49 (2H, m, H-2''), 1.51-1.60 (2H, m, H-4''), 2.03 (3H, s, H-2), 2.29-2.32 (2H, m, H-1''), 2.34-2.39 (4H, m, H-3'), 3.41 (2H, t, *J* = 5.4 Hz, H-2'), 3.56 (2H, t, *J* = 5.1 Hz, H-2').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 21.3 (CH₃, C-2), 21.8 (CH₂, d, *J* = 5 Hz, C-3''), 26.6 (2CH₃, *J* = 24 Hz, C-6''), 27.05 (CH₂, C-2''), 41.2 (CH₂, d, *J* = 21 Hz, C-4''), 41.4 (CH₂, C-2'), 52.8 (CH₂, C-3'), 58.3 (CH₂, C-1''), 95.6 (C, d, *J* = 165 Hz, C-5''), 168.0 (C, C-1).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc for C₁₃H₂₆FN₂O : 245.2024, found for 245.2025.

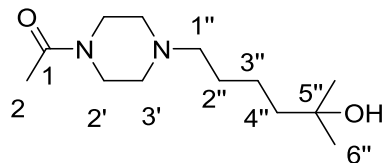
m/z [M+Na]⁺ calc for C₁₃H₂₅FN₂NaO : 267.1843, found for 267.1844.

m/z [M+Na]⁺ calc for C₂₆H₅₀F₂N₄NaO₂ : 511.3794, found for 511.3791.

¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, CDCl₃, ppm): - 137.7.

R_f(DCM/EtOH 9/1) = 0.7.

Compound P11_{OH} : 1-(4-(5-hydroxy-5-methylhexyl)piperazin-1-yl)ethan-1-one



Chemical Formula: C₁₃H₂₆N₂O₂

Molecular Weight: 242,36300

Melting point: 46.5-46.7°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.18 (6H, s, H-6''), 1.46-1.50 (2H, m, H-3''), 1.34-1.40 (2H, m, H-3'), 1.42-1.52 (4H, m, H-2', H-4'), 2.05 (4H, s, OH and H-2), 2.32-2.38 (4H, m, H-1'', H-3'), 2.40 (2H, t, *J* = 5.0 Hz, H-3'), 3.44 (2H, t, *J* = 5.0 Hz, H-2'), 3.59 (2H, t, *J* = 5.0 Hz, H-2').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 21.3 (CH₃, C-2), 22.1 (CH₂, C-3''), 27.1 (CH₂, C-2''), 29.3 (CH₃, C-6), 41.4 (CH₂, C-2'), 43.5 (CH₂, C-4''), 46.3 (CH₂, C-2'), 52.8 (CH₂, C-3'), 53.4 (CH₂, C-3'), 58.3 (CH₂, C-1''), 70.8 (C, C-5''), 169.0 (Cq, C-1).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc for C₁₃H₂₇N₂O₂: 243.2067, found for 243.2075.

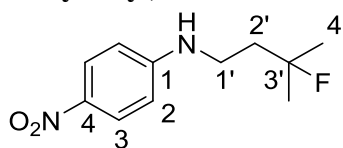
m/z [M+Na]⁺ calc for C₁₃H₂₆N₂NaO₂: 265.1886, found for 265.1894.

R_f(DCM/EtOH 9/1) = 0.2.

Compound P12_F : *N*-(3-fluoro-3-methylbutyl)-4-nitroaniline
Compound P12_{OH} : *N*-(2-hydroxyl-2-methylbutyl)-4-nitroaniline

These compounds were obtained after reaction of substrate **S12** (150 mg, 0.7 mmol), following the general procedure **A** at -40°C, during 2H30, without HF/Pyridine. The crude reaction mixture was purified over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (9/1) as the eluent, thereby obtaining compound **P12_F** (75 mg, 46 %) as an orange solid, and then the compound **P12_{OH}** was obtained with eluent petroleum ether/ethyl acetate (8/2) (8.3 mg, 5 %) as an orange oil.

Compound P12_F : *N*-(3-fluoro-3-methylbutyl)-4-nitroaniline



Chemical Formula: C₁₁H₁₅FN₂O₂

Molecular Weight: 226,25140

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.44 (6H, d, *J* = 21.8 Hz, H-3'), 1.98 (2H, dt, *J* = 22.1 Hz, *J* = 7.0 Hz, H-2'), 3.38 (2H, dt, *J* = 5.2 Hz, *J* = 8.6 Hz, H-1'), 4.80 (1H, s, NH), 6.52 (2H, d, *J* = 9.2 Hz, H-2), 8.08 (2H, d, *J* = 9.4 Hz, H-3).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 27.0 (2CH₃, d, *J* = 24 Hz, C-4'), 39.1 (CH₂, d, *J* = 3 Hz, C-1'), 39.6 (CH₂, d, *J* = 21 Hz, C-2'), 95.7 (Cq, d, *J* = 164 Hz, C-3'), 111.0 (2CH, C-2), 126.5 (2CH, C-3), 138.0 (C, C-1), 153.3 (C, C-4).

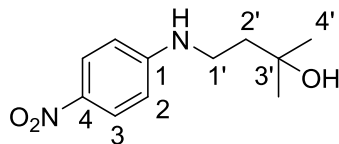
HRMS (ESI): *m/z* [M+ Na]⁺ calc for C₁₁H₁₅FN₂NaO₂: 249.1010, found for 249.1011.

m/z [2M+Na]⁺ calc for C₂₂H₃₀F₂N₄NaO₄: 475.2127, found for 475.2131.

¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, CDCl₃, ppm): - 138.0.

R_f (EP/AcOEt 7/3) = 0.5.

Compound P12_{OH} : *N*-(2-hydroxyl-2-methylbutyl)-4-nitroaniline



Chemical Formula: C₁₁H₁₆N₂O₃

Molecular Weight: 224,26000

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.33 (6H, s, H-4'), 1.84 (2H, t, *J* = 6.7 Hz, H-2'), 3.35 (2H, m, H-1'), 5.42 (1H, sl, NH), 6.50 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, H-2), 8.07 (2H, d, *J* = 9.1 Hz, H-3).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 29.9 (2CH₃, C-4'), 39.9 (CH₂, C-1'), 40.7 (CH₂, C-2'), 71.6 (C, C-3'), 110.9 (2CH, C-2), 126.6 (2CH, C-3), 137.7 (C, C-4), 153.6 (C, C-1).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc for C₁₁H₁₇N₂O₃: 225.1234, found for 255.1237.

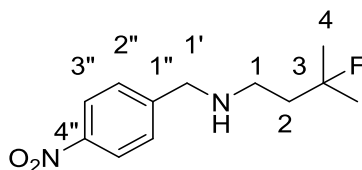
m/z [M+Na]⁺ calc for C₁₁H₁₆N₂NaO₃: 247.1053, found for 247.1063.

R_f (EP/AcOEt 7/3) = 0.1.

Compound P13_F : 3-fluoro-3-methyl-N-(4-nitrobenzyl)butan-1-amine
Compound P13_{OH} : 2-methyl-4-((4-nitrobenzyl)amino)butan-2-ol

These compound were obtained after reaction of substrate **S13** (150 mg, 0.7 mmol), following the general procedure **A** at -40°C, during 2H30. The crude reaction mixture was purified over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (9/1) as the eluent, thereby obtaining compound **P13_F** (90 mg, 54 %) as an orange oil, and then the compound **P13_{OH}** was obtained as a brown oil with petroleum ether/ethyl acetate (8/2) (18.8 mg, 11 %).

Compound P13_F : 3-fluoro-3-methyl-N-(4-nitrobenzyl)butan-1-amine



Chemical Formula: C₁₂H₁₇FN₂O₂

Molecular Weight: 240,27840

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.36 (6H, d, *J* = 21.6 Hz, H-4'), 1.87 (2H, dt, *J* = 20.6 Hz, *J* = 7.5 Hz, H-2'), 2.07 (1H, sl, NH), 2.78 (2H, t, *J* = 6.9 Hz, H1'), 3.92 (2H, s, H-1'), 7.52 (2H, d, *J* = 9.1 Hz, H-2''), 8.18 (2H, d, *J* = 9.1 Hz, H-3'').

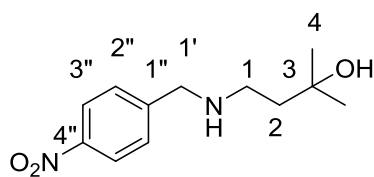
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 27.0 (2CH₃, d, *J* = 24 Hz, C-4), 41.5 (CH₂, d, *J* = 22 Hz, C-2), 44.7 (CH₂, d, *J* = 4 Hz, C-1), 53.2 (CH₂, C-1'), 46.4 (C, d, *J* = 163 Hz, C-3), 123.8 (2CH, C-3''), 128.8 (2CH, C-2''), 147.2 (C, C-1'' or C-4''), 147.6 (C, C-1'' or C-4'').

¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, CDCl₃, ppm): - 137.9.

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc for C₁₂H₁₈FN₂O₂: 241.1347, found for 241.1353.

R_f (EP/AcOEt 7/3) = 0.5.

Compound P13_{OH} : 2-methyl-4-((4-nitrobenzyl)amino)butan-2-ol



Chemical Formula: C₁₂H₁₈N₂O₃

Molecular Weight: 238,28700

Known (commercial available)

CAS : 1195-34-7.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.14 (6H, s, H-4), 1.60 (2H, t, *J* = 6.7 Hz, H-2), 2.86 (2H, t, *J* = 6.0 Hz, H-1), 2.98 (1H, s, NH), 3.83 (2H, s, H-1'), 7.42 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, H-2''), 8.11 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, H-3'').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 29.7 (2CH₃, C-4), 40.6 (CH₂, C-2), 45.9 (CH₂, C-1), 53.2 (CH₂, C-1'), 71.22 (C, C-3), 123.8 (2CH, C-3''), 129.0 (2CH, C-2''), 146.8 (C, C-1'' or C-4''), 147.4 (C, C-1'' or C-4'').

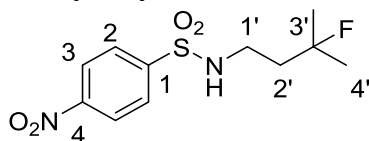
HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc for C₁₂H₁₉N₂O₃: 239,1390, found for 239.1393.

R_f (EP/AcOEt 9/1) = 0.1.

Compound P14_F : N-(3-fluoro-3-methylbutyl)-4-nitrobenzenesulfonamide
Compound P14_{OH} N-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-4-nitrobenzenesulfonamide

These compound were obtained after reaction of substrate **S14** (100 mg, 0.37 mmol), following the general procedure **A** at -40°C, during 2H30. The crude reaction mixture was purified over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (9/1) as the eluent, thereby obtaining compound **P14_F** (58 mg, 55 %) as an orange solid, and then the compound **P14_{OH}** was obtained as an orange solid with petroleum ether/ethyl acetate (8/2) (14 mg, 13 %).

Compound P14_F : N-(3-fluoro-3-methylbutyl)-4-nitrobenzenesulfonamide



Chemical Formula: C₁₁H₁₅FN₂O₄S

Molecular Weight: 290,30940

Melting point: 52-53°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.31 (6H, d, *J* = 20.4 Hz, H-4'), 1.82 (2H, dt, *J* = 21.4 Hz, *J* = 6.7 Hz, H-2'), 3.19 (2H, q, *J* = 6.7 Hz, H-1'), 4.96 (1H, m, NH), 8.06 (2H, dm, *J* = 9.0 Hz, H-2), 8.37 (2H, dm, *J* = 9.0 Hz, H-1').

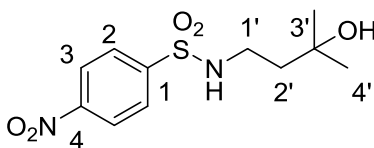
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 26.8 (2CH₃, d, *J* = 24 Hz, C-4), 39.2 (CH₂, d, *J* = 3 Hz, C-1'), 40.0 (CH₂, d, *J* = 21 Hz, C-2'), 95.9 (C, d, *J* = 163 Hz, C-3'), 124.5 (2CH, C-3), 128.4 (2CH, C-2), 145.9 (C, C-1), 150.2 (C, C-4).

¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, CDCl₃, ppm): - 138.8.

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺: calc for C₁₁H₁₅FN₂NaO₄S: 313.0629, found 313.0639.

R_f (EP/AcOEt 7/3) = 0.4.

Compound P14_{OH} N-(3-hydroxy-3-methylbutyl)-4-nitrobenzenesulfonamide



Chemical Formula: C₁₁H₁₆N₂O₅S

Molecular Weight: 288,31800

Melting point: 109-111°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.18 (6H, s, H-4'), 1.65 (2H, t, *J* = 6.2 Hz, H-2'), 3.16 (2H, t, *J* = 5.8 Hz, H-1'), 6.02 (2H, t, *J* = 5.1 Hz, NH), 8.06 (2H, d, *J* = 8.7 Hz, H-2), 8.36 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, H-3).

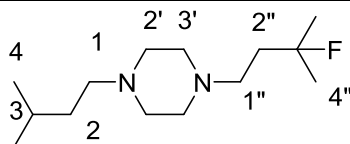
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 29.8 (2CH₃, s, C-4'), 40.0 (CH₂, C-1'), 40.3 (CH₂, s, C-2'), 72.0 (C, s, C-3'), 124.4 (2CH, C-2), 128.4 (2CH, C-3), 146.0 (C, C-1), 150.0 (C, C-4).

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calc for C₁₁H₁₆N₂NaO₅S: 311.0672, found for 311.0684.

m/z [2M+Na]⁺: calc for C₂₂H₃₂N₄NaO₁₀S₂: 599.1452, found for 599.1475.

R_f (EP/AcOEt 7/3) = 0.05.

Compound P16_F : 6,6-dimethyl-2-(4-nitrophenyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazine



Chemical Formula: C₁₄H₂₉FN₂
Molecular Weight: 244,39840

This compound was obtained after reaction of substrate **S16** (150 mg, 0.6 mmol), following the general procedure **A** at -40°C, during 2 hours of activation. The crude reaction mixture was purified over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (8/2) as the eluent, thereby obtaining compound **P16_F** (128mg, 79%). Yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 0.86 (6H, d, *J* = 6.6 Hz, H-4), 1.32 (6H, d, *J* = 21.4 Hz, H-4'), 1.13-1.38 (2H, m, H-2''), 1.50-1.57 (2H, m, H-2, H-3), 2.29-2.34 (2H, m, H-1), 2.41-2.45 (2H, m, H-1', H-2', H-3').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 22.7 (2CH₃, C-4), 26.7 (2CH₃, C-4''), 26.9 (CH, C-3), 35.8 (CH₂, C-2), 38.2 (CH₂, d, *J* = 22 Hz, C-2''), 53.2 (CH₂, C-2' and C-3' or C-1''), 53.2 (CH₂, C-2' and C-3' or C-1''), 57.0 (CH₂, C-1), 94.8 (C, d, *J* = 165 Hz, C-3').

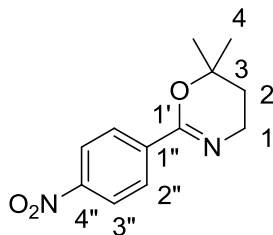
¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, CDCl₃, ppm): - 137.7.

HRMS (ESI): *m/z* [M-F]⁺: calc for C₁₄H₂₉N₂, found 227.2478.

m/z [M+Na]⁺: calc for C₁₄H₂₉FN₂, found 245.2386.

R_f (DCM/EtOH 96/4) = 0.5.

Compound P17_C : 6,6-dimethyl-2-(4-nitrophenyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazine



Chemical Formula: C₁₂H₁₄N₂O₃
Molecular Weight: 234,25116

This compound was obtained after reaction of substrate **S17** (160 mg, 0.66 mmol), following the general procedure **A** at -40°C, during 2H30. The crude reaction mixture was purified over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (8/2) as the eluent, thereby obtaining compound **P17c** (148 mg, 95 %). Yellow solid.

Melting point: 120-121 °C.

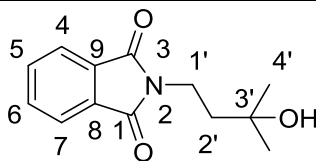
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.39 (6H, s, H-4), 1.77 (2H, t, *J* = 6.3 Hz, H-2), 3.64 (2H, t, *J* = 7.0 Hz, H-1), 8.06 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, H-2''), 8.18 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, H-3'').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 27.6 (2CH₃, C-4), 32.5 (CH₂, C-2), 41.4 (CH₂, C-1), 75.3 (C, C-3), 123.2 (2CH, C-3''), 128.0 (2CH, C-2''), 140.5 (C, C-1''), 148.9 (C, C-4''), 153.9 (C, C-1').

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺: calc for C₁₂H₁₅N₂O₃: 235.1077, found 235.1077.

R_f (EP/AcOEt 7/3) = 0.3.

Compound P18_{OH} : 2-(3-hydroxy-3-methylbutyl)isoindoline-1,3-dione



Chemical Formula: C₁₃H₁₅NO₃

Molecular Weight: 233,26700

This compound was obtained after reaction of substrate **S18** (100 mg, 0.46 mmol), following the general procedure **A** at -40°C, during 2H30. The crude reaction mixture was purified over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (9/1) as the eluent, thereby obtaining compound **P18_{OH}** (94 mg, 88 %). White solid. (commercial available).

CAS : 15936-49-9.

Melting point: 67.9-68.4°C.

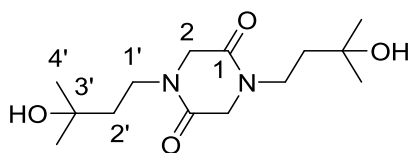
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.27 (6H, s, H-4'), 1.82 (2H, m, H-2'), 2.02 (1H, s, OH), 3.80 (2H, m, H-1'), 7.66 (2H, m, H-4, H-7), 7.71 (2H, m, H-5, H-6).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 29.4 (2CH₃, C-4'), 34.0 (CH₂, C-1'), 41.4 (CH₂, C-2'), 69.8 (C, C-3'), 123.2 (2CH, C-5 and C-6), 132.2 (2CH, C4 and C7), 139.9 (C, C8 and C9), 168.5 (C, C-1).

HRMS (ESI): m/z [M+Na]⁺: calc for C₁₃H₁₅NNaO₃: 256.0944, found for 256.0950.

R_f (EP/AcOEt 7/3) = 0.5.

Compound P19_{OH} : 1,4-bis(3-hydroxy-3-methylbutyl)piperazine-2,5-dione



Chemical Formula: C₁₄H₂₆N₂O₄

Molecular Weight: 286,37200

This compound was obtained after reaction of substrate **S19** (150 mg, 0.6 mmol), following the general procedure A at -40°C, during 2H30. The crude reaction mixture was purified over silica gel with methylene chloride/methanol (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **P19_{OH}** (129 mg, 74%). White solid.

Melting point: 125.3-126.2°C.

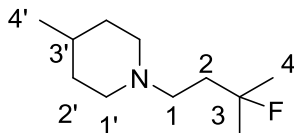
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.24 (12H, s, H-4), 1.71 (4H, m, H-2'), 2.30 (2H, s, OH), 3.52 (4H, m, H-1'), 3.99 (4H, s, H-2).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 29.6 (4CH₃, C-4'), 39.5 (CH₂, C-1'), 42.2 (CH₂, C-2'), 50.2 (CH₂, C-2), 69.6 (C, C-3'), 163 (2CH, C-1).

HRMS (ESI): m/z [M+Na]⁺: calc for C₁₄H₂₆N₂NaO₄: 309.1785, found for 309.1777.

R_f (EP/AcOEt 7/3) = 0.1.

Compound P22_F : 1-(3-fluoro-3-methylbutyl)-4-methylpiperidine



Chemical Formula: C₁₁H₂₂FN

Molecular Weight: 187,30240

This compound was obtained after reaction of substrate **S22** (180 mg, 1 mmol), following the general procedure **A** at -40°C, during 2H30. The crude reaction mixture was purified over silica gel with methylene chloride/methanol (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **P22_F** (80 mg, 41 %). Yellow oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.04 (3H, d, *J* = 6.7 Hz, H-4'), 1.44 (6H, d, *J* = 21.7 Hz, H-4), 1.56-1.78 (4H, m, H-2', H-3'), 1.95-1.99 (3H, m, H-2'), 2.15 (2H, m, H-2), 2.88-2.97 (2H, m, H-1'), 3.26-3.31 (2H, m, H-1), 3.66 (2H, d, *J* = 11.2 Hz, H-1').

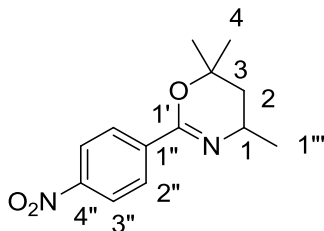
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 20.9 (CH₃, C-4'), 26.5 (2CH₃, d, *J* = 24 Hz, C-4), 28.8 (CH, C-3'), 31.5 (CH₂, C-2'), 35.1 (CH₂, d, *J* = 22 Hz, C-2), 54.2 (CH₂, d, *J* = 5 Hz, C-1), 7.7 (CH₂, C-1'), 94.4 (C, d, *J* = 167 Hz, C-1).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc for C₁₁H₂₃FN: 188.1809, found for 188.1813.

¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, CDCl₃, ppm): - 140.9.

R_f (DCM/EtOH 9/1) = 0.4.

Compound P23_C : 4,6,6-trimethyl-2-(4-nitrophenyl)-5,6-dihydro-4H-1,3-oxazine



Chemical Formula: C₁₃H₁₆N₂O₃

Molecular Weight: 248,2774

This compound was obtained after reaction of substrate **S23** (290 mg, 1.15 mmol), following the general procedure **A** at -40°C, during 2H30. The crude reaction mixture was purified over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (8/2) as the eluent, thereby obtaining compound **P23_C** (264 mg, 92 %). Yellow solid.

Melting point: 129.3-130.3 °C.

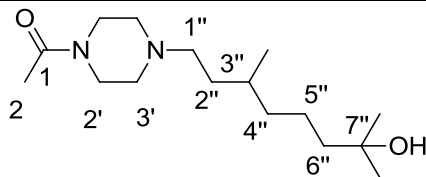
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.32-1.34 (6H, m, H-4), 1.40 (1H, m, H-2), 1.44 (3H, s, H-1'''), 1.90 (1H, dd, *J* = 4.5 Hz, *J* = 13.4 Hz, H-2), 3.61-3.70 (1H, m, H-1), 8.10 (2H, d, *J* = 9.3 Hz, H-2''), 8.19 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, H-2').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 23.2 (CH₃, C-4), 26.3 (CH₃, C-4), 29.8 (CH₃, C-1'''), 41.0 (CH₂, C-2), 46.4 (CH₂, C-1), 75.8 (C, C-3), 123.2 (2CH, C-3'), 128.2 (2CH, C-2'), 140.6 (C, C-1''), 149.0 (C, C-4''), 152.7 (C, C-1').

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺: calc for C₁₃H₁₇N₂O₃: 249.1234, found for 249.1243.

R_f (EP/AcOEt 7/3) = 0.8.

Compound P24_{OH} : 1-(4-(7-hydroxy-3,7-dimethyloctyl)piperazin-1-yl)ethanone



Chemical Formula: C₁₆H₃₂N₂O₂

Molecular Weight: 284,43748

This compound was obtained after reaction of substrate **S24** (220mg, 0.82 mmol), following the general procedure **A** at -40°C, during 2H30. The crude reaction mixture was purified over silica gel with methylene chloride/methanol (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **P24_{OH}** (55.1 mg, 20 %). Orange oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 0.83 (3H, d, *J* = 1.2 Hz, H-3''), 0.84 (1H, t, *J* = 2.5 Hz, H-5''), 1.15 (6H, s, H-8''), 1.20-1.50 (8H, H-2'', H-3'', H-4'', H-5'', H-6''), 2.03 (3H, s, H-2), 2.29-2.39 (6H, m, H-1'', H-3'), 3.42 (2H, t, *J* = 4.95 Hz, H-3''), 3.56 (2H, t, *J* = 4.89 Hz, H-3'').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 19.8 (CH₃, C-2), 21.4 (CH₃, C-3''), 21.8 (CH₂, C-3'), 29.4 (CH₃, C-7''), 31.4 (CH, C-3''), 33.9 (CH₂, C-5''), 37.7 (CH₂, C-2'), 41.5 (CH₂, C-2'), 44.2 (CH₂, C-6''), 46.4 (CH₂, C-6''), 53.0 (CH₂, C-3'), 53.5 (CH₂, C-3'), 56.7 (CH₂, C-1''), 71.1 (C, C-7''), 169.0 (C, C-1).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc for C₁₆H₃₃N₂O₂ : 285.5237, found for 285.2536.

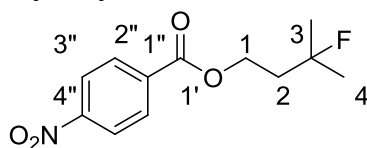
m/z [M+Na]⁺ calc for C₁₆H₃₂N₂NaO₂ : 307.2356, found for 307.2356.

R_f (DCM/EtOH 96/4) = 0.19.

Compound P28_F : 3-fluoro-3-methylbutyl 4-nitrobenzoate
Compound P28_{OH} : 3-hydroxy-3-methylbutyl 4-nitrobenzoate

These compounds were obtained after reaction of substrate **S28** (170 mg, 0.7 mmol), following the general procedure **A** at -40°C, during 2H30. The crude reaction mixture was purified over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (9/1) as the eluent, thereby obtaining **P28_F** (11.4 mg, 6 %) as a white oil, and then the compound **P28_{OH}** was obtained with eluent petroleum ether/ethyl acetate (8/2) (123 mg, 67 %) as a white solid.

Compound P28_F : 3-fluoro-3-methylbutyl 4-nitrobenzoate



Chemical Formula: C₁₂H₁₄FN₁O₄

Molecular Weight: 255,24540

The crude reaction mixture was purified over silica gel with EP/AcOEt (9/1) as the eluent, thereby obtaining compound **P28_F** (11.4 mg, 6 %). White oil.¹⁰⁶

CAS : 77894-24-7.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.45 (6H, d, *J* = 21.2 Hz, H-4), 2.14 (2H, dt, *J* = 19.9 Hz, *J* = 6.9 Hz, H-2), 4.54 (2H, t, *J* = 6.8 Hz, H-1), 8.20 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, H-2''), 8.30 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, H-3'').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 27.2 (2CH₃, d, *J* = 24 Hz, C-4), 39.7 (CH₂, d, *J* = 23 Hz, C-2), 62.0 (CH₂, d, *J* = 5 Hz, C-1), 94.2 (C, d, *J* = 166 Hz, C-3), 123.7 (2CH, C-3''), 130.8 (2CH, C-2''), 135.7 (C, C-1''), 150.7 (C, C-4''), 164.7 (C, C-1').

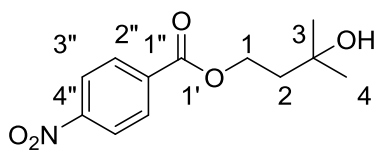
HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺: calc for C₁₂H₁₄FNNaO₄: 278.0799, found for 278.0803.

¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, CDCl₃, ppm): - 139.0.

R_f (EP/AcOEt 9/1) = 0.6.

¹⁰⁶ Rozen S., Gal C., *J. Org. Chem.*, **1987**, 52 (22), 4928-4933.

Compound P28_{OH} : 3-hydroxy-3-methylbutyl 4-nitrobenzoate



Chemical Formula: C₁₂H₁₅NO₅

Molecular Weight: 253,25400

Mp : 66.2-66.8°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.33 (6H, s, H-2), 1.99 (2H, t, *J* = 6.9 Hz, H-4), 4.55 (2H, t, *J* = 6.9 Hz, H-1), 8.19 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, H-2''), 8.28 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, H-3'').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 29.9 (CH₃, C-4), 41.7 (CH₂, C2), 62.9 (CH₂, C-1), 70.1 (C, C-3), 123.71 (CH, C-4''), 130.7 (CH, C-2''), 135.7 (C, C-1''), 150.6 (C, C-4''), 164.8 (C, C-1').

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺: calc for C₁₂H₁₅NNaO₅: 276.0842, found for 276.0847.

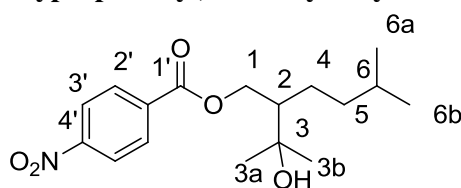
R_f (EP/AcOEt 9/1) = 0.1.

Compound P30_{OHa} : 2-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-methylhexyl 4-nitrobenzoate
Compound P30_{OHb} : 2-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-methylhexyl 4-nitrobenzoate

These compound was obtained after reaction of substrate **S30** (140 mg, 0.46 mmol), following the general procedure **A** at -40°C, during 2H30.

The crude reaction mixture was purified over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (9/1) as the eluent, thereby obtaining **P30_{OHa}** (72 mg, 48 %) as a yellow solid, and then the compound **P30_{OHb}** was obtained with eluent petroleum ether/ethyl acetate (9/1) (11 mg, 7 %) as a white oil.

Compound P30_{OHa} : 2-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-methylhexyl 4-nitrobenzoate



Chemical Formula: C₁₇H₂₅NO₅
Molecular Weight: 323,38410

Melting point: 57-58 °C.

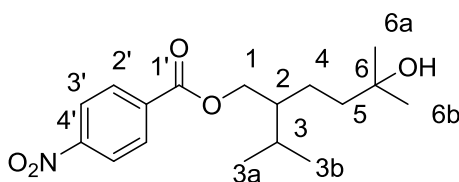
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 0.86 (6H, dd, *J* = 6.6 Hz, *J* = 7.94 Hz, H-6a, H-6b), 1.27 (3H, s, H-3a), 1.29 (3H, s, H-3b), 1.23-1.40(3H, m, H-4, H-5), 1.50-1.75 (4H, m, H-2, H-4, H-6, OH), 4.45 (1H, dd, *J* = 11.5 Hz, *J* = 4.3 Hz, 1H-1), 4.55 (1H, dd, *J* = 11.6 Hz, *J* = 5.1 Hz, 1H-1), 8.17 (2H, m, *J* = 9.0 Hz, H-2'), 8.27 (2H, m, *J* = 8.9 Hz, H-3').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 22.3 (CH₃, C-6), 22.9 (CH₃, C-6), 25.5 (CH₂, C-4), 27.4 (CH₃, C-3), 28.3 (CH, C-6), 28.6 (CH₃, C-3), 37.8 (CH₂, C-5), 49.0 (CH, C-2), 66.0 (CH₂, C-1), 72.8 (C, C-3), 123.7 (2CH, C-3'), 130.7 (2CH, C-2'), 135.8 (C, C-1'), 150.6 (C, C-4'), 164.8 (C, CO).

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calc for C₁₇H₂₅NNaO₅: 346.1625, found for 346.1637.

R_f (7/3 EP/AcOEt) = 0.7.

Compound P30_{OHb} : 2-(2-hydroxypropan-2-yl)-5-methylhexyl 4-nitrobenzoate



Chemical Formula: C₁₇H₂₅NO₅

Molecular Weight: 323,38410

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 0.98 (6H, 2d, *J* = 7.0 Hz, H-3a, H-3b), 1.22 (6H, s, H-6a, H-6b), 1.40-1.66 (8H, m, H-2, H-4, H-5, OH), 1.84-1.91 (1H, m, H-3), 4.33 (1H, dd, *J* = 5.8 Hz, *J* = 11.8 Hz, 1 H-1), 4.39 (1H, dd, *J* = 5.7 Hz, *J* = 11.3 Hz, H-1), 8.19 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, H-2'), 8.28 (2H, d, *J* = 9.0 Hz, H-3').

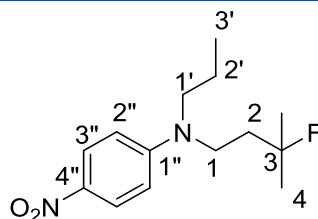
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 19.8 (CH₃, C-3a), 23.1 (CH₃, C-3b), 29.0 (CH₃, C-6a), 29.4 (CH, C-3), 29.5 (CH₃, C-6b), 41.4 (CH₂, C-5), 43.7 (CH, C-2), 66.6 (CH₂, C-1), 70.9 (C, C-6), 123.8 (2CH, C-3'), 130.4 (2CH, C-2'), 135.7 (C, C-1'), 150.7 (C, C-4'), 164.9 (C, C=O).

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calc for C₁₇H₂₅NNaO₅: 346.1625, found for 346.1633.

m/z [2M+Na]⁺ calc for C₃₄H₅₀N₂NaO₁₀: 669.3358, found for 669.3373.

R_f (EP/AcOEt 7/3) = 0.6.

Compound P32_a : N-(3-fluoro-3-methylbutyl)-4-nitro-N-propylaniline



Chemical Formula: C₁₄H₂₁FN₂O₂

Molecular Weight: 268,33240

This compound was obtained after reaction of substrate **S32** (30 mg, 0.12 mmol), following the general procedure C at -0°C, during 15 min. The crude reaction mixture was purified over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (9/1) as the eluent, thereby obtaining compound **P32_a** (13 mg, 40%). Orange oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 0.97 (3H, t, *J* = 7.43 Hz, H-3'), 1.43 (6H, d, *J* = 7.43 Hz, H-4), 1.63-1.69 (2H, m, H-2'), 1.91 (2H, dm, *J* = 20.71 Hz, H-2'), 3.30-3.34 (2H, m, H-1'), 3.53-3.57 (2H, m, H-1), 6.57 (2H, d, *J* = 9.51 Hz, H-2''), 8.10 (2H, d, *J* = 9.50 Hz, H-3'').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 11.4 (CH₃, C-3'), 20.6 (CH₂, C-2'), 26.9 (CH₃, d, *J* = 24.6 Hz, C-3'), 37.8 (CH₂, d, *J* = 22.6 Hz, C-3'), 46.3 (CH₂, d, *J* = 4.8 Hz, C-3'), 53.0 (CH₂, C-1'), 94.9 (C, d, *J* = 91.9 Hz, C-3), 110.1 (CH, C-3''), 126.6 (5CH, C-2''), 136.7 (C, C-1''), 152.5 (C, C-4'').

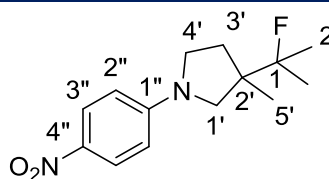
HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc for C₁₄H₂₂FN₂O₂: 269.1660, found 269.1661.

m/z [M+Na]⁺ calc for C₁₄H₂₂FN₂NaO₂: 291.1479, found 291.1480.

¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, CDCl₃, ppm): - 141.9.

R_f (EP/AcOEt 9/1) = 0.8.

Compound P32_b :
3-(2-fluoropropan-2-yl)-3-methyl-1-(4-nitrophenyl)pyrrolidine



Chemical Formula: C₁₄H₁₉FN₂O₂
Molecular Weight: 266,31640

This compound was obtained after reaction of substrate **S32** (27 mg, 0.108 mmol), following the general procedure C at -50°C, during 15 min. The crude reaction mixture was purified over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (9/1) as the eluent, thereby obtaining compound **P32_b** (8.4 mg, 29 %). Orange oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.13 (3H, s, H-5'), 1.42 (6H, dd, *J* = 21.73 Hz, *J* = 7.98 Hz, H-2), 1.70-1.74 (1H, m, H-3'), 2.31-2.39 (1H, m, H-3'), 3.09 (1H, d, *J* = 9.73 Hz, H-1'), 3.50-3.55 (2H, m, H-4'), 3.62 (1H, d, *J* = 9.70 Hz, H-1'), 6.46 (2H, d, *J* = 9.31 Hz, H-2''), 8.12 (2H, d, *J* = 9.30 Hz, H-3'').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 22.0 (CH₃, C-5'), 22.0 (CH₃, C-5'), 23.5 (CH₃, d, *J* = 25.1 Hz, C-2), 24.0 (CH₃, d, *J* = 25.3 Hz, C-2), 31.7 (CH₂, d, *J* = 5.1 Hz, C-3'), 47.1 (CH₂, C-4'), 49.3 (C, d, *J* = 20.2 Hz, C-2), 55.12 (CH₂, d, *J* = 5.1 Hz, C-1'), 97.3 (C, d, *J* = 71.1 Hz, C-1), 110.4 (CH, C-2''), 126.4 (CH, C-3''), 136.9 (C, C-4''), 152.1 (C, C-1'').

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺: calc for C₁₄H₂₀FN₂O₄: 267.1503, found for 267.1501.

m/z [M+Na]⁺: calc for C₁₄H₂₀FN₂NaO₄: 289.1323, found for 289.1321.

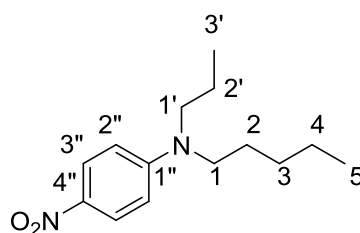
¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, CDCl₃, ppm): - 147.9.

R_f (EP/AcOEt 8/2) = 0.8.

Compound P32_C : 4-nitro-N-pentyl-N-propylaniline
Compound P32_d : N-(3-fluoro-3-methylbutyl)-N-(2-fluoropropyl)-4-nitroaniline

These compounds were obtained after reaction of substrate **S32** (150 mg, 0.2 mmol), following the general procedure **C** (HF/SbF₅, 13.6 mol% SbF₅) at -40°C, during 5 min. The crude reaction mixture was purified over silica gel with EP/AcOEt (9/1) as the eluent, thereby obtaining compound **P32_C** (10 mg, 20 %) as an orange oil, and then the compound **P32_d** (10.3 mg, 18 %) as an orange oil.

Compound P32_C : 4-nitro-N-pentyl-N-propylaniline



Chemical Formula: C₁₄H₂₂N₂O₂
Molecular Weight: 250,34200

CAS : 927700-68-3.¹⁰⁷

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 0.92 (3H, t, *J* = 7.1 Hz, H-3' or H-5); 0.96 (3H, t, *J* = 7.3 Hz, H-3' or H-5); 1.40-1.28 (4H, m, H-3 and H-4), 1.58-1.67 (4H, m, H-2 and H-2'), 3.30-3.37 (4H, m, H-1 and H-1'), 6.53 (2H, d, *J* = 9.5 Hz, H-2''), 8.08 (2H, d, *J* = 9.5 Hz, H-3'').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 11.4 (CH₃, C-3' or C-5), 14.1 (CH₃, C-3' or C-5), 20.4 (CH₂, C-2 or C-2'), 22.6 (CH₂, C-3 or C-4), 26.9 (CH₂, C-2 or C-2'), 29.2 (CH₂, C-3 or C-4), 51.5 (CH₂, C-1 or C-1'), 53.0 (CH₂, C-1 or C-1'), 110.0 (CH, C-1''), 126.5 (CH, C-3''), 136.3 (C, C-4''), 152.7 (C, C-1'').

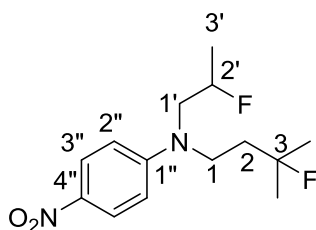
HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc for C₁₄H₂₃N₂O₂: 251.1754, found 251.1752

m/z [M+Na]⁺ calc for C₁₄H₂₃N₂NaO₂: 273.1573, found 273.1575.

R_f (EP/AcOEt 9/1) = 0.9.

¹⁰⁷ Kuwano R., Utsunomiya M., Hartwig J. F., *J. Org. Chem.*, **2002**, 67 (18), 6479-6486.

Compound P32_d : N-(3-fluoro-3-methylbutyl)-N-(2-fluoropropyl)-4-nitroaniline



Chemical Formula: C₁₄H₂₀F₂N₂O₂

Molecular Weight: 286,31761

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.41 (3H, dd, *J* = 23.5 Hz, *J* = 1.9 Hz, H-3''), 1.42 (6H, d, *J* = 21.3 Hz, H-4), 1.80-1.99 (2H, m, H-2), 3.51-3.67 (4H, m, H-1' and H-1), 4.91 (1H, m, H-2'), 6.61 (2H, d, *J* = 9.4 Hz, H-2''), 8.11 (2H, d, *J* = 9.5 Hz, H-3'').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 18.8 (2CH₃, d, *J* = 22 Hz, C-4), 26.9 (CH₃, d, *J* = 24 Hz, *J* = 14 Hz, C-3'), 37.3 (CH, d, *J* = 22 Hz, C-2), 47.2 (CH₂, d, *J* = 4 Hz, C-1'), 56.5 (CH₂, d, *J* = 21 Hz, C-1), 88.9 (CH, d, *J* = 170 Hz, C-2'), 94.6 (C, d, *J* = 166 Hz, C-3), 110.6 (CH, C-2''), 126.4 (CH, C-3''), 137.5 (C, C-4''), 152.4 (C, C-1'').

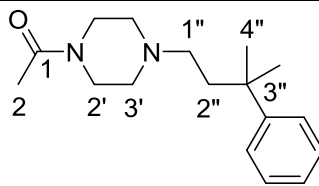
HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺: calc for C₁₄H₂₁F₂N₂O: 287.1566, found for 287.1565.

m/z [M+Na]⁺: calc for C₁₄H₂₁F₂N₂NaO: 309.1385, found for 309.1387.

¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, CDCl₃, ppm): - 141.8 and -176.6.

R_f (EP/AcOEt 9/1) = 0.7.

Compound P33_N : 1-(4-(3-methyl-3-phenylbutyl)piperazin-1-yl)ethanone



Chemical Formula: C₁₇H₂₆N₂O

Molecular Weight: 274,40114

This compound was obtained after reaction of substrate **S1** (150 mg, 0.76 mmol), following the general procedure **C** at -20°C, during 25 min with 3 mL of benzene. The crude reaction mixture was purified over silica gel with dichloromethane/methanol (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **P33_N** (153 mg, 72 %). Orange oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.25 (6H, s, H-4''), 1.77 (2H, m, H-2''), 1.97 (3H, s, H-2), 2.05 (2H, m, H-1''), 2.24 (4H, m, H-3'), 3.33 (1H, t, *J* = 5.0 Hz, H-2'), 3.49 (1H, t, *J* = 5.0, H-2') 7.08-7.12 (1H, m, HAr), 7.19-7.27 (4H, m, HAr).

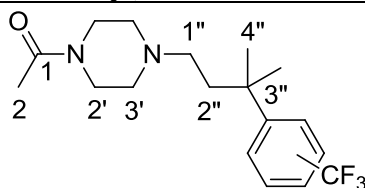
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 21.3 (CH₃, C-2), 29.2 (CH₃, C-4''), 36.9 (C, C-3''), 41.0 (CH₂, C-2'), 41.4 (CH₂, C-2''), 46.3 (CH₂, C-2'), 52.9 (CH₂, C-3'), 53.5 (CH₂, C-3'), 54.6 (CH₂, C-1''), 125.7 (CH, CAr), 125.7 (CH, CAr), 128.2 (CH, CAr), 148.7 (C, CAr), 168.9 (C, C-1).

HRMS (ESI): *m/z* [M+Na]⁺ calc for C₁₇H₂₆N₂NaO: 297.1937, found for 297.1937.

m/z [2M+Na]⁺ calc for C₃₄H₅₂N₄NaO₂: 571.3982, found for 571.3988.

R_f (DCM/EtOH 9/1) = 0.5.

Compound P34_N : 1-(4-(3-methyl-3-(4-(trifluoromethyl)phenyl)butyl)piperazin-1-yl)ethanone



Chemical Formula: C₁₈H₂₅F₃N₂O
Molecular Weight: 342,39911

This compound was obtained after reaction of substrate **S1** (200 mg, 1.01 mmol), following the general procedure **C** at -20°C, during 25 min with 3 mL of benzene. The crude reaction mixture was purified over silica gel with dichloromethane/methanol (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **P34_N**(*ortho/para/meta* compounds) (279 mg, 81 %). Orange oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.34 (6H, s, H-4''), 1.84-1.89 (2H, m, H-2''), 2.03 (3H, s, H-2), 2.12-2.16 (2H, m, H-1''), 2.30-2.35 (4H, m, H-3'), 3.40 (2H, t, *J* = 5.0 Hz, H-2'), 3.55 (1H, t, *J* = 5.0, H-2'), 7.40-8.02 (4H, m, HAr).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 21.3 (CH₃, C-2), 29.0 (CH₃, C-4''), 37.2 (C, C-3''), 40.6 (CH₂, C-2''), 41.2 (CH₂, C-2'), 46.1 (CH₂, C-2'), 52.8 (CH₂, C-3'), 53.4 (CH₂, C-3'), 54.5 (CH₂, C-1''), 126.0-133.1 (CH, CAr), 136.6 (C, CAr *ortho*, *meta* or *para*), 138.4 (C, CAr *ortho*, *meta* or *para*), 149.5 (C, CAr *ortho*, *meta* or *para*), 168.9 (C, C-1), 195.5 (C, CF₃).

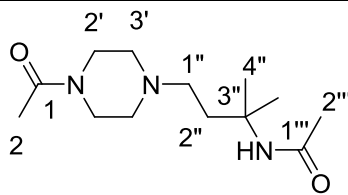
HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc for C₁₈H₂₆F₃N₂O: 343.1992, found for 343.1992.

m/z [M+Na]⁺ calc for C₁₈H₂₅F₃N₂NaO: 365.1815, found for 365.1811.

¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, CDCl₃, ppm): -62.4, - 62.6 and 66.7.

R_f (DCM/EtOH 9/1) = 0.5.

Compound P35_N : N-(4-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-methylbutan-2-yl)acetamide



Chemical Formula: C₁₃H₂₅N₃O₂
Molecular Weight: 255,35650

This compound was obtained after reaction of substrate S1 (200 mg, 1 mmol), following the general procedure **C** at -20°C, during 25 min with 106 µL of acetonitrile (2 mmol, 2 eq.). The crude reaction mixture was purified over silica gel with dichloromethane/methanol (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **P35_N** (210 mg, 81 %). Orange oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.35 (6H, s, H-4''), 1.69 (2H, t, *J* = 6.2 Hz, H-2''), 1.85 (3H, s, H-2), 2.06 (3H, s, H-2'''), 2.41-2.48 (6H, m, H-1'', H-3'), 3.45 (2H, t, *J* = 4.4 Hz, H-2'), 3.59 (2H, t, *J* = 4.9 Hz, H-2'), 7.27 (1H, s, NH).

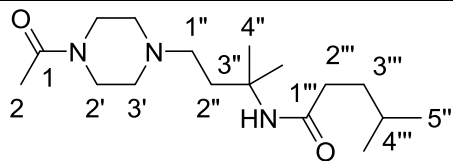
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 21.3 (2CH₃, C-4'''), 24.6 (CH₂, C-2'''), 26.7 (CH₃, C-2), 36.9 (CH₂, C-2''), 41.5 (CH₂, C-2'), 46.4 (CH₂, C-2'), 53.0 (CH₂, C-3'), 53.3 (CH₂, C-3'), 53.5 (C, C-3''), 54.2 (CH₂, C-1''), 169.0 (C, C-1 or C-1'''), 169.5 (C, C-1''' or C-1).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc for C₁₃H₂₆N₃O₂: 256,2020 found for 256.2020.

m/z [M+Na]⁺ calc for C₁₃H₂₅N₃NaO₂: 278.1839, found for 278.1837.

R_f (DCM/EtOH 9/1) = 0.3.

Compound P36_N : N-(4-(4-acetylpiperazin-1-yl)-2-methylbutan-2-yl)-4-methylpentanamide

Chemical Formula: C₁₇H₃₃N₃O₂

Molecular Weight: 311,47000

This compound was obtained after reaction of substrate **S1** (100 mg, 0.5 mmol), following the general procedure **C** at -20°C, during 25 min with 122 µL of 4-methylpentanenitrile (1 mmol, 2 eq.). The crude reaction mixture was purified over silica gel with dichloromethane/methanol (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **P36_N** (79 mg, 25 %). Orange oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 0.85 (6H, d, *J* = 6.3 Hz, H-5'''), 1.34 (6H, s, H-4''), 1.43-1.54 (2H, m, H-3''', H-4'''), 1.70 (2H, t, *J* = 6.5 Hz, H-2''), 2.01-2.06 (2H, m, H-2'''), 2.06 (3H, s, H-2), 2.42-2.46 (7H, m, H-3', H-1'', H-3'''), 3.44 (2H, t, *J* = 5.3 Hz, H-2'), 3.58 (2H, t, *J* = 4.9 Hz, H-2'), 7.08 (1H, s, NH).

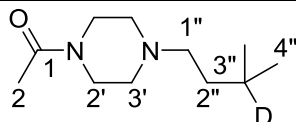
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 21.3 (CH₃, C-2), 22.4 (CH₃, C-5'''), 26.8 (CH₃, C-4''), 27.8 (CH, C-4'''), 34.8 (CH₂, C-3'''), 36.0 (CH₂, C-2''), 36.9 (CH₂, C-2'''), 41.5 (CH₂, C-2'), 46.3 (CH₂, C-2'), 53.0 (CH₂, C-1''), 53.4 (C, C-3''), 54.2 (CH₂, C-3'), 169.0 (C, C-1), 172.9 (C, C-1''').

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc for C₁₇H₃₄N₃O₂: 312.2646, found for 312.2647

m/z [M+Na]⁺ calc for C₁₇H₃₄N₃NaO₂: 334.2465, found for 334.2466.

R_f (DCM/EtOH 9/1) = 0.3.

Compound P1_D : 1-(4-(3-methylbutyl-3-d)piperazin-1-yl)ethan-1-one



Chemical Formula: C₁₁H₂₁DN₂O

Molecular Weight: 199,31134

This compound was obtained after reaction of substrate **S1** (150 mg, 0.6 mmol), following the general procedure **C** at -20°C, during 25 min with 120 µL of (1.1 mmol, 2 eq.). The crude reaction mixture was purified over silica gel with dichloromethane/methanol (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **P1_D** (122 mg, Quant %). Orange oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 0.84 (6H, s, H-4''), 1.33 (2H, m, H-2''), 2.93 (3H, s, H-2), 2.28-2.42 (6H, m, H-3', H-1''), 3.42 (2H, t, *J* = 5.2 Hz, H-2'), 3.57 (2H, t, *J* = 5.2 Hz, H-2').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 21.4 (CH₃, C-2), 22.7 (2CH₃, C-4''), 26.1 (C, t (1: 1: 1), *J* = 19.3 Hz, C-3'), 35.6 (CH₂, C-2''), 41.4 (CH₂, C-2'), 46.3 (CH₂, C-2'), 53.4 (CH₂, C-3'), 52.9 (CH₂, C-3'), 53.4 (CH₂, C-3'), 56.8 (CH₂, C-1''), 169.0 (C, C-1).

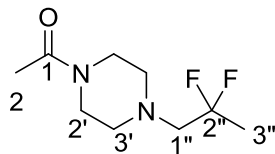
HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc for C₁₁H₂₂DN₂O: 200.1868, found for 200.1873.

m/z [M+Na]⁺ calc for C₁₁H₂₁DN₂NaO: 222.1687, found for 222.1692.

m/z [2M+Na]⁺ calc for C₂₂H₄₂D₂N₄NaO₂: 421.3482, found for 421.3487.

R_f (DCM/EtOH 96/4) = 0.3.

Compound 42 : 1-(4-(2,2-difluoropropyl)piperazin-1-yl)ethanone



Chemical Formula: C₉H₁₆F₂N₂O

Molecular Weight: 206,23295

This compound was obtained after reaction of substrate **S38** (60 mg, 0.38 mmol), following the general procedure **D** at 0°C, during 30 min, then 24 hours at room temperature. The crude reaction mixture was purified over silica gel with methylene chloride/NH₃ in MeOH (7.5 % M) (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **42** (38 mg, 63%). Yellow oil.

CAS : 1265340-84-8.

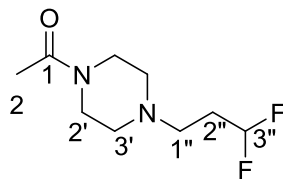
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.64 (3H, t, *J* = 18.7 Hz, H-3''), 2.07 (3H, s, H-2), 2.55-2.60 (4H, m, H-3''), 2.60 (2H, t, *J* = 13.4 Hz, H-1''), 3.43-3.46 (2H, m, H-2'), 3.59-3.61 (2H, m, H-2').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 21,7 (CH₃, C-2); 22,2 (CH₃, t, *J* = 26 Hz, C-3''); 41,9 and 46,7 (2CH₂, C-2'); 54,2 and 54,5 (2CH₂, C-3'); 62,8 (CH₂, t, *J* = 28 Hz, C-1''); 124,3 (C, t, *J* = 237 Hz, C-2''); 169,3 (C, C-1).

¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, CDCl₃, ppm): -92.1.

R_f (DCM/MeOH 96/4) = 0.3.

Compound 43 : 1-(4-(3,3-difluoropropyl)piperazin-1-yl)ethanone



Chemical Formula: C₉H₁₆F₂N₂O

Molecular Weight: 206,23295

This compound was obtained after reaction of substrate **S41** (334.5 mg, 1.6 mmol), following the general procedure **D** at 0°C, during 30 min, then 24 hours at room temperature. The crude reaction mixture was purified over silica gel with methylene chloride/NH₃ in MeOH (7.5 % M) (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **43** (254 mg, 77%). Brown oil.

CAS : 1265340-96-2.

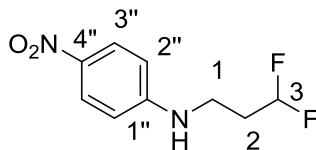
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.93-2.01 (2H, m, H-2''), 2.03 (3H, s, H-2), 2.37 (4H, dt, *J* = 15.4 Hz, *J* = 5.0 Hz, H-3'), 2.47 (2H, t, *J* = 7.1 Hz, H-1''), 3.41 (2H, t, *J* = 5.0 Hz, H-2'), 3.55 (2H, t, *J* = 4.9 Hz, H-2'), 5.87 (1H, tt, *J* = 56.7 Hz, *J* = 4.5 Hz, H-3'').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 21.2 (CH₃, C-2), 31.6 (CH₂, t, *J* = 21.1 Hz, C-2), 41.3 (CH₂, C-2'), 46.2 (CH₂, C-2'), 51.2 (CH₂, t, *J* = 6.3 Hz, C-1''), 52.6 (CH₂, C-3'), 53.2 (CH₂, C-3'), 116.4 (CH, t, *J* = 238.6 Hz, C-3''), 169.0 (C, C-1).

¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, CDCl₃, ppm): -117.0

R_f (DCM/MeOH 96/4) = 0.4.

Compound P46 : *N*-(3,3-difluoropropyl)-4-nitroaniline



Chemical Formula: C₉H₁₀F₂N₂O₂

Molecular Weight: 216,18781

This compound was obtained after reaction of substrate **S45** (50 mg, 0.23 mmol), following the general procedure **D** at -20°C, during 30 min then 24 hours at room temperature. The crude reaction mixture was purified over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (8/2) as the eluent, thereby obtaining compound **P46** (42 mg, 84%). Yellow solid.

Melting point: 46.6-47.9°C.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 2.15-2.28 (2H, dm, *J* = 2.2 Hz, H-2), 3.45-3.52 (2H, m, H-1), 4.62 (1H, s, NH), 5.99 (1H, tt, *J* = 55.9 Hz, *J* = 3.9 Hz, H-3), 6.56 (2H, d, *J* = 9.2 Hz, H-2''), 8.10 (2H, d, *J* = 9.2 Hz, H-3''),

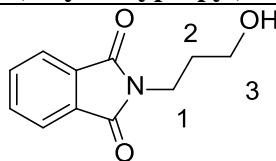
¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 33.5 (CH₂, t, *J* = 21 Hz, C-2), 36.9 (CH₂, t, *J* = 6 Hz, C-1), 111.3 (CH, C-2'), 116.0 (CH, t, *J* = 239 Hz, C-3), 126.5 (CH, C-3'), 138.7 (C, C-4''), 152.7 (C, C-1'').

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc for C₉H₁₁F₂N₂O₂: 217.0783, found for 217.0788.

¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, CDCl₃, ppm): - 116.5.

R_f (EP/AcOEt 7/3) = 0.5.

Compound P48 : 2-(3-hydroxypropyl)isoindoline-1,3-dione



Chemical Formula: C₁₁H₁₁NO₃

Molecular Weight: 205,21300

This compound was obtained after reaction of substrate **S47** (106 mg, 0.47 mmol), following the general procedure **D** at -20°C, during 30 min then 72 hours at rt. The crude reaction mixture was purified over silica gel with methylene chloride /NH₃ in MeOH (7.5 % M) (98/2) (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **P48** (94 mg, 95 %). Yellow solid.¹⁰⁸

CAS : 883-44-3.

Mp : 70.3-72.6°C

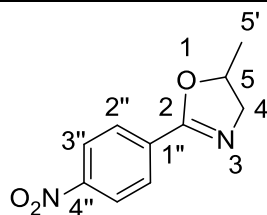
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.86 (2H, quint, *J* = 6.0 Hz, H-2), 2.64 (1H, s, OH), 2.64 (2H, t, *J* = 5.3 Hz, C1 or C-3), 3.60 (2H, t, *J* = 5.6 Hz, C1 or C-3), 3.83 (2H, t, *J* = 6.3 Hz, C1 or C-3), 7.71 (2H, dd, *J* = 5.5 Hz, *J* = 3.0 Hz, H-Ar), 7.83 (2H, dd, *J* = 5.5 Hz, *J* = 3.0 Hz, H-Ar), 7.83 (2H, dd, *J* = 5.4 Hz, *J* = 3.0 Hz, H-Ar).

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 31.4 (CH₂, C-2), 34.3 (CH₂, C-1 or C-3), 59.1 (CH₂, C-1 or C-3), 123.4 (CH, CAr), 132.0 (C, CAr), 134.2 (CH, CAr), 169.0 (C, CAr).

R_f (DCM/NH₃ in MeOH (7.5 % M)) = 0.5.

¹⁰⁸ Storz M. P., Allegretta G., Kirsch B., Empting M., Hartmann R. W., *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 6094-6104.

Compound P50 : 5-methyl-2-(4-nitrophenyl)-4,5-dihydrooxazole



Chemical Formula: C₁₀H₁₀N₂O₃
Molecular Weight: 206,20100

This compound was obtained after reaction of substrate **49** (60 mg, 0.24 mmol), following the general procedure **D** at -20°C, for 30 min, then 24 hours at rt. The crude reaction mixture was purified over silica gel with petroleum ether/ethyl acetate (9/1) as the eluent, thereby obtaining compound **P50** (49 mg, 99%). Orange oil.¹⁰⁹

CAS : 99072-30-7.

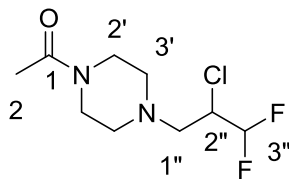
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 1.45 (2H, d, *J* = 6.2 Hz, H-5'), 3.66 (1H, dd, *J* = 14.9 Hz, *J* = 7.5 Hz, H-4), 4.19 (1H, dd, *J* = 14.9 Hz, *J* = 7.5 Hz, H-4), 4.88-4.99 (1H, m, H-5), 8.10 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, H-2''), 8.25 (2H, d, *J* = 8.9 Hz, H-3'').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 21.1 (CH₃, C-5'), 61.8 (CH₂, C-4), 77.0 (CH₂, C-5), 123.5 (CH, C-3''), 129.2 (CH, C-2''), 133.9 (C, C-1''), 149.5 (C, C-4''), 160.8 (C, C-2).

R_f (EP/AcOEt 8/12) = 0.6.

¹⁰⁹ Maheswari C. U., Kumar G. S., Venkateshwar M., *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 39897-39900.

Compound P52 : 1-(4-(2-chloro-3,3-difluoropropyl)piperazin-1-yl)ethanone



Chemical Formula: C₉H₁₄Cl₃FN₂O

Molecular Weight: 291,57766

This compound was obtained after reaction of substrate **S43** (115 mg, 0.56 mmol), following the general procedure **D** at -20°C, during 30 min then 72 hours at rt. The crude reaction mixture was purified over silica gel with methylene chloride /NH₃ in MeOH (7.5 % M) (98/2) (98/2) as the eluent, thereby obtaining compound **P51** (60.6 mg, 45 %). Orange oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 2.07 (3H, s, H-2), 2.50-2.54 (2H, m, H-3'), 2.55 (2H, t, *J* = 5.6 Hz, H-3'), 2.73 (1H, ddd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 6.7 Hz, *J* = 2.0 Hz, H-1''), 2.86 (1H, dd, *J* = 13.8 Hz, *J* = 6.5 Hz, H-1''), 3.45 (2H, t, *J* = 5.4 Hz, H-2'), 3.59-3.61 (2H, m, H-2'), 4.02-4.09 (1H, m, H-2''), 6.01 (1H, td, *J* = 55.3 Hz, *J* = 2.7 Hz, H-3'').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 21.4 (CH₃, C-2), 41.4 (CH₂, C-2'), 46.3 (CH₂, C-3'), 53.2 (CH₂, C-3'), 53.8 (CH₂, C-3'), 55.9 (CH, t, *J* = 22 Hz, C-2''), 58.7 (CH₂, t, *J* = 3 Hz, C-1''), 113.8 (CH, t, *J* = 45 Hz, C-1''), 169.0 (C, C-1).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc for C₉H₁₆ClF₂N₂O: 241.0913, found for 241.0919.

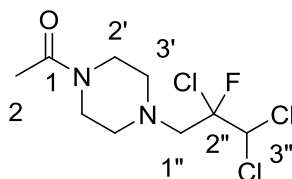
¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, CDCl₃, ppm): -125.4 (1F, d, *J* = 295 Hz), -127.2 (1F, d, *J* = 295 Hz).

R_f (DCM/NH₃ in MeOH (7.5 % M)) = 0.6.

Compound P54 : 1-(4-(2,3,3-trichloro-2-fluoropropyl)piperazin-1-yl)ethanone
Compound P55 : 1-(4-(3,3-dichloro-2-fluoroallyl)piperazin-1-yl)ethanone

These compounds were obtained after reaction of substrate **S37** (180 mg, 1 mmol), following the general procedure **D** at -20°C, during 30 min then 72 hours at rt. The crude reaction mixture was purified over silica gel with methylene chloride (99/1) as the eluent, thereby obtaining compound **P54** (43 mg, 14 %) as an orange oil, and then the compound **P55** (152 mg, 60 %) as an orange oil.

Compound P54 : 1-(4-(2,3,3-trichloro-2-fluoropropyl)piperazin-1-yl)ethanone



Chemical Formula: $C_9H_{14}Cl_3FN_2O$
Molecular Weight: 291,57766

The crude reaction mixture was purified over silica gel with DCM/EtOH (99/1) as the eluent, thereby obtaining compound **P52** (43 mg, 14 %). Orange oil.

1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$, ppm): 2.05(3H, s, H-2), 2.56-2.59 (2H, m, H-3'), 2.70-2.71 (2H, m, H-3'), 3.15-3.27 (2H, m, H-1''), 3.40-3.44 (2H, m, H-2'), 3.54-3.59 (2H, m, H-2'), 6.32 (1H, d, $J = 31.0$ Hz, H-3'').

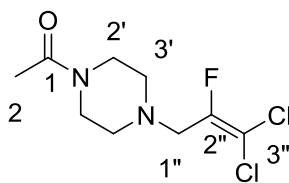
^{13}C NMR (75 MHz, $CDCl_3$, ppm): 21.3 (CH_3 , C-2), 41.5 (CH_2 , C-2'), 46.3 (CH_2 , C-2'), 53.99 (CH_2 , d, $J = 1$ Hz, C-3'), 63.7 (CH_2 , d, $J = 20$ Hz, C-1''), 72.3 (CH_2 , d, $J = 33$ Hz, C-3''), 114.5 (C, d, $J = 251$ Hz, C-2''), 168.9 (C, C-1).

HRMS (ESI): m/z $[M+H]^+$ calc for $C_9H_{15}Cl_3FN_2O$: 291.022851, found for 291.023280.

$^{19}F\{^1H\}$ NMR (376 MHz, $CDCl_3$, ppm): - 111.9.

R_f (DCM/EtOH 95/5) = 0.4.

Compound P55 : 1-(4-(3,3-dichloro-2-fluoroallyl)piperazin-1-yl)ethanone



Chemical Formula: C₉H₁₃Cl₂FN₂O

Molecular Weight: 255,11440

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃, ppm): 2.06 (3H, s, H-2), 2.52 (4H, quint, *J* = 4.7 Hz, H-3'), 2.42 (2H, d, *J* = 5.1 Hz, H-3'), 3.46 (2H, t, *J* = 4.8 Hz, H-1''), 3.61 (2H, t, *J* = 4.3 Hz, H-2').

¹³C NMR (75 MHz, CDCl₃, ppm): 21.3 (CH₃, C-2), 46.2 (CH₂, C-2'), 52.3 (CH₂, C-3'), 52.6 (CH₂, C-3'), 55.1 (CH₂, d, *J* = 22 Hz, C-1''), 111.1 (C, d, *J* = 43 Hz, C-3''), 153.8 (C, d, *J* = 266 Hz, C-2''), 168.9 (C, C-1).

HRMS (ESI): *m/z* [M+H]⁺ calc for C₉H₁₄Cl₂FN₂O: 255.0462, found for 255.0463

m/z [M+Na]⁺ calc for C₉H₁₃Cl₂FN₂NaO: 277.0281, found for 277.0285

m/z [2M+ H]⁺ calc for C₁₈H₂₇Cl₄F₂N₄O₂: 509.0851, found for 509.0860

m/z [2M+ Na]⁺ calc for C₁₈H₂₆Cl₄F₂N₄NaO₂: 531.0670, found for 531.0682.

¹⁹F{¹H} NMR (376 MHz, CDCl₃, ppm): - 100.0.

R_f (DCM/EtOH 95/5) = 0.3.

Bibliographie

- ¹ a) L'étymologie du mot fluor a des origines latines « fluere » signifiant « écoulement » en référence aux matières fondantes en métallurgie. b) Ouertatani L., Dumont A., *L'actualité chimique*, **mars 2007**, 306, 1-9.
- ² <http://www.eurofluor.org/hf-applications/> (by ahlersheinel.com)
- ³ a) Moissan H., *C. R. Acad Sc.*, **1886**, 103, 202. b) Viel C., *L'actualité chimique*, **octobre-novembre 2006**, 301-302, 8-14.
- ⁴ *Chimie Bioorganique et Médicinale du Fluor*, Begué J.-P., Bonnet-Delpon D., *CNRS Edition, Paris*, **2005**, 1-25.
- ⁵ a) Purser D., Moore P. R., Gouverneur V., *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37, 320-330. b) Thayer A. M., *Chem. Eng. News*, **2006**, 84 (33), 15-35.
- ⁶ Kotz J. C.; Treichel P. M., *Chimie générale*. Editions De Boeck Supérieur: **2006**.
- ⁷ a) *Chemistry of Organic Fluorine Compounds II*, Hudlicky M., Pavlath A. E., American Chemical Society, Washington D. C., **1995**, 977-1020. b) Hunter L., *Beilstein J. Org. Chem.*, **2010**, 6 (38), 1-14.
- ⁸ *Organofluorine Chemistry : Characterics of C-F Systems*; Banks R. E., Smart B. E., Tatlow J. C., Eds.; Springer US: **1994**, 57-88.
- ⁹ Morgenthaler M., Scheizer E., Hoffmann-Röder A., Benini F., Martin R. E., Jaeschke G., Wagner B., Fischer H., Bendels S., Zimmerli D., Schneider J., Diederich F., Kansy M., Müller K., *Chem. Med. Chem.*, **2007**, 2 (8), 1100-1115.
- ¹⁰ Smart B. E., *J. Fluorine Chem.*, **2001**, 109 (1), 3-11.
- ¹¹ Howard J. A. K., Hoy V. J., O'Hagan D., Smith G. T., *Tetrahedron*, **1996**, 52 (38), 12613-12622.
- ¹² Dunitz J. D., Taylor R., *Chem. Eur. J.*, **1997**, 1 (3), 89-98 b) Carosati E., Sciabola S., Cruciani G., *J. Med. Chem.*, **2004**, 47 (21), 5114-5125.
- ¹³ Schneider H.-J., *Chem. Sci.*, **2012**, (3), 1381-1394.
- ¹⁴ Struble M. D.; Strull J.; Patel K.; Siegler, M. A.; Lectka T., *J. Org. Chem.*, **2014**, 79 (1), 1-6.
- ¹⁵ O'Hagan D., *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, 37 (2), 308-319.
- ¹⁶ O'Hagan D.; Bilton C.; Howard J. A. K.; Knight L.; Tozer D. J., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **2000**, 605-607.
- ¹⁷ Sun A.; Lankin D. C.; Hardcastle K.; Snyder J. P., *Chem. Eur. J.*, **2005**, 11 (5), 1579-1591.
- ¹⁸ Gooseman N. E. J.; O'Hagan D.; Peach M. J. G.; Slawin A. M. Z.; Tozer D. J.; Young R. J., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46 (31), 5904-5908.
- ¹⁹ Farnham W. B., *Chem. Rev.*, **1996**, 96 (5), 1633-1640.

- ²⁰ Dixon D.A., Fukunaga T., Smart B.E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1986**, 108, 4027-4031.
- ²¹ Dolbier W. R. Jr., *Chem. Rev.*, **1996**, 96 (5), 1557-1584.
- ²² a) Marais J. S. C., *Onderstepoort J. Vet. Sci. Anim. Ind.*, **1943**, 18, 203-206. b) Marais J. S. C., *Onderstepoort J. Vet. Sci. Anim. Ind.*, **1944**, 20, 67-43. c) O'Hagan D., Harper D. B., *J. Fluorine Chem.*, **1999**, 100, 127-133.
- ²³ a) Sanada M., Miyano T., Iwadare S., Williamson J. M., Arison B. H., Smith J. L., Douglas A. W., Liesch J. M., Inamine E., *J. Antibiot.*, **1986**, 39 (2), 259-265. b) Morton G. O., Lancaster J. E., Van Lear G. E., Fulmor W., Meyer W. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1969**, 91 (6), 1535-1537. c) Harsanyi A.; Sandford G., *Green Chem.*, **2015**, 17 (4), 2081-2086.
- ²⁴ a) O'Hagan D., Schaffrath C., Cobb S.L., Ghamilton J.T.G, Murphy C.D., *Nature*, **2002**, 416, 279. b) Dong C.J., Huang F.L., Deng H., Schaffrath C., Spencer J.B., O'Hagan D., Naismith J. H., *Nature*, **2004**, 427, 561.
- ²⁵ a) Eelen G.; Verlinden L.; Bouillon R.; De Clercq P.; Muñoz A.; Verstuyf A., *J. Steroid Biochem.*, **2010**, 121 (1 - 2), 417-419. b) Miyamoto Y.; Shinki T.; Yamamoto K.; Ohyama Y.; Iwasaki H.; Hosotani R.; Kasama T.; Takayama H.; Yamada S.; Suda T., *J. Biol. Chem.*, **1997**, 272 (22), 14115-14119.
- ²⁶ Niel van M. B., Collins I., Beer M. S., Broughton H. B., Cheng S. K. F., Goodacre S. C., Heald A., Locker K. L., MacLeod A. M., Morrison D., Moyes C. R., O'Connor D., Pike A., Rowley M., Russell M. G. N., Sohal B., Stanton J. A., Thomas S., Verrier H., Watt A. P., Castro J. L., *J. Med. Chem.*, **1999**, 42, 2087-2104.
- ²⁷ LoGrasso P. V. and Feng Y., *Curr Top Med Chem.*, **2009**, 9, 704-723.
- ²⁸ Sehon C. A.; Wang G. Z.; Viet A. Q.; Goodman K. B.; Dowdell S. E.; Elkins P. A.; Semus S. F.; Evans C.; Jolivet L. J.; Kirkpatrick R. B.; Dul E.; Khandekar S. S.; Yi T.; Wright L. L.; Smith G. K.; Behm D. J.; Bentley R.; Doe C. P.; Hu E.; Lee D., *J. Med. Chem.*, **2008**, 51 (21), 6631-6634.
- ²⁹ Rho est une protéine jouant un rôle dans la transmission des signaux intracellulaires/prolifération et différenciation cellulaire/organisation du cytosquelette d'actine.
- ³⁰ Qui G., Wu J., *Org. Chem. Front.*, **2015**, 2, 169-178.
- ³¹ a) N. A. Petasis, A. K. Yudin, I. A. Zavialov, G. K. S. Prakash, G. A. Olah, *Synlett* **1997**, 606-608. b) Inna Vints, Julia Gatenyo, and Shlomo Rozen, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 11794-11797. c) Adachi K., Ohira Y., Tomizawa G., Ishihara S., Oishi S., *J. Fluorine Chem.*, **2003**, 120, 173-183. d) Alvarado J., Herrmann A. T., Zakarian A., *J. Org. Chem.*, **2014**, 79, 13,

- 6206-6220. e) Chen H., Hu Z., Zhang J., Liang G., Xu B., *Tetrahedron*, **2015**, 71, 2089-2094.
- f) Singh R. P., Shreeve J. M., *J. Fluorine Chem.*, **2002**, 116, 23-26. g) Hara S., Monoi M., Umemura R., Fuse C., *Tetrahedron*, **2012**, 68, 10145-10150.
- ³² a) Crabtree R. H., *Chem. Rev.*, **1985**, 85, 245. b) *C-H Transformation: Application in Organic Synthesis*; Dyker G., Wiley-VCH: Weinheim, **2005**. c) Li C-J., *Acc. Chem. Res.*, **2009**, 42, 335. d) Pan S. C., *Beilstein J. Org. Chem.*, **2012**, 8, 1374-1384. e) Li H., Li B-J., Shi Z-J., *Catal. Sci. Technol.*, **2011**, 1, 191-206. f) Jazzar R., Hitce J., Renaudat A., Sofack-Kreutzer J., Baudoin O., *Chem.-Eur. J.*, **2010**, 16, 2654.
- ³³ a) Lin A., Huehls C. B., Yang J., *Org. Chem. Front.*, **2014**, 1, 434-438. b) Sibi M. P., Landais Y., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3570-3572.
- ³⁴ Grakauskas V., *J. Org. Chem.*, **1969**, 34 (8), 2446-2450.
- ³⁵ a) Patrick T. B., Johri K. K., White D. H., *J. Org. Chem.*, **1983**, 48 (22), 4158-4159. b) Patrick T. B., Johri K. K., White D. H., Bertrand W. S., Mokhtar R.; Kilbourn M. R., Welch M. J., *Can. J. Chem.*, **1986**, 64 (1), 138-141. c) Patrick T. B.; Khazaeli S.; Nadji S.; Hering-Smith K.; Reif D., *J. Org. Chem.*, **1993**, 58 (3), 705-708.
- ³⁶ Yin F.; Wang Z.; Li Z.; Li C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134 (25), 10401-10404.
- ³⁷ Leung J. C. T., Chatalova-Sazepin C.; West J. G.; Rueda-Becerril M.; Paquin J.-F.; Sammis G. M., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51 (43), 10804-10807.
- ³⁸ Mizuta S.; Stenhagen I. S. R.; O'Duill M.; Wolstenhulme J.; Kirjavainen A. K.; Forsback S. J.; Tredwell M.; Sandford G.; Moore P. R.; Huiban M.; Luthra S. K.; Passchier J.; Solin O.; Gouverneur V., *Org. Lett.*, **2013**, 15 (11), 2648-2651.
- ³⁹ Rueda-Becerril M.; Chatalova Sazepin C.; Leung J. C. T.; Okbinoglu T.; Kennepohl P.; Paquin, J.-F.; Sammis G. M., *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134 (9), 4026-4029.
- ⁴⁰ Ventre S., Petronijevic F. R., MacMillan D. W. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137 (17), 5654-5657.
- ⁴¹ Racowski J. M.; Gary J. B.; Sanford M. S., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, 51 (14), 3414-3417.
- ⁴² Hull, K. L.; Anani, W. Q.; Sanford, M. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128 (22), 7134-7135.
- ⁴³ a) Furuya T., Benitez D., Tkatchouk E., Strom A. E., Tang P., Goddard III W. A., Ritter T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2010**, 132 (11), 3793-3807. b) Neumann C.N., Tobias Ritter T., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2015**, 54, 3216-3221.
- ⁴⁴ Zhu R-Y., Tanaka K., Li G. C., He J., Fu H-Y., Li S-H., Yu J. Q., *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, 137 (22), 7067-7070.

- ⁴⁵ Zhang Q., Yin X-S., Chen K., Zhang S-Q., Shi B-F., *J. Am. Chem. Soc.*, **2015**, *137*, 8219-8226.
- ⁴⁶ Miao J., Yang K., Kurek M., Ge H., *Org. Lett.*, **2015**, *17* (15), 3738-3741.
- ⁴⁷ Xu P.; Guo S.; Wang L.; Tang P., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2014**, *53* (23), 5955-5958.
- ⁴⁸ Bloom S., Pitts C. R., Woltornist R., Griswold A., Holl M. G., Lectka T., *Org. Lett.*, **2013**, *15* (7), 1722-1724.
- ⁴⁹ a) Liu W.; Huang X.; Cheng M.-J.; Nielsen R. J.; Goddard W. A.; Groves J. T., *Science*, **2012**, *337* (6100), 1322-1325. b) Lu W., Groves J. T., *Angew. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 6024-6027.
- ⁵⁰ Huang X., Liu W., Ren H., Neelamegam R., Hooker J. M., Groves J. T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136* (19), 6842-6845.
- ⁵¹ Bloom S., Pitts C. R., Miller D. C., Haselton N., Holl M. G., Urheim E., Lectka T., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51* (42), 10580-10583.
- ⁵² Pitts C. R., Bloom S., Woltornist R., Auvenshine D. J., Ryzhkov L. R., Siegler M. A., Lectka T., *J. Am. Chem. Soc.*, **2014**, *136* (27), 9780-9791.
- ⁵³ Wang C. M.; Mallouk T. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112* (5), 2016-2018.
- ⁵⁴ Xia J.-B.; Zhu C.; Chen C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2013**, *135* (46), 17494-17500.
- ⁵⁵ Halperin, S. D.; Fan, H.; Chang, S.; Martin, R. E.; Britton, R., *Angew. Chem.*, **2014**, *126* (18), 4778-4781.
- ⁵⁶ Bloom S, McCann M., Lectka T., *Org. Lett.*, **2014**, *16* (24), 6338-6341.
- ⁵⁷ Cantillo D., de Frutos O., Rincón J. A., Mateos C., Kappe C. O., *J. Org. Chem.*, **2014**, *79* (17), 8486-8490.
- ⁵⁸ Kee C. W.; Chin K. F.; Wong M. W.; Tan C.-H., *Chem. Commun.*, **2014**, *50* (60), 8211-8214.
- ⁵⁹ Stavber S., Zupan M., *J. Org. Chem.*, **1991**, *56* (26), 7347-7350.
- ⁶⁰ Amaoka Y.; Nagatomo M.; Inoue, *Org. Lett.*, **2013**, *15* (9), 2160-2163.
- ⁶¹ Tajima T.; Ishii H.; Fuchigami T., *Electrochem. Commun.*, **2002**, *4* (7), 589-592.
- ⁶² Feiring A. E., *J. Fluorine Chem.*, **1977**, *10* (5), 375-386.
- ⁶³ a) Rozen S., *Acc. Chem. Res.*, **1988**, *21* (8), 307-312. b) Rozen S.; Gal C., *J. Fluorine Chem.*, **1980**, *16* (6), 557-558. c) Rozen S.; Gal C., *J. Org. Chem.*, **1987**, *52* (13), 2769-2779. d) Rozen S.; Gal C., *J. Fluorine Chem.*, **1985**, *27* (2), 143-148. e) Gal C., Rozen S., Elsevier: Kidlington, ROYAUME-UNI, **1985**; 26.
- ⁶⁴ Chambers R. D., Nakano T., Parsons M., Sandford G., Batsanov A. S., Howard J. A. K., *J. Fluorine Chem.*, **2008**, *129*, 811-816.

- ⁶⁵ a) Chambers R. D.; Parsons M.; Sandford G.; Bowden R., *Chem. Commun.*, **2000**, (11), 959-960. b) Chambers R. D.; Kenwright A. M.; Parsons M.; Sandford G.; Moilliet J. S., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I.*, **2002**, (19), 2190-2197.
- ⁶⁶ Olah G. A., Prakash K. S., Molnar A., Sommer J., *Superacid chemistry*, **2009**, 2nd Edition John Wiley and Sons ; New York.
- ⁶⁷ *Sachant qu'AlCl₃ a été choisi arbitrairement.*
- ⁶⁸ Högfeldt E., Bigeleisen J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1960**, 82 (1), 15-20.
- ⁶⁹ Christe K. O.; Dixon D. A.; McLemore D.; Wilson W. W.; Sheehy J. A.; Boatz J. A., *J. Fluorine Chem.*, **2000**, 101 (2), 151-153.
- ⁷⁰ *La fabuleuse histoire des bâtisseurs de la chimie moderne.*, Depovere P., De Boeck Supérieur: **2008**.
- ⁷¹ McLain S. E.; Benmore C. J.; Siewenie J. E.; Urquidi J.; Turner J. F. C., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2004**, 43 (15), 1952-1955.
- ⁷² *Une chaîne d'HF est constituée de 7 unités de molécule d'HF*
- ⁷³ a) Gillespie R. J.; Moss K. C., *J. Chem. Soc. A: Inorganic, Physical, Theoretical.*, **1966**, (0), 1170-1175. b) Gillespie R. J., Peel T. E., Robinson E. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **1971**, 93 (20), 5083-5087.
- ⁷⁴ Bonnet B., Masherpa G., *Inorg. Chem.*, **1980**, 19, 785.
- ⁷⁵ Culmann J.-C.; Fauconet M.; Jost R., Sommer, J., *New J. Chem.*, **1999**, 23 (8), 863-867.
- ⁷⁶ Mootz D., Bartmann K., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1988**, 27 (3), 391-392.
- ⁷⁷ Esteves P. M., Ramírez-Solís A.; Mota C. J. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, 124 (11), 2672-2677.
- ⁷⁸ a) Olah G. A.; Klumpp D. A., *Acc. Chem. Res.*, **2004**, 37 (4), 211-220. b) Olah G. A., Klumpp D. A., *Superelectrophiles and their chemistry.*, John Wiley & Sons, New York, NY, USA, **2008**. c) Olah G. A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **1973**, 12 (3), 173-212.
- ⁷⁹ Olah G. A., *Hypercarbon chemistry.*, J. Wiley & Sons: Hoboken, **2011**.
- ⁸⁰ Martin A., Jouannetaud M.-P., Jacquesy J.-C., *Tetrahedron Lett.*, **1996**, 37 (17), 2967-2970.
- ⁸¹ a) Olah G. A., Heiliger L., Prakash S. G. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, 111, 8020-8021. b) Olah G. A., Rasul G.; Heiliger L., Prakash S. G. K., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, 118, 8580-358.
- ⁸² Thibaudeau S., Martin-Mingot A., Jouannetaud M.-P., Jacquesy J.-C., *Tetrahedron*, **2002**, 58, 6643-6649.
- ⁸³ Olah G. A.; White A. M.; O'Brien D. H., *Chem. Rev.*, **1970**, 70 (5), 561-591.

- ⁸⁴ Martin-Mingot A.; Compain G.; Liu F.; Jouannetaud M.-P.; Bachmann C.; Frapper G.; Thibaudeau S., *J. Fluorine Chem.*, **2012**, *134*, 56-62.
- ⁸⁵ Fahy J., Duflos A., Ribet J.-P., Jacquesy J.-C., Berrier C., Jouannetaud M.-P., Zunino F., *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119* (36), 8576-8577.
- ⁸⁶ a) Sommer J., Bukala, *J. Acc. Chem. Res.*, **1993**, *26*, 370-376. b) Bukala J., Culmann J.C; Sommer J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 481-483. c) Delavarenne S., Simon M, Fauconnet M., Sommer J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 383-384.
- ⁸⁷ Olah G.A., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1993**, *32*, 767-922.
- ⁸⁸ a) O Olah G.A., Kreinbuehe P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 4756-4759. b) Olah G.A., Cahin M., O'Brien D.H., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89*, 3568-3590.
- ⁸⁹ Olah G. A., Rasul G., Yudin A. K., Burrichter A., Prakash G. K. S., Chistyakov A. L., Stankevich I. V., Akhrem I. S., Gambaryan N. P., Vol'pin M. E., *J. Am. Chem. Soc.*, **1996**, *118* (6), 1446-1451.
- ⁹⁰ a) Lafitte C., Jouannetaud M-P., Jacquesy J-C., Fahy J., Duflos A. *Tetrahedron Lett.*, **1998**, *39*, 8281-8282. b) Compain G., Martin-Mingot A., Frapper G., Bachmann C., Jouannetaud M-P., Thibaudeau S., *Chem. Comm.*, 2012, **48**, 5877-5879.
- ⁹¹ Debarge S., Violeau B., Bendaoud N., Jouannetaud M.-P., Jacquesy J.-C. *Tetrahedron Lett.*, **2003**, *44*, 1747.
- ⁹² Menger F.M., Mandell L., *J. Am. Chem. Soc.*, **1967**, *89* (17), 4424-4426.
- ⁹³ Sudmeier J. L.; Schwartz K. E., *Chem. Commun.*, **1968**, (24), 1646-1648.
- ⁹⁴ a) Cox R. A., Druet L. M., Klausner A. E., Modro T. A., Wan P., Yates K., *Can. J. Chem.*, **1981**, *59*, 1568-1573. b) Perrin C. L., Lollo C. P., Johnston E. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, *106*, 2749-2753.
- ⁹⁵ Vardelle A., Martin-Mingot A., Jouannetaud M.-P., Bachmann C., Marrot J., Thibaudeau S., *J. Org. Chem.*, **2009**, *74* (16), 6025-6034.
- ⁹⁶ L'analyse DRX a été réalisé par le Pr J. Marrot de l'Université de Versailles (St-Quentin-En-Yvelines).
- ⁹⁷ Mélange de produits ortho, méta et para trifluorométhylés
- ⁹⁸ Thibaudeau S., Martin-Mingot A., Jouannetaud M-P., Karam O., Zunino F., *Chem. Commun.*, **2007**, 3198-3200.
- ⁹⁹ a) Olah G. A., Prakash K. S., Molnar A., Sommer J., *Superacid chemistry*, **2009**, 2nd Edition John Wiley and Sons ; New York , 657 b) Jouannetaud M. -P., Jacquesy J. -C., Karam O., Coustard J. -M., Ferron B., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1994**, *131*, 284.

- ¹⁰⁰ Branca M., Pena S., Guillot R., Gori D., Alezra V., Kouklovsky C., *J. Am. Chem. Soc.*, **2009**, *131* (30), 10711-10718.
- ¹⁰¹ Liu F., Martin-Mingot A., Jouannetaud M-P., Karam O., Thibaudeau S., *Org. Biomol. Chem.*, **2009**, *7*, 4789-4797.
- ¹⁰² Zunino F., Liu F., Berrier C., Martin-Mingot A., Thibaudeau S., Jouannetaud M-P., Jacquesy J-C., Bachmann C., *J. of Fluorine Chem.*, **2008**, *129*, 775-780.
- ¹⁰³ Liu F., Martin-Mingot A., Jouannetaud M-P., Bachmann C., Frapper G., Zunino F., Thibaudeau S., *J. Org. Chem.*, **2011**, *76* (5), 1460-1463.
- ¹⁰⁴ Li S., Zeng D., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, *46* (25), 4751-4753.
- ¹⁰⁵ Martin A., Jouannetaud M-P., Jacquesy J-C., *Tetrahedron*, **1996**, *37* (17), 2967-2970.
- ¹⁰⁶ Rozen S., Gal C., *J. Org. Chem.*, **1987**, *52* (22), 4928-4933.
- ¹⁰⁷ Kuwano R., Utsunomiya M., Hartwig J. F., *J. Org. Chem.*, **2002**, *67* (18), 6479-6486.
- ¹⁰⁸ Storz M. P., Allegretta G., Kirsch B., Empting M., Hartmann R. W., *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 6094-6104.
- ¹⁰⁹ Maheswari C. U., Kumar G. S., Venkateshwar M., *RSC Adv.*, **2014**, *4*, 39897-39900.

Résumé

Au cours de ces dernières années, la compréhension de la fonctionnalisation de liaison C (sp^3)-H a beaucoup avancée. Elle devient l'un des principaux challenges en chimie en raison de son économie d'atomes. Les difficultés liées à l'activation de liaison $\text{Csp}^3\text{-H}$ résident notamment dans le caractère inerte de la liaison carbone-hydrogène et le contrôle des sites d'activation sur des molécules élaborées.

Actuellement, il existe très peu de méthode d'activation de liaison $\text{Csp}^3\text{-H}$ et de fluoration d'autant plus en série azoté ; ceux à quoi cette étude s'est intéressé *via* l'utilisation du milieu superacide.

Cette étude repose sur l'utilisation de superélectrophiles arracheurs d'hydrures en milieu superacide pour fonctionnaliser des liaisons CH non activées de molécules organiques azotés générant des carbocations. Ces carbocations peuvent être piégés *via* divers nucléophiles conduisant à des réactions de fluoration, d'hydroxylation, d'amidation, de polyhalogénéation.

Key Words: Superacide, Superélectrophile, Fluoration, Activation électrophile C-H, Nucléophile, Polyhalogénéation.

Abstract

In medicinal Chemistry, the Fluorine-containing molecules are a high interest molecules are due to the unique chemical and physico-chemical properties of fluorine atom's. In addition, nitrogen heterocycles are ubiquitous structural features of many alkaloids natural products. Contents of the importance of organofluorine compounds, several teams are interesting to functionalize of $\text{Csp}^3\text{-H}$ bond have been greatly developed. The difficulties associated with the functionalization of $\text{Csp}^3\text{-H}$ bonds is based on the particular inert character of the carbon-hydrogen bond and on the control of activation sites of molecules.

When activation/functionalization procedures are now commonly used, few methods are currently available to selectively activate and fluorinate nitrogen containing molecules.

The strong acidity of the superacid HSbF_6 results in the formation of polyprotonated species, which can act as CH bond activators. In this context, our study is based on the use of polycationic superelectrophilic species in superacid, able to ionize unactivated CH bonds, allowing subsequent fluorination of polyfunctional nitrogen containing molecules and/or hydroxylation, amidation, polyhalogenation.

Key Words: Superacid, Superelectrophile, Fluorination, C-H electrophilic activation, Nucleophile, Polyhalogenation.